Studien zur Synthese der Cyclocitrinole mittels reduktiver Fragmentierung von Cyclopropan-Vorstufen

I n a u g u r a l – D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Sherif El Sheikh

aus Essen

Köln 2007

Berichterstatter: Prof. Dr. Hans-Günther Schmalz

Prof. Dr. Albrecht Berkessel

Tag der letzten mündlichen Prüfung: 7.7.2007

Kurzzusammenfassung

Sherif El Sheikh

Studien zur Synthese der Cyclocitrinole mittels reduktiver Fragmentierung von Cyclopropan-Vorstufen

Diese Arbeit beschreibt den ersten synthetischen Zugang zum Grundgerüst der Cyclocitrinole, einer steroidähnlichen Naturstoffklasse, die sich insbesondere durch ihre Bicyclo[4.4.1]undec-1-en-Substruktur auszeichnet.
Im ersten Teil der Arbeit wurden tricyclische Cyclopropyl-1,4-Dicarbonylverbindungen synthetisiert. Diese konnten durch Behandlung mit Samariumdiiodid unter Fragmentierung der endocyclischen Cyclopropanbindung in die entsprechenden bicyclischen Systeme überführt werden. Es wurde ein enantioselektiver Zugang zu den tricyclischen Fragmentierungsvorstufen entwickelt. Deren Einsatz in der Samarium(II)-vermittelten Fragmentierungsreaktion bewies die Stereospezifität der Fragmentierung.

Im zweiten Teil wurden die gewonnenen Erkenntnisse auf die Synthese steroidaler Substrate mit Bicyclo[4.4.1]undec-1-en-Substruktur angewendet. Es konnte unter Verwendung einer Homoallyl-Cyclopropyl-Umlagerung ein stereoselektiver Zugang zu einem 5,19-Cyclo-Steroid-1-en-3,6-dion entwickelt werden. Bei Behandlung mit Samariumdiiodid ging dieses in das entsprechende Bicyclo[4.4.1]undec-1-en-Derivat über.

Abstract

Sherif El Sheikh

Studies towards the synthesis of the cyclocitrinols *via* reductive fragmentation of cyclopropane precursors

This work describes the first synthetic entry to the core structure of the cyclocitrinols, a steroid-like class of natural products which contain a bicyclo[4.4.1]undec-1-ene substructure.
In the first part of this work, tricyclic cyclopropyl-1,4-dicarbonyl compounds were synthesized.

These underwent reductive fragmentation of the endocyclic cyclopropane bond to yield the corresponding bicyclic systems upon treatment with samarium diiodide. An enantioselective access to the tricyclic fragmentation precursors was elaborated. Their application in the samarium(II)-mediated fragmentation reaction proved the stereospecificity of the fragmentation.

In the second part, the elaborated methodology was applied to the synthesis of steroidal substrates with a bicyclo[4.4.1]undec-1-ene substructure. A stereoselective access to a 5,19-cyclo-steroid-1-en-3,6-dione utilizing a homoallyl- cyclopropyl-rearrangement was elaborated. Upon treatment with samarium diiodide, this compound was converted to the corresponding bicyclo[4.4.1]undec-1-ene derivative.

Inhaltsverzeichnis

VORWORT **2**

1 EINLEITUNG **4**

1.1 STEROIDE 6
1.1.1 Steroidbiosynthese *7*
1.1.2 Wichtige Steroidklassen *12*
1.2 DIE CYCLOCITRINOLE 16
1.3 BICYCLO[4.4.1]UNDECAN-DERIVATE 19
1.3.1 Naturstoffe *19*
1.3.2 Synthetische Derivate – Zugänge zu Bicyclo[4.4.1]undecanen *20*
1.4 SAMARIUM(II)-IODID IN DER ORGANISCHEN SYNTHESE 22
1.4.1 Allgemeines *22*
1.4.2 Reduktion organischer Verbindungen *22*
1.4.3 Kupplungsreaktionen *23*
1.4.4 Fragmentierungen *26*

2 AUFGABENSTELLUNG **28**

3. DURCHFÜHRUNG / ERGEBNISTEIL **31**

3.1 SYNTHESE DER MODELLSYSTEME 31
3.1.1 Tricyclo[4.4.1.0^{1,6}]-undecan-2,7-dion (96) *32*
3.1.2 Tricyclo[4.4.1.0^{1,6}]-undecan-2-ol-7-on (97a, X=OH) *44*
3.1.3 Tricyclo[4.4.1.0^{1,6}]-undec-2-en-4,7-dion (98) *46*
3.2 SYNTHESE DER REALSYSTEME 49
3.2.1 Dienon-Phenol-Route *50*
3.2.2 Homoallyl-Cyclopropyl-Route *52*

4. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK **75**

4.1 MODELLSYSTEMSTUDIEN 75
4.2 UNTERSUCHUNGEN IN DER STEROIDREIHE 77

5. EXPERIMENTELLER TEIL **83**

5.1 ALLGEMEINE EXPERIMENTELLE BEDINGUNGEN 83
5.2 VERSUCHSVORSCHRIFTEN 86
5.2.1 Versuche in der Modellsystemreihe *86*
5.2.2 Versuche in der Realsystemreihe *109*
5.2.2.1 Dienon-Phenol-Route 109
5.2.2.2 Homoallyl-Cyclopropyl-Route 119

6 ANHANG **159**

6.1 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 159
6.2 KRISTALLSTRUKTURDATEN 160

LITERATURVERZEICHNIS **174**

Vorwort

Die einzige Stelle einer Dissertation, an der dem Verfasser eine gewisse formale Freiheit zugebilligt wird, ist das Vorwort. Daher möchte ich mir erlauben, hier ein wenig vom etablierten Schema abzuweichen.

Die Motivation, das Chemiestudium nicht mit der Diplomarbeit zu beenden, sondern eine Dissertation anzufertigen, entspringt in den meisten Fällen primär der Erkenntnis, daß nur mit einem Doktortitel ein gewisses Maß an beruflicher Konkurrenzfähigkeit gegeben ist. Damit nimmt die Chemie eine Sonderstellung auch unter den Naturwissenschaften ein, in deren übrigen Teilgebieten die Anfertigung einer Dissertation von einem eher geringen Prozentsatz wirklich von ihrem Fach begeisterter Wissenschaftler angestrebt wird.

Es besteht daher im Laufe der Promotionszeit gelegentlich die Gefahr, daß der Doktorand vergißt, weshalb er sich ursprünglich für das Chemiestudium entschieden hat: aus Faszination.

Ich bin dem Betreuer dieser Dissertation, Prof. Dr. Hans-Günther Schmalz, sehr dankbar dafür, daß er es mir durch die Vergabe eines hochinteressanten Themas, seine stete Diskussions- und Hilfsbereitschaft und seinen fast väterlichen Zuspruch in schwierigen Zeiten ermöglicht hat, die Faszination für die Chemie im Zeitraum von Dezember 2003 bis Mai 2007, in dem die vorliegende Arbeit angefertigt wurde, nicht nur nicht zu verlieren, sondern noch zu steigern.

Die Liste von Menschen, die dazu beigetragen haben, daß diese Arbeit angefertigt werden konnte, ist zu lang, als daß ich alle Dankeswürdigen erwähnen könnte. Es fällt mir jedoch leicht, eine (umfangreiche) Auswahl zu treffen:

Ich möchte mich bei sämtlichen Mitgliedern des AK Schmalz für die großartige (Arbeits)Atmosphäre bedanken, die das Institut für Organische Chemie zu einem Ort macht, den man auch in der Freizeit gern besucht.

Die hervorragende Arbeit der Mitarbeiter des analytischen Bereichs (in alphabetischer Reihenfolge: Herr Andreas Adler, Frau K. König, Dr. J. Lex, Herr Michael Neihs, Dr. J.-M. Neudörfl, Dr. Mathias Schäfer, Dr. Nils Schlörer, Herr Christof Schmitz) hat ebenfalls einen entscheidenden Anteil am Gelingen dieser Arbeit gehabt.

Mein besonderer Dank gilt den Korrekturlesern dieser Arbeit, namentlich den Herren Dipl.-Chem. Nils Bongartz und Stefan Neufeind sowie Frau Dipl.-Chem. Nina Kausch.

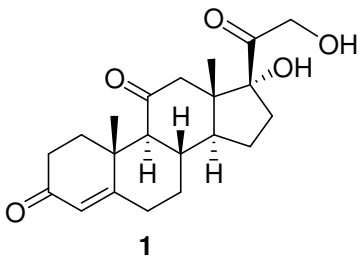
Bei Herrn Prof. Dr. Albrecht Berkessel bedanke ich mich für die bereitwillige Übernahme des Zweitgutachtens.

Meine Eltern haben mich während meines gesamten Studiums unterstützt – moralisch wie finanziell. Ich bin ihnen dafür zu tiefem Dank verpflichtet.

Zwei außergewöhnliche Persönlichkeiten, denen eine herausragende Bedeutung zukommt, die sich nicht auf den Rahmen meiner Promotion beschränkt, möchte ich besonders erwähnen: Frau Dipl.-Chem. Nina Kausch und Frau Aike Meier zu Greffen, die mir im Rahmen der Praktika, die sie unter meiner Anleitung durchgeführt haben, eine Hilfe waren, die weit über das hinausgeht, was ein Doktorand zu hoffen wagen darf. Beider Fleiß, Begeisterungsfähigkeit und Charakter waren die Grundlage vieler Erfolge, von denen ich in dieser Arbeit berichten darf.
Obwohl es kaum zwei unterschiedlichere Persönlichkeiten geben kann, sind mir beide echte Freunde geworden, die ich nie vergessen werde. Ich wünsche ihnen, daß sie ihre Freude an der Chemie niemals verlieren mögen.

1 Einleitung

Seit der Entdeckung der therapeutischen Wirksamkeit von Cortison (**1**)[1] und der Entwicklung einer großtechnischen Synthese[2] bei *Merck* sind inzwischen 57 Jahre vergangen.



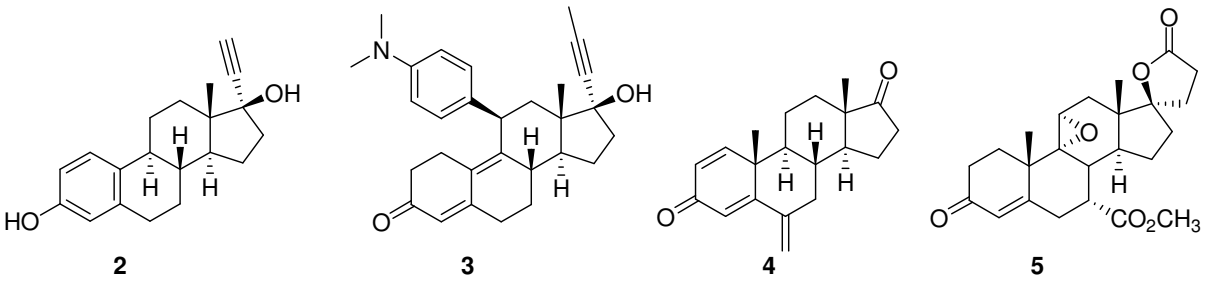
1

Abbildung 1. Cortison, das erste durch großtechnische Synthese produzierte Steroidhormon.

Bemerkenswerterweise ist auch nach mehr als einem halben Jahrhundert intensiver Forschung auf dem Gebiet dieser faszinierenden Naturstoffklasse das wissenschaftliche Interesse an Steroiden ungebrochen.[i] Die Zahl der Veröffentlichungen auf dem Gebiet der Steroidchemie ist unüberschaubar (eine SciFinder-Suche nach „Steroid" ergibt 381482 Einträge); einen vollständigen Überblick zu bieten, ist mittlerweile aufgrund der überwältigenden Informationsfülle unmöglich geworden. An dieser Stelle sei jedoch auf die hervorragenden Monographien von *Fieser* und *Fieser*[2] sowie von *Shoppee* [3] verwiesen, die einen faszinierenden Einblick in die frühen Jahre der ernsthaften Beschäftigung mit der Steroidsynthese geben.

Keine andere Naturstoffklasse weist eine ähnliche große Bandbreite an biologischen Wirkungen auf. Als wichtige Beispiele seien genannt: Das kontrazeptiv wirksame Ethinylöstradiol (**2**)[4], eines der ersten synthetischen Steroide mit ausgeprägter biologischer Wirkung; das zur Abtreibung verwendete Antiprogestin Mifepriston (**3**)[5] sowie aus neuester Zeit der zur Therapie östrogenabhängiger Brusttumoren verwendete Aromatasehemmer Exemestan (**4**) [6] und der bei linksventrikulärer Herzinsuffizienz verwendete Aldosteronantagonist Eplerenon (**5**).[7] Die Beispiele **3**-**5** demonstrieren die unverminderte Aktualität und Bedeutung der Steroidforschung, welche aufgrund ihrer negativen Assoziation mit der Dopingproblematik zumindest in der öffentlichen Meinung nicht die hervorragende Bedeutung hat, die ihr aus wissenschaftlicher Sicht zweifelsfrei zukommt.

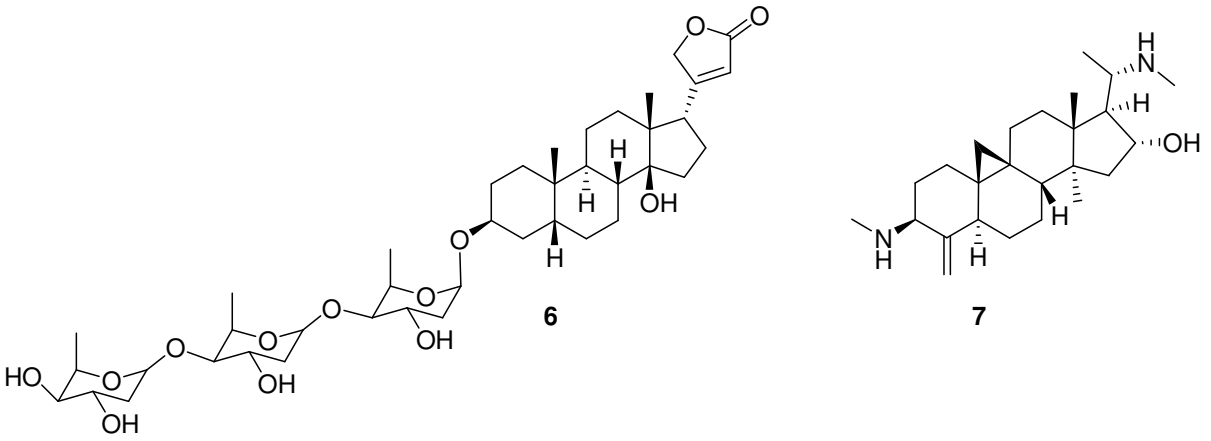
[i] Die Anfänge der Steroidforschung gehen bis in das frühe 19. Jahrhundert zurück, als Michel Eugene Chevreul das Cholesterin entdeckte (1812), jedoch dauerte es bis 1937, ehe die Struktur der wichtigsten Vertreter der Steroide bekannt war, und sogar bis 1949, bis die Stereostruktur des Cholesterins mit Ausnahme der absoluten Konfiguration vollständig aufgeklärt war. Die Entdeckung des therapeutischen Potentials von Cortison stellt bezüglich der Steroidforschung und –Synthese einen Meilenstein dar.



2 **3** **4** **5**

Abbildung 2. Die synthetischen bioaktiven Steroide 17α-Ethinylöstradiol (**2**), Mifepriston (**3**), Exemestan (**4**) und Eplerenon (**5**).

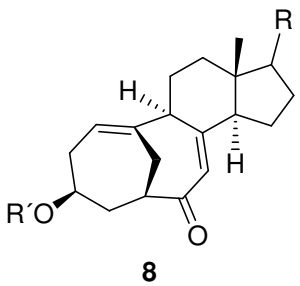
Zahlreiche natürlich vorkommende Steroide sind ebenfalls hoch bioaktiv; insbesondere trifft dies auf Steroide pflanzlichen Ursprungs zu, z.B. auf die herzaktiven Digitalisglykoside wie das Digitoxin (**6**) oder das im Buchsbaum vorkommende hochgiftige Cyclobuxin D (**7**).



6 **7**

Abbildung 3. Digitoxin (**6**) und Cyclobuxin D (**7**).

Zu den Steroidderivaten natürlichen Ursprungs gehören auch die Cyclocitrinole mit der allgemeinen Struktur **8**.[8] Sie haben sich in ersten biologischen Tests als schwach antibakteriell wirksam erwiesen, sind aber weniger aufgrund ihres biologischen Potentials als vielmehr wegen ihrer höchst ungewöhnlichen Struktur interessante Synthesetargets.



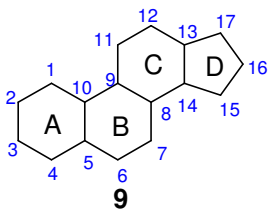
8

Abbildung 4. Die allgemeine Struktur der Cyclocitrinole.

Die Synthese der Cyclocitrinole stellt die Hauptaufgabe der vorliegenden Dissertation dar, daher werden sie in einem eigenen Kapitel (1.3) ausführlich beschrieben. Im folgenden soll zunächst ein allgemeiner Überblick über die für die vorliegende Dissertation wichtigen Themengebiete gegeben werden.

1.1 Steroide

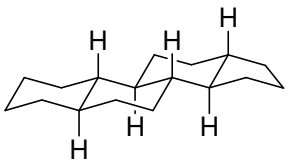
Als Steroide bezeichnet man eine Naturstoffklasse, deren Vertreter sich vom Cyclopentanoperhydrophenanthren („Steran“, **9**) ableiten. Historisch geht der Name auf die Tatsache zurück, daß man aus Tieren und Pflanzen sekundäre Alkohole isoliert hat, die zum Unterschied von gewöhnlichen Alkoholen kristallin und relativ hochschmelzend waren und deswegen unter dem Namen „Sterine“ (griech. στερεοσ = fest) zusammengefaßt wurden.



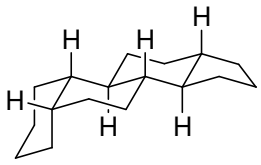
9

Abbildung 5. Steran. Die vier Ringe des tetracyclischen Systems werden wie abgebildet mit den Buchstaben A-D bezeichnet.

Allen natürlich vorkommenden Steroiden ist eine *trans*-Verknüpfung der Ringe B+C sowie C+D gemein, A- und B-Ring können *cis*- (5α-Gonan **10**) oder *trans*-verknüpft (5β-Gonan **11**) sein:



10



11

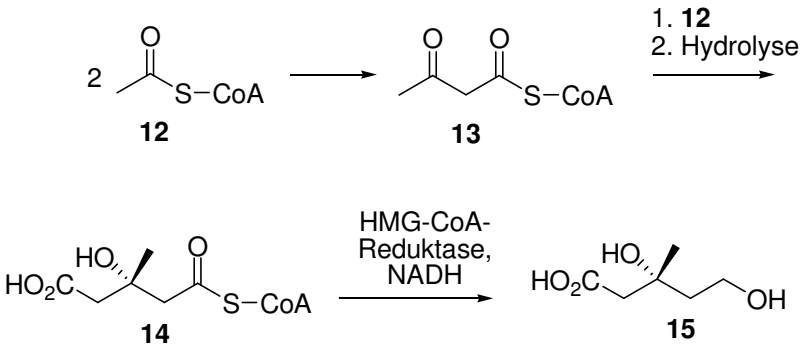
Abbildung 6. 5α-Gonan (**10**) und 5β-Gonan (**11**).

Die Bezeichnungen „α“ und „β“ sind historischen Ursprungs und beziehen sich auf die Lage von Substituenten. Sie werden als α-ständig bezeichnet, wenn sie in der in Abbildung 6 gezeigten Darstellung unterhalb der Molekülebene liegen, im umgekehrten Fall werden sie als β-ständig bezeichnet. Steroide leiten sich biogenetisch von den Triterpenen ab, d.h., sie gehören zu den Acetoiden, also zu denjenigen Substanzen, deren biosynthetische

Ausgangsverbindung die Essigsäure bzw. Acetyl-CoA ist. Im folgenden soll der Biosyntheseweg der Steroide dargestellt werden.

1.1.1 Steroidbiosynthese

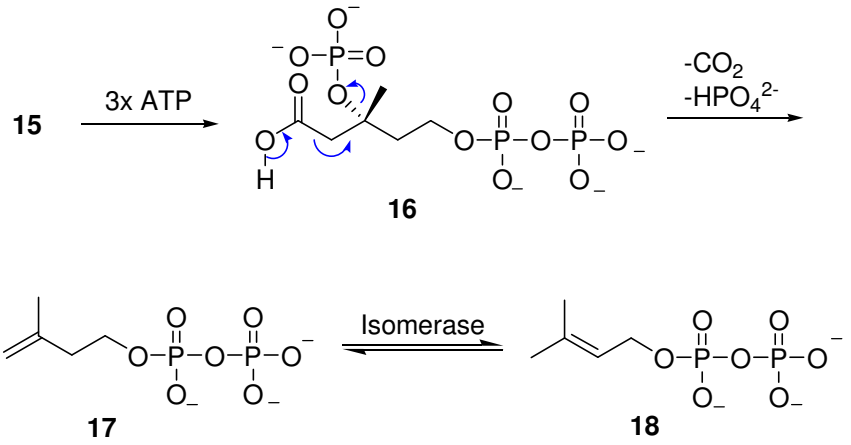
Wie bereits erwähnt, ist die Ausgangsverbindung für die Biosynthese der Steroide Acetyl-CoA. Nach Dimerisierung zweier Acetyl-CoA-Einheiten (**12**) zu Acetoacetyl-CoA (**13**) erfolgt durch Angriff einer weiteren Acetyl-CoA-Einheit und anschließender selektiver Hydrolyse einer der beiden Thioester die Bildung von (*S*)-3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA, **14**). Dieses wird von NADH unter Katalyse durch HMG-CoA-Reduktase zu (*R*)-Mevalonsäure (**15**) reduziert:[ii]



Schema 1. Biosynthese von Mevalonsäure (**15**) aus Acetyl-CoA.

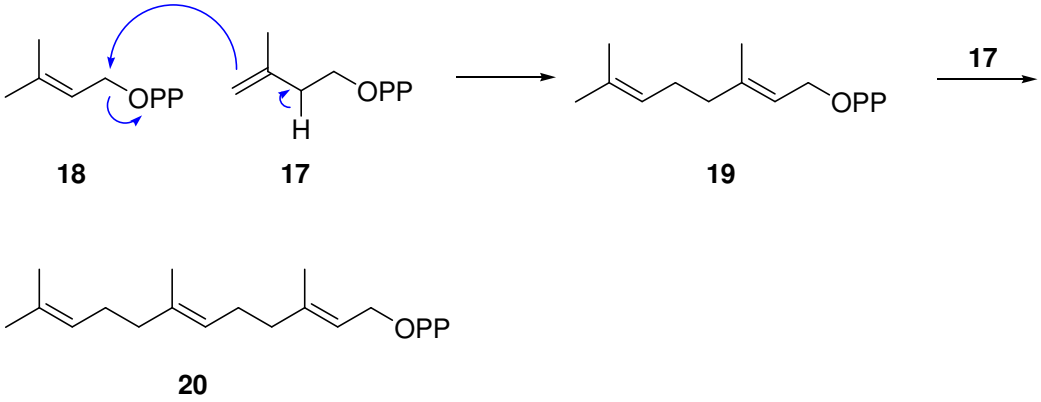
Die Mevalonsäure (**15**) bildet nun den Ausgangspunkt für die Biosynthese sämtlicher terpenoider Naturstoffe: Nach ATP-vermittelter Aktivierung der Mevalonsäure (Bildung von 3-Phospho-5-pyrophosphomevalonsäure **16**) wird durch Decarboxylierung und Abspaltung von Hydrogenphosphat das Isopentenylpyrophosphat **17** gebildet, welches Isomerase-katalysiert im Gleichgewicht mit Dimethylallylpyrophosphat **18** steht.

[ii] Ein Großteil der Nebenwirkungen der Statine (cholesterinsenkende Medikamente) ist auf die Tatsache zurückzuführen, daß es sich bei ihnen um HMG-CoA-Reduktasehemmer handelt. Sie hemmen somit die Steroidbiosynthese auf einer sehr frühen Stufe und senken daher den Plasmaspiegel sämtlicher Steroidhormone, nicht nur den des Cholesterins.



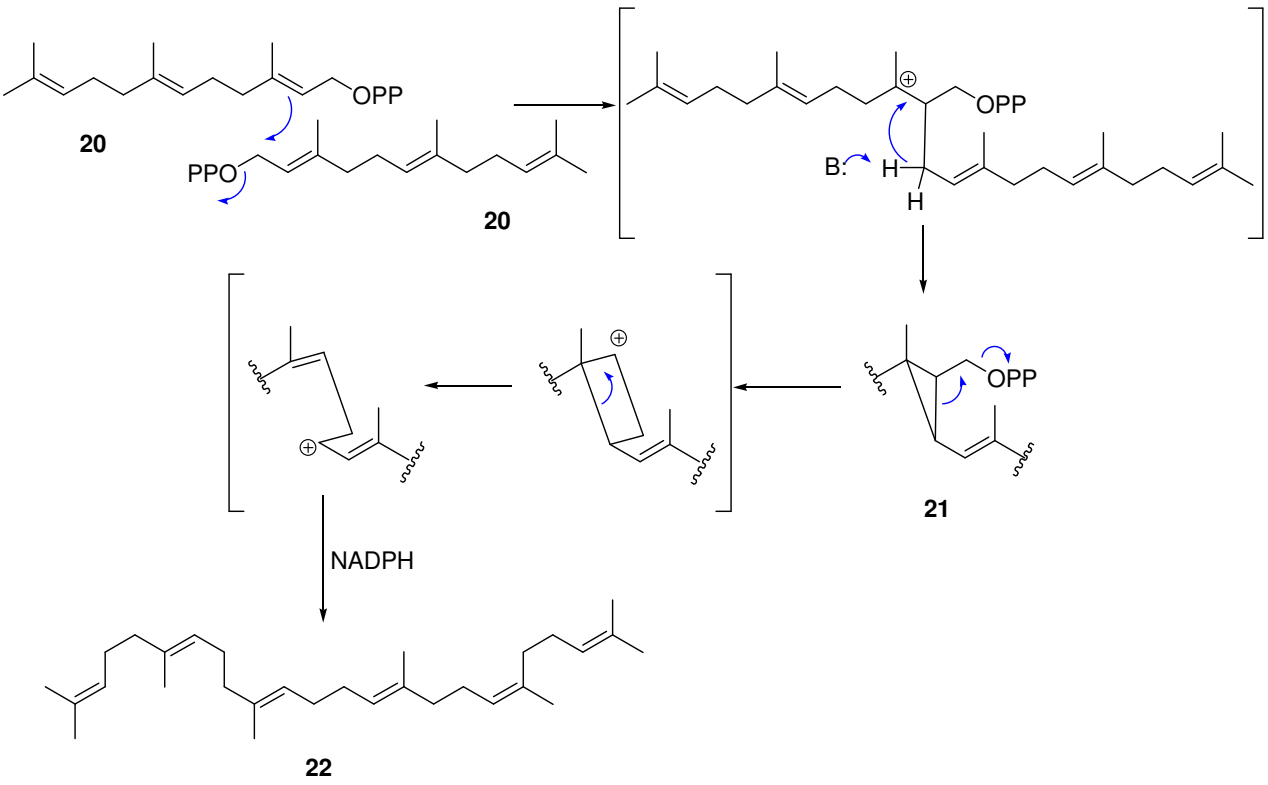
Schema 2. Biosynthese von Isopentenylpyrophosphat (**17**) und Dimethylallylpyrophosphat (**18**) aus Mevalonsäure (**15**).

Im nächsten Schritt reagiert Dimethylallylpyrophosphat (**18**) als Elektrophil mit Isopentenylpyrophosphat (**17**) als Nucleophil unter Bildung von Geranylpyrophosphat (**19**), welches wiederum mit Isopentenylpyrophosphat (**17**) zum *trans-trans*-Farnesylpyrophosphat (**20**) homologisiert wird:



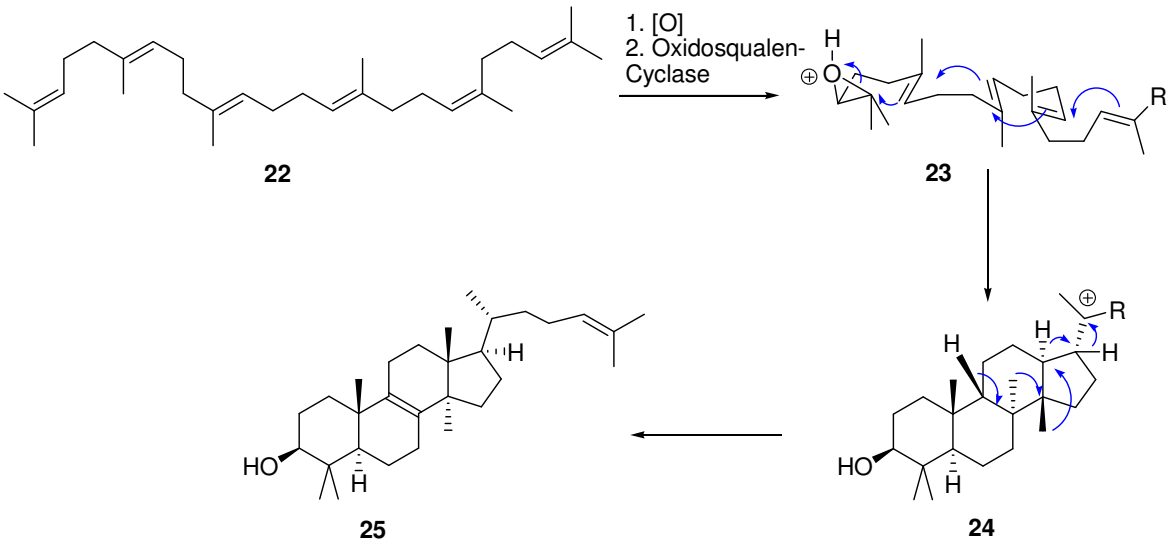
Schema 3. Biosynthese von Farnesylpyrophosphat (**20**).

Der entscheidende Schritt für die Steroidbiosynthese ist nun die Dimerisierung zweier Farnesylpyrophosphat-Moleküle zum Squalen (**22**), welche über einen komplexen Mechanismus verläuft (Schema 4).



Schema 4. Dimerisierung von Farnesylpyrophosphat (**20**) zu Squalen (**22**).

Aus Squalen werden nun die Steroidvorstufen durch eine Cyclisierungsreaktion gebildet. In Eukaryoten wird hierfür das Squalen (**22**) zunächst zum (3*S*)-2,3-Squalenepoxid **23** oxidiert. Dieses wird von einem Enzym, der Oxidosqualen-Cyclase, in eine Form gefaltet, die nach Protonierung des Epoxids **23** über die in Schema 5 dargestellte Sessel-Boot-Sessel-Boot-Konformation zum Protosterol-Kation **24** führt. Aus diesem entsteht durch eine Kaskade von 1,2-Hydrid- bzw. 1,2-Methylshifts das Lanosterin (**25**).



Schema 5. Biosynthese von Lanosterin (**25**) aus Squalen (**22**).

Es ist eine bemerkenswerte Tatsache, daß der Biosyntheseweg von Lanosterin (**25**) bereits 1959 vollständig aufgeklärt war,[9] es jedoch bis Ende 2004 dauerte, bis es gelang, die Oxidosqualen-Cyclase mit ihrem Produkt zu kristallisieren und den exakten Mechanismus der Cyclisierungsreaktion aufzuklären (Abbildung 7).[10]

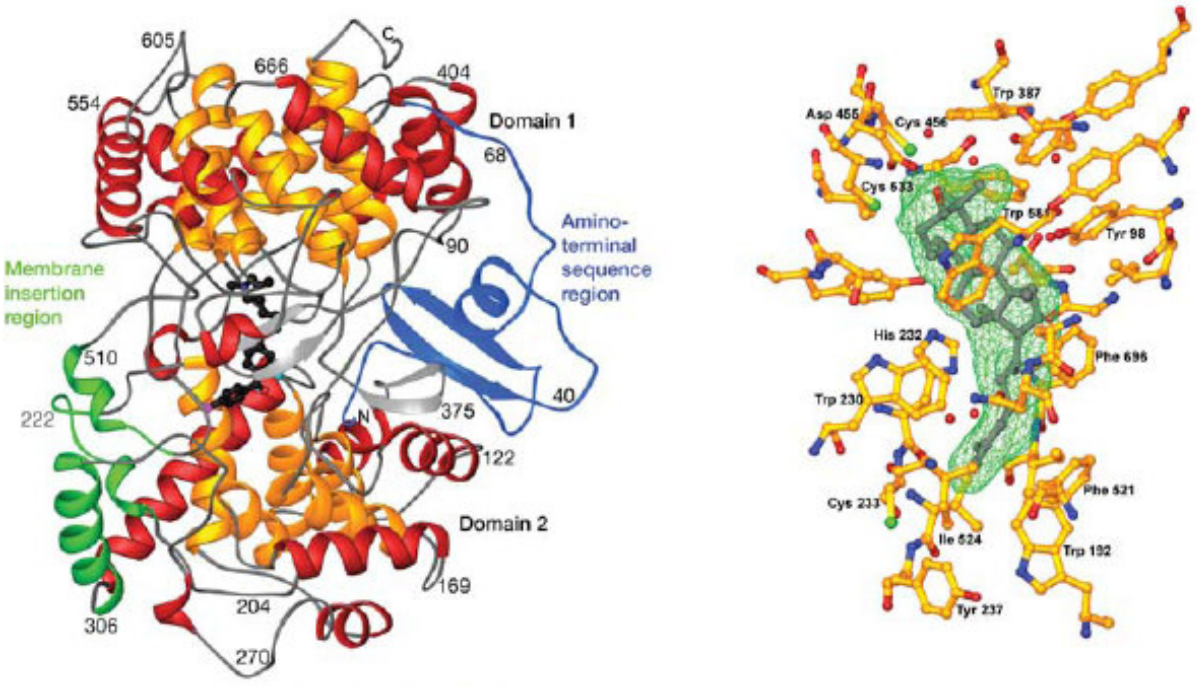
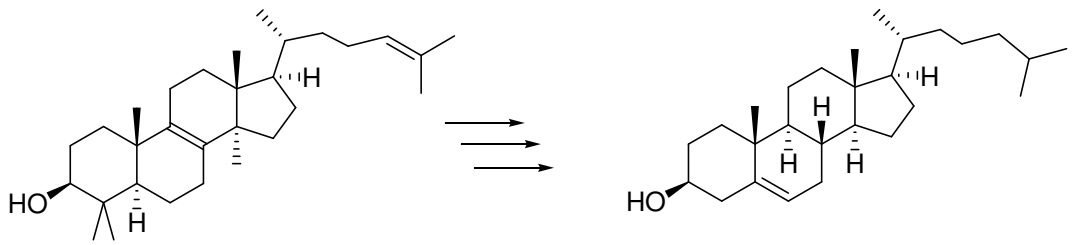


Abbildung 7. Die Struktur der humanen Oxidosqualencyclase. Links: Darstellung des gesamten Enzyms als Komplex mit einem Inhibitor (schwarz). Rechts: Darstellung des aktiven Zentrums als Komplex mit dem Cyclisierungsprodukt Lanosterin.[10]

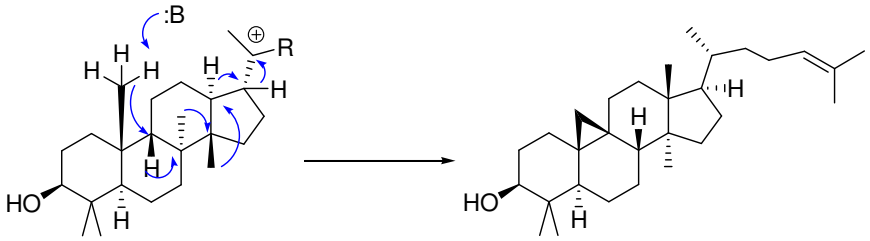
Lanosterin (**25**) wird im Körper in einem 19-stufigen Prozeß,[11] der oxidative Demethylierung und Hydrierung beinhaltet, in Cholesterin (**26**) umgewandelt (Schema 6). Cholesterin ist dasjenige Steroid, welches im menschlichen und tierischen Organismus in der größten Menge vorkommt; der Körper eines 80 kg schweren Menschen enthält insgesamt ca. 240 g Cholesterin.[2] Sämtliche Steroidhormone, die im menschlichen und tierischen Organismus vorkommen, leiten sich biogenetisch vom Cholesterin ab.



25 **26**

Schema 6. Enzymatische Umwandlung von Lanosterin (**25**) in Cholesterin (**26**).

In Pflanzen schlägt die Steroidbiosynthese nach der Squalenoxid-Cyclisierung jedoch einen anderen Weg ein, welcher in Schema 7 skizziert ist und zu einem cyclopropanierten Produkt, dem Cycloartenol (**27**) führt.[12]



24 **27**

Schema 7. Biosynthese von Cycloartenol (**27**) aus Lanosterin (**24**) in Pflanzen.

Ein Vertreter dieser Steroide mit ungewöhnlicher Struktur ist bereits erwähnt worden: Das Cyclobuxin D (**7**) (Abbildung 3). Insbesondere aus pflanzlichem Material kann man häufig Steroide, die einen Cyclopropanring als Strukturelement beinhalten, isolieren.

1.1.2 Wichtige Steroidklassen

Während Cholesterin (**26**) selbst keine physiologische Aktivität besitzt,[iii] sind zahlreiche von ihm abgeleitete Steroide biologisch hochaktiv. Im folgenden soll ein knapper Überblick über einige Klassen von Steroidhormonen gegeben werden, deren Biosyntheseweg im Rahmen dieser Arbeit von Bedeutung ist.

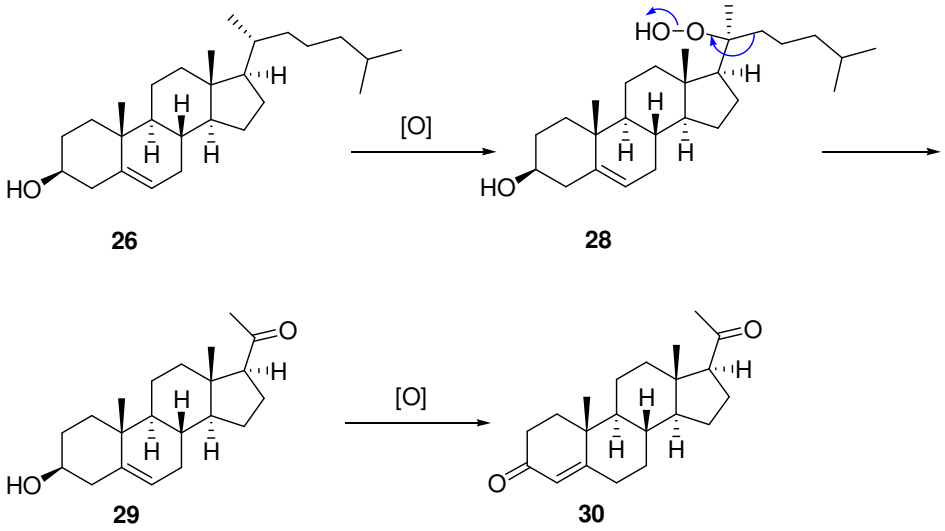
1.1.2.1 Gestagene

Das nächste wichtige Intermediat nach Cholesterin (**26**) in der Biosynthese der Steroidhormone ist das Progesteron (**30**), ein weibliches Sexualhormon aus der Gruppe der sogenannten Gestagene (Gelbkörperhormone). Es wird vor allem in der Schwangerschaft in großen Mengen produziert und erfüllt folgende Funktionen:

- Es hemmt die Ovulation.
- Es hält den für die Entwicklung des Embryos notwendigen Zustand des Uterus aufrecht.
- Es setzt die Bewegungsfähigkeit des Uterus herab.
- Es fördert die Entwicklung der Brustdrüsen.[2]

Progesteron (**30**) hat jedoch auch beim Mann, der es in der Nebennierenrinde produziert, als Ausgangsmaterial für die Biosynthese der männlichen Sexualhormone, große Bedeutung. Biogenetisch entsteht es über Pregnenolon (**29**) als Intermediat aus dem 20-Hydroperoxid (**28**) des Cholesterins (**26**) (Schema 8).[13]

[iii] Cholesterin ist an der Resorption von Fettsäuren aus dem Darm beteiligt und ist ein wichtiger Bestandteil der Zellmembranen, übt jedoch keinerlei hormonelle Wirkung aus.



Schema 8. Biosynthese von Progesteron (**30**) aus Cholesterin (**26**) durch oxidativen Abbau der Seitenkette.

1.1.2.2 Androgene

Androstan (**31**) stellt das Grundgerüst der Androgene, also der männlichen Sexualhormone, dar. Ihre Funktionen umfassen folgende Punkte:

- Förderung des Wachstums der männlichen Geschlechtsorgane
- Kontrolle der Sekretion der Anhangsdrüsen des männlichen Genitaltraktes
- Beeinflussung der Lebensdauer und Beweglichkeit der Spermien
- Förderung der Entwicklung der sekundären männlichen Geschlechtsmerkmale.[2]

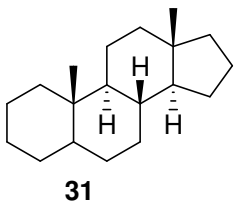
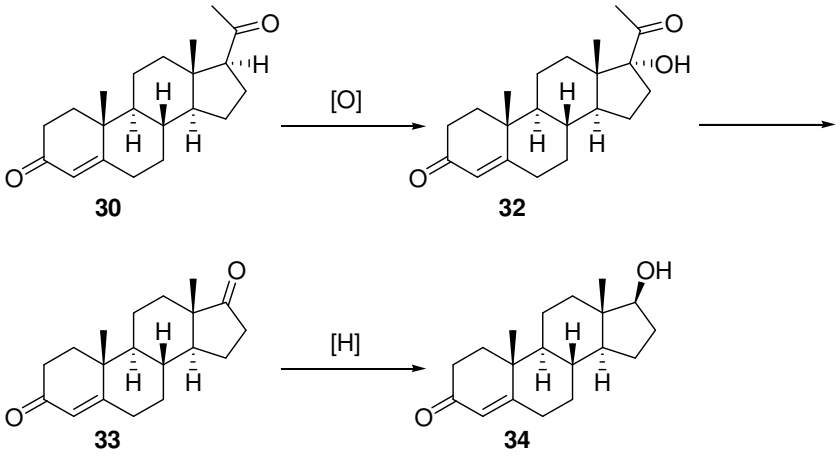


Abbildung 8. Androstan, der Grundkörper der männlichen Sexualhormone.

Der wichtigste Vertreter der männlichen Sexualhormone ist das Testosteron (**34**). Es wird biosynthetisch aus Progesteron (**30**) durch Hydroxylierung an C-17, Abspaltung der Seitenkette und enzymatische Reduktion der Carbonylgruppe an C-17 erzeugt (Schema 9).[14]



Schema 9. Biosynthese von Testosteron (**34**) aus Progesteron (**30**).

1.1.2.3 Östrogene

Die Östrogene sind die primären weiblichen Geschlechtshormone; sie leiten sich vom Estran (**35**) ab, welchem im Gegensatz zum Androstan (**31**) die angulare Methylgruppe an C-10 fehlt (19-Nor-Steroide).

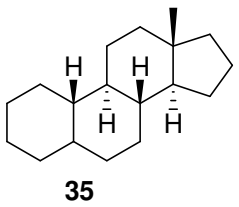
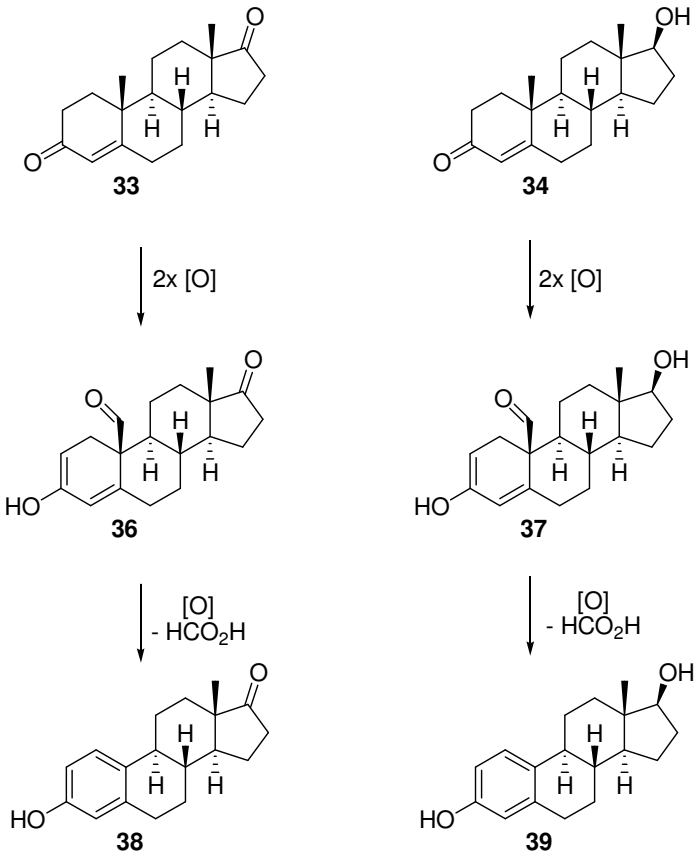


Abbildung 9. Estran, der Grundkörper der weiblichen Sexualhormone.

Ihre Hauptwirkungen umfassen

- Förderung des Wachstums von Endometrium und Uterus
- Förderung der Entwicklung der sekundären weiblichen Geschlechtsmerkmale.

Die Östrogene mit ihren Hauptvertretern Östron (**38)** und Östradiol (**39**) leiten sich biogenetisch vom Androstendion (**33**) bzw. Testosteron (**34**) ab. Das Enzym Aromatase, ein Enzym der Cytochrom-P450-Familie, bewirkt über einen zweistufigen Mechanismus eine Oxidation der angularen Methylgruppe an C-10 zur Formylgruppe. In einem letzten Oxidationsschritt wird durch Abspaltung von Ameisensäure der Ring A aromatisiert, was im Falle von Androstendion (**33**) als Substrat zu Östron (**38**), im Falle von Testosteron als Substrat zum Östradiol (**39**) führt (Schema 10).[15]



Schema 10. Biosynthese der Östrogene durch Oxidation der Androgene.

1.1.2.4 Corticoide

Die letzte Steroidhormonklasse, die im Rahmen dieser Arbeit besprochen werden soll, ist die der Corticoide, also der Hormone der Nebennierenrinde (Cortex). Man unterscheidet zwischen Mineralcorticoiden, die für die Regulation des Mineralstoffwechsels und Wasserhaushalts verantwortlich sind und den Glucocorticoiden, welche neben Insulin und Glucagon den Zuckerspiegel regulieren. Ein wichtiger Vertreter der Mineralcorticoide ist das Aldosteron (**40**), zu den Glucocorticoiden zählen das Cortisol (**41**) und das Cortison (**1**) (Abbildung 10). Die Glucocorticoide zeichnen sich durch ausgeprägte entzündungshemmende, antiallergische, antirheumatische und immunsuppressive Wirkungen aus und sind darum von herausragender pharmakologischer Bedeutung.

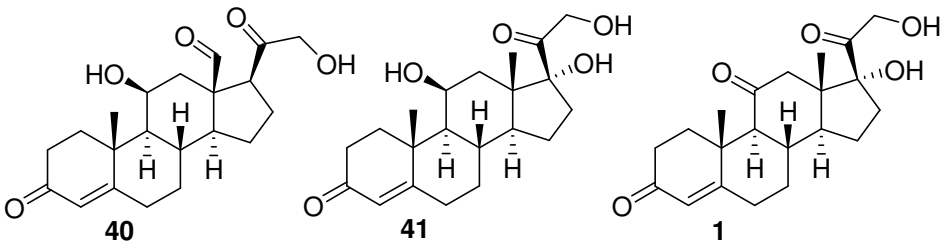
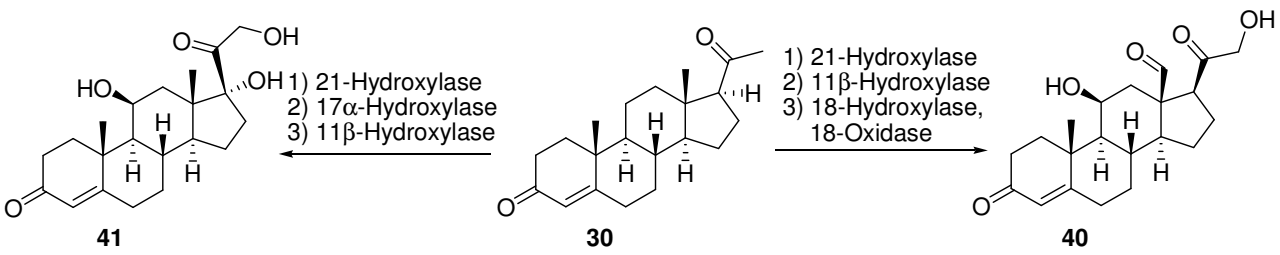


Abbildung 10. Wichtige Vertreter der Corticoide.

Sowohl die Mineral- als auch die Glucocorticoide leiten sich biosynthetisch vom Progesteron (**30**) ab; sie werden von spezifischen Hydroxylasen und Oxidasen an den entsprechenden Positionen oxyfunktionalisiert (Schema 11).



Schema 11. Biosynthese der Corticoide aus Progesteron (**30**).

Die in den Kapiteln 1.1.1 und 1.1.2 zur Biosynthese gemachten Ausführungen verdeutlichen eindrucksvoll die Fähigkeit der Natur, mittels Enzymen Funktionalisierungen von Substraten an Positionen durchzuführen, die einer klassischen chemischen Synthese aufgrund mangelnder Reaktivität bzw. Selektivität schwer zugänglich sind. Dies spielt insbesondere auch in bezug auf die Biosynthese der Cyclocitrinole, die im nachfolgenden Kapitel besprochen werden, eine wichtige Rolle.

1.2 Die Cyclocitrinole

Die Grundstruktur der Cyclocitrinole ist bereits in Abbildung 4 dargestellt worden. Es handelt sich um eine Naturstoffklasse mit bisher vier Vertretern, dem Cyclocitrinol (**42**), dem Isocyclocitrinol (**43a**), dem Acetylisocyclocitrinol (**43b**) und dem Neocyclocitrinol (**44**) (Abbildung 11).

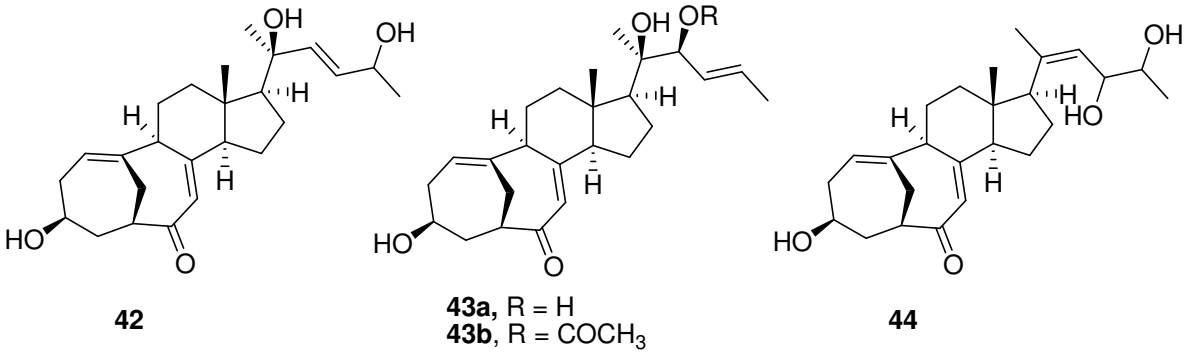


Abbildung 11. Die Cyclocitrinole.

Während die Verbindungen **42**, **43a** und **43b** aus Salzwasserkulturen eines Pilzes vom *Penicillium citrinum* – Typ, der auf einem Meeresschwamm der *Axinellida* – Familie wächst, isoliert wurden, [8] findet sich das Neocyclocitrinol (**44**) als Metabolit der Pilzart *Penicillium janthinellum*, welche auf den Früchten von *Melia azedarach* (Paternosterbaum) wächst.[16] Cyclocitrinol (**42**) war bereits früher aus einem terrestrischen *Penicillium citrinum* isoliert worden, ihm wurde jedoch fälschlicherweise die Struktur **45** (Abbildung 12) zugeordnet.[17]

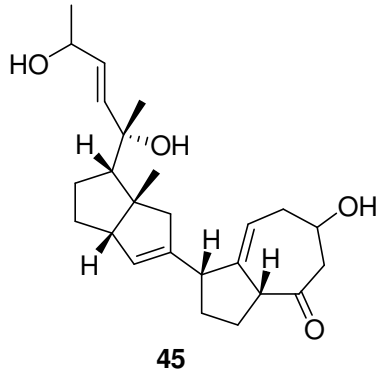
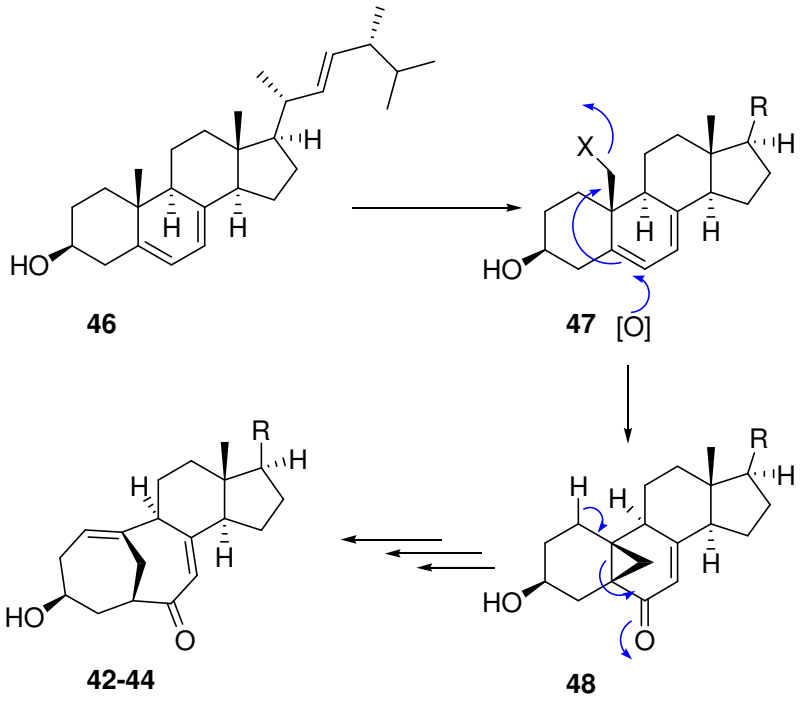


Abbildung 12. Irrtümlich zunächst angenommene Struktur von Cyclocitrinol (**42**).[17]

Anhand der Ausführungen in Kapitel 1.1 wird deutlich, daß es sich bei den Cyclocitrinolen nicht im eigentlichen Sinne um Steroide handelt, da das für Steroide typische Sterangerüst (**9**, Abbildung 5) hier in modifizierter Form vorliegt – das Decalin-A/B-Ringsystem des Sterans ist durch ein Bicyclo[4.4.1]undecan ersetzt. Es ist jedoch offensichtlich, daß sich die Cyclocitrinole biogenetisch von den Steroiden und somit von Produkten der Squalenoxid-Cyclisierung ableiten müssen. Der Biosyntheseweg ist bisher nicht aufgeklärt worden, jedoch ist ein möglicher Weg ausgehend von Ergosterin (**46**) vorgeschlagen worden (Schema 12):[16]



Schema 12. Vorgeschlagener Biosyntheseweg der Cyclocitrinole aus Ergosterin (**46**).[16]

Wie bereits in Kap. 1.1.2.3 bei der Synthese der Östrogene erläutert, ist eine Oxyfunktionalisierung der angularen Methylgruppe an C-10 enzymatisch leicht möglich, so daß hier eine Abgangsgruppe eingeführt werden kann (Verbindung **47**). Der Angriff eines Sauerstoff-Nucleophils unter Ausnutzung des Nachbargruppeneffekts der Δ^5-Doppelbindung könnte dann leicht zur 5,19-Cyclo-Verbindung **48** führen. Für die Umwandlung in das Bicyclo[4.4.1]undecan-System wird nun eine enzymkatalysierte Deprotonierung an C-1 angenommen, wodurch unter Beteiligung der Carbonylgruppe an C-6 die Fragmentierung ermöglicht wird. Während für die zu Systemen des Typs **47** und **48** führenden Enzymreaktionen prinzipiell synthetische Entsprechungen existieren (siehe Kap. 3.1.3 und 3.2.2), erscheint es sehr unwahrscheinlich, daß sich eine Deprotonierung an C-1 in Gegenwart der aciden Protonen an C-9 und C-13 in **48** synthetisch bewerkstelligen ließe. Für enzymkatalysierte Reaktionen gelten die bei der klassischen chemischen Synthese zu beachtenden Einschränkungen nicht,[iv] dennoch muß darauf hingewiesen werden, daß der postulierte Biosyntheseweg nicht der einzig denkbare ist. Weitere Möglichkeiten werden in Kap. 2 vorgestellt.

[iv] Eine ausführliche Erläuterung der Unterschiede zwischen einfachen organischen Reaktionen und enzymkatalysierten Reaktionen findet sich in: R. Breslow, "Biomimetic Control of Chemical Selectivity", *Acc. Chem. Res*. **1980**, *13*, 170.

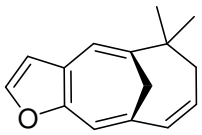
Bei den Cyclocitrinolen handelt es sich insbesondere wegen ihrer in Naturstoffen äußerst selten vorkommenden Bicyclo[4.4.1]undecan-Substruktur um außergewöhnliche Verbindungen, deren chemische Synthese zum einen wertvolle Beiträge zur Aufklärung des Biosynthesewegs liefern kann, zum anderen aber auch die Bereitstellung größerer Mengen der Zielstrukturen und ihrer Syntheseintermediate zum Zwecke der Untersuchung ihres biologischen Potentials ermöglichen würde.

Im folgenden soll ein Überblick über natürliche und synthetische Bicyclo[4.4.1]undecan-Derivate gegeben werden.

1.3 Bicyclo[4.4.1]undecan-Derivate

1.3.1 Naturstoffe

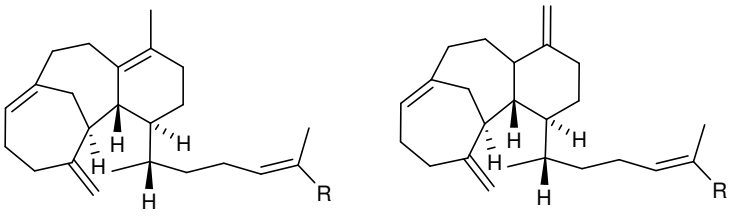
Wie bereits unter 1.3 erwähnt, existiert nur eine äußerst geringe Zahl an Naturstoffen mit einer Bicyclo[4.4.1]undecan-Substruktur. Das bekannteste Beispiel ist das Spiniferin-1 (**49**). Es handelt sich hierbei um einen marinen Naturstoff, der aus einem Schwamm der Art *Pleraplysilla spinifera* aus der Bucht von Neapel isoliert wurde (Abbildung 13).[18]



49

Abbildung 13. Spiniferin-1.

Abgesehen vom Spiniferin-1 (**49**) ist nur eine einzige weitere Naturstoffklasse mit Bicyclo[4.4.1]undecan-Substruktur beschrieben worden: die aus Insekten der Klasse *Ceroplastes Coccidae* (eine Schildlaus-Art) isolierten Sesterterpene Cerorubenol-I und –II (**50** und **51**) sowie die Cerorubensäuren I und II (**52** und **53**, Abbildung 14).

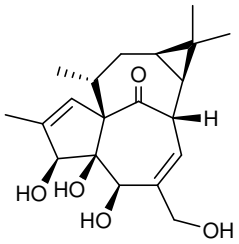


50 (R = CH_2OH)
52 (R = CO_2H)

51 (R = CH_2OH)
53 (R = CO_2H)

Abbildung 14. Die Cerorubenole und Cerorubensäuren.

Zwar taucht das Bicyclo[4.4.1]undecan als Substruktur in einigen wenigen anderen komplexeren polycylischen Naturstoffen wie dem Ingenol (**54**) auf, jedoch ist hier die C-1-Brücke funktionalisiert, was sowohl synthetisch als auch biosynthetisch andere Zugänge erlaubt.[19]

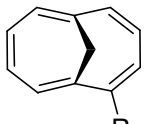


54

Abbildung 15. Ingenol.

1.3.2 Synthetische Derivate – Zugänge zu Bicyclo[4.4.1]undecanen

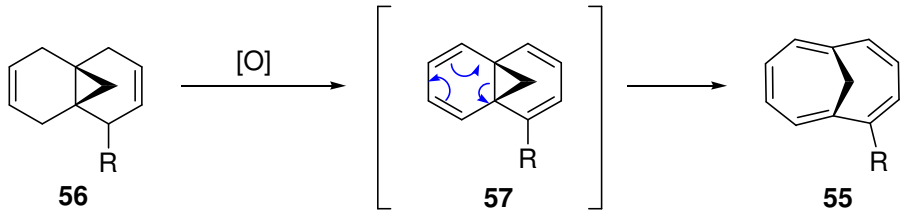
Das mit Abstand bekannteste Beispiel einer synthetischen Verbindung mit Bicyclo[4.4.1]undecan-Struktur ist E. Vogels 1,6-Methano[10]annulen (**55**, R = H).[20]



55

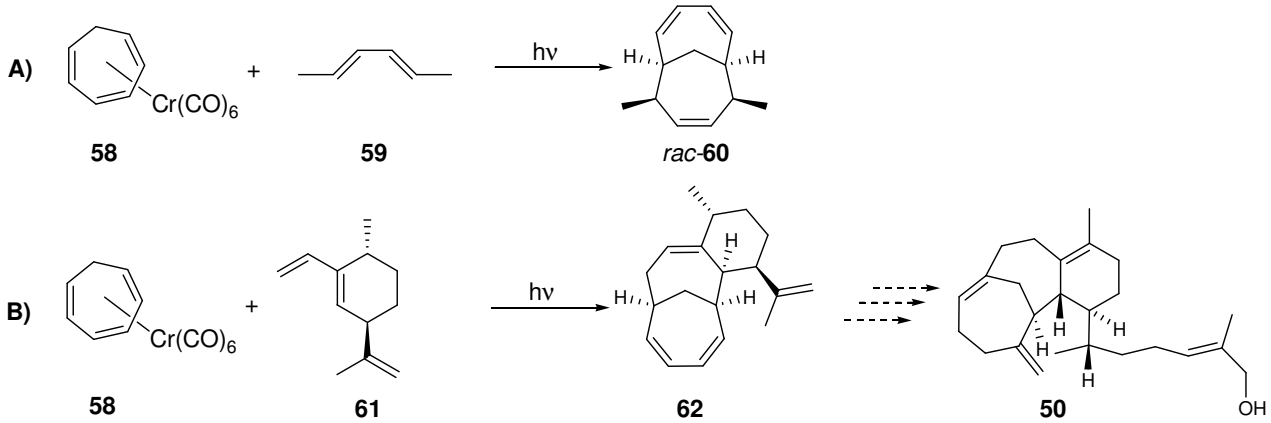
Abbildung 16. 1,6-Methano[10]annulen.

Es ist erwähnenswert, daß bereits 1971 experimentell bewiesen werden konnte, daß unsymmetrisch substituierte Bicyclo[4.4.1]undecane, bei denen beide Brückenkopfatome sp^2-hybridisiert sind (z.B. **55**, R ≠ H), konfigurationsstabile planar-chirale Moleküle sind.[21]
Zur Synthese der 1,6-Methano[10]annulene macht man sich die Norcaradien-Cycloheptatrien-Umlagerung (Schema 13), also eine 6π-elektrocyclische Ringöffnung, zunutze.[22] Dies ist der am häufigsten genutzte Zugang zu Bicyclo[4.4.1]undecan-Derivaten, jedoch kann er nicht ohne weiteres auf die Synthese von Systemen mit einem höheren Substitutions- oder Sättigungsgrad angewendet werden. Insbesondere sind die Reaktionsbedingungen zur Erzeugung der benötigten Norcaradien-Vorstufen vom Typ **57** (DDQ oder Bromierung/Dehydrobromierung)[20,23] mit zahlreichen empfindlichen funktionellen Gruppen inkompatibel.



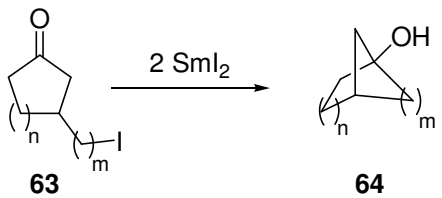
Schema 13. Norcaradien-Cycloheptatrien-Umlagerung zum Aufbau von Bicyclo[4.4.1]undecanen.

Ein weiterer, erst vor 14 Jahren entwickelter Zugang besteht in der Cr(0)-vermittelten [6+4]π-Cycloaddition von Cycloheptatrienen mit Butadienen, z.B. vom Typ **59** (Schema 14, **A**).[24] Diese Reaktion hat sich insbesondere auch bei Studien zur Totalsynthese von Cerorubenol-I (**50**) als nützlich erwiesen (Schema 14, **B**).[25]



Schema 14. Cr(0)-vermittelte [6+4]π-Cycloaddition zum Aufbau von Bicyclo[4.4.1]undecanen.

Molander et al.[26] schildern eine generelle Methode zur Synthese von Bicyclo[m.n.1]alkan-1-olen, welche auf einer Samarium(II)-iodid-vermittelten intramolekularen Barbier-Reaktion[27] basiert (Schema 15).



Schema 15. Synthese von Bicyclo[m.n.1]alkan-1-olen durch SmI_2-vermittelte intramolekulare Barbier-Reaktion.

Obwohl die Autoren das außerordentlich breite Anwendungsspektrum dieser Reaktion betonen, findet sich in der Literatur kein Beispiel für die Synthese eines entsprechenden Bicyclo[4.4.1]undecan-1-ols mittels der beschriebenen Methode. Da die zugrundeliegende

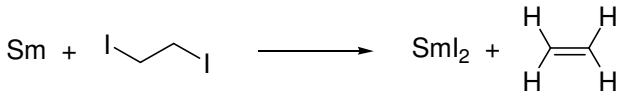
Reaktion jedoch nach den Baldwin-Regeln[28] als begünstigt (7-*exo*-tet bzw. 7-*exo*-trig)[v] einzustufen ist, ist anzunehmen, daß auch das Bicyclo[4.4.1]undecan-Grundgerüst mit dieser Methode zugänglich ist. Diese und andere SmI_2-vermittelte Reaktionen werden im nachfolgenden Kapitel ausführlicher besprochen, da das Samariumdiiodid im Rahmen dieser Arbeit von zentraler Bedeutung ist.

1.4 Samarium(II)-iodid in der Organischen Synthese

Seit seiner Einführung in die Organische Synthese durch *Kagan*[29] im Jahre 1977 erfreut sich das Samariumdiiodid stetig wachsender Beliebtheit. Seine Vielseitigkeit und Effizienz wird in zahlreichen Reviews ausführlich dargestellt.[30] Im Rahmen dieses Kapitels sollen die wichtigsten Anwendungsmöglichkeiten von SmI_2 kurz vorgestellt werden.

1.4.1 Allgemeines

Samariumdiiodid, ein blaugrüner, sauerstoffempfindlicher Feststoff, läßt sich am einfachsten in Form einer 0.1M Lösung in THF durch Reaktion von metallischem Samarium mit 1,2-Diiodethan oder Diiodmethan herstellen (Schema 16).[29a]



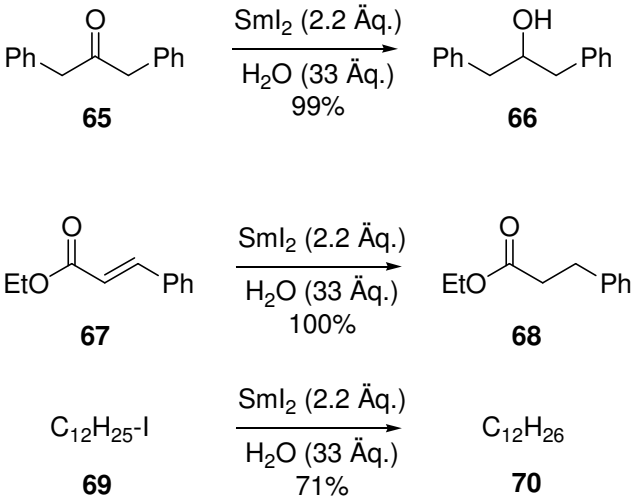
Schema 16. Herstellung von Samariumdiiodid durch Reaktion von Samarium mit 1,2-Diiodethan.

Es handelt sich um ein Einelektronen-Reduktionsmittel, da es unter Abgabe von $1e^-$ in die stabile Oxidationsstufe +III übergeht; in THF beträgt sein Oxidationspotential -1.33 V (gegen eine $Ag/AgNO_3$-Elektrode in THF).[31]
Durch Zusatz von 4 Äquivalenten Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT) ist es möglich, das Oxidationspotential auf -2.05 V zu steigern.[31]

1.4.2 Reduktion organischer Verbindungen

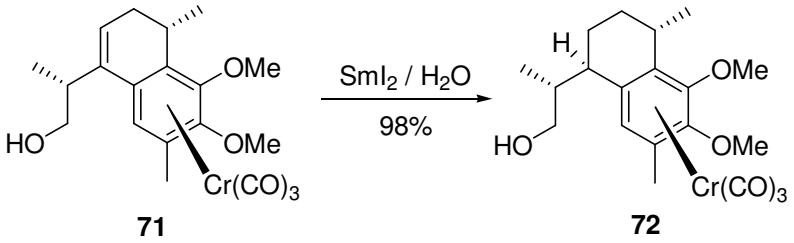
SmI_2 reduziert zahlreiche funktionelle Gruppen in Anwesenheit einer Protonenquelle (z.B. Methanol, *tert*.-Butanol oder Wasser). So werden Ketone zu Alkoholen, α,β-ungesättigte Carbonylverbindungen zu gesättigten Carbonylverbindungen und Halogenalkane zu den entsprechenden Alkanen reduziert (Schema 17).[32]

[v] Siehe 1.5.3



Schema 17. SmI_2-vermittelte Reduktionen in Gegenwart einer Protonenquelle.

Ein eindrucksvolles Beispiel für die Vielseitigkeit von SmI_2-vermittelten Reduktionen stammt aus diesem Arbeitskreis: Die unter den üblichen Hydrierungsbedingungen inerte Doppelbindung des Chromarenkomplexes **71** ließ sich mit SmI_2 in Gegenwart von Wasser als Protonenquelle nahezu quantitativ reduzieren (Schema 18):[33]

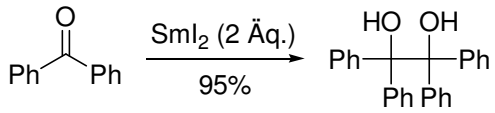


Schema 18. SmI_2-vermittelte Reduktion des Chromarenkomplexes **71**.

1.4.3 Kupplungsreaktionen

In Abwesenheit von Protonenquellen und bei höheren Temperaturen wird bei SmI_2-vermittelten Reaktionen oftmals eine andere Reaktivität beobachtet. Da in Abwesenheit von MeOH oder insbesondere von Wasser die Reduktion des zunächst gebildeten Radikals zum Anion erheblich langsamer vonstatten geht,[34] treten häufig radikalische Kupplungsreaktionen auf, beispielsweise im Sinne einer Pinakolkupplung (Schema 19):[35,vi]

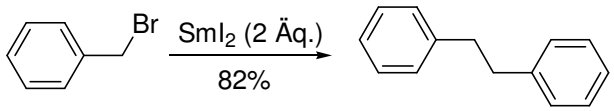
[vi] Der exakte Mechanismus vieler SmI_2-vermittelter Reaktionen ist noch nicht vollständig aufgeklärt; wie bereits erwähnt, beobachtet man bei höheren Reaktionstemperaturen auch in Anwesenheit von Protonenquellen die Bildung von Radikalkupplungsprodukten.



73 **74**

Schema 19. SmI_2-vermittelte Pinakolkupplungsreaktion.

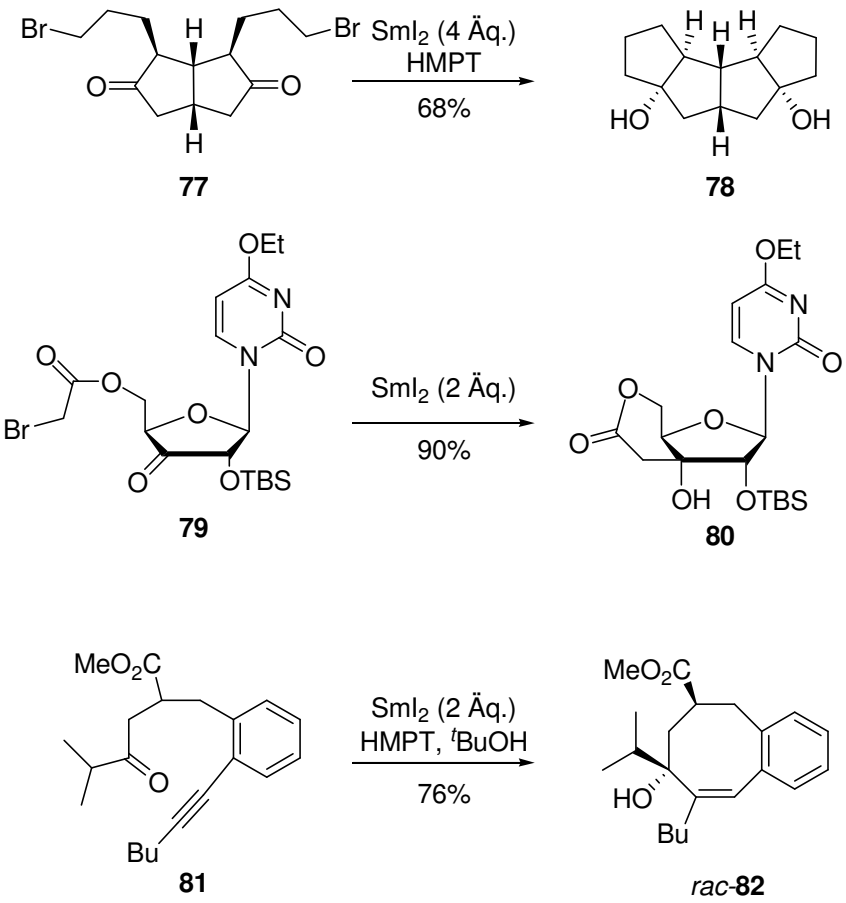
In gleicher Weise ergibt die Reduktion organischer Halogenide mit SmI_2 die entsprechenden Dimerisierungsprodukte (Schema 20):[29]



75 **76**

Schema 20. Radikalische Dimerisierung von Benzylbromid (**75**) zu Bibenzyl (**76**).

Es ist ebenfalls möglich, Barbier-[27] oder Reformatsky-artige[36] Reaktionen in guten Ausbeuten mit SmI_2 zu initiieren. Insbesondere bieten intramolekulare Varianten dieser Reaktionen vielseitige Möglichkeiten zum Aufbau komplexerer Ringsysteme. Einige ausgewählte Beispiele sind in Schema 21 dargestellt.[30]

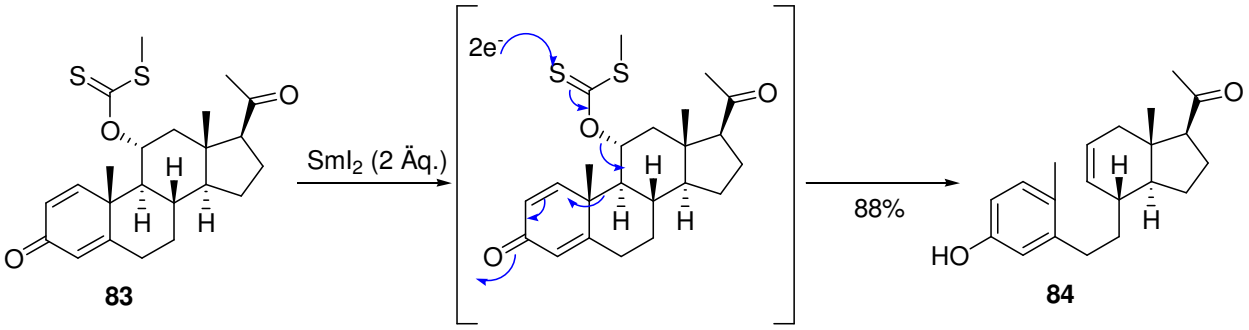


Schema 21. Einige Beispiele für SmI_2-vermittelte intramolekulare Kupplungsreaktionen.

Curran et al. haben in einer sehr ausführlichen Arbeit[37] mechanistische Untersuchungen insbesondere zur SmI_2-vermittelten Barbier-Reaktion beschrieben. Die Ergebnisse sprechen dafür, daß die Reaktionen nicht, wie ursprünglich von *Kagan* angenommen,[38] über einen Radikalkupplungsschritt verlaufen, sondern daß tatsächlich aus dem Alkylhalogenid (z.B. **77**, Schema 21) durch Reaktion mit zwei Äquivalenten SmI_2 eine Organosamarium-Verbindung entsteht, die nach einem ionischen Mechanismus mit der Carbonylgruppe reagiert. Damit ist die in Kap. 1.4.2 aufgeworfene Frage nach der Natur der in Schema 15 dargestellten Cyclisierungsreaktion zugunsten des *exo-trig*-Modus´ beantwortet.

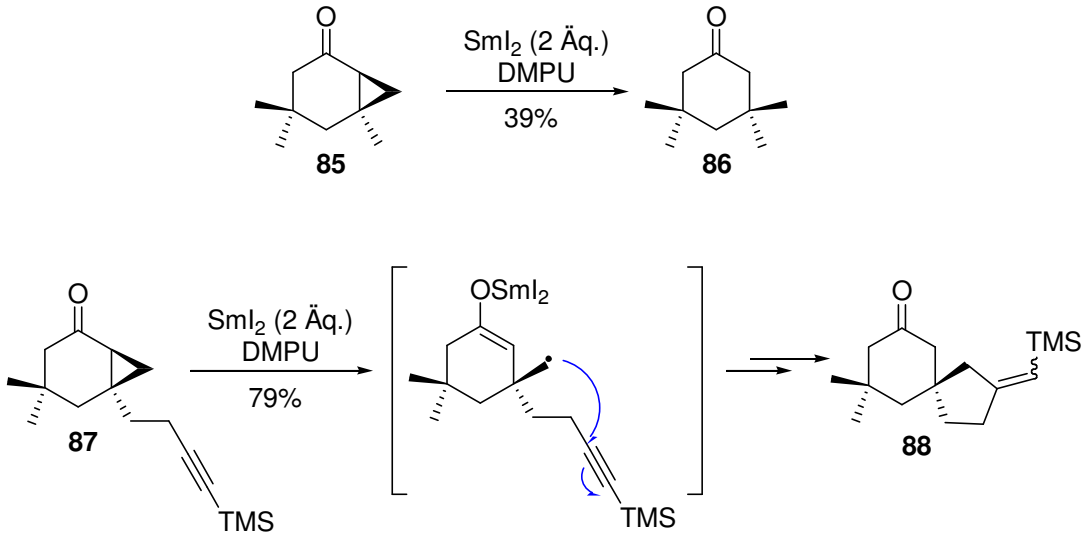
1.4.4 Fragmentierungen

Während ein Großteil der Publikationen zu SmI_2 sich auf Anwendungen in der C-C-Bindungsknüpfung bezieht, ist es ebenfalls möglich, dieses Reagenz zur Fragmentierung von C-C-Bindungen einzusetzen. Ein frühes Beispiel stammt von *Magnus* et al.; hier wurde ein steroidales 11α-Xanthogenat (**83**, Schema 22) durch Behandlung mit SmI_2 in hervorragender Ausbeute (88%) zum 9,10-Secosteroid **84** fragmentiert, während eine alternative Prozedur (Bu_3SnH, AIBN) lediglich 25% Ausbeute lieferte:[39]



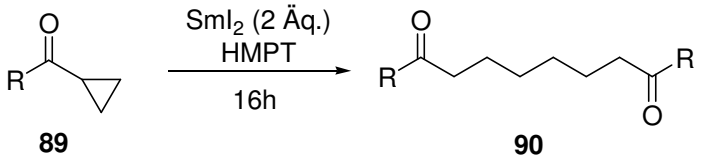
Schema 22. Fragmentierung eines steroidalen 11α-Xanthogenats unter Einwirkung von SmI_2.

Batey und *Motherwell* stellten fest, daß Cyclopropylketone, z.B. **85** (Schema 23), bei Behandlung mit SmI_2 unter Fragmentierung der exocyclischen Cyclopropanbindung in die entsprechenden β-Methylketone vom Typ **86** übergehen.[40] Entsprechend substituierte Derivate, z.B. **87**, können im Sinne einer Tandemreaktion zu Produkten des Typs **88** führen.



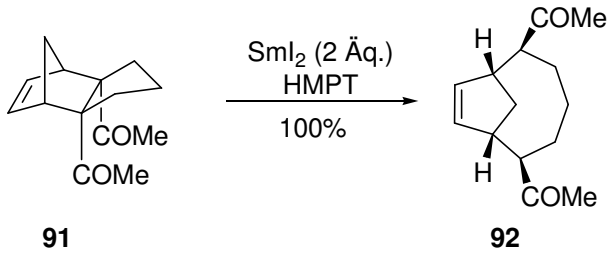
Schema 23. SmI_2-vermittelte Fragmentierung von α-Cyclopropylketonen.

Bei längerer Reaktionsdauer können Cyclopropylketone vom Typ **89** bei Behandlung mit SmI_2/HMPT auch entsprechende Dimerisierungsprodukte vom Typ **90** ergeben (Schema 24):[41]



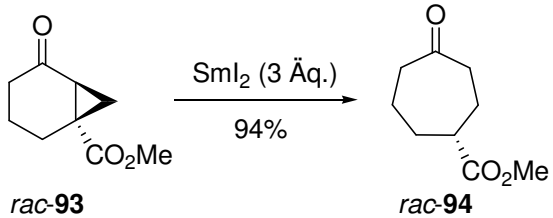
Schema 24. Fragmentierung und nachfolgende Dimerisierung von Cyclopropylketonen.

Haque und *Ghosh* konnten zeigen, daß gespannte Moleküle, die eine 1,4-Dicarbonyleinheit enthalten (z.B. **91**, Schema 25), unter Behandlung mit SmI_2 nicht – wie für 1,4-Dicarbonylverbindungen ansonsten üblich – die entsprechenden Pinakolkupplungsprodukte ergeben, sondern stattdessen unter Ringspannungsabbau eine C-C-Bindungsfragmentierung erleiden.[42]



Schema 25. Fragmentierung gespannter 1,4-Dicarbonylverbindungen.

Dieses Ergebnis wurde von *Lee* et al. auf die Fragmentierung von Cyclopropanen übertragen; sie konnten zeigen, daß α-Cyclopropylketone, die in Position 4 mit einem Carbonsäureester substituiert sind (z.B. *rac*-**93**, Schema 26) , unter Behandlung mit SmI_2 im Gegensatz zu den bisher bekannten Fragmentierungen von Cyclopropylketonen unter Bruch der *endocyclischen* Cyclopropanbindung fragmentieren.[43]



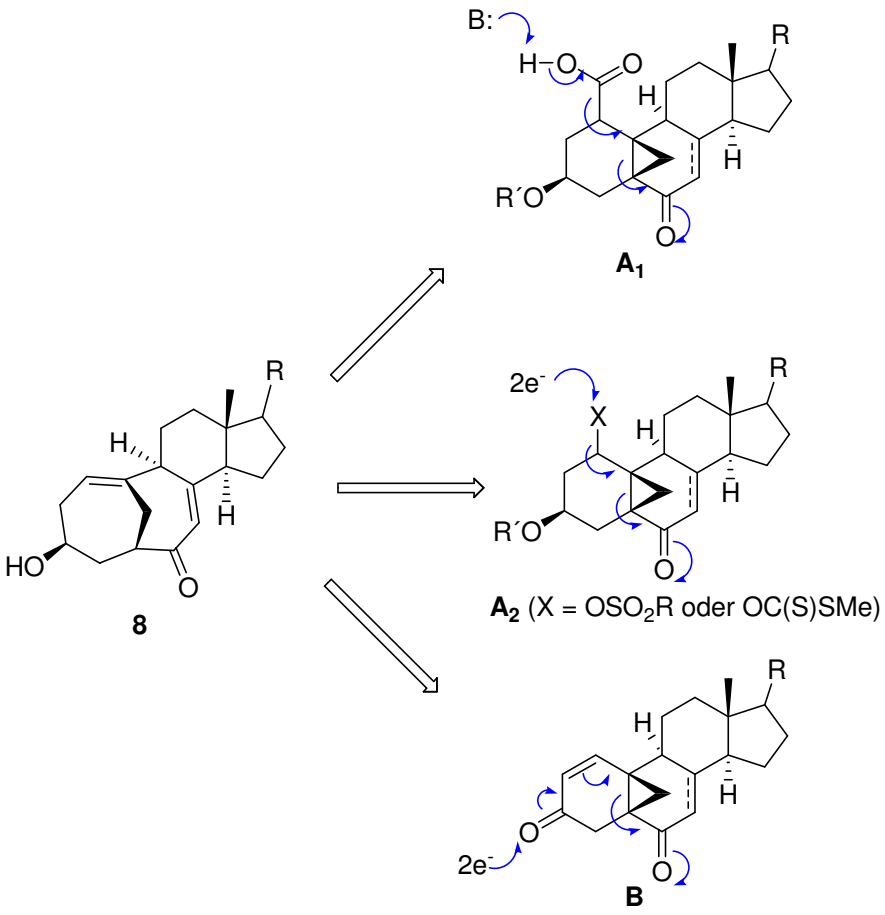
Schema 26. Fragmentierung der endocyclischen Cyclopropanbindung.

Es ist also möglich, durch Einführung radikalstabilisierender Gruppen in Position 4 von α-Cyclopropylketonen den aus stereoelektronischen Gründen normalerweise bevorzugten Bruch der exocyclischen Cyclopropanbindung[43] zugunsten des – thermodynamisch bevorzugten – Bruchs der endocyclischen Bindung zu unterdrücken. Bisher existieren in der Literatur jedoch keinerlei weitere Beispiele für die Fragmentierung endocyclischer Cyclopropanbindungen unter Einwirkung von SmI_2.

2 Aufgabenstellung

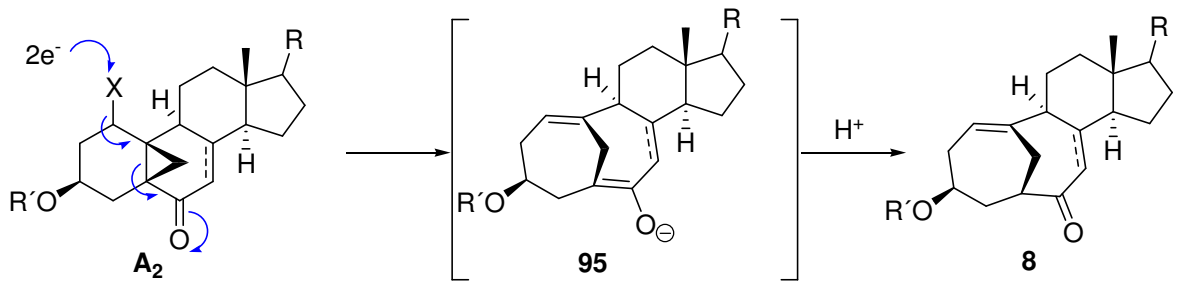
Die Hauptaufgabe dieser Arbeit bestand in der Entwicklung eines synthetischen Zugangs zum Bicyclo[4.4.1]undec-1-en-System der Cyclocitrinole. Das retrosynthetische Konzept sollte hierbei auf einer Fragmentierung eines entsprechend substituierten 5,19-Cyclo-Steroids als Schlüsselschritt aufbauen. Hierfür kommen prinzipiell drei Reaktionsoptionen (Schema 27) in Frage:

- Decarboxylierende Fragmentierung einer Vorstufe vom Typ $\mathbf{A}_1$
- Reduktive Fragmentierung einer Vorstufe vom Typ $\mathbf{A}_2$
- Reduktive Fragmentierung einer Vorstufe vom Typ **B**.



Schema 27. Mögliche Routen zur Erzeugung des Bicyclo[4.4.1]undec-1-en-Systems der Cyclocitrinole.

Dem Konzept liegt die Annahme zugrunde, daß die Fragmentierung stereospezifisch verlaufen sollte, obwohl die Chiralitätszentren an C-5 und C-10 während der Fragmentierung zerstört werden. Dies ist für den Fall **A₂** exemplarisch in Schema 28 dargestellt. Die Δ^7-Doppelbindung kann zu dieser Zeit bereits vorhanden sein, aber auch nachträglich eingeführt werden.



Schema 28. Zerstörung der Chiralitätszentren an C-5 und C-10 während der reduktiven Fragmentierung.

Die Enolat-Zwischenstufe **95** kann aufgrund der bicyclischen Struktur offensichtlich nicht planar sein (eine Inversion des Chiralitätssinns müßte zwangsläufig über einen

Übergangszustand mit quadratisch-planar koordiniertem C-19 verlaufen) – es ist also anzunehmen, daß bei der Reaktion $\mathbf{A_2} \rightarrow \mathbf{95}$ lediglich ein Übergang von Punktchiralität zu planarer Chiralität stattfindet. Die Ausnutzung planar-chiraler Intermediate zur Erhaltung der stereochemischen Information an einem Stereozentrum, das während einer Reaktion trigonalisiert wird, ist eines der Konzepte, die man mit dem Begriff „Memory of Chirality“ in Verbindung bringt.[44]

Es war daher ein wichtiger Teil der Aufgabenstellung, die Synthese von Vorstufen der Typen **A** und **B** stereoselektiv durchzuführen, um die postulierte Stereospezifität der Fragmentierung verifizieren zu können.

Anhand der in Kap. 1.5.4 gemachten Ausführungen ist ersichtlich, daß für eine reduktive Fragmentierung von Vorstufen des Typs $\mathbf{A_2}$ oder **B** als Reagenz insbesondere das Samariumdiiodid in Frage kommt. Während auch die decarboxylierende Fragmentierung ggf. untersucht werden sollte, sollte der Schwerpunkt der Arbeit jedoch auf Untersuchungen zur reduktiven Fragmentierung von Substraten der Typen $\mathbf{A_2}$ und **B** liegen.

Es muß an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, daß die hier beschriebenen Synthesekonzepte, insbesondere das der reduktiven Fragmentierung eines Systems vom Typ **B**, durchaus auch als biosynthetische Optionen in Frage kommen.

3. Durchführung / Ergebnisteil

Beim Schlüsselschritt der Synthese, der in Kap. 2 beschriebenen Fragmentierung, handelt es sich um eine Reaktion ohne Literaturpräzedenz. Dies gilt sowohl für die decarboxylierende Fragmentierung von Substraten des Typs $\mathbf{A_1}$ als auch für die reduktive Fragmentierung von Systemen der Typen $\mathbf{A_2}$ und **B**. Zwar gibt es zahlreiche Beispiele für die Fragmentierung gespannter Ringsysteme unter Einwirkung von Samarium(II)-iodid, jedoch unterscheiden sich die hier untersuchten Systeme von den in der Literatur beschriebenen insbesondere dadurch, daß die Fragmentierung zu Produkten mit „Anti-Bredt"-Doppelbindung und damit verhältnismäßig hoher Spannungsenergie führt.

Daher schien es sinnvoll, die geplante Reaktion zunächst an weniger komplexen und einfacher zugänglichen Systemen zu untersuchen.

3.1 Synthese der Modellsysteme

Geeignete Modellsysteme zur Untersuchung der geplanten reduktiven Fragmentierung sind in Abbildung 17 dargestellt.

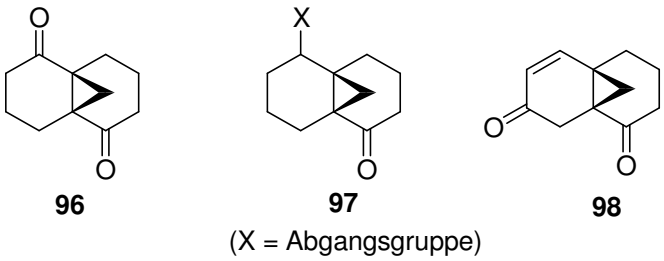
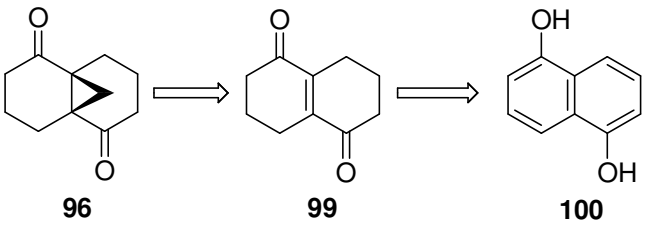


Abbildung 17. Modellsysteme zur Untersuchung der reduktiven Fragmentierung mit Samarium(II)-iodid.

Für keines der abgebildeten Systeme existierte eine literaturbekannte Synthese. Im folgenden sind die Untersuchungen zur Darstellung der Verbindungen **96-98** und ihrer Reaktion mit Samarium(II)-iodid beschrieben.

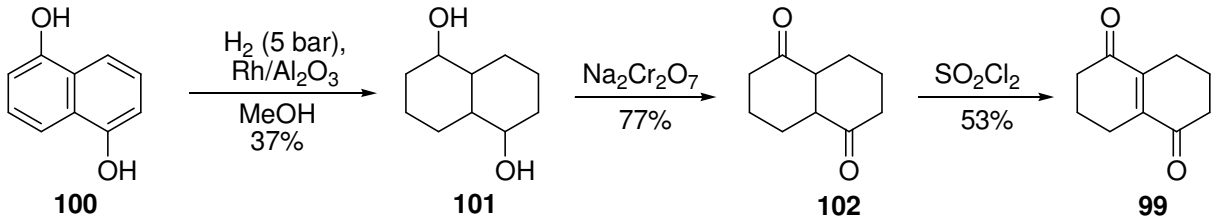
3.1.1 Tricyclo[4.4.1.0^{1,6}]-undecan-2,7-dion (96)

Aufgrund seiner höheren Symmetrie (C_2) sollte das Modellsystem **96** am einfachsten zugänglich sein. Die retrosynthetische Analyse (Schema 29) führt in einem Schritt zu dem literaturbekannten Endion **99**, welches sich aus Napththalin-1,5-diol (**100**) durch Perhydrierung[45] und nachfolgende Oxidation darstellen läßt.[46]



Schema 29. Retrosynthetische Analyse des Modellsystems **96**.

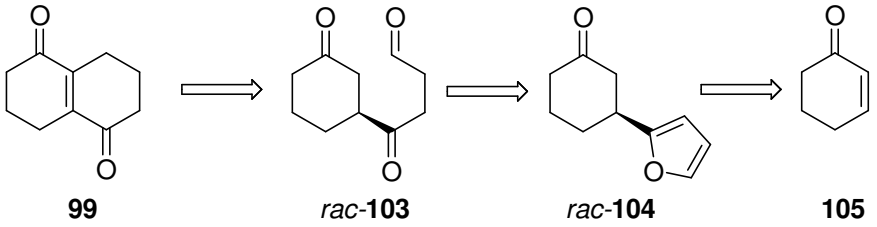
Bei der Durchführung der Synthesesequenz traten jedoch mehrere Komplikationen auf: Zum einen lieferte dies Hydrierung von **100** mit Rh/Al_2O_3 das Produkt **101** lediglich in Ausbeuten von 37 %, was aufgrund des hohen Katalysatorbedarfs (50 Gewichtsprozent) und dessen hohen Preises einen erheblichen Nachteil darstellte. Zum anderen führte die Oxidation des Diketons **102** mit Sulfurylchlorid zu einem schwierig zu trennenden Produktgemisch, aus welchem sich das gewünschte Reaktionsprodukt, das Endion **99**, im besten Falle nur mit einer Ausbeute von 53% isolieren ließ. Die Synthesesequenz ist in Schema 30 dargestellt.



Schema 30. Synthese von **99** nach *McChesney et al.*[45]

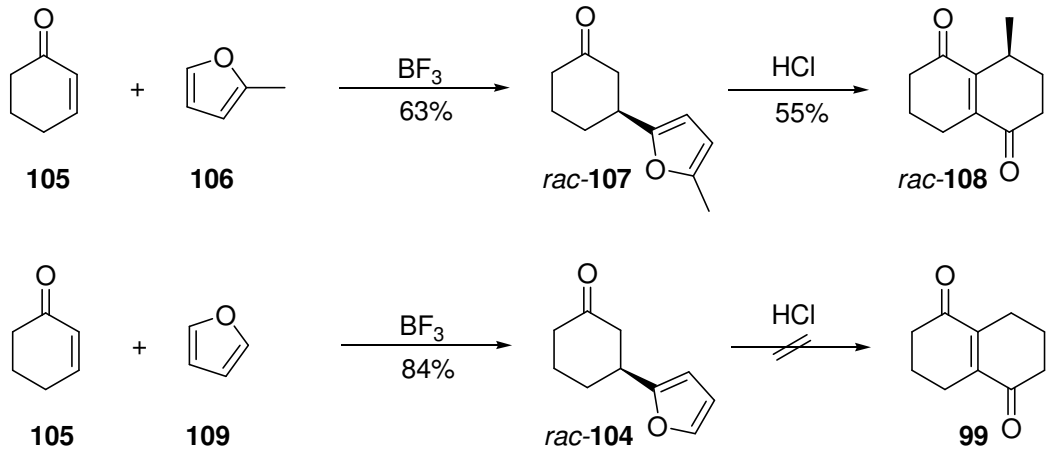
Mit der beschriebenen Methode ließen sich aufgrund der niedrigen Ausbeuten nicht die substantiellen Mengen an Ausgangsmaterial herstellen, die für die weiteren Untersuchungen erforderlich waren. Daher mußte ein anderer, effizienterer und kostengünstigerer Zugang zum Schlüsselintermediat **99** gefunden werden.

Eine alternative Retrosynthese führt von **99** zu Verbindung *rac*-**103**, deren eine 1,4-Dicarbonyleinheit durch Hydrolyse aus einem Furan (*rac*-**104**) hervorgehen könnte. Daher erschien 2-Cyclohexenon (**105**) als geeignete Ausgangsverbindung zur Synthese des Endions **99** (Schema 31).



Schema 31. Retrosynthetische Analyse von **99**.

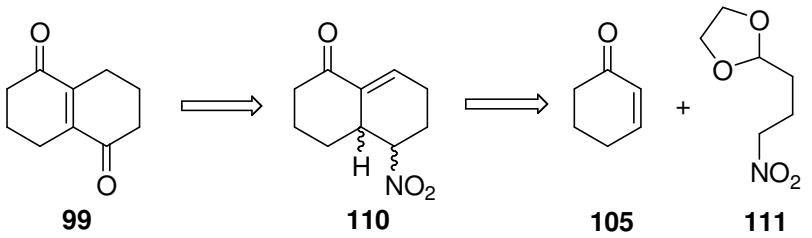
Von der zu *rac*-**104** analogen Verbindung *rac*-**107**, die aus der 1,4-Addition von 2-Methylfuran (**106**) an Cyclohexenon hervorgeht,[47] ist bekannt, daß sie unter sauren Bedingungen zum Endion *rac*-**108** cyclisiert.[48] Dies konnte im Rahmen dieser Arbeit reproduziert werden (Schema 32). Verbindung *rac*-**104**, die durch BF_3-katalysierte Addition von Furan an Cyclohexenon erhalten wurde, ließ sich jedoch unter vergleichbaren Bedingungen nicht zum unsubstituierten Endion **99** umsetzen. Stattdessen bildete sich stets ein roter, unlöslicher Feststoff. Möglicherweise neigt der bei der Hydrolyse des Furanringes gebildete Ketoaldehyd *rac*-**103** zur Polymerisation. Hierfür spricht vor allem, daß sich der aus *rac*-**104** hervorgehende Ketoaldehyd im Gegensatz zu dem bei vorsichtiger Hydrolyse von *rac*-**107** gebildeten 1,4-Diketon nicht isolieren ließ; auch bei sehr milder Hydrolyse (verdünnte HCl bei Raumtemperatur) setzte Polymerisation ein.



Schema 32. Synthese des Endions *rac*-**108** und gescheiterte Synthese des Endions **99**.

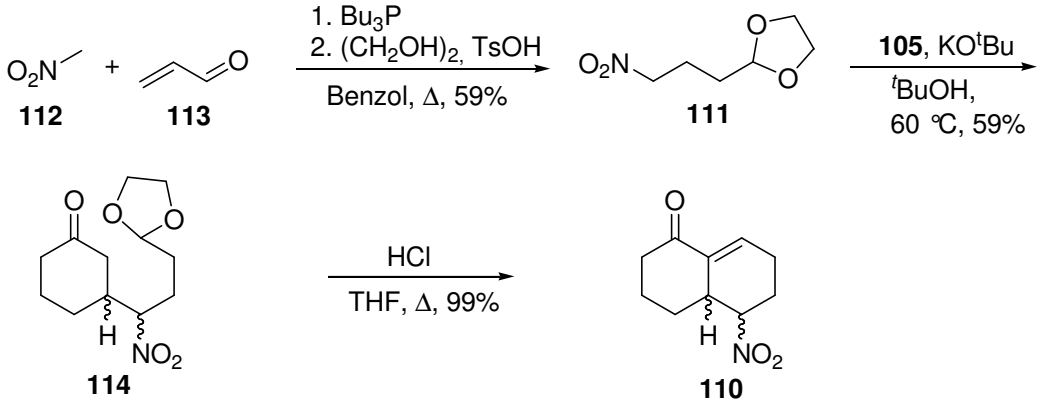
Aufgrund dieses Befundes schien es wahrscheinlich, daß das Scheitern der Cyclisierung insbesondere auf die Instabilität der intermediär gebildeten 1,4-Dicarbonylverbindung zurückzuführen ist. Da eine Aldehydfunktion für die Cyclisierungsreaktion (Aldolkondensation) jedoch benötigt wird, wurde nach einer Alternative gesucht, bei der die vermutlich störende Ketogruppe in maskierter Form angelegt ist.

Hier bot sich insbesondere die Verwendung einer Nitrogruppe als Carbonyläquivalent an, so daß die retrosynthetische Analyse von **99** zum Nitroenon **110** als Vorstufe führt, welche sich durch McMurry-Reduktion[49] oder Nef-Reaktion[50] in das Endion **99** überführen lassen sollte (Schema 33). Das Nitroenon **110** sollte leicht aus Cyclohexenon (**105**) durch 1,4-Addition einer geeigneten Nitroverbindung (z.B. **111**) zugänglich sein.



Schema 33. Retrosynthetische Analyse von **99.**

Tatsächlich findet sich in der Literatur eine Synthesevorschrift für das 8-Methyl-Analogon von **110**,[51] so daß sich der Zugang zu dieser Verbindung verhältnismäßig unkompliziert gestaltete:
Tributylphosphin-katalysierte 1,4-Addition von Nitromethan (**112**) an Acrolein (**113**) und nachfolgende Acetalisierung mit Ethylenglykol lieferte die geschützte Nitroverbindung **111**,[52] welche basenkatalysiert an Cyclohexenon addiert wurde (Schema 34). Die anschließende Cyclisierung von **114** verlief mit nahezu quantitativer Ausbeute, so daß Verbindung **110** in nur 4 Syntheseschritten mit einer Ausbeute von 35% bezogen auf Acrolein bzw. 58% bezogen auf Cyclohexenon erhalten werden konnte.

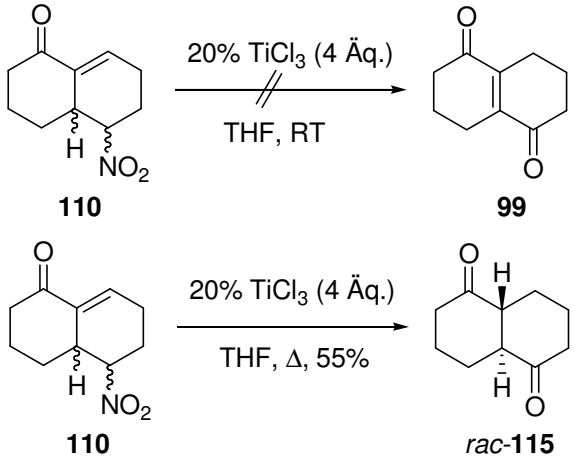


Schema 34. Synthese des Nitroenons **110**.

Da die Synthese von **110** problemlos im 200-400 mmol – Maßstab durchgeführt werden konnte, stand somit ein effizienter Zugang zu einer direkten Vorstufe des Endions **99** zur Verfügung.

Im nächsten Schritt mußte die Nitrogruppe von **110** in die benötigte Ketogruppe umgewandelt werden. Eine hierfür häufig verwendete Methode ist die McMurry-Reduktion, bei welcher mittels $TiCl_3$ die Nitrogruppe zunächst zum Oxim und nachfolgend zum Imin reduziert wird, welches unter den verwendeten Reaktionsbedingungen (wäßrig sauer) *in situ* zur entsprechenden Carbonylfunktion hydrolysiert wird.[49] Die Reaktion kann in verschiedenen pH- und Temperaturbereichen durchgeführt werden, so daß auch säure- oder wärmeempfindliche Substrate eingesetzt werden können.

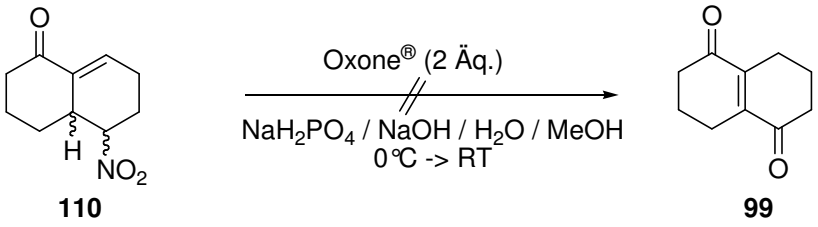
Zunächst wurde die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt: Eine Lösung des Nitroenons (**110**) in THF wurde mit 4 Äquivalenten einer 20 %igen wäßrigen $TiCl_3$-Lösung versetzt und 18 h gerührt. Die gaschromatographische Analyse des erhaltenen Reaktionsproduktes zeigte jedoch nur einen sehr geringen (ca. 10 %) Umsatz an, zudem wurde ein Gemisch verschiedener Produkte erhalten. Daher wurde in einem zweiten Ansatz das Reaktionsgemisch bis zur vollständigen Entfärbung refluxiert. Gas- und Dünnschichtchromatographie zeigten diesmal zwar vollständigen Umsatz an, jedoch hatte eine Überreduktion zum gesättigten Diketon *rac*-**115** stattgefunden (Schema 35). Eine Verringerung des $TiCl_3$-Überschusses auf 2 Äquivalente vermochte das Problem nicht zu lösen, da keine präferentielle Reduktion der Nitrogruppe stattfand, sondern ein Produktgemisch entstand. Auch die Verwendung einer auf pH 5 gepufferten $TiCl_3$-Lösung brachte keine Verbesserung.



Schema 35. Versuche zur Umwandlung der Nitro- in eine Carbonylgruppe nach *McMurry*.

Aufgrund dieser Problematik mußte eine andere Methode zur Umwandlung der Nitrogruppe gefunden werden. Neben der beschriebenen reduktiven Methode gibt es auch verschiedene oxidative Varianten dieser Transformation.[53] Besonders interessant ist die Verwendung von Kaliummonoperoxysulfat (Oxone®) als Oxidationsmittel, da dieses Reagenz die Durchführung der Oxidation unter sehr milden Reaktionsbedingungen erlaubt.[54]

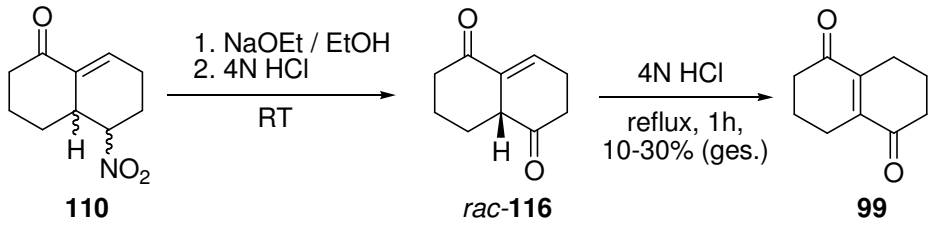
Die Anwendung dieser Methode auf das Nitroenon **110** führte jedoch nicht zum Erfolg, da sich ein komplexes Produktgemisch bildete (Schema 36). Massenspektrometrisch ließ sich nachweisen, daß in erheblichem Ausmaß eine Epoxidierung der Doppelbindung stattgefunden hatte. Ähnliche Resultate ergaben sich bei der Verwendung von H_2O_2[55] bzw. $KMnO_4$[56] als Oxidationsmittel.



Schema 36. Versuch zur Umwandlung der Nitrogruppe mittels Oxone®.

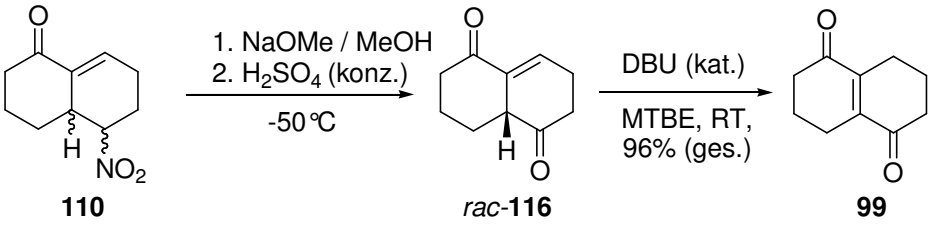
Das Scheitern der modifizierten Nef-Reaktion sowohl unter reduktiven als auch oxidativen Bedingungen ist demnach auf die hohe Reaktivität der konjugierten Doppelbindung in **110** zurückzuführen. Es lag daher nahe, das Substrat der klassischen Nef-Reaktion[50] zu unterwerfen, welche zwar unter recht drastischen Bedingungen ($pH < 1$) abläuft, zum Unterschied von den bisher untersuchten Methoden jedoch nicht auf Redoxprozessen basiert.

In einem ersten Versuch wurde die Nitroverbindung **110** zunächst mit einem Äquivalent NaOEt in EtOH deprotoniert und anschließend durch Eintropfen in 4 N HCl bei Raumtemperatur hydrolysiert. Reaktionskontrolle per Dünnschicht- und Gaschromatographie zeigte zwar einen vollständigen Verbrauch des Edukts an, jedoch färbte sich die Reaktionslösung aufgrund der Bildung von Zersetzungsprodukten rasch dunkelbraun. Zudem fand unter diesen Reaktionsbedingungen keine Isomerisierung der Doppelbindung statt (Schema 37). Hierfür war es erforderlich, das Reaktionsgemisch für 1 h zum Rückfluß zu erhitzen, wodurch jedoch weitere Zersetzung eintrat, so daß **99** zwar in zumindest signifikanten (10-30 %), absolut gesehen jedoch unbefriedigenden Ausbeuten erhalten werden konnte. Dennoch konnte durch diese Reaktion das retrosynthetische Konzept validiert werden.



Schema 37. Synthese von **99** durch Nef-Reaktion.

In der Folge gelang es, die Reaktionsbedingungen der Nef-Reaktion und der nachfolgenden Isomerisierung dramatisch zu optimieren: Langsames Eintropfen der mit NaOMe deprotonierten Nitroverbindung in methanolische Schwefelsäure bei -50 °C[57] lieferte Endion *rac*-**116**, das sich DBU-katalysiert zersetzungsfrei zum Endion **99** isomerisieren ließ. Mittels dieser Methode war es möglich, die Transformation **110 → 99** mit einer Ausbeute von 96 % auszuführen (Schema 38).[vii]



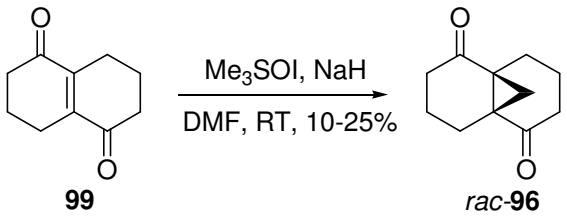
Schema 38. Verbesserte Synthese von **99** durch modifizierte Nef-Reaktion.

[vii] Bei der Übertragung auf größere Ansätze verringerte sich die Gesamtausbeute auf 82%.

Hiermit (Schema 34 und Schema 38) stand nun eine effiziente Synthese des Endions **99** zur Verfügung, dessen Cyclopropanierung die nächste Aufgabe auf dem Weg zur Modellverbindung **96** war.

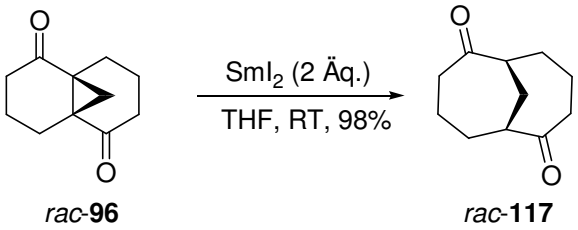
Aufgrund des elektronenarmen Charakters der C=C-Doppelbindung in **99** kam eine *Simmons-Smith-Cyclopropanierung*[58] nicht in Frage. Statt dessen sollte die Methyleneinheit mittels Dimethylsulfoxoniummethylid (*Corey-Chaykovsky-Reagenz*)[59] übertragen werden.

Die Reaktion des Endions **99** mit dem Corey-Chaykovsky-Reagenz lieferte tatsächlich das cyclopropanierte Produkt *rac*-**96**, jedoch lediglich in niedrigen und zudem variablen Ausbeuten von 10-25% (Schema 39). Es entstand stets ein komplexes Gemisch aus dem gewünschten Produkt und Nebenprodukten, die aus dem ein- bzw. zweifachem Angriff des Ylids an den Carbonylfunktionen (*Corey-Chaykovsky-Epoxidierung*)[59] von **99** hervorgehen und die chromatographische Isolierung der gewünschten Substanz kompliziert gestalteten.



Schema 39. *Corey-Chaykovsky*-Cyclopropanierung von **99**.

Dennoch war es mittels dieser Methode möglich, ausreichende Mengen *rac*-**96** herzustellen, um weitere Umsetzungen untersuchen zu können. Da *rac*-**96** die in Kap. 1.5.4 erläuterten Voraussetzungen für eine reduktive Fragmentierung der endocyclischen Cyclopropanbindung erfüllt, konnte im folgenden sein Verhalten bei Behandlung mit Samarium(II)-iodid untersucht werden. Um eine möglichst zeitgleiche Bildung der Ketylradikale an C-2 und C-7 zu gewährleisten, wurde eine Lösung von *rac*-**96** langsam zu einer Lösung von SmI_2 (2.0 Äquivalente) in THF getropft. Während der Zugabe war eine dem Verbrauch an Reagenz entsprechende deutliche Farbveränderung der SmI_2-Lösung von tiefblau über grün nach gelb festzustellen. Nach Beendigung der Zugabe konnte quantitativer Umsatz zu einem Produkt festgestellt werden, das mit einer Ausbeute von 98% isoliert wurde, und dem nach ^{1}H-NMR-spektroskopischer Analyse die Struktur *rac*-**117** zugeordnet werden konnte (Schema 40).



rac-**96** *rac*-**117**

Schema 40. Reduktive Fragmentierung von *rac*-**96** unter Einwirkung von SmI_2.

Insbesondere ist hierbei hervorzuheben, daß die Reaktion ohne Zusatz von Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT), das bei SmI_2-Reaktionen häufig als aktivierendes Kosolvens eingesetzt wird und dessen Verwendung man im allgemeinen aufgrund seiner ausgeprägten karzinogenen Wirkung zu vermeiden versucht, gelingt. Dies steht in vorteilhaftem Gegensatz zu den in der Literatur bisher beschriebenen reduktiven Fragmentierungen von Cyclopropylketonen mittels SmI_2.[40,41] Es gelang, das Reaktionsprodukt *rac*-**117** zur Kristallisation zu bringen, so daß eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt werden konnte. Das Ergebnis ist in Abbildung 18 dargestellt.

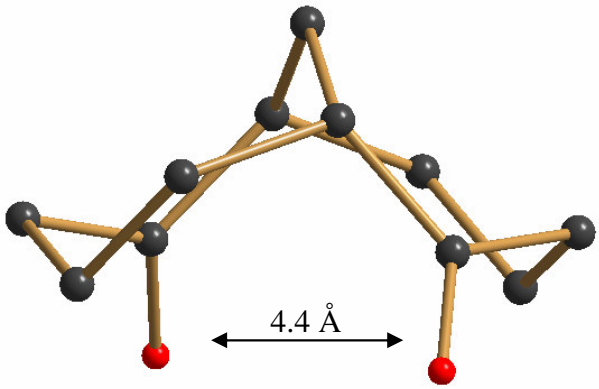


Abbildung 18. Struktur von *rac*-**117** im kristallinen Zustand. Die H-Atome sind nicht abgebildet.

Die Röntgenstruktur zeigt, daß das Reaktionsprodukt eine Konformation einnimmt, in der die beiden Carbonylgruppen „nach unten“ (weg von der Brücke) zeigen und die Sauerstoffatome einen Abstand von lediglich 4.4Å haben. Diese Befunde lassen vermuten, daß die enantiomerenreine Verbindung **117** Potential als Baustein für die Konstruktion chiraler Liganden besitzt, zumal die niedrigeren Homologen Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion und Bicyclo[2.2.1]heptan-2,5-dion bereits erfolgreiche Anwendung auf dem Gebiet der asymmetrischen Katalyse gefunden haben.[60, 61]

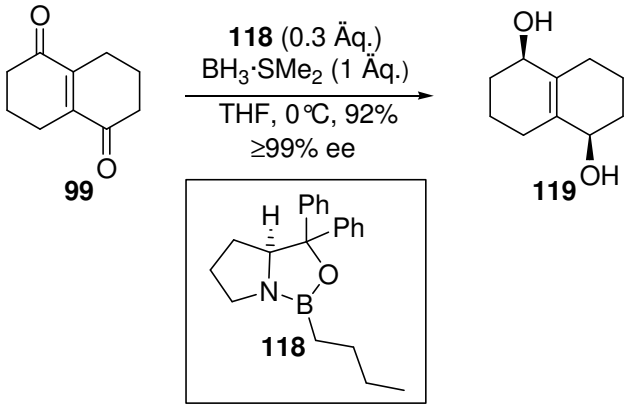
Aus diesem Grund schien es interessant, eine enantioselektive Synthese für **96** zu entwickeln und dessen Fragmentierung unter Einwirkung von SmI_2 zu untersuchen. Die Herstellung einer

solchen Verbindung hätte einen zweifachen Nutzen: zum einen das Ausgangsmaterial für die Synthese neuer chiraler Liganden bereitzustellen und zum anderen die – bisher lediglich postulierte – Stereospezifität der über eine Dienolat-Zwischenstufe (siehe Kap. 2) verlaufenden Fragmentierung überprüfen zu können.

Um Verbindung **96** enantiomerenrein zugänglich zu machen, war es erforderlich, eine enantioselektive Variante der Synthese zu entwickeln. Da es für den chirogenen Schritt, die *Corey-Chaykovsky*-Cyclopropanierung, bis dato keine asymmetrische Variante gibt, die gute Enantiomerenüberschüsse liefert[62] und in diesem Schritt nur schlechte Ausbeuten erzielt werden konnten, wurde im folgenden versucht, eine stereoselektive *Simmons-Smith*-Cyclopropanierung[58] durchzuführen. Zwar sind zahlreiche enantioselektive Varianten dieser Reaktion beschrieben,[63] sie sind aber sämtlich nicht für sehr elektronenarme Alkene geeignet. Es ist jedoch eine wohlbekannte Tatsache, daß allylische Hydroxylgruppen - abgesehen von ihrem im allgemeinen stark aktivierenden Effekt - speziell in Cycloalkenolen mittlerer Ringgröße (5-6) einen *syn*-dirigierenden Effekt auf die *Simmons-Smith*-Cyclopropanierung haben.[63,64] Könnte also eine enantioselektive Reduktion der beiden Carbonylfunktionen in **99** bewerkstelligt werden, wäre damit die Möglichkeit einer diastereoselektiven Cyclopropanierung gegeben, die zudem aufgrund der gegenüber dem Endion veränderten elektronischen Situation wesentlich schneller ablaufen sollte.

Eine gute Methode zur enantioselektiven Reduktion prochiraler Ketone (und Enone) stellt die *Corey-Bakshi-Shibata*-Reduktion (CBS-Reduktion)[65] dar. Tatsächlich konnte das Endion **99** mit Hilfe des Butyl-substituierten (*S*)-Oxazaborolidins **118** mit exzellenter Enantioselektivität ($\geq$ 99% ee)[viii] in das *cis*-Diol **119** überführt werden (Schema 41). Die absolute Konfiguration des Diols **119** wurde nach dem *Corey*-Modell[65] vorhergesagt. Zur Erläuterung ist der Übergangszustand der CBS-Reduktion des Endions **99** in Abbildung 19 dargestellt. Die Richtigkeit dieser Vorhersage konnte später durch CD-Spektroskopie des Fragmentierungsproduktes **117** bestätigt werden (s.u.).

[viii] Es konnte mittels chiraler Gaschromatographie unter allen getesteten Bedingungen lediglich ein Signal detektiert werden; zwar stand kein racemisches Vergleichsmaterial zur Verfügung, jedoch wird die Enantiomerenreinheit des Diols dadurch bestätigt, daß enantiomerenreines **117** (siehe Schema 43) erhalten wurde.



Schema 41. Enantioselektive Reduktion des Endions **99.**

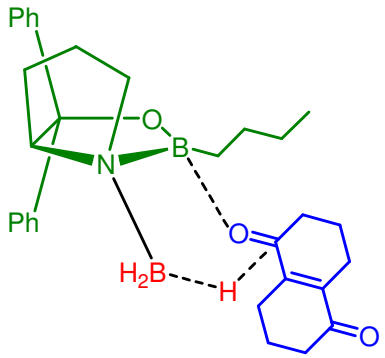
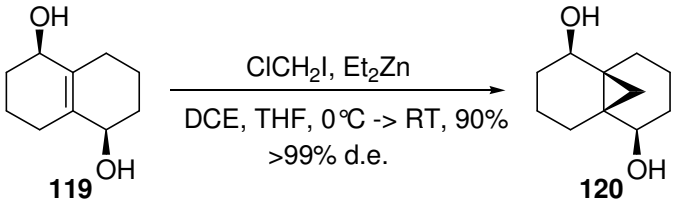


Abbildung 19. Übergangszustand der CBS-Reduktion des Endions **99**.

Das so erhaltene enantiomerenreine Diol **119** konnte allerdings unter den klassischen *Simmons-Smith*-Bedingungen (Zink-Kupfer-Paar, CH_2I_2, Et_2O) nicht cyclopropaniert werden, da es zum einen nur eine sehr geringe Löslichkeit in Ether besaß und sich zum anderen bei längerem Refluxieren durch Dehydratisierung zersetzte. Hinzu kommt der Umstand, daß koordinierende Lösungsmittel wie Ether die Reaktivität des Zink-Carbenoids herabsetzen, was mitverantwortlich für das Scheitern der Cyclopropanierungsreaktion sein könnte. Daher wurde auf die von *Furukawa* eingeführte Modifikation (hierbei wird das Zink-Carbenoid durch Reaktion von Diethylzink mit Diiodmethan in 1,2-Dichlorethan als Lösungsmittel erzeugt) [66] zurückgegriffen, wobei – wegen der höheren Reaktionsgeschwindigkeit mit Allylalkoholen – anstelle von Diiodmethan Chloriodmethan als Methylenquelle verwendet wurde.[67]

Durch Verwendung dieser Variante konnte das cyclopropanierte Produkt **120** in diastereomerenreiner Form erhalten werden, allerdings in variabler Ausbeute (70-90 %). Dies ist vor allem auf die extrem geringe Löslichkeit des Diols **119** in reinem Dichlorethan zurückzuführen, so daß die Reaktionsgeschwindigkeit unter anderem auch vom

Zerteilungsgrad des Eduktes (welches in fester Form zugegeben werden mußte) abhing. Reproduzierbare Ausbeuten konnten schließlich erreicht werden, indem das Diol als Lösung in THF zur Lösung des Zinkcarbenoids in 1,2-Dichlorethan gegeben wurde. Auf diese Weise konnte das diastereomerenreine Reaktionsprodukt **120** in Ausbeuten von 90% erhalten werden (Schema 42).



Schema 42. Diastereoselektive Cyclopropanierung von **119**.

Nun mußten lediglich noch die Hydroxylfunktionen in **120** reoxidiert werden. Aufgrund der Instabilität des Oxidationsproduktes **96** (24stündiges Stehenlassen in Deuterochloroform führt zu vollständiger Zersetzung, ebenso ist der Versuch einer chromatographischen Aufreinigung an SiO_2 mit erheblichem Substanzverlust verbunden) konnten sämtliche Oxidationsmethoden, die eine chromatographische Aufarbeitung erfordern, nicht zur Anwendung kommen.[ix] Von den untersuchten Methoden lieferte die Oxidation mit Dimethyldioxiran[68] die beste Ausbeute (100%), jedoch war diese Methode aufgrund der Notwendigkeit, das Oxidationsmittel im großen Überschuß einzusetzen, nicht auf große Ansätze anwendbar.[x] Als praktikabel erwies sich hier die klassische Jones-Oxidation,[69] welche das Oxidationsprodukt **96** in einer Ausbeute von 84% (≥ 99% ee)[xi] lieferte (Schema 43). Eine Röntgenstrukturanalyse des Oxidationsproduktes belegt die Identität von **96**:

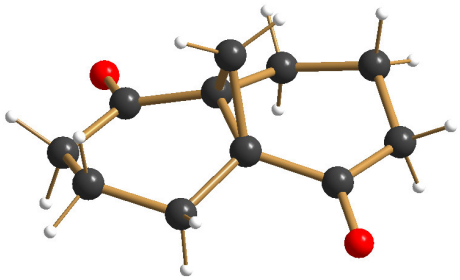
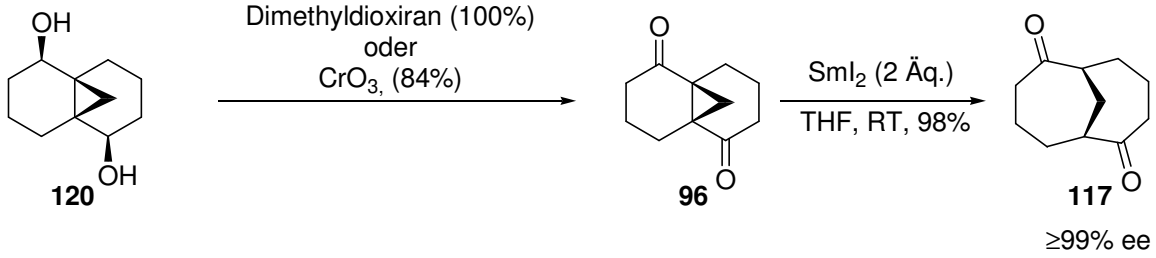


Abbildung 20. Struktur von **96** im kristallinen Zustand.

[ix] Die bei der *Corey-Chaykovsky*-Cyclopropanierung erhaltenen niedrigen Ausbeuten sind zu einem nicht unwesentlichen Teil auf die Notwendigkeit einer chromatographischen Reinigung des Rohproduktes zurückzuführen.
[x] Insbesondere ist die Herstellung großer Mengen Dimethyldioxiran aufgrund der sehr niedrigen Ausbeuten der Oxone®-vermittelten Oxidation von Aceton mit unverhältnismäßig hohem apparativen Aufwand verbunden.
[xi] Mittels chiraler GC ließen sich die Enantiomeren nicht auftrennen, jedoch ist wie schon bei dem Diol **119** aufgrund der Enantiomerenreinheit des Endproduktes **117** auch die Enantiomerenreinheit von **96** anzunehmen.

Die Umsetzung des so erhaltenen enantiomerenreinen Diketons mit SmI_2 lieferte das Fragmentierungsprodukt wiederum mit 98 % Ausbeute (Schema 43). Mittels chiraler GC konnte die Stereospezifität der Fragmentierung bewiesen werden.[xii]



Schema 43. Oxidation des Diols **120** zum enantiomerenreinen Diketon **96** und Fragmentierung zum enantiomerenreinen Diketon **117**.

Die absolute Konfiguration des Fragmentierungsproduktes **117**, welche zunächst lediglich aus der Zuordnung der absoluten Konfiguration des CBS-Reduktionsproduktes **119** anhand des Corey-Modells[65] abgeleitet wurde, konnte durch die Aufnahme eines CD-Spektrums zweifelsfrei zu (1*R*,6*R*) bestimmt werden (Abbildung 21).

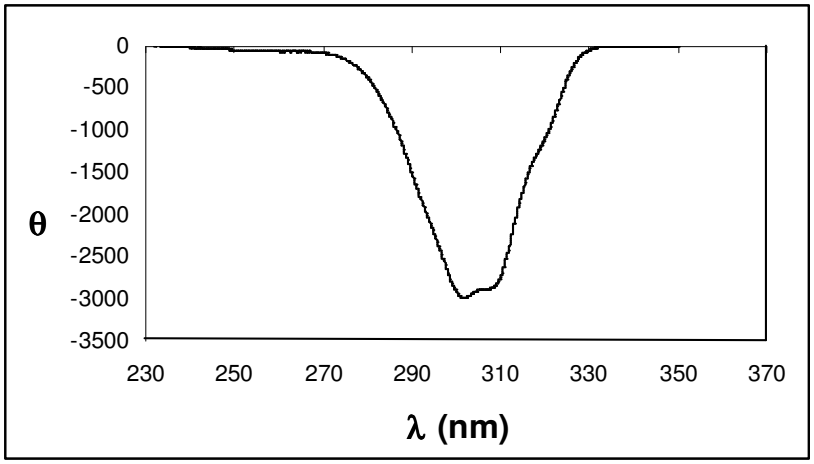


Abbildung 21. CD-Spektrum von (1*R*,6*R*)-Bicyclo[4.4.1]undecan-2,7-dion (**117**) in MeOH.

Wie aus Abbildung 22 ersichtlich wird, liegt bei Einpassung von **117** in das entsprechende Quadrantenmodell der größte Molekülteil im unteren linken Quadranten, dem ein negatives Vorzeichen zukommt. Experimentell wird im Einklang mit dem Modell ein negativer Cotton-Effekt beobachtet.[70]

[xii] Der Enantiomerenüberschuß wurde zu 99.2% bestimmt.

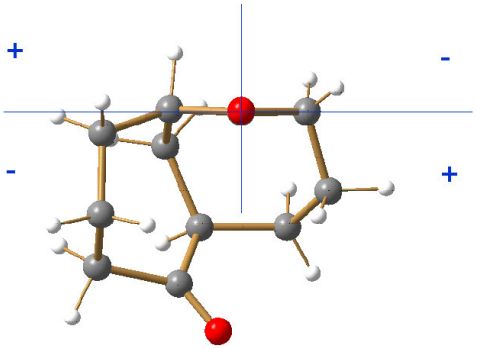
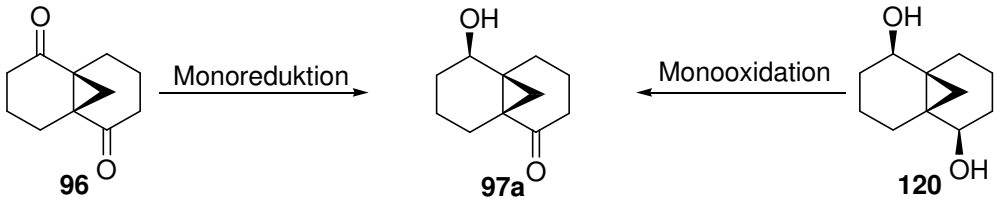


Abbildung 22. Vorhersage eines negativen Cotton-Effekts für **117** nach dem Quadrantenmodell.

Mit diesen Ergebnissen war die Synthese und Umsetzung des Modellsystems **96** erfolgreich abgeschlossen. Das Modellsystem **96** kann jedoch nicht als uneingeschränkt repräsentativ für die geplante Fragmentierung des tatsächlichen Systems angesehen werden, da im „Realfall", d.h. der geplanten Synthese der Cyclocitrinole keine 1,4-Dicarbonylverbindung, sondern ein System mit einer Abgangsgruppe in Position 4 fragmentiert werden müßte, um zu einem Reaktionsprodukt mit Doppelbindung am Brückenkopf zu gelangen (siehe Kap. 2). Das in Kap. 3.1 dargestellte Modellsystem **97** ist hierfür eher geeignet. Die Versuche zur Synthese einer solchen Verbindung werden im folgenden beschrieben.

3.1.2 Tricyclo[4.4.1.$0^{1,6}$]-undecan-2-ol-7-on (97a, X=OH)

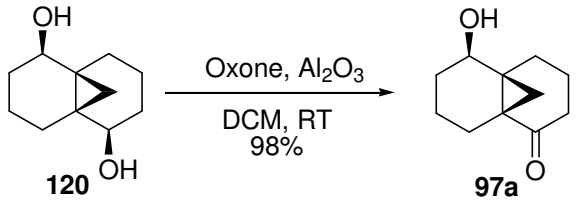
Ausgehend von der etablierten Synthese des Modellsystems **96** gibt es prinzipiell zwei Varianten, um Verbindungen des Typs **97a** herzustellen: Monoreduktion des Diketons **96** oder Monooxidation des Diols **120** (Schema 44).[xiii]



Schema 44. Synthetische Konzepte zur Darstellung von **97a**.

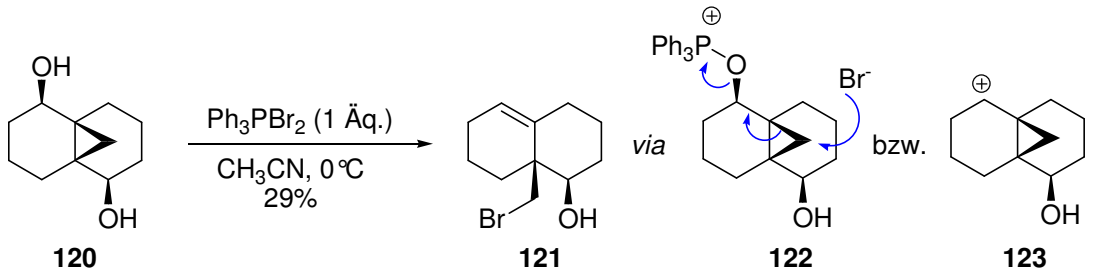
Zwar ist eine Monoreduktion des Endions **99** bekannt,[71] so daß eine selektive Monoreduktion von **96** ebenfalls möglich erschien, jedoch konnte von *N. Kausch*[72] gezeigt werden, daß das Diol **120** von überschüssigem Oxone® in Gegenwart von feuchtem Al_2O_3 hochselektiv zum Monoketon **97a** oxidiert wird (Schema 45).

[xiii] Eine dritte Variante, nämlich Monoreduktion des Endions **99** und anschließende Cyclopropanierung, erwies sich schnell als unpraktikabel, da das hierbei entstehende System sowohl bezüglich der *Corey-Chaykovsky*- als auch der *Simmons-Smith*-Cyclopropanierung unreaktiv war.



Schema 45. Selektive Monooxidation.

Hiermit stand ein effizienter Zugang zu Verbindung **97a** zur Verfügung, deren Hydroxylfunktion nun mittels etablierter Transformationen in eine gute Abgangsgruppe umwandelbar sein sollte. Tatsächlich gelang es jedoch nicht, eine Tosyl- bzw. Mesylgruppe einzuführen, da stets komplexe Produktgemische entstanden. Gleiches traf auch für die versuchte Umwandlung von **97a** in das entsprechende Bromid mittels Triphenylphosphindibromid, einem Reagenz, welches aufgrund der milden Reaktionsbedingungen und des reinen S_N2-Charakters der Umwandlung speziell für die Reaktion mit Cyclopropylcarbinolen geeignet ist,[73] zu. Die Reaktion des Diols **120** mit einem Äquivalent Triphenylphosphindibromid führte zu ebenfalls zu einem Produktgemisch. Aus diesem konnte säulenchromatographisch in geringer Ausbeute ein Produkt der Struktur **121** isoliert werden (Schema 46). Die Bildung dieses Reaktionsproduktes ist durch eine Cyclopropylcarbinyl-Homoallyl-Umlagerung[74] zu erklären. Das aus der Zwischenstufe **122** potentiell entstehende Kation **123** kann weitere Umlagerungen eingehen, was möglicherweise die Bildung des beobachteten Produktgemisches erklärt.

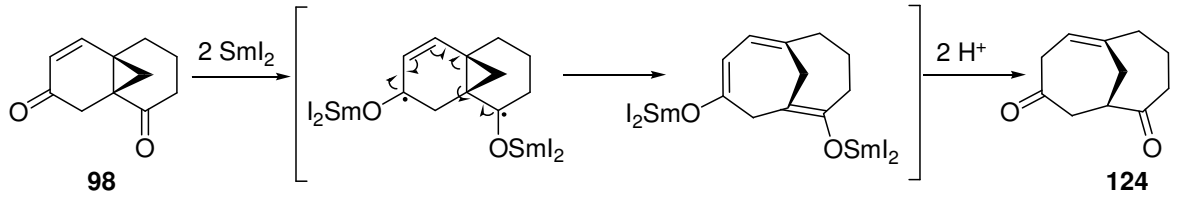


Schema 46. Versuch der Bromierung von **120** mittels Triphenylphosphindibromid.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurden weitere Untersuchungen zur Synthese von Systemen des Typs **97** (X = OTs, OMs, Hal) unterlassen. Das Scheitern der Einführung einer Abgangsgruppe α zur Methylenbrücke stellt jedoch ein bedeutsames Ergebnis dar, weil es

direkt auf die Synthese des Realsystems übertragbar ist und somit eine Abänderung des ursprünglichen Synthesekonzeptes nahelegte.[xiv]

Es mußte folglich auch in der Modellsystemreihe eine andere Möglichkeit zur elektronischen Verknüpfung der zur Methylenbrücke α-ständigen Zentren gefunden werden. Diese Anforderung wird, wie bereits unter 3.1 angedeutet, von Systemen des Typs **98** erfüllt, deren reduktive Fragmentierung nach dem in Schema 47 dargestellten Mechanismus ebenfalls zu Produkten der angestrebten Struktur führen sollte.

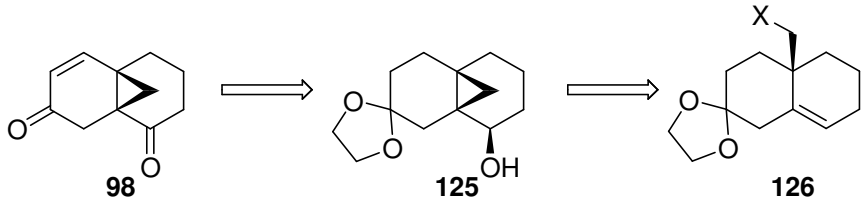


Schema 47. Mechanismus der angenommenen reduktiven Fragmentierung von **98**.

In nachfolgendem Kapitel werden die Untersuchungen zur Synthese von Verbindung **98** beschrieben.

3.1.3 Tricyclo[4.4.1.0^{1,6}]-undec-2-en-4,7-dion (98)

Zur Synthese von Verbindung **98** sollte die in der Steroidreihe wohlbekannte Homoallyl-Cyclopropyl-Umlagerung [75] zur Anwendung kommen, da die hierfür benötigte Ausgangsverbindung leicht mittels *Robinson-Anellierung*[76] zugänglich ist (Schema 48).

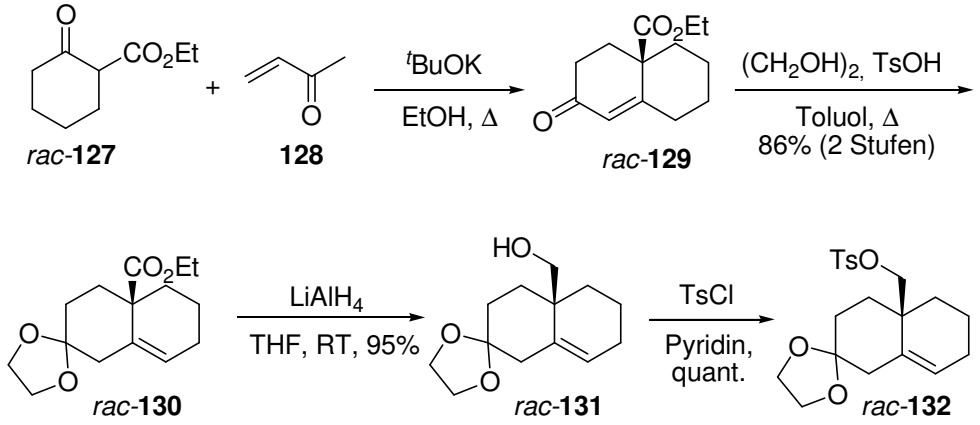


Schema 48. Retrosynthetische Analyse von **98**.

Basenkatalysierte Reaktion von 2-Oxocyclohexancarbonsäureethylester (*rac*-**127**) mit 3-Butenon (**128**) lieferte das Cyclisierungsprodukt *rac*-**129**, welches unter Doppelbindungsverschiebung in das entsprechende Ethylenketal *rac*-**130** transformiert wurde

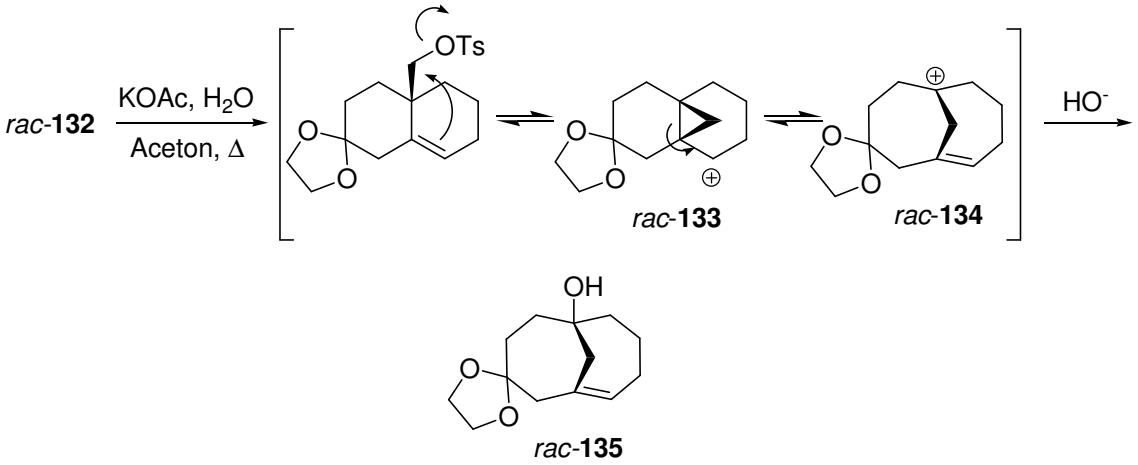
[xiv] Die unter 3.2.1 beschriebenen Versuche zur Synthese des Realsystems liegen zeitlich vor dieser Entdeckung und basieren daher auf dem alten Konzept.

(86% über zwei Stufen). Reduktion der Estergruppe mit $LiAlH_4$ lieferte den Homoallylalkohol *rac*-**131** (95%), der nach Aktivierung als Tosylat (*rac*-**132**) in das entsprechende Cyclopropylcarbinol *rac*-**125** überführt werden sollte (Schema 49).



Schema 49. Synthese der Ausgangsverbindung für die geplante Homoallyl-Cyclopropyl-Umlagerung.

Mehrstündiges Refluxieren einer gepufferten Lösung des Tosylats *rac*-**132** führte jedoch nicht wie erwartet zum Cyclopropylcarbinol, sondern zu einem Produktgemisch, aus dem chromatographisch als Hauptkomponente (55%) der Homoallylalkohol *rac*-**135** isoliert wurde. Diese Verbindung, die bemerkenswerterweise bereits ein Bicyclo[4.4.1]undec-1(10)-en-Grundgerüst aufweist, geht offensichtlich daraus hervor, daß das zunächst aus *rac*-**132** gebildete sekundäre Cyclopropylkation *rac*-**133** sich durch eine weitere Umlagerung in ein tertiäres Homoallylkation (*rac*-**134**) umwandelt, welches dann von Wasser abgefangen wird (Schema 50).



Schema 50. Unerwarteter Reaktionsverlauf der Solvolyse von *rac*-**132**.

Die Struktur des Reaktionsproduktes *rac*-**135** konnte mittels Röntgenstrukturanalyse zweifelsfrei belegt werden (Abbildung 23).

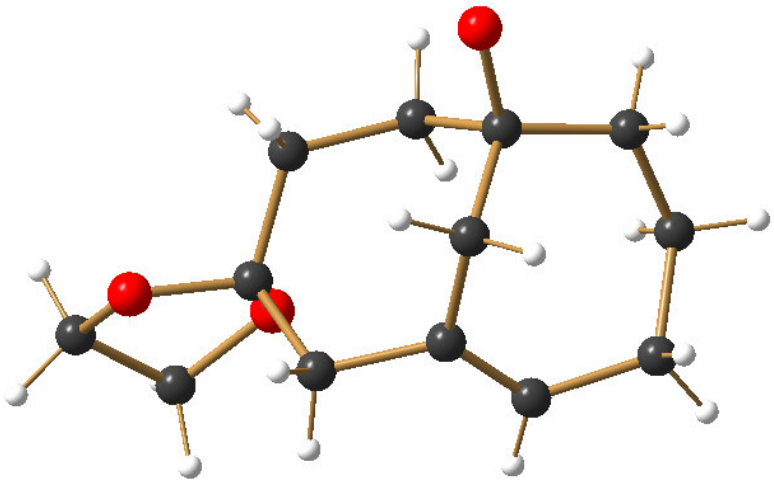


Abbildung 23. Struktur von *rac*-**135** im kristallinen Zustand.

Eine analoge Beobachtung machte *Yeats* bei der Chromatographie entsprechender 4a-Tosyloxyoctaline an Aluminiumoxid.[77]

Zwar ließ sich auf die beschriebene Weise die gewünschte Verbindung **3** nicht erzeugen - auch Ersetzung des Ethylenketals durch eine Acetoxygruppe, um die konformative Freiheit des Moleküls zu erhöhen, führte nicht zur Bildung des gewünschten Cyclopropylcarbinols[xv] - jedoch beweist dieses Ergebnis die hohe Bildungstendenz des Bicyclo[4.4.1]undec-1-en–Systems. Da die Synthese des Modellsystems **98** mit den erwähnten Komplikationen behaftet war, schien es an diesem Punkt sinnvoller, die Untersuchungen in der Modellreihe zu beenden und direkt mit den realen Steroidsystemen weiterzuarbeiten.

[xv] Besonders der Umstand, daß das konformativ weniger eingeschränkte Acetoxy-Derivat nicht nur ebenfalls nicht das gewünschte Produkt lieferte, sondern derart komplexe Produktgemische ergab, daß eine Isolierung einzelner Komponenten unmöglich war, deutet darauf hin, daß tatsächlich die konformative *Beschränkung* für den bei Steroiden anderen, zum Cyclopropylcarbinol führenden Reaktionsverlauf verantwortlich ist.

3.2 Synthese der Realsysteme

Das in Kapitel 2 vorgestellte Konzept zur Synthese von den Cyclocitrinolen analogen steroidalen Bicyclo[4.4.1]undec-1-enen, das auf einer reduktiven Fragmentierung entsprechend substituierter 5,19-Cyclo-Steroide beruht, erfordert – sofern nicht eine von kleinen Bausteinen ausgehende Totalsynthese beabsichtigt ist – eine Berücksichtigung der Verfügbarkeit geeigneter Ausgangsverbindungen sowie eine Auswahl geeigneter Transformationen, um die verfügbaren Substrate möglichst effizient in die gewünschte Verbindung umzuwandeln. Dies bedeutet gegenüber einer totalsynthetischen Herangehensweise eine gewisse Einschränkung der Flexibilität, hat aber den Vorteil, daß diese Methode eher geeignet ist, Beiträge zur Aufklärung des Biosynthesewegs (der aus den in Kap. 1.1.1 genannten Gründen notwendigerweise auf Produkten der Squalenoxid-Cyclisierung aufbauen muß) zu leisten, da inhärente Reaktionsoptionen der natürlichen Systeme entdeckt und genutzt werden könnten.

Wie bereits in Kap. 2 beschrieben, kommen zum Aufbau des gewünschten Ringsystems prinzipiell zwei verschiedene Vorstufen (**A** und **B**, Abbildung 24) in Frage.

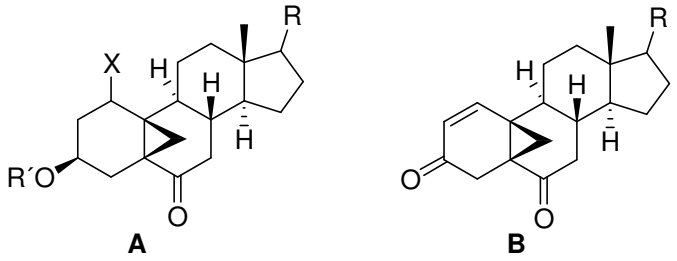


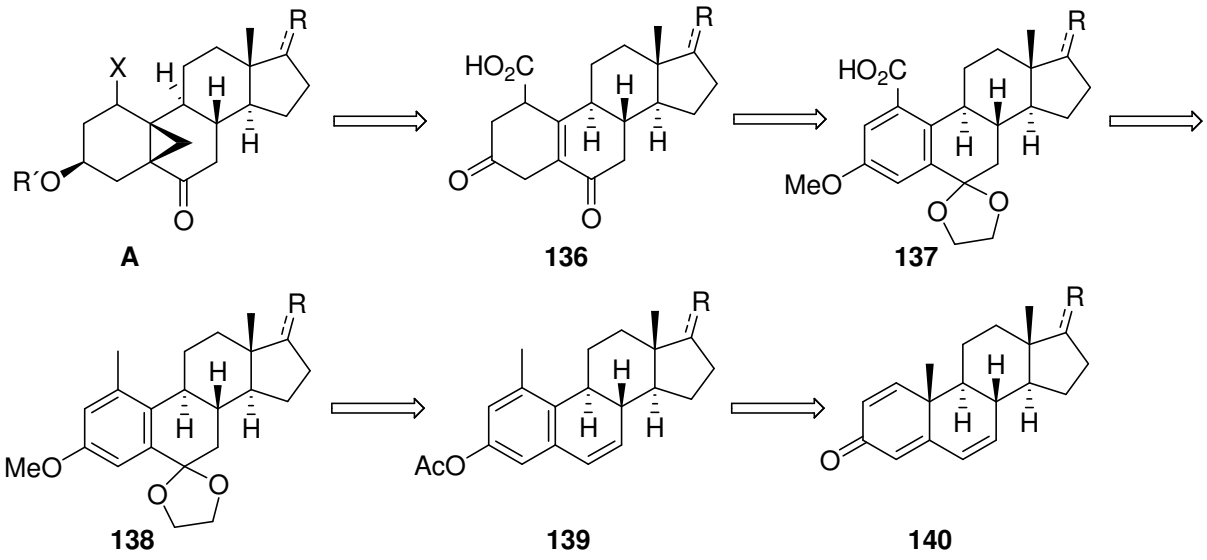
Abbildung 24. Mögliche Vorstufen für die geplante Fragmentierungsreaktion.

Es wurden im Rahmen dieser Arbeit zwei grundsätzlich verschiedene Konzepte zur Darstellung der Fragmentierungsvorstufen **A** bzw. **B** untersucht, die im folgenden als „Dienon-Phenol-Route“ bzw. als „Homoallyl-Cyclopropyl-Route“ bezeichnet werden sollen.

3.2.1 Dienon-Phenol-Route

Eine grundsätzliche Anforderung an diejenigen steroidalen Substrate, die die gewünschte Fragmentierungsreaktion eingehen könnten, besteht in der „elektronischen Verknüpfung“ von C-1 und C-6. Daher ist es erforderlich, an diesen Positionen geeignete funktionelle Gruppen einzuführen. Wie in Kap. 2 beschrieben, ging das ursprüngliche Synthesekonzept von Steroiden aus, die an C-6 eine Ketogruppe und an C-1 entweder eine Carboxyl- oder eine Abgangsgruppe tragen.

In der in diesem Abschnitt beschriebenen Synthese sollte die Funktionalisierung an C-1 mittels Dienon-Phenol-Umlagerung [78] durchgeführt werden. Die Retrosynthese einer Fragmentierungsvorstufe vom Typ **A** führt daher über *Corey-Chaykovsky-Cyclopropanierung,*[59] *Birch-Reduktion* [79] und benzylische Oxidation zu einem $\Delta^{1,4,6}$-Androstatrien-3-on vom Typ **140** (Schema 51).



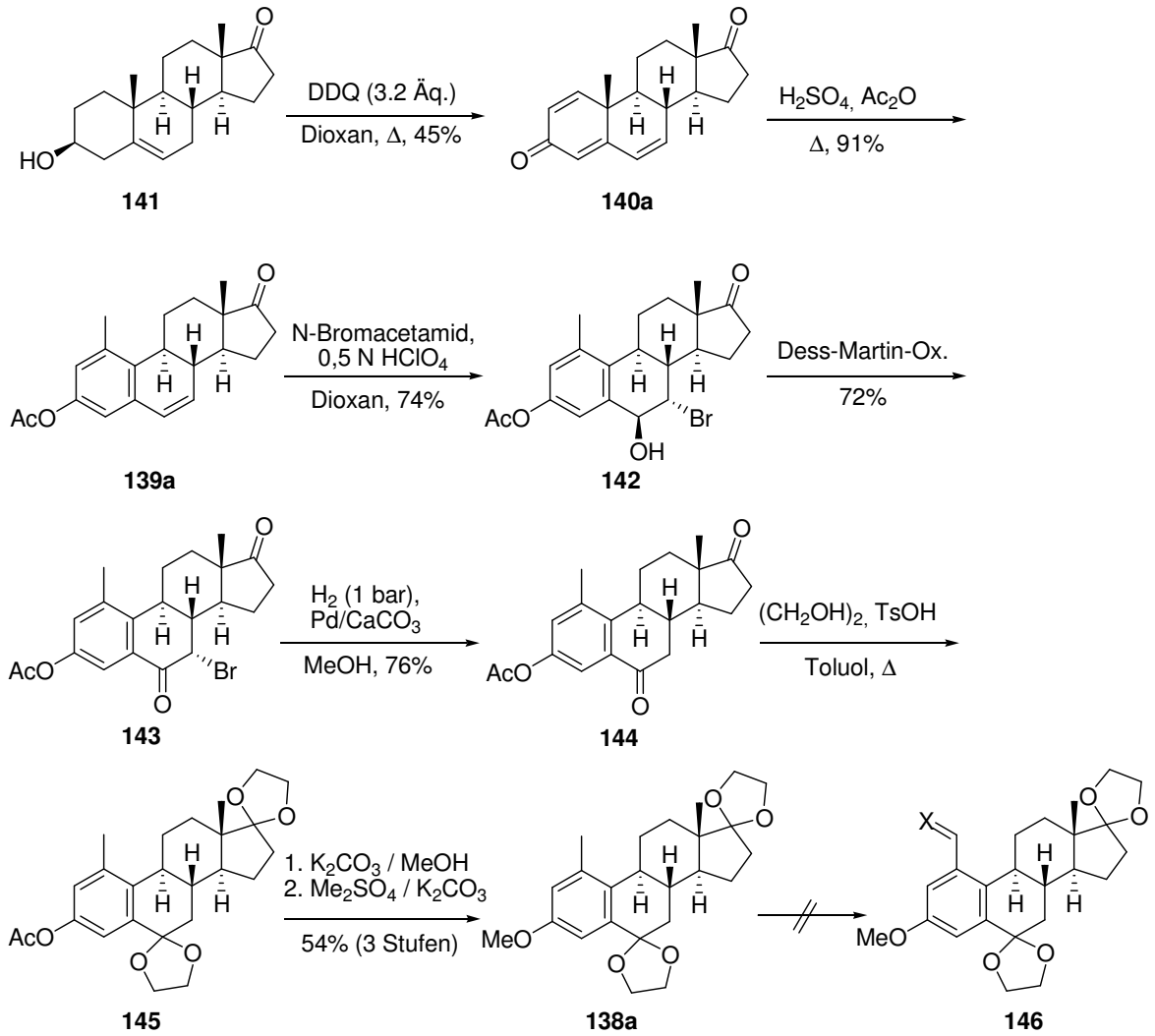
Schema 51. Retrosynthetische Analyse basierend auf der Einführung der 5,10-Methano-Brücke durch *Corey-Chaykovsky-Cyclopropanierung*.

$\Delta^{1,4,6}$-Androstatrien-3,17-dion (**140a**) ist nicht kommerziell erhältlich, konnte aber leicht durch Dehydrierung von Dehydroepiandrosteron (**141**) mit Dichlordicyanobenzochinon (DDQ) gewonnen werden.[80] Die anschließende Dienon-Phenol-Umlagerung lieferte **139a** (91 %), welches mittels N-Bromacetamid in das Bromhydrin **142** umgewandelt wurde (74 %).[81] Nach Oxidation zum α-Bromketon **143** (72 %) wurde das Brom hydrogenolytisch

($Pd/CaCO_3$) entfernt (76 %).[81] Die Umsetzung des Dions **144** mit Ethylenglykol lieferte in das zweifach geschützte Derivat **145**, welches nach Abspaltung des Acetats in den Methylether **138a** umgewandelt wurde (54 % Gesamtausbeute, Schema 52).

Für die Oxidation der benzylischen Methylgruppe in **138a** stehen prinzipiell verschiedene Methoden zur Verfügung. Eine speziell für 1-Methylöstronderivate geeignete Variante wird von *Laing* und *Sykes* beschrieben.[82] Hier wird Cer-Ammonium-Nitrat als Oxidationsmittel verwendet, wobei unter den angegebenen Reaktionsbedingungen selektive Oxidation zur Formylgruppe beobachtet wird. Die Anwendung auf Substrat **138a** führte jedoch nicht zum gewünschten Ergebnis; es konnte lediglich unverändertes Edukt reisoliert werden. Daher wurden andere Oxidationsmethoden getestet. Insbesondere kamen folgende Reagenzien zur Anwendung:

$CrO_3/^tBuOOH$,[83] $RuCl_3/NaOCl/Bu_4NBr$,[84] $Co(OAc)_2$/N-Hydroxyphthalimid/O_2,[85] $Co(OAc)_2$/Trihydroxyisocyanursäure/O_2,[86] $KMnO_4/Et_3N$[87] sowie Bu_4NMnO_4/Pyridin.[88]



141 **140a** **139a** **142** **143** **144** **145** **138a** **146**

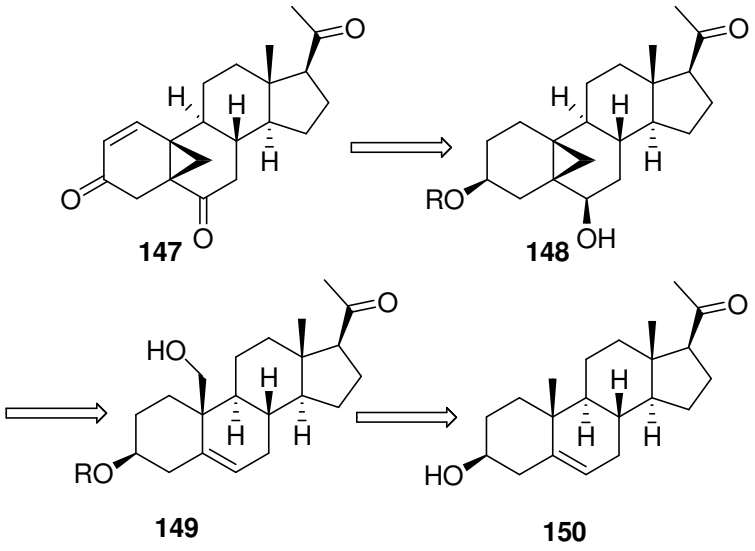
Schema 52.

Es war jedoch mit keinem der angegebenen Reagenzien möglich, eine Oxidation der benzylischen Methylgruppe von **138a** zu bewirken. In allen Fällen wurde lediglich unverändertes Edukt reisoliert. Der Versuch, eine Funktionalisierung der Methylgruppe durch radikalische Bromierung (NBS/hν) herbeizuführen, scheiterte daran, daß ausschließlich die stabilere tertiäre Benzylposition an C-9 reagierte. Aufgrund der Tatsache, daß an C-6 unsubstituierte 1-Methylöstronderivate mittels der genannten Standardmethoden an der benzylischen Methylgruppe oxidiert werden können, lag die Vermutung nahe, daß die durch das Ethylenketal an C-6 veränderte elektronische Situation des Aromaten für das Scheitern der Oxidation verantwortlich sein könnte. Allerdings führte die Verwendung der von **138a** abgeleiteten freien Diketoverbindung ebenfalls nicht zum Erfolg; entweder fand wieder kein Umsatz des Edukts statt, oder es trat Spaltung des B-Ringes auf.[xvi] Aufgrund dieser Schwierigkeiten wurde die Dienon-Phenol-Route aufgegeben. Es mußte eine andere Möglichkeit zur Konstruktion des Fragmentierungsvorläufers gefunden werden.

3.2.2 Homoallyl-Cyclopropyl-Route

Da die in Kap. 3.1.2 geschilderten Bemühungen zur Synthese von Fragmentierungsvorstufen vom Typ **A** nicht zum Erfolg führten, wurden im folgenden Verbindungen des Typs **B** anvisiert. Zur Konstruktion des methano-verbrückten Systems sollte nun die zu Cyclopropylcarbinolen führende Homoallyl-Umlagerung von 19-mesyloxy- oder 19-tosyloxy- substituierten Steroid-5-enen zur Anwendung kommen (siehe auch Kap. 3.1.3).[75] Als ein geeignetes Ausgangsmaterial kam aufgrund der im Vergleich mit dem Zielmolekül identischen Stereochemie an C-17 Pregnenolon (**150**) in Frage (Schema 53), so daß die Retrosynthese von Verbindung **147** ausgeht.

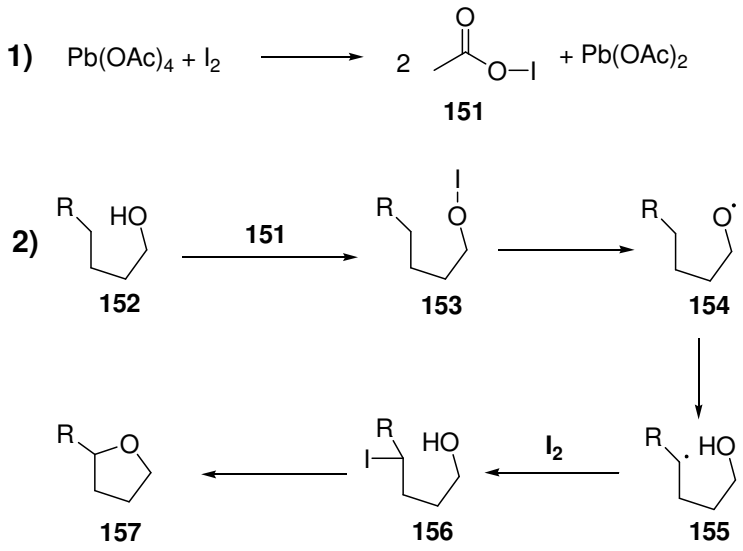
[xvi] Die Ringspaltung, welche insbesondere bei Verwendung von $KMnO_4$ als Oxidationsmittel zu beobachten war, läßt sich damit erklären, daß unter den basischen Reaktionsbedingungen leicht eine Enolisierung eintritt und das resultierende Enolat von Permanganat gespalten wird.



Schema 53. Retrosynthetische Analyse von **147** basierend auf der Homoallyl-Umlagerung eines 19-Hydroxysteroids.

Obgleich die Oxidation der Methylgruppe an C-10 den Ausgangspunkt der Biosynthese von Östron (ausgehend von Testosteron bzw. Androstendion) darstellt,[89] sind 19-Hydroxy-Steroide des Typs **149** nicht kommerziell erhältlich. Zu der enzymatischen Cytochrom-P450-vermittelten direkten Oxidation der Methylgruppe gibt es keine synthetische Entsprechung, jedoch ist die Transformation **150** → **149** über eine dreistufige „*Remote-Functionalization*"-Prozedur durchführbar.[90] Diese basiert auf der „Hypoiodit-Reaktion",[91] welche aufgrund ihrer im Rahmen der Steroidchemie außergewöhnlichen Bedeutung im folgenden kurz erläutert werden soll.

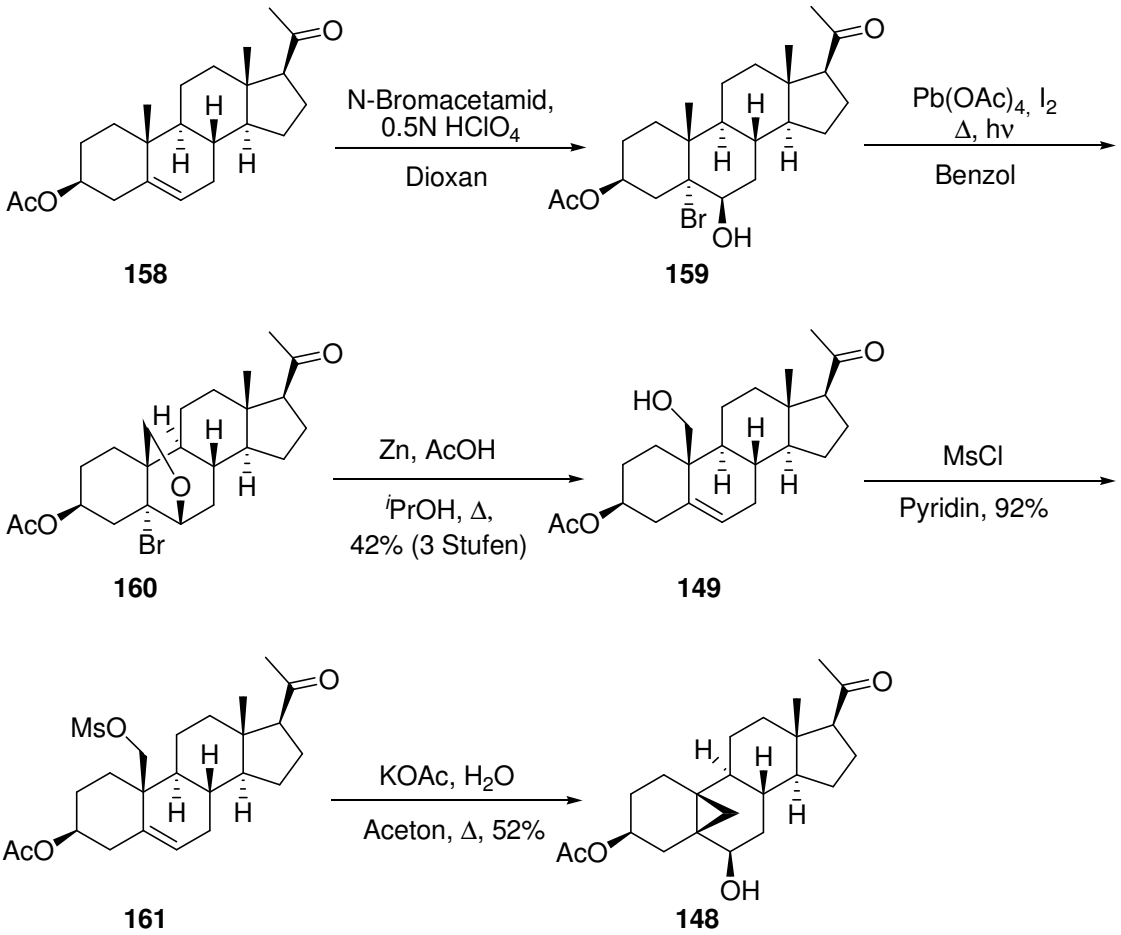
Die Reaktion wird im allgemeinen so durchgeführt, daß ein Gemisch aus dem Substratalkohol (**152**), Blei(IV)-acetat und Iod unter Rückfluß in einem inerten Lösungsmittel (Cyclohexan oder Benzol) mit Sonnenlicht bestrahlt wird. Die Reaktion von $Pb(OAc)_4$ mit Iod führt zu $Pb(OAc)_2$ und zwei Äquivalenten des Acylhypoiodits **151**. Die Reaktion des Substrats **152** mit dem Reagenz **151** führt zum Alkylhypoiodit **153**, welches thermisch oder photolytisch gespalten wird, wobei das Alkoxyradikal **154** entsteht. Dieses wandelt sich durch intramolekulare H-Abstraktion in das Alkylradikal **155** um, welches mit Iod zum Alkyliodid **156** reagiert. Dieses setzt sich schließlich in einer 5-exo-tet-Cyclisierung zum Tetrahydrofuranderivat **157** um (Schema 54).



Schema 54. Mechanismus der Hypoiodit-Reaktion.

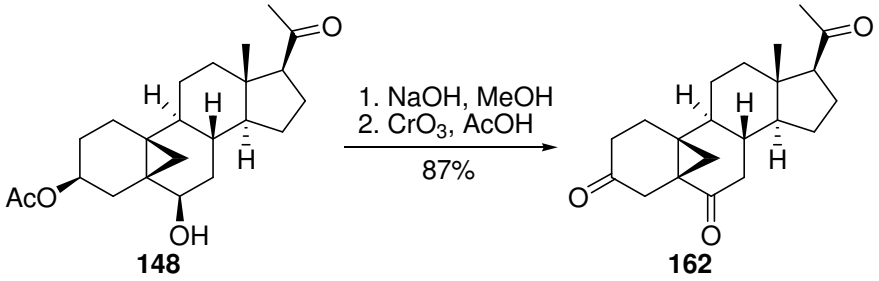
Der Nettoeffekt dieser vielstufigen Reaktion ist also eine Oxyfunktionalisierung einer unaktivierten Methyl-, Methylen- oder Methineinheit, welche sich im allgemeinen bezüglich der Hydroxygruppe in δ-Position befindet.

Entlang des geplanten Weges zu Verbindung **147** wurde zunächst Pregnenolonacetat (**158**) mit N-Bromacetamid in das Bromhydrin **159** überführt. Anwendung der Hypoiodit-Reaktion lieferte das 6,19-Oxido-Derivat **160**,[92] welches durch Reduktion mit Zink/Essigsäure[93] in 19-Hydroxypregnenolon-3-acetat (**149**) umgewandelt wurde (Schema 55). Dieses konnte in sehr guter Ausbeute in das entsprechende Mesylat **161** überführt werden, aus dem durch 24-stündiges Refluxieren in einer gepufferten wäßrigen Lösung das Cyclopropylcarbinol **148** erhalten wurde.



Schema 55. Synthese des 5,19-Cyclosteroids **148** *via* Homoallyl-Umlagerung.

Zur Vervollständigung der Synthese der anvisierten Fragmentierungsvorstufe **147** mußte nun, ausgehend von **148**, nach Esterhydrolyse und Oxidation lediglich die benötigte Doppelbindung eingeführt werden. Zunächst wurde die Acetatgruppe von **148** durch Behandlung mit Natriumhydroxid in Methanol abgespalten, anschließend wurde durch Oxidation mit CrO_3 das Triketon **162** erhalten (Schema 56), dessen Identität mittels Röntgenstrukturanalyse belegt wurde (Abbildung 25).



Schema 56. Synthese des Triketons **162**.

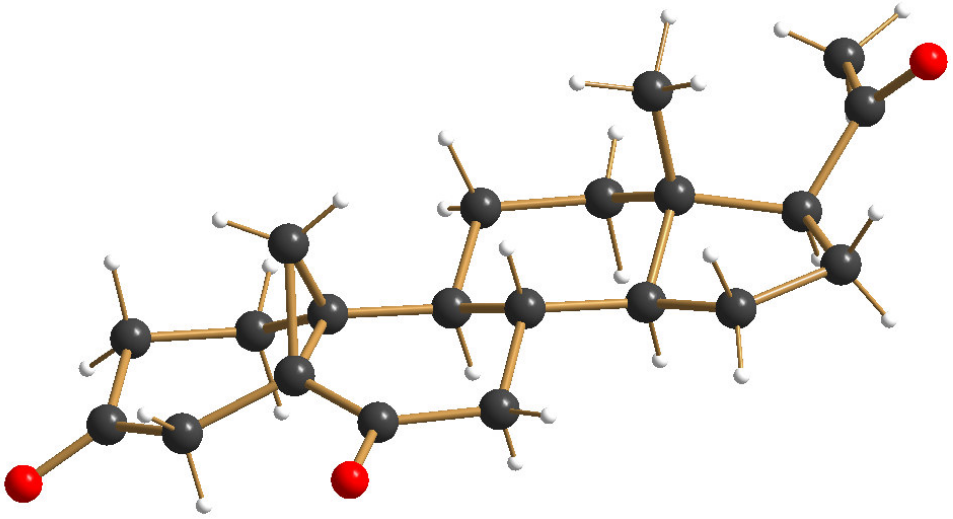
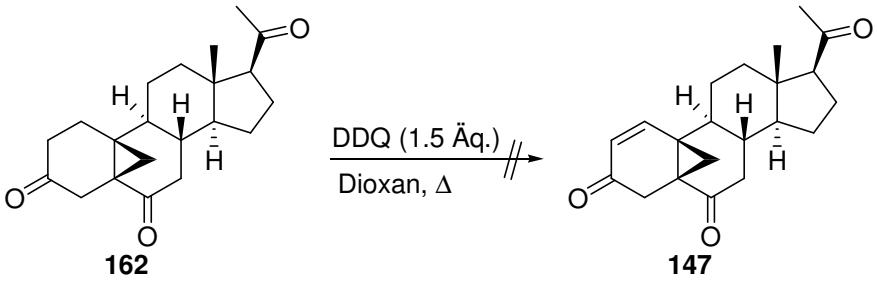


Abbildung 25. Struktur von **162** im kristallinen Zustand.

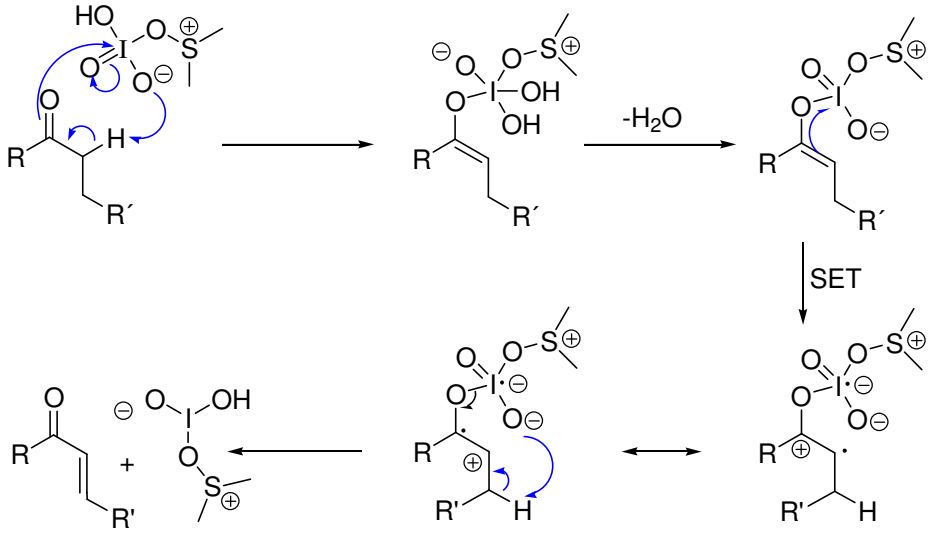
Zur Einführung einer Δ^1-Doppelbindung in steroidalen Substraten gibt es eine Vielzahl von Methoden. Eines der am häufigsten verwendeten Reagenzien, um 3-Ketosteroide zu den entsprechenden α,β-ungesättigten Systemen zu oxidieren, ist Dichlordicyanobenzochinon (DDQ).[94] Daher wurde dieses Reagenz als erstes getestet. Behandlung des Triketons **162** mit einem Überschuß DDQ in Dioxan lieferte jedoch nicht das gewünschte Dehydrierungsprodukt **147**. Es konnte lediglich unverändertes Ausgangsmaterial isoliert werden (Schema 57).



Schema 57. Erfolgloser Versuch der Dehydrierung von **162** mittels DDQ.

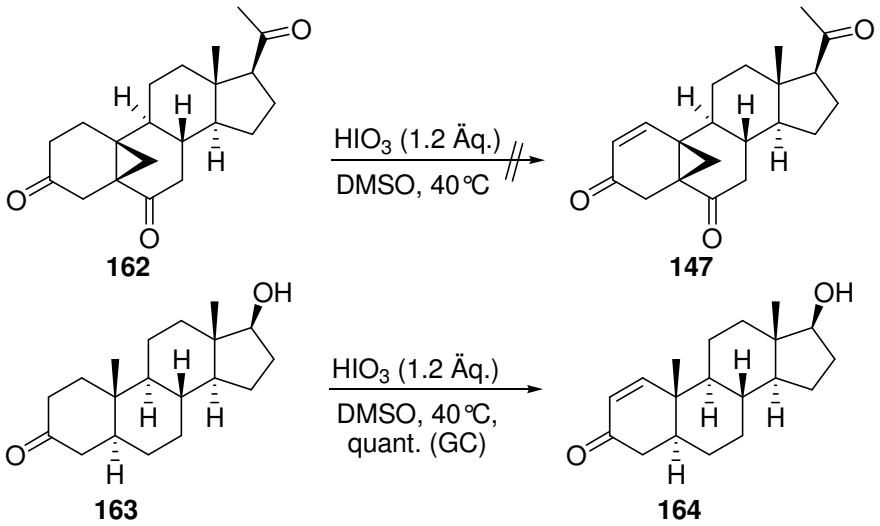
Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Hydridabstraktion durch DDQ ist die Enolisierung des Ketons, in obigem Fall also die Bildung des Δ^2-Enols.[94] DDQ selbst unterliegt in siedendem Dioxan einer langsamen Zersetzung; es ist daher davon auszugehen, daß die Enolisierung des Substrates im Vergleich zur Zersetzung des Reagenzes äußerst langsam oder präferentiell in die „falsche“ Richtung (nach C-4) abläuft. Besonders spricht dafür der Umstand, daß an C-6 unsubstituierte 5,19-Cyclo-3-oxosteroide mit DDQ glatt zu den entsprechenden 1-En-3-onen dehydriert werden können.[95] Daher mußte auf andere Methoden zur Einführung der Doppelbindung zurückgegriffen werden.

Nach einer von *Nicolaou et al.* eingeführten Methode lassen sich Ketone unter milden Bedingungen mit Iodsäure in Dimethylsulfoxid zu den entsprechenden Enonen oxidieren.[96] Mechanistisch wird ein Einelektronentransfer postuliert, der nach vorangehender Enolisierung des Substrates zum Oxidationsprodukt führt (Schema 58).



Schema 58. Mechanismus der HIO_3•DMSO-vermittelten Oxidation von Ketonen nach *Nicolaou et al.*[96]

Während in einem Kontrollexperiment Dihydrotestosteron (**163**) quantitativ zur Δ^1-Verbindung **164** oxidiert wurde, führte der Einsatz des Substrates **162** nicht zur gewünschten Verbindung **142**, vielmehr wurde bei Verwendung einer Reaktionstemperatur von 40°C lediglich Edukt reisoliert, während bei 60°C bereits vollständige Zersetzung des Substrats eintrat (Schema 59).

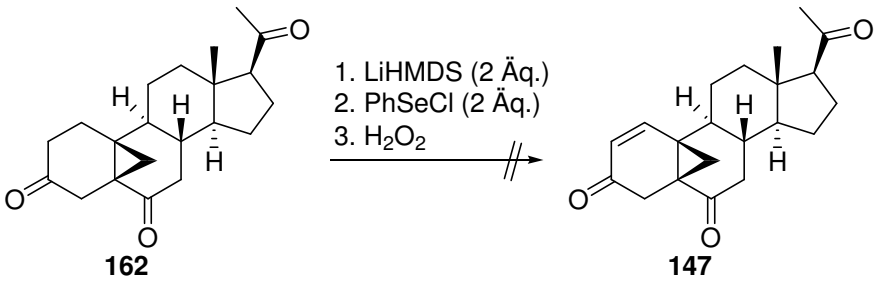


Schema 59. Gescheiterte Dehydrierung von **162** mittels Iodsäure/DMSO und erfolgreiches Kontrollexperiment mit Dihydrotestosteron (**163**).

Ähnlich wie bei dem vorangegangenen Versuch mit DDQ ist die Ursache für das Scheitern der Transformation nicht eindeutig festzustellen, da prinzipiell zwei Fehlerquellen in Frage kommen: Entweder findet – wie bereits oben angesprochen – bevorzugt eine Enolisierung in Richtung C-4 statt, so daß kein abstrahierbares β-H zur Verfügung steht, oder aber der Oxidationsschritt ist gehemmt.

Es schien daher erforderlich, die gewünschte Transformation unter Bedingungen auszuführen, bei welchen Enolisierung und Oxidation zwei getrennte Reaktionsschritte darstellen. Eine hierfür häufig verwendete Methode besteht in der Umsetzung eines Lithiumenolats der Carbonylverbindung mit Phenylselenylchlorid zum Selenoether und nachfolgender Oxidation desselben zum Selenoxid, welches im Sinne einer thermischen *syn*-Eliminierung unter Oxidation der Carbonylverbindung zum Enon spontan Phenylselanol abspaltet.[97]

Es stellte sich jedoch heraus, daß diese Methode auf das Substrat **162** nicht anwendbar war, da die Deprotonierung der Verbindung mit LiHMDS oder LDA bei -40 °C ein Gemisch verschiedener Enolate (nachgewiesen durch Abfangen mit TMSCl) ergab, das hauptsächlich aus dem durch Deprotonierung der leicht zugänglichen Acetylgruppe an C-17 gebildeten Enolat bestand. Die Verwendung von zwei Äquivalenten Base führte nach Abfangen des Enolats mit PhSeCl und Oxidation mit H_2O_2 nicht zum gewünschten Enon **147** (Schema 60).



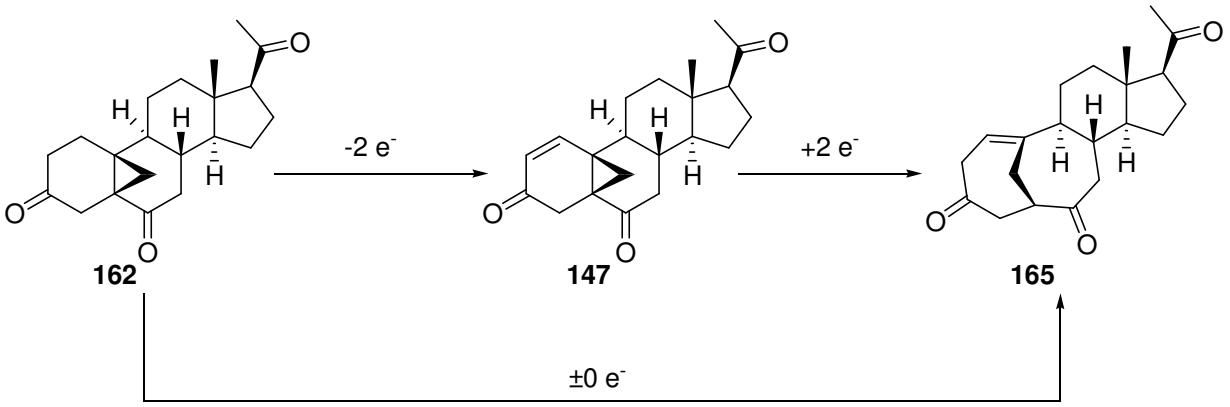
162 **147**

Schema 60. Gescheiterte Oxidation zum Enon *via* Selenoxid-Eliminierung.

Die bevorzugte Deprotonierung der Acetylgruppe in **162**, die die Verwendung von 2 Äquivalenten Base nötig machte, sowie die Bildung eines relativ komplexen Gemisches verschiedener Enolate machte die Bestimmung der bevorzugten Enolisierungsrichtung der Carbonylgruppe an C-3 unmöglich. Entweder mußte also ein anderes Substrat für die Einführung der Doppelbindung oder ein anderes Konzept zur Fragmentierung verwendet werden.

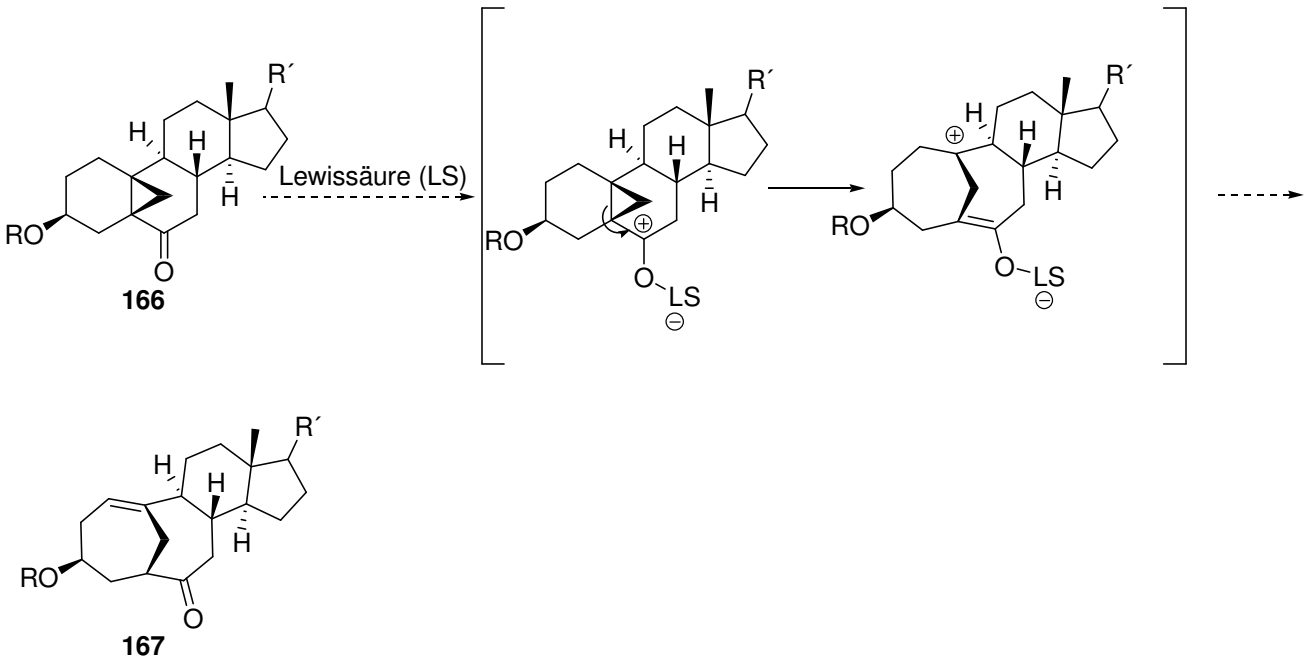
Formal gesehen handelt es sich bei der in Schema 61 abgebildeten Umwandlung (**162** → **165**) in der Bilanz um eine Umlagerung. Die ursprünglich angestrebte reduktive Fragmentierung einer Zwischenstufe des Typs **147** setzt vorherige Oxidation voraus, so daß sich aus der

Kombination des Oxidations- und Reduktionsschritts für die Gesamtsumme übertragener Elektronen der Wert Null ergibt.



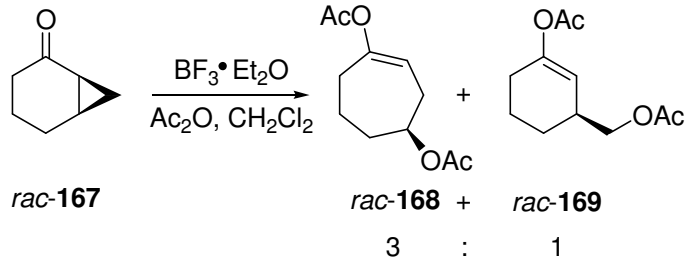
Schema 61. Elektronenbilanz für die Transformation **162** → **165**.

Es lag daher nahe, eine direkte Umwandlung von **162** in **165** ohne Anwendung von Redoxprozessen durchzuführen, beispielsweise unter Lewissäure-Katalyse. Aufgrund der größeren Ähnlichkeit mit dem Zielmolekül und der geringeren Gefahr unerwünschter Nebenreaktionen sollte eine solche Transformation allerdings vorzugsweise mit einem System des Typs **166** (Schema 62), welches an C-3 eine geschützte Hydroxylfunktion anstelle einer Ketogruppe trägt, durchgeführt werden.



Schema 62. Konzept zur Synthese von Systemen des Typs **167** durch Umlagerung.

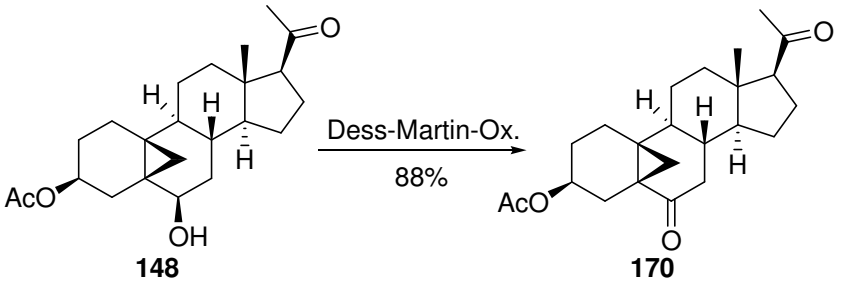
Ein direkt vergleichbares Literaturbeispiel für eine solche Transformation existiert nicht, jedoch beschreiben *Rigby et al.* die homokonjugierte Addition von Acetat an Cyclopropylketone bei Behandlung mit BF_3•Et_2O und Ac_2O, die ebenfalls zum Bruch der endocyclischen Cyclopropanbindung und somit zu strukturell verwandten Systemen führt:[98]



Schema 63. Homokonjugierte Addition von Acetat nach *Rigby et al.*

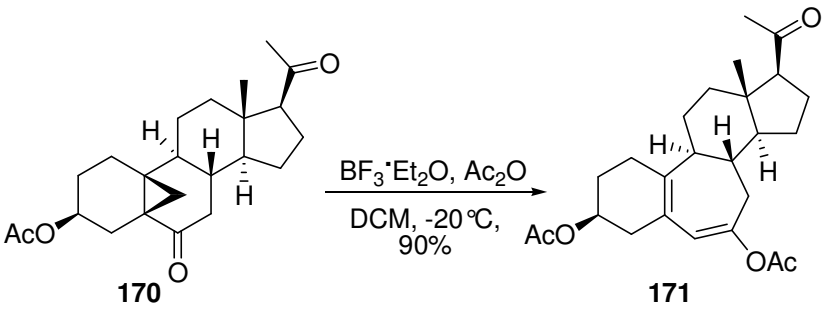
Daher schien diese Art der Reaktionsführung am aussichtsreichsten; von anderen Lewissäure-Katalysatoren ist bekannt, daß sie zu einem bevorzugten Bruch der exocyclischen Cyclopropanbindung führen.[98]

Ausgehend von Pregnenolonacetat (**158**) wurde nach der in Schema 55 dargestellten Methode das 5,19-Cyclosteroid **148** hergestellt, welches dann durch *Dess-Martin-Oxidation*[99] in die 6-Oxo-Verbindung **170** umgewandelt wurde (88%, Schema 64).



Schema 64. Synthese des Edukts für die geplante homokonjugierte Addition von Acetat.

Die Behandlung von **170** mit Bortrifluorid-Etherat und Acetanhydrid in Dichlormethan bei -20°C führte jedoch zu einem unerwarteten Ergebnis: Statt der avisierten Addition von Acetat unter Bildung des Bicyclo[4.4.1]undecan-Ringsystems fand eine Ringerweiterung zum B-Homo-Steroid **171** statt (Schema 65):



Schema 65. Unerwarteter Reaktionsverlauf bei Behandlung von **170** mit Bortrifluorid-Etherat.

Die Struktur des Reaktionsproduktes **171** konnte zweifelsfrei durch Röntgenstrukturanalyse belegt werden (Abbildung 26).

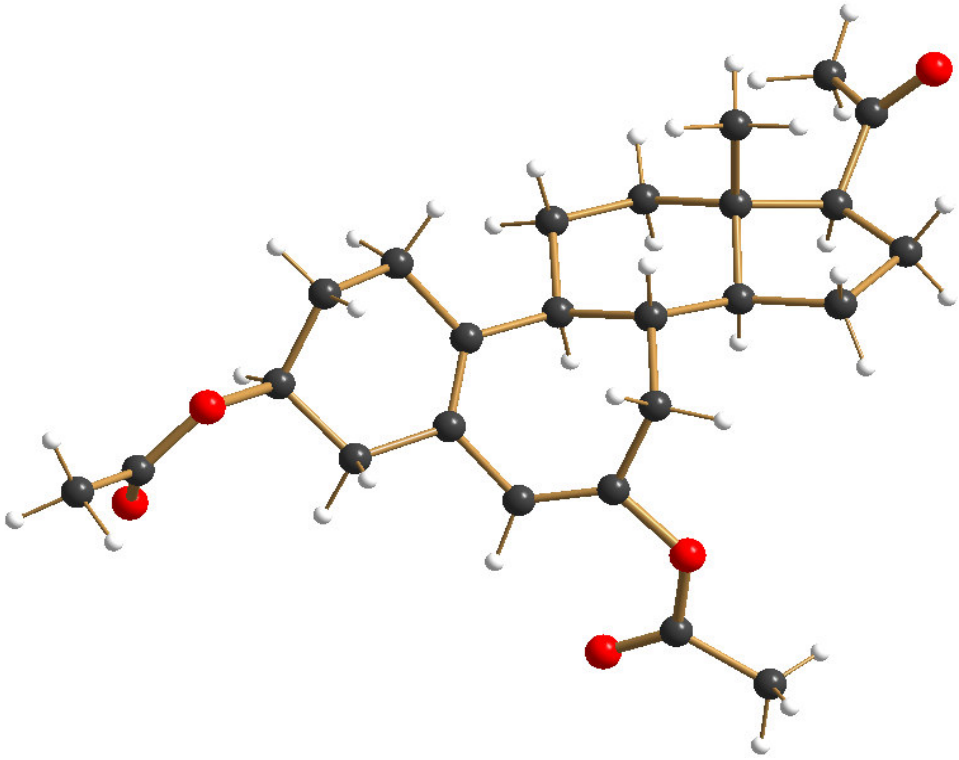
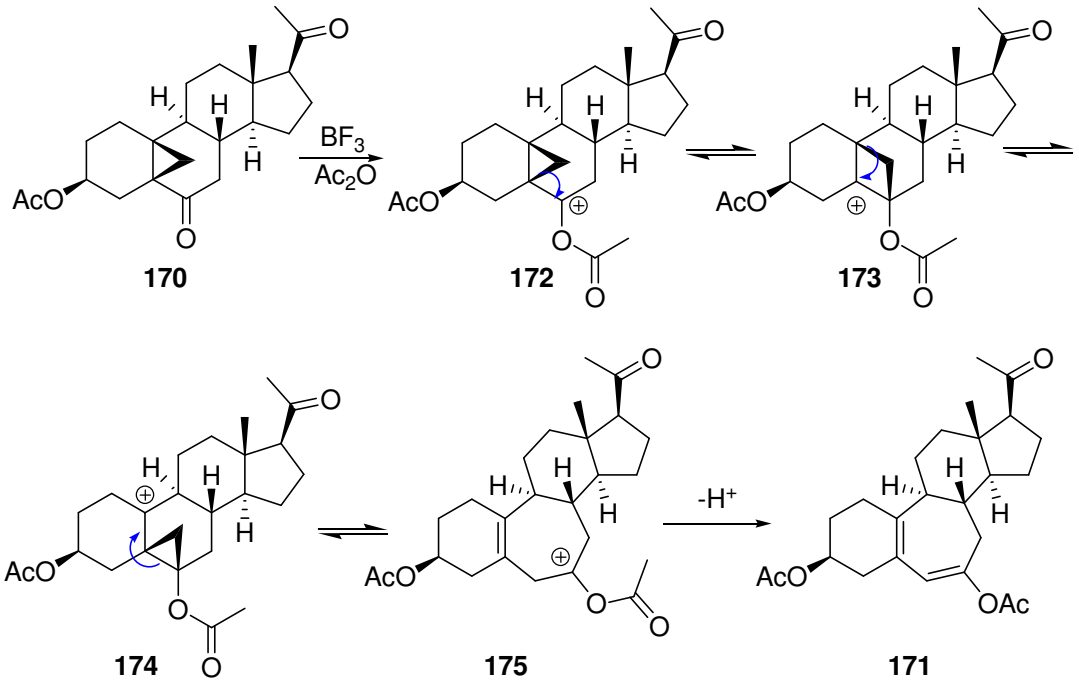


Abbildung 26. Struktur von **171** im kristallinen Zustand.

Die Bildung dieses Reaktionsproduktes kann durch drei aufeinanderfolgende Umlagerungen des zunächst gebildeten Carbokations **172** erklärt werden (Schema 66):



Schema 66. Mechanismus der Bildung von **171**.

Dieses Resultat ist zwar überraschend, steht aber im Einklang mit der von *Edwards et al.* beschriebenen Beobachtung, daß 5,19-Cyclo-6-hydroxy-Steroide des Typs **148** bei Behandlung mit Schwefelsäure in die entsprechenden 7-Hydroxy-B-homo-Steroide übergehen.[100] Trotz dieses Mißerfolges schien es nicht ausgeschlossen, daß unter anderen Reaktionsbedingungen die in Schema 62 dargestellte gewünschte Transformation stattfinden könnte. Es wurden daher folgende Reaktionsbedingungen und Lewissäuren getestet:

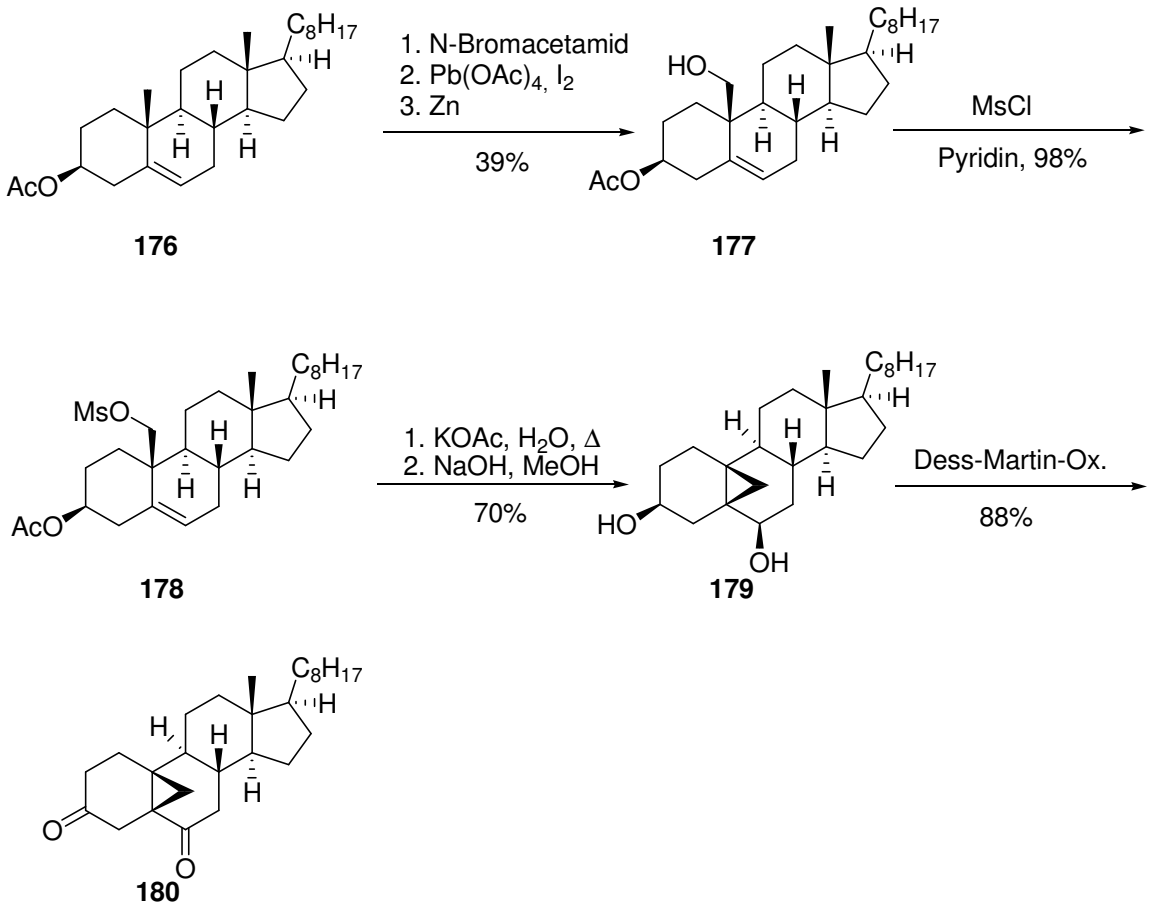
- BF_3-Etherat ohne Zusatz von Acetanhydrid, DCM, -20 °C
- LiCl, HCl, Ethanol, Reflux
- Me_2AlCl, DCM, 0 °C
- Me_2AlCl, AC-2O, DCM, 0 °C
- LiCl, DBU, Acetonitril, Reflux
- PPTS, DCM, Reflux

Es konnte jedoch unter keinen der angegebenen Reaktionsbedingungen eine Reaktion festgestellt werden; es wurde stets unverändertes Edukt reisoliert.[xvii] Daher mußte der Versuch, die Transformation **162** → **165** durch Lewissäure-katalysierte Umlagerung direkt durchzuführen, als gescheitert betrachtet werden.

Somit wurde das ursprüngliche Konzept wieder aufgenommen und nach geeigneten Bedingungen gesucht, um die für die reduktive Fragmentierung erforderliche

[xvii] Im Falle des LiCl/DBU-Systems wurde teilweise Spaltung der Acetoxygruppe beobachtet.

Δ^1-Doppelbindung einzuführen. Um den störenden Einfluß der Acetylgruppe von **162** (siehe Schema 60) zu eliminieren, wurde die zum Cyclopropylcarbinol führende Synthesesequenz ausgehend von Cholesterylacetat (**176**) erneut durchgeführt (Schema 67).



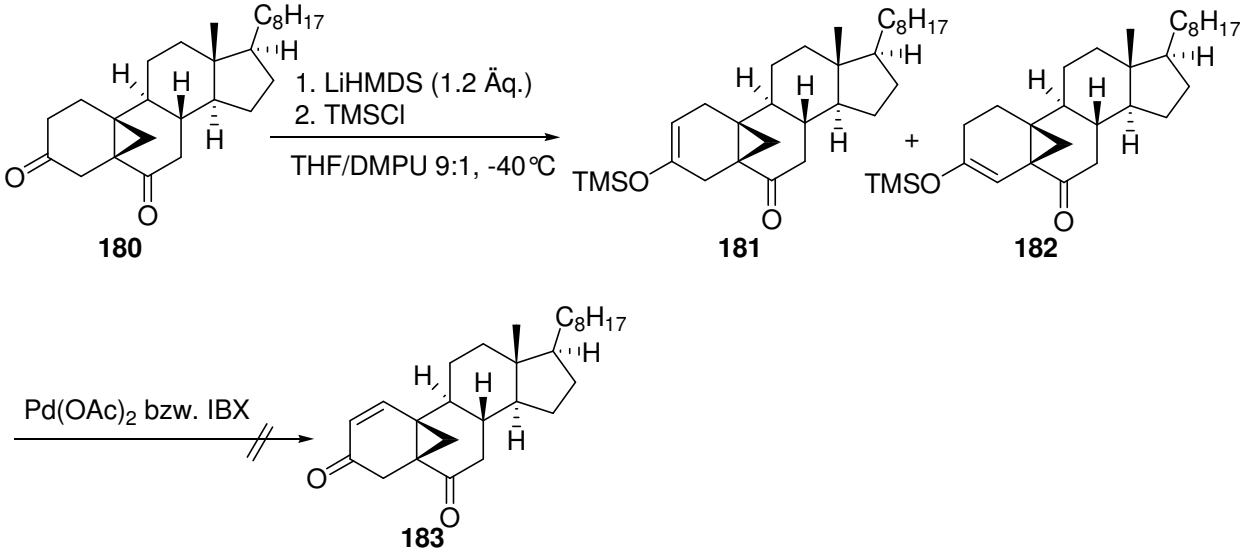
Schema 67. Synthese von 5,19-Cyclocholesta-3,6-dion (**180**).

Das so erhaltene Diketon **180** konnte nun zur Testung verschiedener Methoden zur Einführung der Δ^1–Doppelbindung verwendet werden.

Zunächst wurden die bei Substrat **162** (siehe Schema 57 und Schema 59) erfolglosen direkten Oxidationen mit DDQ bzw. HIO_3 getestet. Es war jedoch auch in diesem Fall nicht möglich, die gewünschte Dehydrierung auf diese Weise durchzuführen. Mit beiden Reagenzien konnte aus dem Reaktionsgemisch lediglich unverändertes Edukt zurückgewonnen werden. Daher wurde im folgenden versucht, in einem ersten Schritt regioselektiv den Δ^2-Silylenolether **181** zu erzeugen und diesen anschließend mit Hilfe von $Pd(OAc)_2$ (*Saegusa-Oxidation*)[101] oder IBX[102] zum Enon **183** zu oxidieren.

Es gelang jedoch nicht, unter den verwendeten Reaktionsbedingungen eine selektive Enolisierung zu bewerkstelligen, stattdessen wurde stets ein Gemisch zweier Silylenolether erhalten, deren Verhältnis aufgrund der geringen Stabilität der Enolether mittels NMR nicht

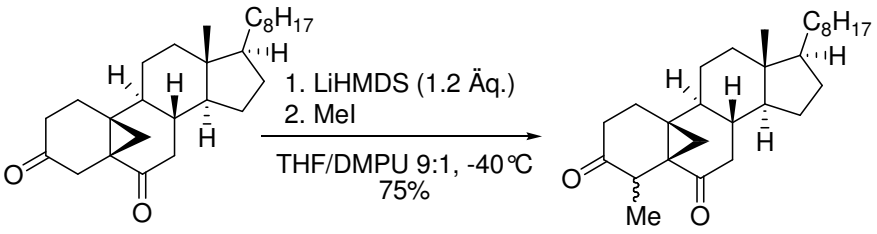
eindeutig zu bestimmen war. Das chromatographisch nicht trennbare Regioisomerengemisch wurde anschließend mit $Pd(OAc)_2$ in Acetonitril bzw. mit einem IBX/4-Methoxypyridin-N-Oxid-Komplex behandelt. In beiden Fällen fand jedoch lediglich Hydrolyse zur Ausgangsverbindung **180** statt, es konnte keinerlei Oxidationsprodukt **183** nachgewiesen werden (Schema 68).



180 **181** **182** **183**

Schema 68. Versuch zur Oxidation von **180** über den Silylenolether.

Da diese Versuche keine eindeutigen Aussagen über die bevorzugte Enolisierungsrichtung von **180** zuließen, wurde zur Bestimmung der Regioselektivität das durch Behandlung mit LiHMDS erzeugte Enolat durch Zugabe von Methyliodid abgefangen (Schema 69). Nach chromatographischer Reinigung wurde in einer Ausbeute von 75% ein öliges Substanzgemisch erhalten, welches laut NMR zu 80% aus dem 4-Methylderivat **184** bestand.



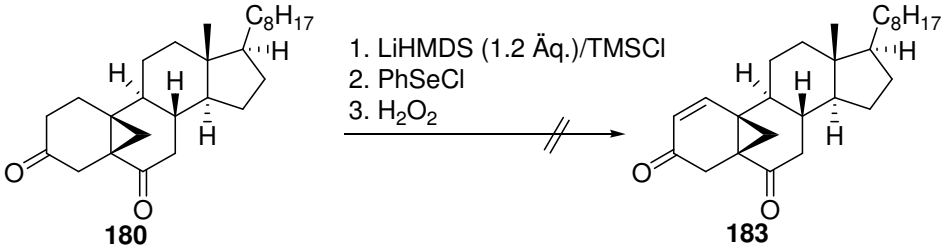
180 **184**

(80% dieses Regioisomer)

Schema 69. Methylierung von **180** zur Bestimmung der bevorzugten Enolisierungsrichtung.

Somit war klar, daß eine Dehydrierung von **180** zum Δ^1-Derivat über eine regioselektive Enolisierung nicht praktikabel sein würde, da sich das gewünschte Δ^2-Enolat lediglich als

Minderkomponente erzeugen ließ. Ein dennoch durchgeführter Versuch, das Enolatgemisch wenigstens teilweise durch Abfangen mit Phenylselenylchlorid und nachfolgender Oxidation mit H_2O_2 zum Enon **183** umzusetzen, führte nicht zu nachweisbaren Mengen des Dehydrierungsprodukts (Schema 70).



Schema 70. Erfolgloser Versuch zur Dehydrierung von **180** *via* Selenoxid-Eliminierung.

Gleiches galt für die Verwendung von N-*tert*.-Butylsulfinimidoylchlorid [103] als Oxidationsmittel, ebenso wie für den Versuch, die gewünschte Transformation durch Abfangen des Enolats mit NBS und anschließende Dehydrobromierung zu erreichen. Es konnte somit keine Methode gefunden werden, um auf diesem Wege zur direkten Fragmentierungsvorstufe **183** zu gelangen.

Eine mögliche Ursache für die bevorzugte Enolisierung in Richtung C-4 könnte ein durch die Ketogruppen an C-3 und C-6 ausgeübter Koordinationseffekt sein, durch welchen die Lithiumamidbase fixiert wird:

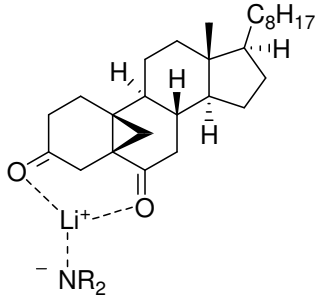
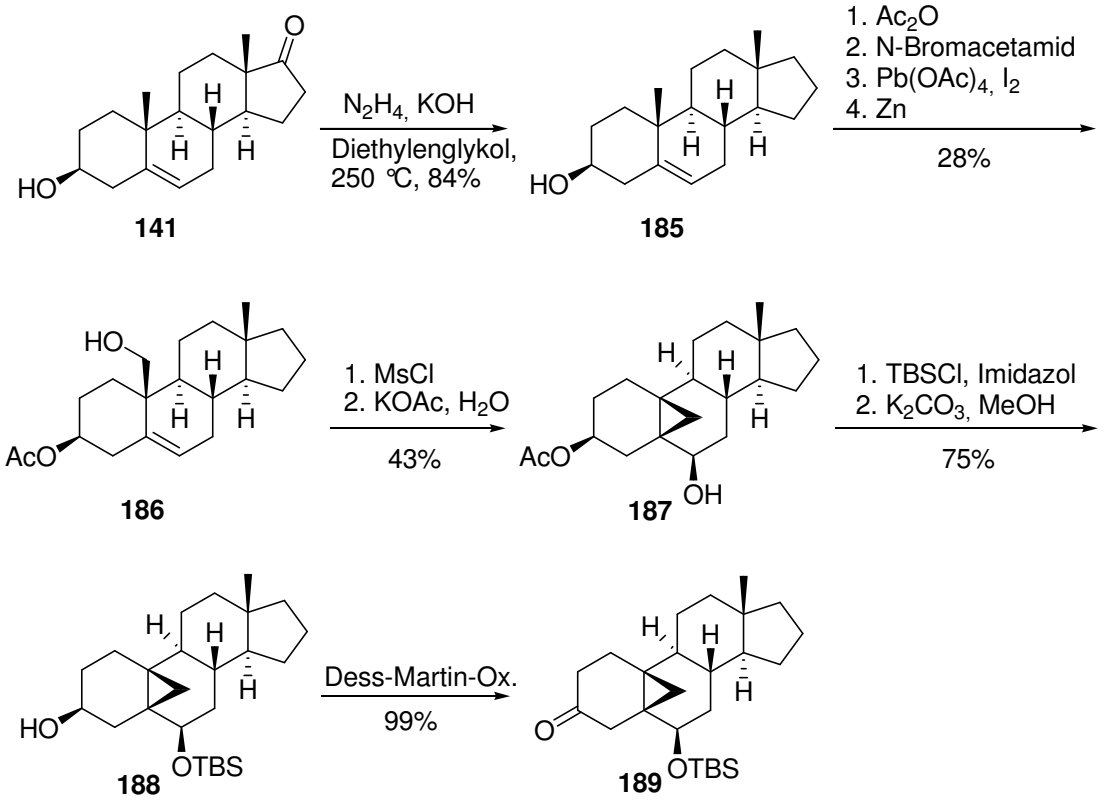


Abbildung 27. Chelatisierung der Lithiumamidbase als mögliche Erklärung der bevorzugten Deprotonierung an C-4.

Es stellte sich daher die Frage, ob ein nicht-koordinierender, idealerweise zudem sterisch anspruchsvoller Substituent an C-6 eine regioselektive Deprotonierung an C-2 erlauben würde. Um die Komplexität der NMR-Spektren möglichst gering zu halten, wurde daher das an C-17 unsubstituierte TBS-geschützte Cyclopropylcarbinol **189** synthetisiert (Schema 71):

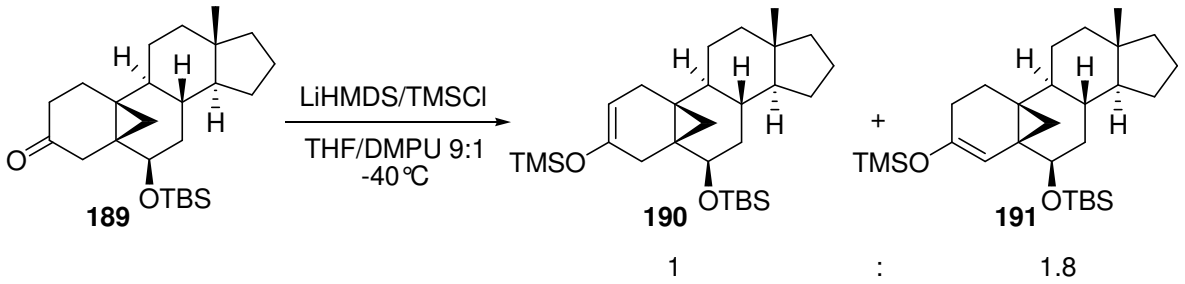
Zunächst wurde Dehydroepiandrosteron (**141**) einer Wolff-Kishner-Reduktion unterworfen,[104] welche in guter Ausbeute zum Deoxygenierungsprodukt **185** führte, anschließend wurde die zum Cyclopropylcarbinol **187** führende Synthesesequenz analog zu den oben beschriebenen

Synthesen von **148** (Schema 55) und **180** (Schema 67) durchgeführt. Das Cyclopropylcarbinol **187** konnte in guter Ausbeute in den TBS-Ether **188** überführt werden, aus welchem nach Hydrolyse der Acetoxygruppe an C-3 das Keton **189** durch Dess-Martin-Oxidation erhalten wurde.



Schema 71. Synthese des TBS-geschützten Cyclopropylcarbinols **189**.

Das erhaltene TBS-geschützte Substrat **189** wurde im nächsten Schritt mit LiHMDS in Gegenwart von TMSCl deprotoniert. Es bildete sich jedoch nicht wie erhofft der Δ^2-Silylenolether, sondern ein 1:1.8-Gemisch aus Δ^2- und Δ^4-Silylenolether (Schema 72). Zwar konnte somit die Selektivität verglichen mit Substrat **180** geringfügig zugunsten des gewünschten Enolats verschoben werden, jedoch muß die Regioselektivität absolut betrachtet als äußerst unbefriedigend bezeichnet werden.



Schema 72. Deprotonierung von **189** mit LiHMDS in Gegenwart von TMSCl.

Eine Röntgenstrukturanalyse von **189** (Abbildung 28) läßt erkennen, daß die –OTBS-Gruppe aufgrund ihrer β-Ständigkeit die für die Deprotonierung an C-4 entscheidende α-Seite des Steroids[xviii] nicht wirkungsvoll abschirmt.

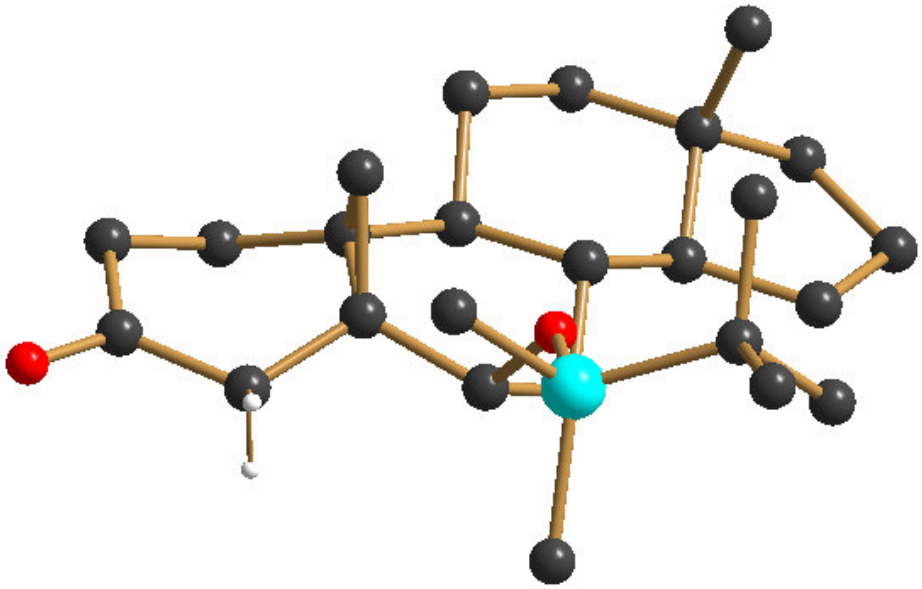


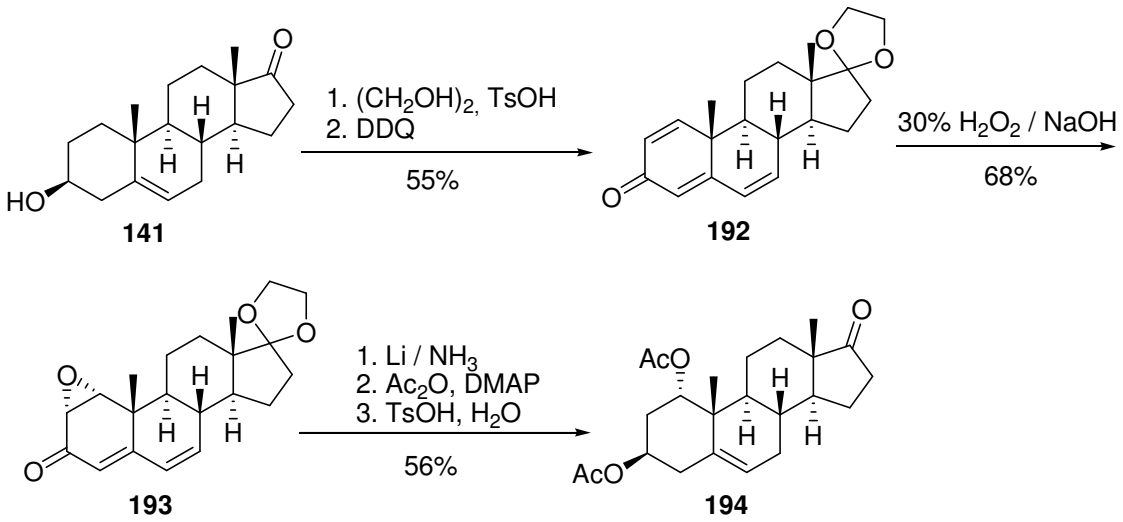
Abbildung 28. Struktur von **189** im kristallinen Zustand.

Die Umsetzung des Gemisches aus **190** und **191** mit Phenylselenylchlorid/H_2O_2 bzw. mit IBX/4-Methoxypyridin-N-Oxid führte lediglich zur Hydrolyse der Enolether; es konnte kein Enon nachgewiesen werden. Da das Enolethergemisch zu ca. 35 % aus dem gewünschten Enolether bestand, dennoch aber keinerlei Oxidationsprodukt detektiert werden konnte, mußte der Plan aufgegeben werden, die Einführung einer Δ^1-Doppelbindung durch Oxidation der beschriebenen 5,19-Cyclosteroide vorzunehmen. Dieses Ergebnis ist insofern bemerkenswert, als schon bei den in Kap. 3.2.1 beschriebenen Versuchen eine Substitution an C-6 aus ungeklärten Gründen jeglichen Oxidationsversuch scheitern ließ.

Dies machte eine grundlegende Änderung des Synthesekonzepts erforderlich. Eine Idee bestand darin, eine potentielle Abgangsgruppe auf einer frühen Stufe der Synthese, insbesondere vor der zum Cyclopropan führenden Homoallylumlagerung, einzuführen. Aufgrund der leichten Eliminierbarkeit von Substituenten in β-Position zu Carbonylgruppen wurde als Ausgangsmaterial ein 1α-substituiertes Androstanderivat gewählt. Ein solches (**194**)

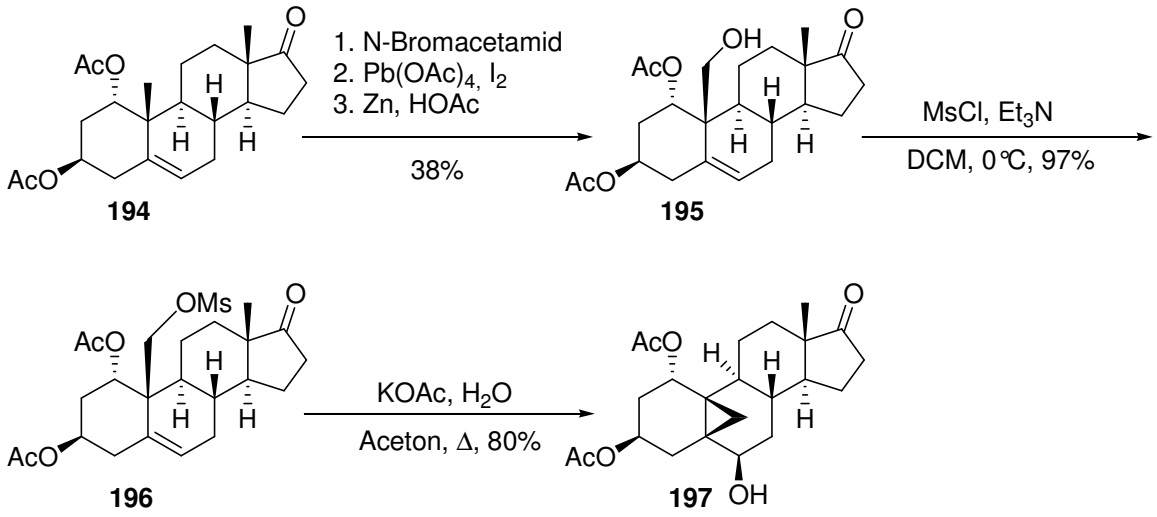
[xviii] Im allgemeinen wird aus stereoelektronischen Gründen bevorzugt ein axiales Proton abgespalten, welches an C-4 α-ständig ist.

war aus Dehydroepiandrosteron (**141**) in sechs Stufen leicht zugänglich (Schema 73): Dehydrierung mit DDQ führte nach vorangegangener Acetalisierung von **141** mit Ethylenglykol zum Trienon **192** (55 %), welches mit H_2O_2/NaOH selektiv in die 1α,2α-Oxidoverbindung **193** überführt wurde (68 %). Reduktion mit einem großen Überschuß Lithium in flüssigem Ammoniak[105] mit nachfolgender Acetylierung und Acetalhydrolyse führte zum 1α,3β-Diacetoxyandrost-5-en-17-on **194**. Die Identität der Verbindungen **193** und **194** konnte mittels Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden.



Schema 73. Einführung einer 1α-Hydroxylfunktion in Dehydroepiandrosteron (**141**).

Mit diesem Substrat (**194**) konnte nun die übrige Reaktionssequenz in Analogie zu den bereits beschriebenen Synthesen durchgeführt werden, wobei die Bildung des Mesylats hier aufgrund der geringen Reaktivität der Hydroxymethylgruppe in **195** mittels MsCl/Et_3N erfolgen mußte, dann jedoch in beinahe quantitativer Ausbeute gelang. Die anschließende Solvolyse von **196** ging ebenfalls erheblich langsamer vonstatten als bei den an C-1 unsubstituierten Substraten, führte jedoch nach dreitägigem Refluxieren in hervorragender Ausbeute (80 %) zum Cyclopropylcarbinol **197** (Schema 74). Die in Schema 74 gezeigten Strukturen **195** und **197** wurden mittels Röntgenstrukturanalyse verifiziert.



Schema 74.

An dieser Stelle war nun die selektive Hydrolyse der 3β-Acetoxygruppe in Gegenwart der 1α-Acetoxygruppe erforderlich. Die Röntgenstrukturanalyse von Verbindung **197** (Abbildung 29) läßt erkennen, daß trotz der durch die Methylenbrücke veränderten Konformation von A- und B-Ring des Steroids der 3β-Substituent weiterhin eine (pseudo)äquatoriale, der 1α-Substitutent dagegen eine (pseudo)axiale Position einnimmt.

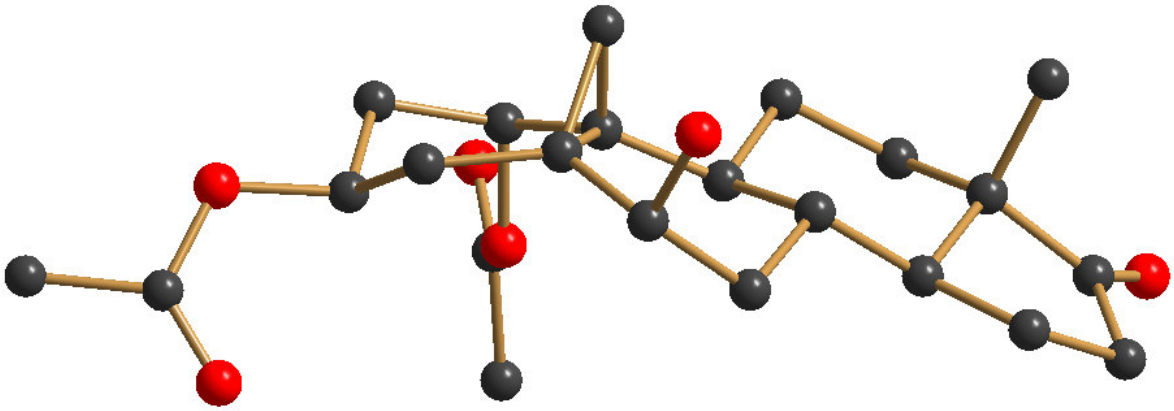
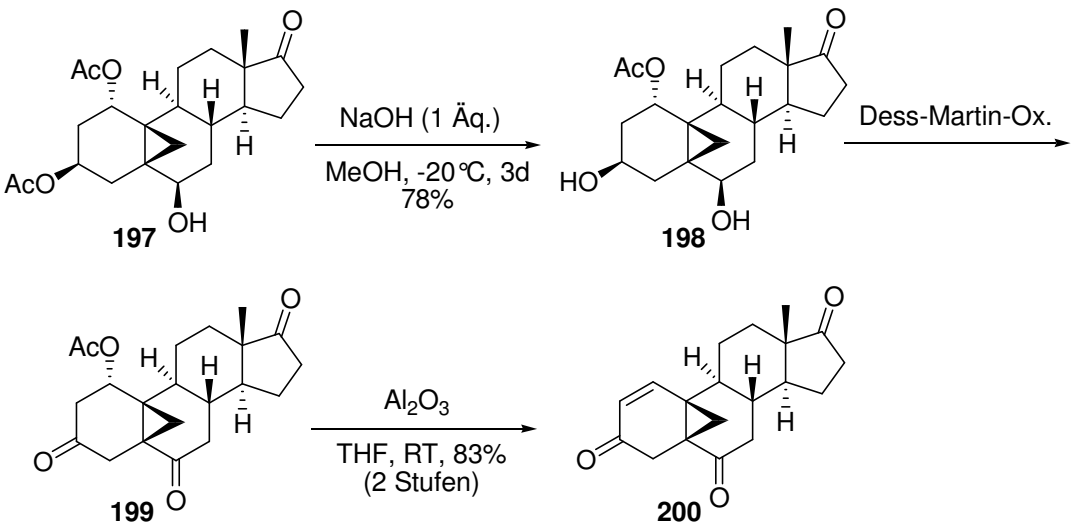


Abbildung 29. Struktur von **197** im kristallinen Zustand. Die H-Atome sind nicht gezeigt.

Aufgrund der im allgemeinen höheren Reaktivität äquatorialer Substituenten an Cyclohexanderivaten schien somit eine selektive Hydrolyse möglich. Tatsächlich stellte sich nach einigen Versuchen heraus, daß die Behandlung von **197** mit einem Äquivalent NaOH in Methanol bei -20 °C zu einer – allerdings sehr langsamen – selektiven Esterspaltung der

Acetoxygruppe an C-3 führt. Das so erhaltene Dihydroxy-Derivat **198** konnte dann mittels *Dess-Martin-Oxidation*[99] in das Triketon **199** überführt werden, welches bei Behandlung mit basischem Aluminiumoxid glatt Essigsäure eliminierte, so daß schließlich die Δ^1-Verbindung **200** erhalten wurde (Schema 75 und Abbildung 30).



Schema 75. Erfolgreiche Synthese der Fragmentierungsvorstufe **200**.

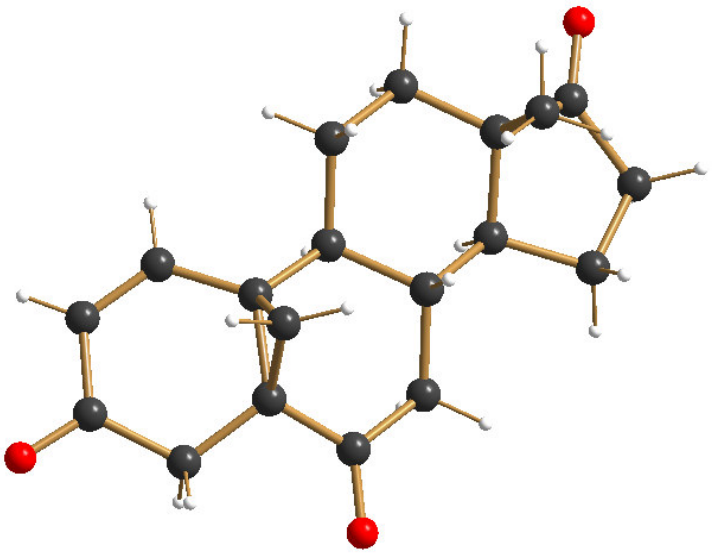


Abbildung 30. Struktur von **200** im kristallinen Zustand.

Hiermit stand also letztendlich ein effektiver Zugang zur direkten Fragmentierungsvorstufe **200** zur Verfügung. Es mußte sich nun zeigen, ob bei Behandlung mit SmI_2 tatsächlich die erwartete Ringerweiterung eintreten würde.

Eine Lösung des Substrats **200** in THF wurde daher langsam zu einer siedenden Lösung von SmI_2 (5 Äq.) getropft und für 3 Stunden refluxiert. Es konnte dünnschichtchromatographisch eine vollständige Umsetzung zu einem polareren Produkt beobachtet werden, dessen ^{1}H-NMR-Spektrum aufgrund der Bedeutung dieses Reaktionsschrittes für die vorliegende Dissertation nachfolgend abgebildet ist (zum Vergleich ist das ^{1}H-NMR-Spektrum von Verbindung **200** ebenfalls abgebildet):

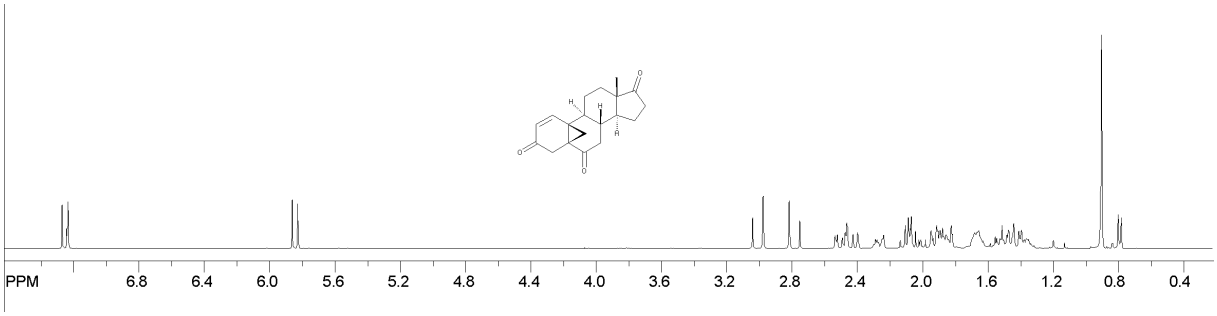


Abbildung 31. ^{1}H-NMR-Spektrum (300 MHz) der Fragmentierungsvorstufe **200**.

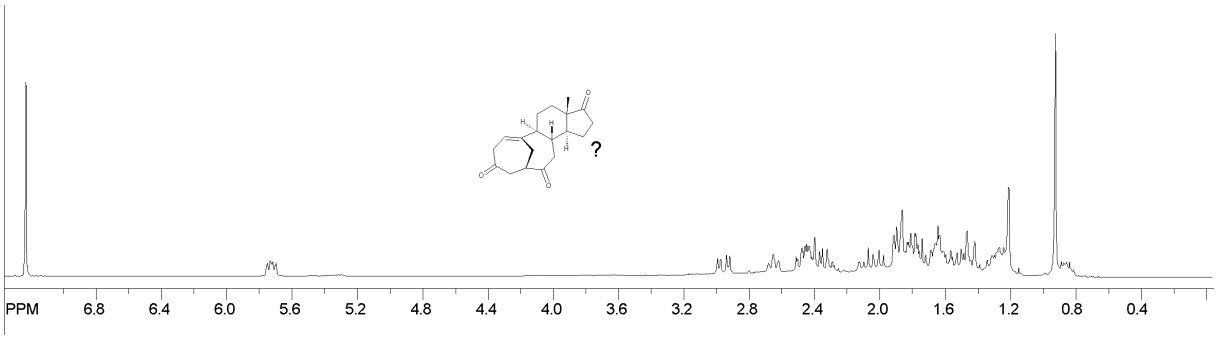


Abbildung 32. ^{1}H-NMR-Spektrum (600 MHz) des bei Behandlung von **99** mit SmI_2 erhaltenen Produktes.

Im Spektrum des Produktes ist bei 5.7 ppm die Resonanz eines einzelnen olefinischen Protons zu erkennen, zudem sind die charakteristischen Resonanzen der Cyclopropanprotonen nicht mehr vorhanden. Das ^{1}H-NMR-Spektrum spricht also zunächst für einen Erfolg der Reaktion. Das APT-Spektrum (Abbildung 33) zeigt jedoch, daß anstelle der erwarteten drei Carbonylsignale lediglich eines vorhanden ist, dafür sind jedoch die Resonanzen zweier quarternärer Kohlenstoffe im Bereich von 84-85 ppm zu erkennen. Nach Auswertung der zweidimensionalen NMR-Spektren konnte dem Reaktionsprodukt die Struktur des doppelten Pinakolkupplungsproduktes **201** zugeordnet werden (Schema 76).

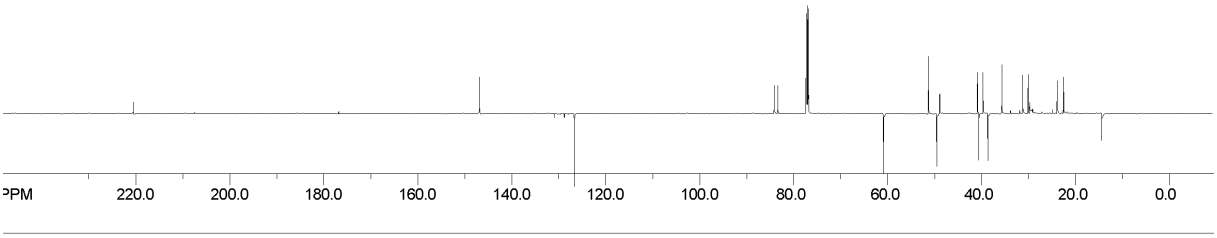
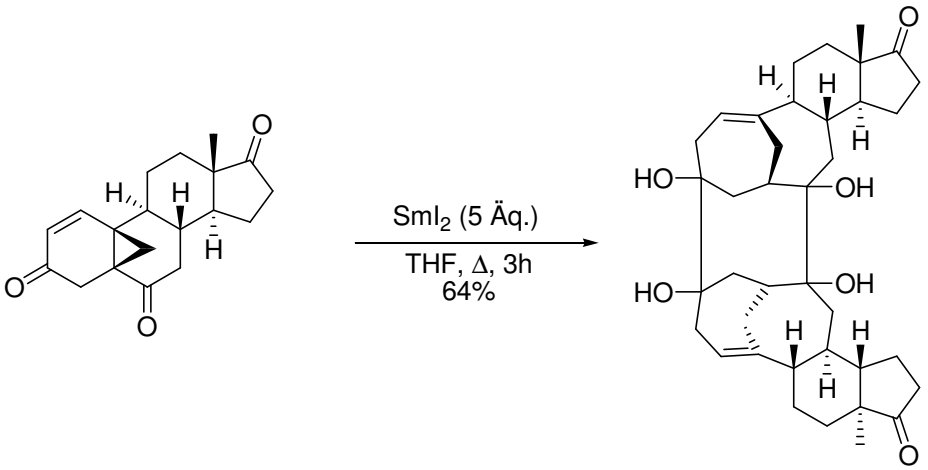


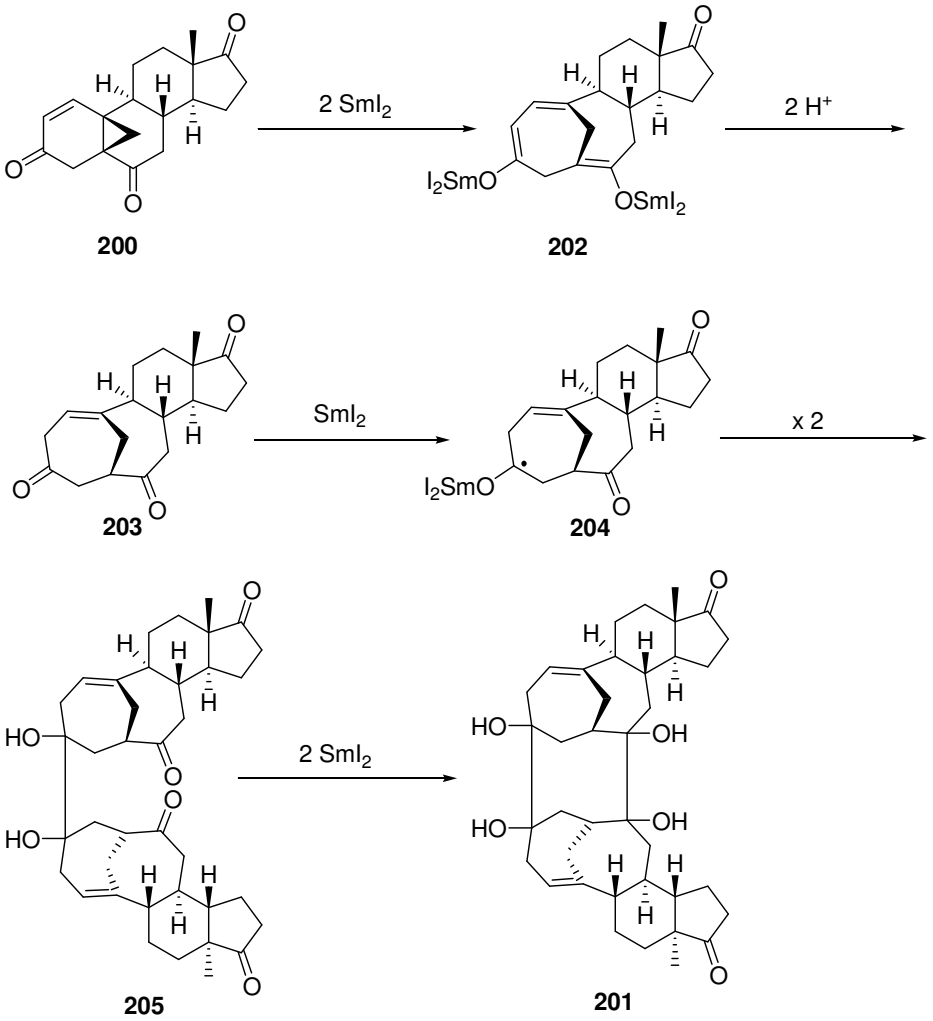
Abbildung 33. ^{13}C-(APT)-NMR-Spektrum (150 MHz) des Reaktionsproduktes (**201**).



200 **201**

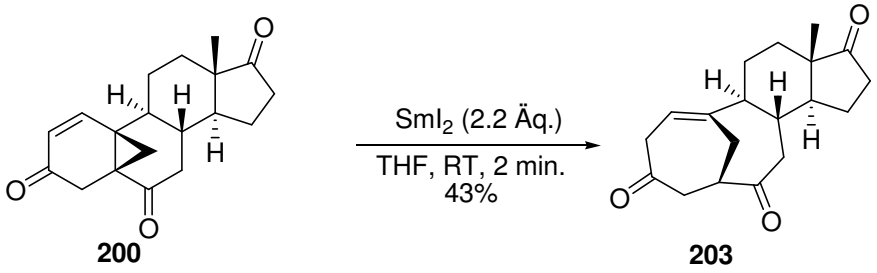
Schema 76. Umsetzung von **200** mit überschüssigem SmI_2.

Offenbar wirkt bei fortgesetzem Refluxieren das Lösungmittel THF als Protonenquelle, die das zunächst erzeugte Samarium-Triendiolat (**202**) reprotoniert, so daß zwei weitere Äquivalente SmI_2 zur Bildung von Ketylradikalen an C-3 und C-6 führen. Diese gehen dann eine Pinakolkupplungsreaktion ein, was zum beschriebenen Dimer **201** führt. Hierbei ist anzunehmen, daß aufgrund ihrer höheren Reaktivität die Carbonylgruppe an C-3 als erstes reagiert, so daß nach dem ersten Dimerisierungsschritt (Schema 77) die zweite Pinakolkupplung zwischen den beiden C-6-Positionen stattfindet. Somit ist die abgebildete Struktur erheblich wahrscheinlicher als eine alternative, ebenfalls C_2-symmetrische Struktur, bei der jeweils das C-3 des einen mit dem C-6 des anderen Steroidmoleküls verknüpft ist.



Schema 77. Wahrscheinlicher Mechanismus der Bildung des doppelten Pinakolkupplungsproduktes **201**.

Diese Erkenntnis zeigte gleichzeitig die Lösung des Problems auf: Die Reaktion von **200** mit nur 2.2 Äquivalenten SmI_2 bei Raumtemperatur führte innerhalb weniger Minuten zu einer vollständigen Umsetzung zum gewünschten Fragmentierungsprodukt **203** (Schema 78).[xix]



Schema 78. Erfolgreiche reduktive Fragmentierung von **200**.

[xix] Die Tatsache, daß die Reaktion zunächst unter Reflux durchgeführt wurde, ist darauf zurückzuführen, daß das Fragmentierungsprodukt einen mit dem Edukt identischen R_f-Wert aufweist, so daß die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle zunächst nicht auf einen schnellen Ablauf der Reaktion schließen ließ.

Das kristalline Fragmentierungsprodukt konnte einer Röntgenstrukturanalyse (Abbildung 34) unterzogen werden, so daß die Struktur zweifelsfrei bestätigt werden konnte.

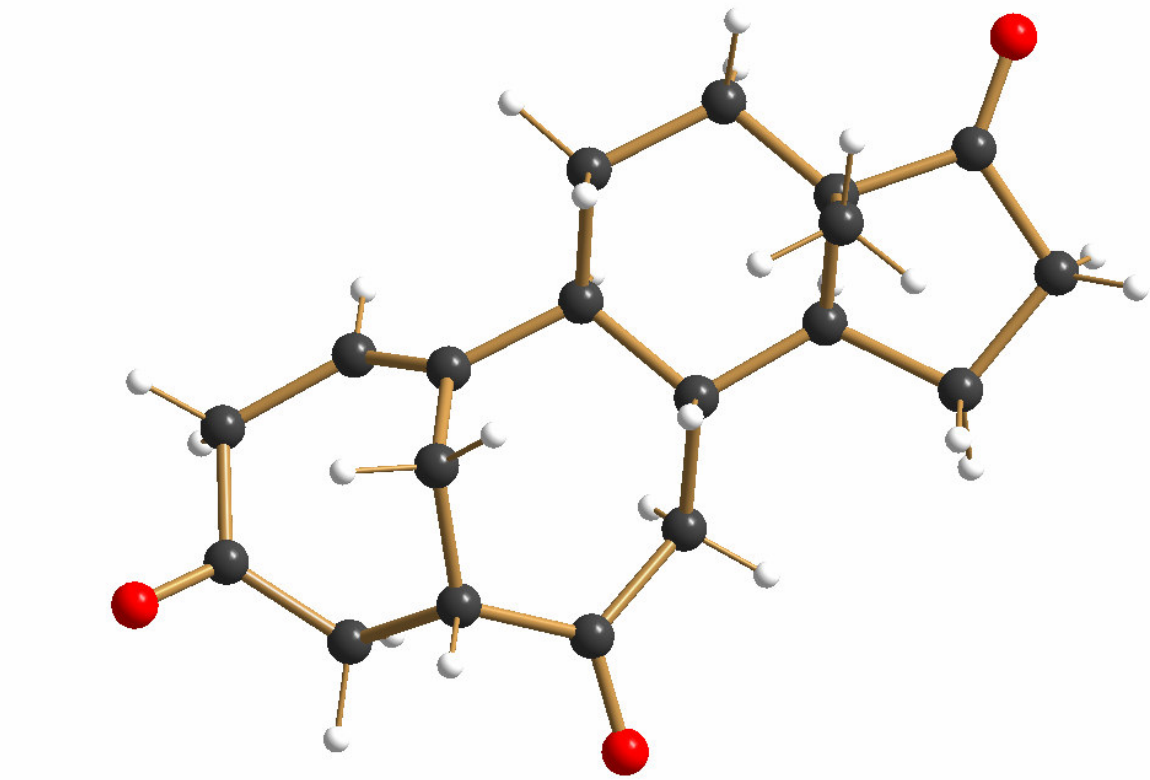


Abbildung 34. Struktur von **203** im kristallinen Zustand.

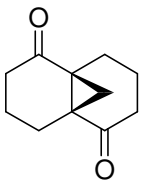
Mit diesem Erfolg konnte das zentrale, dieser Arbeit zugrundeliegende retrosynthetische Konzept zur Synthese von Cyclocitrinol-artigen Steroiden durch reduktive Fragmentierung bestätigt werden. Aus Zeitgründen wurden die Arbeiten an dieser Stelle vorläufig beendet.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde der erste synthetische Zugang zum Grundgerüst der Naturstoffklasse der Cyclocitrinole entwickelt. Zur Erzeugung des Bicyclo[4.4.1]undec-1-en-A/B-Systems, welches die Cyclocitrinole auszeichnet, wurde als Schlüsselschritt eine SmI_2-induzierte reduktive Fragmentierung einer cyclopropanierten Vorstufe angewendet. Diese Reaktion, für die keine Literaturpräzedenz existiert, wurde zunächst an einfacher zugänglichen Modellsystemen entwickelt und untersucht.

4.1 Modellsystemstudien

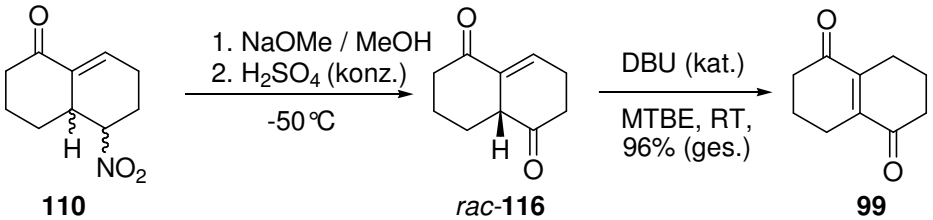
Zur Synthese des Modellsystems **96** (Abbildung 35) wurde zunächst eine neue Synthese der Vorstufe **99** entwickelt, da die in der Literatur beschriebene Synthese[45] zum einen sehr kostenintensiv ist und zum anderen die angegebenen Ausbeuten nicht reproduziert werden konnten.



96

Abbildung 35. Tricyclisches Modellsystem zur Untersuchung der geplanten Fragmentierungsreaktion.

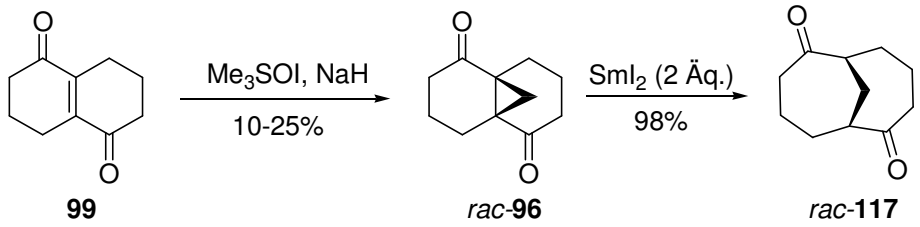
Es wurde ein effizienter Zugang zum Nitroenon **110** ausgearbeitet. Dieses konnte in hervorragender Ausbeute mittels einer modifizierten Nef-Reaktion[55] mit nachfolgender DBU-katalysierter Isomerisierung in das Endion **99** überführt werden (Schema 79).



110 *rac*-**116** **99**

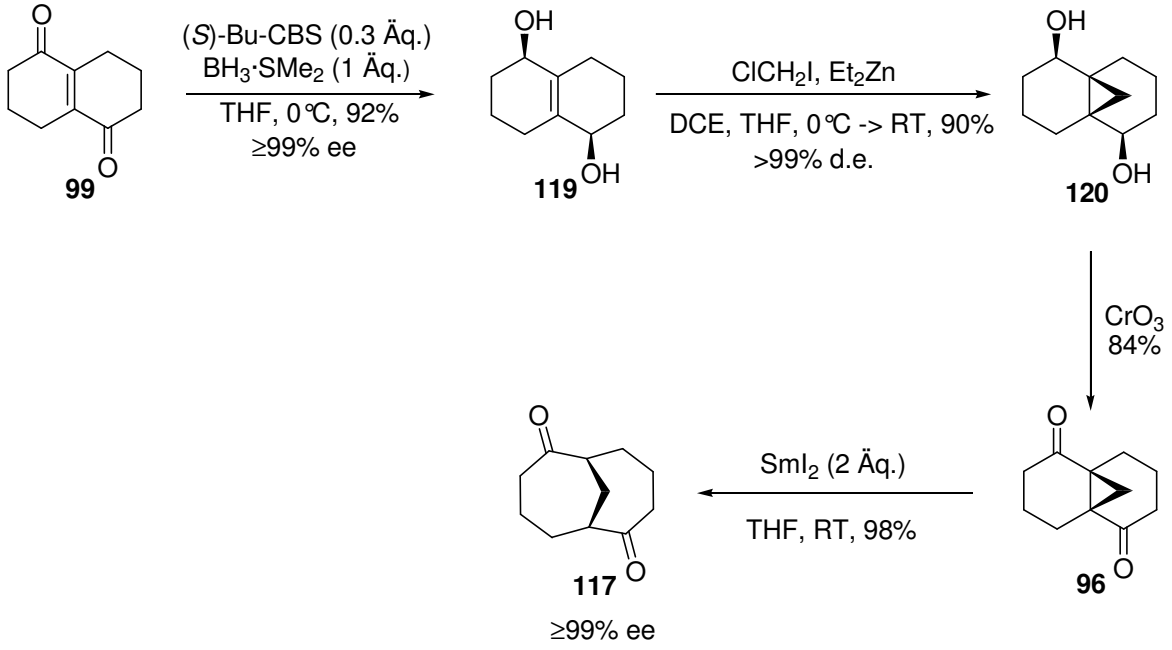
Schema 79. Neuentwickelte Synthese des Endions **99**.

Verbindung **99** konnte mittels *Corey-Chaykovsky*-Cyclopropanierung[59] in den Tricyclus *rac*-**96** überführt werden, der tatsächlich bei Behandlung mit SmI_2 unter Fragmentierung der endocyclischen Cyclopropanbindung in den Bicyclus *rac*-**117** überging (Schema 80).



Schema 80. Synthese des Tricyclus´ *rac*-**96** und SmI_2-induzierte Fragmentierung.

In der Folge konnte ein enantioselektiver Zugang zur Modellverbindung **96** entwickelt werden: CBS-Reduktion[65] des Endions **99** lieferte enantiomerenreines *cis*-Diol **119**, welches unter modifizierten Simmons-Smith-Bedingungen in sehr guter Ausbeute cyclopropaniert werden konnte. Nach Oxidation zum enantiomerenreinen Tricyclus **96** führte die Fragmentierung in hoher Ausbeute zu **117** (≥ 99% ee). So ließ sich zeigen, daß die Fragmentierungsreaktion tatsächlich unter vollständigem Erhalt der stereochemischen Information verläuft (Schema 81).



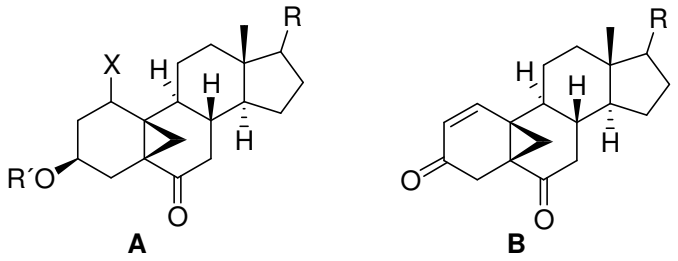
Schema 81. Enantioselektive Synthese von **96** und stereospezifische Fragmentierung.

Die Verbindung **117** erscheint aufgrund des geringen Abstandes der Carbonylsauerstoffe (4.4 Å) für die Konstruktion chiraler Liganden geeignet. Studien hierzu sind bereits insbesondere von *Nina Kausch* durchgeführt worden.[72]

Bezüglich zukünftiger Untersuchungen erscheint insbesondere die Ausweitung der im Rahmen dieser Arbeit entwickelten stereospezifischen Fragmentierung auf andere Bicyclo[m.n.1]-Systeme interessant.

4.2 Untersuchungen in der Steroidreihe

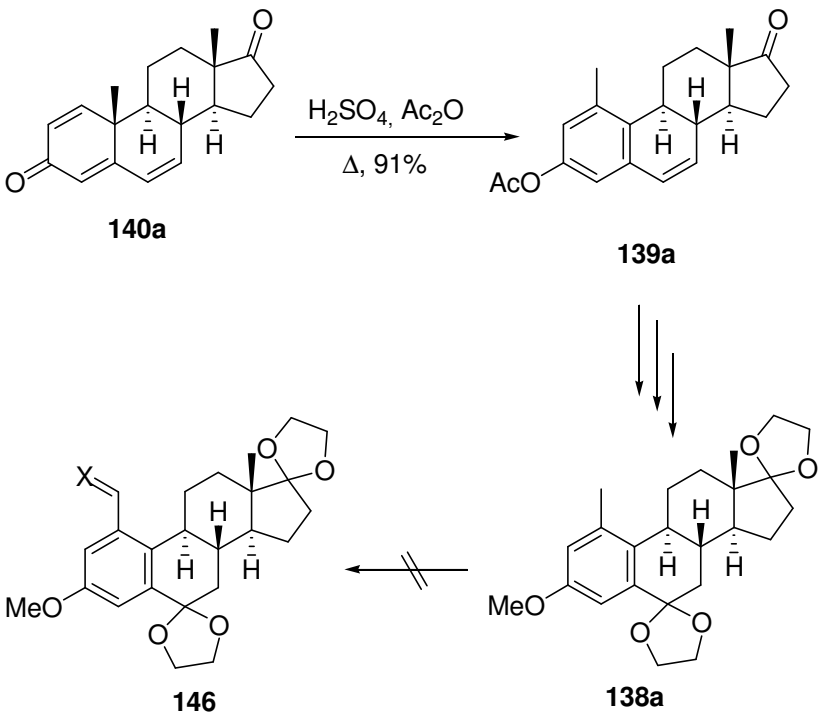
Zur Synthese von Fragmentierungsvorstufen der Typen **A** und **B** (Abbildung 36) wurden zwei grundsätzlich verschiedene Ansätze verfolgt.



(X = CO_2H bzw. X = OSO_2R oder OC(S)SMe)

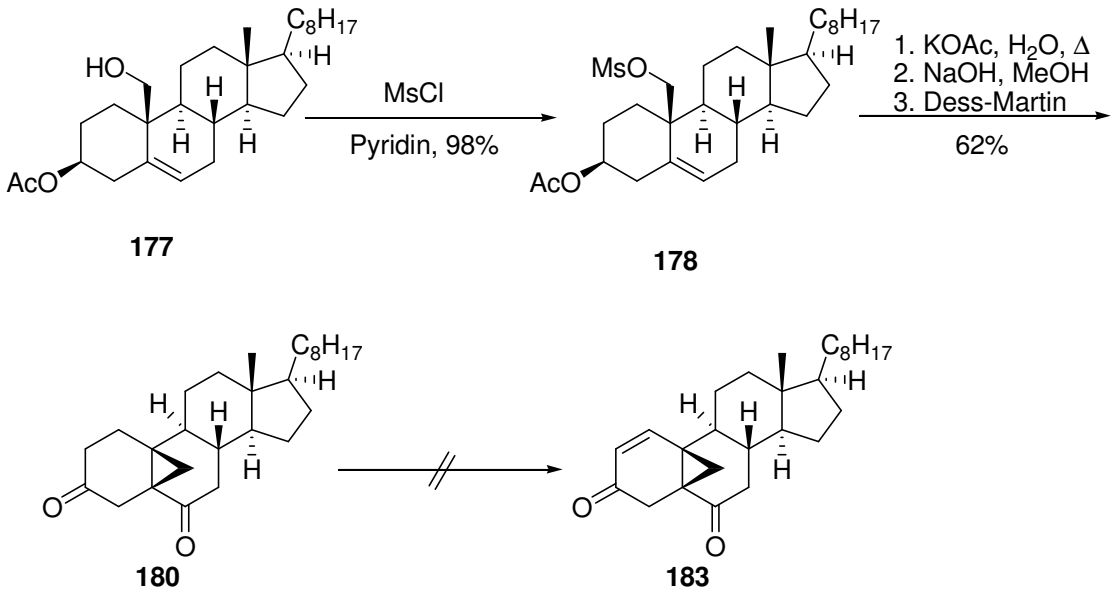
Abbildung 36. Die anvisierten Fragmentierungsvorstufen zur Erzeugung des Bicyclo[4.4.1]undec-1-en-Systems der Cyclocitrinole.

Der erste Ansatz zielte auf die Synthese einer Struktur vom Typ **A** ab. Zur Funktionalisierung von C-1 sollte eine Dienon-Phenol-Umlagerung (**140a** → **139a**) zur Anwendung kommen. Auf einer späteren Synthesestufe sollte dann mittels benzylischer Oxidation die Funktionalisierung der Methylgruppe an C-1 vorgenommen werden (**138a** → **146**, Schema 82). Diese Route mußte jedoch aufgegeben werden, da keine Bedingungen gefunden werden konnten, um die benzylische Methylgruppe von **138a** zu funktionalisieren.



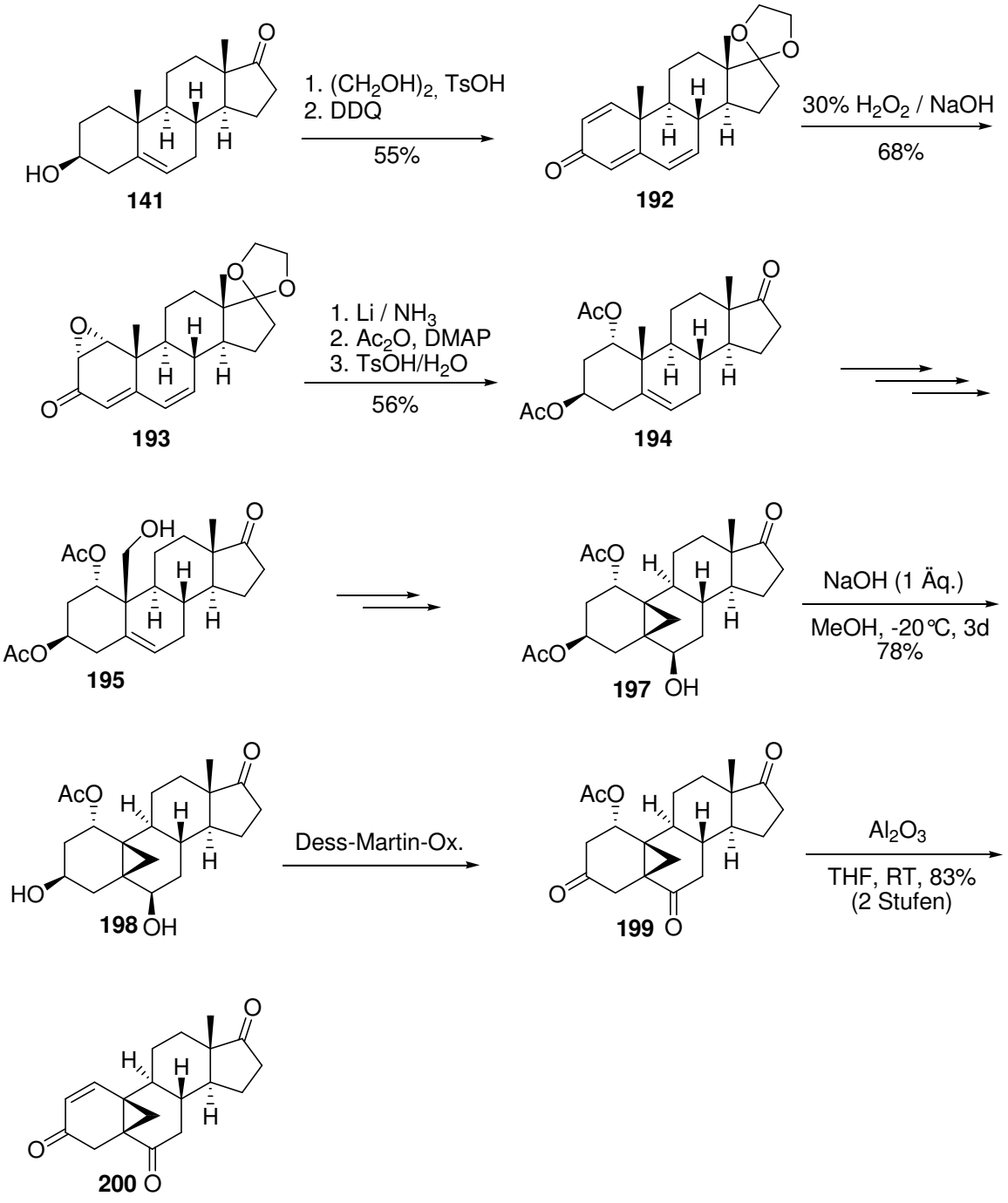
Schema 82. Gescheiterter Versuch zur benzylischen Oxidation.

Der zweite Ansatz zielte auf Verbindungen vom Typ **B** ab. Hier wurde die Homoallyl-Cyclopropyl-Umlagerung[75] zur Anwendung gebracht, um zu tricyclischen A/B-Ring-Strukturen vom Typ **180** (Schema 83) zu gelangen. Es ließen sich jedoch keine Bedingungen finden, um die für die Fragmentierung benötigte Δ^1-Doppelbindung einzuführen und zu Systemen des Typs **B** (z.B. **183** in Schema 83) zu gelangen.



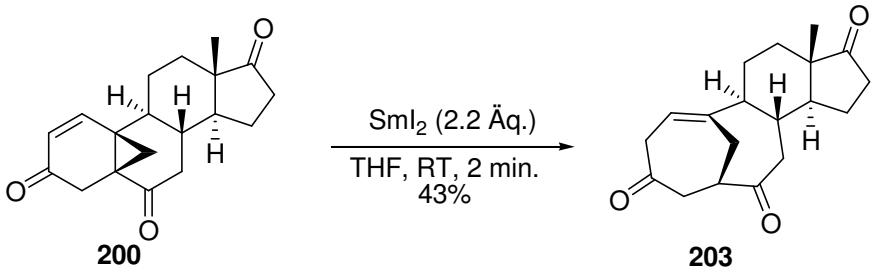
Schema 83. Erzeugung tricyclischer A/B-Ring-Strukturen vom Typ **180** und gescheiterte Dehydrierung zu Enonen vom Typ **183**. Die Sequenz wurde mit drei verschiedenen Steroiden durchgeführt und ist hier exemplarisch am Beispiel von 19-Hydroxycholesterylacetat (**177**) dargestellt.

Es gelang jedoch schließlich, ein System vom Typ **B** zu erzeugen. Hierfür wurde auf einer frühen Synthesestufe eine potentielle Abgangsgruppe an C-1 eingeführt. Ausgehend von Dehydroepiandrosteron (**141**), das in einer sechsstufigen Sequenz (Schema 84) an C-1 oxyfunktionalisiert wurde, wurde wiederum die Homoallyl-Cyclopropyl-Umlagerung verwendet, um zum Cyclopropylcarbinol **197** zu gelangen. Es konnten Bedingungen gefunden werden, die 3β-Acetoxygruppe in **197** selektiv zu spalten, so daß es möglich war, zum Triketon **199** zu gelangen, welches unter Abspaltung von Acetat leicht in die benötigte Fragmentierungsvorstufe **200** zu überführen war.



Schema 84. Erfolgreiche Synthese der Fragmentierungsvorstufe **200**.

Die so erzeugte Fragmentierungsvorstufe **200** wurde im letzten Schritt mit Samariumdiiodid behandelt, wobei sich wie erhofft unter Fragmentierung der endocyclischen Cyclopropanbindung das Bicyclo[4.4.1]undec-1-en-A/B-System **203**, welches die Cyclocitrinole charakterisiert, bildete (Schema 85).



Schema 85. Fragmentierung der Vorstufe **200** zum Bicyclo[4.4.1]undec-1-en **203**.

Es handelt sich hierbei um das erste Beispiel einer reduktiven Fragmentierung dieser Art. Das Konzept einer reduktiven Fragmentierung einer cyclopropanierten Vorstufe zur Erzeugung des Bicyclo[4.4.1]undec-1-en-Systems, auf welchem die vorliegende Dissertation basiert, konnte somit verifiziert werden.

Zu Vervollständigung der Synthese der Cyclocitrinole, deren allgemeine Struktur in Abbildung 37 dargestellt ist, sind noch folgende Schritte auszuführen:

- selektive Reduktion der Carbonylgruppe an C-3 zum β-ol
- Einführung der Δ^7-Doppelbindung
- Einführung der Seitenkette.

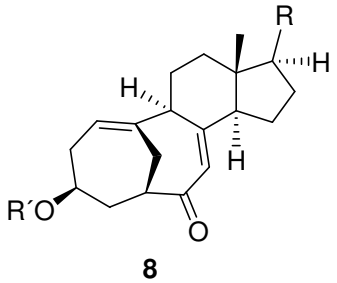
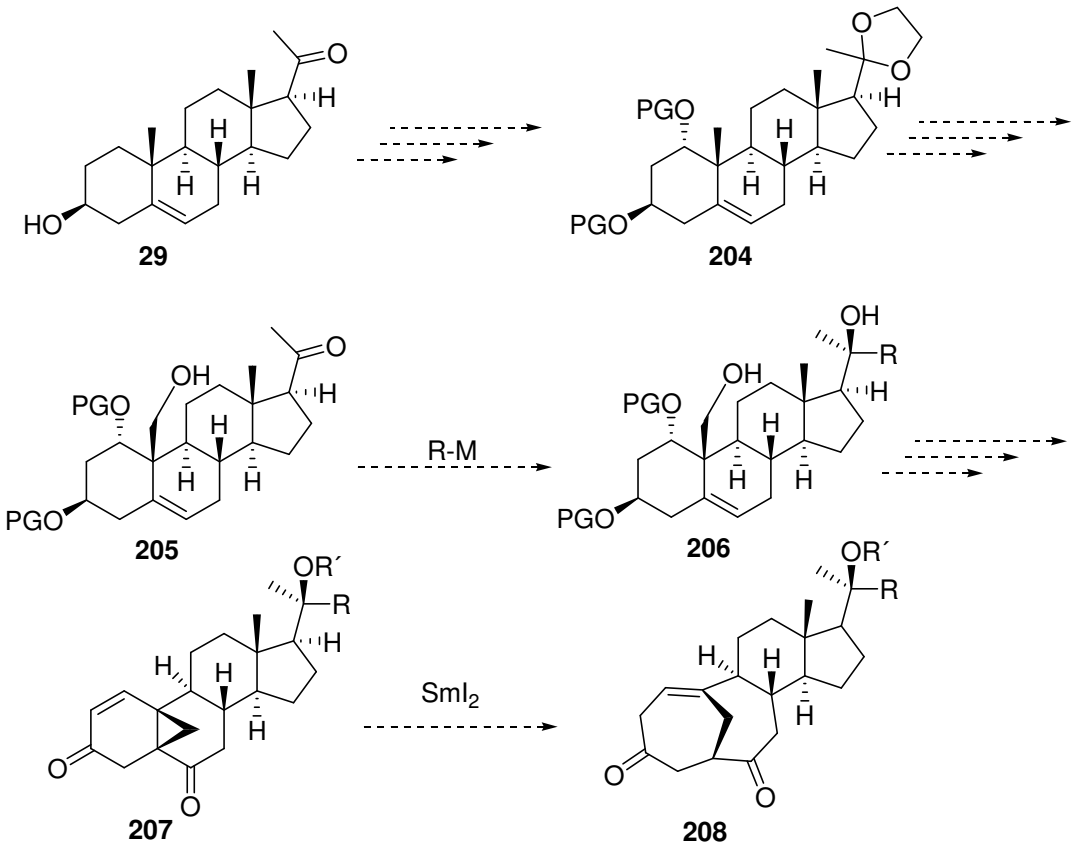


Abbildung 37. Die allgemeine Struktur der Cyclocitrinole.

Hierfür böte es sich an, die erarbeitete Synthesesequenz ausgehend von Pregnenolon (**29**) erneut durchzuführen, da Pregnenolon an C-17 die korrekte Stereochemie besitzt. Die Seitenkette könnte hier leicht auf einer frühen Synthesestufe, z.B. nach der *Remote-*

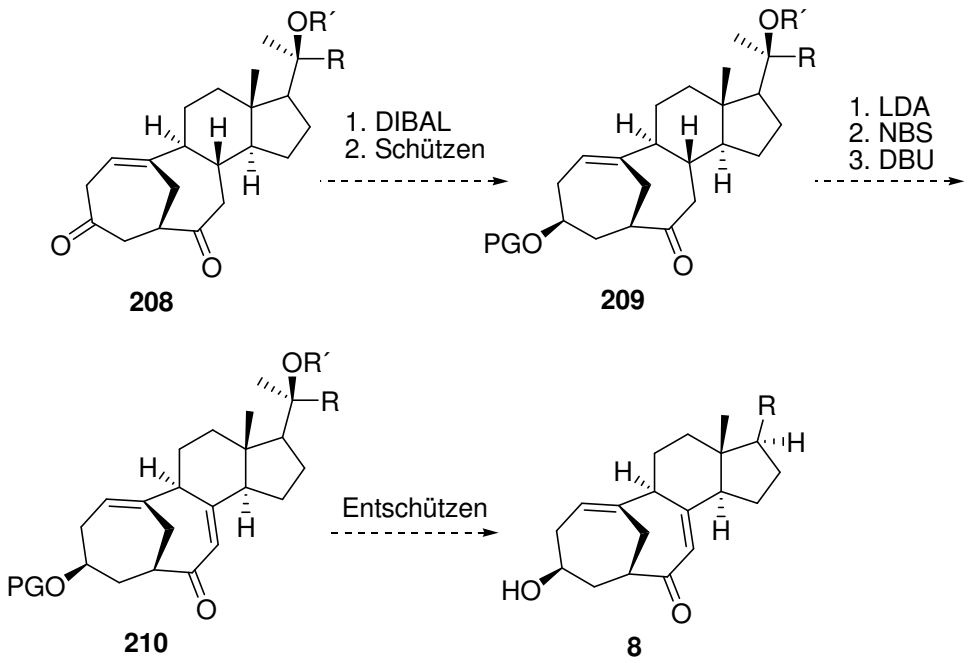
Functionalization-Prozedur zur Einführung der 19-Hydroxygruppe, durch diastereoselektive Addition an die Acetylgruppe an C-17 eingeführt werden – nötigenfalls in geschützter Form (**205** → **206**). Die übrige Sequenz sollte analog zu der in Schema 84 dargestellten Vorgehensweise durchführbar sein und somit letztendlich zur Struktur **208** führen (Schema 86).



Schema 86. Vorschlag zur Einführung der Seitenkette.

Aufgrund der leichteren Zugänglichkeit der Ketogruppe an C-3 in **208** sollte es möglich sein, diese selektiv in Gegenwart der Carbonylfunktion an C-6 zu reduzieren, beispielsweise mit einem sterisch anspruchsvollen Reduktionsmittel (z.B. DIBAL). Nach Schützung der Hydroxylfunktion könnte dann die benötigte Δ^7-Doppelbindung eingeführt werden. Hierfür kann eine Vielzahl von Methoden zum Einsatz kommen – eine umfangreiche Auflistung in Frage kommender Methoden findet sich in Kap. 3.2.2 bei der Beschreibung der Versuche zur Einführung der Δ^1-Doppelbindung zur Erzeugung von Systemen des Typs **B**. Ein Vorschlag zur Fertigstellung der Synthese ist in Schema 87 zusammengefaßt. Zur Einführung der Δ^7-Doppelbindung wird hier deswegen eine Bromierungs-Dehydrobromierungssequenz vorgeschlagen, da anzunehmen ist, daß Elektrophile von dem bei Deprotonierung entstehenden Δ^6-Enol von der α-Seite angegriffen werden – dann steht jedoch kein

syn-ständiges Proton an C-8 zur Verfügung, so daß alle Methoden, die auf einer *syn*-Eliminierung basieren, ausscheiden könnten.



Schema 87. Vorschlag zur Fertigstellung der Synthese.

Zahlreiche der im Rahmen dieser Dissertation synthetisierten steroidalen Systeme sind bisher nicht literaturbekannt. Insbesondere von den an C-17 oxyfunktionalisierten Derivaten, aber auch von denjenigen, die dort eine Acetylgruppe tragen, ist anzunehmen, daß sie eine gewisse Bioaktivität besitzen (beispielsweise als Androgenrezeptorantagonisten o.ä.). Eine Auswahl der hergestellten Substanzen wird daher zwecks biologischer Testung an entsprechende Partner aus biochemischen bzw. medizinalchemischen Laboratorien übergeben werden.

5. Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine experimentelle Bedingungen

Arbeiten unter Schutzgas

Für alle Arbeiten wurde eine Schutzgas / Ölpumpenvakuum – Doppelanlage verwendet. Eingesetzte Kolben wurden vor Reaktionsbeginn am Ölpumpenvakuum evakuiert, bei ca. 500 °C mit Hilfe eines Heißluftgebläses ausgeheizt und nach dem Erkalten mit Schutzgas belüftet. Apparaturen wurden nur im Argon-Gegenstrom befüllt. Flüssigkeiten wurden mittels Einwegspritzen durch Stahlkanülen zur Reaktionslösung gegeben. Spritzen und Kanülen wurden vor der Verwendung mehrfach mit Schutzgas gespült. Als Schutzgas wurde Argon 4.6 (99.996 %) ohne weitere Reinigung und Trocknung verwendet.

Reagenzien und Lösungsmittel

Im allgemeinen wurden Reagenzien und Lösungsmittel des Reinheitsgrades ≥ 98 % von *Acros, Aldrich, Fluka, Merck* oder *Lancaster* ohne weitere Reinigung eingesetzt. Tetrahydrofuran, Dioxan und Toluol wurden vor Gebrauch unter Argonatmosphäre von Natrium/Benzophenon abdestilliert. Diethylether wurde über Kaliumhydroxid destilliert, Chloroform wurde durch eine mit Alox B gefüllte Glasfritte filtriert. Dichlormethan wurde durch Destillation über Calciumhydrid getrocknet.

Entfernen von Lösungsmitteln

Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer (Firma *Büchi*) (Wasserbadtemperatur: 50 °C) eingeengt. Verbleibende Lösungsmittelrückstände wurden am Ölpumpenvakuum entfernt.

Kernresonanzspektroskopie (^{1}H-, ^{13}C-NMR)

Für die Aufnahme der Kernresonanzspektren wurden die Geräte *Bruker* AC 250 (250 MHz), DPX 300 (300 MHz), DRX 500 (500 MHz) und AV 600 (600 MHz) verwendet. Chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben. Als Lösungsmittel wurde im allgemeinen Deuterochloroform ($CDCl_3$) verwendet, dessen nicht deuterierter Anteil als Referenz herangezogen wurde (^{1}H: 7.24 ppm, ^{13}C: 77 ppm). Für Hexadeuterobenzol wurden folgende Referenzwerte herangezogen: ^{1}H: 7.15 ppm, ^{13}C: 128.02 ppm. Meßfrequenzen und

eingesetztes Lösungsmittel sind den jeweiligen Datensätzen in Klammern vorangestellt. Alle Spektren wurden bei Raumtemperatur aufgenommen.

Die Feinstruktur der Protonensignale ist mit „s“ für Singulett, „d“ für Dublett, „t“ für Triplett, „dd“ für Doppeldublett und „m“ für Multiplett angegeben. Ein vorangestelltes „b“ kennzeichnet ein verbreitertes Signal. Angaben zur Multiplizität, Anzahl der Protonen, zu den Kopplungskonstanten in Hz (J_n) sowie der Zuordnung erfolgen in Klammern. Für die chemische Verschiebung identifizierbarer Multipletts ist nur der Schwerpunkt angegeben. ^{13}C-NMR-Verschiebungen wurden den ^{1}H-breitbandentkoppelten Spektren entnommen. Die Zahl direkt gebundener Protonen wurde anhand von APT-Spektren (APT = Attached Proton Test) ermittelt. Die Angabe erfolgt mit „q“ für CH_3, „t“ für CH_2, „d“ für CH und „s“ für quaternäre Kohlenstoffatome. Die Zuordnung der Signale wurde im allgemeinen unter Zuhilfenahme zweidimensionaler (COSY, HMQC, HMBC, NOESY) NMR-Spektren vorgenommen.

Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie (FT-IR)

IR-Spektren wurden mit einem Fourier-Transform-Infrarotspektrometer Paragon 1000 der Firma *Perkin-Elmer* bei Raumtemperatur als ATR (Attenuated Total Internal Reflectance) gemessen. Die Lage der Absorptionsbanden wird in Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] angegeben. Hierbei kennzeichnet „s“ (strong) sehr intensive Banden, „m“ (medium) mäßig intensive und „w“ (weak) wenig intensive Banden. Ein vorangestelltes „b“ kennzeichnet ein breites Signal.

Gaschromatographie mit gekoppelter Massenspektrometrie (GC/MS)

Es wurde das *Agilent* GC System, HP 6890 Serie (Dual System FID + MSD) verwendet.
Kapillarsäule: Optima-1-MS (*Macherey-Nagel)*, 30 m x 0.25 mm ∅
Trägergas: H_2, 1.2 bar
Einlaßtemperatur: 220 °C
Detektortemperatur: 250 °C
Standardtemperaturprogramm (50B300MF): 50°C (2 min.), 50 °C → 300 °C (10 min.), 300 °C (5 min.)

Hochauflösende Massenspektrometrie

Hochaufgelöste Massenspektren (EI-HRMS) wurden an einem MAT 900 der Firma *Finnigan* aufgenommen.

Elementaranalyse

Elementaranalysen wurden mit einem Vario EL – Gerät der Firma *Elementar* durchgeführt.

Spezifische optische Drehungen

Drehwerte wurden mit einem Polarimeter *Perkin-Elmer* 343 bestimmt. Die Messungen wurden bei 20 °C in Chloroform durchgeführt. Die Konzentration der Meßlösung (in g/100 ml) ist den Drehwertangaben in Klammern vorangestellt.

Schmelzpunkte

Schmelzpunkte wurden mit dem Schmelzpunktbestimmungsgerät B-545 der Firma *Büchi* gemessen und sind nicht korrigiert. Den Schmelzpunkten ist in Klammern das Lösungsmittel, aus dem die Kristalle erhalten wurden, nachgestellt.

Chromatographie

Flashchromatographische Trennungen wurden mit Kieselgel 60 (230 – 400 mesh) der Firmen *Merck* und *Acros* durchgeführt. Wenn nicht anders angegeben, wurde das für die R_f-Wert-Bestimmung verwendete Laufmittelgemisch benutzt.

Dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle wurde mit Hilfe von DC-Aluminium-Fertigplatten (Kieselgel 60 F_{254}) der Firma *Merck* vorgenommen. Die chromatographischen Trennungen wurden mit UV-Licht (λ = 254 nm) und durch Anfärben mit dem unten angegebenen Färbereagenz in Kombination mit Erwärmen durch Heißluft sichtbar gemacht.

Anfärbereagenz: 2g Molybdophosphorsäure und 1g $Ce(SO_4)_2$ in 10 ml konz. H_2SO_4 und 90 ml H_2O.

5.2 Versuchsvorschriften

Vorbemerkung

Unter einigen Versuchsvorschriften sind die ^{1}H-NMR-Spektren des Reaktionsproduktes abgebildet. Dies ist mit wenigen Ausnahmen nur für nicht literaturbekannte Verbindungen der Fall, um den Umfang dieses Kapitels nicht unnötig zu vergrößern. Die Verbindungen **194** bis **203** sind sämtlich inklusive ihrer ^{1}H-NMR-Spektren beschrieben, um eine etwaige Reproduktion der Ergebnisse zu erleichtern.

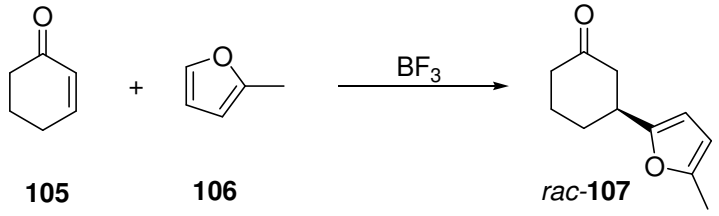
5.2.0 Selbst hergestellte Reagenzien

Im folgenden sind die hergestellten Reagenzien einschließlich der Literaturstellen, nach welchen die Reagenzien synthetisiert wurden, angegeben:

- N-Bromacetamid: Oliveto, E.P.; Gerold, C. *Org. Synth. Coll. Vol.* **4**, 104.
- Samariumdiiodid: Girard, P.; Namy, J.-L.; Kagan, H.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693.
- (*S*)-Butyl-CBS-Ligand (**118**): N. Kausch, Diplomarbeit, Universität zu Köln, **2006**.
- Dess-Martin-Reagenz: Ireland, N.E.; Liu, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899. Das hierfür benötigte IBX wurde hergestellt nach: Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.

5.2.1 Versuche in der Modellsystemreihe

5.2.1.1 3-(5-Methylfuran-2-yl)cyclohexanon (*rac*-107)[47]



Eine Lösung von 9.6 g (100 mmol) Cyclohexenon (**105**) in einem Gemisch aus 100 ml Nitromethan und 4.6 ml EtOH wurde zu einer Lösung von 16.4 g (200 mmol) 2-Methylfuran (**106**) in 100 ml Nitromethan gegeben und auf -20 °C gekühlt. Anschließend wurden 2.4 ml BF_3-Etherat langsam unter Rühren zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2h bei -20 °C gerührt und anschließend mit 100 ml ges. $NaHCO_3$-Lösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit DCM (4x 200 ml) extrahiert, die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet

und eingeengt. Das Rohprodukt (18.7 g eines gelben Öls) wurde mittels Kugelrohrdestillation gereinigt. Es wurden 11.22 g (63 mmol; 63%) (Lit: 85%) *rac*-**107** in Form eines farblosen Öls erhalten.

R_f (CH/EtOAc 4:1) = 0.45.

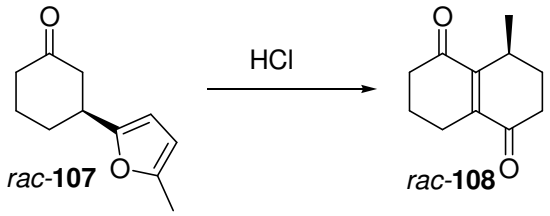
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 5.81-5.77 (m, 2H, H_{Ar}); 3.10-3.00 (m, 1H, H-3); 2.62-2.20 (m, 4H); 2.18 (s, 3H, CH_3); 2.11-1.61 (m, 4H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 210.2 (s, C-1); 155.3 (s, C_{Ar}); 150.7 (s, C_{Ar}); 105.7 (d, CH_{Ar}); 105.0 (d, CH_{Ar}); 45.7 (t); 41.2 (t); 37.6 (d); 30.0 (t); 24.3 (t); 13.5 (q, CH_3).

IR [ATR]: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2941 (m); 1710 (vs); 1565 (m); 1221 (s); 1021 (m); 782 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 178 (100) $[M]^+$; 163 (30); 150 (85); 135 (100); 122 (72); 107 (70); 91 (52); 79 (78); 65 (35); 55 (30); 39 (36).

5.2.1.2 8-Methyl-2,3,4,6,7,8-hexahydronaphthalin-1,5-dion (*rac*-108)[48]



7.1 g (39.9 mmol) *rac*-**107** wurden in 200 ml eines 1:1-Gemisches aus konz. HCl und MeOH gelöst und zum Rückfluß erhitzt. Nach 4 h wurde die Lösung mit MTBE (3x 200 ml) extrahiert, mit ges. $NaHCO_3$- und ges. NaCl-Lösung gewaschen, die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Das erhaltene schwarze Öl wurde mittels Kugelrohrdestillation gereinigt; es wurden 3.922 g (22.03 mmol; 55 %) (Lit.: 35 %) *rac*-**108** in Form eines gelbgrünen hochviskosen Öls erhalten.

R_f (CH/EtOAc 4:1) = 0.38.

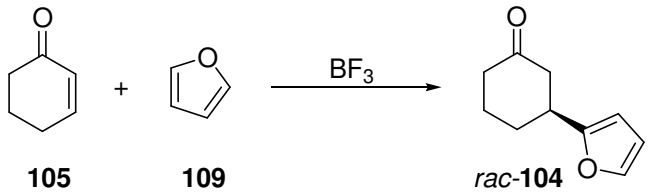
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 3.05-3.00 (m, 1H); 2.68-2.56 (m, 1H); 2.48-2.40 (m, 5H); 2.14-1.79 (m, 4H); 1.14 (d, J = 7.1 Hz, 3H; CH_3).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 201.3 (s); 201.1 (s); 150.1 (s); 144.8 (s); 38.6 (t); 33.3 (t); 28.3 (t); 25.7 (d); 22.3 (t); 21.6 (t); 17.9 (q) .

IR [ATR]: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2941 (s); 2871 (w); 1668 (vs); 1547 (m); 1460 (m); 1418 (m); 1349 (w); 1335 (w); 1320 (m); 1255 (m); 1225 (m); 1181 (s); 1141 (s); 1119 (m); 1035 (m); 938 (w); 862 (m); 812 (m); 700 (w); 679 (w); 620 (w); 611 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 178 (75) $[M]^+$; 163 (13); 150 (73); 135 (80); 121 (65); 107 (60); 91 (82); 79 (100); 65 (60); 51 (45); 39 (90).

5.2.1.3 3-(Furan-2-yl)cyclohexanon (*rac*-15)



105 **109** *rac*-**104**

Zu einer Lösung von 960 mg (10 mmol) Cyclohexenon (**105**) in einem Gemisch aus 10 ml Nitromethan und 0.46 ml EtOH wurde eine Lösung von 22 ml (342 mmol) Furan (**109**) in 20 ml Nitromethan gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C gekühlt und mit 0.5 ml BF_3-Etherat versetzt. Nach 2h wurde die Reaktion analog zu **5.2.1.1** aufgearbeitet. Es wurden 1.372 g (8.37 mmol, 84 %) *rac*-**104** als farbloses Öl erhalten.

R_f (CH/EtOAc 4:1) = 0.35.

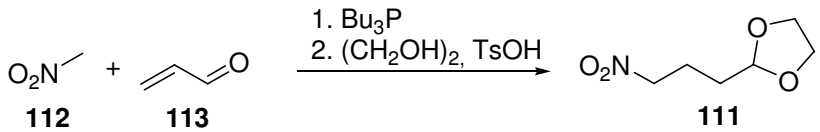
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 7.29 (dd, J_1 = 1.8 Hz, J_2 = 0.8 Hz, 1H, H-5_{Ar}); 6.26 (dd, J_1 = 3.3 Hz, J_2 = 1.8 Hz, 1H, H-4_{Ar}); 6.01 (dt, J_1 = 3.3 Hz, J_2 = 0.8 Hz, 1H, H-3_{Ar}); 3.25-3.09 (m, 1H); 2.66 (m, 1H), 2.49 (ddd, J_1 = 14.3 Hz, J_2 = 10.3 Hz, J_3 = 0.8 Hz, 1H); 2.41-2.29 (m, 2H); 2.19-1.70 (m, 4H). .

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 210.0 (s); 157.0 (s); 141.2 (s); 109.9 (d); 104.4 (d); 45.5 (t); 41.1 (t); 37.5 (d); 29.8 (t); 24.3 (t)

IR [ATR]: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2941 (s); 2871 (w); 1668 (vs); 1547 (m); 1460 (m); 1418 (m); 1349 (w); 1335 (w); 1320 (m); 1255 (m); 1225 (m); 1181 (s); 1141 (s); 1119 (m); 1035 (m); 938 (w); 862 (m); 812 (m); 700 (w); 679 (w); 620 (w); 611 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 164 (83) $[M]^+$; 136 (10); 121 (42); 107 (100); 94 (90); 79 (48); 66 (46); 55 (18); 42 (59).

5.2.1.4 2-(3-Nitropropyl)-1,3-dioxolan (111)[52]



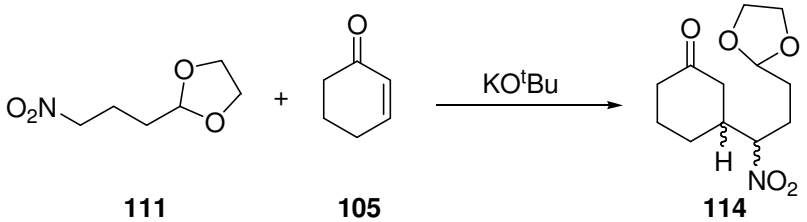
112 **113** **111**

Zu einem Gemisch aus 13.2 ml (200 mmol) Acrolein (**113**) und 52 ml (852 mmol) Nitromethan (**112**) in 250 ml Toluol wurden unter Eiskühlung 4 ml einer 0.2 M Bu_3P-Lösung in Toluol gegeben, wobei die Reaktionstemperatur unter 30 °C gehalten wurde. Nach einstündigem Nachrühren wurde die Reaktionslösung vom hochviskosen Nebenprodukt abdekantiert, mit Ethylenglykol (20 ml) und p-TsOH (100 mg) versetzt und am Wasserabscheider zum Rückfluß erhitzt. Nach 2 h wurde die Lösung abgekühlt und mit ges.

NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Es wurden 19.14 g (118.9 mmol; 59 %) (Lit.: 43 %) rohes **111** als farbloses Öl erhalten, dessen Reinheit für die weitere Umsetzung ausreichend war. Chromatographische Reinigung war mit erheblichem Substanzverlust verbunden, ein Destillationsversuch führte zu explosionsartiger (!) Zersetzung.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 4.88 (t, J = 4.2 Hz, 1H); 4.42 (t, J = 7.1 Hz, 2H); 3.96-3.80 (m, 4H, Dioxolan-CH_2); 2.17-2.08 (m, 2H); 1.78-1.72 (m, 2H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 103.2 (d); 76.2 (t); 65.0 (t); 30.0 (t); 21.5 (t).
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 160 (1) $[M-H]^+$; 99 (2); 86 (5); 73 (100); 55 (1); 45 (35).
IR [ATR]: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2960 (w); 2890 (w); 1555 (s); 1435 (w); 1380 (m); 1370 (w); 1235 (w); 1145 (m); 1105 (w); 1080 (w); 1035 (m); 945 (w); 915 (w); 870 (w); 830 (w).

5.2.1.5 3-(3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-1-nitropropyl)cyclohexanon (114)



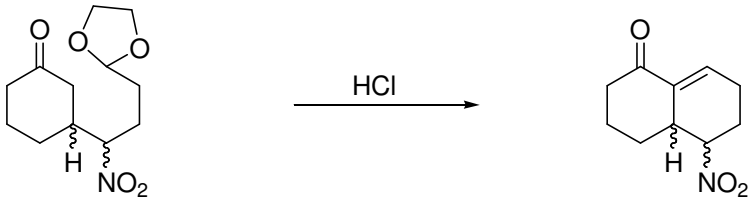
111 **105** **114**

Eine Lösung von 16.0 g (100 mmol) **111** und 8.64 ml (90 mmol) Cyclohexanon (**105**) in 150 ml *t*-BuOH wurde unter Rühren mit einer Lösung von 450 mg (4 mmol) KO^{t}Bu in 20 ml *t*-BuOH versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 4 h auf 60 °C erhitzt. Anschließend wurde es auf Raumtemperatur abgekühlt und mit einem 1:1-Gemisch aus EtOAc und MTBE (500 ml) verdünnt. Die Lösung wurde mit ges. NaCl-Lösung (3x 50 ml) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Das so erhaltene braune Öl wurde chromatographisch gereinigt. Es wurden 13.7 g (53.3 mmol; 59 %) **114** in Form eines farblosen Öls, das aus einem Gemisch von *cis*- und *trans*-Diastereomeren bestand, erhalten.

R_f (CH_2Cl_2:EtOAc 10:1) = 0.8.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 4.82 (t, 1H, J = 4.2 Hz, H-10); 4.37-4.59 (m, 1H, H-7); 3.76-3.92 (m, 4H, H-11); 1.33-2.41 (m, 13H)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 208.4 (s, C-1); 102.9 (d, C-10); 92.2 und 88.0 (d, C-7); 64.9 (t, C-11); 43.2 (t); 41.5 (d, C-3); 40.8 (t); 29.6 (t); 27.7 und 27.5 (t); 24.5 (t); 24.3 (t)
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2944 (m); 2885 (m); 1710 (s); 1540 (s); 1230 (m); 1139 (s); 1028 (s); 943 (m); 918 (m); 859 (m); 730 (m); 648 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 256 (1) [M^+]; 211 (1); 167 (2); 149 (4); 137 (1); 123 (6); 107 (2); 95 (2); 73 (100); 55 (10); 45 (13).

5.2.1.6 5-Nitro-2,3,4,4a,5,6,7-heptahydronaphthalin-1-on (110)



114 **110**

13.7 g (53.3 mmol) **114** wurden in 250 ml THF gelöst und mit 50 ml 5 % HCl versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 2.5 h zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde die Lösung abgekühlt und durch Zugabe von 1 N NaOH neutralisiert. Festes NaCl wurde zugegeben, bis Phasentrennung eintrat. Anschließend wurde MTBE (500 ml) zugegeben, die organische Phase wurde abgetrennt und gründlich mit ges. NaCl-Lösung (5x 50 ml) gewaschen. Das nach Trocknen über $MgSO_4$ und Einengen am Rotationsverdampfer (Wasserbadtemperatur <30 °C!) erhaltene gelbe Öl wurde aus MTBE kristallisiert. Es wurden 10.3 g (52.8 mmol; 99 %) **110** als farbloser kristalliner Feststoff erhalten. Das *cis*-Diastereomer konnte chromatographisch abgetrennt werden. Die analytischen Daten beziehen sich auf das *cis*-Isomer.

R_f (EtOAc/CH 1:1) = 0.5 (trans), 0.3 (cis).

Smp.: 134.5-135.5 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 6.84 (dd, J_1 = 6.8Hz , J_2 = 3.4Hz, 1H, H-8); 4.92 (dd, J_1 = 8.8Hz , J_2 = 4.3Hz, 1H, H-5); 2.90-2.80 (m, 1H); 2.62-2.45 (m, 2H); 2.40-2.24 (m, 3H); 2.09-1.89 (m, 3H); 1.82-1.63 (m, 1H); 1.50 (qd, J_1 = 12.5 Hz, J_2 = 3.4 Hz, 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 198.8 (s); 135.0 (d); 134.4 (s); 83.4 (d); 39.6 (d); 38.9 (t); 26.1 (t); 24.8 (t); 22.1 (t); 21.8 (t).

IR [ATR]: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2937 (w); 1680 (s); 1608 (m); 1542 (s); 1453 (m); 1424 (w); 1381 (m); 1286 (w); 1261 (w); 1221 (w); 1202 (w); 1167 (w); 1117 (w); 1039 (w); 884 (w); 847 (w); 813 (w); 776 (w); 730 (w); 702 (w); 639 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 195 (1) [M-H]$^+$, 148 (80); 134 (20); 120 (100); 105 (60); 91 (95); 77 (60); 63 (20); 55 (40); 41 (40).

EA: ber. C 61.53; H 6.71; N 7.17 gef. C 61.28; H 6.77; N 7.21.

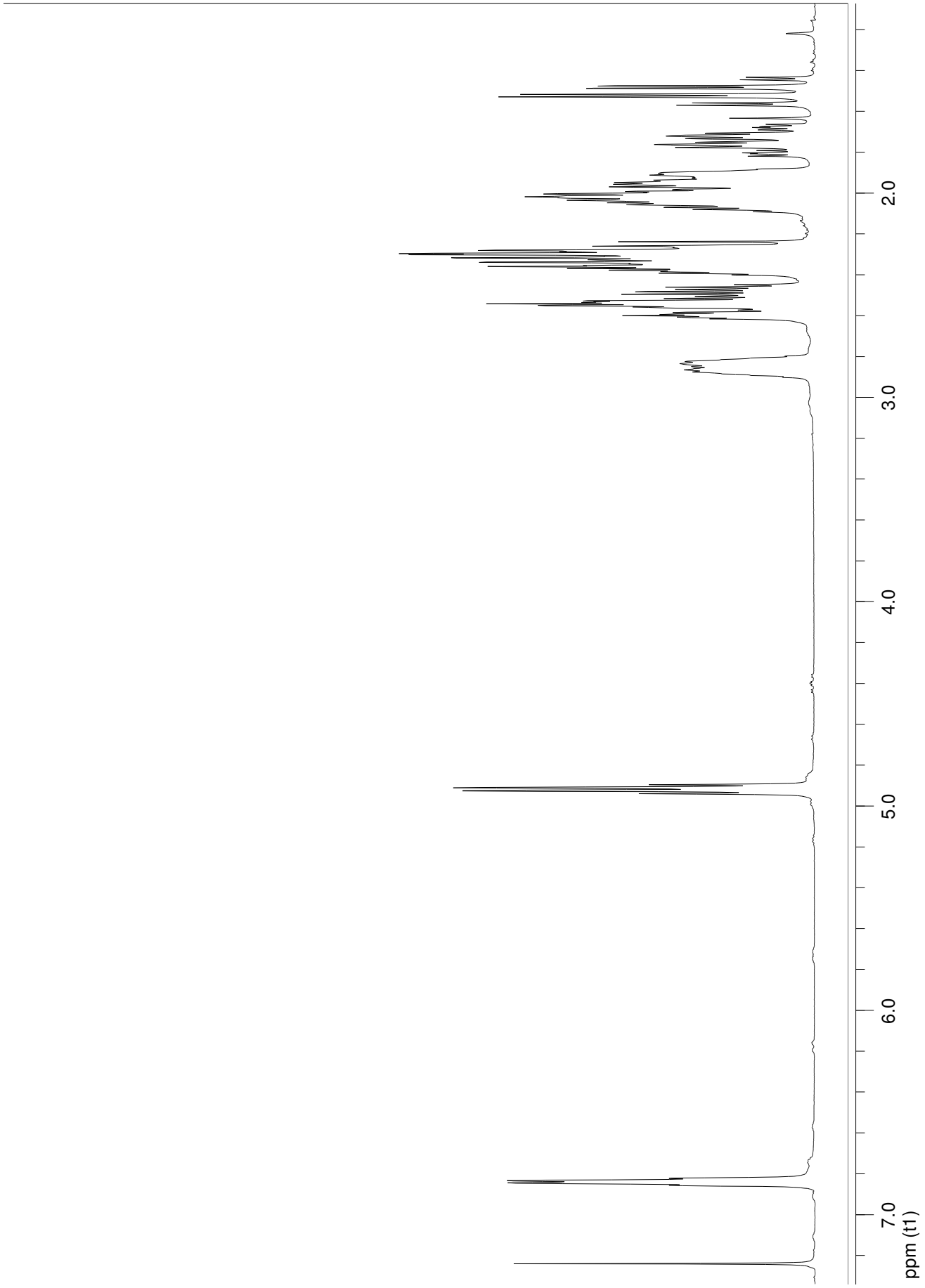
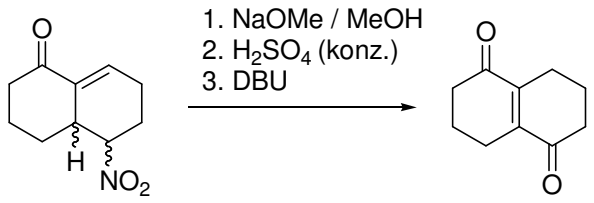


Abbildung 38. ^{1}H-NMR-Spektrum (300 MHz) von *cis*-**110**.

5.2.1.7 2,3,4,6,7,8-Hexahydronaphthalin-1,5-dion (99)



110 **99**

7.5 g (38.5 mmol) **110** wurden bei RT portionsweise zu einer Lösung von 1.082 g (47 mmol) Natrium in 116 ml trockenem MeOH gegeben und 30 min. nachgerührt. Anschließend wurde die Lösung langsam zu einer auf -50 °C gekühlten Lösung von 23 ml (431 mmol) konz. Schwefelsäure in 116 ml MeOH getropft. Hierbei war eine intensive Grünfärbung der Reaktionslösung zu beobachten. Nach 2 h wurden 350 ml ges. NaCl-Lösung zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT erwärmt und anschließend auf 2 l ges. NaCl-Lösung gegossen und mit DCM (3x 500 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der orange Rückstand wurde in MTBE (770 ml) aufgenommen und mit 0.5 ml DBU versetzt. Nach 30 min. wurde das Reaktionsgemisch mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gerenigt. Es wurden 5.2 g (31.4 mmol; 82 %) **99** in Form eines grünlich-gelben kristallinen Feststoffes erhalten.

R_f (CH_2Cl_2/EtOAc 10:1) = 0.53.

Smp.: 108.2-108.7 °C (MTBE) (Lit.:45 105.3-106.9 °C)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 2.43-2.48 (m, 8H); 1.91-2.0 (m, 4H)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 201.3 (s, C-1 und C-5); 145.8 (s, C-4a und C-8a); 38.1 (t, C-2 und C-6); 22.2 (t, C-4 und C-8); 21.5 (t, C-3 und C-7)

IR [ATR]: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2941 (s); 2871 (w); 1668 (vs); 1547 (m); 1460 (m); 1418 (m); 1349 (w); 1335 (w); 1320 (m); 1255 (m); 1225 (m); 1181 (s); 1141 (s); 1119 (m); 1035 (m); 938 (w); 862 (m); 812 (m); 700 (w); 679 (w); 620 (w); 611 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 164 (63); 150 (3); 136 (80); 121 (30); 108 (52); 91 (77); 79 (100); 65 (27); 51 (28); 39 (38).

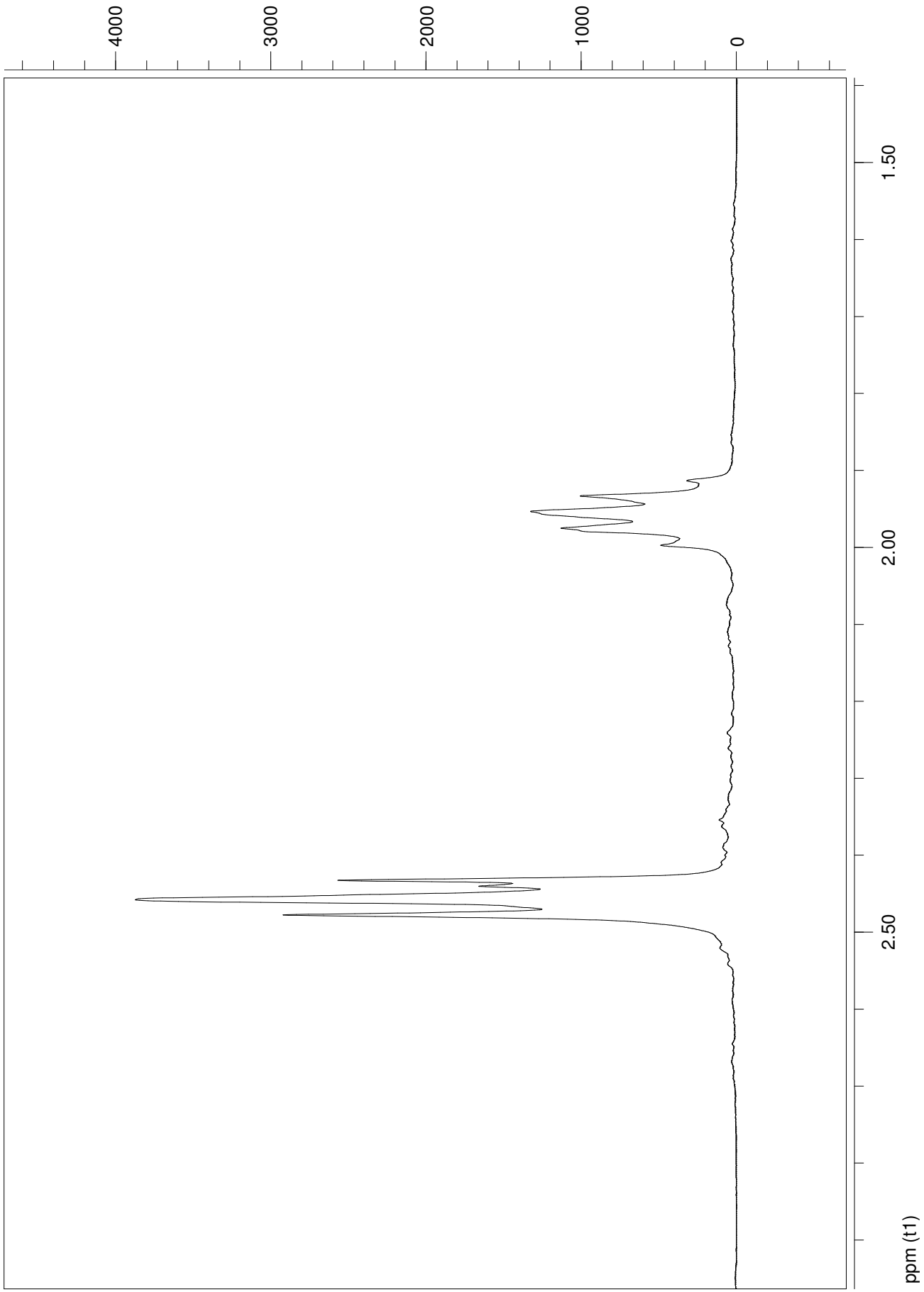
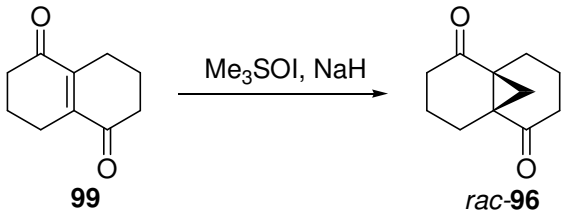


Abbildung 39. ^{1}H-NMR-Spektrum (300 MHz) von **99.**

5.2.1.8 Tricyclo[4.4.1.0^{1,6}]undecan-2,7-dion (*rac*-96)



NaH-Suspension (55 %; 53 mg; 1.21 mmol) wurde in DMF (3 ml) suspendiert. Anschließend wurden 278 mg (1.26 mmol) Trimethylsulfoxoniumiodid in einer Portion zugegeben. Nach beendeter Wasserstoffentwicklung (30 min.) wurde eine Lösung von 200 mg (1.22 mmol) **99** in 2 ml DMF zugegeben. Es trat sofort eine intensive Rotfärbung auf; im Verlauf der Reaktion wechselte die Farbe von Rot nach Grün zu Orange. Die Reaktionslösung wurde 16 h bei RT gerührt, anschließend wurde sie in 20 ml eiskalte 2 N HCl gegossen und mit MTBE extrahiert. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt, der Rückstand chromatographisch gereinigt. Es wurden 56 mg (0.31 mmol; 25%) *rac*-**96** in Form eines farblosen kristallinen Feststoffes erhalten.

R_f (CH_2Cl_2/EtOAc 10:1) = 0.45.

Smp.: 119-120 °C (MTBE)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 2.24-2.41 (m, 4H); 1.95-2.14 (m, 4H); 1.51-1.83 (m, 6H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 207.2 (s); 39.4 (s); 36.2 (t); 21.9 (t); 17.9 (t); 17.7 (t).

IR [ATR]: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3079 (w); 2941 (m); 2871 (m); 1682 (s); 1636 (w); 1484 (w); 1447 (m); 1411 (w); 1382 (w); 1342 (m); 1248 (m); 1234 (m); 1202 (w); 1144 (m); 1085 (w); 871 (s); 859 (s); 829 (m); 646 (w)

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 178 (20) $[M]^+$, 164 (5); 150 (90); 135 (85); 120 (60); 112 (50); 93 (55); 79 (100); 64 (30); 55 (65); 39 (60).

HRMS (EI) ber. für $[M]^+$ ($^{12}C_{11}H_{14}{}^{16}O_2$): 178.0994, gef.: 178.099

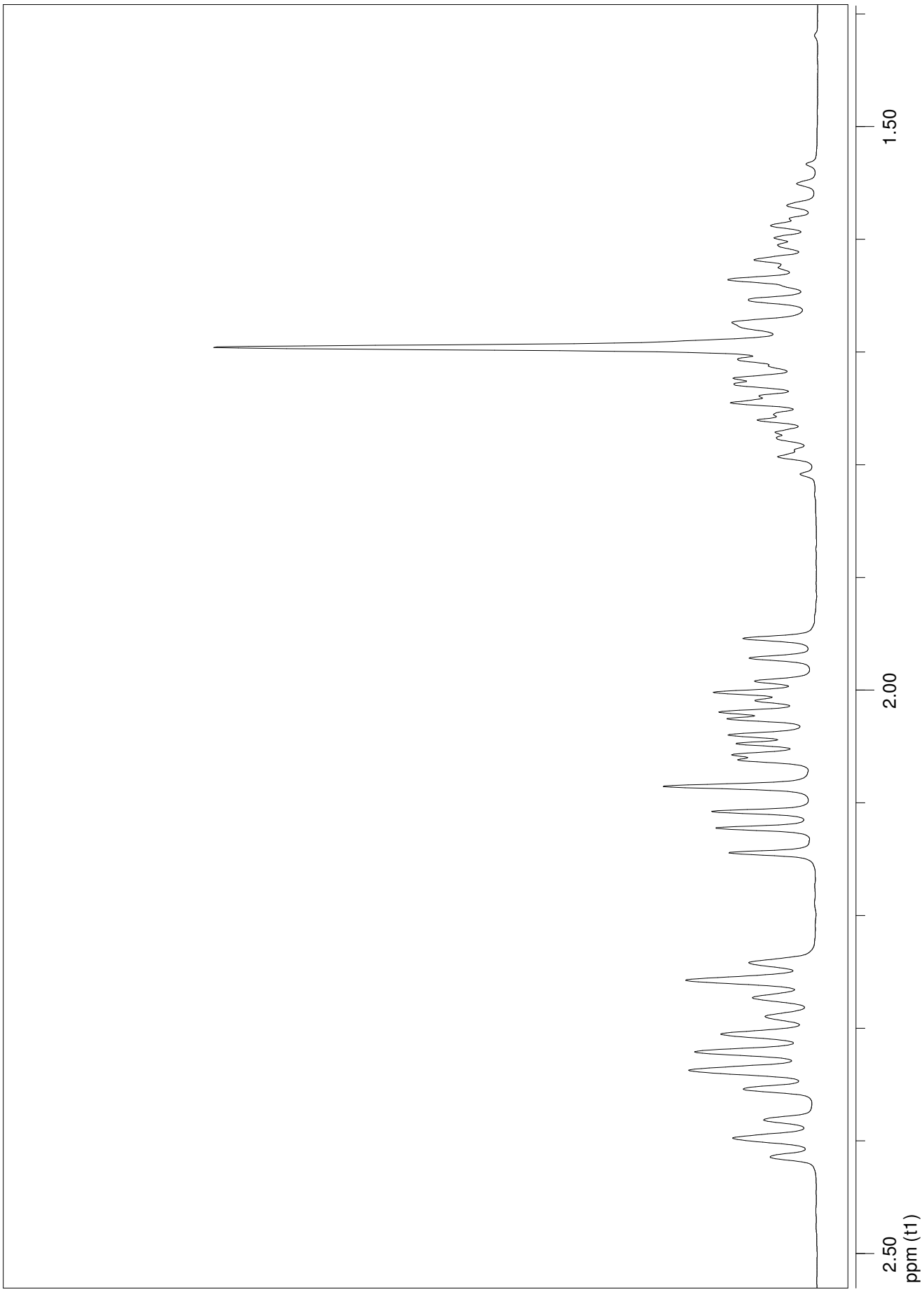
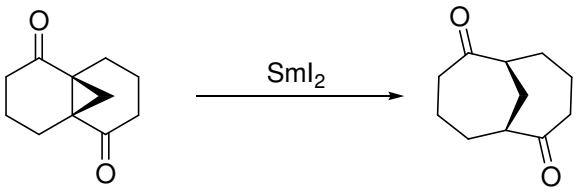


Abbildung 40. ^{1}H-NMR-Spektrum (300 MHz) von *rac*-**96**.

5.2.1.9 Bicyclo[4.4.1]undecan-2,7-dion (*rac*-117)



rac-**96** *rac*-**117**

Zu 6.2 ml einer 0.1 M Lösung von SmI_2 in THF (0.62 mmol) wurde bei RT tropfenweise und unter Rühren eine Lösung von 56 mg (0.31 mmol) *rac*-**96** in 5 ml THF gegeben. Die anfangs tiefblaue Lösung war nach beendeter Zugabe gelbbraun. Nach 2 min. wurden 10 ml ges. NH_4Cl-Lösung zugegeben und das Reaktionsgemisch mit MTBE (3x 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (3x 25 ml) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde über SiO_2 filtriert (EtOAc). Es wurden 56 mg (0.306 mmol, 98 %) *rac*-**117** in Form eines farblosen kristallinen Feststoffes erhalten.

R_f (CH_2Cl_2/EtOAc 10:1) = 0.48.

Smp.: 124-126 °C (MTBE)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 2.77-2.82 (m, 2H); 2.6-2.69 (m, 2H); 2.31-2.52 (m, 6H); 1.70-1.80 (m, 2H); 1.35-1.61 (m, 4H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 212.6 (s); 49.0 (d); 42.8 (t); 30.2 (t); 29.0 (t); 21.4 (t).

IR [ATR]: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2940 (m); 2874 (w); 2840 (w); 1689 (s); 1461 (w); 1449 (m); 1434 (w); 1317 (m); 1214 (w); 1181 (m); 1151 (w); 1127 (w); 1058 (w); 1044 (w); 992 (m); 928 (m); 886 (w); 782 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 180 (40) $[M]^+$; 162 (10); 152 (2); 139 (35); 125 (25); 111 (35); 97 (45); 84 (80); 69 (50); 55 (100); 41 (70).

HRMS (EI) ber. für $[M]^+$ ($^{12}C_{11}H_{16}{}^{16}O_2$): 180.1150, gef.: 180.115

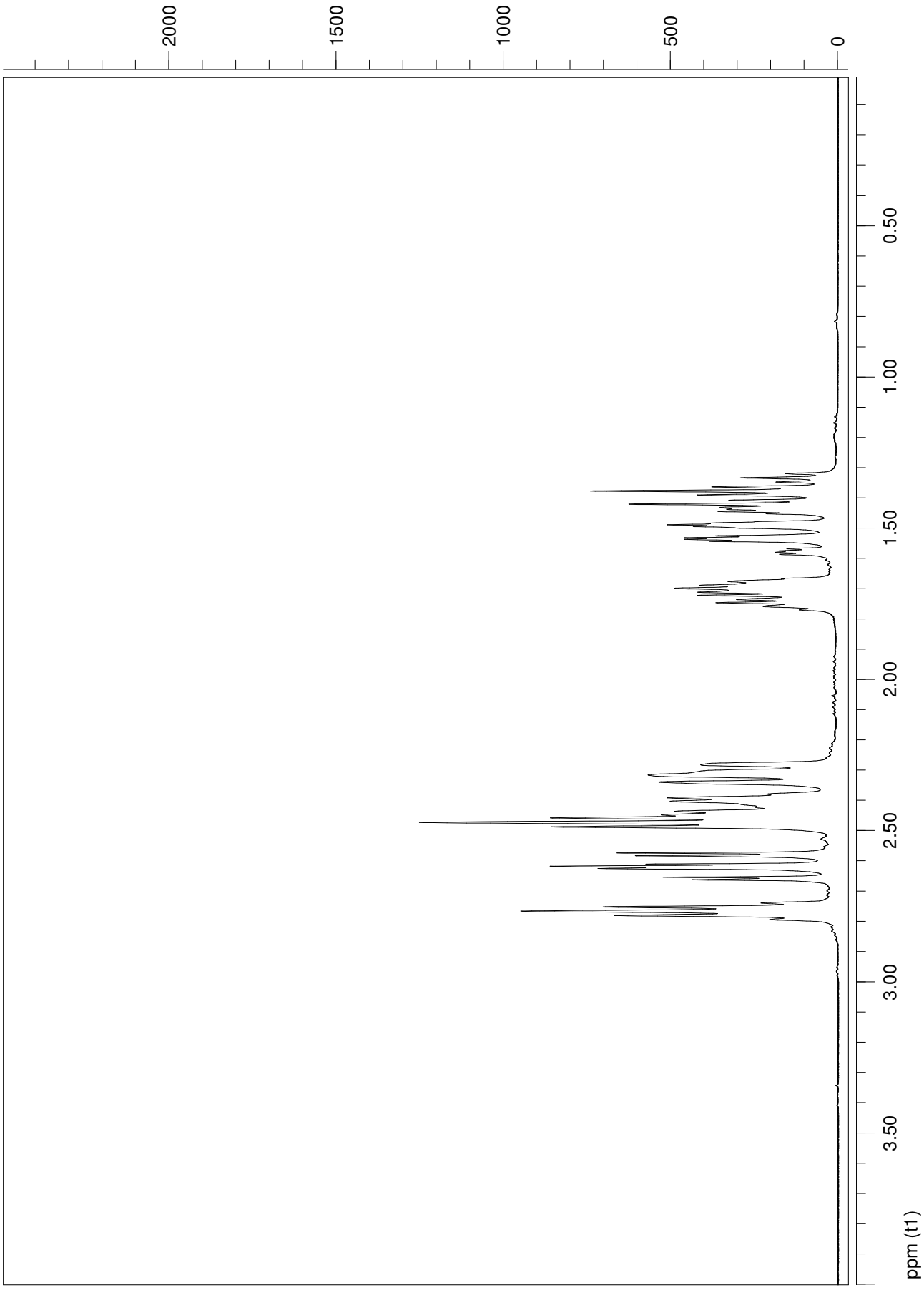
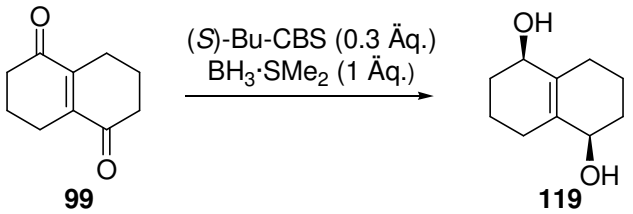


Abbildung 41. ^{1}H-NMR-Spektrum (300 MHz) von *rac*-**117**.

5.2.1.10 (1*R*,5*R*)-1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydronaphthalin-1,5-diol (119)



99 **119**

500 mg (3.05 mmol) **99** wurden in 7 ml THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 0.7 ml einer 1.5 M Lösung von Oxazaborolidin **118**[106] in Toluol zugegeben. Mit Hilfe einer Dosierpumpe wurden anschließend über einen Zeitraum von 1 h 1.5 ml einer 2M $BH_3 \cdot SMe_2$-Lösung in THF zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde 1 h nachgerührt und überschüssiges Reduktionsmittel anschließend durch vorsichtige Zugabe von 5 ml MeOH zerstört. Kieselgel (500 mg) wurde zugegeben und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt. Es wurden 470 mg (2.8 mmol; 92%) **119** in Form eines farblosen kristallinen Feststoffes erhalten. Die Reaktion wurde mehrfach wiederholt, um ausreichende Mengen **119** für weitere Umsetzungen bereitzustellen.

R_f ($CHCl_3$/EtOAc 1:2) = 0.2.

Smp.: 180-181 °C (DCE)

^{1}H-NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ (ppm) = 3.87-3.86 (m, 2H); 2.39-2.31 (m, 2H); 1.82-1.55 (m, 12H).

^{13}C-NMR (CD_3OD, 75 MHz): δ (ppm) = 134.9 (s); 69.0 (d); 33.2 (t); 28.3 (t); 19.6 (t).

IR [ATR]: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3240 (bs); 2930 (s); 1074 (s); 971 (s); 919 (s); 612 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 150 (74); 134 (31); 122 (33); 104 (41); 91 (100); 79 (86); 65 (31); 55 (33); 39 (38).

$[\alpha]_D$ (*c* = 0.75, MeOH, 25°C) = +151.1, **$[\alpha]_{546}$** = 165.2, **$[\alpha]_{405}$** = 369.3, **$[\alpha]_{365}$** = 508.8, **$[\alpha]_{334}$** = 690.1.

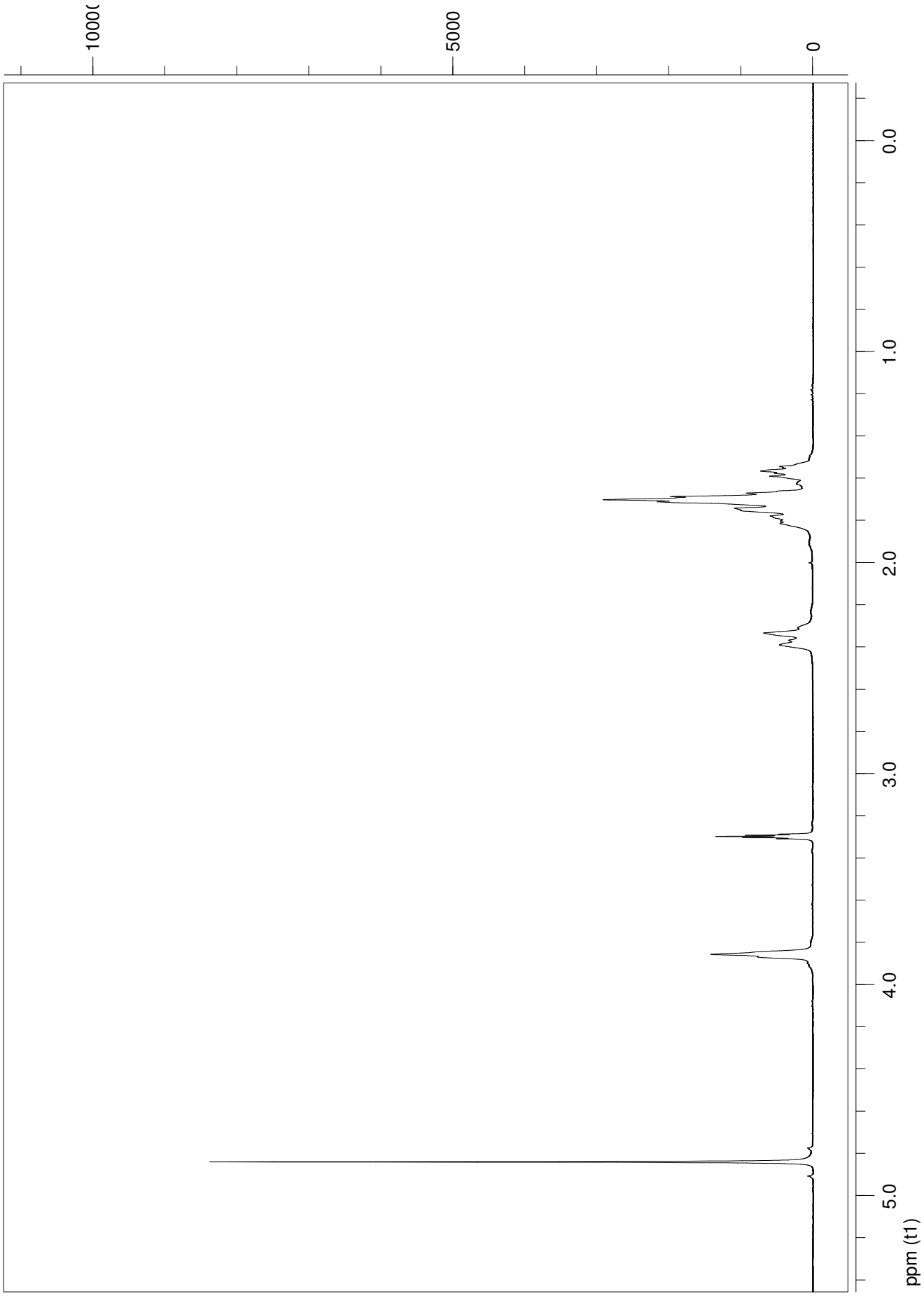
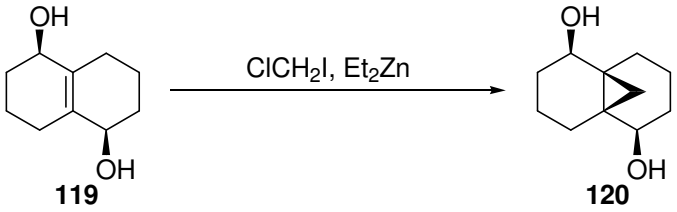


Abbildung 42. ^{1}H-NMR-Spektrum (300 MHz) von **119**.

5.2.1.11 (1*S*,2*R*,6*S*,7*R*)-Tricyclo[4.4.1.0^{1,6}]undecan-2,7-diol (120)



119 **120**

87 ml (87 mmol) einer 1 M Lösung von Diethylzink in Hexan wurde bei 0°C zu 135 ml DCE gegeben. Anschließend wurden innerhalb von 5 min. 13 ml (178 mmol) Chloriodmethan zugegeben. Die milchige Lösung wurde 5 min. nachgerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 2.44 g (14.5 mmol) **119** in 45 ml THF in einer Portion zugegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und die Reaktionsmischung über Nacht gerührt. Anschließend wurden 25 ml ges. NH_4Cl-Lösung zugegeben, die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser (2x 50 ml) und ges. NaCl-Lösung (2x 50 ml) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Es wurden 2.35 g (12.91 mmol; 90%) **120** in Form eines farblosen Feststoffes erhalten. Eine chromatographische Reinigung war nicht erforderlich, wurde jedoch für die Analytik mit einem kleinen Teil der Substanz durchgeführt.

R_f ($CHCl_3$/EtOAc 1:2) = 0.22.
Smp.: 126-127 °C (DCE)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 3.77 (dd, 2H, J_1 = 9.4 Hz, J_2 = 5.7 Hz); 1.59-1.82 (m, 6H); 1.4-1.52 (m, 2H); 1.34 (bs, 2H, OH); 1.12-1.27 (m, 2H); 0.9-1.03 (m, 2H); 0.57 (s, 2H, H-11).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 74.6 (d, C-2 und C-7); 46.3 (t); 30.5 (t); 30.0 (t); 20.4 (t); 15.9 (t, C-11).

IR [ATR]: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3326 (s); 2927 (s); 2856 (s); 1452 (m); 1322 (w); 1267 (m); 1206 (w); 1152 (m); 1060 (s); 1024 (s); 952 (m); 936 (m); 902 (m); 831 (m); 734 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 182 (1) $[M]^+$, 164 (20) $[M\text{-}H_2O]^+$, 149 (25); 131 (35); 117 (35); 105 (40); 91 (100); 79 (80); 67 (40); 55 (40); 39 (60).

HRMS (EI) ber. für $[M]^+$ ($^{12}C_{11}H_{18}{}^{16}O_2$): 182.1307, gef.: 182.131.

$[\alpha]_D$ (*c* = 0.75, $CHCl_3$) = -4.7, **$[\alpha]_{546}$** = -4.9, **$[\alpha]_{405}$** = -2.8, **$[\alpha]_{365}$** = +1.7, **$[\alpha]_{334}$** = +10.1.
EA: ber. C 72.49; H 9.95 gef. C 72.40; H 10.00.

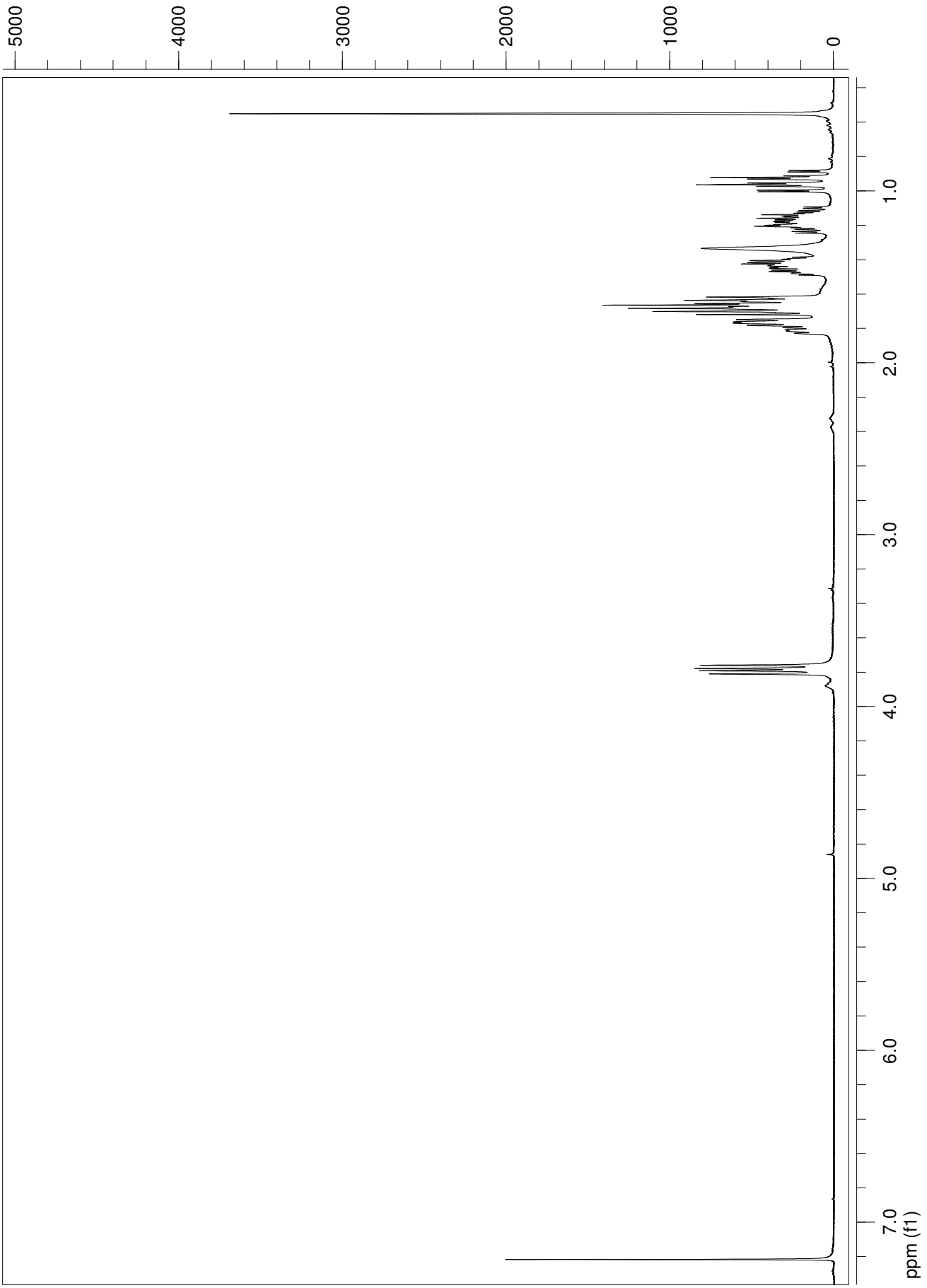
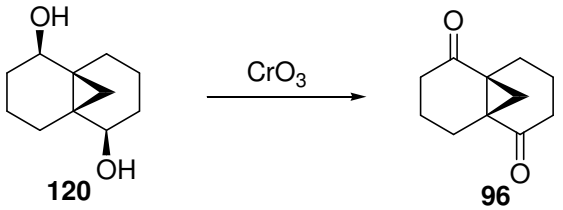


Abbildung 43. ^{1}H-NMR-Spektrum (300 MHz) von **120**.

5.2.1.12 (1*S*,6*S*)-Tricyclo[4.4.1.0^{1,6}]undecan-2,7-dion (96)

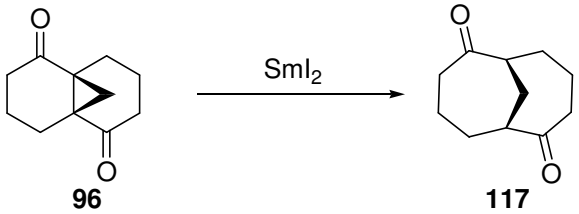


250 mg (1.37 mmol) **120** wurden in 20 ml Aceton gelöst, auf 0 °C gekühlt und bis zur permanenten Orangefärbung mit Jones-Reagenz versetzt. Nach 10 min. wurde ^{i}PrOH zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde auf ein Volumen von 5 ml eingeengt. Nach Zugabe von 100 ml Wasser wurde mit MTBE (4x 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Es wurden 206 mg (1.16 mmol; 84%) **96** in Form eines farblosen kristallinen Feststoffs erhalten, der laut GC- und NMR-Analytik rein war. Der Versuch einer weiteren chromatographischen Aufreinigung war mit erheblichem Substanzverlust verbunden.

Analytische Daten identisch mit *rac*-96.

$[\alpha]_D$ (c = 1.0, $CHCl_3$) = -46.3.

5.2.1.13 (1*R*,6*R*)-Bicyclo[4.4.1]undecan-2,7-dion (117)



Zu 8.6 ml einer frisch hergestellten 0.1 M Lösung von SmI_2 in THF (0.86 mmol) wurde bei RT unter Rühren eine Lösung von 77 mg (0.43 mmol) **96** in 7 ml THF zugetropft. Nach 2 min. wurde ges. NH_4Cl-Lösung (15 ml) zugegeben und mit MTBE (3x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel filtriert (EtOAc). Es fielen 76 mg (0.422 mmol; 98 %) **117** in Form eines farblosen kristallinen Feststoffes an.

Analytische Daten identisch mit *rac*-117.

$[\alpha]_D$ (c = 0.765, $CHCl_3$) = -105.0, $[\alpha]_{546}$ = -130.6, $[\alpha]_{405}$ = -376.0, $[\alpha]_{365}$ = -659.5, $[\alpha]_{334}$ = 1599.2.

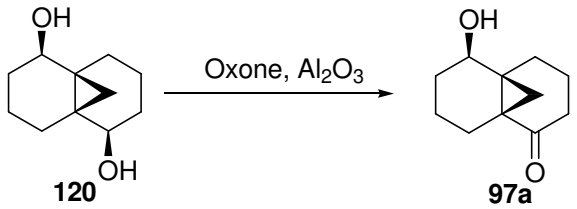
chirale GC [Agilent HP-6890 system, 6-T-2,3-Me-beta-cyclodextrin 25 m fused silica capillary column, 250 µm Durchmesser, Trägergas: H_2 (0.6 bar), Einlaßtemp. 150 °C, Detektortemp. 220 °C, Temperaturprogramm: 40 °C (10 min.) →150°C (75 min.)]: t_R(1*R*,6*R*) = 68.114 min. (99.62%), t_R(1*S*,6*S*) = 69.361 min. (0.38%), ≥99% ee.

CD (c = 0.0404 in MeOH): θ (λ) = -2978 (301 nm).

HRMS (EI) ber. für $[M]^+$ ($^{12}C_{11}H_{16}{}^{16}O_2$): 180.1150, gef.: 180.115.

EA: ber. C 73.3; H 8.95 gef.: C 73.17; H 8.95.

5.2.1.14 (1*S*,6*S*,7*R*)-Tricyclo[4.4.1.0^{1,6}]undecan-7-ol-2-on (97a)



150 mg (0.82 mmol) **120** wurden in 10 ml trockenem DCM gelöst. Es wurden nacheinander 2.4 g „wet Alumina“[107] und 2.5 g (4.1 mmol, 5 Äq.) Oxone® zugegeben und 4 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung durch eine Glasfritte filtriert und mit EtOAc nachgewaschen. Nach Einengen des Filtrats wurde der Rückstand chromatographisch gereinigt. Es wurden 147 mg (0.81 mmol; 98%) **97a** in Form eines farblosen Feststoffes erhalten.

R_f ($CHCl_3$/EtOAc 4:1) = 0.19

Smp.: 65.0 - 65.5 °C ($CDCl_3$)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 3.91 (dd, J_1 = 8.9 Hz, J_2 = 5.7 Hz, 1H, H-7); 2.53-2.46 (m, 1H); 2.39-2.30 (m, 2H); 2.12-2.0 (m, 1H); 1.78-1.57 (m, 5H); 1.50-1.35 (m, 3H); 1.18-1.02 (m, 3H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 208.9 (s, C-2); 72.5 (d, C-7); 37.7 (s, C-1); 36.2 (t); 34.9 (s, C-6); 30.0 (t); 27.1 (t); 23.4 (t); 20.1 (t); 19.0 (t); 18.2 (t).

IR [ATR]: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3419 (bs); 2933 (s); 2864 (m); 1674 (s), 1448 (m); 1374 (m); 1301 (m); 1206 (m); 1138 (s); 1063 (s); 970 (s); 932 (m); 901 (s); 847 (m); 604 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 180 (1); 166 (8); 150 (60); 135 (25); 122 (70); 110 (20); 91 (55); 79 (100); 65 (20); 51 (18); 39 (30).

HRMS (EI): ber. für $[M]^+$ ($^{12}C_{11}H_{16}{}^{16}O_2$): 180.1150, gef.: 180.115.

$[\alpha]_D$ (*c* = 0.72, $CHCl_3$) = -50.8; $[\alpha]_{546}$ = -61.2; $[\alpha]_{405}$ = -177.9; $[\alpha]_{365}$ = -323.3.

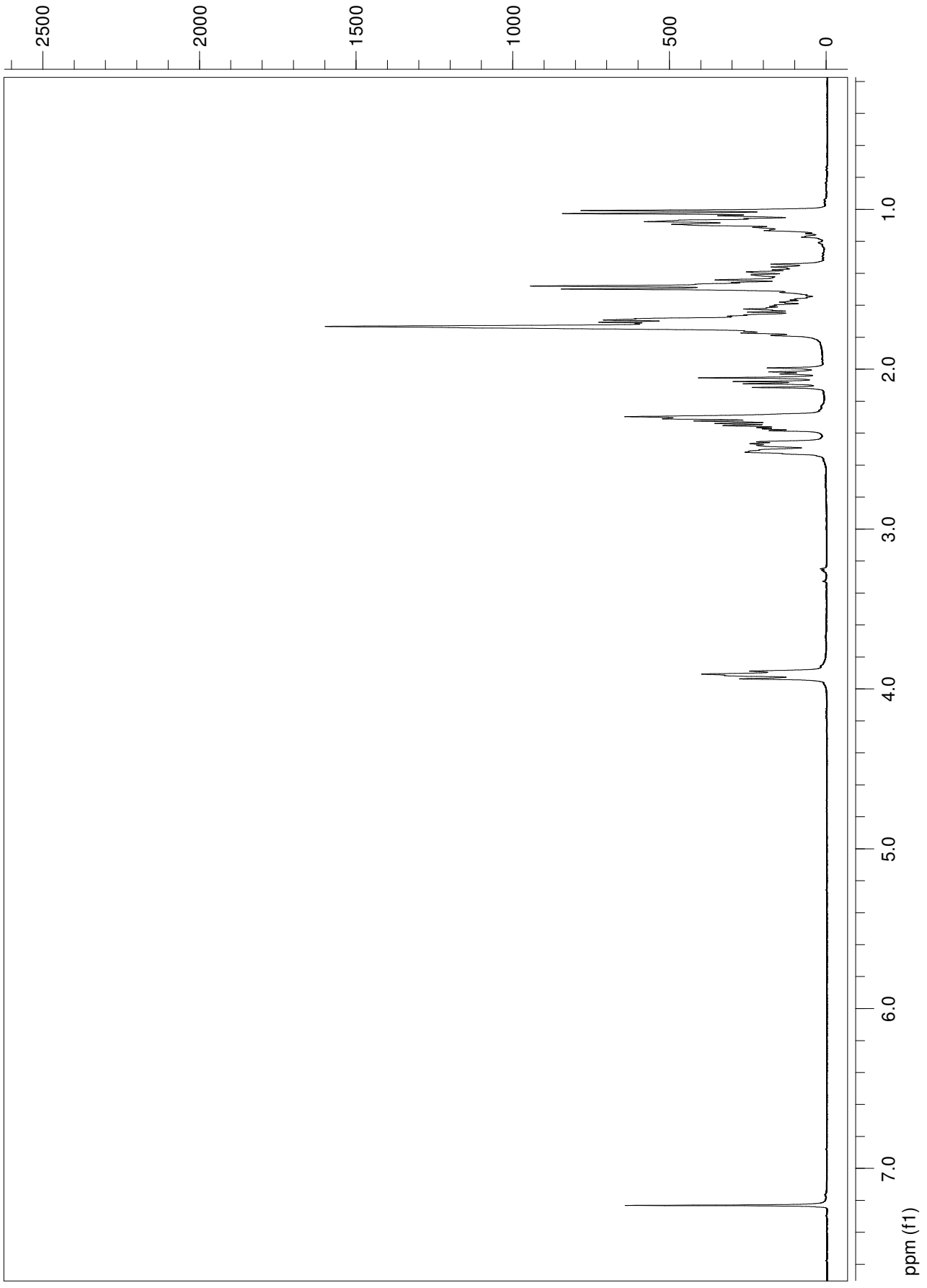
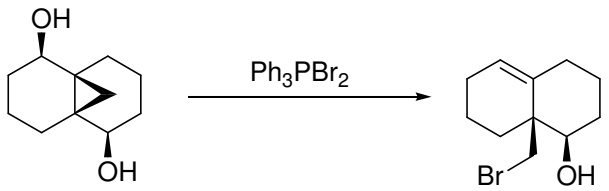


Abbildung 44. ^{1}H-NMR-Spektrum (300 MHz) von **97a**.

5.1.2.15 (1R, 8aS)-8a-Brommethyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahydronaphthalin-1-ol (121)



120 **121**

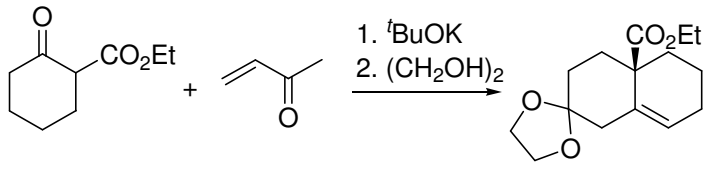
100 mg (0.55 mmol) **120** wurden in 2 ml Acetonitril gelöst und auf 0°C gekühlt. Anschließend wurden innerhalb von 15 min. 232 mg (0.55 mmol) Triphenylphosphin-Dibromid zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktionsmischung 30 min. bei RT nachgerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand chromatographisch gereinigt. Es wurden 39 mg (0.16 mmol; 29%) **121** als farbloses Öl von ca. 90% Reinheitsgrad (NMR) erhalten.

R_f (CyH/EtOAc 4:1) = 0.33.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): δ (ppm) = 5.59 (t, J = 3.4 Hz, 1H); 3.72 (d, J = 10.5 Hz, 1H); 3.60 (dd, J_1 = 11.4 Hz, J_2 = 4.4 Hz, 1H); 3.53 (d, J = 10.5 Hz, 1H); 2.04-1.14 (m, 14H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 62.5 MHz): δ (ppm) = 125.7 (d); 119.9 (s); 76.2 (d); 44.6 (s); 38.6 (t); 31.4 (t); 30.8 (t); 29.8 (t); 25.4 (t); 25.2 (t); 18.7 (t).

5.2.1.16 2,2-Ethandiyldioxy-1,3,4,5,6,7-hexahydronaphthalin-4a-carbonsäureethylester (*rac*-130)



rac-**127** **128** *rac*-**130**

Zu einer Lösung von 16 ml (100 mmol) *rac*-**127** und 8.4 ml (100 mmol) 3-Buten-2-on (**128**) in 50 ml EtOH wurden 600 mg (5.35 mmol) KO^{t}Bu gegeben. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für 3 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde die Lösung in Wasser (500 ml) gegossen und mit MTBE (3x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde in 250 ml Toluol aufgenommen, mit 40 ml Ethylenglykol und 100 mg TsOH versetzt und 2 h am Wasserabscheider zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde die

Reaktionsmischung auf RT abgekühlt, mit ges. $NaHCO_3$- und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde durch Kugelrohrdestillation gereinigt. Es wurden 22.6 g (85 mmol; 85 %) *rac*-**130** als farbloses, angenehm riechendes Öl erhalten.

R_f ($CHCl_3$/EtOAc 4:1) = 0.6.

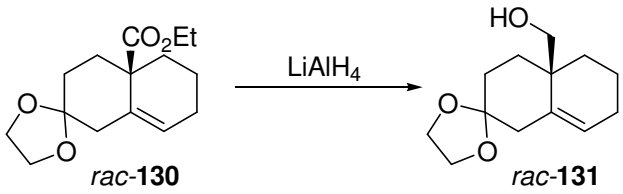
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): δ (ppm) = 5.51 (dd, J_1 = 5.7 Hz, J_2 = 3.5 Hz, 1H); 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 2H); 3.88-3.78 (m, 4H); 2.44 (ddd, J_1 = 14.0 Hz, J_2 = 5.4 Hz, J_3 = 3.0 Hz, 1H); 2.18-1.87 (m, 5H); 1.65-1.31 (m, 6H); 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 62.5 MHz): δ (ppm) = 175.4 (s); 134.1 (s); 125.3 (d); 108.7 (s); 64.3 (t); 64.1 (t); 60.5 (t); 47.1 (s); 43.1 (t); 35.2 (t); 34.4 (t); 32.2 (t); 25.0 (t); 19.2 (t); 14.1 (q).

IR [ATR]: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2927 (s); 1717 (vs); 1446 (m); 1224 (m); 1195 (s); 1157 (s); 1121 (m); 1083 (s); 1019 (s); 972 (m); 946 (m); 851 (m); 808 (m); 757 (w); 693 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 266 (10) $[M]^+$; 193 (15); 149 (4); 131 (3); 121 (3); 109 (1); 99 (100); 89 (15); 79 (7); 55 (14); 45 (3).

5.2.1.17 2,2-Ethandiyldioxy-4a-hydroxymethyl-1,3,4,5,6,7-hexahydronaphthalin (*rac*-33)



rac-**130** *rac*-**131**

Zu einer Suspension von 1.22 g (32 mmol) $LiAlH_4$ in 200 ml THF wurde bei 0 °C eine Lösung von 8.5 g (31.95 mmol) *rac*-**130** in 75 ml THF getropft. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend für 30 min. zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde überschüssiges Reduktionsmittel durch vorsichtige Zugabe von ges. K-Na-Tartratlösung zerstört. Die Lösung wurde am Rotationsverdampfer auf 50 ml eingeengt und mit MTBE (500 ml) verdünnt. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Es wurden 6.80 g (30.4 mmol; 95 %) *rac*-**131** in Form eines farblosen Öls erhalten.

R_f (CH_2Cl_2/EtOAc 10:1) = 0.1.

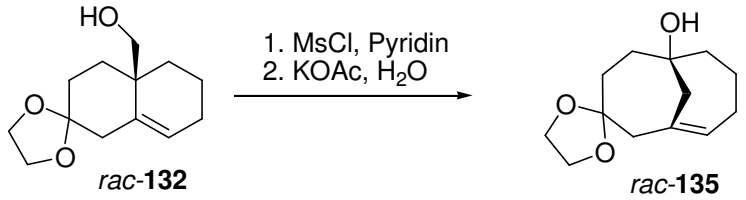
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): δ (ppm) = 5.49-5.45 (m, 1H, H-8); 3.91-3.80 (m, 4H, Dioxolan-Hs); 3.50 (bs, 2H, Hydroxymethyl-CH_2); 2.35-2.21 (m, 2H); 2.06-1.44 (m, 8H); 1.28-1.0 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 62.5 MHz): δ (ppm) = 135.7 (s, C-8a); 126.0 (d, C-8); 109.1 (s, C-2); 64.2 (t, CH_2OH); 64.0 und 63.0 (t, Dioxolan-CH_2); 41.8 (t); 38.7 (s, C-4a); 32.3 (t); 31.4 (t); 30.7 (t); 25.2 (t); 18.3 (t).

IR [ATR]: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3429 (bm); 2932 (s); 1354 (s); 1174 (s); 956 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 224 (24) $[M]^+$; 206 (30); 185 (2); 167 (1); 155 (45); 129 (21); 120 (27); 109 (17); 99 (100); 91 (78); 86 (40); 55 (10); 35 (4).

5.2.1.18 9,9-Ethandiyldioxy-6-hydroxybicyclo[4.4.1]undec-1-en (*rac*-135)



rac-**132** *rac*-**135**

6.80 g (30.4 mmol) *rac*-**132** wurden in 150 ml Pyridin gelöst und mit 7 ml Methansulfochlorid versetzt. Nach 3 h bei RT wurde das Reaktionsgemisch in Eiswasser (1 l) gegossen und mit MTBE (3x 300 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde in 630 ml Aceton gelöst, mit 200 ml Wasser und 25 g KOAc versetzt und für 16 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer auf ein Volumen von ca. 250 ml eingeengt, mit MTBE (1 l) versetzt und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt, der Rückstand chromatographisch gereinigt. Es wurden 3.71 g (16.56 mmol; 55 %) *rac*-**135** in Form eines blaßgelben Öls, das im Verlauf mehrerer Stunden kristallisierte, erhalten.

Smp.: 98-99 °C

R_f (CH_2Cl_2/EtOAc 10:1) = 0.05.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): δ (ppm) = 5.54 (d, J = 6.9 Hz, 1H, H-2); 3.86-3.75 (m, 4H, Dioxolan-Hs); 2.69 (d, J = 12.6 Hz, 1H); 2.27-1.29 (m, 12H); 1.15 (dd, J_1 = 14.6Hz , J_2 = 8.1Hz, 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 62.5 MHz): δ (ppm) = 133.8 (s, C-1); 128.8 (d, C-2); 110.0 (s, C-9); 70.8 (s, C-6); 64.3 (t); 63.9 (t); 48.7 (t); 45.8 (t); 43.3 (t); 32.2 (t); 31.6 (t); 26.0 (t); 24.4 (t).

IR [ATR]: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3399 (bm); 2925 (s); 1668 (w); 1468 (m); 1445 (m); 1347 (s); 1306 (w); 1249 (m); 1080 (vs); 1005 (vs); 979 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 224 (15) $[M]^+$; 206 (13); 191 (5); 178 (3); 165 (3); 155 (43); 144 (10); 133 (23); 119 (33); 99 (100); 86 (37); 67 (25); 55 (31); 41 (28).

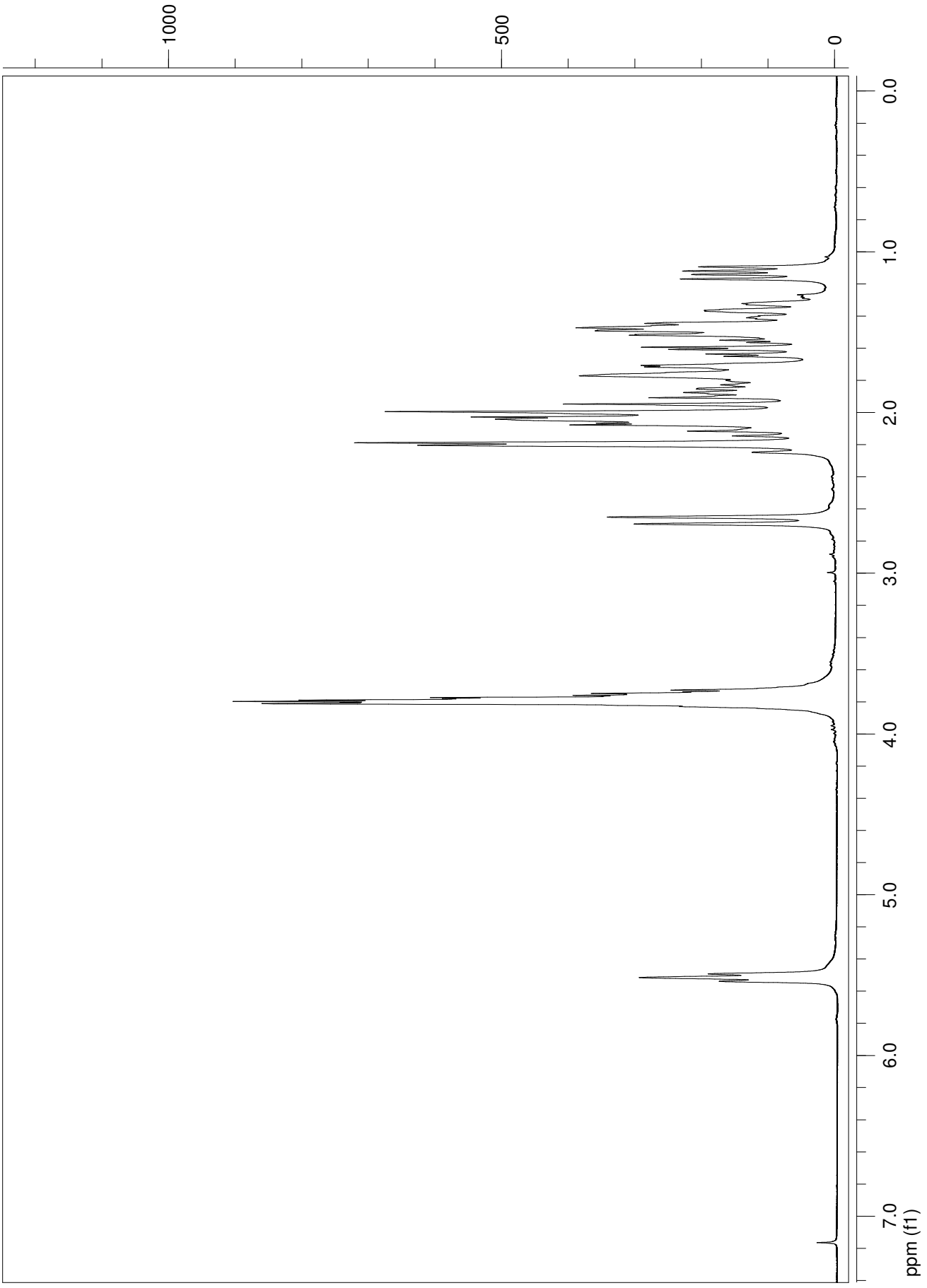
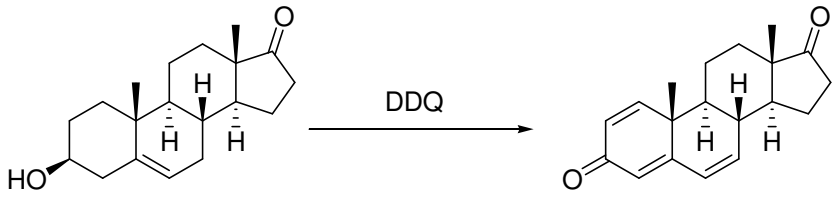


Abbildung 45. ^{1}H-NMR-Spektrum (300 MHz) von *rac*-**135**.

5.2.2 Versuche in der Realsystemreihe

5.2.2.1 Dienon-Phenol-Route

5.2.2.1.1 Androsta-1,4,6-trien-3,17-dion (140a)[80]



141 **140a**

6.0 g (21 mmol) Dehydroepiandrosteron (**141**) wurden in 200 ml Dioxan gelöst, mit 17 g (75 mmol) DDQ versetzt und für 15 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das schwarze Reaktionsgemisch über eine Glasfritte filtriert, um das ausgefallene Hydrochinon abzutrennen. Der Filterrückstand wurde mit Dioxan nachgewaschen, bis das Filtrat farblos war. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingeengt, in DCM aufgenommen und über eine mit Alox B (1 kg) gefüllte Säule filtriert (EtOAc). Das Eluat wurde eingeengt, in DCM aufgenommen und chromatographisch (SiO_2) gereinigt. Es wurden 2.66 g (9.4 mmol; 45%) **140a** als gelber Feststoff erhalten.

R_f ($CHCl_3$/MeOH 20:1) = 0.4.

Smp.: 164-166 °C (Lit.: 164-165 °C)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 7.02 (d, J = 10.1 Hz, 1H, H-1); 6.27 (dd, J_1 = 9.9 Hz, J_2 = 2.9 Hz, H-2); 6.21 (dd, J_1 = 10.1 Hz, J_2 = 1.9 Hz, 1H, H-4); 6.06 (dd, J_1 = 9.8 Hz, J_2 = 1.9 Hz, 1H, H-6); 5.98 (bs, 1H, H-7); 2.53-1.23 (m, 11H); 1.18 (s, 3H, H-19); 0.95 (s, 3H, H-18).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 219.0 (s, C-17); 186.1 (s, C-3); 161.8 (s, C-5); 152.4 (d, C-1); 135.7 (d); 128.4 (d); 128.2 (d); 124.1 (d); 48.7 (d); 48.3 (d); 47.7 (s); 41.0 (s); 37.4 (d); 35.5 (t); 31.1 (t); 21.3 (t); 21.1 (t); 20.7 (q); 13.7 (q).

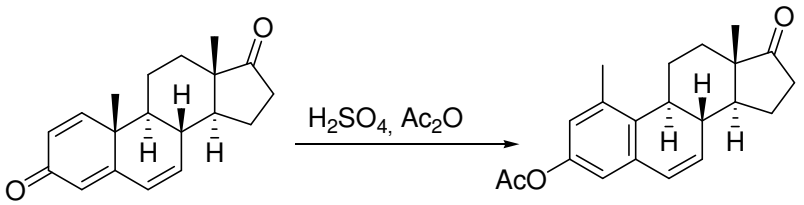
IR [ATR]: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2934 (m); 1734 (vs); 1650 (vs); 1601 (s); 1455 (m); 1374 (m); 1284 (m); 1206 (m); 1082 (w); 1049 (m); 1005 (m); 890 (m); 823 (w); 779 (w); 698 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 282 (100) $[M]^+$; 267 (20); 254 (18); 239 (22); 225 (24); 211 (25); 197 (26); 183 (24); 171 (29); 149 (70); 128 (97); 115 (80); 103 (52); 91 (62); 79 (38); 67 (55); 55 (50); 41 (57).

HRMS (EI): ber. für $[M]^+$ ($^{12}C_{19}H_{22}\,^{16}O_2$): 282.1620, gef.: 282.162.

$[\alpha]_D$ (*c* = 0.66, $CHCl_3$) = 90.5; **$[\alpha]_{546}$** = 133.7.

5.2.2.1.2 3-Acetoxy-1-methyl-estra-1,3,5(10),6-tetraen-17-on (139a)[108]



140a **139a**

2.48 g (8.8 mmol) **140a** wurden in einem Gemisch aus 20 ml Acetanhydrid und 3 Tropfen konz. Schwefelsäure gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde mittels eines Heißluftgebläses kurz zum Sieden erhitzt und 10 min. stehengelassen. Hierbei verfärbte sich die Lösung dunkelgrün. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch vorsichtig in 200 ml Wasser gegossen und 30 min. gerührt. Der ausgefallene ockerfarbene Feststoff wurde abfiltriert, getrocknet und chromatographisch gereinigt. Es wurden 2.61 g (8 mmol; 91 %) **139a** in Form eines cremefarbenen Feststoffes erhalten.

R_f (CyH/EtOAc 1:1) = 0.2.

Smp.: 145-147 °C (Lit.: 147-149 °C)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 6.62 (bs, 2H, H-2 und H-4); 6.39 (dd, J_1 = 9.5 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 1H, H-6); 5.98 (dd, J_1 = 9.5 Hz; J_2 = 1.8 Hz, 1H, H-7); 2.69-2.59 (m, 2H); 2.50 (s, 3H, H-19); 2.43-2.29 (m, 2H); 2.23 (s, 3H, Acetoxy-CH_3); 2.17-1.87 (m, 4H); 1.63-1.68 (m, 2H); 1.33 (td, J_1 = 13.2 Hz, J_2 = 3.6 Hz, 1H); 0.88 (s, 3H, H-18).

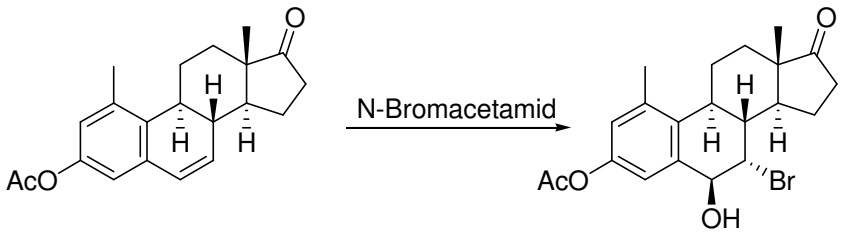
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 220.3 (s, C-17); 169.7 (s, Acetoxy-C=O); 148.5 (s, C-3); 137.2 (s, C-10); 136.9 (s, C-5); 133.7 (s, C-1); 130.8 (d, C-7); 129.4 (d, C-6); 124.8 (d, C-2); 118.1 (d, C-4); 48.9 (d); 47.5 (s); 45.8 (d); 38.4 (d); 35.5 (t); 31.9 (t); 26.4 (t); 25.2 (q, C-19); 21.9 (t); 21.1 (q, Acetoxy-CH_3); 13.5 (q, C-18).

IR [ATR]: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2930 (m); 1733 (vs); 1592 (m); 1452 (m); 1367 (m); 1206 (vs); 1035 (m); 904 (m); 683 (w); 625 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 324 (40) $[M]^+$; 282 (100); 267 (5); 253 (6); 239 (8); 225 (10); 211 (7); 197 (45); 184 (50); 171 (33); 158 (50); 141 (23); 128 (27); 115 (20); 103 (2); 91 (4); 79 (3); 67 (5); 55 (4); 43 (63).

$[\alpha]_D$ (*c* = 0.647, $CHCl_3$) = -65.0; **$[\alpha]_{546}$** = -78.0; **$[\alpha]_{405}$** = -156.8.

5.2.2.1.3 3-Acetoxy-7α-brom-6β-hydroxy-1-methyl-estra-1,3,5(10)-trien-17-on (142)[81]



139a **142**

2.5 g (7.7 mmol) **139a** wurden in 30 ml Dioxan gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 1.39 g (10 mmol) N-Bromacetamid sowie 15 ml 0.5 N $HClO_4$ versetzt. Die Lösung wurde unter Lichtausschluß bei 0 °C gerührt, bis die DC vollständige Umsetzung anzeigte (ca. 2 h). Anschließend wurde bis zur vollständigen Entfärbung der braunen Lösung mit ges. Na_2SO_3-Lösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser (500 ml) gegossen und mit MTBE (3x 250 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt. Es wurden 2.39 g (5.7 mmol; 74 %) **142** in Form eines blaßgelben Feststoffes isoliert.

R_f ($CHCl_3$/MeOH 20:1) = 0.2.

Smp.: 225 °C (Lit.:[81] 227°C)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 6.90-6.85 (m, 2H, H-2 und H-4); 4.79 (bs, 1H, H-6); 4.30-4.29 (m, 1H, H-7); 3.18-3.12 (m, 1H, -OH); 2.64-2.44 (m, 3H); 2.36 (s, 3H, H-19); 2.25 (s, 3H, Acetoxy-CH_3); 2.20-2.0 (m, 2H); 1.86-1.23 (m, 5H); 1.16 (s, 1H); 0.95 (s, 3H, H-18).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 219.5 (s, C-17); 169.5 (s, Acetoxy-C=O); 148.6 (s, C_{Ar}); 138.6 (s, C_{Ar}); 135.4 (s, C_{Ar}); 134.8 (s, C_{Ar}); 124.7 (d, CH_{Ar}); 121.5 (d, CH_{Ar}); 73.2 (d, C-6); 52.7 (d, C-7); 48.4 (s, C-13); 47.8 (d): 41.5 (d); 37.1 (d); 35.5 (t); 31.8 (t); 25.9 (t); 22.5 (q, C-19); 21.1 (q, Acetoxy-CH_3); 20.5 (t); 14.9 (q, C-18).

IR [ATR]: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3435 (bm); 2929 (m); 1733 (vs); 1603 (w); 1474 (m); 1468 (m); 1204 (vs); 1137 (w); 1022 (s); 905 (w); 733 (s); 685 (m).

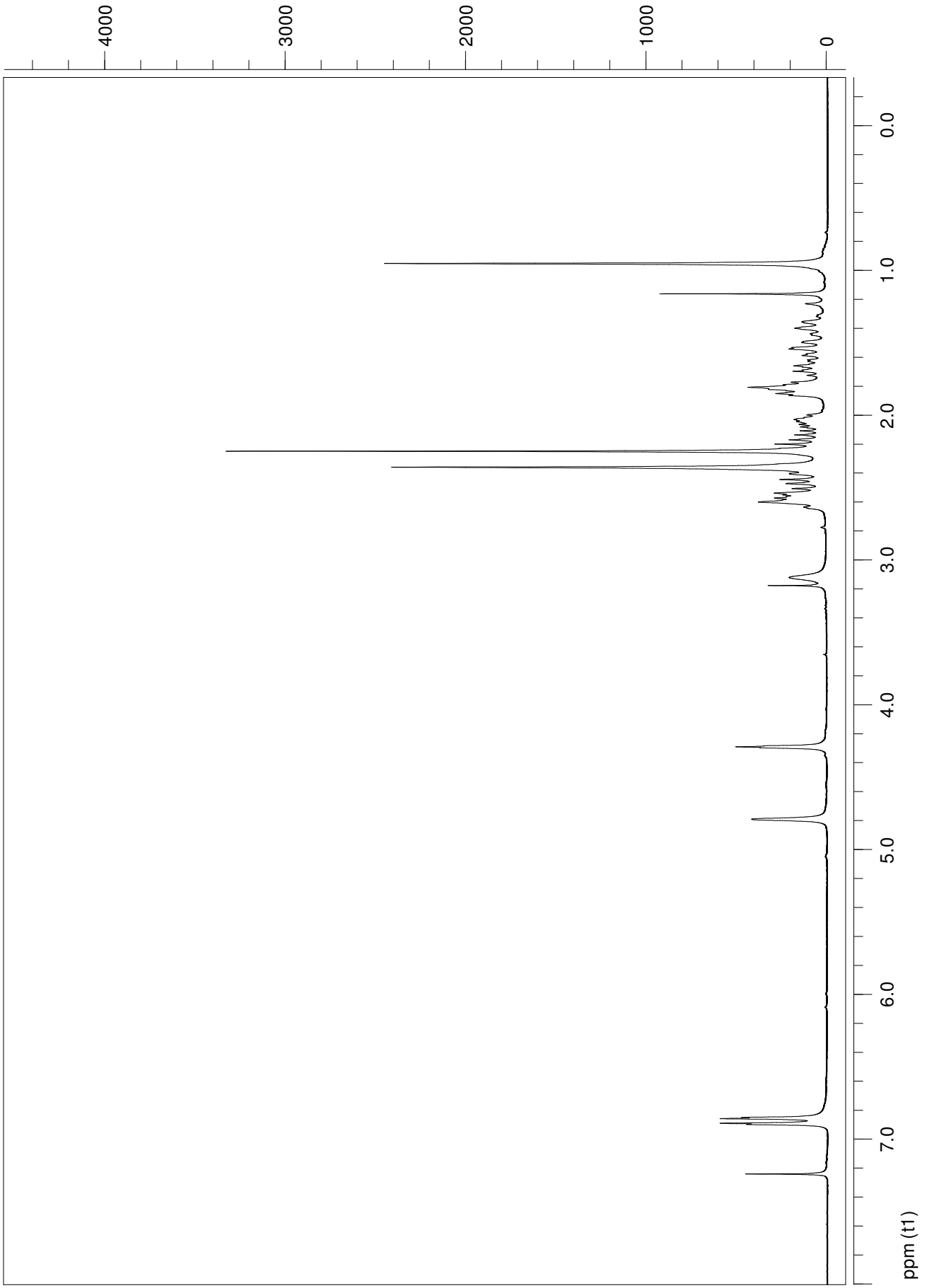
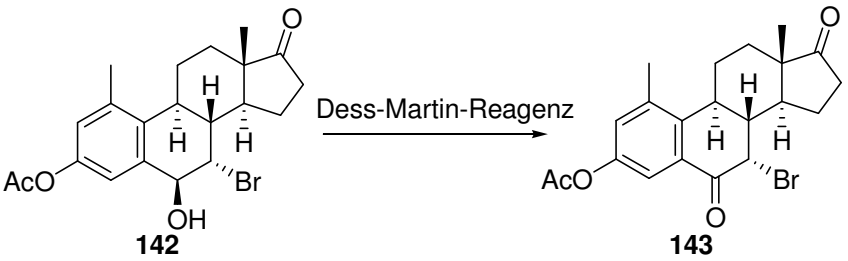


Abbildung 46. ^{1}H-NMR-Spektrum (300 MHz) von **142**.

5.2.2.1.4 3-Acetoxy-7α-brom-1-methyl-estra-1,3,5(10)-trien-6,17-dion (143) [81]



142 143

2.39 g (5.68 mmol) **142** wurden in 50 ml abs. DCM gelöst. Unter Rühren wurden 2.89 g (6.81 mmol) Dess-Martin-Reagenz und anschließend tropfenweise 0.1 ml (5.55 mmol) Wasser hinzugefügt.[109] Nach 30 min. wurde MTBE (250 ml) zugefügt, und die organische Phase wurde mit einem 1:1-Gemisch aus ges. $Na_2S_2O_3$- und ges. $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, bis die Trübung vollständig verschwunden war. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt, das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt. Es wurden 1.72 g (4.1 mmol; 72 %) **143** als farbloser Feststoff isoliert.

R_f (CH_2Cl_2/EtOAc 10:1) = 0.16.

Smp.: 235-236 °C (Lit.: 235-238 °C)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 7.62 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H-4); 7.11 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H-2); 4.40 (d, J = 2.2 Hz; 1H, H-7); 2.87 (ddd, J_1 = 11.7 Hz, J_2 = 8.9 Hz, J_3 = 3.0 Hz, 1H); 2.64 (ddd, J_1 = 13.8 Hz, J_2 = 6.5 Hz, J_3 = 3.3 Hz, 1H); 2.55-2.46 (m, 1H); 2.41 (s, 3H, H-19); 2.26 (s, 3H, Acetoxy-CH_3); 2.22-1.83 (m, 5H); 1.69-1.54 (m, 2H); 1.45-1.31 (m, 1H); 0.92 (s, 3H, H-18).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 218.3 (s, C-17); 190.4 (s, C-6); 169.2 (s, Acetoxy-C=O); 149.1 (s, C_{Ar}); 140.6 (s, C_{Ar}); 138.9 (s, C_{Ar}); 131.0 (s, C_{Ar}); 130.6 (d, CH_{Ar}); 119.3 (d, CH_{Ar}); 49.9 (d); 47.8 (s); 45.4 (d); 41.5 (d); 41.1 (d); 35.3 (t); 31.7 (t); 25.4 (t); 22.4 (q, C-19); 21.0 (q, Acetoxy-CH_3); 20.5 (t); 14.7 (q, C-18).

IR [ATR]: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2930 (w); 1735 (s); 1684 (s); 1598 (m); 1465 (m); 1368 (m); 1303 (m); 1201 (vs); 1047 (w); 1022 (m); 975 (w); 915 (m); 734 (s); 699 (m); 610 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 340 (15) $[M-Br]^+$; 298 (100); 282 (5); 270 (5); 254 (6); 241 (7); 227 (4); 213 (13); 200 (20); 187 (13); 174 (22); 161 (6); 145 (5); 128 (5); 115 (7); 105 (2); 91 (8); 77 (6); 67 (5); 55 (3); 43 (12).

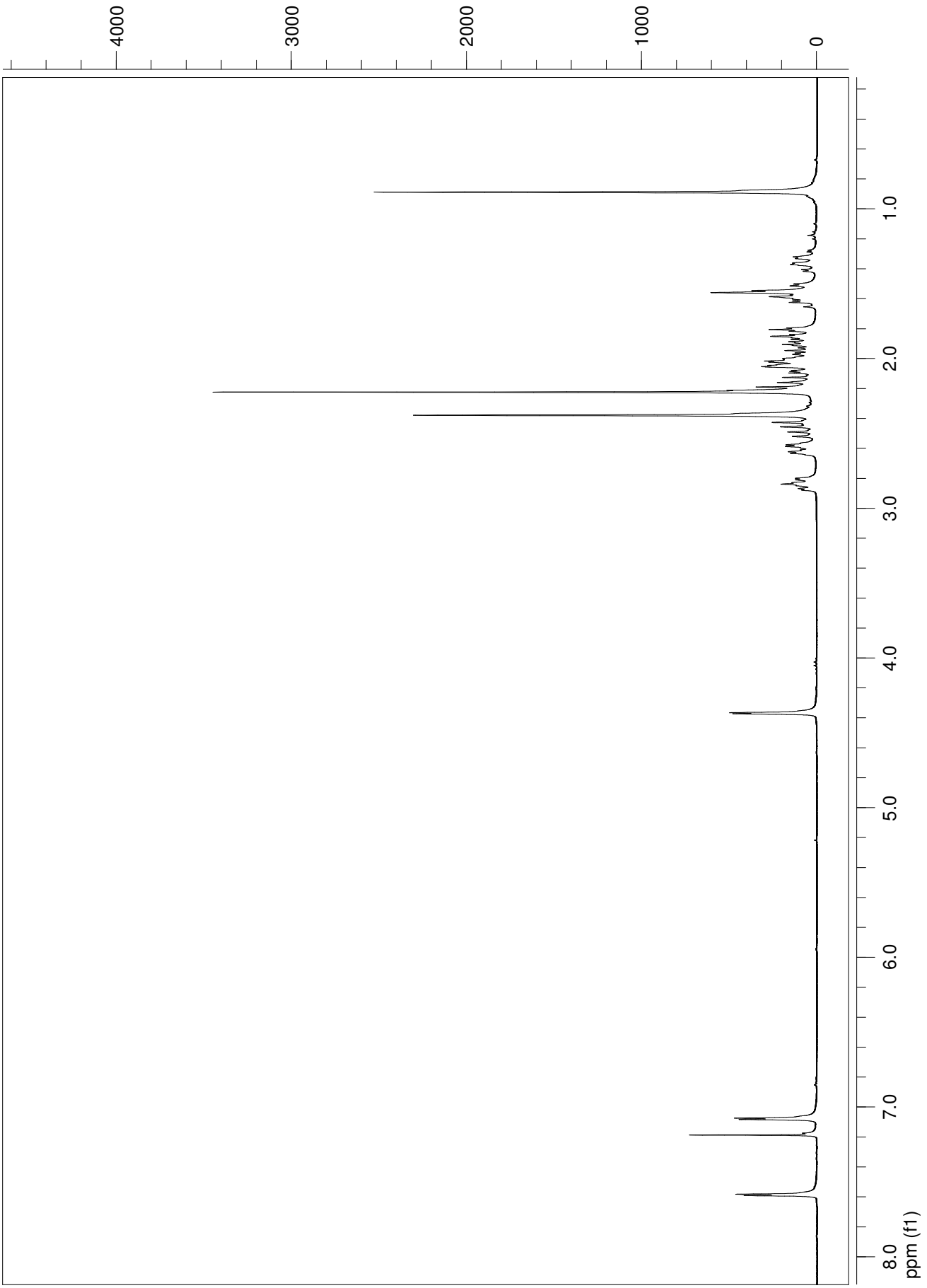
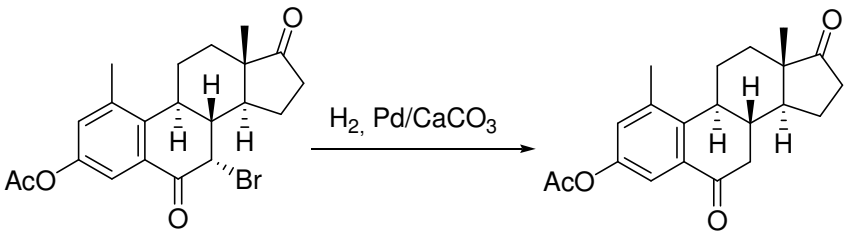


Abbildung 47. ^{1}H-NMR-Spektrum (300 MHz) von **143**.

5.2.2.1.5 3-Acetoxy-1-methyl-estra-1,3,5(10)-trien-6,17-dion (144) [81]



In einem 250 ml Dreihalskolben wurden 880 mg 10% $Pd/CaCO_3$ in 20 ml MeOH suspendiert. Anschließend wurde mittels eines H_2-gefüllten Luftballons eine Wasserstoffatmosphäre (1 bar) erzeugt, und die Suspension wurde bis zur Schwarzfärbung unter H_2 gerührt. Es wurden 550 mg (6.7 mmol) NaOAc und 7 Tropfen HOAc zugegeben. Eine Lösung von 1.58 g (3.77 mmol) **143** in 74 ml THF wurde über einen Tropftrichter hinzugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter H_2-Atmosphäre gerührt. Danach wurde der Katalysator über Celite abfiltriert, das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingeengt, in MTBE (250 ml) aufgenommen, mit Wasser (100 ml) und ges. NaCl-Lösung (2x 50 ml) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt. Es fielen 1.1 g (3.23 mmol; 76 %) **144** als farbloser Feststoff an.

R_f (CH_2Cl_2/EtOAc 10:1) = 0.16.

Smp.: 154-156 °C (Lit.: 154-156 °C)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 7.57 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H-4); 7.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H-2); 2.73-2.44 (m, 4H); 2.40 (s, 3H, H-19); 2.26 (s, 3H, Acetoxy-CH_3); 2.22-1.27 (m, 9H); 0.91 (s, 3H, H-18).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 219.2 (s, C-17); 196.8 (s, C-6); 169.4 (s, Acetoxy-C=O); 143.7 (s, C_{Ar}); 141.5 (s, C_{Ar}); 139.0 (s, C_{Ar}); 135.0 (s, C_{Ar}); 129.7 (d, CH_{Ar}); 117.9 (d, CH_{Ar}); 49.2 (d); 48.0 (s); 46.0 (d); 40.4 (t); 38.2 (d); 35.4 (t); 31.9 (t); 26.0 (t); 22.6 (q, C-19); 21.3 (t); 20.9 (q, Acetoxy-CH_3); 14.2 (q, C-18).

IR [ATR]: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2955 (m); 1764 (s); 1733 (vs); 1684 (vs); 1598 (m); 1469 (m); 1368 (m); 1297 (s); 1199 (vs); 1172 (m); 1127 (w); 1070 (w); 1047 (m); 1022 (m); 1004 (m); 974 (w); 918 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 340 (15) $[M]^+$; 298 (100); 282 (5); 270 (5); 254 (6); 241 (7); 227 (4); 213 (13); 200 (20); 187 (13); 174 (22); 161 (6); 145 (5); 128 (5); 115 (7); 105 (2); 91 (8); 77 (6); 67 (5); 55 (3); 43 (12).

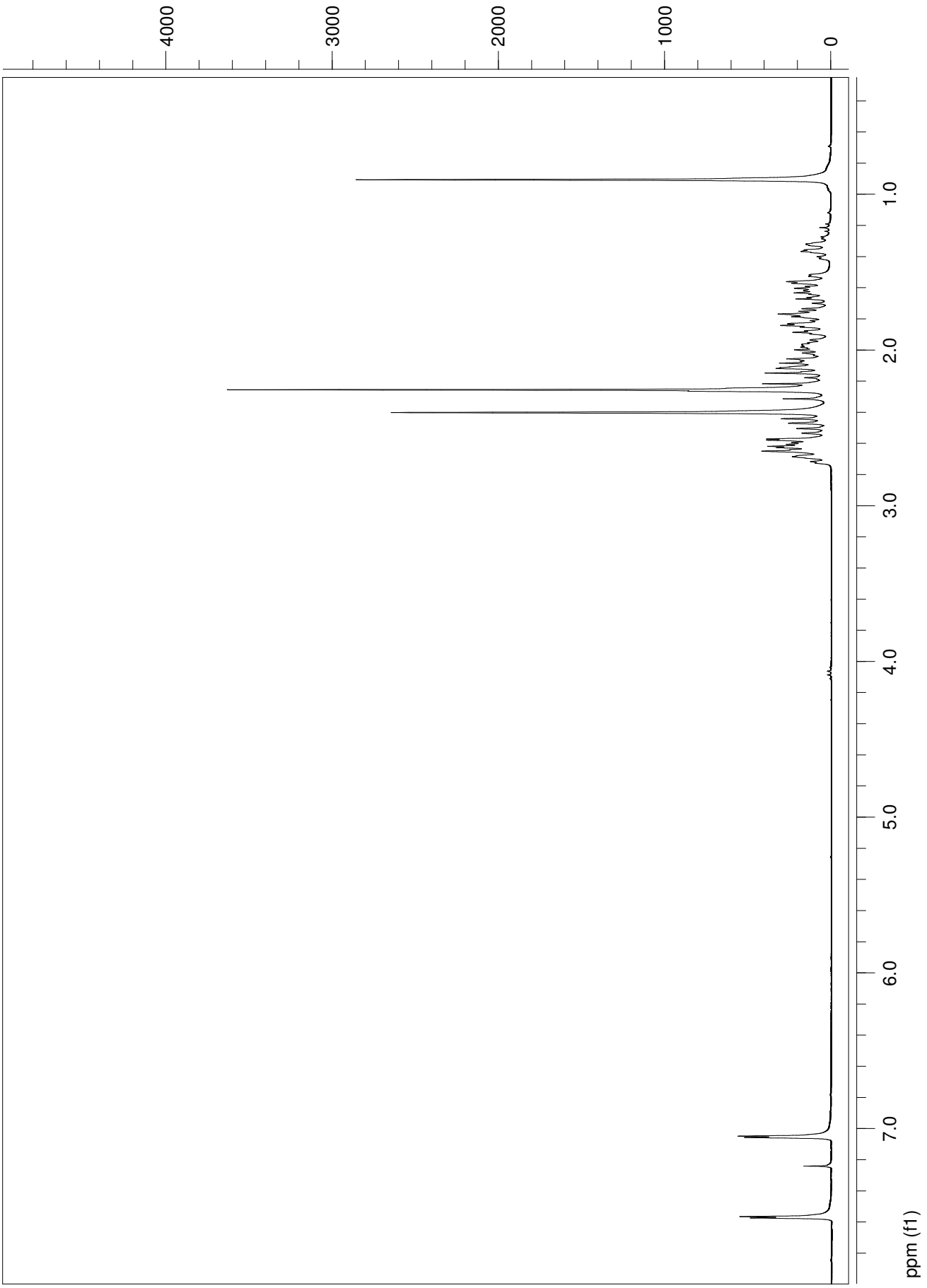
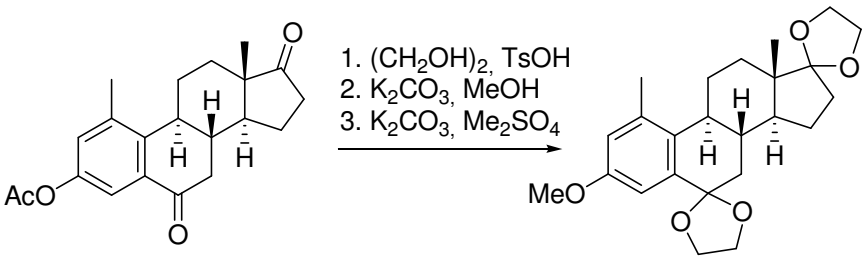


Abbildung 48. ^{1}H-NMR-Spektrum (300 MHz) von **144**.

5.2.2.1.6 6,6,17,17-Bisethandiyldioxy-3-methoxy-1-methyl-estra-1,3,5(10)-trien (138a)



144 **138a**

900 mg (2.64 mmol) **144** wurden in 75 ml Toluol gelöst, mit 2 ml Ethylenglykol und 50 ml TsOH versetzt und am Wasserabscheider zum Rückfluß erhitzt (3 h). Die Lösung wurde abgekühlt, mit 50 ml Toluol verdünnt, mit ges. $NaHCO_3$- und NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Es wurden 645 mg eines gelblichen Feststoffs erhalten. Dieser wurde in 25 ml MeOH gelöst und mit einer Spatelspitze K_2CO_3 versetzt. Nach 30 min. wurde das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt, der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt. Es wurden 555 mg (1.44 mmol; 54.5 %) **138a** in Form blaßgelber Nadeln erhalten.

R_f (CH_2Cl_2/EtOAc 10:1) = 0.28.

Smp.: 225-227 °C (2-Propanol)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 6.89 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H-4); 6.71 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H-2); 4.29-3.84 (m, 8H, Dioxolan); 3.80 (s, 3H, -OCH_3); 2.49-2.38 (m, 2H); 0.98 (s, 3H, H-19); 2.11-1.67 (m, 7H); 1.49-1.28 (m, 4H); 0.98 (s, 3H, H-18).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 157.2 (s); 139.3 (s); 137.8 (s); 132.3 (s); 129.0 (d); 119.1 (s); 118.3 (d); 108.6 (d); 108.0 (s); 66.5 (t); 66.2 (t); 64.6 (t); 64.4 (t); 55.1 (q); 48.7 (d); 46.8 (s); 45.6 (d); 37.0 (d); 35.2 (t); 34.3 (t); 31.4 (t); 27.1 (t); 22.5 (q); 22.1 (t); 15.1 (q).

IR [ATR]: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2936 (vs); 2874 (vs); 1737 (m); 1683 (m); 1604 (s); 1472 (vs); 1378 (m); 1304 (vs); 1279 (s); 1221 (m); 1156 (s); 1137 (s); 1106 (m); 1079 (s); 1026 (s); 981 (w); 941 (s); 902 (w); 863 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 400 (99) $[M]^+$; 355 (31); 312 (24); 293 (18); 267 (5); 245 (11); 227 (10); 201 (14); 175 (15); 141 (21); 117 (18); 99 (100); 79 (20); 55 (23).

HRMS (EI): ber. für $[M]^+$ ($^{12}C_{24}H_{32}{}^{16}O_5$): 400.2250, gef.: 400.225.

$[\alpha]_D$ (*c* = 0.6, $CHCl_3$) = +58.0; **$[\alpha]_{546}$** = +69.5; **$[\alpha]_{405}$** = +152.8; **$[\alpha]_{365}$** = 212.3.

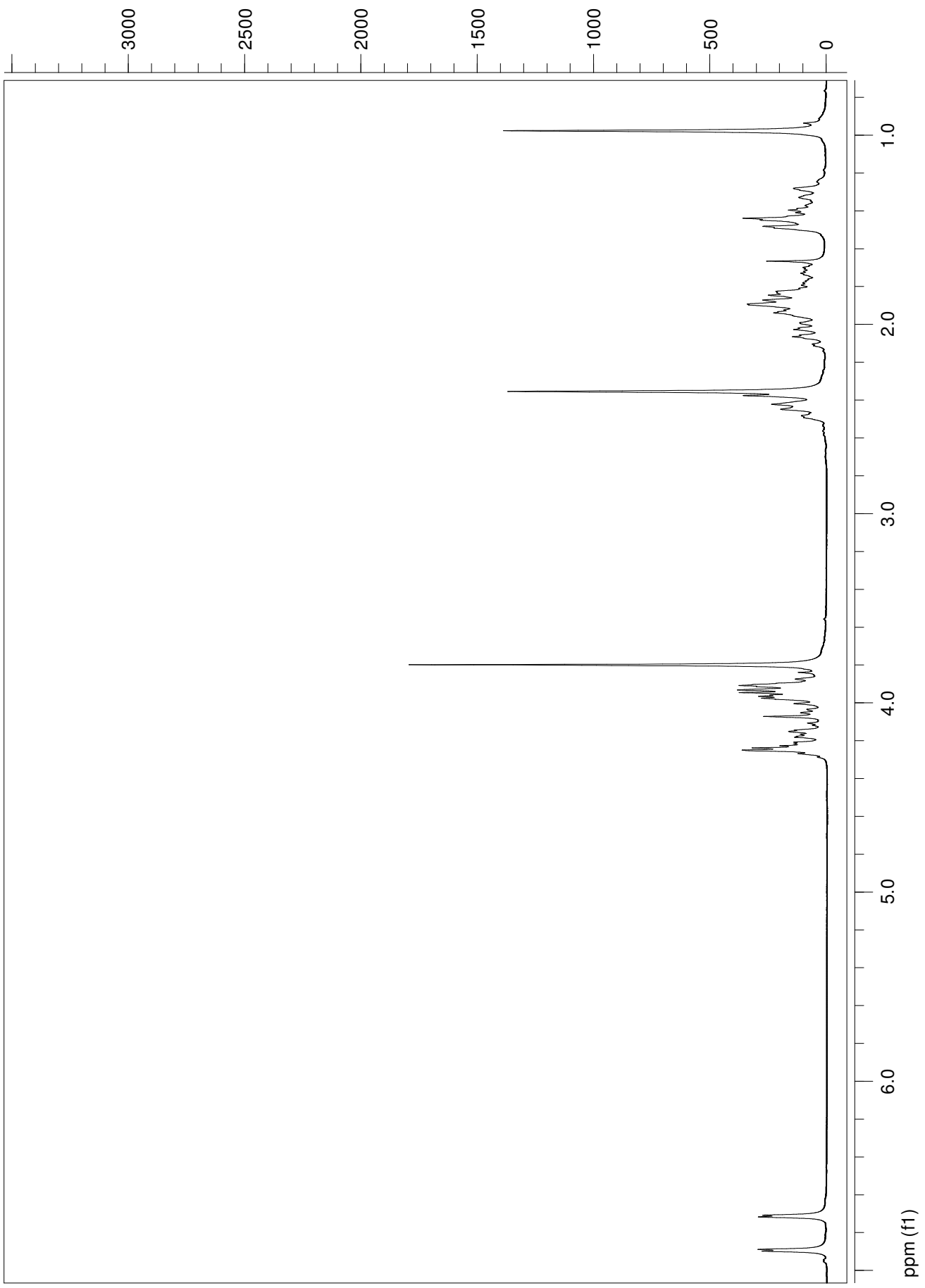
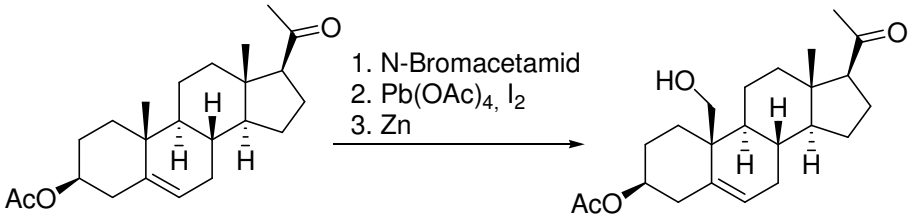


Abbildung 49. ^{1}H-NMR-Spektrum (300 MHz) von **138a**.

5.2.2.2 Homoallyl-Cyclopropyl-Route

5.2.2.2.1 3β-Acetoxy-19-hydroxy-Δ^5-pregnen-20-on (149)



158 **149**

10 g (27.9 mmol) Pregnenolonacetat (**158**) wurden in 75 ml Dioxan gelöst. Anschließend wurden unter Eiskühlung und Lichtausschluß 5.3 g (38.4 mmol) N-Bromacetamid und 18 ml 0.5 N $HClO_4$ zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei RT gerührt und anschließend bis zur vollständigen Entfärbung mit ges. Na_2SO_3-Lösung versetzt.

Nach Eingießen in 500 ml Wasser wurde mit MTBE (3x 250 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und am Rotationsverdampfer (Wasserbadtemperatur <35 °C!!) eingeengt. Der Rückstand (13.5 g) wurde in 750 ml Benzol aufgenommen. 50 ml Benzol wurden am Rotationsverdampfer wieder abdestilliert, um azeotrop Wasserspuren zu entfernen. Anschließend wurden 47 g (169 mmol) $Pb(OAc)_4$ und 12.1 g (47.7 mmol) Iod zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend unter Bestrahlung mit einer 150 W-Quecksilberdampflampe zum Rückfluß erhitzt. Nach 1.5 h wurde die Lösung auf RT abgekühlt und zur Entfernung des ausgefallenen $Pb(OAc)_2$ über eine Glasfritte filtriert. Der Filterrückstand wurde gründlich mit MTBE gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden bis zur vollständigen Entfärbung mit 10% Na_2SO_3-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde in 2-Propanol (500 ml) gelöst, mit 10 g (153 mmol) Zinkstaub und 16 ml Essigsäure versetzt und für 30 min. zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde die Lösung auf RT abgekühlt, zur Entfernung fester Bestandteile über eine Glasfritte filtriert und am Rotationsverdampfer auf ca. 50 ml eingeengt. Die Lösung wurde in 500 ml Wasser eingegossen, mit MTBE (3x 250 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt. Es wurden 4.4 g (11.75 mmol; 42 %) **149** in Form eines farblosen Feststoffes erhalten.

R_f (CyH/EtOAc 2:1) = 0.1.

Smp.: 164-165 °C (MTBE) (Lit.:[110] 163-167 °C)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 5.70-5.68 (m, 1H, H-6); 4.62-4.51 (m, 1H, H-3); 3.77 (d, J = 11.5 Hz, 1H, H-19a); 3.53 (d, J = 11.5 Hz, 1H, H-19b); 2.48-2.08 (m, 4H); 2.04 (s, 3H, H-21); 1.95 (m, 3H, Acetoxy-CH_3); 1.88-0.80 (m, 16H); 0.60 (s, 3H, H-18).

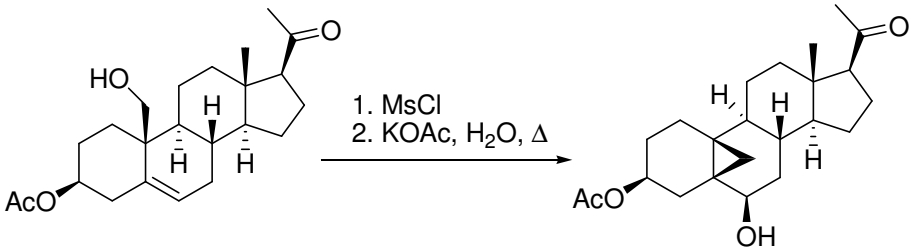
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 209.5 (s, C-20); 170.5 (s, Acetoxy-C=O); 134.6 (d, C-6); 127.8 (s, C-5); 73.3 (d, C-3); 63.5 (d, C-17); 62.6 (t, C-19); 57.6 (d); 50.1 (d); 44.1 (s); 41.5 (s); 39.0 (t); 38.1 (t); 33.2 (t); 33.1 (d); 31.4 (q, C-21); 31.1 (t); 28.0 (t); 24.2 (t); 22.7 (t); 21.6 (t); 21.3 (q, Acetoxy-CH_3); 13.5 (q, C-18).

IR [ATR]: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3462 (bm); 2940 (s); 1728 (vs); 1699 (vs); 1471 (w); 1440 (w); 1357 (m); 1241 (vs); 1189 (m); 1029 (s); 907 (w); 884 (w); 838 (w); 796 (w); 733 (s); 701 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 314 (15) $[M\text{-}AcOH]^+$; 298 (3) ; 283 (95); 265 (20) ; 241 (13) ; 227 (4) ; 213 (8) ; 199 (15) ; 183 (10) ; 159 (12) ; 145 (31) ; 131 (25) ; 105 (24) ; 91 (34) ; 67 (15) ; 43 (100).

$[\alpha]_D$ (c = 0.78, $CHCl_3$) = 24.1 (Lit.:[111] 19) ; **$[\alpha]_{546}$** = 33.5; **$[\alpha]_{405}$** = 153.3; **$[\alpha]_{365}$** = 320.7; **$[\alpha]_{334}$** = 806.0.

5.2.2.2.2 3β-Acetoxy-5,19-cyclo-pregnan-6β-ol-20-on (148)



149 **148**

4.4 g (11.75 mmol) **149** wurden in 50 ml Pyridin gelöst und auf 0 °C gekühlt. Über einen Zeitraum von 5 min. wurden 4.4 ml Methansulfochlorid zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 2h unter Feuchtigkeitsausschluß (Trockenrohr) gerührt und anschließend in 500 ml Eiswasser gegossen. Nach 30 min. wurde mit MTBE/EtOAc 1:1 extrahiert (3x 200 ml), die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand (4.9 g; 10.8 mmol) wurde in 150 ml Aceton gelöst und mit einer Lösung von 9 g (65.6 mmol) KOAc in 50 ml Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 16 h zum Rückfluß erhitzt, anschließend auf ein Volumen von ca. 70 ml eingeengt und mit MTBE (3x 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt. Es wurden 2.1 g (5.61 mmol; 52 %) **148** als farbloser Feststoff erhalten.

R_f (CyH/EtOAc 1:1) = 0.1.

Smp.: 114-116 °C (MTBE)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 4.68-4.58 (m, 1H, H-3); 4.05-4.03 (m, 1H, H-6); 2.47 (t, J = 9.0 Hz, 1H); 2.14-2.07 (m, 2H); 2.04 (s, 3H, H-21); 2.02-1.97 (m, 1H); 1.94 (s, 3H, Acetoxy-CH_3); 1.83-1.76 (m, 3H); 1.69-0.96 (m, 14H); 0.84 (d, J = 5.1 Hz, 1H, H-19b); 0.54 (s, 3H, H-18); 0.23 (d, J = 5.1 Hz, 1H, H-19a).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 209.3 (s, C-20); 170.5 (s, Acetoxy-C=O); 73.6 (d, C-3); 70.5 (d, C-6); 63.7 (d, C-17); 54.9 (d, C-9); 48.1 (d); 44.5 (s, C-13); 40.2 (t); 38.8 (t); 37.1 (t); 31.4 (d); 29.4 (q, C-21); 28.1 (t), 27.2 (s), 26.6 (s), 26.1 (t), 25.0 (t), 24.0 (t), 22.8 (t), 21.3 (q, Acetoxy-CH_3), 15.7 (t, C-19), 13.6 (q, C-18).

IR [ATR]: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3462 (bm); 2940 (s); 1728 (vs); 1699 (vs); 1471 (w); 1440 (w); 1357 (m); 1241 (vs); 1189 (m); 1029 (s); 907 (w); 884 (w); 838 (w); 796 (w); 733 (s); 701 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 356 (2) $[M\text{-}H_2O]^+$; 314 (18); 296 (40); 281 (28); 253 (27); 239 (5); 225 (5); 211 (30); 197 (10); 183 (9); 159 (28); 143 (29); 129 (28); 105 (28); 91 (35); 67 (20); 43 (100).

HRMS (EI) ber. für $[M]^+$ ($^{12}C_{23}H_{34}{}^{16}O_4$): 374.2457, gef.: 374.246.

$[\alpha]_D$ (*c* = 0.347, $CHCl_3$) = 4.5; **$[\alpha]_{546}$** = 8.6; **$[\alpha]_{405}$** = 59.8; **$[\alpha]_{365}$** = 129.4; **$[\alpha]_{334}$** = 308.6.

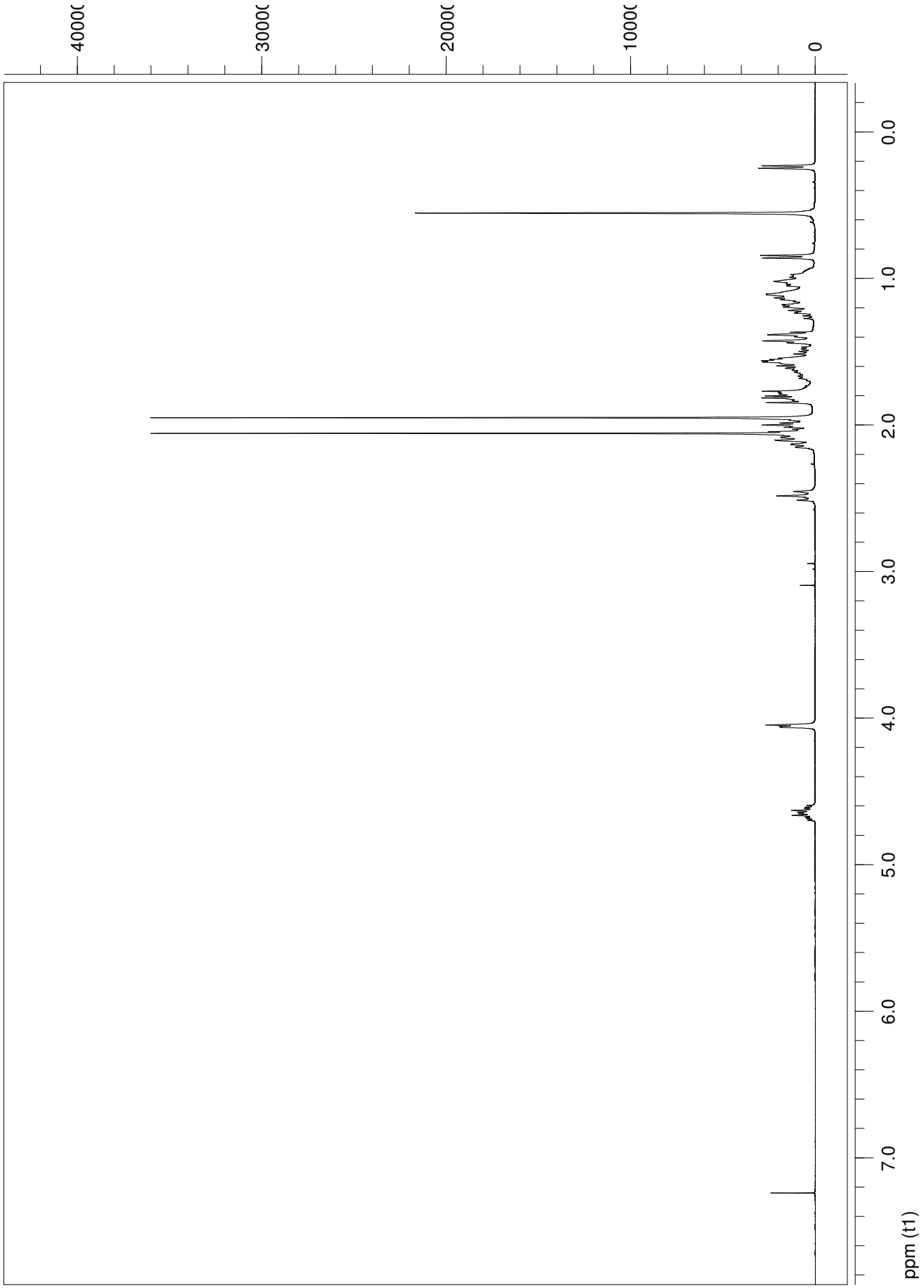
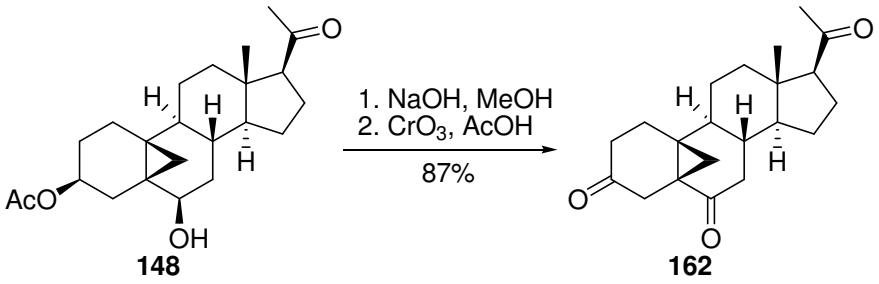


Abbildung 50. ^{1}H-NMR-Spektrum (300 MHz) von **148**.

5.2.2.2.3 5,19-Cyclo-pregna-3,6,20-trion (162)



1.98 g (5.29 mmol) **148** wurden in 100 ml MeOH gelöst und bei 0 °C mit 20 ml 1 N NaOH versetzt. Nach 5 min. wurde das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT weitergerührt. Anschließend wurde die Lösung am Rotationsverdampfer auf ein Volumen von 50 ml eingeengt, in 500 ml Wasser gegossen und mit EtOAc (3x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand (2 g) wurde in 75 ml Eisessig gelöst und so lange tropfenweise mit einer 2.5 M Lösung von CrO_3 in 90% AcOH versetzt, bis eine permanente Orangefärbung auftrat. Anschließend wurde so lange ges. Na_2SO_3-Lösung zugetropft, bis die Lösung grün gefärbt war. Das Reaktionsgemisch wurde in 500 ml Wasser gegossen und mit MTBE (3x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt. Es wurden 1.51 g (4.6 mmol; 87 %) **162** in Form blaßgelber Kristalle erhalten.

R_f (CyH/EtOAc 1:2) = 0.43.

Smp.: nicht bestimmbar (graduelle Zersetzung ab 120 °C)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): δ (ppm) = 2.78 (d, J = 2.3 Hz, 2H, H-4); 2.49 (t, J = 9.2 Hz, 1H); 2.36-2.29 (m, 2H); 2.24-2.20 (m, 1H); 2.15-2.08 (m, 2H); 2.07 (s, 3H; H-21); 2.06-1.97 (m, 2H); 1.79-1.11 (m, 12H); 1.0 (d, J = 6.6 Hz, 1H, H-19a); 0.61 (s, 3H, H-18).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 150 MHz): δ (ppm) = 209.4 (s, C-3); 208.8 (s, C-20); 207.2 (s, C-6); 63.1 (d, C-17); 55.5 (d); 44.1 (s); 43.4 (d); 41.4 (t); 39.3 (t, C-4); 38.4 (t); 35.5 (t); 33.3 (s); 31.9 (d); 31.3 (q, C-21); 30.4 (s); 25.2 (t); 25.0 (t); 23.6 (t); 22.7 (t); 17.7 (t, C-19); 13.4 (q, C-18).

IR [ATR]: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2940 (s); 1699 (vs); 1675 (vs); 1453 (m); 1417 (m); 1382 (m); 1355 (s); 1272 (m); 1189 (m); 1123 (w); 1083 (w); 1059 (w); 998 (w); 893 (w); 850 (w); 833 (w); 724 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 328 (100) $[M]^+$; 313 (13); 300 (10); 285 (14); 267 (10); 253 (6); 243 (10); 225 (10); 215 (9); 201 (11); 189 (9); 177 (18); 159 (20); 147 (31); 137 (100); 121 (28); 105 (30); 91 (53); 79 (48); 67 (25); 55 (25); 43 (74).

$[\alpha]_D$ (*c* = 0.473, $CHCl_3$) = 18.0 ; **$[\alpha]_{546}$** = 22.2; **$[\alpha]_{405}$** = 60.1; **$[\alpha]_{365}$** = 103.3.

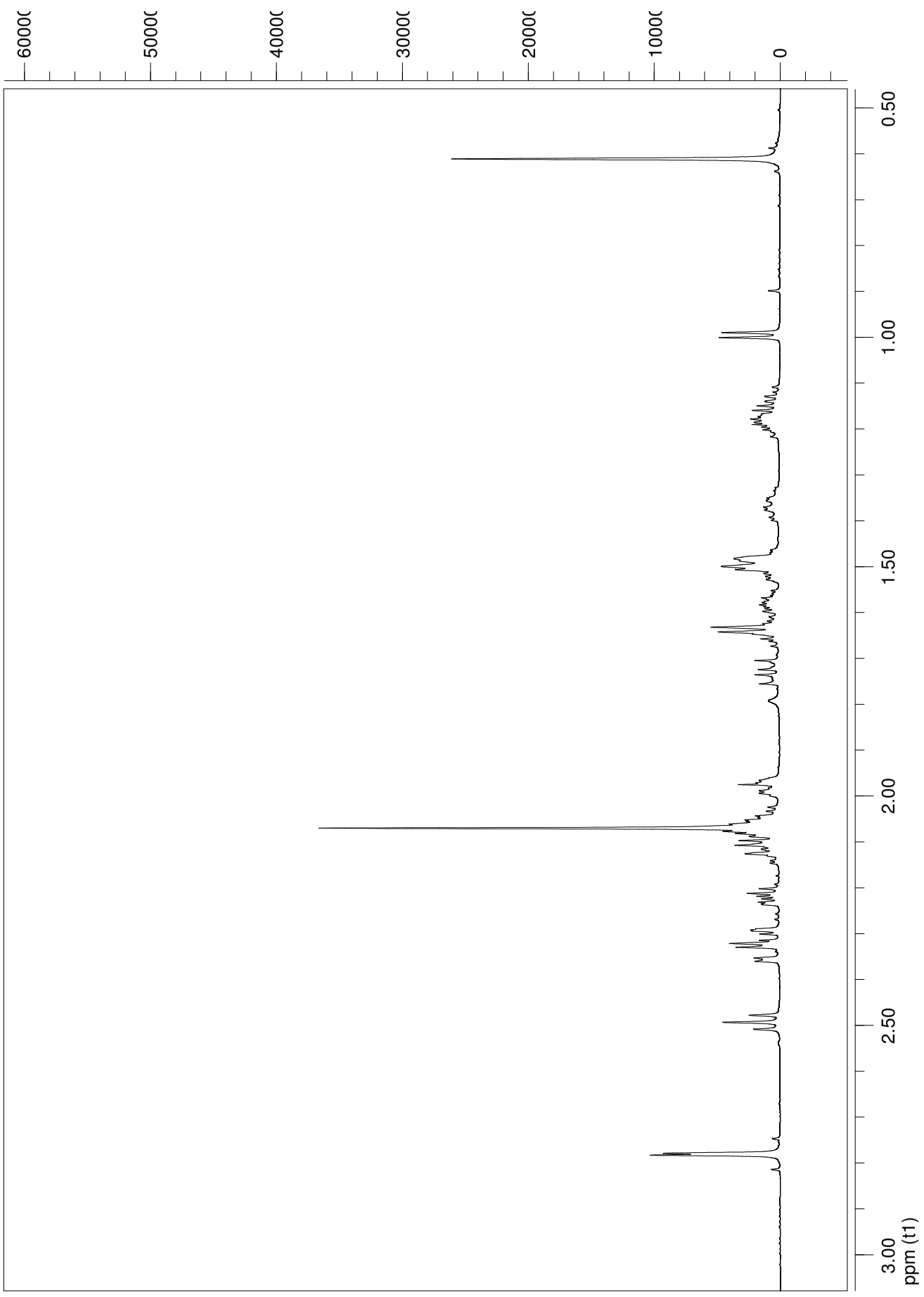
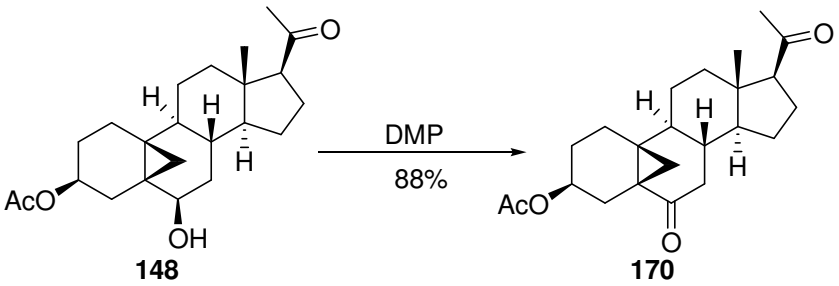


Abbildung 51. ^{1}H-NMR-Spektrum (600 MHz) von **162**.

5.2.2.2.4 3β-Acetoxy-5,19-cyclo-pregna-6,20-dion (170)



148 **170**

548 mg (1.47 mmol) **148** wurden in trockenem DCM (15 ml) gelöst und bei RT mit 730 mg (1.76 mmol) Dess-Martin-Periodinan versetzt. Anschließend wurden 32 µl (1.76 mmol) Wasser zugegeben. Nach 15 min. wurde die Reaktionslösung mit 100 ml MTBE verdünnt und so lange mit einem 1:1-Gemisch aus 10% $Na_2S_2O_3$- und ges. $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, bis die organische Phase völlig klar war. Nach Trocknen über $MgSO_4$ und Einengen am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand über SiO_2 filtriert (EtOAc). Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 480 mg (1.29 mmol; 88%) **170** in Form eines farblosen kristallinen Feststoffes erhalten.

R_f (PhMe/EtOAc 4:1) = 0.22.

Smp.: 150-153 °C (Zers.)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 4.57-4.47 (m, 1H, H-3); 2.97-2.90 (m, 1H); 2.50 (t, J = 9.0 Hz, 1H); 2.31 (dd, J_1 = 18.2 Hz, J_2 = 3.9 Hz, 1H); 2.23-2.09 (m, 2H); 2.07 (s, 3H, H-21); 2.03-2.02 (m, 1H); 1.96 (s, 3H, Acetoxy-CH_3); 1.76-1.10 (m, 15H); 0.88 (d, J = 5.7 Hz, 1H, H-19a); 0.59 (s, 3H, H-18).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 208.9 (s, C-6); 207.7 (s, C-20); 170.3 (s, Acetoxy-C=O); 70.0 (d, C-3); 63.2 (d, C-17); 55.5 (d); 45.5 (t); 44.2 (s); 41.8 (t); 38.6 (t); 33.9 (s); 31.8 (q, C-21); 31.4 (d); 30.6 (s); 30.5 (t); 27.6(t); 25.6 (t); 24.8 (t); 23.6 (t); 22.7 (t); 21.3 (t); 21.2 (q, Acetoxy-CH_3); 13.5 (q, C-18).

IR [ATR]: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2939 (s); 2869 (m); 1729 (vs); 1699 (vs); 1679 (vs); 1472 (m); 1447 (m); 1361 (s); 1245 (vs); 1190 (w); 1169 (w); 1126 (w); 1028 (s); 982 (m); 911 (w); 869 (w); 751 (s); 666 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 312 (42) $[M\text{-AcOH}]^+$; 298 (2); 284 (5); 268 (5); 251 (3); 225 (15); 198 (7); 173 (5); 147 (14); 121 (18); 105 (16); 91 (30); 77 (21); 60 (8); 43 (100).

HRMS (EI) ber. für $[M\text{-AcOH}]^+$ ($^{12}C_{21}H_{28}{}^{16}O_2$): 312.2089, gef.: 312.209.

$[\alpha]_D$ (*c* = 0.56, $CHCl_3$) = 90.7; **$[\alpha]_{546}$** = 111.1; **$[\alpha]_{405}$** = 299.7; **$[\alpha]_{365}$** = 494.2; **$[\alpha]_{334}$** = 894.0.

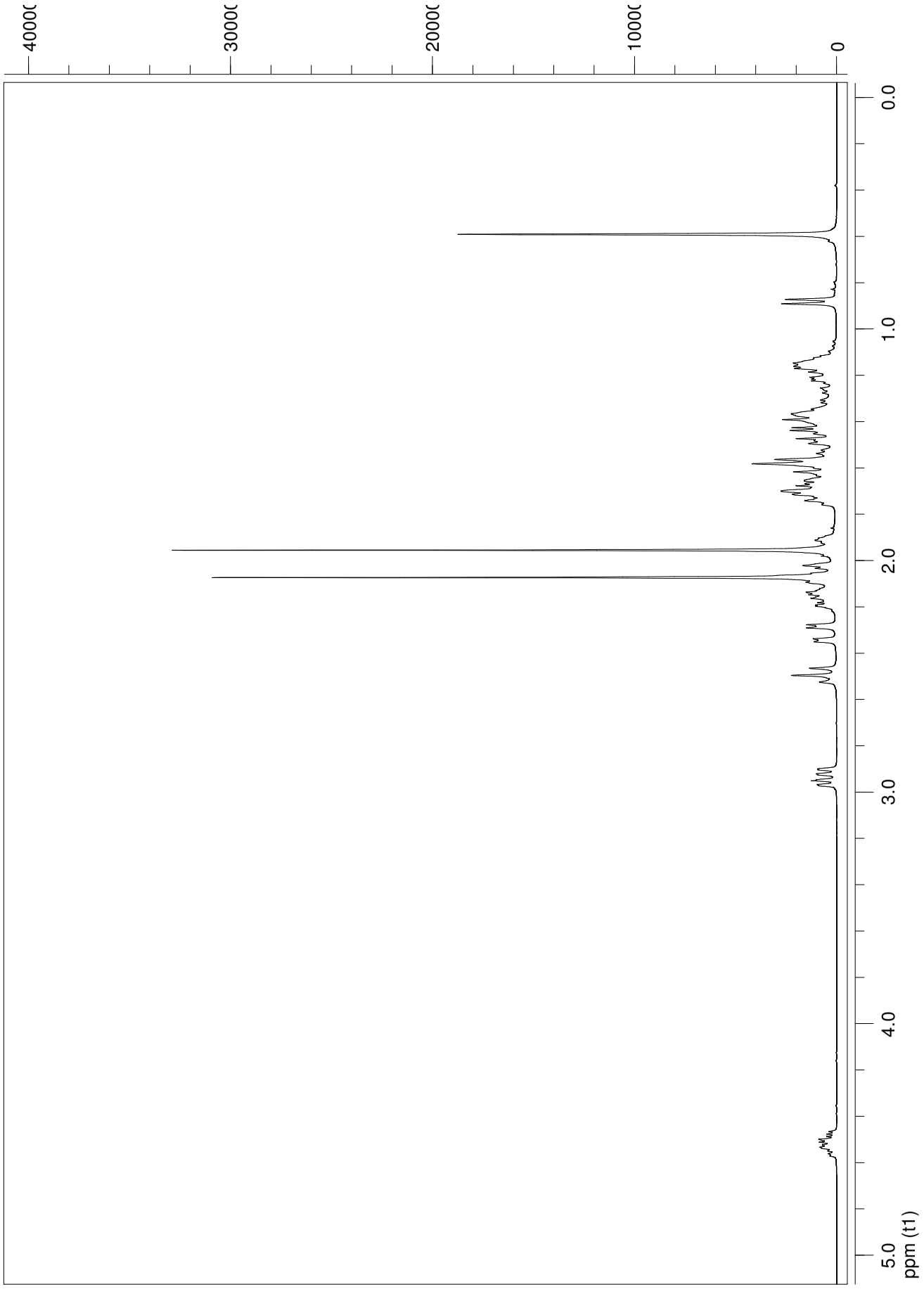
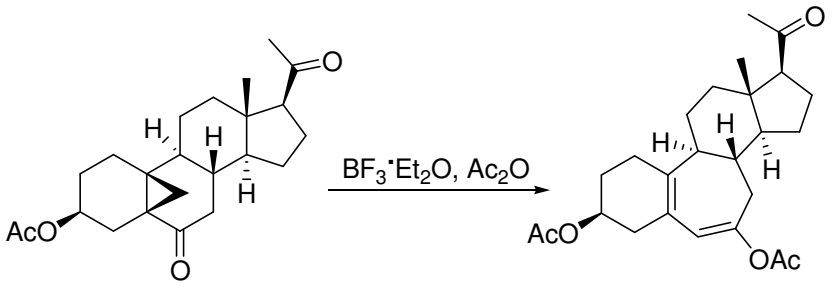


Abbildung 52. ^{1}H-NMR-Spektrum (300 MHz) von **170**.

5.2.2.2.5 3β,7-Diacetoxy-B-homo-pregna-5(10),6-dien-20-on (171)



170 **171**

35 mg (0.095 mmol) **170** wurden in einem Gemisch aus 0.5 ml trockenem DCM und 0.5 ml Acetanhydrid gelöst, auf -20 °C gekühlt und mit 0.1 ml Bortrifluorid-Etherat versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 16 h bei -20 °C gerührt. Anschließend wurden 10 ml ges. $NaHCO_3$-Lösung zugegeben und das Reaktionsgemisch mit EtOAc extrahiert (3x 30 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt. Es wurden 35 mg (0.085 mmol; 90 %) **171** in Form farbloser Kristalle erhalten.

R_f (PhMe/EtOAc 4:1) = 0.45.

Smp.: 155-156 °C (MTBE)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 5.43 (s, 1H, H-6); 4.88-4.79 (m, 1H, H-3); 2.57 (t, J = 9.0 Hz, 1H); 2.45-2.15 (m, 6H); 2.11 (s, 3H, H-21); 2.07 (s, 3H, Acetoxy-CH_3); 2.0 (s, 3H, Acetoxy-CH_3); 1.96-1.09 (m, 13H); 0.56 (s, 3H, H-18).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 209.4 (s, C-20); 170.7 (s, Acetoxy-C=O); 169.2 (s, Acetoxy-C=O); 152.50 (s, C-7); 139.2 (s, C-10); 126.3 (s, C-5); 118.6 (d, C-6); 70.2 (d, C-3); 63.7 (d, C-17); 54.1 (d); 53.5 (d); 46.7 (d); 44.4 (s); 38.4 (t); 34.9 (t); 33.2 (t); 31.5 (q, C-21); 28.3 (t); 25.2 (t); 24.8 (t); 24.4 (t); 22.5 (t); 21.3 (q, Acetoxy-CH_3); 21.0 (q, Acetoxy-CH_3); 13.1 (q, C-18).

IR [ATR]: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2940 (s); 1750 (s); 1729 (s); 1699 (s); 1651 (w); 1428 (w); 1362 (m); 1241 (vs); 1207 (vs); 1126 (w); 1090 (w); 1032 (m); 733 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 354 (2) $[M\text{-}AcOH]^+$; 294 (96); 279 (13); 265 (5); 251 (20); 236 (8); 223 (18); 209 (25); 195 (15); 181 (15); 156 (73); 141 (43); 128 (30); 115 (25); 91 (25); 77 (16); 60 (18); 43 (100).

HRMS (EI) ber. für $[M\text{-}AcOH]^+$ ($^{12}C_{23}H_{30}{}^{16}O_3$): 354.2195, gef.: 354.220.

$[\alpha]_D$ (*c* = 0.%, $CHCl_3$) = -308.9; **$[\alpha]_{546}$** = -372.1; **$[\alpha]_{405}$** = -820.2; **$[\alpha]_{365}$** = -1102.1; **$[\alpha]_{334}$** = -1357.3.

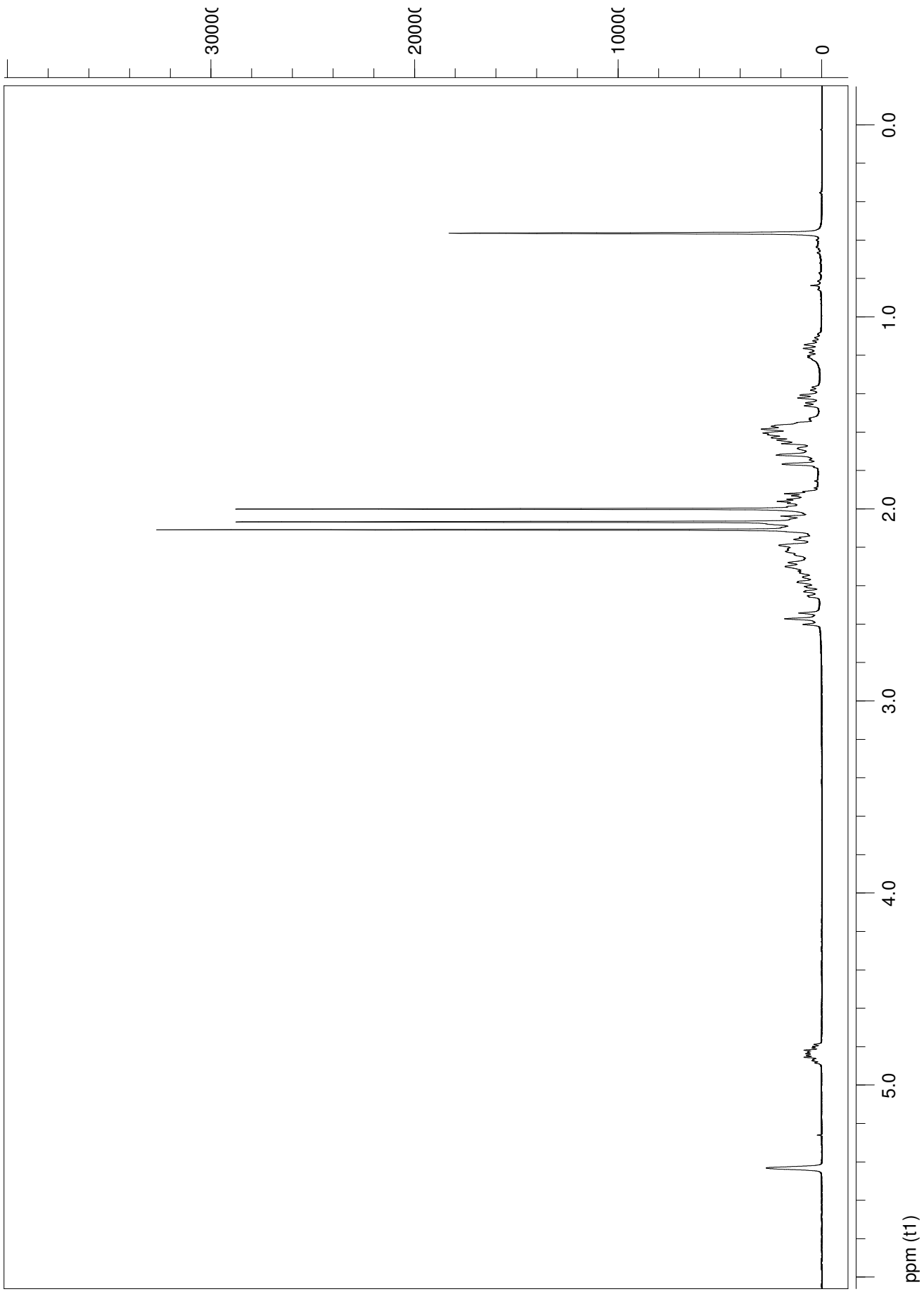
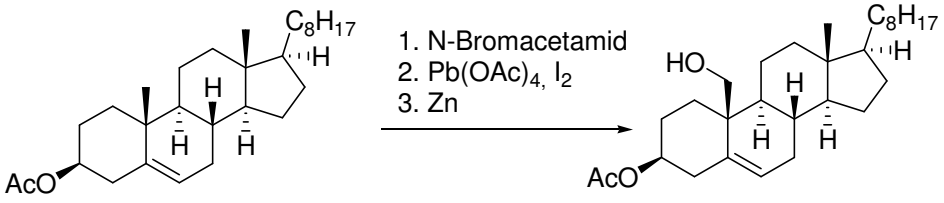


Abbildung 53. ^{1}H-NMR-Spektrum (300 MHz) von **171**.

5.2.2.2.6 3β-Acetoxy-19-hydroxy-Δ^5-cholesten (177)



176 **177**

Die Reaktion wurde analog zu **5.2.2.2.1** durchgeführt. Es wurden 3.1 g (7.2 mmol) Cholesterylacetat (**176**) eingesetzt. Nach chromatographischer Aufreinigung auf der letzten Stufe wurden 1.28 g (2.88 mmol; 39 %) **177** in Form eines farblosen Feststoffes erhalten.

R_f (CyH/EtOAc 4:1) = 0.2.

Smp.: 118-119 °C (MeOH) (Lit.:[112] 119-121 °C, kein Lösungsmittel angegeben.)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 5.71-5.69 (m, 1H, H-6); 4.66-4.53 (m, 1H, H-3); 3.79-3.75 (m, 1H, H-19a); 3.58-3.53 (m, 1H, H-19b); 2.38-2.16 (m, 2H); 1.97 (s, 3H, Acetoxy-CH_3); 1.89-0.8 (m, 35H); 0.67 (s, 3H, H-18).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 170.4 (s, Acetoxy-C=O); 134.5 (d, C-6); 128.2 (s, C-5); 73.4 (t, C-3); 62.7 (t, C-19); 57.5 (d); 56.1 (d); 50.3 (d); 42.5 (s); 41.5 (t); 40.0 (t); 39.5 (t); 38.2 (t); 36.1 (s); 35.7 (d); 33.3 (d); 33.0 (t); 31.2 (t); 28.2 (t); 28.1 (t); 28.0 (d); 24.0 (t); 23.8 (t); 22.8 (q); 22.5 (q); 21.7 (t); 21.3 (q); 18.7 (q); 12.2 (q).

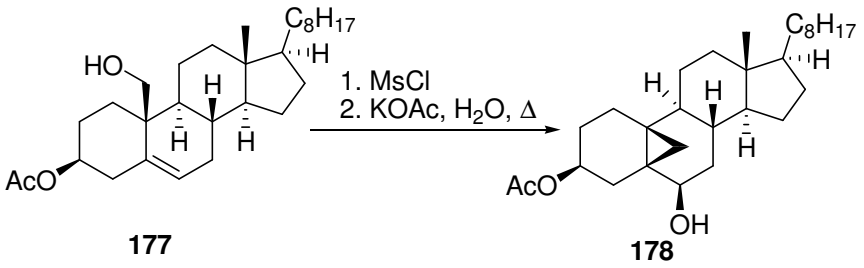
IR [ATR]: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3459 (bm); 2930 (vs); 2863 (vs); 1729 (vs); 1466 (m); 1441 (m); 1372 (s); 1245 (vs); 1031 (vs); 906 (w); 884 (w); 811 (w); 736 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 384 (2) $[M\text{-}AcOH]^+$; 366 (80); 351 (30); 325 (3); 281 (5); 253 (35); 225 (10); 211 (30); 197 (25); 183 (20); 158 (80); 143 (75); 129 (46); 105 (31); 91 (42); 71 (25); 57 (30), 43 (100).

HRMS (EI) ber. für $[M\text{-}AcOH]^+$ ($^{12}C_{27}H_{44}{}^{16}O$): 384.3392, gef.: 384.339.

$[\alpha]_D$ (*c* = 0.75, $CHCl_3$) = -20.0 (Lit.:[91] -32) ; **$[\alpha]_{546}$** = -24.1; **$[\alpha]_{405}$** = -52.1; **$[\alpha]_{365}$** = -69.6; **$[\alpha]_{334}$** = -89.0.

5.2.2.2.7 3β-Acetoxy-5,19-cyclocholestan-6β-ol (178)



177 178

Die Reaktion wurde analog zu **5.2.2.2.2** mit 1.19 g (2.68 mmol) **177** durchgeführt. Es wurden 833 mg (1.88 mmol; 70 %) **178** als farbloser Feststoff nach chromatographischer Reinigung erhalten.

R_f (CH/EtOAc 4:1) = 0.1.

Smp.: 103-104 °C (MTBE) (Lit.:[113] 108-109 °C, Acetonitril)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 4.70-4.60 (m, 1H, H-3); 4.05-4.04 (m, 1H, H-6); 2.12 (dd, J_1 = 13.7 Hz; J_2 = 6.2 Hz, 2H); 2.15-0.79 (m, 39H); 0.60 (s, 3H, H-18); 0.22 (d, J = 4.9 Hz, 1H, H-19).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 170.5 (s, Acetoxy-C=O); 74.0 (d); 70.6 (d); 56.4 (d); 54.7 (d); 48.1 (d); 43.0 (s); 40.3 (t); 39.9 (t), 39.5 (t); 37.2 (t); 36.1 (s); 35.7 (d); 29.4 (d); 28.2 (t); 28.0 (d); 26.7 (s); 26.3 (s); 25.1 (t); 23.9 (t); 23.8 (t); 22.8 (t); 22.5 (t); 21.4 (q); 18.7 (q); 15.7 (t); 12.2 (q)

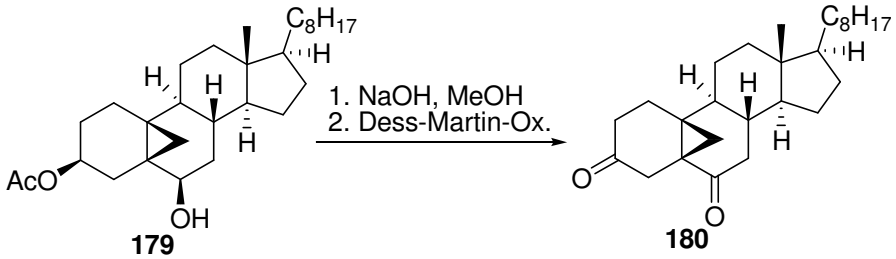
IR [ATR]: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3435 (bw); 2932 (vs); 2863 (s); 1731 (vs); 1467 (m); 1364 (m); 1246 (vs); 1031 (s); 972 (m); 932 (w); 896 (w); 735 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 426 (10) $[M-H_2O]^+$; 366 (100); 351 (20); 325 (5); 281 (7); 253 (45); 226 (10); 211 (42); 197 (15); 183 (12); 158 (70); 143 (60); 129 (50); 105 (35); 91 (40); 71 (20); 57 (30); 43 (95).

HRMS (EI): ber. für $[M-H_2O]^+$ ($^{12}C_{29}H_{46}{}^{16}O_2$): 426.3498, gef.: 426.350.

[α]$_D$ (c = 1.165, $CHCl_3$) = 44.5; **[α]$_{546}$** = 52.7; **[α]$_{405}$** = 105.7; **[α]$_{365}$** = 137.1. (Lit.:[113] **[α]$_D$** (c = 1.0, CyH) = 54).

5.2.2.2.8 5,19-Cyclocholesta-3,6-dion (180)



179 **180**

450 mg (1 mmol) **179** wurde in 30 ml MeOH gelöst und mit 1.2 ml 1 N NaOH versetzt. Die Lösung wurde für 5 h bei RT gerührt, anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in MTBE (300 ml) aufgenommen. Die Lösung wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt (415 mg) wurde in trockenem DCM (40 ml) aufgenommen und mit Dess-Martin-Periodinan (910 mg; 2.2 mmol) versetzt. Anschließend wurde Wasser (36 µl; 2 mmol) zugegeben. Nach 15 min. wurde die Reaktionsmischung mit MTBE (400 ml) verdünnt, und die Lösung wurde so lange mit einem 1:1-Gemisch aus 10% $Na_2S_2O_3$- und ges. $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, bis die organische Phase völlig klar war. Die Lösung wurde über $MgSO_4$ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach chromatographischer Reinigung fielen 355 mg (0.88 mmol; 88 %) **180** in Form eines gelblichen Feststoffs an.

R_f (CH_2Cl_2/EtOAc 10:1) = 0.6.

Smp.: nicht bestimmbar (graduelle Zersetzung ab 144 °C)

^{1}H-NMR (C_6D_6, 500 MHz): δ (ppm) = 2.91 (s, 2H, H-4); 2.16 (dd, J_1 = 18.3 Hz, J_2 = 4.7 Hz, 1H); 2.0-1.96 (m, 1H); 1.91-1.89 (m, 1H); 1.78-0.59 (m, 33H); 0.51 (s, 3H, H-18); 0.42 (d, J = 6.4 Hz, 1H, H-19).

^{13}C-NMR (C_6D_6, 125 MHz): δ (ppm) = 207.5 (s, C-6); 205.6 (s, C-3); 56.4 (d); 55.5 (d); 43.4 (d); 43.0 (s); 41.7 (t); 39.9 (t); 39.8 (t); 36.6 (t); 36.0 (d); 35.7 (t); 33.3 (t); 32.0 (d); 30.0 (s); 28.4 (t); 25.3 (t); 25.2 (t); 24.3 (t); 23.6 (t); 23.0 (q); 22.8 (q); 18.9 (q); 17.1 (t); 12.3 (q).

IR [ATR]: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2942 (vs); 2863 (s); 1710 (vs); 1681 (vs); 1464 (s); 1405 (w); 1380 (m); 1331 (w); 1268 (m); 1166 (m); 1128 (m) 1022 (w); 894 (w); 735 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 398 (100) $[M]^+$; 383 (15); 369 (10); 355 (10); 313 (3); 285 (10); 267 (7); 243 (12); 229 (5); 215 (10); 201 (8); 175 (9); 159 (10); 137 (50); 121 (15); 107 (20); 91 (23); 77 (20); 57 (27); 43 (45).

HRMS (EI): ber. für $[M]^+$ ($^{12}C_{27}H_{42}{}^{16}O_2$): 398.3185, gef.: 398.318.

$[\alpha]_D$ (c = 0.500, $CHCl_3$) = -14.7; **$[\alpha]_{546}$** = -19.8; **$[\alpha]_{405}$** = -83.5; **$[\alpha]_{365}$** = -83.6.

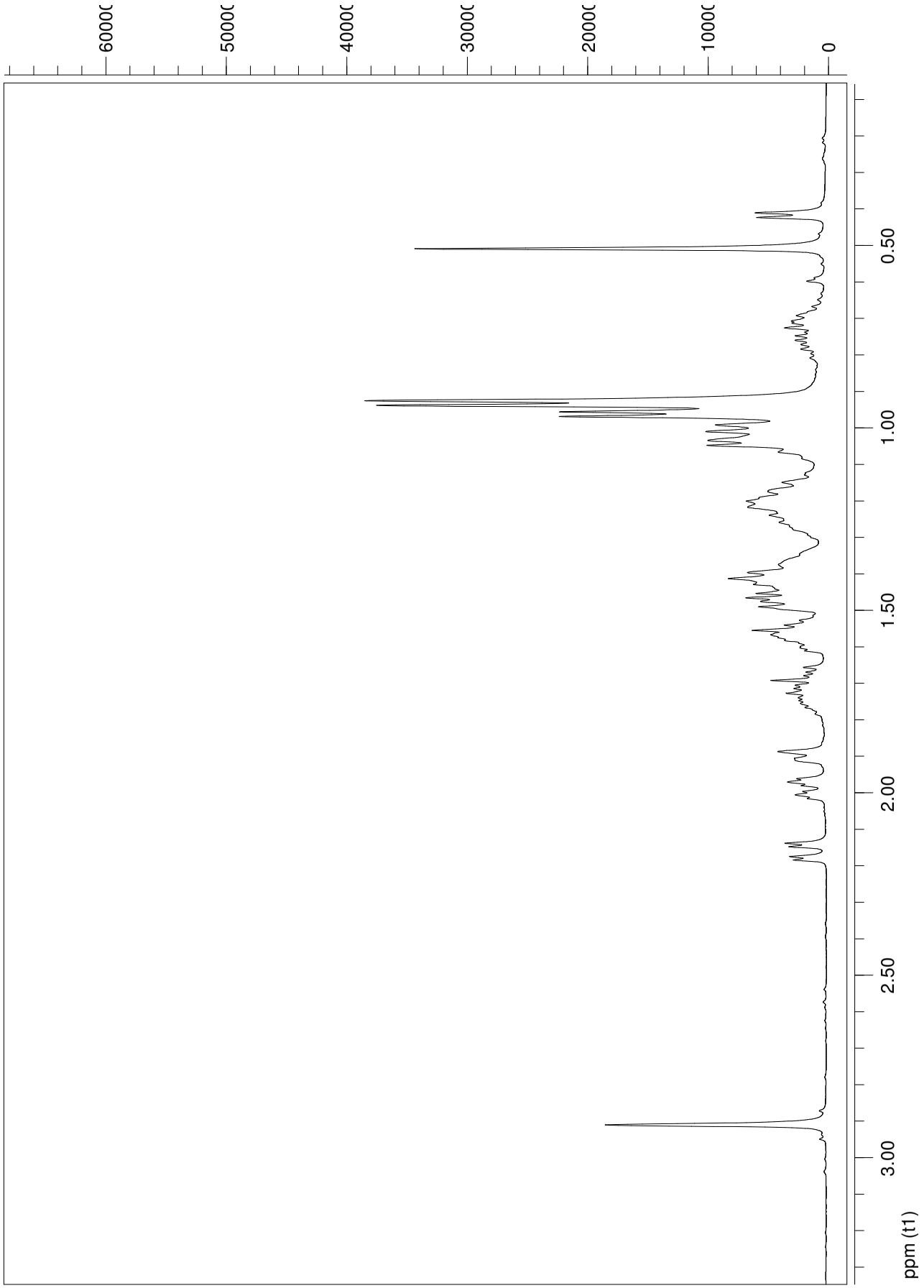
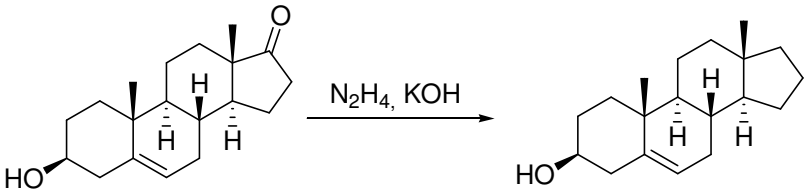


Abbildung 54. ^{1}H-NMR-Spektrum (500 MHz) von **180**.

5.2.2.2.9 Δ^5-Androsten-3β-ol (185)[104]



141 **185**

Eine Lösung von 10.0 g (34.7 mmol) Dehydroepiandrosteron (**141**) in 300 ml Diethylenglykol wurde mit 18.1 g (323 mmol) KOH und 35 ml Hydrazinhydrat versetzt und für 1 h auf 120 °C erhitzt. Anschließend wurde die Lösung im offenen Kolben für 2 h auf 250°C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch in 1500 ml Wasser gegossen. Das ausgefallene Reaktionsprodukt wurde abgesaugt, gründlich mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Aceton umkristallisiert. Es wurden 8.29 g (30.3 mmol; 84 %) (Lit.:[104] 98 %) **185** als farbloser Feststoff erhalten.

R_f (CyH/EtOAc 4:1) = 0.4.

Smp.: 134-135 °C (EtOH) (Lit.: [104] 134-135 °C)

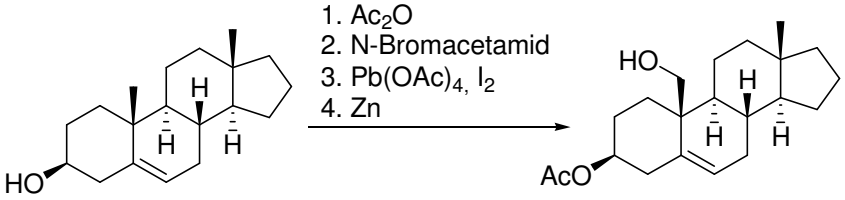
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 5.40-5.33 (m, 1H, H-6); 4.65-4.53 (m, 1H, H-3); 2.35-2.17 (m, 2H); 2.01 (m, 1H); 1.98-1.04 (m, 18H); 1.0 (s, 3H, H-19); 0.70 (s, 3H, H-18).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 141.0 (d, C-6); 121.9 (s, C-5); 72.0 (d, C-3); 55.1 (d); 50.7 (d); 42.5 (s, C-13); 40.8 (t); 40.5 (t); 38.9 (t); 37.5 (t); 36.8 (t); 32.38 (t); 32.36 (t); 31.9 (t); 25.8 (t); 21.3 (t); 20.7 (t); 19.6 (q, C-19); 17.4 (q, C-18).

IR [ATR]: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3459 (bm); 2930 (vs); 2863 (vs); 1463 (m); 1439 (m); 1370 (s); 1245 (vs); 1031 (vs); 906 (w); 884 (w); 811 (w); 736 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 274 (45) $[M]^+$; 256 (47); 241 (87); 227 (5); 214 (9); 199 (14); 189 (50); 173 (16); 163 (69); 145 (60); 135 (62); 119 (49); 105 (88); 91 (100); 79 (87); 67 (73); 55 (70); 41 (72).

5.2.2.2.10 3β-Acetoxy-19-hydroxy-Δ^5-androsten (186)



185 **186**

8.3 g (30.3 mmol) **185** wurden in 60 ml Acetanhydrid gelöst und für 1.5 h auf 120 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde noch heiß in 1000 ml Wasser unter kräftigem Rühren vorsichtig

eingegossen. Der Niederschlag wurde abgesaugt, gründlich mit Wasser gewaschen, an der Luft getrocknet und aus MeOH umkristallisiert. Es wurden 7.83 g (24.8 mmol) des acetylierten Derivates erhalten. Hiervon wurden 7.3 g (23.1 mmol) der unter **5.2.2.2.1** beschriebenen Prozedur unterworfen. Es wurden nach chromatographischer Reinigung 2.13 g (6.4 mmol; 28 %) **186** in Form eines farblosen Feststoffes erhalten. Die unter **5.2.2.2.9** und hier beschriebenen Reaktionen wurden erneut durchgeführt, um ausreichende Mengen Material bereitzustellen.

R_f (PhMe/EtOAc 4:1) = 0.2.

Smp.: 110-112 °C (MeOH) (Lit.:[114] 106-107 °C, EtOAc/Hexan)

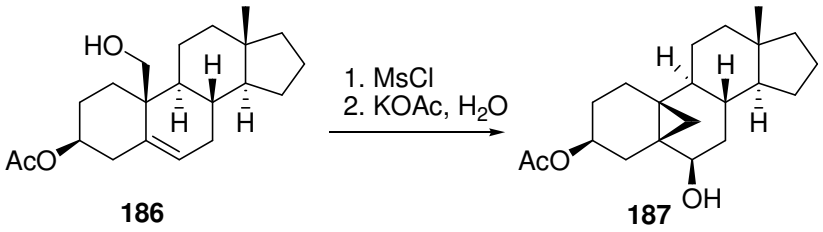
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 5.78-5.73 (m, 1H, H-6); 4.69-4.56 (m, 1H, H-3); 3.81 (d, J = 11.5 Hz, 1H, H-19a); 3.60 (d, J = 11.5 Hz, 1H, H-19b); 2.44-2.03 (m, 4H); 2.0 (s, 3H, Acetoxy-CH_3); 1.9-0.78 (m, 17H); 0.74 (s, 3H, H-18).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 170.5 (s, Acetoxy-C=O); 134.6 (d, C-6); 127.8 (s, C-5); 73.3 (d, C-3); 62.6 (t, C-19); 55.1 (d); 50.7 (d); 42.5 (s, C-13); 40.8 (t); 40.5 (t); 38.9 (t); 37.5 (t); 36.8 (t); 32.37 (t); 32.35 (t); 31.9 (t); 25.8 (t); 21.3 (q, Acetoxy-CH_3); 21.2 (t); 20.7 (t); 17.4 (q, C-18).

IR [ATR]: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3459 (bm); 2930 (vs); 2863 (vs); 1729 (vs); 1466 (m); 1441 (m); 1372 (s); 1245 (vs); 1031 (vs); 906 (w); 884 (w); 811 (w); 736 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 272 (30) $[M\text{-}AcOH]^+$; 254 (100); 239 (40); 212 (15); 185 (7); 159 (18); 135 (41); 119 (28); 105 (34); 91 (48); 77 (21); 57 (90); 43 (43).

5.2.2.2.11 3β-Acetoxy-5,19-cyclo-androstan-6β-ol (187)



186 **187**

Die Reaktion wurde analog zu **5.2.2.2.2** mit 3.3 g (100 mmol) **186** durchgeführt. Es wurden nach chromatographischer Reinigung 1.42 g (42.7 mmol; 42.7%) **187** in Form eines viskosen Öls erhalten, das sich nicht kristallisieren ließ.

R_f (CyH/EtOAc 4:1) = 0.1.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 4.78-4.66 (m, 1H, H-3); 4.14-4.10 (m, 1H, H-6); 2.23-2.06 (m, 2H); 2.02 (s, 3H, Acetoxy-CH_3); 1.92-1.04 (m, 22H); 0.92 (d, J = 4.9 Hz, 1H, H-19b); 0.71 (s, 3H, H-18); 0.30 (d, J = 4.9 Hz, 1H, H-19a).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 170.6 (s, Acetoxy-C=O); 73.9 (d, C-3); 70.6 (d, C-6); 53.8 (d); 52.7 (d); 48.5 (d); 41.2 (s); 40.5 (t); 40.3 (t); 38.7 (t); 37.6 (t); 29.7 (d); 29.2 (d); 28.2 (d); 27.5 (s); 26.3 (s); 25.14 (t); 25.09 (t); 20.4 (t); 17.8 (s, C-18); 15.7 (t).

IR [ATR]: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3459 (bm); 2930 (vs); 2863 (vs); 1729 (vs); 1466 (m); 1441 (m); 1372 (s); 1245 (vs); 1031 (vs); 906 (w); 884 (w); 811 (w); 736 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 314 (20) $[M-H_2O]^+$; 254 (93) [-AcOH]; 239 (100); 225 (20); 211 (23); 197 (18); 183 (21); 158 (66); 143 (100); 129 (74); 105 (59); 91 (85); 67 (58); 43 (78).

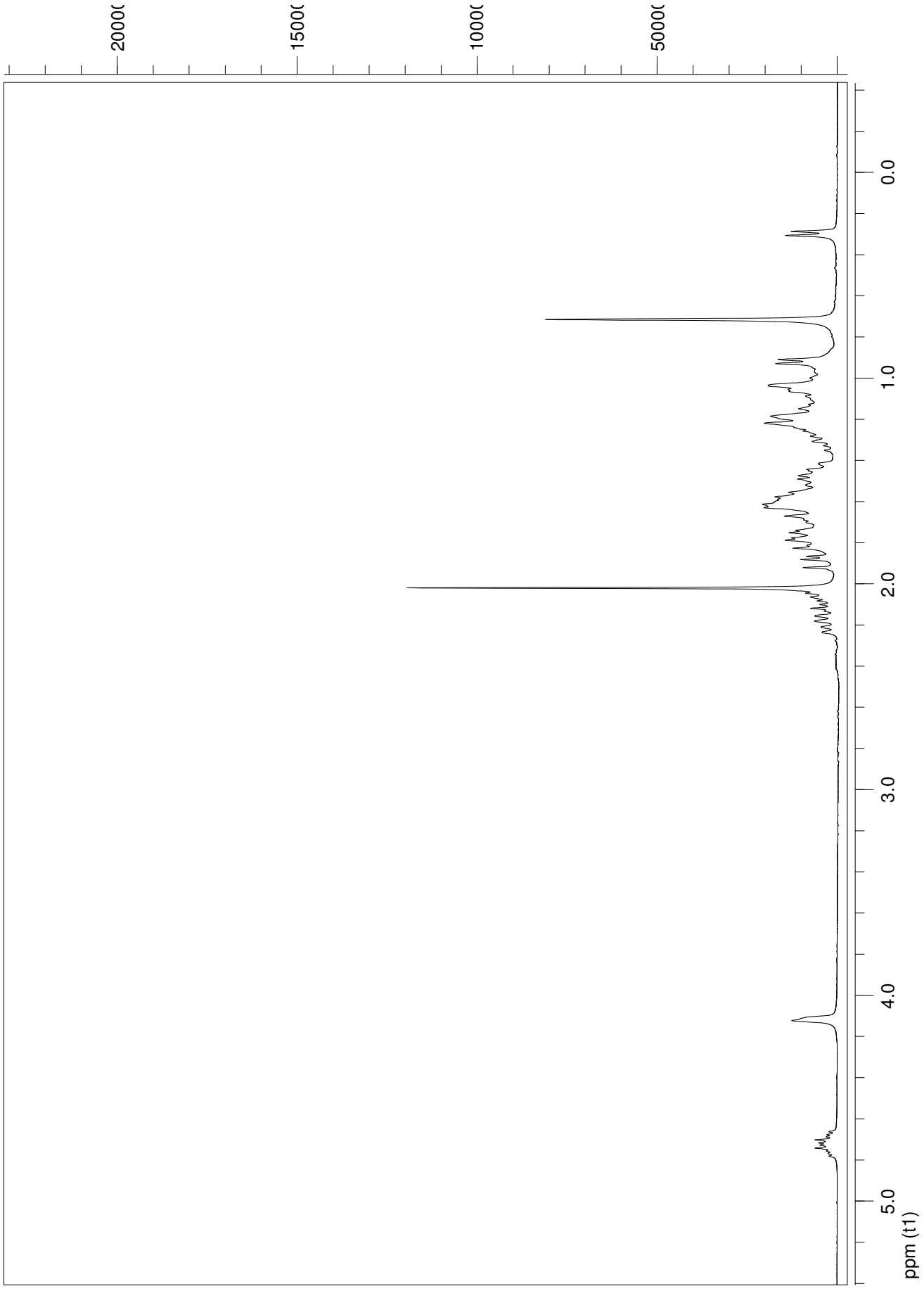
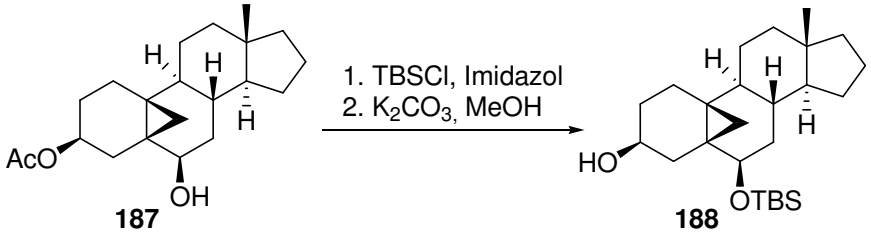


Abbildung 55. ^{1}H-NMR-Spektrum (300 MHz) von **187**.

5.2.2.2.12 6β-*tert.*-Butyldimethylsiloxy-5,19-cyclo-androstan-3β-ol (188)



1.31 g (3.95 mmol) **187** wurden in 5 ml DMF gelöst und mit Imidazol (540 mg; 7.94 mmol) und anschließend mit TBS-Chlorid (1.2 g, 8 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h bei RT gerührt, anschließend ohne weitere Aufarbeitung auf eine Kieselgelsäule aufgebracht und zur Abtrennung von DMF und Imidazol mit PhMe/EtOAc 4/1 (R_f = 1.0) eluiert. Das so erhaltene gelbe Öl (1.44 g) wurde in MeOH (20 ml) gelöst und mit K_2CO_3 (750 mg; 160.5 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 1 h kräftig gerührt, anschließend am Rotationsverdampfer eingeengt, mit Wasser (30 ml) versetzt und mit MTBE (3x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt, der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt. Es wurden 1.20 g (2.97 mmol; 75 %) **188** in Form eines farblosen Öls erhalten.

R_f (CyH/EtOAc 4:1) = 0.15.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, Rotamerengemisch): δ (ppm) = 4.0-3.98 (m, 1H, H-3); 3.6-3.47 (m, 1H, H-6); 2.11-2.03 (m, 1H); 1.74-1.44 (m, 4H); 1.40 und 0.85 (s, insg. 18H, ^{t}Bu-Si-Me_2); 1.34-0.89 (m, 8H); 0.67 (s, 3H, H-18); 0.12 (d, J = 4.9 Hz, 1H, H-19a); 0.04 und 0.0 (s, insg. 6 H, ^{t}Bu-Si-Me_2).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 75.1 (d, C-3); 68.8 (d, C-6); 52.6 (d); 49.5 (d); 45.7 (t); 41.3 (s); 40.6 (t); 38.9 (t); 38.8 (t); 30.2 (s); 29.5 (t); 29.3 (d); 27.2 (s); 26.9 (t); 25.8 (q, ^{t}BuSiMe_2); 25.2 (t); 20.5 (t); 18.0 (s, Me_3C-SiMe_2); 17.6 (q, C-18); 16.8 (t); -4.4 und -4.7 (q, ^{t}BuSiMe_2).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 386 (1) $[M-H_2O]^+$; 371 (1); 347 (30); 329 (32); 311 (10); 272 (8); 254 (25); 239 (20); 213 (7); 197 (5); 173 (8); 159 (10); 145 (12); 131 (13); 117 (11); 95 (27); 75 (100); 55 (13); 41 (16).

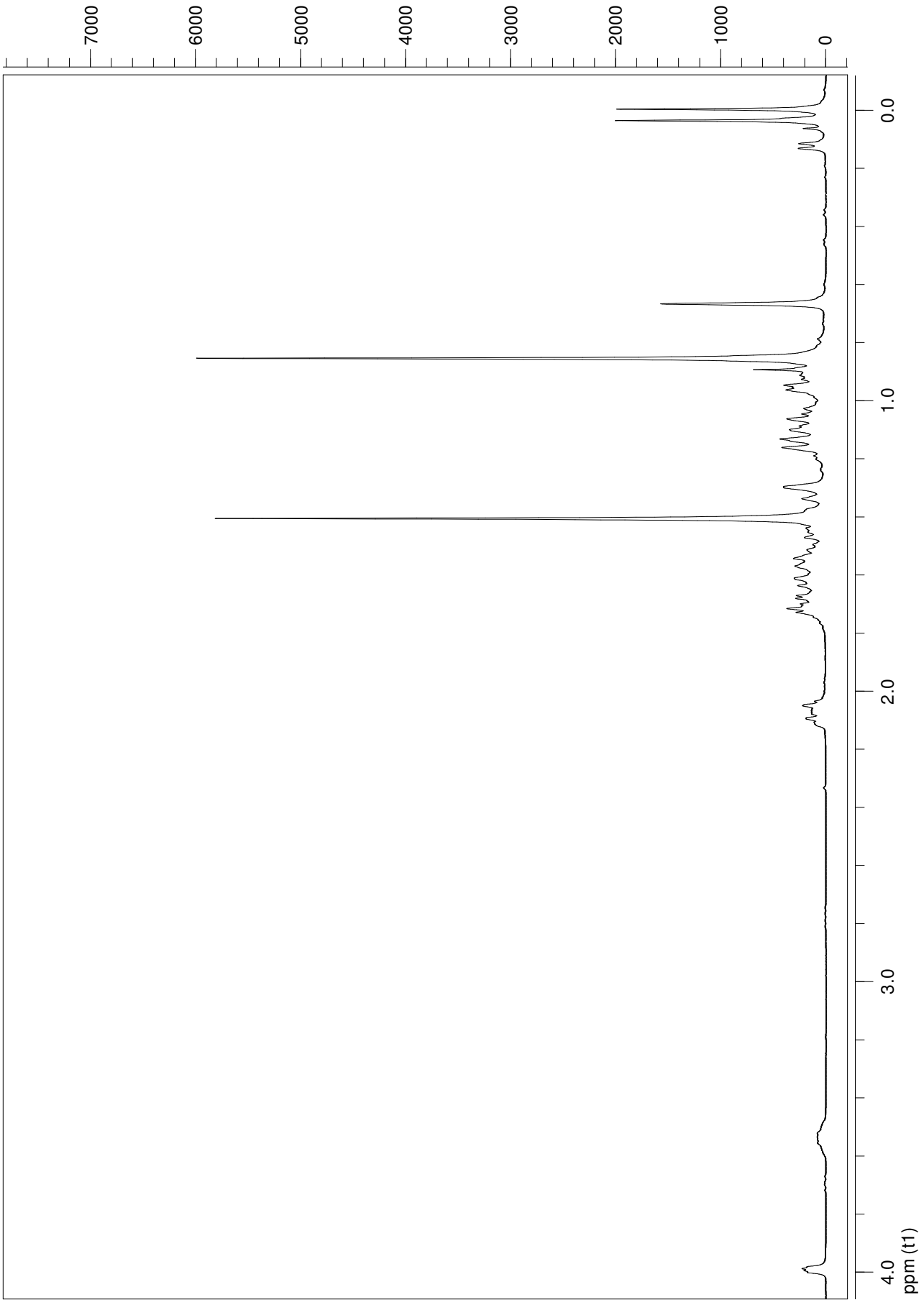
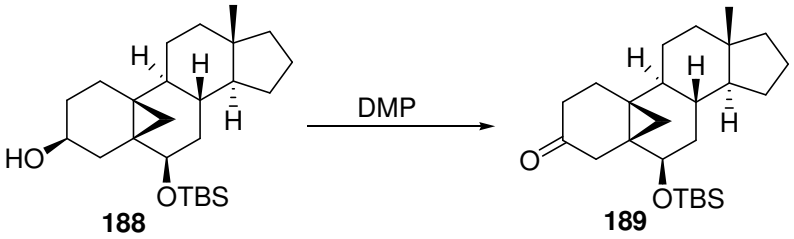


Abbildung 56. ^{1}H-NMR-Spektrum (300 MHz) von **188**.

5.2.2.2.13 6β-*tert.*-Butyldimethylsiloxy-5,19-cyclo-androstan-3-on (189)



188 **189**

1 g (2.48 mmol) **188** wurden in 20 ml trockenem DCM gelöst und mit 1.06 g (2.56 mmol) Dess-Martin-Periodinan versetzt. Nach 1 h wurde die Lösung mit MTBE (150 ml) verdünnt und mit einem 1:1-Gemisch aus 10% $Na_2S_2O_3$- und ges. $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, bis die organische Phase völlig klar war. Anschließend wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Es wurden 985 mg (2.45 mmol; 99%) **189** als farbloses Öl erhalten, das in langen Nadeln aus 2-Propanol kristallisierte.

Smp.: 117-118 °C (2-Propanol)

^{1}H-NMR (C_6D_6, 300 MHz): δ (ppm) = 3.79 (dd, J_1 = 3.8 Hz, J_2 = 1.9 Hz, 1H, H-6); 2.56 (d, J = 17.1 Hz, 1H, H-4$_\beta$); 2.31 (d, J = 17.1 Hz, 1H, H-4$_\alpha$); 2.06 (dt, J_1 = 18.3 Hz, J_2 = 5.5 Hz, 1H); 1.88-1.13 (m, 17H); 0.96 (s, 9H, ^{t}BuSiMe$_2$); 0.89-0.74 (m, 3H); 0.67 (s, 3H, H-18); 0.16 (d, J = 5.9 Hz, 1H, H-19a); 0.04 und 0.04 (s, insg. 6H, ^{t}BuSiMe$_2$).

^{13}C-NMR (C_6D_6; 75 MHz): δ (ppm) = 208.9 (s, C-3); 71.6 (d, C-6); 52.8 (d); 47.4 (t); 47.1 (d); 41.6 (s); 40.9 (t); 39.1 (t); 38.4 (t); 36.4 (t); 29.8 (d); 26.7 (t); 26.6 (s); 26.3 (s); 26.0 (q, ^{t}BuSiMe$_2$); 25.8 (t); 25.6 (t); 20.9 (t); 18.3 (s, Me$_3$C-SiMe$_2$); 17.7 (q, C-18); 13.9 (t); -4.2 und -4.6 (q, ^{t}BuSiMe$_2$).

IR [ATR]: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2952 (s); 2926 (s); 2852 (m); 1704 (s); 1457 (w); 1373 (w); 1252 (m); 1204 (w); 1088 (m); 1064 (m); 1049 (m); 984 (m); 834 (m); 768 (m); 666 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 402 (1) [M]$^+$; 387 (1); 345 (45) [M-^{t}Bu]$^+$; 270 (13); 253 (80); 227 (5); 213 (10); 197 (15); 171 (15); 157 (30); 131 (19); 105 (18); 91 (19); 75 (100); 55 (10); 41 (15).

[α]$_D$ (c = 0.62, $CHCl_3$) = 25.3; **[α]$_{546}$** = 29.9; **[α]$_{405}$** = 52.8.

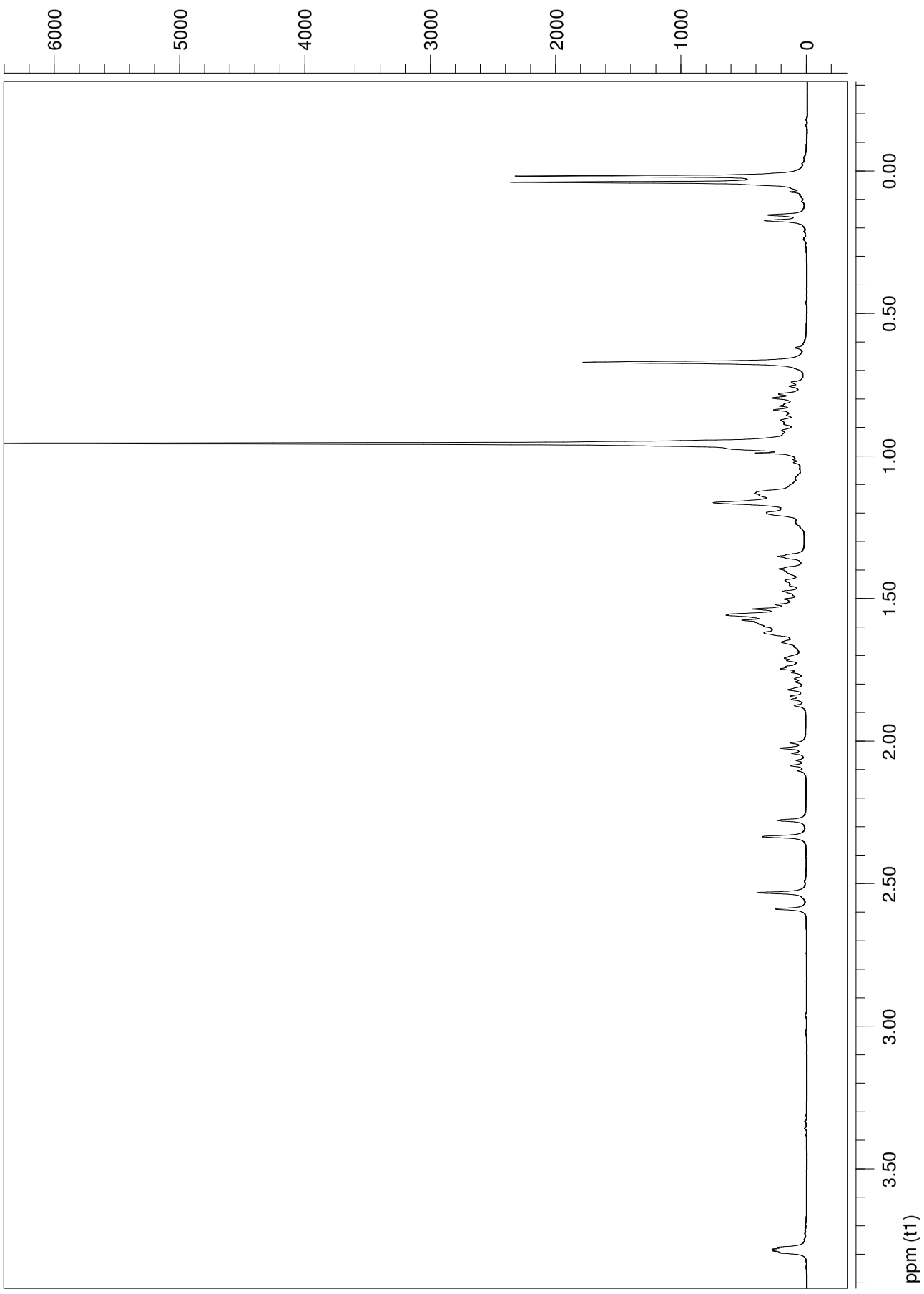
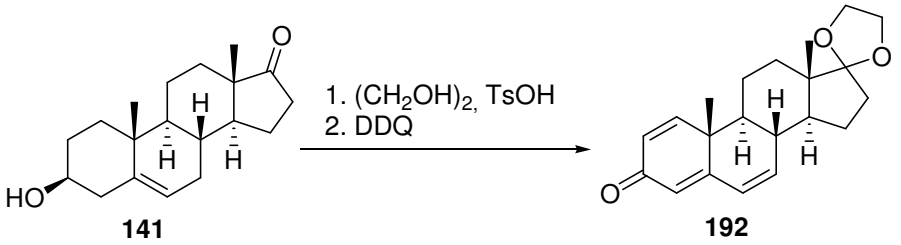


Abbildung 57.[1]H-NMR-Spektrum (300 MHz) von **189**.

5.2.2.2.14 17,17-Ethandiyldioxy-$\Delta^{1,4,6}$-androstatrien-3-on (192)



141 **192**

21.27 g (73.9 mmol) **141** wurden in 300 ml Benzol gelöst, mit 10 ml Ethylenglykol und 100 mg TsOH versetzt und für 3 h am Wasserabscheider zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt, nacheinander mit jeweils 100 ml einer ges. $NaHCO_3$- und NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand (21.27 g) wurde in 400 ml Dioxan gelöst und mit 58.68 g (258 mmol) DDQ versetzt. Die Lösung wurde über Nacht zum Rückfluß erhitzt, anschließend abgekühlt, zur Abtrennung des ausgefallenen Hydrochinons über eine Glasfritte filtriert, am Rotationsverdampfer eingeengt und in 50 ml DCM aufgenommen. Diese Lösung wurde auf eine mit Alox B (1 kg) gefüllte Chromatographiesäule gegeben und mit Ethylacetat eluiert (es ist wichtig, eine große Menge Alox B zu verwenden, da ansonsten die schwarzen Verunreinigungen nur unvollständig abgetrennt werden). Das Eluat wurde eingeengt und chromatographisch gereinigt. Es wurden 13.24 g (40.6 mmol; 55%) **192** in Form eines gelben kristallinen Feststoffes erhalten.

R_f (CH/EtOAc 4:1) = 0.38.

Smp.: 128-130 °C (MTBE)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 7.01 (d, J = 10.1 Hz, 1H, H-1); 6.20-5.94 (m, 4H, H-2, H-4, H-6 und H-7); 3.86-3.76 (m, 4H, Dioxolan-CH_2); 2.21 (t, J = 10.5 Hz, 1H); 2.01-1.33 (m, 10H); 1.14 (s, 3H, H-19); 0.90 (s, 3H, H-18).

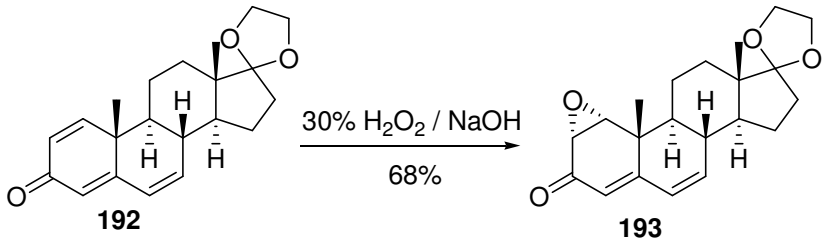
^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 186.3 (s, C-3); 162.5 (s, C-5); 152.8 (d, C-1); 137.5 (d); 128.0 (d); 127.6 (d); 123.7 (d); 118.5 (s, C-17); 65.2 und 64.5 (t, Dioxolan-CH_2); 48.0 (d); 47.5 (d); 46.1 (s); 41.1 (s); 38.2 (d); 33.9 (d); 30.1 (d); 22.0 (d); 21.2 (d); 20.7 (q, C-19); 14.2 (q, C-18).

IR [ATR]: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2934 (m); 1734 (vs); 1650 (vs); 1601 (s); 1455 (m); 1374 (m); 1284 (m); 1206 (m); 1082 (w); 1049 (m); 1005 (m); 890 (m); 823 (w); 779 (w); 698 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 326 (32) $[M]^+$; 298 (3); 264 (40); 225 (15); 197 (10); 171 (13); 149 (15); 128 (38); 99 (100); 77 (28); 55 (30).

$[\alpha]_D$ (c = 0.587, $CHCl_3$) = -32.2; **$[\alpha]_{546}$** = -27.3; **$[\alpha]_{405}$** = +966.1.

5.2.2.2.15 1α,2α-Epoxy-17,17-ethandiyldioxy-$\Delta^{4,6}$-androstadien-3-on (193)



192 193

13.1 g (40.2 mmol) **192** wurden in 300 ml MeOH gelöst und auf 15 °C gekühlt. Anschließend wurden 25 ml 30% H_2O_2 (220.6 mmol) und 3.5 ml 10% NaOH in MeOH zugefügt. Das Reaktiongemisch wurde über Nacht bei 15°C gerührt. Anschließend wurden 900 ml MTBE hinzugefügt. Die Lösung wurde portionsweise mit insg. 900 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt. Es wurden 9.36 g (27.4 mmol; 68%) **193** in Form eines farblosen kristallinen Feststoffes erhalten.

R_f (CH/EtOAc 2:1) = 0.45.

Smp.: 144-145 °C (CyH/EE)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 6.10-6.0 (m, 2H, H-4 und H-6); 5.61 (bs, 1H, H-7); 3.94-3.78 (m, 4H, Dioxolan-CH_2); 3.56 (d, J = 4.1 Hz, 1H, H-1); 3.40 (dd, J_1 = 4.1 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H, H-2); 2.21 (t, J = 10.4 Hz, 1H); 2.05-1.35 (m, 10H); 1.15 (s, 3H, H-19); 0.92 (s, 3H, H-18).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 200.8 (s, C-3); 158.7 (s, C-5); 139.4 (d, C-7); 127.9 (d, C-6); 119.5 (d, C-4); 118.6 (s, C-17); 65.3 und 64.6 (t, Dioxolan-CH_2); 59.4 (d, C-1); 54.6 (d, C-2); 47.3 (d); 46.1 (s); 45.8 (d); 38.8 (s); 37.6 (d); 34.0 (t); 30.1 (t); 22.1 (t); 20.6 (t); 18.5 (q, C-19); 14.1 (q, C-18).

IR [ATR]: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2936 (s); 2871 (s); 1662 (vs); 1616 (vs); 1585 (m); 1454 (m); 1378 (m); 1305 (m); 1281 (m); 1189 (m); 1165 (m); 1106 (s); 1038 (s); 1001 (w); 951 (m); 883 (s); 844 (s); 771 (w); 733 (m); 700 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 342 (40) $[M]^+$; 326 (5); 299 (1); 280 (98); 265 (10); 251 (12); 237 (28); 211 (10); 195 (10); 171 (12); 145 (14); 129 (20); 115 (30); 99 (100); 77 (18); 55 (20); 41 (18).

$[\alpha]_D$ (c = 1.0, $CHCl_3$) = 204.2; **$[\alpha]_{546}$** = 294.0; **$[\alpha]_{405}$** = 3064.9

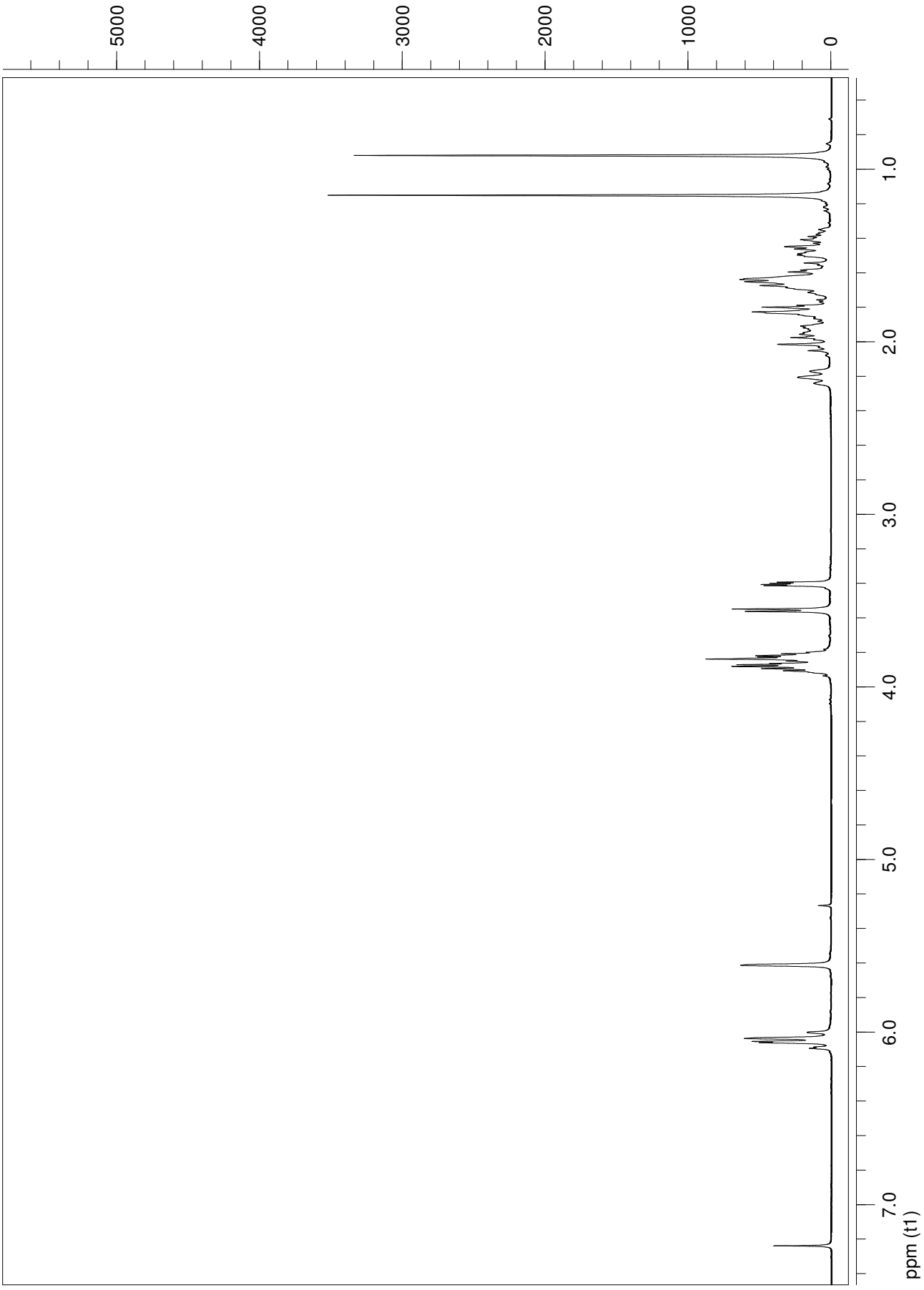
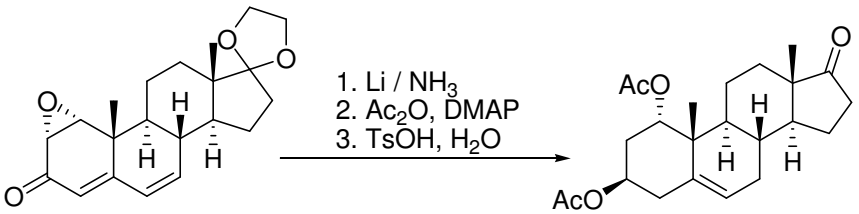


Abbildung 58. ^{1}H-NMR-Spektrum (300 MHz) von **193**.

5.2.2.2.16 1α,3β-Diacetoxy-Δ^5-androsten-17-on (194)



193 **194**

In einem Dreihalskolben (2 l) mit Trockeneiskühler und KPG-Rührer wurden 500 ml Ammoniak bei -80 °C einkondensiert. 7.5 g (1.08 mol) Lithium wurden portionsweise zugegeben. Die Lösung wurde bis zur vollständigen Auflösung des Lithiums weitergerührt (ca. 1 h). Anschließend wurde eine Lösung von 4.88 g (14.27 mmol) **193** in 450 ml THF innerhalb von 30 min. zugetropft. Die Lösung wurde auf -40 °C (Rückfluß!) erwärmt. Innerhalb von 1 h wurden 75 g (1.39 mol) NH_4Cl vorsichtig zugegeben (die Lösung darf hierbei nicht gekühlt werden, ansonsten bleibt die Reduktion auf der Stufe des 3-Ketons stehen!). Nach beendeter Zugabe war das Reaktionsgemisch weiß von pastenähnlicher Konsistenz. Der Ammoniak wurde über Nacht verdunsten gelassen, MTBE (500 ml) wurde zugegeben, die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der gelbe Rückstand (4.85 g) wurde in einem Gemisch aus 30 ml Pyridin und 30 ml Acetanhydrid gelöst, mit 100 mg DMAP versetzt und für 18 h bei RT gerührt. Anschließend wurden 250 ml Wasser zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde mit MTBE (3x 250 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde in einem Gemisch aus 45 ml THF und 5 ml Wasser aufgenommen, mit 100 mg TsOH versetzt und für 3 h bei RT gerührt, anschließend in Wasser (500 ml) gegossen und mit 3x 200 ml MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt. Es wurden 3.28 g (8.45 mmol; 56%) **194** in Form eines farblosen Feststoffes erhalten.
Die Prozedur wurde ein zweites Mal durchgeführt, um ausreichende Mengen Material bereitzustellen.

R_f (CyH/EtOAc 2:1) = 0.35.

Smp.: 212-214 °C (MTBE)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) = 5.53 (d, J = 5.3 Hz, 1H, H-6); 5.03 (ψt, 1H, H-1); 4.94-4.83 (m, 1H, H-3); 2.52-2.28 (m, 3H); 2.14-2.04 (m, 3H); 2.0 and 1.99 (s, jeweils 3H, Acetoxy-CH_3); 1.95-1.16 (m, 11H); 1.08 (s, 3H, H-19); 0.84 (s, 3H, H-18).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 220.5 (s, C-17); 170.3 und 170.2 (s, Acetoxy-C=O); 136.3 (s, C-5); 124.36 (d, C-6); 74.37 (d, C-1); 69.15 (d, C-3); 51.64 (d); 47.39 (s); 42.3 (d); 40.47 (s); 37.25 (t); 35.74 (t); 31.82 (t) 31.30 (d); 31.25 (t); 30.51 (t); 21.82 (t); 21.27 und 21.04 (q, Acetoxy-CH_3); 19.64 (t); 19.41 (q); 13.50 (q).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2944 (bm); 1732 (vs); (1434 (w); 1370 (m); 1232 (s); 1130 (w); 1024 (s); 968 (m); 888 (w); 829 (w); 800 (w); 734 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 330 (1) $[M\text{-}OAc]^+$; 312 (80) [$-H_2O$]; 297 (15); 283 (1); 267 (8); 250 (60); 237 (50); 224 (78); 216 (55); 193 (10); 155 (14); 141 (16); 118 (14); 99 (100); 79 (13); 43 (55).

$[\alpha]_D$ (c = 0.495, $CHCl_3$) = 33.9; **$[\alpha]_{546}$** = 43.2; **$[\alpha]_{405}$** = 155.3; **$[\alpha]_{365}$** = 310.9; **$[\alpha]_{334}$** = 844.9.

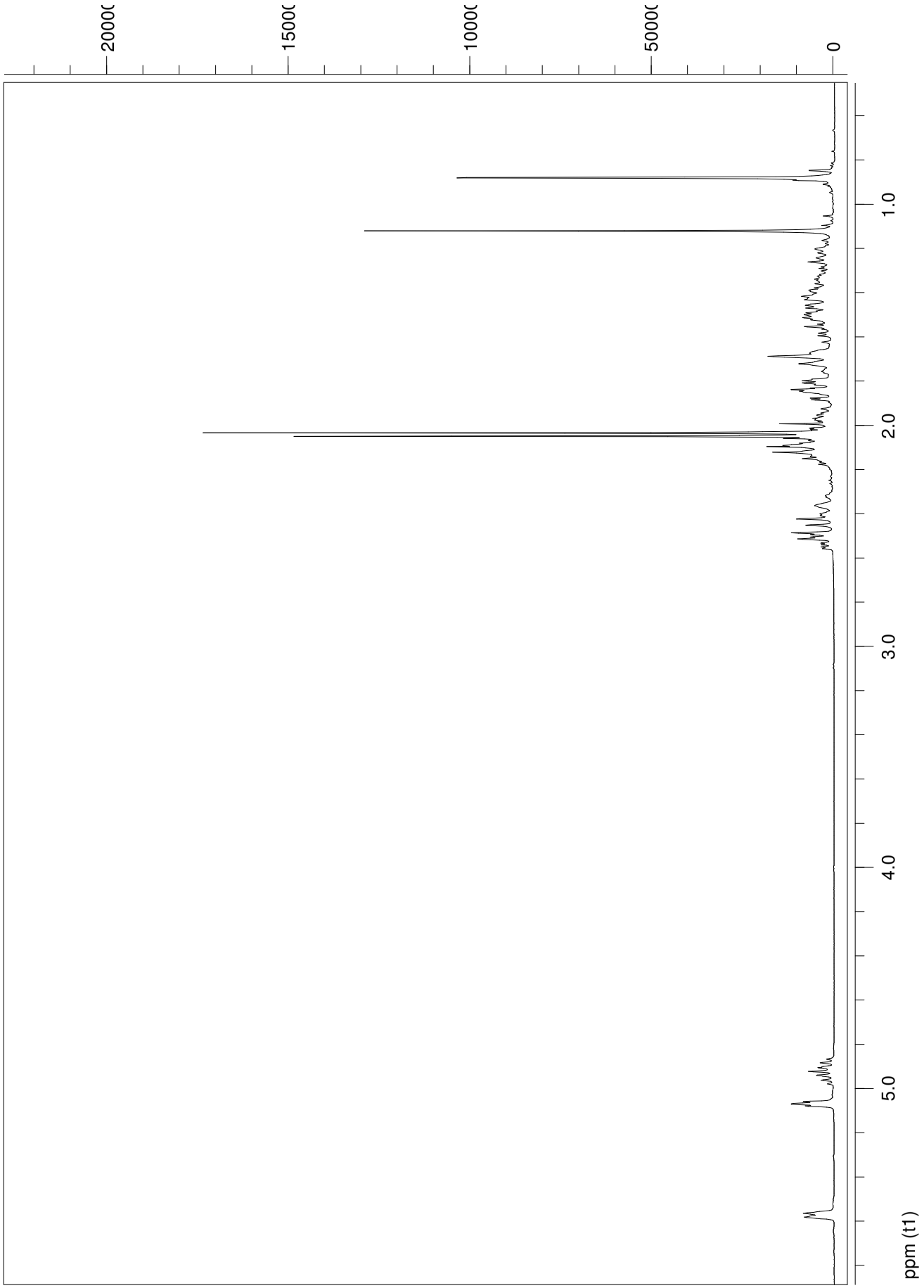
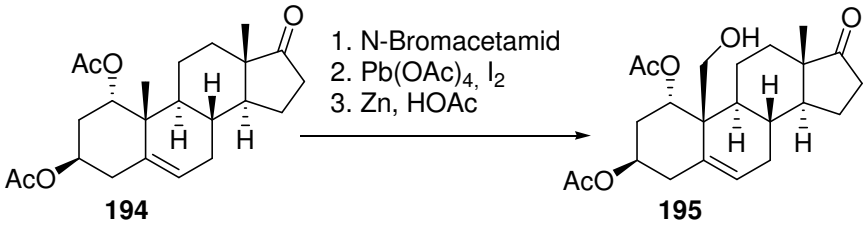


Abbildung 59. ^{1}H-NMR-Spektrum (300 MHz) von **194**.

5.2.2.2.17 1α,3β-Diacetoxy-19-hydroxy-Δ^5-androsten-17-on (195)



194 **195**

Die Reaktion wurde analog zu **5.2.2.2.1** mit 5.14 g (13.24 mmol) **194** durchgeführt, jedoch wurde das Eisbad nach der Zugabe von N-Bromacetamid und Perchlorsäure nicht entfernt, da sich ansonsten ein Produktgemisch bildete. Es wurden nach chromatographischer Reinigung auf der letzten Stufe 1.96 g (4.85 mmol; 38 %) **195** in Form eines farblosen Feststoffes erhalten.

R_f (CyH/EtOAc 3:2) = 0.15.

Smp.: 210-212 °C (CyH/EtOAc)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) = 5.79-5.77 (m, 1H, H-6); 5.18-5.16 (m, 1H, H-1); 4.93-4.84 (m, 1H, H-3); 3.84-3.62 (m, 2H, H-19); 2.55-2.52 (m, 3H); 2.12-1.99 (m, 3H); 1.97 und 1.95 (s, 6H, Acetoxy-CH_3); 1.92-1.03 (m, 11H); 0.85 (s, 3H, H-18).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 220.7 (s, C-17); 170.4 und 170.1 (s, Acetoxy-C=O); 132.1 (s, C-5); 129.0 (d, C-6); 71.0 (d, C-1); 69.0 (d, C-3); 62.6 (t, C-19); 52.4 (d); 47.7 (s); 45.8 (s); 42.4 (d); 37.6 (t); 35.8 (t); 32.7 (t); 32.5 (d); 31.6 (t); 30.0 (t); 21.7 (t); 21.3 und 21.0 (q, Acetoxy-CH_3); 20.5 (t); 13.9 (q, C-18).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3478 (bm); 2932 (m); 1733 (vs); 1436 (w); 1372 (s); 1238 (s); 1027 (s); 754 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 284 (10) $[M\text{-}2AcOH]^+$; 254 (60); 235 (20); 220 (13); 210 (26); 197 (30); 165 (25); 141 (53); 117 (45); 97 (58); 79 (30); 60 (35); 43 (100).

$[\alpha]_D$ (c = 0.765, $CHCl_3$) = 32.8; **$[\alpha]_{546}$** = 42.0; **$[\alpha]_{405}$** = 148.3; **$[\alpha]_{365}$** = 294.4; **$[\alpha]_{334}$** = 785.1.

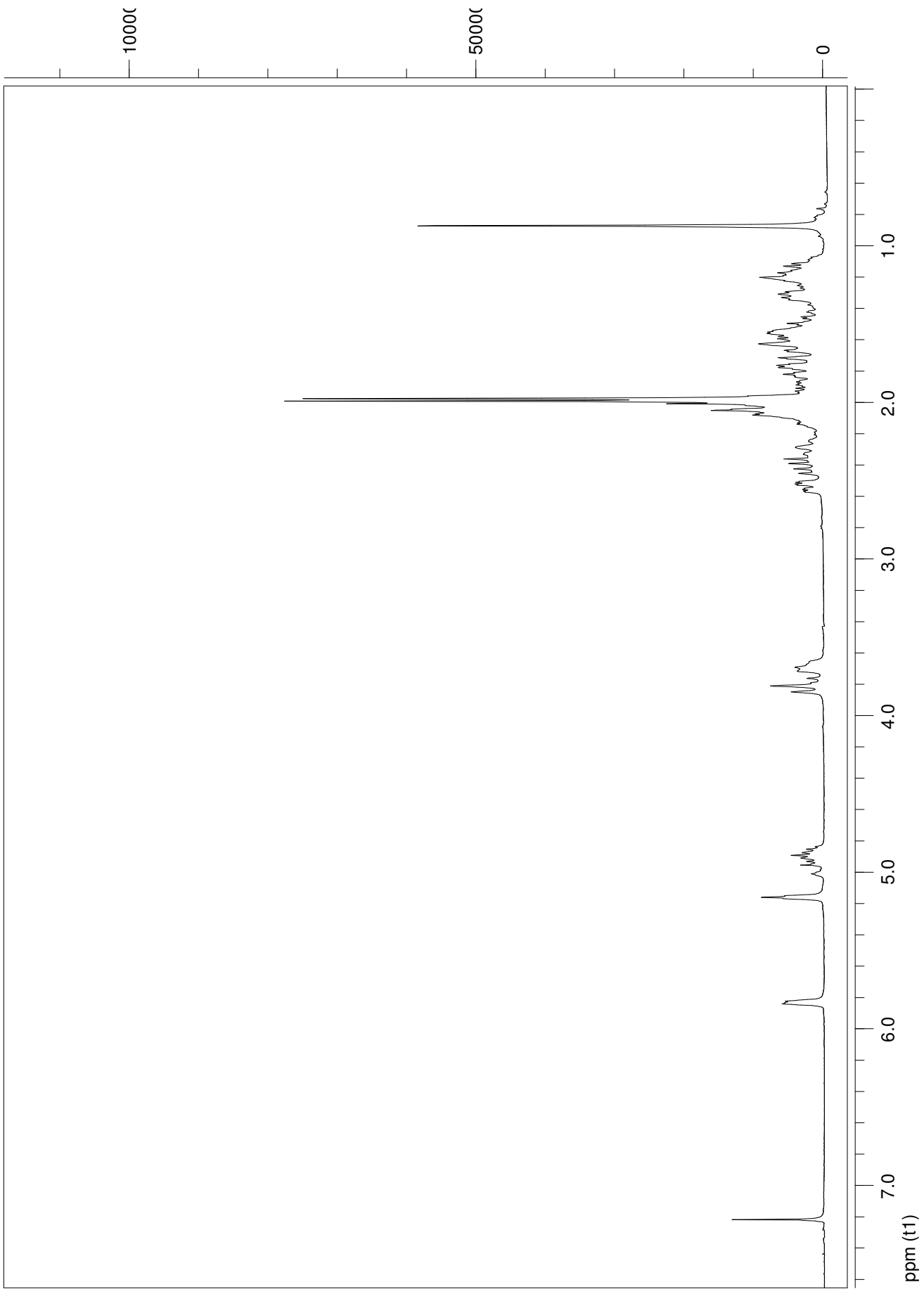
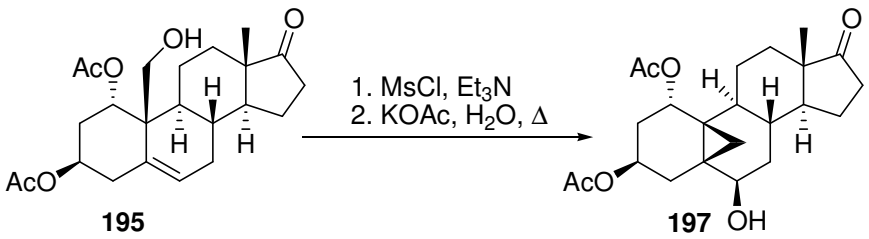


Abbildung 60. ^{1}H-NMR-Spektrum (300 MHz) von **195**.

5.2.2.2.18 5,19-Cyclo-1α,3β-diacetoxy-6β-hydroxyandrostan-17-on (197)



195 **197**

Eine Lösung von 1.86 g (4.6 mmol) **195** in 24 ml DCM wurde auf 0 °C gekühlt und mit NEt_3 (1 ml; 7.1 mmol) versetzt. Anschließend wurde Methansulfochlorid (0.47 ml; 6 mmol) innerhalb von 10 min. zugetropft. Die Lösung wurde für 20 min. bei 0 °C gerührt, dann auf RT erwärmt und 20 min. weitergerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit DCM (400 ml) verdünnt und nacheinander mit Wasser, 10% HCl, ges. $NaHCO_3$-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Mesylat (2.15 g) wurde in Aceton (180 ml) gelöst, mit einer Lösung von KOAc (3.7 g; 37.7 mmol) in Wasser (62 ml) versetzt und für 3 Tage zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde das Aceton am Rotationsverdampfer abgezogen. MTBE (400 ml) wurde hinzugegeben, und die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt. Es wurden 1.52 g (3.76 mmol; 82%) **197** in Form eines farblosen kristallinen Feststoffes erhalten.

R_f (CyH/EtOAc 1:1) = 0.1

Smp.: 182-183 °C (2-Propanol)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) = 5.48 (t, J = 3.1 Hz, 1H, H-1); 5.0-4.89 (m, 1H, H-3); 4.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H, H-6); 2.45-2.30 (m, 2H); 2.03 (s, 3H, 1-Acetoxy-CH_3); 1.97 (s, 3H, 3-Acetoxy-CH_3); 1.92-1.05 (m, 15H); 0.99 (d, J = 5.9 Hz, 1H, H-19b); 0.83 (s, 3H, H-18); 0.38 (d, J = 5.9 Hz, 1H, H-19a).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 220.4 (s, C-17); 170.5 und 170.4 (s, Acetoxy-C=O); 72.8 (d, C-6); 69.9 (d, C-1); 65.9 (d, C-3); 49.8 (d); 48.1 (s); 41.8 (t); 38.5 (t); 35.6 (t); 31.3 (t); 30.2 (s); 29.0 (d); 27.3 (s); 23.5 (t); 21.5 (s); 21.2 und 21.1 (q, Acetoxy-CH_3); 15.0 (t); 14.0 (q, C-18).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3442 (bm); 2924 (m); 1732 (vs); 1435 (w); 1369 (m); 1235 (vs); 1151 (w); 1029 (s); 962 (m); 898 (w); 733 (m); 700 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 404 (1) $[M]^+$; 344 (1) $[M\text{-}AcOH]^+$; 302 (1); 284 (40); 266 (15); 243 (13); 226 (13); 209 (12); 191 (7); 169 (12); 149 (20); 117 (38); 91 (100); 67 (35); 43 (95).

HRMS (EI): ber. für $[M]^+$ ($^{12}C_{23}H_{32}{}^{16}O_6$): 404.2198, gef.: 404.220.

$[\alpha]_D$ (c = 0.505, $CHCl_3$) = 85.7; **$[\alpha]_{546}$** = 104.8; **$[\alpha]_{405}$** = 279.6; **$[\alpha]_{365}$** = 462.4; **$[\alpha]_{334}$** = 985.5.

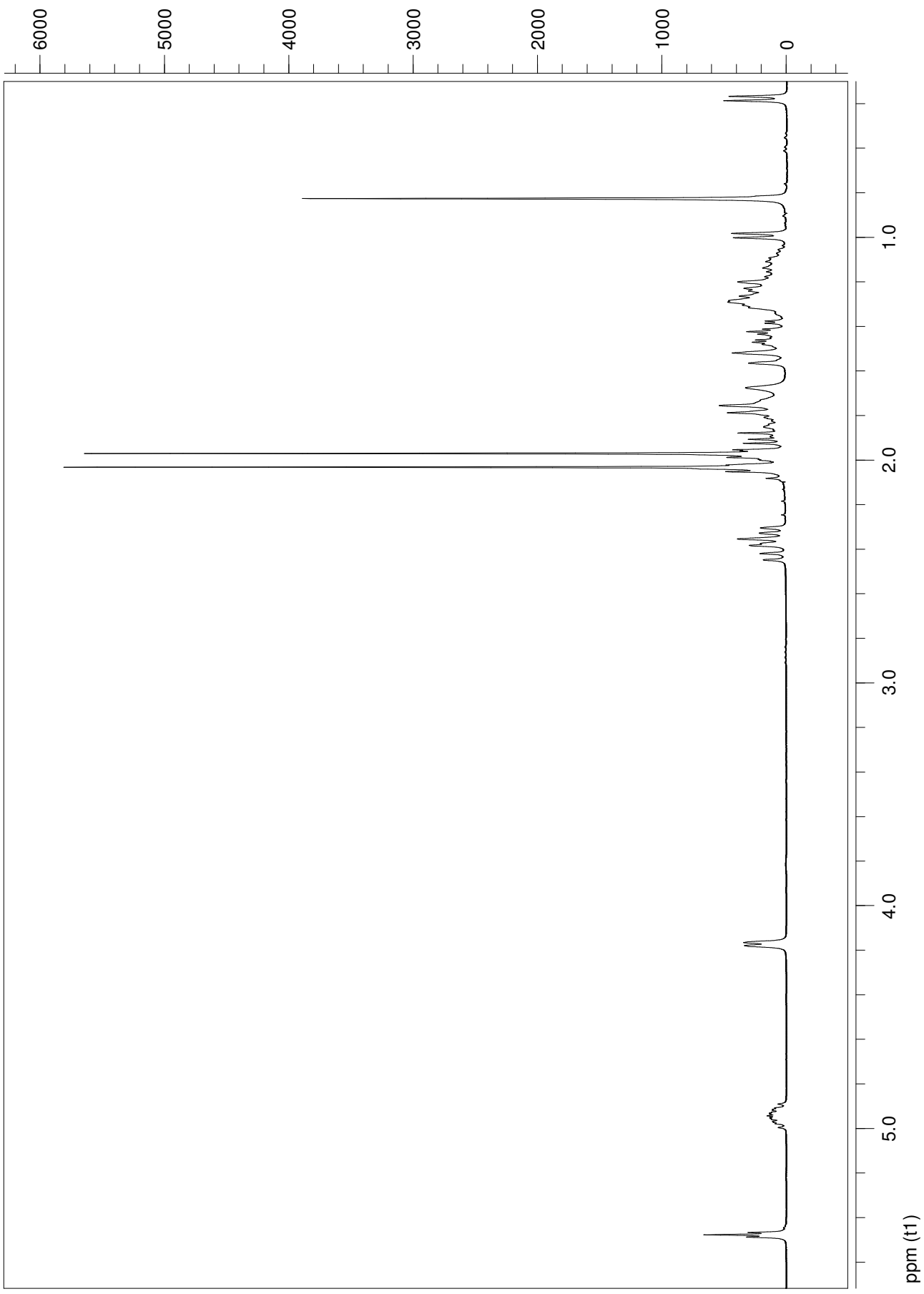
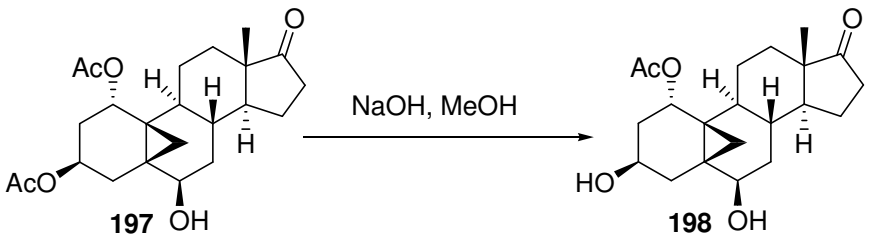


Abbildung 61. ^{1}H-NMR-Spektrum (300 MHz) von **197**.

5.2.2.2.19 1α-Acetoxy-5,19-cyclo-3β,6β-dihydroxyandrostan-17-on (198)



1.48 g (3.66 mmol) **197** wurden in 320 ml MeOH gelöst und auf -20 °C gekühlt. Anschließend wurde eine Lösung von NaOH (147 mg; 3.675 mmol) in MeOH (30 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 3 Tage bei -20 °C gerührt. Anschließend wurde die Lösung am Rotationsverdampfer eingeengt, der Rückstand wurde in MTBE (1000 ml) aufgenommen, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt; es wurden 990 mg (2.73 mmol; 75%) **198** als farbloses, viskoses Öl erhalten.

R_f ($CHCl_3$/MeOH 10:1) = 0.15.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) = 5.48 (t, J = 3.1 Hz, 1H, H-1); 4.15 (dd, J_1 = 4.9 Hz, J_2 = 1.0 Hz, 1H, H-6); 3.94-3.84 (m, 1H, H-3); 2.42-2.20 (m, 2H); 2.0 (s, 3H, 1-Acetoxy-CH_3); 1.96-1.03 (m, 15H); 0.95 (d, J = 5.7 Hz, 1H, H-19b); 0.80 (s, 3H, H-18); 0.32 (d, J = 5.7 Hz, 1H, H-19a).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 220.5 (s, C-17); 170.5 (s, 1-Acetoxy-C=O); 73.3 (d, C-6); 70.7 (d, C-1); 62.7 (d, C-3); 49.8 (d); 48.0 (s); 42.9 (t); 41.9 (t); 35.6 (t); 35.5 (t); 34.6 (s); 31.3 (t); 30.2 (s); 29.1 (d); 27.6 (s); 23.5 (t); 21.4 (s); 21.0 (q, 1-Acetoxy-CH_3); 15.3 (t); 14.0 (q, C-18).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3442 (bm); 2924 (m); 1732 (vs); 1435 (w); 1369 (m); 1235 (vs); 1151 (w); 1029 (s); 962 (m); 898 (w); 733 (m); 700 (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 344 (1) $[M-H_2O]^+$; 284 (40); 266 (15); 243 (13); 226 (13); 209 (12); 191 (7); 169 (12); 149 (20); 117 (38); 91 (100); 67 (35); 43 (95).

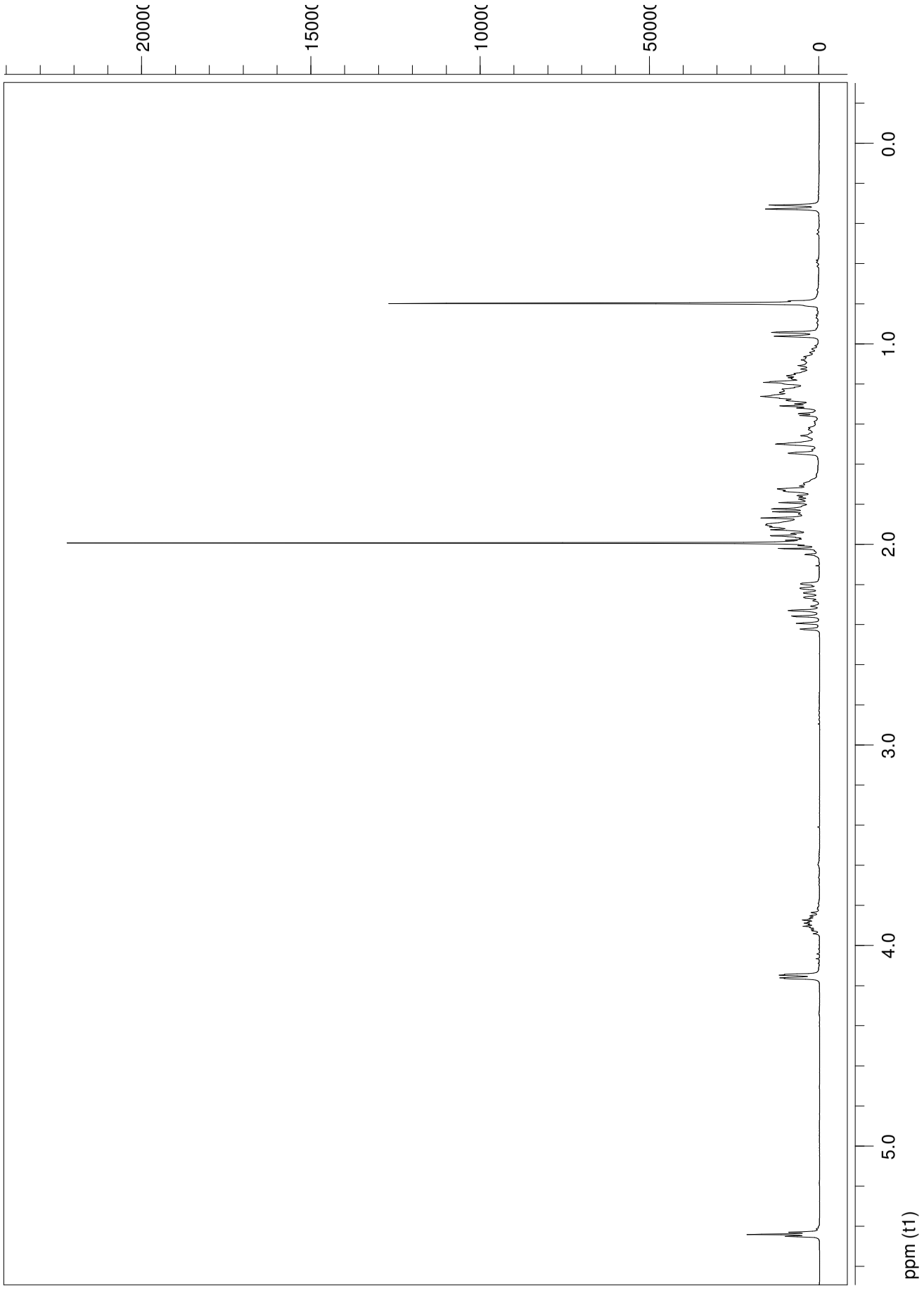
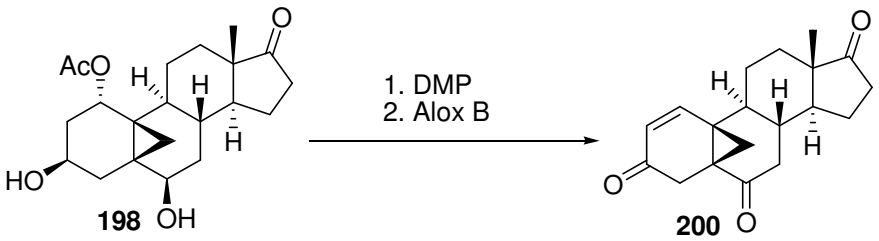


Abbildung 62. ^{1}H-NMR-Spektrum (300 MHz) von **198**.

5.2.2.2.20 5,19-Cyclo-Δ^1-androsten-3,6,17-trion (200)



970 mg (2.68 mmol) **198** wurden in 100 ml DCM gelöst und mit 2.61 g (6.3 mmol) Dess-Martin-Periodinan versetzt. Anschließend wurden 113 µl (6.3 mmol) Wasser zugegeben. Nach 15 min. wurde die Reaktionsmischung mit 1000 ml MTBE verdünnt und mit einem 1:1-Gemisch aus 10% $Na_2S_2O_3$- und ges. $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, bis die organische Phase völlig klar war. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand (817 mg) wurde in 20 ml THF gelöst und mit Alox B (5 g) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 1 h kräftig gerührt, anschließend über eine Glasfritte abfiltriert, der Filterrückstand wurde gründlich mit EtOAc (insg. 200 ml) nachgewaschen, und die organische Phase wurde am Rotationsverdampfer eingeengt. Es fielen 660 mg (2.21 mmol; 83 %) **200** in Form eines farblosen kristallinen Feststoffes an.

R_f (EtOAc) = 0.9.

Smp.: nicht bestimmbar (ab 100°C langsame Zersetzung)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) = 7.25 (d, J = 10.5 Hz, 1H, H-1); 5.84 (d, J = 10.5 Hz, 1H, H-2); 3.01 (d, J = 19.5 Hz, 1H, H-4a); 2.78 (d, J = 19.5 Hz; 1H, H-4b); 2.53-2.4 (m, 2H); 2.3-2.24 (m, 1H); 2.13-1.81 (m, 5H); 1.68-1.11 (m, 6H); 0.90 (s, 3H, H-18); 0.79 (d, J = 5.4 Hz, 1H, H-19).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) =218.9 (s, C-17); 205.1 (s, C-6); 195.0 (s, C-3); 150.0 (d, C-1); 126.3 (d, C-2); 50.3 (d); 48.0 (s); 41.3 (d); 40.6 (t); 36.8 (t); 35.5 (t); 35.3 (s, C-10); 31.8 (d); 31.2 (t); 30.7 (s, C-5); 27.8 (t); 24.3 (t); 21.3 (t); 14.1 (q, C-18).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2931 (m); 1727 (vs); 1680 (vs); 1452 (w); 1404 (m); 1332 (m); 1266 (s); 1191 (s); 1164 (m); 1064 (m); 1005 (s); 943 (w); 912 (w); 874 (m); 847 (m); 822 (m); 760 (m); 737 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 298 (100) $[M]^+$; 274 (40); 252 (30); 223 (32); 197 (29); 171 (35); 147 (60); 115 (50); 91 (97); 55 (47).

HRMS (EI): ber. für $[M]^+$ ($^{12}C_{19}H_{22}{}^{16}O_3$): 298.1569, gef.: 298.157.

$[\alpha]_D$ (c = 0.65, $CHCl_3$) = 193.5; **$[\alpha]_{546}$** = 225.1

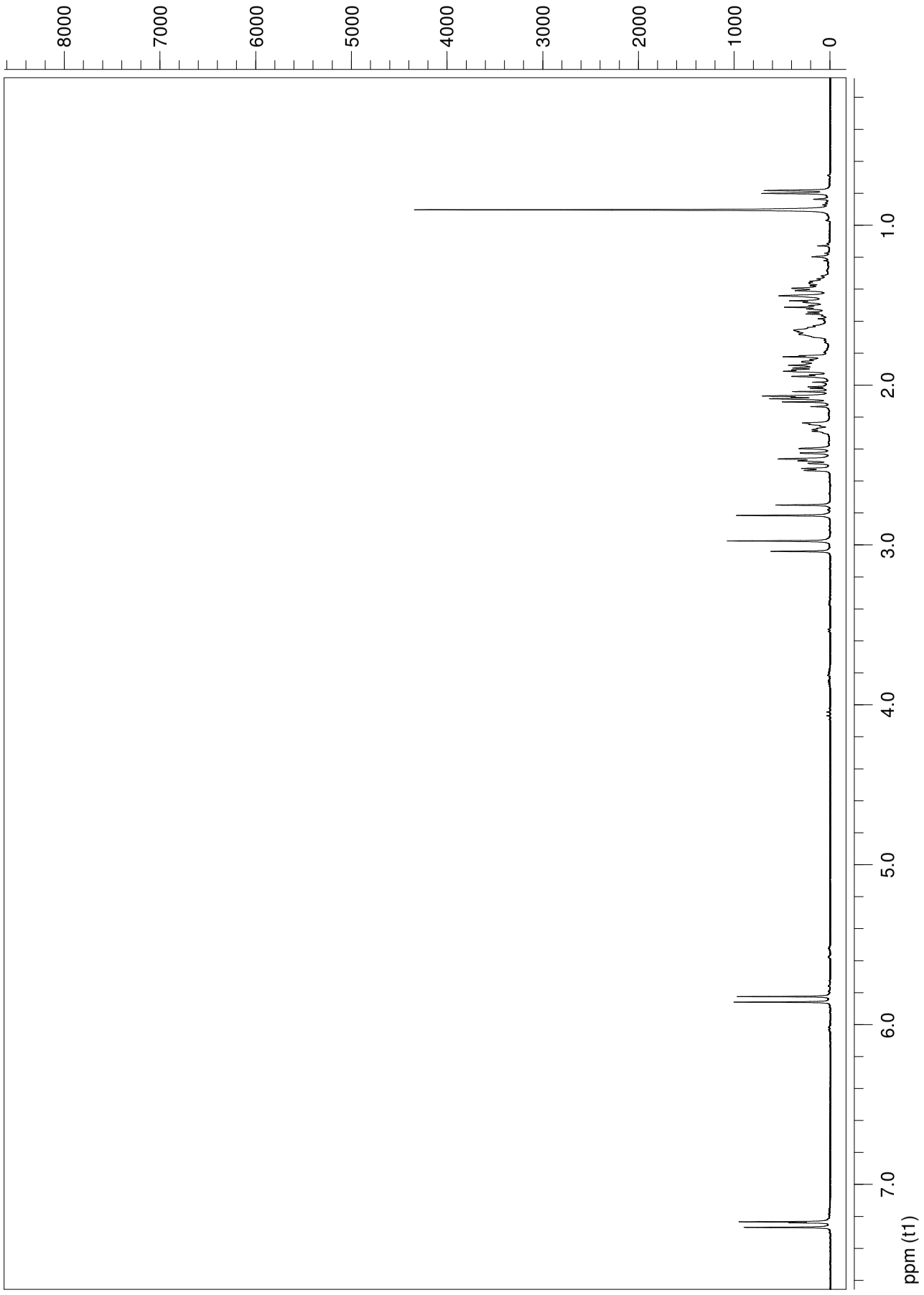
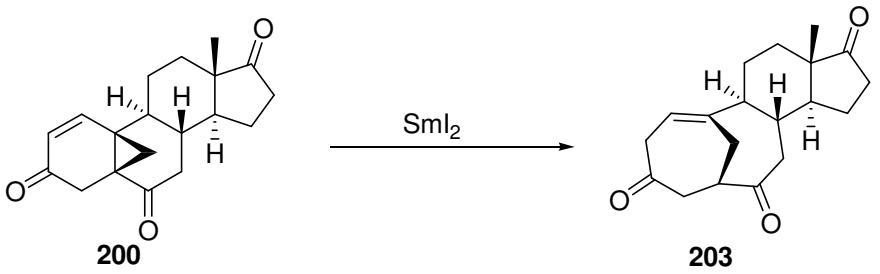


Abbildung 63. ^{1}H-NMR-Spektrum (300 MHz) von **200**.

5.2.2.2.21 5,19-Cyclo-5,10-seco-$\Delta^{1(10)}$-androsten-3,6,17-trion (203)



200 **203**

Eine Lösung von 150 mg (0.5 mmol) **200** in 5 ml THF wurde tropfenweise zu einer frisch hergestellten 0.1 M Lösung von SmI_2 in THF (11 ml; 1.1 mmol; 2.2 Äq.) gegeben. Nach 2 min. wurde die Lösung durch Entfernen des Septums (Luftsauerstoff!) und Zugabe von ges. NH_4Cl-Lösung (10 ml) gequencht. Das Gemisch wurde mit MTBE und EtOAc (jeweils 2x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt. Es wurden 65 mg (21.7 mmol; 43 %) **203** in Form eines farblosen kristallinen Feststoffes erhalten.

R_f (CyH/EtOAc 1:2) = 0.7.

Smp.: nicht bestimmbar (langsame Zersetzung ab 145°C)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm) = 5.75 (dd, J_1 = 8.3 Hz, J_2 = 3.5 Hz, 1H, H-1); 3.26 (dd, J_1 = 19.3 Hz, J_2 = 3.5 Hz, 1H, H-2); 3.08-3.04 (m, 1H); 2.94-2.84 (m, 2H); 2.55-2.35 (m, 6H); 2.14-1.95 (m, 4H); 1.81 (dt, J_1 = 13.2 Hz, J_2 = 3.2 Hz, 1H); 0.91 (s, 3H, H-18).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ (ppm) = 219.1 (s, C-17); 209.1 (s, C-6); 208.0 (s, C-3); 144.0 (s, C-10); 121.3 (d, C-1); 55.2 (d, C-9); 50.8 (d); 49.4 (d); 48.6 (s, C-13); 43.5 (t); 43.1 (t); 42.6 (t); 36.4 (d); 35.4 (t); 31.2 (t); 27.8 (t); 26.1 (t; C-19); 21.8 (t); 14.2 (q, C-18).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 300 (40); 285 (10); 272 (10); 257 (10); 243 (12); 229 (10); 217 (15); 206 (30); 187 (15); 176 (100); 150 (40); 131 (30); 123 (30); 105 (45); 91 (60); 79 (55); 67 (30); 55 (60).

HRMS (EI): ber. für $[M]^+$ ($^{12}C_{19}H_{24}{}^{16}O_3$): 300.1725, gef.: 300.172.

$[\alpha]_D$ (c = 0.500, $CHCl_3$) = 51.9; **$[\alpha]_{546}$** = 58.5; **$[\alpha]_{405}$** = 46.7; **$[\alpha]_{365}$** = -98.8.

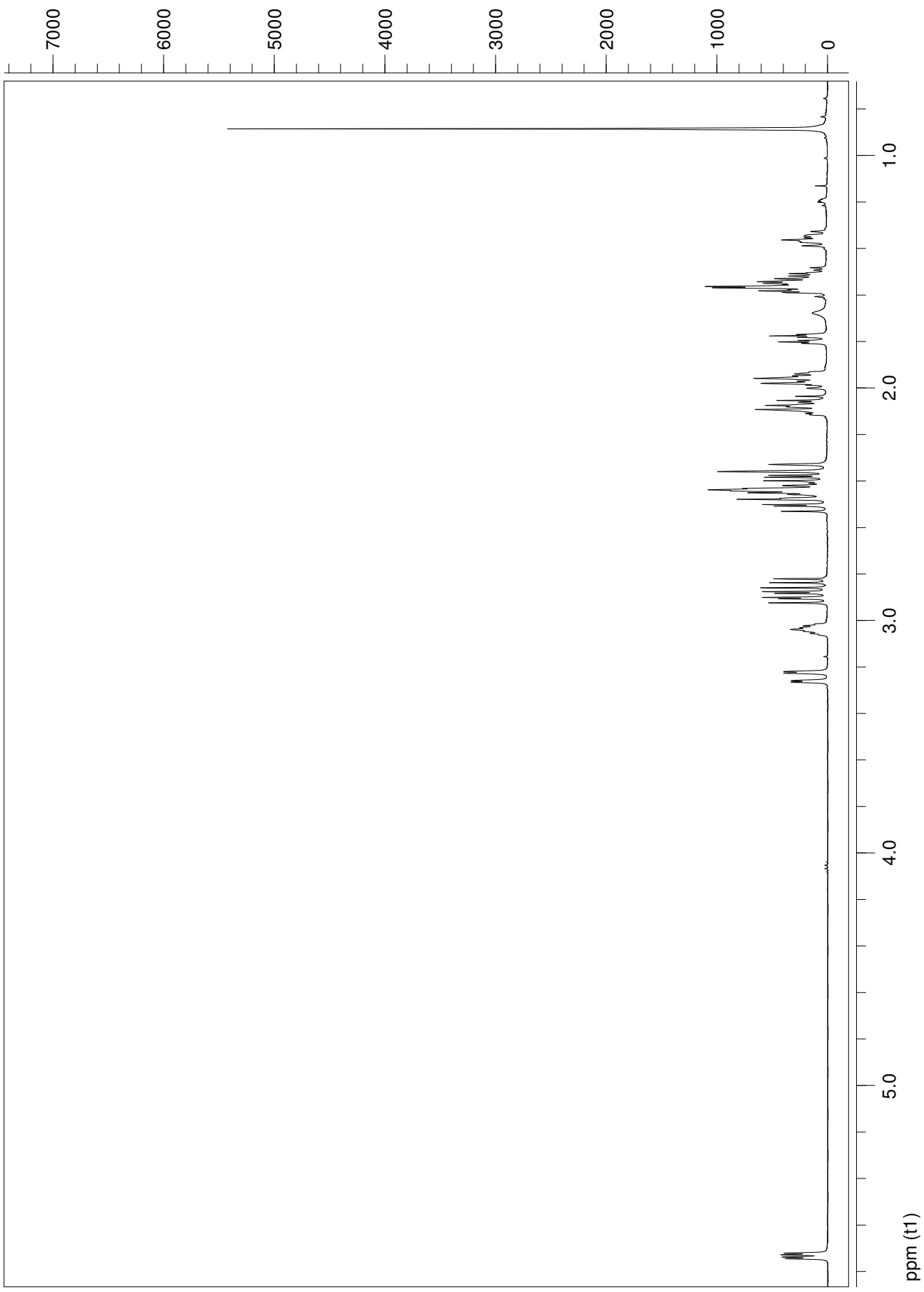
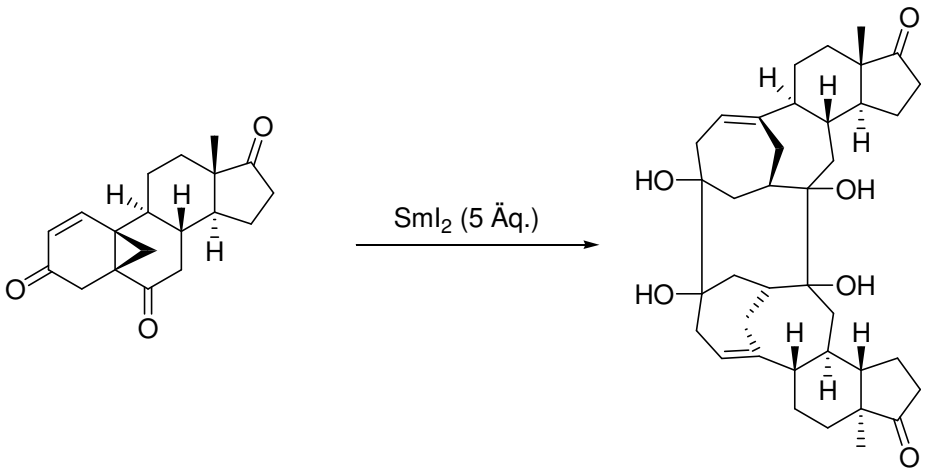


Abbildung 64. ^{1}H-NMR-Spektrum (500 MHz) von **203**.

5.2.2.2.22 [(3,3´),(6,6´)]-Bis-(5,19-Cyclo-5,10-seco-$\Delta^{1(10)}$-androsten-3,6-diol-17-on) (201)



200 **201**

17 ml (1.7 mmol) einer 0.1 M SmI_2-Lösung in THF wurden zum Rückfluß erhitzt. Es wurde langsam eine Lösung von 100 mg (0.34 mmol) **200** in 10 ml THF zugetropft. Die Lösung wurde für 3 h refluxiert und anschließend wie unter **5.2.2.2.21** beschrieben aufgearbeitet. Nach chromatographischer Reinigung wurden 65 mg (64 %) in Form eines gelblichen Öls erhalten.

R_f (CyH/EtOAc 1:2) = 0.3.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ (ppm) = 5.73 (dd, J_1 = 9.9 Hz, J_2 = 5.8 Hz, 1H, H-1); 2.96 (dd, J_1 = 16.6 Hz, J_2 = 5.8 Hz, 1H); 2.66 (t, J = 9.1 Hz, 1H); 2.50-2.40 (m, 4H); 1.35-1.28 (m, 1H); 2.08-2.02 (m, 2H); 1.91-1.22 (m, 10H); 0.93 (s, 3H, H-18); 0.91-0.81 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 150 MHz): δ (ppm) = 220.4 (s, C-17); 146.8 (s, C-10); 126.5 (d, C-1); 84.0 (s, C-3); 83.2 (s, C-6); 60.7 (d, C-9); 51.2 (d); 49.4 (d); 48.8 (s, C-13); 40.8 (t); 40.5 (t); 39.5 (t); 38.5 (d); 35.5 (t); 31.1 (t); 30.0 (t); 23.7 (t, C-19); 22.4 (t); 14.3 (q, C-18).

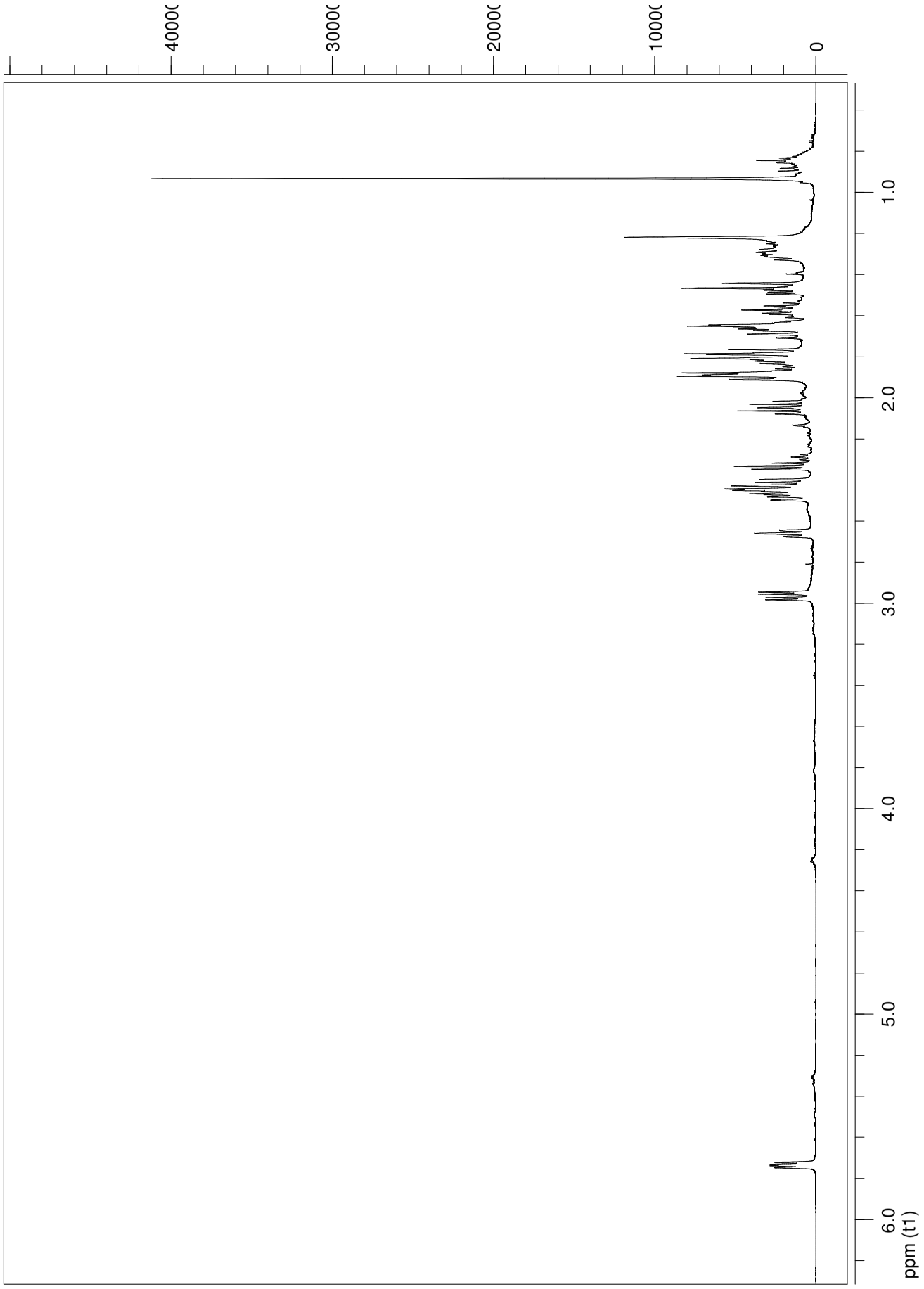


Abbildung 65. ^{1}H-NMR-Spektrum (600 MHz) von **201**.

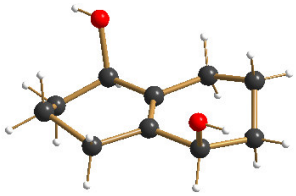
6 Anhang

6.1 Abkürzungsverzeichnis

AcOH	Essigsäure
Alox	Aluminiumoxid
Äq	Äquivalente
ber.	berechnet
Bu	Butyl
Bu_3P	Tributylphosphin
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
CyH	Cyclohexan
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-1-en
DCE	1,2-Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMF	*N,N*-Dimethylformamid
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
EA	Elementaranalyse
ee	enantiomeric excess
EtOAc	Essigsäureethylester
EI	Elektronenstoßionisation
gef.	gefunden
h	Stunde (hora)
HRMS	hochauflösende Massenspektrometrie
IBX	*o*-Iodoxybenzoesäure
KO^tBu	Kalium-*tert*.-butanolat
LiHMBDS	Lithiumhexamethyldisilazid
M	molare
Me	Methyl
min.	Minute(n)
Ms	Methansulfonyl
MTBE	Methyl-*tert*.-butylether
NADH	Nicotinamid-Dinucleotid-Hydrogen
NaOEt	Natriumethanolat
NaOMe	Natriummethanolat
NBS	N-Brom-Succinimid
NEt_3	Triethylamin
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PhH	Benzol
PhMe	Toluol
ppm	parts per million
rac	racemo
R_f	Ratio of fronts
RT	Raumtemperatur
Smp	Schmelzpunkt
T	Temperatur
TBS	*tert*.-Butyldimethylsilyl
tert, *t*	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
Ts	Toluolsulfonyl
TsOH	Toluolsulfonsäure-Monohydrat

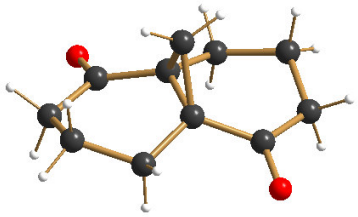
6.2 Kristallstrukturdaten

6.2.1 (1R,5R)-1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydronaphthalin-1,5-diol (119)



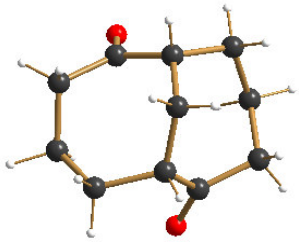
Identification code	ses305
Empirical formula	C10 H16 O2
Formula weight	168.23
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 A
Crystal system, space group	tetragonal, P41212
Unit cell dimensions	a = 7.746(1) A alpha = 90 deg.
	b = 7.746(1) A beta = 90 deg.
	c = 32.195(6) A gamma = 90 deg.
Volume	1931.7(5) A^3
Z, Calculated density	8, 1.157 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.079 mm^-1
F(000)	736
Crystal size	0.26 x 0.24 x 0.09 mm
Theta range for data collection	2.70 to 26.71 deg.
Limiting indices	-9<=h<=6, -7<=k<=9, -33<=l<=32
Reflections collected / unique	3017 / 853 [R(int) = 0.0781]
Reflection observed [I>2sigma(I)]	330
Completeness to theta = 26.71	66.2 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	853 / 0 / 111
Goodness-of-fit on F^2	0.692
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0922, wR2 = 0.2987
R indices (all data)	R1 = 0.2368, wR2 = 0.4894
Absolute structure parameter	10(10)
Extinction coefficient	0.02(2)
Largest diff. peak and hole	0.242 and -0.249 e.A^-3

6.2.2 (1S,6S)-Tricyclo[4.4.1.0^{1,6}]undecan-2,7-dion (96)



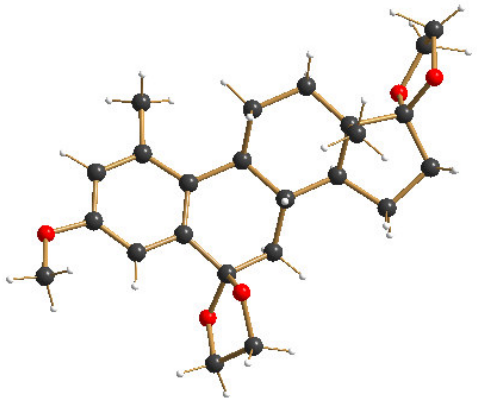
Identification code	z3
Empirical formula	C11 H14 O2
Formula weight	178.22
Temperature	298(2) K
Wavelength	0.71073 A
Crystal system, space group	Tetragonal, P42212
Unit cell dimensions	a = 10.581(3) A alpha = 90 deg.
	b = 10.581(3) A beta = 90 deg.
	c = 8.621(3) A gamma = 90 deg.
Volume	965.2(5) A^3
Z, Calculated density	4, 1.226 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.083 mm^-1
F(000)	384
Crystal size	.2 x .2 x .1 mm
Theta range for data collection	2.72 to 26.91 deg.
Limiting indices	-13<=h<=11, -9<=k<=13, -10<=l<=8
Reflections collected / unique	3443 / 617 [R(int) = 0.0700]
Reflection observed [I>2sigma(I)]	296
Completeness to theta = 26.91	94.6 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	617 / 0 / 64
Goodness-of-fit on F^2	0.964
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0480, wR2 = 0.1176
R indices (all data)	R1 = 0.1335, wR2 = 0.1447
Absolute structure parameter	4(6)
Largest diff. peak and hole	0.221 and -0.132 e.A^-3

6.2.3 (1*R*,6*R*)-Bicyclo[4.4.1]undecan-2,7-dion (117)



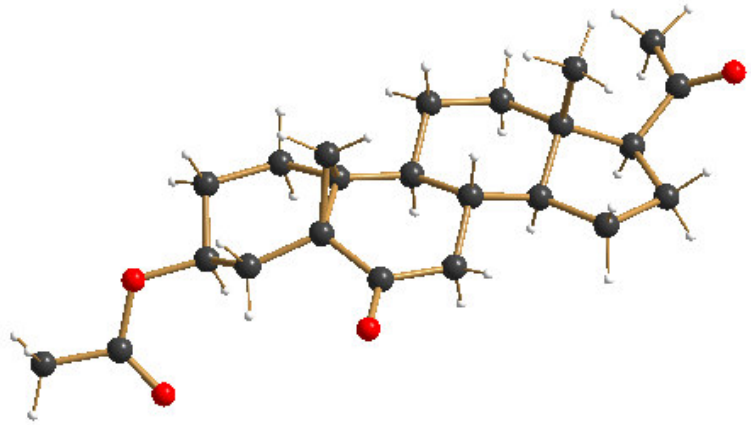
Identification code	4
Empirical formula	C11 H16 O2
Formula weight	180.24
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 A
Crystal system, space group	Tetragonal, P41212
Unit cell dimensions	a = 6.6596(9) A alpha = 90 deg.
	b = 6.6596(9) A beta = 90 deg.
	c = 21.840(2) A gamma = 90 deg.
Volume	968.6(2) A^3
Z, Calculated density	4, 1.236 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.083 mm^-1
F(000)	392
Crystal size	0.2 x 0.2 x 0.06 mm
Theta range for data collection	3.20 to 27.00 deg.
Limiting indices	-5<=h<=7, -5<=k<=8, -27<=l<=19
Reflections collected / unique	2947 / 678 [R(int) = 0.0924]
Reflection observed [I>2sigma(I)]	383
Completeness to theta = 27.00	98.5 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	678 / 0 / 92
Goodness-of-fit on F^2	1.027
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0548, wR2 = 0.0914
R indices (all data)	R1 = 0.1183, wR2 = 0.1111
Absolute structure parameter	5(5)
Largest diff. peak and hole	0.161 and -0.193 e.A^-3

6.2.4 6,6,17,17-Bisethandiyldioxy-3-methoxy-1-methyl-estra-1,3,5(10)-trien (138a)



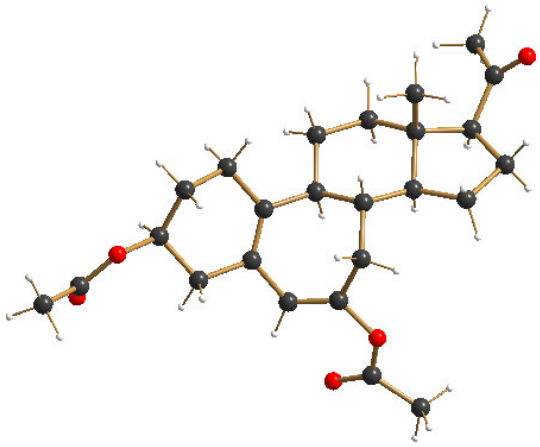
Identification code	ses-aike7
Empirical formula	C24 H32 O5
Formula weight	400.50
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 A
Crystal system, space group	Orthorhombic, P212121
Unit cell dimensions	a = 6.0295(2) A alpha = 90 deg. b = 15.1157(9) A beta = 90 deg. c = 21.8717(13) A gamma = 90 deg.
Volume	1993.39(18) A^3
Z, Calculated density	4, 1.334 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.092 mm^-1
F(000)	864
Crystal size	.3 x .2 x .1 mm
Theta range for data collection	2.30 to 26.99 deg.
Limiting indices	-7<=h<=5, -11<=k<=19, -27<=l<=20
Reflections collected / unique	8130 / 4270 [R(int) = 0.0387]
Reflection observed [I>2sigma(I)]	2928
Completeness to theta = 26.99	99.8 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	4270 / 0 / 357
Goodness-of-fit on F^2	0.894
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0438, wR2 = 0.0753
R indices (all data)	R1 = 0.0795, wR2 = 0.0846
Absolute structure parameter	-0.4(10)
Largest diff. peak and hole	0.205 and -0.226 e.A^-3

6.2.5 3β-Acetoxy-5,19-cyclo-pregna-6,20-dion (170)



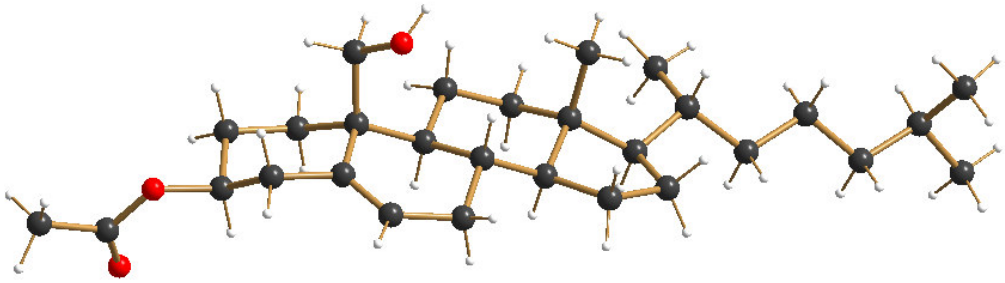
Identification code	z1
Empirical formula	C23 H32 O4
Formula weight	372.49
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 A
Crystal system, space group	monoclinic, P21
Unit cell dimensions	a = 6.1948(6) A alpha = 90 deg.
	a = 12.0663(18) A beta = 7.523(7) deg.
	c = 13.2249(16) A gamma = 90 deg.
Volume	980.0(2) A^3
Z, Calculated density	2, 1.262 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.085 mm^-1
F(000)	404
Crystal size	.2 x .2 x .03 mm
Theta range for data collection	2.29 to 27.00 deg.
Limiting indices	-7<=h<=7, -15<=k<=13, -16<=l<=16
Reflections collected / unique	3361 / 3361 [R(int) = 0.0000]
Reflection observed [I>2sigma(I)]	2373
Completeness to theta = 27.00	98.3 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	3361 / 1 / 372
Goodness-of-fit on F^2	0.975
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0478, wR2 = 0.0840
R indices (all data)	R1 = 0.0855, wR2 = 0.0955
Absolute structure parameter	0.1(13)
Largest diff. peak and hole	0.187 and -0.227 e.A^-3

6.2.6 3β,7-Diacetoxy-B-homo-pregna-5(10),6-dien-20-on (171)



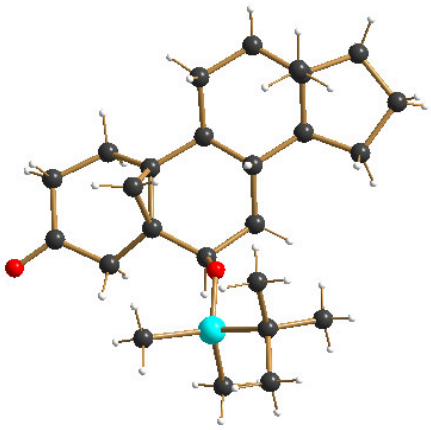
Identification code	ses555
Empirical formula	C25 H34 O5
Formula weight	414.52
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 A
Crystal system, space group	orthorhombic, P212121
Unit cell dimensions	a = 7.4445(2) A alpha = 90 deg.
	b = 14.3768(5) A beta = 90 deg.
	c = 20.4348(10)A gamma = 90 deg.
Volume	2187.10(14) A^3
Z, Calculated density	4, 1.259 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.086 mm^-1
F(000)	896
Crystal size	0.30 x 0.10 x 0.08 mm
Theta range for data collection	1.73 to 26.99 deg.
Limiting indices	-6<=h<=9, -15<=k<=18, -24<=l<=26
Reflections collected / unique	11087 / 2708 [R(int) = 0.0948]
Reflection observed [I>2sigma(I)]	1570
Completeness to theta = 26.99	99.2 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	2708 / 0 / 408
Goodness-of-fit on F^2	0.946
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0440, wR2 = 0.0542
R indices (all data)	R1 = 0.1129, wR2 = 0.0651
Absolute structure parameter	-0.5(12)
Extinction coefficient	0.0113(9)
Largest diff. peak and hole	0.184 and -0.213 e.A^-3

6.2.7 19-Hydroxycholesterylacetat (177)



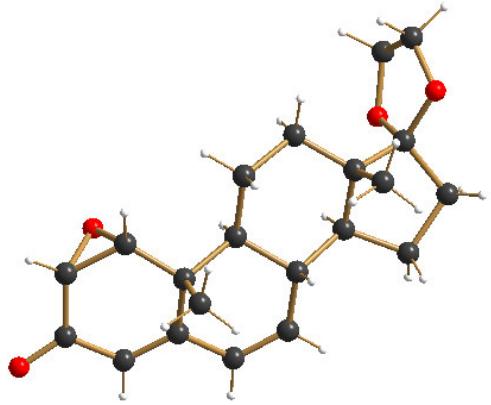
Identification code	ses540
Empirical formula	C14.50 H24 O1.50
Formula weight	222.34
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 A
Crystal system, space group	monoclinic, P21
Unit cell dimensions	a = 10.1395(18) A alpha = 90 deg.
	b = 7.6619(7) A beta = 104.708(7) deg.
	c = 17.111(3) A gamma = 90 deg.
Volume	1285.8(3) A^3
Z, Calculated density	4, 1.149 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.072 mm^-1
F(000)	492
Crystal size	.2 x .2 x .05 mm
Theta range for data collection	1.23 to 27.00 deg.
Limiting indices	-12<=h<=12, -6<=k<=7, -21<=l<=21
Reflections collected / unique	4628 / 4628 [R(int) = 0.0000]
Reflection observed [I>2sigma(I)]	2949
Completeness to theta = 27.00	87.6 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	4628 / 1 / 299
Goodness-of-fit on F^2	1.135
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0958, wR2 = 0.1606
R indices (all data)	R1 = 0.1632, wR2 = 0.1879
Absolute structure parameter	0(3)
Largest diff. peak and hole	0.382 and -0.312 e.A^-3

6.2.8 6β-*tert*.-Butyldimethylsiloxy-5,19-cyclo-androstan-3-on (189)



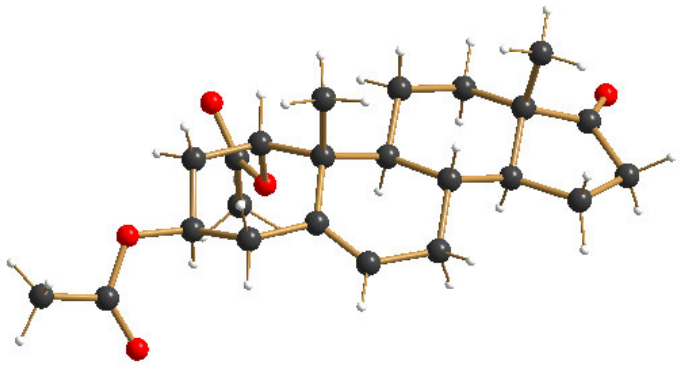
Identification code	ses628
Empirical formula	C25 H41 O2 Si
Formula weight	401.67
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 A
Crystal system, space group	orthorhombic, P212121
Unit cell dimensions	a = 6.4004(3) A alpha = 90 deg.
	b = 11.4404(5) A beta = 90 deg.
	c = 32.8938(13) A gamma = 90 deg.
Volume	2408.59(18) A^3
Z, Calculated density	4, 1.108 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.114 mm^-1
F(000)	884
Crystal size	.3 x .2 x .1 mm
Theta range for data collection	1.88 to 27.00 deg.
Limiting indices	-8<=h<=5, -14<=k<=13, -40<=l<=38
Reflections collected / unique	9142 / 4785 [R(int) = 0.0401]
Reflection observed [I>2sigma(I)]	3253
Completeness to theta = 27.00	97.3 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	4785 / 0 / 351
Goodness-of-fit on F^2	0.865
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0440, wR2 = 0.0791
R indices (all data)	R1 = 0.0779, wR2 = 0.0877
Absolute structure parameter	-0.03(13)
Largest diff. peak and hole	0.281 and -0.261 e.A^-3

6.2.9 1α,2α-Epoxy-17,17-ethandiyldioxy-$\Delta^{4,6}$-androstadien-3-on (193)



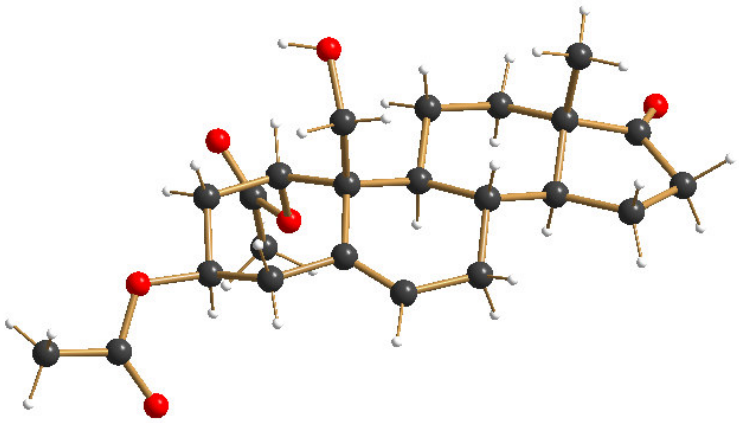
Identification code	ses-aike17-ek
Empirical formula	C21 H25 O4 * ?? (EtOH?)
Formula weight	1907.34
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 A
Crystal system, space group	hexagonal, P61
Unit cell dimensions	a = 15.7722(7) A alpha = 90 deg. b = 15.7722(7) A beta = 90 deg. c = 13.3007(8) A gamma = 120 deg.
Volume	2865.4(2) A^3
Z, Calculated density	1, 1.105 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.078 mm^-1
F(000)	958
Crystal size	.3 x .2 x .1 mm
Theta range for data collection	2.14 to 27.00 deg.
Limiting indices	-18<=h<=15, -13<=k<=20, -16<=l<=11
Reflections collected / unique	8151 / 3245 [R(int) = 0.0557]
Reflection observed [I>2sigma(I)]	2148
Completeness to theta = 27.00	99.9 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	3245 / 1 / 231
Goodness-of-fit on F^2	0.967
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0621, wR2 = 0.1522
R indices (all data)	R1 = 0.1025, wR2 = 0.1679
Absolute structure parameter	0(2)
Largest diff. peak and hole	0.526 and -0.417 e.A^-3

6.2.10 1α,3β-Diacetoxy-Δ^5-androsten-17-on (194)



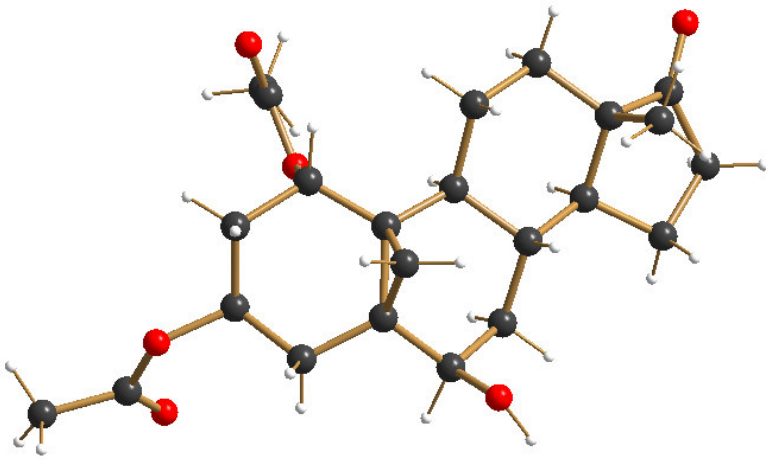
Identification code	ses-aike22b
Empirical formula	C23 H32 O5
Formula weight	388.49
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 A
Crystal system, space group	orthorhombic, P212121
Unit cell dimensions	a = 8.9963(3) A alpha = 90 deg.
	b = 11.4489(3) A beta = 90 deg.
	c = 19.5525(6) A gamma = 90 deg.
Volume	2013.86(11) A^3
Z, Calculated density	4, 1.281 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.089 mm^-1
F(000)	840
Crystal size	.3 x .2 x 2. mm
Theta range for data collection	2.08 to 26.99 deg.
Limiting indices	-11<=h<=11, -14<=k<=13, -24<=l<=20
Reflections collected / unique	11013 / 4404 [R(int) = 0.0311]
Reflection observed [I>2sigma(I)]	3784
Completeness to theta = 26.99	99.9 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	4404 / 0 / 337
Goodness-of-fit on F^2	0.990
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0330, wR2 = 0.0742
R indices (all data)	R1 = 0.0419, wR2 = 0.0772
Absolute structure parameter	1.0(7)
Largest diff. peak and hole	0.202 and -0.166 e.A^-3

6.2.11 1α,3β-Diacetoxy-19-hydroxy-Δ^5-androsten-17-on (195)



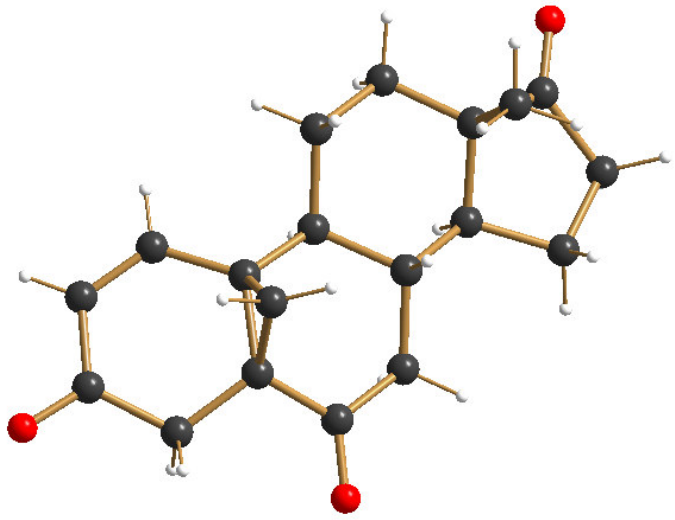
Identification code	ses-aike28
Empirical formula	C23 H32 O6
Formula weight	404.49
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 A
Crystal system, space group	Orthorhombic, P212121
Unit cell dimensions	a = 9.1709(3) A alpha = 90 deg.
	b = 11.3992(3) A beta = 90 deg.
	c = 19.6013(7) A gamma = 90 deg.
Volume	2049.14(11) A^3
Z, Calculated density	4, 1.311 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.094 mm^-1
F(000)	872
Crystal size	.3 x .2 x .2 mm
Theta range for data collection	2.07 to 27.00 deg.
Limiting indices	-9<=h<=11, -13<=k<=14, -25<=l<=25
Reflections collected / unique	10395 / 4336 [R(int) = 0.0549]
Reflection observed [I>2sigma(I)]	3254
Completeness to theta = 27.00	100.0 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	4336 / 0 / 355
Goodness-of-fit on F^2	0.923
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0552, wR2 = 0.1351
R indices (all data)	R1 = 0.0795, wR2 = 0.1471
Absolute structure parameter	0.3(13)
Largest diff. peak and hole	0.832 and -0.311 e.A^-3

6.2.12 5,19-Cyclo-1α,3β-diacetoxy-6β-hydroxyandrostan-17-on (197)



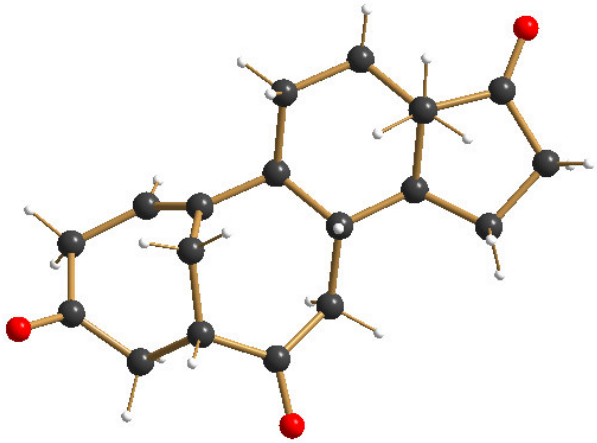
Identification code	ses-aike30
Empirical formula	C23 H31 O6
Formula weight	403.48
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 A
Crystal system, space group	orthorhombic, P212121
Unit cell dimensions	a = 9.3395(4) A alpha = 90 deg.
	b = 10.8214(6) A beta = 90 deg.
	c = 21.5178(13) A gamma = 90 deg.
Volume	2174.7(2) A^3
Z, Calculated density	4, 1.232 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.088 mm^-1
F(000)	868
Crystal size	.3 x .2 x .1 mm
Theta range for data collection	1.89 to 27.00 deg.
Limiting indices	-11<=h<=11, -11<=k<=13, -27<=l<=26
Reflections collected / unique	10797 / 4713 [R(int) = 0.0553]
Reflection observed [I>2sigma(I)]	2729
Completeness to theta = 27.00	100.0 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	4713 / 0 / 357
Goodness-of-fit on F^2	0.851
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0435, wR2 = 0.0630
R indices (all data)	R1 = 0.1035, wR2 = 0.0726
Absolute structure parameter	0.0(9)
Largest diff. peak and hole	0.189 and -0.230 e.A^-3

6.2.13 5,19-Cyclo-Δ^1-androsten-3,6,17-trion (200)



Identification code	ses-aike37
Empirical formula	C19 H22 O3
Formula weight	298.37
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 A
Crystal system, space group	Orthorhombic, P212121
Unit cell dimensions	a = 10.0059(1) A alpha = 90 deg.
	b = 11.6456(2) A beta = 90 deg.
	c = 13.1822(2) A gamma = 90 deg.
Volume	1536.05(4) A^3
Z, Calculated density	4, 1.290 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.086 mm^-1
F(000)	640
Crystal size	.3 x .3 x .3 mm
Theta range for data collection	2.33 to 26.99 deg.
Limiting indices	-12<=h<=12, -14<=k<=14, -16<=l<=16
Reflections collected / unique	13008 / 1922 [R(int) = 0.0226]
Reflection observed [I>2sigma(I)]	1845
Completeness to theta = 26.99	100.0 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	1922 / 0 / 287
Goodness-of-fit on F^2	1.149
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0278, wR2 = 0.0763
R indices (all data)	R1 = 0.0292, wR2 = 0.0771
Absolute structure parameter	0.9(10)
Largest diff. peak and hole	0.215 and -0.152 e.A^-3

6.2.14 5,19-Cyclo-5,10-seco-$\Delta^{1(10)}$-androsten-3,6,17-trion (203)



Identification code	ses653
Empirical formula	C19 H24 O3
Formula weight	300.38
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 A
Crystal system, space group	Monoclinic, P21
Unit cell dimensions	a = 9.0156(10) A alpha = 90 deg. b = 6.3319(5) A beta = 102.472(7) deg. c = 13.455(2) A gamma = 90 deg.
Volume	749.99(15) A^3
Z, Calculated density	2, 1.330 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.088 mm^-1
F(000)	324
Crystal size	.2 x .1 x .03 mm
Theta range for data collection	2.31 to 26.99 deg.
Limiting indices	-11<=h<=11, -8<=k<=7, -14<=l<=17
Reflections collected / unique	3926 / 1770 [R(int) = 0.0417]
Reflection observed [I>2sigma(I)]	1338
Completeness to theta = 26.99	99.2 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	1770 / 1 / 284
Goodness-of-fit on F^2	0.975
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0376, wR2 = 0.0671
R indices (all data)	R1 = 0.0636, wR2 = 0.0734
Absolute structure parameter	-0.3(14)
Largest diff. peak and hole	0.153 and -0.182 e.A^-3

Literaturverzeichnis

[1] Hench, P.S.; Kendall, E.C.; Slocumb, C.H.; Polley, H.F. *Proc. Staff Meetings Mayo Clin.* **1949**, *24*, 181.
[2] Fieser, L.F.; Fieser, M., "Steroide", Verlag Chemie, Weinheim, 1961.
[3] Shoppee, C.W. „Chemistry of the Steroids", Butterworths Scientific Publications, London, 1958.
[4] Inhoffen, H.H.; Logemann, W.; Hohlweg, W.; Serini, A. *Chem. Ber.* **1938**, *71*, 1024.
[5] Mahajan, D.K.; London, S.N. *Fertil Steril.* **1997**, *68*, 967.
[6] di Salle, E.; Ornati, G.; Giudici, D.; Lassus, M.; Evans, T.R.J.; Coombes, J.C. *J. Steroid Biochem.* **1992,** *43*, 137.
[7] McMahon, E.G. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2001**, *1*, 190.
[8] Amagata, T.; Amagata, A.; Tenney, K.; Valeriote, F.A.; Lobkovsky, E.; Clardy, J.; Crews, P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4393.
[9] (a) Cornforth, J.W.; Cornforth, R.H.; Pelter, A.; Horning, M.G.; Popják, G. *Tetrahedron* **1959**, *5*, 311; (b) Lynen, F.; Agranoff, B.W.; Eggerer, H.; Henning, U.; Möslein, E.M. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 657.
[10] Thoma, R.; Schulz-Gasch, T.; D´Arcy, B.; Benz, J.; Aebi, J.; Dehmlow, H.; Henning, M.; Stihle, M.; Ruf, A. *Nature* **2004**, *432*, 118.
[11] Risley, J.M. *J. Chem. Educ.* **2002,** *79,* 377.
[12] Rees, H.H.; Goad, L.J.; Goodwin, T.W. *Biochem. J.* **1968,** *107*, 417.
[13] Sulimovici, S.I.; Boyd, G.S. *Vitamins Hormones* **1969**, *27*, 199.
[14] (a) Slaunwhite jr., W.R.; Samuels, L.T. *J. Biol. Chem.* **1956**, *220*, 341; (b) Rao, P.N.; Axelrod, L.R. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1607.
[15] (a) Akhtar, M.; Njar; V.C.O.; Wright, J.N. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **1993**, *44*, 375; (b) Korzekwa, K.R.; Trager, W.F.; Mancewicz, J.; Osawa, Y. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **1993**, *44*, 367.
[16] Marinho, A.M.D.; Rodrigues-Filho, E.; Ferreira, A.G.; Santos, L. S.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 1342.
[17] Kozlovsky, A.G.; Zhelifonova, V.P.; Ozerskaya, S.M.; Vinokurova, N.G.; Adanin, V.M.; Gräfe, U. *Pharmazie* **2000**, *55*, 470.
[18] Cimino, G.; De Stefano, S.; Minale, L.; Trivellone, E. *Experientia* **1978**, *34*, 1425.
[19] Montalt, J.; Linker, F.; Ratel, F.; Miesch, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6715.
[20] Vogel, E.; Roth, H.D. *Angew. Chem.* **1964**, *76*, 145.
[21] Kuffner, U., Schlögl, K. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *21*, 1773-1776.
[22] (a) Ciganek, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1149; (b) Hoffmann, R. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *33,* 2907.
[23] Vogel, E.; Klug, W.; Breuer, A. *Org. Synth. Coll. Vol. 6*, **1988**, 731.
[24] Rigby, J.H. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 579.
[25] Rigby, J.H.; de Sainte Claire, V.; Cuisiat, S.V. ; Heeg, M.J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7992.
[26] Molander, G.A.; McKie, J.A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4112.
[27] Barbier, P. *C. R. Acad. Sci.* **1899**, 110.
[28] Baldwin, J.E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, *18*, 734.
[29] (a) Namy, J.-L.; Girard, P.; Kagan, H.B. *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 5; (b) Girard, P.; Namy, J.-L.; Kagan, H.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693.
[30] Aktuelle Übersichten finden sich in: (a) Molander, G.A.; Harris, C.R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307; (b) Kagan, H.B. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351; (c) Edmonds, D.J.; Johnston, D.; Procter, D.J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3371; (d) Jung, D.Y.; Kim, Y.H. *Synlett* **2005**, *20*, 3019; (e) Dahlén, A.; Hilmersson, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3393.
[31] Shabangi, M.; Flowers II, R.A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38*, 1137.*
[32] Hasegawa, E.; Curran, D.P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5008.
[33] Schmalz, H.-G.; Siegel, S.; Bernicke, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6683.
[34] Chopade, P.R.; Prasad, E.; Flowers II, R.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 44.
[35] Namy, J.L.; Souppe, J.; Kagan, H.B. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 765.
[36] Reformatsky, S. *Chem. Ber.* **1887**, *20*, 1210.
[37] Curran, D.P.; Fevig, T.L.; Jasperse, C.P.; Totleben, M.J. *Synlett* **1992**, *12*, 943.
[38] Kagan, H.B.; Namy, J.L.; Girard, P. *Tetrahedron* **1981**, *37*, Suppl. 1, 175.
[39] Ananthanaryan, T.P.; Gallagher, T.; Magnus, P.J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 709.
[40] Batey, R.A., Motherwell, W.B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6649.
[41] Aulenta, F.; Hölemann, A.; Reißig, H.-U. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *7*, 1733.
[42] Haque, A.; Ghosh, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun*. **1997**, 2039.
[43] Lee, P.H., Lee, J., Kim, H.-C. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2000***, 21*, 207.
[44] Ein Beispiel aus diesem Arbeitskreis findet sich in: (a) Schmalz, H.-G.; de Koning, C.B.; Bernicke, D.; Siegel, S.; Pfleschinger, A. *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1721; *Angew. Chem.Int. Ed. Engl.* **1999**, *33*, 1620. Ein ausführlicher Übersichtsartikel findet sich in: (b) Seebach, D.; Sting, A.R.; Hoffmann, M. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2880; *Angew. Chem.Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2708.

[45] McChesney, J.D. *J. Pharm. Sci.* **1979**, *68*, 1116.
[46] Jeffrey, D.A.; Cogen, J.M.; Maier, W.F. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3206.
[47] Dujardin, G.; Poirier, J.-M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994**, *131*, 900.
[48] Tobias, M.A. *J. Org. Chem.* **1973**, *35*, 267.
[49] McMurry, J. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4367.
[50] Nef, J. U. *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *280*, 263.
[51] Halász, J.; Tóth, G.; Kádas, I.; Árvai, G.; Mikló, K.; Haeßner, R. *Monatsh. Chem.* **1995**, *126*, 1011.
[52] Horni, A.; Hubacek, I.; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 579.
[53] Ausführliche Übersichten über die verschiedenen Modifikationen der Nef-Reaktion finden sich in: (a) Ballini, R.; Barboni, L.; Fiorini, D.; Palmieri, A.; Petrini, M. *Arkivoc* **2006**, 6, 127; (b) Ballini, R., Petrini, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1017.
[54] Ceccherelli, P.; Curini, M.; Marcotullio, M.C.; Epifano, F.; Rosati, O. *Synth. Commun.*, **1998**, *28*, 3057.
[55] Ballini, R. *Synthesis* **1993**, 687.
[56] Kornblum, N.; Erickson, A.S.; Kelly, W.J.; Henggeler, B.J. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4534.
[57] Ballini, R.; Bosica, G.; Livi, D. *Synthesis* **2001**, *10*, 1519.
[58] Simmons, H.E.; Smith, R.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4256.
[59] Corey, E.J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 867.
[60] (a) Otomaru, Y.; Kina, A.; Shintani, R.; Hayashi, T. *Tetrahedron Asym.* **2005***, 16,* 1673. (b) Otomaru, Y.; Tokunaga, N.; Shintani, R.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 307.
[61] Berkessel, A.; Schröder, M.; Sklorz, C. A.; Tabanella, S.; Vogl, N.; Lex, J.; Neudörfl, J. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69,* 3050.
[62] (a) Johnson, C.R. ; Schroeck, C.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7418; (b) Hamdouchi, C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1701.
[63] Ein Review der Simmons-Smith-Cyclopropanierung und ihrer asymmetrischen Varianten findet sich in: Charette, A.B.; Beauchemin, A. *Org. React.* **2001**, *58*, 1.
[64] (a) Miyano, S.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 892. (b) Miyano, S., Izumi, Y.; Fujii, H., Hashimoto, H. *Synthesis* **1977**, 700. (c) Denmark, S.E.; Edwards, J.P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6974
[65] (a) Corey, E.J.; Bakshi, R.K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987,** *109,* 5551; ein Übersichtsartikel findet sich in: Corey, E.J.; Helal, C.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **37**, *15*, 1998.
[66] Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 3353.
[67] (a) Miyano, S.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 892. (b) Miyano, S., Izumi, Y.; Fujii, H., Hashimoto, H. *Synthesis* **1977**, 700. (c) Denmark, S.E.; Edwards, J.P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6974.
[68] (a) R. W. Murray, M. Singh, *Org. Syn. Coll. Vol.* 9, **1998,** 288; (b) W. Adam, J. Bialas, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2377.
[69] Bowden, K.; Heilbron, I.M.; Jones, E.R.H.; Weedon, B.C.L. *J. Chem. Soc.* **1946**, 39.
[70] Das homologe (1*R*,5*R*)-Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion zeigt ebenfalls einen negativen Cotton-Effekt: (a) Berg, U.; Butkus, E. *J. Chem. Res., Synop.***1993**, 116. Anwendung der Oktantenregel sagt für das *R,R*-Enantiomer ebenfalls einen negativen Cotton-Effekt vorher, vgl.: (b) Moffitt, W.; Woodward, R.B.; Moscowitz, A.; Klyne, W.; Djerassi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4013.
[71] Hamon, D.P.G.; Richard, K.R. *Aust. J. Chem.* **1983**, *36*, 2243.
[72] N. Kausch, Diplomarbeit, Köln 2006.
[73] Hrubiec, R.T.; Smith, M.B. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 431.
[74] Crombie, L.; Firth, P.A.; Houghton, R.P.; Whiting, D.A.; Woods, D.K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1972**, 642.
[75] Tadanier, J. *J. Org. Chem.* **1966***, 31,* 2124.
[76] Rapson, W.S.; Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1935,** 1285.
[77] Yeats, R.B. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3423.
[78] (a) Andreotti, A. *Gazz. Chim. Ital.* **1893***, 23*, 468. (b) Inhoffen, H.H.; Zühlsdorff, G. *Chem. Ber.* **1941**, *74*, 604.
[79] (a) Birch, A.J. *J. Chem. Soc.* **1944**, 430. Übersichtsartikel speziell bezüglich der Birch-Reduktion von Steroiden: (b) Dryden, H.L. Jr. *Org. React*. **1972**, *1*, 1.
[80] Gamoh, K.; Hirayama, M.; Ikekawa, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1984**,449.
[81] Pelc, B. *Collect. Czech. Chem. Comm.* **1968**, *33*, 314.
[82] Laing, S.B.; Sykes, P.J.; *US-Patent* **3717627** (Glaxo Laboratories Ltd., 1973)
[83] Muzart, J.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2131.
[84] Sasson, Y.; Zappi, G.D.; Neumann, R. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2880.
[85] Yoshino, Y.; Hayashi, Y.; Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6810.
[86] Hirai, N.; Sawatari, N.; Nakamura, N.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6587.
[87] Li, Y.; Liu, L. *Synthesis* **1989**, 293.
[88] Gardner, K.A.; Kuehnert, L.L.; Mayer, J.M. *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 2069.

[89] (a) Siiteri, P.K.; Thompson, E.A. *J. Steroid Biochem.* **1975**, *6*, 317; (b) Cole, P.A.; Robinson, C.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8130.
[90] Eine ausführliche Übersicht über die verschiedenen Methoden zur Funktionalisierung unaktivierter Positionen in Steroidmolekülen findet sich in: Reese, P.B. *Steroids* **2001**, *66*, 481.
[91] (a) Kalvoda, J.; Heusler, K. *Synthesis* **1971**, 501; (b) Heusler, K.; Kalvoda, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964,** *3*, 525.
[92] Hniličková, J.; Kohcut, L. *Collect. Czech. Chem. Commun*. **2000**, *65*, 380.
[93] Kirk, D. N.; Rajagopalan, M. S.; Varley, M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1983**, 2225.
[94] Eine Diskussion des Mechanismus´ der Dehydrierung steroidaler Substrate mittels DDQ findet sich in: Turner, A.B.; Ringold, H.J. *J. Chem. Soc. (C)* **1967**, 1720.
[95] (a) Knox, L.H. *US-Patent* **3257425** (Syntex Corp., 1966) ; (b) Knox, L.H. *US-Patent* **3257426** (Syntex Corp., 1966).
[96] Nicolaou, K.C.; Montagnon, T.; Baran, P.S. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1444.
[97] Sharpless, K.B.; Lauer, R.F.; Teranishi, A.Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6137.
[98] Rigby, J.H.; Senanayake, C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 440.
[99] Dess, D.B.; Martin, J.C. *J. Org. Chem.* **1983***, 48*, 4155.
[100] Carpio, H.; Cruz Bazán, A.; Terán Medina, M.G.; Edwards, J.A. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 4154.
[101] Ito, Y.; Hirao, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011.
[102] Nicolaou, K.C.; Gray, D.L.F.; Montagnon, T.; Harrison, S.T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 996.
[103] Mukaiyama, T.; Matsuo, J.; Kitagawa, H. *Chem. Lett.* **2000**, *11*, 1250.
[104] Mori, K.; Nakayama, T.; Sakuma, M. *Bioorg. Med. Chem*. **1996**, *4*, 401.
[105] Gamoh, K.; Hirayama, M.; Ikekawa, N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, *3*, 449.
[106] Bezüglich der Herstellung des Katalysators siehe: N. Kausch, Diplomarbeit, Universität zu Köln **2006**.
[107] Hirano, M.; Oose, M.; Morimoto, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 1046.
[108] Djerassi, C.; Rosenkranz, G.; Romo, J.; Pataki, J.; Kaufmann, St. *J. Am. Chem. Soc*. **1950**, *72*, 4540.
[109] Die Zugabe von Wasser bewirkt durch Hydrolyse des Periodinans eine erhebliche Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit und führt i.a. zu besseren Ausbeuten: Meyer, S.D.; Schreiber, S.L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549.
[110] Terasawa, T.; Okada, T. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 537.
[111] Halpern, O. *Chem. Ind.* **1963**, *39*, 116.
[112] Hadd, H.E. *Steroids* **1978**, *31*, 453.
[113] Kobayashi, T.; Maeda, M.; Komatsu, H.; Kojima, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 3082.
[114] Djerassi, C.; Kielczewski, M.A. *Steroids* **1963**, *2*, 125.

Erklärung

Ich versichere, daß ich die von mir vorgelegte Dissertation selbständig angefertigt, die benutzten Quellen und Hilfsmittel vollständig angegeben und die Stellen der Arbeit – einschließlich Tabellen, Karten und Abbildungen -, die anderen Werken im Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, in jedem Einzelfall als Entlehnung kenntlich gemacht habe; daß diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat; daß sie – abgesehen von den unten angegebenen Teilpublikationen – noch nicht veröffentlicht worden ist sowie, daß ich eine solche Veröffentlichung vor Abschluß des Promotionsverfahrens nicht vornehmen werde. Die Bestimmungen der Promotionsordnung sind mir bekannt. Die vorgelegte Dissertation ist von Prof. Dr. Hans-Günther Schmalz betreut worden.

.....
(Sherif El Sheikh)

Köln, Mai 2007

Teilpublikationen dieser Dissertation:

„Enantioselective Synthesis of Bicyclo[4.4.1]undecane-2,7-dione *via* Samarium(II)-mediated Fragmentation of a Cyclopropane Precursor“; S. El Sheikh, N. Kausch, J. Lex, J.-M. Neudörfl, H.-G. Schmalz, *Synlett* **10**, 1527 (2006).

Lebenslauf

Sherif El Sheikh

10. Mai 1977	Geburt in Essen
1988-1996	Annette-von-Droste-Hülshoff-Gymnasium, Gelsenkirchen
06/1996	Abitur
07/1996-08/1997	Zivildienst
10/1997	Aufnahme des Chemiestudiums an der Universität zu Köln
11/2000	Vordiplom
03/2003-09/2003	Diplomarbeit unter Anleitung von Prof. Dr. H.-G. Schmalz, Universität zu Köln: „Reaktionen von Aryl- und Vinylhalogeniden mit Lithiumorganylen in Gegenwart von Elektrophilen unter *In-Situ-Quench*-Bedingungen“
09/2003	Diplom in Chemie (Note: 1.0)
11/2003-07/2007	Doktorarbeit unter Anleitung von Prof. Dr. H.-G. Schmalz, Universität zu Köln