

Die hier beschriebenen Erhöhungen der Reaktionsgeschwindigkeit sind ähnlich groß wie die von Kelly<sup>[1d, e]</sup> mit Templaten für bimolekulare  $S_N2$ -Reaktionen bestimmten und bedeutend größer (um eine Zehnerpotenz) als die Erhöhungen bei Templateffekten mit selbstkomplementären Strukturen<sup>[2a, b]</sup>. Die reziproken Templateffekte von **5** und **6** bilden formal einen Replikationscyclus. Ob diese Cyclen generell effizienter als die minimalistischen selbstkomplementären Replikatorsysteme sind, ist Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Große Erhöhungen der Reaktionsgeschwindigkeit können übrigens auch bei Zwei-Komponenten-Komplexen erzielt werden<sup>[8]</sup>: Die Reaktion des Amins **3** mit dem aktivierten Ester **2** in Konzentrationen von 0.05 mM war 3500mal schneller als die Reaktion von **1** mit **2**. **1** reagierte mit **4** 500mal schneller als **3** mit **4**. In beiden Fällen sind die Produkte selbstkomplementär, aber wegen der Flexibilität der Spacer zwischen den reaktiven Funktionen als intramolekulare Komplexe in sich gefaltet<sup>[9]</sup>.

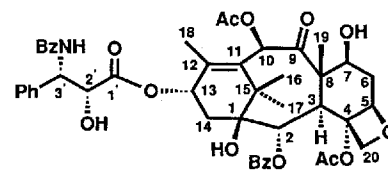
Eingegangen am 21. April 1994 [Z6866]

- [1] a) R. Hoss, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 389; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 375, zit. Lit.; b) S. Anderson, H. L. Anderson, J. K. M. Sanders, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 469, zit. Lit.; c) C. J. Walter, H. L. Anderson, J. K. M. Sanders, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 458; d) T. R. Kelly, C. Zhao, G. J. Bridger, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 374; e) T. R. Kelly, G. J. Bridger, C. Zhao, *ibid.* **1990**, *112*, 8024; f) C. O. Dietrich-Buchecker, J. P. Sauvage, J. M. Kern, *ibid.* **1984**, *106*, 3043; g) W. L. Mock, T. A. Irra, J. P. Wepsiec, M. Adhya, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5302; h) G. von Kiedrowski, B. Wlotzka, J. Helbing, M. Matzen, S. Jordan, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 456; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 423; i) A. Terfort, G. von Kiedrowski, *ibid.* **1992**, *104*, 626 bzw. **1992**, *31*, 654; j) J. T. Goodwin, D. G. Lyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9197; k) Für ein System mit vielen Reaktionsmöglichkeiten siehe T. Achilles, G. von Kiedrowski, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 115; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1198.
- [2] a) J. S. Nowick, Q. Feng, T. Tjivijua, P. Ballester, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8831; b) T.-K. Park, Q. Feng, J. Rebek, Jr., *ibid.* **1992**, *113*, 4529; c) R. Wyler, J. de Mendoza, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1820; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1699.
- [3] a) M. M. Conn, G. Deslongchamps, J. de Mendoza, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3448; b) R. J. Pieters, J. Rebek, Jr., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1993**, 330.
- [4] Die Geschwindigkeit wurde über die Freisetzung von *p*-Nitrophenolat photometrisch bei 330 nm bestimmt. Die Reaktionen wurden üblicherweise bis mindestens 30 % Umsatz verfolgt, und die Anfangsgeschwindigkeiten wurden aus den Meßwerten bis 10 % Umsatz ermittelt.
- [5] Die Produkte wurden wie folgt analysiert: Von zwei  $\text{CHCl}_3$ -Lösungen (20 mL), die jeweils 0.1 mM an **1**, 0.1 mM an **2** und 8 mM an  $\text{Et}_3\text{N}$  waren, enthielt eine zusätzlich **6** (0.1 mM). Die Anfangsgeschwindigkeit der Amidbildung war mit **6** achtmal größer als ohne **6**, wie photometrisch bestimmt wurde. Nach 72 h wurden das Lösungsmittel und  $\text{Et}_3\text{N}$  entfernt, die Rückstände in  $[\text{D}_6]$ Dimethylsulfoxid gelöst und  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopisch analysiert. In beiden Fällen war **5** das einzige Produkt.
- [6] Wegen der niedrigen Konzentrationen der Reagentien sind bei Bindungskonstanten von  $K_a = 10^4$ – $10^5 \text{ M}^{-1}$  nicht alle Rezeptormoleküle mit Gastmolekülen besetzt. Das Maximum liegt daher nicht bei einem Äquivalent an Template **6**.
- [7] Ein Gutachter merkte an, daß durch diese Kontrollversuche die Katalyse durch einfache Amide, wie sie von Menger et al. vorgeschlagen wurde (F. M. Menger, A. V. Eliseev, N. A. Khanjin, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3613), ausgeschlossen werden kann. Mengers Versuche ergaben, daß einfache Amide erst in hohen Konzentrationen (im allgemeinen 30 mM) (schwach) katalytisch wirksam sind, wohingegen Template Reaktionen des gleichen Systems schon bei Konzentrationen von 0.33 mM beschleunigen<sup>[2a]</sup>. Templateffekte hängen stark von der Größe der Assoziationskonstanten der beteiligten Verbindungen ab und treten – wie die vorliegenden Ergebnisse zeigen – bereits bei Konzentrationen auf, die um mehrere Zehnerpotenzen niedriger sind als die, die für die Katalyse durch einfache Amide erforderlich sind.
- [8] Verwandte Systeme: a) P. Tecilla, A. D. Hamilton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1232; b) M. W. Göbel, J. W. Bats, G. Dürner, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 217; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 207; b) J.-M. Lehn, C. Sirlin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 949; d) D. J. Cram, H. E. Katz, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 135; e) G. L. Trainor, R. Breslow, *ibid.* **1981**, *103*, 154.
- [9] M. M. Conn, Dissertation, Massachusetts Institute of Technology, **1994**. Wir danken Dr. Conn für die Konformationsanalyse dieser Produkte.

## Synthese von C-2-analogen Taxolen\*\*

Kyriacos Costa Nicolaou\*, E. A. Couladouros, P. G. Nantermet, J. Renaud, Rodney Kiplin Guy und Wolfgang Wrasidlo

Taxol **1**<sup>[1, 2]</sup> stößt derzeit wegen seiner außergewöhnlichen Chemie<sup>[3]</sup>, Biologie<sup>[3a, 4]</sup> und medizinischen Anwendungen<sup>[3, 4]</sup> auf sehr großes Interesse. Sowohl in akademischen als auch in industriellen Laboratorien wurde viel Zeit und Mühe aufgebracht, Taxol-Analoga<sup>[3, 5]</sup> zu entwerfen, herzustellen und bio-

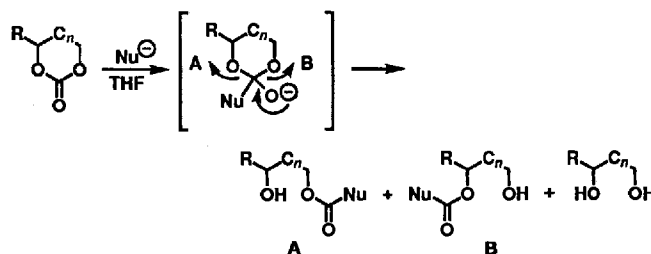


**1 Taxol**

logisch zu prüfen, die bessere pharmakologische Eigenschaften aufweisen als die Stammverbindung. Hier berichten wir über eine allgemeine Methode zur regioselektiven Funktionalisierung durch die nucleophile Ringöffnung cyclischer Carbonate und über die Anwendung dieser Reaktion bei der Synthese neuer, an C-2 funktionalisierter Taxoide, die bisher schwierig herzustellen waren<sup>[6]</sup>.

Ein entscheidender Schritt bei der Totalsynthese von Taxol **1**<sup>[2a]</sup> war die Ringöffnung eines fünfgliedrigen cyclischen Carbonats mit  $\text{PhLi}$ . Diese Reaktion gab ausgezeichnete Regio- und Chemo-selektivitäten und eine hohe Ausbeute. Die Addition von Nucleophilen an Carbonate zur Synthese von Estern wurde bisher nur selten genutzt<sup>[7]</sup>, und es gibt nur wenige Berichte über eine derartige regioselektive Reaktion an cyclischen Carbonaten<sup>[8]</sup>. Unsere Ziele bestanden darin, den Anwendungsbereich dieser Reaktion zu erweitern und ihre vielfältige Anwendbarkeit bei Taxolsynthesen zu zeigen.

In Schema 1 ist die allgemeine Strategie zur regioselektiven Funktionalisierung cyclischer Carbonate durch Ringöffnung



Schema 1.

[\*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, E. A. Couladouros, P. G. Nantermet, J. Renaud, R. K. Guy, W. Wrasidlo  
Department of Chemistry, The Scripps Research Institute  
10666 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)  
und  
Department of Chemistry, University of California  
San Diego, 9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)  
Telefax: Int. + 619/554-6738

[\*\*] Wir danken E. Bombardelli für das 10-Desacetylbaccatin III, K. B. Sharpless für eine Reihe von Diolen und I. Ojima für das  $\beta$ -Lactam **6**. Diese Arbeit wurde vom Scripps Research Institute, von den National Institutes of Health, vom Office of Naval Research (R. K. G.), vom kanadischen Natural Sciences and Engineering Research Council (J. R.), von der Landwirtschaftlichen Universität von Athen (E. A. C.) und von Rhône-Poulenc Rorer (P. G. N.) gefördert.

mit nucleophilen Reagentien dargestellt. Wir ließen einige cyclische Carbonate mit Nucleophilen reagieren (Tabelle 1). Diese Reaktionen waren sehr selektiv: Das Hauptprodukt war jeweils der Ester; als Nebenprodukt wurde in einigen Fällen das entsprechende Diol nachgewiesen. Es wurde in der Regel ausschließlich der weniger substituierte Ester **A** gebildet. Mit dem cyclischen Carbonat eines primär/sekundären Diols (Tabelle 1, Nr. 3) betrug die Regioselektivität 4:1 zugunsten von **A**.

Tabelle 1. Regioselektive Synthese von Estern durch Addition von Nucleophilen an cyclische Carbonate.

Nr.	Carbonat	Nucleophil	Zahl der Äquivalente	T [°C]	t [min]	Ausbeute [%] (A:B:Diol)
1a			1.5 1.25	-100 -78	25 30	70:0:26 78 [a]:0:15
1b			1.3	-78	30	98:0:0
1c			1.1	0	15	87:0:0
1d			1.5	-78, dann -45	60 30	100:0:0
2a			1.5	-78	30	85:0:12
2b			1.3	-78	30	94:0:3
3			1.5	-78	30	67:17:0
4			3.5	-78	30	93 [a]:0:0

[a] Bezogen auf 70–90% Umsatz.

Die Ringöffnung des Taxoids **2**, das durch Totalsynthese<sup>[2a]</sup> oder Semisynthese<sup>[9]</sup> erhältlich ist, gab die neuen Taxoide **3** (Tabelle 2). Das Nucleophil greift dabei bemerkenswert chemoselektiv die Carbonatgruppe und nicht eine der drei weiteren Carbonylgruppen in **2** an. Diese Gruppen werden wohl hauptsächlich sterisch gegen die reaktiven Nucleophile abgeschirmt. Mit den auf diesem Weg leicht erhältlichen Taxoiden **3** konnten wir den Zugang zu Taxolen mit unterschiedlichen funktionellen Gruppen an C-2, einer für die biologische Aktivität<sup>[3]</sup> wichtigen Position, eröffnen. Für die Untersuchung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen haben wir die Taxoide **7a–d** aus den Verbindungen **3a–d** synthetisiert.

Einige Verbindungen vom Typ **3** wurden bereits zu Taxoiden<sup>[2a]</sup> umgesetzt. Die Acetylierungen von **3a–d** (Schema 2) führten analog in hohen Ausbeuten zu den entsprechenden 10-Acetylverbindungen **4**. Die Enon-Carbonylgruppe in **4** wurde stereochemisch kontrolliert mit Natriumborhydrid in hervorragender Ausbeute unter Bildung der gewünschten 13- $\alpha$ -

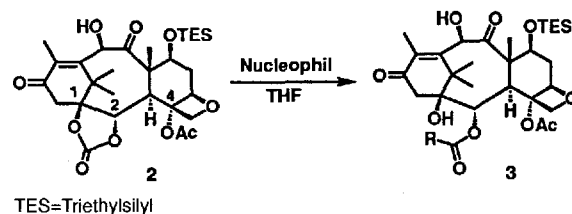
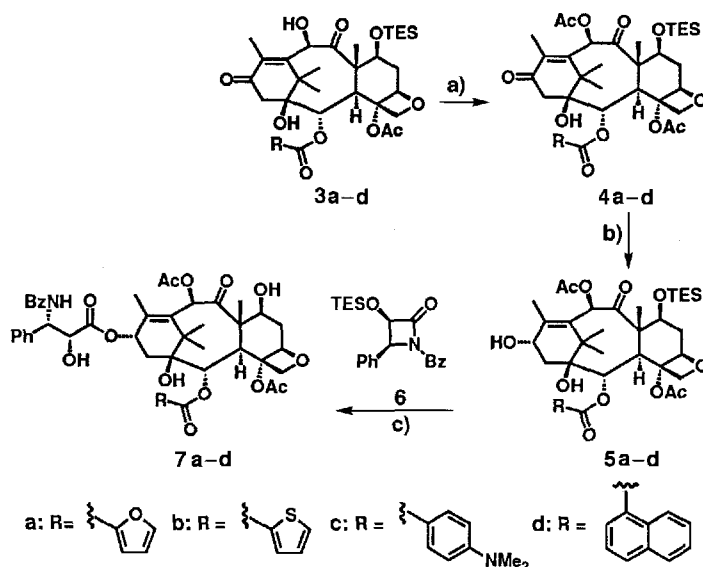


Tabelle 2. Nucleophile Ringöffnung cyclischer Carbonate zu C-2-analogen Taxolvorstufen **3**.

Nr.	Nucleophil RX	Zahl der Äquivalente	t [min]	T [°C]	Ausbeute [%]
1		1.1	30	-78	72 [a]
2		15	90	-78	74 [b]
3		20	90	-20	60 [b]
4		20	10	0	60 [a, c]
5		10	30	-78	85
6		15	10	-78	78
7		15	30	-78	96 [b]
8		15	10	-78	89
9		5	30	-78	42 [a]
10		15	30	-78	95 [d]
11		20	15	25	92
12		10	60	25	93 [d]

[a] Bei der Reaktion entstanden auch unterschiedliche Mengen an C-4-Hydroxy- und C1-C2-Dihydroxyverbindungen. [b] Bezogen auf 50–80% Umsatz. [c] Bezogen auf das desilylierte Acetylen nach der Aufarbeitung. [d] Nur 10–20% Umsatz.



Schema 2. Synthese der neuen Taxoide **7** [11]. a)  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1/4),  $\text{Et}_3\text{N}$  (5 Äquiv.), 4-Dimethylaminopyridin (kat.), 75–85%; b)  $\text{NaBH}_4$  (10 Äquiv.),  $\text{MeOH}$ , 0  $\rightarrow$  25 °C, 80–90%; c) 1.  $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$  (2.5 Äquiv.), THF, 0 °C; 2.  $\text{HF} \cdot \text{Py}$ , THF, 25 °C, 65–85%. – TES = Triethylsilyl.

Tabelle 3. Cytotoxizität der C-2-analogen Taxole 7 [a].

Zelltyp	Zelllinie	1	7a	7b	7c	7d
Menschliche T-Zellen-Leukämie	MOLT-4	$5.3 \times 10^{-10}$	$4.5 \times 10^{-8}$	$3.7 \times 10^{-9}$	$2.2 \times 10^{-6}$	$>1 \times 10^{-4}$
Mäuseleukämie	L1210	$1.1 \times 10^{-9}$	$4.7 \times 10^{-7}$	$1.8 \times 10^{-8}$	$1.6 \times 10^{-6}$	$2.9 \times 10^{-5}$
Melanom	SK-MEL 28	$2.8 \times 10^{-9}$	$8.4 \times 10^{-8}$	$1.2 \times 10^{-8}$	$1.2 \times 10^{-4}$	$>1 \times 10^{-4}$
Lungenadenocarcinom	UCLA-P3	$2.7 \times 10^{-9}$	$6.9 \times 10^{-8}$	$9.3 \times 10^{-9}$	$9.8 \times 10^{-6}$	$>1 \times 10^{-4}$
Menschliche promyelocytische Leukämie	HL-60	$1.8 \times 10^{-9}$	$2.5 \times 10^{-8}$	$1.2 \times 10^{-8}$	$1.3 \times 10^{-5}$	$>1 \times 10^{-4}$
Menschliches Prostataadenocarcinom	PC-3	$5.6 \times 10^{-9}$	$1.0 \times 10^{-7}$	$1.8 \times 10^{-8}$	$3.4 \times 10^{-5}$	$>1 \times 10^{-4}$
Menschliches Ovarcarcinom	OVCAR-3	$6.9 \times 10^{-9}$	$9.9 \times 10^{-9}$	$5.8 \times 10^{-9}$	$1.1 \times 10^{-5}$	$>1 \times 10^{-4}$
Menschliches Carcinom perirenal Zellen	786-O	$9.8 \times 10^{-9}$	$5.2 \times 10^{-6}$	$4.3 \times 10^{-7}$	$5.0 \times 10^{-5}$	$>1 \times 10^{-4}$

[a] Die Daten wurden im Konzentrationsbereich von  $1 \times 10^{-13}$  bis  $1 \times 10^{-4}$  M erhalten. Hierzu wurden die Dimethylsulfoxidlösungen der Verbindungen jeweils direkt mit Wasser 1:10 verdünnt.

Hydroxyverbindungen **5** reduziert. Durch Kupplung dieser Baccatin-III-Analoga **5** mit dem  $\beta$ -Lactam **6** nach der Vorschrift von Ojima et al.<sup>[10]</sup> wurde die Seitenkette angeknüpft. Entfernen der Schutzgruppe gab in hoher Ausbeute die neuen Taxoide **7** (Schema 2). Erste biologische Untersuchungen mit diesen Verbindungen ergaben, daß das Furan **7a** und das Thiophen **7b** ähnlich cytotoxisch sind wie Taxol; das *p*-Dimethylaminophenyl-Taxoid **7c** ist wesentlich weniger und das Naphthalin **7d** nicht cytotoxisch (Tabelle 3). Diese Befunde lassen darauf schließen, daß die C-2-Estergruppe für die Erkennung durch den Taxolrezeptor einigen Anforderungen genügen muß<sup>[6]</sup>.

Durch die nucleophile Ringöffnung cyclischer Carbonate werden erstmals C-2-analoga Taxole zugänglich und neue Möglichkeiten des Drug-Designs sowie der Entwicklung der Taxolchemie eröffnet. Weitere Untersuchungen über die Eigenschaften der Bindungsstelle des Taxolrezeptors werden derzeit durchgeführt.

Eingegangen am 21. März 1994 [Z 6783]

- [1] Isolierung: M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325–2327.
- [2] Synthese: a) K. C. Nicolaou, Z. Yang, J.-J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, E. J. Sorensen, *Nature* **1994**, *367*, 630–634; b) R. A. Holton, C. Somoza, H.-B. Kim, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597–1598; c) R. A. Holton, H.-B. Kim, C. Somoza, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *ibid.* **1994**, *116*, 1599–1600.
- [3] a) K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 38–69; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 15–44; b) D. G. I. Kingston, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1993**, *61*, 1–192; c) D. Guenard, F. Gueritte-Voegelein, P. Potier, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 160–166.
- [4] E. K. Rowinsky, N. Onetto, R. M. Canetta, S. G. Arbuck, *Semin. Oncol.* **1992**, *19*, 646–662.
- [5] a) S.-H. Chen, J.-M. Wei, V. Farina, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3205–3206; b) J. M. Rimoldi, D. G. I. Kingston, A. G. Chaudhary, G. Samaranyake, S. Grover, E. Hamel, *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1313–1330; c) A. G. Chaudhary, D. G. I. Kingston, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4921–4924; D. M. Vyas, H. Wong, A. R. Crosswell, A. M. Casazza, J. O. Knipe, S. W. Mamber, T. W. Doyle, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 1357–1360.
- [6] S.-H. Chen, V. Farina, J.-M. Wei, B. Long, C. Fairchild, S. W. Mamber, J. F. Kadow, D. Vyas, T. W. Doyle, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 479–482.
- [7] G. Satyanarayana, S. Sivaram, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 3273–3276.
- [8] P. A. Wender, H. Kogan, H. Y. Lee, J. D. Munger, R. S. Wilhelm, P. D. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8957–8958.
- [9] K. C. Nicolaou, P. G. Nantermet, H. Ueno, R. K. Guy, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 295–296.
- [10] I. Ojima, C. M. Sun, M. Zucco, Y. H. Park, O. Duclos, S. Kuduk, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4149–4152; I. Ojima, I. Habus, M. Zaho, M. Zucco, Y. H. Park, C. M. Sun, T. Brigaud, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6985–7012; R. A. Holton, EP-B 400971, **1990** [*Chem. Abstr.* **1990**, *114*, 164568q].
- [11] Ausgewählte physikalische Daten der Verbindungen **3b**, **4b**, **5b** und **7b**: – **3b**: amorpher Festkörper;  $R_f = 0.56$  (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan 1/1); IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3403, 2945, 2881, 1717, 1669, 1520, 1413, 1360, 1248, 1078 \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.84$  (dd,  $J = 1.0, 3.5 \text{ Hz}$ , 1H, Thiophen),

7.64 (dd,  $J = 1.0, 5.0 \text{ Hz}$ , 1H, Thiophen), 7.14 (dd,  $J = 3.5, 5.0 \text{ Hz}$ , 1H, Thiophen), 5.53 (d,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , 1H, 2-H), 5.29 (d,  $J = 2.5 \text{ Hz}$ , 1H, 10-H), 4.90 (br d,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 1H, 5-H), 4.44 (A von AB, d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 1H, 20-H), 4.35 (dd,  $J = 6.5, 10.5 \text{ Hz}$ , 1H, 7-H), 4.29 (d,  $J = 2.5 \text{ Hz}$ , 10-OH), 4.19 (B von AB, d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 1H, 20-H), 3.90 (d,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , 1H, 3-H), 2.89 (A' von A'B', d,  $J = 19.5 \text{ Hz}$ , 1H, 14-H), 2.62 (B' von A'B', d,  $J = 19.5 \text{ Hz}$ , 1H, 14-H), 2.43–2.49 (m, 1H, 6-H), 2.15 (s, 3H, OAc), 2.07 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.85–1.91 (m, 1H, 6-H), 1.73 (s, 1H, 1-OH), 1.54 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 1.21 (s, 3H, 16-CH<sub>3</sub>), 1.13 (s, 3H, 17-CH<sub>3</sub>), 0.91 (t,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 9H, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.49–0.56 (m, 6H, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); FAB-HRMS ( $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{O}_{10}\text{SSi}$  [ $M + H^+$ ]): ber.: 663.2659; gef.: 663.2655. – **4b**: amorpher Festkörper;  $R_f = 0.56$  (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan 1/1); IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3456, 2956, 1711, 1669, 1525, 1413, 1376, 1264, 1227, 1073 \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.84$  (dd,  $J = 1.5, 4.0 \text{ Hz}$ , 1H, Thiophen), 7.63 (dd,  $J = 1.5, 5.0 \text{ Hz}$ , 1H, Thiophen), 7.13 (dd,  $J = 4.0, 5.0 \text{ Hz}$ , 1H, Thiophen), 6.56 (s, 1H, 10-H), 5.58 (d,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , 1H, 2-H), 4.90 (br d,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 1H, 5-H), 4.44 (dd,  $J = 7.0, 10.5 \text{ Hz}$ , 1H, 7-H), 4.42 (A von AB, d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 1H, 20-H), 4.18 (B von AB, d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 1H, 20-H), 3.85 (d,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , 1H, 3-H), 2.91 (A' von A'B', d,  $J = 19.5 \text{ Hz}$ , 1H, 14-H), 2.64 (B' von A'B', dd,  $J = 1.0, 19.5 \text{ Hz}$ , 1H, 14-H), 2.48–2.55 (m, 1H, 6-H), 2.20 (s, 3H, OAc), 2.15 (s, 3H, OAc), 2.14 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.83–1.88 (m, 1H, 6-H), 1.65 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 1.23 (s, 3H, 16-CH<sub>3</sub>), 1.16 (s, 3H, 17-CH<sub>3</sub>), 0.88 (t,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 9H, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.53–0.59 (m, 6H, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); FAB-HRMS ( $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{O}_{11}\text{SSi}$  [ $M + \text{Cs}^+$ ]): ber.: 837.1741; gef.: 837.1736. – **5b**: amorpher Festkörper;  $R_f = 0.34$  (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan 3/1); IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3478, 2945, 2892, 1717, 1519, 1365, 1238, 1083 \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.85$  (dd,  $J = 1.5, 3.5 \text{ Hz}$ , 1H, Thiophen), 7.61 (dd,  $J = 1.5, 5.0 \text{ Hz}$ , 1H, Thiophen), 7.12 (dd,  $J = 3.5, 5.0 \text{ Hz}$ , 1H, Thiophen), 6.43 (s, 1H, 10-H), 5.51 (d,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 1H, 2-H), 4.94 (br d,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 1H, 5-H), 4.78–4.83 (m, 1H, 13-H), 4.45 (dd,  $J = 7.5, 10.5 \text{ Hz}$ , 1H, 7-H), 4.41 (A von AB, d,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 1H, 20-H), 4.19 (B von AB, d,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 1H, 20-H), 3.82 (d,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 1H, 3-H), 2.48–2.54 (m, 1H, 6-H), 2.24 (s, 3H, OAc), 2.21–2.26 (m, 2H, 14-CH<sub>2</sub>), 2.16 (d,  $J = 1.0 \text{ Hz}$ , 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 2.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.00 (d,  $J = 5.0 \text{ Hz}$ , 1H, OH), 1.85–1.89 (m, 1H, 6-H), 1.66 (s, 1H, 19-CH<sub>3</sub>), 1.58 (s, 1H, 1-OH), 1.15 (s, 3H, 16-CH<sub>3</sub>), 1.02 (s, 3H, 17-CH<sub>3</sub>), 0.90 (t,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 9H, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.55–0.59 (m, 6H, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); FAB-HRMS ( $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{O}_{11}\text{SSi}$  [ $M + \text{Cs}^+$ ]): ber.: 839.1897; gef.: 839.1893. – **7b**: amorpher Festkörper;  $R_f = 0.44$  (Kieselgel, Ethylacetat/Hexan 3/1); IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3417, 2929, 1715, 1649, 1521, 1460, 1417, 1368, 1247, 1076 \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.90$  (dd,  $J = 1.0, 4.0 \text{ Hz}$ , 1H, Thiophen), 7.73 (d,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 2H, NBz), 7.63 (dd,  $J = 1.0, 5.0 \text{ Hz}$ , 1H, Thiophen), 7.32–7.51 (m, 8H, Ar), 7.14 (dd,  $J = 4.0, 5.0 \text{ Hz}$ , 1H, Thiophen), 6.96 (d,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ , 1H, NH), 6.24 (s, 1H, 10-H), 6.19 (br t,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ , 13-H), 5.75 (dd,  $J = 2.5 \text{ Hz}$ , 9.0 Hz, 1H, 3-H), 5.55 (d,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 1H, 2-H), 4.94 (br d,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 1H, 5-H), 4.76 (dd,  $J = 2.5, 5.0 \text{ Hz}$ , 1H, 2'-H), 4.41 (A von AB, d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 1H, 20-H), 4.32–4.40 (m, 1H, 7-H), 4.24 (B von AB, d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 1H, 20-H), 3.73 (d,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 1H, 3-H), 3.52 (d,  $J = 5.0 \text{ Hz}$ , 1H, 2'-OH), 2.50–2.56 (m, 1H, 6-H), 2.44 (d,  $J = 4.0 \text{ Hz}$ , 1H, 7-OH), 2.35 (s, 3H, OAc), 2.29 (d,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ , 2H, 14-CH<sub>2</sub>), 2.22 (s, 3H, OAc), 1.84–1.90 (m, 1H, 6-H), 1.76 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.66 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 1.23 (s, 3H, 16-CH<sub>3</sub>), 1.10 (s, 3H, 17-CH<sub>3</sub>); FAB-HRMS ( $\text{C}_{45}\text{H}_{48}\text{NO}_{14}\text{S}$  [ $M + \text{Cs}^+$ ]): ber.: 992.1928; gef.: 992.1952. (Der experimentelle Fehler (0.0024) liegt innerhalb der akzeptierten Grenzen.)