

Identifizierung und Synthese von Signalstoffen aus Insekten

DISSERTATION

Zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften
des Fachbereichs Chemie
der Universität Hamburg

vorgelegt von

Jochen Titze

aus Hamburg

Hamburg 2007

1. Gutachter: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. W. Francke

2. Gutachter: Prof. Dr. H. Hühnerfuß

Tag der mündlichen Prüfung: 08.06.2007

Die vorliegende Arbeit wurde von August 2000 bis April 2005 im Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg durchgeführt.

Meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Dr. h.c. mult. Wittko Francke, danke ich herzlich für die Überlassung des interessanten Themas, die wertvollen Diskussionen und Anregungen sowie die immer sehr angenehme Atmosphäre in seinem Arbeitskreis.

Ich danke meinen Kooperationspartnern, allen voran Professor Dr. Steven J. Seybold für die Bereitstellung der Naturproben und die Durchführung der Biotests.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. Stephan Franke für seine unermüdliche und detaillierte Einweisung in die theoretischen und praktischen Geheimnisse der Massenspektrometrie und Strukturaufklärung bedanken.

Ebenso danke ich Herrn Dr. Volker Sinnwell für seine geduldige Hilfestellung bei allen schwierigen Problemen der NMR-Spektroskopie.

Allen ehemaligen und aktuellen Mitgliedern des Arbeitskreises danke ich für das angenehme Klima und die schöne Zeit während und außerhalb der Arbeitszeit.

Neben vielen anderen möchte ich mich besonders bei Dr. Ernst Plass, Dr. Aurelia Reckziegel und Dr. Lutz Lehmann bedanken, die besonders am Anfang dieser Arbeit bei allen Synthesproblemen immer außerordentlich hilfsbereit waren.

Des Weiteren möchte ich mich bei Dr. Karsten Fehler und Gunnar Weibchen für die gemeinsamen, teilweise sehr lustigen Stunden bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Jenny Haftmann für ihre Freundschaft und die sehr angenehme und schöne gemeinsame Zeit, ohne die vieles viel schwerer gewesen wäre.

All meinen Freunden danke ich für ihr Verständnis und ihre Unterstützung und dafür dass sie immer für die nötige Abwechslung gesorgt haben.

Zu guter letzt gilt mein besonderer Dank meiner Familie, dafür, dass sie mir das Studium ermöglicht hat, mich während der ganzen Zeit immer unterstützt und nie an mir gezweifelt hat.

Abkürzungsverzeichnis

$[\alpha]_D$	spezifischer Drehwert
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acetyl / Acetat
Aq.	wässrig
Ac ₂ O	Acetanhydrid
br. s	breites Singulett
Bu	Butyl / Butanoat
bzw.	beziehungsweise
But ₂ O	Buttersäureanhydrid
Butyr	Butyryl / Butyrat
C	Celsius
c	Konzentration
ca.	circa
CI	Chemische Ionisation
CI-MS	Chemische Ionisation-Massenspektrometrie
CoA	Coenzym A
COSY	correlation spectroscopy
δ	chemische Verschiebung
Δ	Hitze
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DEPT	distortionless enhancement by polarisation transfer
DHP	2,3-Dihydropyran
DMAP	<i>N,N</i> -4-Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid

DMSO	Dimethylsulfoxid
EAD	Elektroantennographische Detektion
<i>E</i>	Entgegen
<i>ee</i>	enantiomeric excess / Enantiomerenüberschuss
EE	Ethylacetat
eq	Äquivalent(e)
Et	Ethyl
et al.	(lat.) und weitere
etc.	(lat.) et cetera
eV	Elektronenvolt
EI	Elektronenstoßionisation
EI-MS	Elektronenstoßionisation-Massenspektrometrie
FE	female equivalents
FFAP	free fatty acid phase
FID	Flammenionisationsdetektor
fl.	flüssig
°	Grad
g	Gramm
GC	Gaschromatographie
GC-MS	Gaschromatographie-Massenspektrometrie
GC-EAD	Gaschromatographie-Elektroantennographie
ges.	gesättigt
H	Hauptkomponente
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HR	High Resolution
HR-MS	High Resolution-Mass Spektrometry
HR-SIM	High Resolution-Selected Ion Monitoring
Hz	Hertz

IRMS	Isotope Ratio Mass Spectrometrie
J	Kopplungskonstante
K	Kontamination / Kontaminante
Kat.	Katalysator
Lsg.	Lösung
m	Multiplett
M ⁺	Molekülion
M	Molar (c = 1 mol/L)
Me	Methyl
mg	Milligramm
mL	Milliliter
μL	Mikroliter
mmol	Millimol
MS	Massenspektrometrie
m/z	Masse / Ladungs-Verhältnis
N	Nebenkomponente
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NMR	Kernresonanzspektroskopie
NOE	Nuclear Overhauser Effect
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
Pr	Propyl / Propanoat
PTSA	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure / 4-Toluolsulfonsäure
Pyr.	Pyridin
q	Quartett
quin	Quintett

R	Rest
Rt	Retentionszeit
RT	Raumtemperatur
<i>rac</i>	racemisch
s	Singulett
s.	siehe
S	Spurenkomponente
Sdp.	Siedepunkt
sext.	Sextett
sp. / spp.	Spezies (Einzahl / Mehrzahl)
SV	Strukturvorschlag
t	Triplett
TBDM	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
tert.	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyranyl
TIC	Totalionenchromatogramm
Ts	<i>p</i> -Toluolsulfonyl
u.a.	unter anderen / anderem
Z	Zusammen
z. B.	zum Beispiel

FFAP, DB und OV sind Handelsnamen von Kapillarsäulen für die GC

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	3
2	THEMENSTELLUNG	9
3	BORKENKÄFER	11
3.1	Einleitung	11
3.1.1	Borkenkäferpheromone	12
3.1.2	Terpenbiosynthese	15
3.1.3	Biosynthese von Borkenkäfer-Pheromonen nicht-terpenoider Struktur	18
3.2	Untersuchungen zur Biosynthese von Pheromonen bei Borkenkäfern der Gattung <i>Ips</i>	19
3.2.1	Biosynthese von Pheromonen bei Borkenkäfern der Gattung <i>Ips</i>	19
3.2.2	Synthese von isotopenmarkiertem Geraniol und 5-Hydroxygeraniol	22
3.2.3	Untersuchungen zur Biosynthese von Monoterpenen und oxidierten Derivaten bei Borkenkäfern der Gattung <i>Ips</i> mittels Isotopenverhältnis-Massenspektrometrie	26
3.2.3.1	Isotopenverhältnis-Massenspektrometrie (IRMS)	27
3.2.3.2	Ergebnisse der IRMS-Messungen von Extrakten von <i>I. pini</i> , <i>I. confusus</i> und <i>I. paraconfusus</i>	29
3.3	Untersuchungen flüchtiger Inhaltsstoffe aus Borkenkäfern	36
3.3.1	<i>Pseudopityophthorus minutissimus</i>	36
3.3.1.1	Untersuchung von Extrakten von <i>P. minutissimus</i>	36
3.3.1.2	Darstellung von 4,8-Dimethyl-1,3,7-nonatrien	43
3.3.1.3	Darstellung von 7-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan (Conophthorin)	45
3.3.1.4	Darstellung von Vittatol	48
3.3.2	Der Lärchenbastkäfer – <i>Dendroctonus simplex</i>	54
3.3.2.1	Untersuchung der flüchtigen Inhaltsstoffe	55
3.3.2.2	Enantioselektive Synthese von Seudenol	65
3.3.3	<i>Ips confusus</i>	68
3.3.3.1	Flüchtige Inhaltsstoffe aus <i>I. confusus</i>	68
3.3.4	<i>Ips perturbatus</i>	75
3.3.4.1	Flüchtige Inhaltsstoffe aus <i>I. perturbatus</i>	75
3.3.5	<i>Ips grandicollis</i>	85
3.3.5.1	Flüchtige Inhaltsstoffe aus <i>I. grandicollis</i>	85
3.4	Identifizierung und Synthese von 3-Hydroxyfrontalin aus <i>Dendroctonus jeffreyi</i>	89
3.4.1	Der Kiefernborckenkäfer – <i>Dendroctonus jeffreyi</i>	89
3.4.2	Aufklärung der absoluten Konfiguration von 3-Hydroxyfrontalin aus <i>D. jeffreyi</i>	90

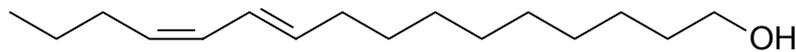
4	SYNTHESE EINES MÖGLICHEN PHEROMONS DES GESTREIFTEN GURKENKÄFERS, <i>ACALYMMA VITTATUM</i>	105
4.1	Einleitung	105
4.2	Der gestreifte Gurkenkäfer <i>Acalymma vittatum</i>	106
4.3	Darstellung von Vittatalacton	110
4.3.1	Synthese von 2,4,6,8-Tetramethylnonanal	111
4.3.2	Darstellung der Zielverbindung durch stereoselektive Aldolreaktion	118
4.3.3	Vergleich von Synthese- und Naturprodukt	128
5	UNTERSUCHUNG VON EXTRAKTEN DER HARLEKINSCHRECKE <i>ZONOCERUS VARIEGATUS</i>	131
5.1	Einleitung	131
5.2	Untersuchung von Extrakten von <i>Z. variegatus</i>	133
6	ZUSAMMENFASSUNG	147
7	SUMMARY	152
8	EXPERIMENTELLER TEIL	157
8.1	Allgemeines	157
8.2	Synthesen	159
9	SICHERHEITSHINWEISE	234
10	LITERATUR	248

1 Einleitung

Die Kommunikation von Lebewesen mit ihrer Umwelt erfolgt auf verschiedenen Wegen: es werden akustische, visuelle, taktile und olfaktorische Kanäle genutzt.

Chemische Signalstoffe sind zur Übermittlung von Informationen weit verbreitet. Besonders bei Insekten spielt diese „chemische Kommunikation“ eine zentrale Rolle. Das Fachgebiet, welches sich mit der Kommunikation zwischen Lebewesen mittels chemischer Botenstoffe beschäftigt, wird Chemische Ökologie genannt.

Erstmals gelang Butenandt *et al.* 1959 die Identifizierung von (10*E*,12*Z*)-Hexadecadienol **1** als Sexuallockstoff des Seidenspinners *Bombyx mori*¹. In Anlehnung an den Gattungsnamen wurde die Verbindung „Bombykol“ genannt.



1

Abbildung 1: Bombykol, Sexualpheromon von *Bombyx mori*

Seither konnten, auch aufgrund der ständigen Weiterentwicklung analytischer Methoden, Daten über die Struktur der von Insekten zur chemischen Kommunikation genutzten Substanzen von mehr als 1.500 Arten erhalten werden.

Chemische Botenstoffe werden auch Semiochemikalien genannt; ihre Unterteilung erfolgt abhängig vom Zielorganismus und ihrer Wirkung. Interspezifisch wirkende Botenstoffe werden als Allelochemikalien bezeichnet. Für den Sender vorteilhafte Signale werden Allomone genannt. Als Beispiele können hier Abwehrstoffe angeführt werden. Profitiert der Empfänger von diesem Signal, spricht man von Kairomonen. Beispiele hierfür sind Substanzen, die es einem Räuber oder Fraßfeind ermöglichen, ihre Wirte oder Opfer zu finden. Verschafft das Signal sowohl dem Sender als auch dem Empfänger Vorteile, handelt es sich um Synomone². Verbindungen mit denen z.B. Blüten Insekten anlocken, durch die sie bestäubt werden, fallen in diese Klasse.

Chemische Kommunikation innerhalb einer Art erfolgt durch Pheromone, die wiederum in zwei Klassen aufgeteilt werden. Primer lösen irreversible physiologische Veränderungen aus;

ein Beispiel für eine solche Wirkung ist das von der Honigbienenkönigin abgegebene Pheromon welches die Ovarienbildung bei den Arbeiterinnen unterbindet³. Releaser hingegen bewirken reversible Verhaltensänderungen⁴. Beispiele hierfür sind Sexualpheromone von Schmetterlingen oder die Aggregationspheromone von Borkenkäfern.

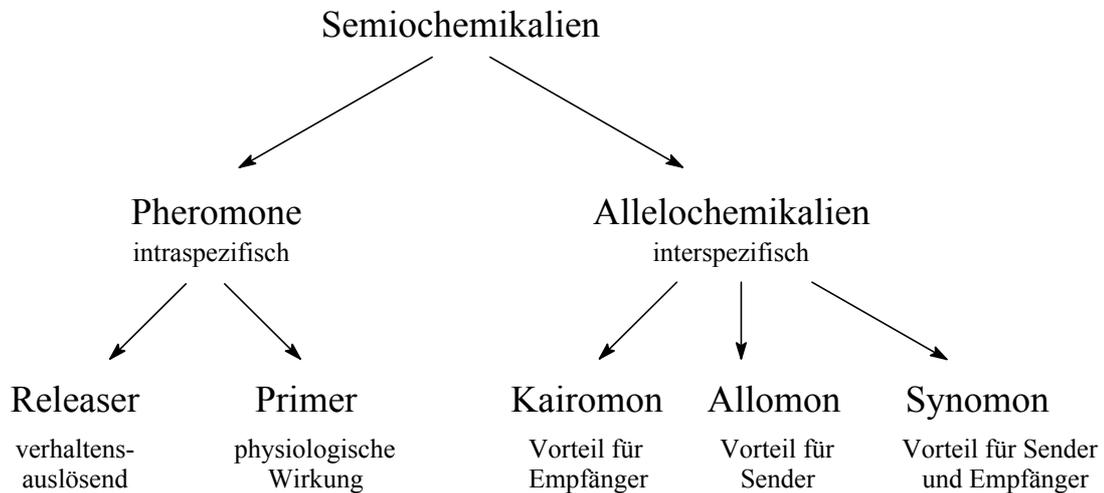


Abbildung 2: Einteilung chemischer Botenstoffe²

Die Signalwirkungen können auf Einzelsubstanzen oder auf Substanzgemischen (so genannten Buketts) beruhen. Diese Gemische besitzen in der Regel qualitativ und quantitativ relativ scharf definierte Zusammensetzungen und sind häufig erheblich wirksamer als die Summe der Einzelkomponenten. Man spricht hier von synergistischen Effekten.

Die Stereochemie biologisch aktiver Verbindungen kann eine große Rolle spielen. Bei ungesättigten Verbindungen ist oft nur eines der möglichen Isomere aktiv. Im Fall von chiralen Verbindungen findet man häufig nur bei einem Enantiomer biologische Aktivität oder ein bestimmtes Enantiomerenverhältnis hat sich als besonders wirksam erwiesen. Mitunter registrieren die Tiere auch das Enantiomer oder Diastereomer ihres arteigenen Signals und werden von diesem abgeschreckt. In den bisher bekannten Fällen hat sich gezeigt, dass gerade diese, jeweils abschreckend wirkenden Stereoisomere, Pheromone nahe verwandter Arten sind und der beschriebene Effekt somit der Artendifferenzierung dient. An dieser Stelle werden interessante biogenetische Zusammenhänge deutlich, die wichtige Hintergründe in der Evolution chemischer Signale berühren.

Die Strukturen der in der chemischen Kommunikation von Insekten aktiven Verbindungen sind außerordentlich vielfältig. Sie reichen von einfachen, nicht funktionalisierten Kohlenwasserstoffen bis zu komplexeren Verbindungen mit mehreren funktionellen Gruppen. Die Strukturen spielen eine entscheidende Rolle in der Funktion der Komponenten. So müssen Botenstoffe eine ausreichende Flüchtigkeit besitzen, um über weitere Strecken wirken zu können. Spurenpheromone, die zur Markierung eingesetzt werden, sollen im Gegensatz dazu nicht flüchtig sein, um eine ausreichend lange Wirksamkeit zu besitzen. Alle Botenstoffe sollten aber, wenn sie ihre Funktion erfüllt haben, aus dem System auch wieder verschwinden, d.h. viele der biologisch aktiven Verbindungen sind thermodynamisch nicht besonders stabil.

Eine weitere Einschränkung ist durch die Möglichkeit ihrer Biosynthese vorgegeben. Auch wenn die Biosynthese in vielen Fällen noch nicht aufgeklärt ist, lässt sich doch aufgrund der bekannten Strukturen vermuten, dass sich die Herkunft der meisten Verbindungen in den klassischen Stoffwechsel einfügt und auf die Grundbausteine Acetat und Propanoat aus dem Fettstoffwechsel oder auf Aminosäurebausteine zurückgreift.

Bombykol **1** ist ein klassisches , aus 8 Acetateinheiten aufgebautes, so genanntes Acetogenin. Die Kette ist unverzweigt, weist 16 Kohlenstoffe auf und enthält an einem Ende eine funktionelle Gruppe.

Decarboxylierung eines Carboxyl-Precursors ergibt ungerade Kohlenstoff-Zahlen; Funktionalisierung entlang der Kette (Dehydrierung, Oxygenierung, Ringschluss etc.) führt zu einer außerordentlichen Vielfalt von Substanzen, deren Strukturen letztlich alle auf dem gleichen Biogeneseprinzip beruhen.

Methyl-verzweigte Ketten werden erhalten, wenn während der Biosynthese wenigstens eine der Acetateinheiten durch einen Propionat-Baustein ersetzt wird. Seltener wird anstelle einer Propionat-Einheit eine Butanoat-Einheit eingebaut. Dies führt zu Ethyl-Verzweigungen in der Kette. Auch C-Methylierungen durch Methionin wurde bei Untersuchungen zur Biogenese verzweigter Signalstoffe nachgewiesen.

Iso- oder *Anteiso-*Verzweigungen werden erreicht, wenn als Startmolekül keine Acetateinheit, sondern z.B. eine Isopreneinheit oder eine Homo-Isopreneinheit eingesetzt werden, bzw. Valin / Leucin oder Isoleucin als Starter fungieren.

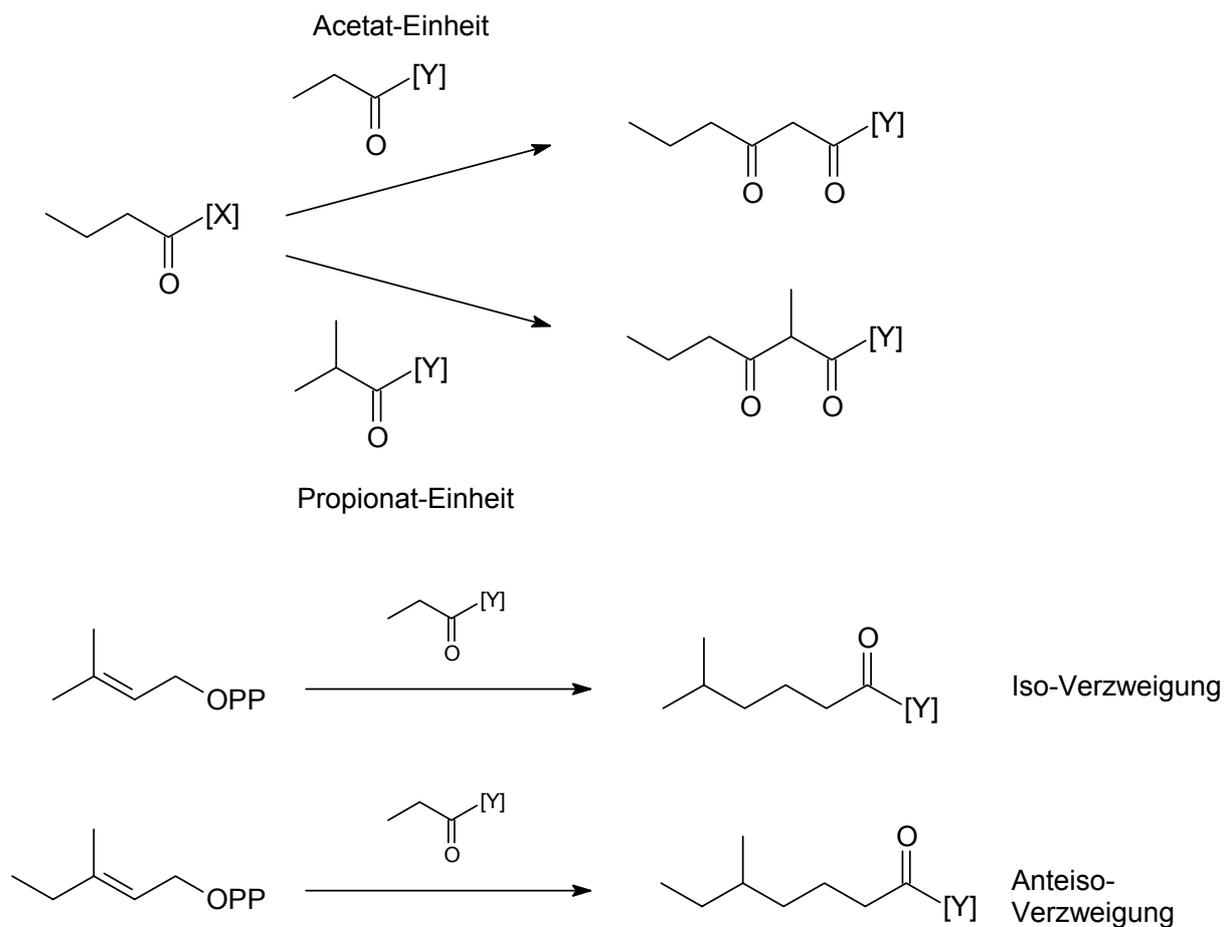


Abbildung 3: Biosynthese verzweigter Strukturen

Beispiele für Pheromone mit einem solchen verzweigten Kohlenstoffgerüst zeigt Abbildung 4. Unter den Aggregationspheromonen verschiedener *Carpophilus*-Spezies (Coleoptera: Nitidulidae) finden sich sowohl methyl- als auch ethylverzweigte Verbindungen. So findet man in *C. hemipterus* das regelmäßig methylverzweigte **2**⁵, während in *C. davidsoni* das methyl- und ethylverzweigte **3** identifiziert wurden⁶.

Auch verzweigte, cyclische Pheromone kommen bei verschiedenen Insekten vor. Beispiele sind z.B. das Spurenpheromon **4** der Ameise *Camponotus herculeanus*⁷ oder **5**, eine Hauptkomponente aus *Xylocopa hirsutissima*⁸.

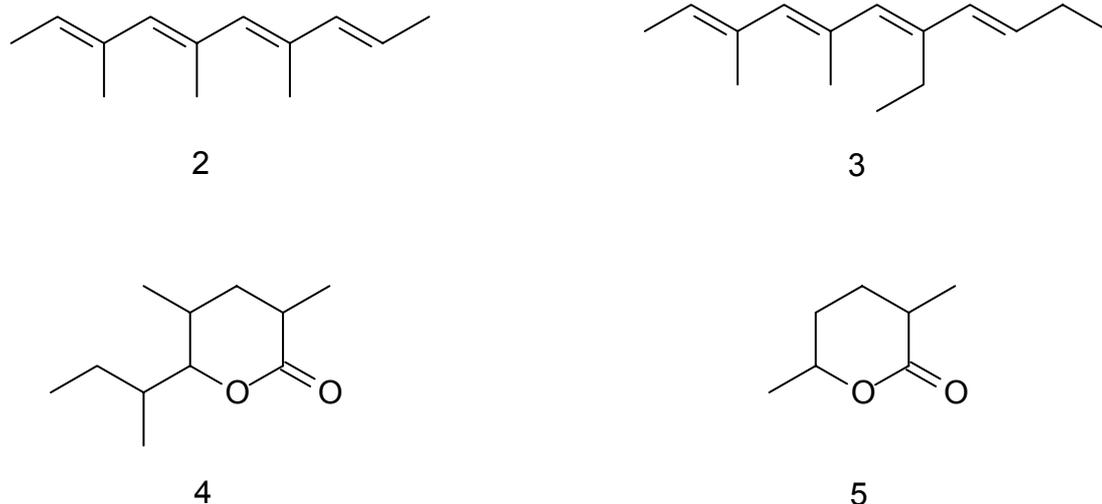


Abbildung 4: Verzweigte, nicht-terpenoide Pheromone

Terpene und terpenoide Strukturen treten außer bei Borkenkäfern (siehe 3.1.1, besonders für Monoterpene) auch bei vielen anderen Insekten auf. Beispiele für Homoterpene und ihre Derivate sind z.B. 3'-Methyl-2-butenyl 3-Methyl-2-butanoat **6**, welches in den Giftdrüsen der europäischen Hornisse *Vespa crabo* identifiziert wurde⁹. 3-Methyl-1-butylacetat **7** ist das wirksamste Alarmpheromon von Honigbienen¹⁰. Auch höher oxidierte Verbindungen wie 3-Hydroxy-3-methylbutan-2-on **8** wurden z.B. bei Ambrosia Käfern wie *Trypodendron lineatum*¹¹ und Wespen wie *Rhyssa persuasoria*¹² gefunden.

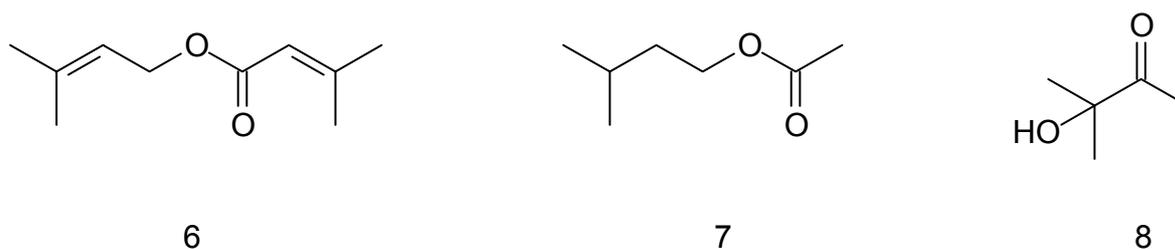
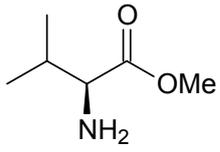
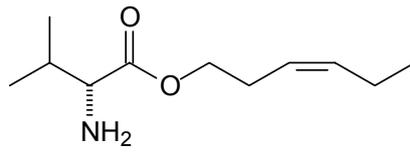


Abbildung 5: Homoterpene Strukturen bei Insekten

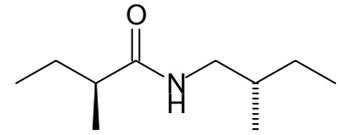
Auch von Aminosäuren abgeleitete Strukturen wurden bei Insekten als Pheromone identifiziert. Der von Valin abgeleitete Methylester **9** wurde bei *Phyllophaga anxia* gefunden¹³, ebenfalls ein Valin-Derivat ist das von *Pristhesancus plagipennis* produzierte (2*R*,3'*Z*)-3-Hexenyl 2-Hydroxy-3-methylbutanoat **10**¹⁴. Das Amid **11**, gefunden in *Migdolus fryanus* ist von L-Isoleucin abgeleitet¹⁵.



9



10



11

Abbildung 6: Von Aminosäuren abgeleitete Pheromone

2 Themenstellung

Einen Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit bildet die gaschromatographisch-massenspektrometrische Untersuchung von Extrakten verschiedener nordamerikanischer Borkenkäfer. Dabei wurden flüchtige Inhaltsstoffe von drei Arten der Gattung *Ips*, *I. confusus*, *I. perturbatus* und *I. grandicollis* untersucht.

Des Weiteren sollte der Lärchen-Borkenkäfer *Dendroctonus simplex* untersucht werden. Über diese Art war bislang nur wenig bekannt. Für weitergehende Untersuchungen und Biotests sollte Seudenol, ein bekannter Inhaltsstoff aus *D. simplex*, stereoselektiv synthetisiert werden. In Extrakten von *Dendroctonus jeffreyi* war mit 3-Hydroxyfrontalin das erste aus der Natur bekannte hydroxylierte Frontalin-Derivat identifiziert worden. Mittels stereoselektiver Synthese aller vier möglicher Isomere sollte die Aufklärung der absoluten Konfiguration dieser Komponente in Extrakten von *D. jeffreyi* vorgenommen werden.

Flüchtige Inhaltsstoffe des bislang nicht untersuchten Borkenkäfers *Pseudopityophthorus minutissimus* sollten mit dem Ziel untersucht werden, mögliche Pheromon-Komponenten zu identifizieren und gegebenenfalls zu synthetisieren.

Weiterhin sollten Untersuchungen zur Biosynthese von als Pheromone bei Borkenkäfern der Gattung *Ips* bekannten Monoterpenen und ihren oxygenierten Derivaten durchgeführt werden. Hierzu sollten zum einen die möglichen Vorstufen Geraniol und 5-Hydroxygeraniol isotopenmarkiert synthetisiert werden, um diese für Fütterungsversuche zur Verfügung zu stellen.

Zum anderen sollte mittels Isotopenverhältnis-Massenspektrometrie (IRMS) Extrakte von verschiedenen Borkenkäfern der Gattung *Ips* untersucht werden, um Aufschluss über mögliche Biosynthesewege zu erhalten.

In Extrakten des gestreiften Gurkenkäfers *Acalymma vittatum* war mittels NMR- und Derivatisierungsexperimenten ein β -Lacton mit einer mehrfach methylverzweigten Seitenkette identifiziert worden. Um die Strukturzuordnung dieser Verbindung abzusichern und Material für einen Biotest zu erhalten, sollte das Lacton im Rahmen dieser Arbeit stereoselektiv synthetisiert werden.

Die flüchtigen Inhaltsstoffe der Harlekenschrecke *Zonocerus variegatus* sollten untersucht werden. Zur Absicherung der postulierten Strukturen sollten die entsprechenden Komponenten synthetisiert werden.

3 Borkenkäfer

3.1 Einleitung

Borkenkäfer gehören zur Familie Scolytidae. Weltweit gibt es etwa 4.600 Arten, davon ungefähr 230 in Europa

Borkenkäfer legen in einem befallenen Baum großflächige Brut- und Eiablagegänge an und zerstören so das Versorgungssystem der Bäume. Dies führt in den meisten Fällen zum Absterben der Bäume.

Da Borkenkäfer bedeutende Forstschädlinge sind und großen wirtschaftlichen Schaden anrichten, wurde bereits früh nach einer Möglichkeit gesucht diese Käfer zu bekämpfen.

Bereits im 18. Jahrhundert fiel auf, dass sich schwärmende Käfer auf der Suche zu neuen Nistplätzen von gefällten und entasteten Fichtenstämmen anlocken lassen. Dieses so genannte "Fangbaumverfahren" wurde schnell zur Standardmethode der Borkenkäferbekämpfung. Man ging anfangs davon aus, dass die Borkenkäfer von sekundären Pflanzeninhaltsstoffen wie Rindenduftstoffen angelockt werden. Später zeigten amerikanische Untersuchungen, dass es sich nicht ausschließlich um Inhaltstoffe des Baumes, sondern auch um käferbürtige Signale, also Pheromone handelte¹⁶. Inzwischen ist es gelungen, das Fangbaumverfahren für einige Arten durch Pheromonfallen zu ersetzen. Für viele andere Arten sind die Pheromone nicht oder nicht vollständig bekannt. Hier sind im Sinne eines effektiven Waldschutzes weitere Arbeiten zur Aufklärung dieser Pheromone nötig, damit auch für bislang nicht vollständig erforschte Arten Pheromonfallen möglich werden.

Die chemischen Signalsysteme der Borkenkäfer gehen über eine rein geschlechtsorientierte Kommunikation, wie sie z.B. bei der "Weibchen-lockt-Männchen"-Relation der Sexualpheromone der Schmetterlinge besteht, weit hinaus¹⁶.

Man unterscheidet monogame und polygame Borkenkäferarten. Im Falle einer monogamen Art erfolgt die Wahl des Brutbaums in der Regel durch das Weibchen. Bei polygamen Arten obliegt diese Aufgabe meist dem Männchen.

Geeignetes Brutmaterial wird an einem wirtsspezifischen Duftstoff-Bukett erkannt; Details dieses Phänomens sind bisher jedoch unerforscht. Der Borkenkäfer dringt in die Rinde ein und gibt ein Aggregationspheromon ab. Hierbei kann es sich um einen einzelnen Stoff oder um ein Gemisch aus mehreren Verbindungen handeln. Es kommt zu einer Anlockung beider Geschlechter. Der Geschlechtspartner kann seinerseits einen Ablenkstoff abgeben, um so einer Überbesiedlung des Baumes entgegenzuwirken. Als Folge davon werden Nachbarbäume befallen, so dass es zu einer raschen und großflächigen Ausbreitung des Befalls kommen kann.

Der hier beschriebene Ablauf gilt nicht für alle Borkenkäferarten. Einige Arten besitzen z.B. keine aggregationssteuernden Pheromone. Sie nutzen statt dessen Signale ihrer Konkurrenten (also Kairomone), um ihre Massenaggregation zu steuern¹⁶.

3.1.1 Borkenkäferpheromone

Die bei Borkenkäfern identifizierten Pheromone umfassen ein weites Spektrum von Strukturen: Isoprenoide, Fettsäurederivate, Aminosäurederivate sowie verschiedene Komponenten unbekanntem Ursprungs.

Dominiert werden die Pheromone bei Borkenkäfern von Hemi- und Monoterpenen sowie bicyclischen Acetalen¹⁷.

Hemiterpene, die aus Borkenkäfern identifiziert werden konnten, sind beispielsweise 2-Methyl-3-buten-2-ol **12** aus *Ips typographus*¹⁸ und 3-Methyl-3-buten-1-ol **13** aus *Ips cembrae*¹⁹ (siehe Abbildung 7)

Monoterpene und ihre Derivate bilden mit Abstand die größte Gruppe der bisher bei Borkenkäfern bekannten Pheromone. Das Harz der Wirtsbäume enthält im allgemeinen erhebliche Mengen monoterpenoider Kohlenwasserstoffe. Diese und entsprechende Oxidationsprodukte findet man auch in den Borkenkäfern. Dabei dient möglicherweise die Oxidation zur Detoxifizierung der zum Teil für die Borkenkäfer giftigen Terpene. Diese Fähigkeit der Borkenkäfer wurde mutmaßlich zur Überwindung der chemischen Abwehr der Bäume entwickelt. Im Laufe der Evolution haben diese Oxidationsprodukte eine bedeutende Rolle in der chemischen Kommunikation eingenommen².

Nicht alle oxidierten Terpene werden durch die Umwandlung von Wirtsterpenen erzeugt. Borkenkäfer sind ebenfalls zur *de novo* Synthese dieser Komponenten befähigt (siehe hierzu 3.2).

Myrcen **14** ist ein in Borkenkäfern häufig vorkommendes Monoterpen und die Stammverbindung vieler oxidierten Derivate. Ipsdienol **15** und Ipsenol **16** sind zuerst von Silverstein *et al.*²⁰ identifiziert worden. Es handelt sich um typische männchen-spezifische Aggregationspheromone vieler *Ips* Arten. Nachgewiesen worden sind sie auch bei *Pityokteines*²¹ und *Xylocleptes*²² Arten. Die entsprechenden Ketone, Ipsdienon **17** und Ipsenon **18**, konnten ebenfalls bei einigen *Ips* Arten identifiziert werden²³. Andere bei Borkenkäfern identifizierte Monoterpene mit Myrcen-Grundgerüst sind z.B. Amitinol **19** und Myrcenol **20**²⁴.

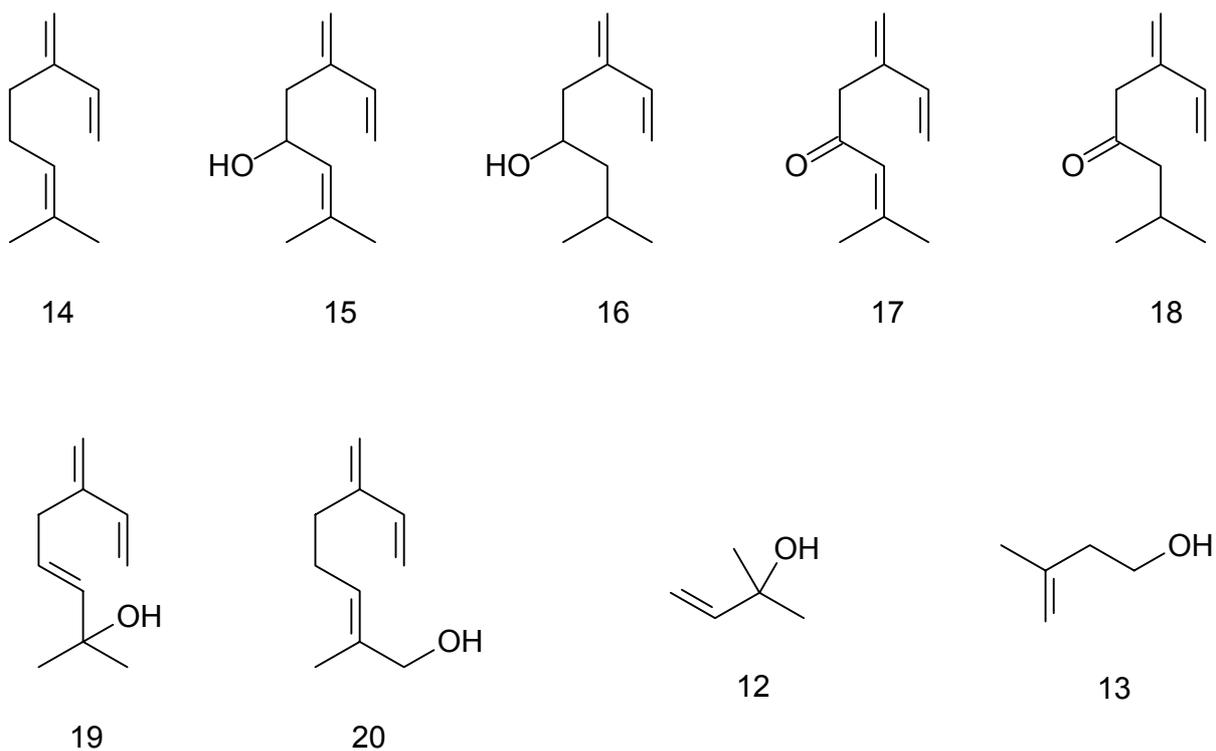


Abbildung 7: Myrcen und oxidierte Derivate sowie Hemiterpenderivate, identifiziert in Borkenkäfern

Das Grundgerüst für viele oxygenierte, cyclische Monoterpenderivate in Borkenkäfern liefert vor allem α -Pinen **21**, seltener β -Pinen **22**.

In vielen Borkenkäfern vorkommende, durch allylische Oxidation von α -Pinen **21** hervorgehende Komponenten sind z.B. *cis*- und *trans*-Verbenol **23** bzw. **24** und Myrtenol **25**. Die weitere Oxidation von Verbenol führt zu Verbenon **26**. Aus **23** und **24** wiederum kann durch 1,4-Eliminierung Verbenen **27** gebildet werden, welches z.B. von Weibchen der Art *Dendroctonus rufipennis* produziert wird²⁵. Ebenfalls häufig in Borkenkäfern zu finden sind die eng verwandten Verbindungen Limonen **28** und *p*-Menthen **29**. Von **29** werden auch oxygenierte Derivate wie (-)-Terpinen-4-ol **30** in Borkenkäfern gefunden.

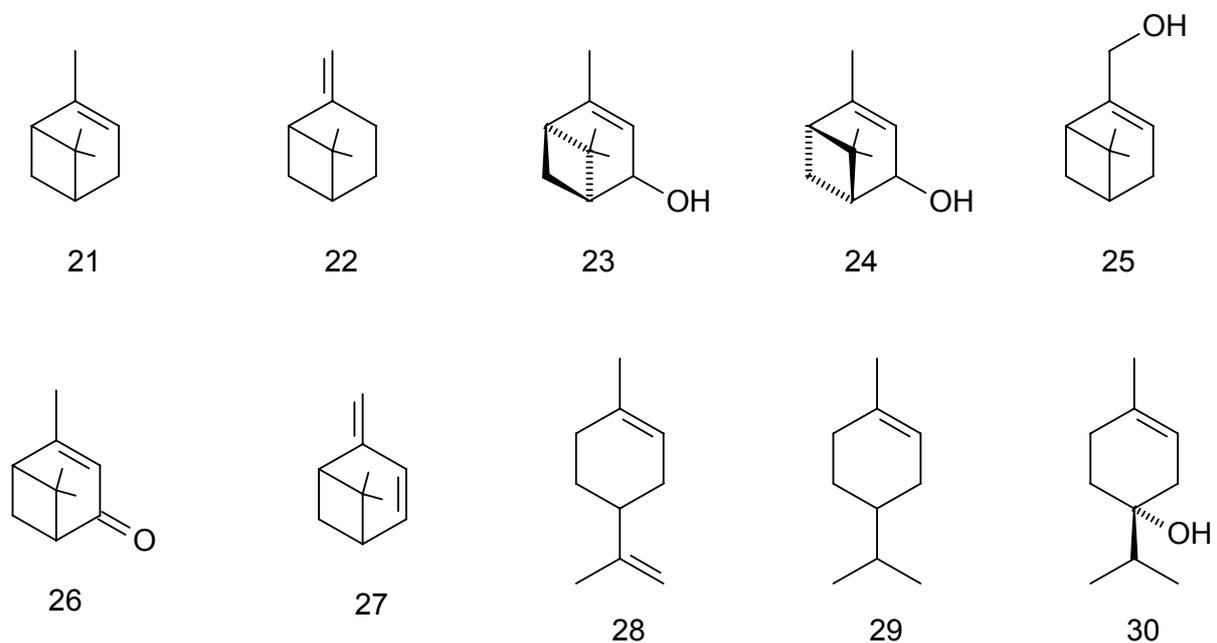


Abbildung 8: In Borkenkäfern gefundene cyclische Monoterpene und oxygenierte Derivate

Ebenfalls eine große Rolle in der chemischen Kommunikation, speziell bei Borkenkäfern, spielen bicyclische Acetale. Am häufigsten konnten solche Verbindungen bei Arten der Gattung *Dendroctonus* identifiziert werden.

Wichtige Beispiele sind *exo*-Brevicomine **31**, gefunden z.B. in *D. brevicomis*¹, *endo*-Brevicomine **32**, *exo*-Isobrevicomine **33** (aus *D. ponderosae*²⁶) und Frontalin **34**, welches ebenfalls in *D. ponderosae* sowie in *D. jeffreyi* identifiziert wurde.



Abbildung 9: In Borkenkäfern identifizierte bicyclische Acetale

Drei grundsätzliche Wege zur Generierung der Pheromone durch Borkenkäfer sind denkbar:

1. Abgabe von sequestrierten Wirtskomponenten
2. Strukturelle Modifikation von Wirtskomponenten
3. *De novo* Biosynthese der Komponenten

Des Weiteren ist auch eine Beteiligung von Endosymbionten an der Synthese der Pheromone möglich. Brand *et al.* konnten zeigen, dass das Bakterium *Bacillus cereus*, welches aus *I. paraconfusus* isoliert wurde, in der Lage ist α -Pinen **21** zu *cis*- und *trans*-Verbenol **23** bzw. **24** zu oxidieren²⁷. Ähnliche Umwandlungen konnten auch bei Pilzen z.B. in *D. frontalis* oder *D. ponderosae* beobachtet werden²⁸.

3.1.2 Terpenbiosynthese

Die Ausgangsverbindung für die Biosynthese von Monoterpenen ist in den meisten Fällen Geranyldiphosphat **35**.

Man unterscheidet zwei grundlegende Biosynthesewege die zu dieser Ausgangsverbindung führen: den Mevalonat-Weg (MVA-Route) und den Methylerythritolphosphat-Weg (MEP-Route, auch Deoxyxylose-5-phosphat-Weg (DXP-Route) genannt). Die MVA-Route ist bereits seit langer Zeit bekannt und galt als allgegenwärtig in lebenden Organismen²⁹.

In den letzten Jahren wurde mit der MEP-Route ein neuer Weg identifiziert, der unter anderem von Bakterien und Grünalgen beschriftet wird³⁰. In Abbildung 10 und Abbildung 12 sind die beiden Wege dargestellt.

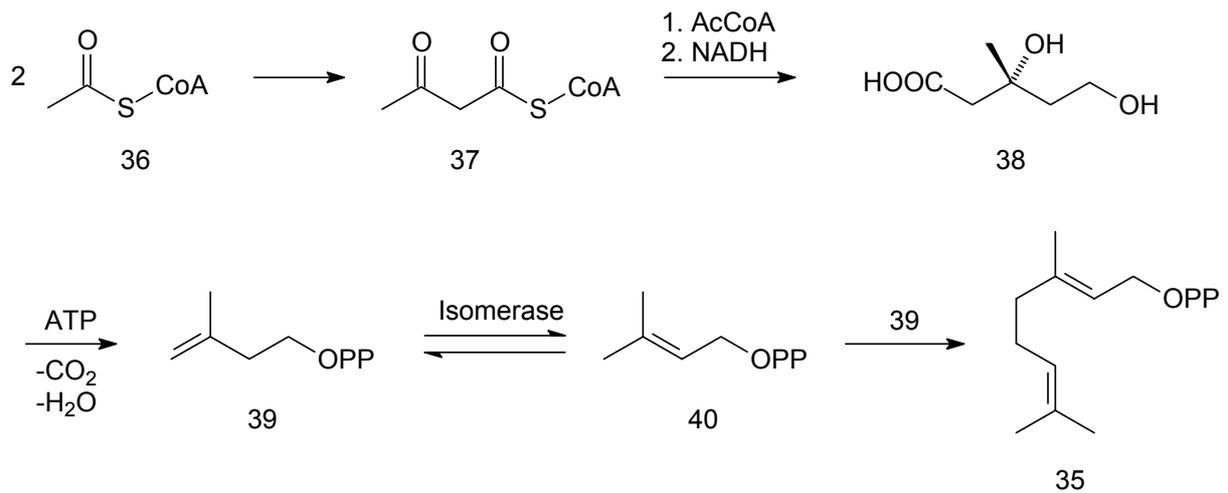


Abbildung 10: Terpenbiosynthese - MVA-Route

Durch Kondensation zweier Acetyl-Coenzym-A-Einheiten **36** wird Acetoacetyl-CoA **37** gebildet. Die Aldoladdition einer weiteren Ac-CoA-Einheit liefert nach partieller Reduktion über die Zwischenstufe 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) (3*R*)-Mevalonsäure **38**. Diese Reaktion ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt und wird von dem Enzym 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A Reduktase (HMG-CoA Reduktase) katalysiert. Unter ATP-Verbrauch, Decarboxylierung und Wasserabspaltung erfolgt die Umwandlung zu Isopentenylpyrophosphat **39** (aktiviertes Isopren). Durch eine Isomerase erfolgt die Isomerisierung zu Dimethylallylpyrophosphat **40**. Die Verknüpfung eines Moleküls Dimethylallylpyrophosphat **40** mit einem Molekül Isopentenylpyrophosphat **39** liefert die Ausgangsverbindung für die meisten Monoterpene: Geranylpyrophosphat **35**³¹.

Die enzymatisch katalysierten Schritte vor der Bildung von Mevalonat **38** können durch Juvenilhormon III (JHIII) **41** reguliert werden. Wenn Borkenkäfer ihre Wirtsbäume befallen und dort fressen, wird die Bildung von JHIII durch die *corpora allata* angeregt. Dies wiederum induziert eine verstärkte Produktion von Pheromonkomponenten durch den Käfer³².

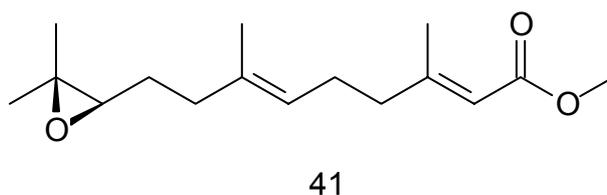


Abbildung 11: Juvenilhormon III (JHIII)

Durch eine künstliche Gabe von JHIII konnte in einigen Fällen die Produktion der aktiven Pheromonkomponenten ebenfalls gesteigert werden. Unter Umständen kann dies bei der Identifizierung potentieller Pheromone hilfreich sein.

Auch Wirbeltiere synthetisieren Terpene durch die Mevalonat-Route. Allerdings führt die Sequenz nicht zu Monoterpenen, sondern zu Sesqui-, Di- und Triterpenen und den entsprechenden Derivaten. Auch die Regulierung der Stoffwechselfvorgänge wird nicht durch JHIII sondern durch Steroide gesteuert. Im Gegensatz zu Wirbeltieren sind Borkenkäfer (und andere Insekten) nicht in der Lage Squalen zu synthetisieren und sind daher auch nicht fähig Steroide *de novo* zu synthetisieren.

Die Ausgangsverbindungen für die MEP-Route sind Pyruvat **42** und D-Glycerinaldehyd-3-phosphat **43**. Unter CO₂-Abspaltung wird Deoxy-D-xylose-5-phosphat **44** gebildet. Durch die DXP-Reducto-Isomerase wird dieses in Methylerythritol-4-phosphat **45** umgewandelt. Es folgen einige in der Abbildung mit A gekennzeichnete Stufen, die bis heute größtenteils nicht aufgeklärt sind³³. Produkt dieser Route ist wie bei der MVA-Route Isopentenylpyrophosphat **39**. Dieses kann wie oben beschrieben isomerisieren und Geranyldiphosphat **35** bilden.

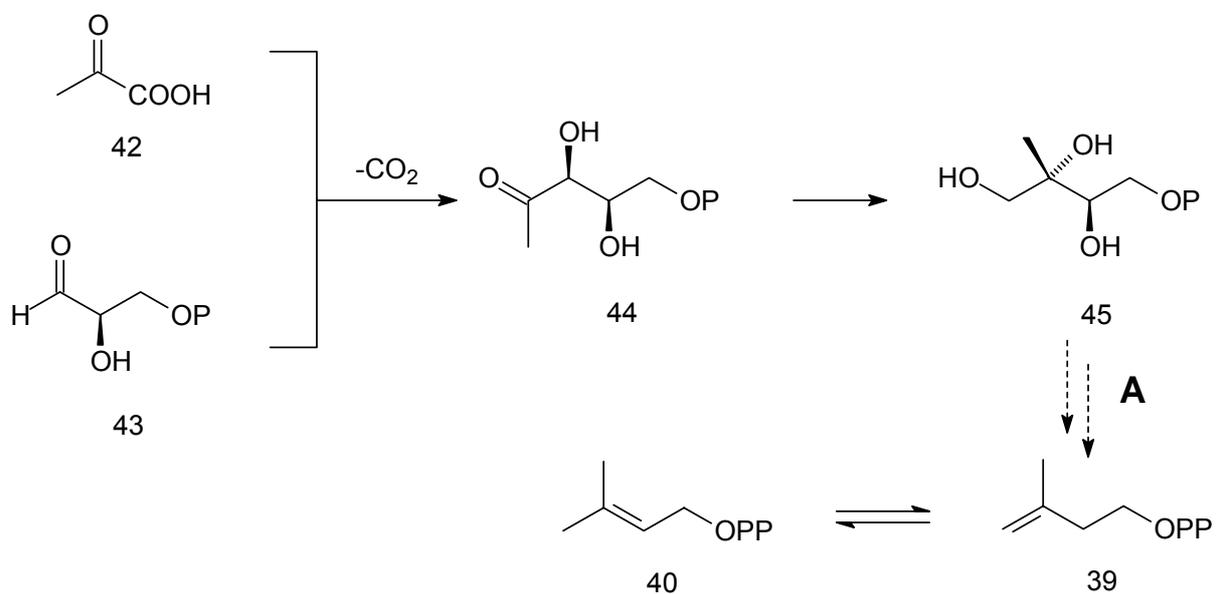


Abbildung 12: MEP-Route zur Terpenbiosynthese

Welcher der beiden Biosynthesewege von den jeweiligen Lebewesen beschriftet wird, ist nicht immer sicher geklärt. Grundsätzlich geht man davon aus, dass Borkenkäfer und Wirbeltiere vorwiegend den Mevalonat-Weg nutzen, während die Wirtsbäume der Käfer und andere Pflanzen und viele Bakterien die Terpene vorwiegend der MEP-Route folgend synthetisieren³⁴. Es gibt aber verschiedene Anzeichen dafür, dass zumindest teilweise beide Wege beschriftet werden können.

3.1.3 Biosynthese von Borkenkäfer-Pheromonen nicht-terpenoide Struktur

Die Biosynthese bicyclischer Acetale, welche von Borkenkäfern als Pheromone genutzt werden, wurde durch Isotopenmarkierungsexperimente untersucht.

Die Synthese dieser Verbindungen verläuft weitestgehend über die entsprechenden Alkenone: als Intermediate treten vermutlich die jeweiligen Epoxyketone auf. So konnten Vanderwel *et al.* zeigen, dass von *Dendroctonus ponderosae* und *Dryocoetes confusus* [6,7-²H₂]-(*Z*)- und (*E*)-6-Nonen-2-on **46** bzw. **47** in ²H₂-markiertes *endo*- bzw. *exo*-Brevicomin **32** / **31** umgewandelt wird³⁵. Analog fungiert 6-Methyl-6-hepten-2-on **48** als Precursor für Frontalin **34**³⁶.

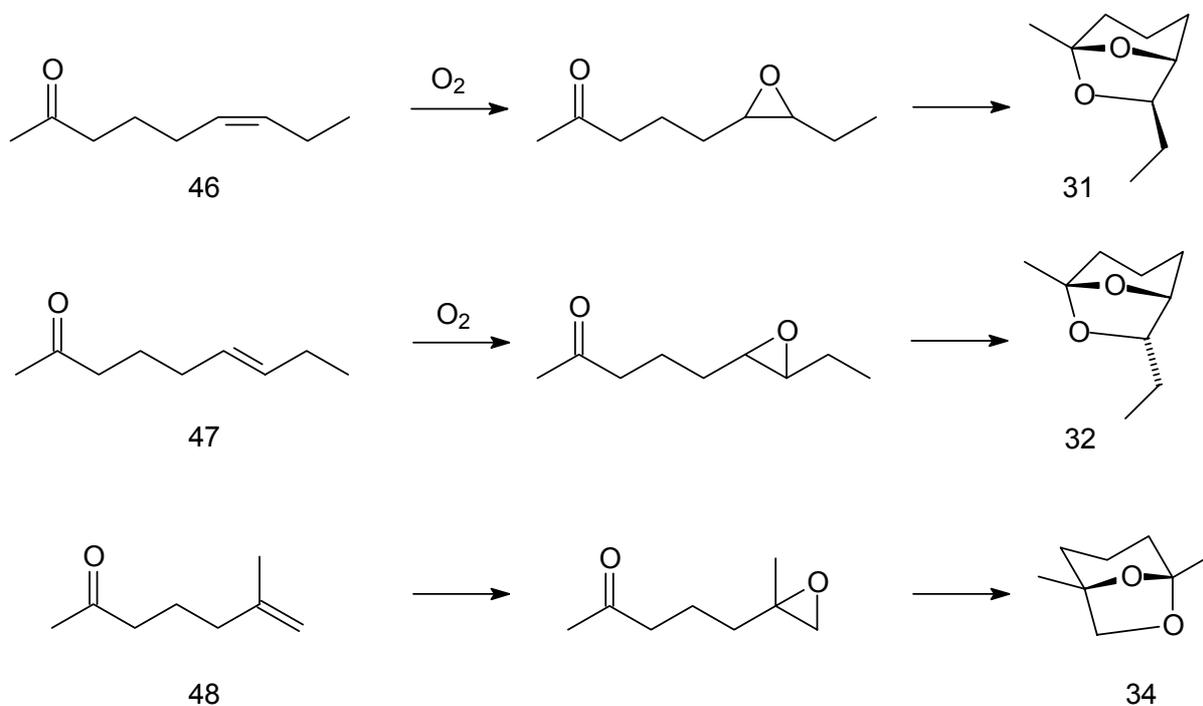


Abbildung 13: Biosynthese von bicyclischen Acetalen in Borkenkäfern

3.2 Untersuchungen zur Biosynthese von Pheromonen bei Borkenkäfern der Gattung *Ips*

3.2.1 Biosynthese von Pheromonen bei Borkenkäfern der Gattung *Ips*

Bei Borkenkäfern der Gattung *Ips* konnten zahlreiche oxidierte Monoterpene als Pheromone identifiziert werden.

Das Aggregationspheromon von *Ips paraconfusus* besteht aus einer 100:10:1 Mischung von (4*S*)-(-)-Ipsenol (4*S*)-**16**, (4*S*)-(+)-Ipsdienol (4*S*)-**15** und (1*S*,2*S*)-(+)-*cis*-Verbenol (1*S*,2*S*)-**23**.

Bei *Ips pini* findet man Ipsdienol **15** in unterschiedlichen Enantiomerenverhältnissen bei regionalen Populationen³⁷.

Zur Aufklärung der Biosynthese dieser Pheromone ist bereits eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt worden. Die übergeordnete Frage war, ob Borkenkäfer ihre Pheromone *de novo* synthetisieren oder ob sie diese durch Sequestrierung von Monoterpenkohlenwasserstoffen der Wirtsbäume und anschließende Oxidation produzieren. Besonders bei Borkenkäfern der Gattung *Ips* besteht eine auffällige strukturelle Ähnlichkeit zwischen Wirtskomponenten und den Pheromonen. Der mögliche Zusammenhang zwischen einer Detoxifizierung der giftigen Wirtsterpene und der Entwicklung eines effektiven Systems der chemischen Kommunikation ist bereits erwähnt worden.

Bereits 1975 und 1976 konnten Renwick *et al.*³⁸ und Brand *et al.*³⁹ nachweisen, dass (-)- α -Pinen (-)-**21** von *I. paraconfusus* in (+)-*cis*-Verbenol (1*S*,2*S*)-**23** umgewandelt wird.

Hendry *et al.*⁴⁰ zeigten durch Versuche mit deuteriertem Myrcen **14**, dass *I. paraconfusus* das Wirtsterpen als Vorstufe für Ipsdienol **15** und Ipsenol **16** nutzen kann.

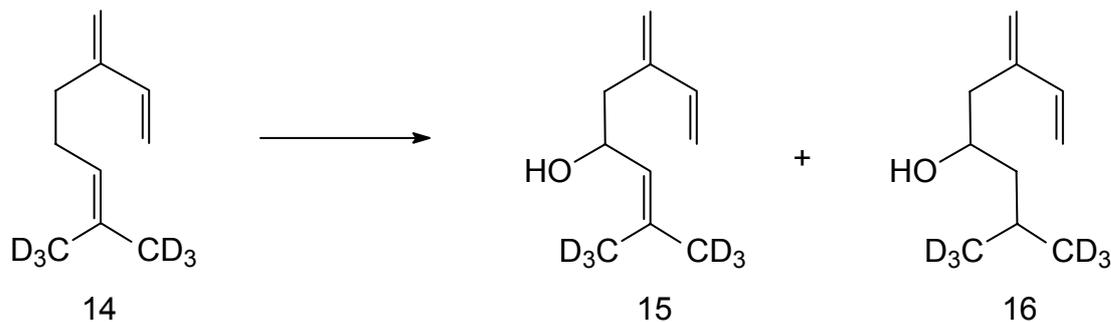


Abbildung 14: Umwandlung von isotopenmarkiertem Myrcen **14** in Ipsdienol **15** und Ipsenol **16** durch *I. paraconfusus*

Bei Borkenkäfern der Gattung *Ips* wurde von Seybold *et al.*⁴¹ durch Versuche mit radioaktiv (¹⁴C) markiertem Acetat bewiesen, dass diese zur *de novo* Biosynthese ihrer Pheromone befähigt sind. Dazu wurden männliche Käfer von *I. paraconfusus* und *I. pini* mit markiertem Acetat gefüttert. Anschließend konnten dann entsprechend markierte Verbindungen identifiziert werden: *I. paraconfusus* produzierte markiertes Ipsenol **16**, Ipsdienol **15** und Amitinol **19**, *I. pini* produzierte markiertes Ipsdienol **15** und Amitinol **19**.

Weitere Hinweise auf die *de novo* Synthese lieferte die Tatsache, dass man durch Gabe von Juvenilhormon III (JHIII) **41** die Produktion der Pheromone steigern konnte. Hingegen wird durch eine Blockierung der HMG-Reduktase (s.o.) eine verringerte Produktion der Pheromone erzielt⁴².

Der genaue Verlauf der Biosynthese von Ipsdienol **15** und Ipsenol **16** ist nach wie vor nicht abschließend aufgeklärt. So konnte in einigen der oben beschriebenen Versuche mit isotopenmarkiertem Acetat oder Mevalonat kein markiertes Myrcen **14** nachgewiesen werden. Es ist daher möglich, dass die Hydroxylierung in 5-Position von Geranyldiphosphat **35** vor der Reduktion an C-1 geschieht. Dies führte zur Entwicklung einer neuen Theorie, die 5-Hydroxygeranyldiphosphat **49** als mögliches Zwischenprodukt vorschlägt.

Es ist allerdings bekannt, dass zellfreie Extrakte von Männchen von *I. pini* Geranyldiphosphat **35** in Myrcen **14** umwandeln können⁴³. In dieser Studie wurden neben Myrcen **14** einige polare Substanzen isoliert. Es konnten u.a. Geraniol **50** und Nerol **51** durch Vergleich mit kommerziellen Standards identifiziert werden. 5-Hydroxygeraniol **52** stand nicht als Vergleichssubstanz zur Verfügung und konnte daher nicht identifiziert werden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die bisherigen Ergebnisse verschiedene Wege zulassen:

1. Die Borkenkäfer besitzen ein Enzym mit Aktivität gegenüber Geranyldiphosphat **35** als Substrat, welches zuerst in Myrcen **14** und dann in Ipsdienol **15** und Ipsenol **16** umgewandelt wird.
2. Das Substrat dieser Enzymaktivität kann auch 5-Hydroxygeranyldiphosphat **49** sein, das durch eine 1,4-Dehydratase zuerst in Ipsdienol **15** und dieses nach Oxidation, Hydrierung und enantioselektiver Reduktion in Ipsenol **16** umgewandelt wird.

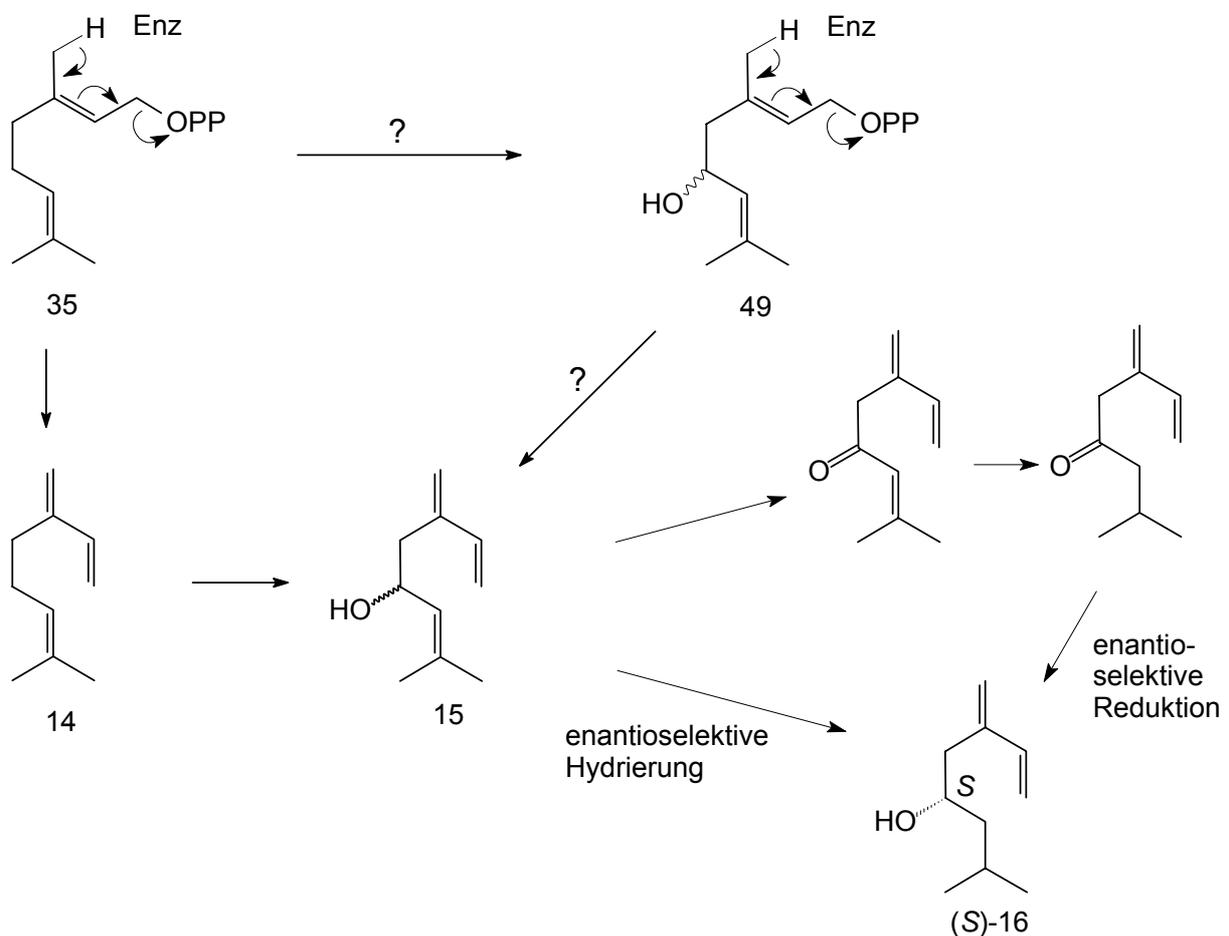


Abbildung 15: Alternative Biosynthesewege von Ipsdienol und Ipsenol ausgehend von Geranyldiphosphat

Um aufzuklären, welcher dieser beiden Wege in der Natur beschriftet wird, werden isotopenmarkierte Verbindungen benötigt.

Hierzu müssen Geraniol **50** und 5-Hydroxygeraniol **52** isotopenmarkiert synthetisiert werden. Es handelt sich um die Alkohole, die sich formal aus der Hydrolyse der Pyrophosphorsäureesterbindung von Geranyldiphosphat **35** und 5-Hydroxygeranyldiphosphat **49** ergeben. Zur Unterscheidung der Produkte müssen die Markierungen der Verbindung unterschiedlich sein. Daher soll das Geraniol $[1,1\text{-}^2\text{H}_2]$ -**50** mit nur 2 Deuteriumatomen markiert werden, während das 5-Hydroxygeraniol **52** mit 6 Deuteriumatomen markiert wird.

3.2.2 Synthese von isotopenmarkiertem Geraniol und 5-Hydroxygeraniol

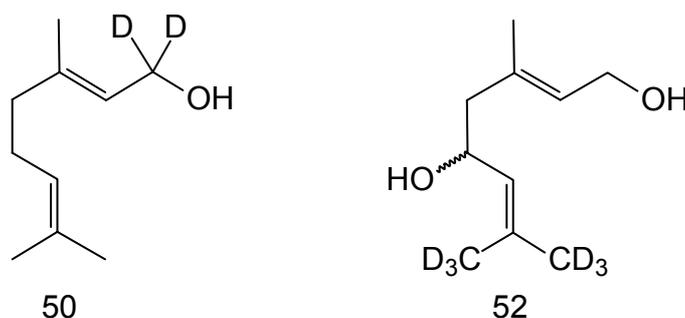


Abbildung 16: Isotopenmarkiertes Geraniol und 5-Hydroxygeraniol

Eine erste Idee zur Synthese von isotopenmarkiertem Geraniol $[1,1\text{-}^2\text{H}_2]$ -**50** ergab die Reduktion von Geraniumsäure mit Lithiumaluminiumdeuterid. Dieser Weg erwies sich als nicht durchführbar, da das Edukt nur als technisches Gemisch verschiedener Isomere erhältlich war.

Stattdessen wurde isomerenreines Geraniol **50** mittels Jones-Reagenz oxidiert⁴⁴. Hierbei wurde nicht wie zunächst erwartet die Säure erhalten, sondern die Reaktion verlief nur bis zum Aldehyd **53**. Da bei der direkten Reduktion des Aldehyds zurück zum Geraniol mit LiAlD_4 nur ein Deuterium übertragen würde, wurde der Umweg über den Methylester gewählt. Die Oxidation zum Methylester **54** gelang mittels Natriumcyanid, Mangan(II)-oxid und Essigsäure in Methanol⁴⁵. Die folgende Reduktion mit LiAlD_4 lieferte $[1,1\text{-}^2\text{H}_2]$ -Geraniol $[1,1\text{-}^2\text{H}_2]$ -**50**.

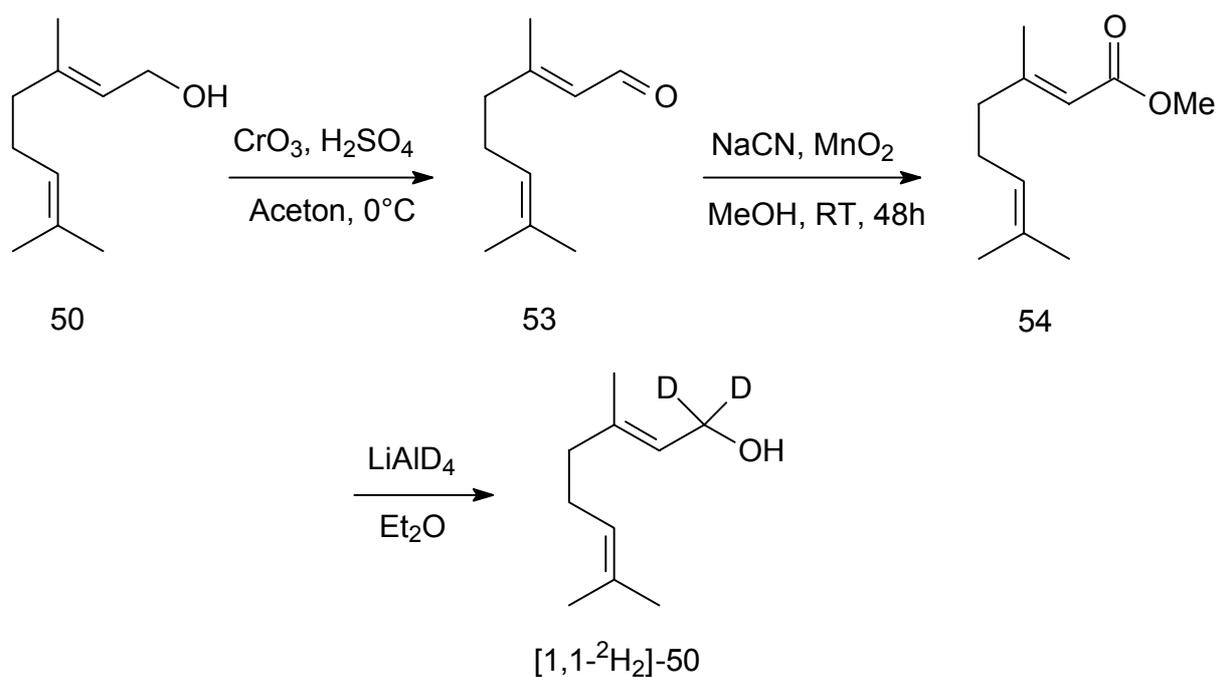


Abbildung 17: Darstellung von [1,1-²H₂]-Geraniol

Die Synthese von deuteriertem 5-Hydroxygeraniol **52**, ((*2E*)-(8,8,8-²H₃)-3-Methyl-(²H₃)-methyl-2,6-octadien-1,5-diol) war deutlich aufwändiger. Die Isotopenmarkierung sollte durch die Verwendung von Aceton-d₆ **55** erreicht werden. Diese Verbindung ist relativ preiswert in großen Mengen verfügbar.

Hydroxyethyltriphenylphosphoniumchlorid **56** wird durch Wittig-Reaktion mit Aceton-d₆ **55** zu (4,4,4-²H₃)-3-(²H₃)-Methylbut-2-enol **57** umgesetzt. Der Alkohol wird im nächsten Schritt durch Oxidation mit PDC in den entsprechenden Aldehyd **58** umgewandelt^{46,47}.

58 wurde zunächst mit Allylmagnesiumchlorid **59** zum Alkohol **60** umgesetzt⁴⁸. Die Alkoholfunktion wurde dann mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid als Silylether **61** geschützt, um Eliminierungsreaktionen zum konjugierten Trien zu vermeiden⁴⁹. Im nächsten Schritt wurde das terminale Alken durch Wacker-Oxidation selektiv zum Methylketon **62** oxidiert⁵⁰. Das Methylketon **62** wurde anschließend in einer Horner-Emmons-Reaktion mit Diethylethoxycarbonyl-ethylphosphonat **63** zum Ester **64** umgesetzt⁵¹. Als Nebenprodukt dieser Reaktion entstand 3,7-Dimethylocta-2,4,6-triensäureethylester als Produkt der Eliminierung von *tert*-Butyldimethylsilanol. Beide Substanzen ließen sich säulenchromatographisch nicht vollständig voneinander trennen, da der Silylether-geschützte Alkohol eine dem Alken ähnliche Polarität aufwies. Daher wurde im nächsten Schritt ein

Gemisch aus Produkt und Nebenprodukt eingesetzt. Der Ester **64** wurde mit LiAlH_4 zum Alkohol **65** reduziert. Im letzten Schritt wurde die Schutzgruppe mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid entfernt. Man erhielt $(2E)$ -(8,8,8- $^2\text{H}_3$)-3-Methyl-($^2\text{H}_3$)-methyl-2,6-octadien-1,5-diol **52** und das ebenfalls deuterierte Nebenprodukt 3,7-Dimethylocta-2,4,6-trien-1-ol⁵². Dieses Gemisch ließ sich problemlos säulenchromatographisch trennen.

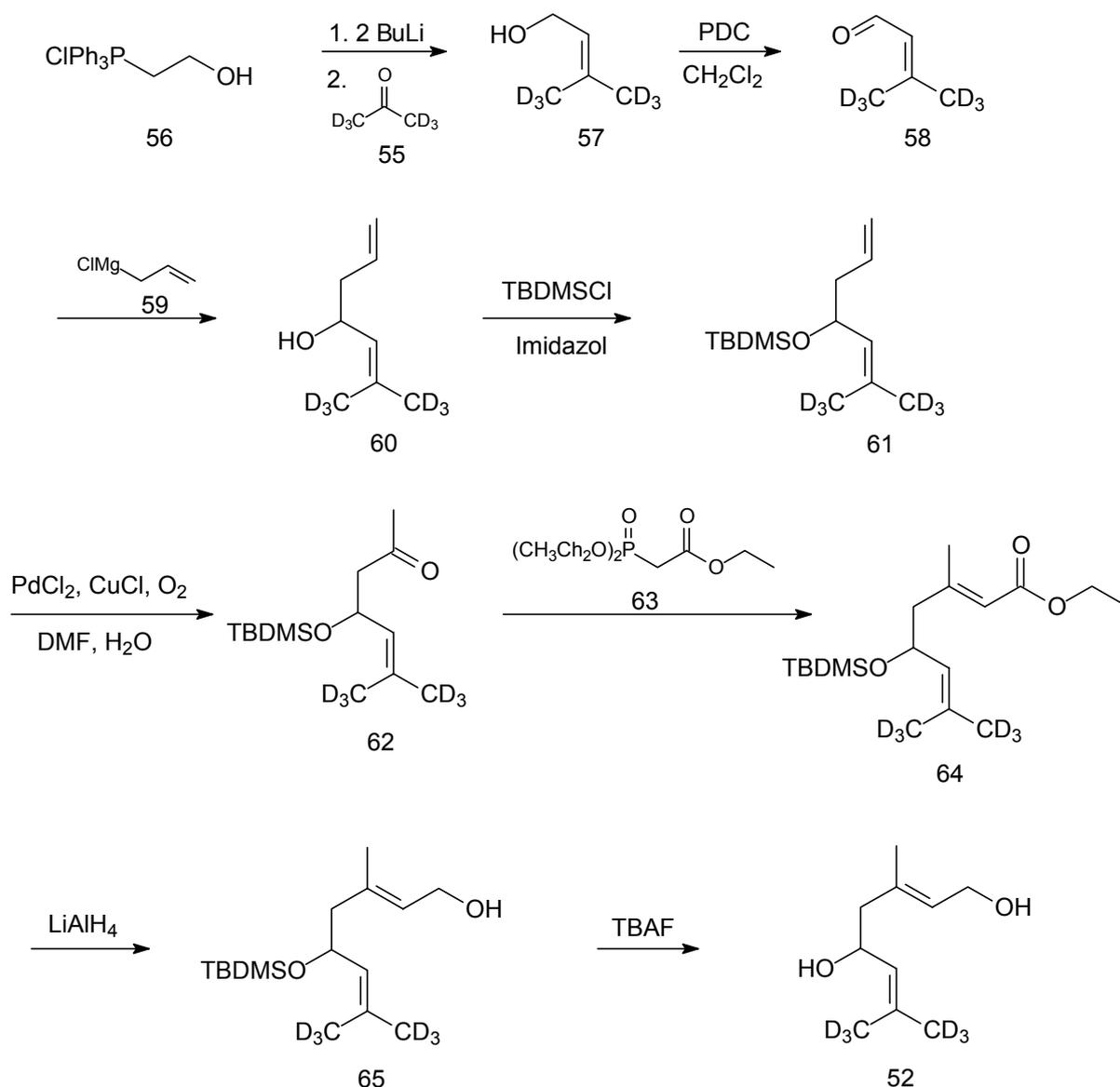


Abbildung 18: Darstellung von $((2E)$ -(8,8,8- $^2\text{H}_3$)-3-Methyl-($^2\text{H}_3$)-methyl-2,6-octadien-1,5-diol

Nachdem die Synthese der beiden deuterierten Verbindungen $[1,1-^2\text{H}_2]$ -**50** und **52** gelungen war, wurden gaschromatographisch-massenspektrometrische Untersuchungen der Extrakte

von Käfern durchgeführt, die mit $[1,1\text{-}^2\text{H}_2]$ -**50** und **52** in Berührung gekommen waren. Je nach Beschreiten der in Abbildung 15 dargestellten Wege, sollte das entsprechend markierte Produkt auftreten. Wenn beide Wege möglich sind, sollte man beide Isotopomere finden.

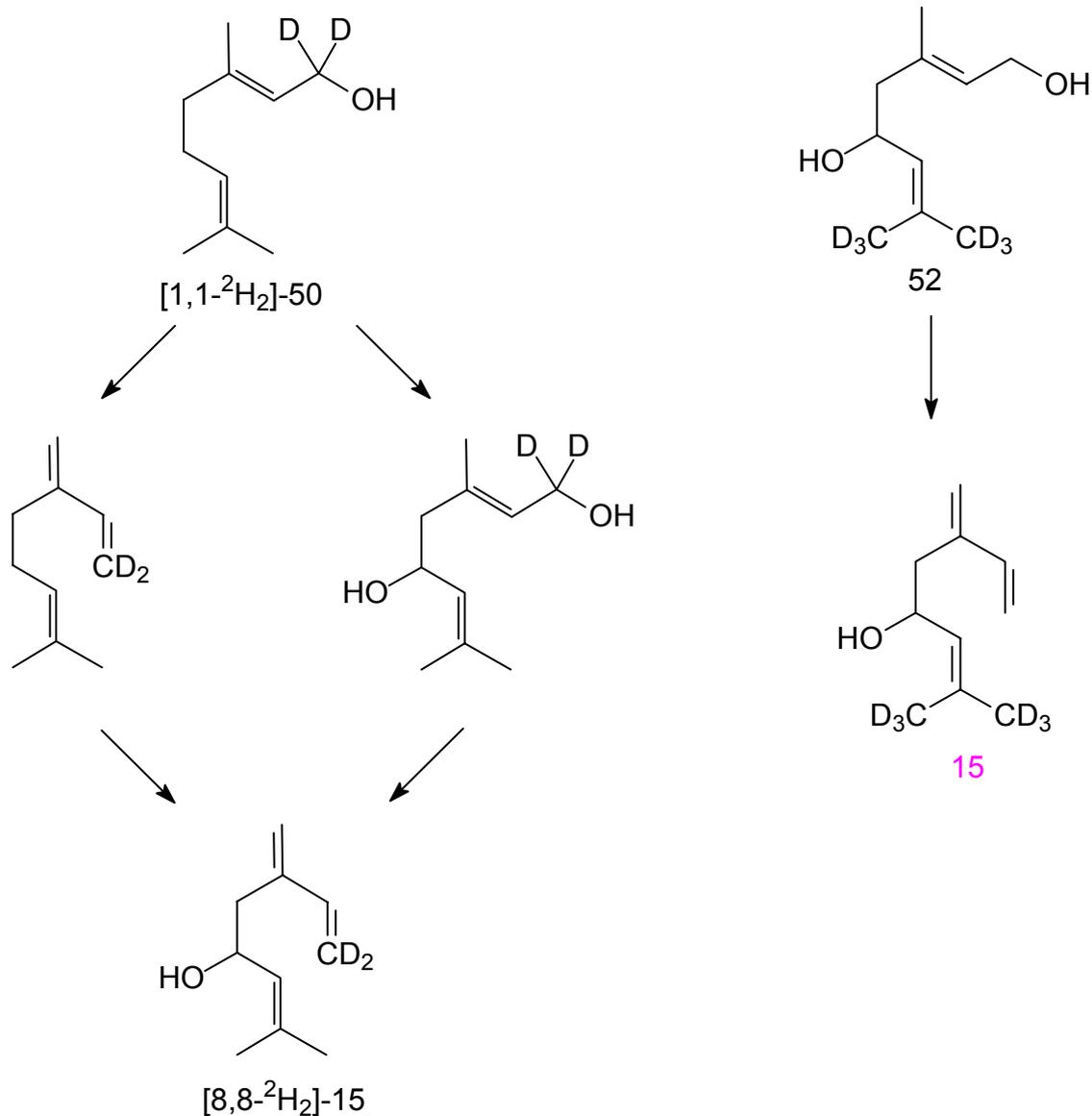


Abbildung 19: Mögliche Abläufe der Biosynthese von Ipsdienol und mögliche isotopenmarkierte Produkte

Es sollte analog auch isotopenmarkiertes Ipsenol **16** zu finden sein.

Auf zwei verschiedenen Wegen wurde versucht, Käfer der Art *Ips paraconfusus* mit den isotopenmarkierten Verbindungen in Kontakt zu bringen:

1. Einerseits wurden Lösungen der Verbindungen in die Käfer injiziert. Anschließend wurden die flüchtigen Verbindungen auf Porapak Q gesammelt und analysiert.
2. Andererseits wurden männliche Käfer der Gattung 24 Stunden lang den Dämpfen beider deuterierter Verbindungen ausgesetzt. Danach wurden wie üblich Extrakte hergestellt und diese gaschromatographisch-massenspektrometrisch untersucht.

Leider zeigte sich bei beiden Analysen, dass entweder überhaupt kein Ipsenol und Ipsdienol gebildet wurde oder, wenn beide Komponenten nachgewiesen werden konnten, diese Verbindungen nicht isopenmarkiert waren.

Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass die Käfer die freien Alkohole nicht in ihren Stoffwechsel aufnehmen können, sondern dass die Alkohole in Form von Geranyldiphosphat **35** und 5-Hydroxygeranyldiphosphat **49** zugeführt werden müssen. Die Darstellung von deuteriertem Geranyldiphosphat bzw. 5-Hydroxygeranyldiphosphat wurde im Verlauf der vorliegenden Arbeit allerdings nicht verfolgt.

3.2.3 Untersuchungen zur Biosynthese von Monoterpenen und oxidierten Derivaten bei Borkenkäfern der Gattung *Ips* mittels Isotopenverhältnis-Massenspektrometrie

Das natürliche Verhältnis der stabilen Kohlenstoffisotope in Molekülen unterliegt hauptsächlich aufgrund kinetischer Isotopeneffekte geringen lokalen und zeitlichen Abweichungen vom globalen Mittelwert. Diese Abweichungen in organischen Verbindungen werden durch Isotopeneffekte der an den physiologischen Prozessen beteiligten enzymkatalysierten Reaktionen verursacht. Wichtige Beispiele sind unter anderem die unterschiedliche Fixierung von Kohlendioxid in C₃- und C₄-Pflanzen⁵³. Bei C₃-Pflanzen erfolgt die Fixierung von CO₂ über C₃-Zwischenprodukte, wobei Glycerinaldehyd-3-phosphat **43** die wichtigste Zwischenstufe ist. Das entscheidende Enzym, das diese Reaktionen katalysiert, ist die Ribulose-Bisphosphat-Carboxylase (auch „Rubisco“ genannt, vermutlich das häufigste Enzym auf der Welt). Bei C₄-Pflanzen tritt als erstes Produkt während der Photosynthese Oxalacetat mit 4 Kohlenstoffen auf. Diese Reaktion wird von der Phosphoenolpyruvat-Carboxylase katalysiert.

Unterschiede in den Isotopenverhältnissen entstehen nicht nur aufgrund verschiedener Biosynthesewege, sondern z.B. auch aufgrund regionaler Unterschiede in den Isotopenverhältnissen des von den Pflanzen genutzten Kohlendioxids. So ist die Isotopenzusammensetzung von Pflanzeninhaltsstoffen abhängig von den geographischen Gegebenheiten. Gründe hierfür liegen häufig auch in vorgelagerten Isotopenshifts der biochemischen Edukte. Am Beispiel von *Pinus pinaster* wurde dies von Tognetti *et al* untersucht⁵⁴.

Die Untersuchung der Isotopenverhältnisse verschiedener Monoterpene und ihrer oxidierten Derivate aus Borkenkäfern und ihren Wirtsbäumen kann Aufschluss über mögliche biosynthetische Zusammenhänge zwischen den Verbindungen liefern. Sehr ähnliche Werte für die Isotopenverhältnisse liefern Hinweise auf einen gemeinsamen isotopischen Pool, während stark differierende Werte eher auf eine unterschiedliche Herkunft der Komponenten oder isotopenfraktionierende Zwischenreaktionen hindeuten.

3.2.3.1 Isotopenverhältnis-Massenspektrometrie (IRMS)

Im Gegensatz zur klassischen organischen Massenspektrometrie, bei der Strukturinformationen durch das Scannen über einen relativ weiten Massenbereich (für flüchtige Verbindungen meist m/z 35 - 500) erhalten werden, liefert die IRMS äußerst genaue Informationen über das Verhältnis zweier Isotope. Für die Messung einer Atomsorte muss die Probe zunächst in ein einheitliches Gas umgewandelt werden. Es bieten sich beispielsweise H_2 , CO_2 oder N_2 jeweils für H-, C-, O- oder N-Isotopenmessungen an. Es werden dann die Verhältnisse von $^2H/^1H$, $^{13}C/^12C$ oder $^{15}N/^14N$ gemessen. Die mit Abstand am häufigsten genutzte Anwendung ist die Messung des Verhältnisses der Kohlenstoffisotope. Gemessen wird die Isotopenhäufigkeit im Vergleich zu einem Referenzgas, wobei die Isotopenverhältnisse $\delta(^{13}C)$ in Promille (‰) angegeben werden, relativ zu dem VPDB Standard (Vienna Pee Dee Belemnite).

Der Aufbau eines GC-IRMS-Gerätes ist in Abbildung 20 dargestellt.

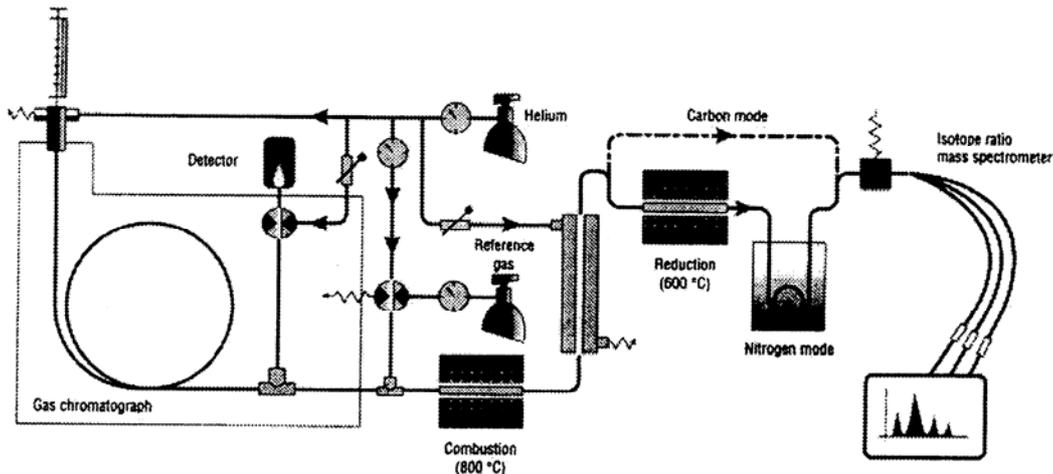


Abbildung 20: Schematischer Aufbau eines GC-IRMS-Geräts

Das Ende der gaschromatographischen Kapillare ist mit einem Oxidationsofen verbunden, in dem der Analyt in ein für die Messung geeignetes Gas umgewandelt wird. Diese Reaktionskammer besteht aus Glas oder Keramik und ist für die C-Isotopenbestimmung mit CuO / Pt oder CuO / NiO / Pt gefüllt. Sie wird bei Temperaturen von über 800 °C betrieben. Im Anschluss wird das entstandene Reaktionswasser entfernt. Das CO₂ wird direkt in die Ionenquelle eingeleitet und die Daten von m/z 44, m/z 45 und m/z 46 gemessen (letzterer Wert wird für die Korrektur der Sauerstoffisotope benötigt).

Angegeben wird $\delta(^{13}\text{C}) [\text{‰}] = [(R_{\text{Probe}} / R_{\text{Standard}}) - 1] \cdot 10^3$. R entspricht dem Verhältnis ¹³C / ¹²C der Probe und des Standards.

Im Verlauf der vorliegenden Untersuchungen wurden die Proben mit Hilfe eines Delta Plus XL Massenspektrometers (ThermoFinnigan, Bremen, Deutschland), ausgestattet mit einem GCC III Oxidationsofen und verbunden mit einem Gaschromatographen 6980A der Firma Agilent (Waldbronn, Germany) vermessen. Als Säule wurde eine PERMABOND FFAP von M&N (50m x 0.25 mm iD x 0.25 µm FD) mit einem Temperaturprogramm 60-3-2-300 eingesetzt.

3.2.3.2 Ergebnisse der IRMS-Messungen von Extrakten von *I. pini*, *I. confusus* und *I. paraconfusus*

Zur Untersuchung standen Extrakte von 3 verschiedenen Borkenkäfern der Gattung *Ips* zur Verfügung: *I. paraconfusus*, *I. confusus* und *I. pini*.

Es wurden jeweils vier bis fünf Proben von Männchen, eine Weibchen-Probe und Harz-Proben der entsprechenden Wirtsbäume vermessen. Für *I. pini* standen zwei Proben von *Pinus jeffreyi*, für *I. paraconfusus* zwei von *P. ponderosa* und für *I. confusus* eine Probe von *P. monophylla* und eine Probe des Nicht-Wirtes *Juniperus osteosperma* zur Verfügung.

Von besonderem Interesse sind bei diesen Untersuchungen die als Pheromone bei *Ips* bekannten Verbindungen Ipsenol **16**, Ipsdienol **15** sowie *cis*- und *trans*-Verbenol **23** bzw. **24**. Verglichen werden die $^{13}\text{C} / ^{12}\text{C}$ -Isotopenverhältnisse der in den Käfern vorhandenen Komponenten mit den in den Wirtsbäumen vorkommenden potentiellen Vorläufersubstanzen α -Pinen **21** und Myrcen **14**. Des Weiteren werden noch die Daten der ebenfalls in hohen Konzentrationen vorkommenden strukturell ähnlichen β -Pinen **22** und δ -3-Caren **66** aufgeführt.

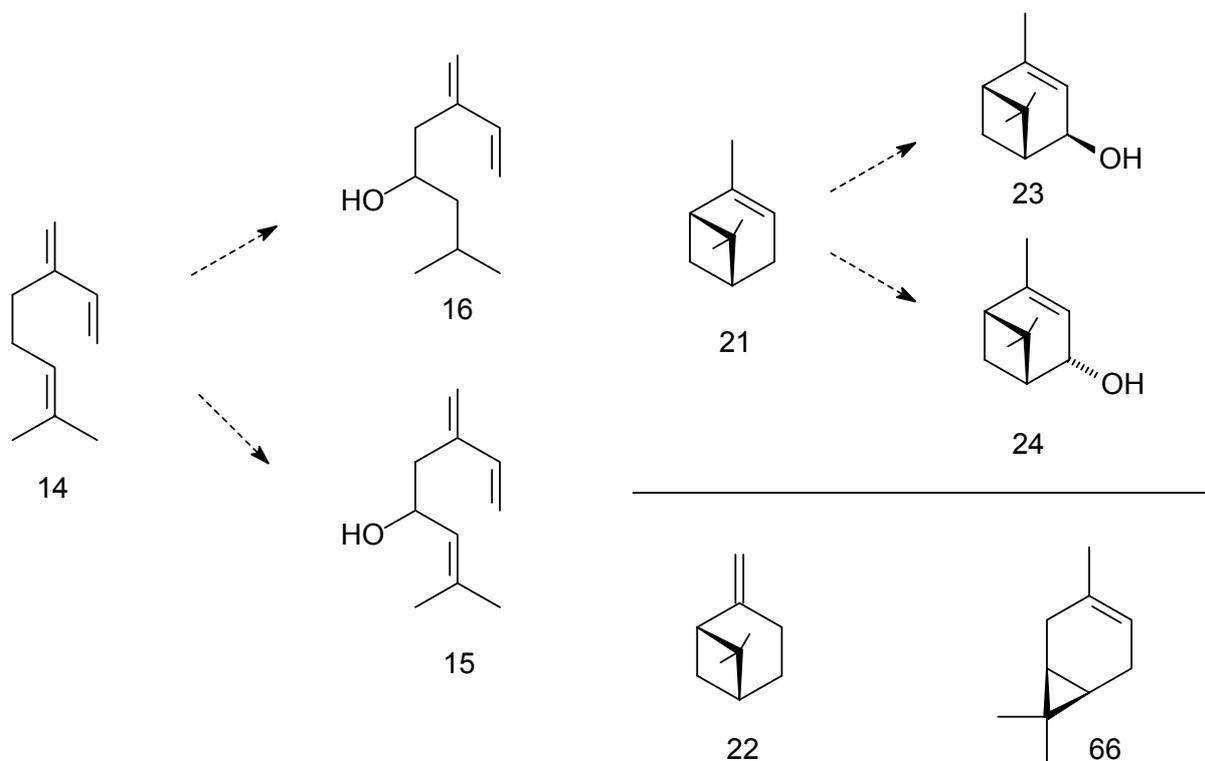


Abbildung 21: Mittels IRMS untersuchte Terpene und ihre Derivate aus Borkenkäfern und Kiefern sowie mögliche biosynthetische Zusammenhänge

Da die IRMS keine Strukturinformationen liefert und so eine sichere Identifizierung der jeweiligen Substanzen nicht möglich ist, wurden die Proben zunächst mittels „normaler“ Gaschromatographie / Massenspektroskopie untersucht und die genannten Komponenten identifiziert. Die IRMS-Messungen wurden dann mit der gleichen GC-Säule durchgeführt.

Die folgende Tabelle zeigt einen Überblick über die untersuchten Proben und die jeweiligen Konzentrationen der interessanten Komponenten.

		α -Pinen	β -Pinen	δ 3-Caren	Myrcen	Ipsenol	cis-Verbenol	Ipsdienol	trans-verbenol
<i>Ips pini</i>	male 1	++	+	-	+	-	S	++	S
	male 2	++	+	-	+	S	S	+++	S
	male 3	++	+	-	+	S	S	+++	S
	male 4	++	+	-	+	S	S	+++	S
	female	+++	+	-	+	-	-	S	S
<i>Pinus jeffreyi</i>		+	+	-	+	-	-	-	S
<i>Pinus jeffreyi</i>		++	+	-	+	-	-	-	S
<i>Ips paraconfusus</i>	male 1	+	++	+++	++	+	S	+	S
	male 2	++	+++	++	+	+	S	+	S
	male 3	+	+++	++	+	+	S	+	S
	male 4	+	+++	++	+	+	S	+	S
	male 5	+	+++	+++	+	+	S	+	S
	female	+	+++	+++	+	-	-	-	-
<i>Pinus ponderosa</i>		+	+	+++	+	-	S	-	-
<i>Pinus ponderosa</i>		+	++	+++	+	-	-	-	-
<i>Ips confusus</i>	male 1	+++	-	++	++	++	S	+	+
	male 2	+++	-	++	++	+	S	+	+
	male 3	+++	-	++	++	+	S	+	+
	male 4	+++	-	++	++	+	S	+	+
	female	+++	-	++	++	-	S	-	S
<i>Pinus monophylla</i>		+++	-	++	++	-	S	-	S
<i>J. osteosperma</i>		+++	S	S	S	-	-	-	-

Tabelle 1: Zu Verfügung stehende Proben für die IRMS-Untersuchungen, sowie die Konzentrationen der interessanten Verbindungen (+++ = Hauptkomponente, ++ = Nebenkomponekte, + = Begleitsubstanz, S = Spurenkomponekte, - = nicht nachweisbar)

In den folgenden Abschnitten werden zunächst die jeweiligen Messwerte in tabellarischer Form dargestellt sowie eine kurze Beschreibung der jeweiligen Beobachtungen

gegeben. Daran anschließend erfolgt ein Versuch, die Ergebnisse im Kontext aller Messungen zu deuten.

Ips pini

Die folgende Tabelle zeigt die gemessenen Werte für die Proben von *I. pini*. Die fettgedruckten Werte sind jeweils die Mittelwerte aus 3 Messungen. Die zugehörigen Standardabweichungen sind darunter in normaler Schrift gedruckt. Die Männchen-Probe 4 und die Weibchen-Probe waren im Vergleich zu den anderen Proben zu gering konzentriert.

	α -Pinen	β -Pinen	Myrcen	Ipsdienol
<i>I. pini</i> m 1	-24.5	-39.8		-23.7
	1.4	0.6		0.8
<i>I. pini</i> m 2	-29.9	-33.4	-36.6	-26.6
	1.2	2.9	0.7	0.3
<i>I. pini</i> m 3	-30.4	-38.4	-35.6	-25.1
	0.9		0.8	0.9
<i>I. pini</i> m 4	-30.3			
	0.3			
<i>I. pini</i> w	-28.4			
	0.9			
<i>P. jeffreyi</i>	-28.1	-34.5	-35.2	
	1.0	0.7	1.1	
<i>P. jeffreyi</i>	-27.5	-24.4		
	0.6	0.7		

Tabelle 2: IRMS Messwerte von *I. pini*, die in normaler Schrift dargestellten Werte sind die jeweiligen Standardabweichungen

Wenn man die Werte für die strukturell eng verwandten Verbindungen Myrcen **14** aus den Käfern und Bäumen und Ipsdienol **15** aus Käfern vergleicht, fällt auf, dass die Werte des käferbürtigen Ipsdienols mit -26.6 ‰ bis -23.7 ‰ erheblich isotopisch schwerer sind als das Myrcen (-35.2 ‰ bis -36.6 ‰) aus *P. jeffreyi*.

Ips paraconfusus

	α -Pinen	β -Pinen	δ^3 -Caren	Myrcen	Limonen	Ipsenol	Ipsdienol
<i>I. paraconfusus</i> m 1	-32.7	-37.7	-37.1	-30.5	-39.3	-24.4	-30.1
	0.1	0.1	0.3	0.2	0.4	3.4	2.2
<i>I. paraconfusus</i> m 2	-32.2	-35.9	-35.0	-30.8	-35.6	-23.8	-27.4
	0.9	0.2	1.4	0.3	1.0	1.2	1.2
<i>I. paraconfusus</i> m 3	-30.9	-36.9	-36.4	-25.4	-35.4	-19.6	
	0.4	0.1	0.2	0.2	0.1	1.3	
<i>I. paraconfusus</i> m 4	-30.7	-36.5	-34.4	-26.5	-34.1	-20.4	
	0.5	0.5	0.2	0.3	0.2	0.4	
<i>I. paraconfusus</i> m 5	-34.3	-38.6	-39.7	-28.2	-37.6		-24.0
	0.1	1.4	0.7	0.8	0.6		2.0
<i>I. paraconfusus</i> w	-33.2	-40.0	-38.8	-24.7	-37.8		
	0.5	0.5	0.6	0.2	0.3		
<i>P. ponderosae</i>	-31.2	-37.0	-37.1	-28.4	-35.5		
	0.3	0.4	0.3	0.5	0.7		

Tabelle 3: IRMS Messwerte von *I. paraconsus*, die in normaler Schrift dargestellten Werte sind die jeweiligen Standardabweichungen

Myrcen **14**, Ipsdienol **15** und Ipsenol **16** sind im Vergleich zu den Werten für α - und β -Pinen **21** bzw. **22**, δ^3 -Caren **66** und Limonen **28** isotopisch deutlich schwerer. Im Vergleich zu den Ergebnissen von *I. pini* fällt auf, dass bei *I. paraconfusus* die Werte für Myrcen den Werten von Ipsenol **16** und vor allem Ipsdienol **15** deutlich ähnlicher sind.

Ips confusus

	α -Pinen	δ^3 -Caren	Myrcen	Limonen	Ipsenol	c-Verbenol	Ipsdienol	ϵ -Verbenol
<i>I. confusus</i> m 1	-27.9	-28.3	-27.1	-26.6	-24.3	-25.5	-22.8	-25.9
	0.3	0.2	0.2	0.2	0.1	0.6	0.3	0.5
<i>I. confusus</i> m 2	-27.9	-28.4	-27.2	-27.6	-23.3	-24.2	-24.1	-26.2
	0.0	0.2	0.1	0.6	0.3	0.5	0.2	0.2
<i>I. confusus</i> m 3	-28.0	-29.2	-28.2	-28.7	-24.1	-24.6	-23.4	-26.3
	0.5	0.6	0.5	0.5	0.4	0.6	0.6	0.4
<i>I. confusus</i> m 4	-33.4	-28.8	-27.6	-26.6	-23.8	-25.0	-24.0	-25.9
	0.1	0.0	0.1	0.2	0.3	0.1	0.2	0.5
<i>I. confusus</i> w	-33.8	-30.9	-32.2	-28.0		-25.4		-27.1
	0.3	0.6	0.6	0.5		0.1		0.0
<i>P. monophylla</i>	-28.6	-32.6	-29.2	-34.0				
	0.0	0.6	0.8	0.5				
<i>J. osteosperma</i>	-34.08	-30.22	-25.71	-26.87				
	0.66	0.48	0.09	0.09				

Tabelle 4: IRMS-Messwerte von *I. confusus*, die in normaler Schrift dargestellten Werte sind die jeweiligen Standardabweichungen

Auch bei *I. confusus* sind die selben Beobachtungen zu machen wie bei den zuvor bei *I. pini* und *I. confusus* durchgeführten Untersuchungen. Die Werte für Ipsenol **16** und Ipsdienol **15** zeigen, dass die käferbürtigen Verbindungen deutlich isotopisch schwerer sind als das strukturell verwandte Myrcen **14**. Auch die Werte für *cis*- und *trans*-Verbenol **23** / **24** weisen denselben Effekt im Vergleich zu α -Pinen **21** auf.

Der Vergleich der beiden Baumproben *P. monophylla* und *J. osteosperma* zeigt, dass die untersuchten Monoterpen-Kohlenwasserstoffe vergleichbare Isotopenverhältnisse aufweisen.

Diskussion der Ergebnisse

Zunächst lassen die oben aufgeführten Ergebnisse zwei grundsätzliche Beobachtungen zu: die Monoterpen-Kohlenwasserstoffe wie α - und β -Pinen **21** / **22**, Myrcen **14**, Limonen **28** und δ^3 -Caren **66** weisen sowohl in den Käfern als auch in den Wirtsbäumen im Allgemeinen ein sehr ähnliches Isotopenverhältnis auf. Dies deutet darauf hin, dass diese Verbindungen einem

gemeinsamen isotopischen Pool entstammen. Es ist zu vermuten, dass die Terpene, wie erwartet, von den Käfern aus den Bäumen aufgenommen werden.

Zum Anderen weisen die Monoterpen-Kohlenwasserstoffe im Vergleich zu ihren oxidierten Derivaten recht große Unterschiede in ihren Isotopenverhältnisse auf. Die oxygenierten Terpene zeigen bei den hier vorgestellten Untersuchungen einen deutlichen Shift zu isotopisch schwereren Molekülen.

Da biochemische Reaktionen im Allgemeinen eine Tendenz zu isotopisch leichteren Produkten zeigen, wären für eine Oxidation baumbürtiger Terpene in den Käfern deutlich negative $\delta^{13}\text{C}$ -Werte für die Oxidationsprodukte zu erwarten gewesen.

Wenn die Pheromone durch unabhängige *de novo* Synthese von den Käfern produziert werden, sollte dies nach den bisherigen Theorien durch die MVA-Route geschehen. Auch hier wäre allerdings ein Shift hin zu isotopisch leichteren Molekülen zu erwarten gewesen: Ein wichtiger Unterschied der beiden bislang identifizierten Wege zur Biosynthese von Terpenen ist die Zahl der durch das Enzym Pyruvatdehydrogenase katalysierten Schritte. Im Verlauf der MEP-Route wird nur eine Reaktion für die Bildung von Deoxy-D-xylose-5-phosphat aus Pyruvat und D-Glycerinaldehyd-3-phosphat katalysiert. Mevalonat hingegen, Zwischenprodukt der MVA-Route, wird aus drei Molekülen Acetat gebildet, es werden also 3 Reaktionen katalysiert. Die Pyruvatdehydrogenase bevorzugt isotopisch leichtere Pyruvat Moleküle⁵⁵, daher sollten also Produkte der MVA-Route gegenüber Produkten des MEP-Weges isotopisch leichter sein⁵⁶. Diese Aussage wurde unter anderem von Boland *et al.* bei der Untersuchung von Terpenen aus Pflanzen mittels IRMS bestätigt⁵⁷.

Die hier vorgestellten Ergebnisse weisen deutlich darauf hin, dass die oxygenierten Terpene und die Monoterpen-Kohlenwasserstoffe vermutlich nicht aus einem gemeinsamen Pool stammen. Die Resultate liefern ferner erste Hinweise, die gegen eine *de novo* Synthese über die MVA-Route sprechen.

Eine Erklärung für die Ergebnisse lässt sich aus den Resultaten nicht ableiten. Mögliche Deutungen können ein unerwarteter Shift zu schweren Molekülen durch die enzymatische Oxidation oder ein bislang unbekannter Weg der Terpenbiosynthese in den Käfern sein. Bekannt ist beispielsweise das in Pflanzen die Aminosäuren L-Leucin und L-Valin als

Precursor für Isoprenoide dienen können⁵⁸. In Insekten ist ein solcher Weg bislang nicht bekannt. Um hier weitere Aussagen treffen zu können, sind weitere Untersuchungen notwendig.

Anbieten würden sich hier z.B. die Verwendung von isotopenmarkierten Verbindungen. Hier gäbe es zwei mögliche Ansätze: zum einen könnten den Käfern markierte Monoterpen-Kohlenwasserstoffe bzw. Terpenalkohole angeboten werden, zum anderen könnten markierte Vorstufen für die Terpenbiosynthese (beispielsweise Pyruvat) eingesetzt werden.

Ein anderer Ansatz wäre die selektive Inhibierung der beiden bislang bekannten Biosynthesewege. Die selektive Blockierung des MEP-Weges ist mittels Fosidomycin⁵⁹ **67**, die der MVA-Route mit Cerivastatin **68** möglich⁶⁰.

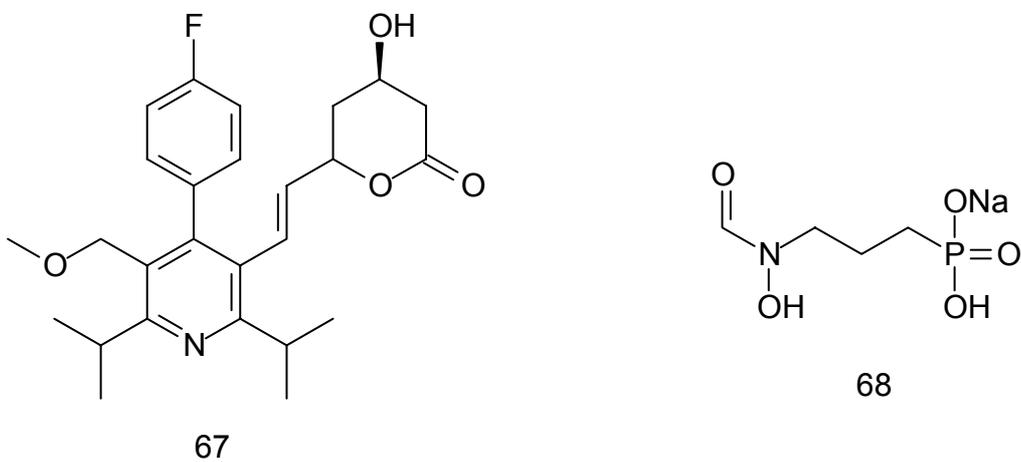


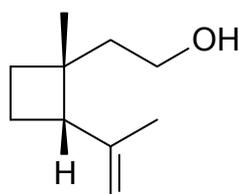
Abbildung 22: Inhibitoren für Terpenbiosynthese über den MVA- oder MEP-Weg

3.3 Untersuchungen flüchtiger Inhaltsstoffe aus Borkenkäfern

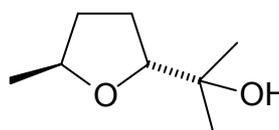
3.3.1 *Pseudopityophthorus minutissimus*

Bislang sind erst wenige Untersuchungen über flüchtige Inhaltsstoffe von Borkenkäfern der Familie *Pseudopityophthorus* durchgeführt worden.

Über das Pheromonsystem der eng verwandten Familie *Pityophthorus* gibt es ebenfalls nur wenig Informationen. Francke *et al.* veröffentlichten 1987 die Ergebnisse der Untersuchungen eines Extraktes von *Pityophthorus pityographus*^{61,62}. Als aktive Komponenten konnten (+)-Grandisol (1*R*,2*S*)-**69** und (2*R*,5*S*)-Pityol (2*R*,5*S*)-**70** identifiziert werden.



(1*R*,2*S*)-**69**



(2*R*,5*S*)-**70**

Abbildung 23: In *P. pityographus* identifizierte Komponenten

Feldstudien zeigen, dass die von Weibchen attackierten Bäume deutlich attraktiver zu sein scheinen als solche, die nur von Männchen oder von beiden Geschlechtern befallen sind⁶³.

3.3.1.1 Untersuchung von Extrakten von *P. minutissimus*

Zur Verfügung standen Extrakte von je ca. 235 männlichen und weiblichen Käfern, gesammelt in Roseville, Minnesota. Frisch geschlüpfte Käfer wurden zwei Tage auf *Quercus ellipsoidalis* gehalten. Dann wurden 168 Stunden lang die flüchtigen Komponenten an 15 g Porapak Q adsorbiert. Die Extraktion des Porapak Q erfolgte mit 350 mL Pentan, welches im Anschluss auf 9 mL eingeeengt wurde.

Die Extrakte wurden gaschromatographisch-massenspektrometrisch untersucht. Die Chromatogramme sind auf den folgenden zwei Seiten dargestellt. Die erhaltenen Ergebnisse zeigt Tabelle 5.

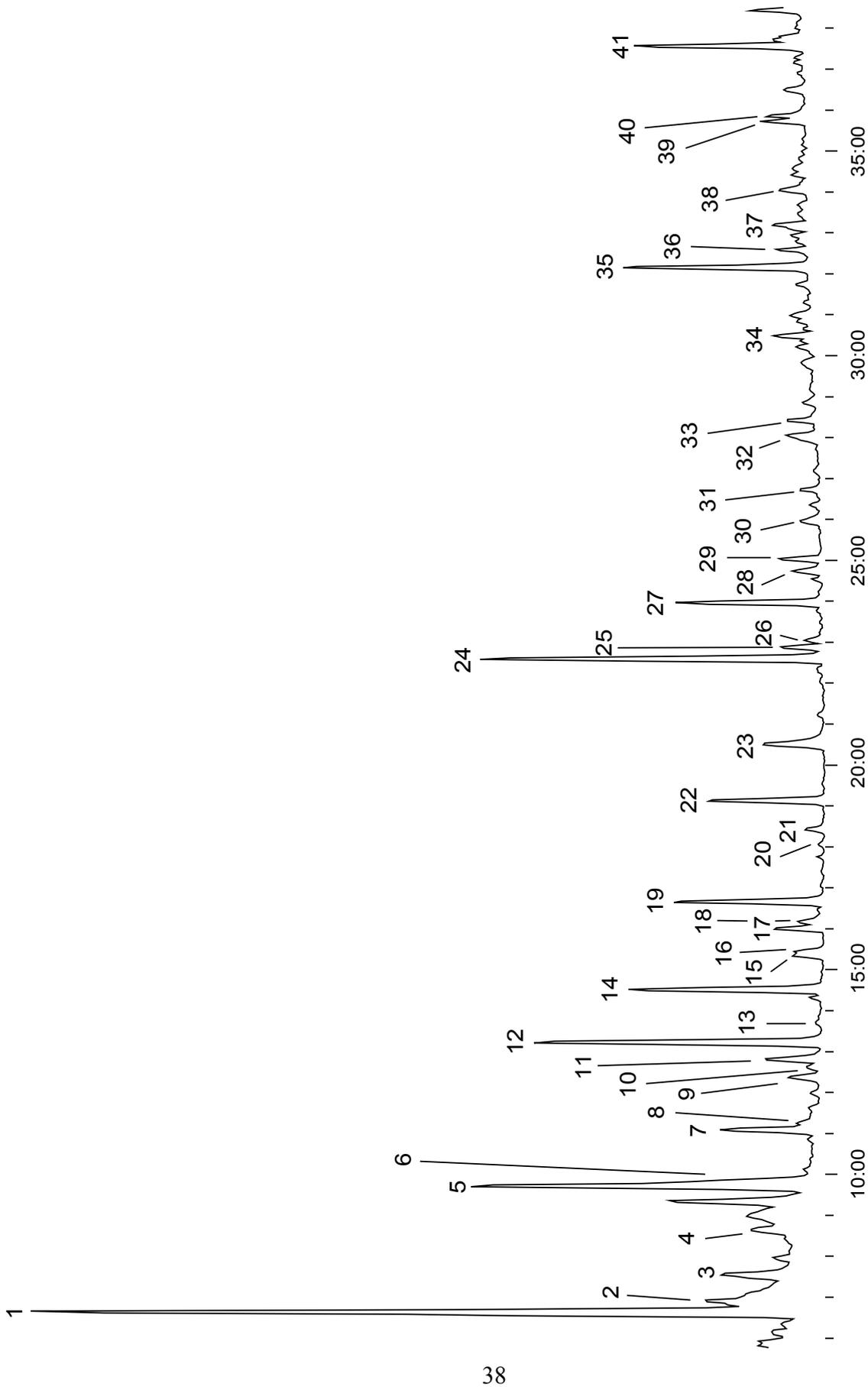


Abbildung 24: Ausschnitt aus dem Gaschromatogramm (TIC) des Extraktes von männlichen *P. minutissimus* (Säule FFAP, 50 m x 0.25, Temperaturprogramm: 60-3-3-220-30)

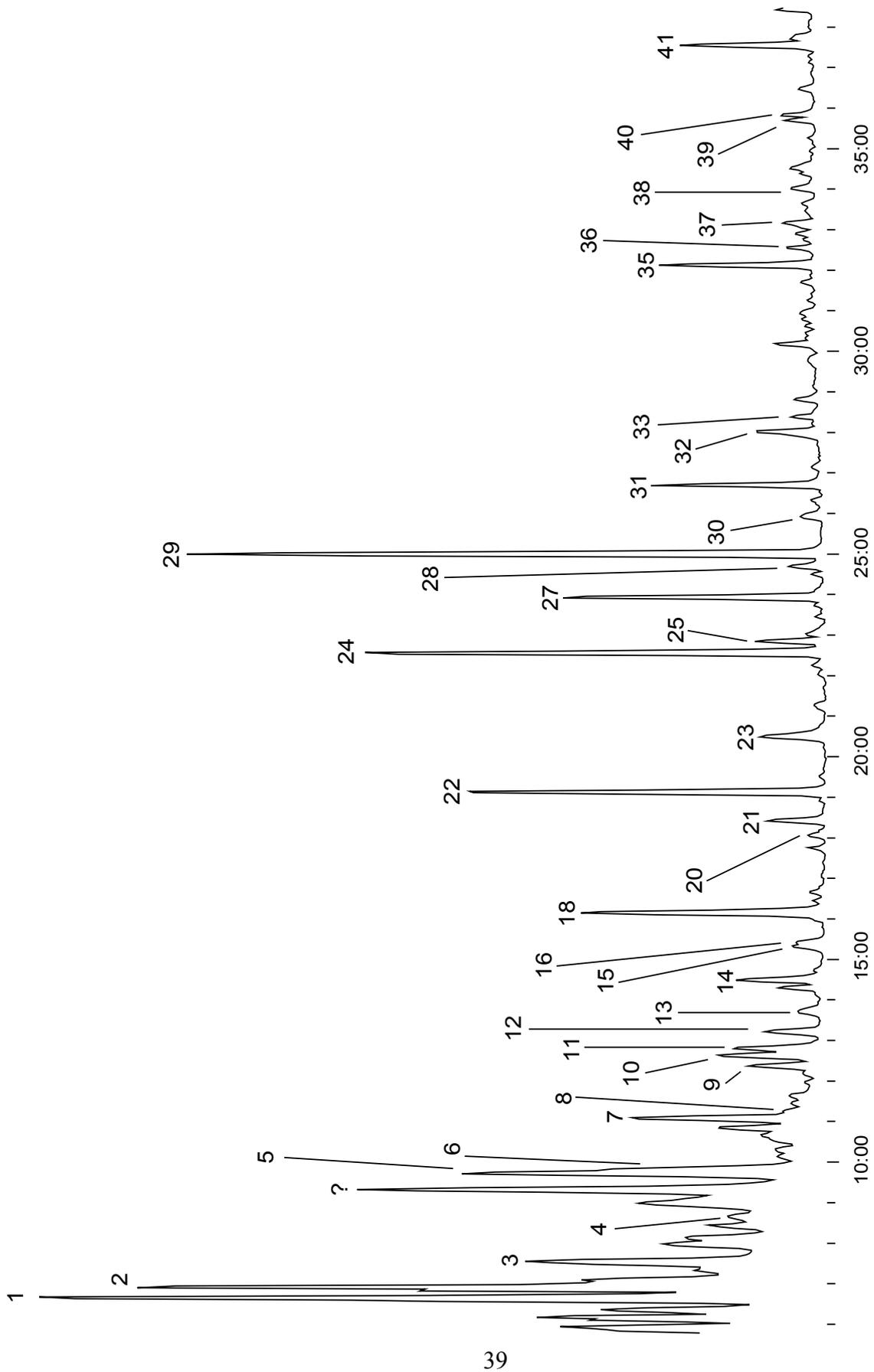


Abbildung 25: Ausschnitt aus dem Gaschromatogramm (TIC) des Extraktes von weiblichen *P. minutissimus* (Säule FFAP, 50 m x 0.25, Temperaturprogramm: 60-3-3-220-30)

Verbindung	männlich	weiblich
E1 2-Pentanon	+++	+++
E2 <i>n</i> -Decan	+	+++
E3 α -Pinen	+	++
E4 Camphen	+	+
E5 2-Pentanol	++	++
E6 β -Pinen	+	+
E7 δ -3-Caren	++	++
E8 Myrcen	S	S
E9 Xylol	+	+
E10 Dodecan	S	+
E11 Limonen	+	+
E12 β -Phellandren	++	+
E13 2-Pentylfuran	S	S
E14 β -Ocimen	++	+
E15 2,4-Pentandion	+	+
E16 Cymen	+	+
E17 Terpinolen	+	-
E18 7-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan	+	++
E19 4,8-Dimethyl-1,3,7-nonatrien	++	-
E20 6-Methyl-5-hepten-2-on	S	S
E21 1-Hexanol	+	+
E22 4-Hydroxy-4-methyl-2-pentanon	++	++
E23 Nonanal	+	+
E24 Dichlorbenzol	++	+++
E25 6-Methyl-5-hepten-2-ol	+	+
E26 4-Hydroxypentan-2-on	+	-
E27 2-Ethyl-1-hexanol	++	++
E28 α -Copaen	+	+
E29 Vittatol	+	+++
E30 Campher	+	+
E31 1-Octanol	+	++
E32 Bergamoten	+	+
E33 <i>n</i> -Hexadecan	+	+
E34 10-Methyloxacyclodecane-2-on	+	-
E35 Crypton	++	++
E36 Borneol	+	+
E37 Ethylbenzaldehyd	+	+
E38 Phellandral	+	+
E39 Octadecan	+	+
E40 4-(1-Methylethyl)-benzaldehyd	+	+
E41 1-Methylethylbenzaldehyd	++	++

Tabelle 5: In Extrakten von *P. minutissimus* gefundene Verbindungen. Den Nummern der Extraktkomponenten ist jeweils ein „E“ vorangestellt, um die Unterscheidung von den im Text genannten Verbindungen zu erleichtern. (+++ = Hauptkomponente, ++ = Nebenkompente, + = Begleitsubstanz, S = Spurenkomponente)

Hauptkomponente in beiden Extrakten ist 2-Pentanon. Daneben konnte, wie häufig in Extrakten von Borkenkäfern, eine große Anzahl von Monoterpenen, wie α - und β -Pinen, δ -3-Caren **66**, Limonen **28** und β -Phellandren identifiziert werden. Da keine Informationen wie Elektroantennogramme über potentiell biologisch aktive Verbindungen vorlagen, wurden beiden Extrakte im Hinblick auf qualitative und quantitative Unterschiede untersucht, um mögliche geschlechtsspezifische Komponenten zu identifizieren.

Es fielen drei wichtige Unterschiede auf: Komponente **E18** (7-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **71**) und **E29** (Vittatol **72**) treten in dem Extrakt der Weibchen in erheblich höheren Konzentrationen auf als in dem der Männchen. Die geringen Konzentrationen in letzteren könnten auf Fehler bei der Sortierung nach Geschlecht zurückzuführen sein.

Umgekehrt tritt Verbindung **E19** (4,8-Dimethyl-1,3,7-nonatrien **73**), nur im Extrakt von männlichen Käfern auf.

Abbildung 26 zeigt einen Vergleich der interessanten Ausschnitte der beiden Extrakte von *P. minutissimus*. Die Pfeile markieren die drei oben beschriebenen Unterschiede in den Chromatogrammen.

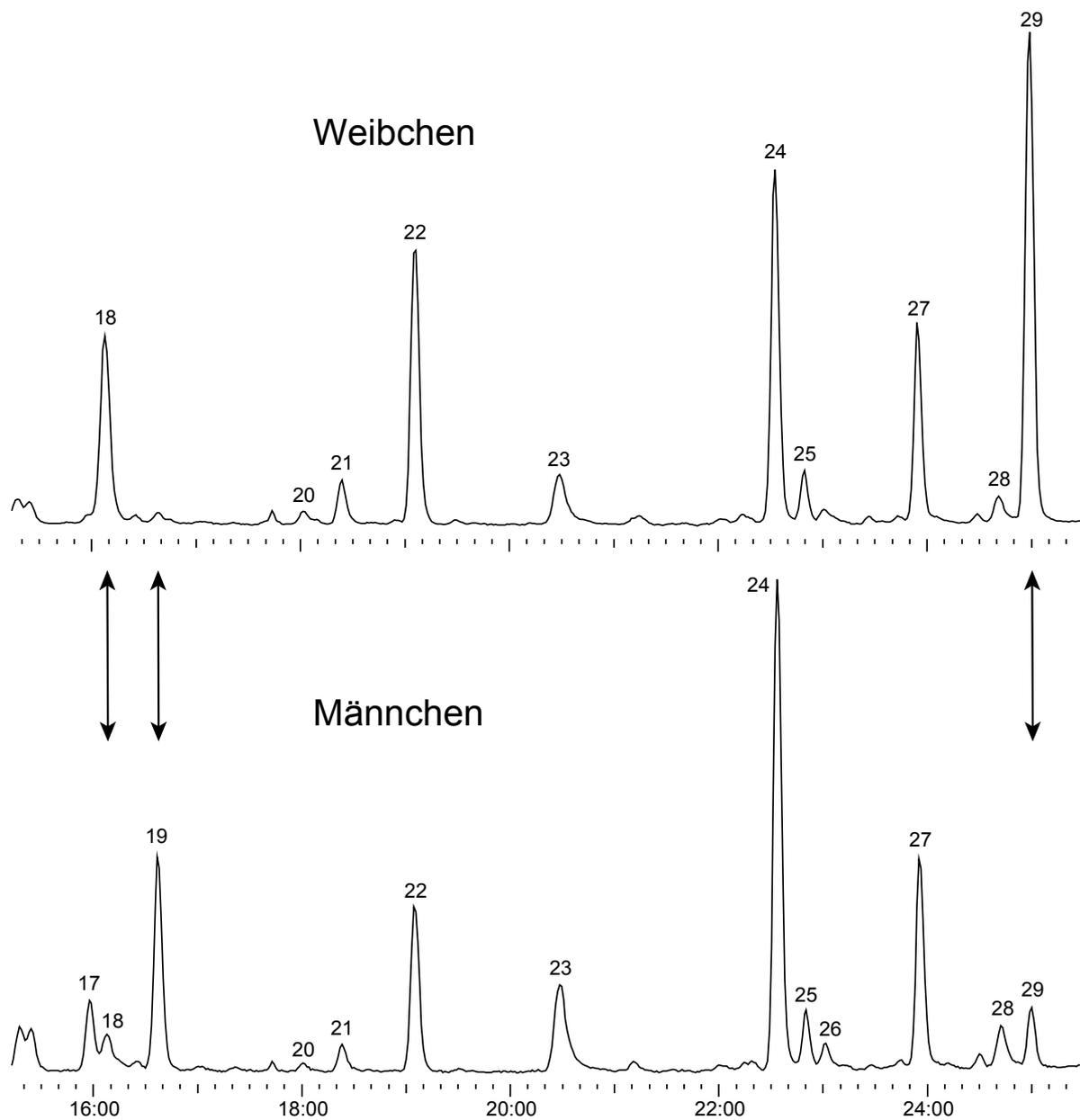


Abbildung 26: Vergleich von Ausschnitten von männlichen und weiblichen Extrakten von *P. minutissimus*

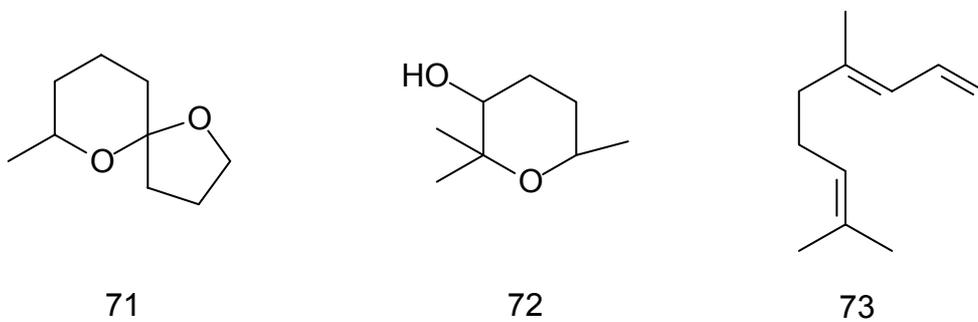


Abbildung 27: In Extrakten von *P. minutissimus* identifizierte Verbindungen

Zur Strukturabsicherung der drei Komponenten anhand ihrer Retentionszeiten und Massenspektren, die Aufklärung der Enantiomerenverhältnisse bei **71** und **72** sowie die Bereitstellung von synthetischem Material für die Durchführung eines Biotests, wurden alle drei Verbindungen synthetisiert.

3.3.1.2 Darstellung von 4,8-Dimethyl-1,3,7-nonatrien

(*E*)-4,8-Dimethyl-1,3,7-nonatrien **73** ist eine in der Natur häufig auftretende Verbindung. Bisher konnte **73** allerdings vorwiegend im Pflanzenreich nachgewiesen werden. Das Trien wird von Pflanzen emittiert, die z.B. von Schadinsekten verletzt wurden. So konnten Dicke *et al.* (*E*)-4,8-Dimethyl-1,3,7-nonatrien **73** in von der Milbe *Tetranychus urticae* befallenen Lima Bohnen Pflanzen (*Phaseolus lunatus*) identifizieren⁶⁴. Die Verbindung wirkt hier als Kairomon für die Raubmilbe *Phytoseiulus persimilis*; dieses Phänomen wird indirekte Verteidigung genannt⁶⁵.

Turlings *et al.* konnten (*E*)-4,8-Dimethyl-1,3,7-nonatrien **73** als Komponente des flüchtigen Buketts von Mais (*Zea mays*) identifizieren, welcher von der Zuckerrübenmotte *Spodoptera exigua* attackiert wurde. Das Trien wirkt attraktiv auf Weibchen des Parasiten *Cotesia marginiventris*^{66,67}.

Auch Baumwollpflanzen, *Gossypium hirsutum*, die von Herbivoren attackiert werden, emittieren u.a. (*E*)-4,8-Dimethyl-1,3,7-nonatrien **73**, um so natürliche Feinde dieser Angreifer anzulocken⁶⁸.

Dagegen konnte (*E*)-4,8-Dimethyl-1,3,7-nonatrien **73** bislang in Insekten nicht nachgewiesen werden.

Abbildung **28** zeigt das Massenspektrum von 4,8-Dimethyl-1,3,7-nonatrien **73**.

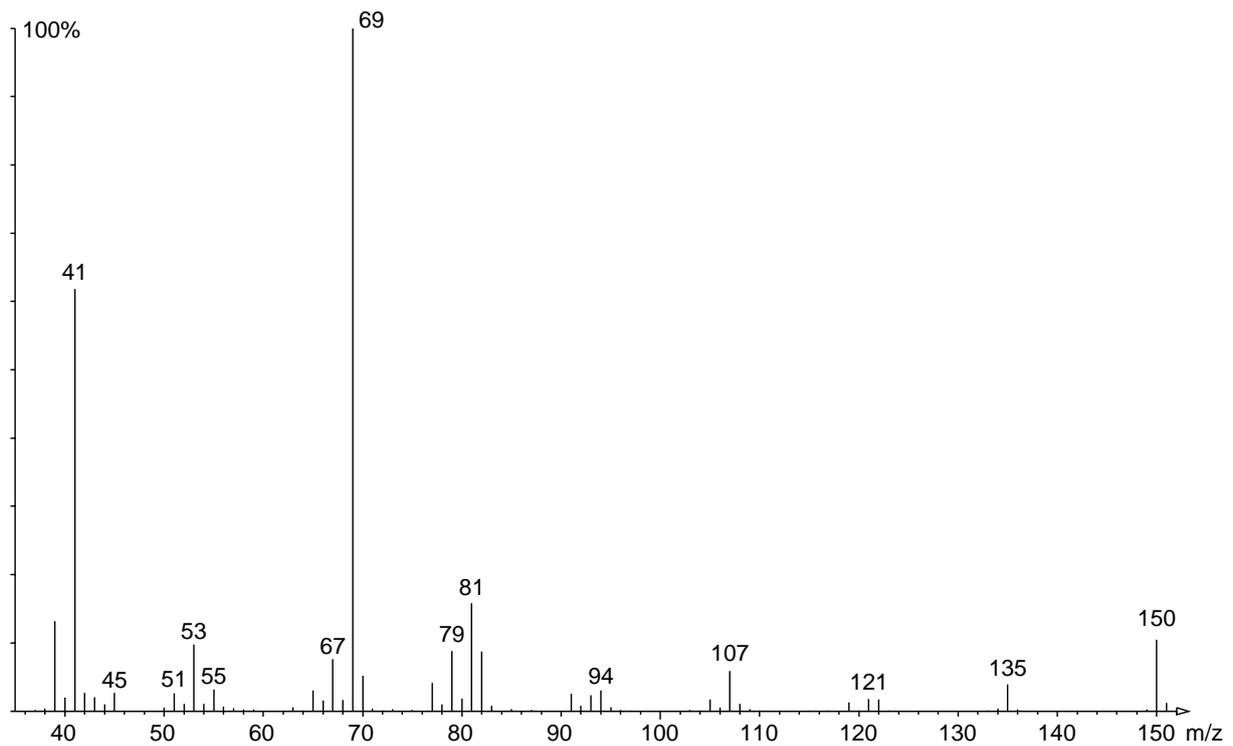


Abbildung 28: Massenspektrum von 4,8-Dimethyl-1,3,7-nonatrien

Da in der Natur vorwiegend das (*E*)-Isomer auftritt, wurde zunächst dieses synthetisiert.

Die Synthese von 4,8-Dimethyl-1,3,7-nonatrien **73** erfolgte ausgehend von (*E*)-Geraniol **50**, welches im Gegensatz zu Geranial **53** als reines (*E*)-Isomer kommerziell erhältlich ist. Die Oxidation zu Geranial **53** erfolgte mit Jones-Reagenz. 4,8-Dimethyl-1,3,7-nonatrien **73** wurde dann durch Wittig-Reaktion mit Methyltriphenylphosphoniumbromid **74** erhalten.

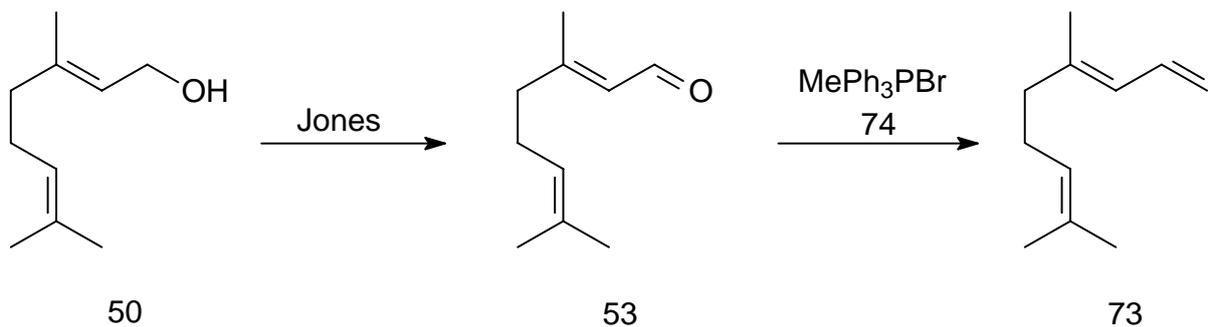


Abbildung 29: Darstellung von (*E*)-4,8-Dimethyl-1,3,7-nonatrien

Ein Vergleich der Massenspektren und der Retentionszeiten des Synthese- und des Naturprodukts zeigten, dass es sich bei der im Naturextrakt gefundenen Komponente **E19** um (*E*)-4,8-Dimethyl-1,3,7-nonatrien **73** handelte.

3.3.1.3 Darstellung von 7-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan (Conophthorin)

Conophthorin **71** konnte bereits in einer Vielzahl von Insekten identifiziert werden. Erstmals wurde es von Francke *et al.* im Eschenbastkäfer *Leperisinus fraxini* und in Arbeiterinnen der Wespen *Vespula vulgaris*, *V. germanica* und *Dolichovespula saxonica* gefunden^{69,70}. Auch in Borkenkäfern der Gattung *Pityophthorus* wurde **71** als Aggregationspheromon identifiziert⁷¹.

Conophthorin liegt in der Natur sehr häufig als (*5S,7S*)-7-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan (*5S,7S*)-**71** vor⁷², daher wurde zunächst dieses Stereoisomer hergestellt.

Die Synthese begann mit der Kopplung von (*S*)-Propylenoxid (*S*)-**75** mit Lithiumacetylid-Ethylendiaminkomplex **76** zum Alkinol **77**⁷³. Nach Schutz der Alkoholfunktion von (**78**) wurde dessen Anion mit γ -Butyrolacton **79** gekoppelt⁷⁴. Die Dreifachbindung wurde mit Pd/C unter Wasserstoffüberdruck hydriert, und die THP-Schutzgruppe wurde mit *para*-Toluolsulfonsäure entfernt. Nach der Deblockierung erfolgte sofortige Cyclisierung zum (*5S,7S*)-7-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan (*5S,7S*)-**71**. Wegen des von beiden Sauerstoffen des Spirosystems ausgehenden doppelten anomeren Effektes enthält das bei der intramolekularen Acetalisierung weit überwiegend (>99%) gebildete Hauptprodukt den Sauerstoff des 5-Rings in axialer Position relativ zum 6-Ring. Die Verbindung hat daher (*5S,7S*)-Konfiguration.

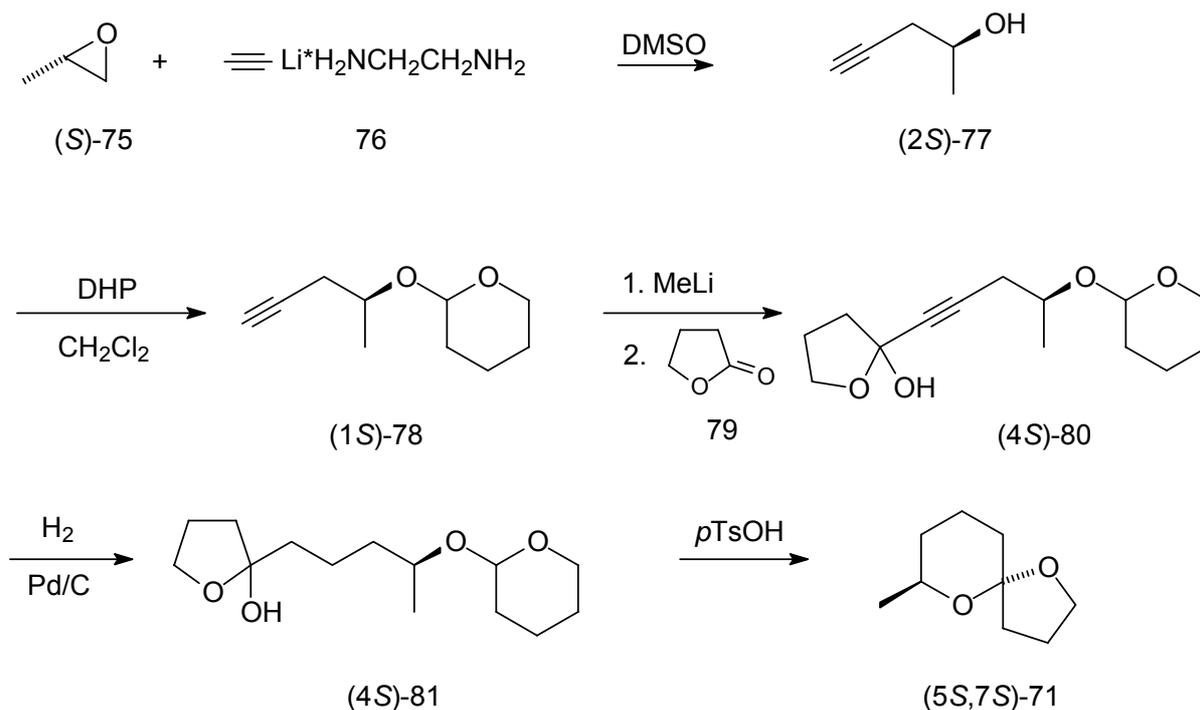


Abbildung 30: Synthesepfad zur Darstellung von (5*S*,7*S*)-7-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan

Ein Vergleich der Massenspektren und Retentionszeiten zeigte, dass es sich bei dem Naturstoff **E18** um 7-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **71** handelte.

Um die absolute Konfiguration des Naturstoffs aufzuklären, wurden dieser sowie synthetisches (5*S*,7*S*)-7-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan (5*S*,7*S*)-**71** und (5*R*,7*R*)-7-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan (5*R*,7*R*)-**71** gaschromatographisch unter Verwendung einer Cyclodextrin-Säule untersucht. Es zeigte sich, dass der Naturstoff (5*S*,7*S*)-Konfiguration aufweist und dass ausschließlich dieses ein Stereoisomer produziert wird.

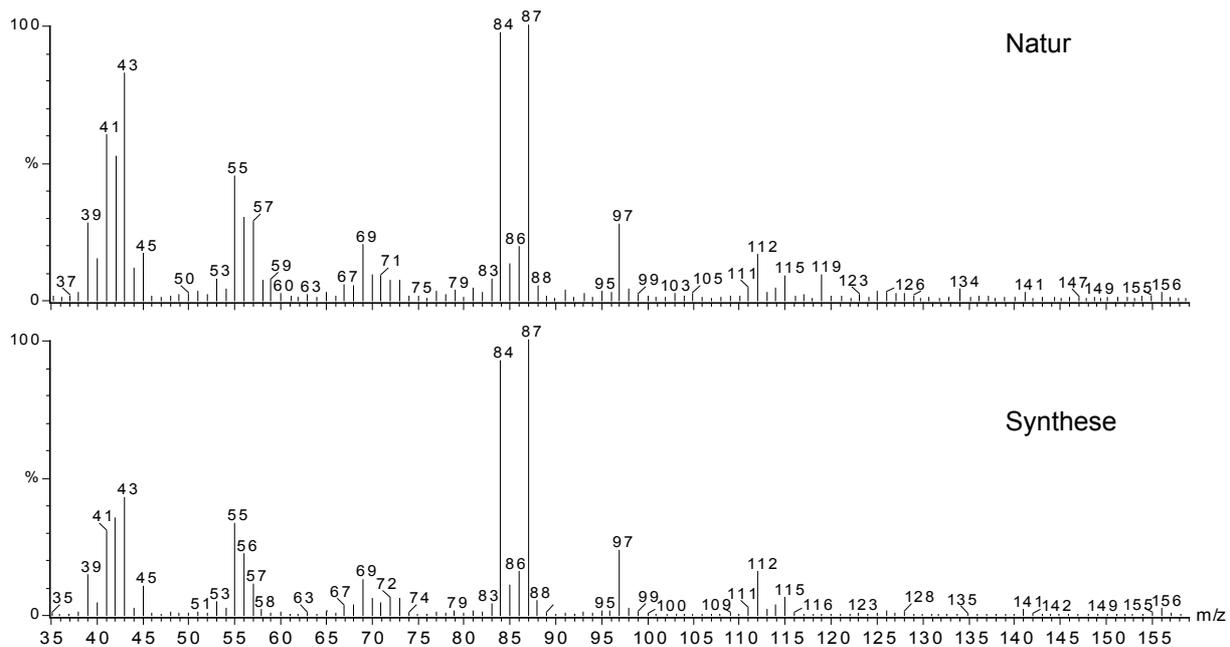


Abbildung 31: Vergleich der Massenspektren aus dem Naturextrakt und dem Syntheseprodukt

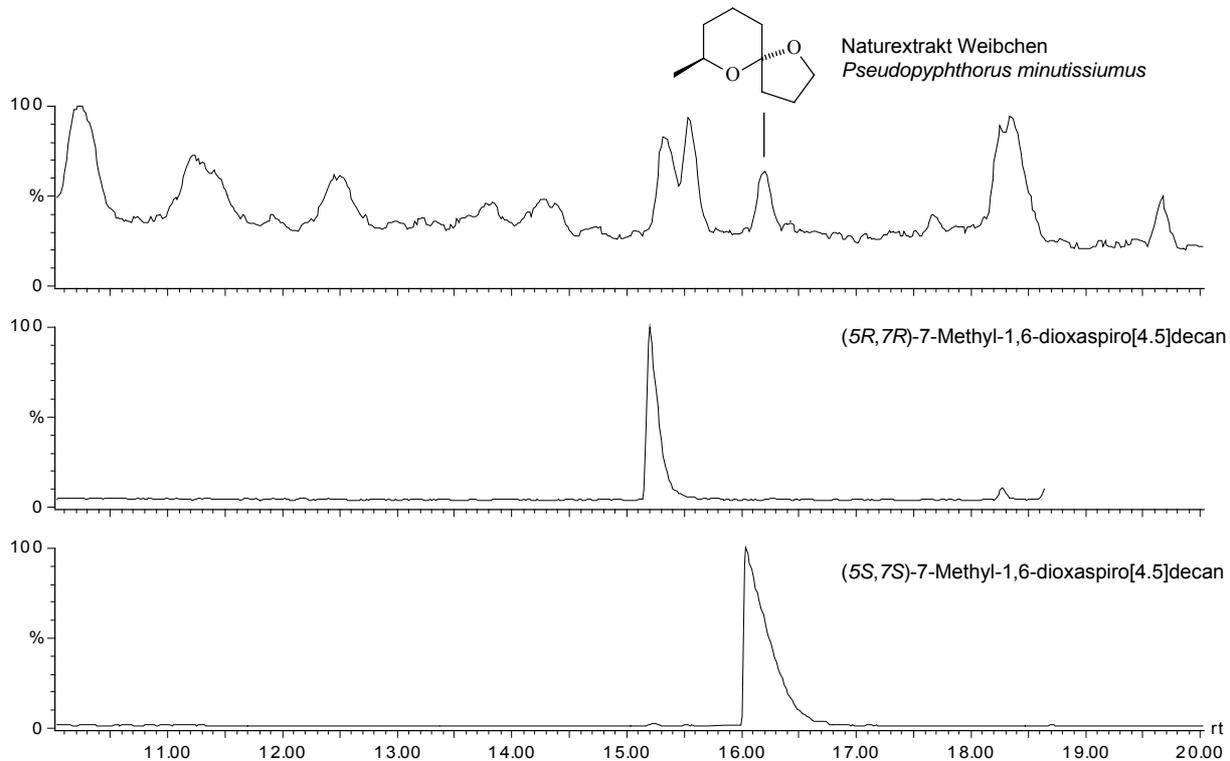


Abbildung 32: Bestimmung der absoluten Konfiguration von 7-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan (Säule: Hydrodex- β -TBDM, 25 m x 0.25, Temperaturprogramm 60-5-3-220)

3.3.1.4 Darstellung von Vittatol

Vittatol **72** konnte von Francke *et al.* als flüchtiger Inhaltsstoff des Ulmenborkenkäfers *Pteleobius vittatus* identifiziert werden⁷⁵. *Cis*-Vittatol *cis*-**72** tritt hier zusammen mit dem bereits oben erwähnten Pityol **70** auf. Dies lässt sich durch mögliche biogenetische Verwandtschaft erklären. Denkbare Vorstufe ist 6-Methyl-5-hepten-2-ol (Sulcatol) **82**, welches auch im Extrakt von *P. minutissimus* (**E25**) enthalten ist. Die folgende Abbildung zeigt den möglichen Biosyntheseweg:

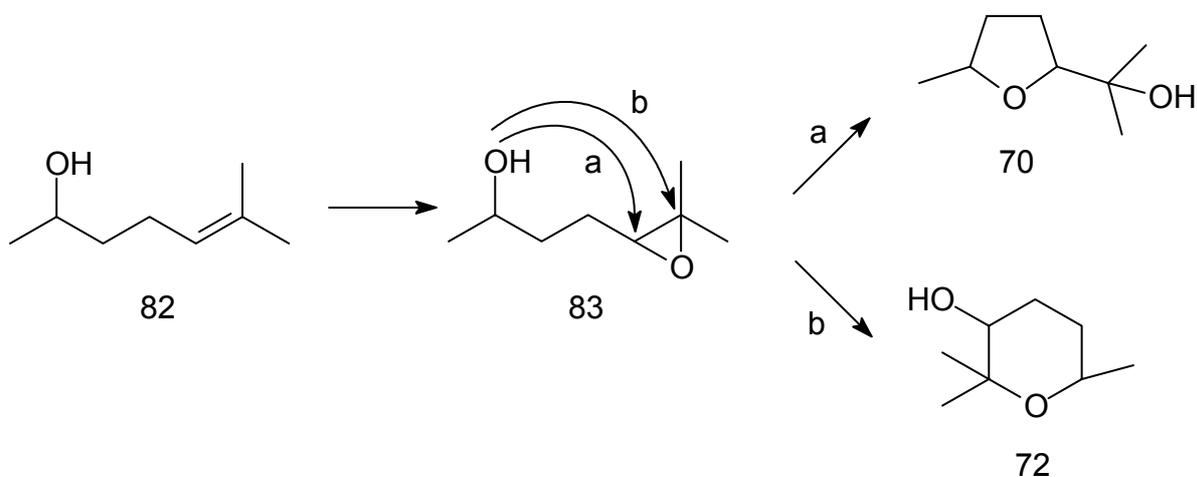


Abbildung 33: Mögliche biogenetische Verwandtschaft von Vittatol und Pityol

Sulcatol **82** könnte durch Reduktion von 6-Methyl-5-hepten-3-on (Sulcaton, **E20**) gebildet werden. Nach Oxidation der Doppelbindung zum Epoxid **83** führt ein *endo*-Ringschluß zur Pityolstruktur (Weg a) und ein *exo*-Ringschluß zur Vittatolstruktur (Weg b).

In den in dieser Arbeit untersuchten Extrakten von *P. minutissimus* konnte kein Pityol **70** nachgewiesen werden.

Abbildung 34 zeigt das Massenspektrum von Vittatol **72** aus dem Naturlauf von *P. minutissimus*.

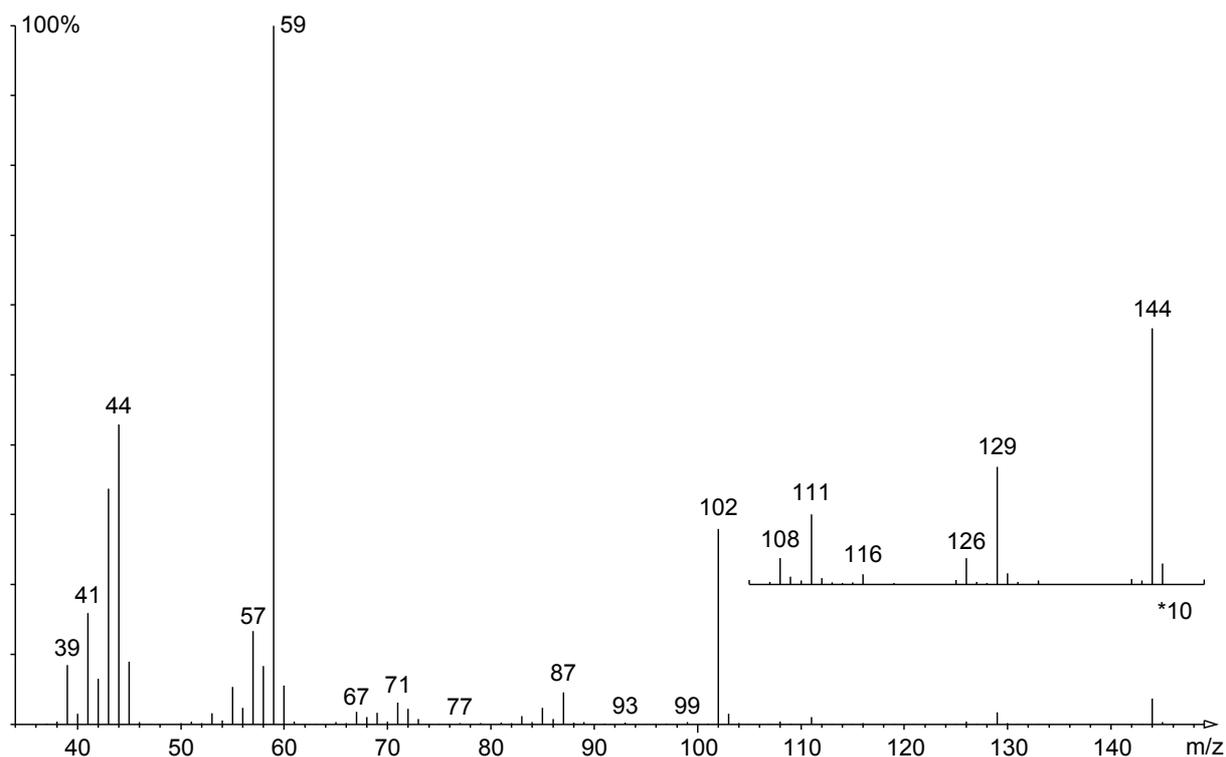


Abbildung 34: Massenspektrum von Vittatol **E29** aus dem Naturextrakt

In der Literatur sind verschiedene Wege zur Darstellung von Vittatol angegeben. Mori *et al.* beschreiben die Synthese ausgehend von enantiomerenreinem Sulcatol (*R*)-**82**. Es wurden zwei Diastereomere von Vittatol **72** erhalten, die sich per Mitteldruck-Flüssigchromatographie getrennt werden konnten. Die Konfiguration wurde mittels IR- und NMR Spektroskopie bestimmt⁷⁶.

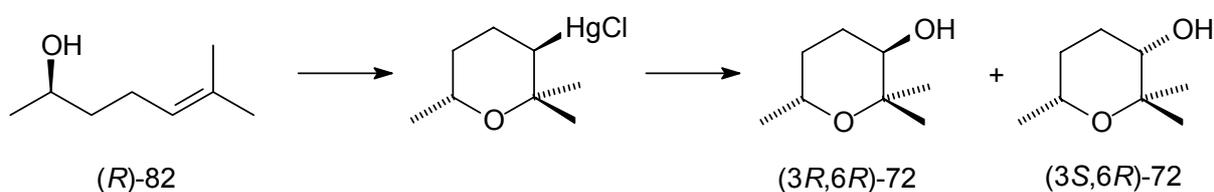


Abbildung 35: Darstellung von Vittatol nach Mori *et al.*

Eine stereoselektive Synthese der *trans*-Isomere von Vittatol **72** beschrieben Chikashita *et al.*. Der entscheidende Schritt war eine stereospezifische Ein-Stufen Cyclodehydrierung unter Verwendung von Triphenylphosphin und DEAD⁷⁷.

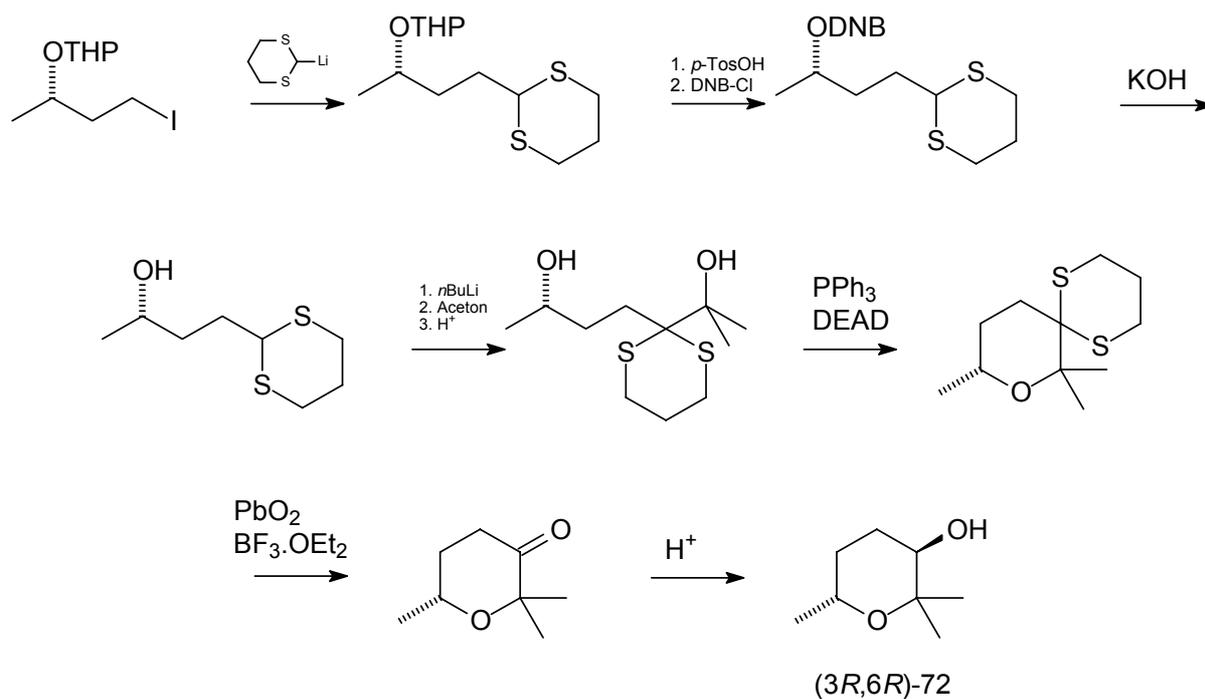


Abbildung 36: Darstellung von Vittatol nach Chikashita *et al*

Es wird das *trans*-Isomer in etwa 99 %iger Diastereomerenreinheit erhalten.

Jeder der beschriebenen Wege hat Nachteile. So führt der Weg nach Mori zu einem Diastereomeren-Gemisch, welches getrennt werden muss. Der Weg nach Chikashita lässt nur die Synthese der *trans*-Isomere zu. Im Rahmen dieser Arbeit sollte daher ein neuer Weg zur Synthese aller 4 Isomere entwickelt werden.

Vittatol **72** ist strukturell eng verwandt mit der pyranoiden Form von Linalooloxid **84**.

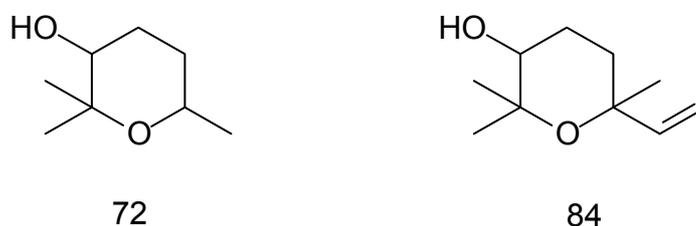


Abbildung 37: Vergleich der Strukturen von Vittatol und Linalooloxid

Vidari *et al.* beschrieben einen Weg zur stereoselektiven Synthese der pyranoiden Form von Linalooloxid **84**⁷⁸, der auf die Synthese von Vittatol **72** übertragbar sein sollte.

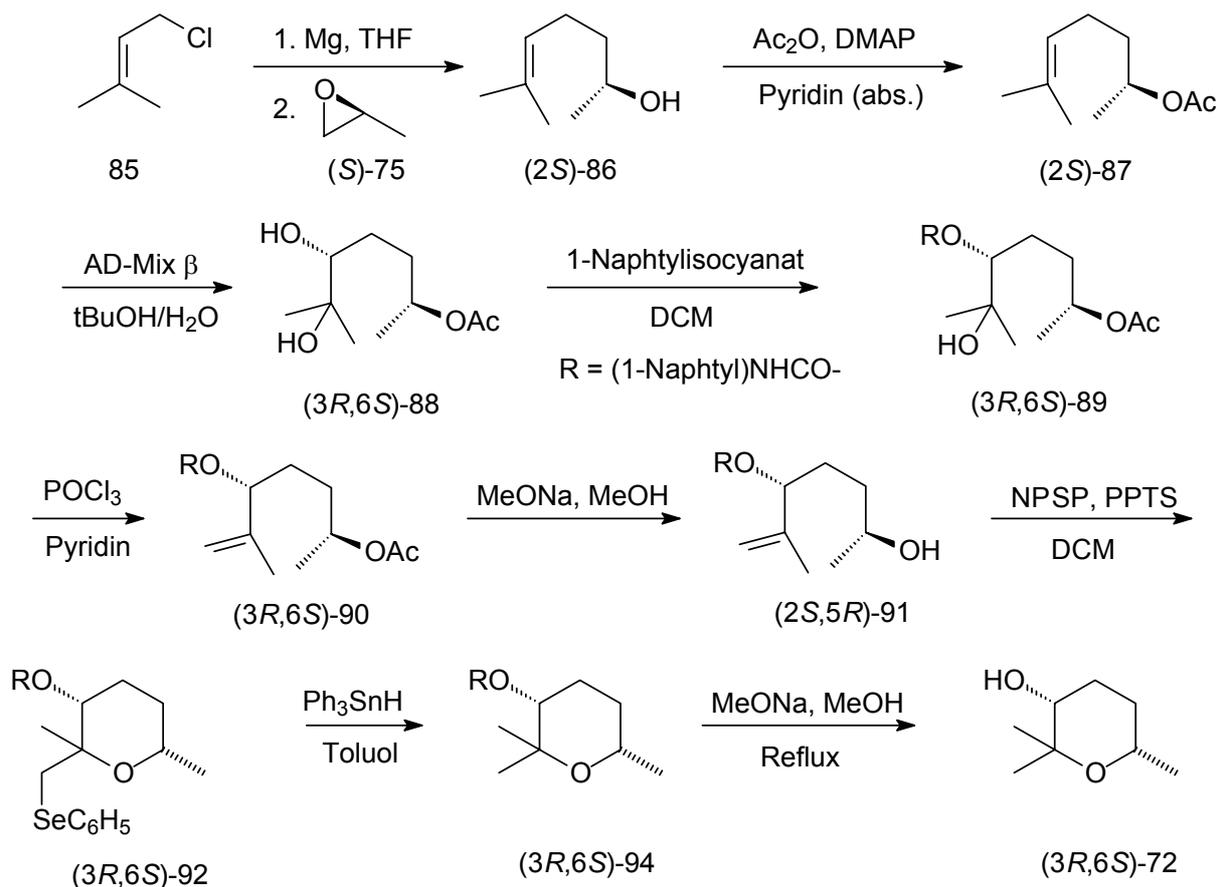


Abbildung 38: Synthesepfad zur stereoselektiven Synthese von Vittatol

Die Synthese ging aus von 1-Chlor-3-methyl-2-buten **85**, welches mittels Kuprat-Kupplung unter Kupfer(I)-iodid-Katalyse mit (*S*)-Propylenoxid (*S*)-**75** gekoppelt wurde. Auf diesem Weg wurde bereits im ersten Reaktionsschritt eines der Stereozentren eingeführt. Die Hydroxylgruppe wurde als Acetat geschützt und das zweite Stereozentrum durch asymmetrische Dihydroxylierung mit AD-Mix- β zum Diol **88** eingeführt. Der sekundäre Alkohol konnte selektiv mit 1-Naphtylisocyanat als Urethan **89** geschützt werden. Es folgten die Eliminierung der tertiären Alkoholfunktion und die Hydrolyse des Acetats zur Verbindung **91**.

Elektrophile Organoselenverbindungen sind bekannt dafür, dass sie die intramolekulare Cyclisierung von ungesättigten Alkoholen zu Ringen verschiedener Größe ermöglichen^{79,80}. Hier wurde *N*-Phenylselenophthalimid unter Einsatz katalytischer Mengen von Pyridinium-*p*-toluolsulfonat verwendet. Die Cyclisierung lieferte den Sechsring **92** in guter Ausbeute. Der Mechanismus dieser Cyclisierungsreaktion ist in der folgenden Abbildung dargestellt:

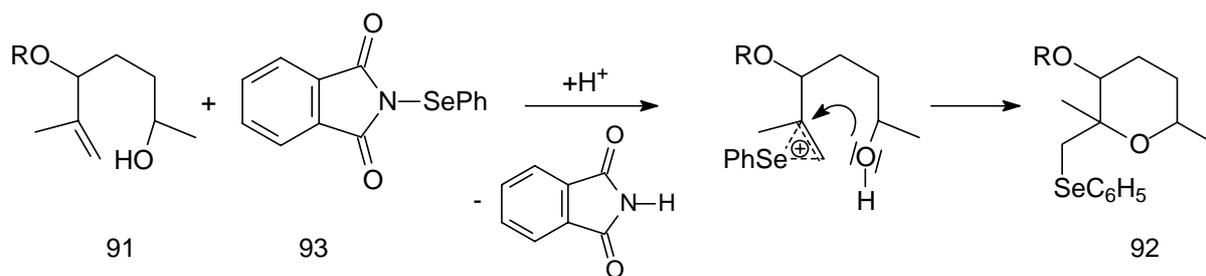


Abbildung 39: Mechanismus der Cyclisierung mit NPSP

Der Phenylselenenyl-Rest wurde radikalisch mit Triphenylzinnhydrid abgespalten⁸¹. Nach Entfernen der Schutzgruppe wurde (3*R*,6*S*)-Vittatol (3*R*,6*S*)-**72** (97 % ee) erhalten.

Ein Vergleich des Massenspektrums und der Retentionszeiten zeigte, dass es sich bei der in der Natur identifizierten Verbindung **E29** um Vittatol **72** handelte.

Die Proben wurden zusätzlich mit Hilfe einer Cyclodextrin-Säule (Hydrodex- β -6-TBDM) gaschromatographisch untersucht. Zur Verfügung standen neben dem enantiomerenreinen Syntheseprodukt (3*R*,6*S*)-**72** und der Naturprobe auch ein Gemisch aller vier möglichen Stereoisomere. Mit diesem wurde die Möglichkeit der Trennung aller Stereoisomere mit dieser Phase überprüft (Abbildung 40).

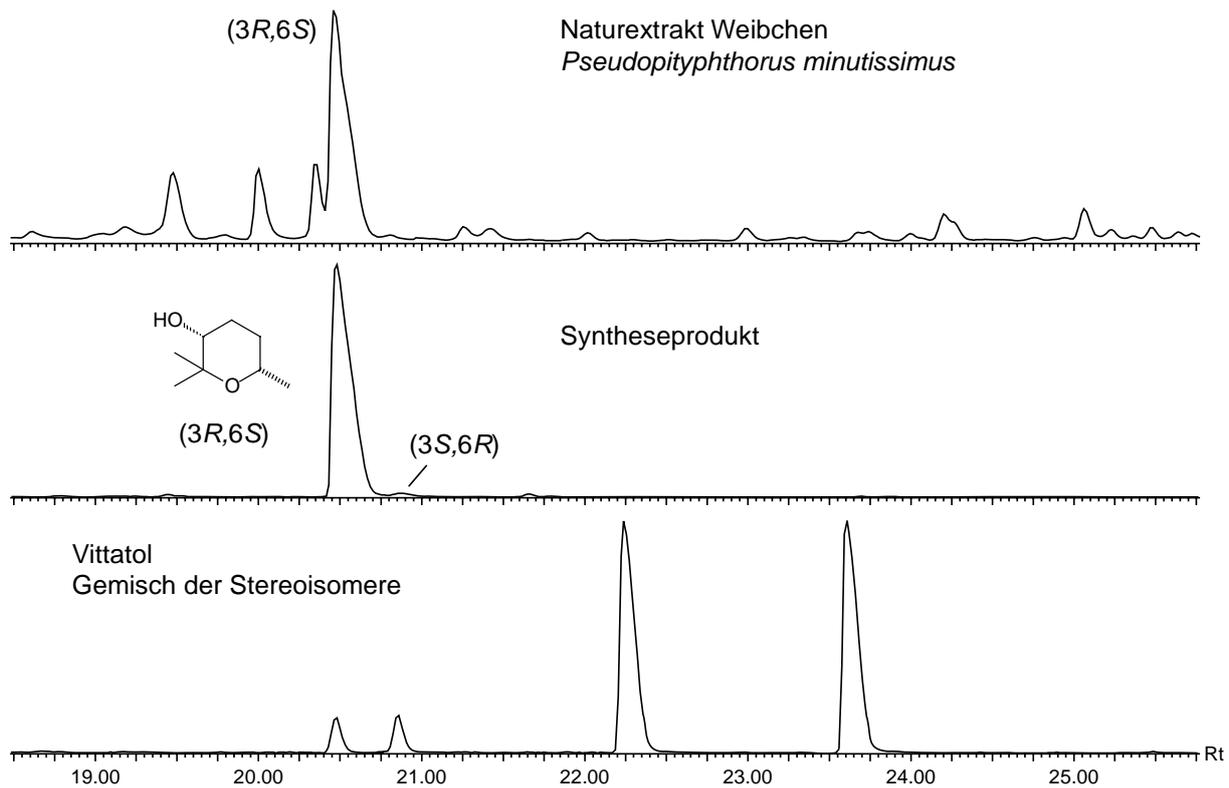


Abbildung 40: Bestimmung der absoluten Konfiguration von Vittatol in Naturextrakten von Weibchen von *P. minutissimus* (Säule: Hydrodex- β -6-TBDM, Temperaturprogramm 60-3-3-180)

Es zeigte sich, dass sich alle vier Stereoisomere von Vittatol mit Hilfe der verwendeten stationären Phase sehr gut trennen ließen. Außerdem zeigt sich eindeutig, dass das synthetisierte (3*R*,6*S*)-Vittatol (3*R*,6*S*)-**72** die gleiche absolute Konfiguration wie der Naturstoff **E29** aufweist.

3.3.2 Der Lärchenbastkäfer – *Dendroctonus simplex*



Abbildung 41: *D. simplex*

Dendroctonus simplex, der Lärchenbastkäfer, ist ein bedeutender Schädling an Amerikanischer Lärche (Tamarack), *Larix laricina*⁸². Die Käfer besiedeln tote und lebende Bäume, die nach dem Befall ebenfalls absterben. Zumeist werden Gruppen von Bäumen angegriffen, die bereits durch Sturm oder ähnliche Ereignisse geschwächt sind. In den letzten Jahren kam es verstärkt zu Schädigungen größerer Gebiete⁸³ der amerikanischen Lärche. *D. simplex* ist eng verwandt mit dem Douglasien-Käfer *D. pseudotsugae*. Vermutlich sind beide aus einem gemeinsamen Vorfahren hervorgegangen⁸⁴.

Über die chemische Ökologie von *D. simplex* ist bislang wenig bekannt. Francke *et al.* konnten Seudenon **95** und (-)-Frontalin (1*S*,5*R*)-**34** in Weibchen von *D. simplex* nachweisen⁸⁵. Baker *et al.* berichteten von einer starken Reaktion männlicher Käfern auf α -Pinen und Seudenol **96**, allerdings ohne Angaben über die absolute Konfiguration der Verbindungen zu machen.⁸⁶ Seudenol **96** konnte aus *D. pseudotsugae* isoliert werden⁸⁷. Außerdem konnte gezeigt werden, dass eine Mischung aus Seudenol **96** und Frontalin **34** (Stereochemie unbekannt) in Ethanol sehr attraktiv auf *D. pseudotsugae* wirkt⁸⁸.

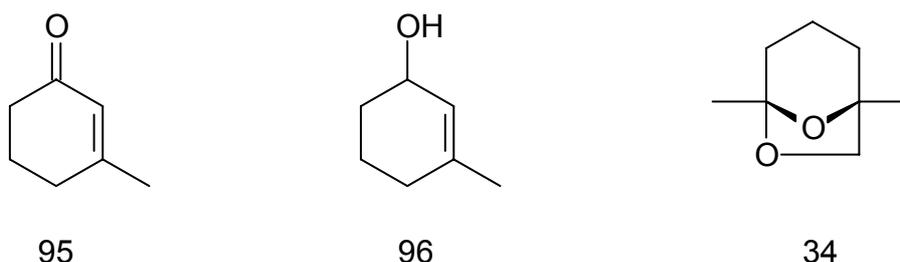


Abbildung 42: Mögliche Pheromone von *D. simplex*

In *D. simplex* konnte Seudenol **96** bislang nicht nachgewiesen werden. Daher sollten in dieser Arbeit versucht werden, die bestehenden Lücken zu füllen.

3.3.2.1 Untersuchung der flüchtigen Inhaltsstoffe

Zur Untersuchung standen 11 Proben zur Verfügung. Es handelte sich um zwei verschiedene Gruppen unterschiedlicher Extrakte; Pentan-Extrakte von präparierten Dickdärmen sowie um Headspace-Proben (adsorbiert auf Porapak Q, eluiert mit Pentan). Die folgende Tabelle zeigt die untersuchten Proben:

Probe	Geschlecht	Beschreibung
A	männlich	nicht gefüttert, Hinterdarm-Extrakt
B	weiblich	nicht gefüttert, Hinterdarm -Extrakt
C	männlich	nicht gefüttert, Hinterdarm -Extrakt
D	weiblich	nicht gefüttert, Hinterdarm -Extrakt
E	männlich	gefüttert auf <i>Larix laricina</i> , Hinterdarm -Extrakt
F	weiblich	gefüttert auf <i>Larix laricina</i> , Hinterdarm -Extrakt
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>		
G	männlich	gefüttert auf <i>Larix laricina</i> , Porapak Q Extrakt (Headspace)
H	weiblich	gefüttert auf <i>Larix laricina</i> , Porapak Q Extrakt (Headspace)
I	männlich	nicht gefüttert, Porapak Q Extrakt (Headspace)
J	weiblich	nicht gefüttert, Porapak Q Extrakt (Headspace)
K	weiblich	behandelt mit 2.2 µg JHIII, Porapak Q Extrakt (Headspace)

Tabelle 6: Untersuchte Proben von *D. simplex*

Zur Gewinnung der Probe **K** wurden die Käfer zuvor mit Juvenilhormon III (JHIII) behandelt. Wie bereits oben erwähnt, ist dieses Hormon dafür bekannt, dass es in Borkenkäfern die Produktion von terpenoiden Pheromonkomponenten stimulieren kann³².

Zunächst wurde Probe **E** mittels GC-MS untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Probe vorwiegend Carbonsäuren mit Kettenlängen von C-10 bis C-14 (gesättigt sowie einfach und mehrfach ungesättigt) und die entsprechenden Methyl- und Ethylester in hohen Konzentrationen enthielt. Dies lässt sich durch die Extraktion des Darmgewebes erklären. Eine Identifizierung relevanter Komponenten war mit dieser Art der Probengewinnung nicht möglich. Es wurden daraufhin alle Darm-Extrakte vor der Untersuchung säulenchromatographisch an Kieselgel mit Pentan als mobiler Phase fraktioniert. Auf diesem Wege ließen sich die sehr polaren Kontaminanten abtrennen.

Die so erhaltenen Pentanfraktionen enthielten eine große Zahl von Kohlenwasserstoffen der Kettenlängen C-23 bis C-29. Dabei wurden gesättigte, ungesättigte, verzweigte und unverzweigte Substanzen identifiziert. Die gesuchten Komponenten konnten nicht oder nur in sehr geringer Konzentration nachgewiesen werden. Auch eine Untersuchung von polareren Fraktionen brachte keine weiteren Erkenntnisse. In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der Analysen von Pentan Extrakten der Hinterdarm-Proben dargestellt.

Verbindung	A	B	C	D	E	F
α -Pinen					++	++
β -Pinen					+	+
δ -3-Caren					++	++
Limonen					S	S
Terpen, ähnlich to 4-Methyl-1-(1-methylethyl)bicyclo[3.1.0]hex-2-en					S	S
<i>p</i> -Cymol					S	S
α -Terpinen					S	S
Dichlorbenzen				+	S	S
2-Ethyl-1-hexanol	+++	+++	+++	+++		
unbekanntes Sesquiterpen	+	+	+			
Longicyclen					+	+
Seudenol						+

Longifolen	+	+	+		+	++
C-17 verzweigt	S	+	S		+	+
β -Bisabolen	+	+				
unbekanntes Sesquiterpen					+	++
1-(1,5-Dimethyl-4-hexenyl)-4-methylbenzen	+	+				
Cembren	++	+				
C-23 verzweigt	S	+				
<i>n</i> -C-23	+	++	+	++	++	++
Diterpen (ähnlich Isopimaradien)	++	+				
C-24-verzweigt	+	+	+	+	+	+
C-25-verzweigt	++	+	+	+		
<i>n</i> -C-25	+++	+++	+++	+++	+++	+++
C-25 Alken	++	++	++	++	++	++
C-25 Alken	++	++	+	+	+	+
Dehydroabietan	++	+				
Alkan, verzweigt	+	+				
C-26 (verzweigt?)	++	+	+	+	+	+
C-27 verzweigt	+++	+	+	++	++	+
C-28 verzweigt?	++	++	++	++		
<i>n</i> -C-27	+++	+++	+++	+++	+++	+++
C-27 Alken	+++	+++	+++	++	+	+
C-27 Alken	++	++	++	+	+	+
Alkan verzweigt		+				
Alken	+	+		+		
C-28 verzweigt				+		
C-29 verzweigt	++	++	++	+		
Alkan verzweigt	++	++	+	+		
Alkan verzweigt	+	++	++	+		

Tabelle 7: In den Hinterdarm-Extrakten von *D. simplex* identifizierte Verbindungen (Pentan-Fraktion nach Säulenchromatographie), (Säule: FFAP, Temperaturprogramm: 60-3-3-220-30), (+++ = Hauptkomponente, ++ = Nebenkompente, + = Begleitsubstanz, S = Spurenkomponente)

Die Porapak-Q Extrakte enthielten kaum störende Kontaminanten und konnten ohne weitere Reinigung gaschromatographisch-massenspektrometrisch untersucht werden. Alle Proben lieferten ähnliche Ergebnisse. Im folgenden ist exemplarisch das Chromatogramm von Probe **H** abgebildet. Die Ergebnisse aller Untersuchungen sind in Tabelle 8 angefügt.

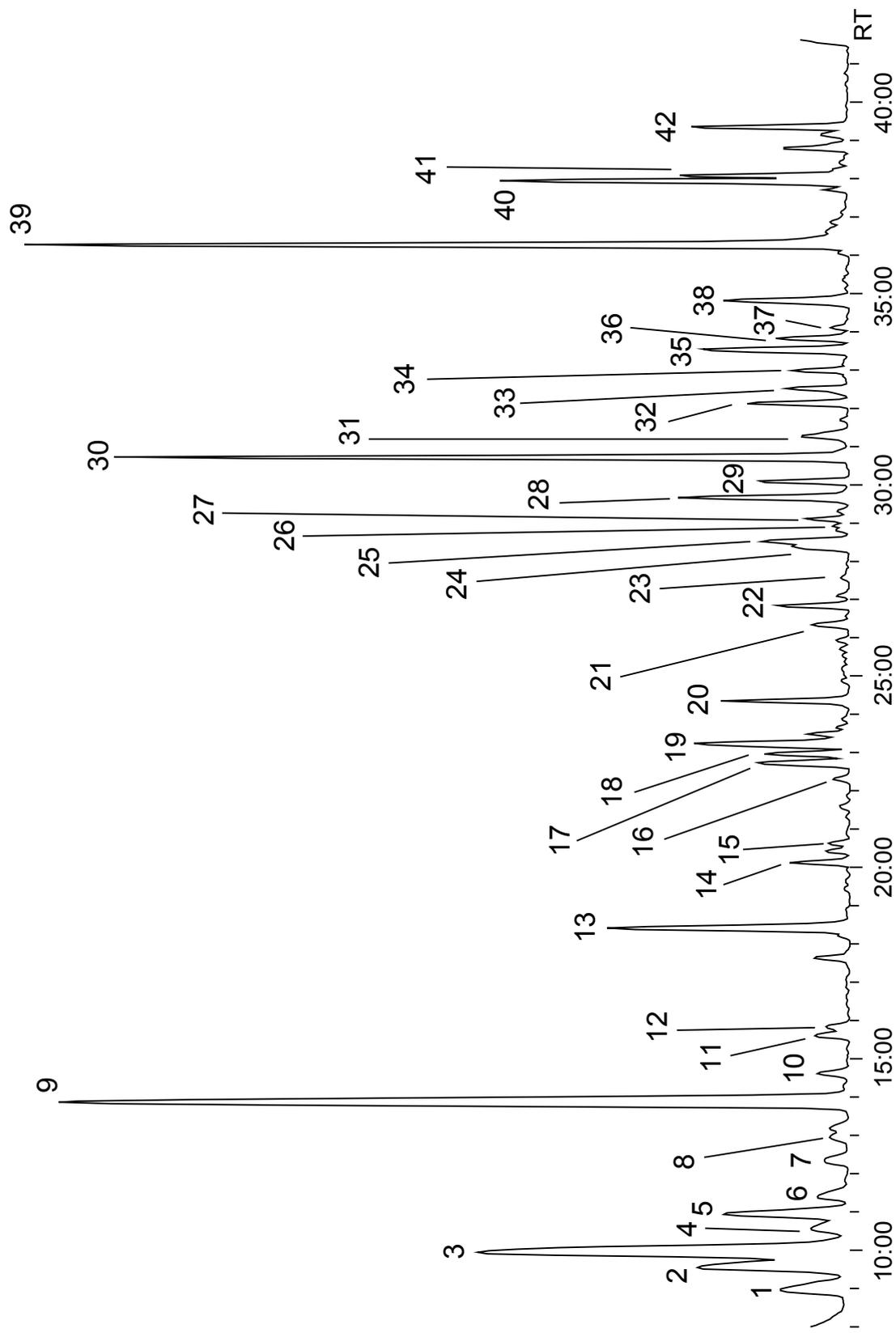


Abbildung 43: Ausschnitt aus dem Gaschromatogramm (TIC) von *D. simplex*, Probe **H** (Säule FFAP, 50 m x 0.25, Temperaturprogramm: 60-3-3-220-30)

	Verbindung	G	H	I	J	K
E1	Dimethyldisulfid	++	++	++	+++	++
E2	3-Pentanol	++	++	++	++	+
E3	2-Pentanol oder 3-Methyl-2-butanol	+++	+++	+++	+++	++
E4	3-Penten-2-on, überlagert		+	?	+	?
E5	1-Undecen	++	++	?	+	+
E6	δ -3-Caren	+	+		+	
E7	(1,1-Dimethylethyl)-benzen oder Trimethylcyclohepta-1,3,5-trien	3,7,7- +	+	+	?	+
E8	2 / 3-Methyl-1-butanol		+	++	++	S
E9	Frontalin	-	+++	-	-	++
E10	1-Pentanol	+	+	+	+	+
E11	1-(3-Methyloxiranyl)-ethanone	+	+	+	++	+
E12	<i>p</i> -Cymen	+	+	+	+	++
	1,2-Diethylbenzen			+		+
	1,3-Diethylbenzen			+		+
	Dimethylpyrazin			+	+	
E13	6-Methyl-5-hepten-2-on	S	++		?	+
E14	1-Methylcyclohexen-1-ol		+			
E15	2-Nonanon	S	S	S	S	S
E16	1-Methyl-4-(1-methylethenyl)-benzen	+	+	+	+	+
E17	2-Ethenyl-1,4-dimethylbenzen	+	++	++	+	+
E18	Dichlorbenzen	+	++	++	+	+++
E19	6-Methyl-5-hepten-2-ol (Sulcatol)	+	++	++	+	+
E20	2-Ethyl-1-hexanol	++	++	++	++	+
E21	Campher	+	+	S	+	+
E22	Seudenol	-	+	-	-	
E23	Isopinocamphon		S			
E24	Pinocarvon	S	+	+	+	+
E25	Longifolen	++	+	+	+	+
E26	Nopinon		S	+	+	+
E27	6-Methyl-3,5-heptadien-2-on wie 5,5-Dimethyl-2(5 <i>H</i>)-furanon		S		+	+

E28	3-Methyl-2-cyclohexen-1-on		+			
E29	unbekannt, Terpen, M = 152	+	+	++	++	++
E30	Myrtenal	+++	+++	++	++	++
	5-(1-Methylethyl)-bicyclo[3.1.0]hexan-2-on			+	+	++
E31	<i>trans</i> -Pinocarveol		+	+	+	++
	<i>p</i> -Mentha- <i>trans</i> -2,8-dien-1-ol			+	+	+
E32	<i>trans</i> -Verbenol	+	+	+	++	++
E33	Crypton	+	+	+	++	++
E34	Borneol	+	+	+	+	S
E35	Dimethyl- oder Ethylbezen	++	++	+	++	++
E36	Verbenon	+	+	+	+	+
E37	3 / 4-Ethylacetophenon	+	+	+	+	+
E38	3-Caren-10-al	++	+	+	+	+
E39	Myrtenol	++	++	+	+	+
E40	1-(X,X-Dimethyl)-acetophenon	+++	++	+++	+++	+++
E41	<i>p</i> -Cymen-8-ol	+	+	++	++	++
E42	1-(4-Ethylphenyl)-ethanone	++	+	++	++	++

Tabelle 8: In den Porapak Q Extrakten von *D. simplex* gefundene Verbindungen. Den Nummern der Extraktkomponenten aus Probe **H** ist jeweils ein „E“ vorangestellt, um die Unterscheidung von den im Text genannten Verbindungen zu erleichtern (+++ = Hauptkomponente, ++ = Nebenkompente, + = Begleitsubstanz, S = Spurenkomponente)

Die Ergebnisse zeigen, dass es erstmals gelang, Seudenol **96** in Weibchen von *D. simplex* zu identifizieren. Daneben wurden auch Frontalin **34** und Seudenon **95** nachgewiesen.

Die Ergebnisse aller Messungen sind für die potentiell interessanten Verbindungen in Tabelle 9 noch einmal zusammengefasst. Daneben konnte Sulcatol (6-Methyl-5-hepten-2-ol) in beiden Geschlechtern nachgewiesen werden.

Probe	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
Geschlecht	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♀
Frontalin	-	-	-	Spur	Spur	++	-	++++	-	-	++
Seudenol	-	Spur	-	-	-	+	-	+	-	-	Spur
Seudenon	-	Spur	+	-	Spur	++	-	+	-	-	Spur

Tabelle 9: Zusammenfassung der Ergebnisse bezüglich der potentiell biologisch aktiven Komponenten Frontalin, Seudenol und Seudenon

Des Weiteren sollte die absolute Konfiguration von natürlichem Frontalin **34** und Seudenol **96** zugeordnet werden. Dazu wurden die Proben **H** und **K** gaschromatographisch-massenspektrometrisch mittels enantioselektiver Gaschromatographie (Säule: Hydrodex- β -6-TBDM) untersucht. Die Ergebnisse sind in den folgenden Abbildungen dargestellt.

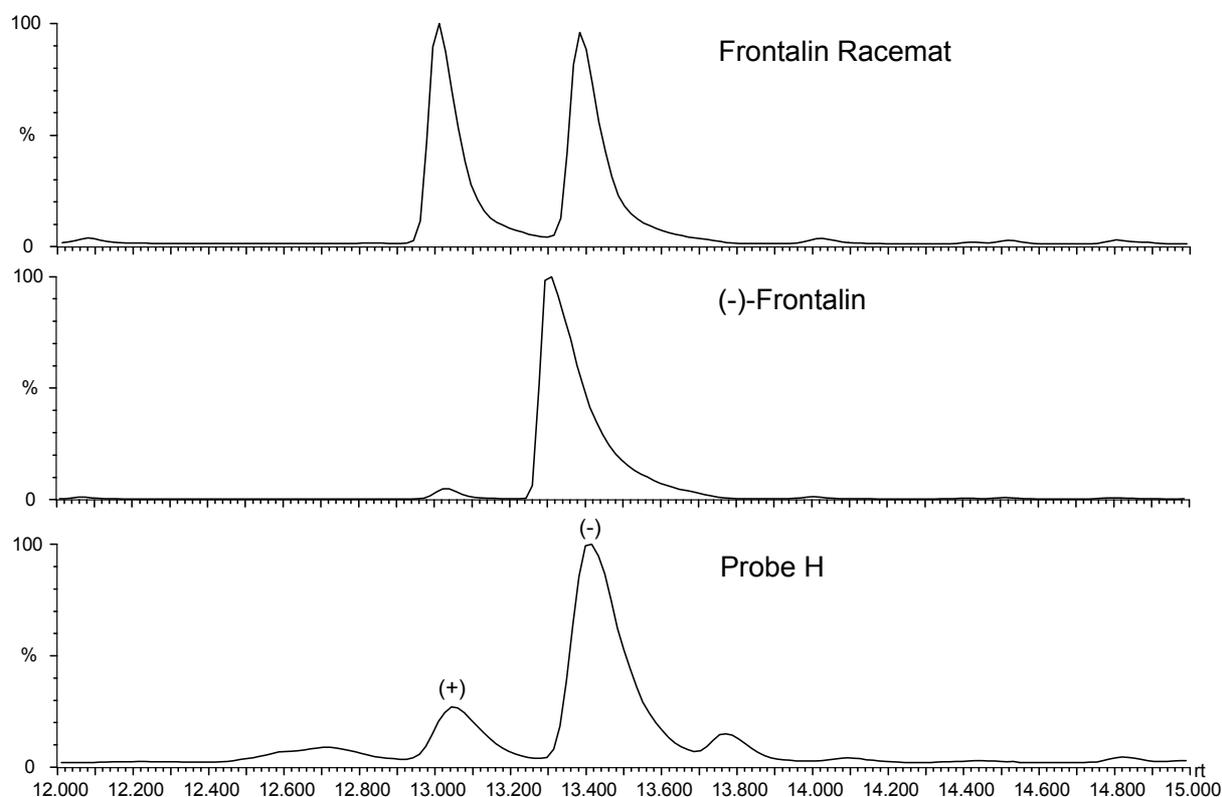


Abbildung 44: Bestimmung der Enantiomerenverhältnisse von Frontalin in *D. simplex*, Probe **H** (Säule: Hydrodex- β -6-TBDM, Temperaturprogramm: 60-3-3-220)

Das Ergebnis für Frontalin in der Probe **K** war nahezu identisch mit dem in der Probe **H** gefundenen Naturstoff. Daher wird auf eine weitere Abbildung verzichtet.

In beiden Proben zeigt sich, dass Weibchen von *D. simplex* etwa 20 % (+)-Frontalin und 80 % (-)-Frontalin produzieren (entspricht 60 % ee). Dieses Ergebnis korreliert mit den oben genannten Ergebnissen von Francke *et al.*⁸⁵.

Enantiomerenreines Seudenol zur Bestimmung der Enantiomerenverhältnisse der natürlich vorkommenden Substanz wurde freundlicherweise von S. Seybold zur Verfügung gestellt.

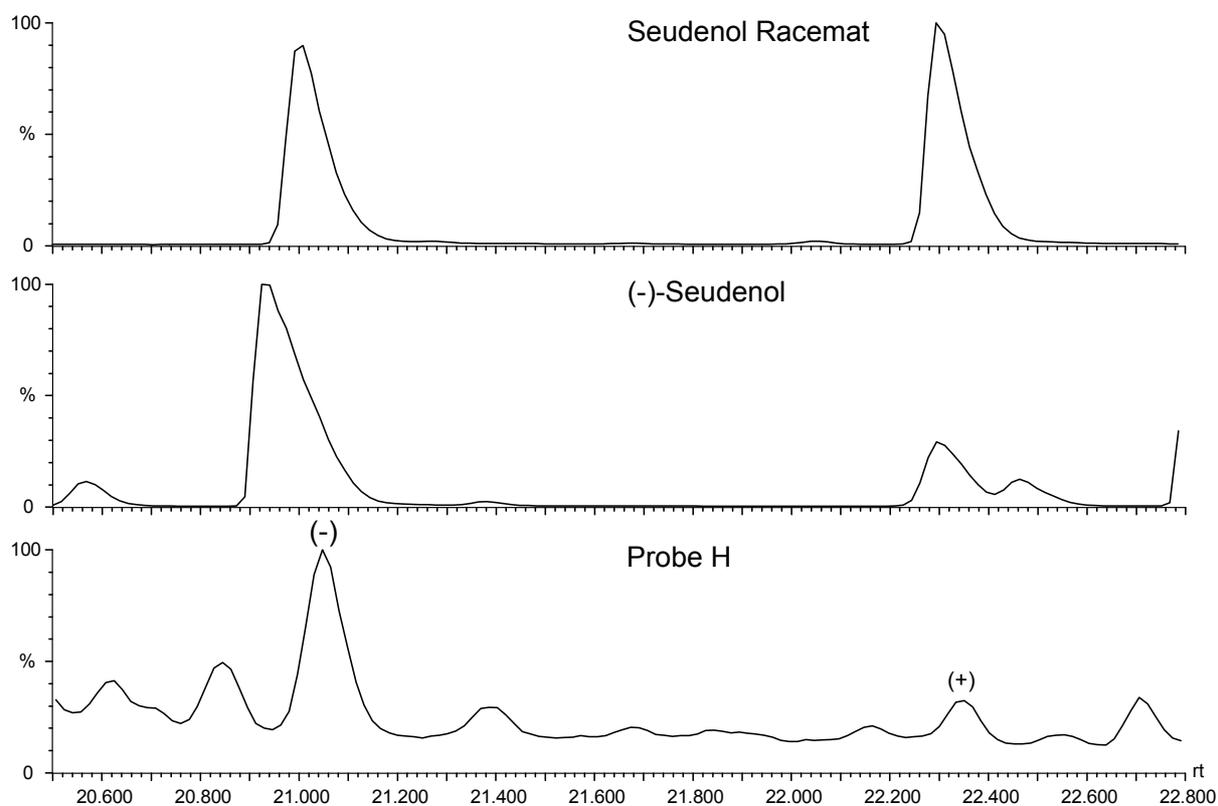


Abbildung 45: Bestimmung der absoluten Konfiguration von Seudenol in *D. simplex*, Probe **H** (Säule: Hydrodex- β -6-TBDM, Temperaturprogramm: 60-3-3-220)

Es zeigte sich, dass die Weibchen von *D. simplex* ca. 80 % (-)-Seudenol und 20 % (+)-Seudenol produzieren (entspricht 60 % ee).

Um die Selektivität der Antennen von *D. simplex* für die einzelnen Enantiomere von Seudenol **96** und Frontalin **34** zu testen, wurden GC-EAD-Untersuchungen unter Verwendung der

optisch aktiven stationären Phase Cyclodex-B (30 m x 0.25 mm ID, J&W Scientific, Temperaturprogramm: 80-10-120-20) mit Antennen beider Geschlechter durchgeführt. Neben Racematen von Seudenol und Frontalin wurde auch das achirale Seudenon **95** getestet. Die folgende Abbildung zeigt die Ergebnisse dieser Untersuchungen.

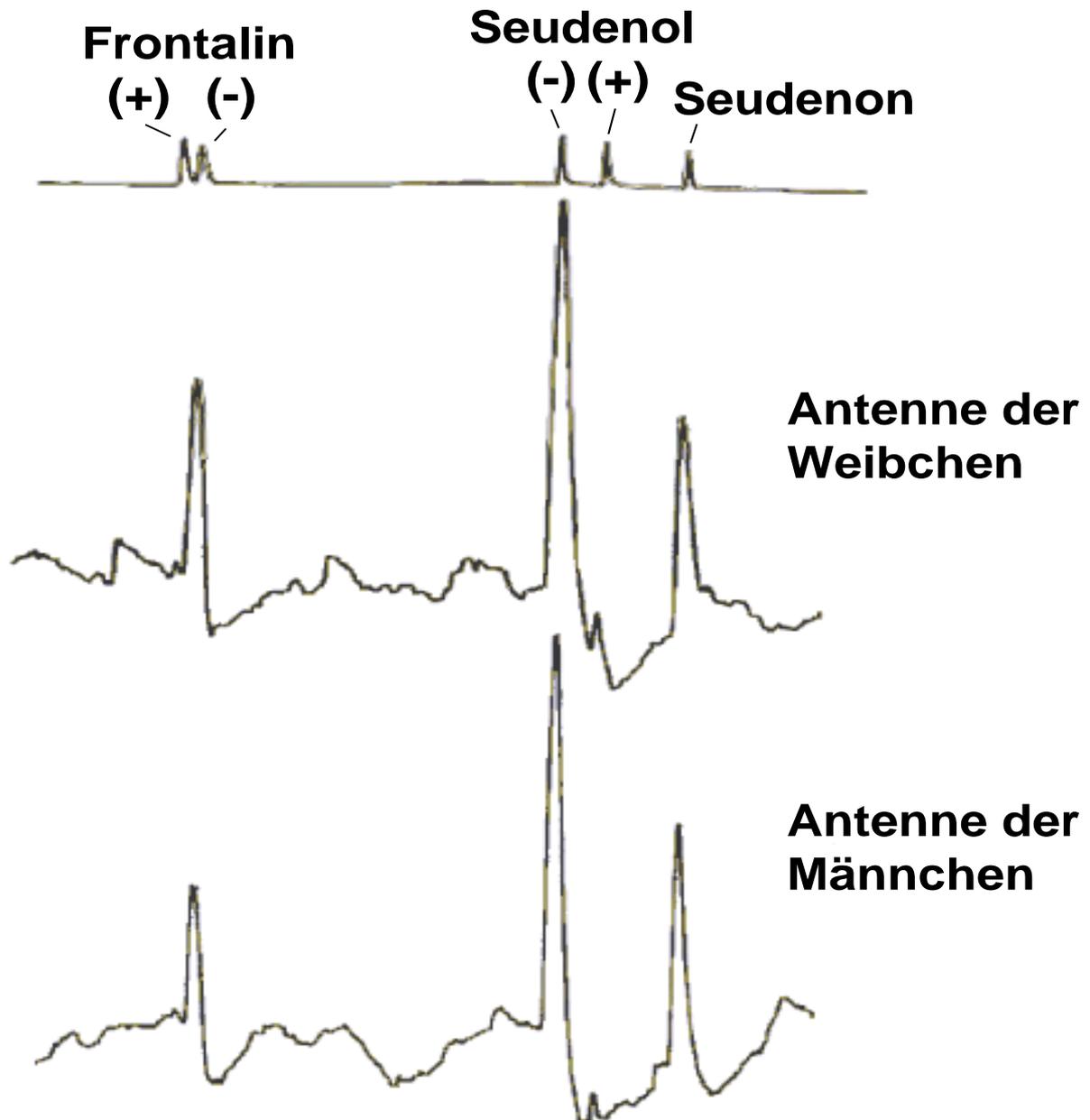


Abbildung 46: GC-EAD-Untersuchung mit synthetischen Substanzen an einer Männchen und einer Weibchen Antenne von *D. simplex* (Säule: Cyclodex-B (30 m x 0.25 mm ID, J&W Scientific, Temperaturprogramm: 80-10-120-20))

Es ist zu erkennen, dass sowohl die Antenne der Männchen wie auch die der Weibchen auf (-)-Frontalin (1*S*,5*R*)-**34**, (*S*)-(-)-Seudenol (*S*)-**96** und Seudenon **95** sehr stark Aktivität reagieren.

3.3.2.2 Enantioselektive Synthese von Seudenol

Die bisherigen Feldtests wurden mit racemischem Seudenol **96** durchgeführt. Es wurden nun größere Mengen der Enantiomere von Seudenol synthetisiert, um Material für entsprechende Biotests mit reinen Stereoisomeren zur Verfügung zu stellen.

Die Synthese erfolgte nach einer modifizierten Methode von Per Ahlberg *et al.*⁸⁹. Sie ging von 3-Ethoxy-2-cyclohexenon **97** aus, welches mit *N*-Bromsuccinimid in Tetrachlorkohlenstoff in 2-Position unter Erhaltung der Doppelbindung an C-2 bromiert wurde⁹⁰. Nachdem die Ethoxyfunktion mittels Methylolithium in eine Methylgruppe umgewandelt worden war, konnte die Ketofunktion selektiv zum (*S*)- oder (*R*)-Alkohol reduziert werden. Dies gelang mit Hilfe eines Methyl-Corey-Bakshi-Shibata-Katalysators **98** ((*R*)- bzw. (*S*)-MeCBS)⁹¹.

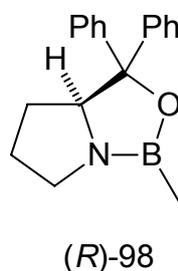


Abbildung 47: (*R*)-MeCBS

Die Verwendung von (*R*)-MeCBS (*R*)-**98** führte mit sehr hoher optischer Reinheit (ca. 99 % ee) zum entsprechenden (*S*)-2-Brom-3-methyl-2-cyclohexen-1-ol (*S*)-**101**. Mit *n*-Butyllithium wurde nach Entfernung des Bromsubstituenten das enantiomerenreine (*S*)-Seudenol (*S*)-**96** erhalten.

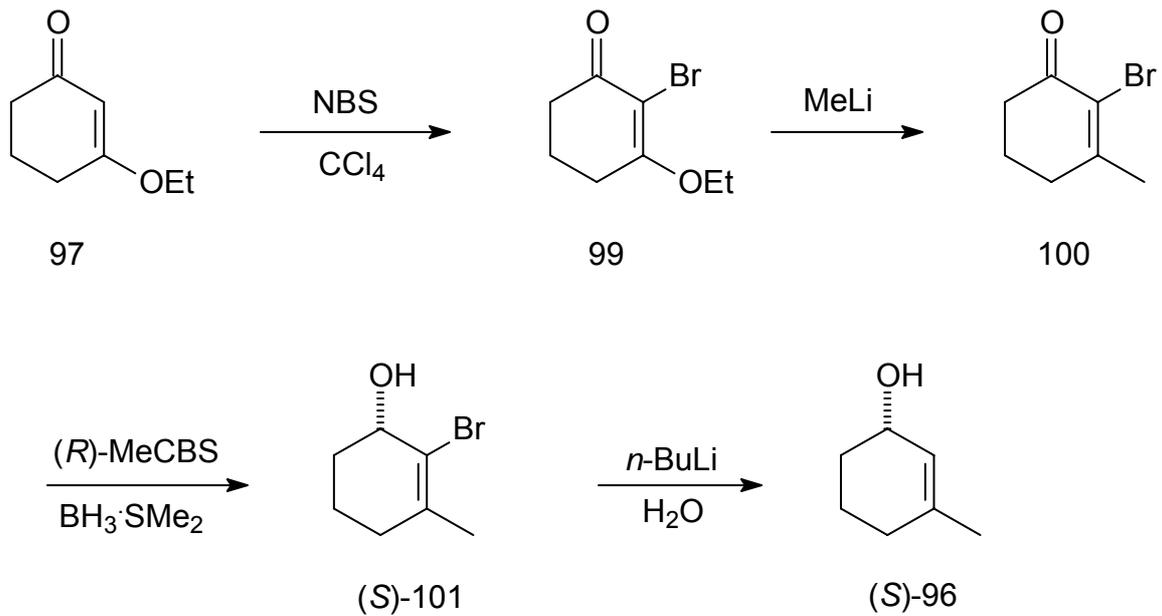


Abbildung 48: Darstellung von (*S*)-(-)-Seudenol

Durch die Verwendung von (*S*)-MeCBS (*S*)-**98** konnte (*R*)-(+)-Seudenol mit etwa 97 % ee dargestellt werden.

Damit stand ausreichend Material für Feldtests zur Verfügung. Diese wurden im August 2004 an drei Standorten nahe Grand Rapids in Minnesota durchgeführt. Neben den oben beschriebenen enantiomerenreinen Synthesubstanzen wurde auch eine kommerziell erhältliche racemische Mischung von Seudenol (Phero Tech Inc. Delta, British Columbia) für die Tests eingesetzt. Die verwendeten Fallen gaben 1.5 mg Substanz pro Tag ab. Es wurden 2 Fallen mit racemischem Seudenol verwendet, davon eine mit normaler und eine mit doppelter Abgabemenge. Folgende Fallen wurden insgesamt eingesetzt:

- Kontrolle, leer
- racemisches Seudenol, einfache Abgabemenge
- racemisches Seudenol, doppelte Abgabemenge
- (*R*)-(+)-Seudenol
- (*S*)-(-)-Seudenol

Die Ergebnisse der Fangversuche sind in der folgenden Grafik dargestellt.

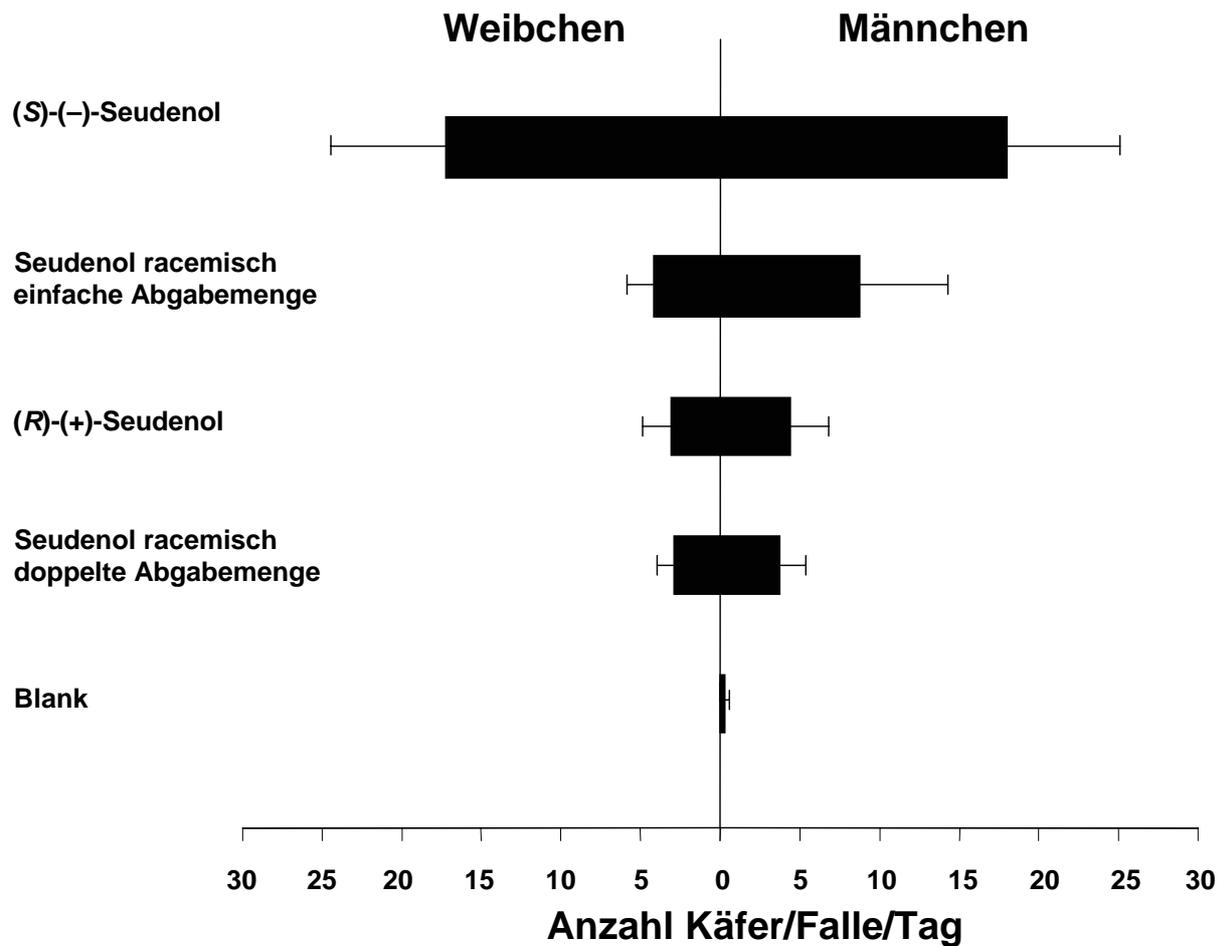


Abbildung 49: Ergebnisse des Feldtests

Die Ergebnisse zeigen, wie nach den vorhergehenden Untersuchungen erwartet, eine deutlich erhöhte Fangrate für die mit (S)-(-)-Seudenol (S)-96 bestückten Fallen. Die Fallen mit racemischem oder (R)-(+)-Seudenol (R)-96 zeigen keine deutliche Abweichung voneinander. Ebenso scheint die Abgaberate keinen signifikanten Einfluss auf die Fangrate zu haben. Die unerwartet niedrigen Fangraten dürfte in der sehr niedrigen Populationsdichte von *D. simplex* im Jahr 2004 begründet zu sein.

3.3.3 *Ips confusus*

Der Borkenkäfer *Ips confusus* kommt in Mexiko und dem Südwesten der USA (Arizona, Colorado, Californien, Texas, Oregon, Utah und angrenzende Staaten) vor. Er verursacht Schäden vor allem an *Pinus edulis* und *P. monophylla*, seltener an anderen *Pinus* Spezies. Silverstein *et al.* haben bereits in den 70er Jahren^{92,93} Ipsenol **16**, Ipsdienol **15**, *cis*- / *trans*-Verbenol **23** / **24** und Verbenon **26** in *I. confusus* identifiziert.

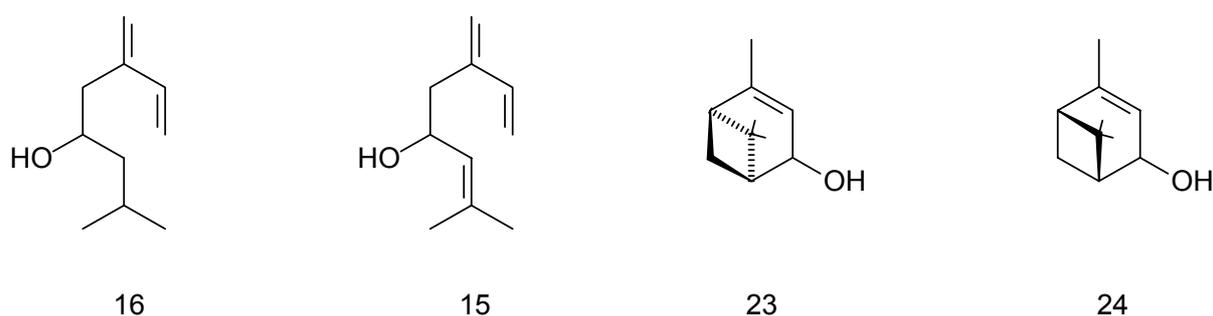


Abbildung 50: In *I. confusus* identifizierte oxidierte Monoterpene

3.3.3.1 Flüchtige Inhaltsstoffe aus *I. confusus*

Untersucht wurden 6 verschiedene Proben von *I. confusus*. Darunter waren 4 Proben von Männchen, eine Probe von weiblichen Käfern sowie eine Probe des Wirtsbaums *Pinus monophylla*. Die folgende Tabelle listet die untersuchten Proben auf:

Probe	Geschlecht	Beschreibung
A	Männchen	gefüttert auf <i>P. monophylla</i>
B	Männchen	gefüttert auf <i>P. monophylla</i>
C	Männchen	gefüttert auf <i>P. monophylla</i>
D	Männchen	gefüttert auf <i>P. monophylla</i>
E	Weibchen	gefüttert auf <i>P. monophylla</i>
F	--	<i>P. monophylla</i>

Tabelle 10: Untersuchte Proben von *I. confusus* und *P. monophylla*

Die Ergebnisse der Untersuchungen sind auf den folgenden Seiten dargestellt. Da die Chromatogramme der Proben sehr ähnlich waren, ist als Beispiel lediglich das Totalionenstromchromatogramm der Probe **A** dargestellt. Die identifizierten flüchtigen Inhaltsstoffe aller Proben sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

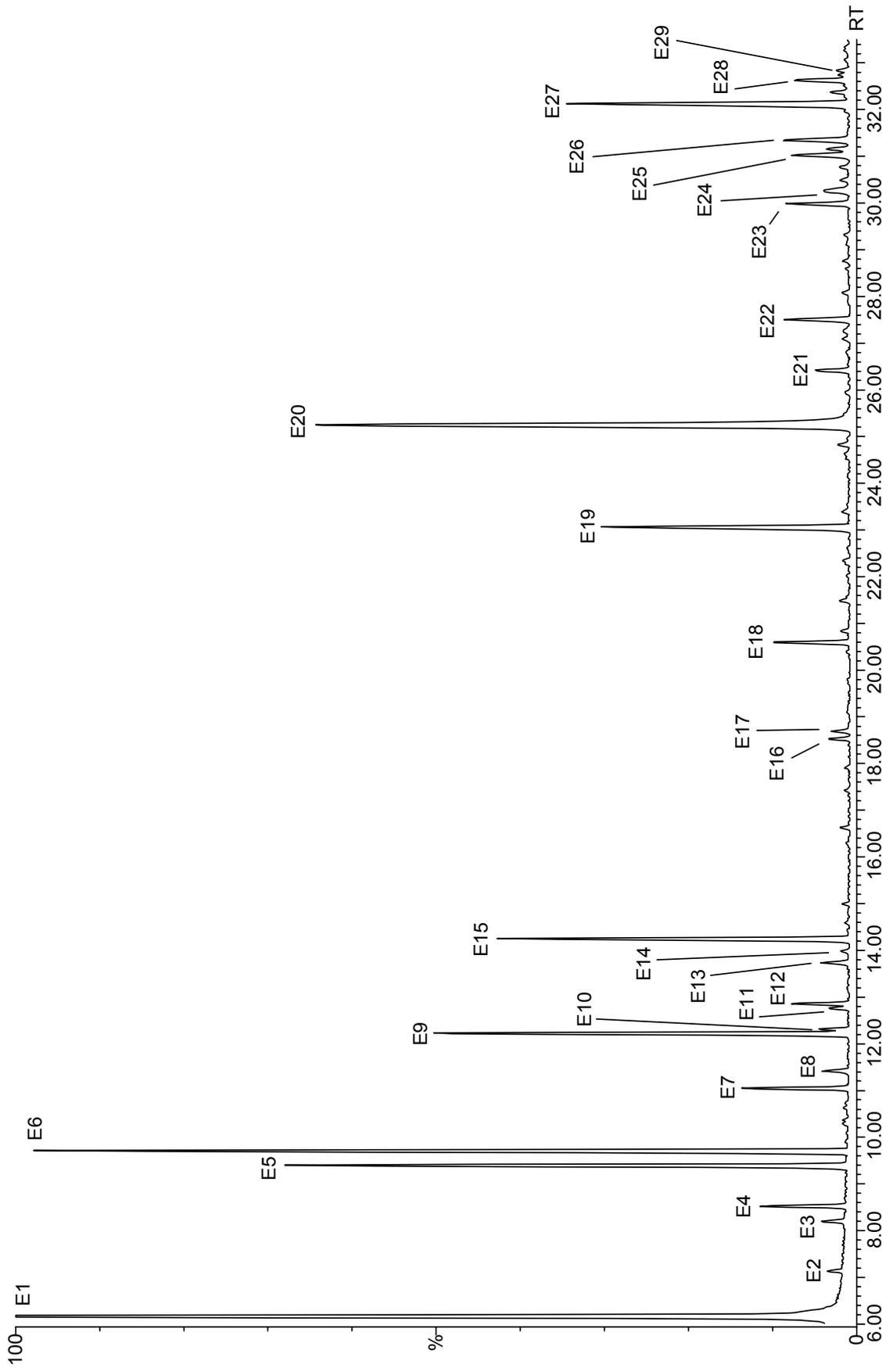


Abbildung 51: Ausschnitt aus dem Gaschromatogramm (TIC) des Extraktes von männlichen *I. confusus* (Probe A) (Säule FFAP, 50 m x 0.25, Temperaturprogramm 60-3-3-220)

	Verbindung	A	B	C	D	E	F
E1	α -Pinen	++++	++++	++++	++++	++++	++++
E2	Camphen	+	+	+	+	+	+
E3	β -Pinen	+	+	+	+	+	+
E4	Sabinen	++	++	++	++	++	++
E4	δ -3-Caren	+++	+++	+++	+++	+++	+++
E6	Myrcen	+++	+++	+++	+++	+++	+++
E7	Limonen	++	++	++	++	++	++
E8	β -Phellandren	+	+	+	+	+	+
E9	wie Ocimen	+++	+++	+++	++	+++	++
E10	Ethylhexanoat	+	+	+	+	+	+
E11	γ -Terpinene	+	+	+	+	+	+
E12	wie Ocimen (siehe E9)	++	++	++	++	++	++
E13	p -Cymen	+	+	+	+	+	+
E14	unbekannt, wie Terpinolen, E15	+	+	+	+	+	+
E15	Terpinolen	+++	+++	+++	++	+++	++
E16	Ethylactanoat, verzweigt	+	+	+	+	+	+
E17	Methylactanoat	+	+	+	S	+	+
E18	Ethylactanoat	++	++	++	+	++	++
E19	α -Copaen	+++	+++	+++	++	+++	++
E20	(4 <i>S</i>)-(-)-Ipsenol	+++	++	++	++	-	-
	Isopinocamphon	-	-	-	-	+	+
E21	Longifolen	++	++	++	++	++	++
E22	β -Caryophyllen	++	++	++	++	++	++
E23	Sesquiterpen, ähnlich β -Farnesen	++	++	++	++	++	++
E24	<i>cis</i> -Verbenol	+	+	+	+	+	+
E25	Ipsdienol	++	+	+	+	-	-
E26	<i>trans</i> -Verbenol	++	++	++	++	++	++
E27	Germacrene D	+++	+++	+++	++	+++	++
E28	Muurolen	++	++	++	++	++	++
E29	Verbenon	+	+	+	+	+	+

Tabelle 11: In Extrakten von *I. confusus* und *P. monophylla* gefundene Verbindungen. Den Nummern der Extraktkomponenten ist jeweils ein „E“ vorangestellt, um die Unterscheidung von den im Text genannten Verbindungen zu erleichtern (+++ = Hauptkomponente, ++ = Nebenkomponekte, + = Begleitsubstanz, S = Spurenkomponente)

Sowohl die Proben der Käfer als auch die Proben des Wirtsbaums sind sehr ähnlich und enthalten eine für Borkenkäfer und die entsprechenden Wirtsbäume typische große Anzahl von Monoterpenen. Hauptkomponenten sind α -Pinen **21**, Sabinen, δ -3-Caren **66**, Ocimen und Terpinolen. Daneben finden sich einige Sesquiterpene wie z.B. α -Copaen in hohen Konzentrationen.

Die Proben enthalten die bereits in früheren Arbeiten identifizierten oxygenierten Terpendervative wie *cis*- und *trans*-Verbenol **23** bzw. **24** und Verbenon **26**. Ausschließlich in den Proben der Borkenkäfer konnten Ipsenol **16** und Ipsdienol **15** identifiziert werden.

Parallel zu den gaschromatographisch-massenspektrometrischen Untersuchungen wurden GC-EAD Untersuchungen mit racemischen Synthesubstanzen durchgeführt. Die Trennung der Enantiomere wurde unter Verwendung einer Cyclodex-B-Säule (30 m x 0.25 mm ID, J&W Scientific, Temperaturprogramm: 80-10-120-20) durchgeführt.

Untersucht wurden jeweils die Enantiomere von Ipsenol **16**, Ipsdienol **15**, *cis*-Verbenol **23** und Conophthorin **71** jeweils unter Verwendung einer männlichen und einer weiblichen Antenne als Detektoren. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Verbindung	Konfiguration	♂-Antenne	♀-Antenne
Ipsenol	(-)	●	●
	(+)	○	○
Ipsdienol	(-)	●	●
	(+)	●	●
<i>cis</i> -Verbenol	(-)	●	●
	(+)	○	○
Conophthorin	(-)	●	●
	(+)	○	○

Tabelle 12: Reaktion der Antennen von Männchen und Weibchen von *I. confusus* bei GC-EAD Untersuchungen mit einer optisch aktiven Trennflüssigkeit (Cyclodex-B, s.o.) (● = GC-EAD-Aktiv, ○ = Keine Aktivität)

Ferner wurden Feldtests mit verschiedenen Kombinationen von synthetischen Komponenten durchgeführt. Es wurden sieben verschiedene Fallen mit unterschiedlicher chemischer

Bestückung verwendet. Außer den bereits bekannten Verbindungen wurden auch Fallen mit Conophthorin **71** bestückt. Conophthorin ist bekannt dafür, bei einigen *Ips*-Arten die Aggregation zu verhindern.

Die folgende Tabelle listet die verwendeten Köder auf:

Chemische Zusammensetzung	Bezeichnung
Leer	Kontrolle
Ipsenol racemisch Ipsdienol racemisch 83 % (-)- <i>cis</i> -Verbenol	Komm. Köder = Kommerziell erhältlicher Köder
Ipsenol racemisch (<i>S</i>)-(+)-Ipsdienol 83 % (-)- <i>cis</i> -Verbenol	Komm. Köder mit (+)-Ipsdienol
Ipsenol racemisch (<i>R</i>)-(-)-Ipsdienol 83 % (-)- <i>cis</i> -Verbenol	Komm. Köder mit (-)-Ipsdienol
Ipsenol racemisch Ipsdienol racemisch 83 % (-)- <i>cis</i> -Verbenol (<i>R</i>)-(-)-Ipsdienol	Komm. Köder mit (-)-Ipsdienol
Ipsenol racemisch Ipsdienol racemisch 83 % (-)- <i>cis</i> -Verbenol Conophthorin racemisch	Komm. Köder mit Conophthorin
Ipsenol racemisch Ipsdienol racemisch 83 % (-)- <i>cis</i> -Verbenol (<i>R</i>)-(-)-Ipsdienol Conophthorin	Komm. Köder mit (-)-Ipsdienol und Conophthorin

Tabelle 13: Im Feldtest verwendete Fallen

Die Ergebnisse der Feldtests in Nevada sind in der folgenden Abbildung dargestellt:

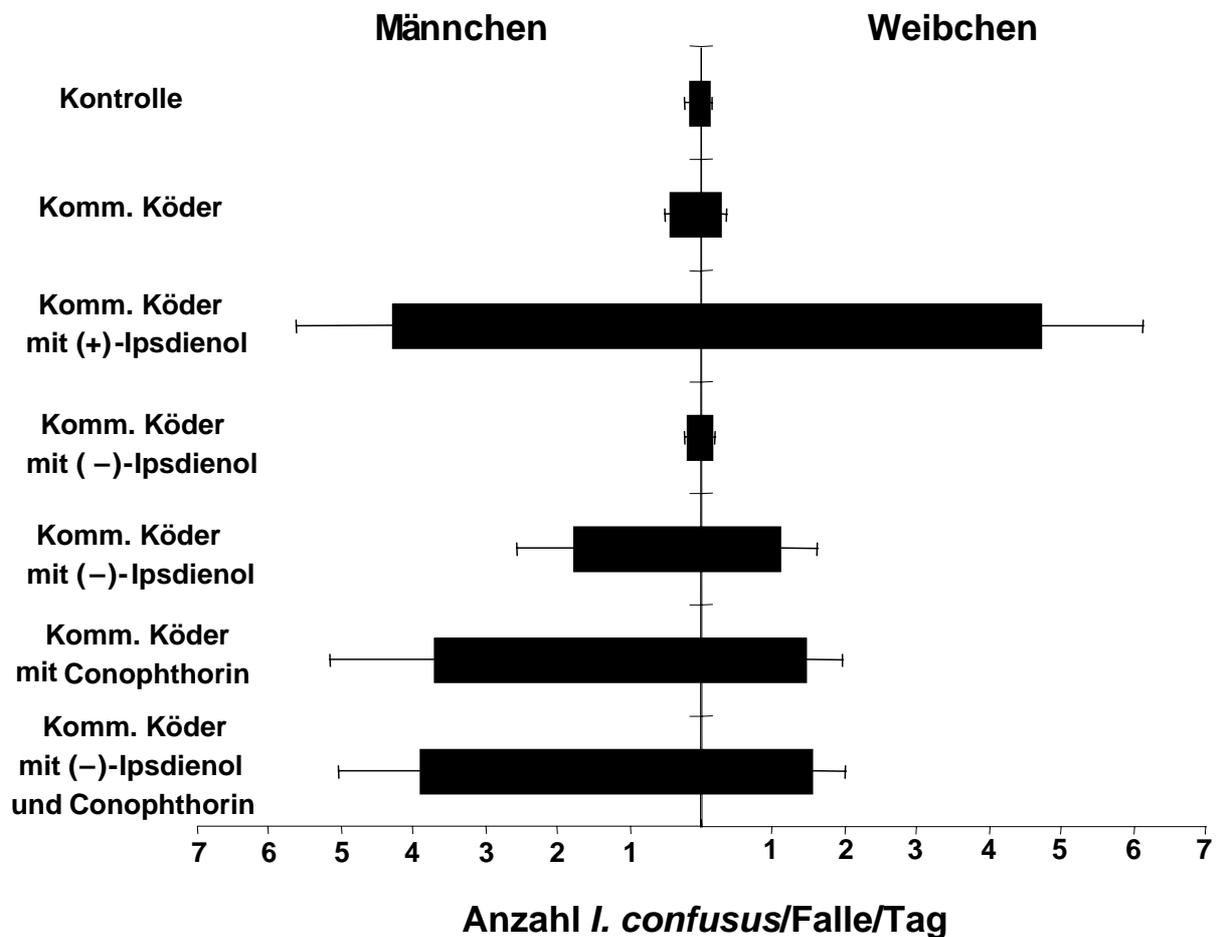


Abbildung 52: Ergebnisse des Feldtests mit synthetischen Substanzen, durchgeführt in Nevada

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Aktivität eines aus einem Gemisch aus racemischem Ipsenol **16**, racemischem Ipsdienol **15** und (-)-*cis*-Verbenol (83 %) (1*S*,2*S*,5*S*)-**23** bestehenden kommerziellen Köders und der Kontroll-Falle; beide Fallen fingen nur sehr wenige bis keine Käfer.

Nach Zugabe von (-)-Ipsdienol (*R*)-**15** anstelle von racemischem Ipsdienol **15**, oder Zugabe von (-)-Ipsdienol blieben die Fangraten nahezu unverändert.

Die Zahl der gefangenen Käfer ließ sich allerdings durch den Austausch des racemischen Ipsdienols durch (+)-Ipsdienol (*S*)-**15** oder durch die Zugabe von racemischem Conophthorin **71** deutlich erhöhen.

Die Fangraten von Männchen und Weibchen sind sehr ähnlich, lediglich nach Zugabe von Conophthorin **71** zum kommerziellen Köder erhöhte sich die Zahl der gefangenen Männchen.

Auffällig ist, dass bei den oben beschriebenen GC-MS-Untersuchungen in keiner der Proben Conophthorin **71** identifiziert werden konnte.

3.3.4 *Ips perturbatus*

Zwischen 1977 und 1992 wurde von Werner in mehreren Feldtests die Wirkung verschiedener Borkenkäfer Semiochemikalien auf *I. perturbatus* getestet⁹⁴. Es konnte gezeigt werden, dass Ipsdienol **15** und 2-Methyl-3-buten-2-ol **12** attraktiv wirken, während Ipsenol **16**, Seudenon **95** und Verbenon **26** die Fangraten erniedrigen.

Überraschenderweise konnte Werner ebenfalls eine gewisse Attraktivität von racemischem *exo*-Brevicommin **31** zeigen, einem Pheromon, das eher aus Borkenkäfern der Gattung *Dendroctonus* und *Dryocoetes* bekannt ist.

3.3.4.1 Flüchtige Inhaltsstoffe aus *I. perturbatus*

Zur Verfügung standen 5 verschiedene Proben, die in der folgenden Tabelle dargestellt sind:

Probe	Beschreibung
A	♀ + ♂, Käfer aus Alaska, gefüttert auf <i>Picea lutzii</i> , flüchtige Komponenten gesammelt auf Porapak Q, eluiert mit Pentan
B	♀ + ♂, Käfer aus Minnesota, nicht gefüttert, flüchtige Komponenten gesammelt auf Porapak Q, eluiert mit Pentan
C	♀ + ♂, Käfer aus Minnesota, gefüttert auf <i>Picea glauca</i> , flüchtige Komponenten gesammelt auf Porapak Q, eluiert mit Pentan
D	♀ + ♂, Käfer aus Minnesota, behandelt mit Aceton, flüchtige Komponenten gesammelt auf Porapak Q, eluiert mit Pentan
E	♀ + ♂, Käfer aus Minnesota, behandelt mit 2.2 µg Juvenilhormon III (JHIII), flüchtige Komponenten gesammelt auf Porapak Q, eluiert mit Pentan

Tabelle 14: Probenmaterial von *I. perturbatus*

Von Probe A wurden von Regine Gries GC-EAD Messungen mit Antennen von Männchen und Weibchen durchgeführt. Die folgende Abbildung zeigt die Ergebnisse dieser Messungen.

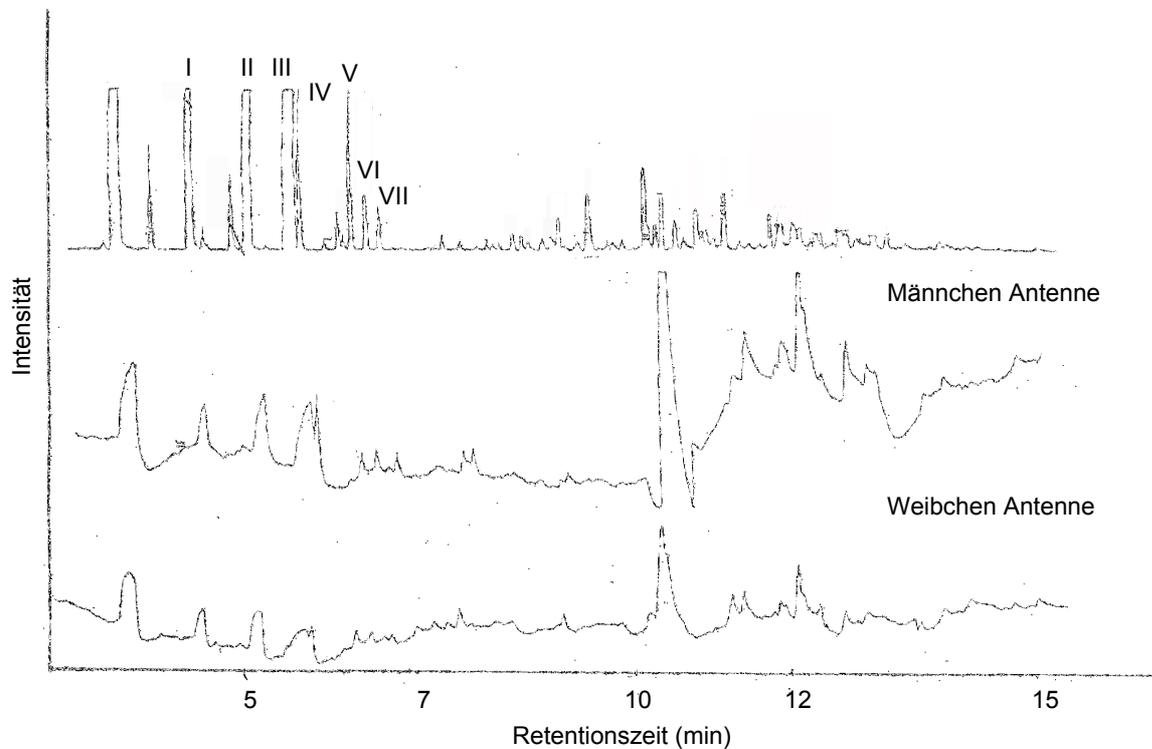


Abbildung 53: GC-EAD von *I. perturbatus* (Säule: SP-1000, Temperaturprogramm: 50-1-10-180-30)

Um die aktiven Komponenten zu identifizieren, wurde die Probe zusätzlich gaschromatographisch-massenspektrometrisch untersucht. Die Resultate dieser Untersuchungen sind in Abbildung 54 und der folgenden Tabelle dargestellt. Die EAD-aktiven Substanzen sind mit den entsprechenden Nummern markiert. Eine sichere Zuordnung der aktiven Substanzen im Bereich längerer Retentionszeiten war aufgrund der schlechten Auflösung des Chromatogramms der GC-EAD-Messung und starker Überlagerung der Peaks nicht möglich.

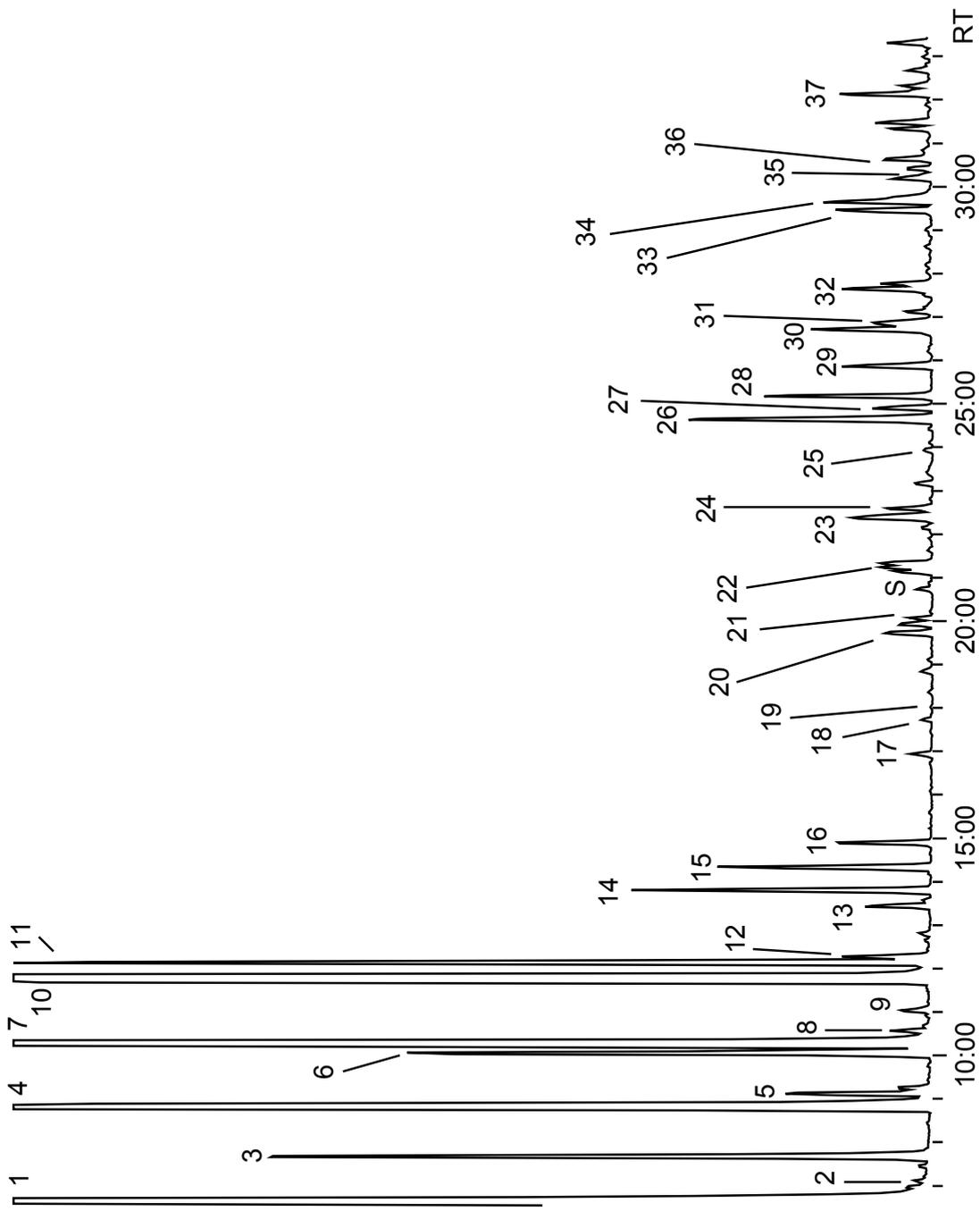


Abbildung 54: Ausschnitt aus dem Gaschromatogramm (TIC) flüchtiger Inhaltsstoffe von *I. perturbatus*, Probe A (Säule FFAP, 50 m x 0.25 μm , Temperaturprogramm: 60-3-3-220-30)

Nummer	Verbindung	Probe A	GC-EAD
E1	α -Pinen	+++	
E2	2-Methylbutansäureethylester	S	
E3	Camphen	++	
E4	β -Pinen	+++	I
E5	Sabinen	+	
E6	δ -3-Caren	+	
E7	Myrcen	+++	II
E8	α -Phellandren	S	
E9	α -Terpinen	S	
E10	Limonen	+++	III
E11	β -Phellandren	++	IV
E12	1,8-Cineol	S	
E13	γ -Terpinen	+	
E14	Styrol	++	V
E15	<i>p</i> -Cymol	++	VI
E16	Terpinolen	++	VII
E17	6-Methyl-5-hepten-2-on	+	
E18	4-Methyl-2-(2-methylpropenyl)-tetrahydropyran (Rosenoxid)	+	
E19	4-Hydroxy-4-methyl-2-pentanon	S	
E20	Fenchon	+	
E21	3-(4-Methyl-3-pentenyl)-furan (Perillene)	+	
S	4-Decanon (Standard)	Standard	
E22	Linalooloxid	+	
E23	Fenchylalkohol (1,3,3-Trimethylbicyclo[2.2.1]- heptan-2-ol)	+	
E24	Longipinen	+	
E25	Longicyclen	S	
E26	Camphon (1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan- 2-on	++	
E27	Ipsenol	+	
E28	Linalool	++	

E29	2,6,6-Trimethylbicyclo[3.1.1]heptan-3-on ((Iso)-Pinocamphon)	+
E30	Junipen (Decahydro-4,8,8-trimethyl-9-methylen-1,4-methanoazulen)	+
E31	1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]hepten-2-ol	+
E32	<i>trans</i> -Caryophyllen (4,11,11-Trimethyl-8-methylenbicyclo[7.2.0]undec-4-en)	+
E33	unbekannt	+
E34	Citronellylacetat	+
E35	Ipsdienol	S
E36	<i>trans</i> -Verbenol	+
E37	Verbenon	+

Tabelle 15: In Probe A identifizierte Komponenten sowie deren Zuordnung zu den aktiven Komponenten im GC-EAD (+++ = Hauptkomponente, ++ = Nebenkomponekte, + = Begleitsubstanz, S = Spurenkomponente)

Bei den im vorderen Bereich des Chromatogramms identifizierten EAD-aktiven Komponenten handelt es sich um Monoterpene, die häufig in Borkenkäfern und den von ihnen attackierten Bäumen gefunden werden. Da die Käfer vor der Probenahme auf *P. lutzii* gefüttert wurden, könnten diese Komponenten teilweise von den Käfern aus dem Wirtsbaum aufgenommen worden sein. Diese Terpene könnten von den Käfern zur Wirtsfindung genutzt werden.

Wie bereits erwähnt, konnten die aktiven Verbindungen im hinteren Teil des Chromatogramms nicht eindeutig zugeordnet werden. Es kann aber vermutet werden, dass es sich bei diesen Komponenten um die oxygenierten Terpene Ipsenol **16**, Ipsdienol **15**, *trans*-Verbenol **24** und Verbenon **26** handeln. Diese Vermutung könnte mittels GC-EAD Untersuchungen mit synthetischen Reinsubstanzen überprüft werden.

Auffällig ist, dass in dieser Probe kein *cis*-Verbenol **23** identifiziert werden konnte. In den meisten Fällen treten die beiden Isomere, also *cis*- und *trans*-Verbenol zusammen auf.

Die übrigen Proben von *I. perturbatus*, genommen von Käfern aus Minnesota, wurden ebenfalls gaschromatographisch-massenspektrometrisch untersucht.

Hierbei zeigte sich, dass die Probe **C**, genommen von gefütterten Käfern, sich deutlich von den anderen drei Proben unterschied. Daher wird diese im Anschluss an die mit den Proben **B**, **D** und **E** erzielten Ergebnisse gesondert behandelt.

Die Proben **B** und **D** waren untereinander sehr ähnlich, unterschieden sich aber in einigen möglicherweise entscheidenden Komponenten von der aus mit JHIII **41** behandelten Käfern stammenden Probe **E**. In der nachfolgenden Abbildung sind die Proben **B** und **E** gegenüber gestellt. Die Ergebnisse aller 3 Proben sind in der darauf folgenden Tabelle zusammengefasst.

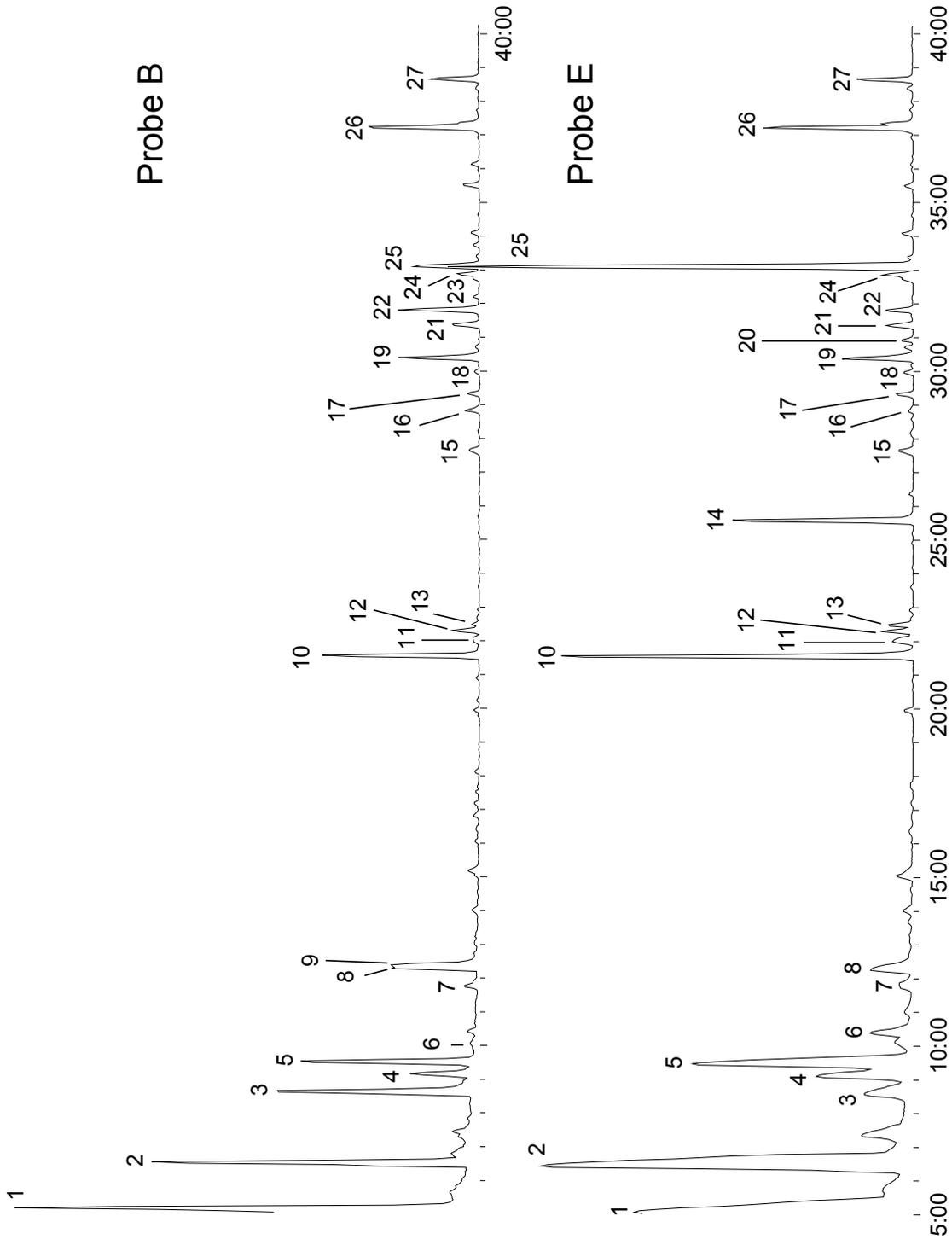


Abbildung 55: Ausschnitte aus den Gaschromatogrammen (TIC), der Proben **B** und **E** von *I. perturbatus* (Säule FFAP, 50 m x 0.25 µm, Temperaturprogramm: 60-3-3-220)

	Verbindung	Probe B	Probe D	Probe E
E1	THF	+++	+++	+++
E2	2-Pentanon	+++	+++	+++
E3	Dimethylsulfid	+++	++	+
E4	3-Pentanol	++	++	++
E5	2-Pentanol	+++	+++	+++
E6	1-Heptyl-2-methylcyclopropan	S	+	+
E7	<i>p</i> -Cymen	+	S	+
E8	Pyridin	+	+	+
E9	3-Methylbutanol	+	-	-
E10	4-Decanon (Standard)	++	+++	+++
E11	(2-Methyl-2-propenyl)-benzol	+	+	+
E12	Dichlorbenzol	+	+	+
E13	unbekannt, aromatisch	+	+	+
E14	Ipsenol	-	-	+++
E15	unbekannt, überlagert	+	+	+
E16	Isophorone (3,5,5-Trimethyl-2-cyclohexen-1-on)	+	-	S
E17	unbekannt, sehr ähnlich Verbenon	+	+	+
E18	Myrtenal	+	+	+
E19	<i>cis</i> -Verbenol	++	++	++
E20	Ipsdienol	-	-	+
E21	<i>trans</i> -Verbenol	+	+	+
E22	Crypton	++	+	+
E23	Borneol	+	-	?
E24	2,6,6-Trimethyl-2,4-cycloheptadien-1-on	+	+	+
E25	Verbenon	++	++	+++
E26	4-Ethylacetophenon	++	++	++
E27	wie E26	++	++	++

Tabelle 16: In *I. perturbatus* identifizierte Verbindungen. Den Nummern der Extraktkomponenten ist jeweils ein „E“ vorangestellt, um die Unterscheidung von den im Text genannten Verbindungen zu erleichtern (+++ = Hauptkomponente, ++ = Nebenkomponekte, + = Begleitsubstanz, S = Spurenkomponente)

Die folgende Tabelle zeigt die in der Probe **C** identifizierten Komponenten. Auf eine Abbildung des Chromatogramms wird verzichtet.

Verbindung	Probe C
Ethylacetat	++
2-Pentanon	++
α -Pinen	+++
Camphen	+
3-Pentanol	+
β -Pinen	+++
Myrcen	+
Limonen	++
β -Phellandren	+
<i>p</i> -Cymen	+
4-Decanon	+
Dichlorbenzen	+
Ipsenol	++
Isopinocamphon	+
Pinocarvon	+
Ipsdienol	S
Anethol	S
Verbenon	+

Tabelle 17: In Probe **C** von *I. perturbatus* identifizierte Komponenten (+++ = Hauptkomponente, ++ = Nebenkompente, + = Begleitsubstanz, S = Spurenkomponente)

Zwischen den Proben **B** und **D** von nicht gefütterten Käfern und den Proben **A**, **C** und **E** von gefütterten bzw. mit Juvenilhormon III **41** behandelten Käfern fallen vor allem drei Unterschiede auf. Ipsenol **16** und Ipsdienol **15** finden sich ausschließlich in den Proben von gefütterten oder mit JHIII behandelten Käfern. Des Weiteren weisen diese Proben höhere Konzentrationen von Verbenon **26** auf. In den Proben von gefütterten Käfern befindet sich kein *cis*-Verbenol **23**.

Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse aller untersuchten Proben von *I. perturbatus* zusammen. Aufgeführt sind nur die mutmaßlich aktiven Komponenten.

Komponente	A	B	C	D	E
Ipsenol	+	-	++	-	+++
Ipsdienol	S	-	S	-	+
<i>cis</i> -Verbenol	-	++	-	++	++
<i>trans</i> -Verbenol	+	+	S	+	+
Verbenon	+	++	+	++	+++

Tabelle 18: Zusammenfassung der Untersuchungen von Proben von *I. perturbatus*

Welche dieser potentiell biologisch aktiven Komponenten tatsächlich verhaltensmodifizierend sind und welcher Art (attraktiv, repellent etc.) diese ist, muss durch geeignete Biotests überprüft werden. Von besonderem Interesse sind hier die oben erwähnten Unterschiede zwischen gefütterten und ungefütterten Käfern.

3.3.5 *Ips grandicollis*

I. grandicollis wurde bereits 1971 von Vité *et al.* untersucht⁹⁵. Dabei konnte Ipsenol **16** als von Männchen produziertes Aggregationspheromon identifiziert werden. Dies wurde 1972 bestätigt, zusätzlich wurden *cis*- und *trans*-Verbenol **23** / **24** gefunden⁹⁶. Es wurde ferner nachgewiesen, dass das natürliche Ipsenol (*S*)-Konfiguration aufweist⁹⁷.

3.3.5.1 Flüchtige Inhaltsstoffe aus *I. grandicollis*

Es stand eine Probe von *I. grandicollis* zur Untersuchung zur Verfügung. Männliche Käfer wurden auf *Pinus sylvestris* gefüttert, anschließend die flüchtigen Komponenten auf Porapak Q adsorbiert und diese hinterher mit Pentan eluiert. Die Pentanfraktion wurde eingeeengt und gaschromatographisch-massenspektrometrisch untersucht.

Ein Ausschnitt aus dem Totalionenstromchromatogramm ist in der folgenden Abbildung dargestellt. Die Ergebnisse sind in der anschließenden Tabelle zusammengefasst.

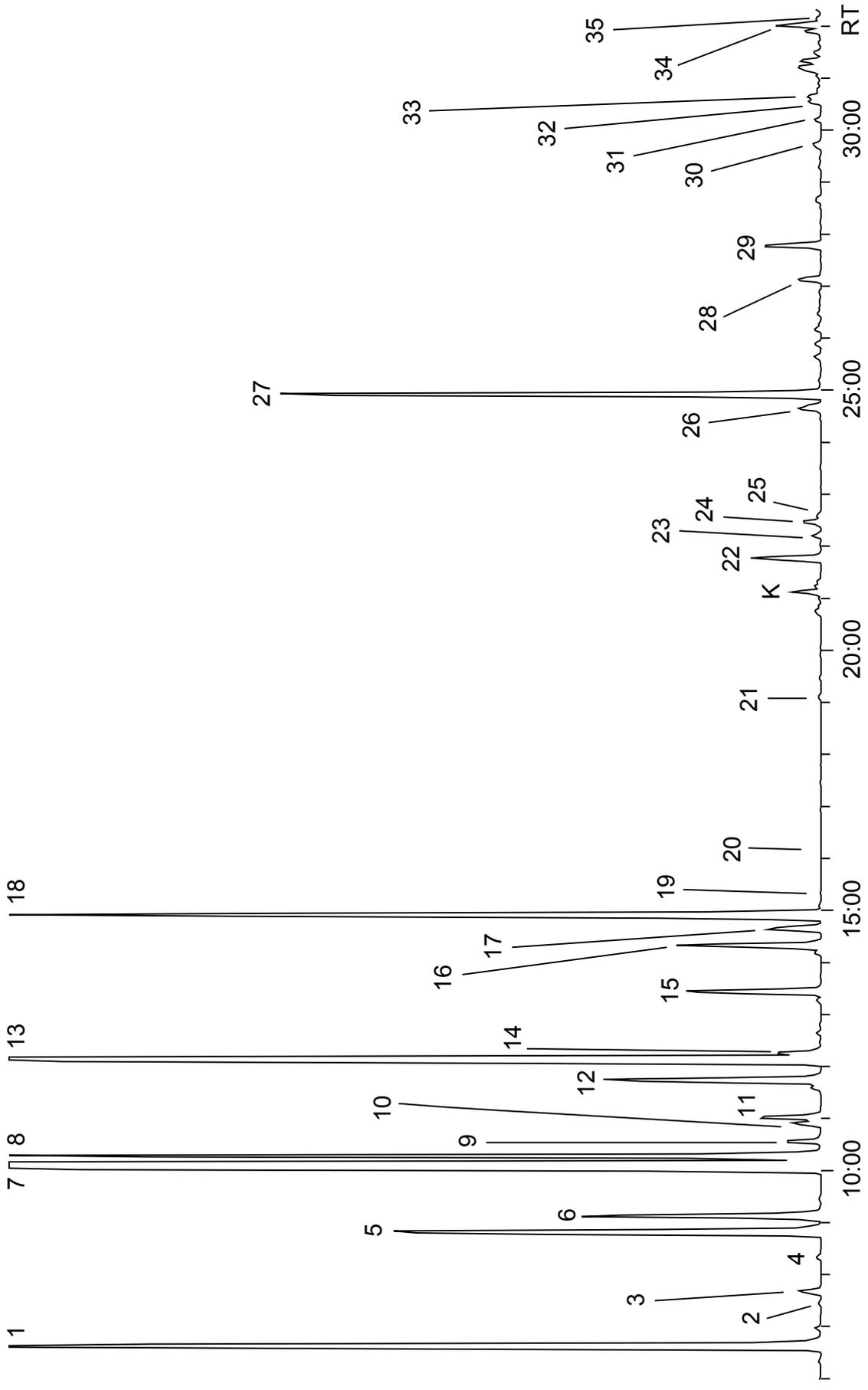


Abbildung 56: Ausschnitt aus dem Gaschromatogramm (TIC) des Extraktes von männlichen *I. grandicollis* (Säule FFAP, 50 m x 0.25, Temperaturprogramm: 60-3-3-220-30)

	Verbindung	Konz.
E1	α -Pinen	+++
E2	Fenchen	+
E3	Camphen	+
E4	<i>n</i> -Undecan	+
E5	β -Pinen	++
E6	Sabinen	++
E7	δ -3-Caren	++++
E8	Myrcen	+++
E9	α -Phellandren	+
E10	3,7,7-Trimethylcyclohepta-1,3,5-trien	+
E11	α -Terpinen	+
E12	Limonen	++
E13	β -Phellandren	++++
E14	1,8-Cineol	+
E15	γ -Terpinen	++
E16	<i>p</i> -Cymol	++
E17	Unbekannt	+
E18	Terpinolen	+++
E19	1,3-Dimethyl-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]-nonan	S
E20	6-Methyl-5-hepten-2-on	S
E21	2-Nonanon	+
E22	Sehr ähnlich Limonenoxid	++
E23	Sabinenhydrat	+
E24	Unbekannt	+
E25	Longipinen	+
E26	Champher	+
E27	(<i>S</i>)-(-)Ipsenol	+++
E28	2-Isopropyl-1-methoxy-4-methylbenzol	+
E29	Terpinen-4-ol	++
E30	<i>cis</i> -Verbenol	+
E31	Estragol (+ Schulter: Ipsdienol in Spuren)	+
E32	1- <i>P</i> -Menthen-8-ylacetat	+
E33	<i>trans</i> -Verbenol	+
E34	Unbekannt, Terpenalkohol?	++
E35	Verbenon	+

Tabelle 19: Im Extrakt von *I. grandicollis* gefundene Verbindungen. Den Nummern der Extraktkomponenten ist jeweils ein „E“ vorangestellt, um die Unterscheidung von den im Text genannten Verbindungen zu erleichtern

Die Probe enthält eine große Anzahl von Monoterpenen, einige Sesquiterpene und wenige andere Komponenten.

Die in der Probe enthaltenen Terpene sind durchaus typisch für Borkenkäfer, besonders der Gattung *Ips*.

Hauptkomponenten des Extraktes sind α -Pinen **21**, δ -3-Caren **66**, Myrcen **14** und β -Phellandren.

Auch das bereits in den oben genannten Arbeiten identifizierte (*S*)-(-)-Ipsenol (*S*)-**16** konnte als eine der Hauptkomponenten identifiziert werden. Die Aufklärung der Stereochemie gelang durch den gaschromatographischen Vergleich mit enantiomerenreinem Ipsenol unter Verwendung eines Cyclodextrins als stationärer Phase (Hydrodrex- β -6-TBDM, 25 m) und bestätigte die früheren Untersuchungen.

Des Weiteren konnten *cis*- und *trans*-Verbenol **23** / **24**, Verbenon **26** und, in Spuren, Ipsdienol **15** identifiziert werden. Die Probe enthält hingegen kein Amitinol **19** oder Myrcenol **20**.

Eine Aussage zur biologischen Aktivität der gefundenen Verbindungen ist anhand der durchgeführten Untersuchungen nicht möglich.

Um weitere Informationen zu erhalten, wären beispielsweise Biotests mit synthetischen Komponenten hilfreich. Auch GC-EAD Messungen könnten wertvolle Informationen liefern.

3.4 Identifizierung und Synthese von 3-Hydroxyfrontalin aus *Dendroctonus jeffreyi*

3.4.1 Der Kiefernborckenkäfer – *Dendroctonus jeffreyi*

Im Westen Nordamerikas, vor allem in Kalifornien, gibt es zwei bedeutende Kieferschädlinge: *Dendroctonus ponderosae* und *Dendroctonus jeffreyi*. Beide Käfer sind morphologisch nur sehr schwer zu unterscheiden. Sie sind etwa 6 mm groß und schwarz gefärbt. Während *D. ponderosae* 13 verschiedene Kiefernarten befällt, hat *D. jeffreyi* nur eine Wirtsart, die Jeffreyi-Kiefer *Pinus jeffreyi*. Die flüchtigen Komponenten der meisten Kiefernarten bestehen vorwiegend aus verschiedenen Monoterpen. Im Gegensatz dazu besteht das Harz der Jeffreyi-Kiefer zu etwa 90 % aus *n*-Heptan⁹⁸.

In den vergangenen Jahren ist eine Vielzahl von Untersuchungen zu (möglichen) Pheromonen von *D. jeffreyi* veröffentlicht worden.

Vité *et al.*⁹⁹ konnten oxygenierte Terpene wie *cis*- / *trans*-Verbenol **23** / **24** und Verbenon **26** sowie die bicyclischen Acetal *endo*- und *exo*-Brevicomine **32** / **31** identifizieren.

Von Paine *et al.*¹⁰⁰ wurde in Männchen von *D. jeffreyi* Frontalin **34** identifiziert. Durch enantioselektive Gaschromatographie und den Vergleich mit synthetischen Substanzen konnte ermittelt werden, dass die Männchen 67 % (-)-Frontalin produzieren.

Neben den bereits erwähnten bicyclischen Acetalen wurden vereinzelt auch oxidierte Derivate beschrieben. Die ersten hydroxylierten bicyclischen Acetale konnten 1996 von Francke *et al.*¹⁰¹ in *Dendroctonus ponderosae* identifiziert werden. Es handelte sich dabei um Derivate von Brevicomine **31**.

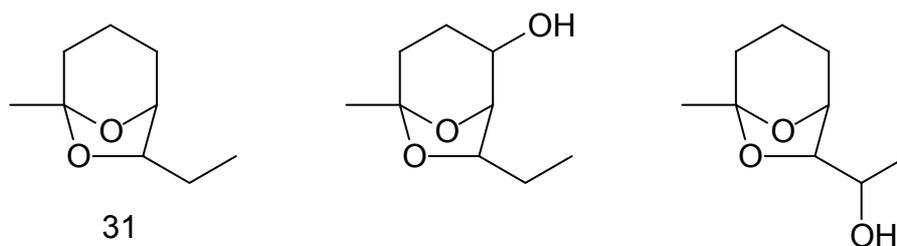


Abbildung 57: Brevicomine und Hydroxybrevicomine, identifiziert in *D. ponderosae*

Hydroxylierte Derivate von Frontalin **34** wurden bisher in der Natur nicht identifiziert. 2-Hydroxyfrontalin **102** wurde jedoch als Zwischenstufe bzw. Nebenprodukt bei der stereoselektiven Synthese von Frontalin beschrieben^{102,103}.

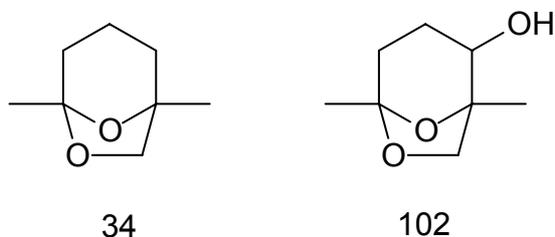


Abbildung 58: Frontalin und 2-Hydroxyfrontalin

3.4.2 Aufklärung der absoluten Konfiguration von 3-Hydroxyfrontalin aus *D. jeffreyi*

In Extrakten von *D. jeffreyi* wurde 3-Hydroxyfrontalin (1,5-Dimethyl-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]-octan-3-ol) **103** identifiziert¹⁰⁴.

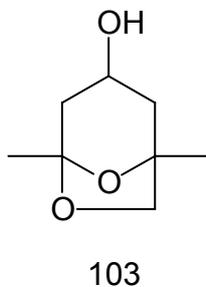


Abbildung 59: 3-Hydroxyfrontalin

Die folgende Abbildung zeigt das Massenspektrum von 3-Hydroxyfrontalin **103**.

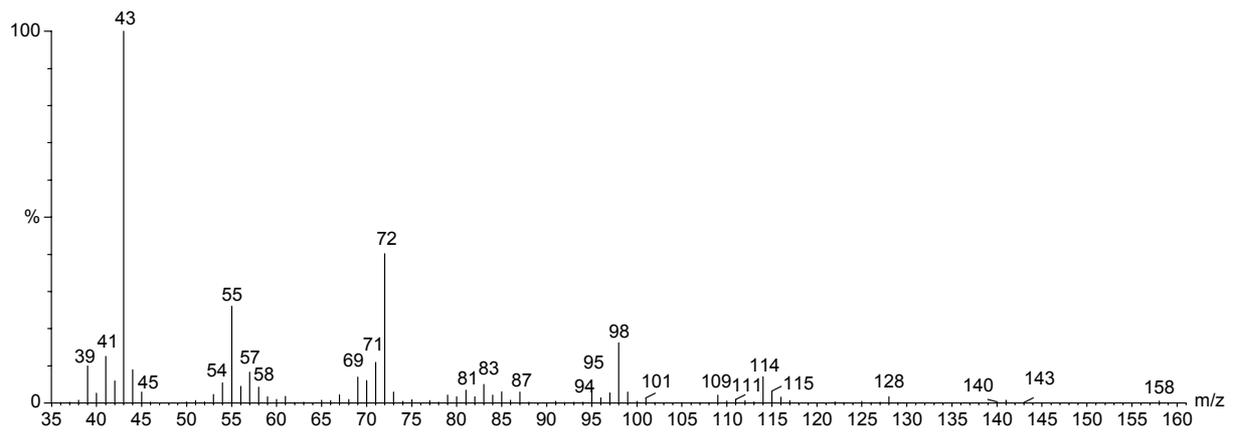


Abbildung 60: Massenspektrum von 3-Hydroxyfrontalin

Das Massenspektrum weist gewisse Ähnlichkeiten mit dem Spektrum von Frontalin auf. Abbildung 61 zeigt mögliche Fragmentierungsreaktionen von 3-Hydroxyfrontalin **103**¹⁰⁵. Mittels dieser Fragmentierungen lassen sich die wichtigsten Signale im Massenspektrum erklären.

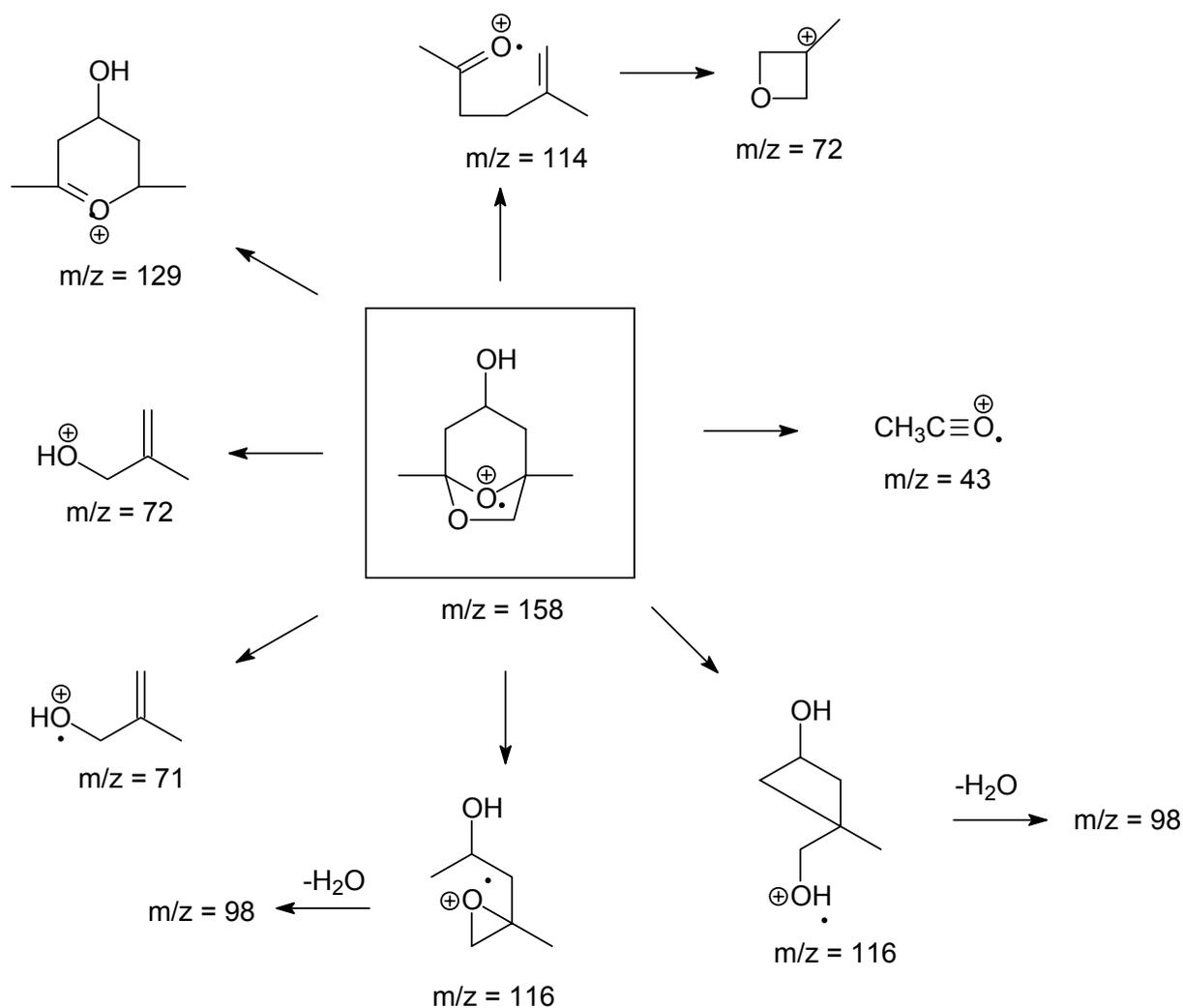


Abbildung 61: Postulierte Fragmentierungsreaktionen von 3-Hydroxyfrontalin

Frontalin **34** tritt in 2 Enantiomeren auf, und die zwei möglichen Konfigurationen der Hydroxylgruppe an C-3 führen dazu, dass 3-Hydroxyfrontalin **103** in vier Stereoisomeren vorkommen kann.

Die sichere Strukturzuordnung gelang durch Synthese der Mischung aller vier Stereoisomere und Vergleich der Massenspektren. Ein Vergleich der Retentionszeiten und die Aufklärung der absoluten Konfiguration war zu diesem Zeitpunkt aufgrund von fehlenden Naturproben nicht möglich.

Nachdem neues biologisches Material zur Verfügung stand, sollte durch stereoselektive Synthese von Vergleichssubstanzen, gefolgt von enantioselektiver Gaschromatographie, die absolute Konfiguration des Naturstoffs aufgeklärt werden.

Die stereoselektive Synthese von **103** ging von 2-(3-Chlorpropyl)-2-methyl-1,3-dioxolan **104** aus. Nach Eliminierung¹⁰⁶ von HCl und anschließender asymmetrischer Dihydroxylierung der gebildeten Doppelbindung nach Sharpless¹⁰⁷ mit kommerziell erhältlichem AD-Mix- β wurde das Diol **106** erhalten.

Die primäre Hydroxylgruppe wurde tosyliert und durch Eliminierung in das entsprechende Epoxid **107** umgewandelt¹⁰⁸, das mit Isopropenylmagnesiumbromid **108** unter Kupfer-(I)-Iodid-Katalyse zum chiralen Alkohol **109** geöffnet werden konnte¹⁰⁹. Eine asymmetrische Dihydroxylierung des gebildeten Homoallylkohols lieferte das Triol **110**, welches nach Hydrolyse des Acetals direkt zum 3-Hydroxyfrontalin **103** cyclisierte.

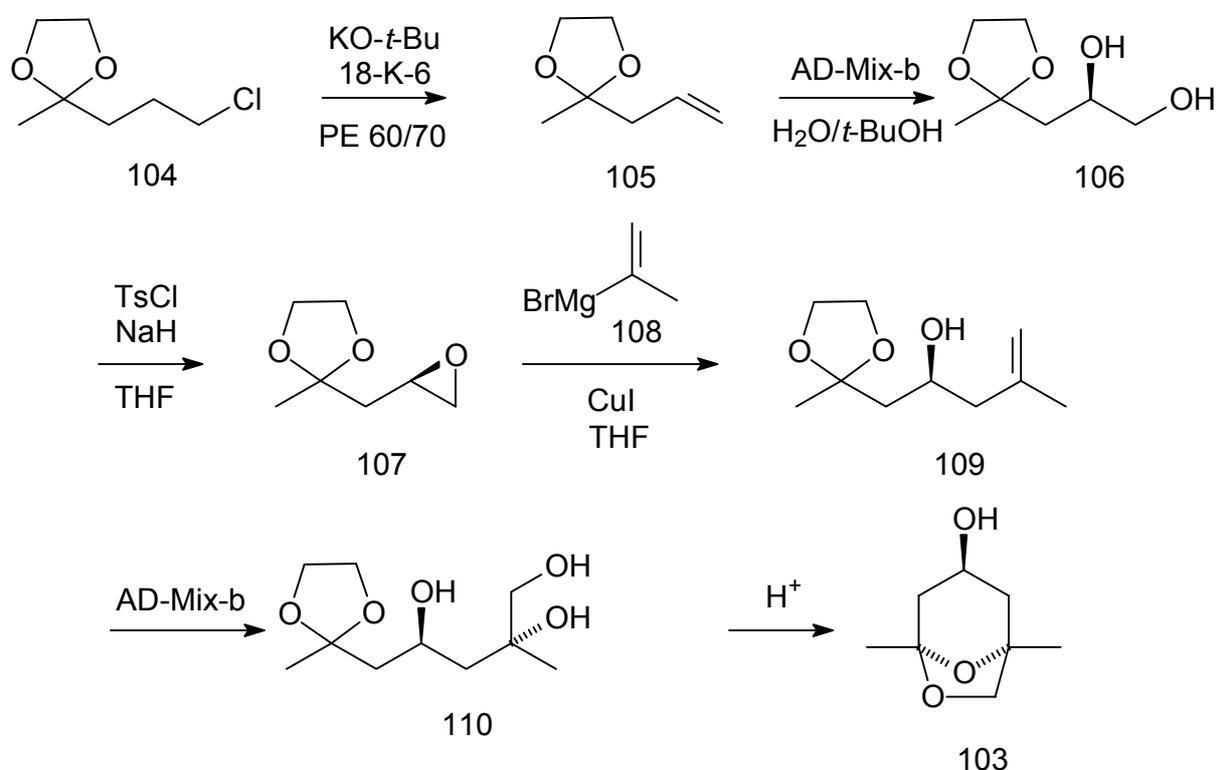


Abbildung 62: Synthesepfad zur Darstellung von 3-Hydroxyfrontalin

Die enantioselektive gaschromatographische Untersuchung des Reaktionsproduktes der ersten Dihydroxylierung (**106**) (Säule: 25 m x 0.25 mm, Hydrodex- β -6-TBDM) zeigte, dass nicht wie erwartet nur ein Enantiomer entstanden war, sondern dass sich ein Racemat gebildet hatte. Änderungen der Reaktionsbedingungen (Temperatur, Reihenfolge der Zugabe, Verwendung anderer Chargen von AD-Mix) führten nicht zu besseren Ergebnissen. Trotzdem wurde der Reaktionsweg zunächst weiterverfolgt, um die grundsätzliche Durchführbarkeit der Reaktionssequenz zu überprüfen.

Die Umwandlung des Diols zum Epoxid, sowie die folgende Cuprat-Kupplung verliefen problemlos in guten Ausbeuten. Das Triol **110**, welches nach der zweiten Dihydroxylierung erhalten wurde, konnte aufgrund seines hohen Siedepunktes und der damit verbundenen geringen Flüchtigkeit, nicht durch enantioselektive Gaschromatographie untersucht werden. Die Analyse des nach Abspaltung des Acetals erhaltenen 3-Hydroxyfrontalins **103** zeigte jedoch, dass alle vier möglichen Stereoisomere entstanden waren.

Daraufhin wurde ein abgewandelter Synthesepfad verfolgt, mit dem eine der Dihydroxylierungen umgangen werden konnte.

Der Synthesepfad ging von 2-Methyl-1,3-dithian **111** aus, welches mit *n*-Butyllithium deprotoniert und mit enantiomerenreinem Epichlorhydrin (*R*)-**112** gekoppelt wurde¹¹⁰. Die Öffnung des Epoxids (*2S*)-**113** mit Isopropenylmagnesiumbromid **108** unter Kupfer-(I)-Iodid-Katalyse¹⁰⁹ liefert die Hydroxylgruppe an der späteren Position 3 des Hydroxyfrontalins mit festgelegter Stereochemie. Die folgende Dihydroxylierung mit AD-Mix lieferte auch hier Diastereomere.

Nach Spaltung des Dithians und *in-situ* Cyclisierung des freien Trihydroxyketons zum 3-Hydroxyfrontalin **103** wurden 2 Diastereomere erhalten, die sich säulenchromatographisch an Kieselgel trennen ließen. Auf diesem Weg konnten durch die Verwendung von (*R*)- und (*S*)-Epichlorhydrin, (*R*)- und (*S*)-**112**, alle vier Stereoisomere als Gemische von jeweils zwei Diastereomeren dargestellt und die reinen Einzelkomponenten nach säulenchromatographischer Trennung erhalten werden.

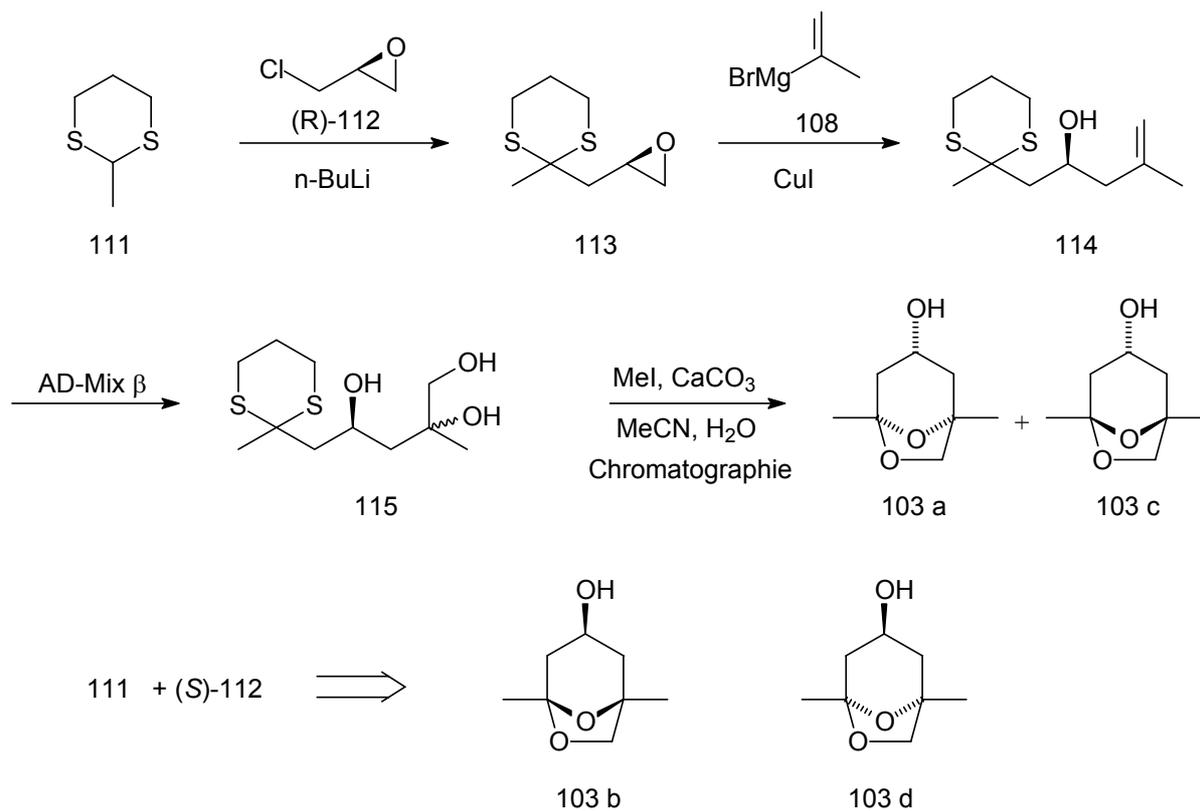


Abbildung 63: Synthesepfad zur stereoselektiven Darstellung von 3-Hydroxyfrontalin

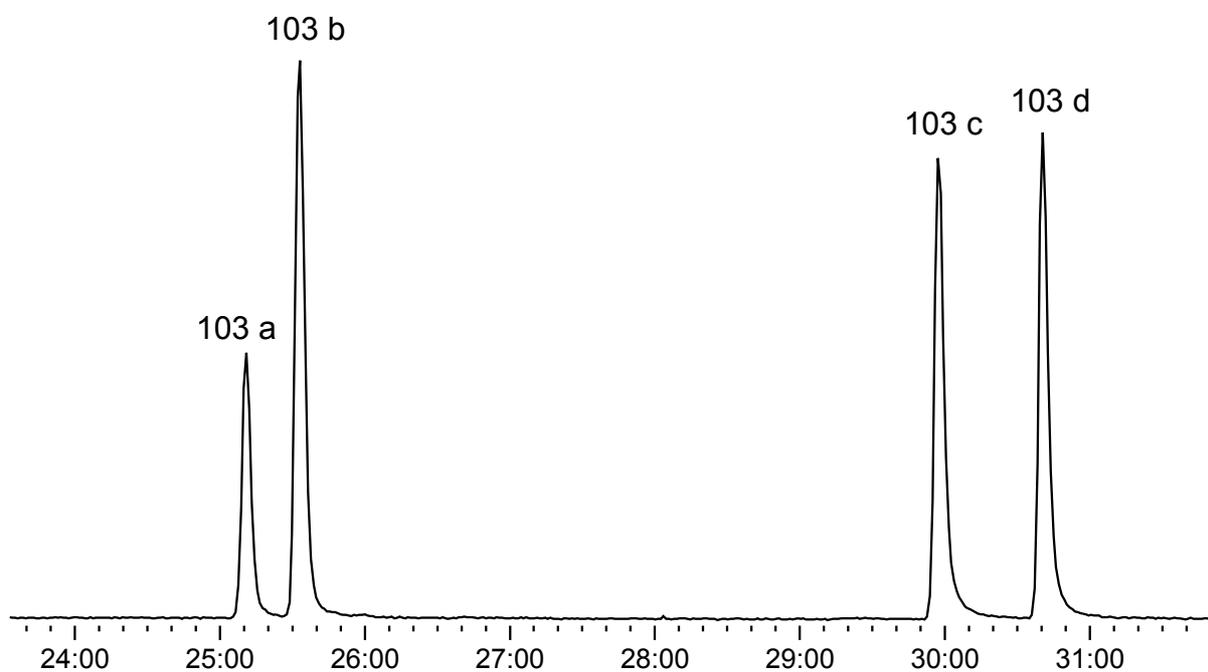


Abbildung 64: Trennung aller 4 Stereoisomere von 3-Hydroxyfrontalin (Säule: 25 m x 0.25 mm, Hydrodex- β -6-TBDM, Temperaturprogramm: 60-3-3-220)

103 a und **103 c** entstehen bei der Reaktionsfolge durch Einsatz von (*R*)-Epichlorhydrin (*R*)-**112**, während **103 b** und **103 d** entsprechend bei Verwendung von (*S*)-Epichlorhydrin (*S*)-**112** erhalten werden.

Der verfolgte Synthesepfad ließ eine direkte Ableitung der absoluten Konfiguration für jedes einzelne Stereoisomer nicht zu.

NMR-Experimente zeigten allerdings, dass sich die Stellung der Hydroxylgruppe an C-3 für alle vier Isomere eindeutig zuordnen ließ.

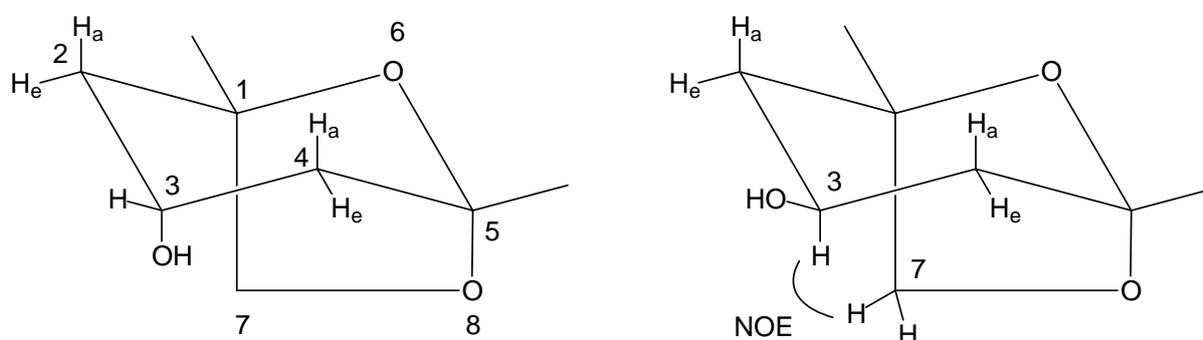


Abbildung 65: 3-Hydroxyfrontalin, mit axialer und equatorialer Stellung der Hydroxygruppe

Einen wichtigen Hinweis auf die Konfiguration der Hydroxylgruppe an C-3 sollten die Kopplungskonstanten zwischen H-3 und den Protonen an C-2 und C-4 liefern. Eine Kopplung zwischen einem axialen Proton an C-3 mit den entsprechenden axialen Protonen an C-2 bzw. C-4 sollte größer als 10 Hz sein¹¹¹.

In den ¹H-Spektren der beiden zuerst eluierenden Isomere **103 a** und **103 b** findet sich das Signal für H-3 bei 3.86 ppm, und die Summe der Kopplungen für dieses Signal beträgt 12.7 Hz. Da die Summe der zwei diaxialen Kopplungen zusammen bereits über 20 Hz liegen würde, deutet dies auf eine axiale Stellung der Hydroxylgruppe hin. Auch in den entsprechenden Signalen für die Protonen an C-2 und C-3 finden sich nur Kopplungskonstanten von 4.83 Hz (H-3 equatorial / H-2/4 axial) und 1.53 Hz (H-3 equatorial / H-2/4 equatorial).

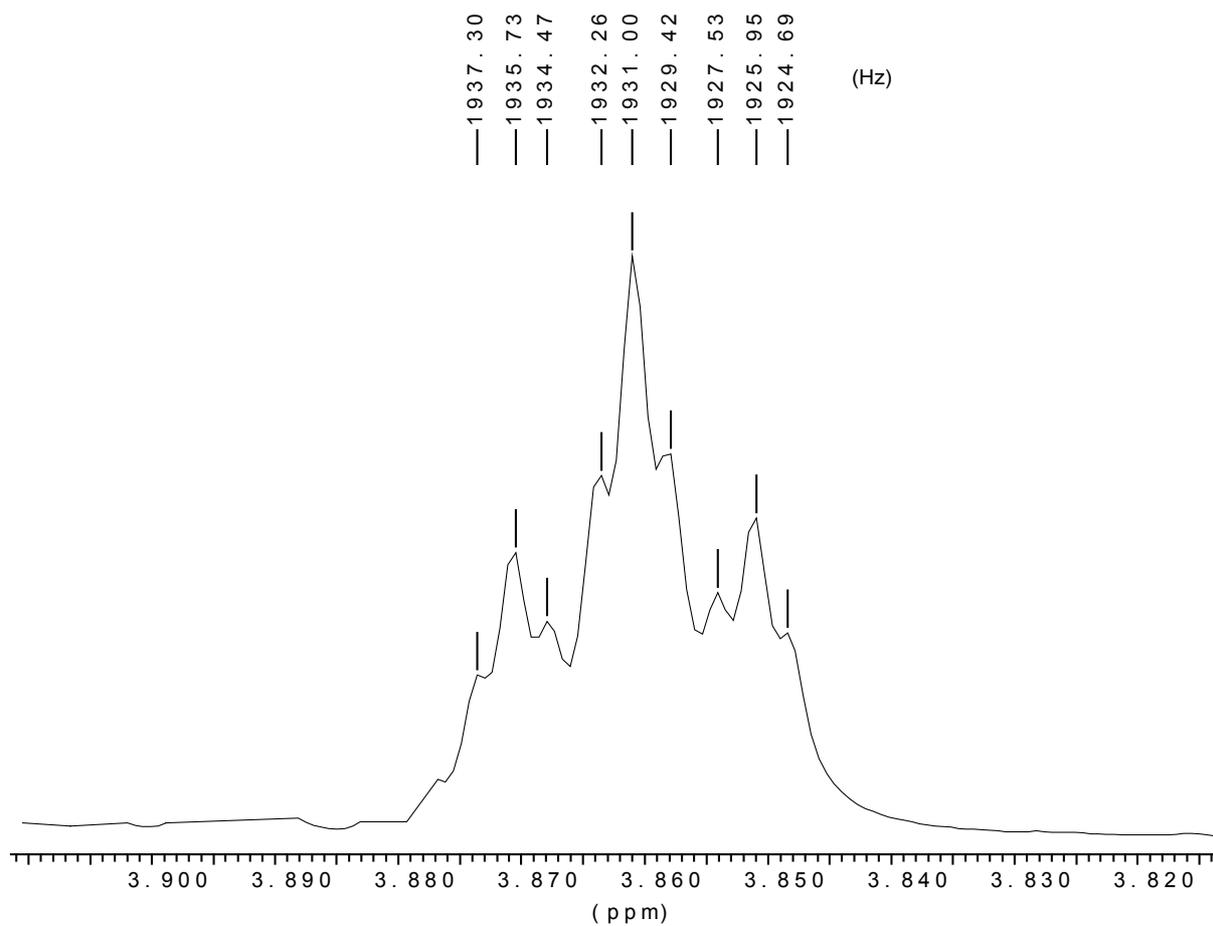


Abbildung 66: ^1H Signal von H-3 bei axialer Stellung der Hydroxygruppe

In den ^1H -Spektren der beiden anderen Isomere **103 c** und **103 d** liegt die Summe aller Kopplungen für das H-3 Signal bei 33 Hz. Es kann hier eine äquatoriale Stellung der Hydroxylgruppe abgeleitet werden, da die Kopplungskonstante zwischen H-3 und H-2 bzw. H-4 12 Hz beträgt.

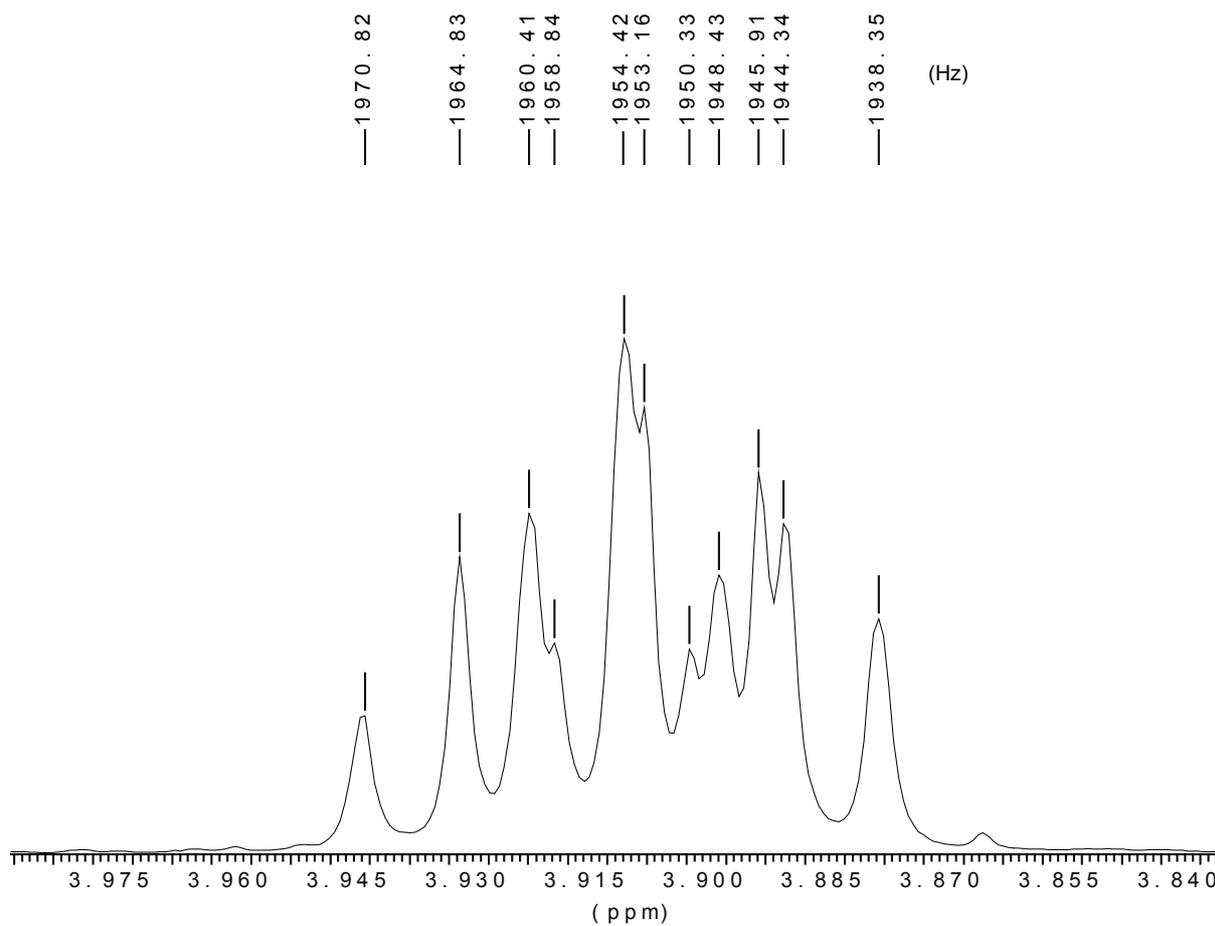


Abbildung 67: ^1H -Signal von H-3 bei equatorialer Stellung der Hydroxygruppe

Des Weiteren sollte für ein axiales Proton an C-3 eine Kopplung zu einem Proton an C-7 zu erwarten sein, diese Stellung würde ein entsprechendes Signal im NOE-Spektrum erwarten lassen. Abbildung 68 und Abbildung 69 zeigen den aussagekräftigen Bereich der NOE-Spektren.

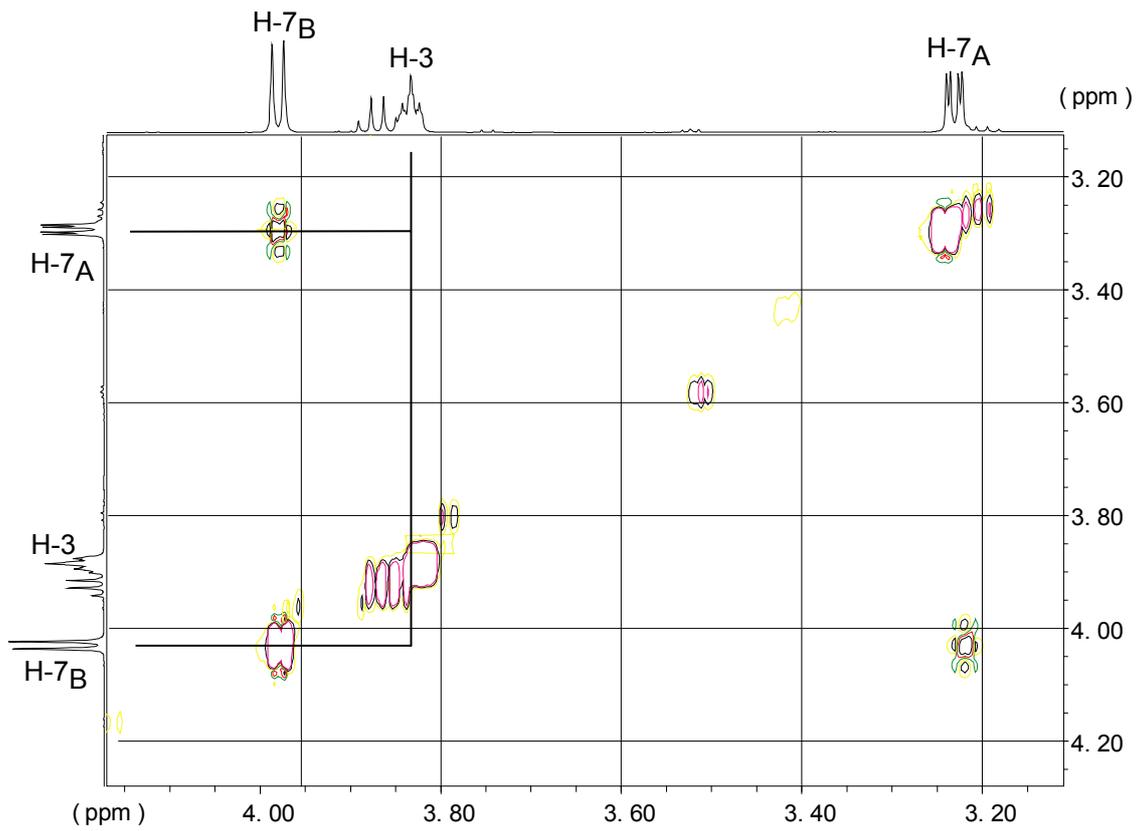


Abbildung 68: Ausschnitt aus dem NOE-Spektrum von 103 a

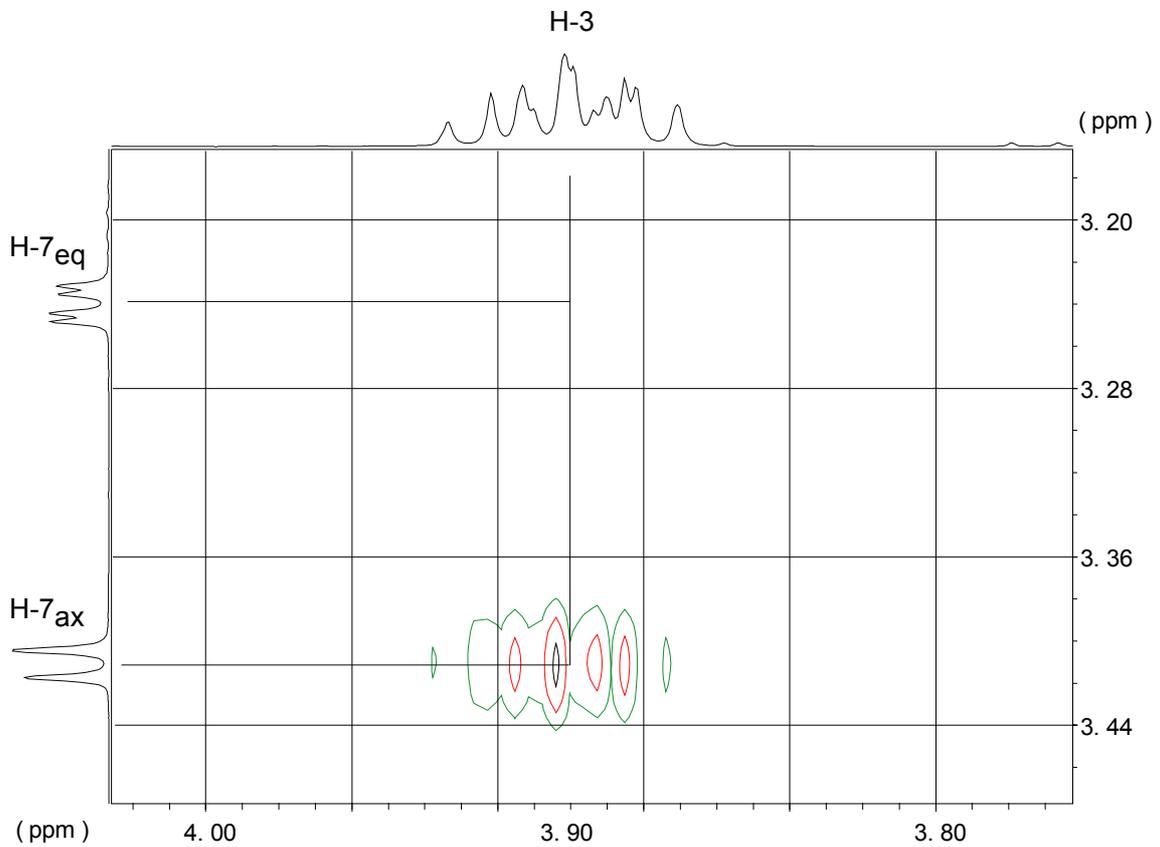


Abbildung 69: Ausschnitt aus dem NOE-Spektrum von 103 c

Nur im Falle von **103 c** und **103 d** zeigt das NOE-Spektrum einen Cross-Peak für die Kopplung zwischen H-3_{axial} und dem axialen Proton an C-7. Damit konnten die oben gemachten Aussagen bestätigt werden.

Die Konfiguration des Ringsystems konnte mittels NMR-Methoden nicht bestimmt werden. Da das entsprechende nicht-hydroxylierte bicyclische Acetal, Frontalin **34**, als enantiomerenreine Vergleichssubstanz vorlag, sollte die Hydroxylgruppe entfernt werden, um anschließend durch Vergleich der Retentionszeiten des erhaltenen Frontalin-Enantiomers die Konfiguration des Ringsystems zu bestimmen.

Hierzu wurde die Hydroxygruppe mesyliert und das Mesylat mit Lithiumaluminiumhydrid entfernt.

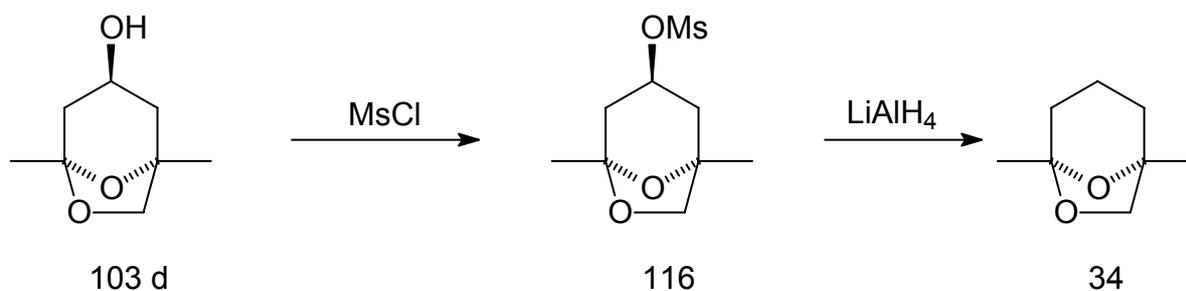


Abbildung 70: Abspalten der Hydroxygruppe zur Bestimmung der Konfiguration des Ringsystems

Nach wässriger Aufarbeitung wurden das jeweils erhaltene Frontalin ohne weitere Aufreinigung gaschromatographisch-massenspektrometrisch an einer chiralen Phase (25 m x 0.25 mm, Hydrodex- β -6-TBDM) untersucht und die Retentionszeiten mit vorliegendem enantiomerenreinem Frontalin verglichen. Exemplarisch ist dies für **103 d** in Abbildung 71 dargestellt. Die Ergebnisse aller Messungen sind zusammen mit den Ergebnissen der NMR-Untersuchungen und den daraus resultierenden absoluten Konfigurationen in der Tabelle 20 zusammengefasst:

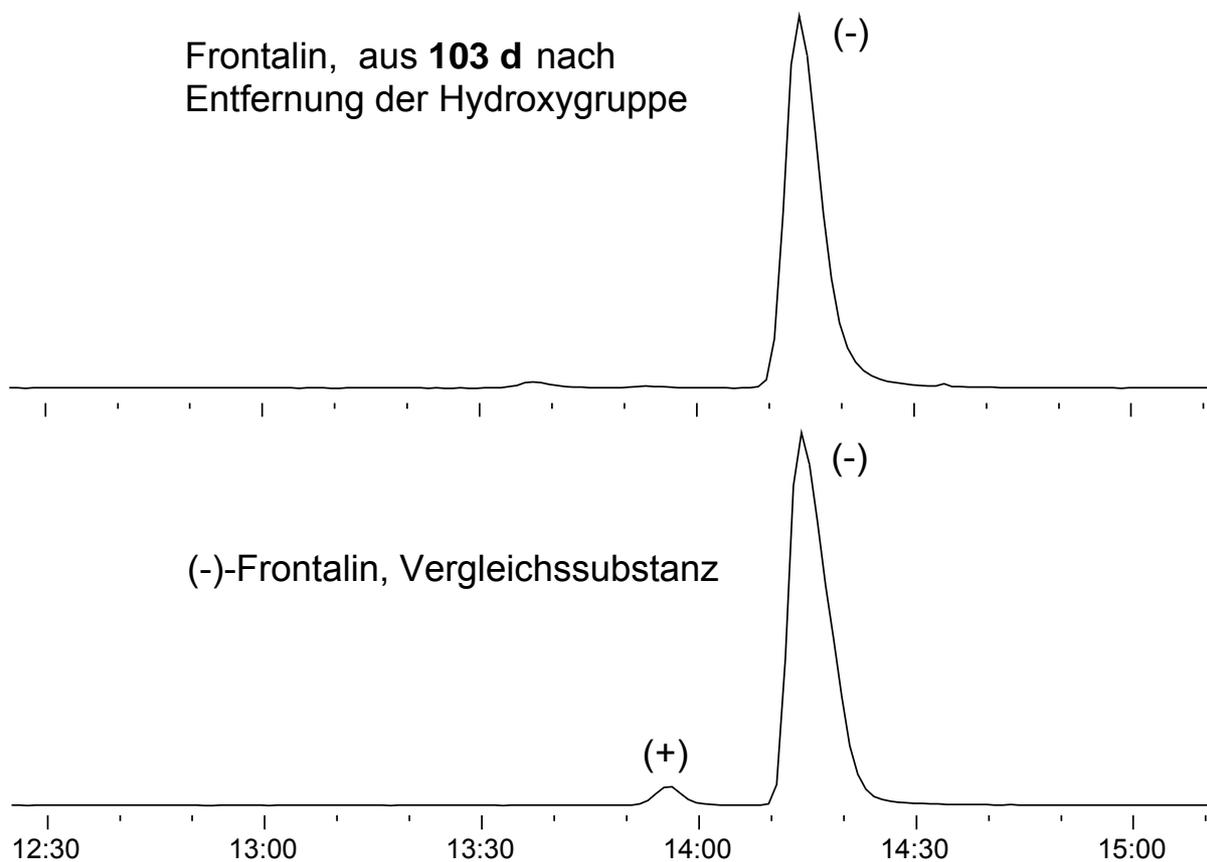


Abbildung 71: Vergleich der Retentionszeiten von synthetischem Frontalin mit Frontalin aus **103 d**

	Stellung der OH-Gruppe	Konfiguration des Rings	Absolute Konfiguration entspricht:
103 a	axial	(-)-Frontalin	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)
103 b	axial	(+)-Frontalin	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)
103 c	equatorial	(+)-Frontalin	(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)
103 d	equatorial	(-)-Frontalin	(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)

Tabelle 20: Absolute Konfiguration aller vier Isomere von 3-Hydroxyfrontalin

In Abbildung 72 sind alle vier Isomere mit ihrer absoluten Konfiguration dargestellt.

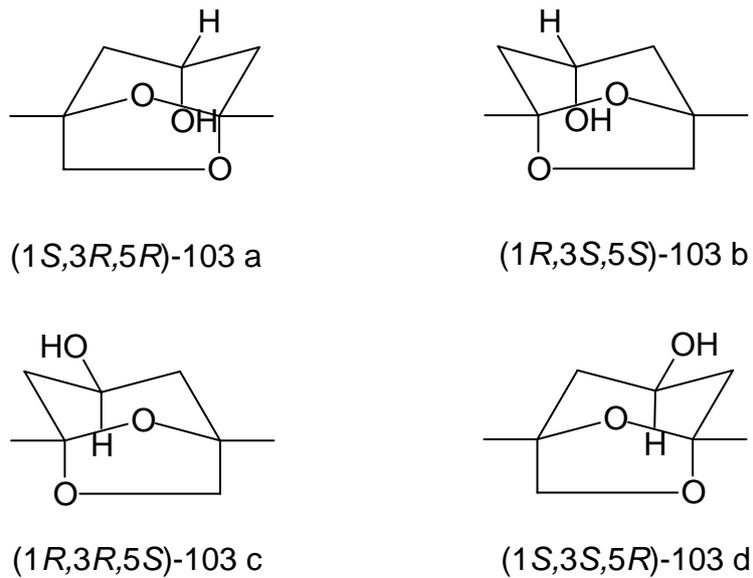


Abbildung 72: Absolute Konfiguration aller vier Stereoisomere von 3-Hydroxyfrontalin

Zur Aufklärung der absoluten Konfiguration des Naturstoffs wurden die Retentionszeiten der synthetischen und natürlichen Verbindungen durch enantioselektive Gaschromatographie (Säule: 25 m x 0.25 mm, Hydrodex- β -6-TBDM) verglichen.

Da 3-Hydroxyfrontalin in der Natur nur in sehr geringer Konzentration auftritt, wurden zur Identifizierung Ionenspuren in das Chromatogramm gelegt. Das erste Diastereomer liegt in höherer Konzentration vor, die Identifizierung des zweiten Diastereomers wird in der darauf folgenden Abbildung noch einmal vergrößert dargestellt. Zur Absicherung wird in diesem Fall noch das Massenspektrum des Naturprodukts abgebildet.

Die folgenden Grafik zeigt, dass in der Natur (1*S*,3*R*,5*R*)-3-Hydroxyfrontalin **103 a** und (1*S*,3*S*,5*R*)-3-Hydroxyfrontalin **103 d** auftreten.

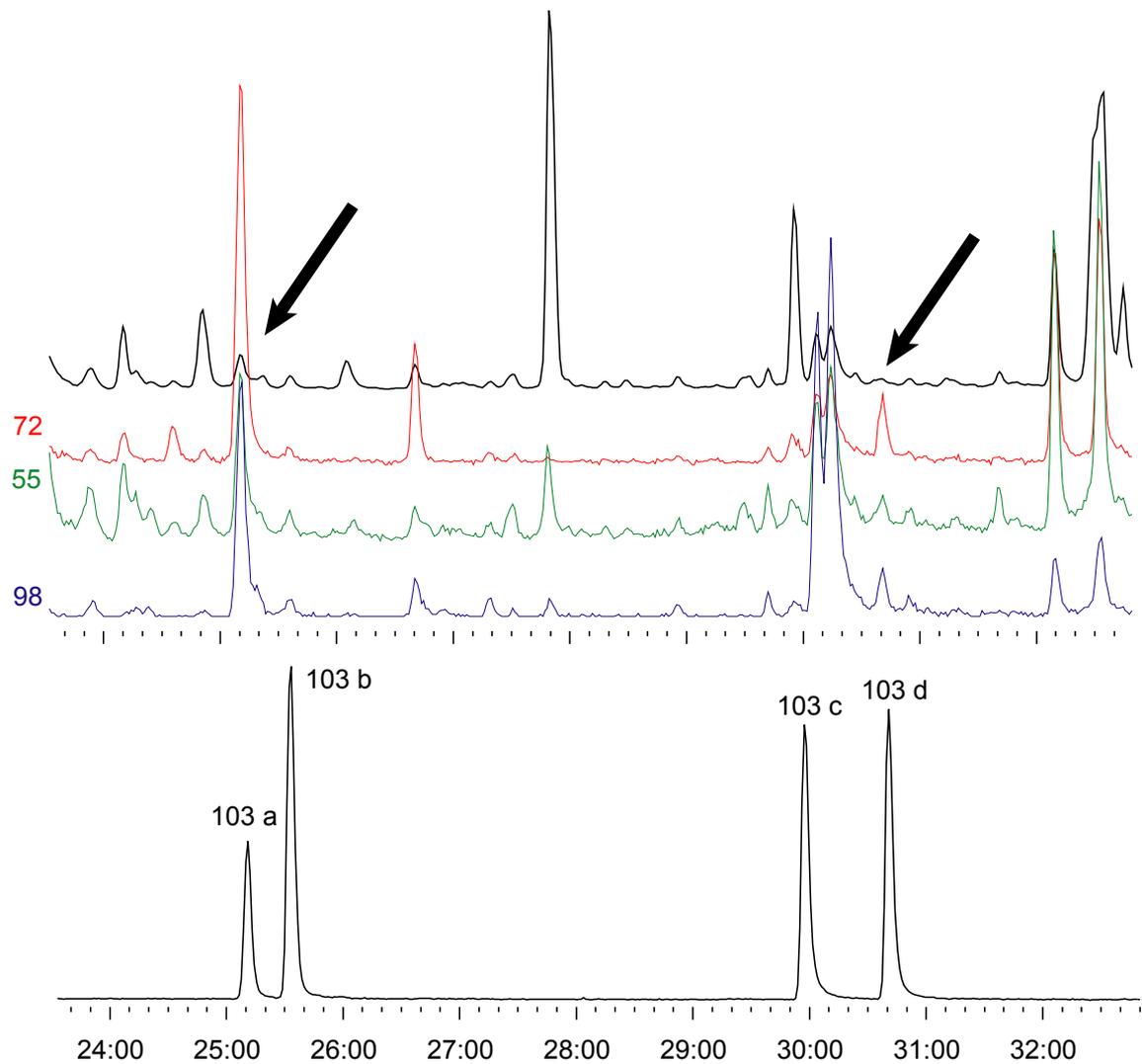


Abbildung 73: Bestimmung der absoluten Konfiguration der beiden in der Natur auftretenden Diastereomere von 3-Hydroxyfrontalin (Säule: 25 m x 0.25 mm, Hydrodex- β -6-TBDM, Temperaturprogramm 60-3-5-220)

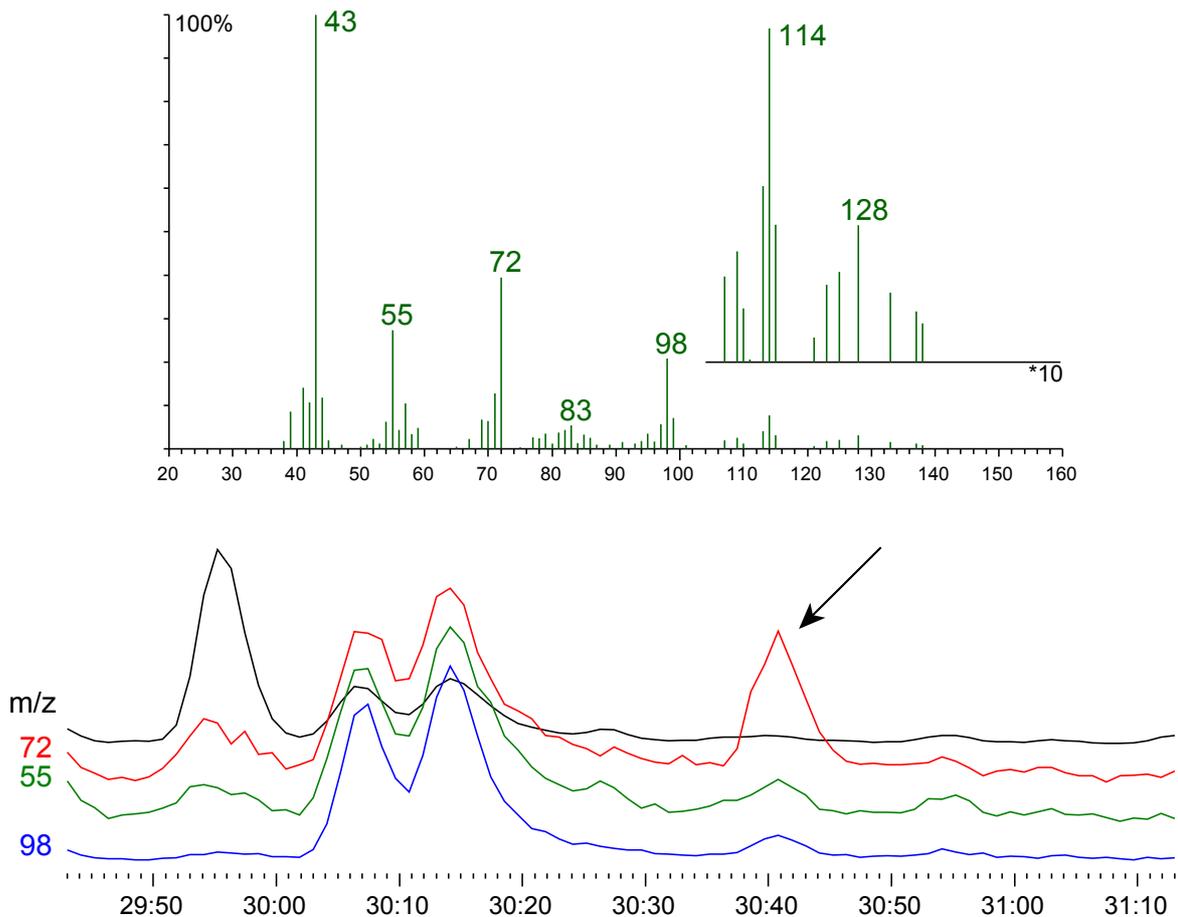


Abbildung 74: Ausschnitt aus dem Gaschromatogramm, (siehe Abbildung 73), mit dem Massenspektrum des 2. Diastereomers

Diese Ergebnisse zeigen, dass das Ringsystem des Naturstoffs dieselbe Konfiguration hat wie das bereits früher in *D. jeffreyi* identifizierte (-)-Frontalin (1*S*,5*R*)-**34**¹⁰⁰, während sich die Hydroxylgruppe einmal in axialer und einmal in equatorialer Position befindet. Offenbar wird das im Käfer vorhandene Frontalin mit geringer Stereoselektivität hydroxyliert.

Ob das in *D. jeffreyi* identifizierte 3-Hydroxyfrontalin **103** eine biologische Aktivität aufweist, oder ob es sich um ein inaktives Abbauprodukt des Frontalins handelt, muss durch weitergehende Tests ermittelt werden.

Hierzu bieten sich GC-EAD Untersuchungen und Biotests mit synthetischen Komponenten an.

4 Synthese eines möglichen Pheromons des gestreiften Gurkenkäfers, *Acalymma vittatum*

4.1 Einleitung

Der gestreifte Gurkenkäfer *Acalymma vittatum* gehört zur Familie der Blattkäfer (Coleoptera: Chrysomelidae). Über die intraspezifische Kommunikation von Blattkäfern ist bislang relativ wenig bekannt.

Aus verschiedenen Spezies der Gattung *Diabrotica* (Maiswurzelbohler) konnten die methylverzweigten Ketone **117** und **118**¹¹² sowie das strukturell eng verwandte Propanoat **119**¹¹³ identifiziert werden.

Die ungewöhnliche Verbindung **120** wurde in *Oulema melanopus* gefunden¹¹⁴. Ein strukturell ähnliches, hochoxidiertes Monoterpenderivat, **121**, ist ein von Männchen des Kartoffelkäfers *Leptinotarsa decemlineata* produziertes Pheromon¹¹⁵.

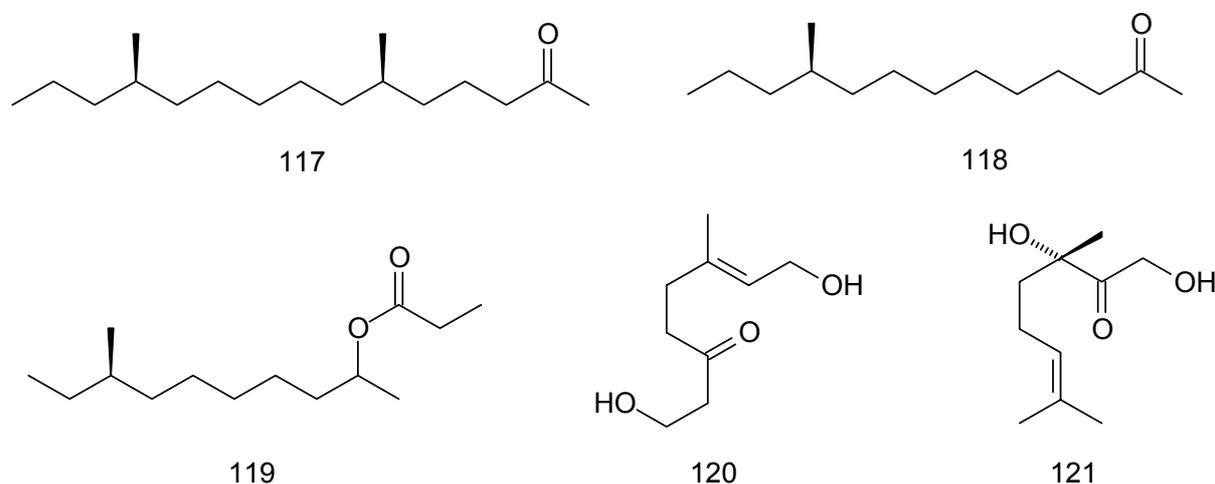


Abbildung 75: In Blattkäfern identifizierte Pheromone

4.2 Der gestreifte Gurkenkäfer *Acalymma vittatum*

A. vittatum ist ein ernstzunehmender Schädling an Kürbisgewächsen wie z.B. Gurken, Wassermelonen und verschiedene Kürbisarten. Er ist in unterschiedlichen Regionen der USA, Kanadas und Mexikos, vorwiegend östlich der Rocky Mountains anzutreffen¹¹⁶.



Abbildung 76: Der gestreifte Gurkenkäfer, *Acalymma vittatum*

Gurkenkäfer verursachen Schäden an den genannten Pflanzen auf vier Ebenen. Zum einen werden die Sämlinge im Frühjahr von den adulten Tieren angefressen, so dass die Pflanze bereits in einem sehr jungen Stadium ihrer Entwicklung geschädigt wird. Ein weiteres Problem liegt bei den Larven, die sich nach dem Schlüpfen von den Wurzeln der Kürbisgewächse ernähren. Des Weiteren werden Ende Juni / Anfang Juli die Blätter und Blüten von den ausgewachsenen Käfern attackiert, so dass die Ernte der Früchte sehr gering ausfallen kann. Der größte Schaden ergibt sich jedoch aus der Übertragung von bakterieller Fäulnis durch die Käfer. Diese Erkrankung wird durch *Erwinia tracheiphila* verursacht und führt meistens zum Absterben der Pflanzen, so dass der Ernteertrag drastisch reduziert wird¹¹⁷.

Es gibt derzeit verschiedene Möglichkeiten, den Befall durch Gurkenkäfer zu kontrollieren. Die älteste Methode stammt aus dem Jahr 1841. Dabei wurden die Pflanzen mit einer Art Sack verhüllt, so dass noch genug Licht an die Pflanze dringt, die Insekten allerdings ferngehalten werden. Eine weitere Methode ist das Anlegen von Köderfeldern aus Kürbisgewächsen. Die Pflanzen auf den eigentlichen Hauptfeldern sollen so verschont bleiben, und die Gurkenkäfer können mit Hilfe von Insektiziden auf den Lockfeldern vernichtet werden. Beide Methoden sind sehr aufwändig, und besonders das Anlegen von Lockfeldern kann häufig einen Befall des zu schützenden Feldes nicht vollständig verhindern.

Die Erforschung von Botenstoffen des Gurkenkäfers kann Wege aufzeigen, um z.B. Pheromonfallen zu entwickeln, so dass der Einsatz aggressiver chemische Mittel und Insektizide zumindest teilweise ersetzt werden kann.

Ein Feldtest im Jahr 2003 lieferte Hinweise darauf, dass der Gurkenkäfer ein von den Männchen produziertes Aggregationspheromon nutzt¹¹⁸.

Eine Untersuchung der flüchtigen Komponenten von Männchen und Weibchen von *A. vittatum* mittels SPME¹¹⁹ zeigte, dass die Männchen zwei flüchtige Verbindungen produzieren, die in den entsprechenden Proben von Weibchen nicht vorhanden sind.

GC-EAD-Untersuchungen dieser SPME-Proben zeigten, dass die beiden von den Männchen produzierten Verbindungen deutliche EAD-Aktivität zeigten.

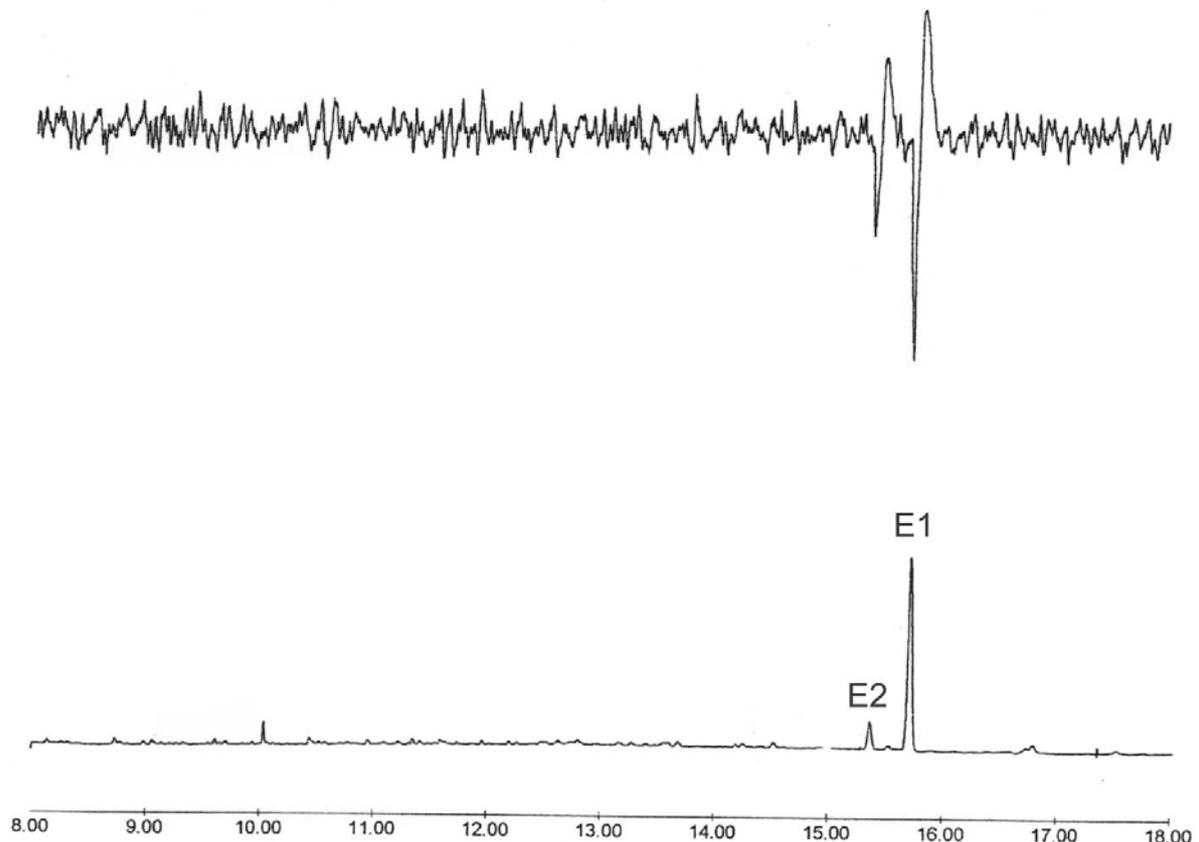


Abbildung 77: GC-EAD einer SPME-Probe von Männchen und einer Männchen Antenne (Säule: HP-Innowax, 30 m * 0.25 mm Innendurchmesser, Filmdicke 0.25 μm , Temperaturprogramm: 40-2-15-180-1-190-15-230)

Die Hauptkomponente **E1** und die Nebenkomponente **E2** wiesen sehr ähnliche Massenspektren auf. Das Spektrum der Komponente **E1** ist in der folgenden Abbildung dargestellt:

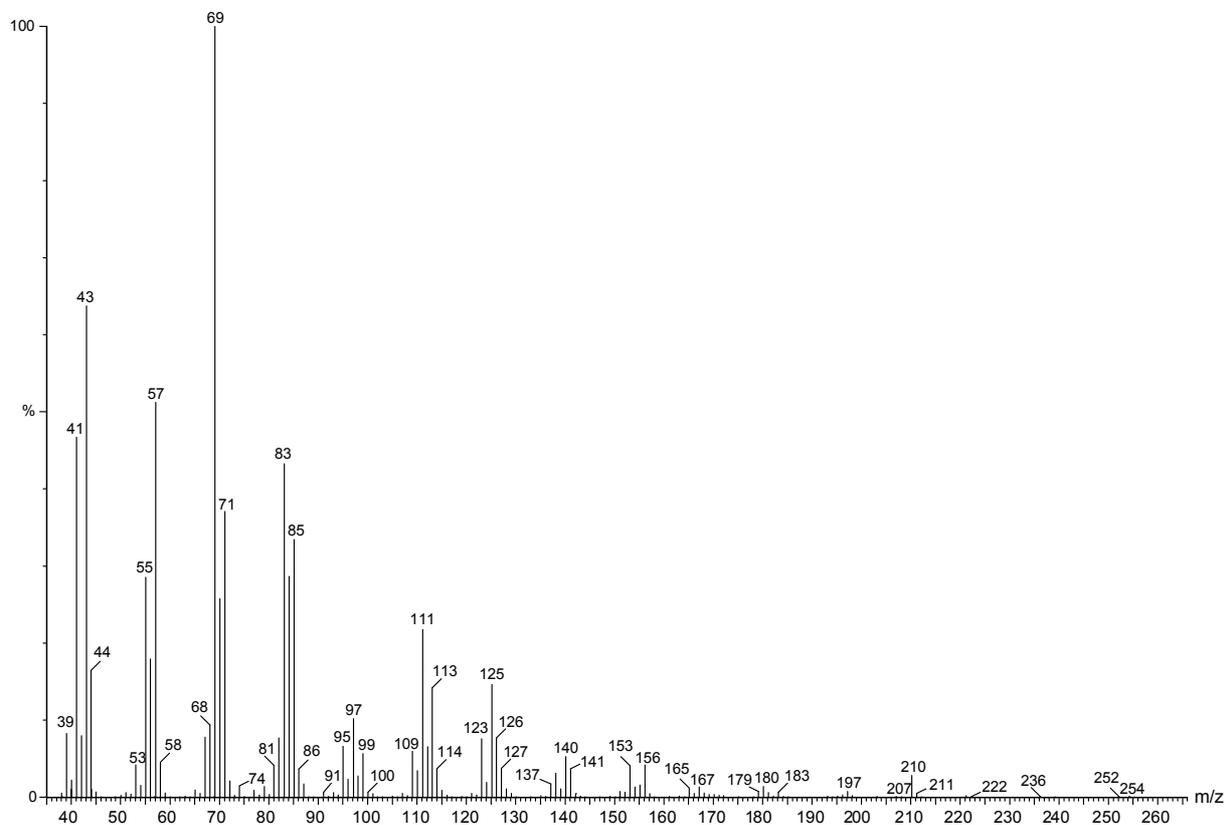


Abbildung 78: Massenspektrum der Hauptkomponente **E1** aus *A. vittatum*

Durch die Kombination von hochauflösender Massenspektrometrie, verschiedenen NMR-Experimenten und Mikroderivatisierungsreaktionen konnte die Struktur von **E1** bestimmt werden.

Es handelt sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um ein neues β -Lacton mit einer Methylgruppe an C-3 und einer vierfach methylverzweigten Alkylkette an C-4. Als Name für diese Verbindung wurde Vittatalacton **122** vorgeschlagen. Aus den NMR-Experimenten konnte durch die Kopplungskonstante zwischen H-3 und H-4 ($^3J_{\text{H-H}} = 4.1 \text{ Hz}$) eindeutig die *trans*-Konfiguration der Ringsubstituenten nachgewiesen werden. Die absolute Konfiguration an C-4 des Ringes konnte durch eine modifizierte Mosher Methode¹²⁰ zu (*R*) bestimmt werden. Durch die *trans*-Konfiguration war damit die absolute Konfiguration am Ring als (*3R,4R*)-festgelegt. NMR-Daten wiesen darauf hin, dass sich alle Methylgruppen an den stereogenen Zentren der Seitenkette auf der gleichen Seite des Moleküls befinden.

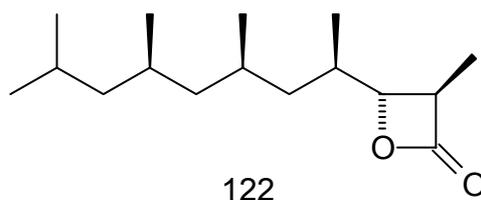


Abbildung 79: Vittatalacton

Das Massenspektrum von **122** ($M^+ = 254 = C_{16}H_{30}O_2$, bestimmt durch GC/CI-MS und GC/HR-MS) ist sehr ähnlich dem eines einfach ungesättigten, verzweigten Kohlenwasserstoffs. Ein solcher entsteht auch tatsächlich aus **122** beim Erhitzen (z.B. auf dem Einspritzblock des Gaschromatographen) unter Abspaltung von Kohlendioxid. Intensivste Signale im Massenspektrum von **122** deuten auf ein 2,4,6,8-Tetramethylundecen hin, welches durch Decarboxylierung aus **122** entsteht. Die meisten Signale wie m/z 41, m/z 43, m/z 57, m/z 69, m/z 83 m/z 85 (auch durch α -Spaltung an C-4) lassen sich durch Brüche der verzweigten Alkylkette erklären. Ein Signal bei m/z 210 ($C_{15}H_{30}$, bestimmt durch GC/HR-MS) zeigt den Verlust von CO_2 aus dem Molekülion.

Das Massenspektrum der Komponente **E2** deutet darauf hin, dass diese Verbindung eine Kohlenstoff-Einheit weniger enthält als **122**. Die Masse konnte mittels CI-MS zu m/z 240 bestimmt werden. Das entsprechende Produkt der Decarboxylierung weist eine Masse von m/z 196, auf und die Fragmentionen der verzweigten Alkylkette deuten auf das Fehlen einer Methylgruppe hin. Aufgrund der sehr geringen Konzentration war eine eindeutige Strukturzuordnung über NMR-Experimente oder Derivatisierungsreaktionen nicht möglich. Die folgende Abbildung zeigt einen Strukturvorschlag für **E2**:

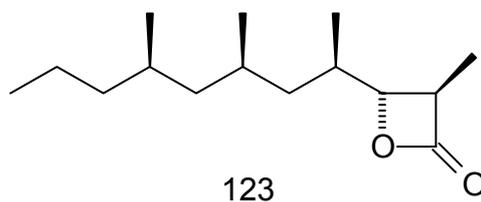


Abbildung 80: Strukturvorschlag für E2

Lactone konnten bereits als Pheromone in Käfern identifiziert werden. So werden γ -Lactone als Sexualpheromone von Weibchen einiger Skarabäus Arten verwendet¹²¹. Vittatalacton ist das erste β -Lacton, das in Käfern identifiziert werden konnte und das dritte, das in Insekten

gefunden wurde. So konnten (3*S*,4*S*)-3-Hydroxy-3-(1-methylethyl)-4-methyloxetan-2-on **124** und (3*S*,4*S*)-3-Ethyl-3-hydroxy-4-methyloxetan-2-on **125** als Komponenten des von Männchen produzierten Balz-Pheromons der Weißen Baumnymphe, *Idea leuconoe* identifiziert werden^{122,123}. Die Verbindungen sind allerdings pflanzlichen Ursprungs.



Abbildung 81: Aus *I. leuconoe* identifizierte β -Lactone

Der Naturstoff mit der größten strukturellen Ähnlichkeit zu Vittatalacton **122** ist das aus Streptomyces-Arten identifizierte Ebelacton A¹²⁴ **126**, welches eine inhibierende Wirkung auf Esterasen, Lipasen und *N*-Formylmethioninaminopeptidase aufweist¹²⁵.

Im Gegensatz zu Vittatalacton **122** weist Ebelacton A **126** (3*S*,4*S*)-Konfiguration auf.

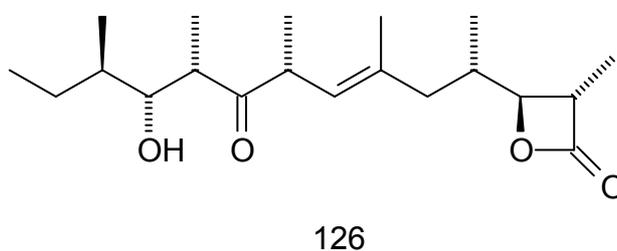


Abbildung 82: Ebelacton A

4.3 Darstellung von Vittatalacton

Es gibt eine Vielzahl möglicher Synthesen für die Darstellung von β -Lactonen. Im Zusammenhang mit der geplanten Synthese bieten sich die Prinzipien der stereoselektiven Aldolreaktion mit gegebenenfalls nachfolgender Oxidation an C-1 an. Der dazu geeignete Aldehyd wäre (2*R**,4*R**,6*R**)-2,4,6,8-Tetramethylnonanal **127**. Der geplante Syntheseweg stellt sich retrosynthetisch wie folgt dar:

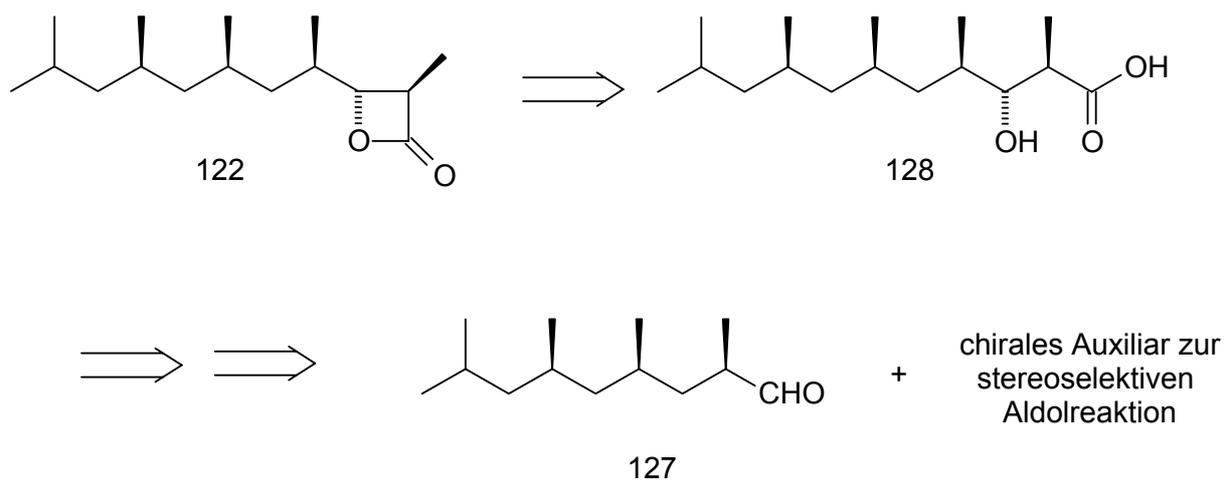


Abbildung 83: Retrosynthetischer Ansatz zur Darstellung von Vittatalacton über eine enantioselektive Aldolreaktion

4.3.1 Synthese von 2,4,6,8-Tetramethylnonanal

Die Synthese von **127** ging aus von kommerziell erhältlichem Mesityl **129**, welches mit Raney-Nickel unter hohem Wasserstoff-Überdruck hydriert werden sollte. Diese Hydrierung erfolgt selektiv so, dass die Methylgruppen auf der selben Seite des Ringes stehen. Nach Oxidation zum Keton **131** führt eine Baeyer-Villiger-Oxidation zum racemischen Lacton **132**¹²⁶.

Das Lacton wird mit Lithiumaluminiumhydrid zum Diol **133** geöffnet. Die primäre Hydroxylgruppe lässt sich selektiv tosylieren und das Molekül mit Isopropylmagnesiumbromid durch Cuprat-Kupplung mit Lithiumtetrachlorocuprat entsprechend verlängern.

Um die sekundäre Hydroxygruppe in eine gute Abgangsgruppe umzuwandeln, wird auch diese tosyliert und in einer S_N2 -Reaktion mit Lithiumbromid unter Walden-Umkehr in das sekundäre Bromid **138** umgewandelt¹²⁷. In einer erneuten S_N2 -Reaktion wird dann aus dem Bromid das Nitril hergestellt und das Molekül damit um ein Kohlenstoff-Atom verlängert¹²⁸. Nach der zweimaligen S_N2 -Reaktion stehen alle Methylgruppen wieder auf der selben Seite des Moleküls. Das Nitril **139** sollte sich dann problemlos mit Dibutylaluminiumhydrid in den gewünschten Aldehyd **127** umwandeln lassen^{129,130}.

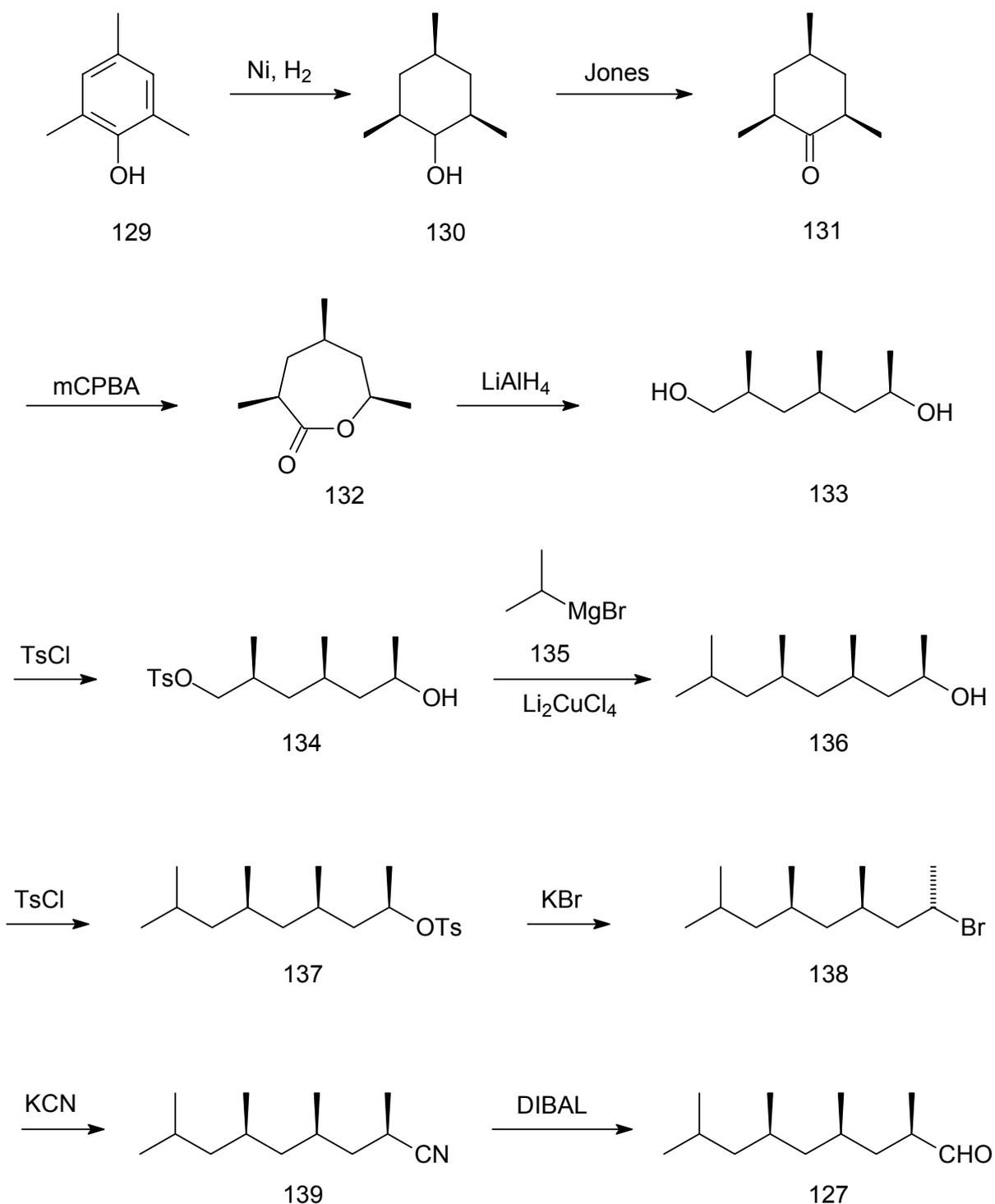


Abbildung 84: Geplante Synthese von **127**

Die Synthese erfolgte zunächst wie geplant. Die Hydrierung von Mesityl **129** wurde in der Literatur mit sehr hohem Wasserstoffdruck von 110 bar durchgeführt, was hier aufgrund technischer Einschränkungen nicht möglich war. Die Ausbeuten ließen sich allerdings unter

den gegebenen Umständen durch erheblich verlängerte Reaktionszeiten, die Verwendung größerer Mengen Katalysator und höhere Temperaturen wesentlich steigern.

Die Oxidation mit Jones-Reagenz und die folgende Baeyer-Villiger-Oxidation mit *meta*-Chlorperbenzoesäure lieferten das Lacton **132** in guten Ausbeuten. Dieses wurde anschließend mit LiAlH_4 geöffnet und lieferte dabei das Diol **133** mit einer primären und einer sekundären Hydroxygruppe. Für die Tosylierung der primären Hydroxygruppe war ein leichter Unterschuss an Tosylchlorid nötig. Die erzielten Ausbeuten waren dennoch nicht besonders hoch, allerdings führte ein Überschuss von Tosylchlorid zu deutlich höheren Anteilen von doppelt tosyliertem Produkt.

Die folgende Cuprat-Kupplung mit Lithiumtetrachlorocuprat und Isopropylmagnesiumbromid **135** ergab, wie in der Literatur beschrieben, nur mittelmäßige Ausbeuten. Die anschließende Tosylierung der sekundären Hydroxygruppe gelang nicht, was verwunderlich war, da bei der oben genannten selektiven Tosylierung der primären Hydroxygruppe ein signifikanter Anteil des Ditosylats entstanden war.

Das Problem ließ sich allerdings durch die Verwendung von Mesylchlorid lösen. Die Mesylierung verlief problemlos in hohen Ausbeuten. Nach dem Austausch des Mesylats gegen das Bromid erwies sich die erneute $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion zur Umwandlung des sekundären Bromid in ein Nitril als äußerst schwierig und gelang nur mit extrem niedrigen Ausbeuten.

Die direkte Umwandlung des Mesylats in ein Nitril erfolgte hingegen mit befriedigenden Ausbeuten, doch führte die einfache $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion zu der falschen Konfiguration an C-2.

Um dieses Problem zu umgehen, wurde vor der Mesylierung die Konfiguration an C-2 des Alkohols **136** mittels Mitsunobu-Reaktion invertiert^{131,132}.

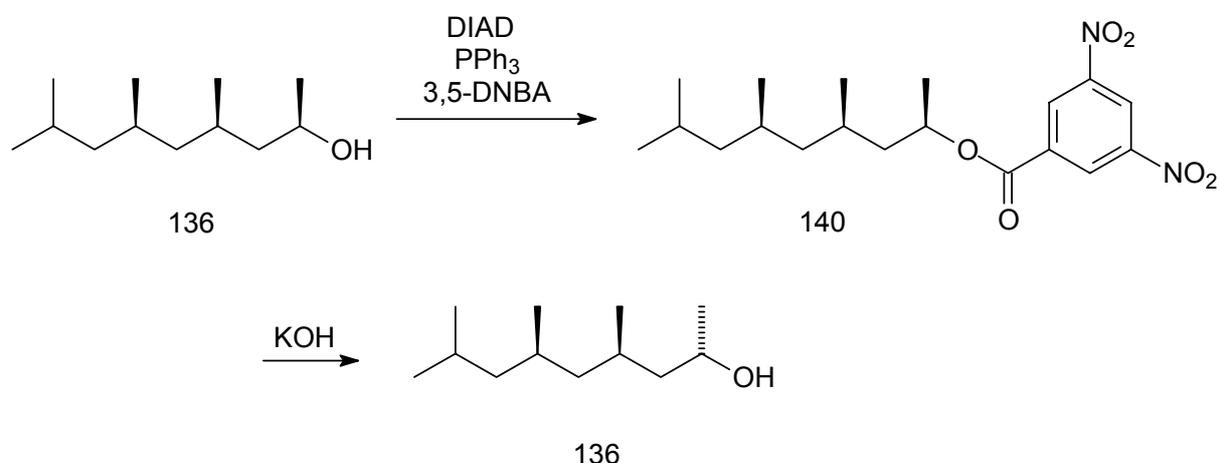


Abbildung 85: Mitsunobu-Reaktion zur Umkehr der Konfiguration an C-2

Die Mitsunobu-Reaktion und die anschließende Mesylierung der Hydroxygruppe gelangen mit guten Ausbeuten, die folgende S_N2-Reaktion lieferte das Nitril **139** in befriedigenden Ausbeuten.

Die abschließende Darstellung des Aldehyds erfolgte problemlos. Der endgültige Syntheseweg ist in der folgenden Abbildung dargestellt:

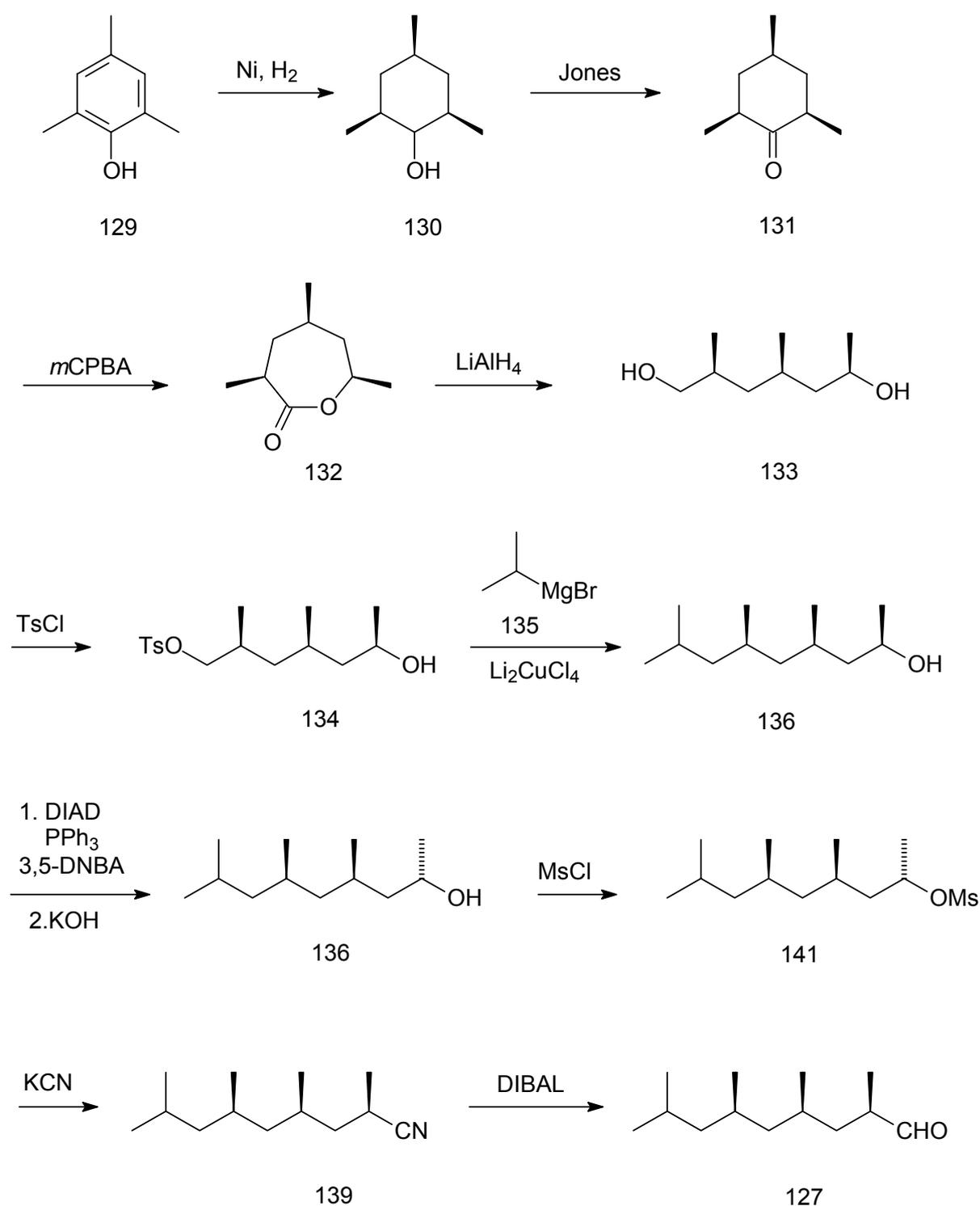


Abbildung 86: Synthese von **127**

Zwar gelang die Darstellung des gewünschten mehrfach methylverzweigten Aldehyds, doch waren im Reaktionsablauf einige Reaktionen enthalten, die eher schlechte Ausbeuten liefern. In einem relativ langen Syntheseweg, in dem der Aldehyd noch in weiteren Stufen umgesetzt werden muss, ist dies nicht optimal. Es wurden daher weitere Überlegungen angestellt, einen Syntheseweg zu finden, um den Aldehyd **127** in besseren Ausbeuten zu erhalten.

Eine Möglichkeit verwendet das „Evans-Oxazolidinon“ **142**. Die Umsetzung des Acyloxazolidinons **142** mit Lithiumdiisopropylamid und Kopplung mit 1-Brom-2-methylpropan **143** sollte das 2-fach methylverzweigte Acyloxazolidinon **144** liefern^{133,134}. Abspaltung des chiralen Auxiliars mit LiAlH_4 würde den chiralen Alkohol **145** ergeben, welcher sich nach Umwandlung in ein Halogenid erneut mit LDA und dem Acyloxazolidinon **142** zur dann dreifach methylverzweigten Verbindung **147** umsetzen lassen sollte. Die dann folgenden Schritte, Abspaltung des Auxiliars, Umwandlung in ein Halogenid und erneute Kopplung mit dem Acyloxazolidinon sollte sich wiederholen lassen, bis die gewünschte Kettenlänge erreicht wäre. Im letzten Schritt würde der dann erhaltene primäre Alkohol **148** z.B. durch Swern-Oxidation in den gewünschten Aldehyd **127** umgewandelt werden.

Der hier vorgestellte Syntheseweg hat zwei Vorteile gegenüber dem oben beschriebenen Weg. Zum einen lässt sich durch die Verwendung von beiden Enantiomeren des Acyloxazolidinons die absolute Konfiguration an jeder Methylverzweigung eindeutig festlegen. Zum anderen sollte sich die Kettenlänge beliebig wählen lassen, zumindest solange die Kopplungsreaktion noch durchführbar ist.

Die Synthese des Acyloxazolidinons **142** erfolgt durch die Umsetzung von (4*S*)-4-Isopropyl-2-oxazolidinon **149** mit Propionylchlorid in sehr guten Ausbeuten¹³⁵.

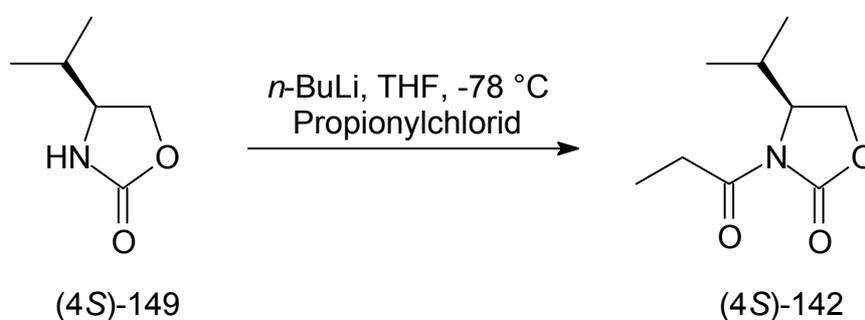


Abbildung 87: Darstellung von (4*S*)-4-Isopropyl-3-propionyl-2-oxazolidinon

Der Synthesepfad für die Darstellung des Aldehyds ist in der folgenden Abbildung dargestellt:

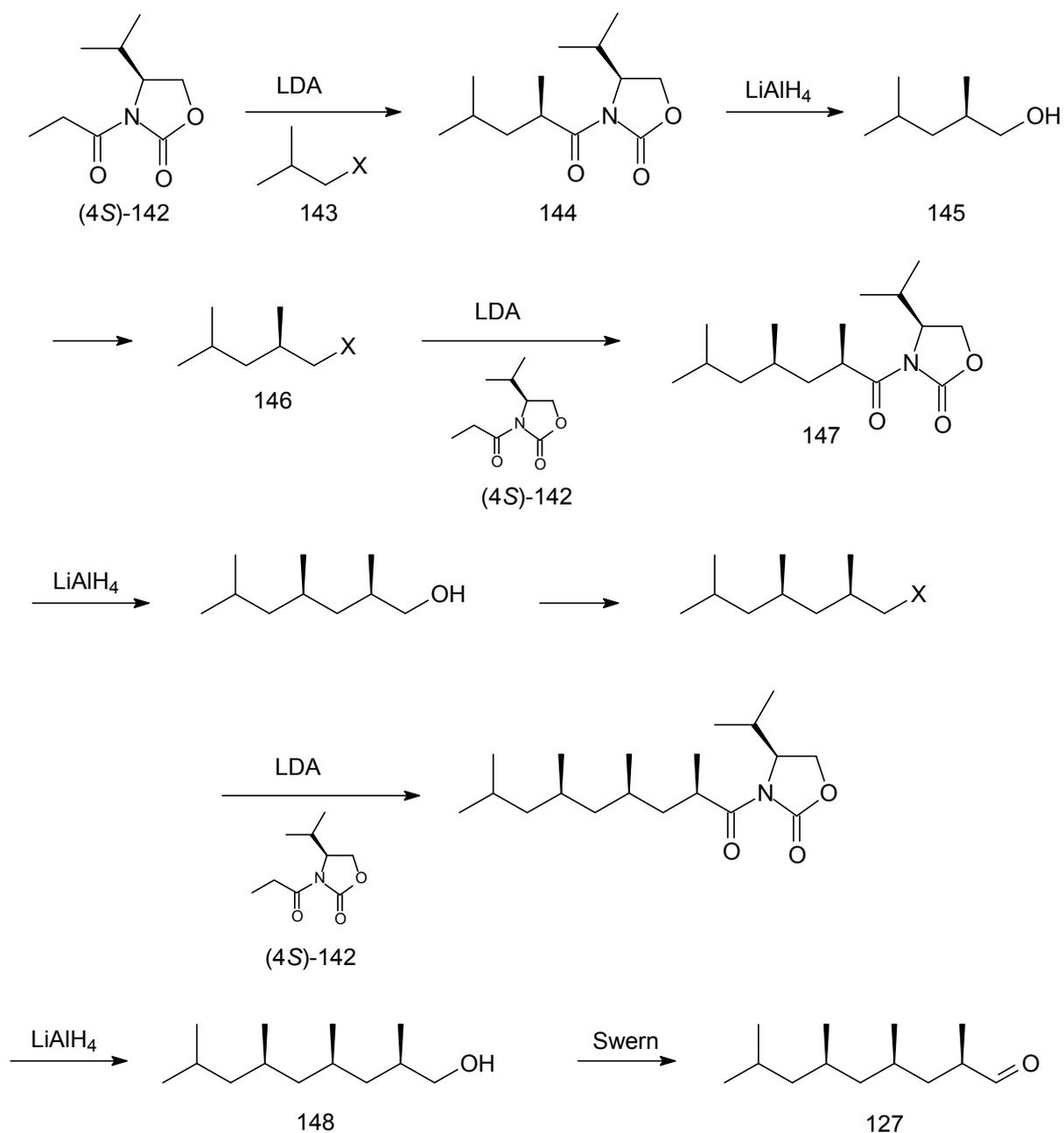


Abbildung 88: Synthesepfad zur Darstellung von 127

Leider erwies sich die oben beschriebene Synthese als nicht durchführbar, da bereits die erste Stufe nicht das erwartete Produkt lieferte, sondern stattdessen das Dion 150:

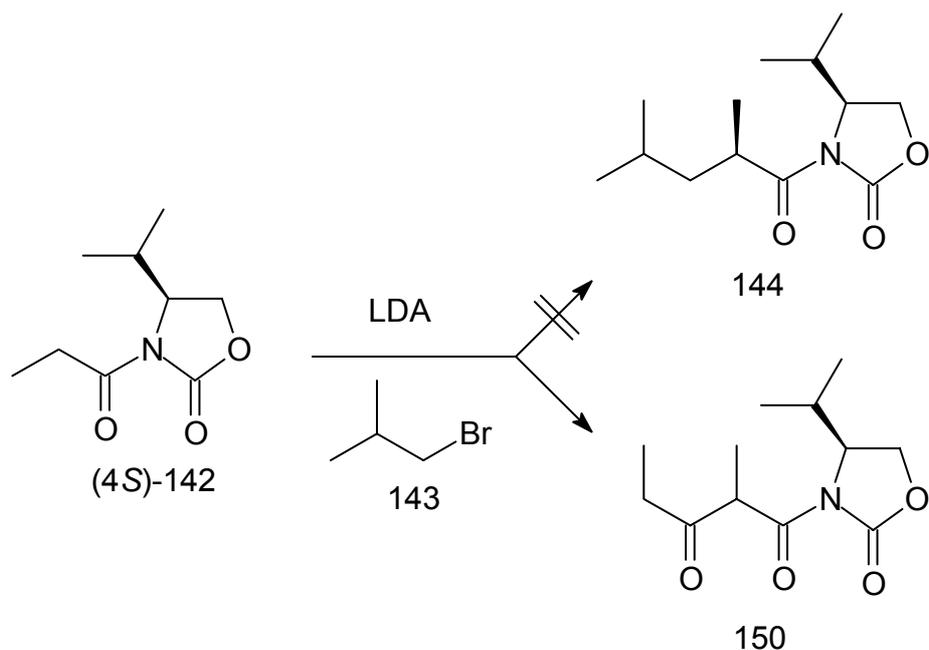


Abbildung 89: Versuch der Kopplung des Acyloxazolidinons mit einem methylverzweigten Bromid

Sämtliche in der Literatur beschriebenen Synthesen wurden mit nicht verzweigten Halogeniden durchgeführt. Um zu überprüfen, ob die Methylverzweigung eine Reaktion verhinderte, wurde die Reaktion mit 1-Iodbutan **151** durchgeführt. Des Weiteren wurde LDA durch die stärkere Base KDA ersetzt. Auch diese Reaktion lieferte nicht das gewünschte Produkt. Die Analyse der erhaltenen Verbindung zeigte, dass die Acylgruppe abgespalten wurde und die Alkylierung direkt am Stickstoff erfolgte:

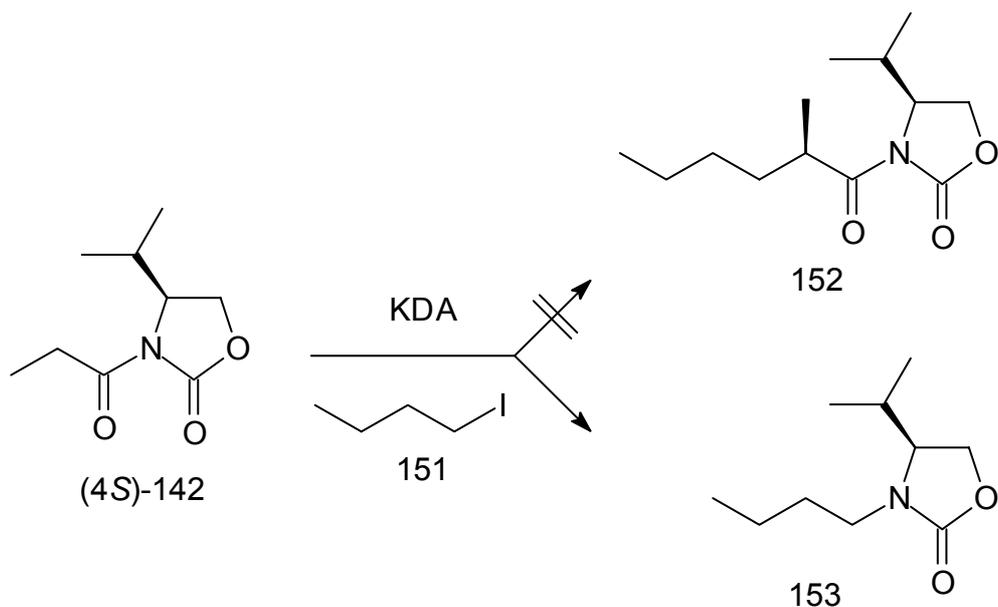


Abbildung 90: Testreaktion unter Verwendung von 1-Iodbutan und KDA

Anschließend wurde versucht, das Acyloxazolidinon mit Methyljodid zu methylieren. Diese Reaktion lieferte das erwartete Produkt **154**:

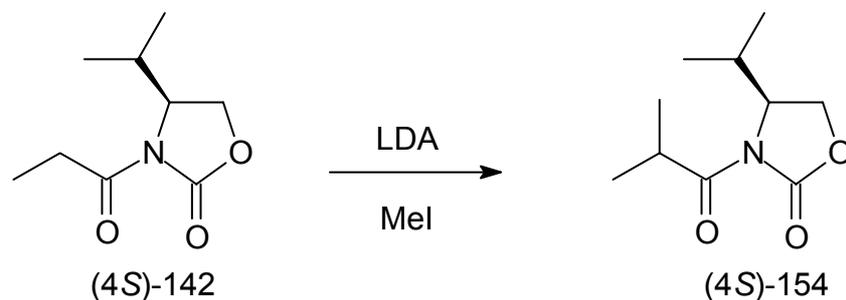


Abbildung 91: Methylieren des Acyloxazolidinons **142** mit Methyljodid

Offensichtlich war die Reaktion des Acyloxazolidinons **142** mit methylverzweigten Halogeniden nicht durchführbar, so dass dieser Synthesepfad verworfen werden musste.

4.3.2 Darstellung der Zielverbindung durch stereoselektive Aldolreaktion

β -Lactone lassen sich, wie in Abbildung 83 gezeigt, durch die Cyclisierung von entsprechend substituierten β -Hydroxycarbonsäuren darstellen. Um die gewünschte Konfiguration des Produkts zu erhalten, ist es notwendig, diese β -Hydroxycarbonsäuren enantiomerenrein herzustellen. Dies kann, wie bereits erwähnt, durch eine stereoselektiv geführte Aldolreaktion erreicht werden.

Als chirale Auxiliare bieten sich dabei wieder die oben genannten Oxazolidinone mit definierter Stereochemie nach Evans an. Dieser Syntheseweg hat weiter den Vorteil, dass sich, je nachdem welches Enantiomer des Oxazolidinons verwendet wird, die Stereochemie der Substitution am Lacton selektiv steuern lässt.

Zunächst sollte aber eine weitere elegante Möglichkeit, selektiv *trans*- oder *cis*- β -Lactone zu erhalten, auf ihre Eignung zur Darstellung von Vittatalacton **122** getestet werden: die Tandem-Mukaiyama-Aldol-Lactonisierung (TMAL)^{136,137}. Hierbei werden ein Aldehyd und ein Pyridylthiosilylenolether in Gegenwart von ZnCl_2 oder SnCl_4 umgesetzt. Je nach verwendetem Metallchlorid werden selektiv entweder *cis*- oder *trans*- β -Lactone erhalten. Das

gewünschte Substitutionsmuster wird durch entsprechende Variation des Aldehyds und des Enolethers erreicht.

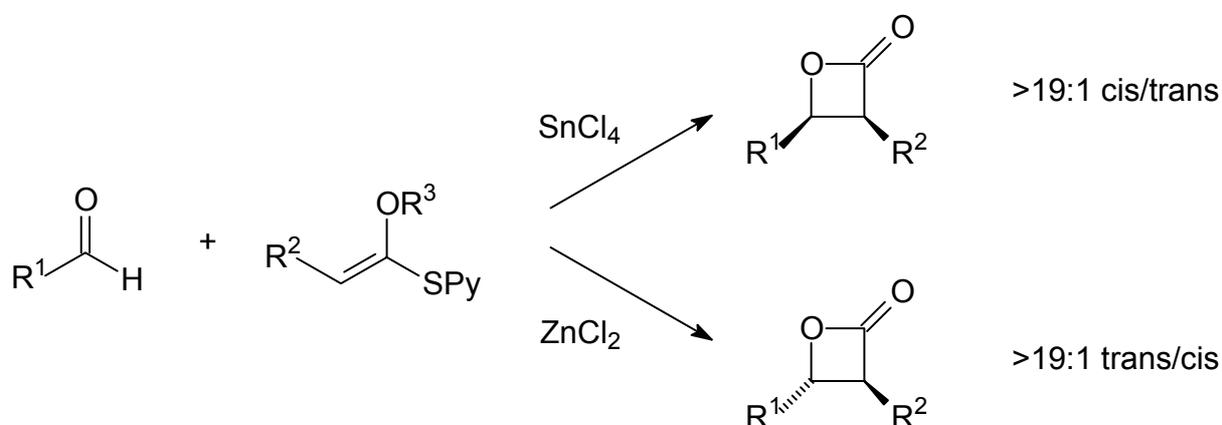


Abbildung 92: TMAL-Reaktion zur Darstellung von *cis*- und *trans*- β -Lactonen

Den entsprechenden Synthesepfad für die Darstellung von Vittatalacton **122** zeigt die folgende Abbildung:

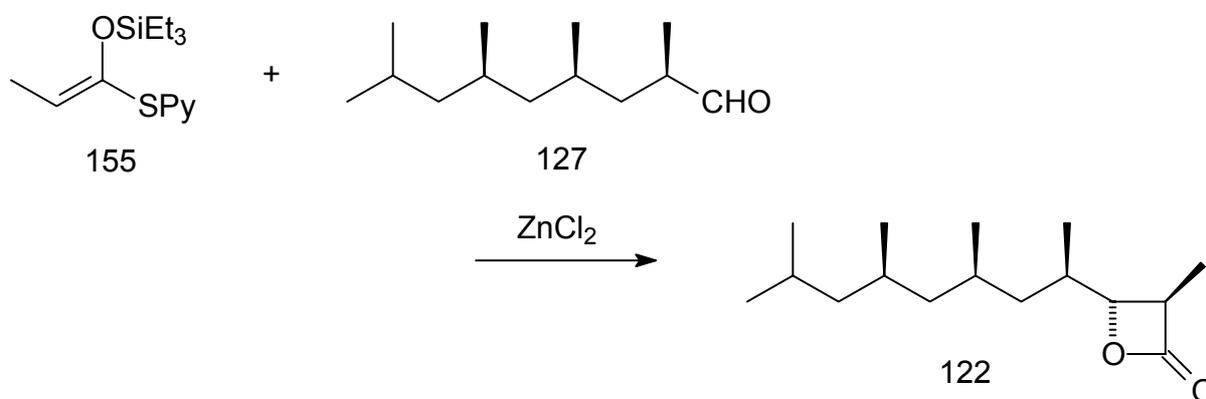


Abbildung 93: Synthesepfad für die TMAL-Reaktion zur Darstellung von Vittatalacton

Die Synthese des Pyridylthiosilylenolethers **155** erfolgte durch die Umsetzung von Propionylchlorid **156** mit Pyridin-2-thiol **157** zum Thioester **158**¹³⁸. Die Umsetzung von **158** mit Triethylsiliciumchlorid und Lithiumhexamethyldisilazid¹³⁹ lieferte **155** in guten Ausbeuten.

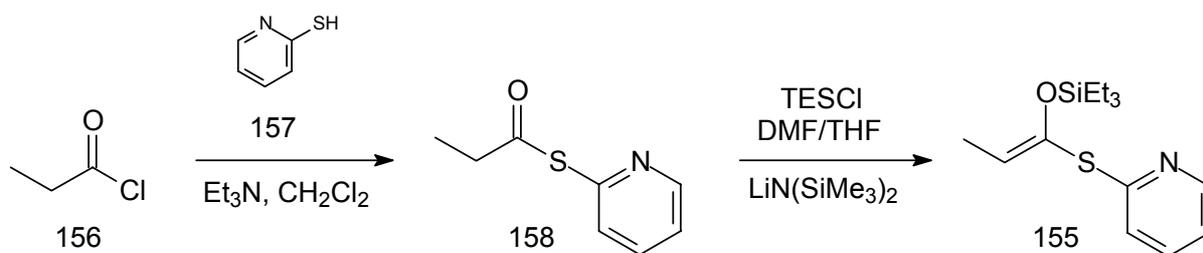


Abbildung 94: Darstellung des Pyridylthiosilylenoether

Um die Durchführbarkeit der Synthesen vor allem mit α -methylverzweigten Aldehyden zu testen ohne den wertvollen mehrfach methylverzweigten Aldehyd **127** einzusetzen, wurde die Reaktion modellhaft mit 2-Methylpentanal **159** durchgeführt. Es konnte kein Produkt isoliert werden. Um sicherzugehen, dass dies in der Struktur des Aldehyds begründet war und nicht an den gewählten Reaktionsparametern lag, wurde dieselbe Reaktion mit Hexanal **160** durchgeführt. In diesem Fall konnte wie erwartet *trans*-3-Methyl-4-pentyloxetan-2-on **161** erhalten werden. Die *trans*-Konfiguration konnte NMR-spektrometrisch anhand der Kopplungskonstante zwischen H-3 und H-4 eindeutig nachgewiesen werden.

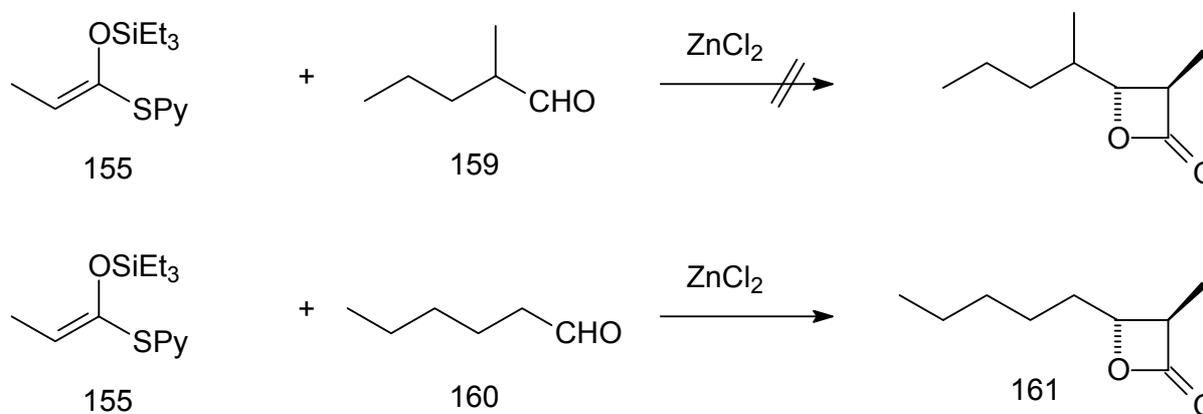


Abbildung 95: Testreaktionen zur Umsetzung von verschiedenen Aldehyden in der TMAL-Reaktion

Die Ergebnisse zeigten, dass eine Darstellung von Vittatalacton **122** auf diesem Weg nicht möglich war, da die TMAL-Reaktion für α -methylverzweigte Aldehyde offenbar nur schlechte oder, wie in diesem Fall, gar keine Ausbeute liefert.

Es sollte nun alternativ der bereits skizzierte Syntheseweg unter Verwendung des Evans Oxazolidinons beschrieben werden.

Der Synthesepfad für diese Umsetzung sieht dann wie folgt aus:

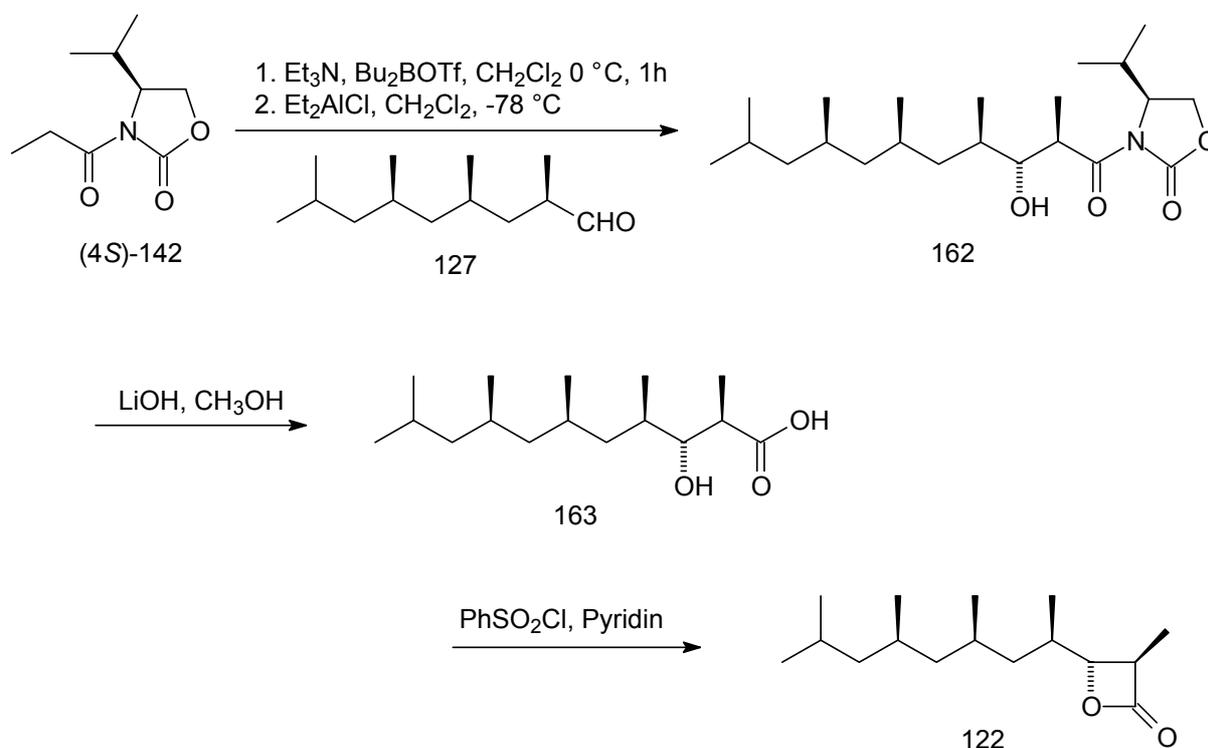


Abbildung 96: Synthesepfad für die Aldolreaktion und folgende Darstellung des Lactons

Die Reaktion des Aldehyds mit dem optisch aktiven Acyloxazolidinon **142** liefert je nach Reaktionsbedingungen selektiv das *syn*- oder das *anti*-Aldolprodukt. Die Verwendung von Dibutylboronsäuretriflat liefert ausschließlich das *syn*-Produkt¹⁴⁰, während die Reaktion mit Dibutylboronsäuretriflat und Diethylaluminiumchlorid selektiv das *anti*-Produkt liefert¹⁴¹.

Nach Abspaltung des Oxazolidinons sollte die freie Carbonsäure erhalten werden^{142,143}, welche sich dann mit Benzolsulfonsäurechlorid zum β -Lacton cyclisieren lässt¹⁴⁴.

Auch für diesen neuen Syntheseweg sollte ein vorhergehender Test mit dem bereits oben verwendeten 2-Methylpentanal **159** die Durchführbarkeit der Synthese beweisen, ohne dafür den hoch methylverzweigten Aldehyd **127** einzusetzen.

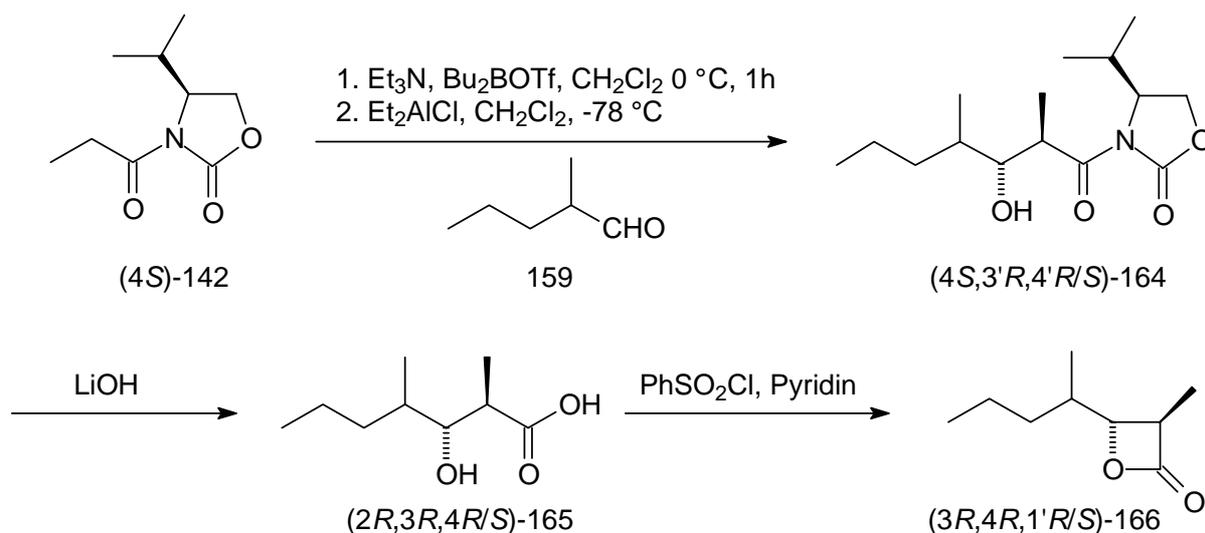


Abbildung 97: Testreaktion zur Überprüfung der Durchführbarkeit der asymmetrischen Aldolreaktion mit einem α -methylverzweigten Aldehyd und die folgende Cyclisierung zum β -Lacton

Die Umsetzung von 2-Methylpropanal **159** mit (4*S*)-4-Isopropyl-3-propionyl-2-oxazolidinon **142**, Dibutylboronsäuretriflat und Diethylaluminiumchlorid in absolutem Dichlormethan mit trockenem Triethylamin führte zu **164**. Mit Lithiumhydroxid und Wasserstoffperoxid in einer 3:1 Mischung von THF und Wasser wurde die freie β -Hydroxysäure **165** erhalten, welche mit Phenylsulfonylchlorid zum disubstituierten β -Lacton **166** cyclisiert wurde.

Dem Syntheseplan aus Abbildung 96 folgend, sollte der Aldehyd **127** mit dem Acylisoxazolidinone **142** in einer stereoselektiven Aldolreaktion gekoppelt werden. Während die Testreaktion mit 2-Methylpentanal **159** (siehe Abbildung 97) problemlos gelang, konnte bei der Umsetzung mit dem höher verzweigten Aldehyd **127** auch nach mehreren Versuchen kein Produkt isoliert werden.

Der Grund für das Versagen der Reaktion ist nicht bekannt, eventuell sorgen die Methylverzweigungen dafür, dass sich der Aldehyd räumlich so anordnet, dass er in dieser Reaktion nicht mehr umgesetzt wird.

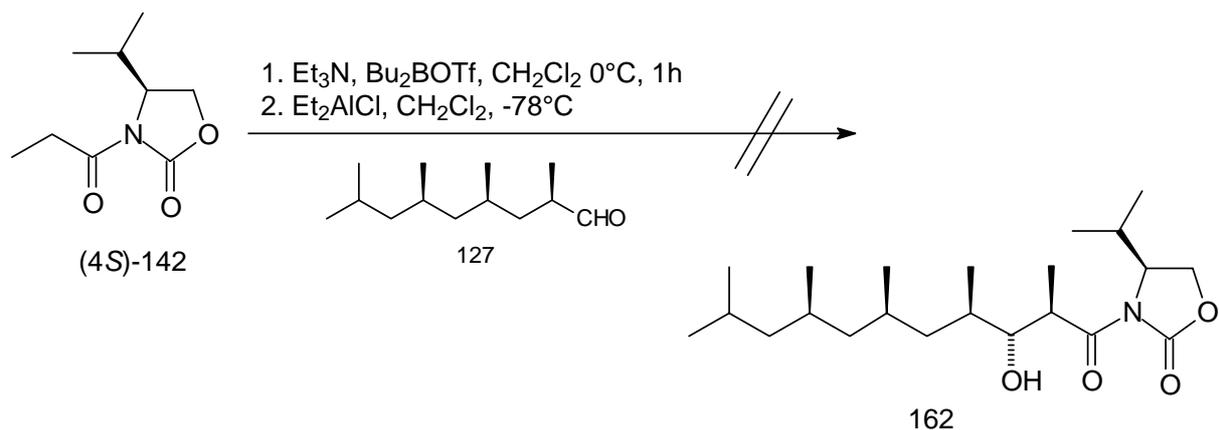


Abbildung 98: Versuch der Aldolreaktion mit dem Aldehyd 127

Da bei Verwendung des Evans-Oxazolidinons das gewünschte Produkt nicht erhalten werden konnte, wurde nach alternativen Möglichkeiten zur Durchführung einer stereoselektiven Aldolreaktion gesucht.

In der Literatur ist ein Weg zur Synthese des Pancreas-Lipase Inhibitors (-)-Tetrahydrolipstatin **167** (als Medikament Xenical[®] von Roche vermarktet) beschrieben¹⁴⁵.

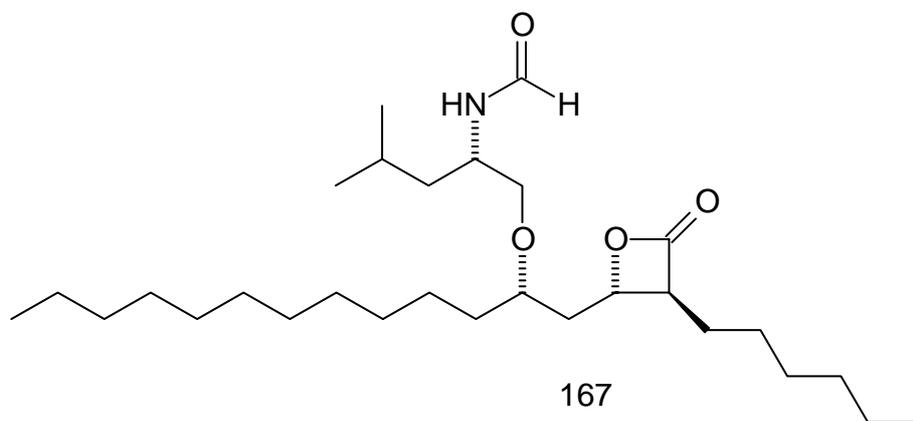


Abbildung 99: (-)-Tetrahydrolipstatin

Die Synthese der β -Lacton Struktur gelingt auch in diesem Fall mit einer Bor vermittelten *anti*-selektiven Aldol-Reaktion. Als chirales Hilfsreagenz dient hier ein enantiomerenreines Keton **168**, welches sich in drei Schritten aus Ethyllactat **169** herstellen lässt¹⁴⁶.

Der analoge Synthesepfad zur Darstellung von Vittatalacton **122** ist in der folgenden Abbildung dargestellt:

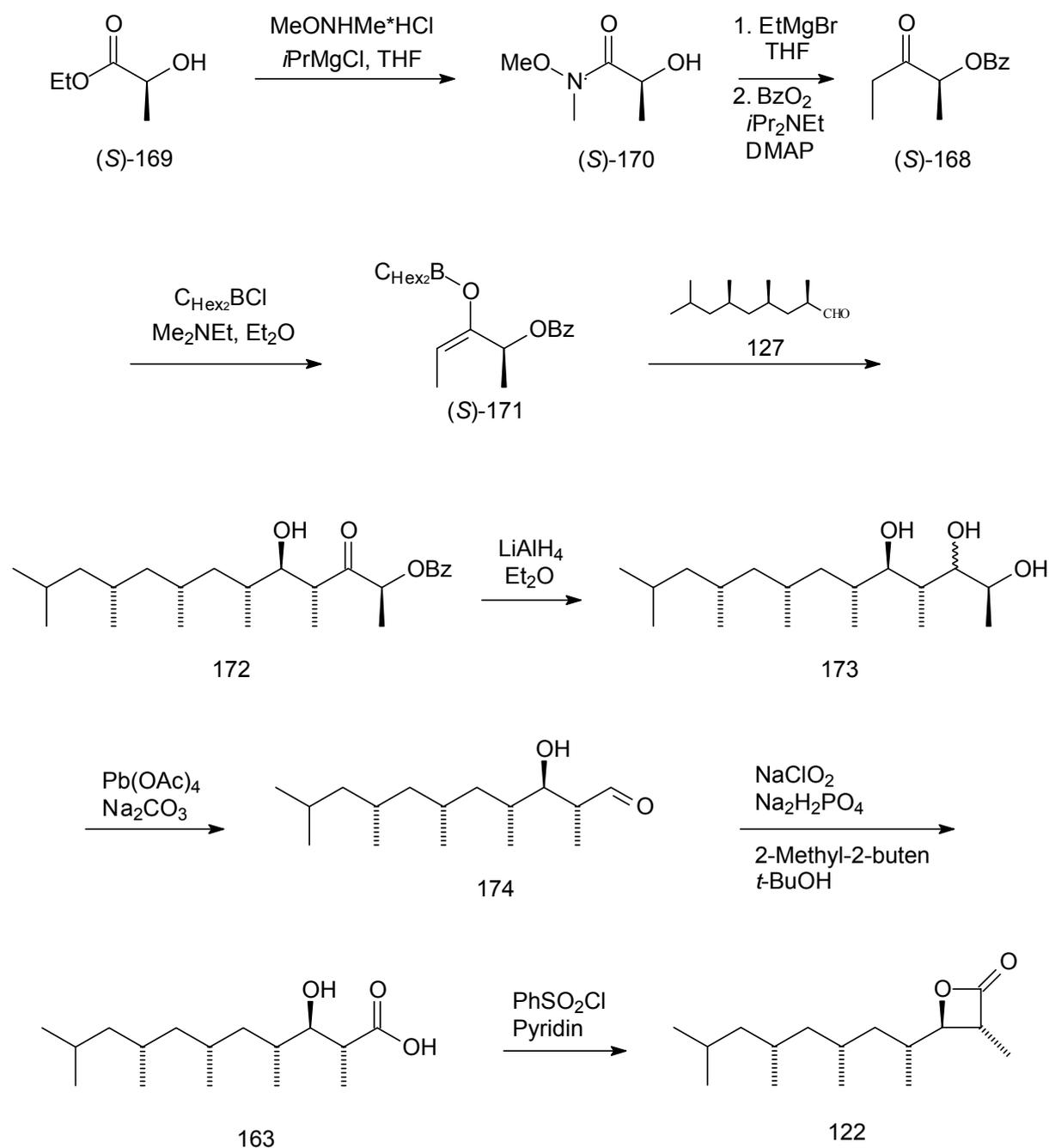


Abbildung 100: Alternative Darstellung von Vittatalacton

Die Synthese beginnt mit der Darstellung des chiralen Auxiliars, hierzu wird (*S*)-(-)-Ethyllactat **169** mit *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid und Isopropylmagnesiumchlorid zum Weinreb-Amid (*S*)-**170** umgesetzt. Die Reaktion mit Ethylmagnesiumbromid und die folgende Benzoylierung mit Benzoesäureanhydrid liefert das enantiomerenreine Hydroxyketon (*S*)-**168**.

Intermediär wird mit Chlordicyclohexylboran und Ethyldimethylamin in Diethylether das (*E*)-Enol-Borinat (*S*)-**171** erzeugt, welches direkt mit dem methylverzweigten Aldehyd **127** umgesetzt wird und nach oxidativer Aufarbeitung das gewünschte *anti*-Aldol-Produkt **172** liefert.

In früheren Arbeiten¹⁴⁷ wurde die β -Hydroxygruppe vor der Umwandlung in den Aldehyd geschützt, hier sollte die β -Hydroxysäure allerdings direkt ohne vorheriges Einführen einer Schutzgruppe erhältlich sein.

Zunächst sollte mit Lithiumaluminiumhydrid zum Triol **173** reduziert werden. Nach oxidativer Glykolspaltung mit Blei(IV)-acetat^{148,149} wurde der erhaltene β -Hydroxyaldehyd **174** mit Natriumchlorat zur entsprechenden Säure oxidiert¹⁵⁰ und die β -Hydroxysäure **163** dann nach der bereits oben beschriebenen Methode mit Benzolsulfonsäurechlorid zum β -Lacton **122** cyclisiert.

Auch für diesen Syntheseweg wurde zunächst eine Testsequenz durchgeführt, um zu überprüfen, ob die Synthese mit α -methylverzweigten Aldehyden durchführbar ist.

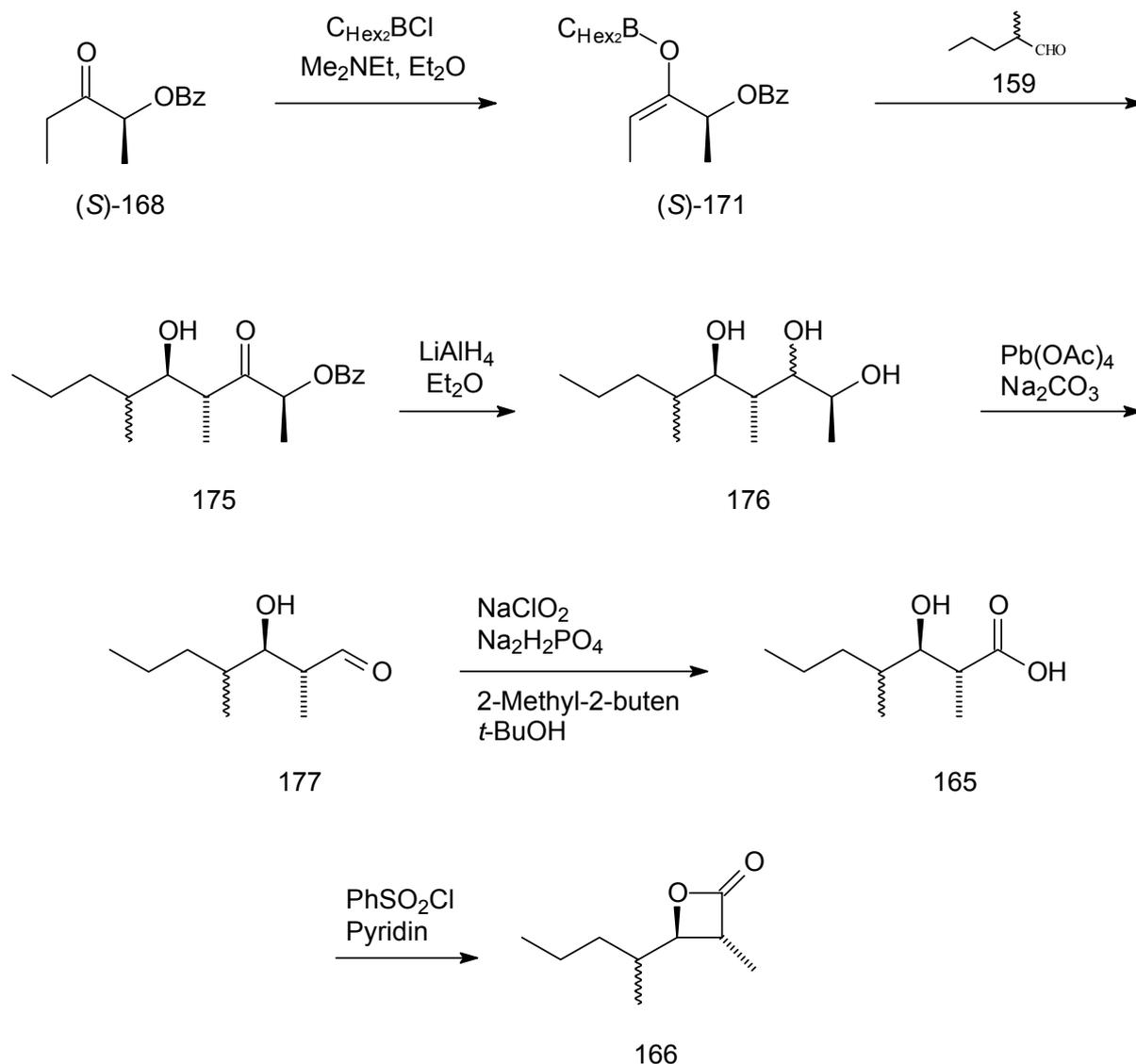


Abbildung 101: Testsequenz zur Darstellung optisch aktiver β -Lactonen

Die Testsequenz verlief bis zur Oxidation des β -Hydroxyaldehyds **177** problemlos, die Oxidation lieferte allerdings ein komplexes Produktgemisch, und es konnten nach säulenchromatographischer Trennung nur relativ kleine Mengen der Säure **165** isoliert werden. Die folgende Cyclisierung lieferte das gewünschte β -Lacton **166**, welches mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie eindeutig identifiziert werden konnte.

Auch die Synthese mit dem höher verzweigten Aldehyd **127** verlief wie erhofft; sogar die Oxidation zur Säure lieferte in diesem Fall bessere Ausbeuten und weniger Nebenprodukte.

Die erreichten Ausbeuten waren insgesamt nicht überragend, allerdings ausreichend, um das Lacton per NMR zu untersuchen und mittels GC-MS und Vergleich der Retentionszeiten die

Übereinstimmung mit dem Naturprodukt zu überprüfen. Auch für erste Biotests sollten die isolierten 90 mg ausreichend sein.

Durch eine weitere Optimierung der Reaktionsbedingungen können sicher höhere Ausbeuten erzielt werden.

4.3.3 Vergleich von Synthese- und Naturprodukt

Das Syntheseprodukt wurde gaschromatographisch-massenspektrometrisch mit der Naturprobe verglichen. Die folgende Abbildung 102 zeigt beide Massenspektren. Die gute Übereinstimmung der Spektren liefert einen ersten Hinweis, dass es sich bei der synthetisierten Verbindung um das Naturprodukt handelt.

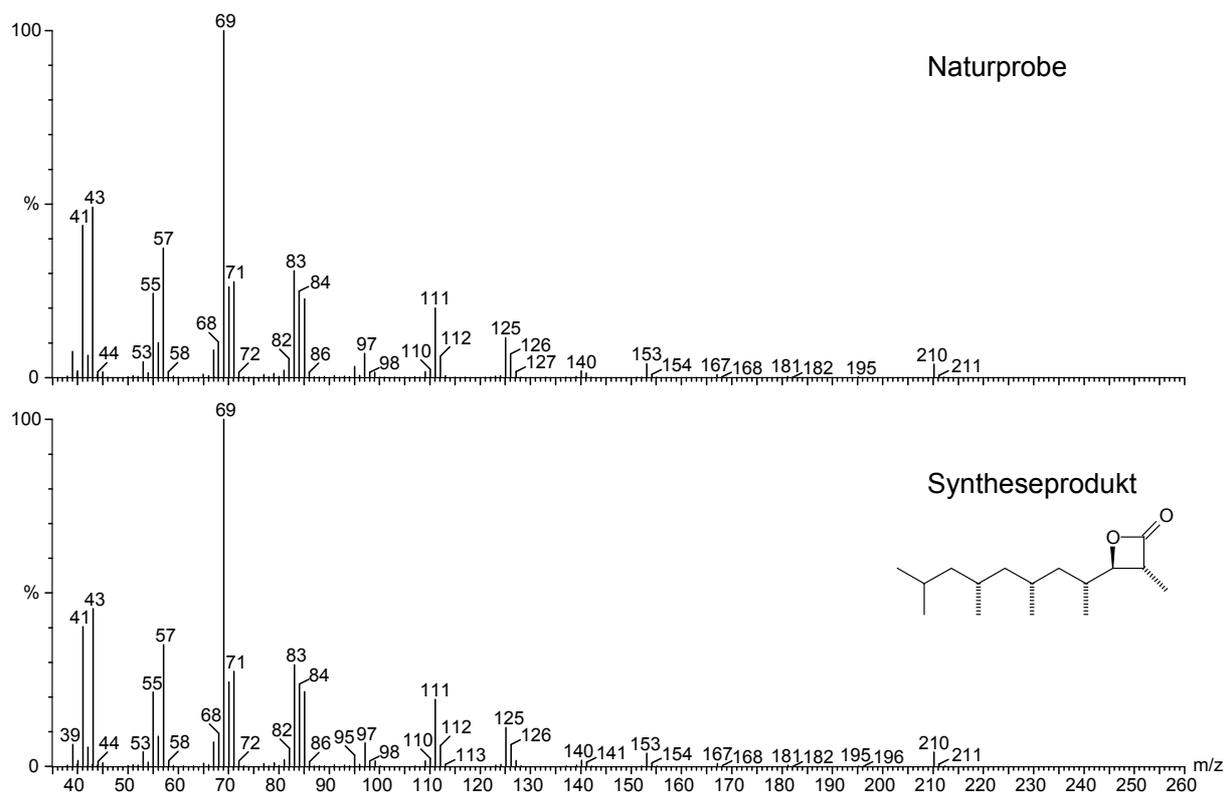


Abbildung 102: Vergleich der Massenspektren von Naturprodukt und synthetischem Vittatalacton

Allerdings ist das Massenspektrum nur ein Hinweis, denn wie in dem vorliegenden Fall, gerade bei Verbindungen mit vielen Stereozentren und dem Auftreten möglicher Diastereomere, ist ein Vergleich der gaschromatographischen Retentionszeiten unerlässlich. Die folgenden Abbildungen zeigen das Chromatogramm der Naturprobe und der Syntheseprobe und gute Übereinstimmung der Retentionszeiten.

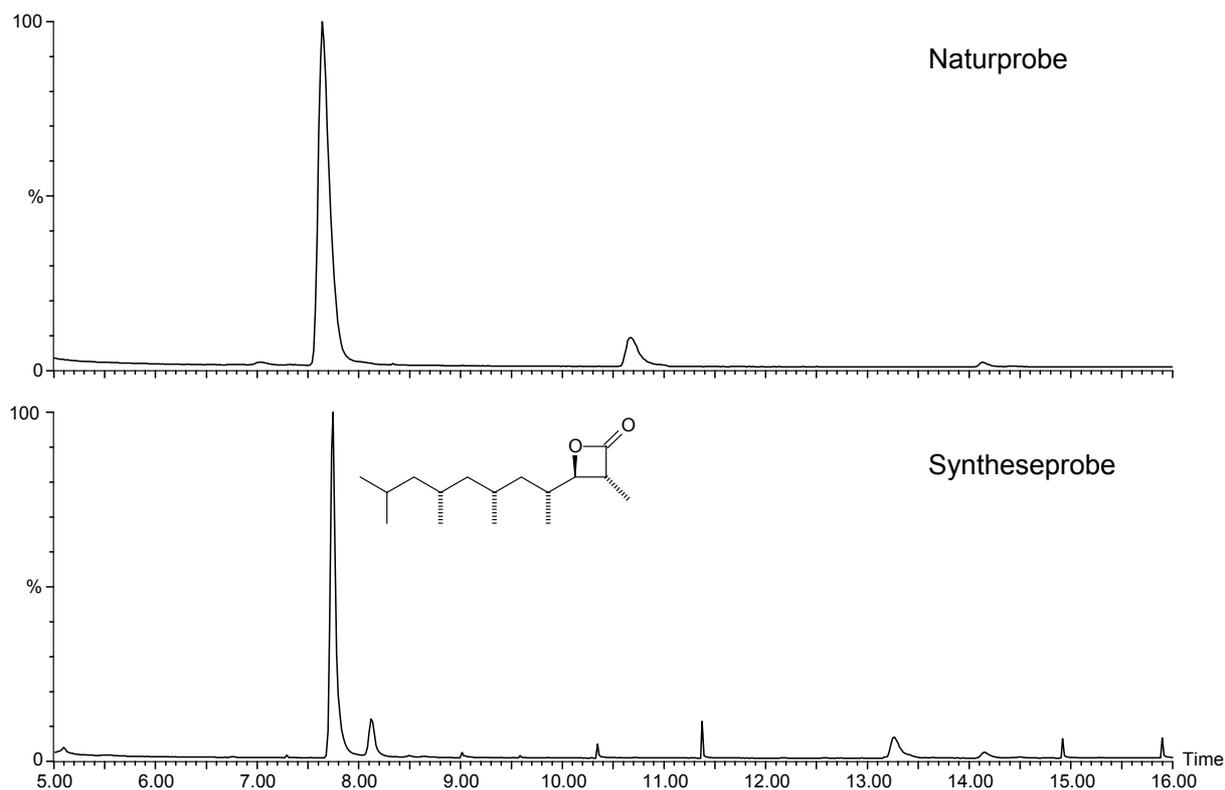


Abbildung 103: Vergleich der Retentionszeiten von Naturprobe und synthetischem Vittatalacton (Säule: FFAP, 50 m * 0.25 mm Innendurchmesser, Filmdicke 0.25 μm , Temperaturprogramm: 80-3-5-220)

Um das Ergebnis abzusichern, wurde eine Co-Injektion durchgeführt. 0.7 μL der Naturprobe wurden mit 0.3 μL der Syntheseprobe vermischt und vermessen. Das Ergebnis zeigt eindeutig nur einen Peak und liefert damit einen entscheidenden Hinweis darauf, dass es sich bei der synthetischen Verbindung um das Naturprodukt handelt. In Abbildung 104 ist das Ergebnis dargestellt.

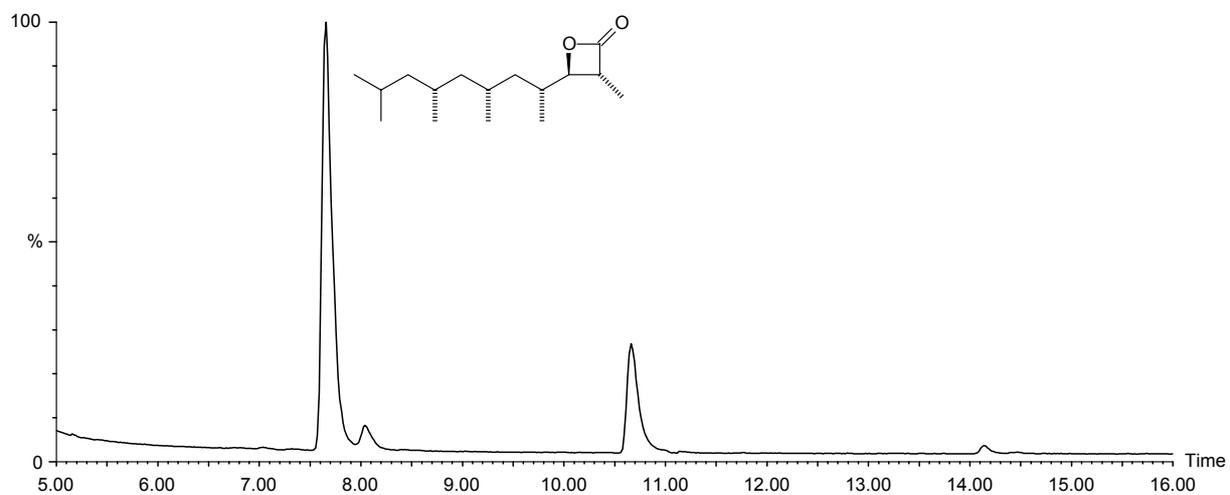


Abbildung 104: Gaschromatogramm der Co-Injektion von Naturprobe und synthetischem Vittatalacton (Säule: FFAP, 50 m * 0.25 mm Innendurchmesser, Filmdicke 0.25 μm , Temperaturprogramm: 80-3-5-220)

5 Untersuchung von Extrakten der Harlekenschrecke *Zonocerus variegatus*

5.1 Einleitung

Harlekenschrecken (Pyrgomorphidae: *Zonocerus*) treten in Westafrika auf und zählen hier zu den wichtigsten Schadinsekten. Sie sind extrem polyphag und verursachen Schäden an mehr als 60 Nutzpflanzen, darunter Maniok, Mais und Baumwolle. Daneben kommt es auch zu Schäden in der Plantagenwirtschaft, z.B. bei Teak und Citrus-Pflanzen.

Harlekenschrecken sind univoltin, teilweise treten aber auch zwei klar abgegrenzte Populationen während der Regen- und Trockenzeit auf. Die Trockenzeit-Population zeichnet sich durch höhere Dichten aus, und Schäden treten vorwiegend während der Trockenzeit auf.



Abbildung 105: *Zonocerus variegatus*

Zonocerus frisst eine Reihe von Pflanzen, die Pyrrolizidin-Alkaloide (PA) enthalten¹⁵¹. Diese Pflanzen werden von nicht angepassten Tieren gemieden. Die Alkaloide werden von *Zonocerus* vermutlich als chemischer Schutz vor Feinden genutzt. PA Quellen sind u.a.

Crotalaria (Fabaceae), *Heliotropium* (Boraginaceae) und vor allem *Chromolaena odorata* (Asteraceae). Dieser Strauch wurde aus dem tropischen Amerika nach Indien eingeschleppt, verbreitet sich seitdem im gesamten südostasiatischen Raum und erreichte vor ca. 60 Jahren Afrika. Es bildet Dickichte von bis zu 2 Metern Höhe und blüht in der Trockenzeit. Hier ist wohl auch der Grund für das Auftreten von besonders großen Populationen von *Z. variegatus* während der Trockenzeit zu suchen. Zur Ernährung ist *C. odorata* ungeeignet; die Pflanze dient nur als Lieferant von PA's. Die isolierten PA's sind strukturell sehr ähnlich und unterscheiden sich vorwiegend in der Stereochemie an C-7, C-2' und C-3'. Des Weiteren tritt ein in 3'-Position acetyliertes Derivat auf. Exemplarisch ist in der folgenden Abbildung die Struktur von Intermedin **178** abgebildet.

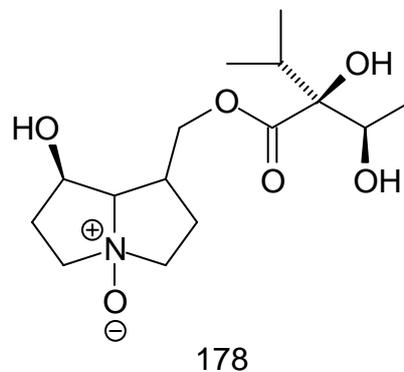


Abbildung 106: Struktur eines aus *C. odorata* und *Z. variegatus* isolierten PA

Die durch *Z. variegatus* verursachten Schäden nehmen seit vielen Jahren zu. Es ist zu erwarten, dass dies aufgrund der zunehmenden Verbreitung von *C. odorata* über die nächsten Jahre weitergehen wird.

Bislang erfolgt ein Monitoring oder ein gezieltes Infizieren von Harlekenschrecken mit einem für *Zonocerus* spezifischen pathogenen Pilz durch mit *C. odorata* bestückte Köderstationen.

Eine Untersuchung der flüchtigen Inhaltsstoffe von *Z. variegatus* soll Möglichkeiten aufzeigen, eventuell mittels Pheromonen eine verbesserte Schädlingsbekämpfung zu ermöglichen.

5.2 Untersuchung von Extrakten von *Z. variegatus*

Die Proben wurden freundlicherweise von Prof. M. Boppré von der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg zur Verfügung gestellt.

Untersucht werden sollten 7 Proben; 3 Sammelproben und 4 Proben von einzelnen Tieren, zusätzlich eine Kontrollprobe. Die folgende Tabelle listet die Proben auf:

Probe	Probenbezeichnung	Beschreibung
A	01-1023A	Sammelprobe, erst Secretion, dann Lösungsmittel
B	01-1023B	Sammelprobe, erst Lösungsmittel, dann Secretion
C	01-1023C	Kontrolle (Filterpapier + Lösungsmittel)
D	01-1023D	Sammelprobe, erst Lösungsmittel, dann Secretion
E	01-1023E	1 Individuum 'full shot'
F	01-1023F	1 Individuum 'full shot'
G	01-1023G	1 Individuum 'full shot'
H	01-1023H	1 Individuum 'full shot'

Tabelle 21: Zur Verfügung stehendes Probenmaterial von *Z. variegatus*

Abgesehen von der Kontrollprobe waren alle Proben sehr ähnlich zusammengesetzt. Im folgenden ist exemplarisch das Chromatogramm von Probe **D** dargestellt.

Im Anschluss an das Chromatogramm von Probe **D** sind in Tabelle 22 die Ergebnisse der Untersuchungen aller Proben aufgeführt.

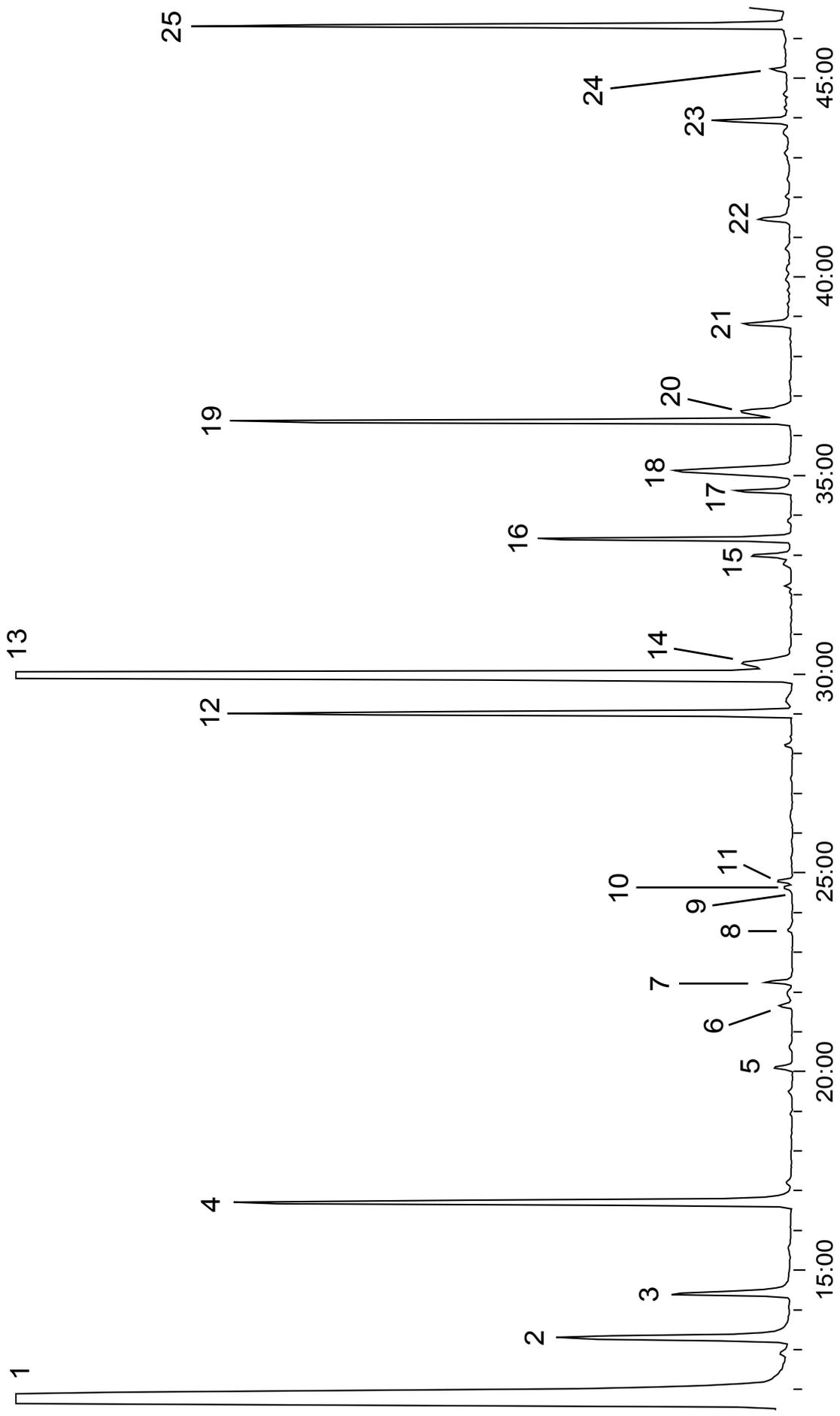


Abbildung 107: Ausschnitt aus dem Gaschromatogramm (TIC) von *Z. variegatus*, Probe **D** (Säule FFAP, 50 m x 0.25, Temperaturprogramm: 60-3-3-220-30)

	Verbindung	A	B	C	D	E	F	G	H
E1	(S)-2-Methyl-1-butanol und 3-Methyl-1-butanol	+++	+++		+++	+++	+++	+++	+++
E2	4-Methylpentannitril	++	++		++	++	++	++	++
E3	Unbekannt	++	++		++	++	++	++	++
E4	2,5-Dimethylpyrazin	++	++	S	++	++	++	++	++
E5	2,3,5-Trimethylpyrazin	++	++	S	++	+	++	++	++
E6	3-Ethyl-2,5-dimethylpyrazin	+	+		+	+	+	+	+
E7	2,5-Dimethyl-4-(3-methylbutyl)-oxazol	+	+		++	+	+	++	+
E8	2-Methoxy-3-(1-methylpropyl)-pyrazin	+	+		+		+	+	+
E9	2-Methoxy-3-(2-methylpropyl)-pyrazin	?	+		S		+	S	S
E10	Benzaldehyd	+	+	+	+	+	+	+	+
E11	2,5-Dimethyl-3-(2-methylpropyl)-pyrazin	+	+		+		+	+	+
E12	2,5-Dimethyl-3-(2-methylbutyl)-pyrazin	+	+		++	++	++	++	++
E13	2,5-Dimethyl-3-(3-methylbutyl)-pyrazin	+++	++		+++	+++	+++	+++	+++
E14	K (Silikon)	+	+		+	+	+	+	+
E15	Unbekannt		+		+		+	+	+
E16	Phenyllessigsäuremethylester	++	++	S	++	++	++	++	++
E17	K (2-(2-Butoxyethoxy)-ethanol)	+	+	+	+	+	+	+	+
E18	A (4-Methylpentansäure-TMS-ester)	++	++		+	+	+	+	+
E19	K (Essigsäure-[2-(2-butoxyethoxy)]-ethylester)	+	++		++	++	++	++	++
E20	A (Hexansäure-TMS-ester)	+	+		+	+	+	+	+
E21	2-Phenylethanol	+	+		+	+	+	+	+
E22	Unbekannt, MS wie Acylpyrazin / Pyrazindion		+		+		+	+	+
E23	4-Methylpentanamid	++	++		++	+	+	+	++
E24	N-(3-Methylpentanoyl)-acetamid			S	S		S	S	S
E25	N-(4-Methylpentanoyl)-acetamid		++		++	++	++	++	++
E26	A (Nonansäure-TMS-ester)		+	S	+		+	+	S

Tabelle 22: In Extrakten von *Z. variegatus* gefundene Verbindungen. Den Nummern der Extraktkomponenten ist jeweils ein „E“ vorangestellt, um die Unterscheidung von den im Text genannten Verbindungen zu erleichtern. (K = Kontaminante, A = Artefakt) (+++ = Hauptkomponente, ++ = Nebenkomponekte, + = Begleitsubstanz, S = Spurenkomponente)

Die Stereochemie von (*S*)-2-Methyl-1-butanol **E1** wurde von Prof. W. König durch enantioselektive Gaschromatographie mit Hilfe einer 6-Methyl-2,3-pentyl- γ -cyclodextrin-Säule (25 m) zugeordnet.

Die Proben zeigen eine große Zahl von di- und trialkylierten Pyrazinen, teilweise mit verzweigten Seitenketten. Da die Massenspektren der Stellungsisomere einzelner Pyrazine sehr ähnlich sind, ist eine sichere Identifizierung ausschließlich über die Spektren nicht möglich. Die eindeutige Zuordnung gelang mit Hilfe eines vorliegenden Pyrazinrasters. Abbildung 108 zeigt die Chromatogramme des Pyrazinrasters und des Naturlaufs.

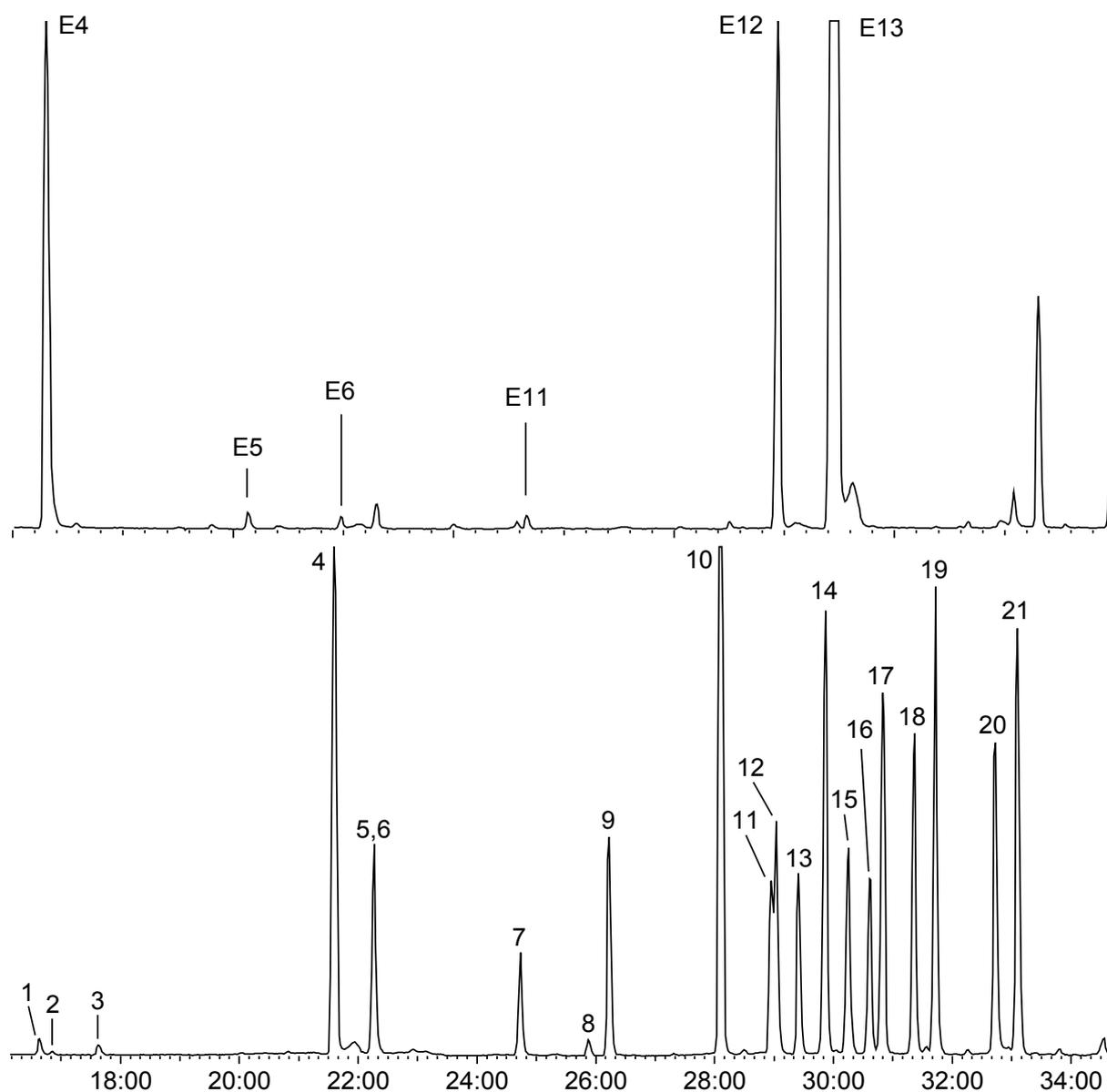


Abbildung 108: Vergleich eines Pyrazinrasters (unten) und des Naturlaufs *Z. variegatus*, Probe **D** (Säule FFAP, 50 m x 0.25, Temperaturprogramm: 60-3-3-220-30)

Verbindung		Verbindung	
1	2,5-Dimethylpyrazin	11	2,5-Dimethyl-3-(2-methylbutyl)-pyrazin
2	2,4-Dimethylpyrazin	12	2-Butyl-3,5-dimethylpyrazin
3	2,3-Dimethylpyrazin	13	5-Butyl-2,3-dimethylpyrazin
4	3-Ethyl-2,5-dimethylpyrazin	14	2,5-Dimethyl-3-(3-methylpropyl)-pyrazin
5	5-Ethyl-2,3-dimethylpyrazin	15	3,5-Dimethyl-2-(2-methylpropyl)-pyrazin
6	2-Ethyl-3,5-dimethylpyrazin	16	2,3-Dimethyl-5-(2-methylpropyl)-pyrazin
7	2,5-Dimethyl-3-(2-methylpropyl)-pyrazin	17	3,5-Dimethyl-2-(3-methylpropyl)-pyrazin
8	3,5-Dimethyl-2-(2-methylpropyl)-pyrazin	18	2,3-Dimethyl-5-(3-methylpropyl)-pyrazin
9	2,3-Dimethyl-5-(2-methylpropyl)-pyrazin	19	2,5-Dimethyl-3-pentylpyrazin
10	3-Butyl-2,5-dimethylpyrazin	20	3,5-Dimethyl-2-pentylpyrazin
		21	2,3-Dimethyl-5-pentylpyrazin

Tabelle 23: Zuordnung der Pyrazine des Rasters

Alkylpyrazine kommen als Aromastoffe vorwiegend in erhitzten Lebensmitteln vor. Sie wurden in geröstetem Kaffee, gebratenem Fleisch, getoastetem Brot, Kakao und vielen weiteren Produkten identifiziert. Untersuchungen zur Struktur-Geruchsbeziehung von Alkylpyrazinen wurden von R. Wagner *et al.* veröffentlicht¹⁵².

Die unbekannte Verbindung **E3** zeigt ein Massenspektrum, das dem Literaturspektrum von 2,3-Octandion **179** sehr ähnlich ist, allerdings ein relativ intensives Ion m/z 81 zeigt.

Abbildung 109 zeigt einen Vergleich der Massenspektren von 2,3-Octandion **179** und der unbekanntem Verbindung **E3**.

Trotz der geringen Konzentration der Komponente **E3** gelang es, ein hochaufgelöstes Massenspektrum zu erhalten. Die vermutliche Zusammensetzung der wichtigsten Ionen ist in Abbildung 109 dargestellt.

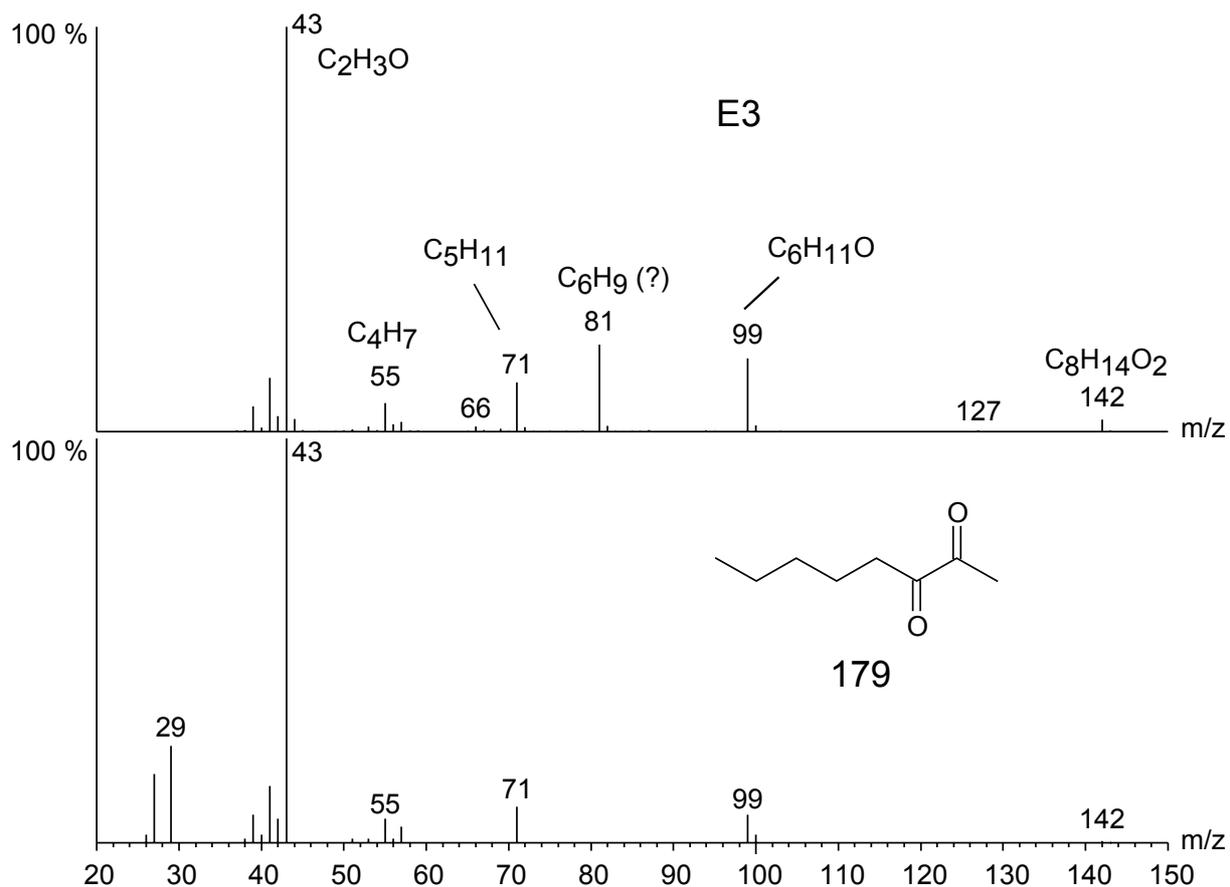


Abbildung 109: Vergleich der Massenspektren der unbekanntes Verbindung **E3** und dem Literaturspektrum von 2,3-Octandion

Um weitere Aussagen treffen zu können, wurde 2,3-Octandion **179** synthetisiert. Die Synthese ging aus von 2-Octin **180**, welches mit Natriumperodat und katalytischen Mengen Ruthenium(IV)-oxid zur Zielverbindung umgesetzt wurde¹⁵³.

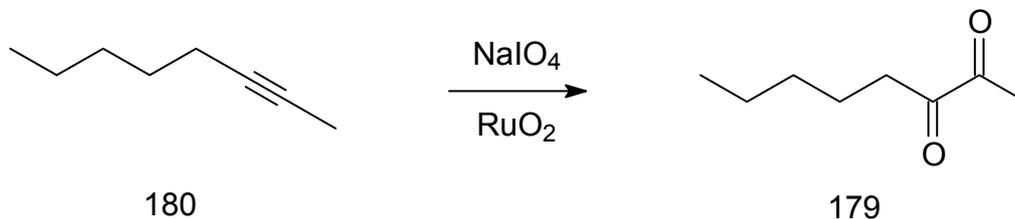


Abbildung 110: Darstellung von 2,3-Octandion

Das Massenspektrum der synthetischen Verbindung **179** stimmt sehr gut mit dem Literaturspektrum von 2,3-Octandion überein. Da die synthetische Verbindung aber ungefähr

2 Minuten nach dem entsprechenden Peak aus der Naturprobe eluierte (50 m FFAP, Temperaturprogramm 60-3-3-220), konnte ausgeschlossen werden, dass es sich bei Komponente **E3** um 2,3-Octandion **179** handelte.

Es wurden eine Vielzahl weiterer möglicher Verbindungen mit der Masse m/z 142 und der molekularen Zusammensetzung $C_8H_{14}O_2$ in Betracht gezogen. Viele konnten allerdings sehr schnell entweder aufgrund von vorliegenden Literaturspektren oder wegen eines nicht passenden Retentionsverhaltens ausgeschlossen werden.

Da es sich nicht um eine der Hauptkomponenten handelte und die biologische Relevanz nicht sicher war, wurde kein weiterer Versuch unternommen, die Verbindung zu identifizieren.

Die Komponente **E7** konnte durch einen Vergleich des Massenspektrums mit entsprechenden Literaturspektren als 2,5-Dimethyl-4-(3-methylbutyl)-oxazol **181** identifiziert werden. Weitere Informationen zu Massenspektren von Alkyl- und Aryloxazolen liefern Bowie *et al.*¹⁵⁴

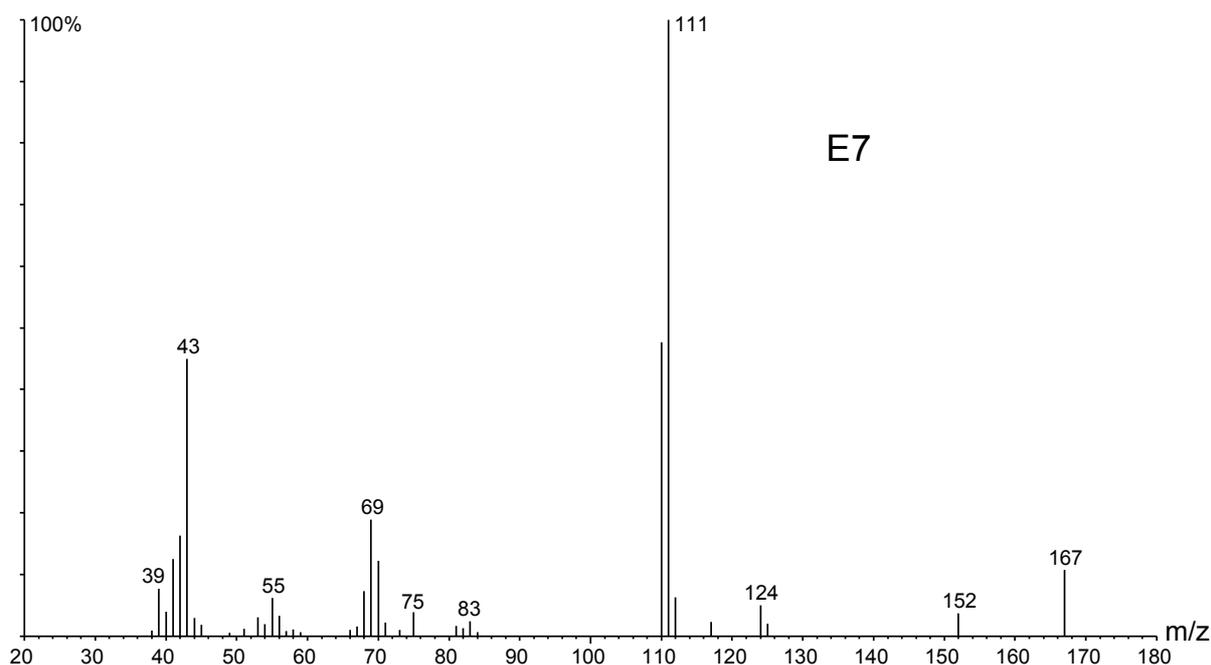


Abbildung 111: Massenspektrum der Komponente **E7** aus dem Naturextrakt von *Z. variegatus*

Um die Identifizierung abzusichern wurde die Komponente synthetisiert. Die Synthese erfolgte einstufig, ausgehend von 6-Methylheptan-2-on **182**, welches mit Kupfer(II)-triflat

und katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure in Acetonitril zum Produkt umgesetzt wurde¹⁵⁵.

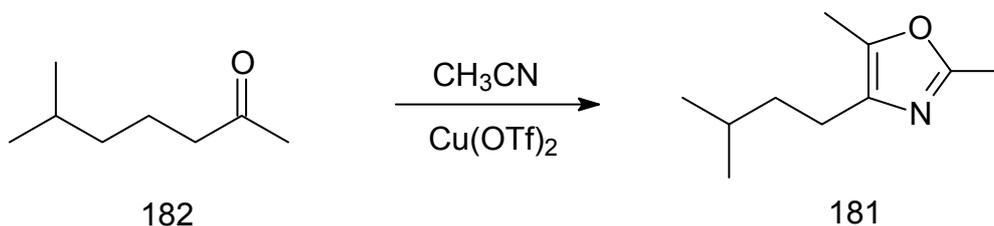


Abbildung 112: Synthese von 2,5-Dimethyl-4-(3-methylbutyl)-oxazol

Das erhaltene Massenspektrum stimmte sehr gut mit dem oben abgebildeten Spektrum der Komponente **E7** aus dem Naturextrakt überein. Auch die Retentionszeiten der Natur- und der Syntheseverbindung waren identisch.

Alkylierte Oxazole sind bisher vorwiegend als Aromastoffe, z. B. aus Kaffee, bekannt^{156,157}. In der Literatur finden sich keine Hinweise darauf, dass 2,5-Dimethyl-4-alkyloxazole aus Insekten isoliert werden konnten. Das hier identifizierte 2,5-Dimethyl-4-(3-methylbutyl)-oxazol **181** ist bislang in der Literatur nicht beschrieben, lediglich strukturell eng verwandte Derivate mit kürzeren Alkylketten in 4-Position sind bekannt.

Die Komponenten **E8** und **E9** zeigten Massenspektren, die stark auf alkylierte Methoxypyrazine hindeuteten. Es standen verschiedene Vergleichssubstanzen zur Verfügung. Die folgende Abbildung zeigt die Massenspektren des Naturlaufs. Es konnten anhand der Massenspektren und Retentionszeiten eindeutig 2-Methoxy-3-(1-methylpropyl)-pyrazin **183** und 2-Methoxy-3-(2-methylpropyl)-pyrazin **184** identifiziert werden.

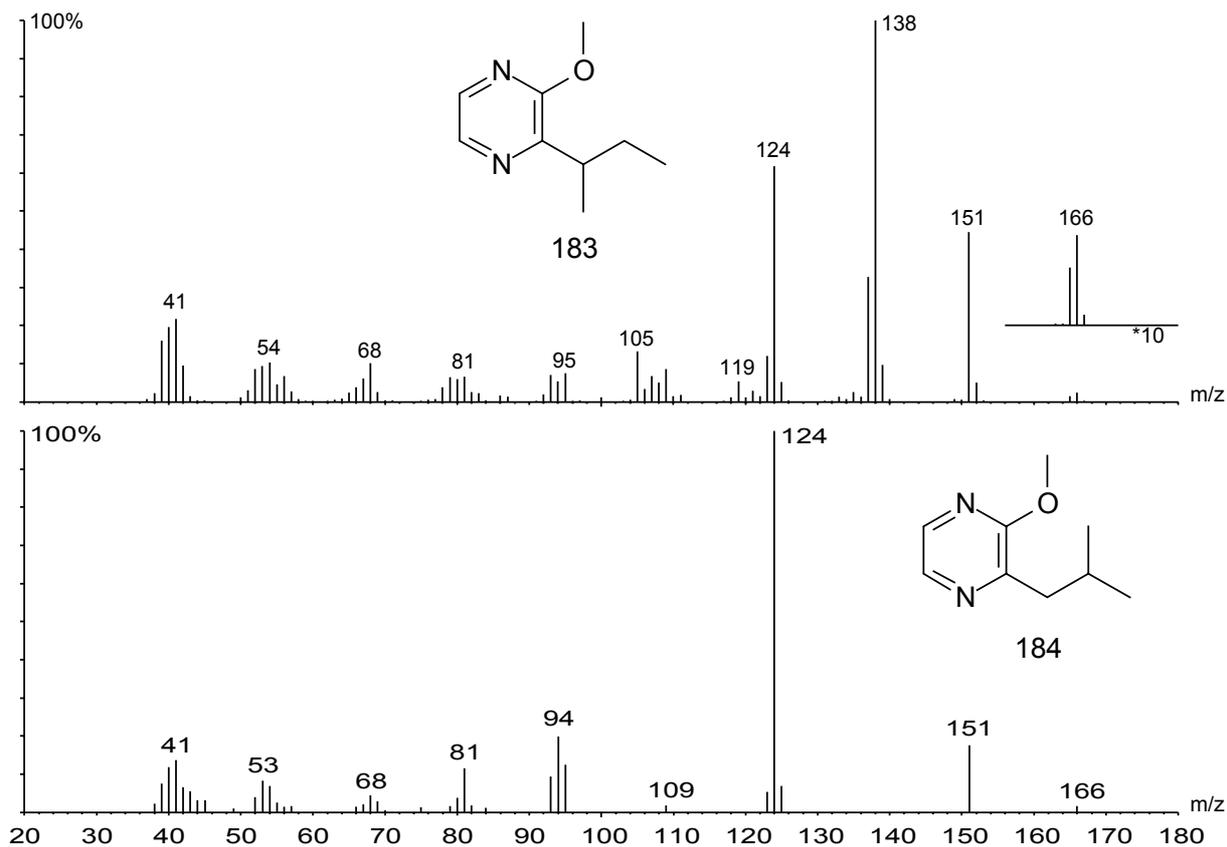


Abbildung 113: Massenspektren der zwei Methoxyalkylpyrazine aus *Z. variegatus*

Beide identifizierten Methoxyalkylpyrazine wurde bereits in Insekten gefunden, so z.B. in den Marienkäfern *Hippodemia convergens* und *Harmonia axyridis*¹⁵⁸. Auch in Sekreten der Harlekin Wanze *Murgantia histrionica* wurde 2-Methoxy-3-(1-methylpropyl)-pyrazin **183** gefunden¹⁵⁹.

Abbildung 114 zeigt das Massenspektrum der unbekanntes Verbindung **E22**. Ein Vergleich mit Literaturspektren deutet darauf hin, dass es sich um ein Acylpyrazin handeln könnte. Abgebildet ist zum Vergleich das Spektrum von 1-(3,6-Dimethylpyrazin-2-yl)-2-methylpropan-1-on **185**.

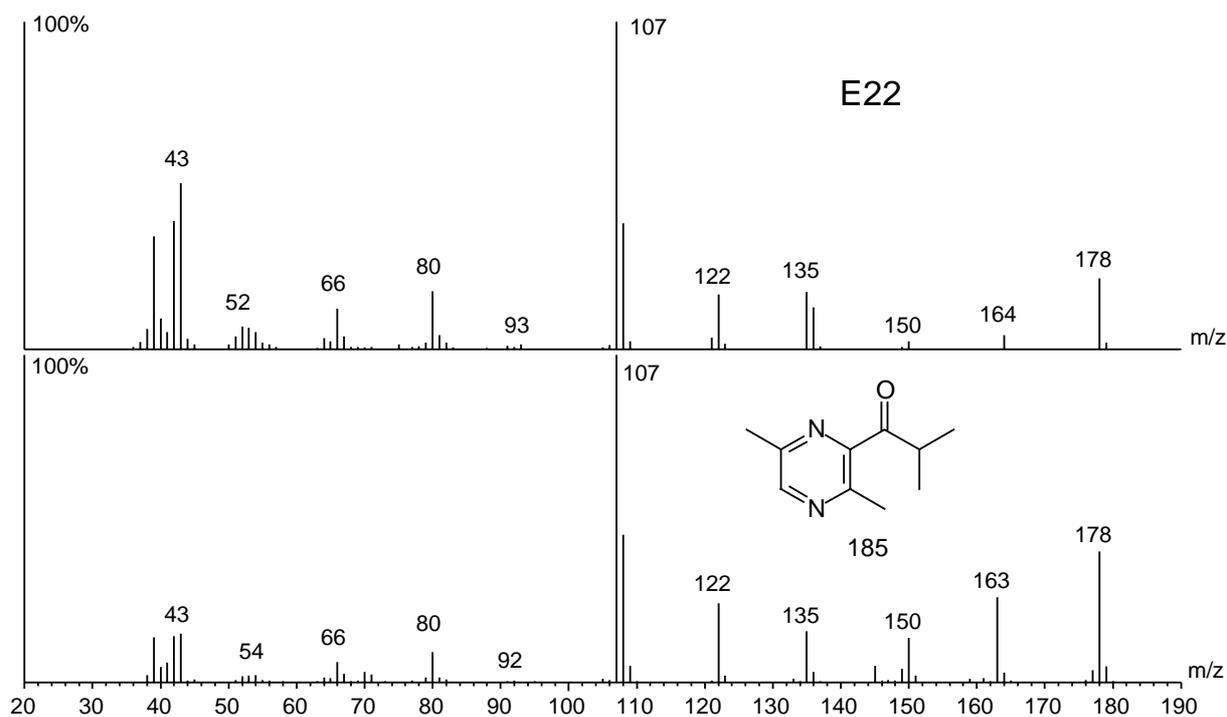


Abbildung 114: Vergleich der Massenspektren der unbekanntem Verbindung **E22** und 1-(3,6-Dimethylpyrazin-2-yl)-2-methylpropan-1-on

Beim Vergleich der Massenspektren fallen vor allem zwei Unterschiede auf. So zeigt das Spektrum des Naturproduktes ein Ion m/z 164, während das Literaturspektrum eines mit m/z 163 aufweist. Zudem gibt es einen Unterschied in der Intensität des Ions m/z 150, die im Naturprodukt geringer ist.

Zur eindeutigen Strukturzuordnung und zum Vergleich der Retentionszeiten, wurde das Acylpyrazin **185** synthetisiert.

Die Synthese gelang in einer Stufe durch die Kopplung von 2,5-Dimethylpyrazin **186** und 2-Methylpropanal **187** mit Eisensulfat und *tert*-Butylhydroperoxid¹⁶⁰.

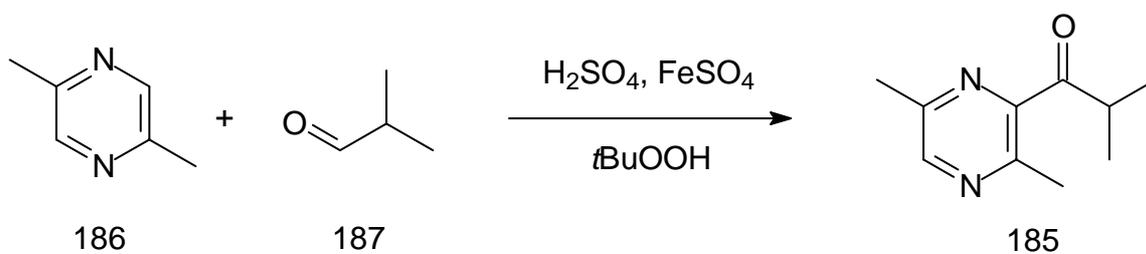
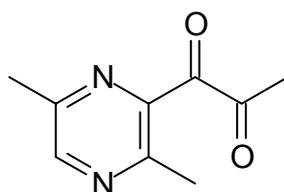


Abbildung 115: Synthese von 1-(3,6-Dimethylpyrazin-2-yl)-2-methylpropan-1-on

Das erhaltene Massenspektrum des Syntheseprodukts war nahezu identisch mit dem oben gezeigten Literaturspektrum. Ein Vergleich der an einer polaren Kapillarsäule (50 m FFAP) gemessenen Retentionszeiten zeigte allerdings, dass das Syntheseprodukt mehrere Minuten vor dem Naturprodukt eluierte.

Eine später durchgeführte HRMS-Untersuchung zeigte für das Molekülion eine Zusammensetzung von $C_9H_{10}O_2N_2$. Für das Ion m/z 135 ergibt sich die Zusammensetzung $C_7H_7ON_2$. Einen möglichen Strukturvorschlag zeigt die folgende Abbildung:



188

Abbildung 116: Strukturvorschlag für die unbekannte Verbindung **E22**

Die Dion-Struktur könnte aufgrund ihrer höheren Polarität auch die lange Retentionszeit erklären. Aufgrund der geringen Konzentration und einer nicht gesicherten biologischen Relevanz wurde auf die relativ aufwendige Synthese verzichtet. Pyrazine mit einer solchen Dion-Struktur sind bislang in der Literatur nicht bekannt.

In Abbildung 117 sind die Massenspektren der unbekanntesten Verbindungen **E24** und **E25** dargestellt. Beide Spektren weisen große Ähnlichkeiten auf, so dass davon ausgegangen wurde, dass es sich um Isomere oder Homologe handelt.

Komponente **E24** liegt in deutlich geringerer Konzentration vor, so dass unsicher ist, ob es sich bei dem Signal m/z 142 um das Molekülion handelt, oder, wie im Fall von **E25**, um ein $M^+ - 15$ -Signal.

Die Signale m/z 59 und m/z 72 sind typische Fragmentationen für Carbonsäureamide. Ein Vergleich der Spektren mit Literaturdaten von Amidinen lieferte keine Übereinstimmung. Zur weiteren Aufklärung der Struktur wurden hochaufgelöste Massenspektren von **E25** aufgenommen.

Die Signale sind mit den entsprechenden Ergebnissen der HRMS beschriftet. Für **E24** konnten aufgrund der geringen Konzentration keine verwertbaren Hochauflösungsdaten erhalten werden.

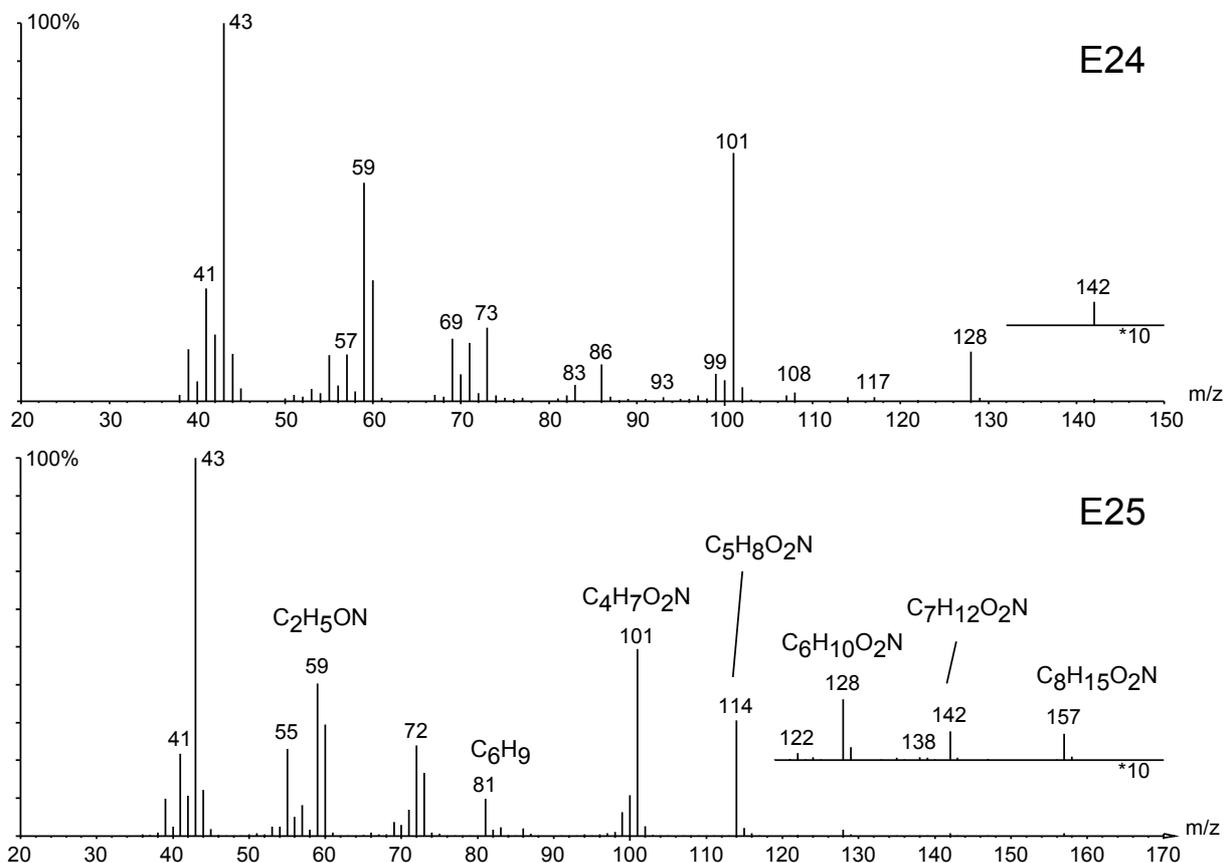


Abbildung 117: Massenspektren der unbekanntten Verbindungen **E24** und **E25** (mit HRMS Daten)

Wegen der Ähnlichkeit der Spektren mit denen von Amiden, wurden als erste Möglichkeit *N*-Acylamide in Betracht gezogen. Mögliche Fragmentierungsreaktionen¹⁶¹ und Erklärungen für die oben angegebenen Ionen zeigt die folgende Abbildung:

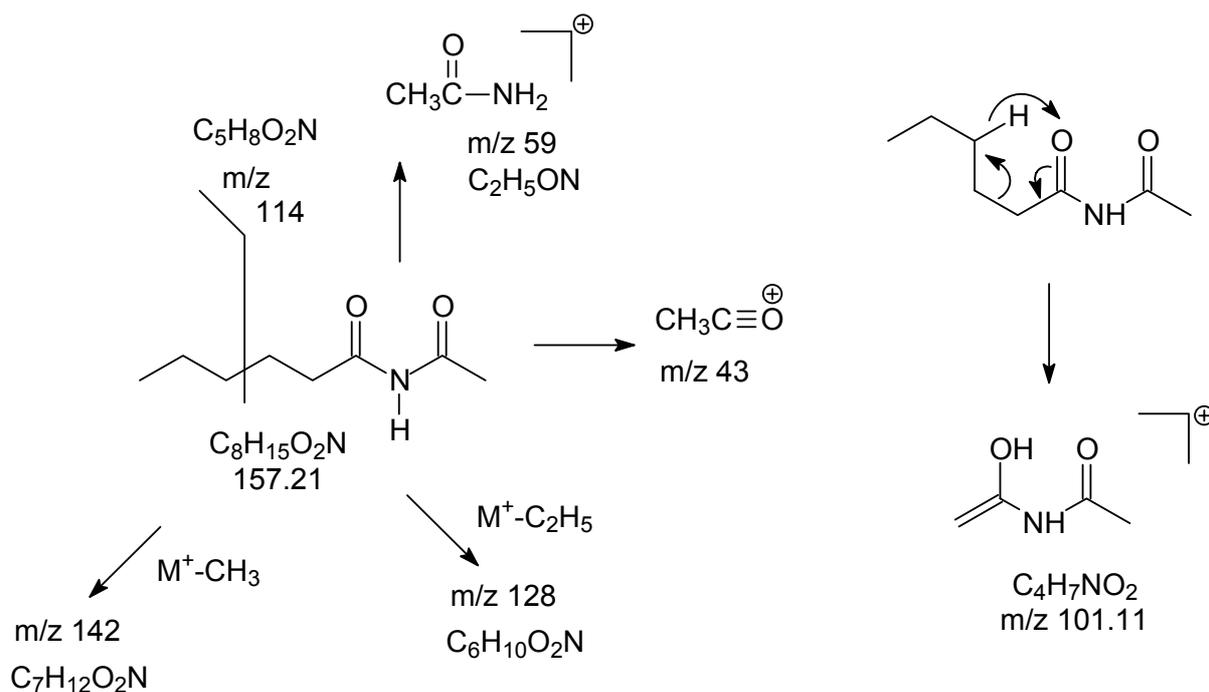


Abbildung 118: Mögliche Fragmentierungsreaktionen von *N*-Acylamiden

Um die postulierte Struktur zu überprüfen, wurden verschiedene *N*-Acylamide synthetisiert. Die Synthese ging aus von den entsprechenden Säurechloriden, die mit Acetamid **189** in Pyridin und Dichlormethan umgesetzt wurden¹⁶². Einige Säurechloride waren kommerziell zugänglich, andere wurden durch Reaktion der Carbonsäure mit Oxalylchlorid erhalten.

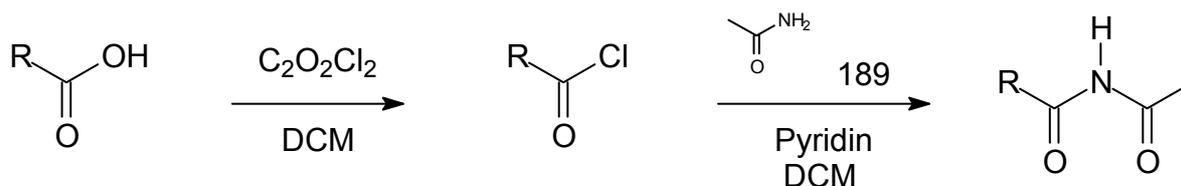


Abbildung 119: Synthese von *N*-Acylacetamiden

Zunächst wurde *N*-Hexanoylacetamid **190** synthetisiert und das Massenspektrum sowie die Retentionszeit mit der Verbindung **E25** aus der Naturprobe verglichen. Das Massenspektrum war sehr ähnlich, allerdings eluierte die Syntheseverbindung fast eine Minute später als das Naturprodukt. Es war also zu vermuten, dass es sich um eine verzweigte, homologe Verbindung handelte. Daher wurde *N*-(4-Methylpentanoyl)-acetamid **191** als weitere Vergleichssubstanz dargestellt. Nach erfolgreicher Synthese zeigte sich, dass sowohl das Massenspektrum, als auch die Retentionszeiten beider Verbindungen identisch waren.

Die Komponente **E24** wurde als das um ein um 1 C-Atom kürzere Analogon angesehen. Es wurden *N*-Pentanoylacetamid **192** und *N*-(3-Methylbutanoyl)-acetamid **193** synthetisiert. Die Massenspektren waren ähnlich, die Retentionszeiten stimmten jedoch nicht überein. Es lag also die Vermutung nahe, das es sich um ein Isomer der oben identifizierten Komponente handelte und das Molekölion im Massenspektrum aufgrund der geringen Konzentration nicht sichtbar war. Es folgte die Synthese von *N*-(3-Methylpentanoyl)-acetamid **194**, hier zeigte ein Vergleich der Retentionszeiten, das es sich um den Naturstoff **E24** handelte.

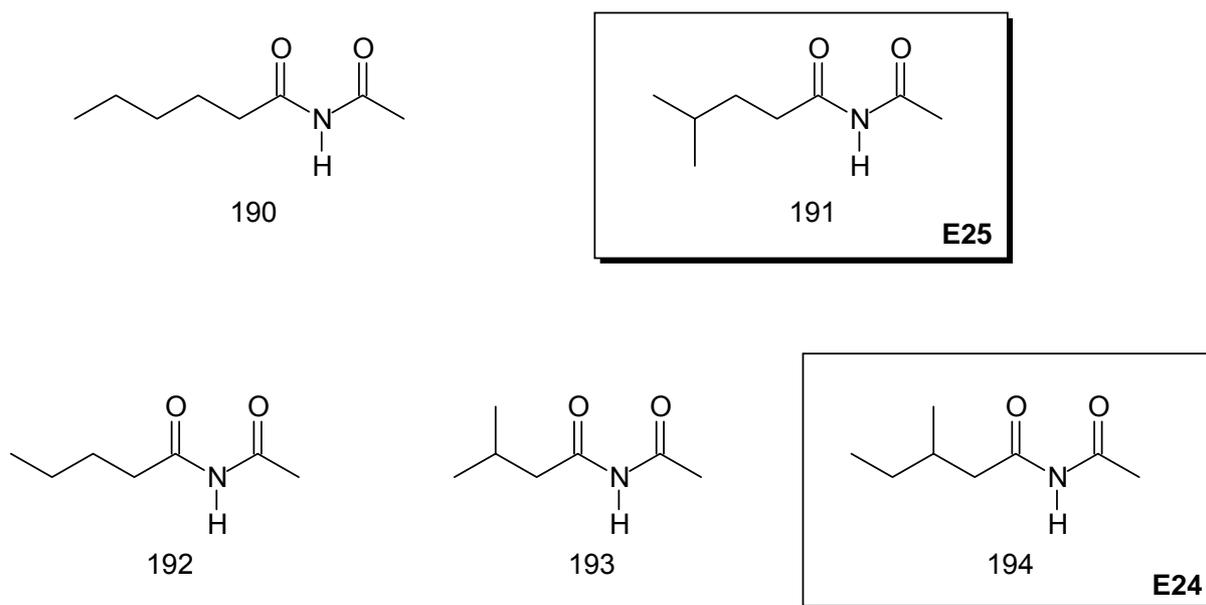


Abbildung 120: Synthetisierte *N*-Acylacetamide, die in *Z. variegatus* identifizierten Komponenten sind markiert

Derartige *N*-Acylacetamide mit verschiedenen, teilweise ungesättigten oder methylverzweigten Seitenketten sind vielfach als Zwischenprodukte oder Zielverbindungen in der Literatur beschrieben. Als Naturstoffe sind Verbindungen dieser Klasse bislang nur einmal beschrieben. *N*-Acetylpropanamid konnte in dem Cyanobakterium *Aphanizomenon flos-aquae* identifiziert werden¹⁶³.

6 Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die die Strukturaufklärung und Synthese von Signalstoffen, die Insekten zur intra- und interspezifischen Kommunikation nutzen.

Die Arbeit ist in drei Teile gliedert: der erste Teil beschäftigt sich mit der Untersuchung von Extrakten aus nordamerikanischen Borkenkäfern bezüglich ihrer flüchtigen Inhaltsstoffe zur Identifizierung potenziell als Pheromone wirksamer Komponenten. Des Weiteren sollen Erkenntnisse über mögliche Biosynthesewege von Pheromonen erhalten werden.

Der zweite Teil der Arbeit beschreibt die Entwicklung einer Synthese zur Darstellung eines β -Lactons mit verzweigtem Kohlenstoff-Skelett aus dem gestreiften Gurkenkäfer *Acalymma vittatum*.

Der dritte Teil erläutert die Identifizierung flüchtiger Inhaltsstoffe der Harlekenschrecke *Zonocerus variegatus* und die Synthese verschiedener Komponenten die eine Rolle im Verteidigungssystem der Tiere spielen könnten.

Zwei bei vielen Borkenkäfern der Gattung *Ips* vorkommende oxygenierte Monoterpene sind 2-Methyl-6-methylen-7-octen-4-ol (Ipsenol) **16** und 2-Methyl-6-methylen-2,7-octadien-4-ol (Ipsdienol) **17**. Für die Biosynthese dieser Pheromone gibt es verschiedene mögliche Wege. Denkbare Vorstufen sind Geraniol **50** und 5-Hydroxygeraniol **52**. Um Aufschluss über eine mögliche Beteiligung dieser beiden Verbindungen an der *de novo* Biosynthese der Substanzen zu erhalten, wurden beide isotonenmarkiert hergestellt. Um bei späteren massenspektrometrischen Untersuchungen zwischen den beiden Ausgangsverbindungen unterscheiden zu können, wurden verschiedene Markierungsmuster verwendet. Die Synthese von [1,1-²H₂]-Geraniol **50** gelang in einer dreistufigen Synthese ausgehend von nicht-markiertem Geraniol **50**.

Die Darstellung von (8,8,8-²H₃-3,3,3-²H₃)-5-Hydroxygeraniol **52** war deutlich aufwändiger. Als isotonenmarkierte Startverbindung wurde Aceton-d₆ **55** gewählt. Zunächst wurde die Kette durch Wittig-Reaktion mit Hydroxyethyltriphenyl-phosphoniumchlorid **56** zu 3-Methyl-2-buten-1-ol **57** und nach Oxidation zum Aldehyd durch Grignard-Reaktion mit Allylmagnesiumchlorid **59** verlängert. Diese Reaktion lieferte bereits die Hydroxylgruppe an C-5 der Zielverbindung. Nach Schutz der Hydroxylgruppe erfolgte die erneute Verlängerung

der Kette nach Wacker-Oxidation der terminalen Alkenfunktion durch Horner-Emmons-Reaktion mit Diethylethoxycarbonylethylphosphonate **63**, Reduktion des erhaltenen Esters und Deblockierung der Hydroxylfunktion lieferte die Zielverbindung.

Leider zeigte sich, dass nach verschiedenen Fütterungsversuchen mit *Ips paraconfusus* in den Extrakten keine Spuren der deuterierten Pheromone gefunden werden konnten. Dies könnte daran liegen, dass die Käfer nur die entsprechend diphosphorylierten Terpene verstoffwechseln. Die Synthese dieser hochpolaren Komponenten konnte jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt werden.

Aufschluss über die Biosynthese terpenoider Pheromone von Borkenkäfern der Gattung *Ips* sollte durch die Verwendung von Isotopenverhältnis-Massenspektrometrie (IRMS) erhalten werden. Hierbei wurden erstmals die natürlichen Isotopenverhältnisse von Monoterpenen und ihren oxygenierten Derivaten in verschiedenen Borkenkäfern und ihren Wirtskiefern untersucht. Die erhaltenen Ergebnisse lieferten eindeutige Hinweise auf eine unterschiedliche Herkunft der Wirts-Monoterpen-Kohlenwasserstoffe wie Myrcen **14**, α -Pinen **21** und der als Pheromone wirksamen oxygenierten Derivate wie Ipsdienol / Ipsenol **15** / **16** sowie *cis*- bzw. *trans*-Verbenol **23** und **24**. Überraschenderweise waren die oxidierten Derivate isotopisch schwerer als die Kohlenwasserstoffe. Nach geltender Theorie, dass die *de novo* Synthese über den so genannten Mevalonat-Weg erfolgt, wären isotopisch leichtere Moleküle zu erwarten gewesen. Auch eine Oxidation von Wirtsterpenen hätte einen Shift zu isotopisch leichteren Produkten erwarten lassen. Um eine Erklärung hierfür zu finden, sind weitere Untersuchungen nötig.

Des Weiteren wurden die Extrakte verschiedener nordamerikanischer Borkenkäfer gaschromatographisch-massenspektrometrisch untersucht.

In der bislang nicht untersuchten Art *Pseudopityophthorus minutissimus* konnten drei geschlechtsspezifische Verbindungen identifiziert werden, bei denen es sich um biologisch aktive Pheromonkomponenten handeln könnte. So konnte (5*S*,7*S*)-7-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan **71** (Conophthorin) und (3*R*,6*S*)-3-Hydroxy-2,2,6-trimethyltetrahydropyran ((3*R*,6*S*)-Vittatol) **72** nahezu ausschließlich in Weibchen, 4,8-Dimethyl-1,3,7-nonatrien **73** hingegen nur in Männchen gefunden werden.

Alle drei Verbindungen wurden synthetisiert. Die Synthese des Triens **73** gelang ausgehend von Geraniol **50** durch Oxidation und nachfolgende Grignard-Reaktion in zwei Stufen.

Conophthorin **71** wurde enantioselektiv aus (*S*)-Propylenoxid (*S*)-**75** und Lithiumacetylid-Ethylendiaminkomplex **76** dargestellt.

Die stereoselektive Synthese von (*3R,6S*)-Vittatol **72** erfolgte analog einer Sequenz zur Darstellung der pyranoiden Form von Linalooloxid. Sie begann mit der Kopplung von 1-Chlor-3-methyl-2-buten **85** mit Propylenoxid (*S*)-**75**, gefolgt von einer asymmetrischen Dihydroxylierung nach Sharpless. Diese beiden Reaktionsschritte lieferten bereits beide gewünschten Stereozentren der Zielverbindung. Nach Eliminierung der tertiären Hydroxylgruppe erfolgte eine durch *N*-Phenylselenophthalimid vermittelte Cyclisierung zum Sechsering. Nach Abspaltung des Selenylrests und der zwischenzeitlich eingeführten Schutzgruppe wurde (*3R,6S*)-Vittatol (*3R,6S*)-**72** erhalten.

Erstmals wurde 3-Methyl-2-cyclohexen-1-ol (Seudenol) **96** in Weibchen von *Dendroctonus simplex* identifiziert. Das entsprechende Keton, Seudenon **95** und 1,5-Dimethyl-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]-octan (Frontalin **34**) wurden vorwiegend in Weibchen gefunden. Die Enantiomerenverhältnisse von Seudenol und Frontalin wurden durch Vergleich des Naturextraktes mit synthetischen Vergleichssubstanzen durch enantioselektive Gaschromatographie bestimmt. Als Ergebnis wurde gefunden, dass Weibchen von *D. simplex* (-)-Frontalin mit etwa 60 % ee und (-)-Seudenol mit etwa 60 % ee produzieren. Um Biotests mit enantiomerenreinem Seudenol zu ermöglichen, wurden beide Stereoisomere synthetisiert. Die Synthese der Enantiomere gelang durch enantioselektive Reduktion einer entsprechenden Keto-Vorstufe unter Verwendung des Methyl-Cory-Bakshi-Shibata-Katalysators (*R*)- bzw. (*S*)-**98**.

Die Feldtests wurden an drei Standorten in Minnesota durchgeführt und zeigten eine deutlich erhöhte Fangrate bei Verwendung von (*S*)-(-)-Seudenol (*S*)-**96** im Vergleich zu racemischem Seudenol oder dem reinen (*R*)-Enantiomer.

Es wurden die flüchtigen Extrakte von *Ips confusus*, *I. perturbatus* und *I. grandicollis* gaschromatographisch-massenspektrometrisch untersucht. Diese Proben enthielten große Mengen von Monoterpenen und oxidierten Derivaten. Dabei konnten die Resultate früherer Arbeiten weitestgehend bestätigt werden.

3-Hydroxy-1,5-dimethyl-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan **103**, ein hydroxyliertes Frontalin-Derivat konnte in Extrakten von *Dendroctonus jeffreyi* identifiziert werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde nach enantioselektiver Synthese aller vier Stereoisomere und unter

Einsatz enantioselektiver Gaschromatographie die absolute Konfiguration im Naturextrakt aufgeklärt.

Nachdem der zunächst beschrittene Weg über asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierungen von 2-Methyl-2-(2-propenyl)-1,3-dioxolan **105** und 4-Methyl-1-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-pent-4-en-2-ol **109** aufgrund mangelnder Enantioselektivität bei der Dihydroxylierung terminaler Doppelbindungen nicht zum Erfolg führte, wurde ein zweiter Syntheseweg entwickelt. Dieser ging aus von 2-Methyl-1,3-dithian **111**, welches mit enantiomerenreinem Epichlorhydrin **112** umgesetzt wurde. Nach Kopplung des erhaltenen, Dithian-geschützten Epoxids mit Isopropenyl-magnesiumbromid lieferte die folgende Dihydroxylierung ein Gemisch von zwei Diastereomeren, welches sich problemlos säulenchromatographisch an Kieselgel trennen lies. Die Zuordnung der Stereochemie erfolgte anschließend durch NMR-Experimente und die Entfernung der Hydroxylgruppe zum Frontalin, nach Retentionszeiten-Vergleich mit vorliegendem, enantiomerenreinen Frontalin.

Es zeigte sich, dass das Frontalin-Ringsystem die gleiche Konfiguration wie das bereits früher in *D. jeffreyi* gefundenen (-)-Frontalin aufweist. Die Hydroxylgruppe tritt sowohl in axialer als auch in equatorialer Position auf. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass das vorhandene (-)-Frontalin nicht stereoselektiv hydroxyliert wird.

Die Identifizierung von 3-Methyl-4-(1',3',5',7'-tetramethyloctyl)-oxetan-2-on (Vittatalacton) **122**, einem β -Lacton mit einer 1,3,5,7-Tetramethyloctyl-Seitenkette, gelang mittels NMR- und HRMS-Experimenten sowie verschiedenen Derivatisierungsreaktionen. Um den Strukturvorschlag abzusichern und Material für Biotests zur Verfügung zu stellen, wurde die postulierte Struktur des Vittatalactons **122** im Rahmen dieser Arbeit verifiziert.

Zur stereoselektiven Synthese von β -Lactonen bietet sich eine enantioselektiv geführte Aldol-Reaktion an. Der hierfür benötigte Aldehyd, 2,4,6,8-Tetramethylnonanal **127** wurde ausgehend von Mesityl **129** dargestellt. Nach Hydrierung, Oxidation und oxidativer Ring-Erweiterung mittels Baeyer-Villiger-Reaktion, gefolgt von einer reduktiven Ringöffnung wurde ein Diol erhalten, welches bereits drei Methylverzweigungen aufwies. Nach Kettenverlängerung der Seite der primären Hydroxylgruppe durch Isopropylmagnesiumbromid lagen alle vier Methylverzweigungen wie gewünscht vor. Die andere Seite des Moleküls wurde über eine Nitril-Zwischenstufe ebenfalls verlängert und abschließend zum Aldehyd **127** oxidiert. Hier war zur Beibehaltung der Stereochemie an C-1 eine zwischenzeitliche Umkehr der Stereochemie notwendig, die mit Hilfe einer Mitsunobu-Reaktion ausgeführt wurde.

Für die stereoselektive Aldolreaktion wird ein chirales Auxilar benötigt. Zunächst sollte hier das Evans-Oxazolidinon (4*S*)-4-Isopropyl-3-propionyl-2-oxazolidinon (4*S*)-**142** verwendet werden. Es zeigte sich allerdings, dass die Reaktion mit dem mehrfach methylverzweigten Aldehyd **127** nicht gelang. Letztlich erfolgte die Synthese mittels einer Bor-vermittelten *anti*-selektiven Aldol-Reaktion nach Paterson. Diese Reaktion nutzt (*S*)-2-Benzoyloxypentan-3-on (*S*)-**168** als chirales Hilfsreagenz und Chlordicyclohexylboran als Bor-Reagens.

Die Synthese des β -Lactons gelang diastereoselektiv, während die Konfiguration der Methylgruppen in der Seitenkette nur relativ festgelegt wurde.

Ein Vergleich analytischer Daten der synthetischen Verbindung mit denen des Naturprodukts mittels Gaschromatographie und Massenspektrometrie zeigte, dass beide Verbindungen identische Retentionszeiten und Massenspektren aufwiesen. Die hergestellte Komponente wird zur Zeit in Biotests eingesetzt, Ergebnisse liegen noch nicht vor.

Im letzten Teil der Arbeit wurden Extrakte der Harlkinschrecke *Zonocerus variegatus* untersucht. Die Extrakte enthielten als Hauptkomponenten verschiedene Alkylpyrazine. Die eindeutige Zuordnung dieser Verbindungen gelang durch den Vergleich mit einer definierten Mischung von ein- und mehrfach substituierten Alkylpyrazinen. Neben den Alkylpyrazinen konnten zwei Methoxypyrazine, 2,5-Dimethyl-4-(3-methylbutyl)-oxazol **181** sowie zwei *N*-Acylamide, *N*-(4-Methylpentanoyl)-acetamid **191** und *N*-(3-Methylpentanoyl)-acetamid **194** identifiziert werden. Die eindeutige Zuordnung dieser Verbindungen gelang nach Synthese der entsprechenden Komponenten. Das Oxazol **181** wurde in einer einstufigen Synthese aus 6-Methylheptan-2-on **182** mit Kupfer(II)-triflat erhalten. Die *N*-Acylamide **191** und **194** wurden aus den entsprechenden Säurechloriden durch Umsetzung mit Acetamid **189** dargestellt. Diese Verbindungen konnten erstmals in Insekten identifiziert werden. Über die biologische Aktivität der gefundenen Verbindungen konnte bislang keine Aussage gemacht werden.

7 Summary

The thesis deals with structure elucidation and synthesis of semiochemicals that are used by various insects for intra- and interspecific communication. The study is structured into three parts: The first part covers analytical investigations of North-American bark beetles aiming at the identification of compounds that may be active as pheromones.

Subject of the second part is the synthesis of a substituted β -lactone from the striped cucumber beetle *Acalymma vittatum*.

Finally, the thesis describes the identification of volatile compounds of the grasshopper *Zonocerus variegatus* and the synthesis of several compounds that may play a role in its defense system.

Two monoterpenes which frequently occur in bark beetles of the genus *Ips* are 2-methyl-6-methylene-7-octen-4-ol (Ipsenol) **16** and 2-methyl-6-methylene-2,7-octadien-4-ol (Ipsdienol) **17**. Various routes for the biosynthesis of said compounds are possible. Possible precursors are geraniol **50** and 5-hydroxygeraniol **52**. To investigate whether these two compounds are involved in a *de-novo* biosynthesis of the pheromones, both compounds were synthesized, isotopically labeled. To distinguish both precursors during mass spectrometric analysis and follow their possible incorporation, two different patterns of isotopic labeling were used. The synthesis of [1,1- $^2\text{H}_2$]-geraniol **50** has been accomplished in three steps, using non-labeled geraniol **50** as the starting material.

The synthesis of (8,8,8- $^2\text{H}_3$ -3,3,3- $^2\text{H}_3$)-5-hydroxygeraniol **52** was more complex. Acetone- d_6 **55** was used as the labeled starting material. The carbon chain was elongated through Wittig reaction with (2-hydroxyethyl)triphenylphosphonium chloride **56**. After oxidation of the resulting primary alcohol to the aldehyde, a Grignard reaction using allylmagnesium chloride **59** was carried out. This reaction provided the hydroxy group at C-5 of the target compound. After Wacker oxidation, the chain was further elongated by Horner-Emmons reaction using diethylethoxycarbonylethylphosphonate **63**. Reduction of the resulting ester and deprotonation afforded the labeled **52**.

After application of the compounds to the beetles, none of the labeled pheromones could be identified in extracts of *Ips paraconfusus*. A possible explanation for these results could be

that the beetles can only incorporate phosphorylated terpenes. The synthesis of these highly-polar compounds could not be accomplished in the context of this thesis.

Information about the biosynthesis of terpenoidic pheromones of bark beetles of the genus *Ips* should be obtained by Isotope Ratio Mass Spectrometry (IRMS). For the first time, the natural isotopic ratios of monoterpenes and their oxygenated derivatives has been investigated in various bark beetles and their host trees. The results provided strong evidence for a different origin of host monoterpene hydrocarbons like myrcene **14**, α -pinene **21** and their oxygenated derivatives like ipsdienol / ipsenol **15** / **16** and *cis*- / *trans*-verbenol **23** and **24**, which occur in the beetles. Surprisingly, the oxygenated derivatives were found to be isotopically heavier than the hydrocarbons. According to the current knowledge, stating that *de-novo* synthesis proceeds along a mevalonate pathway, the oxygenated compounds should be isotopically lighter. The oxidation of host compounds should have lead to isotopically lighter products as well. Further investigations are necessary to find a possible explanation for the present results.

In a second set of investigations on North-American bark beetles, extracts were analyzed by coupled gas chromatography / mass spectrometry.

In extracts of *Pseudopityophthorus minutissimus*, a genus which has not been investigated so far, three sex specific compounds could be identified: (5*S*,7*S*)-7-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decane **71** (Conophthorin) and 3-hydroxy-2,2,6-trimethyltetrahydropyran ((3*R*,6*S*)-vittatol) **72** were found almost exclusively in females, while 4,8-dimethyl-1,3,7-nonatriene **73** was present in males only. All three compounds were synthesized. The synthesis of the triene **73** was easily achieved through Wittig reaction starting from geranial. Conophthorin **71** was enantioselectively synthesized from (*S*)-propylenoxide (*S*)-**75** and lithium acetylide ethylenediamine complexe **76**.

The synthesis of (3*R*,6*S*)-vittatol **72** was accomplished analogously to a sequence for the synthesis of the pyranoid form of linalooloxide. 1-Chloro-3-methyl-2-butene **85** was coupled with (*S*)-propylenoxide (*S*)-**75**, followed by asymmetric Sharpless-dihydroxylation. These two steps provided both stereogenic centers of the product. After elimination of the tertiary hydroxyl group, the six-membered ring was cyclized using *N*-phenylselenyl phtalimide. Cleavage of the selenyl group and the protecting group yielded (3*R*,6*S*)-vittatol (3*R*,6*S*)-**72**.

For the first time, 3-methyl-2-cyclohexene-1-ol (seudenol) **96** could be identified in females of *Dendroctonus simplex*. Seudenone **95**, the complementary ketone and 1,5-dimethyl-6,8-

dioxabicyclo[3.2.1]-octane (frontalin) **34** were found predominantly in female beetles. The enantiomeric compositions of seudenol and frontalin were investigated by enantioselective gas chromatography. Females of *D. simplex* were found to produce (-)-frontalin in 60 % ee and (-)-seudenol in 60 % ee. Both enantiomers of seudenol **96** were enantioselectively synthesized to enable biotests with pure enantiomers. The synthesis was accomplished by enantioselective reduction of the keto-precursor using methyl-Corey-Bakshi-Shibata-catalyst (*R*)- and (*S*)-**98**.

Biotests were carried out at three locations in Minnesota and showed a significantly increased catch rate with (*S*)-(-)-seudenol (*S*)-**96** as compared to racemic seudenol or the pure (*R*)-enantiomer.

Volatiles of *Ips confusus*, *I. perturbatus* and *I. grandicollis* were investigated using coupled gas chromatography / mass spectrometry. The extracts were found to contain large amounts of monoterpenes and oxygenated derivatives. Results from earlier investigations could be confirmed.

3-Hydroxy-1,5-dimethyl-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octane **103**, a hydroxylated derivative of frontalin **34**, could be identified in extracts of *Dendroctonus jeffreyi*. In this study, all 4 stereoisomers were enantioselectively synthesized. The absolute configuration of the natural compound was elucidated using enantioselective gas chromatography and the synthetic reference compounds.

Asymmetric Sharpless dihydroxylation of 2-methyl-2-(2-propenyl)-1,3-dioxolane **105** and 4-methyl-1-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-pent-4-ene-2-ol **109**, furnished only racemic products. The reason was the low enantioselectivity of the dihydroxylation reaction of terminal double bonds.

An alternative route started with 2-methyl-1,3-dithiane **111**, which was coupled with the pure enantiomers of epichlorhydrine **112**. The resulting optically active epoxides were coupled with isopropenyl magnesium bromide. The following dihydroxylation lead to a mixture of two diastereomeres, which could be separated by column chromatography. The absolute configuration of the synthetic products could be elucidated by using NMR techniques and by removal of the hydroxyl group to produce frontalin, followed by comparison with a pure enantiomer of frontalin.

The results showed that the oxygenated frontalin exhibits the same configuration as (-)-frontalin which has been identified in *D. jeffreyi* already. The hydroxy group keeps axial

as well as equatorial positions. This indicates that the frontalin in the beetles is hydroxylated in a non-stereoselective way.

The identification of 3-methyl-4-(1',3',5'7'-tetramethyloctyl)-oxetane-2-one (vittatalactone) **122**, a β -lactone with a 1,3,5,7-tetramethyl octyl side chain, was carried out by using NMR and high resolution MS-techniques as well as various derivatisation reactions. To scrutinize the structural proposal and provide material for biotests, vittatalactone **122** was synthesized.

The stereoselective synthesis of β -lactones could be achieved by applying an enantioselective aldol reaction. The methyl branched aldehyde, 2,4,6,8-tetramethylnonanal **127**, needed for this reaction was synthesized using mesitol **129** as the starting material. Hydrogenation and oxidation, followed by oxidative Baeyer-Villiger reaction and reductive ring-opening furnished a diol, with the three necessary methyl branches. After chain elongation at the site of the primary hydroxyl group using isopropyl magnesium bromide **135**, all four methyl groups were present. The opposite side of the molecule was elongated using a nitrile intermediate which was finally transformed to the aldehyde **127**. For the retention of the stereochemistry at C-1, an inversion of the configuration using Mitsunobu reaction was necessary.

To conduct the stereoselective aldol reaction, a chiral auxiliary is needed. The first idea was the use of the Evans-oxazolidinone (4*S*)-4-isopropyl-3-propionyl-2-oxazolidinon (4*S*)-**142**. Unfortunately, the reaction with the highly branched aldehyde **127** was not successful. Finally, the synthesis succeeded using a boron mediated anti-selective aldol reaction, according to Paterson. This reaction uses (*S*)-2-benzoyloxypentan-3-on (*S*)-**168** as the chiral auxiliary and chloro dicyclohexylborane as the boron compound.

The ring system was diastereoselectively prepared, while the configuration of the methyl groups was defined only relatively.

Comparison of analytical data of the synthetic product and the natural product using gas chromatography and mass spectrometry, showed that both compounds have identical retention times and mass spectra. At present, the synthetic compound is used in biotests, however, results are not yet available.

In the last part of the thesis, extracts of the grasshopper *Zonocerus variegatus* were analyzed. Various alkyl pyrazines were found to be main compounds. Structure assignments could be carried out by using a defined mixture of synthetic alkyl pyrazines. Besides the alkyl pyrazines, two methoxy pyrazines, 2,5-dimethyl-4-(3-methylbutyl)-oxazole **181**, and 2-*N*-

acylamides, *N*-(4-methylpentanoyl)-acetamide **191** and *N*-(3-methylpentanoyl)-acetamide **194** could be identified. Structure elucidation of these compounds could be achieved after synthesis of reference compounds. The oxazole **181** was prepared in one step using 6-methylheptan-2-one **182** and copper(II)-triflate. The *N*-acylamides **191** and **194** were synthesized starting from corresponding acid chlorides, which were reacted with acetamide **189**. These compounds were identified in insects for the first time. Until now, no information about the biological activity of the identified compounds is available.

8 Experimenteller Teil

8.1 Allgemeines

Alle Versuche mit sauerstoff- und / oder feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurden in einer ausgeheizten Apparatur unter Schutzgasatmosphäre (Argon) durchgeführt.

Diethylether wurde über LiAlH_4 destilliert und über Molekularsieb aufbewahrt, Dichlormethan wurde über CaH_2 destilliert und ebenfalls über Molekularsieb aufbewahrt.

Alle anderen Lösungsmittel sind kommerziell wasserfrei erhältlich oder die Trocknungsmethode ist in der jeweiligen Versuchsvorschrift angegeben.

Zur Charakterisierung der synthetisierten Substanzen wurden die folgenden Geräte verwendet:

NMR-Spektren wurden mit den Geräten AMX 400 oder DRX500 der Firma Bruker aufgenommen, TMS wurde als interner Standard zugegeben; im Falle silanisierter Verbindungen wurde auf das Lösungsmittel bezogen. Kopplungskonstanten wurden aus eindimensionalen Spektren ermittelt, die Signalzuordnung teilweise durch ^1H - ^1H -COSY, ^1H - ^{13}C -COSY, HMBC und HMQC Spektren abgesichert. Die Zuordnung der ^{13}C -Signale wurde durch DEPT-Experimente ermöglicht.

Anmerkung zu NMR-Spektren deuterierter Verbindungen: Kohlenstoffatome, an denen Wasserstoff durch Deuterium ersetzt worden ist, sind in den aufgenommenen ^{13}C -Spektren nicht detektierbar. Grund ist der fehlende Nuclear-Overhauser-Effekt zwischen Kohlenstoff und Wasserstoff sowie die Aufspaltung der Signale und die damit verbundene Verringerung der Intensität.

Die **GC-MS**-Untersuchungen wurden mit einer GC-MS-Kopplung GC8008/MD 800 der Firma Fisons bzw. HP6890 / VG 70-70 und HP5890 Series II / VG 70 - 250 SE (Hewlett-Packard / VG Analytical) und jeweils mit einer Beschleunigungsspannung von 70 eV aufgenommen.

Gaschromatographie: Es wurden Geräte der Firmen Sato oder Carlo Erba verwendet. Als Trägergas diente Wasserstoff, die Detektion erfolgte mit einem Flammenionisationsdetektor. Die verwendeten Kapillarsäulen (Längen zwischen 25 und 50 m, Innendurchmesser 0.25 mm) waren mit den Trennphasen DB-1, DB-5, Optima5, BPX-5, OV-1701, Carbowax und FFAP belegt (Filmdicken zwischen 0.22 und 0.32 μm). Des Weiteren wurden Cyclodextrinphasen für die enantioselektive Trennung chiraler Verbindungen verwendet. Diese sind im Text spezifiziert.

Polarimetrie: Drehwerte optisch aktiver Substanzen wurden mit einem Polarimeter vom Typ Perkin-Elmer 341 in 10 cm Küvetten bei einer Temperatur von 20° C gemessen.

Säulenchromatographische Trennungen wurden über Kieselgel 60, 240 - 400 mesh der Firma Merck durchgeführt. Substanzen wurden entweder mit UV-Licht oder mit einem Tauchreagenz aus Ethanol, Anisaldehyd, Eisessig und konz. Schwefelsäure (Verhältnis 50:1:1:1) detektiert.

Für dünnschichtchromatographische Untersuchungen wurde Kieselgelfolie 60 F₂₅₄ der Firma Merck verwendet.

8.2 Synthesen

Darstellung von (*E*)-3,7-Dimethyl-2,6-octadienal (Geranial) **53**

50 mL Aceton und 5.6 mL (5.0 g, 32 mmol) Geraniol **50** wurden unter Rühren auf 0 °C gekühlt. Dazu wurden langsam 4.5 mL einer 8 N Lösung von Jones-Reagenz¹ (35 mmol) gegeben und 1 h bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe von 3 Spatelspitzen NaHCO₃ wurde das Aceton vorsichtig am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und viermal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit Pentan / Diethylether im Verhältnis 4:1 gereinigt.

Ausbeute: 1.50 g (9 mmol, 27 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.62 (s, 3 H, H-8), 1.69 (s, 3 H, Me an C-7), 2.16 (s, 3 H, Me an C-3), 2.18 – 2.28 (m, 4 H, H-4,5), 5.03 – 5.14 (m, 1 H, H-6), 5.88 (d, 1 H, H-2, ³J_{H-H} = 8.14 Hz), 10.00 (d, 1 H, H-1, ³J_{H-H} = 8.14 Hz) ppm

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.001, 18.138 (q, 2 C, C-8, Me an C-3), 26.065 (q, Me an C-7), 26.153 (t, C-4), 33.009 (t, C-5), 122.974 (d, C-6), 127.845 (d, C-2), 133.358 (s, C-7), 164.254 (s, C-3), 191.735 (d, C-1) ppm

MS (70eV): m/z (%) = 39 (45), 41 (100), 53 (17), 67 (13), 69 (97), 83 (10), 84 (19), 94 (11), 137 (4) [M⁺-15], 152 (1.31) [M⁺]

¹ 133.5 g CrO₃, 115 mL konz. H₂SO₄, mit Wasser auf 500 mL auffüllen

Darstellung von (*E*)-3,7-Dimethyl-2,6-octadiensäuremethylester **54**

17.4 g (0.2 mol) MnO₂, 0.86 mL (0.015 mol) Essigsäure und 2.5 g NaCN (0.051 mol) wurden in 42 mL Methanol vorgelegt. Dazu wurden 1.5 g (0.01 mol) Geranial **53** gegeben. Die Reaktionslösung wurde 2 Tage bei RT gerührt. Das Methanol wurde abdestilliert, der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit Pentan / Diethylether im Verhältnis 30:1 gereinigt.

Ausbeute: 0.88 g (5 mmol, 51 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.61 (s, 3 H, H-8), 1.68 (s, 3 H, Me an C-7), 2.14 – 2.18 (m, 7 H, H-4,5, Me an C-3), 3.68 (s, 3 H, -COOMe), 5.03 – 5.11 (m, 1 H, H-6), 5.66 (s, 1 H, H-2) ppm

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.701, 18.826 (q, 2 C, Me an C-3, C-8), 25.678 (q, Me an C-7), 26.043 (t, C-4), 40.946 (t, C-5), 50.805 (q, -COOCH₃), 115.184 (d, C-2), 122.963 (d, C-6), 132.547 (s, C-7), 160.197 (s, C-3), 167.298 (s, -COOMe) ppm

MS (70eV): m/z (%) = 39 (15), 41 (56), 53 (14), 69 (100), 82 (10), 83 (15), 114 (27), 123 (14), 182 (0.81) [M⁺]

Darstellung von (1,1-²H₂)-3,7-Dimethyl-2,6-octadien-1-ol (1,1-²H₂)-**50**

Unter Argon wurden 220 mg (5.2 mmol) LiAlD₄ in 15 mL abs. Diethylether suspendiert und unter Rühren auf 0 °C gekühlt.

Es wurden 0.88 g (5 mmol) 3,7-Dimethyl-2,6-octadiensäuremethylester **54** in 5 mL abs. Diethylether langsam zugetropft. Nach Entfernung der Eiskühlung wurde die Reaktionslösung 2 h bei RT gerührt.

Die Reaktion wurde unter Eiskühlung durch vorsichtige Zugabe von 0.90 mL einer 2 N NaOH-Lösung gequencht und noch 1 h bei RT gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung filtriert und der Rückstand mit Diethylether gewaschen.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit Pentan / Diethylether im Verhältnis 4:1 gereinigt.

Ausbeute: 220 mg (1.4 mmol, 30 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.61 (s, 3 H, H-8), 1.68 – 1.71 (m, 6 H, Me an C-3, Me an C-7), 2.00 – 2.15 (m, 4 H, H-4,5), 5.10 (t, 1 H, H-6, ³J_{H-H} = 6.62 Hz), 5.41 (s, 1 H, H-2) ppm

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.277, 17.702 (q, 2 C, Me an C-3, C-8), 25.691 (q, Me an C-7), 26.388 (t, C-4), 39.551 (t, C-5), 123.192, 123.894 (d, 2 C, C-2,6), 131.768 (s, C-7), 139.963 (s, C-3) ppm (wg. fehlendem C-1 siehe oben)

MS (70eV): m/z (%) = 39 (17), 41 (45), 67 (11), 69 (100), 70 (15), 95 (6), 123 (8), 156 (0.22) [M⁺]

Darstellung von (4,4,4-²H₃)-3-(²H₃)-Methylbut-2-en-1-ol **57**

Unter Argon wurden 5.48 g (16 mmol) Hydroxyethyltriphenylphosphoniumchlorid **56** in 80 mL abs. THF suspendiert und auf –20 °C gekühlt. Es wurden 20 mL (2.05 g, 32 mmol) einer 15%igen Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan zugetropft und die Lösung 15 min bei –20 °C gerührt.

Zu der Reaktionslösung wurden 1.02 g (1.18 mL, 16 mmol) Aceton-d₆ **55** zugegeben. Die Kühlung wurde entfernt und die Lösung 45 min bei RT gerührt. Unter Eiskühlung wurde vorsichtig mit einer Mischung aus Wasser / NH₄Cl –Lösung gequencht.

Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit einer 1:1 Mischung aus Pentan / Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in Pentan aufgenommen und über Nacht auf - 20 °C gekühlt. Das ausgefallene Triphenylphosphinoxid wurde über eine Gasfritte abfiltriert und das Pentan am

Rotationsverdampfer entfernt. Das restliche Lösungsmittel wurde destillativ über eine Kolonne entfernt.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit Pentan / Diethylether im Verhältnis 4:1 gereinigt.

Ausbeute: 675 mg (7.3 mmol, 45 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.13$ (d, 2 H, H-1, $^3J_{\text{H-H}} = 7.12$ Hz), 5.42 (t, 1 H, H-2, $^3J_{\text{H-H}} = 7.12$ Hz) ppm

MS (70eV): m/z (%) = 41 (13), 42 (18), 44 (33), 45 (18), 46 (44), 55 (19), 74 (100), 92 (29) $[\text{M}^+]$

Darstellung von (4,4,4- $^2\text{H}_3$)-3-($^2\text{H}_3$)-Methylbut-2-enal 58

300 mg gepulvertes Molsieb 4Å und 1.3 g (14 mmol) (4,4,4- $^2\text{H}_3$)-3-($^2\text{H}_3$)-Methylbut-2-en-1-ol **57** wurden in 18 mL abs. Dichlormethan suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Dazu wurden in kleinen Portionen 8.2 g (22 mmol) PDC gegeben. Die Eiskühlung wurde entfernt und die Reaktionsmischung 2 h bei RT gerührt.

Die Reaktionsmischung wurde über eine 2 cm hoch mit Kieselgel gefüllte Säule abgesaugt und mit Pentan / Diethylether sorgfältig nachgewaschen.

Das Lösungsmittel wurde über eine Kolonne vorsichtig abdestilliert.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit Pentan / Diethylether im Verhältnis 6:1 gereinigt.

Ausbeute: 1.11 g (12 mmol, 85 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.89$ (d, 1 H, H-2, $^3J_{\text{H-H}} = 8.14$ Hz), 9.96 (d, 1 H, H-2, $^3J_{\text{H-H}} = 8.14$ Hz) ppm

Darstellung von (7,7,7-²H₃)-6-(²H₃)-Methylhepta-1,5-dien-4-ol **60**

1.11 g (12.3 mmol) (4,4,4-²H₃)-3-(²H₃)-Methylbut-2-enal **58** wurden in 15 mL abs. THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dazu wurden langsam 9.2 mL (18.5 mol) einer 2M Lsg. von Allylmagnesiumchlorid **59** in THF getropft. Die Kühlung wurde entfernt und die Lsg. für 4 h bei RT gerührt.

Unter Eiskühlung wurde vorsichtig NH₄Cl-Lsg. zugegeben. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit Pentan / Diethylether im Verhältnis 5:1 gereinigt.

Ausbeute: 605 mg (5 mmol, 40 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.24 – 2.30 (m, 2 H, H-3_{A/B}), 4.36 - 4.43 (m, 1 H, H-4), 5.09 – 5.22 (m, 3 H, H-1_{A/B},2), 5.75 – 5.87 (m, 1 H, H-6) ppm

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 42.221 (t, C-3), 67.772 (d, C-4), 117.863 (t, C-1), 127.286 (d, C-5), 134.581 (s, C-2) ppm (wg. C-6,7, Me an C-6 siehe oben)

MS (70eV): m/z (%) = 39 (34), 40 (11), 41 (29), 42 (16), 43 (11), 44 (23), 45 (20), 46 (12), 61 (10), 63 (11), 72 (11), 91 (100), 114 (0.25) [M⁺-18], 132 (0.15) [M⁺]

Darstellung von (7,7,7-²H₃)-4-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-6-(²H₃)-methylhepta-1,5-dien **61**

600 mg (5 mmol) (7,7,7-²H₃)-6-(²H₃)-Methylhepta-1,5-dien-4-ol **60** und 680 mg (0.01 mol) Imidazol wurden in 15 mL abs. DMF gelöst und auf -10 °C gekühlt. Dazu wurde in mehreren Portionen 1.62 g (6.3 mmol) TBDMSCl gegeben. Die Reaktionslösung wurde 4 h lang bei 0 °C gerührt.

Die Lösung wurde unter Eiskühlung in eine NaHCO₃-Lsg. gegossen und die Phasen wurden getrennt. Anschließend wurde die wässrige Phase viermal mit Pentan / Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit Pentan / Diethylether im Verhältnis 10:1 gereinigt.

Ausbeute: 1.03 g (4.2 mmol, 84 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = -0.08 – 0.05 (m, 6 H, -SiMe₂), 0.88 (s, 9 H, *t*Bu), 2.10 – 2.30 (m, 2 H, H-3_{A/B}), 4.30 – 4.38 (m, 1 H, H-4), 4.94 – 5.15 (m, 3 H, H-1_{A/B}, 2), 5.72 – 5.85 (m, 1 H, H-5) ppm

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -4.358, -3.862 (q, 2 C, -SiMe₂), 18.643 (s, -Si-C-(CH₃)₃), 26.288 (q, 3 C, -C(CH₃)₃), 43.639 (t, C-3), 70.133 (d, C-4), 116.706 (t, C-1), 129.364 (d, C-5), 135.945 (s, C-2) ppm

MS (70eV): m/z (%) = 39 (32), 41 (100), 42 (10), 45 (13), 56 (10), 57 (84), 73 (34), 75 (32), 76 (40), 130 (13), 189 (6), 205 (9)

Darstellung von (7,7,7-²H₃)-4-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-6-(²H₃)-methylhept-5-en-2-on **62**

544 mg (5.5 mmol) CuCl und 11 mg (0.063 mmol) PdCl₂ wurden in 15 mL DMF suspendiert und mit 2 mL H₂O versetzt. Anschließend wurden bei 50 °C 1 h Sauerstoff durch die Lösung geleitet.

Danach wurde 1.0 g (4.2 mmol) (7,7,7-²H₃)-4-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-6-(²H₃)-methylhepta-1,5-dien **61** zugegeben. Es wurde weiter Sauerstoff eingeleitet und die Lösung 30 h lang bei 50 °C gerührt.

Es wurde Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase achtmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit Pentan / Diethylether im Verhältnis 20:1 gereinigt.

Ausbeute: 500 mg (2 mmol, 48 %)

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 0.10 – 0.13 (m, 6 H, -SiMe₂), 0.99 (s, 9 H, *t*Bu), 1.77 (s, 3 H, H-1), 2.12 (dd, 1 H, H-3_A, ³J_{H-H} = 4.58 Hz, ²J_{H-H} = 14.75 Hz), 2.53 (dd, 1 H, H-3_B, ³J_{H-H} = 8.13 Hz, ²J_{H-H} = 14.75 Hz), 4.98 (dt, 1 H, H-4, ³J_{H-H} = 4.58 Hz, ³J_{H-H} = 8.13 Hz, ³J_{H-H} = 8.65 Hz), 5.18 (d, 1 H, H-5, ³J_{H-H} = 8.65 Hz) ppm

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -4.501, -3.843 (q, 2 C, -SiMe₂), 18.582 (s, -Si-C-(CH₃)₃), 26.337 (q, 3 C, -C(CH₃)₃), 31.514 (q, C-1), 52.035 (t, C-3), 67.415 (d, C-4), 128.532 (d, C-5), 205.231 (s, C-2) ppm (wg. C-6,7, Me an C-6 siehe oben)

MS (70eV): m/z (%) = 43 (23), 73 (21), 75 (35), 76 (19), 115 (100), 117 (18), 143 (24), 146 (36), 205 (10)

Darstellung von (2*E*)-(8,8,8-²H₃)-5-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-3-methyl-7-(²H₃)-methylocta-2,6-diensäureethylester **64**

240 mg (12 mmol) NaH wurden in 20 mL abs. Toluol suspendiert. Anschließend wurden 1.98 mL (0.01 mol, 2.24 g) Diethylethoxycarbonylphosphonat **63** langsam zugetropft. Danach wurde bis zum Ende der Wasserstoffentwicklung gerührt.

Es wurden 500 mg (2 mmol) (7,7,7-²H₃)-4-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-6-(²H₃)-methylhept-5-en-2-on **62** zugetropft und die Lösung für 2 h bei 40 °C gerührt.

Nachdem die Reaktion beendet war, wurde Wasser zugegeben. Die Phasen wurden getrennt, und die wässrige Phase viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit Pentan / Diethylether im Verhältnis 30 : 1 gereinigt.

Ausbeute: 320 mg (0.96 mmol, 48 %)

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 0.11 (s, 6 H, -SiMe₂), 0.83 – 1.04 (m, 3 H, COOCH₂CH₃), 1.00 (s, 9 H, t-Bu), 1.78 (s, 3 H, Me an C-3), 2.77 (dd, 1 H, H-4_A, ³J_{H-H} = 8.64 Hz, ²J_{H-H} = 12.2 Hz), 3.10 (dd, 1 H, H-4_B, ³J_{H-H} = 4.58 Hz, ²J_{H-H} = 12.2 Hz), 4.04 (q, 2 H, -COOCH₂CH₃, ³J_{H-H} = 7.12 Hz), 4.10 (dt, 1 H, H-5, ³J_{H-H} = 4.58 Hz, ³J_{H-H} = 8.64 Hz), 5.33 (d, 1 H, H-6, ³J_{H-H} = 8.64 Hz), 5.85 (s, 1 H, H-2) ppm

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = -4.366, -3.857 (q, 2 C, -SiMe₂), 14.178 (q, Ester-CH₃) 18.645 (s, -Si-C-(CH₃)₃), 16.927, (q, Me an C-3), 24.792 (q, 3 C, -C(CH₃)₃), 41.087 (t, C-4), 57.973 (t, Ester-CH₂-), 69.105 (d, C-5), 116.107 (d, C-6), 126.882 (t, C-2), 157.155 (d, C-3), 164.786 (s, C-1) ppm (wg. C-7,8, Me an C-7 siehe oben)

MS (70eV): m/z (%) = 41 (7), 43 (5), 73 (100), 75 (34), 76 (26), 103 (13), 157 (16), 185 (24), 187 (16), 205 (89), 206 (14)

Darstellung von (2E)-(8,8,8-²H₃)-5-(tert-Butyldimethylsiloxy)-3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-ol **65**

38 mg (1 mmol) LiAlH₄ wurden in 15 mL abs. Diethylether suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Dazu wurden langsam 320 mg (0.96 mmol) (2E)-(8,8,8-²H₃)-5-(tert-Butyldimethylsiloxy)-3-methyl-7-(²H₃)-methylocta-2,6-diensäureethylester **64** getropft. Die Kühlung wurde entfernt und die Reaktionsmischung 3 h lang bei RT gerührt.

Es wurde unter Eiskühlung Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit Pentan / Diethylether im Verhältnis 5:1 gereinigt.

Ausbeute: 217 mg (0.76 mmol, 79 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.08 (s, 6 H, -SiMe₂), 1.01 (s, 9 H, t-Bu), 1.59 (s, 3 H, Me an C-3), 2.12 (dd, 1 H, H-4_A, ³J_{H-H} = 5.09 Hz, ²J_{H-H} = 13.23 Hz), 2.35 (dd, 1 H, H-4_B, ³J_{H-H} = 7.63 Hz, ²J_{H-H} = 13.23 Hz), 3.95 – 4.02 (m, 2 H, H-1), 4.46 – 4.53 (m, 1 H, H-5), 5.26 (d, 1 H, H-6, ³J_{H-H} = 8.64 Hz), 5.43 (t, 1 H, H-2, ³J_{H-H} = 7.12 Hz) ppm

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -4.371, -3.711 (q, 2 C, -SiMe₂), 17.378 (q, Me an C-3), 18.649 (s, -C(CH₃)₃), 26.381 (q, 3 C, -C(CH₃)₃), 49.230 (t, C-4), 59.672 (t, C-1), 69.558 (d, C-5), 104.569 (q, C-3), 127.922 (d, C-2), 130.252 (d, C-6) ppm (wg. C-7,8, Me an C-7 siehe oben)

MS (70eV) m/z (%) = 39 (13), 41 (31), 43 (18), 44 (16), 45 (14), 55 (12), 57 (19), 59 (16), 73 (100), 74 (11), 75 (44), 76 (25), 81 (10), 165 (22), 205 (62), 206 (12)

Darstellung von (2E)-(8,8,8-²H₃)-3-Methyl-7-(²H₃)-methyl-2,6-octadien-1,5-diol **52**

220 mg (0.76 mmol) von (2E)-(8,8,8-²H₃)-5-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-ol **65** wurden in 15 mL THF gelöst. Es wurden 300 mg (1.1 mmol) TBAF-Hydrat in 2 mL abs. THF zugegeben. Die Lösung wurde für 20 h bei RT gerührt.

Es wurde Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit Pentan / Diethylether im Verhältnis 4:1, dann polarer werdend bis zu reinem Diethylether, gereinigt.

Ausbeute: 50 mg (0.28 mmol, 37 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.53 (s, 3 H, Me an C-3), 2.05 – 2.22 (m, 2 H, H-4_{A/B}), 3.90 – 4.02 (m, 2 H, H-1), 4.43 (dt, 1 H, H-5, ³J_{H-H} = 4.58 Hz, ³J_{H-H} = 8.14 Hz), 5.23 (d, 1 H, H-6, ³J_{H-H} = 8.14 Hz), 5.44 – 5.50 (m, 1 H, H-2) ppm

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.500 (q, Me an C-3), 48.332 (t, C-4), 59.127 (t, C-1), 66.677 (d, C-5), 127.615 (d, C-2), 128.277 (d, C-6), 135.329 (s, C-3) ppm (wg. C-7,8. Me an C-7 siehe oben)

MS (70eV): m/z (%) = 39 (10), 41 (15), 44 (13), 45 (11), 67 (26), 68 (55), 89 (38), 91 (100), 176 (0.01) [M⁺]

Darstellung von (*E*)-4,8-Dimethyl-1,3,7-nonatrien 73

7.05 g (0.02 mol) Methyltriphenylphosponiumbromid **74** wurden in 100 mL abs. THF gelöst und auf –70 °C gekühlt. Es wurden langsam 12.5 mL einer 1.6 molaren Lsg. von *n*-BuLi in Hexan (entspricht 0.02 mol *n*-BuLi) zugetropft und einige Minuten gerührt. Danach wurden langsam 3 g (0.02 mol) (*E*)-3,7-Dimethyl-2,6-octadienal **53** (Synthese Seite 159) zugetropft und 2 h bei –70 °C gerührt.

Es wurde vorsichtig mit Wasser gequenchet, die Phasen wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde viermal mit einer Mischung aus PE/EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit PE/EE 100:1 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 720 mg (4.8 mmol, 24 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.60 (s, 3 H, H-9), 1.68 (s, 3 H, Me an C-8), 1.75 (s, 3 H, Me an C-4), 2.04 – 2.18 (m, 4 H, H-5, H-6), 4.96 (d, 1 H, H-1_A, ²J_{HH} = 2.04 Hz, ³J_{HH} = 10.18 Hz), 5.05 – 5.15 (m, 2 H, H-1_B, H-7), 5.85 (d, 1 H, H-3, ³J_{HH} = 10.94 Hz), 6.58 (dt, 1 H, H-2, ³J_{HH} = 10.68 Hz, ³J_{HH} = 16.78 Hz) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 17.077 (q, Me an C-4), 18.090 (q, C-9), 26.105 (q, Me an C-8), 26.930 (t, C-5), 40275 (t, C-6), 114.952 (t, C-1), 124.360 (d, C-7), 125.816 (d, C-3), 132.142 (s, C-8), 133.841 (d, C-2), 139.976 (s, C-4) ppm

MS (70eV): m/z (%) = 39 (22), 40 (5), 41 (66), 53 (16), 65 (6), 67 (11), 69 (100), 70 (6), 77 (7), 79 (19), 82 (9), 107 (8), 135 (6), 150 (6, M⁺)

Darstellung von (2S)-Pent-4-in-2-ol (2S)-77

Unter Argon wurden zu 60 mL abs. Dimethylsulfoxid 11.49 g (124.8 mmol) Lithiumacetylid-Ethylendiamin-Komplex **76** und 5.0 mL (41.7 mmol) (2S)-Propylenoxid (2S)-**75** gegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei RT gerührt. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und mit 200 mL Wasser versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es folgte eine Reinigung des Rohproduktes mit Hilfe der Säulenchromatographie (Laufmittel: Pentan/Diethylether, Gradient ab 4:1) über Kieselgel.

Ausbeute: 5.14 g (88.5 mmol, 146 %).

Da das erhaltene Produkt leicht flüchtig war, konnte das Lösungsmittel nicht vollständig entfernt werden.

Drehwert: $[\alpha]_D = +15.2$ (c = 1.55, CHCl₃), Lit.¹⁶⁴: $[\alpha]_D = +17.5$ (c = 1.36, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (d, 3 H, H-1, ³J_{H-H} = 6.1 Hz), 2.00 (t, 1 H, H-5, ⁴J_{H-H} = 2.8 Hz), 2.26 - 2.41 (m, 2 H, H-3,2), 3.91 - 3.99 (m, 1 H, H-2) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 22.281 (q, C-1), 28.954 (t, C-3), 66.203 (d, C-2), 70.764 (d, C-5), 80.967 (s, C-4) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 37 (8), 38 (13), 39 (43), 40 (23), 41 (23), 42 (5), 43 (36), 45 (100), 46 (4), 50 (4), 51 (4), 56 (5), 62 (2), 63 (2), 65 (5), 69 (14), 84 (1) [M⁺].

Darstellung von (1'S)-2-[(1-Methylbut-3-in)-oxy]-tetrahydropyran (1'S)-78

Unter Argon wurden zu 80 mL abs. Dichlormethan 5.14 g (88.5 mmol) (2S)-Pent-4-in-2-ol (2S)-77 und 0.23 g (1.22 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure gegeben. Die Reaktionslösung wurde auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und es wurden langsam 6.64 mL (73.32 mmol) 3,4-Dihydro-2*H*-pyran zugetropft. Die Lösung wurde 2 h bei dieser Temperatur gerührt und anschließend über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Es folgte die Zugabe einer 1:1 Mischung aus Diethylether und NaHCO_3 -Lsg.. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit Pentan/Diethylether im Verhältnis 15:1 gereinigt.

Ausbeute: 6.89 g (40.9 mmol, 98 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.25$ (d, 3 H, H-1', $^3J_{\text{H-H}} = 6.0$ Hz), 1.49 -1.62 + 1.67 -1.76 + 1.80 -1.90 (3 m, 6 H, H-3,4, 5), 1.96 - 2.01 (m, 1 H, H-4'), 2.28 - 2.45 (m, 2 H, H-2'), 3.45 - 3.55 (m, 2 H, H-6), 3.85 - 4.00 (m, 1 H, H-1'), 4.71 - 4.77 (m, 1 H, H-2) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.464$ (t, C-4), 21.103 (q, C-1'), 25.439 (t, C-5), 25.822 (t, C-2'), 31.343 (t, C-3), 62.891 (t, C-6), 70.782 (d, C-4'), 70.991 (d, C-1'), 80.947 (s, C-3'), 96.835 (d, C-2) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 31 (4), 32 (2), 39 (27), 40 (5), 41 (45), 42 (4), 43 (20), 44 (3), 45 (6), 51 (2), 53 (3), 55 (20), 56 (28), 57 (20), 65 (15), 66 (11), 67 (46), 68 (5), 69 (2), 79 (3), 81 (3), 83 (5), 85 (100), 86 (8), 95 (5), 97 (3), 100 (2), 101 (13), 110 (2), 129 (4), 168 (1) [M^+].

Darstellung von (4S)-2-[4-(Tetrahydropyran-2-oxy)-pent-1-in]-tetrahydrofuran-2-ol (4S)-80

Unter Argon wurden zu 50 mL abs. THF 5.0 g (29.7 mmol) (1S)-2-[(1-Methylbut-3-in)-oxy]-tetrahydropyran (1S)-78 gegeben. Die Lösung wurde auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden 19 mL (1.6 M Lösung in Hexan, 30.0 mmol) Methyllithium zugetropft. Die Reaktionslösung wurde eine Stunde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wurden 2.3 mL

(29.7 mmol) γ -Butyrolacton **79** in 15 mL THF in einer Portion zugegeben, die Lösung langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 1 Stunde bei RT gerührt. Es folgte die Zugabe von NH_4Cl -Lsg.. Die entstandenen Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit Pentan / Diethylether im Verhältnis 2:1 gereinigt.

Ausbeute: 3.95 g (15.53 mmol, 52 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.33 (d, 3 H, H-5', $^3J_{\text{H-H}} = 6.0$ Hz), 1.50 - 1.62 + 1.68 - 1.77 + 1.78 - 1.87 (3 m, 6 H, 7'9'), 1.88 - 1.96 (m, 2 H, H-4), 2.48 - 2.63 (m, 2 H, H-3'), 2.65 - 2.75 (m, 2 H, H-3), 3.47 - 3.55 (m, 2 H, H-10'), 3.66 (t, 2 H, H-5, $^3J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz), 3.85 - 4.05 (m, 1 H, H-4'), 4.7 - 4.75 (m, 1 H, H-6') ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 19.954 (t, C-8'), 21.751 (q, C-5'), 25.780 (t, C-9'), 27.234 (t, C-3'), 28.096 (t, C-4), 31.228 (t, C-7'), 42.544 (t, C-3), 62.060 (t, C-5), 63.021 (t, C-10'), 70.863 (d, C-4'), 79.165 (s, C-2'), 82.313 (s, C-1'), 97.522 (d, C-6'), 101.918 (s, C-2) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 39 (14), 40 (3), 41 (40), 42 (3), 43 (29), 44 (3), 45 (3), 51 (2), 53 (5), 55 (18), 56 (7), 57 (23), 65 (10), 66 (12), 67 (29), 68 (3), 69 (7), 77 (4), 79 (13), 81 (3), 83 (5), 84 (3), 85 (100), 86 (10), 87 (16), 91 (3), 93 (16), 94 (3), 95 (8), 101 (5), 107 (3), 108 (6), 109 (5), 110 (6), 111 (5), 123 (3), 126 (21), 129 (4), 135 (10), 136 (3), 137 (3), 151 (3), 254 (1) $[\text{M}^+]$

Darstellung von (4S)-2-[4-(Tetrahydropyran-2-yl-oxy)-pentyl]-tetrahydrofuran-2-ol (4S)-81****

Es wurden 1.00 g (3.93 mmol) (4S)-2-[4-(Tetrahydropyran-2-yl-oxy)-pent-1-in]-tetrahydrofuran-2-ol (4S)-**80** in 20 mL Pentan gelöst und mit 22.4 mg Palladium-Aktivkohle versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei 20 bar Wasserstoff-Druck im Autoklaven gerührt. Nach Filtration durch Watte wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Produkt wurde ohne weitere Aufarbeitung und NMR-

Charakterisierung zur Darstellung von (7*S*)-7-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan (5*R*,7*S*)-**71** eingesetzt.

Ausbeute: 1.01 g (3.91 mmol, 99 %).

MS (70 eV): m/z (%) = 39 (18), 40 (5), 41 (67), 42 (15), 43 (49), 44 (5), 45 (5), 53 (11), 54 (4), 55 (85), 56 (13), 57 (28), 65 (3), 67 (31), 68 (6), 69 (28), 70 (3), 71 (8), 77 (3), 79 (5), 81 (10), 82 (3), 83 (6), 84 (27), 85 (100), 86 (6), 93 (4), 94 (2), 95 (18), 96 (20), 97 (86), 98 (12), 109 (4), 110 (5), 111 (24), 112 (3), 123 (21), 128 (2), 137 (2), 138 (22), 139 (17), 140 (12), 155 (22), 156 (4), 167 (4), 258 (1) [M^+].

Darstellung von (5*R*,7*S*)-7-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan (5*R*,7*S*)-**71**

In 10 mL Dichlormethan wurden 311.1 mg (1.99 mmol) (4*S*)-2-[4-(Tetrahydropyranyl-2-oxy)-pentyl]-tetrahydrofuran-2-ol (4*S*)-**81** gelöst und mit 2 Spatelspitzen *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Die Reaktionslösung wurde 1 h bei RT gerührt und anschließend mit NaHCO_3 -Lsg. versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit Petrolether / Ethylacetat im Verhältnis 40:1 gereinigt.

Ausbeute: 0.10 g (0.6 mmol, 53 %).

Drehwert: $[\alpha]_D = -75.2$ ($c = 1.60$, CH_2Cl_2), Lit¹⁶⁵: $[\alpha]_D = -78.3$ ($c = 0.08$, Pentan).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.11$ (d, 3 H, Me an C-7, $^3J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz), 1.14 - 1.23 (m, 1 H, H-4_A), 1.53 - 1.60 (m, 1 H, H-4_B), 1.61 - 1.73 (m, 4 H, H-8, 9_A,10_A), 1.78 - 1.86 (m, 2 H, H-3_A, 9_B), 1.78 - 1.95 (m, 1 H, H-10_B), 2.00 - 2.08 (m, 1 H, H-3_B), 3.85 - 3.92 (m, 3 H, H-2, 7) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.452$ (t, C-9), 22.044 (q, C-Me an C-7), 23.781 (t, C-3), 32.652 (t, C-8), 32.858 (t, C-4), 37.990 (t, C-10), 66.454 (t, C-2), 66.782 (d, C-7), 106.012 (s, C-5) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 31 (2), 32 (3), 39 (15), 40 (4), 41 (28), 42 (28), 43 (30), 45 (7), 53 (4), 55 (30), 56 (17), 57 (8), 67 (3), 68 (3), 69 (12), 70 (5), 71 (4), 72 (5), 73 (5), 84 (100), 85 (10), 86 (15), 87 (99), 88 (4), 97 (29), 98 (2), 111 (3), 112 (18), 114 (4), 115 (8), 156 (3) [M⁺].

Darstellung von (2S) 6-Methylhept-5-en-2-ol (2S)-86

3.27 g (0.13 mol) frisch gemörserte Magnesium-Späne wurden in 18 mL abs. THF vorgelegt. Dazu wurden langsam 9.42 g (91.0 mmol) 1-Chlor-3-methyl-2-buten **85** zunächst pur, dann mit 75 mL abs THF verdünnt, zugetropft. Es wurde 1 h bei 40 °C gerührt.

6 mL (4.9 g, 87.0 mmol) (S)-Propylenoxid (2S)-**75** und 1.65 g (8.7 mmol) CuI wurden in 60 mL abs. THF vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. Dazu wurde langsam die Grignard-Lösung in 45 mL abs. THF getropft. Die Kühlung wurde entfernt und die Lösung 1 h bei RT gerührt.

Die Reaktionslösung wurde unter starkem Rühren auf NH₄Cl-Lösung gegossen und 10 min bis zu einer intensiven Blaufärbung gerührt.

Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase viermal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten org. Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether / Ethylacetat im Verhältnis 6:1 gereinigt.

Ausbeute: 4.63 g (36.0 mmol, 41 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.19 (d, 3 H, H-1, ³J_{HH} = 24.11 Hz), 1.43 - 1.52 (m, 2 H, H-3), 1.63 (s, 3 H, H-7), 1.68 (s, 3 Me an C-6), 2.02 - 2.14 (m, 2 H, H-4), 3.72 - 3.86 (m, 1 H, H-2), 5.10 - 5.18 (m, 1 H, H-5) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 17.661 (q, C-7), 23.801 (q, C-1), 24.885 (t, C-4), 26.098 (q, Me an C-6), 39.577 (t, C-3), 68.304 (d, C-2), 124.451 (d, C-5), 132.462 (s, C-6) ppm

MS (70eV): m/z (%) = 39 (79), 41 (98), 42 (19), 43 (69), 44 (44), 45 (100), 50 (5), 51 (9), 53 (27), 54 (7), 55 (20), 56 (5), 57 (8), 58 (6), 63 (2), 65 (6), 67 (36), 68 (14), 69 (24), 70 (4), 71 (7), 79 (5), 81 (5), 85 (2), 93 (4), 95 (38), 110 (4) 129 (0.11, M⁺-1)

Darstellung von (2S)-2-Acetoxy-6-methylhept-5-en (2S)-87

4.63 g (36.0 mmol) (2S)-6-Methyl-5-hepten-2-ol (2S)-86 wurden in 100 mL abs. Pyridin gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurden 5.51 g (5.1 mL, 54.0 mmol) Essigsäureanhydrid und 1 Spatelspitze DMAP dazugegeben. Die Eiskühlung wurde entfernt und die Reaktionslösung 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurden NaHCO₃-Lsg. und PE zugegeben und 10 min. gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige mit einer 1:1 Mischung aus PE/EE extrahiert, die vereinigten org. Phasen wurden mit CuSO₄-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene Rohprodukt an Kieselgel säulenchromatographisch mit Laufmittel PE/EE 15:1 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 5.62 g (33.0 mmol, 92 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.21 (d, 3 H, H-1, ³J_{HH} = 6.36 Hz), 1.47 - 1.66 (m, 2 H, H-3), 1.58 (s, 3 H, Me an C-6), 1.68 (m, 3 H, H-7), 1.98 - 2.06 (m, 2 H, H-4), 2.02 (s, 3 H, Ac), 4.78 - 4.95 (m, 1 H, H-2), 5.07 - 5.14 (m, 1 H, H-5) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 17.986 (q, Me an C-6), 20.379 (q, C-1), 21.441 (q, Me an Acetat), 24.410 (t, C-4), 26.082 (q, C-7), 36.357 (t, C-3), 71.092 (d, C-2), 123.885 (d, C-5), 132.511 (s, C-6) ppm

MS (70eV): m/z (%) = 39 (14), 41 (34), 43 (61), 53 (8), 55 (13), 61 (1.5), 67 (28), 68 (15), 69 (20), 79 (4), 81 (7), 93 (5), 45 (100), 96 (6), 110 (35), 169 (0.01, M⁺-1)

Darstellung von (3*R*,6*S*)-6-Acetoxy-2-methylheptan-2,3-diol (3*R*,6*S*)-88

46.48 g AD-Mix β wurden in 250 mL einer 1:1 Mischung von *tert*-Butanol / Wasser suspendiert und bei RT ca. 15 min. gerührt. Hiernach wurde auf 0 °C gekühlt und nacheinander 3.15 g (33.0 mmol) Methansulfonamid und 5.62 g (33.0 mmol) (2*S*)-2-Acetoxy-6-methylhept-5-en (2*S*)-87 zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 20 h bei 0 °C gerührt. Es wurde mit Natriumpyrosulfit gequenchet und ca. 30 min. gerührt. Nach Erwärmung auf RT wurde viermal mit EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene Rohprodukt an Kieselgel säulenchromatographisch mit dem Laufmittel PE/EE im Verhältnis 1:1 gereinigt.

Ausbeute: 5.02 g (24.0 mmol, 74 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.15 (s, 3 H, H-1), 1.21 (s, 3 H, Me an C-2), 1.23 (d, 3 H, H-7, ³*J*_{HH} = 6.35 Hz), 1.28 - 1.42 (m, 1 H, H-4_A), 1.42 - 1.54 (m, 1 H, H-4_B), 1.54 - 1.65 (m, 1 H, H-5_A), 1.80 - 1.92 (m, 1 H, H-5_B), 2.03 (s, 3 H, Me an Acetat), 3.38 (dd, 1 H, H-3, ²*J*_{HH} = 2.04 Hz, ³*J*_{HH} = 10.43 Hz), 4.88 - 5.05 (m, 1 H, H-6) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 20.119 (q, C-7), 21.366 (q, Me an Acetat), 23.253 (q, C-1), 26.533 (q, Me an C-2), 27.145 (t, C-5), 33.015 (t, C-4), 70.619 (d, C-6), 73.121 (s, C-2), 78.047 (d, C-3), 170.974 (s, C=O) ppm

MS (70eV): *m/z* (%) = 39 (6), 41 (19), 43 (85), 44 (15), 45 (6), 55 (9), 56 (6), 57 (12), 59 (100), 61 (26), 67 (6), 69 (4), 71 (12), 72 (69), 83 (4), 85 (25), 86 (10), 87 (2), 101 (2), 102 (7), 104 (28), 111 (4), 119 (3), 129 (6), 220 (0.00, M⁺-1)

Darstellung von (3*R*,6*S*)-6-Acetoxy-3-(*N*-1-naphtyl)carbamoyloxy-2-methylheptan-2-ol (3*R*,6*S*)-89

5.02 g (24.0 mol) (3*R*,6*S*)-6-Acetoxy-2-methylheptan-2,3-diol (3*R*,6*S*)-88 wurden in 100 mL abs. Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurden 50 g (51.1 mL, 0.632 mol) Pyridin und 14.5 g (87.0 mmol) *N*-1-Naphtylisocyanat zugegeben und 2.5 h bei RT gerührt. Anschließend wurde Wasser zugegeben, weitere 30 min. gerührt und durch Celite filtriert. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit NaHSO₄-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene Rohprodukt über Kieselgel säulenchromatographisch mit einem Laufmittelgradienten von PE/Dichlormethan 6:1 bis PE/EE 1:1 gereinigt.

Ausbeute: 5.02 g (0.013 mol, 53 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.22 - 1.28 (m, 9 H, H-1, Me an C-2, H-7), 1.52 - 1.85 (m, 4 H, H-4, H-5), 2.03 (s, 3 H, Me an Acetat), 4.77 - 4.88 (t, 1 H, H-3, ³J_{HH} = 5.85 Hz), 4.92 - 5.04 (m, 1 H, H-6), 7.44 - 7.95 (m, 7 H, H-Ar) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 20.516 (q, C-7), 21.769 (q, Me an Acetat), 25.622 (q, C-1), 25.892 (t, C-5), 27.034 (q, Me an C-2), 32.911 (t, C-4), 70.906 (d, C-6), 72.982 (d, C-3), 81.111 (s, C-2), 126.171 (2 x C, Aromat), 126.475 (2 x C, Aromat), 126.714 (2 x C, Aromat), 129.166 (2 x C, Aromat), 132.839 (1 x C, Aromat), 134.522 (1 x C, Aromat) 171.229 (s, C=O an Acetat), 171.577 (C=O Schutzgruppe) ppm

MS (70eV): m/z (%) = 41 (7), 43 (79), 44 (3), 45 (2.5), 55 (10), 57 (7), 59 (22), 61 (4.5), 67 (4), 69 (5), 71 (19), 72 (2), 83 (3.5), 85 (15), 104 (4), 109 (9), 111 (5), 114 (3.5), 115 (33), 116 (6), 126 (3.5), 127 (26.5), 128 (4.5), 129 (5), 140 (6), 141 (5), 142 (15), 143 (100), 144 (13), 156 (5), 169 (89), 170 (27), 171 (3), 187 (90), 188 (16), 194 (3.5), 200 (3), 213 (7), 271 (6), 298 (2), 373 (46.5), 374 (11), 376 (0.01, M⁺-1)

Darstellung von (3*R*,6*S*)-6-Acetoxy-3-(*N*-1-naphtyl)carbamoyloxy-2-methylhept-1-en (3*R*,6*S*)-90

12.2 mL (13.0 mmol) frisch destilliertes POCl₃ wurden langsam mit einer Spritze zu 5.0 g (0.013 mol) (3*R*,6*S*)-6-Acetoxy-3-(*N*-1-naphtyl)carbamoyloxy-2-methylheptan-2-ol (3*R*,6*S*)-**89** in 40 mL abs. Pyridin bei 0 °C zugetropft. Anschließend wurde 1.5 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eis gegossen, die Phasen getrennt und die wässrige Phase viermal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden nacheinander mit NaHSO₄-, NaHCO₃- und NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet.

Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgradienten von PE / Dichlormethan 6:1 bis PE / EE 1:1 gereinigt.

Ausbeute: 3.62 g (10.0 mmol, 78 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.18 - 1.28 (d, 3 H, H-7, ³J_{HH} = 6.12 Hz) 1.46 - 1.86 (m, 4 H, H-4, 5), 1.77 (s, 3 H, Me an C-2), 2.05 (s, 3 H, Me an Acetat), 4.95 - 5.12 (m, 3 H, H-1,6), 5.22 (t, 1 H, H-3, ³J_{HH} = 6.11 Hz), 7.42 - 7.97 (m, 7 H, H-Ar) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 18.756 (q, Me an C-2), 20.531 (q, C-7), 21.789 (q, Me an Acetat), 28.773 (t, C-5), 31.937 (t, C-4), 70.859 (d, C-6), 78.341 (d, C-3), 113.290 (t, C-1), 126.223 (2 x C, Aromat), 126.381 (2 x C, Aromat), 126.610 (2 x C, Aromat), 129.164 (2 x C, Aromat), 132.989 (1 x C, Aromat), 134.493 (1 x C, Aromat), 143.254 (s, C-2), 171.279 (s, C=O Acetat), 171.547 (s, C=O Schutzgruppe) ppm

MS (70eV): m/z (%) = 39 (3), 41 (11.5), 42 (2.5), 43 (58), 44 (2), 53 (3), 55 (13), 56 (2), 61 (2), 67 (32), 68 (4), 69 (6), 70 (8), 71 (5.5), 77 (3), 79 (4), 81 (13), 83 (3), 85 (2.5), 87 (2), 91 (2), 93 (4), 107 (2.5), 109 (100), 110 (11), 111 (6), 113 (3), 114 (4), 115 (31), 116 (5), 125 (2), 126 (24), 127 (10), 140 (6.5), 141 (5), 142 (11), 143 (79), 144 (10), 169 (26), 170 (10), 186 (6), 187 (42.5), 188 (8), 196 (12.5), 197 (2), 355 (29), 393 (0.04, M⁺-1)

Darstellung von (2*S*,5*R*)-5-(*N*-1-Naphtyl)carbamoyloxy-6-methylhept-6-en-2-ol (2*S*,5*R*)-**91**

3.62 g (10.0 mmol) (3*R*,6*S*)-6-Acetoxy-3-(*N*-1-naphtyl)carbamoyloxy-2-methylhept-1-en (3*R*,6*S*)-**90** wurden in 37.5 mL abs. Methanol gelöst. Anschließend wurden 2.57 g (50.0 mmol) 10%iges NaOMe in 100 mL Methanol zugegeben und bei RT 1 h gerührt. Daraufhin wurden zwei Spatelspitzen NaOMe zugegeben, da nach DC-Überprüfung noch Edukt vorhanden war. Anschließend wurde weitere 30 min bei RT gerührt. Nach Ende der Reaktion wurde Wasser zugegeben. Die wässrige Phase wurde dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel säulenchromatographisch mit dem Laufmittel PE/EE im Verhältnis 3:1 gereinigt.

Ausbeute: 3.05 g (10.0 mmol, 97 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.20 (d, 3 H, H-1, ³J_{HH} = 6.10 Hz), 1.36 - 1.72 (m, 4 H, H-3, 4), 1.78 (s, 3 H, Me an C-6), 3.79 - 3.91 (m, 1 H, H-2), 4.93 (s, 1 H, H-7_A), 5.04 (s, 1 H, H-7_B), 5.25 (t, 1 H, H-5, ³J_{HH} = 6.61 Hz), 7.42 - 7.94 (m, 7 H, H-Ar) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 18.663 (q, Me an C-6), 24.076 (q, C-1), 29.388 (t, C-3), 35.150 (t, C-4), 68.133 (d, C-2), 113.338 (t, C-7), 126.214 (2 x C, Aromat), 126.394 (2 x C, Aromat), 126.627 (2 x C, Aromat), 129.170 (2 x C, Aromat), 132.914 (1 x C, Aromat), 134.496 (1 x C, Aromat), 143.608 (s, C6), 171.572 (s, C=O Schutzgruppe) ppm

MS (70eV): m/z (%) = 39 (3), 41 (11), 43 (23), 44 (3.5), 45 (14.5), 53 (2), 55 (15), 56 (3), 57 (7), 67 (23), 68 (2.5), 69 (9), 70 (3), 71 (11), 79 (2), 81 (9), 82 (3), 83 (9), 85 (4), 93 (2), 95 (3), 97 (4), 109 (54), 110 (5.5), 111 (8), 113 (2), 114 (3), 115 (22), 116 (5), 119 (2), 125 (2.5), 126 (5), 127 (12), 128 (3), 140 (5), 141 (4), 142 (7), 143 (100), 144 (14), 169 (19), 170 (6), 187 (50), 188 (9), 196 (6), 200 (3), 313 (22), 314 (5), 355 (2), 474 (0.00, M⁺-1)

Darstellung von (3*R*,6*S*)-Tetrahydro-3-(*N*-1-naphtyl)carbamoyloxy-2-phenylselenylmethyl-2,6-dimethyl-2*H*-pyran (3*R*,6*S*)-92

Eine katalytische Menge Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (PPTS) und 3.53 g (12.0 mmol) *N*-Phenylselenophthalimid **93** wurden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu einer Lösung von 3.05 g (10.0 mmol) (2*S*,5*R*)-5-(*N*-1-Naphtyl)carbamoyloxy-6-methylhept-6-en-2-ol (2*S*,5*R*)-**91** in 180 mL abs. Dichlormethan gegeben. Es wurden erst 2 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ dann 24 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ und schließlich 5 h bei $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Es wurde filtriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene Rohprodukt an Kieselgel säulenchromatographisch mit dem Laufmittel PE / Dichlormethan im Verhältnis 1:1 gereinigt.

Ausbeute: 1.50 g (3.2 mmol, 82 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.20$ (d, 3 H, Me an C-6, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz), 1.42 (s, 3 H, Me an C-2), 1.38 - 1.55 (m, 2 H, H-5), 1.92 - 2.12 (m, 2 H, H-4), 3.15 (d, 1 H, $\text{SeCH}_{2\text{A}}$, $^3J_{\text{HH}} = 11.5$ Hz), 3.29 (d, 1 H, $\text{SeCH}_{2\text{B}}$, $^3J_{\text{HH}} = 12.0$ Hz) 3.85 - 3.92 (m, 1 H, H-6), 4.90 - 4.95 (t, 1 H, H-3, $^3J_{\text{HH}} = 2.80$ Hz), 6.94 - 7.13 (m, 5 H, Ar an Selen), 7.42 - 7.95 (m, 7 H, H-Ar) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.779$ (q, Me an C-5), 22.581 (q, Me an C-1), 25.165 (t, C-3), 27.876 (t, C-2), 38.245 (d, CH_2 an Se), 67.389 (d, C-1), 71.709 (d, C-4), 126.211 (2 x C, Aromat), 126.359 (2 x C, Aromat), 126.684 (2 x C, Aromat), 129.143 (2 x C, Aromat) 131,138 (1 x C, Aromat), 134.458 (1 x C, Aromat) ppm

MS (70eV): m/z (%) = 40 (3), 41 (10), 43 (48), 44 (6.5), 45 (6), 51 (3), 55 (15), 57 (9), 58 (3), 57 (6), 69 (6), 71 (5), 77 (6), 78 (5), 81 (6), 83 (10), 84 (3), 85 (15), 91 (12), 93 (3), 107 (4), 111 (84), 112 (7), 113 (4), 114 (9), 115 (15), 125 (24.5), 127 (7), 128 (7), 129 (55), 130 (4), 136 (3), 140 (17), 141 (19), 142 (11), 143 (26), 144 (3), 153 (3), 154 (5.5), 156 (11), 157 (4), 166 (3), 167 (3), 169 (100), 170 (24), 170 (18), 171 (4), 188 (12), 200 (6), 211 (5), 212 (4), 213 (8), 214 (6), 254 (4), 279 (3), 280 (3), 282 (6), 297 (60), 298 (12), 299 (11), 464 (3), 465 (5), 466 (15), 468 (30), 469 (8), 470 (6), 471 (0.79, M^+-1)

Darstellung von (3*R*,6*S*)-Tetrahydro-3-(*N*-1-naphtyl)carbamoyloxy-2,2,6-trimethyl-2*H*-pyran (3*R*,6*S*)-94

1.50 g (3.2 mmol) (3*R*,6*S*)-Tetrahydro-3-(*N*-1-naphtyl)carbamoyloxy-2-phenylselenylmethyl-2,6-dimethyl-2*H*-pyran (3*R*,6*S*)-92 wurde in 25 mL abs. Toluol gelöst und zum Sieden erhitzt. Es wurden 3.37 g (9.6 mmol) Ph₃SnH zugegeben und die Reaktionslösung weitere 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde das Toluol im Vakuum entfernt, der Rückstand in Acetonitril aufgenommen und filtriert. Es wurde dann viermal mit PE gewaschen um Reste von Zinnverbindungen zu beseitigen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel säulenchromatographisch mit PE/EE im Verhältnis 15:1 gereinigt.

Ausbeute: 0.89 g (2.8 mmol, 88 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.20 (d, 3 H, Me an C-6, ³J_{HH} = 5.85 Hz), 1.30 (s, 3 H, Me an C-2), 1.34 (s, 3 H, Me an C-2), 1.40 - 1.58 (m, 1 H, H-5), 1.93 - 2.03 (m, 2 H, H-4), 3.77 - 3.89 (m, 1 H, H-6), 4.73 - 4.76 (t, 1 H, H-3, ³J_{HH} = 2.80 Hz), 7.42 - 7.96 (m, 7 H, H-Ar) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 22.810 (q, Me an C-6), 22.968 (q, Me an C-2), 25.362 (t, C-4), 26.974 (q, Me an C-2), 27.998 (d, C-5), 60.804 (s, C-2), 66.719 (s, C-6), 73.187 (t, C-3), 126.233 (2 x C, Aromat), 126.394 (2 x C, Aromat), 126.621 (2 x C, Aromat), 129.172 (2 x C, Aromat), 133.015 (1 x C, Aromat), 134.504 (1 x C, Aromat) ppm

MS (70eV): m/z (%) = 39 (2), 40 (6.5), 41 (7), 43 (68), 44 (10), 45 (2.5), 55 (10), 57 (7), 58 (2), 59 (36), 63 (2), 67 (2.5), 69 (3.5), 71 (22), 83 (4), 84 (2), 85 (4.5), 87 (2), 102 (9), 109 (2), 111 (3), 113 (3), 114 (7.5), 115 (16.5), 116 (3), 127 (43), 128 (4), 140 (13), 141 (15), 142 (7), 143 (43), 144 (5), 169 (100), 170 (19.5), 184 (4), 187 (22), 188 (3), 313 (55), 314 (11), 315 (0.71, M⁺-1)

Darstellung von (3*R*,6*S*)-Tetrahydro-2,2,6-trimethyl-2*H*-pyran-3-ol (3*R*,6*S*)-72

400 mg (1.3 mmol) (3*R*,6*S*)-Tetrahydro-3-(*N*-1-naphtyl)carbamoyloxy-2,2,6-trimethyl-2*H*-pyran (3*R*,6*S*)-**94** wurden in 3 mL abs. Methanol gelöst. Es wurden 10 % MeONa in MeOH (330 mg, 6.1 mmol) zugegeben und die Mischung für 48 h zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von Wasser wurde viermal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NH₄Cl-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit PE/EE im Verhältnis 6:1 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 93 mg (0.65 mmol, 49 %, 97 % ee)

Drehwert: $[\alpha]_D = +32.6$ (c = 1.34, Aceton), Lit¹⁶⁶ $[\alpha]_D = +31.7$ (c = 0.50, Aceton)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.97$ (s, 3 H, Me an C-2), 0.99 – 1.04 (m, 1 H, H-5_A), 1.07 (d, 3 H, Me an C-6, ³J_{H-H} = 5.85 Hz), 1.24 (s, 3 H, Me an C-2), 1.28 – 1.40 (m, 1 H, H-5_B), 1.56 – 1.62 (m, 2 H, H-4), 3.08 – 3.14 (m, 1 H, H-3), 3.40 – 3.51 (m, 1 H, H-6) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.577$ (q, Me an C-2), 22.941 (q, Me an C-6), 27.319 (q, Me an C-2), 27.405 (t, C-5), 27.476 (t, C-4), 66.290 (d, C-6), 69.838 (d, C-3), 74.772 (s, C-2) ppm

MS (70eV): m/z (%) = 39 (5), 41 (10), 42 (3), 43 (20), 44 (24), 45 (5), 55 (4), 57 (9), 59 (100), 60 (3), 87 (3), 102 (14), 144 (1) [M⁺]

Darstellung von 2-Brom-3-ethoxy-2-cyclohexenon **99**

2.50 g (17.5 mmol) 3-Ethoxy-2-cyclohexenon **97** wurden unter Argon in 30 mL abs. Tetrachlorkohlenstoff gelöst und unter Lichtausschluß auf 0 °C gekühlt. Es wurden langsam 3.41 g (19.5 mmol) *N*-Bromsuccinimid portionsweise zugegeben und für 1 h bei 0 °C und für 1.5 h bei RT gerührt.

Der Reaktionsansatz wurde über Kieselgel säulenfiltriert, zum Nachspülen wurde ein Lösungsmittelgradient von 100 % Petrolether 50/70 bis Petrolether 50/70 / Ethylacetat 1:1 verwendet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 2.10 g (9.6 mmol, 56 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.44 (t, 3 H, Me-Ethoxy, ³J_{H-H} = 6.87 Hz), 2.02 – 2.09 (m, 2 H, H-5), 2.51 – 2.57 (m, 2 H, H-4), 2.66 – 2.71 (m, 2 H, H-6), 4.22 (q, 2 H, CH₂-Ethoxy, ³J_{H-H} = 7.12 Hz) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 15.155 (q, Me-Ethoxy), 20.598 (t, C-5), 27.275 (t, C-6), 36.773 (t, C-4), 65.283 (t, CH₂-Ethoxy), 103.028 (s, C-2), 172.881 (s, C-3), 191.317 (s, C-1) ppm

MS (70eV): m/z (%) = 37 (4), 38 (14), 39 (64), 40 (10), 41 (25), 42 (23), 43 (14), 50 (5), 51 (9), 53 (27), 54 (32), 55 (35), 65 (11), 66 (11), 67 (11), 69 (7), 71 (7), 83 (6), 105 (5), 107 (5), 111 (19), 119 (7), 147 (7), 149 (10), 151 (3), 162 (100), 164 (98), 190 (48), 192 (49), 218 (36), 220 (35)

Darstellung von 2-Brom-3-methyl-2-cyclohexenon 100

900 mg (4.1 mmol) 2-Brom-3-ethoxy-2-cyclohexenon **99** wurden unter Argon in 20 mL abs. THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurden langsam 3.2 mL (5.1 mmol) einer 1.6 M Lsg. von Methyllithium in Diethylether zugegeben und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Danach wurde auf RT erwärmt und weitere 1.5 h gerührt. Nach Zugabe von 1N HCl wurde viermal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether 60/70 / Ethylacetat im Verhältnis 8:1 gereinigt.

Ausbeute: 323 mg (1.7 mmol, 37 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.96 – 2.04 (m, 2 H, H-5), 2.17 (s, 3 H, Me an C-3), 2.52 (t, 2 H, H-4, ³J_{H-H} = 5.85 Hz), 2.58 (t, 2 H, H-6, ³J_{H-H} = 6.35 Hz) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 22.217 (t, C-5), 26.317 (q, Me an C-3), 34.585 (t, C-4), 38.063 (t, C-6), 123.211 (s, C-3), 160.804 (s, C-2), 191.424 (s, C-1) ppm

MS (70eV): m/z (%) = 37 (7), 38 (18), 39 (55), 40 (8), 41 (16), 42 (7), 50 (17), 21 (25), 53 (100), 55 (13), 63 (6), 65 (19), 66 (11), 67 (9), 77 (11), 79 (15), 81 (16), 109 (10), 132 (9), 134 (8), 160 (51), 162 (49), 188 (34), 190 (33)

AAV 1: Darstellung von (S)-2-Brom-3-methyl-2-cyclohexen-1-ol (S)-101

0.75 mL (0.75 mmol) einer 1 M Lsg. von (*R*)-Methyl-CBS (*R*)-**98** in Toluol und 0.81 mL (8.1 mmol) $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ wurden unter Argon in 45 mL abs. Toluol gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 1.50 g (7.9 mmol) 2-Brom-3-methyl-2-cyclohexenon **100** zugetropft. Nachdem 1 h bei RT gerührt wurde, wurde erneut auf 0 °C gekühlt und 10 mL Methanol zugegeben und die Lösung über Nacht bei RT gerührt.

Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether 60/70 / Ethylacetat im Verhältnis 10:1 gereinigt.

Ausbeute: 1.29 g (6.8 mmol, 85 %, 99 % ee)

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}} = -88.2$ ($c = 1.33$, CHCl_3), Lit¹⁶⁷: $[\alpha]_{\text{D}} = -87.0$ ($c = 4.14$, CHCl_3)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.74 - 1.84$ (m, 2 H, H-5), 1.85 (s, 3 H, Me an C-3), 1.86 – 1.92 (m, 2 H, H-6), 2.09 – 2.20 (m, 2 H, H-4), 4.27 – 4.29 (m, 1 H, H-1) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.244$ (t, C-5), 23.483 (q, Me an C-3), 31.941 (t, C-6), 33.305 (t, C-4), 71.035 (d, C-1), 122.599 (s, C-3), 137.123 (s, C-2) ppm

MS (70eV): m/z (%) = 38 (5), 39 (44), 40 (6), 41 (26), 43 (25), 50 (8), 51 (15), 53 (22), 55 (43), 63 (7), 65 (13), 66 (6) 67 (15), 69 (15), 77 (29), 78 (6), 79 (13), 81 (14), 82 (11), 83 (16), 91 (24), 93 (32), 95 (9), 111 (100), 112 (9), 162 (9), 164 (8), 190 (6), 192 (5)

AAV 2: Darstellung von (S)-3-Methyl-2-cyclohexen-1-ol (S)-96

Unter Argon wurden 1.29 g (6.8 mmol) (S)-2-Brom-3-methyl-2-cyclohexen-1-ol (S)-**101** in 75 mL abs. Diethylether gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Es wurden langsam 17 mL (30 mmol) *n*-Buthyllithium (15 % Lsg. in Hexan) zugetropft und 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach der Zugabe von Wasser wurde weitere 30 min bei RT gerührt. Die Phasen wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether 60/70 / Ethylacetat im Verhältnis 10:1 gereinigt.

Ausbeute: 556 mg (5.0 mmol, 73 %, 99 % ee)

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}} = -77.1$ ($c = 2.56$, CHCl_3), Lit¹⁶⁷: $[\alpha]_{\text{D}} = -76.3$ ($c = 0.458$, CHCl_3)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.52 - 1.62$ (m, 1 H, H-6_A), 1.68 (s, 3 H, Me an C-3), 1.70 – 1.75 (m, 2 H, H-5), 1.76 – 1.82 (m, 1 H, H-6_B), 1.85 – 1.93 (m, 2 H, H-4), 4.18 – 4.23 (m, 1 H, H-1), 5.45 – 5.51 (m, 1 H, H-2) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.043$ (t, C-5), 23.653 (q, Me an C-3), 30.094 (t, C-4), 31.691 (t, C-6), 65.890 (d, C-1), 124.288 (d, C-2), 138.705 (s, C-3) ppm

MS (70eV): m/z (%) = 39 (30), 40 (6), 41 (36), 42 (5), 43 (20), 51 (7), 53 (12), 55 (34), 56 (13), 65 (6), 67 (15), 69 (35), 77 (13), 79 (22), 88 (35), 84 (42), 95 (7), 97 (100), 98 (11), 111 (8), 112 (14) $[\text{M}^+]$

Darstellung von (*R*)-2-Brom-3-methyl-2-cyclohexen-1-ol (*R*)-101

Durchführung nach AAV 1.

Eingesetzte Mengen:

0.25 mL (0.27 mmol) (*S*)-CBS (*S*)-**98**

0.27 mL (2.7 mmol) $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$

15 mL abs. Toluol

500 mg (2.7 mmol) 2-Brom-3-methyl-2-cyclohexenon **100**

Ausbeute: 417 mg (2.2 mmol, 80 %, 96 % ee)

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}} = +86.1$ ($c = 2.73$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.75 - 1.84$ (m, 2 H, H-5), 1.84 (s, 3 H, Me an C-3), 1.86 – 1.94 (m, 2 H, H-6), 2.10 – 2.22 (m, 2 H, H-4), 4.29 – 4.34 (m, 1 H, H-1) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.986$ (t, C-5), 23.654 (q, Me an C-3), 32.003 (t, C-6), 33.398 (t, C-4), 71.138 (d, C-1), 122.623 (s, C-3), 137.133 (s, C-2) ppm

MS (70eV): m/z (%) = 38 (5), 39 (44), 40 (6), 41 (26), 43 (25), 50 (8), 51 (15), 53 (22), 55 (43), 63 (7), 65 (13), 66 (6), 67 (15), 69 (15), 77 (29), 78 (6), 79 (13), 81 (14), 82 (11), 83 (16), 91 (24), 93 (32), 95 (9), 111 (100), 112 (9), 162 (9), 164 (8), 190 (6), 192 (5)

Darstellung von (*R*)-3-Methyl-2-cyclohexen-1-ol (*R*)-96

Durchführung nach AAV 2.

Eingesetzte Mengen:

410 mg (2.1 mmol) (*R*)-2-Brom-3-methyl-2-cyclohexen-1-ol (*R*)-101

5.6 mL (9.0 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan)

25 mL abs. Diethylether

Ausbeute: 179 mg (1.6 mmol, 76 %, 96 % ee)

Drehwert: $[\alpha]_D = +78.1$ ($c = 4.23$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.53 - 1.62$ (m, 1 H, H-6_A), 1.69 (s, 3 H, Me an C-3), 1.71 – 1.76 (m, 2 H, H-5), 1.77 – 1.81 (m, 1 H, H-6_B), 1.85 – 1.94 (m, 2 H, H-4), 4.19 – 4.25 (m, 1 H, H-1), 5.45 – 5.50 (m, 1 H, H-2) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.053$ (t, C-5), 23.648 (q, Me an C-3), 30.101 (t, C-4), 31.687 (t, C-6), 65.881 (d, C-1), 124.297 (d, C-2), 138.789 (s, C-3) ppm

MS (70eV): m/z (%) = 39 (29), 40 (6), 41 (34), 42 (5), 43 (21), 51 (7), 53 (11), 55 (34), 56 (12), 57 (4), 65 (5), 67 (15), 69 (35), 77 (12), 79 (21), 38 (36), 84 (42), 95 (6), 97 (100), 98 (11), 111 (7), 112 (14) [M^+]

Darstellung von 2-Methyl-2-(2-propenyl)-1,3-dioxolan 105

Zu 150 mL Hexan wurden 10.0 g (0.060 mol) 2-(3-Chlorpropyl)-2-methyl-1,3-dioxolan **104**, dann 7.5 g (0.067 mol) Kalium-*tert*-butylat und 1.6 g (6.0 mmol) 18-Krone-6 gegeben. Die Lösung wurde unter Rückfluss für 60 h zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von 100 mL Wasser und Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase fünfmal mit Diethylether extrahiert, bevor die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit wurden.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit Pentan / Diethylether im Verhältnis 10 :1 gereinigt.

Ausbeute: 2.86 g (22.0 mmol, 37 %)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (s, 3 H, Me an C-2), 2.41 (d, 2 H, H-1', ³J_{H-H} = 7.3 Hz), 3.95 – 3.97 (m, 4 H, H-4, 5), 5.07 – 5.15 (m, 2 H, H-3'), 5.79 – 5.89 (m, 1 H, H-2') ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 23.797 (q, Me an C-2), 43.797 (t, C-1'), 64.724 (d, 2 C, C-4,5), 109.422 (s, C-2), 118.110 (t, C-3'), 133.409 (d, C-2') ppm.

MS (70eV): m/z (%) = 39 (17), 40 (3), 41 (21), 43 (100), 44 (3), 45, (2), 53 (2), 55 (4), 67 (3), 69 (6), 87 (83), 88 (4), 113 (6).

AAV 3: Darstellung von 3-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-propan-1,2-diol 106

Zu 75 mL Wasser und 75 mL *tert*-Butanol wurden unter Rühren bei –10 °C 1.5 g (11.7 mmol) 2-Methyl-2-(2-propenyl)-1,3-dioxolan **105** sowie 14.4 g (1.2 g pro mmol 2-Methyl-2-(2-Propenyl)-1,3-dioxolan) AD-Mix β gegeben. Nach Rühren bei 4 °C für 20 h wurden 14.4 g (75.8 mmol) Natriumpyrosulfit hinzugeben. Es wurde 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase fünfmal mit Ethylacetat extrahiert, bevor die vereinigten organische Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wurde.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit Petrolether / Ethylacetat im Verhältnis 2 :1 gereinigt.

Ausbeute: 1.17 g (7.2 mmol, 62 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.37 (s, 3 H, Me), 1.79 – 1.84 (m, 1 H, H-3_A), 1.88 – 1.94 (m, 1 H, H-3_B), 3.43 (dd, 1 H, H-1_A, ³J_{H-H} = 6.1 Hz, ²J_{H-H} = 11.2 Hz), 3.63 (dd, 1 H, H-1_B, ³J_{H-H} = 3.6 Hz, ²J_{H-H} = 11.2 Hz), 4.01 (m, 5 H, H-2 + 2 x CH₂-Dioxolan) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 24.169 (q, C-Me), 41.133 (t, C-3), 64.348 (t, CH₂-Dioxolan), 64.712 (t, CH₂-Dioxolan), 66.690 (t, C-1), 68.686 (d, C-2), 110.148 (s, C-Dioxolan) ppm.

MS (70eV): m/z (%) = 39 (3), 41 (5), 42 (5), 43 (73), 44 (4), 45 (11), 55 (2), 59 (4), 61 (5), 85 (2), 87 (100), 88 (5), 101 (4), 129 (3), 147 (5).

Darstellung von 2-Methyl-2-oxiranylmethyl-1,3-dioxolan 107

1.0 g (6 mmol) 3-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-propan-1,2-diol **106** wurden unter Argon in 40 mL abs. THF auf 0 °C gekühlt und mit 532 mg (13.2 mmol) Natriumhydrid (60 % Suspension in Paraffin, mit Pentan gewaschen) versetzt. Nach 10 minütigem Rühren erfolgte über einen Zeitraum von einer Stunde die Zugabe von 1.4 g (7.2 mmol) Tosylchlorid. Nach weiteren 10 min wurde die Lösung mit Wasser versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit Diethylether extrahiert, bevor die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wurde.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit Pentan / Diethylether im Verhältnis 2:1 gereinigt.

Ausbeute: 522 mg (3.5 mmol, 58 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.42 (s, 3 H, Me an C-2), 1.86 (d, 2 H, H-1', ³J_{H-H} = 5.9 Hz), 2.49 (dd, 1 H, H-3'_A, ³J_{H-H} = 2.8 Hz, ²J_{H-H} = 5.1 Hz), 2.78 (dd, 1 H, H-3'_B, ³J_{H-H} = 4.8 Hz), 3.07 (m, 1 H, H-2'), 3.98 (m, 4 H, H-4, 5) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 24.458 (q, Me), 42.253 (t, C-1'), 46.540 (t, C-3'), 48.585 (d, C-2'), 64.727 (t, CH₂-Dioxolan), 64.788 (t, CH₂-Dioxolan), 108.929 (s, C-2) ppm.

MS (70eV): m/z (%) = 31 (5), 39 (8), 41 (10), 43 (100), 44 (3), 45 (4), 53 (3), 55 (4), 57 (4), 85 (7), 87 (85), 88 (3), 129 (10).

Darstellung von 4-Methyl-1-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-pent-4-en-2-ol **109**

Zu 6 mL abs. THF wurden unter Argon 500 mg (3.47 mmol) 2-Methyl-2-oxiranylmethyl-1,3-dioxolan **107** gegeben und nach Zugabe von 70 mg (0.33 mmol) Kupferiodid auf $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Es erfolgte die langsame Zugabe von 35 mL (17 mmol) einer 0.5 M Isopropenylmagnesiumbromid-Lösung **108** in THF. Nach beendeter Zugabe wurde bei RT eine Stunde gerührt, bevor die Reaktionslösung unter Kühlung vorsichtig auf ges. NH_4Cl -Lösung gegossen wurde. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase fünfmal mit Diethylether extrahiert, bevor die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wurde.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit Petrolether / Ethylacetat im Verhältnis 3:1 gereinigt.

Ausbeute: 532 mg (2.8 mmol, 82 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.36 (s, 3 H, Me an C-2'), 1.77 (s, 3 H, Me an C4), 1.87 (dd, 2 H, H-1, $^3J_{\text{H-H}} = 1.7\text{ Hz}$, $^2J_{\text{H-H}} = 14.5\text{ Hz}$), 2.10 (dd, 1 H, H-3_A, $^3J_{\text{H-H}} = 6.1\text{ Hz}$, $^2J_{\text{H-H}} = 13.7\text{ Hz}$), 2.26 (dd, 1 H, H-3_B, $^3J_{\text{H-H}} = 7.4\text{ Hz}$, $^2J_{\text{H-H}} = 13.7\text{ Hz}$), 3.99 (m, 4 H, H-4', 5'), 4.05 (m, 1 H, H-2), 4.78 (d, 2 H, H-5, $^2J_{\text{H-H}} = 2.4\text{ Hz}$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 23.018 (q, Me an C-4), 24.523 (q, Me an C-2'), 44.852 (t, C-1), 46.163 (t, C-3), 64.696 (t, C-4'), 65.099 (t, C-5'), 66.409 (d, C-2), 110.721 (s, C-2'), 113.279 (t, C-5), 142.997 (s, C-4) ppm.

MS (70eV): m/z (%) = 39 (11), 40 (2), 41 (16), 42 (5), 43 (94), 44 (6), 45 (9), 55 (4), 57 (2), 59 (3), 87 (100), 88 (4), 115 (3), 131 (5)

Darstellung von 2-Methyl-5-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-pentan-1,2,4-triol **110**

Durchführung nach AAV 3.

Eingesetzte Mengen:

250 mg (1.34 mmol) 4 Methyl-1-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-pent-4-en-2-ol **109**

1.60 g AD-Mix β

1.50 g (8.0 mmol) Natriumpyrosulfit

Ausbeute: 183 mg (0.7 mmol) (54 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.22 (s, 3 H, Me an C-2), 1.41 (s, 3 H, Me an Dioxolan), 1.65 – 1.92 (m (b), 6 H, 2 x CH_2 -Dioxolan, H-5), 2.52 (m, 2 H, H-3), 3.55 (d, 1 H, H-1_A, $^2J_{\text{H-H}} = 15.2$ Hz), 3.71 (d, 1 H, H-1_B, $^2J_{\text{H-H}} = 15.1$ Hz), 4.34 (m, 1 H, H-4) ppm.

MS (70eV): m/z (%) = 39 (4), 41 (10), 42 (5), 43 (97), 44 (5), 45 (10), 55 (7), 57 (7), 58 (4), 59 (27), 69 (2), 71 (3), 75 (3), 83 (3), 85 (5), 87 (100), 88 (5), 101 (2), 102 (2), 103 (5), 109 (2), 113 (4), 127 (4), 171 (18), 172 (2).

Darstellung von 3-Hydroxyfrontalin **103**

Es wurden 100 mg (0.45 mmol) 2-Methyl-5-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-pentan-1,2,4-triol **110** in 3 mL Dichlormethan gelöst und anschließend mit 100 mg (0.48 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und für 3.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von 3 mL Wasser wurde die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert, bevor die vereinigten organischen Phasen mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wurde.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit einem Pentan / Diethylether im Verhältnis 3:5 gereinigt.

Ausbeute: 17 mg (0.1 mmol, 24 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.40, 1.52 (2 s, 6 H, Me an C-1, 5), 1.55 – 1,8 (m, 4 H, H-2, 4), 3.56 (d, 1 H, H-7_A, ³J_{H-H} = 6.62 Hz, 3.95 (d, 1 H, H-7_B, ³J_{H-H} = 6.6 Hz), 4.25 (m, 1 H, H-3) ppm.

MS (70eV): m/z (%) = 39 (11), 40 (5), 41 (13), 42 (8), 43 (100), 44 (22), 45 (34), 53 (2), 54 (5), 55 (24), 56 (4), 57 (9), 58 (10), 59 (7), 69 (7), 70 (6), 71 (12), 72 (40), 73 (8), 75 (2), 81 (3), 82 (2), 83 (5), 84 (2), 85 (4), 86 (2), 87 (7), 88 (4), 89 (5), 95 (2), 97 (2), 98 (15), 99 (3), 101 (2), 114 (8), 115 (3), 116 (2), 128 (3).

AAV 4: Darstellung von (2S)-(+)-2-Methyl-2-(2,3-epoxypropyl)-1,3-dithian (2S)-113

Es wurden 5.0 mL (41.8 mmol) 2-Methyl-1,3-dithian **111** in 20 mL abs. THF gelöst. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt, dazu wurden 25.8 mL (41.3 mmol) einer 1.6 molaren Lösung von *n*-BuLi in Hexan gegeben und weitere 10 Minuten bei Eisbadtemperatur gerührt. Nach Entfernen der Kühlung wurde die gelbe Lösung noch weitere 20 min. gerührt. Anschließend wurde die Lösung auf –78 °C gekühlt und 4.7 mL (60.1 mmol) (2*R*)-Epichlorhydrin (2*R*)-**112** hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf RT erwärmt und mit NaHCO₃-Lsg. versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat im Verhältnis 8:1 gereinigt.

Ausbeute: 6.35 g (33.4 mmol, 80 %).

Drehwert: [α]_D²⁰ = -4.2 (c = 1.60, Dichlormethan), Lit.:¹⁶⁸ [α]_D²² = -4.9 (c = 4.7, Dichlormethan).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.72 (s, 3 H, Me an C-2), 1.88 - 2.08 (m, 2 H, H-5), 2.12 (dd, 1 H, H-1'_A, ³J_{H-H} = 6.36 Hz, ²J_{H-H} = 14.75 Hz), 2.24 (dd, 1 H, H-1'_B, ³J_{H-H} = 4.83 Hz, ³J_{H-H} = 14.75 Hz), 2.53 (dd, 1 H, H-3'_A, ³J_{H-H} = 2.55 Hz, ²J_{H-H} = 4.84 Hz), 2.82 (m, 1 H, H-3'_B), 2.84 - 2.98 (m, 4 H, H-4,6), 3.17 - 3.22 (m, 1 H, H-2') ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 24.982 (t, C-5), 26.606 (t, 2 C, C-4, 6), 28.437 (q, Me an C-2), 44.284 (t, C-1'), 46.653 (t, C-3'), 47.701 (s, C-2), 49.118 (d, C-2') ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 31 (10), 32 (12), 39 (37), 41 (42), 42 (5), 43 (11), 45 (43), 46 (19), 47 (15), 51 (4), 53 (13), 54 (3), 55 (12), 59 (100), 60 (5), 61 (8), 65 (3), 67 (10), 68 (15), 69 (4), 71 (13), 73 (17), 74 (24), 75 (4), 79 (4), 81 (3), 83 (9), 85 (6), 85 (3), 86 (4), 87 (10), 99 (8), 101 (3), 105 (2), 106 (6), 107 (4), 115 (6), 116 (5), 133 (83), 134 (4), 135 (7), 190 (24) [M⁺], 191 (2), 192 (2).

AAV 5: Darstellung von (2R)-(-)-4-Methyl-1-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)-pent-4-en-2-ol (2R)-114

Unter Argon wurden 6.35 g (33.4 mmol) (2S)-(+)-2-Methyl-2-(2,3-epoxypropyl)-1,3-dithian (2S)-**113** und 0.66 g (3.48 mmol) CuI in 50 mL abs. THF gelöst und auf -70 °C gekühlt. Anschließend wurden 100 mL Isopropenylmagnesiumbromid **108** (0.5 M in THF, 50.0 mmol) zugegeben, wobei sich die Lösung von gelb nach orange verfärbte. Die Reaktionslösung wurde auf RT erwärmt und 1 h gerührt. In dieser Zeit trat eine Verfärbung von gelb nach schwarz ein. Anschließend wurde die Lösung vorsichtig auf eine Mischung aus Eis und NH₄Cl-Lsg. gegossen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat im Verhältnis 5:1 gereinigt.

Ausbeute: 6.23 g (26.81 mmol, 80 %)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -6.8$ (c = 1.60, Dichlormethan)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.67 (s, 3 H, Me an C-2'), 1.78 (s, 3 H, Me an C-4), 1.85 - 1.93 (m, 1 H, H-5'_A), 1.98 (dd, 1 H, H-3_A, ³J_{H-H} = 1.27 Hz, ²J_{H-H} = 15.01 Hz), 2.01 - 2.09 (m, 1 H, H-5'_B), 2.14 (dd, 1 H, H-1_A, ³J_{H-H} = 5.85 Hz, ²J_{H-H} = 13.74 Hz), 2.24 - 2.32 (2 x dd, 2 H, H-1_B, H-3_B, ³J_{H-H} = 5.85 Hz, ²J_{H-H} = 14.75 Hz), 2.77 - 2.84 (m, 2 H, H-4'), 2.93 - 3.05 (m, 2 H, H-6'), 4.08 - 4.15 (m, 1 H, H-2), 4.79 (dd, 1 H, H-5_B, ²J_{H-H} = 1.02 Hz), 4.86 (dd, 1H, H-5_A, ²J_{H-H} = 1.52 Hz) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.509$ (q, Me an C-4), 24.725 (t, C-5'), 26.582 (t, C-4') 26.792 (t, C-6'), 28.501 (q, Me an C-2'), 46.466 (t, C-1), 47.007 (t, C-3), 47.779 (s, C-2'), 66.565 (d, C-2), 113.474 (t, C-5), 142.376 (s, C-4) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 39 (18), 40 (3), 41 (49), 43 (9), 45 (15), 46 (6), 47 (11), 53 (4), 55 (16), 56 (5), 57 (10), 58 (4), 59 (43), 61 (6), 69 (7), 71 (3), 73 (17), 74 (54), 75 (30), 76 (4), 77 (2), 79 (4), 83 (13), 84 (24), 85 (7), 87 (4), 88 (7), 89 (5), 93 (7), 101 (5), 103 (7), 105 (4), 106 (56), 107 (25), 108 (14), 109 (4), 115 (7), 125 (7), 126 (4), 133 (100), 134 (7), 135 (13), 147 (16), 148 (4), 149 (7), 232 (8) [M^+].

AAV 6: Darstellung von (4*R*,2*R*/*S*)-2-Methyl-5-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)-pentan-1,2,4-triol (4*R*,2*R*/*S*)-115

Es wurden 6.23 g (26.81 mmol) (2*R*)-4-Methyl-1-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)-pent-4-en-2-ol (2*R*)-**114** in einem Gemisch aus 200 mL *tert.*-Butanol und 150 mL Wasser unter starkem Rühren gelöst und auf $-10\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Zu der Reaktionslösung wurden 31.54 g (ca. 1.2 g pro mmol Alken) AD-Mix- β hinzugegeben. Die Lösung wurde über Nacht bei einer Temperatur von $4\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, wobei eine Farbveränderung von gelb nach braun eintrat.

Anschließend wurde die Reaktionslösung vorsichtig mit 31.1 g Natriumpyrosulfit versetzt, wobei sie leicht aufschäumte. Bei RT wurde noch 1 h gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase sechsmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat im Verhältnis 1:1 gereinigt.

Ausbeute: 5.78 g (21.69 mmol, 81 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.21$ (s, 3 H, Me an C-2), 1.57 (dd, 1 H, H-5_A, $^3J_{\text{H-H}} = 2.16$ Hz, $^2J_{\text{H-H}} = 14.49$ Hz), 1.61 (s, 3 H, Me an C-2'), 1.76 - 1.84 (m, 2 H, H-5_B, 3_A), 1.85 - 1.90 (m, 1 H, H-5'_A), 2.05 - 2.11 (m, 1 H, H-5'_B), 2.43 - 2.55 (m, 1 H, H-3_B), 2.75 - 2.85 (m, 2 H, H-6'), 2.95 - 3.05 (m, 2 H, H-4'), 3.48 (d, 1 H, H-1_A, $^2J_{\text{H-H}} = 11.19$ Hz), 3.67 (d, 1 H, H-1_B, $^2J_{\text{H-H}} = 11.19$ Hz), 4.25 - 4.35 (m, 1 H, H-4) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 24.484 (t, C-5'), 25.469 (q, Me an C-2), 26.602 (t, C-4'), 26.784 (t, C-6'), 28.631 (q, Me an C-2'), 45.580 (t, C-5), 47.754 (s, C-2'), 48.057 (t, C-3), 66.882 (d, C-4), 69.330 (t, C-1), 72.755 (s, C-2) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 39 (13), 41 (47), 42 (5), 43 (85), 44 (4), 45 (22), 46 (8), 47 (15), 53 (4), 55 (32), 57 (21), 58 (7), 59 (54), 60 (4), 61 (8), 67 (4), 69 (11), 71 (9), 72 (5), 73 (27), 74 (70), 75 (65), 76 (6), 77 (5), 79 (4), 81 (5), 82 (4), 83 (36), 85 (10), 86 (5), 87 (20), 88 (12), 89 (15), 95 (5), 99 (12), 100 (7), 101 (32), 102 (4), 103 (6), 105 (6), 106 (11), 107 (22), 108 (4), 109 (12), 113 (4), 114 (4), 115 (20), 117 (8), 123 (8), 124 (4), 127 (7), 129 (4), 131 (7), 133 (100), 134 (8), 135 (12), 141 (41), 142 (11), 143 (6), 147 (23), 148 (9), 149 (13), 159 (26), 173 (3), 175 (5), 217 (20), 266 (19) [M⁺], 267 (3).

AAV 7: Darstellung von (1*S*,3*R*,5*R*)- und (1*R*,3*R*,5*S*)-1,5-Dimethyl-6,8-dioxabicyclo-[3.2.1]octan-3-ol (1*S*,3*R*,5*R*)-103 a und (1*R*,3*R*,5*S*)-103 c

650 mg (2.44 mmol) (4*R*,2*R*/*S*)-2-Methyl-5-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)-pentan-1,2,4-triol (4*R*,2*R*/*S*)-**115**, 11.1 g (4.88 mL, 78.2 mmol) Methyljodid und 488 mg (4.88 mmol) CaCO₃ wurden in 50 mL eines 9:1 Gemisches von Acetonitril / Wasser im warmen Wasserbad gelöst. Nach 30 min. wurden weitere 2.6 mL (18.3 mmol) Methyljodid und 250 mg (2.50 mmol) CaCO₃ hinzugegeben. Nach Rühren über Nacht wurde die Reaktionslösung fünfmal mit Diethylether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit Petrolether / Ethylacetat im Verhältnis von 6:1 bis 2:1 gereinigt.

Ausbeute: 1. Diastereomer: 123 mg (0.783 mmol, 32 %)
 2. Diastereomer: 129 mg (0.817 mmol, 34 %)

(1S,3R,5R)-103 a:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.01 (s, 3 H, Me an C-5), 1.38 (s, 3 H, Me an C-1), 1.52 (ddd, 1 H, H-4_{axial}, ⁴J_{H-4axial-H-7A} = 2.29 Hz, ³J_{H-4axial-H-3equatorial} = 4.83 Hz, ²J_{H-4axial-H-4equatorial} = 14.5 Hz), 1.61 (dd, 1 H, H-2_{axial}, ³J_{H-2axial-H-3equatorial} = 4.83 Hz, ²J_{H-2axial-H-2equatorial} = 14.49 Hz), 1.66 - 1.72 (m, 2 H, H-2_B und H-4_B), 3.24 (dd, 1 H, H-7_A, ⁴J_{H-7A-H-4axial} = 2.21 Hz, ²J_{H-7A-H-7B} = 6.94 Hz), 3.86 (tt, 1 H, H-3, ³J_{H-3-H-2/4equatorial} = 1.53 Hz, ³J_{H-3-H-2/4axial} = 4.83 Hz), 4.01 (d, 1 H, H-7_B, ²J_{H-7B-H-7A} = 6.87 Hz) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 22.544 (q, Me an C-5), 24.731 (q, Me an C-1), 44.102 (t, C-4), 45.347 (t, C-2), 64.186 (d, C-3), 74.212 (t, C-7), 79.433 (s, C-5), 107.333 (s, C-1) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 39 (11), 41 (11), 42 (6), 43 (100), 44 (7), 45 (3), 53 (2), 54 (5), 55 (26), 56 (4), 57 (9), 58 (4), 61 (3), 69 (7), 70 (8), 71 (12), 72 (46), 73 (3), 81 (3), 83 (5), 84 (2), 85 (3), 87 (3), 98 (22), 99 (4), 114 (9), 115 (4), 128 (2), 158 (0.24) [M⁺]

(1R,3R,5S)-103 c:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.05 (s, 3 H, Me an C-5), 1.27 - 1.38 (m, 2 H, H-2_A und H-4_A), 1.45 (s, 3 H, Me an C-1), 1.56 (dd, 1 H, H-2_B, ²J_{H-H} = 11.67 Hz, ³J_{H-H} = 5.99 Hz), 2.01 (dd, 1 H, H-4_B, ³J_{H-H} = 5.99 Hz, ²J_{H-H} = 12.3 Hz), 3.24 (d, 1 H, H-7_A, ²J_{H-H} = 6.93 Hz), 3.40 (d, 1 H, H-7_B, ²J_{H-H} = 6.93 Hz), 3.86 (tt, 1 H, H-3, ³J_{H-3axial-H-2/4equatorial} = 6 Hz, ³J_{H-3axial-H-2/4axial} = 10 Hz), ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 22.544 (q, Me an C-5), 24.731 (q, Me an C-1), 44.102 (t, C-4), 45.347 (t, C-2), 64.186 (d, C-3), 74.212 (t, C-7), 79.433 (s, C-5), 107.333 (s, C-1) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 39 (11), 41 (11), 42 (6), 43 (100), 44 (7), 45 (3), 53 (2), 54 (5), 55 (26), 56 (4), 57 (9), 58 (4), 61 (3), 69 (7), 70 (8), 71 (12), 72 (46), 73 (3), 81 (3), 83 (5), 84 (2), 85 (3), 87 (3), 98 (22), 99 (4), 114 (9), 115 (4), 128 (2), 158 (0.24) [M⁺]

Darstellung von (1*S*,3*R*,5*R*)-3-Mesyl-Frontalin 116

Zu einer Lösung von 110 mg (0.70 mmol) (1*S*,3*R*,5*R*)-1,5-Dimethyl-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (1*S*,3*R*,5*R*)-**103 a** und 90.9 mg (125 μ L, 0.904 mmol) Triethylamin in 6 mL THF (abs.) wurden unter Eiskühlung und starkem Rühren 108 mg (74 μ L, 0.90 mmol) Methylsulfonylchlorid hinzugegeben. Nach starkem Rühren während weiterer 5 min. im Eisbad wurde die Kühlung entfernt und der Ansatz 60 Minuten bei RT gerührt. Der Reaktionsansatz wurde mit Natriumcarbonatlösung gewaschen bis sich keine saure Reaktion mehr zeigte und die wässrige Phase sechsmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt.

Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufarbeitung direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

Die Identifikation des Produkts erfolgte aus dem Rohprodukt mittels Gaschromatographie-Massenspektroskopie.

MS (70eV): m/z (%) = 39 (17), 40 (3), 41 (26), 42 (7), 43 (100), 44 (7), 45 (3), 53 (6), 54 (5), 55 (10), 56 (3), 57 (8), 58 (4), 65 (3), 67 (7), 68 (4), 69 (10), 70 (2), 71 (11), 72 (33), 73 (3), 79 (33), 80 (8), 81 (96), 82 (10), 83 (23), 84 (5), 85 (2), 95 (29), 96 (3), 97 (8), 98 (14), 99 (16), 109 (8), 110 (6), 111 (2), 114 (7), 125 (2), 140 (2), 141 (83), 142 (7), 236 (0,52) [M^+].

Darstellung von Frontalin 34

Zu einer eisgekühlten Suspension von 20 mg (0.61 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 5 mL Diethylether (abs.) unter Argon wurde langsam (~10 Minuten) unter starkem Rühren eine Lösung von 100 mg (0.42 mmol) (1*S*,3*R*,5*R*)-3-Mesylfrontalin (1*S*,3*R*,5*R*)-**103 a** in 2 mL abs. Diethylether zugetropft. Nach einer weiteren halben Stunde Kühlung wurde das Eisbad entfernt und die Suspension über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion mit Wasser gequencht und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt.

Auf eine weitere Aufarbeitung wurde verzichtet, das Produkt wurde mittels GC/MS identifiziert und direkt mit synthetischem, enantiomerenreinem Frontalin verglichen.

MS (70eV): m/z (%) = 39 (12), 41 (13), 42 (4), 43 (100), 54 (8), 55 (8), 57 (6), 58 (4), 67 (10), 69 (6), 71 (21), 72 (62), 85 (6), 100 (32), 112 (10), 114 (5), 142 (11)

Analog wurde mit den 3 anderen Stereoisomeren verfahren. Die erhaltenen Massenspektren waren identisch mit dem hier aufgeführten, daher wird auf eine erneute Beschreibung verzichtet.

Darstellung von (2*R*)-(-)-2-Methyl-2-(2,3-epoxypropyl)-1,3-dithian (2*R*)-113

Durchführung nach AAV 4. Eingesetzte Mengen:

5.61 g (41.7 mmol) 2-Methyl-1,3-dithian **111**

20 mL abs. THF

26.5 mL (42.5 mmol) einer 1.6 molaren Lösung von *n*-BuLi in Hexan

5.0 mL (63.9 mmol) (2*S*)-Epichlorhydrin (2*S*)-**112**

Ausbeute: 2.46 g (12.9 mmol, 30.9 %).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = + 5.2$ (c = 2.1, Dichlormethan),

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.73 (s, 3 H, Me an C-2), 1.86 - 2.07 (m, 2 H, H-5), 2.12 (dd, 1 H, H-1'_A, ³J_{H-H} = 6.35 Hz, ²J_{H-H} = 14.73 Hz), 2.22 (dd, 1 H, H-1'_B, ³J_{H-H} = 4.83 Hz, ³J_{H-H} = 14.74 Hz), 2.55 (dd, 1 H, H-3'_B, ³J_{H-H} = 2.55 Hz, ²J_{H-H} = 4.84 Hz), 2.82 (m, 1 H, H-3'_A), 2.87 - 2.98 (m, 4 H, H-4,6), 3.19 - 3.25 (m, 1 H, H-2') ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 24.976 (t, C-5), 26.606 (t, C-4, 6), 28.399 (q, Me an C-2), 44.291 (t, C-1'), 46.653 (t, C-3'), 47.689 (s, C-2), 49.122 (d, C-2') ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 31 (10), 32 (12), 39 (38), 41 (42), 42 (4), 43 (12), 45 (43), 46 (20), 47 (15), 51 (5), 53 (13), 54 (4), 55 (13), 59 (100), 60 (5), 61 (9), 65 (4), 67 (10), 68 (16), 69 (4), 71 (12), 73 (17), 74 (23), 75 (4), 79 (5), 81 (3), 83 (8), 85 (6), 85 (4), 86 (4), 87 (11), 99 (8), 101 (4), 106 (6), 107 (5), 115 (6), 116 (6), 133 (83), 134 (7), 135 (7), 190 (24) [M⁺], 191 (2)

Darstellung von (2S)-(+)-4-Methyl-1-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)-pent-4-en-2-ol (2S)-114

Durchführung nach AAV 5. Eingesetzte Mengen:

2.41 g (12.5 mmol) (2R)-(-)-2-Methyl-2-(2,3-epoxypropyl)-1,3-dithian (2R)-113

260 mg (1.37 mmol) CuI

15 mL abs. THF

100 mL Isopropenylmagnesiumbromid **108** (0.5 M in THF, 50.0 mmol)

Ausbeute: 2.48 g (10.7 mmol, 82.4 %)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +7.1$ (c = 1.42, Dichlormethan)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.70$ (s, 3 H, Me an C-2'), 1.79 (s, 3 H, Me an C-4), 1.84 - 1.92 (m, 1 H, H-5'_A), 1.98 (dd, 1 H, H-3_A, ³J_{H-H} = 1.29 Hz, ²J_{H-H} = 15.00 Hz), 2.03 - 2.10 (m, 1 H, H-5'_B), 2.12 - 2.19 (dd, 1 H, H-1_A, ³J_{H-H} = 5.84 Hz, ²J_{H-H} = 13.75 Hz), 2.26 - 2.35 (2 x dd, 2 H, H-1_B, H-3_B, ³J_{H-H} = 5.85 Hz, ²J_{H-H} = 14.76 Hz), 2.79 - 2.86 (m, 2 H, H-4'), 2.93 - 3.06 (m, 2 H, H-6'), 4.10 - 4.16 (m, 1 H, H-2), 4.79 (dd, 1 H, H-5_B, ²J_{H-H} = 1.02 Hz), 4.87 (dd, 1 H, H-5_A, ²J_{H-H} = 1.54 Hz) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.511$ (q, Me an C-4), 24.734 (t, C-5'), 26.581 (t, C-4') 26.790 (t, C-6'), 28.498 (q, Me an C-2'), 46.468 (t, C-1), 47.012 (t, C-3), 47.770 (s, C-2'), 66.559 (d, C-2), 113.479 (t, C-5), 142.381 (s, C-4) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 39 (18), 41 (49), 43 (10), 45 (16), 46 (8), 47 (10), 53 (4), 55 (17), 56 (6), 57 (11), 58 (4), 59 (44), 61 (7), 69 (6), 71 (4), 73 (17), 74 (54), 75 (32), 76 (4), 79 (4), 83 (13), 84 (24), 85 (7), 87 (4), 88 (8), 89 (5), 93 (8), 101 (5), 103 (6), 105 (4), 106 (57), 107 (25), 108 (15), 109 (4), 115 (8), 125 (7), 126 (4), 133 (100), 134 (8), 135 (13), 147 (17), 148 (4), 149 (8), 232 (8) [M⁺].

Darstellung von (4*S*,2*R*/*S*)-2-Methyl-5-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)-pentan-1,2,4-triol (4*S*,2*R*/*S*)-115

Durchführung nach AAV 6. Eingesetzte Mengen:

1.20 g (5.16 mmol) (2*S*)-(+)-4-Methyl-1-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)-pent-4-en-2-ol (2*S*)-114

30 mL *tert.*-Butanol / 30 mL Wasser

6.20 g AD-Mix- β

6 g Natriumpyrosulfit

Ausbeute: 0.63 g (2.38 mmol, 52.8 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.20 (s, 3 H, Me an C-2), 1.58 (dd, 1 H, H-5_A, ³*J*_{H-H} = 2.16 Hz, ²*J*_{H-H} = 14.49 Hz), 1.61 (s, 3 H, Me an C-2'), 1.77 - 1.84 (m, 2 H, H-5_B, 3_A), 1.86 - 1.90 (m, 1 H, H-5'_A), 2.06 - 2.12 (m, 1 H, H-5'_B), 2.45 - 2.56 (m, 1 H, H-3_B), 2.76 - 2.85 (m, 2 H, H-6'), 2.95 - 3.06 (m, 2 H, H-4'), 3.47 - 3.52 (d, 1 H, H-1_A, ²*J*_{H-H} = 11.21 Hz), 3.66 - 3.71 (d, 1 H, H-1_B, ²*J*_{H-H} = 11.20 Hz), 4.24 - 4.35 (m, 1 H, H-4) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 24.486 (t, C-5'), 25.473 (q, Me an C-2), 26.589 (t, C-4'), 26.791 (t, C-6'), 28.627 (q, Me an C-2'), 45.585 (t, C-5), 47.762 (s, C-2'), 48.065 (t, C-3), 66.891 (d, C-4), 69.332 (t, C-1), 72.758 (s, C-2) ppm

MS (70 eV): *m/z* (%) = 39 (13), 41 (48), 42 (4), 43 (85), 45 (22), 46 (9), 47 (16), 55 (32), 57 (21), 58 (8), 59 (54), 60 (5), 61 (8), 67 (4), 69 (11), 71 (10), 72 (5), 73 (28), 74 (70), 75 (65), 76 (6), 77 (5), 81 (5), 82 (5), 83 (36), 85 (10), 86 (5), 87 (21), 88 (11), 89 (15), 95 (5), 99 (12), 100 (8), 101 (32), 103 (6), 105 (6), 106 (11), 107 (22), 108 (5), 109 (12), 114 (4), 115 (20), 117 (9), 123 (8), 124 (5), 127 (7), 131 (7), 133 (100), 134 (9), 135 (12), 141 (40), 142 (11), 143 (8), 147 (23), 148 (10), 149 (13), 159 (26), 175 (5), 217 (21), 266 (19) [M⁺]

Darstellung von (1*R*,3*S*,5*S*)- und (1*S*,3*S*,5*R*)-1, 5-Dimethyl-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (1*R*,3*S*,5*S*)-103 b / (1*S*,3*S*,5*R*)-103 d

Durchführung nach AAV 7. Eingesetzte Mengen:

300 mg (1.13 mmol) (4*S*,2*R*/*S*)-2-Methyl-5-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)-pentan-1,2,4-triol (4*S*,2*R*/*S*)-115

5.15 g (2.26 mL, 36.3 mmol) Methyljodid

226 mg (2.26 mmol) CaCO₃

23 mL eines 9:1 Gemisches von Acetonitril / Wasser

Ausbeute: (1*R*,3*S*,5*S*)-103 b: 85.2 mg (0.54 mmol, 28.4 %)
(1*S*,3*S*,5*R*)-103 d: 41.6 mg (0.26 mmol, 13.9 %)

(1*R*,3*S*,5*S*)-103 b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.00 (s, 3 H, Me an C-5), 1.38 (s, 3 H, Me an C-1), 1.51 (ddd, 1 H, H-4_{axial}, ⁴J_{H-4axial-H-7A} = 2.21 Hz, ³J_{H-4axial-H-3equatorial} = 4.73 Hz, ²J_{H-4axial-H-4equatorial} = 14.5 Hz), 1.61 (dd, 1 H, H-2_{axial}, ³J_{H-2axial-H-3equatorial} = 4.72 Hz, ²J_{H-2axial-H-2equatorial} = 14.5 Hz), 1.77 (dt, 2 H, H-2_B und H-4_B, ²J_{H-2/4A-H-2/4B} = 14.8 Hz, ³J_{H-2/4equatorial-H-3equatorial} = 8.5 Hz, ⁴J_{H-2/4B-H-2/4A/B} = 6.62 Hz), 3.23 (dd, 1 H, H-7_A, ⁴J_{H-7A-H-4axial} = 2.2 Hz, ²J_{H-7A-H-7B} = 6.62 Hz), 3.82 – 3.86 (tt, 1 H, H-3, ³J_{H-3-H-2/4equatorial} = 1.53 Hz, ³J_{H-3-H-2/4axial} = 4.73 Hz), 3.99 (d, 1 H, H-7_B, ²J_{H-7B-H-7A} = 6.62 Hz) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 22.544 (q, Me an C-5), 24.731 (q, Me an C-1), 44.102 (t, C-4), 45.347 (t, C-2), 64.186 (d, C-3), 74.212 (t, C-7), 79.433 (s, C-5), 107.333 (s, C-1) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 39 (11), 41 (11), 42 (6), 43 (100), 44 (7), 45 (3), 53 (2), 54 (5), 55 (26), 56 (4), 57 (9), 58 (4), 61 (3), 69 (7), 70 (8), 71 (12), 72 (46), 73 (3), 81 (3), 83 (5), 84 (2), 85 (3), 87 (3), 98 (22), 99 (4), 114 (9), 115 (4), 128 (2), 158 (0.24) [M⁺]

(1S,3S,5R)-103 d

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.05 (s, 3 H, Me an C-5), 1.27 - 1.38 (dd, 2 H, H-2_{axial} und H-4_{axial}, ³J_{H-2/4axial-H-3axial} = 10.77 Hz, ³J_{H-2/4axial-H-2/4equatorial} = 12.7 Hz), 1.45 (s, 3 H, Me an C-1), 1.57 (dd, 1 H, H-2_{equatorial}, ³J_{H-2equatorial-H-3axial} = 6 Hz, ²J_{H-2equatorial-H-2axial} = 12.32 Hz), 2.02 (dd, 1 H, H-4_{equatorial}, ³J_{H-4equatorial-H-3axial} = 4.72 Hz, ²J_{H-4equatorial-H-4axial} = 14.5 Hz), 3.23 (dd, 1 H, H-7_B, ³J_{H-H} = 2.2 Hz, ²J_{H-H} = 6.93 Hz), 3.41 (d, 1 H, C-7_A, J = 6.62 Hz), 3.97 (tt, 1 H, C-3, ³J_{H-3axial-H-2/4equatorial} = 6 Hz, ³J_{H-3axial-H-2/4axial} = 10.77 Hz) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 22.544 (q, Me an C-5), 24.731 (q, Me an C-1), 44.102 (t, C-4), 45.347 (t, C-2), 64.186 (d, C-3), 74.212 (t, C-7), 79.433 (s, C-5), 107.333 (s, C-1) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 39 (11), 41 (11), 42 (6), 43 (100), 44 (7), 45 (3), 53 (2), 54 (5), 55 (26), 56 (4), 57 (9), 58 (4), 61 (3), 69 (7), 70 (8), 71 (12), 72 (46), 73 (3), 81 (3), 83 (5), 84 (2), 85 (3), 87 (3), 98 (22), 99 (4), 114 (9), 115 (4), 128 (2), 158 (0.24) [M⁺]

Darstellung von (1R/S,2R*,4R*,6S*)-2,4,6-Trimethyl-1-cyclohexanol 130

Es wurden 19.9 g (146.2 mmol) Mesitol **129** in 15 mL Ethanol gelöst und mit 12 g Raney-Nickel versetzt. Die Reaktionsmischung wurde bei ca. 135 °C und 50 bar Wasserstoffdruck 4 d gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über Celite filtriert und mit Ethylacetat gewaschen. Es folgte eine Reinigung des Rohproduktes mit Hilfe der Säulenchromatographie an Kieselgel mittels einem Lösungsmittelgradienten von Petrolether/Ethylacetat im Verhältnis 20:1 bis 5:1.

Ausbeute: 11.23 g (78.9 mmol, 50 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.70 - 0.80 (m, 2 H, H-3_A/5_A), 0.85 (d, 3 H, Me an C-4, ³J_{H-H} = 6.36 Hz), 1.00 (d, 6 H, Me an C-2/6, ³J_{H-H} = 6.35 Hz), 1.35 - 1.45 (m, 2 H, H-2/6), 1.45 - 1.55 (m, 1 H, H-4), 1.62 - 1.70 (m, 2 H, H-3_B/5_B), 2.68 (t, 1 H, H-1, ³J_{H-H} = 9.54 Hz) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 18.780 (q, 2 C, Me an C-2/6), 22.048 (q, Me an C-4), 31.720 (d, C-4), 39.397 / 39.425 (d, 2 C, C-2/6), 42.915 (t, 2 C, C-3/5), 82.117 (d, C-1) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 30 (4), 31 (12), 32 (24), 39 (50), 41 (100), 42 (27), 43 (68), 44 (4), 45 (11), 51 (4), 53 (17), 55 (68), 57 (45), 58 (32), 59 (3), 65 (5), 67 (30), 69 (80), 71 (72), 71 (85), 72 (43), 73 (3), 77 (4), 79 (5), 81 (13), 82 (28), 83 (6), 84 (61), 85 (41), 86 (3), 87 (2), 95 (24), 96 (3), 99 (5), 100 (4), 109 (41), 110 (4), 111 (17), 123 (4), 124 (12), 142 (14) [M^+].

Darstellung von (2*R,4*R**,6*S**)-2,4,6-Trimethylcyclohexanon 131**

Es wurden 11.23 g (80.08 mmol) (1*R*/*S*,2*R**,4*R**,6*S**)-2,4,6-Trimethyl-1-cyclohexanol **130** in 135 mL Aceton gelöst. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt. Es wurden 22 mL Jones-Reagenz zugetropft, bis sich die Lösung von dunkelgrün nach dunkelrot verfärbt. Anschließend wurde die Lösung mit 20 mL 2-Propanol versetzt und das Aceton vorsichtig am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser und Diethylether aufgenommen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es folgte eine Reinigung des Rohproduktes mit Hilfe der Säulenchromatographie (Laufmittel: Petrolether/Ethylacetat, Gradient ab 20:1) über Kieselgel.

Ausbeute: 4.2 g (29.95 mmol, 38 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (d, 3 H, Me an C-4, ³ J_{H-H} = 6.10 Hz), 1.00 (d, 6 H, Me an C-2/6, ³ J_{H-H} = 6.61 Hz), 1.05 - 1.17 (m, 2 H, H-3_A/5_A), 2.00 - 2.13 (m, 3 H, H-4/3_B/5_B), 2.40 - 2.52 (m, 2 H, H-2/6) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 14.718 (q, 2 C, Me an C-2/6), 21.548 (q, Me an C-4), 31.974 (d, C-4), 44.260 (d, 2 C, C-2/6), 45.366 (t, 2 C, C-3/5), 214.844 (s, C-1) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 39 (33), 40 (6), 41 (67), 42 (26), 43 (11), 51 (2), 53 (8), 55 (63), 56 (19), 57 (3), 65 (2), 67 (13), 69 (100), 70 (28), 71 (5), 82 (51), 83 (22), 84 (2), 97 (24), 98 (12), 107 (5), 111 (4), 112 (8), 125 (4), 140 (19) [M^+].

Darstellung von (3*R**,5*S**,7*S**)-3,5,7-Trimethyl-2-oxepanon **132**

Unter Argon wurden 50 mL abs. Dichlormethan vorgelegt und mit 7.77 g (45.03 mmol) 3-Chlorperoxybenzoesäure sowie 3.78 g (44.99 mmol) NaHCO₃ versetzt. Zu der Lösung wurden 4.23 g (30.16 mmol) (2*R**,4*R**,6*S**)-2,4,6-Trimethylcyclohexanon **131** in 10 mL Dichlormethan getropft. Die Reaktionslösung wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch filtriert. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan gespült. Das Filtrat wurde mit 22%iger NaHSO₃-Lösung, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mit Hilfe einer Kugelrohrdestillation gereinigt.

Ausbeute: 3.10 g (19.84 mmol, 66 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.95 (d, 3 H, Me an C-5, ³J_{H-H} = 6.62 Hz), 1.18 (d, 3 H, Me an C-3, ³J_{H-H} = 6.62 Hz), 1.22 - 1.32 (m, 1 H, H-4_A), 1.35 (d, 3 H, Me an C-7), 1.36 - 1.40 (m, 1 H, H-6_A), 1.63 - 1.68 (m, 1 H, H-4_B), 1.79 - 1.85 (m, 1 H, H-6_B), 1.86 - 1.95 (m, 1 H, H-5), 2.70 - 2.80 (m, 1 H, H-3), 4.50 - 4.60 (m, 1 H, H-7) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 18.560 (q, Me an C-5), 22.570 / 22.652 (q, 2 C, Me an C-3/7), 34.708 (d, C-5), 36.781 (d, C-3), 40.287 (t, C-4), 44.250 (t, C-6), 74.932 (d, C-7), 177.705 (s, C-2) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 32 (14), 39 (45), 41 (93), 42 (63), 43 (31), 44 (2), 45 (7), 51 (3), 53 (10), 55 (100), 56 (19), 57 (5), 65 (2), 67 (7), 69 (76), 70 (99), 71 (6), 83 (13), 84 (5), 94 (5), 95 (3), 97 (14), 112 (13), 113 (2), 156 (1) [M⁺].

Darstellung von (2*R**,4*S**,6*S**)-2,4-Dimethyl-1,6-heptandiol **133**

Unter Argon wurden zu 75 mL abs. Diethylether 2.0 g (52.70 mmol) LiAlH₄ gegeben. Die vorliegende Suspension wurde auf 0 °C gekühlt und mit 5.80 g (37.13 mmol) des Lactons **132** gelöst in 15 mL Diethylether versetzt. Die Reaktionslösung wurde 1.5 Stunden bei RT gerührt. Anschließend wurden bei 0 °C 8.2 mL einer 2 M Natronlauge zugetropft. Die Lösung wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es folgte eine Filtration. Der Filter wurde mit

Diethylether gespült. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene gelbe Öl wurde ohne weitere Aufarbeitung eingesetzt.

Ausbeute: 3.66 g (22.84 mmol, 61 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (d, 3 H, Me an C-4, ³J_{H-H} = 6.35 Hz), 0.92 (d, 3 H, Me an C-6, ³J_{H-H} = 6.61 Hz), 0.96 - 1.03 (m, 1 H, H-5_A), 1.07 - 1.14 (m, 1 H, H-3_A), 1.18 (d, 3 H, H-1, ³J_{H-H} = 6.35 Hz), 1.31 - 1.38 (m, 1 H, H-5_B), 1.43 - 1.50 (m, 1 H, H-3_B), 1.67 - 1.77 (m, 2 H, H-4/6), 3.41 - 3.50 (m, 2 H, H-7), 3.84 - 3.93 (m, 1 H, H-2) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 17.697 (q, Me an C-4), 20.139 (q, Me an C-6), 24.521 (q, C-1), 26.921 (d, C-4), 32.881 (d, C-6), 41.743 (t, C-5), 46.787 (t, C-3), 65.847 (d, C-2), 67.518 (t, C-7) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 31 (41), 32 (4), 39 (21), 41 (68), 42 (22), 43 (60), 45 (100), 53 (7), 55 (69), 56 (83), 57 (31), 58 (15), 59 (6), 63 (4), 67 (15), 69 (87), 70 (68), 71 (21), 72 (3), 75 (3), 79 (2), 81 (9), 82 (17), 83 (33), 84 (17), 85 (38), 86 (2), 95 (9), 96 (5), 97 (8), 98 (7), 99 (3), 100 (4), 160 (1) [M⁺].

AAV 8: Darstellung von (2*R,4*R**,6*S**)-4,6-Dimethyl-7-tosyloxy-2-heptanol 134**

Unter Argon wurden 3.66 g (22.84 mmol) (2*R**,4*S**,6*S**)-2,4-Dimethyl-1,6-heptandiol **133** in 30 mL abs. Pyridin auf 0 °C gekühlt und mit 4.38 g (22.97 mmol) Toluol-4-sulfonylchlorid versetzt. Die Reaktionslösung wurde 2 h bei 0 °C gerührt und anschließend auf eine Mischung aus Eis und 1 N Salzsäure gegossen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit verd. Salzsäure, ges. NaHCO₃- und NaCl-Lösung gewaschen. Es wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es folgte eine Reinigung des Rohproduktes mit Hilfe der Säulenchromatographie (Laufmittel: Petrolether/Ethylacetat, Gradient ab 4:1) über Kieselgel.

Ausbeute: 2.90 g (9.23 mmol, 40 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (d, 3 H, Me an C-4, ³J_{H-H} = 6.62 Hz), 0.92 (d, 3 H, Me an C-6, ³J_{H-H} = 6.61 Hz), 0.95 - 1.10 (m, 4 H, H-3_A/5_A), 1.18 (d, 3 H, H-1, ³J_{H-H} = 6.10 Hz), 1.22 - 1.30 (m, 2 H, H-5_B), 1.35 - 1.42 (m, 2 H, H-3_B), 1.62 - 1.73 (m, 1 H, H-4), 1.87 - 1.94 (m, 1 H, H-6), 2.45 (s, 3 H, Me-Ar), 3.77 - 3.82 (m, 1 H, H-7), 3.83 - 3.86 (m, 1 H, H-2), 3.76 - 3.91 (m, 2 H, H-7), 7.35 (d, 2 H, H-3'/5', ³J_{H-H} = 8.13 Hz), 7.78 (d, 2 H, H-2'/6', ³J_{H-H} = 8.13 Hz) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 7.940 (q, Me an C-4), 19.951 (q, Me an C-6), 21.641 (q, Me an Ar), 24.693 (q, C-1), 26.500 (d, C-4), 30.225 (d, C-6), 41.037 (t, C-5), 46.245 (t, C-3), 65.479 (d, C-2), 75.152 (t, C-7), 127.885 (s, 2 C, C-3'/5'), 129.715 (s, 2 C, C-2'/6') ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 31 (5), 32 (4), 39 (18), 41 (48), 42 (10), 43 (32), 45 (76), 51 (4), 53 (5), 55 (49), 56 (70), 57 (15), 58 (3), 59 (2), 63 (6), 65 (31), 67 (14), 69 (45), 70 (17), 71 (7), 77 (6), 79 (5), 81 (8), 82 (35), 83 (30), 84 (3), 85 (22), 91 (81), 92 (14), 93 (3), 95 (14), 96 (3), 97 (4), 98 (16), 99 (6), 107 (7), 108 (5), 109 (26), 110 (2), 123 (4), 124 (5), 125 (7), 127 (6), 155 (20), 156 (3), 172 (26), 173 (100), 174 (10), 175 (5), 314 (1) [M⁺].

Darstellung von (2*R,4*R**,6*R**)-4,6,8-Trimethylnonan-2-ol **136****

Unter Argon wurde eine Lösung aus 7.5 mL abs. THF und 2.41 g (7.66 mmol) (2*R**,4*R**,6*S**)-4,6-Dimethyl-7-tosyloxy-2-heptanol **134** vorgelegt. Die Reaktionslösung wurde auf -50 °C gekühlt. Zu der Lösung wurden 7.5 mL (0.04 mmol) einer 2 M Lösung von Isopropylmagnesiumchlorid in Diethylether gegeben. Anschließend wurden 0.5 mL (0.05 mmol) einer 0.1 M LiCuCl₄-Lösung in THF zugegeben. Der Ansatz wurde langsam auf RT erwärmt und 2 d bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf eine Mischung aus Eis und NH₄Cl-Lsg. gegossen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Es folgte eine Reinigung des Rohproduktes mit Hilfe der Säulenchromatographie (Laufmittel: Petrolether/Ethylacetat, Gradient ab 11:1) über Kieselgel.

Ausbeute: 0.64 g (3.43 mmol, 45 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.82 - 0.90 (4 x d, 12 H, Me an C-4/6/8, H-9, 4 x ³J_{H-H} = 6.62 Hz), 0.92 - 1.13 (m, 4 H, H-5/7), 1.20 (d, 3 H, H-1, ³J_{H-H} = 6.31 Hz), 1.45 - 1.51 (m, 2 H, H-3), 1.52 - 1.77 (m, 3 H, H-4/6/8), 3.88 - 3.95 (m, 1 H, H-2) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 19.974 / 20.314 / 22.054 / 23.710 (q, 4 C, Me an C-4/6/8, C-9), 24.454 (q, C-1), 25.194 / 26.599 / 27.449 (d, 3 C, C-4/6/8), 46.253 / 46.646 / 46.754 (t, 3 C, C-3/5/7), 65.766 (d, C-2) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 31 (3), 32 (4), 39 (13), 41 (57), 42 (12), 43 (90), 45 (100), 53 (4), 55 (39), 56 (28), 57 (58), 58 (3), 67 (5), 68 (4), 69 (76), 70 (37), 71 (19), 82 (3), 83 (39), 84 (28), 85 (37), 86 (2), 95 (2), 97 (11), 98 (5), 99 (8), 110 (2), 111 (20), 112 (5), 125 (10), 126 (14), 186 (1) [M⁺].

Darstellung von (2*S,4*R**,6*R**)-4,6,8-Trimethylnonan-2-yl-3,5-dinitrobenzoat 140**

2.0 g (10.8 mmol) (2*R**,4*R**,6*R**)-4,6,8-Trimethylnonan-2-ol **136** wurden in 20 mL abs. THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurden nacheinander 5.67 g (21.6 mmol) PPh₃ und 4.58 g (21.6 mmol) 3,5-Dinitrobenzoesäure zugegeben. Anschließend wurden 4.37 g (21.6 mmol) DIAD in 10 mL abs. THF zugetropft und die Kühlung entfernt. Die Reaktionslösung wurde 20 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether / Ethylacetat in Verhältnis 15:1 gereinigt.

Ausbeute: 3.76 g (9.9 mmol, 92 %)

Die Auswertung der NMR-Spektren erwies sich als äußerst schwierig. So war aufgrund von starken Signalüberlagerungen die sichere Zuordnung nicht für alle Signale möglich. Im ¹H-Spektrum fehlt das Signal einer Methylgruppe. Da im ¹³C alle Signale vorhanden sind und darüber hinaus auch das Massenspektrum eine eindeutige Identifizierung zulassen, konnte das Produkt trotzdem als sicher identifiziert angesehen werden. Da die folgende Synthese zum gewünschten Produkt führte, konnte dies bestätigt werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.80 (d, 3 H, -CH₃, ³J_{H-H} = 6.61 Hz), 0.83 (d, 3 H, -CH₃, ³J_{H-H} = 6.61 Hz), 0.86 – 0.93 (m, 1 H, -CH_{2A}-), 0.96 (d, 3 H, -CH₃, ³J_{H-H} = 6.36 Hz), 0.98 – 1.08 (m, 1 H, -CH_{2B}-), 1.09 – 1.13 (m, 1 H, -CH_{2A}-), 1.21 - 1.27 (m, 1 H, -CH_{2B}-), 1.42 (d, 3 H, H-1', ³J_{H-H} = 6.36 Hz), 1.52 – 1.70 (m, 5 H, -CH₂-, H-4',6',8'), 5.36 (dt, 1 H, H-2', ³J_{H-H} = 6.11 Hz), 9.15 (d, 2 H, H-2,6, J_{H-H} = 2.03 Hz), 9.22 (t, 1 H, H-4, J_{H-H} = 2.03 Hz) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 20.063 (q, C-1'), 20.280, 20.356, 21.958, 23.697 (4 * q, -CH₃), 25.118, 27.165, 27.499 (3 * d, C-4',6',8'), 43.155, 45.612, 46.466 (t, C-3',5',7'), 73.299 (d, C-2'), 122.198 (d, C-4), 129.377 (d, 2 C, C-2,6), 134.634 (s, C-1), 148.673 (s, C-3,5), 162.013 (s, C=O) ppm

MS (70 eV): m/z (%)=39 (5), 41 (49), 42 (13), 43 (90), 55 (48), 56 (26), 57 (59), 67 (6), 68 (15), 69 (61), 70 (50), 71 (20), 75 (34), 82 (12), 83 (62), 84 (40), 85 (51), 95 (7), 97 (16), 98 (12), 99 (21), 103 (12), 110 (16), 111 (73), 112 (24), 125 (51), 126 (58), 127 (6), 149 (44), 154 (8), 168 (30), 179 (7), 194 (100), 195 (10), 281 (2), 381 (0.02) [M⁺]

Darstellung von (2*S,4*R**,6*R**)-4,6,8-Trimethylnonan-2-ol 136**

4.2 g (11.1 mmol) (2*S**,4*R**,6*R**)-4,6,8-Trimethylnonan-2-yl-3,5-dinitrobenzoat **140** wurden in einer Mischung aus 25 mL THF und 25 mL Ethanol gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurden 14.0 mL (14.0 mmol) 1 N KOH zugetropft. Dabei färbte sich die Lösung tief violett. Es wurde 2 h bei 0 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde viermal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer, wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether / Ethylacetat im Verhältnis 10:1 gereinigt.

Ausbeute: 3.78 g (7.7 mmol, 70 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.83 - 0.90 (4 x d, 12 H, Me an C-4/6/8, H-9, 4 x ³J_{H-H} = 6.62 Hz), 0.93 - 1.15 (m, 4 H, H-5/7), 1.21 (d, 3 H, H-1, ³J_{H-H} = 6.32 Hz), 1.46 - 1.51 (m, 2 H, H-3), 1.52 - 1.79 (m, 3 H, H-4/6/8), 3.90 - 3.96 (m, 1 H, H-2) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 19.982 / 20.315 / 22.061 / 23.715 (q, 4 C, Me an C-4/6/8, C-9), 24.456 (q, C-1), 25.193 / 26.597 / 27.450 (d, 3 C, C-4/6/8), 46.255 / 46.647 / 46.759 (t, 3 C, C-3/5/7), 65.770 (d, C-2) ppm

MS (70 eV): m/z (%)= 31 (4), 32 (4), 39 (14), 41 (57), 42 (14), 43 (91), 45 (100), 53 (4), 55 (40), 56 (28), 57 (59), 58 (3), 67 (5), 68 (5), 69 (77), 70 (37), 71 (18), 82 (3), 83 (38), 84 (28), 85 (39), 86 (2), 95 (3), 97 (11), 98 (5), 99 (9), 110 (2), 111 (21), 112 (5), 125 (11), 126 (14), 186 (1) [M⁺].

Darstellung von (2*S,4*R**,6*R**)-4,6,8-Trimethyl-2-mesylnonan 141**

Unter Argon wurden 0.30 g (1.61 mmol) (2*R**,4*R**,6*R**)-4,6,8-Trimethylnonan-2-ol **136** in 3.3 mL abs. THF gelöst und mit 0.3 mL (1.9 mmol) abs. Triethylamin versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt und mit 0.15 mL (1.9 mmol) Methansulfonsäurechlorid versetzt. Die Lösung wurde eine Stunde bei 0 °C und eine Stunde bei RT gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit Wasser versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es folgte eine Reinigung des Rohproduktes mit Hilfe der Säulenchromatographie (Laufmittel: Petrolether/Ethylacetat, Gradient ab 10:1) über Kieselgel.

Ausbeute: 0.41 g (1.55 mmol, 96 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.82 - 0.88 (3 x d, 9 H, Me an C-6/8, H-9, ³J_{H-H} = 3.81 Hz, 4.07 Hz, 6.61 Hz), 0.93 (d, 3 H, Me an C-4, ³J_{H-H} = 6.62 Hz), 0.97 - 1.19 (m, 4 H, H-5/7), 1.20 - 1.24 (m, 1 H, H-3_A), 1.44 (d, 3 H, H-1, ³J_{H-H} = 6.30 Hz), 1.52 - 1.73 (m, 3 H, H-4/6/8), 1.75 - 1.81 (m, 1 H, H-3_B), 3.00 (s, 3 H, S-CH₃), 4.86 - 4.96 (m, 1 H, H-2) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 20.440 / 20.521 (q, 2 C, 2x Me an C-4/6), 22.472 (q, C-1), 24.012 (q, Me an C-8), 25.547 / 26.749 / 27.787 (d, 3 C, C-4/6/8), 39.191 (q, Me an S), 44.282 (t, C-3), 45.938 / 47.074 (t, 2 C, C-5/7), 78.975 (d, C-2) ppm

MS (70 eV): m/z (%)= 32 (7), 39 (15), 41 (70), 43 (98), 44 (3), 45 (7), 53 (6), 55 (48), 56 (25), 57 (37), 58 (52), 59 (5), 65 (2), 67 (8), 69 (100), 70 (33), 71 (16), 79 (21), 81 (3), 83 (36), 84 (36), 85 (24), 95 (3), 97 (11), 98 (4), 99 (8), 111 (20), 112 (4), 113 (2), 123 (6), 125 (10), 126 (5) [M⁺].

Darstellung von (2*R,4*R**,6*R**)-2,4,6,8-Tetramethylnonannitril 139**

Unter Argon wurden 823 mg (13.0 mmol) Kaliumcyanid und 2.07 g (7.9 mmol) (2*S**,4*R**,6*R**)-4,6,8-Trimethyl-2-mesylnonan **141** in 60 mL abs. Dimethylsulfoxid gelöst und über Nacht bei 50 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde anschließend auf Eiswasser gegossen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es folgte eine Reinigung des Rohproduktes mit Hilfe der Säulenchromatographie (Laufmittel: Pentan/Ethylacetat 20:1) über Kieselgel.

Ausbeute: 880 mg (4.5 mmol, 57 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.83 - 0.89 (3 x d, 9 H, Me an C-4/6/8), 0.91 (d, 3 H, H-9, ³J_{H-H} = 6.61 Hz), 0.95 - 1.28 (m, 5 H, H-3_A/5/7), 1.32 (d, 3 H, Me an C-2, ³J_{H-H} = 6.87 Hz), 1.42 - 1.88 (m, 4 H, H-3_B/4/6/8), 2.61 - 2.75 (m, 1 H, H-2) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 18.776 (q, Me an C-2), 19.619 / 20.100 / 22.046 / 23.563 (4 x q, Me an C-4/6/8, H-9), 23.634 (d, C-2), 25.160 / 27.409 / 28.264 (3 x d, C-4/6/8), 41.347 (t, C-3), 45.594 / 46.615 (t, C-5/7), 123.019 (s, C-1) ppm

MS (70 eV): m/z (%)= 39 (30), 40 (7), 41 (100), 42 (26), 43 (86), 44 (4), 52 (3), 53 (8), 54 (14), 55 (35), 56 (9), 57 (16), 67 (5), 68 (13), 69 (18), 70 (8), 71 (4), 81 (2), 82 (2), 83 (4), 85 (7), 93 (2), 95 (2), 96 (9), 97 (8), 110 (8), 111 (3), 124 (5), 138 (5), 139 (7), 152 (10), 180 (3).

Darstellung von (2*R**,4*R**,6*R**)-2,4,6,8-Tetramethylnonanal **127**

1.0 g (5.1 mmol) (2*R**,4*R**,6*R**)-2,4,6,8-Tetramethylnonannitril **139** wurden in 20 mL abs. Toluol gelöst und auf -78 °C gekühlt. Es wurden 7.4 mL (7.4 mmol) einer 1 M Lösung von DIBAL in Toluol zugetropft und die Lösung für 3 h gerührt.

Die Reaktion wurde durch Zugabe von 10 mL 2 N HCl gequencht. Es wurden weitere 5 mL 2 N HCl zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgradienten von 100 % Pentan bis Pentan / Diethylether 10:1 gereinigt.

Ausbeute: 690 mg (3.5 mmol, 68 %)

MS (70 eV): *m/z* (%)= 39 (9), 41 (44), 43 (100), 53 (4), 55 (27), 56 (8), 57 (60), 58 (34), 67 (4), 69 (34), 71 (63), 72 (6), 81 (8), 82 (5), 83 (27), 84 (15), 85 (41), 95 (9), 96 (4), 109 (4), 123 (9), 140 (12), 141 (4), 198 (0.05) [M⁺]

Die NMR-Spektren erwiesen sich als nicht auswertbar. Auch ein Wechsel des Lösungsmittel sorgte nicht für eine bessere Aufspaltung der Signale.

Sowohl im ¹H als auch im ¹³C waren aber eindeutig die Signale für einen Aldehyd bei 9.2 ppm und 203.425 ppm zu erkennen.

Darstellung von (4*S*)-4-Isopropyl-3-propionyl-2-oxazolidinon (4*S*)-**142**

Unter Argon wurden 3.0 g (23.2 mmol) (4*S*)-4-Isopropyl-2-oxazolidinon (4*S*)-**149** in 45 mL abs. THF gelöst. Die Lösung wurde auf -78 °C gekühlt und 16.5 mL (26.40 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-BuLi in Hexan zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 20 min bei -78 °C gerührt. Anschließend wurden 2.25 mL (25.84 mmol) Propionsäurechlorid **156** zugetropft. Es wurden weitere 30 min gerührt. Es folgte die Zugabe von ca. 150 mL gesättigter NH₄Cl-Lsg.. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es folgte eine Reinigung des Rohproduktes mit Hilfe der

Säulenchromatographie (Laufmittel: Petrolether/Ethylacetat, Gradient ab 10:1) über Kieselgel.

Ausbeute: 4.27 g (23.05 mmol, 99 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (d, 3 H, Me an C-1', ³J_{H-H} = 6.87 Hz), 0.92 (d, 3 H, H-2', ³J_{H-H} = 7.12 Hz), 1.17 (t, 3 H, H-3'', ³J_{H-H} = 7.25 Hz), 2.34 - 2.43 (m, 1 H, H-1'), 2.86 - 2.44 (m, 2 H, H-2''), 4.20 - 4.30 (m, 2 H, H-5), 4.41 - 4.45 (m, 1 H, H-4) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 8.458 (q, C-3''), 14.668 / 17.980 (q, Me an C-1' / C-2'), 28.408 (d, C-1'), 29.169 (t, C-2''), 58.434 (d, C-4), 63.399 (t, C-5), 154.154 (s, C-1''), 174.099 (s, C-2) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 30 (3), 39 (10), 41 (22), 42 (10), 43 (12), 44 (3), 54 (2), 55 (6), 57 (100), 58 (4), 68 (5), 69 (5), 70 (4), 71 (3), 85 (9), 86 (7), 142 (13), 185 (3) [M⁺].

Drehwert: [α]_D²⁰ = + 90.1 (c = 2.1 in Dichlormethan). Lit¹⁶⁹: [α]_D²⁵ = + 92.0 (c = 1.4 in Dichlormethan)

Darstellung von (4S)-4-Isopropyl-3-[(2'R)-2',4'-dimethylvaleryl]-2-oxazolidinon 144

Zu einer auf -20 °C gekühlten Lösung aus 0.76 mL (5.40 mmol) trockenem Diisopropylamin in 3 mL abs. THF wurden unter Schutzgas 3.3 mL (5.4 mmol) einer 1.6 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan getropft. Die Lösung wurde 1 h bei -20 °C gerührt und anschließend auf -78 °C gekühlt. Es folgte die Zugabe von 1.04 g (5.40 mmol) (4S)-4-Isopropyl-3-propionyl-2-oxazolidinon (4S)-**142** in 10 mL abs. THF. Die Reaktionslösung wurde 1 h bei -78 °C und eine weitere Stunde bei -40 °C gerührt. Es wurden 1.96 g (10.8 mmol) 1-Iod-2-methylpropan **143** in 10 mL abs. THF zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 48 h bei einer Temperatur zwischen -10 °C und -20 °C gerührt und anschließend mit Wasser versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit verd. HCl und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es folgte eine Reinigung des Rohproduktes mit Hilfe der Säulenchromatographie (Laufmittel: Petrolether/Ethylacetat, Gradient ab 10:1) über Kieselgel.

Bei dem isolierten Produkt handelt es sich nicht um das gewünschte Produkt, sondern um **(4S)-1-(4-Isopropyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-2-methyl-pentan-1,3-dion 150**.

Ausbeute: 0.18 g (0.79 mmol), 14 %.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 0.42 (d, 3 H, Me an C-1''), ³J_{H-H} = 7.13 Hz), 0.75 (d, 3 H, H-2''), ³J_{H-H} = 6.87 Hz), 1.02 (t, 3 H, H-5, ³J_{H-H} = 7.15 Hz), 1.18 (d, 3 H, Me an C-2, ³J_{H-H} = 7.12 Hz), 2.15-2.25 (m, 1 H, H-4_A), 2.32-2.40 (m, 1 H, H-1''), 2.53-2.64 (m, 1 H, H-4_B), 3.23 (t, 1 H, H-5'_A, ³J_{H-H} = 8.78 Hz), 3.39 (dd, 1 H, H-5'_B, ²J_{H-H} = 3.05 Hz, ³J_{H-H} = 9.16 Hz), 3.88-3.94 (m, 1 H, H-4'), 4.20-4.26 (q, 1 H, H-2, ³J_{H-H} = 7.25 Hz) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, C₆D₆): δ = 7.795 (q, C-5), 12.782 (q, Me an C-2), 14.525 (q, C-2''), 17.558 (q, Me an C-1''), 28.394 (d, C-1''), 33.849 (t, C-4), 52.772 (d, C-2), 58.429 (d, C-4'), 63.044 (t, C-5'), 154.229 (s, C-3), 169.792 (s, C-2'), 207.333 (s, C-1) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 41 (20), 57 (100), 85 (34), 113 (12), 130 (37), 156 (4), 185 (50), 212 (8), 241 (2), 299 (3).

Darstellung von (4S)-4-Isopropyl-3-(2''-methylhexanoyl)-2-oxazolidinon 152

Unter Argon wurden 0.077 mL (0.55 mmol) Diisopropylamin und 60 mg (0.55 mmol) KO^tBu in 2 mL abs. THF gelöst und auf -78 °C gekühlt. Anschließend wurden 0.33 mL (0.54 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-BuLi in Hexan zugetropft und 30 Minuten bei -78 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 100 mg (0.54 mmol) (4S)-4-Isopropyl-3-propionyl-2-oxazolidinon (4S)-**142** in 1 mL abs. THF versetzt und weitere 1.5 h bei -78 °C gerührt. Es wurden dann 0.12 mL (200 mg, 1 mmol) 1-Iodbutan **151** in THF zugetropft. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf RT erwärmt. Die Lösung wurde mit 10 mL Wasser versetzt. Die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 3 M Salzsäure gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet.

Bei dem isolierten Produkt handelt es sich nicht um das gewünschte Produkt, sondern um **(4S)-4-Isopropyl-3-butyl-2-oxazolidinon 153**

Ausbeute: 64.6 mg (0.35 mmol, 65 %)

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 0.34 (d, 3 H, Me an C-1', ³J_{H-H} = 7.12 Hz), 0.49 (d, 3 H, Me an C-2', ³J_{H-H} = 6.87 Hz), 0.83 (t, 3 H, H-4'', ³J_{H-H} = 7.25 Hz), 1.08-1.18 (m, 1 H, H-3''), 1.21-1.35 (m, 2 H, H-2''), 1.37-1.46 (m, 2 H, H-1'), 2.55-2.65 (m, 1 H, H-1''_A), 2.97-3.03 (m, 1 H, H-4), 3.34-3.55 (m, 3 H, H-1''_{B/5}) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, C₆D₆): δ = 13.872 (q, C-4''), 14.114 (q, C-2'), 17.349 (q, Me an C-1'), 20.191 (t, C-3''), 27.531 (t, C-1'), 29.533 (t, C-2''), 41.625 (t, C-5), 58.691 (d, C-4), 62.058 (t, C-1''), 128.337 (s, C-2) ppm

MS (70 eV): m/z (%)= 30 (9), 32 (14), 39 (33), 41 (100), 42 (47), 43 (35), 44 (5), 53 (6), 54 (16), 55 (26), 56 (32), 57 (37), 58 (7), 68 (4), 69 (9), 70 (5), 84 (2), 86 (97), 87 (3), 100 (28), 142 (87), 143 (7), 185 (6).

Darstellung von (4S)-4-Isopropyl-3-(2''-methylpropionyl)-2-oxazolidinon **154**

Unter Argon wurden 1.5 mL abs. THF und 0.039 mL (0.28 mg, 0.27 mmol) abs. Diisopropylamin auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Anschließend wurden 0.17 mL (0.27 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-BuLi in Hexan zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 1 h gerührt und dann auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Es wurden 50 mg (0.27 mmol) (4S)-4-Isopropyl-3-propionyl-2-oxazolidinon (**4S**)-**142** in 1 mL abs. THF zugetropft. Die Lösung wurde auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und mit 0.033 mL (70 mg, 0.54 mmol) MeI versetzt. Die Reaktionslösung wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, über Nacht auf RT erwärmt und anschließend mit Wasser versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit verd. HCl und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 29.12 mg (0.17 mmol, 63 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 0.49\text{-}0.51$ (d, 3 H, Me an C-1', $^3J_{\text{H-H}} = 6.62$ Hz), $0.51\text{-}0.54$ (d, 3 H, Me an C-2', $^3J_{\text{H-H}} = 6.62$ Hz), 1.15 (d, 3 H, Me an C-2'', $^3J_{\text{H-H}} = 6.62$ Hz), 1.19 (d, 3 H, H-3'', $^3J_{\text{H-H}} = 6.94$ Hz), 2.03-2.18 (m, 1 H, H-1'), 3.23-3.26 (m, 1 H, H-5_A), 3.26-3.30 (m, 1 H, H-5_B), 3.84-3.95 (m, 2 H, H-4/2'') ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, C_6D_6): $\delta = 14.497$ (q, C-2'), 14.553 (q, Me an C-1'), 18.471 (q, C-3''), 19.947 (q, Me an C-2''), 28.531 (d, C-1'), 32.924 (d, C-2''), 58.159 (d, C-4), 62.800 (t, C-5), 154.046 (s, C-2), 177.059 (s, C-1'') ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 30 (6), 32 (31), 39 (40), 41 (100), 42 (31), 43 (90), 44 (7), 53 (4), 54 (4), 55 (9), 56 (4), 57 (4), 58 (4), 67 (2), 68 (6), 69 (9), 70 (18), 71 (53), 72 (3), 73 (4), 74 (2), 85 (6), 86 (18), 130 (14).

Darstellung von Thiopropionsäure-S-pyridin-2-ylester **158**

Zu einer auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung aus 100 mL abs. Dichlormethan, 5.57 g (50.11 mmol) Pyridin-2-thiol **157** und 4.1 mL (29.60 mmol) abs. Triethylamin wurden 4.9 mL (38.71 mmol) Propionylchlorid **156** in 100 mL abs. Dichlormethan zugetropft. Anschließend wurde die Reaktionslösung 2 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und auf kaltes Wasser gegossen. Die Phasen wurden

getrennt. Die wässrige Phase wurde viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 5 %iger NaOH-Lösung und mit Wasser gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es folgte eine Reinigung des Rohproduktes mit Hilfe der Säulenchromatographie (Laufmittel: Petrolether/Ethylacetat, Gradient ab 4:1) über Kieselgel.

Ausbeute 5.81 g (34.74 mmol, 69 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (t, 3 H, H-3', ³J_{H-H} = 7.5 Hz), 2.74 (q, 2 H, H-2', ³J_{H-H} = 7.38 Hz), 7.27-7.32 (m, 1 H, H-2), 7.60-7.64 (m, 1 H, H-4), 7.72-7.77 (m, 1 H, H-3), 8.62-8.65 (m, 1 H, H-1) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 9.450 (q, C-3'), 37.670 (t, C-2'), 123.533 (d, C-2), 130.244 (d, C-4), 137.236 (d, C-3), 150.309 (d, C-1), 178.163 (s, S-C-N), 197.165 (s, C-1') ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 32 (3), 38 (3), 39 (20), 45 (5), 50 (7), 51 (14), 52 (5), 57 (37), 58 (3), 67 (32), 69 (3), 78 (16), 79 (2), 81 (2), 82 (4), 83 (9), 84 (3), 111 (100), 112 (11), 113 (5), 139 (13), 167 (1) [M⁺].

Darstellung von 2-[[1-[(Triethylsilyloxy)-1-propenyl]thio]-pyridin 155

Unter Argon wurden zu einer Lösung aus 20 mL abs. THF und 3 mL (14.96 mmol) Lithiumhexamethyldisilazid 9 mL einer 1.6 M (14.4 mmol) *n*-BuLi-Lösung in Hexan gegeben. Die Reaktionslösung wurde eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die gelbe Lösung auf -78 °C gekühlt und mit 1.4 mL (18.0 mmol) abs. DMF, sowie 3.3 mL (23.81 mmol) abs. Triethylamin versetzt. Es folgte die Zugabe von 4.0 mL (24.0 mmol) Chlortriethylsilan und 2.0 g (11.96 mmol) Thiopropionsäure-*S*-pyridin-2-ylester **158** in 4 mL THF. Die Reaktionslösung wurde 30 Minuten gerührt und anschließend mit Ethylacetat versetzt. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es folgte eine Reinigung des Rohproduktes mit Hilfe der Säulenchromatographie (Laufmittel: Petrolether/Ethylacetat, Gradient ab 10:1) über Kieselgel.

Ausbeute: 3.08 g (10.94 mmol, 92 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.53 (q, 6 H, 3x CH₂ (Ethyl), ³J_{H-H} = 7.88 Hz), 0.90 (t, 9 H, CH₃ (Ethyl), ³J_{H-H} = 8.04 Hz), 1.18 (t, 3 H, H-3', ³J_{H-H} = 7.41 Hz), 2.67 (q, 1 H, H-2', ³J_{H-H} = 7.41 Hz), 7.27-7.32 (m, 1 H, H-2), 7.60-7.64 (m, 1 H, H-4), 7.72-7.77 (m, 1 H, H-3), 8.62-8.65 (m, 1 H, H-1) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 6.207 (t, 3x CH₂ (Ethyl)), 7.000 (q, 3x CH₃ (Ethyl)), 9.860 (q, C-3'), 38.099 (d, C-2'), 123.921 (d, C-2), 130.666 (d, C-4), 137.662 (d, C-3), 150.665 (d, C-1') ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 32 (10), 43 (4), 45 (18), 57 (2), 59 (32), 60 (2), 70 (3), 73 (49), 74 (4), 86 (7), 87 (14), 88 (3), 100 (22), 101 (6), 102 (17), 103 (2), 114 (4), 116 (25), 117 (3), 128 (2), 130 (28), 131 (4), 132 (2), 144 (15), 145 (2), 158 (7), 160 (2), 172 (3), 174 (7), 176 (4), 188 (8), 190 (32), 191 (7), 192 (4), 202 (5), 204 (10), 205 (2), 216 (3), 218 (50), 219 (11), 232 (15), 233 (4), 246 (100), 247 (26), 248 (13), 249 (2), 260 (24), 261 (6), 262 (3), 281 (1) [M⁺].

AAV 9: Darstellung von 3-Methyl-4-pentyloxetan-2-on 161

Zu 0.3 mL (2.99 mmol) einer 1 M Lösung von ZnCl₂ in Diethylether wurden 0.3 mL abs. Dichlormethan und 0.22 g (2.19 mmol) frisch destilliertes Hexanal **160** gegeben. Die Reaktionslösung wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 0.63 g (2.24 mmol) 2-{[1-[(Triethylsilyl)oxy]-1-propenyl]thio}-pyridin **155** versetzt. Die Lösung wurde 24 h bei RT gerührt. Es folgte die Zugabe von 5 mL eines pH-7 Puffers (Natriumhydrogenphosphat/Kaliumdihydrogenphosphat). Die Reaktionslösung wurde 10 Minuten stark gerührt, durch Celite gefiltert und mit Dichlormethan gespült. Das Filtrat wurde mit 0.64 g (2.82 mmol) CuBr₂ versetzt und 1.5 h gerührt. Es folgte eine erneute Filtration durch Celite. Das Filtrat wurde mit 10 % K₂CO₃ und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es folgte eine Reinigung des Rohproduktes mit Hilfe der Säulenchromatographie (Laufmittel: Petrolether/Ethylacetat, Gradient ab 20:1) über Kieselgel.

Ausbeute: 0.15 g (0.96 mmol, 44 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.88-0.93 (m, 3 H, H-5'), 1.24-1.34 (m, 4 H, H-3'/4'), 1.39 (d, 3 H, Me an H-3, ³J_{H-H} = 7.38 Hz), 1.42-1.52 (m, 2 H, H-1'), 1.70-1.90 (m, 2 H, H-2'), 3.17-3.26 (m, 1 H, H-3, ³J_{H-H} = 4.1 Hz), 4.15-4.20 (m, 1 H, H-4, ³J_{H-H} = 4.1 Hz) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 12.644 (q, Me an C-3), 22.486 (t, C-3'), 24.666 (t, C-1'), 31.414 (t, C-4'), 34.148 (t, C-2'), 50.735 (d, C-3), 79.674 (d, C-4), 172.201 (s, C-2) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 32 (4), 39 (48), 41 (86), 42 (27), 43 (23), 44 (5), 51 (4), 53 (12), 55 (99), 56 (100), 57 (30), 58 (2), 67 (7), 68 (3), 69 (29), 70 (44), 71 (9), 73 (3), 81 (3), 82 (3), 83 (21), 84 (9), 85 (24), 88 (8), 99 (5), 112 (19).

Darstellung von (3S)-3-Methyl-4-(1-methylbutyl)-oxetan-2-on (3S)-166

Durchführung s. AAV 9

Eingesetzte Mengen: - 0.15 mL (1.49 mmol) ZnCl₂- Lösung

- 0.15 mL abs. Dichlormethan

- 0.1 g (0.99 mmol) 2-Methylpentanal **159**

- 0.31 g (1.10 mmol) 2-[[1-[(Triethylsilyl)oxy]-1-propenyl]thio]-pyridin **155**

- 0.32 g (2.05 mmol) CuBr₂

Es konnte kein Produkt nachgewiesen werden.

Darstellung von (4S,3'R)-4-Isopropyl-3-(2',4'-dimethyl-3'-hydroxyheptyl)-2-oxazolidinon (4S,3'R)-164

315 mg (1.7 mmol) (4S)-4-Isopropyl-3-propionyl-2-oxazolidinon (4S)-**142** wurden in 5 mL abs. Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurden 0.27 mL (1.9 mmol) Triethylamin und 1.05 mL (2.05 mmol) einer 1 M Dibutylborontriflat-Lösung in Dichlormethan zugegeben. Die Lösung wurde 1 h bei 0 °C gerührt. In einem zweiten Kolben wurden 5.1 mL (5.1 mmol) einer 1 M Lösung von Et₂AlCl in Hexan in 5 mL Dichlormethan gelöst und auf - 78 °C gekühlt. Es wurden 300 mg (3.00 mmol) 2-Methylpentanal **159** zugegeben und 5 Minuten gerührt. Die Bor-Enolatlösung wurde mittels einer Transfernadel in den zweiten Kolben

überführt. Die Reaktionslösung wurde 5 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend langsam über 0.5 h auf Raumtemperatur erwärmt. Die Lösung wurde auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und mit einer Mischung aus 6 mL Methanol und 2 mL 30 % Wasserstoffperoxid versetzt. Die Lösung wurde auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Es folgte eine Extraktion mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung, ges. NH_4Cl -Lösung und ges. NaCl -Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es folgte eine Reinigung des Rohproduktes mit Hilfe der Säulenchromatographie (Laufmittel: Petrolether/Ethylacetat, Gradient ab 10:1) über Kieselgel.

Ausbeute: 302 mg (1.10 mmol, 64 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.39$ (d, 3 H, Me an C-1', $^3J_{\text{H-H}} = 7.25$ Hz), 0.56 (d, 3 H, H-2', $^3J_{\text{H-H}} = 6.93$ Hz), 0.88 (t, 3 H, H-7'', $^3J_{\text{H-H}} = 6.93$ Hz), 1.07 (d, 3 H, Me an C-4'', $^3J_{\text{H-H}} = 6.62$ Hz), 1.17-1.24 (m, 2 H, H-5''), 1.30 (d, 3 H, Me an C-2'', $^3J_{\text{H-H}} = 6.94$ Hz), 1.33-1.48 (m, 2 H, H-6''), 1.58-1.68 (m, 1 H, H-4''), 2.08-2.14 (m, 1 H, H-1'), 3.16-3.23 (m, 1 H, H-5_A), 3.32-3.37 (m, 1 H, H-5_B), 3.81 (m, 1 H, H-3''), 3.94 (m, 1 H, H-4), 4.34-4.40 (m, 1 H, H-2'') ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.823$ (q, Me an C-2''), 14.369 (q, C-7''), 14.465 (q, Me an C-1'), 14.902 (q, Me an C-4''), 17.511 (q, C-2'), 20.331 (t, C-5''), 28.570 (d, C-1'), 36.097 (t, C-6''), 36.566 (d, C-4''), 40.697 (d, C-2''), 58.163 (d, C-4), 62.692 (t, C-5), 76.240 (d, C-3''), 153.677 (s, C-2), 176.876 (s, C-1') ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 30 (7), 32 (36), 37 (3), 39 (41), 41 (69), 41 (36), 42 (35), 43 (100), 44 (12), 45 (6), 51 (3), 52 (2), 53 (7), 55 (32), 56 (15), 57 (53), 58 (23), 59 (3), 67 (8), 68 (11), 69 (15), 70 (8), 71 (11), 74 (3), 82 (2), 83 (4), 85 (20), 86 (16), 87 (2), 88 (2), 96 (2), 98 (2), 99 (4), 109 (3), 109 (4), 111 (4), 112 (3), 114 (3), 129 (5), 130 (40), 131 (3), 138 (3), 141 (3), 142 (5), 156 (2), 185 (9), 214 (5).

Darstellung von (2*R*,3*R*,4*R/S*)-2,4-Dimethyl-3-hydroxyheptansäure (2*R*,3*R*,4*R/S*)-165

Es wurden 76 mg (0.27 mmol) (4*S*,3'*R*)-4-Isopropyl-3-(2',4'-dimethyl-3'-hydroxyheptyl)-2-oxazolidinon (4*S*,3'*R*)-**164** in einer THF-Wasser-Mischung (3:1, 1 mL) gelöst und bei 0 °C mit 0.15 mL 30 % H₂O₂ und 11 mg (0.46 mmol) LiOH versetzt. Die Lösung wurde 3 h bei 0 °C und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde bei 0 °C mit einer 1.5 N Na₂SO₃-Lösung versetzt. Die Lösung wurde auf eine Mischung aus Diethylether und verdünnter HCl gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung direkt für die nächste Stufe eingesetzt.

Darstellung von (3*R*,4*R*,1'*R/S*)-3-Methyl-4-(pentan-2-yl)-oxetan-2-on 166

40 mg (0.23 mmol) (2*R*,3*R*,4*R/S*)-2,4-Dimethyl-3-hydroxyheptansäure (2*R*,3*R*,4*R/S*)-**165** wurden in 2 mL abs. Pyridin gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurden 81.2 mg (0.46 mmol) Benzolsulfonsäurechlorid zugegeben und über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Es wurde NaCl-Lsg. zugegeben und die wässrige Phase viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Aufgrund der geringen Substanzmengen wurde auf eine weitere Aufreinigung verzichtet und das Produkt mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie identifiziert.

MS (70 eV): *m/z* (%) = 39 (27), 40 (4), 41 (73), 42 (10), 43 (49), 53 (8), 55 (61), 56 (64), 57 (26), 58 (12), 67 (8), 69 (100), 70 (45), 71 (30), 83 (11), 85 (9), 85 (41), 99 (5), 112 (6), 156 (0.3) [M⁺]

Darstellung von (S)-2-Hydroxy-N-methoxy-N-methylpropionamid (S)-170

Zu einer auf -20 °C gekühlten Mischung von 4.0 g (33.8 mmol) (S)-(+)-Ethyllactat (S)-169 und 8.2 g (84.0 mmol) *N,O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid in 100 mL abs. THF wurden langsam 84 mL (168 mmol) einer 2 M Lösung von Isopropylmagnesiumbromid in Diethylether zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 30 min bei -20 °C und 30 min bei 0 °C gerührt.

Nach Zugabe von 300 mL ges. NH₄Cl-Lsg. wurde die wässrige Phase fünfmal mit Diethylether und fünfmal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Pentan / Diethylether im Verhältnis 1:1 bis 100 % Diethylether gereinigt.

Ausbeute: 4.59 g (33.6 mmol, 99 %)

Drehwert: $[\alpha]_D = -49.2$ ($c = 1.33$, CHCl₃), Lit¹⁴⁶: $[\alpha]_D = 50.0$ ($c = 2.2$, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.36$ (d, 3 H, H-3, ³J_{H-H} = 6.62 Hz), 3.25 (s, 3 H, N-Me), 3.72 (s, 3 H, -OMe), 4.50 (q, 1 H, H-2, ³J_{H-H} = 6.62 Hz) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.029$ (q, C-3), 32.474 (q, N-Me), 61.352 (q, OMe), 65.003 (d, C-2), 176.5 (s, C-1) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 42 (5), 43 (13), 45 (90), 46 (37), 58 (9), 61 (100), 105 (2), 118 (2), 133 (1), 134 (0.06) [M⁺]

Darstellung von (S)-2-Benzoyloxypentan-3-on (S)-168

4.5 g (33.6 mmol) (S)-2-Hydroxy-N-methoxy-N-methylpropionamid (S)-170 wurden in 140 mL abs. THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurden 100 mL (100 mmol) einer 1 M Lösung von Ethylmagnesiumbromid in THF zugetropft, die Lösung wurde auf RT erwärmt und 1 h gerührt. Nach der Zugabe von 180 mL ges. NH₄Cl-Lsg. wurde viermal mit Diethylether und viermal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und die Lösung wurde am Rotationsverdampfer auf etwa 50 mL eingengt.

Zu dieser Lösung wurden 11.48 g (50.9 mmol) Benzoessäureanhydrid, 450 mg (3.7 mmol) DMAP und 11.25 mL (64.4 mmol) Diisopropylethylamin gegeben und es wurde für 14 h bei RT gerührt. Zum Zerstören von überschüssigem Benzoessäureanhydrid wurden 2.25 mg Ethylendiamin zugegeben, gefolgt von 180 mL Wasser. Es wurde fünfmal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether 60/70 / Ethylacetat im Verhältnis 10:1 gereinigt.

Ausbeute: 2.70 g (13.0 mmol, 36 %)

Drehwert: $[\alpha]_D = +24.4$ ($c = 2.6$, CHCl₃), Lit¹⁴⁶: $[\alpha]_D = 50.0$ ($c = 2.2$, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.10$ (t, 3 H, H-5, ³J_{H-H} = 7.38 Hz), 1.54 (d, 3 H, H-1, ³J_{H-H} = 6.87 Hz), 2.53 (dd, 1 H, H-4_A, ³J_{H-H} = 7.12 Hz, ²J_{H-H} = 18.31 Hz), 2.65 (dd, 1 H, H-4_B, ³J_{H-H} = 7.12 Hz, ²J_{H-H} = 18.31 Hz), 5.36 (q, 1 H, H-2, ³J_{H-H} = 7.12 Hz), 7.48 (t, 2 H, H_{Ar}, ³J_{H-H} = 7.88 Hz), 7.61 (t, 1 H, H_{Ar}, ³J_{H-H} = 7.63 Hz), 8.09 (d, 2 H, H_{Ar}, ³J_{H-H} = 6.87 Hz) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.248$ (q, C-5), 16.521 (q, C-1), 31.497 (t, C-4), 75.157 (d, C-2), 128.490 (d, 2 C, C_{Ar}-H), 129.510 (s, C_{Ar}), 129.809 (d, 2 C, C_{Ar}-H), 133.385 (d, C_{Ar}-H), 165.947 (s, -CO-Ar), 208.551 (s, C-3) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 50 (5), 51 (17), 57 (13), 77 (39), 105 (100), 106 (7), 149 (4), 162 (8), 177 (1), 206 (0.01) [M⁺], 207 (0.02) [M⁺+1]

AAV 10: Darstellung von (2*S*,4*R*,5*R*,6*R*/*S*)-2-Benzoyloxy-5-hydroxy-4,6-dimethyl-3-oxooctan 175

3.75 mL (3.75 mmol) einer 1M Lösung von Chlordicyclohexylboran in Hexan wurden in 8 mL abs. Diethylether gelöst und auf -78 °C gekühlt. Es wurden 480 mg (0.71 mL, 4.5 mmol) abs. Ethyldimethylamin zugegeben, gefolgt von 500 mg (2.5 mmol) (*S*)-2-Benzoyloxypentan-3-on (*S*)-**168** in 10 mL abs. Diethylether. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C erwärmt und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde wieder auf -78 °C gekühlt und es wurden 860 mg (10 mmol) 2-Methylbutanal **159** zugegeben. Nachdem 2 h bei

-78 °C gerührt wurde, wurde der Reaktionsansatz über Nacht bei -26 °C in den Gefrierschrank überführt.

Bei 0 °C wurden 10 mL Methanol, 10 mL pH 7 Puffer und 10 mL H₂O₂ zugegeben und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Nach der Zugabe von 100 mL Wasser wurde fünfmal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether / Ethylacetat im Verhältnis 10:1 bis 5:1 gereinigt.

Ausbeute: 595 mg (2.0 mmol, 54 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 (d, 3 H, Me an C-6, ³J_{H-H} = 6.61 Hz), 0.92 (t, 3 H, H-8, ³J_{H-H} = 7.38 Hz), 1.18 (d, 3 H, Me an C-4), 1.30 – 1.36 (m, 2 H, H-7), 1.45 – 1.51 (m, 1 H, H-6), 1.58 (d, 3 H, Me an C-2, ³J_{H-H} = 7.12 Hz), 2.98 – 3.11 (m, 1 H, H-4), 3.81 (dd, 1 H, H-5, ³J_{H-H} = 8.64 Hz, ³J_{H-H} = 8.65 Hz), 5.45 (q, 1 H, H-2, ³J_{H-H} = 7.12 Hz), 7.43 – 7.50 (m, 2 H, H_{Ar}), 7.56 – 7.64 (m, 1 H, H_{Ar}), 8.05 – 8.12 (m, 2 H, H_{Ar}) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 11.879 (q, Me an C-6), 11.990 (q, C-8), 14.123 (q, Me an C-4), 15.852 (q, Me an C-2), 26.863 (t, C-7), 36.144 (d, C-6), 45.733 (d, C-4), 74.806 (d, C-2), 75.292 (d, C-5), 128.458 (d, 2 C, C_{Ar}-H), 129.555 (s, -C_{Ar}), 133.316 (d, 2 C, C_{Ar}-H), 165.917 (s, -CO-Ar), 211.783 (s, C-3) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 39 (11), 41 (30), 43 (18), 44 (13), 45 (24), 51 (12), 54 (6), 55 (13), 56 (14), 57 (66), 58 (12), 67 (16), 69 (21), 71 (12), 72 (6), 78 (6), 82 (40), 83 (12), 85 (10), 87 (22), 97 (55), 98 (8), 106 (33), 113 (28), 122 (9), 125 (16), 132 (5), 135 (5), 143 (47), 149 (15), 150 (100), 151 (12), 177 (11), 187 (5), 206 (13), 235 (28), 292 (1) [M⁺]

AAV 11: Darstellung von (2*S*,3*R/S*,4*R*,5*R*,6*R/S*)-4,6-Dimethyloctan-2,3,5-triol (2*S*,3*R/S*,4*R*,5*R*,6*R/S*)-176

400 mg (11.0 mmol) LiAlH₄ wurden in 15 mL abs. Diethylether suspendiert und auf -78 °C gekühlt. 500 mg (2.6 mmol) (2*S*,4*R*,5*R*,6*R/S*)-2-Benzoyloxy-5-hydroxy-4,6-dimethyl-3-oxooctan (2*S*,4*R*,5*R*,6*R/S*)-**175**, gelöst in 10 mL abs. Diethylether, zugetropft. Die Lösung wurde auf RT erwärmt und 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde auf 0 °C gekühlt

und es wurden 1.64 mL 2 N NaOH-Lösung sehr langsam zugetropft. Nachdem für 1 h bei RT gerührt wurde, wurde filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether / Ethylacetat 1:1 gereinigt.

Ausbeute: 167 mg (1.4 mmol, 72 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.68 (d, 3 H, Me an C-6, ³J_{H-H} = 7.12 Hz), 0.74 (d, 3 H, Me an C-4, ³J_{H-H} = 6.62 Hz), 0.85 (t, 3 H, H-8, ³J_{H-H} = 7.12 Hz), 0.98 (d, 3 H, H-1, ³J_{H-H} = 5.85 Hz), 1.15 – 1.21 (m, 1 H, H-7_A), 1.30 – 1.41 (m, 2 H, H-4, 7_B), 1.43 – 1.50 (m, 1 H, H-6), 3.30 – 3.34 (m, 1 H, H-2), 3.49 – 3.55 (m, 2 H, H-3,5) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 10.179 (q, Me an C-6), 12.270 (q, C-8), 12.660 (q, Me an C-4), 19.956 (q, C-1), 27.197 (t, C-7), 36.299 (d, C-4), 37.522 (d, C-6), 68.815 (d, C-5), 73.270 (d, C-3), 74.762 (d, C-2) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 39 (34), 40 (9), 41 (84), 42 (18), 43 (94), 44 (9), 45 (64), 53 (11), 55 (37), 57 (100), 58 (37), 59 (15), 67 (11), 68 (7), 69 (74), 70 (19), 71 (36), 73 (6), 75 (16), 83 (6), 85 (8), 86 (33), 87 (26), 97 (11), 98 (7), 109 (14), 115 (25), 127 (7), 145 (6), 172 (0.6) [M⁺-18]

AAV 12: Darstellung von (2R,3R,4R/S)-3-Hydroxy-2,4-dimethylhexansäure (2R,3R,4R/S)-165

95 mg (0.5 mmol) (2S,3R/S,4R,5R,6R/S)-4,6-Dimethyloctan-2,3,5-triol (2S,3R/S,4R,5R,6R/S)-**176** wurden in 8 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit 175 mg (1.65 mmol) wasserfreiem Na₂CO₃ versetzt und auf 0 °C gekühlt. Es wurden 266 mg (0.6 mmol) Pb(OAc)₄ portionsweise zugegeben. Es wurde 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde durch Celite filtriert, mit NaHCO₃-Lösung und mit NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt.

Der Rückstand wurde in 20 mL *tert*-Butanol gelöst und es wurden 4.37 g (6.17 mL, 52.0 mmol) 2,3-Dimethyl-2-buten zugegeben und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Eine Lösung aus 2.35 g (26.0 mmol) Natriumchlorit und 3.53 g (26.0 mmol) Kaliumdihydrogenphosphonat

in 8.5 mL Wasser wurden über einen Zeitraum von 20 min zugetropft. Die Lösung wurde auf RT erwärmt und über Nacht bei dieser Temperatur gerührt.

Es wurde ges. NH₄Cl-Lsg. zugegeben, die Lösung wurde viermal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit kaltem Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether / Ethylacetat im Verhältnis 3:1 gereinigt.

Ausbeute: 60 mg (0.38 mmol, 76 %)

Das Produkt wurde massenspektrometrisch identifiziert, auf eine weitere Identifikation anhand von NMR-Spektren wurde aufgrund der geringen Substanzmengen, und da es sich nur um eine Testreaktion handelte, verzichtet.

MS (70 eV): m/z (%) = 39 (13), 41 (36), 43 (17), 45 (42), 53 (4), 55 (14), 56 (37), 57 (47), 58 (6), 69 (13), 69 (10), 71 (5), 74 (72), 85 (100), 86 (8), 87 (9), 103 (60), 142 (2) [M⁺-18], 160 (0.01) [M⁺]

AAV 13: Darstellung von (1'R/S,3R,4R)-4-(1'Methylpropyl)-3-methyloxetan-2-on (1'R/S,3R,4R)-166

Unter Argon wurden 100 mg (0.6 mmol) (2R,3R,4R/S)-3-Hydroxy-2,4-dimethylhexansäure (2R,3R,4R/S)-**165** in 4 mL abs. Pyridin gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurden 0.16 mL (220 mg, 1.25 mmol) Benzolsulfonsäurechlorid zugegeben. Der Kolben wurde über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Es wurde NaCl-Lösung zugegeben, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt.

Da es sich nur um eine Testreaktion handelte, wurde auf eine weitere Aufreinigung verzichtet. Das Produkt wurde mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie identifiziert.

MS (70 eV): m/z (%) = 39 (36), 41 (100), 42 (6), 43 (11), 53 (9), 55 (38), 56 (92), 57 (72), 58 (13), 67 (7), 69 (87), 70 (13), 79 (4), 83 (9), 85 (62), 86 (8), 98 (10), 142 (0.11) [M⁺]

Darstellung von (2*S*,4*R*,5*R*,6*R*/*S*,8*R*/*S*,10*R*/*S*,12*R*/*S*)-2-Benzoyloxy-5-hydroxy-4,6,8,10,12-pentamethyl-3-oxotridecan **172**

Durchführung nach AAV 10.

Eingesetzte Mengen:

14 mL (14 mmol) Chlordicyclohexylboran (1 M in Hexan)

30 mL abs. Diethylether

1.22 g (1.8 mL, 16.7 mmol) abs. Ethyldimethylamin

1.88 g (9.1 mmol) (*S*)-2-Benzoyloxy-pentan-3-on (*S*)-**171** in 20 mL abs. Diethylether

1.40 g (7.0 mmol) (2*R**,4*R**,6*R**)-2,4,6,8-tetramethylnonanal **127**

25 mL Methanol

25 mL pH 7 Puffer

25 mL H₂O₂

Ausbeute: 2.24 g (5.5 mmol, 78 %)

Die NMR-Spektren erwiesen sich aufgrund von starken Signalüberlagerungen als nicht-auswertbar. Auch ein Wechsel des Lösungsmittels von CDCl₃ zu C₆D₆ brachte keine deutliche Verbesserung der Signallage. Das Produkt wurde daher ausschließlich per Direkteinlaß-Massenspektroskopie identifiziert.

MS (70 eV): m/z (%) = 41 (4), 43 (6), 51 (5), 57 (5), 69 (4), 77 (24), 85 (4), 105 (100), 106 (8), 111 (4), 113 (7), 149 (11), 150 (25), 235 (40), 237 (7), 255 (34), 283 (0.5), 404 (0.2) [M⁺]

Darstellung von (2*S*,3*R/S*,4*R*,5*R*,6*R/S*,8*R/S*,10*R/S*,12*R/S*)-4,6,8,10,12-Pentamethyltridecan-2,3,5-triol **173**

Durchführung nach AAV 11.

Eingesetzte Mengen:

910 mg (24.0 mmol) LiAlH₄

35 mL abs. Diethylether

2.2 g (5.5 mmol) (2*S*,4*R*,5*R*,6*R/S*,8*R/S*,10*R/S*,12*R/S*)-2-Benzoyloxy-5-hydroxy-4,6,8,10,12-pentamethyl-3-oxotridecan **172**, gelöst in 10 mL abs. Diethylether

3.5 mL 2 N NaOH-Lösung

Ausbeute: 373 mg (1.2 mmol, 22 %)

Im ¹H sind die Signale, besonders die der Methylgruppen so stark überlagert, das eine Zuordnung der Signale völlig unmöglich ist. Im ¹³C sind alle Signale eindeutig nachzuweisen, eine sichere Zuordnung der Signale ist allerdings auch hier nicht möglich.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ =11.544, 14.213, 19.734, 21.124, 21.270, 22.261, 24.313, 25.613, 27.564, 28.009, 32.574, 36.967, 42.270 (CH₂), 45.899 (CH₂), 46.587 (CH₂), 69.295 (-CH-OH), 76.970 (-CH-OH), 77.813 (-CH-OH) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 40 (14), 41 (20), 42 (4), 43 (50), 45 (13), 55 (17), 56 (5), 57 (45), 58 (14), 59 (6), 68 (5), 69 (37), 70 (10), 71 (54), 75 (12), 82 (4), 83 (23), 84 (5), 85 (20), 86 (80), 87 (7), 97 (6), 97 (15), 99 (9), 109 (9), 111 (11), 115 (100), 116 (6), 123 (14), 125 (11), 133 (8), 199 (9), 239 (6), 257 (9)

Darstellung von (2R,3R,4R/S,6R/S,8R/S,10R/S)-3-Hydroxy-2,4,6,8,10-pentamethylundecansäure 163

Durchführung nach AAV 12.

Eingesetzte Mengen:

365 mg (1.05 mmol) (2S,3R/S,4R,5R,6R/S)-4,6-Dimethyloctan-2,3,5-triol **173**

17 mL abs. Dichlormethan

350 mg (3.3 mmol) wasserfreies Na₂CO₃

532 mg (1.2 mmol) Pb(OAc)₄

40 mL *tert*-Butanol

8.74 g (12.3 mL, 104 mmol) 2,3-Dimethyl-2-buten

4.70 g (52 mmol) Natriumchlorit

7.06 g (52 mmol) Kaliumdihydrogenphosphonat

17 mL Wasser

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether / Ethylacetat im Verhältnis 3:1 gereinigt.

Ausbeute: 60 mg (0.38 mmol, 37 %)

Die Zuordnung der NMR-Signale war durch starke Überlagerungen, besonders im vorderen Bereich des Spektrums sehr erschwert. Die Zuordnung wurde nur für Signale durchgeführt, bei denen aufgrund von eindeutigen Kopplungen im 2D-Spektren eine sichere Aussage möglich war.

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ = 0.80 – 0.90 (m, 15 H, 5 x Me), 0.91 – 0.95 (m, 2 H, 2 x CH_{2A}), 0.96 – 1.02 (m, 1 H, H-5_A), 1.05 – 1.13 (m, 1 H, CH_{2B}), 1.13 – 1.17 (m, 1 H, CH_{2B}), 1.20 (d, 3 H, Me an C-2, ³J_{H-H} = 7.25 Hz), 1.40 – 1.49 (m, 1 H, H-5_B), 1.55 – 1.68 (m, 3 H, H-6, 8, 10), 1.72 – 1.80 (m, 1 H, H-4), 2.62 – 2.70 (m, 1 H, H-2), 3.66 (dd, 1 H, H-3, ³J_{H-H} = 8.51 Hz, ³J_{H-H} = 8.51 Hz) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, C₆D₆): δ = 13.073, 14.074 (q, Me an C-4), 20.5247, 20.5753, 21.976, 23.816, 25.221 (d, C-6), 27.041, 27.567, 31.565 (d, C-4), 43.192 (d, C-2), 41.342 (t, C-5), 45.766 (t, -CH₂-), 46.463 ((t, -CH₂-), 74.868 (d, C-3), 180.568 (s, C-1) ppm

MS (70 eV): m/z (%) = 40 (4), 41 (12), 43 (29), 55 (11), 56 (8), 57 (23), 58 (5), 69 (17), 70 (5), 71 (15), 74 (16), 83 (16), 85 (43), 86 (3), 97 (4), 99 (4), 102 (13), 103 (100), 104 (5), 111 (5), 123 (4), 125 (9), 155 (3); 156 (2), 198 (2), 199 (5), 254 (1) [M⁺-18]

Darstellung von (1'R/S,3R,3'R/S,4R,5'R/S)-3-Methyl-4-(1',3',5'7'-tetramethyloctyl)-oxetan-2-on (Vittatalacton) 122

Durchführung nach AAV 13.

Eingesetzte Mengen:

120 mg (0.44 mmol) (2R,3R,4R/S,6R/S,8R/S,10R/S)-3-Hydroxy-2,4,6,8,10-pentamethylundecansäure **163**

4 mL abs. Pyridin

0.16 mL (220 mg, 1.25 mmol) Benzolsulfonsäurechlorid

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Pentan / Diethylether im Verhältnis 4:1 gereinigt

Ausbeute: 90 mg (0.35 mmol, 79 %)

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ = 0.66 (ddd, 1 H, H-2_A' , ³J_{H-H} = 6.6 Hz, ³J_{H-H} = 8.8 Hz, ²J_{H-H} = 13.9 Hz), 0.75 (d, 3 H, Me an C-3' , ³J_{H-H} = 6.62 Hz), 0.76 – 0.78 (m, 1 H, H-4'_A), 0.80 (d, 3 H, Me an C-1' , ³J_{H-H} = 6.62 Hz), 0.85 (d, 3 H, Me an C-5' , ³J_{H-H} = 6.62 Hz), 0.87 (d, 3 H, Me an C-7' , ³J_{H-H} = 6.62 Hz), 0.90 (d, 3 H, Me an C-2 , ³J_{H-H} = 6.62 Hz), 0.91 (d, 3 H, H-8' , ³J_{H-H} = 6.62 Hz), 0.92 – 0.96 (m, 2 H, H-2'_B, 6'_A), 1.07 (ddd, 1 H, H-4'_B, ³J_{H-H} = 5.04 Hz, ³J_{H-H} = 8.2 Hz, ²J_{H-H} = 13.56 Hz), 1.11 (ddd, 1 H, H-6'_B, ³J_{H-H} = 4.41 Hz, ³J_{H-H} = 9.14 Hz, ²J_{H-H} = 13.56 Hz), 1.43 (m, 1 H, H-3'), 1.52 (m, H, H-1' , 5'), 1.63 (m, 1 H, H-7'), 2.71 (qd, 1 H, H-2, ³J_{H-H} = 7.57 Hz, ³J_{H-H} = 4.1 Hz), 3.34 (dd, 1 H, H-3, ³J_{H-H} = 8.2 Hz, ³J_{H-H} = 4.1 Hz) ppm

Eine Zuordnung der ^{13}C -Signale der 6 Methylgruppen ist aufgrund von Überlagerungen und zu niedrigen Signalintensitäten nicht möglich.

^{13}C -NMR (101 MHz, C_6D_6): $\delta = 12.937, 16.036, 21.212, 21.268, 22.243, 24.341, 25.792$ (d, C-7'), 27.673 (d, C-3'), 28.138 (d, C-5'), 35.063 (d, C-1'), 40.073 (t, C-2'), 45.523 (t, C-4'), 46.529 (t, C-6'), 49.425 (d, C-2), 83.179 (d, C-3), 171.145 (s, C-1)

MS (70 eV): m/z (%) = 39 (13), 41 (70), 42 (15), 43 (89), 53 (7), 55 (52), 56 (35), 57 (55), 58 (4), 67 (13), 69 (100), 79 (24), 71 (31), 81 (10), 82 (16), 83 (55), 84 (36), 85 (54), 86 (6), 87 (4), 95 (9), 97 (9), 99 (7), 109 (8), 110 (5), 111 (13), 113 (6), 114 (4), 123 (12), 125 (8), 138 (5), 140 (5), 156 (5), 254 (0.02) [M^+]

Darstellung von 2,3-Octandion **179**

200 mg (1.8 mmol) 2-Octin **180** wurden in einer Mischung aus 10 mL Acetonitril und 10 mL CCl_4 gelöst. Dazu wurden 1.9 g (9.0 mmol) Natriummetaperiodat in 15 mL H_2O und 8.8 mg (0.07 mmol) Ruthenium(IV)-oxid gegeben. Die Lösung wurde 2 h bei RT gerührt.

Es wurde Wasser zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde viermal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit 2N NaOH und einmal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt.

Da die Verbindung nur zur gaschromatographischen Untersuchung dienen sollte, wurde auf eine weitere Aufreinigung und Identifikation per NMR-Spektroskopie verzichtet.

MS (70eV): m/z (%) = 39 (7), 41 (14), 42 (6), 43 (100), 55 (6), 57 (4), 71 (9), 99 (7), 100 (2), 142 (1)

Darstellung von 2,5-Dimethyl-4-(3-methylbutyl)-oxazol 181

0.18 g (1.40 mmol) 6-Methylheptan-2-on **182** und 1.0 g (2.80 mmol) Trifluormethylsulfonsäure Kupfer (II)-salz wurden mit einer katalytischen Menge von *p*-Toluolsulfonsäure in 10 ml Acetonitril gelöst. Die Lösung wurde für 4 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt.

Nachdem die Reaktionsmischung auf RT abgekühlt war, wurden 20 ml ges. NaHCO₃-Lsg. zugegeben. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Pentan / Diethylether im Verhältnis 8:1 gereinigt.

Ausbeute: 160 mg (0.99 mmol, 70 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (d, 6 H, H-4', Me an C-3', ³J_{H-H} = 6.35 Hz), 1.31 – 1.42 (m, 2 H, H-2'), 1.48 – 1.55 (m, 1 H, H-3'), 2.21 (s, 3 H, Me an C-5), 2.37 – 2.42 (m, 2 H, H-1'), 2.43 (s, 3 H, Me an C-2) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 9.898 (q, Me an C-5), 13.690 (q, Me an C-2), 22.390 (q, 2 C, C-4', Me an C-3'), 23.143 (t, C-1'), 27.647 (d, C-3'), 37.929 (t, C-2'), 133.560 (s, C-5'), 143.381 (s, C-4), 159.750 (s, C-2) ppm

MS (70eV): m/z (%) = 39 (8), 40 (5), 41 (14), 42 (21), 43 (57), 55 (9), 68 (12), 69 (27), 70 (18), 83 (3), 110 (53), 111 (100), 112 (7), 124 (6), 167 (7) [M⁺]

Darstellung von 1-(3,6-Dimethylpyrazin-2-yl)-2-methylpropan-1-on 185

0.86 g (12 mmol) 2-Methylpropanal **187** wurden mit 0.22 g (2.0 mmol) 2,5-Dimethylpyrazin **186** wurden mit 1 mL 3.4 M H₂SO₄ versetzt und auf 5 °C gekühlt. Es wurden gleichzeitig 1.08 g (8.4 mmol) einer 70 %igen Lösung von *tert*-Butylhydroperoxid in H₂O und 3.34 g (12 mmol) FeSO₄*7 H₂O in 10 mL H₂O über einen Zeitraum von 15 min. zugegeben. Die Lösung wurde 1 h gerührt, dabei erwärmte sich die Lösung auf 15 °C.

Festes Natriumsulfit wurde zugegeben, bis der Test mit Jod-Stärke-Papier negativ ausfiel. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Produkt konnte eindeutig anhand seines Massenspektrums identifiziert werden. Auf eine Aufreinigung und Identifikation per NMR wurde verzichtet, da es sich nach einem Vergleich der Retentionszeiten nicht um das Naturprodukt handelte..

MS (70eV): m/z (%) = 38 (5), 39 (41), 40 (11), 41 (17), 42 (41), 43 (30), 52 (5), 53 (5), 54 (5), 66 (11), 67 (4), 70 (4), 80 (13), 107 (100), 108 (47), 109 (6), 122 (21), 135 (13), 149 (4), 150 (12), 163 (18), 178 (28) [M₊]

AAV 14: Darstellung von *N*-(4-Methylpentanoyl)-acetamid **191**

Unter Argon wurden 1.16 g (1.30 ml, 10.0 mmol) 4-Methylpentansäure in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurden 1.90 g (1.33 ml, 15.0 mmol) Oxalylchlorid zugetropft. Die Kühlung wurde entfernt und die Lösung bis zum Ende der Gasentwicklung bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde in abs. Dichlormethan aufgenommen.

Unter Argon wurden 0.66 g (11.2 mmol) Acetamid **189** und 1.14 g (14.4 mmol) abs. Pyridin in 40 ml abs. Dichlormethan gelöst. Dazu wurde das in Dichlormethan gelöste Säurechlorid gegeben. Die Reaktionslösung wurde 2 d gerührt.

Nach der Zugabe von 20 ml NaHCO₃-Lsg. wurde viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden am Rotationserdampfer auf 60 ml eingengt, mit 2 M NaOH-Lsg., ges. CuSO₄-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Pentan / Diethylether im Verhältnis 4:1 gereinigt.

Ausbeute: 820 mg (5.2 mmol, 47 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (d, 6 H, 5', Me an C-4', ³J_{H-H} = 7.5 Hz), 1.50 – 1.66 (m, 3 H, H-3',4'), 2.35 (s, 3 H, H-2), 2.46 – 2.58 (m, 2 H, H-2'), 8.45 (s (b), 1 H, N-H) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 22.273 (q, 2 C, C-5', Me an C-4'), 25.108 (q, C-2), 27.632 (d, C-4'), 33.245 (C-3'), 35.452 (t, C-2'), 169.245 (s, C-1'), 173.328 (s, C-1) ppm

MS (70eV): m/z (%) = 39 (9), 40 (12), 41 (22), 42 (12), 43 (100), 44 (30), 45 (11), 55 (22), 56 (6), 57 (9), 58 (4), 59 (39), 60 (29), 69 (4), 71 (6), 27 (23), 73 (18), 75 (3), 81 (11), 99 (6), 100 (9), 101 (46), 114 (27), 142 (0.5) [M⁺-15], 157 (0.4) [M⁺]

Darstellung von *N*-(3-Methylpentanoyl)-acetamid **194**

Durchführung nach AAV 14.

Eingesetzte Mengen:

1.16 g (1.30 ml, 10.0 mmol) 3-Methylpentansäure

1.90 g (1.33 ml, 15.0 mmol) Oxalylchlorid

0.66 g (11.2 mmol) Acetamid **189**

1.14 g (14.4 mmol) abs. Pyridin

40 ml abs. Dichlormethan

Ausbeute: 620 mg (3.9 mmol, 35 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (t, 3 H, H-5', ³J_{H-H} = 7.37 Hz), 0.96 (d, 3 H, Me an C-3', ³J_{H-H} = 6.62 Hz), 1.17 – 1.32 (m, 1 H, H-4'_A), 1.34 – 1.46 (m, 1 H, H-4'_B), 1.86 – 2.02 (m, 1 H, H-3'), 2.20 – 2.30 (m, 1 H, H-2'_A), 2.37 (s, 3 H, H-2), 2.40 – 2.48 (m, 1 H, H-2'_B), 8.41 (s, 1 H, N-H) ppm

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 11.669 (q, C-5'), 19.651 (q, Me an C-3'), 25.548 (q, C-2), 29.701 (t, C-4'), 31.831 (d, C-3'), 44.873 (t, C-2'), 168.687 (s, C-1'), 172.247 (s, C-1) ppm

MS (70eV): m/z (%) = 39 (12), 41 (26), 42 (17), 43 (100), 44 (11), 45 (3), 53 (3), 55 (10), 56 (4), 57 (8), 59 (50), 60 (29), 69 (14), 70 (6), 71 (16), 73 (22), 83 (3), 86 (9), 99 (6), 100 (4), 101 (61), 102 (3), 128 (13), 142 (0.8) [M⁺-15], 157 (0.5) [M⁺]

9 Sicherheitshinweise

Die in der vorliegenden Arbeit eingesetzten Chemikalien sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet. Soweit vorhanden, sind die verwendeten Gefahrstoffe mit den jeweiligen Gefahrensymbolen und ihren R- und S-Sätzen versehen worden. Der Inhalt von R- und S-Sätzen sowie die Bedeutung der Gefahrensymbole sind im Anschluss an die Tabelle aufgelistet.

Noch nicht eingestufte Verbindungen müssen als Gefahrstoffe behandelt werden und sind mit der entsprechenden Sicherheit zu handhaben. Die Verbindungen sind in der Tabelle nicht mit aufgeführt.

Substanzname	Gefahrensymbol	R-Sätze	S-Sätze
Acetamid	Xn	40	2-36/37
Acetanhydrid	C	10-20/22-34	26-36/37/39-40
Aceton	F, Xi	11-36-66-67	9-16-26
Acetonitril	F, Xn	11-20/21/22-36	16-36/37
AD-mix- α/β	Xn	20/21/22	26-36/37/39-22
Allylmagnesiumchlorid	F, C	11-14/15-34	16-26/36/37/39-43.11-45-7/8
Ammoniumchlorid	Xn	22-36	22
Benzolsulfonsäurechlorid	C	20/22-34-42/43	23-26-36/37/39-45
Benzylbromid	Xi	36/37/38	39
1,2-Bis-(trimethylsilyloxy)ethan	-	10	23-24/25
Bleitetraacetat	T, O, N	61-8-20/22-33-50/53-62	53.1-17-36/37-45-60-61
Boran THF-Komplex	F, Xn	11-14/15-19-22-36/37/38	16-26-33-36
Boran Dimethylsulfid Komplex	D, Xi	11-14/37/38-41	16-26-36
Bortrifluorid Et ₂ O-Komplex	T+, F, C	10-15-22-23-34	26-36/37/39-43-45

Brom	T+, C, N	26-35-50	7/9-26-45-61
1-Bromoctan	-	-	23-24/25
4-Brombut-1-en	F, Xn	11-36/37-42/43	16-26-27-36/37/39
10-Bromdecan-1-ol	Xn	36/37/38	26-36
7-Bromhept-1-en	-	36/37/38	26-36
N-Bromsuccinimid	C	22-34	26-36/37/39-45
Bromwasserstoffsäure 48 %	C	35-37	26-45-7/9
tert.-Butanol	F, Xn	11-20	9-16
Buttersäureanhydrid	C	14-34	26-36/37/39-45
tert-Butylhydroperoxid	C,O	7-10-20/21/22-34- 65	14.1-26-3/7- 36/37/39-45-62
n-Butyllithium 1.6 M Lsg. in Hexan	F, C, N	14/15-17-34-48/20- 51/53-62	6.1-26-33- 36/37/39-45-61-62
Butyltriphenylphosphonium- bromid	Xi	36/37/38	26-37/39
γ-Butyrolacton	Xn	22-36	26-36
Calciumhydrid	F	15	7/8-24/25-43.6
Chinolin	Xn	21/22	24/25-36/37
Chloroform	Xn	22-38-40-48/20/22	36/37
Chrom(VI)-oxid	O, C, T, N Carc. Cat. 1	49-8-25.1-35-43- 50/53	53.1-45-60-61
Chlordicyclohexylboran	F, C, N	11-34-48/20-51/53- 61-62	9-16-26-36/37/39- 54-61-62
m-Chlorperbenzoesäure	O, Xn	5-8-36/37/38	17-26-36
Chlortriethylsilan	C	10-14-22-35	16-26-36/37/39-45
Cyclohexen	F, Xn	11-21/22	16-29-33-36/37
1-Decin	Xn	10-41	26-39
1,3-Diaminopropan	T, F	10-22-24-35	26-36/37/39-45
1,5-Dibrompentan	Xn	36/37	23-26-36
Decan-1,10-diol	-	-	-
Dichlormethan	Xn	40	23.2-24/25-36/37
Diethylaluminiumchlorid 1.0M Lsg. In Hexan	F,C,N	11-14/15-17-34-48 /20-51/53-62-65-67	16-26-36/37/39- 43.11-45-61-62

Diethylether	F+, Xn	12-19-22-66-67	9-16-29-33
Diethylglycoldimethylether	T, Repr. Cat. 2	60-61-10-19	53.1-45
3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyran	F, Xn	11-19-36/38-20	9-16-29-43.3
Diisopropylamin	F, C	11-20/22-34	16-26-36/37/39-45
Dilithiumtetrachlorocuprat 0.1 M Lsg. in THF	F, Xn	11-19-36/37	16-29-33
Dimethyldisulfid	F, Xn, N	11-20/22-36-51/53	16-26-60
Dimethylsulfoxid	Xi	36/38	26
4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin	T+	25-27-34	26-28.2-36/37/39-45
<i>N,N</i> -Dimethylformamid	F, Repr. Cat. 2	61-20/21-36	53.1-45
<i>N,O</i> -Dimethylhydroxylamin- Hydrochlorid	Xi	36/38	26-36
3,5-Dinitrobenzoesäure	Xi	22-36/37/39	26
Essigsäure	C	10-35	26-36/37/39-45
Ethanol	F	11	7-16
3-Ethoxy-2-cyclohexenon	-	-	-
Ethylacetat	F, Xi	11-36-66-67	16-26-33
Ethyljodid	-	23/24/25-42/43-63	23-26-45-36/37/39
Ethylmagnesiumbromid 1M in THF	F, C	11-14/15-19-22-34-40	16-26-36/3/39-43.11-45-7/8
Geraniol	C	34	26-36/37/39-45
<i>n</i> -Hexan	F, Xn, N, Repr. Cat. 3	11-38-48/20-51/53-62-65-67	9-16-29-33-36/37-61-62
Hexadeuteroacetanhydrid	C	10-34	26-45
Hydroxyethyltriphenylphosphoniumchlorid	Xi	36/37/38	26-36
Imidazol	C	22-34	26-36/37/39-45
Iod	Xn, N	20/21-50	23-25-61
1-Iodbutan	Xn	10-20	16-36
Isopropenylmagnesiumbromid, 0.5M in THF	F, C	11-14/15-34	26-30-36/37/39-43.12-45-7/8
Kaliumcyanid	T, N	26/27/28-32-50/53	7-28-29-45-60-61

Kalium- <i>tert.</i> -butylat	F, C	11-14-20-35	16-26-36/37/39-43.11-45-7/9
Kieselgel	-	-	22
18-Krone-6	Xn	22-36/37/38	26-36
Kupfer-(I)-iodid	-	-	-
Kupfer-(II)-sulfat	Xn, N	22-36/38-50/53	22-60-61
Lindlar-Katalysator	Xn	20/22-33	22-36/37/39
Lithium	F+, C	14/15-34	8-43.12-45
Lithiumaluminiumhydrid	F	15	7/8-24/25-43.6
Lithiumacetylid-Ethylendiamin-Komplex	F, C	15-34	26-36/37/39-45
Lithiumhydroxid	T	22-23-34	26-36/37/39-45
Magnesium	F	11-15	7/8-43.6
Magnesiumsulfat	-	-	-
Methanol	F, T	11-23/24/25-39/ 23/24/25	7-16-36/37-45
2-Methyl-1,3-dithian	-	-	23-24/25
Methylithium, 1.6M Lsg. In Diethylether	F, C	12-15-17-22-34-66-67	16-26-30-36/37/39-43.11-45
Methylmagnesiumchlorid-Lösung, 20 % in THF	F, C	11-14/15-34	39-43.12-45
4-Methylpentansäure	Xi	21	36/37
2-Methyltetrahydrofuran	F	11-19	16-23
Methyltriphenylphosponium-bromid	Xn	20/21/22	36/37
Molekularsieb	Xn	36/37	26
N-1-Naphthylisocyanat	Xn	20/21/22	36/37/38
Natriumborhydrid	T, F	15-24/25-34	22-26-36/37/39-43.13-45
Natriumcarbonat	Xn	36	22-26
Natriumchlorid	-	-	-
Natriumhydrid Suspension in Paraffin	F, C	15-34	7/8-26-36/37/39-43.6-45

Natriumhydrogencarbonat	-	-	-
Natriumhydroxid, 36 % Lsg.	C	35	26-37/39-45
Natriumhydroxid	C	35	26-37/39-45
Natriumiodid	Xn	36/38	26
Natriummethanolat	F, C	11-14-34	8-16-26-43.12-45
Natriummetaperiodat	O	8-36/37/38	17-26-36
Natriumthiosulfat	-	-	-
Oct-2-in-1-ol	-	-	24/25
Oxalylchlorid	C	14-20-29-34	26-36/37/39-43.4-45
Palladium/Aktivkohle	F	10	14-16-22
<i>n</i> -Pentan	F+, Xn, N	12-51/53-65-66-67	9-16-29-33-61-62
(2 <i>E</i>)-Pentenal	Xn	10-36/37/38	29
Pent-4-en-1-ol	-	10	23-24/25
Pent-4-in-2-ol	Xn	10-36/37/38	26-36
Petrolether	F, Xn	11-52/53-65	9-16-23.2-24-33-62
Phenylselenophthalimid	T, N	23/25-33-50/53	20/21-28-45-60-61
Phosphoroxychlorid	T, C	14-22-26-29-35-48/23	26-45-7/8
Phosphormolybdänsäure 20 % Lsg. in Ethanol	F, C	11-34	26-36/37/39-45
2-Propanol	Xn, F	11-36-67	7-16-24/25-26
Propionsäurechlorid	F, C	11-14-34	9-16-26-45
Propylenoxid	F+, T	45-46-12-E20/21/22-36/37/38	53-45
Pyridin	F, Xn	11-20/21/22	26-28.1
Pyridiniumdichromat	T, N	49-43-50/53	53.1-45-60-61
Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat	Xn	36/37/38	26-36
Raney-Nickel 50 % in Wasser	F, Xn	17-40-43	15-22-36
Ruthenium(IV)-oxid	Xn	36	26-36
Salzsäure, 5M	Xi	36/37/38	26

Salzsäure, 0,1M	-	-	-
Schwefelsäure 10M	C	35	26-30-45
Silbernitrat	C, N	34-50/53	26-45-60-61
<i>tert.</i> -Butyldimethylsilylchlorid	F, C	34-37	26-36/37/39-45
Tetrahydrofuran	F, Xi	11-19-36/37	16-29-33
tetra- <i>n</i> - Butylammoniumfluorid	C	34	26-27-36/37/39-45
tetra- <i>n</i> -Butylammoniumiodid	Xn	22-36/37/38	26-36
Tetrachlorkohlenstoff	T, N	23/24/25-40-48/23- 52/53-59	23-36/37-45-59-61
Toluol	F, Xn	11-20	16-25-29-33
<i>p</i> -Toluolsulfonsäure	Xi	36/37/38	26-37
<i>p</i> -Toluolsulfonsäurechlorid	C	34	26-36/37/39-45
Triethylamin	F, C	11-20/21/22-35	3-16-26-29- 36/37/39-45
Trifluoacetanhydrid	C	14-20-35-52/53	9-26-36/39-61
Trifluormethansulfonsäure- trimethylsilylester	C	10-14-34	16-26-36/37/39-45
Triphenylphosphinoxid	Xn	22-36/37/38	-
Triphenylphosphin	Xn, N	43-48/20/22-50/53	22-24-37
Triphenylzinnhydrid	T, N	23/24/25-50/53	26-27-28-45-60-61
Undecan-2-ol	-	-	23-24/25
Wasserstoff	F+	12	9-16-33
Wasserstoffperoxid 35 %	C	34	28.1-36/39-45
Zinkchlorid	C, N	34-50/53	28-45-60-61-7/8

Bedeutung der Gefahrensymbole:

E	Explosionsgefährlich
O	Brandfördernd
C	Ätzend
F	Leichtentzündlich
F ⁺	Hochentzündlich
T	Giftig
T ⁺	Sehr giftig
Xn	Gesundheitsschädlich
Xi	Reizend
N	Umweltgefährlich

R-Sätze: Hinweis auf besondere Gefahren

Bei R-Sätzen mit der Anmerkung „E“ wird im Text das Wort „Auch“ vorangestellt.

- R 1 Im trockenen Zustand explosionsgefährlich
- R 2 Durch Schlag, Reibung, Feuer oder andere Zündquellen explosionsgefährlich
- R 3 Durch Schlag, Reibung, Feuer oder andere Zündquellen besonders explosionsgefährlich
- R 4 Bildet hochempfindliche explosionsgefährliche Metallverbindungen
- R 5 Beim Erwärmen explosionsfähig
- R 6 Mit und ohne Luft explosionsfähig
- R 7 Kann Brand verursachen
- R 8 Feuergefahr bei Berührung mit brennbaren Stoffen
- R 9 Explosionsgefahr bei Mischung mit brennbaren Stoffen
- R 10 Entzündlich
- R 11 Leichtentzündlich
- R 12 Hochentzündlich
- R 14 Reagiert heftig mit Wasser
- R 15 Reagiert mit Wasser unter Bildung hochentzündlicher Gase
- R 16 explosionsgefährlich in Mischung mit brandfördernden Stoffen
- R 17 Selbstentzündlich an der Luft
- R 18 Bei Gebrauch Bildung explosionsfähiger / leichtentzündlicher Dampf-Luftgemische möglich
- R 19 Kann explosionsgefährliche Peroxide bilden
- R 20 Gesundheitsschädlich beim Einatmen
- R 21 Gesundheitsschädlich bei Berührung mit der Haut
- R 22 Gesundheitsschädlich beim Verschlucken
- R 23 Giftig Beim Einatmen
- R 24 Giftig bei Berührung mit der Haut
- R 25 Giftig beim Verschlucken
- R 26 Sehr Giftig beim Einatmen
- R 27 Sehr Giftig bei Berührung mit der Haut
- R 28 Sehr Giftig beim Verschlucken
- R 29 Entwickelt bei Berührung mit Wasser giftige Gase
- R 30 Kann bei Gebrauch leicht entzündlich werden
- R 31 Entwickelt bei Berührung mit Säure giftige Gase
- R 32 Entwickelt bei Berührung mit Säure sehr giftige Gase
- R 33 Gefahr kumulativer Wirkungen
- R 34 Verursacht Verätzungen
- R 35 Verursacht schwere Verätzungen
- R 36 Reizt die Augen
- R 37 Reizt die Atmungsorgane
- R 38 Reizt die Haut
- R 39 Ernste Gefahr irreversiblen Schadens
- R 40 Irreversibler Schaden möglich
- R 41 Gefahr ernster Augenschäden
- R 42 Sensibilisierung durch Einatmen möglich
- R 43 Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich
- R 44 Explosionsgefahr bei Erhitzen unter Einschluss

- R 45 Kann Krebs erzeugen
- R 46 Kann vererbare Schäden verursachen
- R 48 Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei länger Exposition
- R 49 Kann Krebs erzeugen beim Einatmen
- R 50 Sehr giftig für Wasserorganismen
- R 51 Giftig für Wasserorganismen
- R 52 Schädlich für Wasserorganismen
- R 53 Kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben
- R 54 Giftig für Pflanzen
- R 55 Giftig für Tiere
- R 56 Giftig für Bodenorganismen
- R 57 Giftig für Bienen
- R 58 Kann längerfristig schädliche Wirkungen auf die Umwelt haben
- R 59 Gefährlich für die Ozonschicht
- R 60 Kann die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen
- R 61 Kann das Kind im Mutterleib schädigen
- R 62 Kann möglicherweise die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen
- R 63 Kann das Kind im Mutterleib möglicherweise schädigen
- R 64 Kann Säuglinge über die Muttermilch schädigen
- R 65 Gesundheitsschädlich: Kann beim Verschlucken Lungenschäden verursachen
- R 66 Wiederholter Kontakt kann zu spröder oder rissiger Haut führen
- R 67 Dämpfe können Schläfrigkeit und Benommenheit verursachen

Kombinationen der R-Sätze

- R 14/15 Reagiert heftig mit Wasser unter Bildung hochentzündlicher Gase
- R 15/29 Reagiert mit Wasser unter Bildung giftiger und hochentzündlicher Gase
- R 20/21 Gesundheitsschädlich beim Einatmen und bei Berührung mit der Haut
- R 20/22 Gesundheitsschädlich beim Einatmen und Verschlucken
- R 20/21/22 Gesundheitsschädlich beim Einatmen, Verschlucken und Berührung mit der Haut
- R 21/22 Gesundheitsschädlich bei Berührung mit der Haut und beim Verschlucken
- R 23/24 Giftig beim Einatmen und bei Berührung mit der Haut
- R 23/25 Giftig beim Einatmen und Verschlucken
- R 23/24/25 Giftig beim Einatmen, Verschlucken und Berührung mit der Haut
- R 24/25 Giftig bei Berührung mit der Haut und beim Verschlucken
- R 26/27 Sehr giftig beim Einatmen und bei Berührung mit der Haut
- R 26/28 Sehr giftig beim Einatmen und Verschlucken
- R 26/27/28 Sehr giftig beim Einatmen, Verschlucken und Berührung mit der Haut
- R 27/28 Sehr giftig bei Berührung mit der Haut und beim Verschlucken
- R 36/37 Reizt die Augen und die Atmungsorgane
- R 36/38 Reizt die Augen und die Haut
- R 36/37/38 Reizt die Augen, Atmungsorgane und die Haut
- R 37/38 Reizt die Atmungsorgane und die Haut
- R 39/23 Giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen
- R 39/24 Giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens bei Berührung mit der Haut
- R 39/25 Giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens beim Verschlucken
- R 39/23/24 Giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen und bei Berührung mit der Haut
- R 39/23/25 Giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen und durch

- Verschlucken
- R 39/24/25 Giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens bei Berührung mit der Haut und durch Verschlucken
 - R 39/23/24/25 Giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen, Berührung mit der Haut und durch Verschlucken
 - R 39/26 Sehr giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen
 - R 39/27 Sehr giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens bei Berührung mit der Haut
 - R 39/28 Sehr giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Verschlucken
 - R 39/26/27 Sehr giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen und bei Berührung mit der Haut
 - R 39/26/28 Sehr giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen und durch Verschlucken
 - R 39/27/28 Sehr giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens bei Berührung mit der Haut und durch Verschlucken
 - R 39/26/27/28 Sehr giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen, Berührung mit der Haut und durch Verschlucken
 - R 40/20 Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens durch Einatmen
 - R 40/21 Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens bei Berührung mit der Haut
 - R 40/22 Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens durch Verschlucken
 - R 40/20/21 Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens durch Einatmen und bei Berührung mit der Haut
 - R 40/20/22 Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens durch Einatmen und durch Verschlucken
 - R 40/21/22 Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens bei Berührung mit der Haut und durch Verschlucken
 - R 40/20/21/22 Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens durch Einatmen, Berührung mit der Haut und durch Verschlucken
 - R 42/43 Sensibilisierung durch Einatmen und Hautkontakt möglich
 - R 48/20 Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen
 - R 48/21 Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Berührung mit der Haut
 - R 48/22 Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Verschlucken
 - R 48/20/21 Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen und bei Berührung mit der Haut
 - R 48/20/22 Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen und durch Verschlucken
 - R 48/21/22 Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Berührung mit der Haut und durch Verschlucken
 - R 48/20/21/22 Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen, bei Berührung mit der Haut und durch Verschlucken
 - R 48/23 Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen
 - R 48/24 Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Berührung mit der Haut

- R 48/25 Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Verschlucken
- R 48/23/24 Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen und bei Berührung mit der Haut
- R 48/23/25 Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen und durch Verschlucken
- R 48/24/25 Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Berührung mit der Haut und durch Verschlucken
- R 48/23/24/25 Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen, Berührung mit der Haut und durch Verschlucken
- R 50/53 Sehr giftig für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben
- R 51/53 Giftig für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben
- R 52/53 Schädlich für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben

S-Sätze: Sicherheitsratschläge

- S 1 Unter Verschluss aufbewahren
- S 2 Darf nicht in die Hände von Kindern gelangen
- S 3 Kühl aufbewahren
- S 4 Von Wohnplätzen fernhalten
- S 5 Unter... aufbewahren (geeignete Flüssigkeit vom Hersteller anzugeben)
- S 5.1 Unter Wasser aufbewahren
- S 5.2 Unter Petroleum aufbewahren
- S 5.3 Unter Paraffinöl aufbewahren
- S 6 Unter... aufbewahren (inertes Gas vom Hersteller anzugeben)
- S 6.1 Unter Stickstoff aufbewahren
- S 6.2 Unter Argon aufbewahren
- S 7 Behälter dicht geschlossen halten
- S 8 Behälter trocken halten
- S 9 Behälter an einem gut belüfteten Ort aufbewahren
- S 12 Behälter nicht gasdicht verschließen
- S 13 Von Nahrungsmitteln, Getränken und Futtermitteln fernhalten
- S 14 Von ... fernhalten (inkompatible Substanzen sind vom Hersteller anzugeben)
- S 14.1 Von Reduktionsmitteln, Schwermetallverbindungen, Säuren und Alkalien fernhalten
- S 14.2 Von oxidierenden und sauren Stoffen sowie Schwermetallverbindungen fernhalten
- S 14.3 Von Eisen fernhalten
- S 14.4 Von Wasser und Laugen fernhalten
- S 14.5 Von Säuren fernhalten
- S 14.6 Von Laugen fernhalten
- S 14.7 Von Metallen fernhalten
- S 14.8 Von oxidierenden und sauren Stoffen fernhalten
- S 14.9 Von brennbaren organischen Substanzen fernhalten
- S 14.10 Von Säuren, Reduktionsmitteln und brennbaren Materialien fernhalten
- S 14.11 Von brennbaren Stoffen fernhalten
- S 15 Vor Hitze schützen

- S 16 Von Zündquellen fernhalten - Nicht rauchen
- S 17 Von brennbaren Stoffen fernhalten
- S 18 Behälter mit Vorsicht öffnen und handhaben
- S 20 Bei der Arbeit nicht essen und trinken
- S 21 Bei der Arbeit nicht rauchen
- S 22 Staub nicht einatmen
- S 23 Gas/Rauch/Dampf/Aerosol nicht einatmen
- S 23.1 Gas nicht einatmen
- S 23.2 Dampf nicht einatmen
- S 23.3 Aerosol nicht einatmen
- S 23.4 Rauch nicht einatmen
- S 23.5 Dampf/Aerosol nicht einatmen
- S 24 Berührung mit der Haut vermeiden
- S 25 Berührung mit den Augen vermeiden
- S 26 Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren
- S 27 Beschmutzte, getränkte Kleidung sofort ausziehen
- S 28 Bei Berührung mit der Haut sofort abwaschen mit viel ... (Vom Hersteller anzugeben)
- S 28.1 Bei Berührung mit der Haut sofort abwaschen mit viel Wasser
- S 28.2 Bei Berührung mit der Haut sofort abwaschen mit viel Wasser und Seife
- S 28.3 Bei Berührung mit der Haut sofort abwaschen mit viel Wasser und Seife, möglichst auch mit Polyethylenglycol 400
- S 28.4 Bei Berührung mit der Haut sofort abwaschen mit viel Polyethylenglycol 300 und Ethanol und anschließend mit viel Wasser und Seife
- S 28.5 Bei Berührung mit der Haut sofort abwaschen mit viel Polyethylenglycol 400
- S 28.6 Bei Berührung mit der Haut sofort abwaschen mit viel Polyethylenglycol 400 und anschließend Reinigung mit viel Wasser
- S 28.7 Bei Berührung mit der Haut sofort abwaschen mit viel Wasser und saurer Seife
- S 29 Nicht in die Kanalisation gelangen lassen
- S 30 Niemals Wasser hinzu gießen
- S 33 Maßnahmen gegen elektrostatische Aufladungen treffen
- S 35 Abfälle und Behälter müssen in gesicherter Weise beseitigt werden
- S 35.1 Abfälle und Behälter müssen durch Behandeln mit 2%-iger Natronlauge beseitigt werden
- S 36 Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung tragen
- S 37 Geeignete Schutzhandschuhe tragen
- S 38 Bei unzureichender Belüftung Atemschutzgerät anlegen
- S 39 Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen
- S 40 Fußboden und verunreinigte Gegenstände mit ... reinigen
- S 40.1 Fußboden und verunreinigte Gegenstände mit viel Wasser reinigen (Material vom Hersteller anzugeben)
- S 41 Explosions- und Brandgase nicht einatmen
- S 42 Bei Räuchern/Versprühen geeignetes Atemschutzgerät anlegen und ... (geeignete Bezeichnungen vom Hersteller anzugeben)
- S 43 Zum Löschen ... (vom Hersteller anzugeben) verwenden (wenn Wasser die Gefahr erhöht, anfügen: "Kein Wasser verwenden")
- S 43.1 Zum Löschen Wasser verwenden
- S 43.2 Zum Löschen Wasser oder Pulverlöschmittel verwenden
- S 43.3 Zum Löschen Pulverlöschmittel, kein Wasser verwenden
- S 43.4 Zum Löschen Kohlendioxid, kein Wasser verwenden

- S 43.6 Zum Löschen Sand, kein Wasser verwenden
- S 43.7 Zum Löschen Metallbrandpulver, kein Wasser verwenden
- S 43.8 Zum Löschen Sand, Kohlendioxid oder Pulverlöschmittel, kein Wasser verwenden
- S 45 Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt hinzuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen)
- S 46 Bei Verschlucken sofort ärztlichen Rat einholen und Verpackung oder Etikett vorzeigen
- S 47 Nicht bei Temperaturen über ... °C aufbewahren (vom Hersteller anzugeben)
- S 48 Feucht halten mit ... (geeignetes Mittel vom Hersteller anzugeben)
- S 49 Nur in Originalbehälter aufbewahren
- S 50 Nicht mischen mit ... (vom Hersteller anzugeben)
- S 50.1 Nicht mischen mit Säuren
- S 50.2 Nicht mischen mit Laugen
- S 50.3 Nicht mischen mit starken Säuren, starken Basen, Buntmetallen und deren Salzen
- S 51 Nur in gut gelüfteten Bereichen verwenden
- S 52 Nicht großflächig für Wohn- und Aufenthaltsräume zu verwenden
- S 53 Exposition vermeiden - vor Gebrauch besondere Anweisungen einholen
- S 56 Diesen Stoff und seinen Behälter der Problemabfallentsorgung zuführen
- S 57 Zur Vermeidung einer Kontamination der Umwelt geeigneten Behälter verwenden
- S 59 Information zur Wiederverwendung/ Wiederverwertung beim Hersteller/Lieferanten erfragen
- S 60 Dieser Stoff und sein Behälter sind als gefährlicher Abfall zu entsorgen
- S 61 Freisetzung in die Umwelt vermeiden. Besondere Anweisungen einholen/ Sicherheitsdatenblatt zu Rate ziehen
- S 62 Bei Verschlucken kein Erbrechen herbeiführen. Sofort ärztlichen Rat einholen und Verpackung oder das Etikett vorzeigen.
- S 63 Bei Unfall durch Einatmen: Verunfallten an die frische Luft bringen und ruhig stellen
- S 64 Bei Verschlucken Mund mit Wasser ausspülen (nur wenn Verunfallter bei Bewusstsein ist)

Kombinationen der S-Sätze

S	1/2	Unter Verschuß und für Kinder unzugänglich aufbewahren
S	3/7	Behälter dicht geschlossen halten und an einem kühlen Ort aufbewahren
S	3/9	Behälter an einem kühlen, gut gelüfteten Ort aufbewahren
S	3/9/14	An einem kühlen, gut belüfteten Ort entfernt von ... aufbewahren (inkompatible Substanzen sind vom Hersteller anzugeben)
S	3/9/14.1	An einem kühlen, gut belüfteten Ort, entfernt von Reduktionsmitteln, Schwermetallverbindungen, Säuren und Alkalien aufbewahren
S	3/9/14.2	An einem kühlen, gut gelüfteten Ort, entfernt von oxidierenden und sauren Stoffen sowie Schwermetallverbindungen aufbewahren
S	3/9/14.3	An einem kühlen, gut gelüfteten Ort, entfernt von Eisen aufbewahren
S	3/9/14.4	An einem kühlen, gut gelüfteten Ort, entfernt von Wasser und Laugen aufbewahren
S	3/9/14.5	An einem kühlen, gut gelüfteten Ort, entfernt von Säuren aufbewahren
S	3/9/14.6	An einem kühlen, gut gelüfteten Ort, entfernt von Laugen aufbewahren
S	3/9/14.7	An einem kühlen, gut gelüfteten Ort, entfernt von Metallen aufbewahren
S	3/9/14.8	An einem kühlen, gut gelüfteten Ort, entfernt von oxidierenden und sauren Stoffen aufbewahren
S	3/9/14/49	Nur im Originalbehälter an einem kühlen, gut gelüfteten Ort, entfernt von ... aufbewahren (inkompatible Substanzen sind vom Hersteller anzugeben)
S	3/9/49	Nur im Originalbehälter an einem kühlen, gut gelüfteten Ort aufbewahren
S	3/14	An einem kühlen, von ... entfernten Ort aufbewahren (inkompatible Substanzen sind vom Hersteller anzugeben)
S	7/8	Behälter trocken und dicht geschlossen halten
S	7/9	Behälter dicht geschlossen an einem gut gelüfteten Ort aufbewahren
S	7/47	Behälter dicht geschlossen und nicht bei Temperaturen über ... °C aufbewahren (vom Hersteller anzugeben)
S	20/21	Bei der Arbeit nicht essen, trinken und Rauchen
S	24/25	Berührung mit den Augen und der Haut vermeiden
S	29/56	Nicht in die Kanalisation gelangen lassen und diesen Stoff und seinen Behälter der Problemabfallentsorgung zuführen
S	36/37	Bei der Arbeit geeignete Schutzhandschuhe und Schutzkleidung tragen
S	36/37/39	Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung, Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen
S	36/39	Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung und Schutzbrille/ Gesichtsschutz tragen
S	37/39	Bei der Arbeit geeignete Schutzhandschuhe und Schutzbrille/ Gesichtsschutz tragen
S	47/49	Nur im Originalbehälter bei einer Temperatur nicht über ... °C aufbewahren (vom Hersteller anzugeben)

10 Literatur

- ¹ A. Butenandt, R. Beckmann, D. Stamm, E. Hecker, *Z. Naturforsch.*, **1959**, *15b*, 283 - 284
- ² W. Francke, S. Schulz, „Pheromones“, in *Comprehensive Natural Products Chemistry*, D. Barton, K. Nakanisshi (ed.), Volume 8, Pergamon
- ³ T. Pankiw, Z.Y. Huang, M.L. Winston, G.E. Robinson, *Journal of Insect Physiology*, **1998**, *44*, 685 - 692
- ⁴ E.O. Wilson, *Science*, **1965**, *149*, 1064 - 1071
- ⁵ R.J. Bartelt, „Sap Beetles“ in J. Hardie, A.K. Minks (Hrsg.): *Non-Lepidopteran Insects associated with Agricultural Plants*, CABI Publishing, New York, **1999**
- ⁶ R.J. Bartelt, D. Weisleder, *Biorganic & Medicinal Chemistry*, **1996**, *4*, 429 - 438
- ⁷ H.J. Bestmann, U. Haak, F. Kern, B. Hölldobler, *Naturwissenschaften*, **1995**, *82*, 142 - 144
- ⁸ J.W. Wheeler, S.L. Evans, M.S. Blum, H.H.V. Velthuis, J.M.F. de Carmago, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 4029 - 4032
- ⁹ J.W. Wheeler, M.T. Shamin, P. Brown, R.M. Duffield, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 5811 - 5814
- ¹⁰ N. Koeniger, J. Weiss, U. Maschwitz, *J. Insect. Physiol.*, **1979**, 467 - 476
- ¹¹ W. Francke, V. Heemann, K. Heyns, *Z. Naturforsch., Teil C*, **1974**, *29*, 243 - 245
- ¹² N.W. Davies, J.L. Madden, *J. Chem. Ecol.*, **1985**, *11*, 1115 - 1127
- ¹³ A. Zhang, P.S. Robbins, W.S. Leal, C.E. Linn, M.G. Villani, W.L. Roelofs, *J. Chem. Ecol.*, **1997**, *23*, 231 - 245
- ¹⁴ J.G. James, C.J. Moore, J.R. Aldrich, *J. Chem. Ecol.*, **1994**, *20*, 3281 - 3295
- ¹⁵ W.S. Leal, J.M.S. Bento, E.F. Vilela, T.M.C. Della Lucia, *Experientia*, **1994**, *50*, 853 - 856
- ¹⁶ J.P. Vité, W. Francke, *Chemie in unser Zeit*, **1985**, *19*, 11 - 21
- ¹⁷ W. Francke, F. Schröder, *Curr. Org. Chem.*, **1999**, *3*, 407 - 443
- ¹⁸ A. Bakke, P. Froyen, L. Skattebol, *Naturwissenschaften*, **1977**, *64*, 98 - 99
- ¹⁹ J.T. Stoakley, A. Bakke, J.A.A. Renwick, J.P. Vité, *J. Appl. Entomol.*, **1978**, *86*, 174
- ²⁰ R.M. Silverstein, J.O. Rodin, D.L. Wood, *Science*, **1966**, *154*, 509
- ²¹ C.M. Harring, *Z. Angew. Entomol.*, **1978**, *85*, 281 - 317
- ²² D. Klimetzek, J. Köhler, S. Krohn, W. Francke, *J. Appl. Entomol.*, **1989**, *107*, 304 - 309
- ²³ W. Francke, M.-L. Pan, J. Bartels, W.A. König, J.P. Vité, S. Krawielitzki, U. Kohnle, *J. Appl. Entomol.*, **1986**, *101*, 453
- ²⁴ J.A. Byers, F. Schlyter, G. Birgersson, W. Francke, *Experientia*, **1990**, *46*, 1209 - 1211

-
- ²⁵ G. Gries, J.H. Bordon, R. Gries, J.P. Lafontaine, E.A. Dixon, H. Wieser, A.T. Whitehead, *Naturwissenschaften*, **1992**, 79, 367 - 368
- ²⁶ W. Francke, F. Schröder, P. Philipp, H. Meyer, V. Sinnwell, G. Gries, *Bioorg. Med. Chem.*, **1996**, 4, 363 - 374
- ²⁷ J.M. Brand, J.W. Bracke, A.J. Markovetz, D.L. Wood, L.E. Browne, *Nature*, **1975**, 254, 136 - 137
- ²⁸ D.W.A. Hunt, J.H. Borden, *J. Chem. Ecol.*, **1989**, 16, 1385 - 1397
- ²⁹ D.L. Wright, *Annu. Rev. Biochem.*, **1961**, 30, 525 - 548
- ³⁰ M. Rohmer, M. Knani, P. Simonin, B. Sutter, H. Sahm, *Biochem. J.*, **1993**, 295, 517 - 524
- ³¹ G. Habermehl, P.E. Hammann, *Naturstoffchemie – Eine Einführung*, Springer-Verlag, Berlin, **1992**
- ³² J.A. Tillmann, G.L. Holbrook, P.L. Dallara, C. Schal, D.L. Wood, G.J. Blomquist, S.J. Seybold, *Insect Biochem. Mol. Biol.*, **1998**, 28, 705 - 715
- ³³ B. M. Lange, T. Rujan, W. Martin, R. Croteau, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2000**, 97, 24, 13172 - 13177
- ³⁴ R. Hampton, D. Dimster-Denk, J. Rine, *Topics in Biol. Science*, **1996**, 21, 140 - 145
- ³⁵ D. Vanderwel, A.C. Oehlschlager, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 5081 - 5086
- ³⁶ A.L. Perez, R. Gries, G. Gries, A.C. Oehlschlager, *Bioorg. Med. Chem.*, **1996**, 4, 445 - 450
- ³⁷ S.J. Seybold, T. Ohtsuka, D.L. Wood, I. Kubo, *J. Chem. Ecol.*, **1995**, 21, 995 - 1016
- ³⁸ J.A.A. Renwick, P.R. Hughes, I.S. Krull, *Science*, **1976**, 191, 199 - 201
- ³⁹ J.M. Brand, J.W. Bracke, A.J. Markovetz, D.L. Wood, L.E. Brown, *Nature*, **1975**, 254, 136 - 137
- ⁴⁰ L.B. Hendry, B. Piatek, L.E. Brown, D.L. Wood, J.A. Byers, R.H. Fish, R.A. Hicks, *Nature*, **1980**, 284, 485
- ⁴¹ S.J. Seybold, D.R. Quilici, J.A. Tillman, D. Vanderwel, D.L. Wood, G.J. Blomquist, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **1995**, 92, 8393 - 8397
- ⁴² L.B. Hendry, B. Piatek, L.E. Brown, D.L. Wood, J.A. Byers, R.H. Fish, R.A. Hicks, *Nature*, **1980**, 284, 485
- ⁴³ S. J. Seybold, persönliche Mitteilung
- ⁴⁴ J. Ishihara, *Synlett*, **1997**, 12, 1417 - 1419
- ⁴⁵ E.R. Lee, I. Lakomy, P. Bigler, R. Scheffold, *Helv. Chem. Acta*, **1991**, 74, 146 - 162
- ⁴⁶ A. Hosomi, Y. Araki, H. Sakurai, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 3122 - 3125
- ⁴⁷ E. J. Corey, G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 5, 399 - 402

-
- ⁴⁸ W.F. Lu, B.J. Uang, *J. of Chin. Chem. Soc.*, **1994**, *41*, 829 - 832
- ⁴⁹ F. Schröder, *Dissertation*, Hamburg, **1996**, 165
- ⁵⁰ L.I. Zakharkin, E.A. Petrushkina, *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1985**, *34*, 193 - 195
- ⁵¹ S. Ohnuma, M. Ito, T. Koyama, K. Ogura, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 6145 - 6160
- ⁵² K. Mori, H. Takikawa, *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 2163 - 2168
- ⁵³ M.H. O'Leary, *Phytochemistry*, **1981**, *20*, 553 - 567
- ⁵⁴ R. Tognetti, M. Michelozzi, M. Lauteri, E. Brugnoli, R. Giannini, *Can. J. For. Res.*, **2000**, *30*, 1682 - 1690
- ⁵⁵ E. Melzer, H.-L. Schmidt, *J. Biol. Chem.*, **1987**, *262*, 8159 - 8164
- ⁵⁶ H. P. Affek, D. Yakir, *Plant Physiology*, **2003**, *131*, 1727 - 1736
- ⁵⁷ A. Jux, G. Gleixner, W. Boland, *Angew. Chem.*, **2001**, *113*, 11, 2134 - 2137
- ⁵⁸ T.J. Bach, *Lipids*, **1995**, *30*, 3, 191 - 202
- ⁵⁹ J. Kuhlmann, W. Muck, H. Bischoff, E. von Keutz, M. Llewellyn, *Cardiovasc. Drugs Rev.*, **1998**, *16*, 236 - 263
- ⁶⁰ T. Kuzuyama, T. Shimizu, S. Takahashi, H. Seto, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 7913 - 7916
- ⁶¹ W. Francke, M.L. Pan, W.A. König, K. Mori, P. Puapoomchareon, H. Heuer, J.P. Vité, *Naturwissenschaften*, **1987**, *74*, 343 - 345
- ⁶² W. Francke, J. Bartels, H. Meyer, F. Schröder, U. Kohnle, E. Baader, J.P. Vité, *J. Chem. Ecol.*, **1995**, *21*, 7, 1043 - 1063
- ⁶³ Persönliche Mitteilung, Steven J. Seybold
- ⁶⁴ M. Dicke, T.A. van Beek, M.A. Posthumus, N. Ben Dom, H. van Bokhoven, AE. De Groot, *J. Chem. Ecol.*, **1990**, *16*, 2, 381 - 396
- ⁶⁵ J. Takabayashi, M. dicke, M.A. Posthumus, *Phytochemistry*, **1991**, *30*, 5, 1459 - 1462
- ⁶⁶ T.C.J. Turlings, J.H. Tumlinson, R.R. Heath, A.T. Proveaux, R.E. Doolittle, *J. Chem. Ecol.*, **1991**, *17*, 11, 2235 - 2251
- ⁶⁷ J.H. Loughrin, A. Manukian, R.R. Heath, T.C.J. Turlings, J.H. Tumlinson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1994**, *91*, 11836 - 11840
- ⁶⁸ U.S.R. Röse, A. Manukian, R.R. Heath, J.H. Tumlinson, *Plant Physiol.*, **1996**, *111*, 487 - 495
- ⁶⁹ W. Francke, G. Hindorf, W. Reith, *Angew. Chem.*, **1978**, *90*, 915
- ⁷⁰ W. Francke, G. Hindorf, W. Reith, *Naturwissenschaften*, **1979**, *66*, 618 - 619

-
- ⁷¹ P.L. Dallara S.J. Seybold, H. Meyer, T. Tolasch, W. Franke, D.L. Wood, *Can. Entomol.*, **2000**, *132*, 889 - 906
- ⁷² Q.-H. Zhang, T. Tolasch, F. Schlyter, W. Francke, *J. Chem. Ecol.*, **2002**, *28*, 9, 1839 - 1852
- ⁷³ J.F. Djung, D.J. Hart, E.R.R. Young, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 18, 5668 - 5675
- ⁷⁴ P.R. Allen, M.A. Brimble, F.A. Fares, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 2403 - 2412
- ⁷⁵ D. Klimetzek, J. Bartels, W. Francke, *J. Appl. Ent.*, **1989**, *107*, 518 - 523
- ⁷⁶ K. Mori, P. Puapoomchareon, *Liebigs Ann. Chem.*, **1988**, 175 - 177
- ⁷⁷ H. Chikashita, K. Hirao, K. Itoh, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1993**, *66*, 1738 - 1742
- ⁷⁸ G. Vidari, A. Di Rosa, G. Zanoni, C. Bicchi, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 3547 - 3557
- ⁷⁹ K.C. Nicolaou, N.A. Petasis, D.A. Claremon, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 21, 4835 - 4841
- ⁸⁰ K.C. Nicolaou, D.A. Claremont, W.E. Barnette, S.P. Seitz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 13, 3704 - 3706
- ⁸¹ D.L.J. Clive, G.J. Chittattu, V. Farina, W.A. Kiel, A.M. Menchen, C.G. Russell, A. Singh, C.K. Wong, N.J. Curtis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 13, 4438 - 4447
- ⁸² D.W. Langor, A.G. Raske, *The Great Lake Entomol.*, **1989**, *22*, 139 - 154
- ⁸³ S.J. Seybold, M.A. Albers, S.A. Katovich, **2002**, *Forest Insect and Disease Leaflet No. 175*
- ⁸⁴ S.L. Wood, *Great Basin Naturalist Memoirs*, **1982**, *6*, 1359 pp
- ⁸⁵ W. Francke, J. Bartels, H. Meyer, F. Schröder, U. Kohnle, E. Baader, J.P. Vité, *J. Chem. Ecol.*, **1995**, *21*, 1043 - 1057
- ⁸⁶ B.H. Baker, B.B. Hostetler, M.M. Furniss, *Can. Entomol.*, **1977**, *109*, 289 - 294
- ⁸⁷ J.P. Vité, G.B. Pitman, A.F. Fentiman, G.W. Kinzer, *Naturwissenschaften*, **1972**, *59*, 469
- ⁸⁸ D.W. Ross, G.E. Daterman, *J. Econ. Entomol.*, **1995**, *88*, 106 - 111
- ⁸⁹ M. Hansson, P.I. Arvidsson, S.O. Nilsson, L. Ahlberg, P. Ahlberg, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2002**, 763 - 767
- ⁹⁰ D.T. Belmont, L.A. Paquette, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 4102 - 4107
- ⁹¹ C.E. Garrett, K. Prasad, O. Repic, T.J. Blacklock, *Tetrahedron: Asymmetrie*, **2002**, *13*, 1347 - 1349
- ⁹² J.C. Young, R.M. Silverstein, M.C. Birch, *J. Insect Physiol.*, **1973**, *19*, 2273 - 2277
- ⁹³ M.C. Birch, P.E. Tilden, D.L. Wood, L.E. Browne, J.C. Young, R.M. Silverstein, *J. Insect Physiol.*, **1977**, *23*, 1373 - 1376
- ⁹⁴ R.A. Werner, *Res. Paper PNW-GTR-465*, Portland, **1993**
- ⁹⁵ J.P. Vite, J.A.A. Renwick, *J. Insect. Physiol.*, **1971**, *17*, 1699 - 1704

-
- ⁹⁶ J.P. Vite, A. Bakke, J.A.A. Renwick, *Can. Entomol.*, **1972**, *104*, 1967 - 1975
- ⁹⁷ J.P. Vite, R. Hedden, K. Mori, *Naturwissenschaften*, **1976**, *63*, 43 - 44
- ⁹⁸ T.J. Savage, M.K. Hristova, R. Croteau, *Plant Physiol.*, **1996**, *110*, 179 - 186
- ⁹⁹ G.B. Pitman, J.P. Vité, G.W. Kinzer, A.F. Fentiman, *J. Insect Physiol.*, **1969**, *15*, 363 - 369
- ¹⁰⁰ T.D. Paine, J.G. Millar, C.C. Hanlon, J.S. Hwang, *J. Chem. Ecol.*, **1999**, *25*, 433 - 453
- ¹⁰¹ W. Francke, F. Schröder, P. Philipp, H. Meyer, V. Sinnwell, G. Gries, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **1996**, *4*, 3, 363 - 374
- ¹⁰² B.D. Johnston, A.C. Oehlschlager, *Can. J. of Chemistry*, **1984**, *62*, 11, 2148 - 2154
- ¹⁰³ M. Majewski, P. Nowak, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 15, 2611 - 2617
- ¹⁰⁴ J. Titze, Diplomarbeit, Universität Hamburg, **2000**
- ¹⁰⁵ W. Francke, F. Schröder, *Curr. Org. Chem.*, **1999**, *3*, 407 - 443
- ¹⁰⁶ C. Carlson, M. Behn, P. Crowless, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3832 - 3833
- ¹⁰⁷ K.B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 2768 - 2771
- ¹⁰⁸ U. Kolb, K. B. Sharpless, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10515 - 10530
- ¹⁰⁹ X. Huyuh, C. Dergnini-Boumechal, W. Linstrumelle, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *17*, 1503 - 1506
- ¹¹⁰ D.R. Williams, D.A. Brooks, M.A. Berliner, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, Vol. 121, No. 20, 4924 - 4925
- ¹¹¹ M. Cerny, J. Stanek, *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, **1977**, *34*, 23 - 177
- ¹¹² J.R. McLaughlin, J.H. Tumlinson, K. Mori, *J. Econ. Entomol.*, **1991**, *84*, 99 - 102
- ¹¹³ P.L. Guss, P.E. Sonnet, R.L. Carney, T.F. Branson, H.H. Tumlinson, *J. Chem. Ecol.*, **1984**, *10*, 1123 - 31
- ¹¹⁴ A.A. Cosse, R.J. Bartelt, B.W. Zilkowski, *J. Nat. Prod.*, **2002**, *65*, 1156 - 1160
- ¹¹⁵ J.E. Oliver, J.C. Dickens, T.E. Glass, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 2641 - 2643
- ¹¹⁶ D.D. Munro, R.F. Smith, *Mem. Entomol. Soc. Can.*, **1980**, Nr. 112
- ¹¹⁷ E. Day, <http://www.ext.vt.edu/department/entomology/factsheets/cucbeet.html>, Virginia Polytechnic Institute and State University, **1996**
- ¹¹⁸ R.R. Smyth, M.P. Hoffmann, *J. Insect Behav.*, **2003**, *16*, 347 - 359
- ¹¹⁹ B.D. Morris, R.R. Smyth, S.P. Foster, M.P. Hoffmann, W.L. Roelofs, S. Franke, W. Francke, *J. Nat. Prod.*, **2005**, *68*, 26 - 30
- ¹²⁰ I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 4092 - 4096

-
- ¹²¹ W.S. Leal, *Annu. Rev. Entomol.*, **1998**, *43*, 39 -61
- ¹²² R. Nishida, S. Schulz, C.S. Kim, H. Fukami, Y. Kuwahara, K. Honda, N. Hayashi, *J. Chem. Ecol.*, **1996**, *22*, 949 - 972
- ¹²³ K. Stritzke, S. Schulz, R. Nishida, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, *22*, 3884 - 3892
- ¹²⁴ I. Paterson, A.N. Hulme, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 3288 - 3300
- ¹²⁵ H. Umezawa, T. Aoyagi, K. Uotani, M. Hamada, T. Takeuchi, S. Takahashi, *J. Antibiot.*, **1980**, *33*, 1594 - 1596
- ¹²⁶ K. Mori, S. Kuwahara, *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 5545 - 5550
- ¹²⁷ A. Kar, N.P. Argade, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 7131- 7134
- ¹²⁸ K. Mori, H. Takikawa, *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 4473 - 4486
- ¹²⁹ N.A. Magomedov, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 2509 - 2512
- ¹³⁰ A.A. Vasilev, L. Engman, E.P. Serebryakov, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **2000**, 2211 - 2216
- ¹³¹ K. Mori, T. Ebata, *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 16, 4413 - 4420
- ¹³² E. Brenna, C. Fuganti, G. Fronza, L. Malpezzi, An Righetti, S. Serra, *Helv. Chim. Acta*, **1999**, *82*, 2246 - 2259
- ¹³³ R. Baker, J.C. Head, C.J. Swain, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1988**, 85 - 97
- ¹³⁴ L.A. Paquette, R. Guevel, S. Sakamoto, I.H. Kim, *J. Crawford, J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 6096 - 6107
- ¹³⁵ V. Guerlavais, P.J. Carroll, M.M. Joullié, *Tetrahedron: Asymmetrie*, **2002**, *13*, 675 - 680
- ¹³⁶ H.W. Yang, D. Romo, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 4 - 5
- ¹³⁷ Y. Wang, C. Zhao, D. Romo, *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 8, 1197 - 1199
- ¹³⁸ R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, R.G. Cozzi, *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 7897 - 7910
- ¹³⁹ K. Hirai, Y. Iwano, I. Mikoshiba, H. Koyama, T. Nishi, *Heterocycles*, **1994**, *38*, 277 - 280
- ¹⁴⁰ G.C. Micalizio, anN. Pinchuk, W.R. Roush, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 8730 - 8736
- ¹⁴¹ A. Zampella, M. Sorgente, M.V. D'Auria, *Tetrahedron: Asymmetrie*, **2002**, *13*, 681 - 685
- ¹⁴² S.I. Fukuzawa, H. Matsuzawa, S.I. Yoshimitsu, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 1702 - 1706
- ¹⁴³ J.M. Takacs, M.R. Jaber, A.S. Vellekoop, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2742 - 2748
- ¹⁴⁴ W. Adam, J. Baeza, J.C. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 6, 2000 - 2006
- ¹⁴⁵ I. Paterson, V.A. Doughty, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 393 - 394
- ¹⁴⁶ I. Paterson, D.J. Wallace, C.J. Cowden, *Synthesis*, **1998**, 639 - 652
- ¹⁴⁷ I. Paterson, D.J. Wallace, S.M. Velazquez, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 9083 - 9086
- ¹⁴⁸ R. Badorrey, C. Cativiela, M.D. Diaz-de-Villegas, J.A. Gálvez, *Synthesis*, **1997**, 747 - 749

-
- ¹⁴⁹ G. Saha, M.K. Basu, S. Kim, Y.-J. Jung, Y. Adiyaman, A. Adiyaman, W.S. Powell, G.A. Fitzgerald, J. Rokach, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 7179 - 7183
- ¹⁵⁰ B.S. Bal, W.E. Childers, H.W. Pinnick, *Tetrahedron*, **1981**, 37, 2091 - 2096
- ¹⁵¹ A. Biller, M. Boppré, L. Witte, T. Hartmann, *Phytochemistry*, 35, 3, **1994**, 615 - 619
- ¹⁵² R. Wagner, M. Czerny, J. Bielohradsky, W. Grosch, *Z. Lebensm. Unters. Forsch. A*, **1999**, 208, 308 - 316
- ¹⁵³ E.J. Corey, N.W. Boaz, *Tetrahedron Letters*, **1984** 25, 29, 3059- 3062
- ¹⁵⁴ J.H. Bowie, P.F. Donaghue, H.J Rodda, R.G. Cooks, D.H. Williams, *Organic Mass Spectrometry*, **1968**, 1, 13 - 30
- ¹⁵⁵ K. Nagayoshi, T. Sato, *Chemistry Letters*, **1983**, 1355 - 1356
- ¹⁵⁶ Q.Z. Jin, G.J. Hartman, C.T. Ho, *Perfumer & Flavorist*, **1984**, 9, 4, 25 - 26
- ¹⁵⁷ O.G. Vitzthum, P. Werkhoff, *J. Food Science*, **1974**, 39, 6, 1210 - 1215
- ¹⁵⁸ E. Cudjoe, T.B. Wiederkehr, I.D. Brindle, *Analyst*, **2005**, 130, 2, 152 - 155
- ¹⁵⁹ J.R. Aldrich, J.W. Avery, C.J.Lee, J.C. graf, D.J. Harrison, F. Bin, *Journal of Entomological Science*, **1996**, 31, 2, 172 - 182
- ¹⁶⁰ Y. Houminer, E.W. Southwick, D.L. Williams, *J. Heterocycl. Chem.*, **1986**, 23, 497 - 500
- ¹⁶¹ T.N. Sumarokova, A.E. Lyuts, R.A. Slavinskaya, V.A. Solomin, *Russian Journal of Physical Chemistry*, **1975**, 49, 11, 1665 - 1669
- ¹⁶² Q.E. Thompson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 5841 - 5844
- ¹⁶³ V.M. Dembitsky, I. Shkrob, O. Lev, *J. Chem. Ecol.*, **2000**, 26, 6, 1359 - 1366
- ¹⁶⁴ R. Alvarez, A.R. De Lera, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 3065 - 3072
- ¹⁶⁵ R. Jacobsen, R. J. Taylor, H. J. Williams, L. R. Smith, *J. Org. Chem.*, **1982**, 3140 - 3142.
- ¹⁶⁶ K. Mori, *Liebigs Annalen der Chemie*, **1988**, 2, 175 - 177
- ¹⁶⁷ K.-M. Wu, W.H. Okamura, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 4025 - 4033
- ¹⁶⁸ D.R. Williams, D.A. Brooks, M.A. Berliner, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 4924 - 4925
- ¹⁶⁹ V. Guerlavais, P.J. Carroll, M.M. Joullié, *Tetrahedron: Asymmetrie*, **2002**, 13, 675 - 680

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Jochen Titze
Geburtsdatum: 22.03.1973 in Hamburg
Familienstand: Ledig
Staatsangehörigkeit: Deutsch

Ausbildung

Schulausbildung

09 / 1979 - 07 / 1983 Grundschule Eberhofweg in Hamburg
09 / 1983 - 07 / 1985 Orientierungsstufe Grellkamp in Hamburg
09 / 1985 - 07 / 1992 Gymnasium Foorthkamp in Hamburg - Abschluss Abitur

Studium

10/1992 – 03/1993 Grundstudium Chemie, Universität Hamburg,
10/1994 – 10/1996 Grundstudium Chemie, Universität Hamburg
14.10.1996 Vordiplom Chemie
10/1996 – 09/1999 Hauptstudium Chemie, Wahlpflichtfach: Biochemie,
Schwerpunktfach Organische Chemie
01/1998 – 04/1998 Studienaufenthalt im Rahmen des ERASMUS-Programms
der EU an der University of Wales in Bangor
10/1999 – 07/2000 Diplomarbeit im Arbeitskreis von Prof. Dr. Dr. h.c. mult.
W. Francke Thema: „Identifikation und Synthese
flüchtiger Inhaltsstoffe von Scolytiden“
31.07.2000 Diplomhauptprüfung Chemie
08/2000 – 04/2005 Promotion am Institut für Organische Chemie im
Arbeitskreis von Prof. Dr. Dr. h.c. mult. W. Francke,
Thema: „Identifikation und Synthese von Signalstoffen
aus Insekten“

Berufliche Tätigkeiten

04/2001 – 03/2003 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Organische
Chemie als Hauptassistent im Organisch-chemischen
Praktikum für Mediziner
04/2003 – 03/2005 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Organische
Chemie als Assistent im Organisch-chemischen
Grundpraktikum
04/2005 - heute Project Manager Business Development - Aceto Pharma
GmbH, Hamburg

Hiermit erkläre ich, dass ich vorher keine weiteren Promotionsversuche unternommen habe, oder an einer anderen Stelle vorgelegt habe.

Des Weiteren erkläre ich an Eides statt, dass die vorliegende Dissertationsschrift selbstständig und allein von mir angefertigt wurde, und keine außer den angegebenen Hilfsmitteln verwendet wurden

Hamburg,