

**Identifizierung  
und  
stereoselektive Synthesen  
ungesättigter Signalstoffe**

**Dissertation**

**Zur Erlangung des Doktorgrades  
des Fachbereichs Chemie  
der Universität Hamburg**

vorgelegt von

**Lutz Lehmann**

aus Hannover

**Institut für Organische Chemie  
März 2001**

## Abkürzungsverzeichnis:

°	Grad
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
AcOH	Essigsäure
Äquiv.	Äquiv.
arom.	aromatisch
BBN	Borabicyclononan
BuLi	Butyllithium
c	<i>cis</i>
C	Celsius
CLA	Conjugated linoleic acid
E	entgegen
$\Delta$	Hitze
$\delta$	chemische Verschiebung
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DDQ	Dichlorodicyanobenzochinon
dest.	destilliertes
Dibal-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	Dimethylaminopyridin
DHF-al	Dihydrofarnesal
DHF-ol	Dihydrofarnesol
DHP	Dihydropyran
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>ee</i>	enantiomeric excess
et al.	(lat.) und weitere
Et	Ethyl
fl.	flüssig
FTIR	Fourier-transformierte Infrarotspektroskopie
g	Gramm
GC	Gaschromatographie
h	Stunde(n)
HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	High-Performance-Liquid-Chromatography
Hz	Hertz
I	induktiv
J	Kopplungskonstante
Kap.	Kapitel
LC	Liquid Chromatography
LDA	Lithiumdiisopropylamin
LDL	low density lipids
Lsg.	Lösung
M	Masse
MeOH	Methanol
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MOM	Methyloxomethyl
MS	Massenspektroskopie
MTM	Methylthiomethyl
m/z	Masse pro Ladung
N	normal

NaH	Natriumhydrid
NaOH	Natriumhydroxyd
NBS	N-Bromsuccinimid
NIS	N-Iodsuccinimid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	Nuclear Overhauser Effect
PE 60/70	Petrolether 60/70
PGE	Prostaglandin
Ph	Phenyl
PMB	p-Methoxybenzyl
PPTS	Pyridinium-p-toluolsulfonsäure
R	rechts drehend im Sinne der Nomenklatur
RT	Raumtemperatur
s.	siehe
S.	Seite
S	sinister
Std.	Stunde
s.u.	siehe unten
t	tertiär oder <i>trans</i>
Tab.	Tabelle
TFEA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran(yl)
Ts	Tosyl
UV	Ultraviolett
Z	zusammen

für mein  
Patenkind Ole

*Es waren zwei Moleküle.*

*Die saßen auf einer Mühle*

*Und sahen zu, wie das Mühlrad trieb,*

*Und waren zufrieden und hatten sich lieb.*

*[...]*

*Ringelnatz, aus „Kuddel Daddeldu“ (1923)*

## Vorwort

Kommunikation nutzt nicht nur verschiedene Kanäle (optisch, akustisch, elektrisch, stofflich), sondern spielt sich auch auf unterschiedlichen Organisationsebenen ab. So ist Informationsaustausch unter lebenden Einheiten sowohl auf zellulärer wie auf individueller Ebene möglich.

In dieser Arbeit kommen sieben natürliche Kommunikationssysteme zur Sprache, die sich zwar des gleichen, nämlich des stofflichen (chemischen) Kommunikationskanals bedienen, die aber auf unterschiedlichen Organisationsebenen stattfinden. Eines der sieben Projekte, welche sich alle mit acetogeninen und terpenoiden Substanzen auseinandersetzen, beschäftigt sich mit sogenannten konjugierten Linolsäuren, die auf *zellulärer* Ebene eine Anzahl erstaunlicher, physiologischer Eigenschaften besitzen. Die anderen sechs Themenkreise befassen sich mit der chemischen Kommunikation verschiedener Insekten (nämlich zwei Schmetterlingsarten, zwei Ameisenarten, Hummeln und Gallwespe).

Das erste und einleitende Kapitel beschreibt die Aspekte natürlich vorkommender Acetogenine und Terpene unter besonderer Berücksichtigung der chemischen Kommunikation. Das zweite Kapitel gibt eine Übersicht über präparative Methoden mit denen di- und trisubstituierte C-C-Doppelbindungen stereoselektiv dargestellt werden können. Im dritten Kapitel ist eine allgemeine Themenstellung für die vorliegende Dissertation formuliert. Die weiteren sieben Kapitel sind den einzelnen Forschungsprojekten gewidmet, wobei stets eine eigene kurze, biologisch orientierte Einführung vorangestellt ist, bevor konkrete Themenstellungen formuliert und die Ergebnisse vorgestellt werden. Eine gemeinsame Zusammenfassung wird in Kapitel elf vorgenommen. Am Schluss werden in Kapitel zwölf die experimentellen Details dokumentiert.

Hamburg, 20.03.2001

## Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Wittko Francke für die wissenschaftliche Betreuung meiner Arbeit und den Freiraum, den er mir wissenschaftlich und organisatorisch eingeräumt hat. Besonders bin ich dankbar für die Möglichkeit, mehrere Monate in Südafrika und den U.S.A. verbringen und dort experimentell arbeiten zu können.

Mein Dank gilt vor allem meinen Eltern. Sie haben mich während meiner Promotionszeit in vielen Angelegenheiten moralisch und organisatorisch unterstützt.

Meiner Großmutter Lisa Wiese, meinem Bruder Jan, meiner Schwägerin Irene, meinem Neffen Nils und meinem Patenkind Ole danke ich für die Gastfreundschaft, die ich bei meinen häufigen Wochenendbesuchen in Kiel genossen habe.

Meiner Schwester Ebba danke ich - abgesehen von ihrer Anteilnahme am Fortkommen meiner Arbeit - für ihren redaktionellen Beitrag, dem Hinweis auf das obenstehende Gedicht von Ringelnatz.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Ben Burger und seiner Frau Vina für die Hilfsbereitschaft und Fürsorge, die ich während meiner Zeit an der Universität in Stellenbosch (Südafrika) erfahren habe.

Bei Herrn Dr. Ken Ku bedanke ich mich für sein Engagement, mich ohne bürokratischen Aufwand für einige Wochen an die FDA in Washington, D.C. (U.S.A.), eingeladen zu haben.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Steinhart, Herrn Dr. Jan Fritsche und Herrn Rainer Rickert vom Institut für Lebensmittelchemie der Universität Hamburg für die gute Zusammenarbeit auf dem Gebiet der „Konjugierten Linolsäuren“ (CLA).

Herrn Dr. Gert Petersen vom Institut für Phytopathologie der Universität Kiel bin ich dankbar für die anregende Kooperation, die ich mit ihm im Zusammenhang mit Untersuchungen von *Alloxysta victrix* hatte.

Ich bin Herrn Prof. Dr. Gunnar Bergström von der Universität Göteborg für die Zusendung von Oberflächenextrakten von nordamerikanischen und europäischen Hummeln dankbar.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. W. König für einige entscheidende, enantioselektive, gaschromatographische Untersuchungen.

Herrn Dr. Heinrich Arn von der Eidgenössischen Forschungsanstalt für Obst-, Wein- und Gartenbau in Wädenswil (Schweiz) danke ich für die Zusammenarbeit bezüglich der Untersuchungen von Pheromonen bei *Lobesia botrana*.

Ich danke allen Doktoranden, Doktorandinnen und Diplomanden des Arbeitskreises Francke und natürlich Melanie Mosler für Hilfsbereitschaft und Kameradschaft. Susanne Sölter, Karsten Fehler, Jochen Tietze und Jan Wülfsen bin ich dankbar für das Korrekturlesen einiger Kapitel. Meinem Weggenossen Matthias Rietdorf danke ich für freundschaftlichen Zuspruch, Börsentips und „FC-St.-Pauli-Fachgespräche“.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	10
<b>2. Stereoselektive Literatursynthesen 1,2-di- und trisubstituierter Doppelbindungen in acyclischen Systemen</b>	14
2.1. Synthese 1,2-disubstituierter Doppelbindungen	14
2.1.1. Die Wittigreaktion und verwandte Reaktionen	14
2.1.2. Reduktionsmethoden	16
2.1.3. Eliminierungen	18
2.1.4. Metallorganische Kreuzkopplungen	21
2.1.4.1. Stereoselektive Darstellung von Vinylhalogeniden	21
2.1.4.2. Reaktionen mit Vinylhalogeniden	24
2.1.4.3. (1-Alkenyl)-metallverbindungen	28
2.1.5. Sonstige Methoden	30
2.2. Synthese trisubstituierter Doppelbindungen	30
<b>3. Themenstellung</b>	34
<b>4. Konjugierte Linolsäuren</b>	36
4.1. Einleitung	36
4.2. Themenstellung	37
4.3. Syntheseplanung	38
4.4. Synthesen	41
4.4.1. (9E,11E)-Octadeca-9,11-dien-carbonsäure	41
4.4.2. (10E,12Z)-Octadeca-10,12-dien-carbonsäure	43
4.4.3. (7E,9Z) -Octadeca-7,9-dien-carbonsäure	45
4.4.4. (9Z,11E)-Octadeca-9,11-dien-carbonsäure	47
4.4.5. [9-d]-, [10-d]- bzw. [9,10-d <sub>2</sub> ]- (9Z,11E)-Octadeca-9,11-dien-carbonsäure	50
4.4.6. [1- <sup>13</sup> C]- (9Z,11E)-Octadeca-9,11-dien-carbonsäure	51
4.4.7. Cholesteryl (9Z,11E)-Octadeca-9,11-dien-carbonsäureester	54
4.4.8. (9Z,11Z)-Octadeca-9,11-dien-carbonsäure	55
4.5. Biologische und analytische Ergebnisse	57
4.6. Synthese von ( <i>E</i> )-18-Octadecensäure	57

<b>5. Gekreuzter Traubenwickler (<i>Lobesia botrana</i>)</b>	<b>60</b>
5.1. Einleitung	60
5.2. Themenstellung	60
5.3. Synthese von (7E,9Z)-Dodeca-7,9,11-trienylacetat	61
5.4. Syntheseversuch von (7Z,9Z)-Dodeca-7,9,11-trienylacetat	62
<b>6. Falscher Apfelwickler - <i>false codling moth</i> (<i>Cryptophlebia leucotreta</i>)</b>	<b>65</b>
6.1. Einleitung	65
6.2. Themenstellung	65
6.3. Synthese von racemischen 7-Vinyldecylacetat durch Cupratsubstitution	66
6.4. Synthese von (R)-7-Vinyldecylacetat durch [3.3]-sigmatrope Umlagerung	69
<b>7. Gallwespe (<i>Alloxysta victrix</i>)</b>	<b>74</b>
7.1. Einleitung	74
7.2. Themenstellung	74
7.3. Ergebnisse	75
7.3.1. Analytische Untersuchungen zur Identifizierung des Sexualpheromons	75
7.3.2. Synthese und Analytik der Dihydronepetalactone <b>168</b> und <b>169</b>	80
<b>8. Nordamerikanische und europäische Hummeln</b>	<b>85</b>
8.1. Einleitung	85
8.2. Themenstellung	85
8.3. GC-MS Untersuchungen der Inhaltsstoffe	86
8.4. Mikroderivatisierungen von Citronellol	91
8.5. Enantiomerenüberschüsse der Naturstoffe	93
8.6. Ausblick	96
<b>9. Tropische Armee-Ameise (<i>Eciton burchelli</i>)</b>	<b>98</b>
9.1. Einleitung	98
9.2. Themenstellung	99
9.3. Synthesepanung von 7,9-Dimethyl-1,3,6-nonatrien	100
9.4. Synthesen geometrischer Isomerengemische von 7,9-Dimethyl-1,3,6-nonatrien	102
9.4.1. Synthese des Gemisches der (3E,6E), (3Z,6E)-, (3Z,6Z)-, (3E,6Z)-Isomere (Gemisch <b>A</b> )	102

9.4.2. Synthese des Gemisches der (3Z,6E)- und (3Z,6Z)- Isomere (Gemisch <b>B</b> )	103
9.5. Ausblick für stereoselektive Synthesen von 7,9-Dimethyl-1,3,6-nonatrien	106
<b>10. Ameisen der Gattung <i>Tetramorium</i></b>	<b>109</b>
10.1. Einleitung	109
10.2. Themenstellung	110
10.3. Ergebnisse	113
10.3.1. GC-MS Untersuchungen verschiedener <i>Tetramorium</i> arten	113
10.3.2. Bestimmung der absoluten Konfigurationen von Tetramorin I und Tetramorin II	114
10.3.3. Synthese von Tetramorin I und II	120
10.3.3.1. Syntheseplan	120
10.3.3.2. Sythese des Abschnitts C6-C12	124
10.3.3.3. Synthese von Tetramorin I	128
10.3.3.4. Synthese von Tetramorin II	130
10.4. Mögliche Biogenese der Tetramorine I und II	134
<b>11. Zusammenfassung</b>	<b>136</b>
<b>12. Experimenteller Teil</b>	<b>146</b>
12.1. Allgemeines	146
12.2. Chromatographie	146
12.3. Chemikalien und Lösungsmittel	146
12.4. Konjugierte Linolsäuren (CLA)	147
12.5. Gekreuzter Traubenwickler ( <i>Lobesia botrana</i> )	176
12.6. Falscher Apfelwickler - <i>false codling moth</i> ( <i>Cryptophlebia leucotreta</i> )	181
12.7. Gallwespe ( <i>Alloxysta victrix</i> )	189
12.8. Nordamerikanische und europäische Hummeln	193
12.9. Tropische Armee-Ameise ( <i>Eciton burchelli</i> )	194
12.10. Ameisen der Gattung <i>Tetramorium</i>	197
<b>13. Literaturstellen</b>	<b>215</b>
<b>14. Sicherheitstechnische Hinweise</b>	<b>234</b>

## 1. Einleitung

Substanzen mit langkettigem, unverzweigtem Kohlenstoffgerüst (Acetogene<sup>1</sup>) und solche, die aus Isopreneinheiten<sup>2</sup> aufgebaut sind (Terpene), gehören zu den in der Natur besonders weit verbreiteten Stoffklassen. Während die Acetogene oft als Bestandteil in Zellmembranen vorkommen, sind insbesondere die niedermolekularen Terpene häufig Inhaltsstoffe von Blüten, Blättern, Früchten und Harzen verschiedener Baumarten.

Die wichtigste Gruppe unter den Acetogeninen bilden die Fettsäuren und ihre Derivate. Abb. 1.1. zeigt einige Beispiele niedermolekularer Acetogene des Fettsäuretyps:  $\alpha$ -Linolensäure (**1**), Arachidonsäure (**2**), (Z)-3-Hexenal<sup>3</sup>(**3**) und das insektizid wirkende Amid Pellitorin (**4**) (LALONDE 1980), das z.B. in Pfeffer für den scharfen Geschmack sorgt. Prostaglandin PGE<sub>1</sub> (**6**) ist ein Biosyntheseprodukt aus Arachidonsäure (**2**), welches aus dieser durch enzymatische Oxidation und Cyclisierung hervorgeht. Leukotriene A<sub>4</sub> (**5**) stellt ebenfalls ein Abkömmling der Arachidonsäure (**2**) dar. Substituierte Cyclopropanderivate wie z.B. Lactobacillinsäure (**7**)<sup>4</sup> sind in den Membranen gram-positiver und gram-negativer Bakterien zu finden.

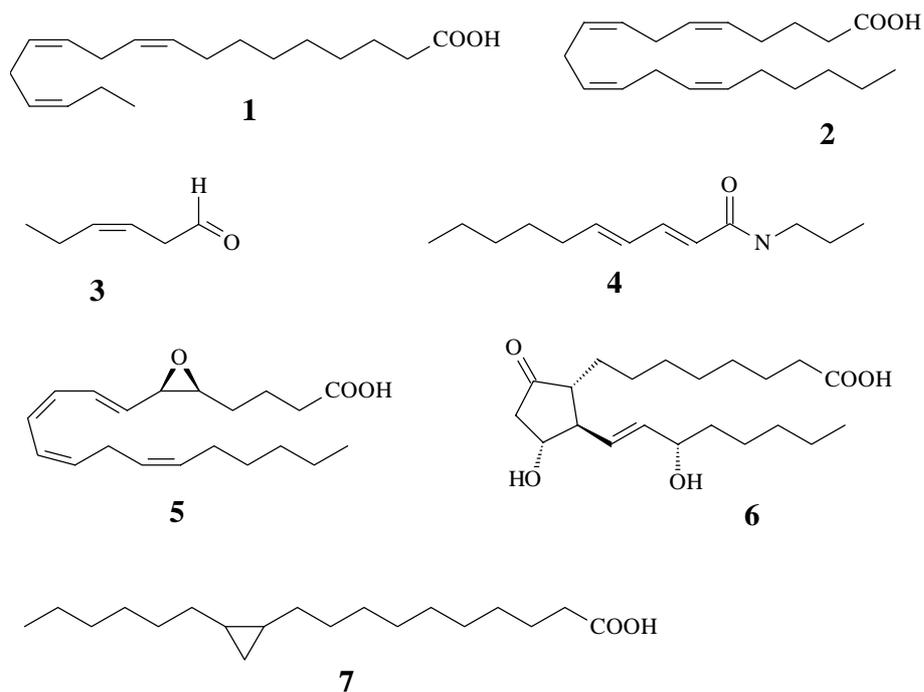


Abb. 1.1. Natürlich vorkommende Acetogene.

Als Beispiele für terpenoide Naturstoffe zeigt die folgende Abb. 1.2. die Monoterpene  $\alpha$ -Pinen (**8**)<sup>5</sup>, Borneol (**9**)<sup>6</sup>, Linalool (**10**)<sup>7</sup>,  $\Delta$ -3-Caren (**11**)<sup>8</sup> und Pulegon (**12**)<sup>9</sup>.  $\delta$ -Cadinen (**13**) ist

<sup>1</sup> oft auch als Polyketide bezeichnet

<sup>2</sup> s. Abb. 1.5.

<sup>3</sup> z.B. in Tomaten als „green odor“

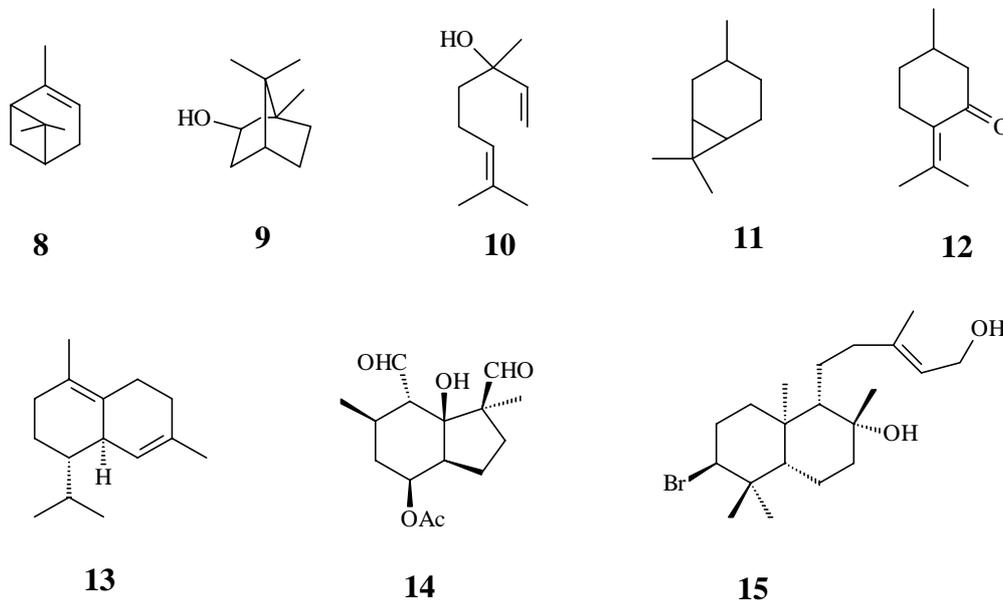
<sup>4</sup> in Milchsäurebakterien

<sup>5</sup> in Terpentinöl von Coniferen

<sup>6</sup> in Lavendel- und Rosmarinöl

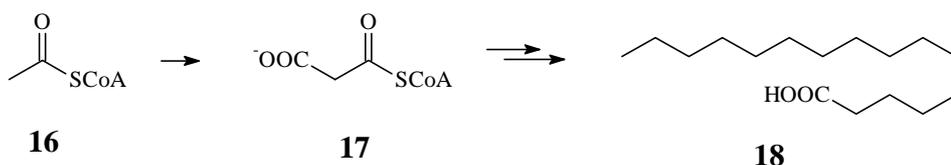
<sup>7</sup> in Linaloeöl, maiglöckchenartiger Duft

eines der am weitest verbreiteten Sesquiterpene in Pflanzen, so z.B. in Baumwolle. Das phytotoxische Sesquiterpen Botrydial (**14**) konnte im pflanzen-pathogenen Pilz *Botrytis cinerea* identifiziert werden (FEHLHABER *et al.* 1974). Das bromhaltige Diterpen Aplysin-20 (**15**) ist Inhaltsstoff der marinen Schnecke *Aplysia kurodai* (FENICAL 1978).



**Abb. 1.2.** Natürlich vorkommende Mono-, Sesqui- und Diterpene

Sowohl für Terpene als auch für Acetogene bildet Acetyl-Coenzym A (**16**) den Grundbaustein der Biosynthese. Wird in enzymatischen C-C-Verknüpfungen Acetyl-Co A (**16**) *linear* zusammen gesetzt, so entstehen unverzweigte Kohlenstoffketten, die eine gerade Anzahl von Kohlenstoffatomen aufweisen. Für die Biosynthese der einfachen Fettsäuren, wie z.B. Palmitinsäure (**18**), wird Acetyl-CoA im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt zu Malonyl-CoA (**17**) carboxyliert.



**Abb. 1.3.** Acetyl- und Malonyl-CoA bilden die Ausgangssubstanzen bei der Biosynthese der Palmitinsäure

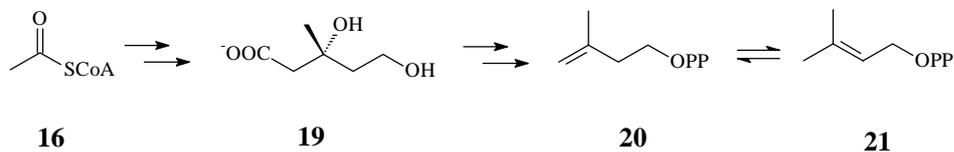
Die folgenden Zwischenprodukte sind an ein Acyl-Carrier-Protein (ACP) gebunden. So kondensieren Acetyl-ACP und Malonyl-ACP zu Acetoacetyl-ACP. Die treibende Kraft ist dabei die Abspaltung von Kohlendioxid. Im folgenden ergeben zwei Reduktionen und Wasserabspaltung Butyryl-ACP, welches für weitere Verlängerungszyklen mit Malonyl-ACP

<sup>8</sup> z.B. in *Dodonaea viscosa* Jacq. (*Sapindoceae*), *Pinus pumila*, *Pinus sibirica*, *Pinus sylvestris*, *Picea obovata* und *Larix sibirica*

bereitsteht. Nach insgesamt sieben Verlängerungszyklen entsteht Palmityl-ACP, das nach Hydrolyse Palmitat liefert.

Die Strukturvielfalt ist bei den Fettsäureabkömmlingen enorm, da durch weitere enzymatische Umwandlungen funktionelle Gruppen eingeführt werden können. So sind z.B. außer Kohlenwasserstoffen<sup>10</sup> und Carbonsäuren, auch Alkohole, Aldehyde, Epoxide und Ester vertreten. Ebenso sind Cyclisierungsreaktionen bei Acetogeninen bekannt (s. z.B. **6** und **7**; Abb. 1.1.).

Für die Biosynthese der Terpene wird aus drei Molekülen Acetyl-Co A (**16**) ein verzweigtes Kohlenstoffgerüst aufgebaut, welches über die Zwischenstufen Mevalonsäure (**19**) und die isomeren Pyrophosphate (**20**) und (**21**) durch enzymatische Umwandlung verknüpft wird (Abb. 1.4.; PORTER und SPURGEON 1995).<sup>11</sup>



**Abb. 1.4.** Edukt und Zwischenstufen der Terpenbiosynthese

Formal betrachtet sind Terpene daher aus mehreren Einheiten des Isoprens (**22**) (C<sub>5</sub>) zusammengesetzt, wobei je nach Anzahl der Strukturelemente (**23**) zwischen Mono- (C<sub>10</sub>), Sesqui- (C<sub>15</sub>), Di- (C<sub>20</sub>), Sester- (C<sub>25</sub>) Tri- (C<sub>30</sub>) und Polyterpenen unterschieden wird.



**Abb. 1.5.** Die formalen Strukturelemente der Terpene

Acyclische Vorstufen können cyclisiert oder umgelagert werden, ferner können durch enzymatische Reaktionen funktionelle Gruppen eingeführt werden. Durch diese Möglichkeiten der Variation ergibt sich eine große Stoffvielfalt (s. Abb. 1.2.).

Alternative Terpenbiosynthesen sind aus Glyceraldehyd-3-phosphat über die Zwischenstufe der Deoxy-D-xylulose bekannt (EISENREICH *et al.* 1997; s.a. ROHMER *et al.* 1996).

Terpene und Acetogenine übernehmen sowohl in der Pflanzen- als auch in der Tierwelt wichtige Aufgaben. So fungieren Acetogenine in Form von Fettsäuren als Energiespeicher und wesentlicher Bestandteil von Zellmembranen. Als Flavonoide werden sie von Pflanzen

<sup>9</sup> Hauptbestandteil des Poleiöls

<sup>10</sup> durch Decarboxylierung

<sup>11</sup> Ein Biosyntheschema ist in Abb.10.20. gezeigt.

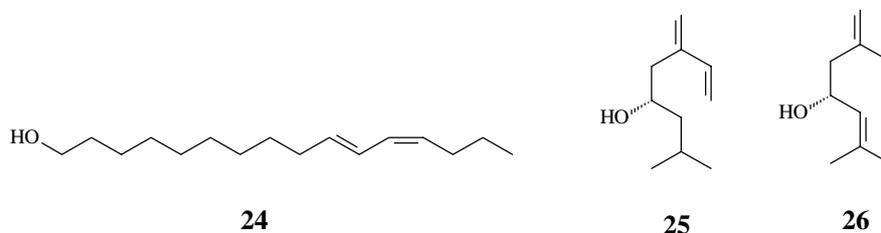
als UV-Schutz genutzt. Als Eicosanoide, zu denen auch PGE<sub>1</sub> (**6**) gehört, übernehmen Acetogenine sehr komplexe physiologische Aufgaben: PGE<sub>1</sub> (**6**) dient z.B. der Regulierung des Blutdruckes, der Herzfunktionen und der Freisetzung von Neurotransmittern.

Isoprenoide sind z.B. in Vorgängen des Elektronentransports (*Ubichinone*), der Lichtabsorption und des Lichtschutzes (*Carotinoide*), der Wachstumskontrolle bei Pflanzen (*Gibberelin*) und der RNA-Modifizierung (N<sup>6</sup>-iso-Pentenyladenin) involviert und dienen als Bestandteil in Membranen (Steroide). Auch als Antibiotika (*Trichothecin*) und Phytoalexine (*Capsidiol*) spielen sie eine Rolle.

Eine wichtige Rolle, die Terpenen und Acetogeninen gleichermaßen zukommt, besteht darin, Informationen zu vermitteln. So können Lebewesen oder Zellen zum Zwecke der Kommunikation Boten- oder Signalstoffe an die Umgebung abgeben. Diese Substanzen werden dann von anderen Lebewesen oder Zellen empfangen, was bei ihnen zu einer gezielten Veränderung des Verhaltens oder ihres physiologischen Status führt.

Bei der Kommunikation zwischen Individuen wird zwischen Signalstoffen unterschieden, die der intraspezifischen Kommunikation nutzen und Pheromone genannt werden und solchen, die der interspezifischen Kommunikation dienlich sind und als Allelochemikalien bezeichnet werden.

BUTENANDT *et al.* (1961) gelang es erstmals, ein Pheromon zu identifizieren. Er und seine Mitarbeiter vereinigten die Extrakte von 500.000 Duftdrüsen des weiblichen Seidenspinners (*Bombyx mori*) und isolierten und identifizierten den Sexuallockstoff Bombykol (**24**).



**Abb. 1.6.** Bombykol (**24**), (S)-Ipsenol (**25**) und Ipsdienol (**26**) –  
Pheromone des Seidenspinners bzw. der Borkenkäfer der Gattung *Ips*

Bombykol (**24**) gehört wie die meisten Pheromone der Schmetterlinge (*Lepidopteren*) zur Substanzklasse der Acetogenine. Die ersten identifizierten, terpenoiden Pheromone stellen (S)-(-)-Ipsenol (**25**) und Ipsdienol (**26**) dar. Sie sind Komponenten im Bouquet des Sexuallockstoffes von weiblichen Borkenkäfern der Gattung *Ips* (SILVERSTEIN *et al.* 1966).

## 2. Stereoselektive Synthesen 1,2-di- und trisubstituierter Doppelbindungen in acyclischen Systemen.

Im folgenden Kapitel werden die wichtigsten Reaktionen zur stereoselektiven Darstellung von 1,2-di- und trisubstituierten Doppelbindungen in acyclischen Systemen beschrieben.<sup>12</sup>

### 2.1. Synthese 1,2-disubstituierter Doppelbindungen

Das Kapitel ist gegliedert in 1) Wittigreaktionen und verwandte Reaktionen, 2) Reduktionsreaktionen, 3) Eliminierungsreaktionen, 4) metallorganischen Kreuzkopplungen und 5) sonstige Methoden.

#### 2.1.1. Die Wittigreaktion und verwandte Reaktionen

Die bekannteste Darstellungsmethode für Doppelbindungen stellt die Wittig- (MARYANOFF und REITZ, 1989) und die verwandte Horner-Emmons-Reaktion (WADSWORTH 1977) dar. Die Wittigreaktion hatte lange Zeit den Nachteil, nicht stereoselektiv geführt werden zu können. Mittlerweile sind jedoch Methoden zur Reaktionsführung entwickelt worden, die befriedigende bis sehr gute Selektivitäten ergeben. In diesem Zusammenhang ist z.B. die „Schlosser-Modifikation“ (SCHLOSSER *et al.* 1985) zu nennen, die zu (*E*)-konfigurierten Doppelbindungen führt. SCHLOSSER konnte auf diese Weise die einfach ungesättigte Sexuallockstoffkomponente (7) des Apfelwicklers (*Laspeyresia pomonella*) darstellen (Abb.2.1):

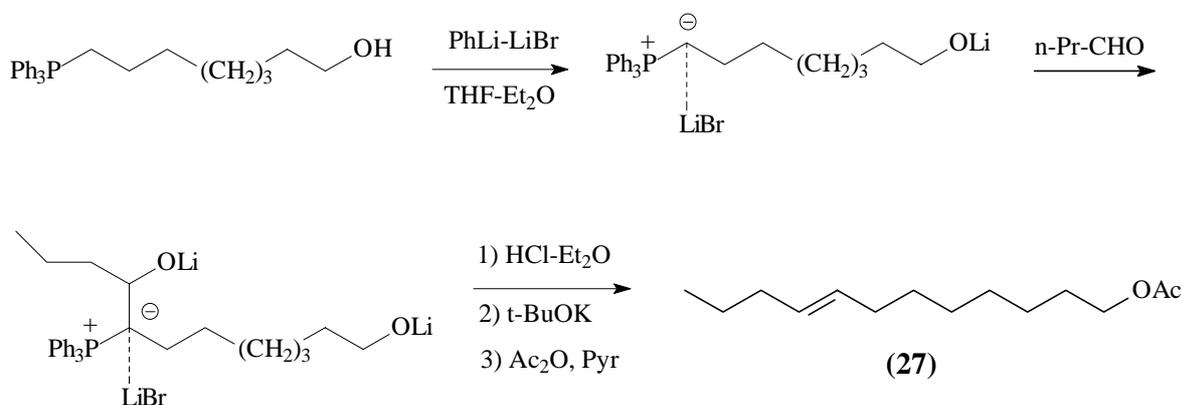
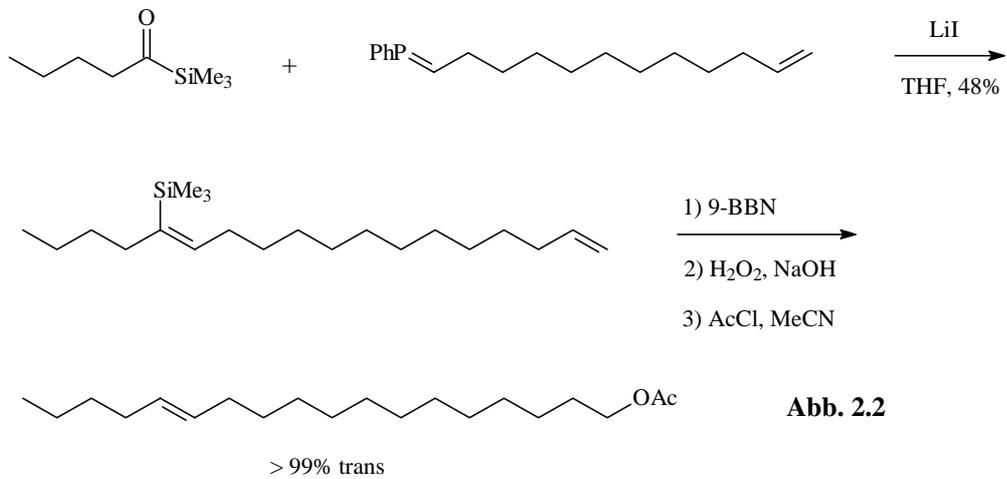


Abb. 2.1

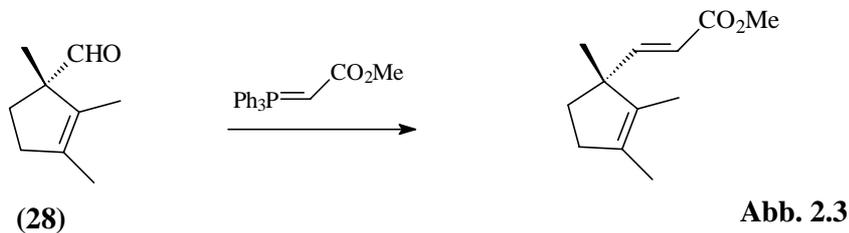
Eine wenig beachtete, aber effektive Darstellungsmethode für (*E*)-konfigurierte Olefine ist die Umsetzung von Triphenylalkylenphosphoranen mit Acylsilanen. Das dabei entstehende trimethylsilyl-substituierte Alken kann in das gewünschte Olefin durch Reduktion der Kohlenstoff-Silziumbindung überführt werden. Durch diese Methode (Abb2.2) konnten

<sup>12</sup> Eine frühe und deshalb unvollständige Übersicht ist bei ROYCROFT und SAMMES (1971) zu finden.

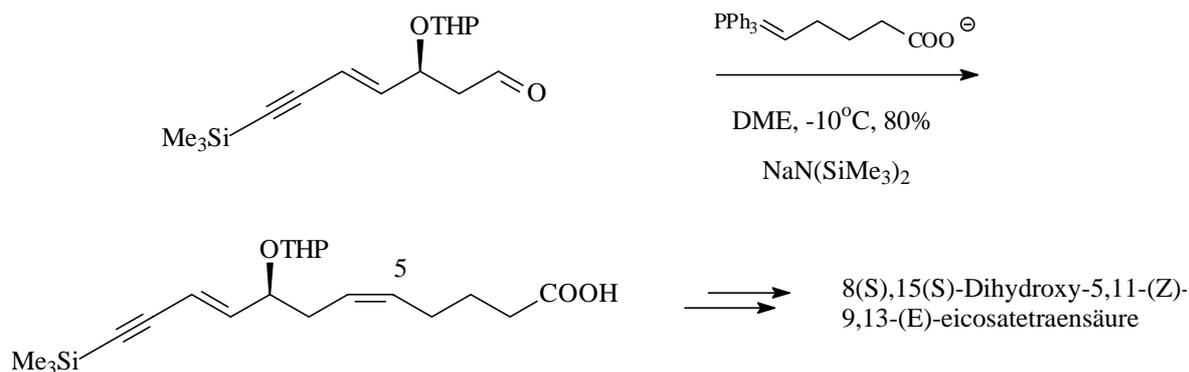
SONDERQUIST und ANDERSON (1988) das Pheromon des Süßkartoffelblattfalters (*Brachmia macroscopa*) darstellen:



Die Wittigreaktion verläuft auch dann (*E*)-selektiv, wenn sich in  $\beta$ -Position zum Phosphoratom eine elektronenziehende Gruppe befindet. So konnte z.B. WOODWARD (1968) für die berühmte Totalsynthese des Vitamins B12 den Aldehyd **28** mit Carbomethoxymethyltriphenyl-phosphoran (*E*)-selektiv verlängern (Abb. 2.3.)

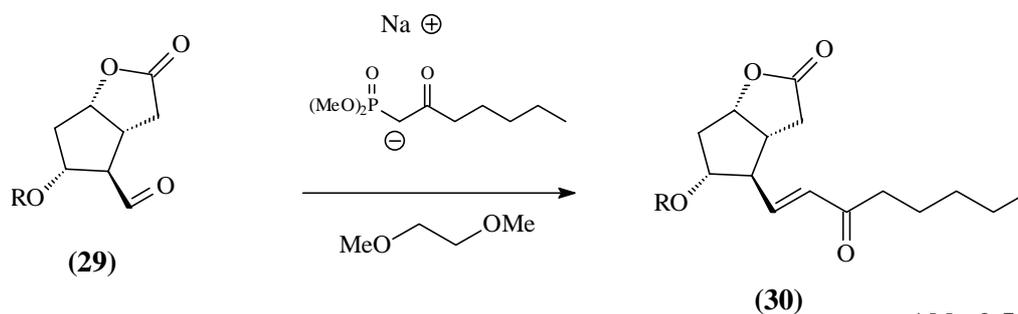


Eine selektive Darstellung für (*Z*)-konjugierte Doppelbindungen wird für Wittigreaktionen durch die Verwendung als Base Natrium(bis-trimethyl)-silylamid ermöglicht (BESTMANN *et al.* 1976). NICOLAOU und WEBBER (1984) konnten auf diese Weise die (*Z*)-konfigurierte Doppelbindung  $\Delta^5$  der 8(*S*),15(*S*)-Dihydroxy-(5*Z*,9*E*,11*Z*,13*E*)-eicosatetraensäure, einem Metaboliten der Arachidonsäure, synthetisieren (Abb. 2.4).



**Abb. 2.4**

Die Horner-Emmons-Reaktion ergibt stereochemisch ein einheitliches Produkt, wenn sich in  $\beta$ -Position zum Phosphoratom eine elektronenziehende Gruppe wie z.B. Ester- oder Ketofunktion befindet. Dann führt die Reaktion in ausgezeichneter Selektivität zu (E)-konfigurierten Doppelbindungen. COREY *et al.* (1969) konnten so beispielsweise für die Synthese der Prostaglandine  $\text{PGF}_{2\alpha}$  und  $\text{PGE}_2$  das Natriumderivat von Oxoheptyldimethylphosphonat mit Aldehyd (**29**) zum (E)-konfigurierten Oxolacton (**30**) verknüpfen (Abb. 2.5).



**Abb. 2.5**

Die Peterson-Olefinierung, bei der  $\alpha$ -Trialkylsilylorganyllithium-Reagenzien mit Aldehyden oder Ketonen unter Eliminierung verknüpft werden, zeigt im allgemeinen eingeschränkte Möglichkeiten, die Doppelbindungsgeometrie zu beeinflussen (PANEK 1991). Deshalb wird diese Wittig-ähnliche Reaktion nur selten für Naturstoffsynthesen angewandt.

### 2.1.2 Reduktionsmethoden

Eine oft genutzte Möglichkeit zur stereoselektiven Darstellung von Doppelbindungen liegt in der Reduktion von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindungen. Es sind eine Reihe Reagenzien beschrieben worden:

Um Wasserstoff (E)-selektiv auf die Dreifachbindung zu übertragen, bieten sich z.B. Natrium in Ammoniak und Lithiumaluminiumhydrid an. Die erste Möglichkeit wird bei tiefen Temperaturen (etwa  $-60^\circ\text{C}$ ) die zweite bei recht hohen Temperaturen ( $>100^\circ\text{C}$ ) durchgeführt. Wenn sich aber in  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Position zur Dreifachbindung ein Sauerstoffatom befindet (z.B.

eine geschützte oder ungeschützte Hydroxyfunktion) verlaufen die Reduktionen mit Lithiumaluminiumhydrid sogar bei Raumtemperatur zügig.<sup>13</sup>

BAKER *et al.* (1985) synthetisierten das Sexualpheromon (**31**) des Tabakfalters (*Scrobipalpa heliopa*) durch die Verwendung von Natrium in flüssigem Ammoniak, um zum Acetat (**31**) zu gelangen (Abb. 2.6):

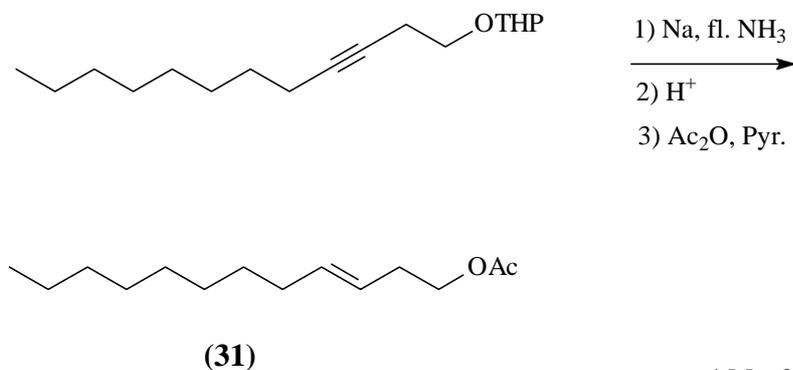
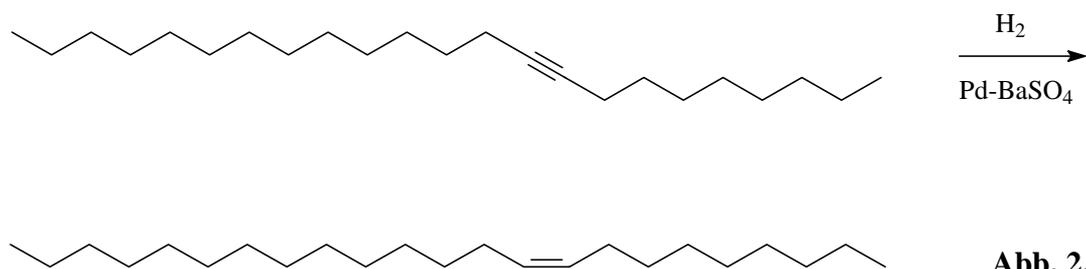


Abb. 2.6

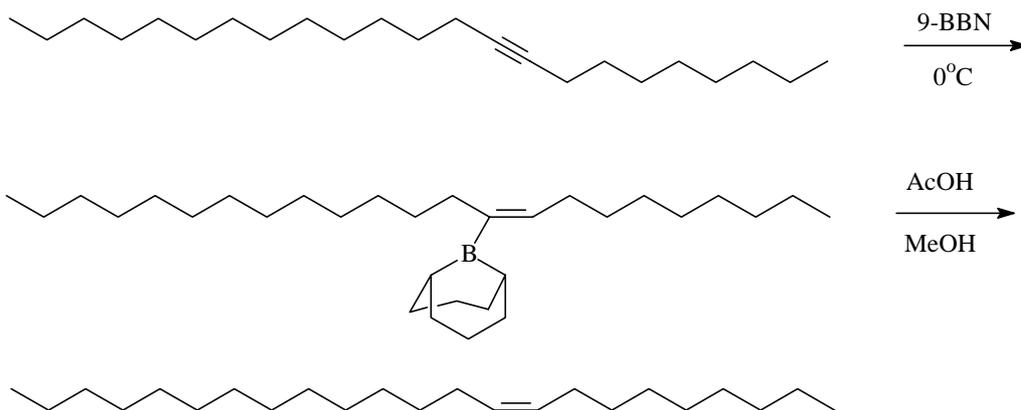
Für (*Z*)-selektive Reduktionen sind sowohl katalytische wie nicht-katalytische Reaktionen bekannt. Die wichtigsten katalytischen Reagenzien mit deren Hilfe elementarer Wasserstoff addiert werden kann, sind Palladium auf Kohlenstoff (Lindlar-Katalysator) oder Bariumsulfat, welche beide mit Chinolin passiviert werden müssen, um Reduktionen zu den entsprechenden Alkanen zu verhindern. Auch reduziertes Nickelacetat ist als heterogener Katalysator bei der *cis*-selektiven Wasserstoffübertragung auf Dreifachbindungen geeignet (BRUNET *et al.* 1980). FISHER und TYMANN (1998) konnten beispielsweise das Pheromon der Hausfliege (*Musca domestica*) durch die Reaktion von Wasserstoff und Tricos-9-in, katalysiert durch Palladium auf Bariumsulfat und etwas Chinolin, synthetisieren (Abb. 2.7).



Chemisch gebundener Wasserstoff kann beispielsweise durch Dialkylborane auf Alkine übertragen werden. Anschließende Hydrolyse der Kohlenstoff-Borbindung mittels Essigsäure in protischem Medium wandelt das Intermediat in ein (*Z*)-konfiguriertes Alken.

BROWN und WANG (1986) konnten durch diese Methode unter Verwendung von 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (9-BBN) ebenfalls zum Pheromon der Hausfliege (*Musca domestica*) gelangen. (Abb 2.8)

<sup>13</sup> Siehe auch Kap. 4

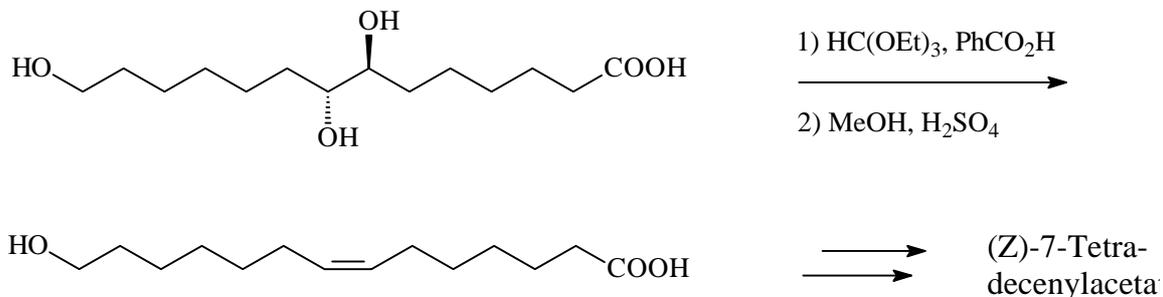


**Abb. 2.8**

### 2.1.3. Eliminierungen

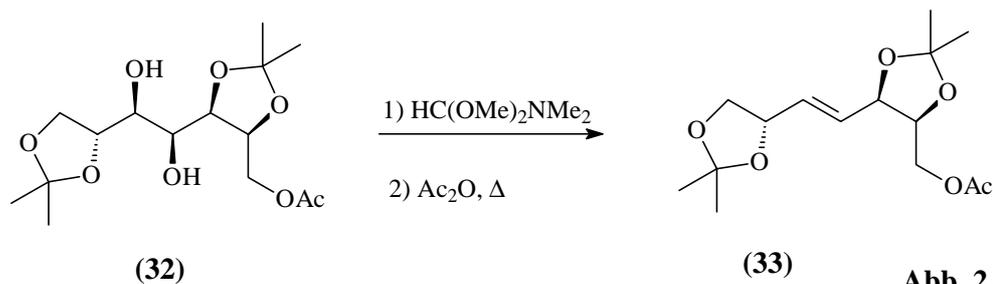
*Threo*- und *erythro*-1,2-Diole, die sich oft bequem aus Kohlenhydraten herstellen lassen, bilden gute Ausgangsbausteine für die Synthese von (E)- bzw. (Z)-konfigurierten Alkenen. EASTWOOD entwickelte eine Methode, um die Diole in cyclische ortho-Ester (CRANK und EASTWOOD 1964) oder auch 2-Dimethylamino-1,3-dioxolane (EASTWOOD 1970) umzuwandeln und diese dann säurekatalysiert zu den entsprechenden Alkenen umzusetzen.

So gelang es SUBRAMANIAN und SHARMA (1989) aus Aleuritinsäure eine (Z)-konfigurierte Doppelbindung darzustellen, um nach weiterer funktioneller Umwandlung das (Z)-konfigurierte Pheromon des *Spotted cutworm* Falters (*Amathes c. Nigrum*) zu erhalten (Abb. 2.9).



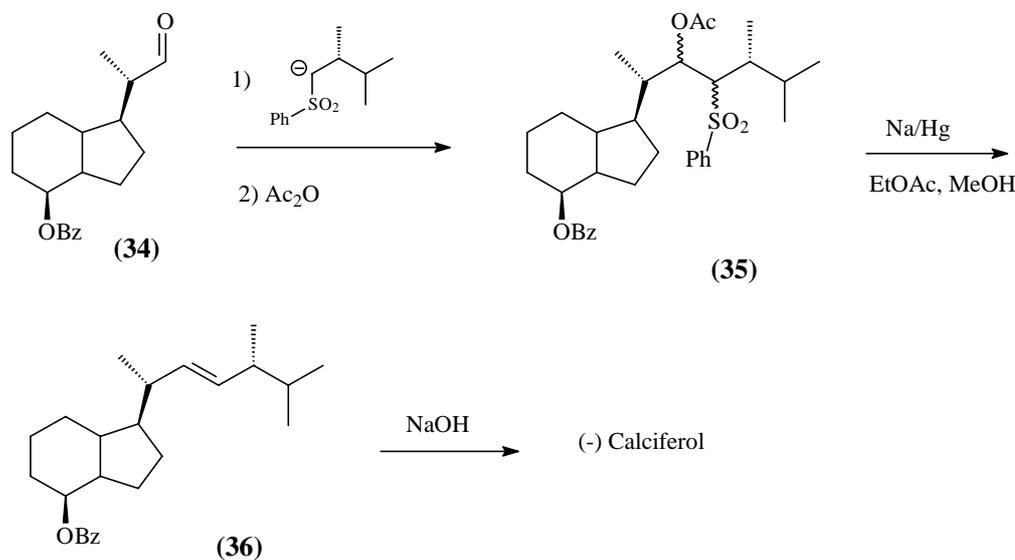
**Abb. 2.9**

STORK und RAUCHER (1978) konnten für die Totalsynthese des Prostaglandins  $F_{2\alpha}$  Diol **32** in das entsprechende N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal überführen. Anschließende Umsetzung mit Essigsäureanhydrid ergab das (E)-konfigurierte Alken (**33**) (Abb. 2.10).



**Abb. 2.10**

Die von JULIA und PARIS (1973) entwickelte „Julia-Olefinierung“ ist geeignet, sehr gute Selektivitäten für der Darstellung (*E*)-konfigurierter Doppelbindungen zu erzielen. Dabei werden ein Aldehyd und das Anion eines Alkylphenylsulphons in einer nucleophilen Addition zu einem  $\beta$ -Hydroxysulphon verknüpft. Anschließende Eliminierung des entsprechenden Tosylates mit Natriumamalgam ergibt das (*E*)-konfigurierte Olefin. KOCIENSKI *et al.* (1978a) verbesserten die Methode, indem sie das Hydroxysulphon in ein  $\beta$ -Acetoxy- statt in ein  $\beta$ -Tosylsulphon umwandelten und erst dann einer Eliminierung unterzogen. Auf diese Weise konnten sie für die Synthese des Calciferols, einem Metaboliten des Vitamin D, den Aldehyd **34** zum Acetoxyphenylsulphon **35** verlängern und die Phenylsulphon-Gruppe mit Natriumamalgam zum Olefin **36** eliminieren. Anschließende Abspaltung der Schutzgruppe ergab den gewünschten Naturstoff (KOCIENSKI *et al.* (1978b)).



**Abb. 2.11**

Eine weniger bekannte Methode ermöglicht, aus  $\beta$ -Acetoxysulphonen auch (*Z*)-konfigurierte Doppelbindungen darzustellen. JULIA und STACINO (1986) berichten von der Synthese des Pheromons des Orientalischen Falters (*Grapholitha molesta*), bei der das Acetoxysulphon (**17**) durch Eliminierung mit Natriumhydroxyd in Dioxan in das (*E*)-konfigurierte Alkenylsulphon (**38**) umgewandelt wurde. Hydrogenolyse der Kohlenstoff-Schwefelbindung führte dann zum (*Z*)-konfigurierten ungesättigten Pheromon (**39**).

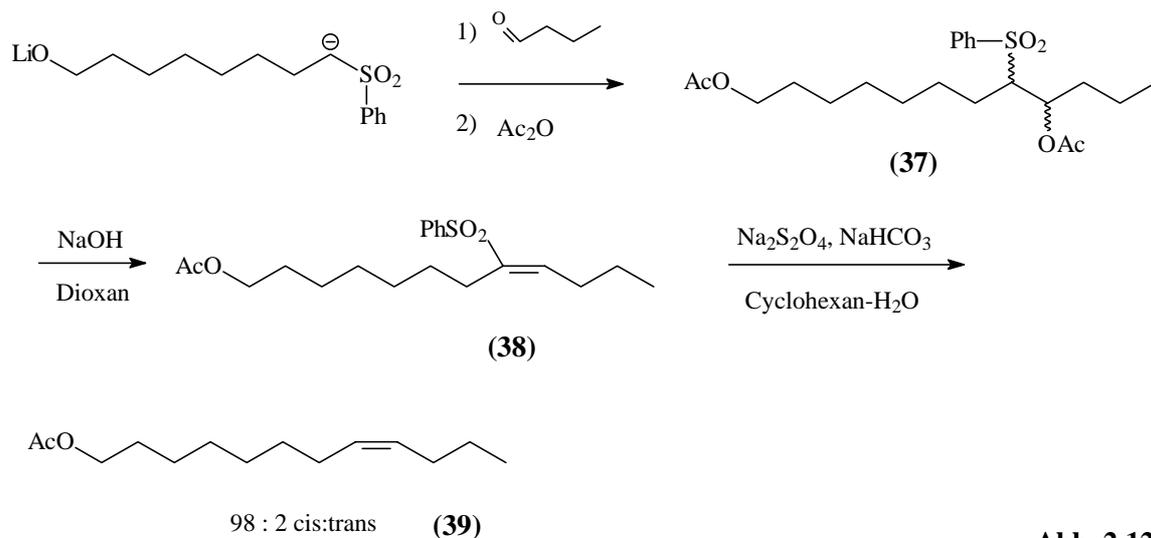


Abb. 2.12

BUSS *et al.* (1984) nutzten eine eigens entwickelte Methode (BUSS und WARREN 1981), um vicinale  $\alpha$ -Hydroxyphosphone, die durch Reduktion aus racemischen  $\alpha$ -Ketophosphonaten entstehen, mit Natriumhydrid zu (E)-konfigurierten Alkenen zu eliminieren, so dass auch die Pheromonkomponente (E)-Non-6-en-1-ol der mediterranen Fruchtfliege (*Ceratitis capitata*) (JACOBSON *et al.* 1973) synthetisiert werden konnte.

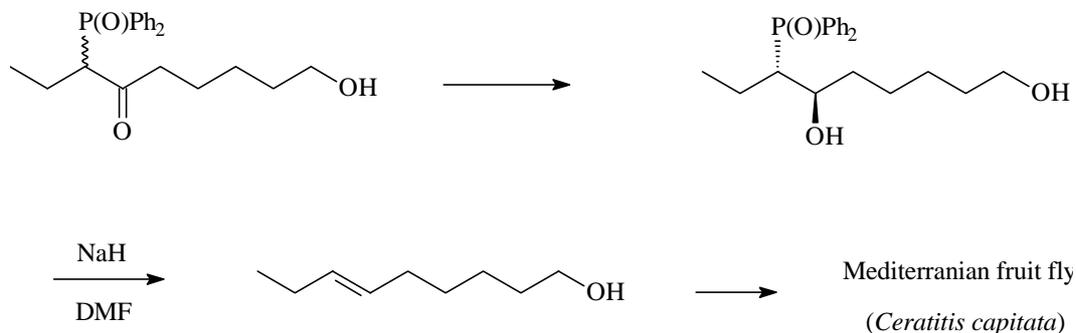


Abb. 2.13

Eine interessante Methode, um konjugiert ungesättigte Polyene mit (E)-Geometrie zu erhalten, wurde von WOLLENBERG (1978) entwickelt (Abb. 2.14): Dazu wird das Alkadienylmagnesiumbromid (40), welches durch Hydrostannierung und Ummetallierung aus dem Alkin (41) dargestellt werden kann, mit einem Aldehyd verknüpft. Der daraus entstehende sekundäre Alkohol (42) wird mesyliert und durch milde Hydrolyse (COREY *et al.* 1980) des Enolethers (43) zum (E)-konfigurierten zweifach ungesättigten Aldehyd (44) eliminiert.

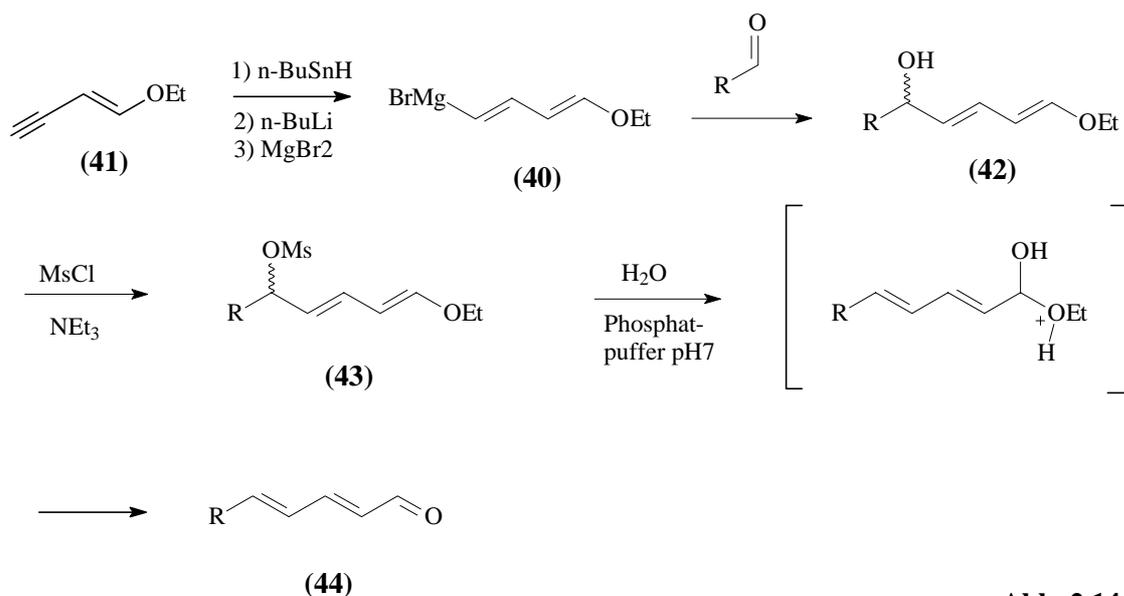


Abb. 2.14

Eine erneute Umsetzung des verlängerten Aldehyds mit Alkadienylmagnesiumbromid (40) und weitere Reaktionen erlauben es sogar die Kohlenstoffkette zu verlängern und weitere Unsättigungen anzufügen. Durch dieses Verfahren war es RYCHNOVSKY *et al.* (1997) möglich, den Abschnitt C3-C11 des Antibiotikums Raflamycin zu synthetisieren (Abb. 2.15). Anschließend wurde der Ring des Makrolactons in Position 2 mittels Horner-Emmons-Reaktion (s. Kap 2.2) geschlossen.

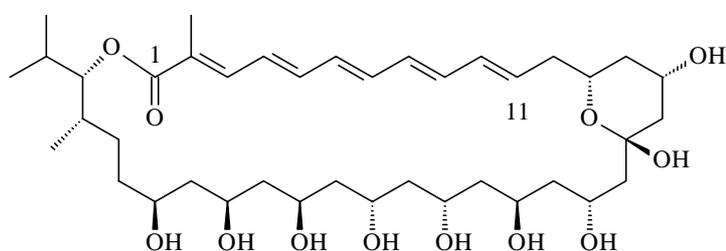


Abb. 2.15

#### 2.1.4. Metallorganische Kreuzkupplungen

Terminale 1-Halogenalkene (im folgenden „Vinylhalogenide“ genannt) sind nützliche Bausteine für die Synthese 1,2-disubstituierter Doppelbindungen, da sie mit einer Vielzahl von metallorganischen Reagenzien zu den gewünschten Olefinen umgesetzt werden können. Diese Reaktionen verlaufen ausnahmslos unter Retention, so dass die stereochemische Einheitlichkeit der Vinylhalogenide Voraussetzung für ein isomerenreines Produkt ist.

##### 2.1.4.1. Stereoselektive Darstellung von Vinylhalogeniden

Die Darstellung isomerenreiner Vinylhalogenide gelingt durch die Reduktion von terminalen Alkinderivaten. Dazu sind mehrere Methoden beschrieben worden:

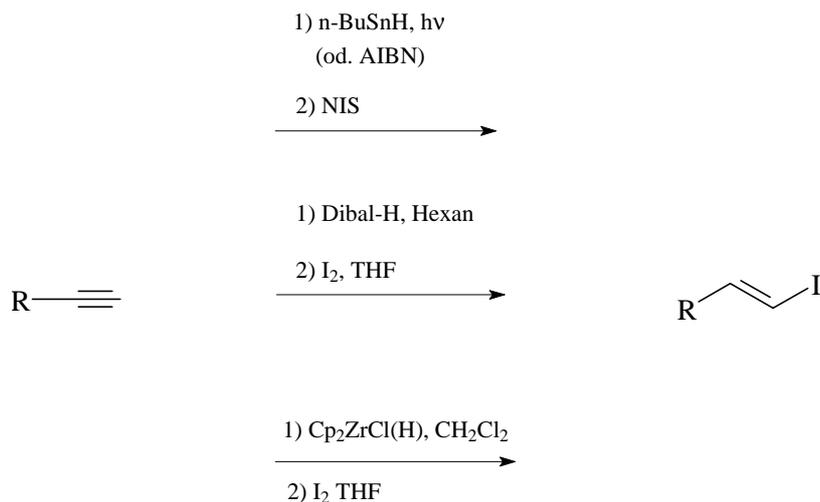


Abb. 2.16

(E)-konfigurierte Vinyl iodide sind beispielsweise darstellbar durch radikalische Hydrostannierung eines terminalen Alkines (COLINS *et al.* 1987; TSUBUKI *et al.* 1996) und anschließender radikalischer Substitution mit N-Iodsuccinimid (Abb. 2.16).

Die Hydroaluminierung eines terminalen Alkines mit Diisobutylaluminiumhydrid und darauffolgender Reaktion mit Iod (ZWEIFEL und WHITNEY 1967) liefert ebenfalls (E)-konfigurierte Iodide in guten Ausbeuten, wenn das Edukt keine sauerstoffhaltigen Funktionalitäten trägt.

Alternativ lässt sich auch die von SCHWARTZ und LABINGER (1976) entwickelte Hydrozirkonierung anwenden, in der ebenfalls das Metallatom abschließend mit Iod substituiert wird.

(Z)-konfigurierte Vinyl iodide sind leicht durch Reduktion terminaler 1-Iod-Alkine mit Hydrazin (DIECK und HECK 1975) oder Bicyclohexylboran und folgender Hydrogenolyse (BROWN *et al.* 1989a) erhältlich.

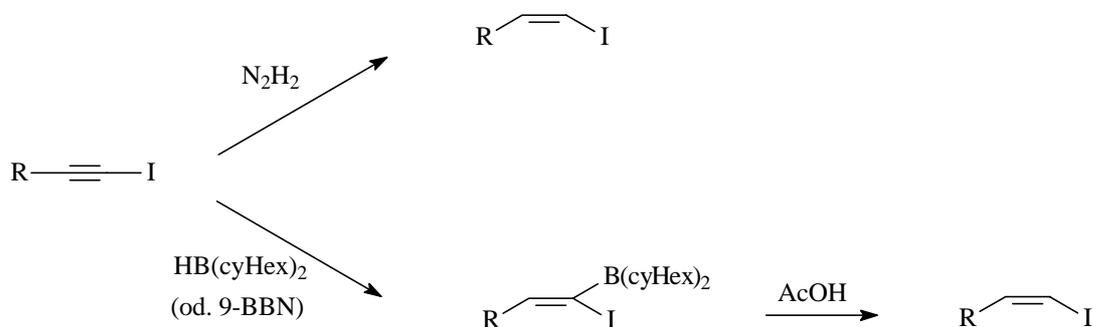


Abb. 2.17

UENISHI *et al.* (1996) entwickelten eine Methode, um terminale 1,1-Dibromalkene mit Tributylzinnhydrid und Tetrakis(triphenylphosphin) zu entsprechenden (Z)-konfigurierten Vinylbromiden zu reduzieren (Abb. 2.18).

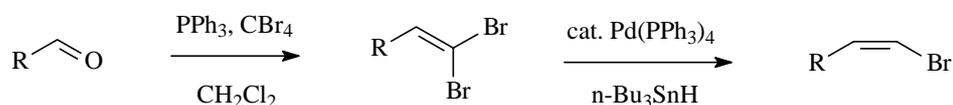


Abb. 2.18

Ein vielseitiges Reagenz, um Vinylhalogenide darzustellen, ist Catecholboran, das bei der Reaktion mit terminalen Alkinen zu Alkenylboranen (**45**) führt und sehr viele Funktionalitäten im Edukt toleriert (BROWN *et al.* 1973 und 1989b):

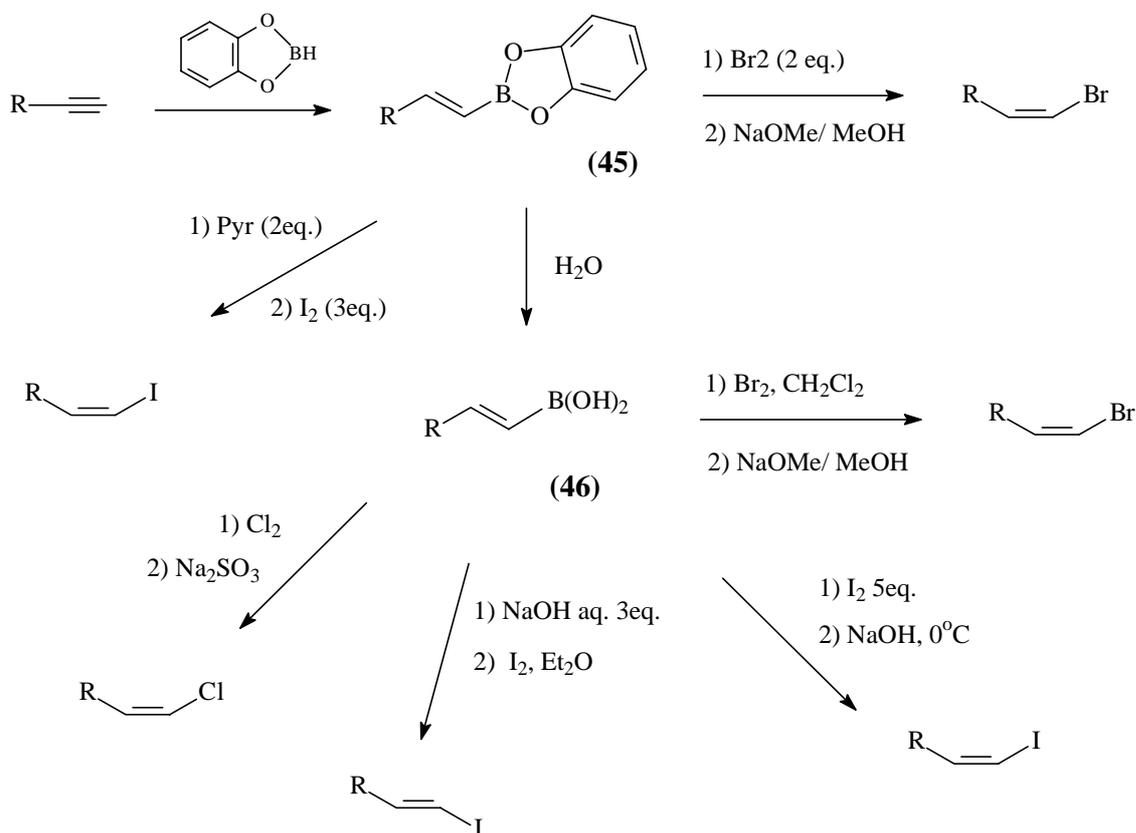


Abb. 2.19

Diese können durch Reaktion mit elementarem Brom und anschließender Eliminierung durch Natriummethylat (Z)-konfigurierte Vinylbromide liefern. Die Umsetzung von **45** mit Pyridin und nachfolgend mit Iod ergibt (Z)-konfigurierte Vinyliodide.

Hydrolysiert man **45** mit Wasser so erhält man Alkenylboronsäuren (BROWN und GUPTA, 1972), welche wiederum vielseitig einsetzbar sind, um verschiedene Vinylhalogenide

darzustellen. So ergeben die Umsetzungen mit Brom gefolgt von Natriummethylat oder Iod mit Natronlauge oder Chlor mit nachfolgendem Natriumsulfit, die (Z)-konfigurierten Vinyl iodide, Vinyl bromide bzw. Vinyl chloride. Behandelt man Boronsäuren **46** dagegen mit Natronlauge gefolgt von Iod, also in umgekehrter Reihenfolge, so entstehen (E)-konfigurierte Vinyl iodide (diese Reaktion funktioniert mit Brom nicht!).

#### 2.1.4.2 Reaktionen mit Vinylhalogeniden

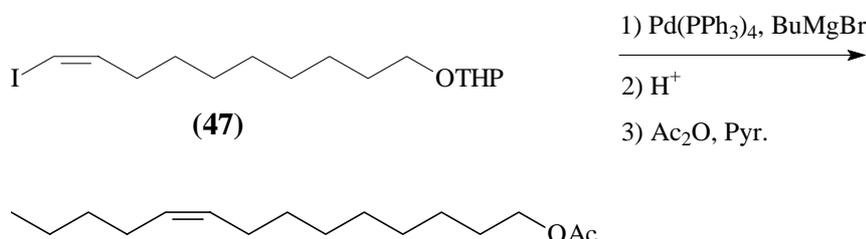
Im folgenden werden einige Reaktionen vorgestellt, bei denen Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylmetallverbindungen mit Vinylhalogeniden in einer Kreuzreaktion verknüpft werden.

COREY und POSNER (1968(b)) berichteten erstmals von der Umsetzung von Dialkyl lithium-Cupraten (Gilmans-Reagenz) mit Vinyl iodiden (Abb. 2.20).



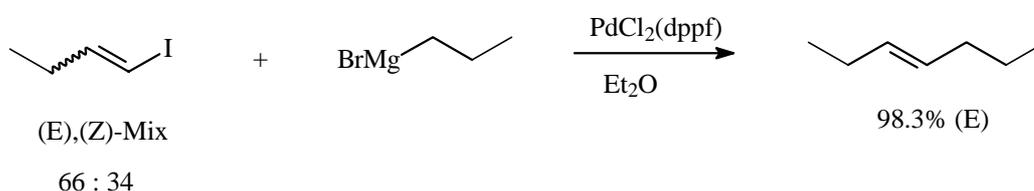
**Abb. 2.20**

MICHELOT (1983a) beschrieb eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung von Butylmagnesiumbromid mit (Z)-konfiguriertem Vinyl iodid **47**, dem Schlüsselschritt zur Synthese eines Pheromons des Apfelwicklers (*Adoxophyes orana*) (Abb. 2.21).



**Abb. 2.21**

ROSSI und CARPITA (1986) nutzten die Tatsache, dass (E)-konfigurierte Vinyl iodide meist schneller mit Organometallverbindungen reagieren, als die entsprechenden (Z)-konfigurierten Vinyl iodide. So wurden Alkylmagnesiumverbindungen mit einem geometrischen Gemisch aus Vinyl iodiden Palladium-katalytisch verknüpft. Kinetisch kontrolliert ergab sich (fast) ausschließlich das (E)-konfigurierte Produkt (Abb. 2.22)



**Abb. 2.22**

BABUDRI *et al.* (1994) verknüpften Nickel-katalysiert (KAMUDA 1980) Nonylmagnesiumbromid mit Vinyljodid **48**, um zum Dienamid **49** zu gelangen, welches Inhaltsstoff der Pflanze *Otantis maritimus* ist und als natürliches Insektizid wirkt.

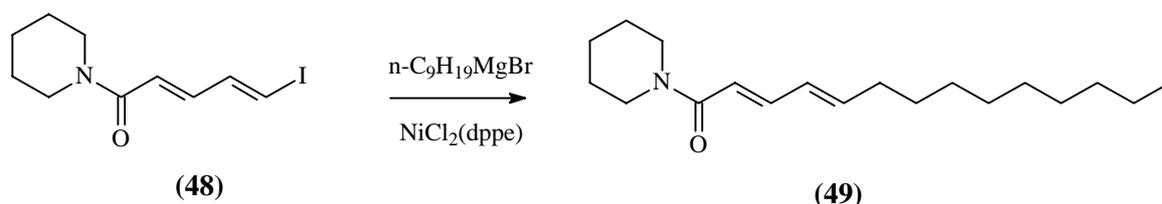


Abb. 2.23

Lithiumorganyle wurden von MURAHASHI *et al.* (1979) genutzt, um Palladium-katalysiert die Kreuzkopplung mit Vinylhalogeniden durchzuführen (Abb. 2.24).

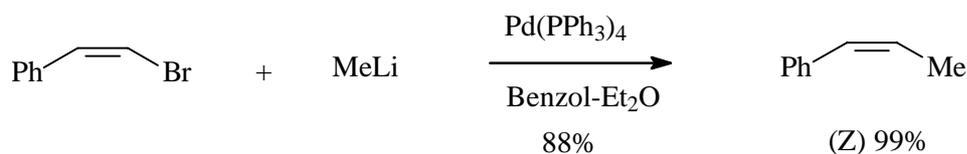


Abb. 2.24

Die Palladium-katalysierte Reaktion von Vinyljodiden (**50**) mit Zinkorganylen (**51**) wurde von NEGISHI *et al.* (1980) entwickelt. Zinkorganyle haben gegenüber den Magnesiumorganylen den Vorteil, dass sie eine Reihe funktioneller Gruppen (z.B. Ester) tolerieren (Abb. 2.25).

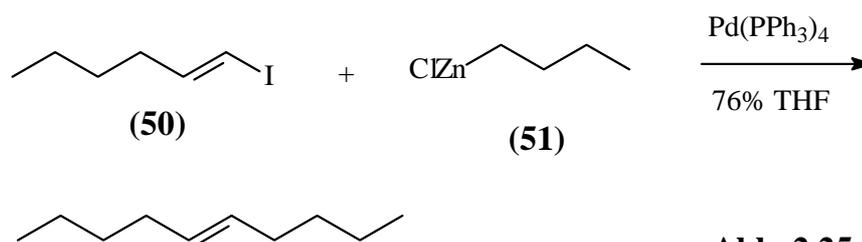


Abb. 2.25

Eine recht neue, Cobalt-katalysierte Methode zur Kreuzkopplung von Zinkorganylen und Vinyljodiden entdeckten AVEDISSIAN *et al.* (1998) (Abb. 2.26).

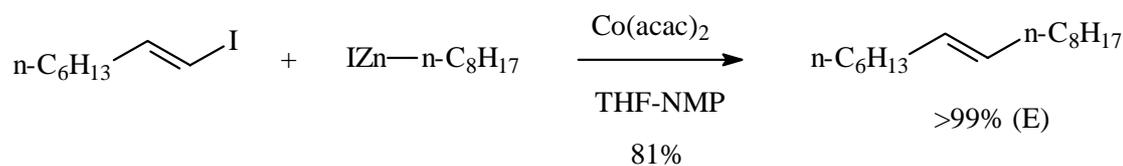
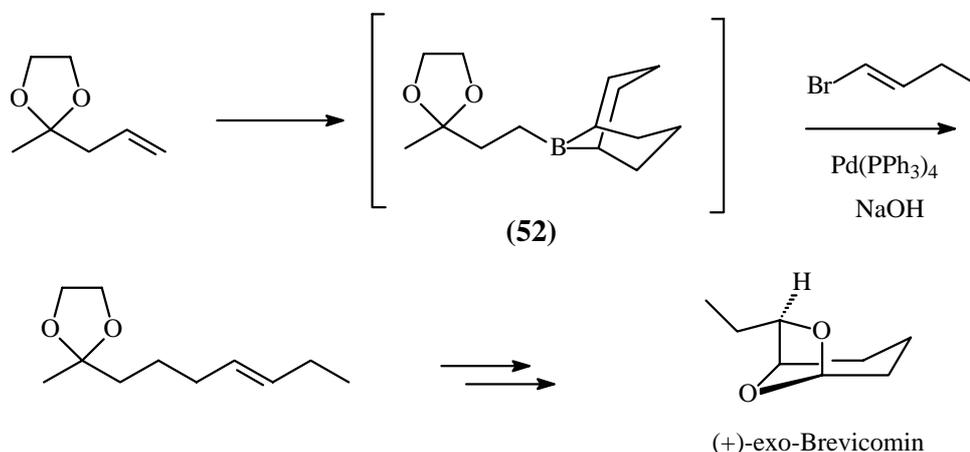


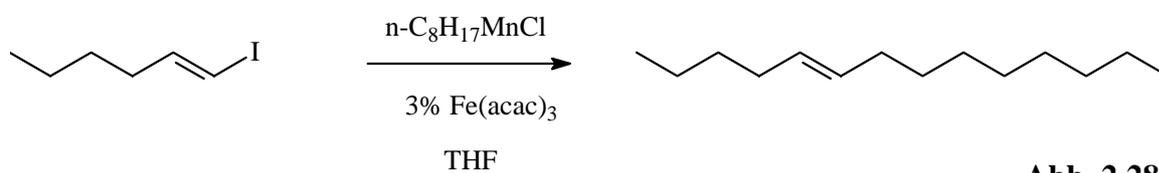
Abb. 2.26

Auf dem Syntheseweg zu (+)-exo-Brevicomin konnte das Trialkylboran **52** von SONDERQUIST und RAUE (1993) durch eine Palladium-katalysierte Kreuzkopplung mit (E)-1-Butenylbromid verknüpft werden. Asymmetrische Dihydroxylierung und anschließende Cyclisierung in saurem Medium vollendeten die Naturstoffsynthese.



**Abb. 2.27**

Über eine andere Methode berichten CAHIEZ und MARQUAIS (1996), bei der n-Octylmanganchlorid Eisen-katalysiert mit (E)-konfiguriertem Vinyljodid verknüpft wird.



**Abb. 2.28**

Alane, die aus terminalen Alkinen und Diisopropylaluminiumhydrid dargestellt werden können, sind ungeeignet, um sie mit Alkylreagenzien zu verknüpfen. Wandelt man sie allerdings durch die Reaktion mit Butyllithium in Alanate um, sind sie für eine Kreuzkopplungsreaktion mit Alkyl- und Alkenylreagenzien bereit (ZWEIFEL und MILLAR, 1984) (Abb. 2.29).

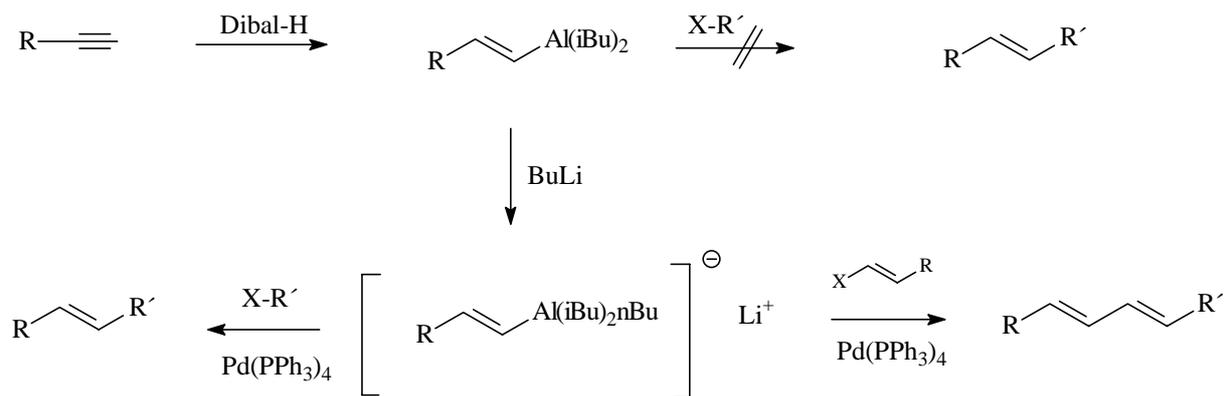


Abb. 2.29

Für die Reaktion von 1-Alkenylmetallverbindungen mit Vinylhalogeniden sind ebenfalls zahlreiche Methoden in der Literatur beschrieben worden. Diese Reaktionen führen zu konjugierten Dienen, wie sie in einer Reihe von Naturstoffen (z.B. Carotinoiden, Leukotrienen und Pheromonen) auftreten. Die allermeisten dieser Reaktionen sind durch Palladium katalysiert und verlaufen bei beiden Reaktionspartnern unter Retention.

Abb. 2.30 zeigt eine Übersicht der in der Literatur beschriebenen Möglichkeiten, Vinylhalogenide mit „Alkenyl-anorganischen“ Verbindungen zu verknüpfen. Die wohl bekannteste und am häufigsten genutzte Reaktion unter diesen ist die sogenannte Suzuki-Kupplung (SUZUKI 1991).

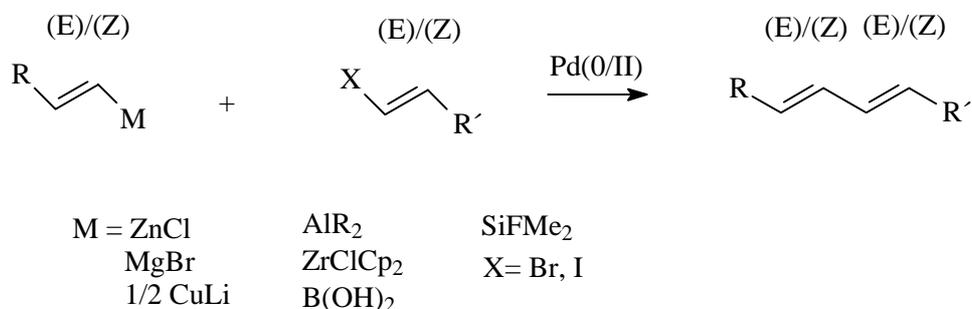
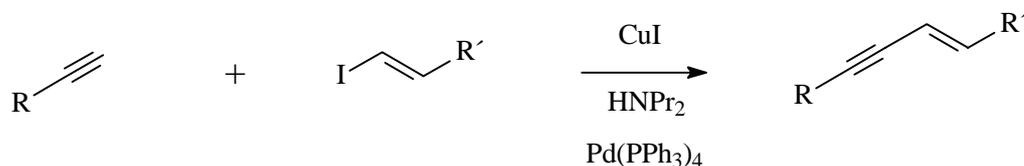


Abb. 2.30

Auch andere 1-Alkenyl substituierte Verbindungen wie Alkenylzinkhalogenide ( $M = \text{ZnX}$ , TUCKER *et al.* 1992), Alkenyldiisobutylaluminiumreagenzien (ZWEIFEL und MILLAR 1984), Alkenylmagnesiumbromide ( $M = \text{MgBr}$ , DANG und LINSTRUMELLE 1978), Dialkenylcuprate ( $M = 1/2 \text{CuLi}$ , GARDETTE *et al.* 1985), Alkenyl-biscyclopentadienyl-Zirkoniumchloride ( $M = \text{ZrClCp}_2$ , NEGISHI *et al.* 1987) und Alkenylfluordimethylsilane ( $M = \text{SiFMe}_2$ , HATANAKA und HIYAMA 1989) sind als palladiumkatalysierte Verknüpfung mit Vinylhalogeniden beschrieben.

Die weitaus wichtigste Kohlenstoff-Kohlenstoff Verknüpfungsreaktion von Vinylhalogeniden mit terminalen Alkinverbindungen stellt die sogenannte SonogashiraKopplung dar (SONOGASHIRA, 1991) (Abb. 2.31).



**Abb. 2.31**

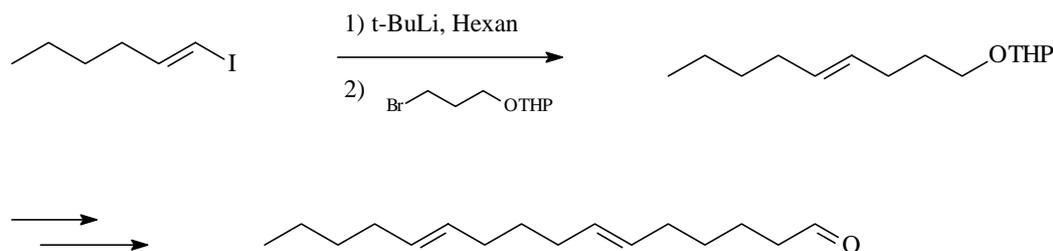
Diese Reaktion, bei der das  $\text{sp}^2$ -hybridisierte Kohlenstoffatom des Vinyljodids Palladium- und Kupfer-katalysiert und unter Verwendung einer Stickstoffbase mit dem  $\text{sp}$ -hybridisierten Kohlenstoffatom des Alkins verbunden wird, ist von SONOGASHIRA (1991) entwickelt worden und seitdem intensiv für die Synthese von Endiinen als cytotoxische Therapeutika und auch für Pheromonsynthesen genutzt worden.

Verglichen mit der Sonogashirareaktion haben andere synthetische Methoden zur Verknüpfung von Vinylhalogeniden mit Alkinen nur geringe Bedeutung. Zu erwähnen sind die Reaktionen von Vinyljodiden mit Alkinylnickchloriden (KING *et al.* 1977), Alkinylmagnesiumbromide (HAMADA *et al.* 1995) und Alkinylzinnverbindungen (STILLE und SIMPSON 1987).

#### 2.4.1.3. (1-Alkenyl)-metallverbindungen

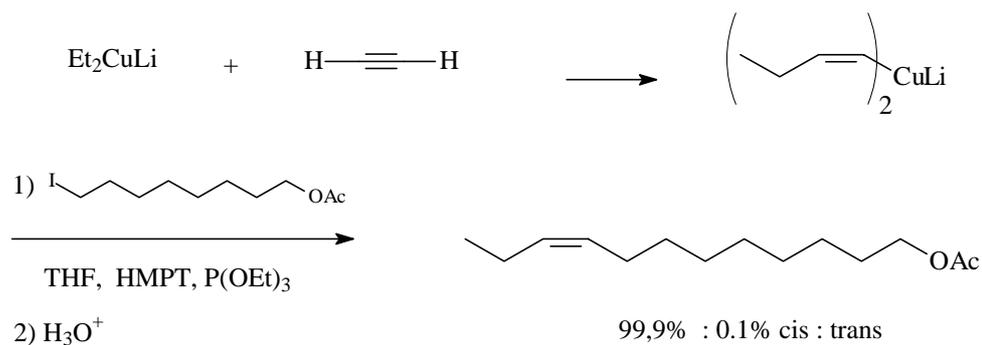
Wie in Abb. 2.30 bereits angedeutet, lassen sich eine Reihe von 1-Alkenylmetallverbindungen mit Vinylhalogeniden zu Dienen koppeln. Einige 1-Alkenylmetallverbindungen können aber auch mit Alkylhalogeniden zu 1,2-disubstituierten Monoalkenen verknüpft werden.

Die wichtigsten Reagenzien für derartige Kopplungen sind Alkenylaluminiumverbindungen, die aus terminalen Alkinen entstehen (ZWEIFEL und MILLAR 1984) (s.a. Abb. 2.29) und 1-Alkenyllithiumverbindungen, die aus Vinyljodiden und t-Butyllithium hergestellt werden (NEUMANN und SEEBACH 1978) (Abb. 2.32):



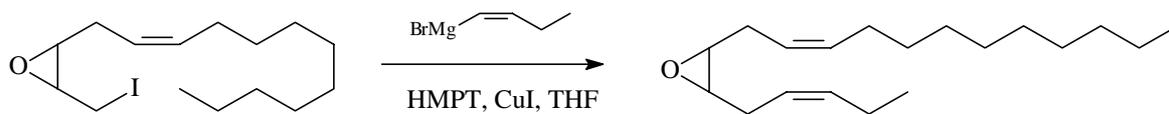
**(Abb. 2.32)**

Alkenylcuprate, die aus Acetylen dargestellt werden, ergeben nach Kopplung mit Alkyljodiden (Z)-konfigurierte Alkene (CAHIEZ 1980) (Abb. 2.33):



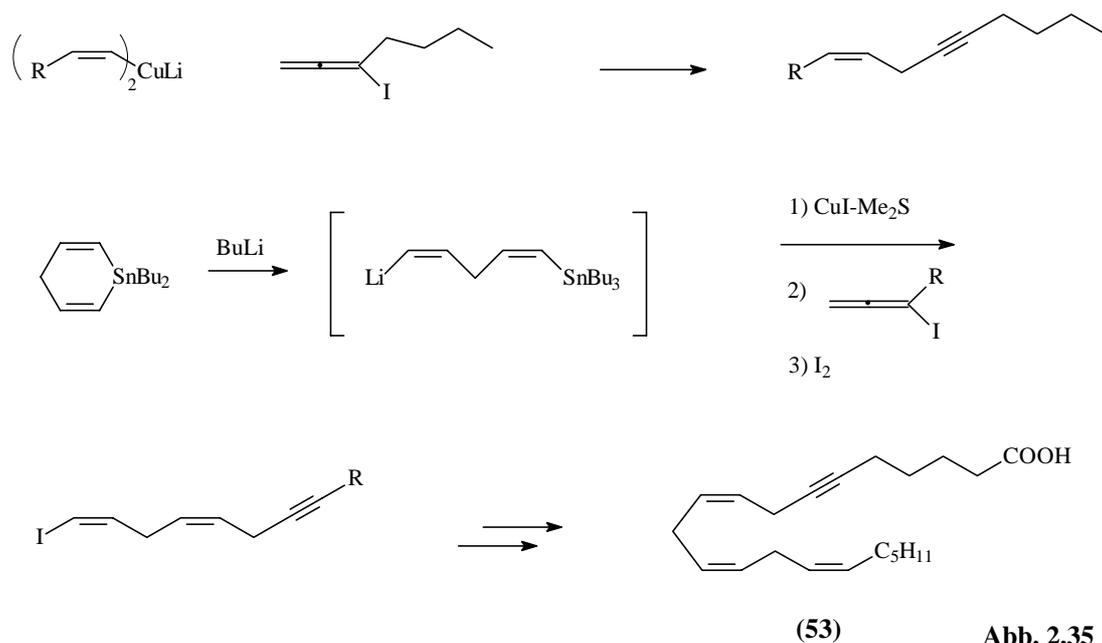
**Abb. 2.33**

Cuprate, die aus Magnesiumorganen und Kupferiodid dargestellt werden, lassen ebenfalls eine Verknüpfung mit Alkyljodiden zu. So konnte die Synthese des Schmetterlingspheromons von *Erannis defoliaria* abgeschlossen werden (MORI und BREVET 1991) (Abb. 2.34):



**Abb. 2.34**

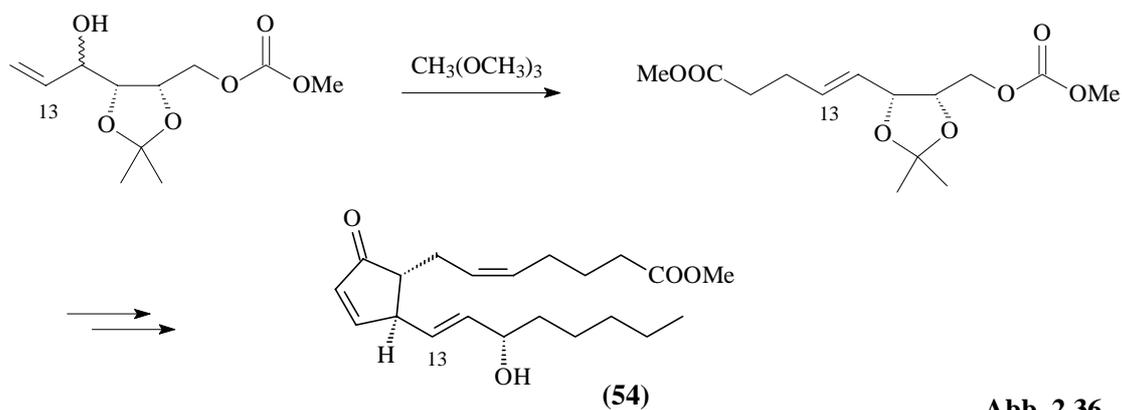
(Z)-konfigurierte Gilman-Cuprate setzten auch COREY und JAHYO (1982b) ein, um mit ihnen Allenyliodide in einer  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion zu homo-konjugierten Eninen umzuwandeln und den Abkömmling **53** der Arachidonsäure zu erhalten (Abb. 2.35)



### 2.1.5. Sonstige Methoden

Eine elegante und wichtige Möglichkeit disubstituierte Doppelbindungen (E)-selektiv darzustellen, liegt in der [3,3]-sigmatropen Claisen-Umlagerung und den verwandten Reaktionstypen (HOUBEN-WEYL, 1996).

So konnten beispielsweise STORK und RAUCHER (1978) auf dem Weg zum Prostaglandin A<sub>2</sub> (54) die im Molekül an Position 13 befindliche (E)-konfigurierte Doppelbindung durch eine stereoselektive Johnson ortho Ester Claisen Umlagerung darstellen.



## 2.2. Trisubstituierte Doppelbindungen.

Sowohl die Wittig- als auch die Horner-Emmons-Reaktion stellen geeignete Möglichkeiten dar, die Stereochemie für die Darstellung von trisubstituierten Doppelbindungen einheitlich zu gestalten. Dies gelingt allerdings nur, wenn Aldehyde mit verzweigten Phosphorsäureestern

oder Phosphoranen umgesetzt werden, die eine elektronenziehende Gruppe aufweisen<sup>14</sup>. Die Horner-Emmons Reaktion kann bequem für die Synthese (E)-konfigurierter Doppelbindungen, die Wittigreaktion für die Synthese (Z)-konfigurierter Doppelbindungen genutzt werden. SCHMID *et al.* (1979) nutzten beide Reaktionsmethoden für die Synthese von Monensin (55).<sup>15</sup>

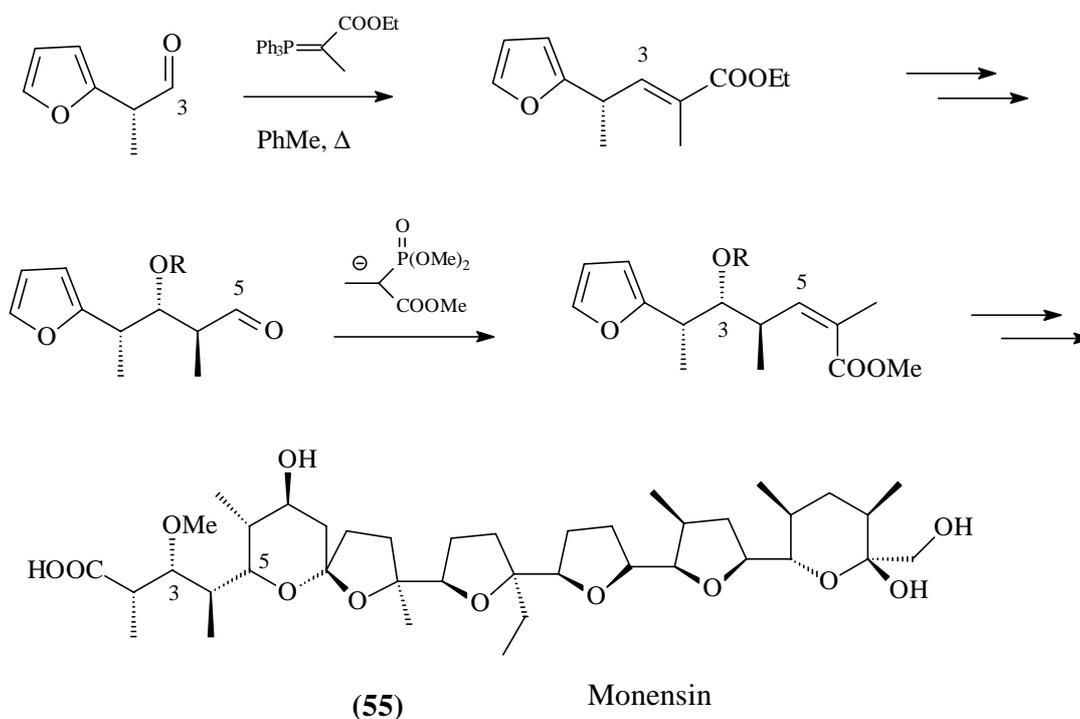


Abb. 2.37

Die [3,3]-sigmatropen Claisen-Umlagerung eignet sich nicht nur zur Darstellung (E)-konfigurierter di-substituierter (s. Abb. 2.36), sondern auch trisubstituierter Doppelbindungen (FAULKNER 1971). JOHNSON *et al.* (1970) gelang auf diese Weise die Synthese der (E)-konfigurierten trisubstituierten Doppelbindungen in Squalen.

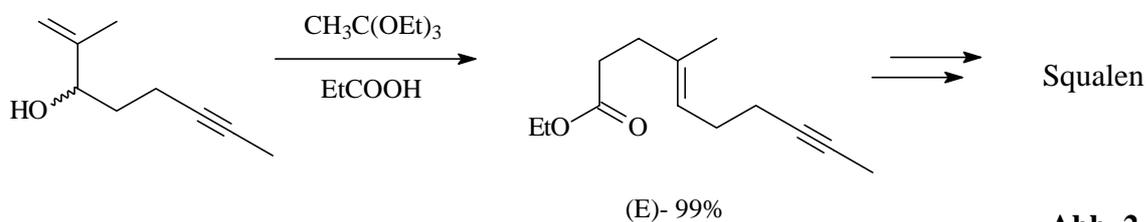


Abb. 2.38

<sup>14</sup> Ketone in einer Reaktion mit unverzweigten Phosphoranen und Phosphaten ergeben keine zufriedenstellende Selektivität

<sup>15</sup> antibiotischer Polyether aus *Streptomyces cinamonensis*

Cuprat-Reaktionen können genutzt werden, um (Z)-konfigurierte Vinyl iodide (**56** und **57**), die aus propagylischen Alkoholen generiert werden, in trisubstituierte Doppelbindungen mit (E)- bzw. (Z)-Konfiguration umzuwandeln (COREY *et al.* 1967).

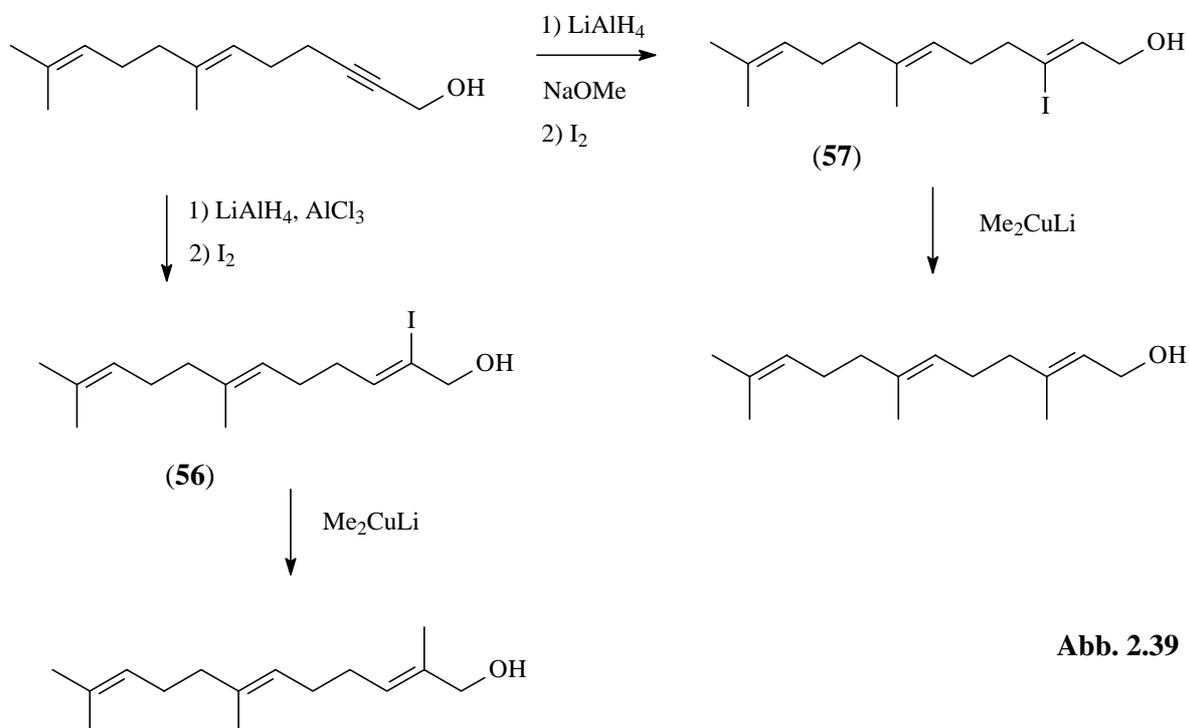


Abb. 2.39

Cupratreagenzien sind auch geeignet, um in einer S<sub>N</sub>2'-Reaktion allylische Verbindungen zu substituieren (MAGID 1980). ANDERSON *et al.* (1970) berichten z.B. von einer (E)-selektiven Synthese des Olefins **58** durch Umsetzung eines Gilmancuprates mit Allylacetat **59** (Abb. 2.40).

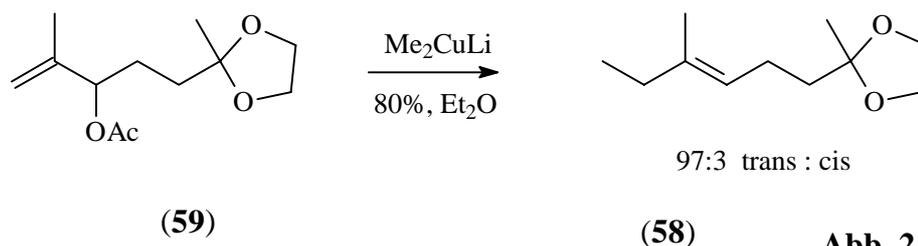
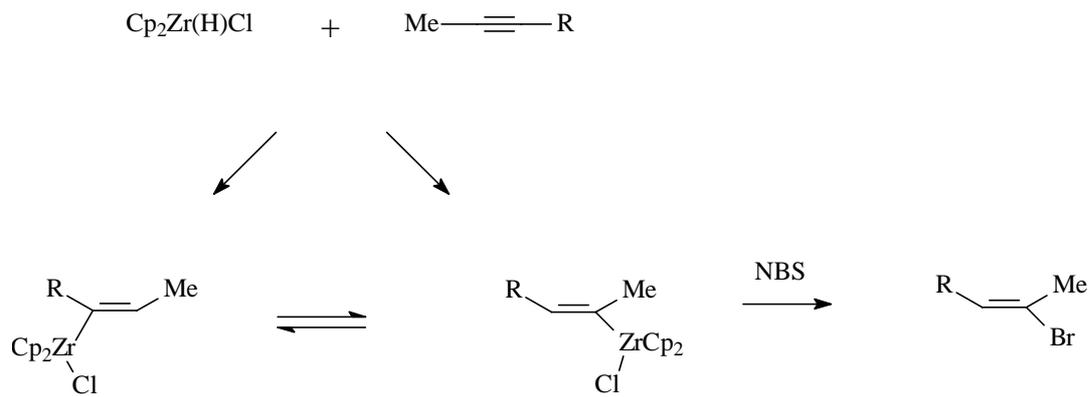


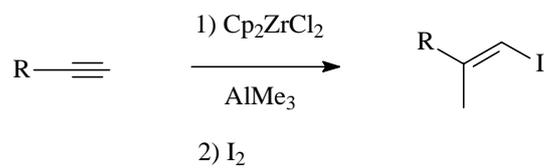
Abb. 2.40

1,2-Dialkyl-1-iod- und 2,2-Dialkyl-1-iodolefine, die die üblichen Palladium-katalysierten Kreuzkopplungen eingehen können (s. z.B. Abb. 2.25 und 2.31) lassen sich aus internen bzw. terminalen Alkinen darstellen. Interessanterweise ist die Reaktion von Bis(cyclopentadienyl)zirkoniumhydridochlorid mit terminalen Alkinen thermodynamisch kontrolliert (Abb. 2.41) und ermöglicht eine gute Regioselektivität, wenn R im Vergleich zum Methylrest groß genug ist (HART *et al.* 1975). Die Substitution der Kohlenstoff-Zirkoniumbindung als Bromid kann dann mit N-Bromsuccinimid vorgenommen werden.



**Abb. 2.41**

Die Carboaluminierung terminaler Alkine kann durch Bis-(cyclopentadienyl)-zirkoniumdichlorid katalysiert werden (NEGISHI *et al.* 1985). Die Zirkonium-Kohlenstoffbindung wird nachfolgend mit Iod zum Vinyljodid substituiert.



**Abb. 2.42**

### 3. Themenstellung

Die Analytik ungesättigter Substanzen in kleinsten Mengen (ca. 10ng – 50µg) ist gegenüber der Analytik von größeren Mengen insofern aufwendig, als die hocheffiziente NMR-Spektroskopie hier keine hilfreiche Methode ist, um weitgehende oder gar erschöpfende Strukturaufklärung zu betreiben. Die Mengen der zu untersuchenden Substanzen ist meist viel zu gering, um sie zu isolieren oder/und die erforderlichen NMR-spektroskopischen Messungen durchzuführen.

Daher beschränkt sich die analytische Methodik für Verbindungen im Spurenbereich auf die Massenspektroskopie und in einigen Fällen auf die Fourier-transformierte Infrarot-Spektroskopie, die jeweils mit chromatographischen Methoden kombiniert werden können.

Wird eine Substanz im Naturextrakt auf diese Weise untersucht, so kann nur ein in der Literatur bekanntes Massenspektrum in Kombination mit einer plausiblen Retentionszeit im Gas- oder LC-Chromatogramm als Beweis für einen Strukturvorschlag gelten. Ist das Massenspektrum einer zu untersuchenden Substanz dagegen unbekannt, so muss eine chemische Synthese erfolgen. Das Endprodukt dieser Synthese muss dann sowohl mit seinen spektroskopischen Daten als auch seinen chromatographischen Eigenschaften mit der zu untersuchenden Substanz übereinstimmen, um den Strukturvorschlag als gültig zu postulieren. Bei optisch aktiven Naturstoffen gilt außerdem, dass das Racemat eines Strukturvorschlages auf einer enantioselektiven Säule chromatographisch trennbar sein muss, um dann mit optisch aktive(r)n Referenzsubstanz(en) die absolute Konfiguration der zu untersuchenden Substanz festzustellen.

In dieser Arbeit soll die Struktur mehrerer ungesättigter Verbindungen, die entweder

- a) Inhalts- und potentielle Signalstoffe von Insekten darstellen oder
- b) in Milch-, Fleisch- oder Tumorgewebe von Säugetieren zu finden sind und nur in kleinen Mengen auftreten,

ermittelt werden. Die Strukturvorschläge, die vom Autor selbst oder von anderen auf Grund von Massenspektren und Retentionszeitenvergleich gemacht worden sind, sollen durch stereoselektive Synthese bewiesen werden. Diese Syntheseprodukte dienen also als Referenzsubstanzen für dann durchzuführende, chromatographische und massenspektroskopische Untersuchungen, um den Strukturvorschlag der unbekanntes Substanz zu verifizieren.

Außerdem sollen in bestimmten Fällen die Syntheseprodukte in Kooperation mit Biologen oder Medizinern auf ihre physiologische Wirkung getestet werden. Die Ansprüche an die Reinheit der synthetischen Substanzen ist deshalb sehr hoch, da toxikologische, antagonistische, synergistische oder störende Wirkungen von Nebenprodukten und Verunreinigungen für das angewandte System, sei es Zellkultur oder lebendes Individuum,

ausgeschlossen werden müssen. Nicht selten enthalten Signalstoffe Doppelbindungen mit definierter Stereochemie. Soll ein Signalstoff, wie in dieser Arbeit, durch chemische Synthese nachgestellt werden, so ist es für dessen biologische Aktivität unerlässlich, die Geometrie dieser Doppelbindungen exakt nachzubilden.

Da sich die einzelnen Kapitel dieser Arbeit zwar allesamt mit chemischen Fragestellungen auf dem Gebiet der ungesättigten Signalstoffe beschäftigen, hinsichtlich ihres biologischen und chemischen Hintergrunds aber stark voneinander unterscheiden, werden die Themenstellungen der verschiedenen Projekte jeweils detailliert in den einzelnen Kapiteln erörtert. In folgenden Unterkapiteln werden dann die erzielten Ergebnisse vorgestellt und diskutiert.

## 4. Konjugierte Linolsäuren (CLA)

### 4.1. Einleitung

Gemische von sogenannten konjugierten Linolsäureisomeren (CLA)<sup>16</sup> wurden erstmals von PARODI (1977) in Kuhmilch nachgewiesen. HA *et al.* (1987) entdeckten diese Verbindungen später auch in Rindfleisch und schrieben ihnen anticancerogene Eigenschaften zu. Sie haben seitdem ein reges Interesse in der Lipidforschung hervorgerufen, da synthetische CLA-Gemische, in denen die (9Z,11E)- und (10E,12Z)-Isomere mit jeweils ca. 40% am prominentesten sind, in *in vivo*- und *in vitro*-Versuchen eine Reihe weiterer positiver, physiologischer Wirkungen gezeigt haben:

- 1) In Fütterungsversuchen mit Hamstern (NICOLosi *et al.* 1993, 1997), Hasen (LEE *et al.* 1994) und Mäusen (MUNDAY *et al.* 1999) konnte nachgewiesen werden, dass eine Zugabe von CLA den Anteil an Triacylglycerin, LDL-Cholesterin und sogenannten „fatty streaks“, einer sichtbaren Veränderung der Gefäße, die im späteren Stadium zu Arteriosklerose führt, verringert. Die durch diese Untersuchungen belegte antiatherogene und antithrombogene Wirkung müsste aber durch weitere Experimente erst noch für den Menschen belegt werden (RUDEL 1999).
- 2) Bei Ratten mit einem abnormen Glucosestoffwechsel ergab eine mit CLA angereicherte Nahrung eine verbesserte Glucosetoleranz und Insulinsensitivität (HOUSEKNECHT *et al.* 1998). Die Entwicklung einer hyperglykämischen, diabeteschen Stoffwechsellage konnte herausgezögert werden, was ein vielversprechendes Ergebnis hinsichtlich der prophylaktischen Behandlung des nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus (sogener „Altersdiabetes“) darstellt.
- 3) Eine Vielzahl von Studien berichten von Tierversuchen, in denen eine mit 0,5% CLA angereicherte Nahrung, zu einem stark verringerten Fett- und einem erhöhten Muskelgewebsanteil führt (PARK *et al.* 1997; COOK *et al.* 1993). Als Hintergrund dieses anabolen Effektes vermuteten BELURY und KEMPA-STECKO (1997), dass CLA-Isomere bei der Synthese von Prostaglandinen, die im Körper die Rolle von Signalstoffmodulatoren spielen, einen konkurrierenden Part zur Arachidonsäure einnehmen. LI und WATKINS (1998) untermauerten die Vermutung, indem sie einen verringerten Arachidonsäuregehalt und eine verminderte PGE<sub>2</sub>-Produktion für mit CLA gefütterte Tiere nachwiesen. In weiteren Versuchen wurde entdeckt, dass die Produktion von Cytokininen, die eine Signalstofffunktion in der Zell-Zellkommunikation besitzen, verändert wird (COOK *et al.* 1993 und SUGANO *et al.* 1998). Es wurde auch hier vermutet, dass diese Modulation der Cytokininenkonzentration eine Folge der Konkurrenz von Arachidonsäure und CLA darstellt.
- 4) Wie am Beginn des Kapitels bereits angedeutet, ergaben sich positive Effekte aus Fütterungsversuchen mit 1%iger Zugabe von CLA bei Mäusen, Ratten und Kaninchen:

<sup>16</sup> Unter der Sammelbezeichnung „konjugierte Linolsäure“ (CLA) werden alle geometrischen und positionellen

Krebsentstehung und -wachstum kann durch CLA-Gemische stark eingedämmt werden. HA *et al.* (1990) berichteten über Untersuchungen mit Mäusen, dass durch Fütterung mit CLA die statistische Häufigkeit von Magenkrebs, der durch Benzo(a)pyren initiiert wurde, um 50% herabgesetzt werden konnte. Da hauptsächlich das (9Z,11E)-Isomer in die Phospholipidfraktion der Magenwandzellen aufgenommen wurde, wurde dieses als das aktive Isomer postuliert. Auch chemisch induzierter Darm- und Brustkrebs bei Ratten trat durch Fütterung mit CLA weitaus seltener auf (LIEW *et al.* 1995; IP *et al.* 1991). BELURY *et al.* (1995) und IP *et al.* (1995) konnten neben dieser antiinitiatorischen Wirkung auch eine Verlangsamung der Tumorpromotion beobachten. *In vitro*-Versuche mit Zellkulturen ließen ebenfalls eine Verringerung der Krebswachstumsraten erkennen, wenn CLA zu den Nährmedien von menschlichen Haut- Brust und Darmkrebszellen hinzugegeben wurde (SHULZ *et al.* 1992). Neben möglichen immunmodulierenden Effekten (CHEW *et al.* 1997; WONG *et al.* 1997; VISONNEAU *et al.* 1997) ist als Hintergrund für die antikarcinogene Wirkung die schon oben beschriebene Interferenz mit dem Eicosanoidmetabolismus und die Modulation der intrazellulären Signalübermittlung zu nennen: Untersuchungen belegen, dass mehrfach ungesättigte Fettsäuren Schlüsselenzyme der Signaltransduktion (z.B. Proteinkinase C) aktivieren und so die Karcinogenese hemmen können (NISHIZUKA 1992).

#### 4.2. Themenstellung

In der Literatur sind bislang nur Gemische positioneller und geometrischer CLA-Isomeren auf ihre physiologische Wirksamkeit geprüft worden. In dieser Arbeit war die Zielsetzung, analytische und physiologische Untersuchungen zu ermöglichen, die sich auf Substanzen mit stereochemischer Einheitlichkeit stützen. Deshalb war die stereoselektive Synthese ausgesuchter CLA-Isomere vorgesehen. Durch stereochemisch einheitliche Substanzen eröffnen sich folgende Möglichkeiten:

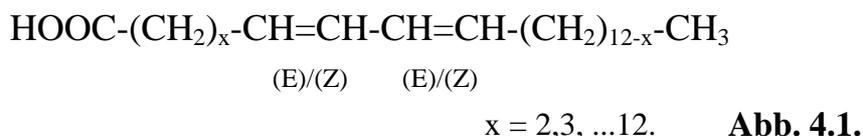
- 1) Mit reinen CLA-Isomeren kann eine eindeutige analytische Zuordnung mittels verschiedener GC- und HPLC-Techniken in komplexen natürlichen CLA-Gemischen erzielt werden. So gibt es nämlich bislang keine geeigneten analytischen Techniken, die ohne Referenzsubstanz auskommen und kleine Mengen von (E,Z)- und (Z,E)-Isomeren unterscheiden können. Auch GC-FTIR, das eine geeignete Möglichkeit darstellt, um beispielsweise (E,E)- von (E,Z)- oder (Z,Z)- Isomere zu unterscheiden (SEHAT *et al.* 1998), versagt in diesem speziellen Fall.
- 2) Mit hochreinen Isomeren im Grammaßstab können in physiologischen *in vivo*- und *in vitro*-Tests die Wirkungen und Eigenschaften der *einzelnen* Isomere ermittelt werden. So sind in bisherigen Versuchen lediglich Isomeren-Gemische eingesetzt worden, weshalb bislang unbekannt blieb, welche Isomere denn tatsächlich für die ungewöhnlichen

---

Isomere der Octadecadiensäure verstanden, deren Doppelbindungen in konjugierter Form vorliegen.

Eigenschaften von CLA verantwortlich sind. Auch um mögliche synergistische oder antagonistische Effekte auszuschließen (oder gegebenenfalls zu ermitteln), müssen hochreine Substanzen für diese physiologischen Tests zur Verfügung stehen.

Ziel dieser Arbeit war es also, ein effizientes Synthesekonzept zur Darstellung verschiedener positioneller und geometrischer Isomere der „konjugierten Linolsäure“ (CLA) zu entwickeln und einige ausgesuchte Isomere in kleinen und mittleren Mengen (etwa 50mg-2g) zu synthetisieren. Darüber hinaus sollten Synthesevorschriften zur Darstellung einiger CLA-Ester und einzelner  $^{13}\text{C}$ - und  $^2\text{H}$ - markierter CLA-Isomere ausgearbeitet werden.



### 4.3. Syntheseplanung

Zahlreiche Naturstoffe wie z.B. Carotinoide, Leukotriene und Pheromone, enthalten Systeme mit konjugierten Doppelbindungen.

Zur Synthese solcher Verbindungen sind verschiedenste Methoden beschrieben worden. Besonders umfangreich ist die Literatur über Synthesen doppeltungesättigter Acetogenine, zu denen auch CLA gehört. Die Kenntnisse über Synthesen von Schmetterlingspheromonen, die in diesem Kontext besonders wertvoll erscheinen, wurden von MORI (1992) sorgfältig zusammengefasst. Wichtige Synthesestrategien, die auch für die Darstellung von CLA-Isomeren anwendbar sind, können aus dieser Übersicht entnommen werden.

Im Rahmen der weltweiten CLA-Forschung liegen mittlerweile auch einige Publikationen vor, die von der Darstellung ausgesuchter CLA-Isomere berichten (BERDEAUX *et al.* 1997, ADLOF 1997, LIE KEN JIE *et al.* 1997). Allerdings liefern die veröffentlichten Synthesen weder befriedigende Ausbeuten noch Produkte mit hinreichender stereochemischer Einheitlichkeit.

Für die Darstellung der verschiedenen positionellen und geometrischen CLA-Isomere müssen die Kohlenstoffgerüste in der Regel aus kommerziell erhältlichen Verbindungen aufgebaut werden<sup>17</sup>.

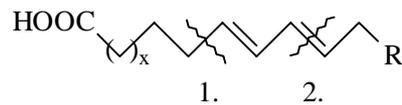
Wichtig erschien es mir, ein Syntheseprinzip zu entwickeln, das nach einer Art „Baukastensystem“ funktioniert, um möglichst viele Isomere mit geringem finanziellen und zeitlichen Aufwand synthetisieren zu können.

Die Syntheseplanung wurde so vorgenommen, dass folgende Bedingungen erfüllt wurden:

1) möglichst geringe Anzahl von Reaktionsschritten und verschiedenen Reaktionstypen

- 2) hohe Regio- und Stereoselektivität
- 3) Anwendungsmöglichkeit zur Darstellung größerer Mengen (ca. 20-100g) im industriellen Technikum.

Abb. 4.3. gibt eine erste Übersicht wie die Synthese der vier geometrischen Isomere eines beliebigen CLA-Positionsisomers vorgenommen und geplant worden ist.



**Abb. 4.2.**

Die hier genutzte synthetische Methodik beruht für die Darstellung der ersten<sup>18</sup> Doppelbindung auf der Reduktion eines Alkins, so dass die C-C Verknüpfung über eine Alkinkopplung durchgeführt werden kann. Die die erste Doppelbindung liefernde C-C-Dreifachbindung kann dann sehr frühzeitig (E)-selektiv oder erst später (Z)-selektiv hydriert werden. Die zweite Doppelbindung der einzelnen CLA-Isomere wird über Wittig- bzw. Horner-Emmons-Reaktionen eingeführt, die je nach Reaktionsbedingungen bzw. je nach elektronischen Einflüssen benachbarter funktioneller Gruppen stereoselektiv steuerbar sind.

<sup>17</sup> Eine glückliche, weil unaufwendige Ausnahme bildet die Darstellung des wichtigen CLA-Isomers (c9,t11), dessen Vorstufe leicht aus einer natürlichen Quelle gewonnen werden kann (s.u.).

<sup>18</sup> diejenige Doppelbindung, die näher zur Carboxylfunktion liegt

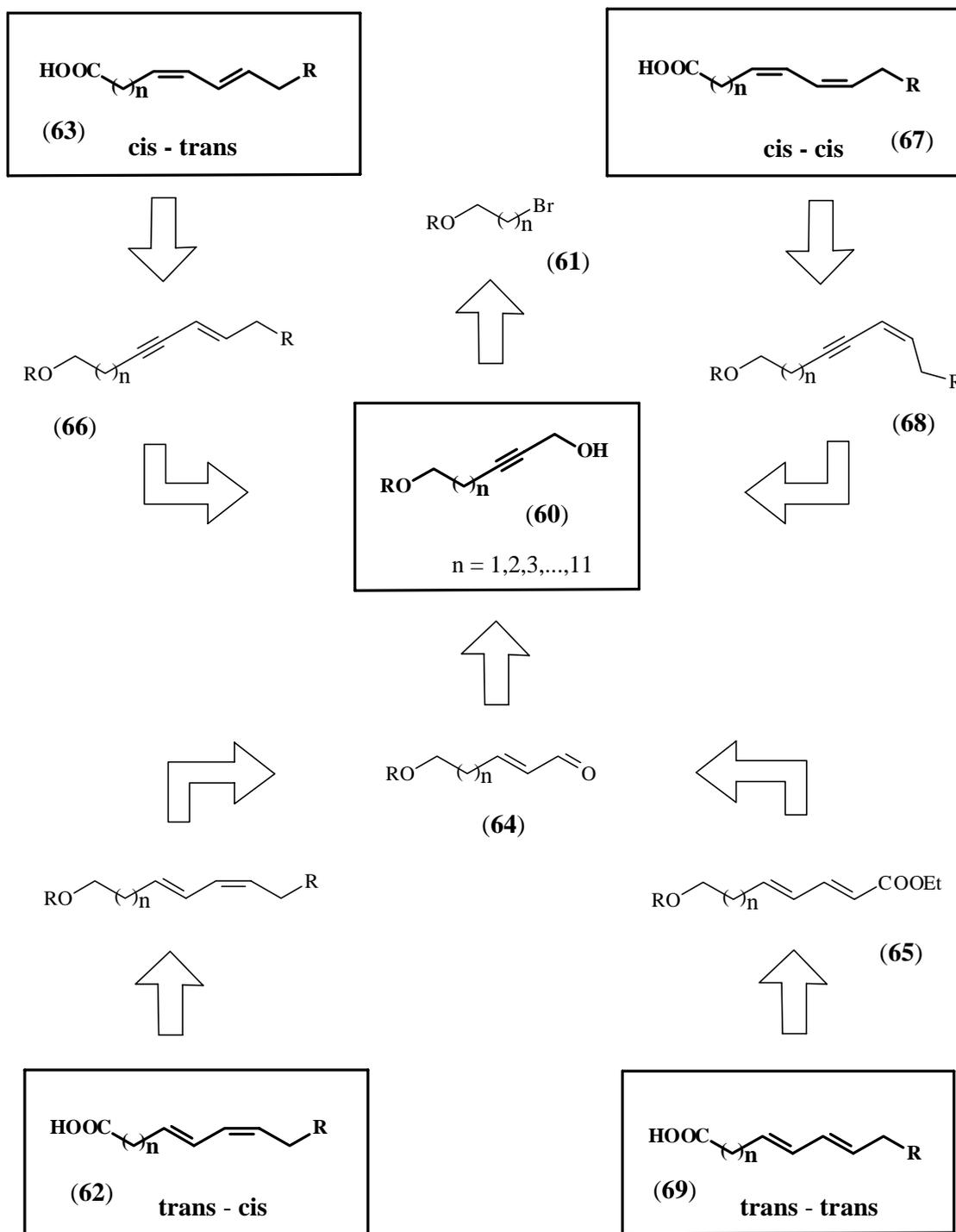


Abb. 4.3.

So ist die Ausgangsverbindung für die Synthese aller vier geometrischer Isomere das partiell geschützte Indiol **60**, welches durch C-C-Verknüpfung mit Propargylalkohol aus dem geschützten Bromalkanol **61** erhalten werden kann. Für die Synthese der (E,Z)- und (Z,E)-Isomere **62** bzw. **63** wird **60** in den (E)-konfigurierten Aldehyd **64** umgewandelt. Hieraus kann durch eine (Z)-selektive Wittigreaktion die zweite Doppelbindung für das (E,Z)-konfigurierte Isomer **62** generiert werden. Weitere Umsetzungen ergeben dann Carbonsäure **62**.

Für die Synthese des (E,E)-konfigurierten CLA-Isomers (**69**) wird in zwei C-C-Verknüpfungsreaktionen, einer (E)-selektiven Horner-Emmons-Reaktion (**64** → **65**) und einer Kupfer-katalysierten Substitution, das Kohlenstoffgerüst aufgebaut. Weitere Umwandlungen der funktionellen Gruppen sorgen für die Carboxylfunktion in **69**.

Die Darstellung der (Z,E)-konfigurierten CLA-Isomere (**63**) ergibt sich aus der Verwendung des Wittigsalzes, das aus dem zu **60** analogen Brom-2-alkin dargestellt werden kann. Eine (E)-selektive Wittigreaktion<sup>19</sup> sorgt dann für die (E)-Konfiguration (→ **66**). Anschließend kann die Dreifachbindung durch (Z)-selektive Hydrierung<sup>20</sup> in das entsprechende Dien überführt werden. Umwandlungen der Sauerstofffunktion ergeben dann das zweifach ungesättigte (Z,E)-konfigurierte CLA-Isomer **63**.

Die Synthese des (Z,Z)-konfigurierten Isomers **67** sollte durch die Oxidation des partiell geschützten Indiols **60** zum entsprechenden Aldehyd vorgenommen werden, wobei eine (Z)-selektive Wittigreaktion zum einfach-geschützten Enindiol **68** führen sollte. Die (Z)-selektive Hydrierung der Dreifachbindung ergibt das (Z,Z)-konfigurierte Kohlenstoffgerüst, das nach funktioneller Umwandlung zum (Z,Z)-konfigurierten CLA-Isomer **67** führt.

Die folgenden Unterkapitel beschreiben die Synthesewege für ausgesuchte CLA-Isomere im Detail.

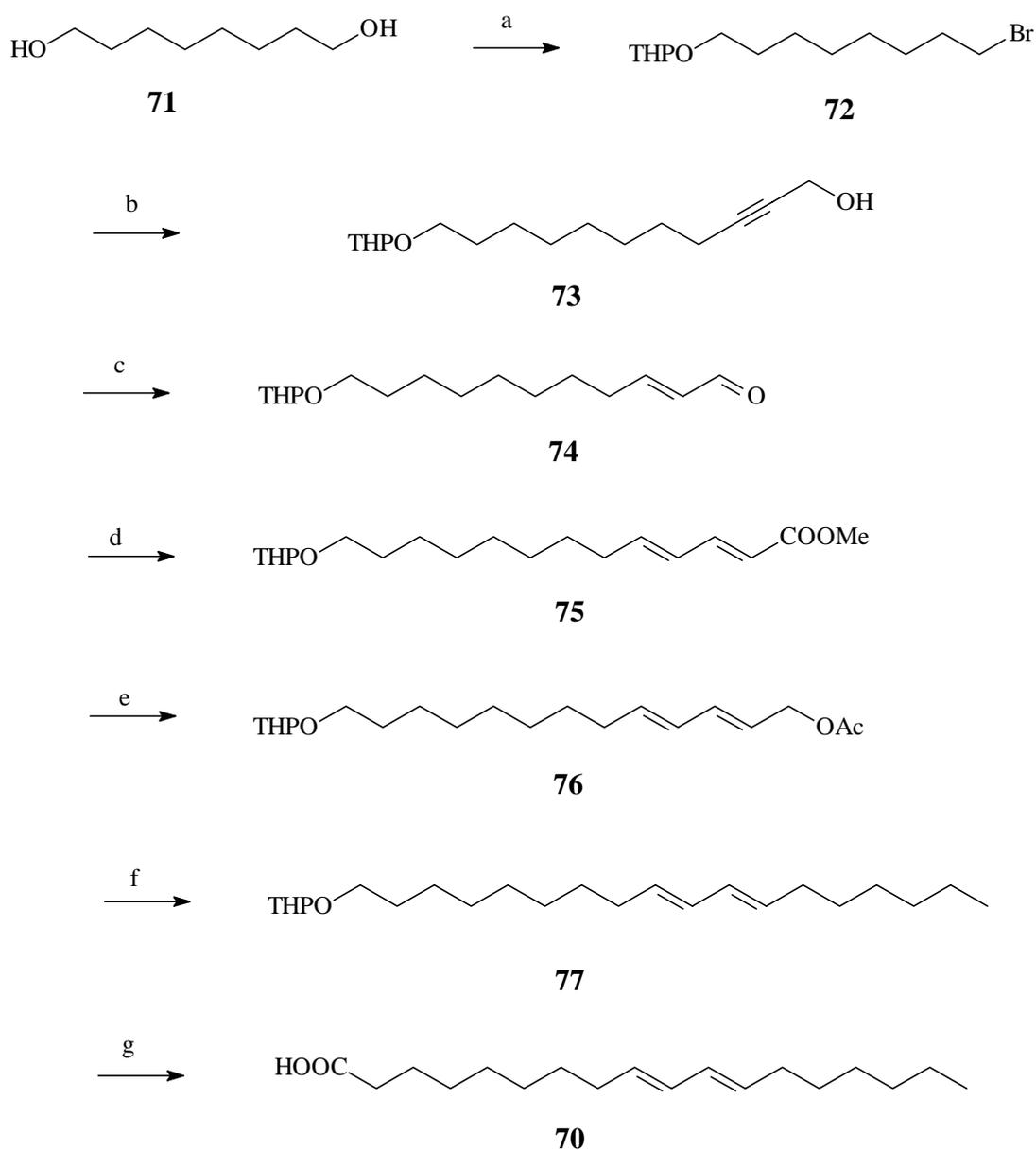
## 4.4. Synthesen

### 4.4.1. (9E,11E)-Octadeca-9,11-dien-carbonsäure (**70**)

Dem Syntheseplan (Abb. 3.3.) entsprechend wurde zur Darstellung der (9E,11E)-Octadeca-9,11-dien-carbonsäure (**70**) 1,8-Octandiol (**71**), welches kommerziell erhältlich ist, mit HBr in Toluol zum 8-Bromoctan-1-ol umgesetzt (BESTMANN und KELLERMANN 1994).

<sup>19</sup> s. Kap. 2.1.1.

<sup>20</sup> beispielsweise durch Hydroborierung und anschließende Hydrogenolyse oder Reduktion mit Zink in protischem Lösungsmittel.



**a:** 1) HBr aq. (48% ig, 7 Äquiv.), Toloul, 2) DHP (1.1 Äquiv.), PPTS (0.1 Äquiv.) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> **b:** Prop-2-in-1-ol (1.5 Äquiv.), Li (2 Äquiv.), Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (kat.) fl. NH<sub>3</sub> **c:** 1) LiAlH<sub>4</sub> (1.3 Äquiv.), Et<sub>2</sub>O 2) (COCl)<sub>2</sub> (1.5 Äquiv.), DMSO (3 Äquiv.), NEt<sub>3</sub> (6 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, **d:** MeOOCp(O)(OEt)<sub>2</sub> (1.5 Äquiv.), NaH (2 Äquiv.), THF **e:** 1.3 Äquiv. LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, 2) Ac<sub>2</sub>O (1.2 Äquiv.), Pyridin **f:** BrMgC<sub>7</sub>H<sub>15</sub> (2. Äquiv.), LiCuCl<sub>4</sub> (cat.) **g:** 1) TsOH (kat.), MeOH 2) CrO<sub>3</sub> (1 Äquiv.), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (aq.), Aceton

**Abb. 4.4.**

Das Rohprodukt, welches etwa mit 10% Anteil 1,8-Dibromoctan enthielt, wurde direkt mit 2,3-Dihydropyran und katalytischen Mengen an PPTS in Dichlormethan zum Acetal **72** umgewandelt. Die Ausbeute über beide Stufen lag durchschnittlich bei 70%. Das Tetrahydropyranyl-geschützte Bromoctanol **72** konnte nun in einer S<sub>N</sub>2-Reaktion mit dem Dianion des Propargylalkohols, das mit Lithiumamid in flüssigem Ammoniak generiert

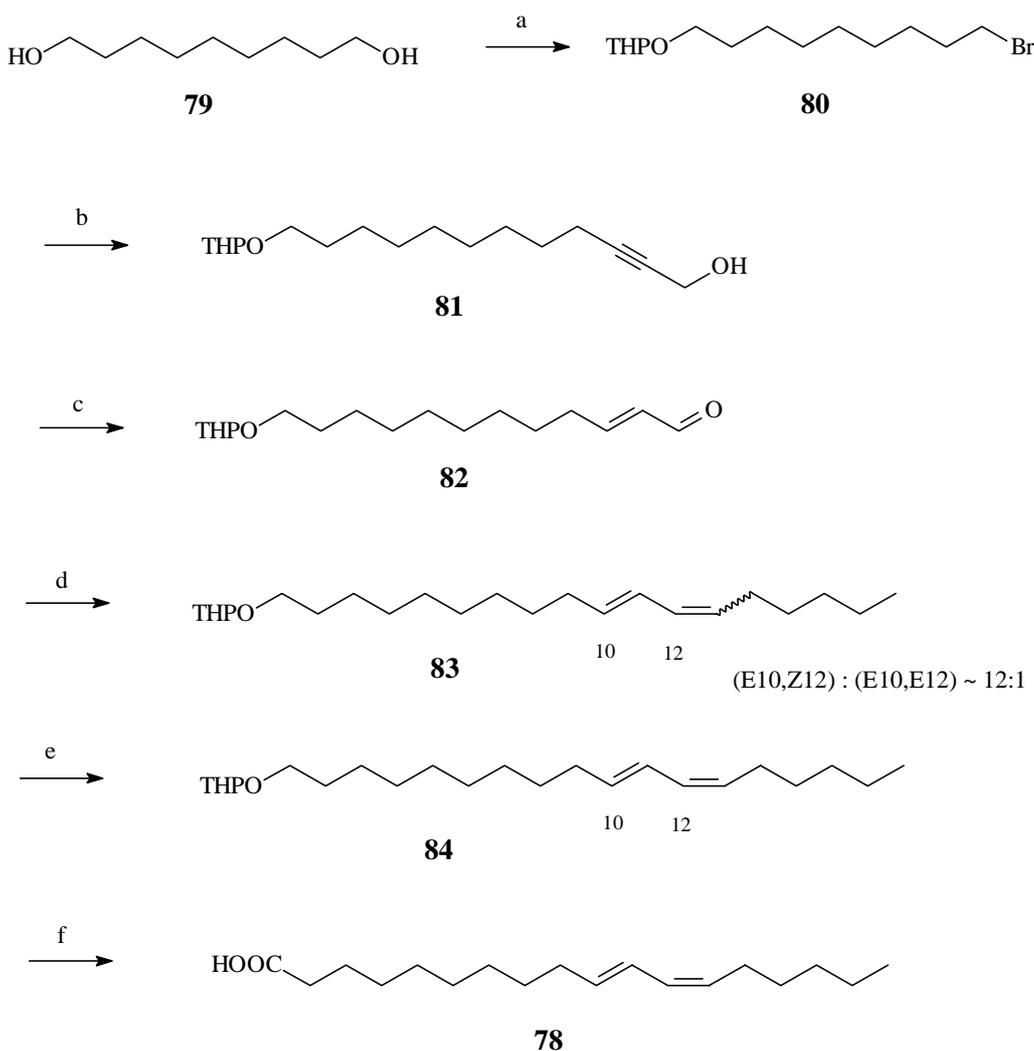
worden war, zum funktionalisierten 2-Alkin-1-ol **73** verlängert werden. Die Ausbeute der Reaktion liegt zwischen 70 und 80%. Schwierigkeiten traten bei dieser Reaktion nur dann auf, wenn die Qualität des einkondensierten Ammoniaks nicht ausreichend war<sup>21</sup>. Die Reduktion von **73** zum entsprechenden Allylkohol gelang leicht durch die Verwendung von Lithiumalanat in Diethylether und basischer Aufarbeitung mit wässriger Natronlauge (2M). Die Doppelbindung liegt ausschließlich in (E)-Konfiguration vor und die Ausbeute ist fast quantitativ. Die folgende Oxidation des Allylkohols zum Aldehyd **74** wurde durch Swern-Oxidation unter Verwendung von Dimethylsulfoxid, Oxalylchlorid und Triethylamin erzielt. Die Reaktion verlief in einer guten Ausbeute von 79%. Die Reinigung über Kieselgel verlief problemlos und ohne Zersetzungserscheinungen. Die nun folgende Horner-Emmons-Reaktion mit Aldehyd **74** und Phosphonoessigsäuretriethylester, das mit Natriumhydrid in THF deprotoniert worden war, ergab den zweifach ungesättigten Carbonsäureester **75** in mäßiger Ausbeute von 61%. Die Isomerenreinheit war allerdings sehr zufriedenstellend: ohne detektierbare Nebenprodukte lag (E,E)-Konfiguration vor. Die Reduktion mit Lithiumalanat in Diethylether und die anschließende Acetylierung der nun freien Hydroxyl-gruppe mit Essigsäureanhydrid in Pyridin verlief problemlos in einer Ausbeute von über 92%. Das Acetat **76** konnte nun durch Heptylmagnesiumbromid in Gegenwart von Dilithiumtetrachlorocuprat unter Substitution der Acetatfunktion zum geschützten Dienol **77** verlängert werden. Die im Acetat **76** vorliegende (E,E)-Konfiguration blieb unverändert und die Ausbeute der Reaktion lag bei 68%. Die Abspaltung der Schutzgruppe mit Toluolsulphonsäure in Methanol und die anschließende Jones-Oxidation<sup>22</sup> mit Chromtrioxid und wässriger Schwefelsäure in Aceton gelang mühelos und ohne Isomerisierungen mit einer Ausbeute von 69% über beide Reaktionsschritte, so dass sich das (E,E)-konfigurierte CLA-Isomer **70** ergab.

#### 4.4.2. (10E,Z12)-Octadeca-10,12-dien-carbonsäure (**78**)

Die Synthese der (10E,Z12)-Octadeca-10,12-dien-carbonsäure (**78**) begann entsprechend im Syntheseplan (Abb. 3.3.) mit 1,9-Nonandiol (**79**), welches kommerziell erhältlich ist und mit 48%iger wässriger Bromwasserstofflösung in Toluol zum 9-Bromnonan-1-ol umgewandelt wurde (BESTMANN und KELLERMANN 1994).

<sup>21</sup> Ammoniak enthielt mitunter Wasser oder Methylamin oder war gelblich gefärbt

<sup>22</sup> Versuche, die entsprechenden Dienole mit PDC in DMF zu oxidieren, waren nicht erfolgreich. Sie führten zu Isomerisierungen der beiden Doppelbindungen.



**a:** 1) HBr aq. (48%ig, 7 Äquiv.), Toloul, 2) DHP (1.1 Äquiv.), PPTS (0.1 Äquiv.) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> **b:** Prop-2-in-1-ol (1.5 Äquiv.), Li (2 Äquiv.), Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (kat.) fl. NH<sub>3</sub> **c:** 1) LiAlH<sub>4</sub> (1.3 Äquiv.), Et<sub>2</sub>O 2) (COCl)<sub>2</sub> (1.5 Äquiv.), DMSO (3 Äquiv.), NEt<sub>3</sub> (6 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, **d:** n-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>-PPh<sub>3</sub> (1.5 Äquiv.), NaN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1.5 Äquiv.), THF, **e:** C<sub>2</sub>(CN)<sub>4</sub> (ca. 0.15 Äquiv.), THF, **f:** 1) TsOH (kat.), MeOH 2) CrO<sub>3</sub> (1 Äquiv.), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (aq.), Aceton.

**Abb. 4.5.**

Die freie Hydroxylgruppe wurde als Tetrahydropyranylether geschützt, so dass das geschützte Bromnonanol **80** mit etwa 70% Ausbeute über beide Reaktionsschritte vorlag. Die Verlängerung der Kohlenstoffkette des Bromids **80** um drei weitere Kohlenstoffe gelang durch die Substitutionsreaktion mit dem Dianion des Propargylalkohols, welches mit zwei Äquivalenten Lithiumamid in flüssigem Ammoniak erzeugt wurde. Das partiell geschützte Indiol **81** konnte nun mit Lithiumalanat in Diethylether quantitativ zum entsprechenden einfach geschützten Endiol umgesetzt werden, wobei die neue Doppelbindung in (E)-

Konfiguration vorlag<sup>23</sup>. Die folgende Oxidation führte per Swernoxidation in 77% Ausbeute zum Aldehyd **82**. Die folgende (Z)-selektive Wittigreaktion mit kommerziell erhältlichem n-Hexyltriphenylphosphin, das zuvor mit Natriumsilazid<sup>24</sup> deprotoniert worden war, ergab das geschützte Dienol **83**. Die neu entstandene Doppelbindung  $\Delta$ 12 lag mit 92% Isomerenreinheit in (Z)-Konfiguration<sup>25</sup> vor, wobei mit 8% das entsprechende (10E,12E)-Isomer als Nebenprodukt entstanden war. Eine stereoselektive Umsetzung dieser Verunreinigung konnte mit dem Rohprodukt durch Diels-Alder-Reaktion mit Tetracyanoethen in Tetrahydrofuran vorgenommen werden (GOTO *et al.* 1975). Hierbei ist wesentlich, dass aus kinetischen Gründen die Bildung des Diels-Alder-Addukts bevorzugt aus dem (E,E)-Isomer (also der Verunreinigung) erfolgt ist. Das Diels-Alder-Addukt konnte anschließend säulenchromatographisch abgetrennt werden. Die Abspaltung der Schutzgruppe von **84** gelang mit katalytischen Mengen Toluolsulphonsäure in Methanol. Der daraus resultierende Alkohol konnte problemlos nach der Methode von Jones, also Chromtrioxid und wässriger Schwefelsäure in Aceton, zur konjugierten Linolsäure **78** oxidiert werden.

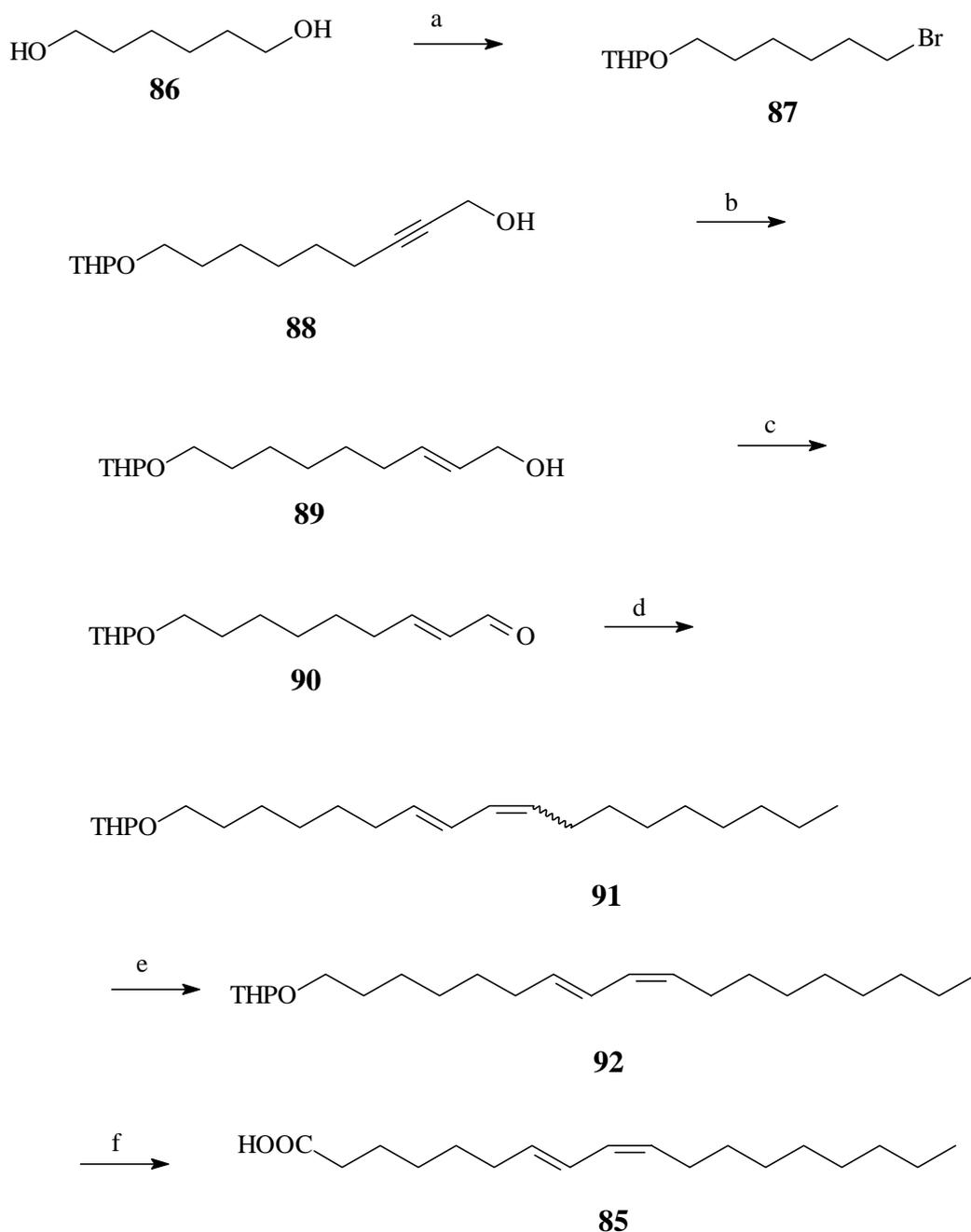
#### 4.4.3. (7E,9Z)-Octadeca-7,9-dien-carbonsäure (**85**)

Die Synthese der (7E,9Z)-Octadeca-7,9-dien-carbonsäure verläuft vergleichbar mit der oben beschriebenen Synthese des (10E,12Z)-CLA-isomers:

<sup>23</sup> <sup>1</sup>H-NMR: J~15Hz

<sup>24</sup> Natriumbis-(trimethylsilyl)-amid

<sup>25</sup> <sup>1</sup>H-NMR J~10 Hz



**a:** 1) HBr aq. (48% ig, 7 Äquiv.), Toloul, 2) DHP (1.1 Äquiv.), PPTS (0.1 Äquiv.) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> **b:** Prop-2-in-1-ol (1.5 Äquiv.), Li (2 Äquiv.), Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (kat.) fl. NH<sub>3</sub>  
**c:** 1) LiAlH<sub>4</sub> (1.3 Äquiv.), Et<sub>2</sub>O 2) (COCl)<sub>2</sub> (1.5 Äquiv.), DMSO (3 Äquiv.), NEt<sub>3</sub> (6 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, **d:** n-C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>-PPh<sub>3</sub><sup>+</sup>Br<sup>-</sup> (1.5 Äquiv.), NaN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1.5 Äquiv.) THF, **e:** C<sub>2</sub>(CN)<sub>4</sub> (ca. 0.15 Äquiv.), THF, **f:** 1) TsOH (kat.), MeOH 2) CrO<sub>3</sub> (1 Äquiv.), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (aq.), Aceton.

**Abb. 4.6.**

So wurde das kommerziell erhältliche Diol **86** in einer Substitutionsreaktion mit wässriger Bromwasserstoffsflösung in Toluol zum 6-Bromhexan-1-ol umgesetzt (BESTMANN und KELLERMANN 1994). Die freie Hydroxygruppe des Rohprodukts, das außerdem noch etwa 10% 1,6-Dibromhexan enthält, wurde mit 2,3-Dihydropyran und PPTS als

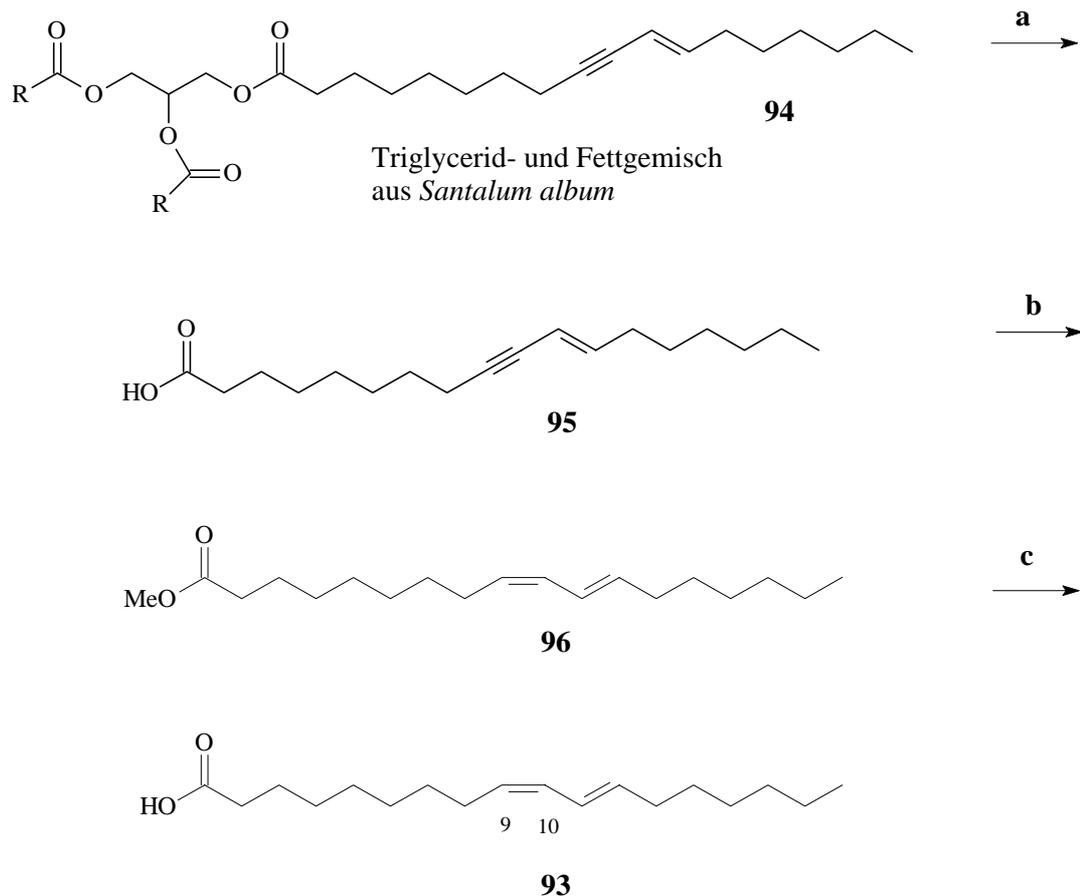
Tetrahydropyranylether **87** geschützt und mit dem Dianion des Propargylalkohols um drei Kohlenstoffatome zum einfach geschützten Indiol **88** verlängert. Die Reduktion der Dreifachbindung zum partiell geschützten Endiol **89** gelang mit Lithiumalanat quantitativ und führte zu einer (E)-konfigurierten Doppelbindung. Die folgende Oxidation des Alkohols **89** nach Swern mit Oxalylchlorid, Dimethylsulfoxid und Triethylamin ergab den Aldehyd **90** in guter Ausbeute von 82%. Die anschließende Wittigreaktion unter Verwendung von n-Nonyltriphenylphosphoniumbromid und Natriumsilazid in Tetrahydrofuran führte zum geschützten Dienol **91** mit (7E,9Z)-Konfiguration, wobei als Verunreinigung etwa 7% des entsprechenden, (7E,9E)-konfigurierten Isomers beigemischt war. Das Rohprodukt wurde bei Raumtemperatur mit etwa 0.1 Äquiv. Tetracyanoethen in THF gerührt und anschließend säulenchromatographisch gereinigt. Dadurch gelang die Abtrennung des (7E,9E)-Isomers als DielsAlder-Addukt (GOTO *et al.* 1975). Die Schutzgruppe im Dienol **92** konnte die Schutzgruppe mit Toluolsulphonsäure in Methanol abgespalten werden und ergab nach der Jones-Oxidation mit Chromtrioxid und wässriger Schwefelsäure in Aceton das gewünschte (7E,9Z)-CLA-Isomer **85** in 43% Ausbeute, bezogen auf Aldehyd **90**.

#### 4.4.4. (9Z,11E)-Octadeca-9,11-dien-carbonsäure (**93**)

Die Synthese der (9Z,11E)-Octadeca-9,11-dien-carbonsäure **93** konnte aus Vorstufen erhalten werden, die im Samen Fett des Sandelbaumes (*Santalum album*) enthalten sind.

Dazu wurden die Samenkörner des oben genannten Baumes im Mörser mit Beimengungen von feinem ausgeglühten Seesand und Magnesiumsulfat als Trockenmittel zerkleinert und die daraus erhaltene Paste im Soxlethapparat mit Hexan extrahiert. Der Extrakt, der die Triglyceride des Samenfetts **94** enthielt, wurde eingeeengt und mit ethanolischer KOH-Lösung verseift. Die durch wässrige/etherische Extraktion gewonnenen freien Säuren bestanden aus einem Gemisch der (E)-Oct-11-en-9-incarbonsäure **95** („Santalbic acid“) und anderen nicht weiter identifizierten Fettsäuren. Die Reinigung des Fettsäuregemisches gelang durch mehrmalige Umkristallisation in Petrolether bei  $-20^{\circ}\text{C}$ , so dass **95** in hoher Reinheit und mit einer Gesamtausbeute von 38%<sup>26</sup> erhalten werden konnte.

<sup>26</sup> bezogen auf das Gewicht der Samenkörner



**a:** KOH, MeOH/H<sub>2</sub>O **b:** 1) Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Aceton  
 2) Cy<sub>2</sub>BH Hexan 3) AcOH, MeOH **c:** LiOH, MeOH

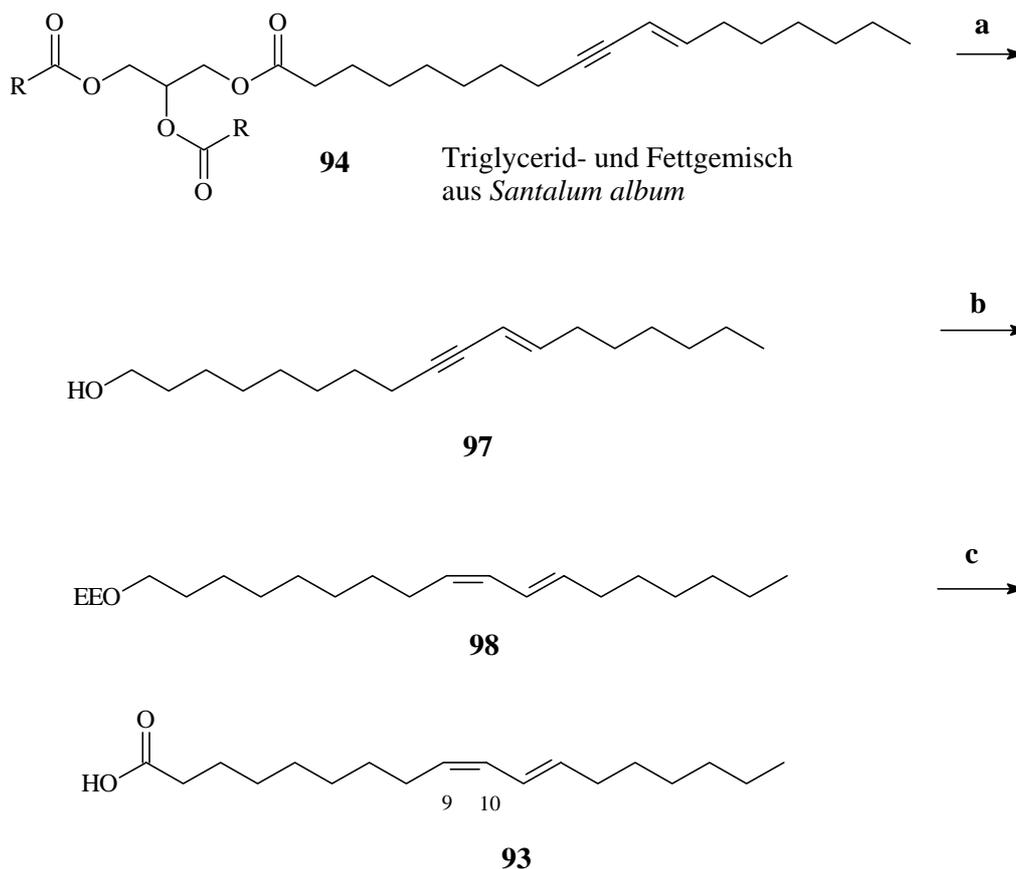
**Abb. 4.7.**

Um eine Reduktion der Dreifachbindung zur Doppelbindung zu ermöglichen, musste die freie Carbonsäure **95** als Ester geschützt werden. Diese Reaktion wurde mit Dimethylsulfat und Kaliumcarbonat in Aceton vorgenommen (BALLINI und CAROTTI 1983). Der entsprechende Methylester konnte in etwa 80% Ausbeute erhalten werden. Die nun folgende Reduktion der Dreifachbindung zum Dienylester **96** und (9Z)-konfigurierter Doppelbindung<sup>27</sup> wurde mit verschiedenen Methoden ausprobiert. So ergab die Reduktion der Dreifachbindung mit aktiviertem Zinkpulver in Diethylether und *in situ* hergestellten Wasserstoff eine befriedigende Ausbeute von etwa 61%. Die Reduktion mit Lindlar-Katalysator und Wasserstoff zeigt dagegen unbefriedigende Ergebnisse, da es zu Isomerisierungen der Produkte kam. Die Reduktion durch Hydroborierung mit Dicyclohexylboran in Hexan und anschließende Hydrolyse der Borkohlenstoffbindung mit Essigsäure (BISHOP *et al.* 1983) zeigt die besten Ergebnisse mit einer Ausbeute von jeweils ca. 75% nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel. Die Spaltung des Esters **96** mit

<sup>27</sup> in der Literatur ist übrigens keine Methode beschrieben, die die Reduktion eines konjugierten (E)-Inens zum

Lithiumhydroxyd in Ethanol und anschließende Jones-Oxidation mit Chromtrioxid und wässriger Schwefelsäure in Aceton führte zum gewünschten (9Z,E11)-CLA-Isomer **93**.

Der entsprechende Alkohol **97** der *Santalbic acid* **95** kann auch durch die Reduktion des extrahierten Triglyceridgemisches **94** mit Lithiumalanat und anschließender Umkristallisation unter den wie oben angegebenen Bedingungen erzielt werden.



**a:** 1) LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O 2) Umkristallisation in Hexan  
**b:** 1) EtOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, PPTS, MeOH  
 2) Cy<sub>2</sub>BH, Hexan 3) AcOH, MeOH  
**c:** 1) PPTS, MeOH, 2) CrO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (aq.), Aceton

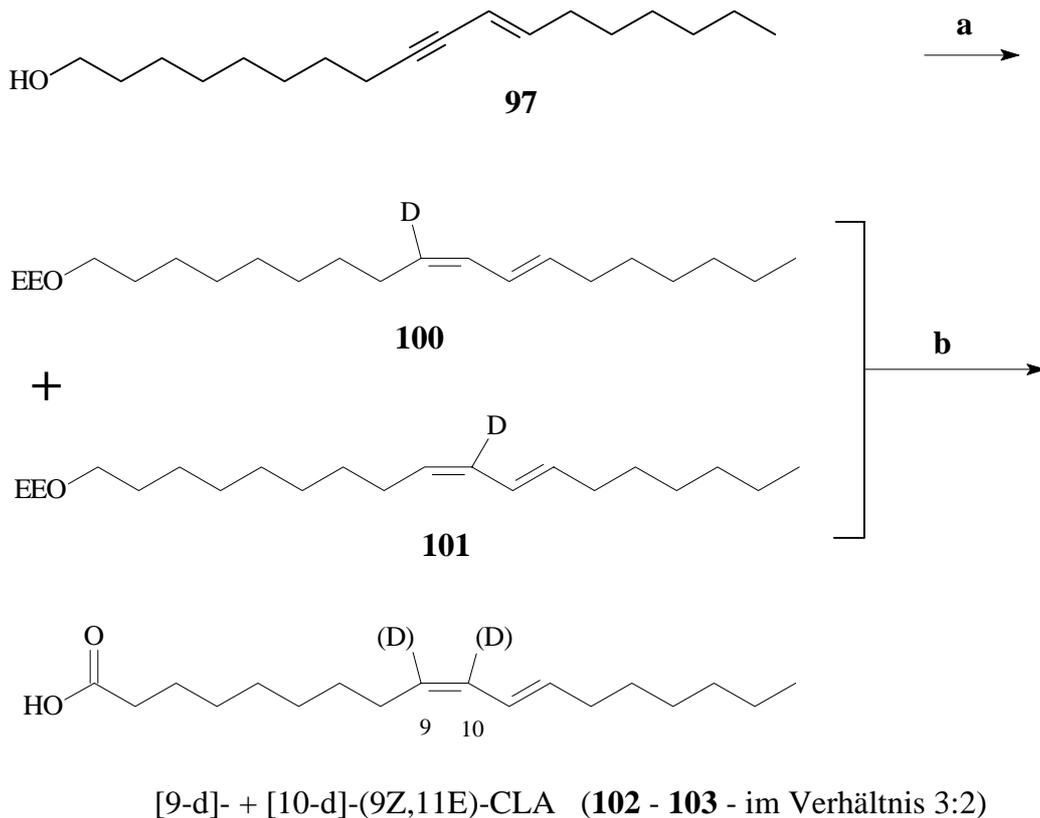
**Abb. 4.8.**

Die Reinheit und Ausbeute des Eninols **97** ist vergleichbar hoch wie im Fall von **95**. Das Eninol **97** wurde als Ethylethoxyether geschützt und dann ebenso zum geschützten Dienol **98** reduziert wie in der zuletzt besprochenen Synthesesequenz. Die Ausbeute lag bei 79%. Die Schutzgruppe wurde mit p-Toluolsulfonsäure in Methanol abgespalten, und die Hydroxylgruppe mit Chromtrioxid und wässriger Schwefelsäure zur konjugierten Linolsäure **93** oxidiert.

(E,E)-konfigurierten Dien erlaubt

4.4.5. Darstellung von [9-<sup>2</sup>H]-(9Z,11E)- bzw. [10-<sup>2</sup>H]-(9Z,11E)- und [9,10-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]- (9Z,11E)- Octadecadiensäure (**99**).

Wird das geschützte Eninol **97** mit Dicyclohexylboran in Hexan hydroboriert, aber die anschließende Hydrogenolyse nicht mit konventioneller, sondern mit d<sub>4</sub>-Essigsäure durchgeführt, so ergibt sich ein Produktgemisch von geschütztem [9-<sup>2</sup>H]- und [10-<sup>2</sup>H]- (9Z,11E)- Octadeca-9,11-dienol (**100** und **101**).



**a:** 1) EtOC<sub>2</sub>H<sub>3</sub>, PPTS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2) Cy<sub>2</sub>BH, Hexan  
 3) D<sub>3</sub>CCOOD **b:** 1) TsOH, MeOH 2) CrO<sub>3</sub>,  
 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (aq.), Aceton.

**Abb. 4.9.**

Das Mengenverhältnisse der beiden Substanzen liegt bei 3:2 zugunsten des H<sup>2</sup>-9-Isomers **100**<sup>28</sup> und ist zwanglos aus der Tatsache zu erklären, dass offensichtlich das Boranreagenz das Kohlenstoffatom der Position 9 bevorzugt angreift. Aus Hydroborierungsreaktionen und mechanistischen Betrachtungen ist bekannt, dass Hydroborierungsreagenzien bevorzugt mit demjenigen Kohlenstoffatom einer Doppelbindung eine Bindung ausbildet, das vergleichsweise schlechter in der Lage ist, eine positive Ladung zu stabilisieren.

<sup>28</sup> durch Integration der <sup>1</sup>H-NMR-Signale 9 und 10 ermittelt



Abb. 4.10.

Betrachtet man die beiden Möglichkeiten der Anlagerung (Abb. 3.10.), so erkennt man schnell, warum das Kohlenstoffatom 9 für die Anlagerung des Boranreagenzes bevorzugt wird (Abb. 4.10. links) - ein Alkenylrest weist einen höheren +I-Effekt auf als ein Alkylsubstituent und kann vergleichsweise die positive Ladung besser stabilisieren. Dieser Effekt scheint aber nicht so stark zu sein, dass es zu einer ausgeprägten Selektivität als 3:2 kommt. Die folgende Oxidation zum Carbonsäuregemisch **102** und **103** wurde nach der Methode von Jones (s.o.) vorgenommen.

Der Alkohol **97** wurde als Ethylethoxyether geschützt und nachfolgend die Dreifachbindung mit *iso*-Propylmagnesiumchlorid, Titan-tetra-*iso*-propylat und deuteriertem Wasser (D<sub>2</sub>O) zur (Z)-konfigurierten Doppelbindung Δ<sup>9</sup> reduziert (HUNGERFORD und KITCHING 1996). Es ergab sich [9,10-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]-(*9Z,11E*)-Octadeca-9,11-dienol (**104**).

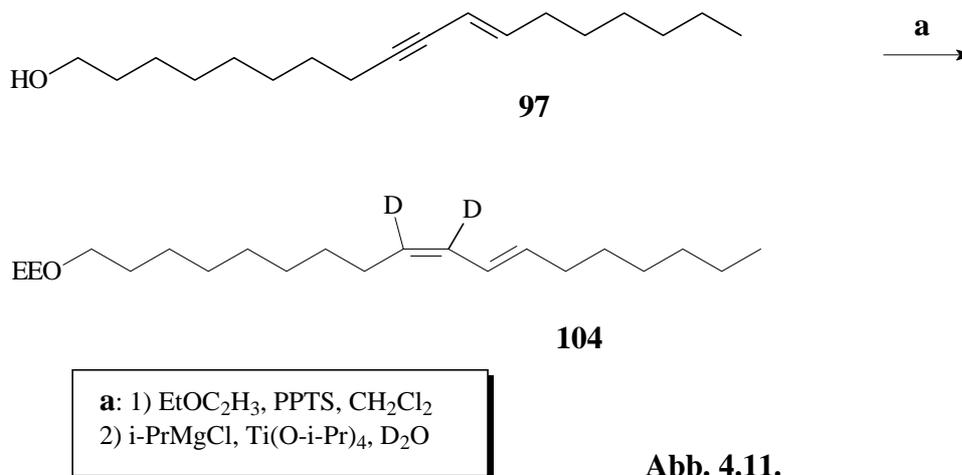


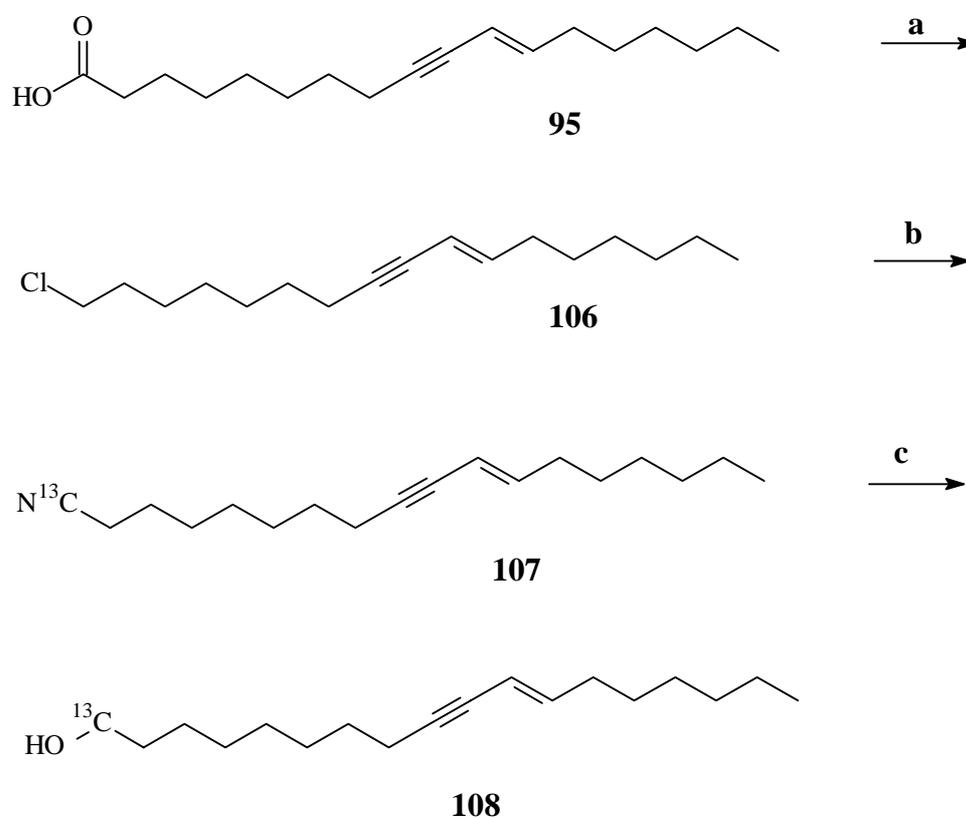
Abb. 4.11.

Die Ausbeute der Reaktion war mit 42% eher schlecht, und das Rohprodukt musste einer säulenchromatographischen Reinigung mit Silbernitrat-imprägniertem Kieselgel unterzogen werden. Aber zumindest gewährleistete dieses Verfahren ein einheitliches, nämlich zweifach-deuteriertes [<sup>2</sup>H<sub>2</sub>-9,10]-CLA-Isomer.

#### 4.4.6. Die Synthese von [1-<sup>13</sup>C]-(*9Z,11E*)-Octadeca-9,11-dien-carbonsäure (**109**)

Die Synthese der [1-<sup>13</sup>C]-(*9Z,11E*)-Octadeca-9,11-dien-carbonsäure wurde in einem ersten Versuch aus dem Naturstoff **95** (*Santalbic acid*) versucht. Die Verkürzung der Kohlenstoffkette der Carbonsäure **95** konnte mit Blei-(IV)-acetat und Lithiumchlorid in

Benzol (Vorsicht krebserregend!) vorgenommen werden (KOCHI 1965), so dass sich das chlorierte Enin **106** in einer (schlechten) Ausbeute von etwa 35% ergab.

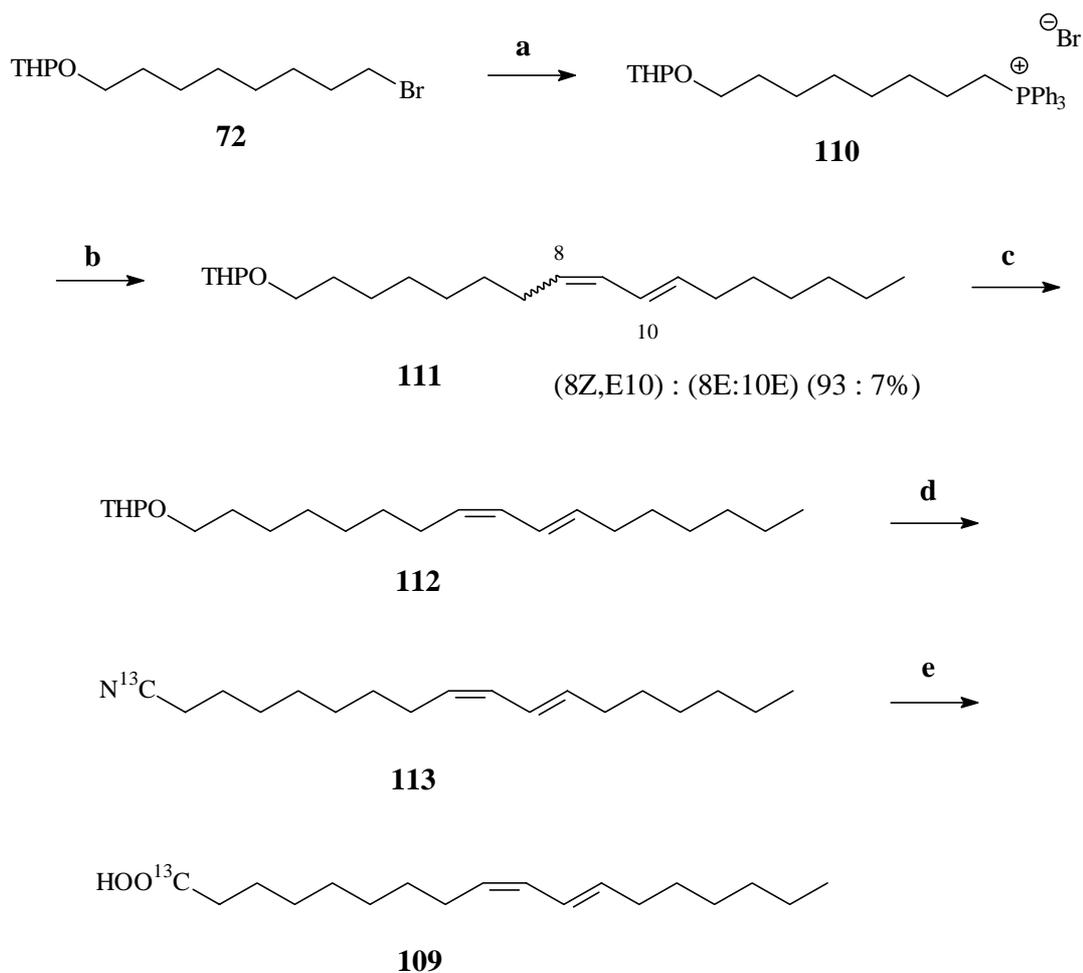


<p><b>a:</b> <math>Pb(OAc)_4</math>, <math>LiCl</math>, Benzol  <b>b:</b> <math>K^{13}CN</math> (1.4 Äq.), DMSO  <b>c:</b> 1) Dibal-H, Hexan 2) <math>NaBH_4</math>, MeOH</p>
---

**Abb. 4.11.**

Die Substitution des Chlorids **106** mit Kaliumcyanid in Dimethylsulfoxid ergab das Nitril **107** in 78% Ausbeute. Das Nitril **107** wurde in zwei Schritten mit Dibal-H in Hexan (ESCHER und NICLASS 1991) und Natriumborhydrid in Methanol reduziert und führte zum  $^{13}C$ -markiertem Eninol **108**. Damit mündet die Sequenz in den bereits oben beschriebenen Syntheseweg eines (9Z,11E)-CLA-Isomers (s. Abb. 4.8.).

Die Darstellung der [ $1-^{13}C$ ]- (9Z,11E)-Octadeca-9,11-dien-carbonsäure (**109**) gelang auch aus kommerziell erhältlichen Substanzen: So wurde geschütztes 1,8-Bromoctanol (**72**) (s. Abb. 4.4.)



**a:** PPh<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeCN, **b:** NaN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, n-C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>-CHO, THF  
**c:** C<sub>2</sub>(CN)<sub>4</sub> (~0.12 Äq.), THF **d:** 1) PPTS, MeOH 2) MsCl, NEt<sub>3</sub>,  
 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3) K<sup>13</sup>CN, DMSO **e:** KOH, EtOH

**Abb. 4.12.**

mit Triphylphosphin und katalytischen Mengen an Kaliumhydrogencarbonat<sup>29</sup> in Toluol zum entsprechenden Wittigsalz **110** umgesetzt. Die Ausbeute lag bei nur 52% und ergab das Produkt **110** als amorphe, sirupöse Substanz. Die nachfolgende Wittigreaktion konnte dennoch durchgeführt werden und lieferte mit Natrium-bis-(trimethylsilyl)-amid als Base und kommerziell erhältlichem (E)-konfigurierten 2-Undecenal in Tetrahydrofuran das geschützte (8Z,10E)-Dienol **111** in einer für die Umstände (noch) akzeptablen Ausbeute von 59%. Als Nebenprodukt bildete sich mit 7% das entsprechende (8E,10E)-konfigurierte Dienol. Seine Abtrennung gelang säulenchromatographisch als Diels-Alder-Addukt mit Tetracyanoethen in Tetrahydrofuran (GOTO 1975). Dieses Reagenz reagiert bei Raumtemperatur aus sterischen

<sup>29</sup> Dies wurde eingesetzt, um die bei der Reaktion entstehenden Spuren von Bromwasserstoff zu neutralisieren und die Abspaltung der Schutzgruppe zu vermeiden.

Gründen bevorzugt mit dem (E,E)-konfigurierten Nebenprodukt (s.o.). Die Abspaltung der Schutzgruppe des Dienols **112** wurde nun mit Toluolsulfonsäure in Methanol vorgenommen. Das Rohprodukt konnte mit Mesitylchlorid und Triethylamin in Dichlormethan in das entsprechende Mesylat umgewandelt und in einem weiteren Reaktionsschritt mit  $^{13}\text{C}$ -markiertem Kaliumcyanid in Dimethylsulfoxid um ein Kohlenstoffatom zum Nitril **113** verlängert werden. Die abschließende Verseifung mit Natriumhydroxid in ethanolischer Lösung führte insgesamt in etwa 70% Ausbeute zur gewünschten  $[1-^{13}\text{C}]$ -(9Z,11E)-Octadeca-9,11-dienearbonsäure **109**.

#### 4.4.7. [Z9,E11]-Cholesteryl-octadeca-9,11-dienoat (**114**)

An dieser Stelle soll noch erwähnt werden, dass (9Z,11E)-konfigurierte CLA-Isomere (**93**) in Milch- und Fleischprodukten als Cholesterylester (**114**) vorliegen können und analytisch oft nur schwer zu identifizieren sind. Der Grund für diese Schwierigkeit liegt in Isomerisierungen des Doppelbindungssystems, die sich bei sauren Umesterungsreaktionen<sup>30</sup> von Cholesteryl- zu Methylestern stattfinden können. So war es nötig, Testmaterial zur Verfügung zu haben, um Umesterungsreaktionen zu entwickeln, die solche Doppelbindungsisomerisierungen vermeiden. Die Veresterung von Cholesterol (**115**) und (9Z,11E)-Octadecadiensäure (**93**) konnte mit DCC und DMAP in Dichlormethan zum CLA-cholesterylester **114** vorgenommen werden, ohne dass eine Isomerisierung des konjugierten Doppelbindungssystems festzustellen war.<sup>31</sup>

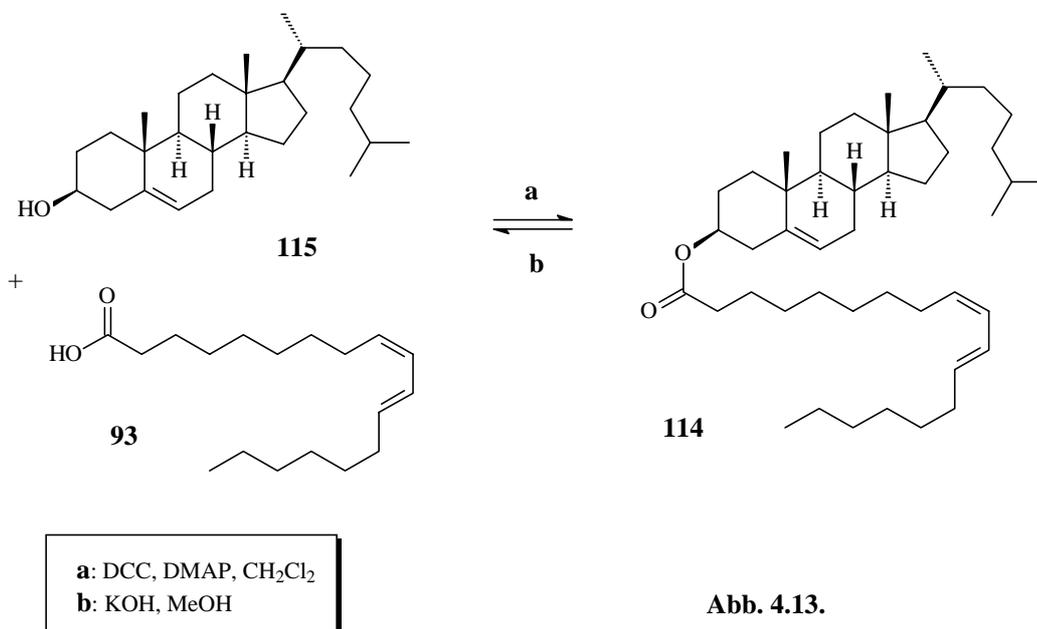


Abb. 4.13.

<sup>30</sup> z.B. mit  $\text{BF}_3$

<sup>31</sup> Gut zu detektieren durch  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopische Untersuchungen im olefinischen Bereich zwischen 5.5 und 6.8 ppm.

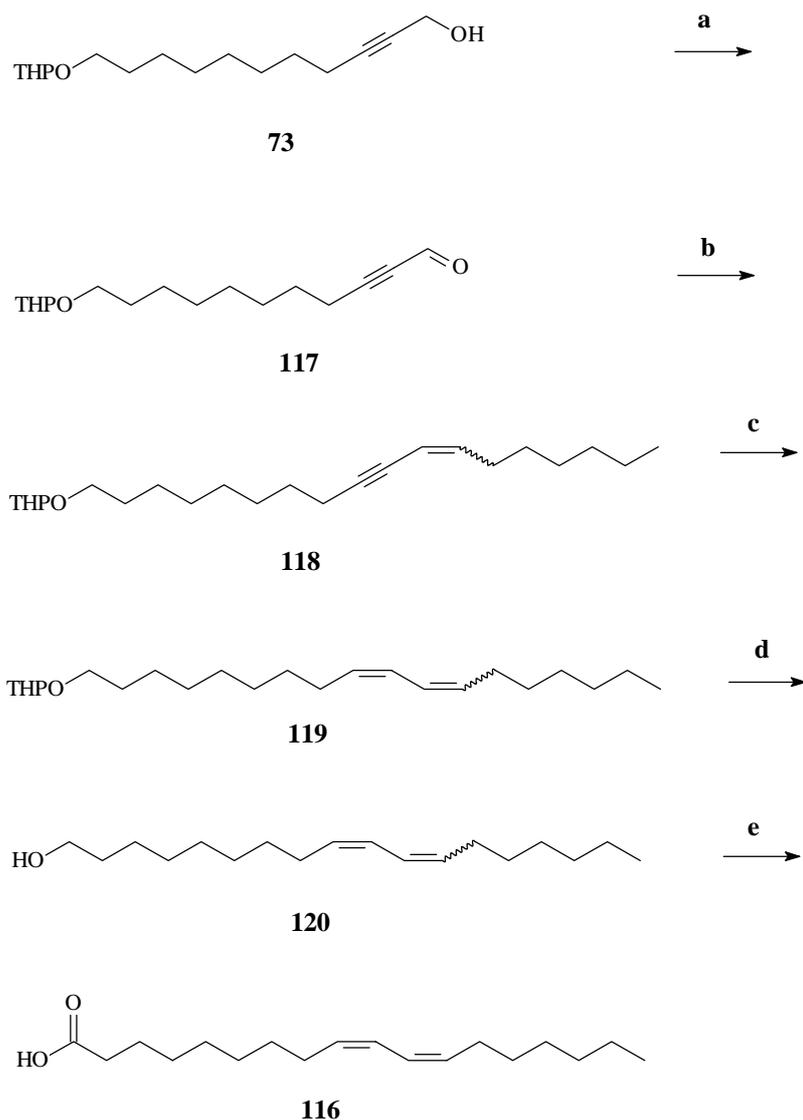
Eine erfolgreiche Umesterungsmethode vom CLA-Cholesteryl- (**114**) zum entsprechenden CLA-Methylester<sup>32</sup> konnte daraufhin von RICKERT (2000) durch die Verwendung von KOH entwickelt werden. Die Analytik von CLA-Cholesterylestern scheint durch diese Arbeit nun auch für andere CLA-Positionsisomere möglich geworden zu sein.<sup>33</sup>

#### 4.4.8. Synthese von (9Z,11Z)-Octadeca-9,11-dien-carbonsäure (**116**)

Die Synthese der (9Z,11Z)-Octadeca-9,11-dien-carbonsäure (**116**) begann mit Tetrahydropyranyl geschütztem Indiol **73**, dessen Darstellung weiter oben bereits beschrieben worden ist.

<sup>32</sup> nicht abgebildet

<sup>33</sup> es scheint noch fraglich zu sein, ob sich unter den oben genannten Bedingungen auch empfindlichere (Z,Z)-konfigurierte CLA-isomere ohne Isomerisierungen aus den entsprechenden Cholesterylestern gewinnen lassen.



**a:** (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> **b:** NaN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (2 Äq.), n-C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>-PPh<sub>3</sub><sup>+</sup>Br (2 Äq.), THF **c:** 1) Cy<sub>2</sub>BH, Hexan, 2) AcOH, MeOH **d:** TsOH (kat.), MeOH **e:** 1) CrO<sub>3</sub> (1.05 Äq.), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (aq.), Aceton 2) Umkrist. -20°C, Petroleether 60/70

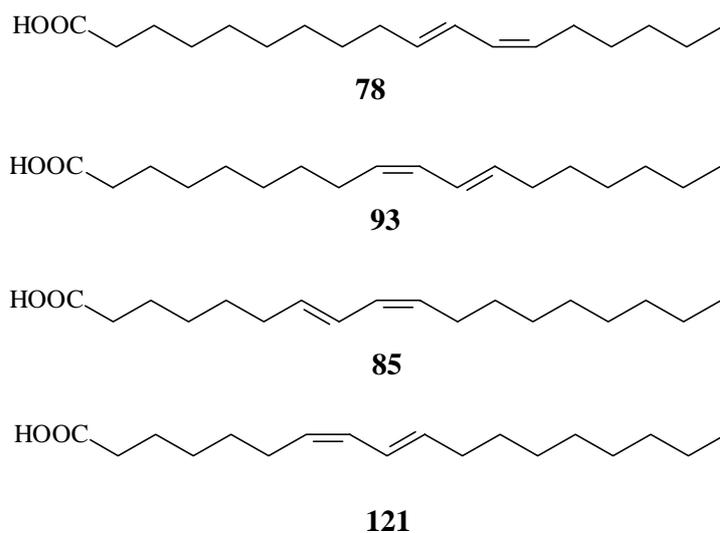
**Abb. 4.14.**

Es konnte mit Oxalylchlorid, Dimethylsulfoxid und Trimethylamin in Dichlormethan durch Swern-Reaktion zum geschützten Hydroxy-inal **117** mit 78% Ausbeute oxidiert werden. Die nun folgende Wittigreaktion mit kommerziell erhältlichem n-Nonyltriphenylphosphoniumbromid, das mit Natrium-bis-(trimethylsilyl)amid deprotoniert worden war, ergab in Tetrahydrofuran das geschützte Eninol **118** in 79% Ausbeute. Als Nebenprodukt ergab sich im Verhältnis von ca. 1:12 das entsprechende (9Z,E11)-konfigurierte, geschützte Dienol. Es konnte später durch Umkristallisation abgetrennt werden (s.u.). Die Reduktion der Dreifach- zur (Z)-konfigurierten Doppelbindung durch Hydroborierung mit Dicyclohexylboran und anschließender Hydrogenolyse mit Essigsäure

führte zum geschützten (Z,Z)-konfigurierten Dienol **119** in 69% Ausbeute. Abspaltung der Schutzgruppe mit Toluolsulphonsäure in Methanol ergab dann den entsprechenden Alkohol **120** und nach Jones-Oxidation mit Chromtrioxid und wässriger Schwefelsäure in Aceton die gewünschte (9Z,11Z)-konfigurierte konjugierte Linolsäure **116**. Umkristallisation in Petrolether bei  $-20^{\circ}\text{C}$  sorgte für eine Reinigung und Abtrennung des bei der Wittigreaktion (s.o.) entstandenen Nebenproduktes des (9Z,11E)-CLA-Isomers **93**.

#### 4.5. Biologische und analytische Ergebnisse

Physiologische Untersuchungen mit den (9Z,11E)- und (10E,12Z)-konfigurierten CLA-Isomeren **93** bzw. **78**, deren Darstellungen in Kap 4.4.4. bzw. 4.4.2. beschrieben sind, haben am Deutschen Institut für Ernährungsforschung bei Potsdam ergeben, dass **78** bei primären Zellkulturen mit braunen und weissen Präadipozyten sibirischer Goldhamster für die anabolen Effekte verantwortlich ist (METGES 1998). Das wichtige (9Z,11E)-konfigurierte CLA-Isomer **93** zeigte diesbezüglich keine Wirkung. Mit Fettzelllinien von Mäusen konnten PARK *et al.* (1999a) diese Ergebnisse bestätigen.



**Abb. 4.15.**

Das (7E,9Z)-konfigurierte CLA-Isomer **85** konnte durch die synthetische Referenzsubstanz, deren Darstellung in Kap. 4.4.3. beschrieben ist, eindeutig in Milchprodukten identifiziert werden (KU 2000). Bis dahin stand eine Identifizierung aus, da dieses Isomer in GC-FTIR Untersuchungen nicht eindeutig vom (7Z,9E)-konfigurierten CLA-Isomer **121** unterschieden werden konnte (SEHAT 1998).

#### 4.6. Synthese von (E)-10-Octadecensäure (122)

Im Hinblick auf die erfolgreichen Ergebnisse, die das (10E,12Z)-CLA-Isomer **78** bei den physiologischen Untersuchungen zu anabolen Effekten bei Fettzellkulturen gezeigt hatte,

sollte auf Vorschlag der FDA<sup>34</sup> untersucht werden, ob die (10E)-konfigurierte Octadecensäure **122** ähnliche anabole Wirkungen zeigen würde. Diese einfach ungesättigte Fettsäure **122** weist dieselbe Konfiguration an Position 10 auf wie das oben genannte physiologisch-aktive CLA-Isomer und ist als eine der wenigen Octadecensäuren kommerziell nicht erhältlich. Eine stereoselektive Synthese war deshalb erforderlich:

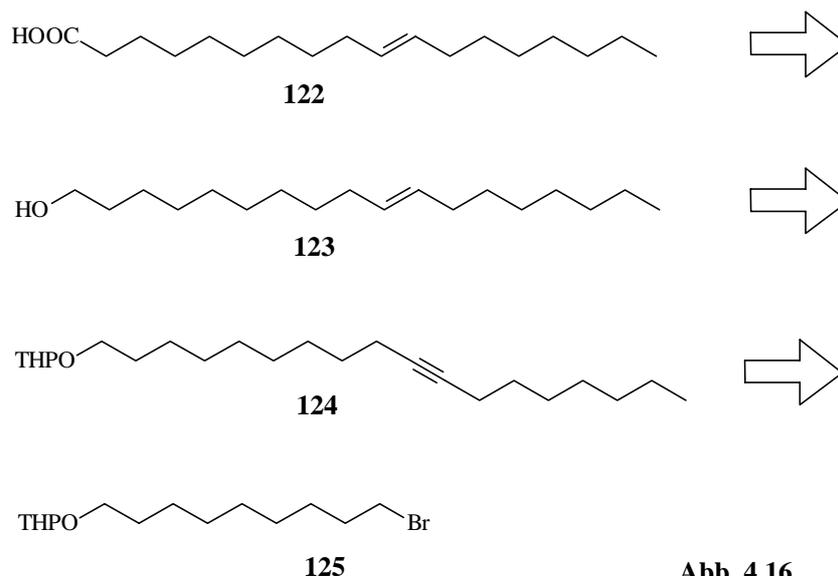


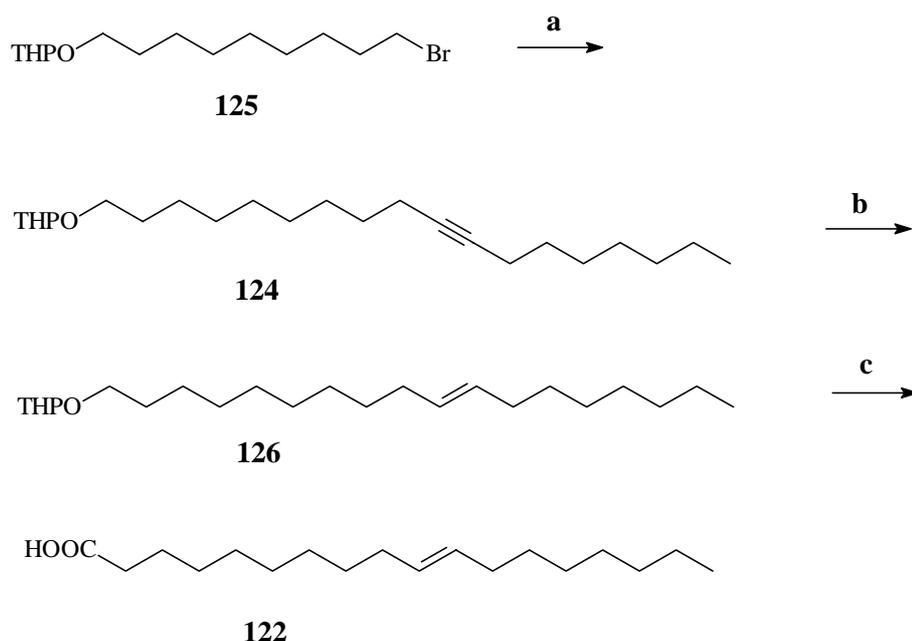
Abb. 4.16.

Die retrosynthetische Analyse der ungesättigten Fettsäure sah als abschließende Reaktion die Oxidation einer Hydroxylgruppe von **123** zur Carbonsäure **122** vor. Die (E)-selektive Reduktion der C-C Dreifach- zur Doppelbindung sollte zum geschützten Enol **124** führen. Die C-C-Verknüpfung war als Kopplung eines deprotonierten terminalen Alkins mit dem Bromid **125** geplant.

Die Synthese beginnt mit geschütztem Bromnonanol **125**<sup>35</sup>, welches mit einem Überschuss des 1-Noninylanions in Diglyme in guter Ausbeute von 88% zum geschützten Indiol **124** verknüpft wurde (BROWN *et al.* 1992).

<sup>34</sup> Food and Drug Administration, Washington, DC, (USA).

<sup>35</sup> dargestellt wie auch z.B. geschütztes Brom-octanol **72** (s. Kap.4.4.1.).



**a:** 1-Nonin, BuLi, Diglyme, 110°C, 88% **b:** LiAlH<sub>4</sub>, (MeOC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>O  
**c:** 1) TsOH, MeOH 2) CrO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (aq.), Aceton

Abb. 4.17.

Die Deprotonierung von 1-Nonin geschah mit n-Butyllithium, und die Reaktion wurde bei 110°C durchgeführt. Diese Reaktionsbedingungen werden selten genutzt<sup>36</sup>, sind aber dann günstig, wenn das Alkin im Gegensatz zum Bromid leicht erhältlich ist und beide Reaktionspartner bei 110°C stabil und nicht flüchtig sind. Die Dreifachbindung wurde mit Lithiumalanat in Bis-(2-Methoxy-ethyl)ether bei 200°C zur (E)-konfigurierten-Doppelbindung reduziert (SUBCHEV *et al.* 1998) und ergab das geschützte Enol **126** nach säulenchromatographischer Reinigung mit 81% Ausbeute. Die Acetal-Schutzgruppe konnte mit Toluolsulfonsäure in Methanol abgespalten werden und das Rohprodukt **123** in einer Jones-Oxidation mit Chromtrioxid und wässriger Schwefelsäure in Aceton zur ungesättigten Carbonsäure **122** oxidiert werden. Umkristallisation in Petrolether bei -20°C ergab die gewünschte (E)-10-Octadecensäure **122** in hoher Reinheit von > 99%.

Etwa 8g dieser (E)-konfigurierten Fettsäure **122** befinden sich seit September 1999 in Washington, DC (USA), und etwa 2g werden seit Juni 2000 in den Labors von Prof. M.W. Pariza, Wisconsin (USA), für Fütterungsversuche mit Mäusen verwandt. Ergebnisse dieser Versuche liegen noch nicht vor.

<sup>36</sup> Meist werden Alkinkopplungen in flüssigem Ammoniak und Natriumamid bzw. THF mit BuLi/HMPT durchgeführt.

## 5. Gekreuzter Traubenwickler (*Lobesia botrana*)

### 5.1 Einleitung

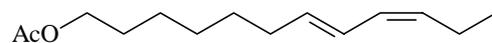
Der gekreuzte Traubenwickler (*Lobesia botrana*) ist im gesamten Mittelmeerraum, in Persien, Japan und in einigen Teilen Afrikas beheimatet. Innerhalb Deutschlands ist er nur im Süden zu finden. Der Falter hat eine Körperlänge von etwa 6 mm und eine Flügelspannweite von etwa 20 mm. Er ist als Raupe für Hartriegel, Waldrebe, Traubenholunder und besonders für Weinreben äußerst schädlich. Deshalb werden von Winzern alljährlich in einigen Weinanbaugebieten Süddeutschlands Pheromonfallen aufgestellt, um den Schaden klein zu halten.

Die ersten Falter erscheinen im Mai und in wärmeren Gebieten sogar schon im April. Die Motten unternehmen abends in der Dämmerung weite Flüge, die besonders während der Paarung sehr lebhaft, taumelnd und wirbelnd aussehen. Die Falterweibchen der ersten Generation legen ihre Eier, die ca. 1 mm groß und linsenförmig sind, an die Blütenstände, Triebe und Knospen ab. Die etwa 1 cm langen Raupen schlüpfen nach vier bis neun Tagen, je nach Temperatur und Witterung, und schädigen die Pflanze durch Fraß. Diese Phase dauert etwa vier Wochen bis die Raupe sich als Gespinst am Stengel der Pflanze verpuppt. Die Puppenruhe beträgt etwa 10-15 Tage.

Die zweite Generation an Faltern legt die neuen Eier, aus denen sich Raupen entwickeln, die Sauerwurm genannt werden, nun an Beeren ab. Der Sauerwurm verspinnt die Beeren und zerstört sie. Schwach befallene Beeren platzen auf, und Mikroorganismen können eindringen, so dass die Beeren sauer werden und verfaulen. In sehr warmen Sommern kann es sogar eine dritte Generation von Faltern geben.

### 5.2. Themenstellung:

Die Hauptkomponente des Pheromonbouquets von *Lobesia botrana* wurde von ROELOFS *et al.* (1973) und BUSER *et al.* (1974) als (7E,9Z)-7,9-Dodecadienylacetat (**127**) identifiziert.



**127**

**Abb. 5.1.**

Bislang ist es jedoch noch nicht gelungen, das Pheromonbouquet des *Lobesia botrana* Weibchens mit gleicher, lockender Wirkung zu simulieren. Zusätzliche, bis 1994 noch unbekannte Pheromonkomponenten wurden von ARN entdeckt und als 7,9,11-Dodecatrienylacetat postuliert (nicht veröffentlicht).

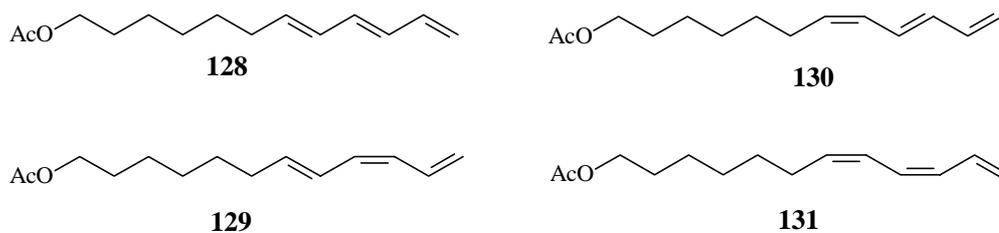


Abb. 5.2.

Die stereoselektiven Synthesen der entsprechenden (7E,9E)-, (7E,9Z)- und (7Z,9E)-Isomere (**128-130**) (Abb. 5.2.) gelang LEHMANN 1996 und ermöglichte den Beweis für den vermuteten Strukturvorschlag. In biologischen Untersuchungen zeigten sich mit synthetischem Testmaterial überraschende Ergebnisse: So hatte nicht das (7E,9Z,11)-Trienylacetat **129**, wie auf Grund der Biogenese zu erwarten gewesen wäre, sondern das (7Z,9E,11)-Isomer **130** lockende Wirkung und die mit dem Naturstoff übereinstimmende Retentionszeit (Veröffentlichung in Vorbereitung).

Da das (7Z,9Z,11)-Isomer **131** bislang noch nicht untersucht worden war, war es

- 1) für dieses Projekt wünschenswert, das bisher noch nicht dargestellte (Z,Z)-konfigurierte Isomer **131** zu synthetisieren, um es ebenfalls auf seine Wirksamkeit überprüfen zu können.
- 2) außerdem geplant, einen weiteren Syntheseweg für das (7E,9Z)-Trienylacetat **129** auszuarbeiten, der kürzer und effizienter sein sollte als der bisher durchgeführte Syntheseweg, der inklusive Schutzgruppenmethodik elf Reaktionsschritte umfasste (LEHMANN 1996).

### 5.3.Synthese von (7E,9Z)-Dodeca-7,9,11-trienylacetat (**129**)

Die Synthese des terminalen, konjugiert ungesättigten Trienylacetats **129** sollte nach einem Vorbild von FURBER *et al.* (1989) versucht werden (Abb. 5.3.), bei dem ein aromatisches Pyrryliumkation (**132**) mit n-Pentyllithium **133** alkyliert, geöffnet und mit Triphenylmethylenphosphoran verlängert worden war. Dabei blieb die im Ring vorgegebene Doppelbindungsgeometrie erhalten.

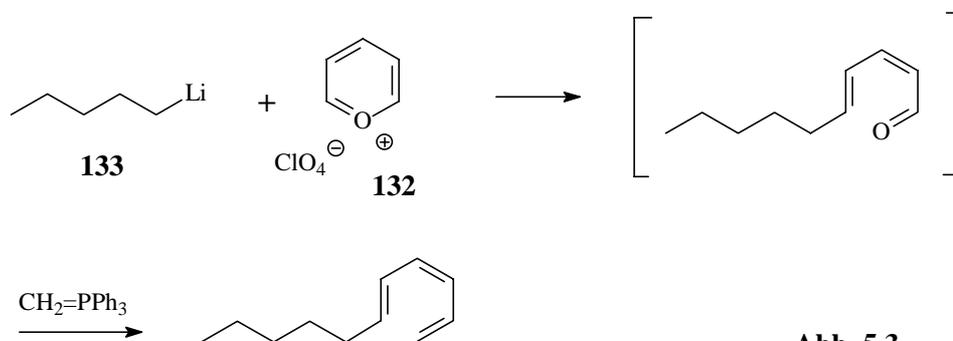
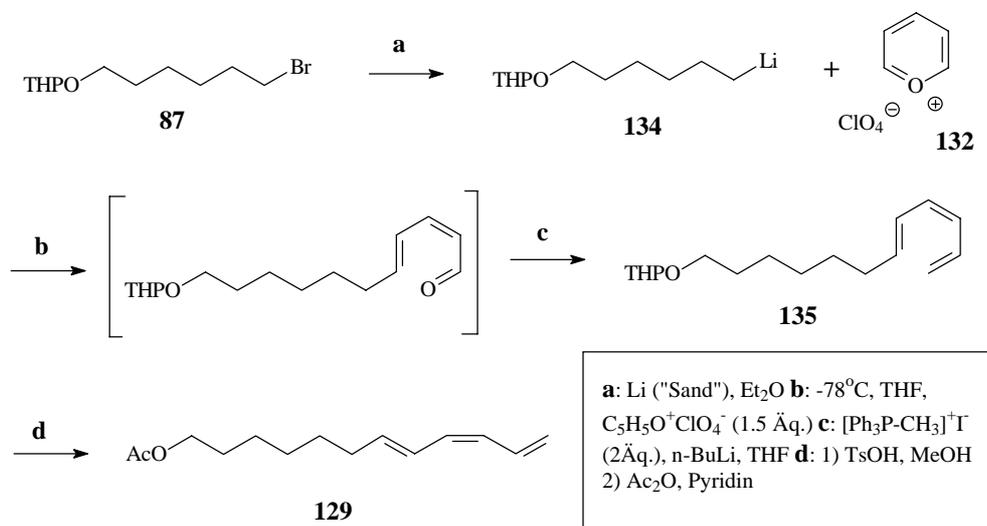


Abb. 5.3.

So wurde entsprechend das geschützte Bromhexanol **87** mit feinverteiltem Lithium in Diethylether bei ca.  $-20^{\circ}\text{C}$  in das entsprechende Lithiumorganyl **134** umgewandelt und dann mit Pyryliumperchlorat<sup>37</sup> (**132**) in THF bei zunächst  $-78^{\circ}\text{C}$  zur Reaktion gebracht.



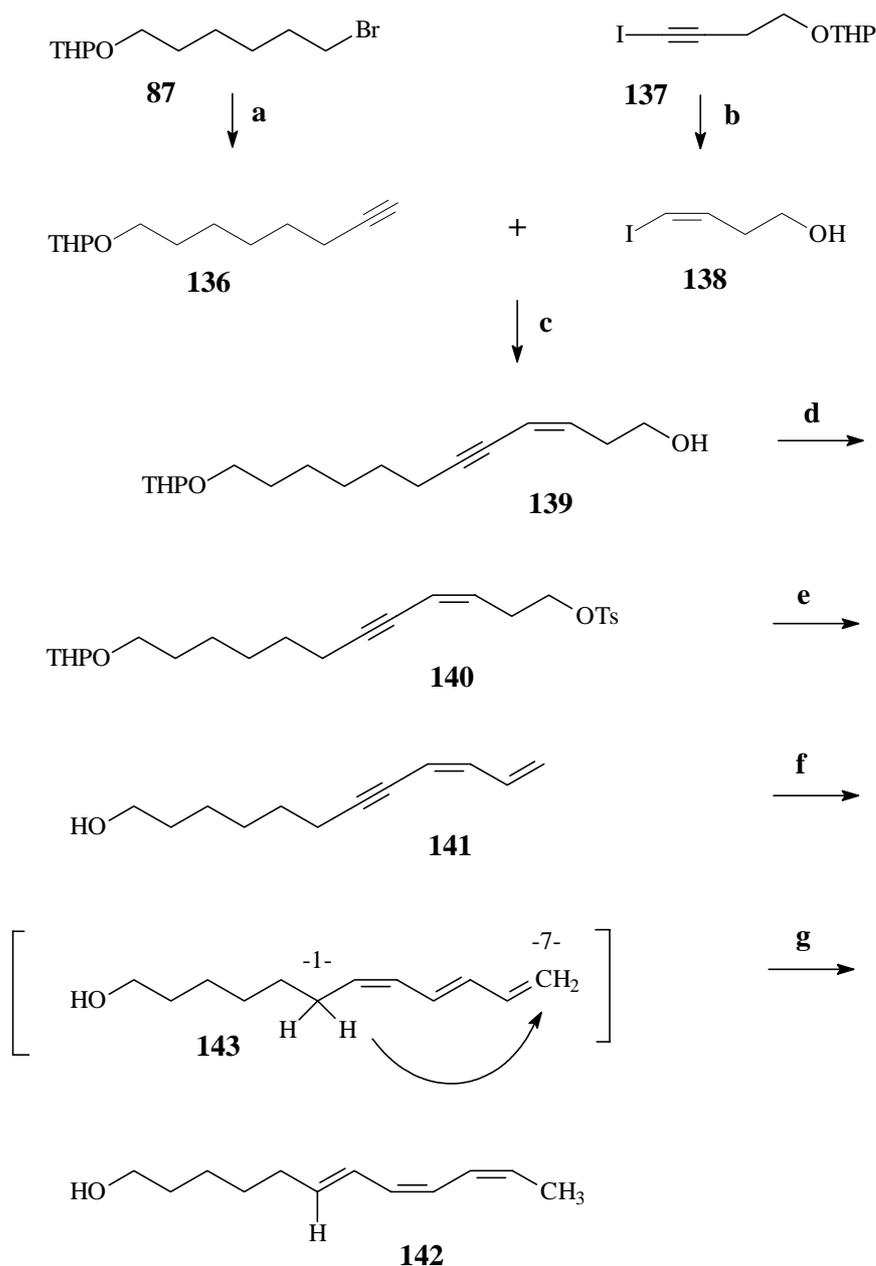
**Abb. 5.4.**

Die Reaktionslösung wurde langsam auf  $-20^{\circ}\text{C}$  erwärmt und per Transfernadel in eine Lösung von Triphenylmethylenphosphoran in THF überführt. Das gewünschte Produkt **135** wurde zwar in schlechter Ausbeute von nur 41%, aber mit hoher Isomerenreinheit ( $>99\%$ ) erhalten. Die Abspaltung der Schutzgruppe mit Toluolsulfonsäure in Methanol und die anschließende Acetylierung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin gelang fast quantitativ, so dass nach säulenchromatographischer Reinigung das gewünschte (7E,Z9)-Isomer **129** isomerenrein vorlag.

#### 5.4. Syntheseversuch von (7Z,9Z)-Dodecatrienylacetat (131)

Geschütztes Bromhexanol **87** wurde mit Lithiumacetylid-Diaminkomplex in Dimethylsulfoxid um zwei Kohlenstoffe zum geschützten Inol **136** mit 71% Ausbeute verlängert.

<sup>37</sup> Die Darstellung des Pyryliumperchlorates ist sehr mühsam und gelingt nur in schlechten Ausbeuten aus Natriumglutaconaldehyd-Dihydrat



**a:** LiCCH, Diaminkompl., DMSO **b:** 1) TsOH, MeOH, 2) Tosylhydrazin, NaAc, THF  
**c:** CuI, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, NHPPr<sub>2</sub>, Toluol **d:** TsCl, Pyridin **e:** KO<sup>t</sup>Bu, 18-Krone-6, Toluol,  
 TsOH, MeOH **f:** Zn (akt.), MeOH/H<sub>2</sub>O **g:** spontaner 1,7-H-shift

Abb. 5.5.

Alkynyliodid **137**, welches aus Tetrahydropyranyl-geschütztem 3-Butin-1-ol, Iod und Morpholin in Benzol dargestellt wurde (MICHELOT 1983b), wurde nach Abspalten der Schutzgruppe mit Tosylhydrazin in einem Natriumacetat-gepuffertem THF-Wasser Gemisch zum (Z)-Vinylidiod **138** in 59% Ausbeute reduziert (NICOLAOU *et al.* 1989). **138** konnte Kuperiodid- und Palladium-(0)-katalysiert mit dem Alkin **136** durch Sonogashira-Reaktion mit Kupferiodid, Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium und Di-*n*-propylamin zum Eninol

**139** mit 78% Ausbeute verknüpft werden (SONOGASHIRA 1991). Die Tosylierung der freien Hydroxylfunktion gelang problemlos mit Tosylchlorid in Pyridin in 94% Ausbeute. Die folgende Eliminierung des Tosylats **140** wurde mit Kalium-*tert*-butylat und katalytischen Mengen 18-Krone-6 in Toluol bei  $-20^{\circ}\text{C}$  durchgeführt (DEHMLOW und LISSEL 1979). Die Tetrahydropyranylschutzgruppe wurde mit Toluolsulfonsäure in Methanol in 69% Ausbeute, bezogen auf Tosylat **140**, entfernt. Die folgende Reduktion der Dreifach- zur *cis*-konfigurierten Doppelbindung gelang durch Silber- und Kupfersalz-aktiviertes Zink und *in situ* hergestelltem Wasserstoff in einem Methanol-Wassergemisch (BOLAND *et al.* 1987). Allerdings stellte sich heraus, dass die Reaktion zum umgelagerten (6E,8Z,10Z)-konfigurierten Alkohol **142** führte, dessen konjugiertes Doppelbindungssystem eine sogenannte 1,7-H-Wanderung eingegangen war<sup>38</sup>. Die Eliminierung war also insofern erfolgreich gewesen, als dass die Reaktion zwischenzeitlich zum gewünschten Eliminierungsprodukt **143** als Intermediat geführt haben musste. Dieses erwies sich allerdings als instabil und unterlag der obengenannten Umlagerung. Wie bereits eine schwedische Arbeitsgruppe berichtete (NÄF *et al.* 1975), scheint ein (Z,Z)-konfiguriertes, terminales Trien nicht stabil und synthetisierbar zu sein. Andere Synthesen, die über alternative Wege denkbar erscheinen, wurden daher nicht weiter versucht.

<sup>38</sup> leicht zu detektieren durch  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie, wobei sechs statt sieben olefinische Protonen und eine Methylgruppe als Duplett zu erkennen sind.

## 6. Falscher Apfelwickler (*False Codling Moth*) (*Cryptophlebia leucotreta*)

### 6.1. Einleitung

Macadamia-Früchte werden in Südafrika erst seit jüngerer Zeit intensiv angebaut, gehören aber zu den besonders zukunftssträchtigen Produkten. Larven von *Eucosmiden*, zu denen auch der falsche Apfelwickler (*Cryptophlebia leucotreta*) gehört, bohren sich häufig in die grüne Schale der Makadamia-Früchte und gelegentlich auch durch die Nussschale hindurch, um an den Kern zu gelangen (de VILLIERS 1993). Der falsche Apfelwickler ist daher ein bedeutender Schädling in Südafrika, der Citrus-, Guaven-, Macadamia-, Pecan-, Litschi- und andere kultivierte oder wilde Früchte befällt (de VILLIERS 1987). Er vermehrt sich über das ganze Jahr hinweg, ohne bestimmte Schlupfperioden. Er entwickelt sich meist mit dem Angebot an Früchten, so dass eine recht große Population im Sommer und eine geringere im Winter anzutreffen ist. Wilde Früchte überbrücken oft dabei als „Gastgeber“ jene Perioden, in denen die kultivierten Früchte nicht in ausreichendem Maße zur Verfügung stehen.

### 6.2. Themenstellung

Das Pheromon des „false codling moth“ (*Cryptophlebia leucotreta*) ist seit langem bekannt und von PERSOONS (1977) als (E)- und (Z)-8-Dodecenylnacetat (**144** + **145**) (1:1) identifiziert worden. Ein mittelständisches, französisches Chemieunternehmen brachte Ende der 80er Jahre synthetisches Pheromon auf den Markt, um Bauern die Schädlingsbekämpfung zu erleichtern. Eine der Produktionschargen zeigte überraschenderweise keine lockende Wirkung auf Apfelwicklermännchen. Der Grund dafür war lange Zeit unbekannt. Bei der Überprüfung dieser Produktionscharge im Labor für Ökologische Chemie der Universität von Stellenbosch (Südafrika) wurde eine Verunreinigung festgestellt, die bei gaschromatographischer Untersuchung mit einer unpolaren Trennsäule etwas früher als das gewünschte Pheromon eluierte. Die unbekannte Verbindung ergab ein sehr ähnliches Massenspektrum wie das Hauptprodukt. Eine Anreicherung des Nebenproduktes durch präparative Gaschromatographie und anschließende NMR-spektroskopische Untersuchungen führten zur Identifizierung der Verbindung als 7-Vinyldecylacetat (**146**) (BURGER *et al.* 1990).

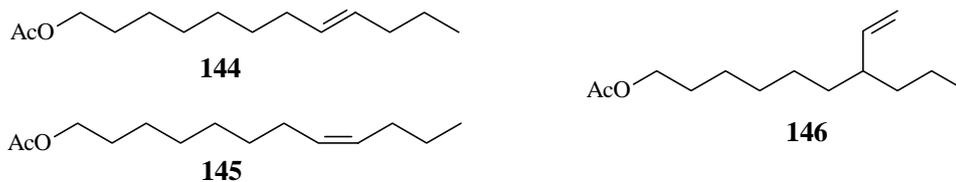


Abb. 6.1.

Biologische Tests mit Falter-Männchen liessen erkennen, dass es sich bei dieser Substanz um einen hochpotenten Rezeptorblocker handelt, der die Empfangsbereitschaft der Männchen für das Pheromon der Weibchen stark herabsetzt. (BURGER *et al.* 1990). Interessanterweise ist der Abstand zwischen Acetoxygruppe und Doppelbindung bei Pheromon **144** und **145** und dem Rezeptorblocker **146** identisch.

Da die Mehrzahl der in der Literatur bekannten synthetischen Insektenpheromone nur dann wirksam sind, wenn die räumliche Struktur der Botenstoffe in relativer und absoluter Konfiguration exakt nachempfunden wird, war es interessant zu wissen, ob die Enantiomere dieses Rezeptorblockers (**146**) unterschiedliche Wirkungen auf das Apfelwickler-Männchen haben würden.

In diesem Projekt war es die Aufgabe, die Voraussetzung für eine biologische Untersuchung zu schaffen und enantiomerenreines 7-Vinyldecylacetat **146** zur Verfügung zu stellen. Die enantioselective Synthese oder die Enantiomerentrennung des Rezeptorblockers<sup>39</sup> erschienen dabei die in Frage kommenden Möglichkeiten zu sein, um zu den Verbindungen (R)- oder (S)-7-Vinyldecylacetat (**146**) zu gelangen.

### 6.3. Synthese von racemischen 7-Vinyldecylacetat (**146**) durch Cupratsubstitution

HANESSIAN *et al.* berichteten 1989 von der Möglichkeit, sekundäre Tosylate (**147**) mit Gilman-Cupraten ( $R_2CuLi$ ) erfolgreich unter Retention alkylieren zu können, wenn sich in  $\alpha$ -Position ein Methylthiomethoxy-Substituent (MTM-O) befindet (s. Abb. 6.2.).

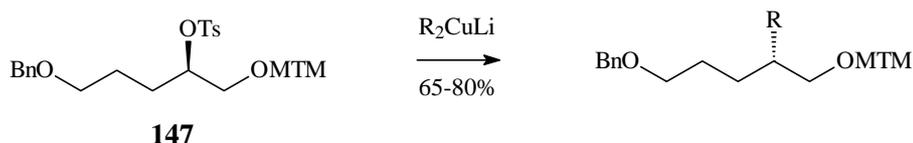


Abb. 6.2.

<sup>39</sup> bzw. einer Vorstufe davon

Diese Beobachtung wurde mit einer Komplexierung des Kupferatoms an die lewis-basische MTM-Schutzgruppe begründet.

Auf dieser Basis wurde zunächst versucht, 7-Vinyldecylacetat **146** zu synthetisieren: Gycidol **148**, das sowohl in racemischer als auch in enantiomerenreiner Form kommerziell erhältlich ist, wurde mit Methylthiomethylchlorid, Natriumiodid und Natriumhydrid als Base zum Epoxid **149** geschützt.

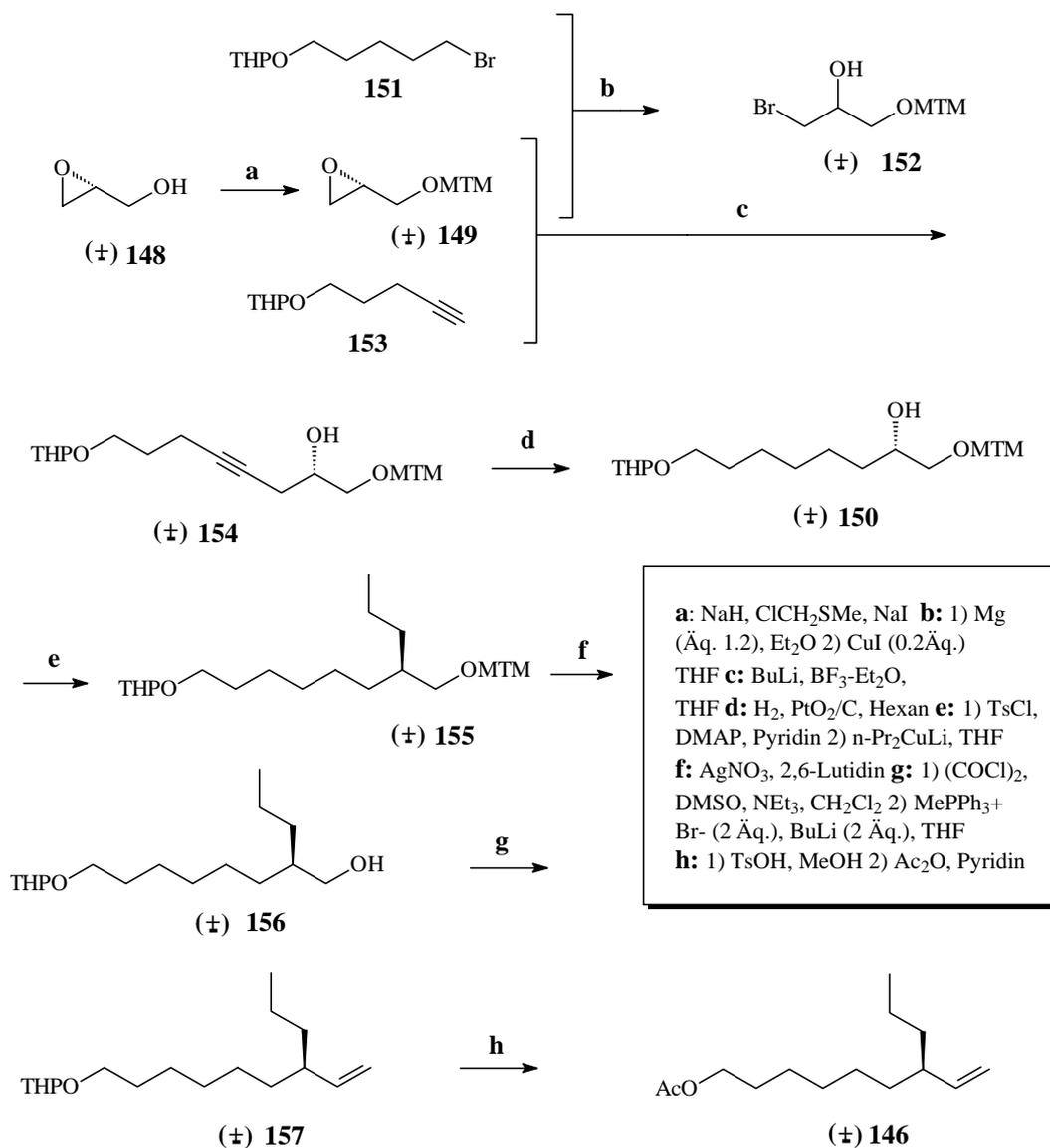


Abb. 6.5.

Die Öffnung des Epoxids **149** zum dreifach geschützten Triol **150** sollte nun in einer Kupfer-katalysierten Reaktion erfolgen. So wurde versucht, das Tetrahydropyranyl-geschützte Brompentanol **151** in das entsprechende Magnesiumorganyl umzuwandeln und Kupfer-(I)-katalysiert (Kupferiodid) mit dem Epoxid **149** zu verknüpfen. Die Überführung des Bromids **151** in das entsprechende Organyl gelang zwar problemlos, wie hydrolysierte Reaktionsproben

zeigten.<sup>40</sup> Allerdings war es nicht möglich, eine C-C-Verknüpfung der Magnesiumorganischen Verbindung mit dem Epoxid **149** zu erzielen. Dabei wurden verschiedene Reaktionsbedingungen versucht, indem Lösungsmittel<sup>41</sup>, Temperaturen<sup>42</sup> und kommerziell erhältliche, getrocknete Kupferiodidchargen<sup>43</sup> variiert wurden.<sup>44</sup> Als Hauptprodukt entstand ausschließlich das mono-geschützte Bromdiol **152**. So konnte zwar das Epoxid durch Bromsubstitution geöffnet, aber kein Tetrahydropyranyloxypentylrest übertragen werden. Halogenide sind als Nebenprodukte bei der Epoxidöffnung mit Oranylmagnesiumchloriden bekannt, aber dass sie hier als Hauptprodukt vorlagen, war unerwartet. Grund könnte hierfür die von HANSSIEAN *et al.* (1989) bereits vermutete Komplexierung von Kupferatomen an lewis-basische MTM-Schutzgruppen sein. Während diese Komplexierung bei der in Abb. 6.2. gezeigten nukleophilen Reaktion von Vorteil ist, scheint sie bei der Epoxidöffnung zum Nachteil zu führen. Vermutlich ist durch die Komplexierung der Abstand zwischen Reaktionszentrum<sup>45</sup> und Kupferorganyl zu weit und nicht passend.

Eine andere Möglichkeit der Epoxidöffnung wurde nun mit Tetrahydropyranyl-geschütztem Pentinol **153**, Butyllithium und Trifluorbor-Etherkomplex vorgenommen (YAMAGUCHI und HIRAO 1983). Die Reaktion ergab das zweifach-geschützte Intriol **154** in guter Ausbeute von etwa 85%. Doch die anschließende Reduktion der Dreifach- zur Einfachbindung von **150** mit Wasserstoff und Palladium auf Kohlenstoff gestaltete sich erwartungsgemäß schwierig. Schwefelverbindungen sind bekanntlich nicht gut geeignet, um heterogen hydriert zu werden. Der Grund liegt in einer „Vergiftung“ des Katalysators. Die Reduktion des Alkins **154** musste im Verlauf immer wieder unterbrochen werden, um verbrauchte Katalysatormengen abzufiltrieren und neue Mengen hinzuzugeben. Nach einer summierten Reaktionszeit von etwa sieben Tagen war die Umsetzung komplett und ergab das zweifach-geschützte Triol **150** in einer Ausbeute von etwa 70%. Die folgende Tosylierung des sekundären Alkohols (**150**) in Pyridin verlief anfangs nur zögerlich, konnte aber durch Zugabe von DMAP stark beschleunigt werden. Die Umwandlung zum Tosylat gelang mit 82% Ausbeute. Das Tosylat musste unverzüglich umgesetzt werden, da es sich überraschenderweise als instabil erwies, und wurde in der bereits oben angesprochenen S<sub>N</sub>2-Reaktion mit zehn Äquivalenten

<sup>40</sup> es entsteht dabei THP-geschütztes Pentanol, was per GC-MS Untersuchung leicht zu identifizieren war

<sup>41</sup> Tetrahydrofuran oder Diethylether

<sup>42</sup> -60°C, -20°C, Eiskühlung oder Raumtemperatur mit anschließender Siedehitze

<sup>43</sup> Fluka, Aldrich oder Merck

<sup>44</sup> andere Reagenzien als CuI, wie z.B. CuBr · SMe<sub>2</sub> (KOERT 1994) oder Cu(cod)Cl (Jakob *et al.* 1996), konnten nicht ausprobiert werden, da sie an der Universität Stellenbosch nicht zur Verfügung standen, und die Lieferung dieser Reagenzien aus Europa einiger Wochen bedurft hätte.

<sup>45</sup> also dem *terminalen* Kohlenstoffatom des Epoxids

Dipropylolithiumcuprat bei  $-30^{\circ}\text{C}$  substituiert. Die Ausbeute der Reaktion zum zweifach geschützten Diol **155** betrug 71%. Interessanterweise wurde bei höheren Temperaturen (um  $-10^{\circ}\text{C}$ ) Brom anstelle des Propylrestes übertragen. Die Abspaltung der MTM-Schutzgruppe zum monogeschützten Diol **156** wurde nach dem Verfahren von COREY *et al.* (1982a) mit Silberoxid in 84% Ausbeute vorgenommen. Die anschließende Oxidation des Alkohols **156** zum Aldehyd musste unter milden Bedingungen geschehen, um Keto-Enol-Tautomerie und eine damit einhergehende Racemisierung zu vermeiden. So kam hier die Swern-Oxidation mit Oxalylchlorid, Dimethylsulfoxid und Triethylamin zur Anwendung. Das Rohprodukt des Aldehyds wurde in einer Wittigreaktion mit Triphenylmethylenphosphoran unverzüglich umgesetzt, um das Tetrahydropyranyl-geschützte Alken **157** mit 69% Ausbeute<sup>46</sup> zu erhalten. Die Abspaltung der Tetrahydropyranyl-Schutzgruppe gelang mühelos mit Toluolsulfonsäure in Methanol. Die abschließende Acetylierung zum Endprodukt **146** wurde mit Essigsäureanhydrid in Pyridin vorgenommen. Die Ausbeute über die letzten beiden Reaktionen lag über 90%.

Da sich die Synthese auf Grund der oben beschriebenen Schwierigkeiten bei der Alkylierung des Epoxides (**149**  $\rightarrow$  **150**) und zusätzlicher Probleme bei Hydrierung des Alkins **154** als zwar realisierbar, aber mühsam erwies, wurde auf die enantiomerenreine Darstellung des Rezeptorblockers **146** über diesen Weg verzichtet. Wäre der enantioselektive Syntheseweg versucht worden, wären zusätzliche Schwierigkeiten durch mögliche Racemisierungsvorgänge am stereogenen Zentrum für die Reaktionen **156**  $\rightarrow$  **157** wahrscheinlich gewesen, so dass der Enantiomerenüberschuss am Ende der Synthesesequenz kaum zu bestimmen gewesen wäre.<sup>47</sup> Eine alternative synthetische Annäherung an das Acetat **146** wurde deshalb über eine Route versucht, deren Schlüsselschritte eine kinetische Racematspaltung per Sharpless-Epoxidierung und eine [3.3]-sigmatrope Claisen-Johnson-Umlagerung sind:

#### **6.4. Synthese von (R)-7-Vinyldecylacetat ((R)-146 durch [3.3]-sigmatrope Umlagerung**

Das Acetat ((R)-**146**) kann aus einem monogeschützten Diol **158** hervorgehen, dessen freie Hydroxyfunktion durch Eliminierung in ein terminales Alken überführt werden kann.<sup>48</sup>

<sup>46</sup> bezogen auf den Alkohol **156**.

<sup>47</sup> Vinyldecylacetat **146** lässt sich laut Prof. Dr. B. Burger auf keiner kommerziell erhältlichen, enantioselektiven Kapillarsäule gaschromatographisch trennen.

<sup>48</sup> Bei der Darstellung der Doppelbindung durch Eliminierung ist im Gegensatz zu Oxidation und Wittigreaktion (**156**  $\rightarrow$  **146**) keine Racemisierung zu befürchten.

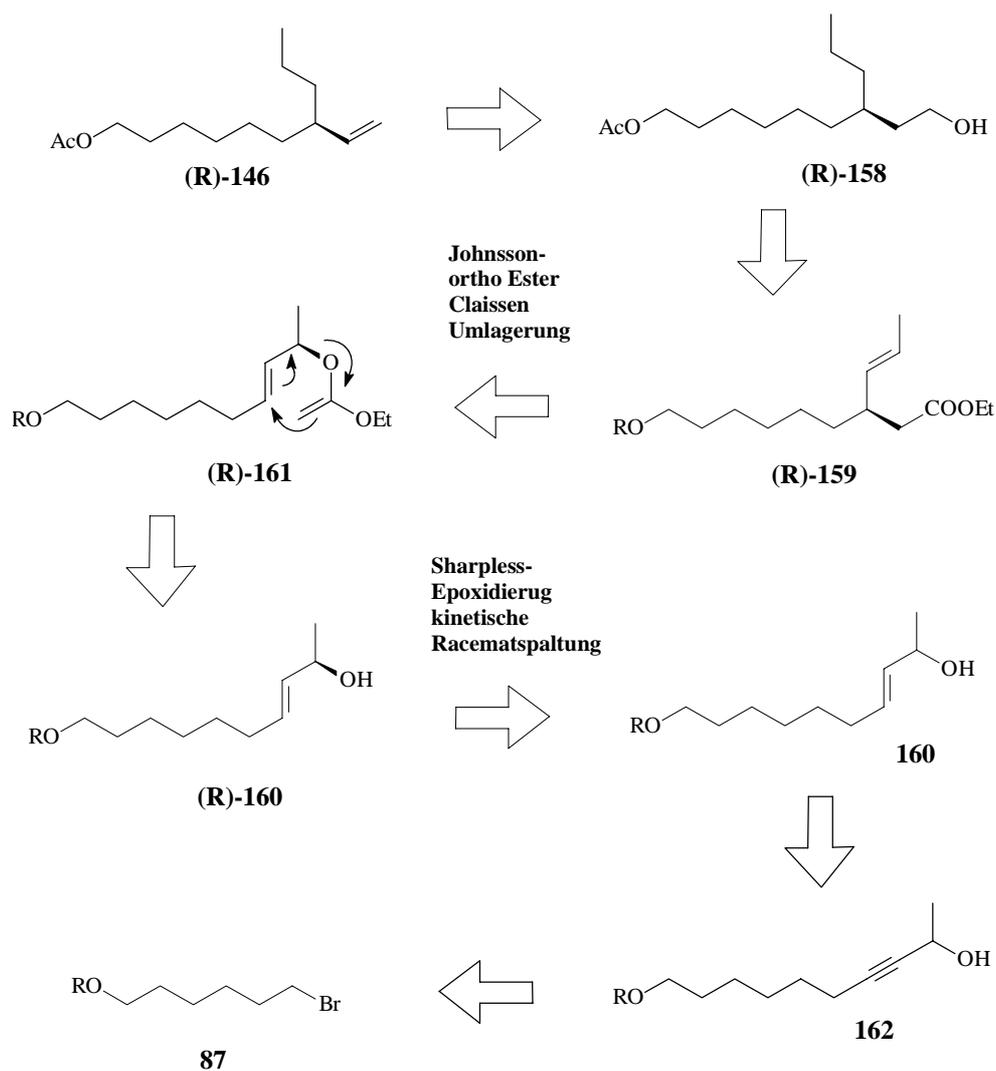
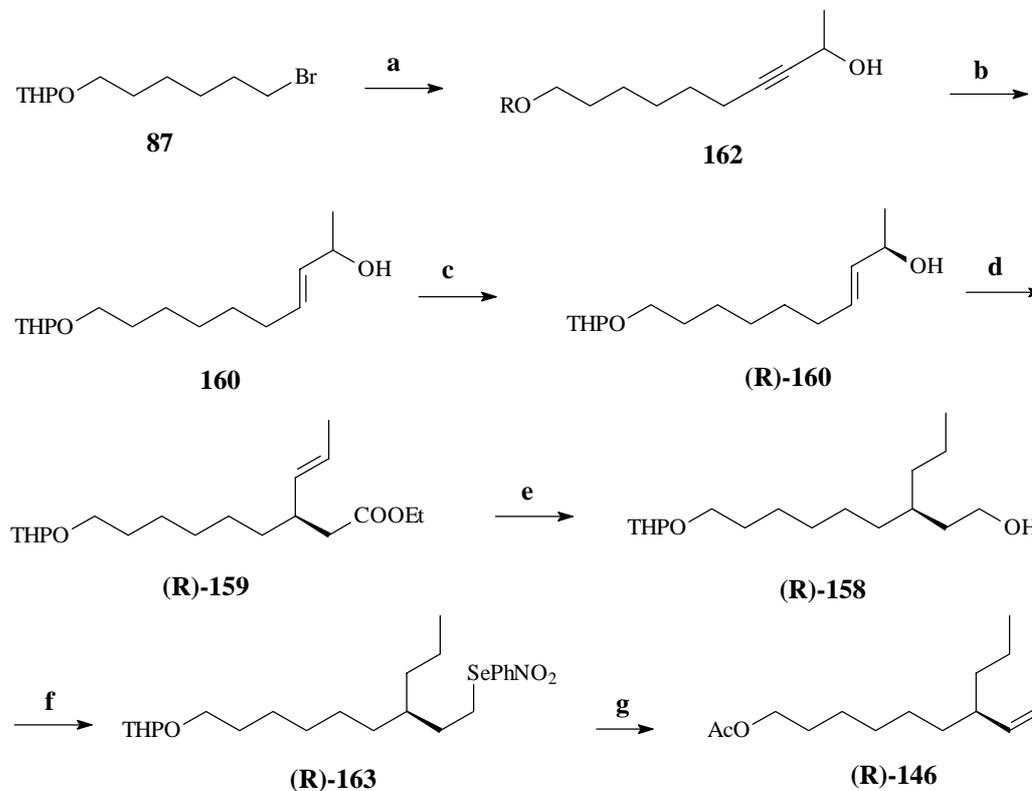


Abb. 6.4.

Abspaltung der Schutzgruppe und Acetylierung ergeben dann den Rezeptorblocker **146**. Das partiell geschützte Diol **158** wiederum ist das Produkt einer zweifachen Reduktion des ungesättigten, geschützten Hydroxycarbonsäureesters **159**, welcher durch Johnson-Claisen-Umlagerung aus dem sekundären Alkohol **160** und dessen intermediär gebildeten Ethoxyvinylether **161** entsteht. Diese [3.3]-sigmatrope Umlagerung wird auch als (1,3)-Chiralitätstransfer bezeichnet (MISLOW 1965). Das monogeschützte enantiomerenreine Diol **(R)-160** ist wiederum darstellbar durch kinetische Racematspaltung des entsprechenden racemischen Enols **160**, der durch Reduktion des Inols **162** hergestellt werden kann. Eine C-C-Verknüpfung des Bromids **87** kann mit dem Dianion von 3-Butin-2-ol<sup>49</sup> vorgenommen werden.

<sup>49</sup> In der Zeit als das Manuskript dieser Arbeit erstellt wurde, ist bekannt geworden, dass mittlerweile 3-Butin-2-

Die Synthese begann mit der C-C-Verknüpfung des Bromids **87** und dem Dianion von 3-Butin-2-ol, das mit Lithiumamid in flüssigem Ammoniak deprotoniert worden war, so dass sich das monogeschützte Endiol **162** mit etwa 70% Ausbeute ergab.



**a:** Butin-2-ol, Li, NH<sub>3</sub> **b:** LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O **c:** Ti(iOPr)<sub>4</sub>, (+)-DIPT, Molsieb, BuOOH **d:** MeC(OEt)<sub>3</sub>, EtCOOH (kat.) **e:** 1) LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O 2) PtO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>, Hexan  
**f:** NCSePhNO<sub>2</sub>, PBu<sub>3</sub> **g:** 1) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, THF 2) TsOH (kat.), MeOH 3) Ac<sub>2</sub>O, Pyridin

Abb. 6.5.

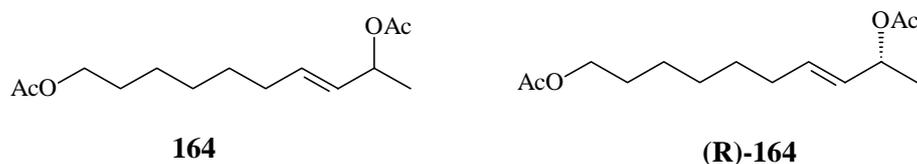
Die Reduktion der Dreifachbindung des einfach geschützten Endiols **160** zur (E)-konfigurierten Doppelbindung konnte mit Lithiumalanat fast quantitativ vorgenommen werden. Die Racemattrennung von **160** wurde mit Hilfe einer kinetisch kontrollierten Sharpless-Epoxidierung durchgeführt (GAO *et al.* 1987). Als chiraler Ligand für diese Oxidation wurde (+)-Diisopropyltartrat gewählt. Die Reaktionstemperatur von etwa  $-30^{\circ}\text{C}$  wurde über 2 Tage hinweg eingehalten, so dass sich die Produkte Enol (R)-**160** und der entsprechende (2S)-3,4-Epoxyalkohol<sup>50</sup> ergaben. Die beiden Produkte ließen sich säulenchromatographisch leicht trennen. Die Ausbeute an Enol (R)-**160** betrug etwa 39%.<sup>51</sup>

ol auch enantiomerenrein erhältlich ist.

<sup>50</sup> Nicht abgebildet

<sup>51</sup> bezogen auf das Racemat **160**; bezogen auf das (R)-Enantiomer sind es 78%.

Die Enantiomerenreinheit des Enols (R)-**160** konnte durch enantioselektive Gaschromatographie der beiden Diester **164** und (R)-**164** bestimmt werden.



**Abb. 6.6.**

Dazu wurden durch saure Abspaltung der Schutzgruppe von **160** und (R)-**160** und anschließende Acetylierung die Diester **164** und (R)-**164** im Mikromaßstab erzeugt. Die Enantiomerenreinheit wurde mit >98% *ee* bestimmt.<sup>52</sup> Die anschließende [3.3]-sigmatrope Umlagerung des sekundären Alkohols (R)-**160** in den ungesättigten Ester **159** mit ortho-Ameisensäuretriethylester und katalytischen Mengen an Propionsäure wurden in 75% Ausbeute durchgeführt. Die Schutzgruppe blieb unter diesen leicht sauren Bedingungen<sup>53</sup> unverändert und wurde nicht abgespalten. Die Reduktion der Esterfunktion zur Hydroxyfunktion gelang quantitativ mit Lithiumalanat in Ether und ergab das entsprechende partiell geschützte, ungesättigte Diol als Rohprodukt. Die Hydrierung der Doppelbindung wurde mit Wasserstoff und katalytischen Mengen an Platin auf Kohlenstoff vorgenommen, um in sehr guter Ausbeute von etwa 93% das einfach geschützte, gesättigte Diol **158** zu erhalten. Die Reduktionsmethode mit Wasserstoff und *Palladium* auf Kohlenstoff wurde an dieser Stelle vermieden, da diese Reduktionsbedingungen als dann „riskant“ gelten, wenn sich in  $\alpha$ -Position zur Doppelbindung ein stereogenes Zentrum befindet: Durch Isomerisierungsvorgänge auf der Palladiumoberfläche kann es leicht zu Racemisierungen kommen, die bei Platin auszuschließen sind (STREITWIESER *et al.* 1992). An dieser Stelle wurde erneut eine Überprüfung der Enantiomerenreinheit vorgenommen: Dazu wurde (R)-**158** im Mikromaßstab in das zweifach acetylierte Diol (R)-**165** umgewandelt und mit seinem Racemat **165** verglichen, welches sich aus **146** durch Hydroborierung und anschließende Acetylierung darstellen ließ.

Es ergab sich durch enantioselektive Gaschromatographie<sup>54</sup> ein Enantiomerenüberschuss von 96% *ee*. Dabei blieb unbestimmt, wodurch die Verluste an Enantiomerenreinheit im Vergleich

<sup>52</sup> die gaschromatographische Untersuchung wurde auf einer Lipodex E Kapillarsäule vorgenommen.

<sup>53</sup> pKs-Wert von Propionsäure: 4.87

<sup>54</sup> Lipodex E

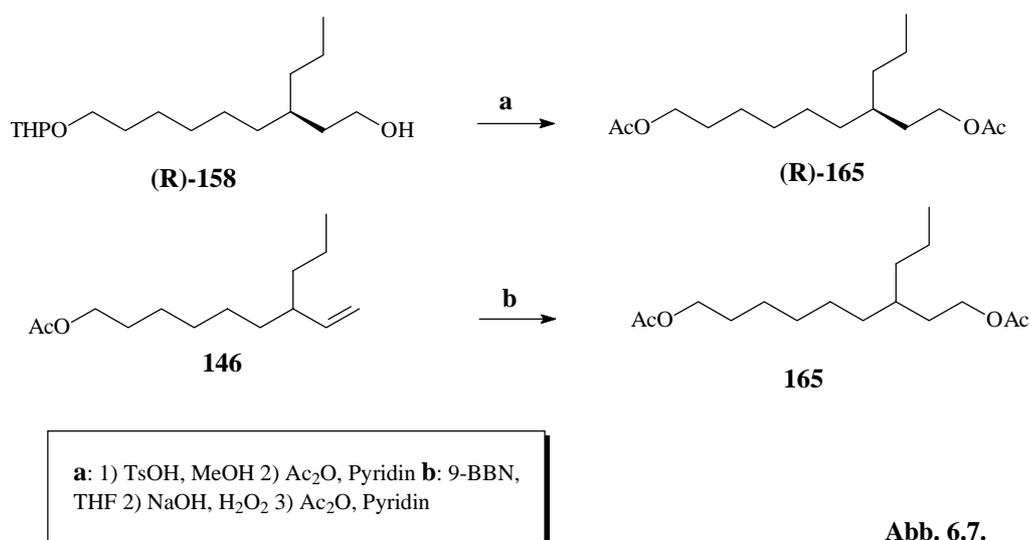


Abb. 6.7.

zum geschützten Endiol **160** mit 98% *ee* zustande kamen. Dafür kommen theoretisch sowohl die katalytische Hydrierung (**159** → **158**) als auch die [3.3]-sigmatrope Umlagerung (**160** → **159**) in Frage. Am wahrscheinlichsten erscheint aber zu sein, dass die Johnson-Claisen-ortho-Ester-Umlagerung für den Verlust an Enantiomerenreinheit verantwortlich ist, da Hydrierungen mit Platin auf Kohlenstoff nicht zu Isomerisierungen neigen (STREITWIESER *et al.* 1985).

Das monogeschützte Diol (**(R)-158**) wurde mit *o*-Nitrophenylselenocyanid und Tributylphosphin in Tetrahydrofuran in das entsprechende *o*-Nitrophenylselenid (**(R)-163**) umgewandelt (GRIECO *et al.* 1976) und direkt anschließend mit einem Überschuss an Wasserstoffperoxid in Tetrahydrofuran zum entsprechenden Alken mit 89% Ausbeute eliminiert (SHARPLESS und YOUNG 1975).

Die Abspaltung der Schutzgruppe mit Toluolsulfonsäure in Methanol und die Acetylierung des Rohproduktes mit Essigsäureanhydrid in Pyridin führte mit 91% Ausbeute zum gewünschten Endprodukt, dem Alkenylacetat (**(R)-146**). Da für die letzten drei Reaktionsschritte keine Isomerisierungen bezüglich der Doppelbindungsposition zu befürchten waren, konnte für das Endprodukt von einer Enantiomerenreinheit von 96% *ee* ausgegangen werden.

Das (**(R)**)-Enantiomer **146** befindet sich in einer Menge von etwa 80 mg seit Dezember 1999 an der Universität Stellenbosch in Südafrika und wird auf seine biologische Wirksamkeit als Rezeptorblocker überprüft und mit der Wirksamkeit des Racemats verglichen werden. Ergebnisse liegen noch nicht vor.

## 7. Gallwespe (*Alloxysta victrix*)

### 7.1. Einleitung

*Alloxysta victrix* gehört zur Familie der Gallwespen (*Cynipidae*) und ist als Endohyperparasit der Blattlaus (*Sitobion avenae*) bekannt. Blattläuse werden primärparasitär von unterschiedlichen *Aphidius*-Arten befallen, die ihre Larven im Hinterleib der Blattlaus reifen lassen. Das *Alloxysta victrix* Weibchen nähert sich der Blattlaus, um ihrerseits ein Ei in die *Aphidius*larve, die sich im Hinterleib der Blattlaus befindet, hineinzulegen. Dazu klammert sich das Weibchen von *Alloxysta victrix* an der Blattlaus fest<sup>55</sup>, klappt ihren Legestachel aus und sticht in den Hinterleib der Blattlaus. Befindet sich dort keine Larve von *Aphidius* zieht sich *Alloxysta victrix* zurück, ohne dabei der Blattlaus geschadet zu haben. Wird jedoch eine *Aphidius*-Larve gefunden, so legt *Alloxysta victrix* ihr Ei in diese Larve hinein.

Die Larve von *Alloxysta victrix* schlüpft erst, wenn die Mumifizierung der Blattlaus durch den Primärparasiten vollzogen ist. Dann nämlich wird das Wachstum der *Aphidius*larve gebremst und die Larve von *Alloxysta victrix* reift auf die Größe seines Wirtes heran. Sie schlüpft aus der Hülle des Wirtes, verspeist diese und verpuppt sich. Etwa 19-20 Tage nach Eiablage schlüpft der ausgewachsene Hyperparasit *Alloxysta victrix* aus der Hülle. Es kommt einige Tage später zur Paarung zwischen Weibchen und Männchen, womit ein neuer Lebenszyklus beginnt.

### 7.2. Themenstellung

In diesem Projekt war es Aufgabe, das Sexualpheromon von *Alloxysta victrix* Weibchen zu identifizieren, für dessen Existenz es Beweise durch Verhaltensversuche bei Männchen gibt. So haben Verhaltenstests von PETERSEN (2000) gezeigt, dass das weibliche Sexualpheromon von Männchen durch Flügelschwirren angezeigt wird, und sich die Männchen der Duftquelle nähern. Später kommt es sogar zu einem direkten Kontakt mit dieser Duftquelle, die z.B. ein mit dem Pentanextrakt von Weibchen getränkter kleiner Wattebausch sein kann.

Zudem sollte in diesem Projekt die Strukturaufklärung weiterer Inhaltsstoffe in den Oberflächenextrakten von *Alloxysta*-Weibchen abgesichert werden. Diese Arbeiten wurden von IBARRA (1995) begonnen. So konnten eine Reihe bis dahin unbekannter, monoterpenoide Substanzen entdeckt und identifiziert werden, die sich als *trans*-verknüpfte Iridomyrmicine **166** und Dihydronepetalactone **167** herausstellten.

<sup>55</sup> Interessanterweise toleriert die Blattlaus diese Annäherung auf Grund von beruhigenden Duftstoffen - im Gegensatz zum Angriff von *Aphidius* (s.a. PETERSEN 2000).

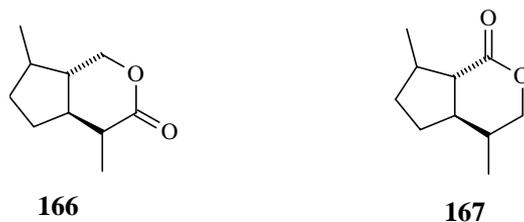


Abb. 7.1.

HILLGRAF konnte 1997 die Identifizierung der Iridomyrmicine **166** im Detail vornehmen, indem er alle acht der möglichen *trans*-verknüpften Isomere stereoselektiv synthetisierte und mit den Inhaltsstoffen im Extrakt verglich.

ZIMMERMANN (1997) synthetisierte vier der acht möglichen Isomere des Dihydronepetalactons **167** und trug ebenfalls wesentlich zur Strukturaufklärung der Inhaltsstoffe bei. Da zwei weitere Dihydronepetalactonisomere (**167**) aus den synthetischen Arbeiten von IBARRA (1995) bekannt waren, lagen also insgesamt sechs der acht möglichen Isomere vor.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, durch Synthese der enantiomerenreinen Lactone **168** und **169** den „Satz“ der *trans*-verknüpften Dihydronepetalactone zu vervollständigen.

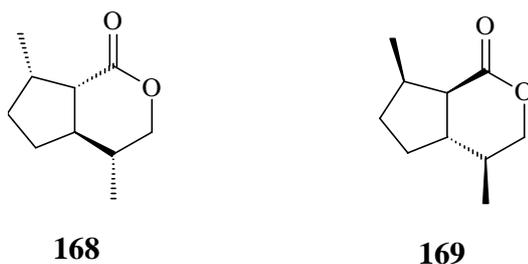


Abb. 7.2.

Zudem sollte mit den dann sechzehn vorliegenden Dihydronepetalacton- (**167**) und Iridomyrmicin-Isomeren (**166**) und den Inhaltsstoffen des Naturextraktes ein gaschromatographischer Retentionszeitenvergleich auf enantioselektiven und -unselektiven Kapillarsäulen vorgenommen werden, um die Identifizierung dieser monoterpenoiden Naturstoffe in *Alloxysta victrix* abzuschließen.

### 7.3. Ergebnisse

#### 7.3.1. Analytische Untersuchungen zur Identifizierung des Sexualpheromons

Verhaltenstests mit *Alloxysta victrix* Männchen haben gezeigt, dass eine fraktionierte Duftanalyse des weiblichen Oberflächenextraktes zu einer verhaltenstypischen Reaktion beim Männchen führt: So ergab nämlich die gaschromatographische Analyse eines Dichlormethanoberflächenextraktes von *Alloxysta victrix* Weibchen bei Verwendung einer polaren<sup>56</sup> Kapillarsäule, bei der ein lebendes *Alloxysta victrix* Männchen vor dem

<sup>56</sup> FFAP-Säule 30m, 0,25mm im Durchmesser

Kapillarsäulenausgang plaziert wird, eine verhaltenstypische Reaktion zu einem definierten und reproduzierbaren Zeitpunkt (PETERSEN 2000) (s. Abb. 7.3.).

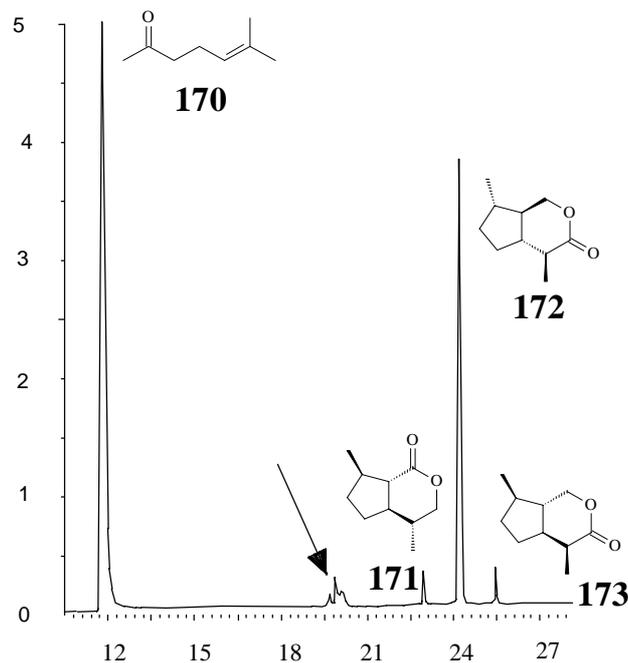


Abb. 7.3. Ausschnitt aus einem Gaschromatogramm auf polarer Kapillarsäule FFAP (30 m) von *Alloxysta victrix*; der Pfeil zeigt jenen Moment an, der beim Männchen zu einem typischen Flügelschwirren führt. Gezeigt sind außerdem bereits identifizierte Dihydronepetalaktone (**171**) und Iridomyrmicine (**172** und **173**).

Analog war der Test mit einer unpolaren<sup>57</sup> Kapillarsäule durchgeführt worden und ergab ebenfalls einen zeitlich reproduzierbaren Moment, bei dem das Männchen zum typischen Flügelschwirren angeregt wurde. Dieses Verhalten trat bei der unpolaren Kapillarsäule nur kurze Zeit hinter dem Iridomyrmicin **172** auf.

Diese Untersuchungen legen nahe, dass das Sexualpheromon im wesentlichen nicht aus einem Gemisch von Lockstoffen besteht, sondern maßgeblich von nur einer Substanz bestimmt wird. Betrachtet man die Retentionszeiten der unbekannt Substanz auf den verschiedenen Kapillarsäulen im Vergleich mit den Inhaltsstoffen **171** bis **173**, so lässt sich feststellen, dass die unbekannte Substanz auf einer unpolaren Kapillarsäule relativ spät und auf einer polaren relativ früh eluiert. Dieser Befund legt nahe, dass diese gesuchte Substanz weder ein Lacton, Alkohol oder Carbonsäure sein kann, da ansonsten die Wechselwirkung mit der polaren Phase recht stark ausgeprägt wäre und eine verzögerte, mit den bekannten Lactonen **171** - **173** vergleichbare Retentionszeit ergeben würde. In Betracht kommende Substanzklassen sind deshalb z.B. Alkane, Alkene und Ketone.

<sup>57</sup> DB-5

Die sorgfältige, gaschromatographische und massenspektroskopische Analyse<sup>58</sup> der Oberflächenextrakte von *Alloxysta victrix* Weibchen wurde in der vorliegenden Arbeit auf die für die Identifizierung des Sexuallockstoffes interessanten Bereiche (s. Abb. 7.3. und 7.4.) gelenkt. Dabei konnte bei der gaschromatographischen Untersuchung unter Verwendung einer unpolaren Kapillarsäule eine Substanz in sehr geringer Konzentration entdeckt werden, die auf einer DB-5 Kapillarsäule nur kurze Zeit nach und auf einer ähnlich unpolaren Kapillarsäule (BPX-5) kurz vor dem Lacton **172** eluierte (Abb. 7.4.).

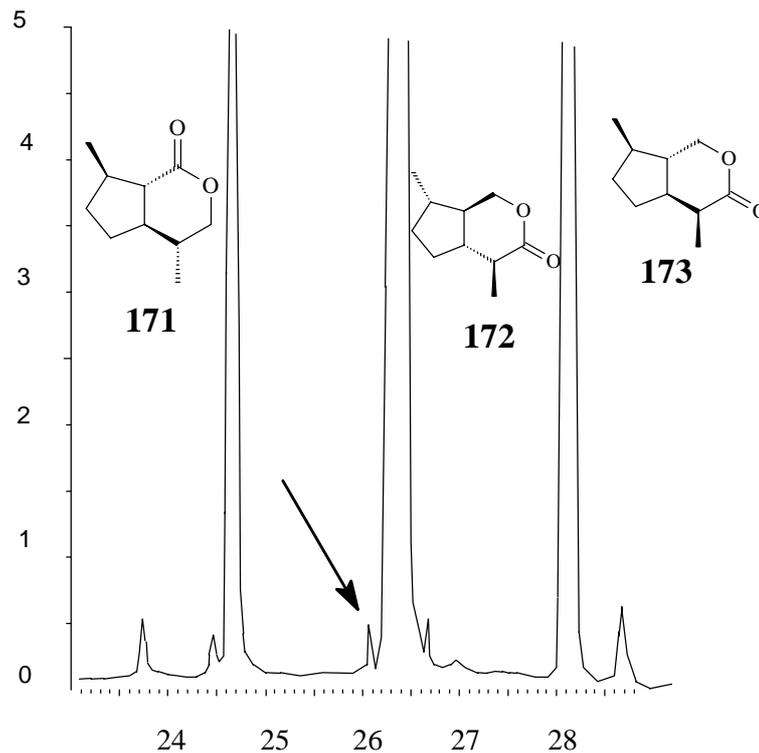


Abb. 7.4. Ausschnitt aus einem Gaschromatogramm  
*Alloxysta victrix* BPX-5; 60/3/3/300, 28m. (Pfeil: Geranylacetone (174))

Das Massenspektrum dieser Verbindung ließ vermuten, dass es sich entweder um Neryl- (**175**) oder Geranylacetone (**174**) handelte (Abb. 7.5.).

<sup>58</sup> mein Dank gilt an dieser Stelle Stefan Francke, der mich in den massenspektroskopischen Untersuchungen sehr unterstützt hat.

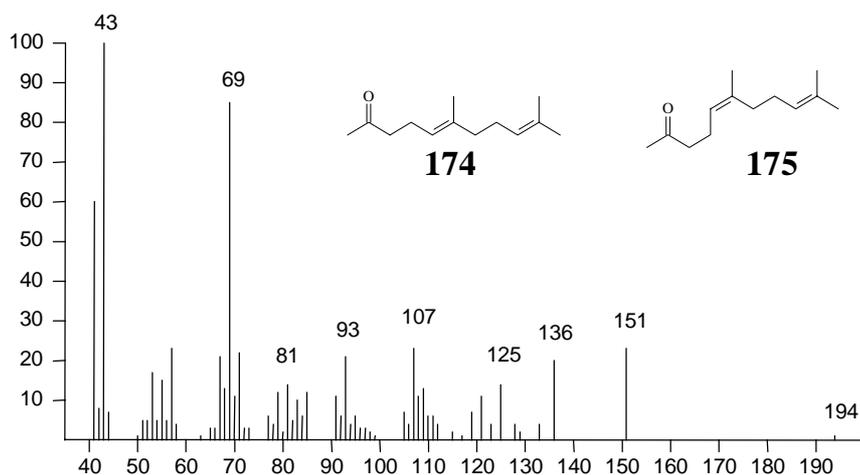


Abb. 7.5. Massenspektrum von Geranylaceton (**174**) und Nerylaceton (**175**)

Da diese beiden Substanzen kommerziell nur als Gemisch erhältlich sind (Merck)<sup>59</sup>, wurden Neryl- (**175**) und Geranylacetone (**174**) säulenchromatographisch mit Silberionen-impregniertem Kieselgel getrennt. Die Zuordnung der auf diese Weise getrennten Substanzen als Neryl- bzw. Geranylacetone gelang durch NOE-NMR-spektroskopische Untersuchungen<sup>60</sup>. Der anschließende Retentionszeitenvergleich von Neryl- (**175**) und Geranylacetone (**174**) mit dem unbekanntem Naturstoff bewies durch eine gaschromatographische Untersuchung auf einer BPX-5-Kapillarsäule, dass es sich bei diesem um Geranylacetone (**174**) handelte.

Auf der polaren Kapillarsäule (FFAP, 30 m) zeigte die Retentionszeit, dass Geranylacetone (**174**) außerdem in dem fraglichen Bereich eluierte, der für die Identifizierung des Sexuallockstoffes entscheidend war. Während Geranylacetone (**174**) aber unter Verwendung der FFAP-Phase mit einigen unbekanntem Verbindungen coeluierte und verdeckt wurde, ließ sich bei Verwendung einer polaren Carbowax-Phase (INOWAX) Geranylacetone (**174**) als isolierter Peak erkennen (Abb. 7.6.).

<sup>59</sup> 35% Neryl- und 65% Geranylacetone

<sup>60</sup> Bei einer der beiden Substanzen ließ der Cross-Peak für das olefinische Proton der Position 5 mit den Protonen der Methylgruppe an Position 6 auf Nerylacetone schließen.

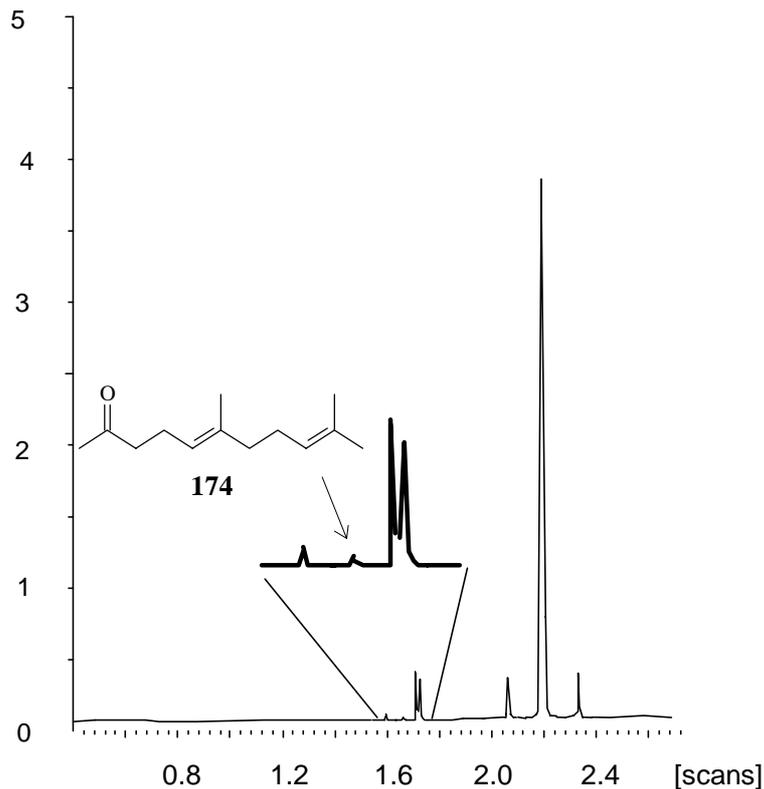


Abb. 7.6. Ausschnitt aus dem Totalionenstromchromatogramm von *Alloxysta victrix*, INOWAX 30 m, 5°C/min.

Der biologische Verhaltenstest mit reinem Neryl- (**175**) und Geranylacetone (**174**) in unterschiedlichen Pentanverdünnungen verlief positiv (PETERSEN 2000): „In den Untersuchungen zur intraspezifischen Kommunikation konnte mit Hilfe von Experimenten mit einem verbesserten Y-Olfaktometer-System [...] Geranylacetone als eine Komponente des für die Fernlockung der Männchen verantwortlichen Sexualpheromons identifiziert werden.“<sup>61</sup> Weitere Substanzen, die unter Verwendung beider Säulentypen (polar und unpolar) in den in Frage kommenden Retentionszeiten eluieren, konnten trotz intensiver Suche<sup>62</sup> nicht ausgemacht werden.

Man kann also davon ausgehen, dass es sich bei Geranylacetone (**174**) in jedem Fall um einen Inhaltsstoff und wahrscheinlich um eine wichtige Komponente des Sexualpheromons von *Alloxysta victrix* handelt.

Da sogenannte GC-EAD<sup>63</sup>-Untersuchungen mit *Alloxysta victrix*-Männchen auf Grund der zu kleinen Fühler technisch nicht durchführbar sind, sind für eine Absicherung zur Identifizierung des Sexuallockstoffes weitere Untersuchungen notwendig, bei denen z.B. die

<sup>61</sup> Zitat aus der Zusammenfassung der genannten Literaturstelle, S. 105

<sup>62</sup> Die Suche nach einzelnen Massen war hier eine geeignete Methode.

<sup>63</sup> GC-EAD = Gaschromatographie kombiniert mit Elektro-Antennogramm-Detektion. Bei dieser Technik werden elektrische Impulse im Fühler der Insekten, die durch GC-fractionierte Duftstoffe ausgelöst werden, elektrisch verstärkt und mit einem Peak im Chromatogramm korreliert.

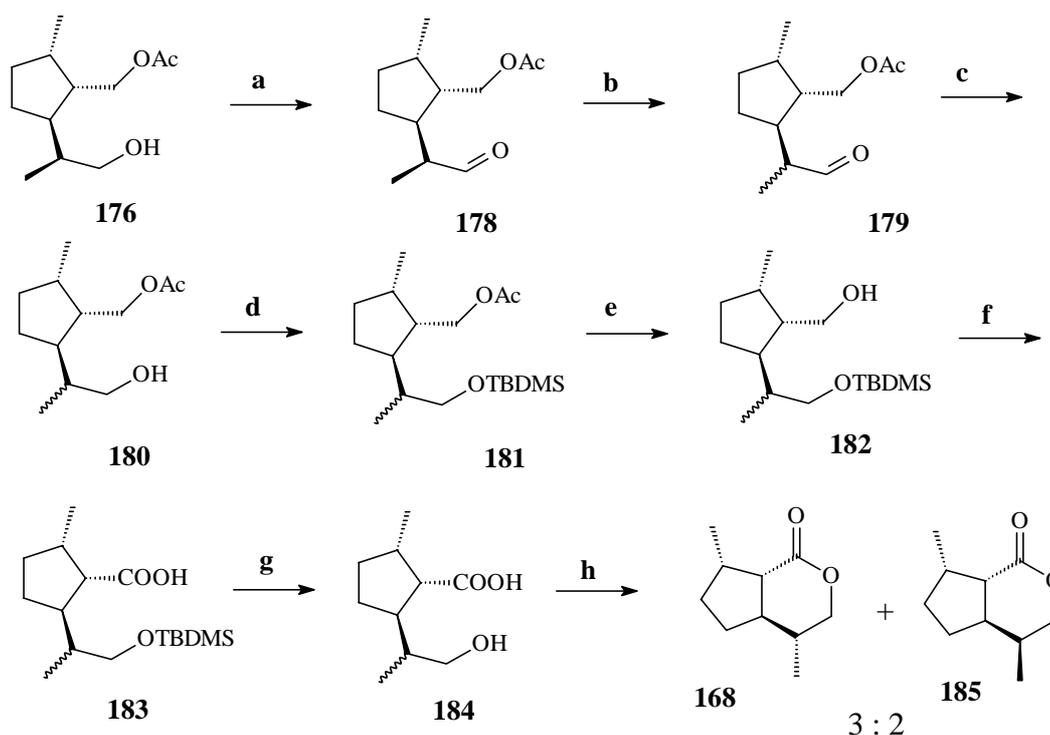
verhaltenstypischen Tests und gaschromatographischen und massenspektroskopischen Messungen auf ein und derselben Kapillarsäule durchgeführt werden müssen, um auch nur geringfügige Verschiebungen von Retentionszeiten zu vermeiden.

### 7.3.2. Synthese und Analytik der Dihydronepetalactone **168** und **169**

Um den „Satz“ der sechs bereits bekannten<sup>64</sup> und synthetisierten, trans-verknüpften Dihydronepetalaktone<sup>65</sup> zu vervollständigen, wurden auch die Lactone **168** und **169** dargestellt, wovon folgender Abschnitt berichtet:

Die Syntheseplanung der Dihydronepetalactone **168** und **169** sah vor, die Cyclopentanderivate **176** und **177**, die sich in mehreren Schritten aus (S)- und (R)-Limonen darstellen lassen und aus den synthetischen Arbeiten von ZIMMERMANN (1997) bekannt waren, als Edukte zu nutzen:

Dazu wurde das einfach-acetylierte Diol **176** durch eine Swern-Oxidation mit Oxalylchlorid, DMSO und Triethylamin in Dichlormethan zum Acetoxy-aldehyd **178** umgewandelt.



**a:** (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> **b:** TsOH (cat.), C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> **c:** NaBH<sub>4</sub>, MeOH, -20°C  
**d:** TBDMSCl, Imidazol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> **e:** KOH, MeOH, **f:** RuCl<sub>3</sub>, NaIO<sub>4</sub>, CCl<sub>4</sub>, MeCN, H<sub>2</sub>O **g:** HF, MeCN **h:** 1) DCC, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2) Säulenchromatographie

Abb. 7.7.

Die Reaktion verlief mit 79% Ausbeute und ohne merkliche Epimerisierung wie <sup>1</sup>H-NMR-Untersuchungen ergaben. Die anschließende, gewünschte Epimerisierung in α-Position wurde

<sup>64</sup> ZIMMERMANN (1997) und IBARRA (1995)

<sup>65</sup> **185, 193, 200, 201, 202, 203** (siehe die Tabelle auf einer der nachfolgenden Seiten.)

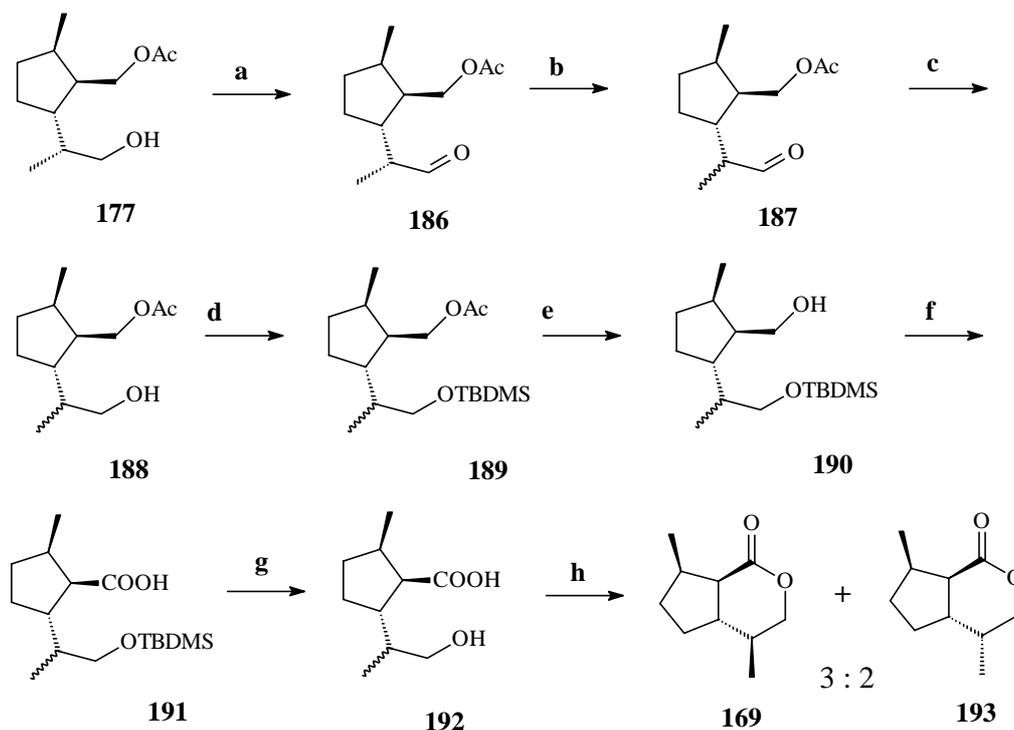
mit katalytischen Mengen an Toluolsulfonsäure in siedendem Benzol durchgeführt und ergab die Epimere **179** in einem Verhältnis von 3:2 zugunsten des „neuen“, gewünschten Isomers<sup>66</sup>. Der Acetoxyaldehyd **179** wurde vorsichtig bei  $-20^{\circ}\text{C}$  mit Natriumborhydrid unter ständiger DC-Kontrolle zum partiell acetylierten Diol **180** reduziert<sup>67</sup>, ohne dass dabei die Esterfunktion angegriffen wurde. Die freie Hydroxylfunktion konnte daraufhin mit guter Ausbeute von 80% über beide Stufen als *tert*-Butyldimethylsilylether mit Chlor-*tert*-butyldimethylsilan und Imidazol in Dichlormethan zum zweifach geschützten Diol **181** umgesetzt werden. Die Verseifung der Esterfunktion gelang mit Kaliumhydroxyd in Methanol fast quantitativ und ergab das Epimerengemisch des geschützten Diols **182**. Die nun folgende Oxidation der freien Hydroxyl- zur Carboxylfunktion wurde mit Rutheniumtrichlorid und Natriummetaperiodat in einem Lösungsmittelgemisch aus Tetrachlorkohlenstoff, Acetonitril und wässrigem Phosphatpuffer durchgeführt (MORI und EBATA 1986). Die Ausbeute dieser Oxidation zur geschützten Hydroxy-carbonsäure **183** lag bei ca. 80%. Die Abspaltung der Schutzgruppe zur Hydroxy-carbonsäure **184** gelang quantitativ mit 40%iger Flusssäure in Acetonitril (COREY und VENKATESWARLU 1972). Die abschließende Cyclisierung zu den Epimeren **168** und **185** konnte mit Dicyclohexylcarbodiimid und katalytischen Mengen an 4-Methylaminopyridin vorgenommen werden (OHBA *et al.* 1995). Die Reaktion wurde in großer Verdünnung mit trockenem Dichlormethan als Lösungsmittel durchgeführt, um eine Di-, Oligo- oder Polymerisierung der Hydroxycarbonsäure **184** zu vermeiden und die Cyclisierung als praktisch einzig mögliche Reaktion zu erlauben. Die Ausbeute der Lactonisierung betrug 65% und ergab das Epimerengemisch **168** und **185** im Verhältnis 3:2.<sup>68</sup> Durch mehrmalige Säulenchromatographie war es möglich, das gewünschte Epimer **168** abzutrennen.

Die gleichen Syntheseschritte (**177**→**186**→**193**) wurden mit dem partiell acetylierten Diol **177** durchgeführt, so dass die Reaktionen unter identischen Reaktionsbedingungen und mit ähnlichen Ausbeuten verlief:

<sup>66</sup> also des (R)-Epimers; durch Integration des  $^1\text{H-NMR}$  Signals für die Methylgruppe in  $\alpha$ -Position zum Aldehyd bestimmt.

<sup>67</sup> Im folgenden liegen Diastereomerengemische als Produkte vor.

<sup>68</sup> Das Verhältnis ist natürlich dasselbe wie bei dem Epimerengemisch des acetylierten Diols.



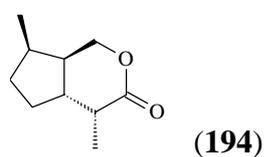
**a:** (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>    **b:** TsOH (cat.), C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>    **c:** NaBH<sub>4</sub>, MeOH, -20°C  
**d:** TBDMSCl, Imidazol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>    **e:** KOH, MeOH,    **f:** RuCl<sub>3</sub>, NaIO<sub>4</sub>, CCl<sub>4</sub>, MeCN, H<sub>2</sub>O  
**g:** HF, MeCN    **h:** 1) DCC, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2) Säulenchromatographie

**Abb. 7.8.**

Alle acht Isomere der Iridomyrmicine (**166**) und der acht Nepetalactone (**167**) wurden mit Hilfe einer polaren bzw. enantioselektiven Kapillarsäule vermessen. In der folgenden Tabelle sind die Retentionszeiten aufgelistet:

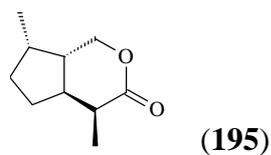
#### Trans-verknüpfte Iridomyrmicine

FFAP (50m Ø 0.25 mm) 60- Heptakis-O-(6-TBDMS-2,3-  
3-5-220 β-cyclo-dextrin (25m, 50% in  
OV, 1701 w/w); 60-5-3-160



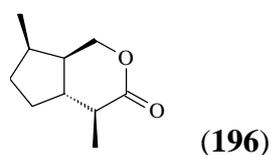
37.96 min

42.0 min



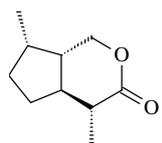
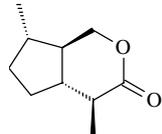
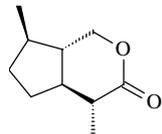
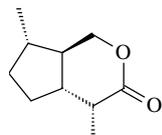
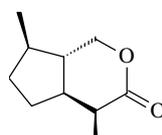
37.96 min

43.0 min



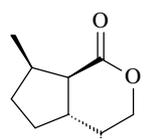
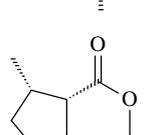
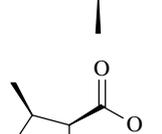
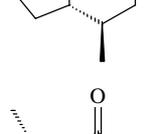
36.18 min

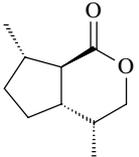
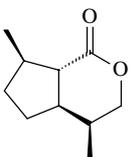
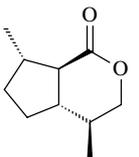
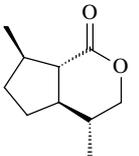
38.1 min

	36.18 min	40.0 min
<b>(197)</b>		
	34.32 min	37.1 min
<b>(172)</b>		
	34.32 min	37.2 min
<b>(198)</b>		
	35.69 min	40.3 min
<b>(199)</b>		
	35.69 min	38.4 min
<b>(173)</b>		

Trans-verknüpfte Nepetalactone:

FFAP (50m Ø 0.25 mm) 60-3-5-220 Heptakis-O-(6-TBDMS-2,3-b-cyclo-dextrin (25m, 50% in OV, 1701 w/w); 60-5-3-160

	36.08 min	36.3 min
<b>(193)</b>		
	36.08 min	36.4 min
<b>(185)</b>		
	34.59 min	34.5 min
<b>(169)</b>		
	34.59 min	34.5 min
<b>(168)</b>		

 <b>(200)</b>	34.59 min*	35.0 min
 <b>(201)</b>	34.59 min*	35.75 min
 <b>(202)</b>	33.01 min	33.3 min
 <b>(203)</b>	33.01 min	33.0 min

\* eluieren auf einer DB-5 nur minimal später als **169**

Co-Injektionen von Naturextrakt von *Alloxysta victrix* und den oben aufgelisteten Lactonen haben die von HILGRAF und ZIMMERMANN (1997) ermittelten Ergebnisse bestätigt. So sind es die beiden Irodomyrmicine **172** und **173** und das Nepetalakton **171**, welche Inhaltsstoffe bei *Alloxysta victrix* darstellen (s.a. Abb. 7.3.). Die beiden Dihydronepetalactone **168** und **169**, die in dieser Arbeit synthetisiert werden konnten, sind dagegen keine Inhaltsstoffe in den Oberflächenextrakten.

## 8. Nordamerikanische und europäische Hummeln

### 8.1. Einleitung

Im Gegensatz zu Bienen bilden Hummeln (*Bombus*) keine mehrjährigen, sondern nur einjährige Staaten. Die Hummelkönigin, die als einzige den Winter überlebt, gräbt sich im März aus der Erde, um einen geeigneten Platz für ihren neu zu gründenden Staat zu suchen. Nicht selten werden dafür ausgediente Mauselöcher genutzt. Ist ein Unterschlupf gefunden, produziert die Königin Wachs, aus denen kleine Honigsilos und Brutwaben geformt werden. Die Eiablage beginnt und nach drei bis vier Tagen schlüpfen die ersten Larven, die von der Königin etwa eine Woche lang gewärmt und mit Nektar und Pollen gefüttert werden. Die Larven verpuppen sich und nach dreiwöchiger Metamorphose schlüpfen die ersten Arbeiterinnen. Sie können nun der Königin bei der Suche von Nektar und Pollen behilflich sein, so dass sich die Königin verstärkt der Eiablage und Brutpflege widmet. Der erste Schlupf bringt etwa 5-15 Arbeiterinnen hervor, der zweite 15-20, der dritte ca. 30 usw. bis das Volk im Hochsommer seine größte Stärke von 50-600 Individuen umfasst.

Im Frühsommer beginnen die Arbeiterinnen ebenfalls Eier zu legen. Aus den Eiern der Königin aber entwickeln sich die Königinnen-Anwärterinnen. Im Herbst stirbt die Alt-Königin. Die Drohnen und Jungköniginnen fliegen zum Hochzeitsflug aus und kehren nicht mehr zurück zum Stock. Nach dem Hochzeitsflug nehmen die Prinzessinnen reichlich Honig auf, um sich dann in den Winterschlaf zu begeben. Den Winter überstehen die zukünftigen Königinnen durch eigene Körperwärme und durch körpereigenes Glycerin, welches von ihnen als Frostschutz verwandt wird.

Dass sich die Hummeln so erfolgreich in einer ökologischen Nische behaupten können, hat mit ihrer Fähigkeit zu tun, die Flugmuskulatur von den Flügeln entkoppeln zu können. Dadurch kann im „Leerlauf“ eine relativ konstante Körpertemperatur von 36°C erreicht werden. Sie ermöglicht es den Hummeln, verspäteten Frösten im März zu trotzen und Larven im Bau zu wärmen. Das Pelzkleid tut ein übriges, damit die Hummelkönigin eine der ersten Bestäuberinnen von frühblühenden Pflanzen im Jahr werden kann.

### 8.2. Themenstellung

BERGSTRÖM *et al.* (1968) identifizierten (E)-2,3-Dihydrofarnesol (**204** DHF-ol) als Komponente im Markierbouquet bei Hummel Männchen der häufig anzutreffenden Art *Bombus terrestris*. Die Identifizierung gelang auf Grund von GC-MS-Untersuchungen. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration konnte erst einige Jahre später vorgenommen werden. So wurde DHF-ol **204** gaschromatographisch isoliert, zum Aldehyd **206** oxidiert und mit 1,2-Propandiol zum Diastereomeregemisch der entsprechenden cyclischen Acetale derivatisiert. Der Vergleich der gaschromatographischen Retentionszeiten mit synthetischem

Material ließ dann den Schluss zu, dass das Chiralitätszentrum an Position drei (S)-Konfiguration aufweist (STÄLLBERG-STENHAGEN 1970).

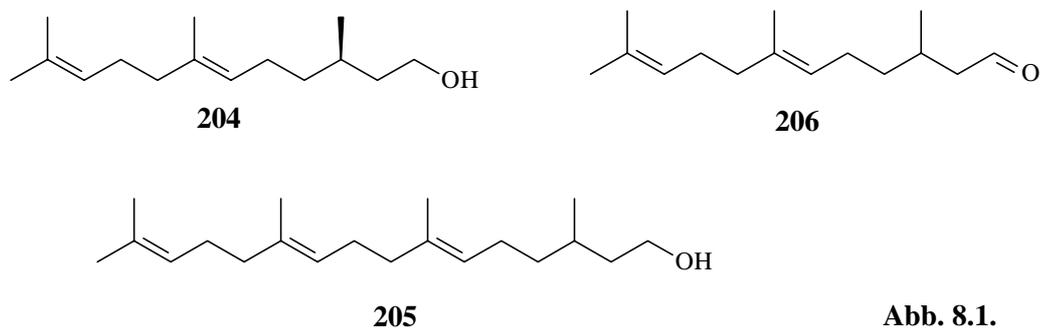


Abb. 8.1.

Hummelmännchen nutzen den oben genannten Duftstoff, um Gebiete auszuweisen, die sie dann in patrouillierender oder abwartender Weise auf durch den Duftstoff angelockte Weibchen inspizieren (BERGMAN und BERGSTRÖM 1997; KINDL *et al.* 1999). Andere Männchen europäischer Hummelarten wiesen in ihren Extrakten statt 2,3-Dihydrofarnesol (**204**) Geranylcitronellol (**205**) auf, dessen absolute Konfiguration aber bislang unbestimmt blieb.

Die obengenannte Methode zur Bestimmung der absoluten Konfiguration ist recht aufwendig und erlaubt keine Bestimmung des Enantiomeren-Überschusses von 2,3-Dihydrofarnesol (**204**) und Geranylcitronellol (**205**). In diesem Projekt sollten die Extrakte verschiedener männlicher, europäischer Hummelarten gaschromatographisch und massenspektroskopisch untersucht werden. Es sollte außerdem eine exakte Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse von 2,3-Dihydrofarnesol (**204**) oder Geranylcitronellol (**205**) durch chemischen Abbau und enantioselektive Gaschromatographie erzielt werden.

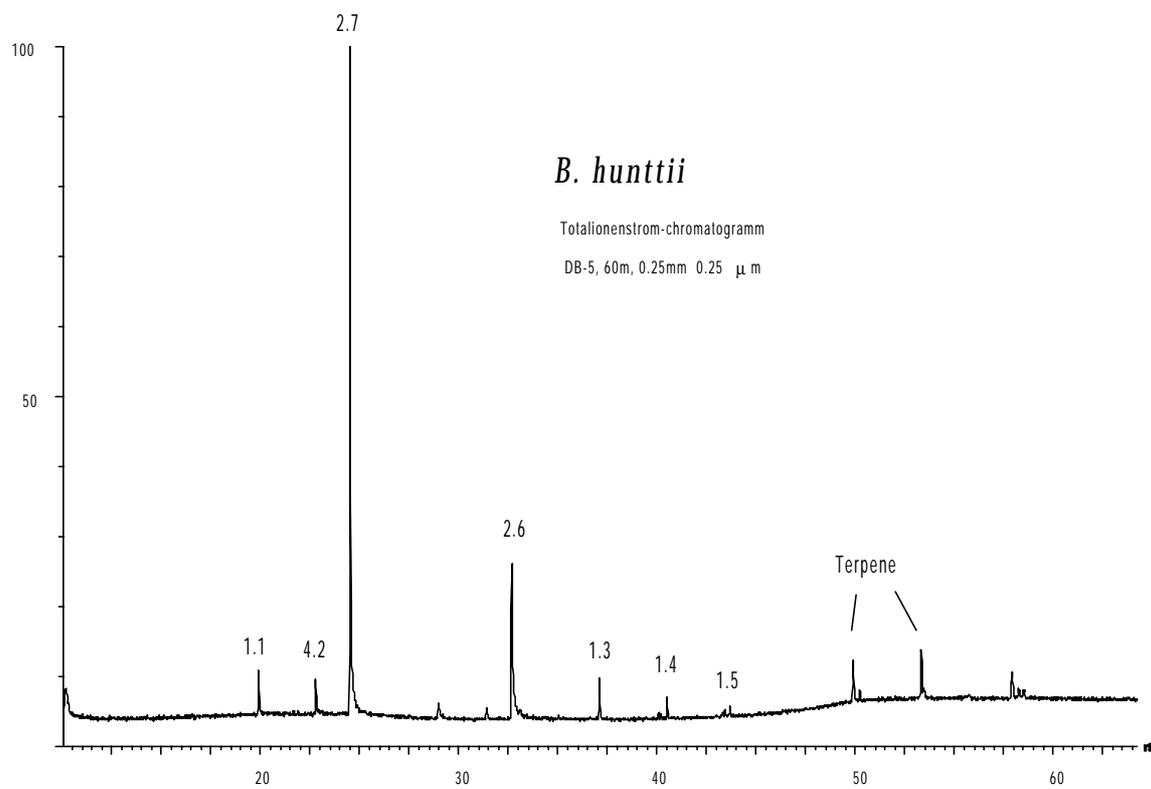
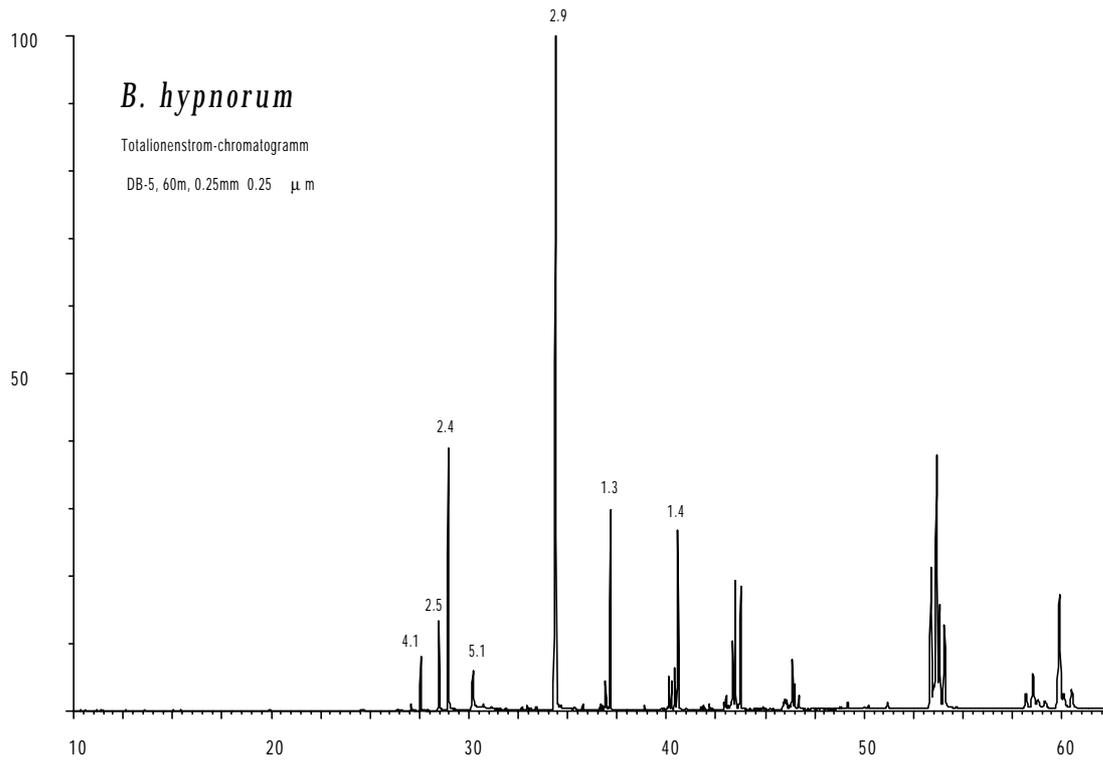
### 8.3. GC-MS Untersuchungen der Inhaltsstoffe

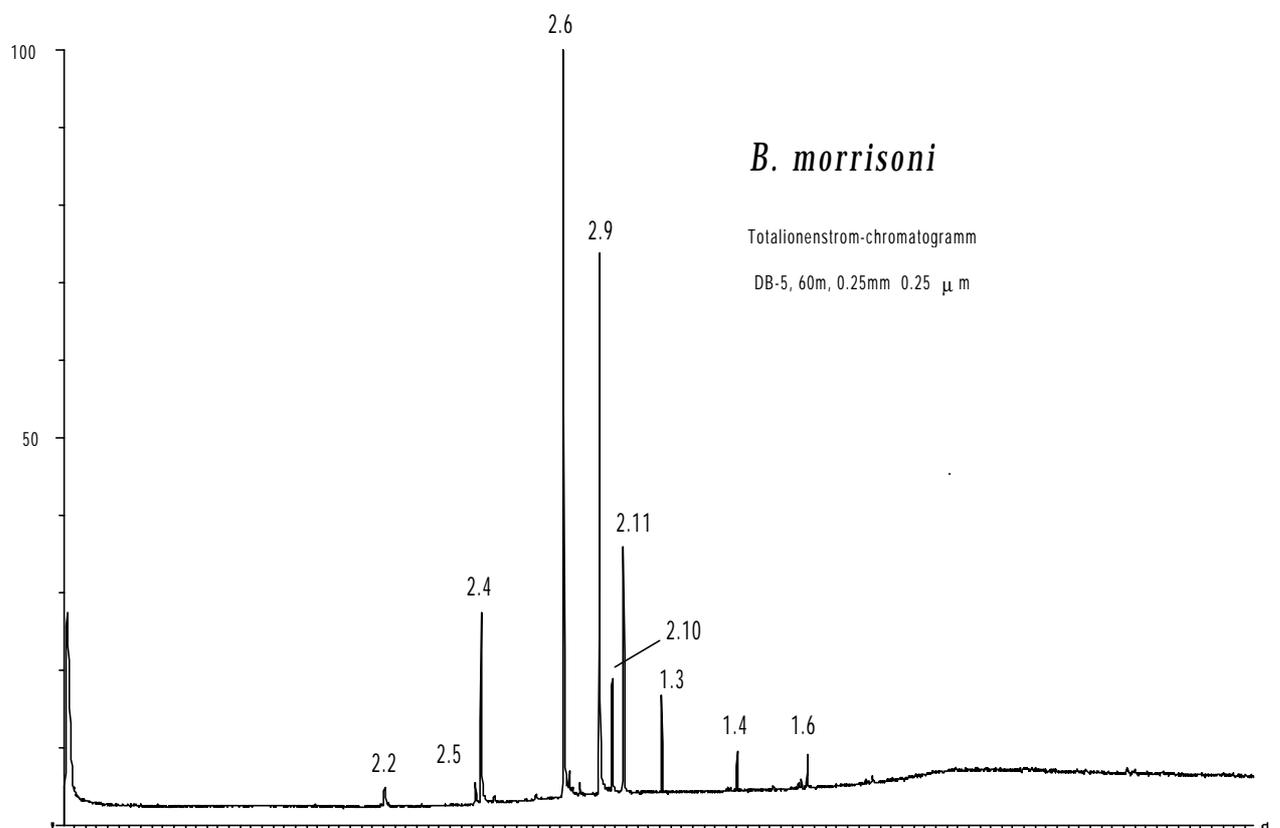
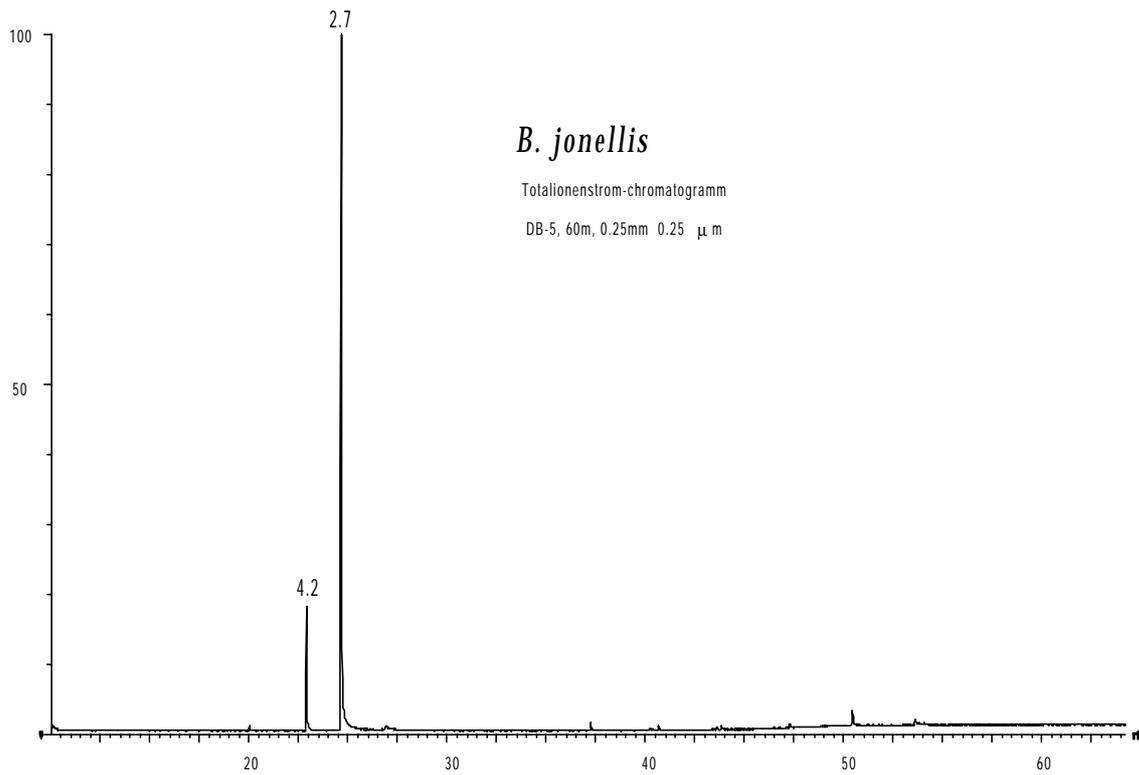
Die GC-MS-Untersuchungen eingeeingter Hexan-Oberflächenextrakte von zwei in Europa<sup>69</sup> und vier in Nordamerika (USA)<sup>70</sup> beheimateten Hummelmännchen ergaben, dass bei fünf Arten<sup>71</sup> entweder DHF-ol (**204**) oder Geranylcitronellol (**205**) die prominentesten Peaks im Totalionenstromchromatogramm bilden.

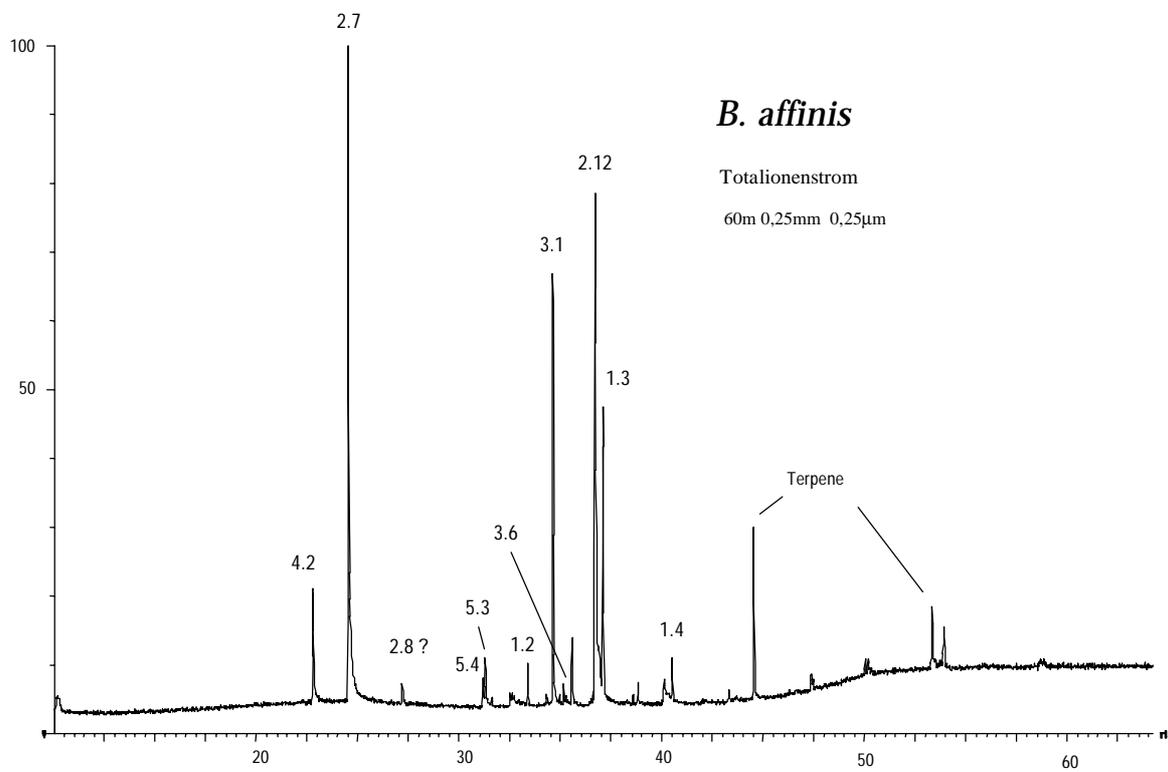
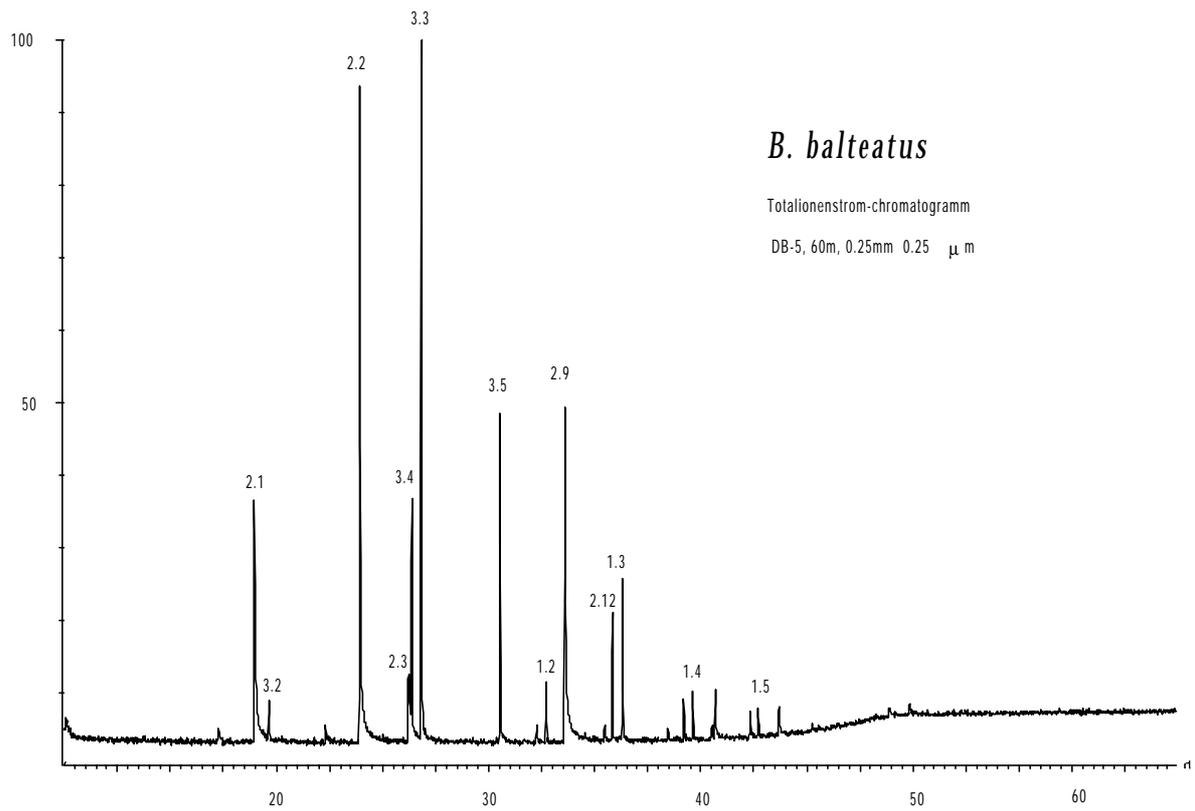
<sup>69</sup> *Bombus hypnorum* und *B. balteatus*

<sup>70</sup> *Bombus morrisoni*, *B. jonellis*, *B. hunttii*, *B. affinis*

<sup>71</sup> Ausnahme: *Bombus morrisoni*







Diejenigen Hummeln, die DHF-ol (**204**) als Hauptkomponente aufweisen, besitzen auch (E)-2,3-Dihydrofarnesal (**206**) (DHF-al) als Nebenkompente. Bemerkenswert ist, dass die absoluten Substanzmengen pro Individuum - verglichen mit den Inhaltsstoffen anderer Insekten - recht hoch ausfallen und auf über 1µg pro Individuum geschätzt werden können.<sup>72</sup>

In allen Arten sind ausserdem weitere, terpenoide Substanzen, ungeradkettige und unverzweigte Alkane, Ester und primäre Alkohole zu finden. Carbonsäuren und weitere Aldehyde sind kaum vertreten. Die folgende Tabelle gibt Auskunft, welche Substanzen für die einzelnen Spezies identifiziert werden konnten.

1) *Bombus hypnorum* 2) *B. hunttii* 3) *B. jonellis* 4) *B. morrisoni*, 5) *B. balteatus* 6) *B. affinis*

\*\*\*\*\* = Hauptkomponente, \*\*\* = starke Komponente, \*\* = Nebenkompente, \* = Spurenkomponente

		<i>Bombus</i> -Art					
		1	2	3	4	5	6
	Substanzen						
<b>1</b>	<b>Kohlenwasserstoffe</b>						
1.1	Pentadecan		**				
1.2	Heneicosan				*	*	*
1.3	Tricosan	***	**		**	**	***
1.4	Pentacosan	**	**		*	*	*
1.5	Hexacosan	*					
1.6	Heptacosan	**	**		*	*	
1.7	Nonacosan	*					
<b>2</b>	<b>Alkohole</b>						
2.1	Dodecanol					**	
2.2	Tetradecanol				*	*****	
2.3	Pentadecanol					*	
2.4	Hexadecanol				**		
2.5	Hexadecenol	*			*		
2.6	Octadecenol		***		*****		
2.7	2,3-Dihydrofarnesol ( <b>204</b> )		*****	*****			*****
2.8	2,3-Dihydro-4-methylfarnesol						?*
2.9	Geranylcitronellol ( <b>205</b> )	*****			***	***	
2.10	Geranyllinalool				*		

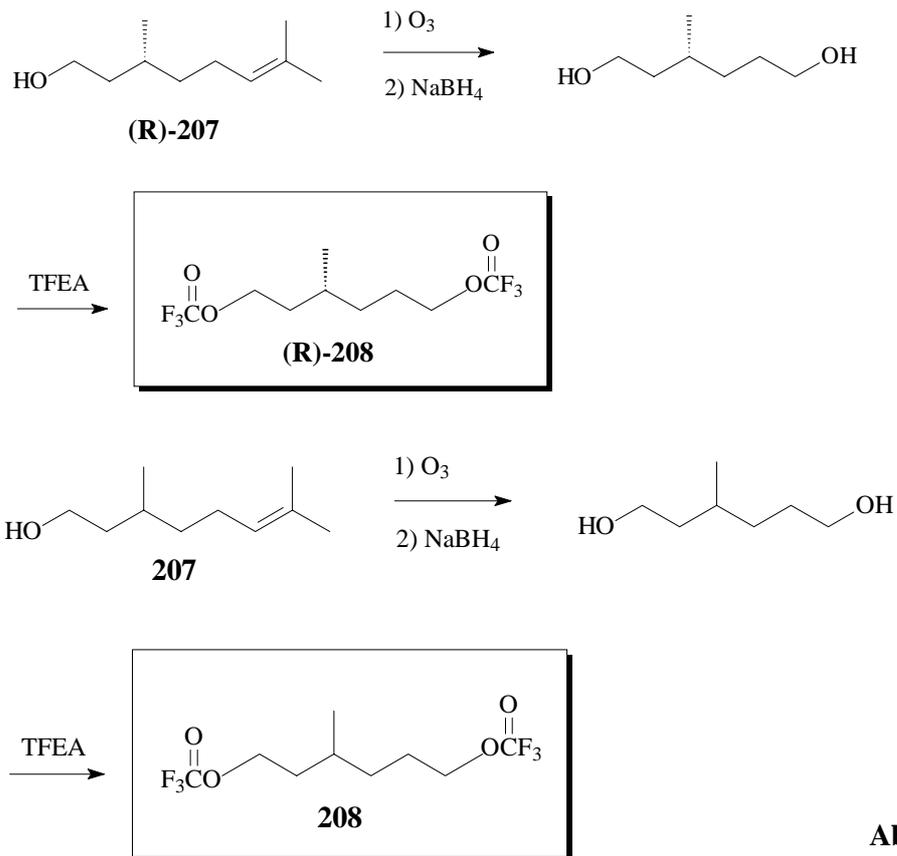
<sup>72</sup> auf eine exakte Mengenbestimmung wurde verzichtet, da sie für den hier zu untersuchenden Sachverhalt entbehrlich war.

2.11	Geranylgeraniol				**		
2.12	Cosen-1-ol					**	***
<b>3</b>	<b>Ester</b>						
3.1	Ethyloleat						***
3.2	Dodecanylacetat					*	
3.3	Tetradecanylacetat					****	
3.4	Dodecansäurebutylester					**	
3.5	Tetradecansäurebutylester					***	
3.6	Ethylstearat						*
3.7	Dodecyl-dodecanoate					*	
3.8	Tetradecyl-dodecanoate					*	
<b>4</b>	<b>Aldehyde</b>						
4.1	Hexadecanal	*					
4.2	2,3-Dihydrofarnesal ( <b>206</b> )		**	***			**
4.3	Octadecenal						*
<b>5</b>	<b>Carbonsäuren</b>						
5.1	Hexadecensäure	*					
5.2	Ölsäure	*					
5.3	Linolensäure						*
5.4	Linolsäure						*

#### 8.4. Mikroderivatisierungen von Citronellol (gaschromatographische Trennung unter Verwendung enantioselektiver Phasen)

Um Referenzsubstanzen für die Bestimmung der absoluten Konfiguration und der entsprechenden Überschüsse der Naturstoffe zur Verfügung zu haben, wurden mit kommerziell erhältlichem, enantiomerenreinem (R)- und racemischem Citronellol (**207**) folgende Derivatisierungen vorgenommen: Ozonolyse und reduktive Aufarbeitung mit Natriumborhydrid und nachfolgende Trifluoracetylierung kleiner Mengen<sup>73</sup> ergaben die Diester (**208**) (s. Abb. 8.2.).

<sup>73</sup> einige mg



**Abb. 8.2.**

Abb. 8.2. Derivatisierung von enantiomerenreinem (R)- und racemischen Citronellol

Der Enantiomerenüberschuss der Derivate **208** eines Gemisches aus racemischem und (R)-Citronellol<sup>74</sup> und reinem (R)-Citronellol<sup>75</sup> (**207**) konnte durch die Verwendung der kommerziell erhältlichen, gaschromatographischen Trennsäule Lipodex E, wie in Abb 8.3. gezeigt, eindeutig bestimmt werden.

<sup>74</sup> s. Abb. 8.3. (oben)

<sup>75</sup> s. Abb. 8.3. (unten)

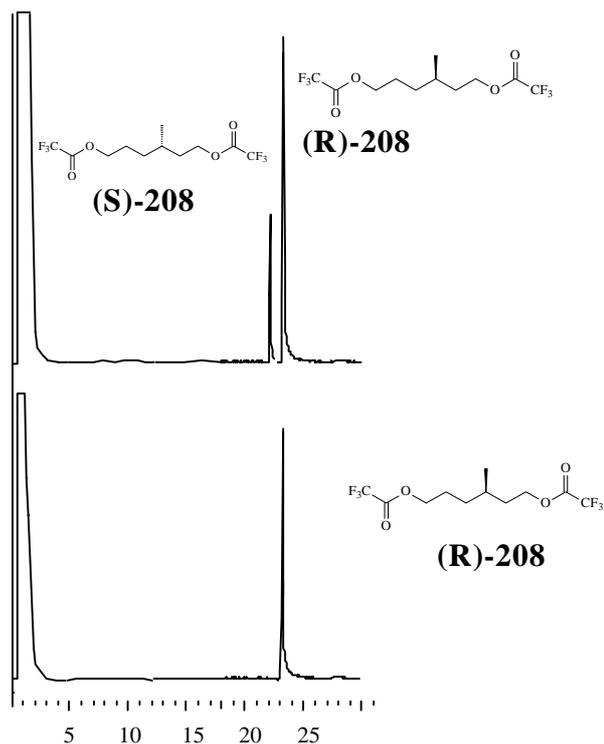


Abb. 8.3. Derivatisiertes Citronellol: Gaschromatogramme unter Verwendung enantioselektiver Trennphasen (Lipodex E), isotherm. 90°C, oben: Derivat **208** aus Mischung von Racemat + (R)-Citronellol; unten: Derivat **208** aus reinem (R)-Citronellol

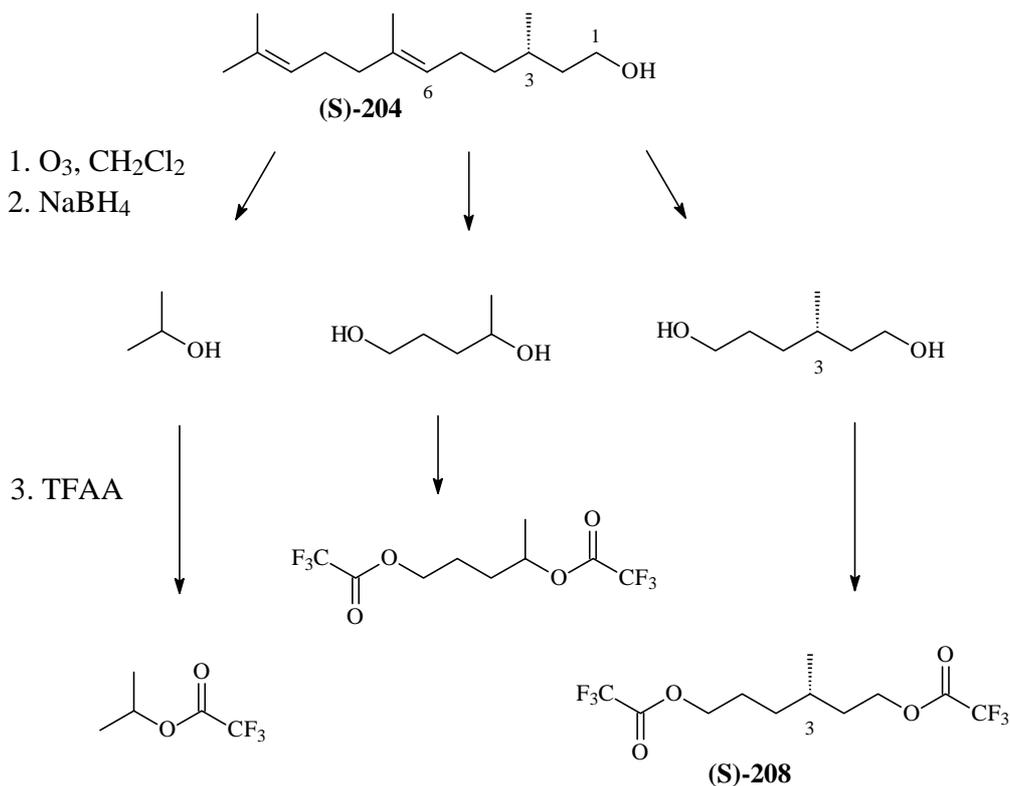
Beide Enantiomere wurden getrennt, ohne dass eine Überschneidung der Peaks von (R)- und (S)-Diester **208** zu beobachten gewesen wäre. Der Diester (R)-**208**, der aus kommerziell erhältlichem reinem (R)-Citronellol ((R)-**207**) hervorging, wies keine Racemisierung auf und lag mit >99% *ee* vor.

### 8.5. Enantiomerenüberschüsse der Naturstoffe

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration von Geranylcitronellol (**205**), DHF-ol (**204**) und DHF-al (**206**), die Inhaltsstoffe der einzelnen Extrakte darstellen, wird im folgenden vorgestellt.

Ozonolyse, Reduktion mit Natriumborhydrid und Trifluoracetylierung der Naturextrakte führte in allen Fällen zu chemischen Umsetzungen der 2,3-Dihydroterpene **204**, **205** und **206**. Dies lässt sich aus GC-MS-Untersuchungen schließen, die nach diesen Reaktionen durchgeführt wurden: die terpenoiden Substanzen **204**, **205** und **206**, die mehrere Doppelbindungen aufweisen, waren nicht mehr zu detektieren.

Im folgenden Schema (Abb. 8.4.) wird am Beispiel von (S)-DHF-ol **204** aufgezeigt, was mit den terpenoiden Verbindungen geschieht, wenn die oben beschriebenen Reaktionen bei kontrollierter Reaktionsführung im Mikromaßstab vorgenommen werden.



**Abb. 8.4.**

Es lässt sich leicht erkennen, dass aus der terpenoiden, ungesättigten Substanz, kleinere Bruchstücke entstehen, die eine oder zwei Trifluoracetoxysubstituenten aufweisen. Der Diester (S)-208 stellt dabei dasjenige Bruchstück dar, das aus dem Abschnitt C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hervorgeht und dessen gaschromatographische Retentionszeiten unter Verwendung von enantioselektiven Trennphasen bereits bestimmt worden waren (s. Abb. 8.3.).

Eine exakte Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von Geranylcitronellol **204** und DHF-ol/DHF-al<sup>76</sup> (**204/206**) in Hummelextrakten war daher nun möglich: Enantioselektive gaschromatographische Messungen der derivatisierten Naturextrakte lieferte das Ergebnis, dass das (S)-Enantiomer von Geranylcitronellol bzw. 2,3-DHF-ol (**204**)/ 2,3-DHF-al (**206**) in mehr oder weniger deutlichem Überschuss vorlag. Tab. 8.2. zeigt die genauen Ergebnisse der Mengenverhältnisse von (R)- und (S)-Enantiomeren in den Naturextrakten.

<sup>76</sup> wie aus Tabelle 8.1. zu entnehmen ist, treten DHF-ol (**204**) und DHF-al (**206**) in den drei Hummeln *B. hunttii*, *jonellis* und *affinis* nur zusammen auf.

	Bombus-Art					
	1	2	3	4	5	6
Substanzen						
2,3-Dihydrofarnesol + 2,3-Dihydrofarnesal (absolut)		(S) > 96 % ee (>98%)	(S) 94,1 % ee (~97%)			(S) 90,5 % ee (~95%)
Geranylcitronellol (absolut)	(S) 76,5% ee (~88,3%)			(S) 83,7 % ee (~91,9%)	(S) 92,3 % ee (~96,2%)	

Tab. 8.2.: Enantiomerenüberschüsse terpenoider Substanzen bei verschiedenen Hummelarten: 1) *B. hypnorum* 2) *B. hunttii* 3) *B. jonellii* 4) *B. morrisonii* 5) *B. balteatus* 6) *B. affinis*

Die Enantiomerenüberschüsse von (S)-DHF-ol (**204**)/ DHF-al (**206**) bzw. (S)-Geranylcitronellol (**205**) liegen bei den sechs untersuchten Hummelarten zwischen 76,5 und über 96 % ee.

Wenngleich die Genauigkeit der Ergebnisse im statistischen Sinne nur dann als exakt zu bezeichnen wäre, wenn alle gaschromatographischen Untersuchungen der oxidativ-abgebauten und derivatisierten Naturextrakte auf der enantioselektiven Trennsäule mindestens fünfmal<sup>77</sup> vorgenommen worden wären<sup>78</sup>, lassen sich die Ergebnisse als zuverlässig<sup>79</sup> bezeichnen.

Da bei den Derivatisierungen nicht zwischen DHF-ol (**204**) und DHF-al (**206**) unterschieden wird, können streng genommen für die Hummelarten *Bombus hunttii*, *B. affinis* und *B. jonellii* keine exakten Bestimmungen der jeweiligen Enantiomerenüberschüsse für (S)-DHF-ol (**204**) bzw. (S)-DHF-al (**206**) vorgenommen werden.

Ein Rechenbeispiel für *Bombus jonellii* soll demonstrieren in welchem Rahmen sich der Enantiomerenüberschuss für die beiden Substanzen **204** und **206** bewegt: Das Mengenverhältnis von DHF-ol (**204**) und DHF-al (**206**) liegt bei etwa 6,5 : 1,0. Es ist theoretisch denkbar, dass der Enantiomerenüberschuss von (S)-DHF-ol (**204**) bei 100% liegt und der Enantiomerenüberschuss von (S)-DHF-al (**206**) daher 55,8 % ee betrüge. So läge der Gesamtenantiomerenüberschuss nämlich bei 94,1% ee, wie in Tab. 8.2./3. beschrieben.

<sup>77</sup> aus statistischen Gründen ist erst eine fünfmalige Messung repräsentativ

<sup>78</sup> die Vermessung auf der enantioselektiven Trennsäule wurde - mit Ausnahme von *B. jonellii*, *B. affinis* und *B. morrisonii* mit je zwei Messungen- nur einmal vorgenommen

<sup>79</sup> im übrigen ist eine gaschromatographische und massenspektroskopische Überprüfung der chemisch-oxidativ abgebauten und derivatisierten Naturextrakte auf einer unpolaren, nicht-enantioselektiven DB-5-Kapillarsäule geleistet worden. Es zeigte sich, dass die zu untersuchenden Substanzen auch tatsächlich umgesetzt wurden.

Genauso könnte aber auch DHF-al (**206**) mit einem Enantiomerenüberschuss des (S)-Enantiomers von 100% vorliegen; dann hätte der Enantiomerenüberschuss von DHF-ol (**204**) einen Betrag von 93,2 % *ee* des (S)-Enantiomers. In der Summe wäre der (S)-Enantiomerenüberschuss in beiden Fällen 94.1% *ee*. Tab. 8.3. veranschaulicht diese Rechnung auch für die Arten *B. huttii* und *B. affinis*..

	<i>Bombus</i> -Spezies		
	<i>B. jonellis</i>	<i>B. huttii</i>	<i>B. affinis</i>
Verhältnis von DHF-ol : DHF-al	6,5 : 1	5,0 : 1	16,1 : 1
theor.-mögl. Bereich für DHF-ol (absolut)	93,2 - 100% <i>ee</i> (S) (96,6 - 100% (S))	96,7 - 100% <i>ee</i> (S) (98,3 - 100% (S))	90,7 - 100% <i>ee</i> (S) (95,34 - 100% (S))
theor.-mögl. Bereich für DHF-al (absolut)	55,8 - 100% <i>ee</i> (S) (77,9 - 100% (S))	76,0 - 100% <i>ee</i> (S) (88,0 - 100% (S))	69% (R)-100% <i>ee</i> (S) (84,5% (R) - 100% (S))

Tab. 8.3.: Verhältnis von DHF-ol (**204**) zu DHF-al (**206**) und der theoretisch mögliche Enantiomerenüberschuss dieser Substanzen bei verschiedenen Hummelarten.

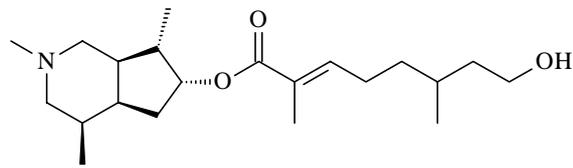
Interessanterweise könnte nach diesen Überlegungen in der Spezies *B. affinis* theoretisch DHF-al (**206**) mit ca. 69% *ee* (R)-Konfiguration aufweisen - vorausgesetzt DHF-ol (**204**) liegt zu 100% als (S)-Enantiomer vor.

Die oben beschriebenen Überlegungen sind, auch wenn sie mathematisch sinnvoll erscheinen, biologisch nicht wahrscheinlich. Eine mögliche  $\Delta^2$ -Hydrogenase wird vermutlich sowohl für Farnesol als auch für Farnesal die gleichen Enantiomerenverhältnisse schaffen. Möglicherweise stammt DHF-al (**206**) auch von DHF-ol (**204**) ab, so dass die bereits vorliegende Konfiguration bei der enzymatischen Oxidation direkt übernommen wird. So betrachtet muss die Tatsache, dass einige Hummelarten sowohl DHF-ol (**204**) und DHF-al (**206**) besitzen, aus denen dann Diester (**208**) durch oxidativen Abbau und anschließender Drivatisierung hervorgeht, nicht zu einer gesonderten Behandlung dieser Substanzen führen. Die Biogenese der beiden Stoffe ist vermutlich zu eng verknüpft, auch wenn es hierfür keine Gewissheit gibt, als dass Unterschiede in der Konfiguration berücksichtigt werden müssten.

## 8.6. Ausblick

Die in diesem Kapitel vorgestellte Methode zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von 2,3-Dihydroterpenoiden lässt sich voraussichtlich nicht nur für Geranylcitronellol (**205**) und DHF-ol (**204**), sondern auch für andere 2,3-Dihydroterpenoide anwenden. So konnte bislang die absolute Konfigurationen einer Vielzahl solcher Naturstoffe nicht aufgeklärt werden, so

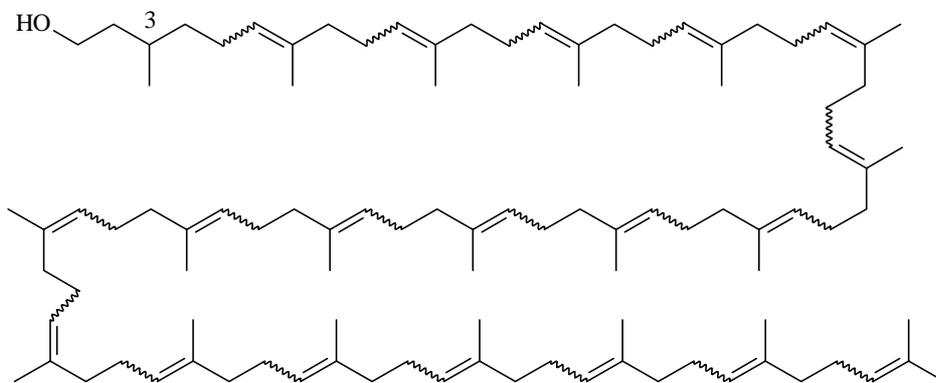
z.B. von *Incarvin* (**209**), das einen Inhaltsstoff von *Incarvillea sinsensis* und ein pflanzliches Antirheumatikum in der traditionellen chinesischen Medizin darstellt (CHI *et al.* 1997).



**209**

**Abb. 8.4.**

Auch der Naturstoff *Dolichol* (**210**)<sup>80</sup>, welcher Inhaltsstoff in menschlichen Hirnanhangdrüsen ist, konnte bezüglich seiner absoluten Konfiguration noch nicht eindeutig charakterisiert werden (CARROL *et al.* 1973).



**210**

**Abb.8.5**

<sup>80</sup> Ein „Decaterpen“: Die Substanz enthält 15 bis 16 *cis*-Doppelbindungen.

## 9. Tropische Armeeameise (*Eciton burchelli*)

### 9.1. Einleitung

#### 9.1.1. Ameisen

Ameisen<sup>81</sup> sind staatenbildende Insekten, die wie Bienen oder Hummeln zu der Ordnung der Hautflügler (*Hymenoptera*) gehören. Es sind weltweit ca. 20.000, in Mitteleuropa ca. 180 und in Deutschland etwa 80 Ameisenarten bekannt. Die meisten sind in den Tropen und Subtropen verbreitet und verteilen sich auf acht Unterfamilien mit *Myrmicinae* als der bedeutendsten in Mitteleuropa.

Bei Ameisen werden drei verschiedene Kasten unterschieden: Die geflügelten Männchen leben nur kurze Zeit und sterben nach der Befruchtung eines Weibchens. Auch die geschlechtlich aktiven Weibchen sind zunächst im Frühjahr geflügelt. Sie werden im Flug von den Männchen begattet, werfen danach ihre Flügel ab und suchen sich dann eine geeignete Stelle, um einen neuen Staat zu gründen. Von diesem Zeitpunkt an sind sie die neue Königin des Staates. Ihre einzige Aufgabe ist es, Eier zu legen. Jedes Weibchen wird nur einmal befruchtet und speichert die Samen in einer kleinen Tasche im Hinterleib. Aus unbefruchteten Eiern entstehen Männchen, aus befruchteten Eiern Weibchen oder Arbeiterinnen. Aus den Eiern entwickeln sich dann zunächst fußlose Larven, die sich nach einigen Häutungen verpuppen. Neben befruchteten Weibchen und den Männchen spielen die ungeflügelten Arbeiterinnen, deren Geschlechtsorgane normalerweise verkümmert sind, eine wichtige Rolle. Diese Kaste stellt den Hauptbestandteil des Ameisenstaates. Sie übernehmen nahezu jede Tätigkeit im Staat: Nahrungsbeschaffung, Brutpflege und Verteidigung.

Für die Wahrnehmung benutzen Ameisen im allgemeinen den Geruchssinn, der durch die Chemorezeptoren in den Fühlern vermittelt wird. Eine Orientierung ist jedoch auch mit dem Tastsinn und mittels optischer Wahrnehmung möglich. Für das Auffinden von Nahrung und das Zurückfinden zum Nest ist bei den Ameisen ein ausgeprägter Orientierungssinn mit einem guten Ortsgedächtnis gekoppelt.

#### 9.1.2. *Eciton burchelli*

Die Ameise *Eciton burchelli* ist etwa 8-12 mm lang, rotbräunlich und leicht behaart. Sie ist in Südamerika beheimatet und in tropischen Regen- und Laubwäldern zu finden. Häufige Vorkommen gibt es in Brasilien und Peru.

Der soziale Lebenszyklus dieser Ameisenart zerfällt in zwei unterschiedliche Perioden. Die eine Phase ist durch Besiedelung gekennzeichnet, die andere Phase bedeutet Wanderung. Diese Phasen sind eng mit der Fähigkeit der Königin verknüpft, in kurzer Zeit eine enorme Menge an Eiern zu produzieren. So folgt auf die stark zunehmende Bevölkerung im Ameisenstaat eine Wanderungsphase. Wird der Beginn der ortsgebundenen Phase erreicht, schwillt das Abdomen der Königin, das nun ca. 60.000 Eier enthält, stark an. In der Mitte der

<sup>81</sup> althochdeutsch: „a“ = fort, „meizan“ = schneiden

ortsgebundenen Phase legt die Königin innerhalb von 5-10 Tagen zwischen 100.000 und 300.000 Eier. Der Beginn der Wanderungsphase wird nun durch die sprunghaft ansteigende Zahl an neuen Arbeitern eingeläutet. Die Aktivität in der Kolonie erhöht sich schlagartig, und Teile der Kolonie wandern täglich ab. Die Arbeiter bringen nun keine Nahrung mehr in das ursprüngliche Camp, sondern an den neuen Ort, zu dem auch die Larven transferiert werden. Die Königin verbleibt solange in der alten Kolonie bis alle Larven verfrachtet worden sind. Daraufhin wird die Königin von ihren Arbeitern zur neuen Kolonie geleitet, indem sie von Arbeitern umgeben und abgeschirmt wird. Die Kolonie beginnt nun mit einer neuen stationären Phase.

Interessant ist das Jagdverhalten von *Eciton burchelli*; es unterscheidet sich vom Jagdverhalten anderer *Ecitoninae*-Ameisen (wie z.B. *Labidus coecus* und *Labidus praedator*), deren Arbeiter meist in langen Schlangen hintereinander herlaufen und Nahrung aufsammeln, während die Soldaten auf einer der beiden Seiten verweilen. *Eciton burchelli* dagegen formt fächerartige Schwärme, die Spinnen, Skorpione, Schaben, Heuschrecken etc. als Beute greifen und als Nahrung in den Bau abtransportieren.

## 9.2. Themenstellung:

KEEGANS *et al.* berichten 1993 über gaschromatographische und massenspektroskopische Untersuchungen von Dufour-Drüsen der Armeeamise *Eciton burchelli*. Die Hauptkomponente stellt ein Inhaltsstoff mit terpenoide Struktur dar, dessen Massenspektrum in Abb. 9.1. gezeigt ist.

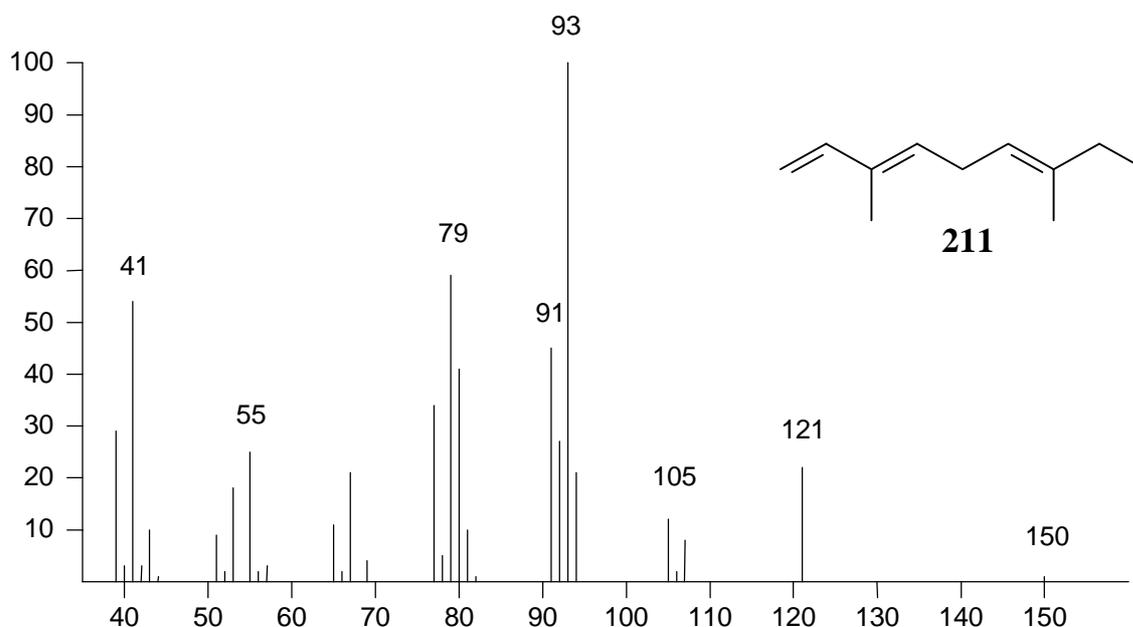
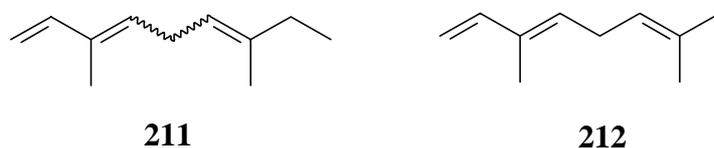


Abb. 9.1. Massenspektrum einer unbekannten Substanz in *Eciton burchelli*, vermutlich 3,7-Dimethyl-1,3,6-nonatrien (**211**).

Die Struktur konnte nicht abschließend bestimmt werden, es wurde jedoch vermutet, dass es sich bei der unbekannt Substanz um 3,7-Dimethyl-1,3,6-nonatrien (Homocimen) (**211**) handelte, da die Retentionszeit plausibel erschien und das Massenspektrum ähnlich zu dem von (E)-Ocimen (**212**) war.



**Abb. 9.2.**

Aufgabe dieses Projektes war es nun Referenzsubstanzen zu synthetisieren, die die vier verschiedenen Möglichkeiten der geometrischen Anordnung von 3,7-Dimethyl-1,3,6-nonatrien (**211**) zu berücksichtigen. Auf diese Weise sollte in Kooperation mit Prof. D. Morgan<sup>82</sup> nicht nur die Konstitution des Kohlenstoffgerüsts bewiesen, sondern auch die Konfiguration der beiden Doppelbindungen im Naturstoff ermittelt werden.

### **9.3. Syntheseplanung der geometrischen Isomere von 3,7-Dimethyl-1,3,6-nonatrien (211)**

Die Syntheseplanung von 3,7-Dimethyl-1,3,6-nonatrien (**211**) sah vor, dass zwei Gemische (im folgenden A und B genannt) aus vier bzw. zwei Isomeren dargestellt werden sollten, so dass alle geometrischen Isomere berücksichtigt wären, und eine Zuordnung durch Retentionszeitenvergleich ermöglicht würde.

<sup>82</sup> (University of Sussex, UK)

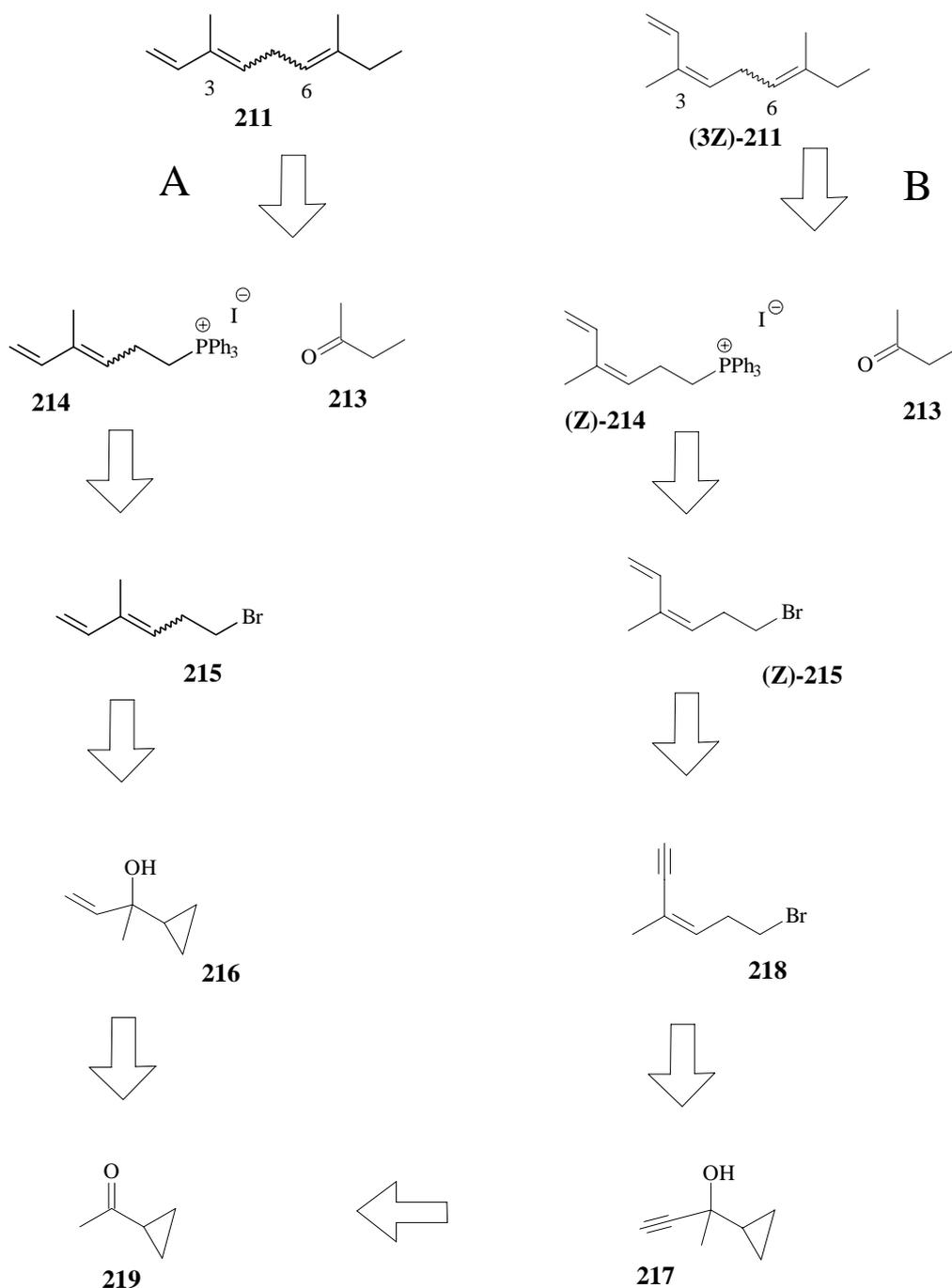


Abb. 9.3.

Ein (E)/(Z)-Gemisch in Position 6 sollte für beide Gemische A und B durch Wittigreaktion erreicht werden, die aus den Kondensationen von Butanon (**213**) und den entsprechenden Dienyltriphenylphosphinioididen (**214**) hervorgehen<sup>83</sup>. (**Z**)-**214** und **214** sollten wiederum leicht aus den entsprechenden Iodiden und Triphenylphosphin darstellbar sein<sup>84</sup>. Für die Darstellung der Bromide (**Z**)-**215** und **215** war eine säurekatalysierte Umlagerung des

<sup>83</sup> Die Wittigreaktion zwischen Ketonen und Wittigsalzen führt immer zu Isomeregemischen und lässt sich auch durch besondere Reaktionsbedingungen stereochemisch nicht steuern (s. Kap. 1.1).

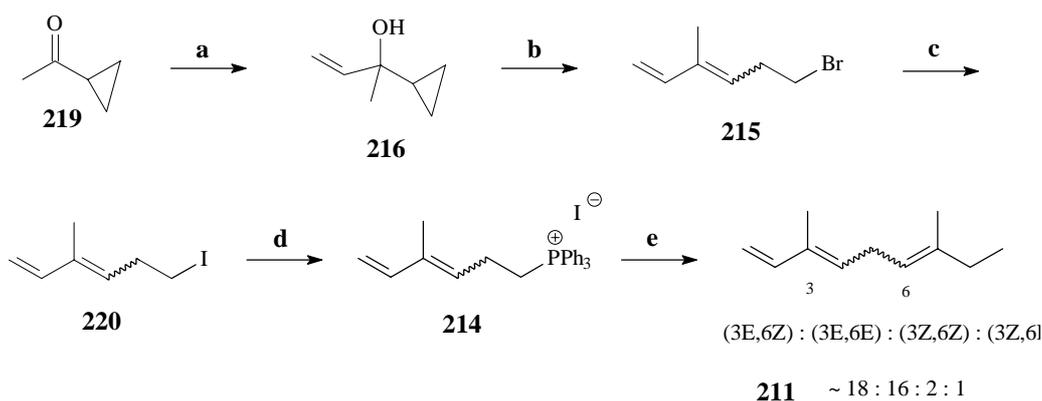
<sup>84</sup> Bei Schwierigkeiten zur Darstellung von Wittigsalzen aus Bromiden wird häufig in das entsprechende Iodid überführt, das als entsprechendes Wittigsalz oft besser auskristallisiert.

Cyclopropenols **216** bzw. Cyclopropinols **217** vorgesehen, die im Falle des Enols **216** überwiegend (E)-, und im Falle des Inols **217** ausschließlich (Z)-selektiv durchführbar sind (MORGAN und THOMPSON 1985). Um zum Bromid (Z)-**215** zu gelangen, war zudem eine chemoselektive Hydrierung der C-C-Dreifachbindung des Eninylbromids **218** vorgesehen. Die Alkohole **216** und **217** sind durch Alkylierungsreaktionen von Cyclopropylmethylketon (**219**) mit Vinylmagnesiumbromid bzw. Lithiumacetylid darstellbar.

#### 9.4. Synthesen geometrischer Isomerengemische von 7,9-Dimethyl-1,3,6-nonatrien

9.4.1. Die Synthese des Gemisches der (3E,E6)- (3Z,6Z)-, (3Z,6Z) und (3E,6Z)-Isomere **211** – Gemisch A

Die Synthese des Gemisches der vier geometrischen Isomere von 3,7-Dimethyl-1,3,6-nonatrien (**211**) begann mit der nucleophilen Additionsreaktion von Vinylmagnesiumbromid mit kommerziell erhältlichem Cyclopropylmethylketon **219**.



**a:** Vinylmagnesiumbromid (~2 Äq.), THF **b:** HBr (aq.) (~5Äq.)  
**c:** NaI (1.3 Äq.), Aceton **d:** PPh<sub>3</sub>, MeCN, NaHCO<sub>3</sub> **e:** n-BuLi (1 Äqu.),  
 Butanon (2Äq.), THF.

Abb. 9.4.

Die Reaktion verlief problemlos in Tetrahydrofuran bei  $-78^{\circ}\text{C}$ , und auch die Reinigung des Produktes war durch Destillation bequem zu erzielen. Die Ausbeute der Reaktion lag bei etwa 83%. Die nun folgende Umlagerungsreaktion des allylischen, sekundären Alkohols **216** zum überwiegend (E)-konfigurierten<sup>85</sup> Bromid **215** konnte mit wässriger HBr-Lösung vorgenommen werden. Die Ausbeute lag bei 79%. Das Verhältnis von (3E)- zu (3Z)-Isomer betrug etwa 10:1. Das Bromid **215** wurde mit Natriumiodid in Aceton in das entsprechende Iodid **220** mit 91% Ausbeute umgewandelt. Die Überführung des Iodids **214** in das entsprechende Wittigsalz gelang anschließend, wenngleich in mäßiger Ausbeute von nur 51%, mit Triphenylphosphin in Dimethylformamid, wobei sich ein amorph-kristallines Produkt

ergab. Die folgende Wittigreaktion mit Butanon (**213**) und 4-Methyl-3,5-hexadienyltriphenylphosphiniodid **214**, welches mit Butyllithium deprotoniert worden war, führte zum erwünschten Isomerengemisch der vier möglichen Triene **211**. Die Wittigreaktion ergab dabei ein Produktverhältnis (6Z) zu (6E) von etwa 3:2<sup>86</sup>. Das Gaschromatogramm des Produktgemisches ist in Abb. 9.5. gezeigt.

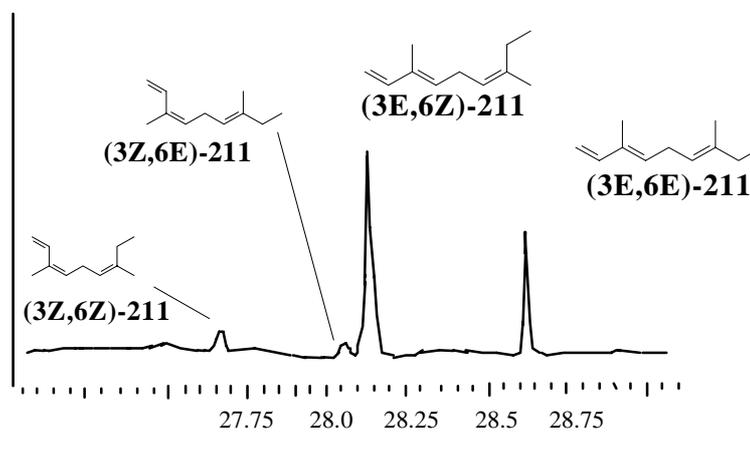


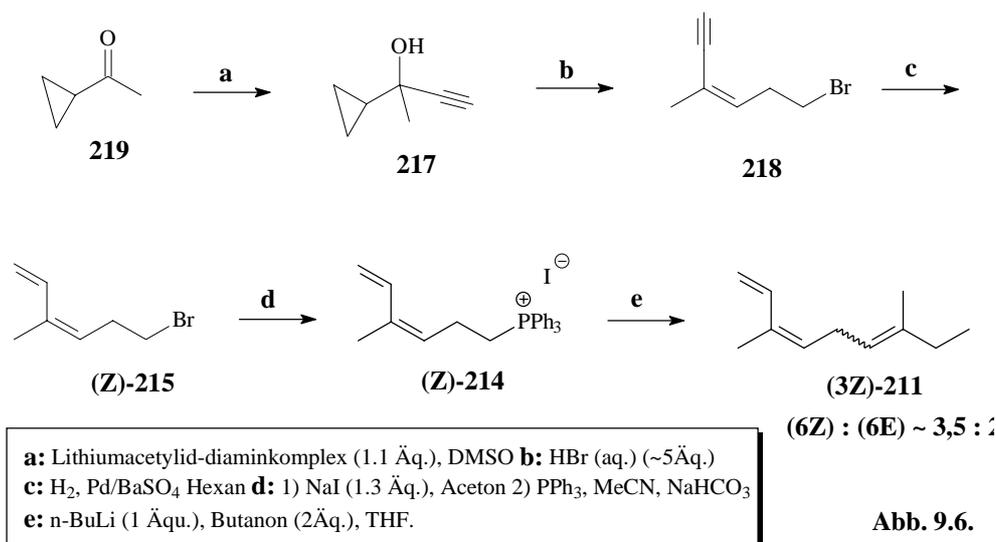
Abb. 9.5. Gaschromatogramm der (3Z,6Z)-, (3Z,6E)-, (3E,6Z)- und (3E,6E)-Isomere (**211**); BPX-5; 60m x 0.25 mm, 60°C isotherm 10min, dann 5°C/min bis 160°C, dann 20°C/min 300°C.

#### 9.4.2. Die Synthese des Gemisches der (3Z,6E)- und (3Z,6Z)-Isomere – Gemisch **B**

Für die Synthese der (3Z,6E)- und (3Z,6Z)-Isomere von 3,7-Dimethyl-1,3,6-nonatrien (**211**) wurde kommerziell erhältliches Cyclopropylmethylketon (**219**) mit Lithiumacetylid-Diaminkomplex in Dimethylsulfoxid alkyliert, so dass sich der tertiäre Alkohol **217** in 74% Ausbeute ergab.

<sup>85</sup> Die Isomerenmischung wies im NOE-NMR nur einen schwachen Cross-Peak zwischen der Methylgruppe an Position 3 und dem olefinischen Proton an Position 4 auf. Die Zuordnung gelang später im Vergleich mit der synthetischen Substanz (Z)-**215**.

<sup>86</sup> Das Verhältnis aller Isomere betrug also etwa (3E,6Z):(3E,6E):(3Z,6Z):(3Z,6E) etwa 18:16:3:2



Die nun folgende säurekatalysierte Umlagerung zum (Z)-konfigurierten<sup>87</sup> Bromid **218** gelang mit 77% Ausbeute. Dabei zeigte die GC-MS-Untersuchung des Produktes keine nennenswerte Verunreinigung<sup>88</sup> mit (E)-konfiguriertem Nebenprodukt. Die nun folgende chemoselektive Reduktion der Dreifachbindung zur Doppelbindung konnte mit Wasserstoff und Palladium auf Bariumsulfat vorgenommen werden (MORGAN und THOPSON 1985). Dazu wurde der Reaktionslösung Chinolin hinzugesetzt, um die Reduktion der Dreifach- zur Einfachbindung zu vermeiden. Das Bromdien (Z)-**215** lag nach Reinigung über neutralem Aluminiumoxid in 72% Ausbeute vor. Die Umwandlung des Bromids (Z)-**215** in das entsprechende Iodid gelang, indem es in einer Finkelsteinreaktion mit Natriumiodid in Aceton mit etwa 85% Ausbeute substituiert wurde. Die weitere Umsetzung des Rohprodukte mit Triphenylphosphin in Dimethylformamid ergab das (Z)-konfigurierte Dienyltriphenylphosphiniodid **214** mit 67% Ausbeute. Die nun folgende Wittigreaktion mit Butanon in THF gelang unter Verwendung von n-Butyllithium als Base. Die Ausbeute der Reaktion lag zwar lediglich bei 49%, was hauptsächlich durch den amorphen Zustand des Wittigsalzes zu erklären war, lieferte aber das Produkt als gewünschtes Isomerengemisch von (3Z,6E)- und (3Z,6Z)-konfiguriertem Triene **211** bzw. **211** im Verhältnis von 2 zu 3,5. Die Abb. 9.7. zeigt das Gaschromatogramm des Produktgemisches. Die Zuordnung ergab sich aus drei Hinweisen: Zum einen ist bei Wittigreaktionen, in denen n-BuLi als Base eingesetzt wird, bekannt, dass die (Z)-konfigurierten Produkte im Überschuss entstehen. Zudem eluieren (E)- verglichen mit (Z)-konfigurierten Substanzen in gaschromatographischen Untersuchungen unter Verwendung von unpolaren Kapillarsäulen im allgemeinen etwas später. Und nicht zuletzt besaßen die H<sup>1</sup>-NMR-Signale der Protonen an Position C-8 für die beiden Substanzen eine geringfügige,

<sup>87</sup> Die Konfiguration wurde NOE-NMR-spektroskopisch untersucht und zeigte einen starken Cross-Peak zwischen der Methylgruppe an Position 3 und dem olefinischen Proton an Position 2 => (Z)-Konfiguration

<sup>88</sup> es waren keine Verunreinigungen > 2% zu dedektieren.

chemische Verschiebung, wobei das weniger intensive Signal einen Cross-Peak im NOE-Spektrum mit dem  $^1\text{H}$ -Signal des olefinischen Protons an Position C-6 erzeugte.<sup>89</sup>

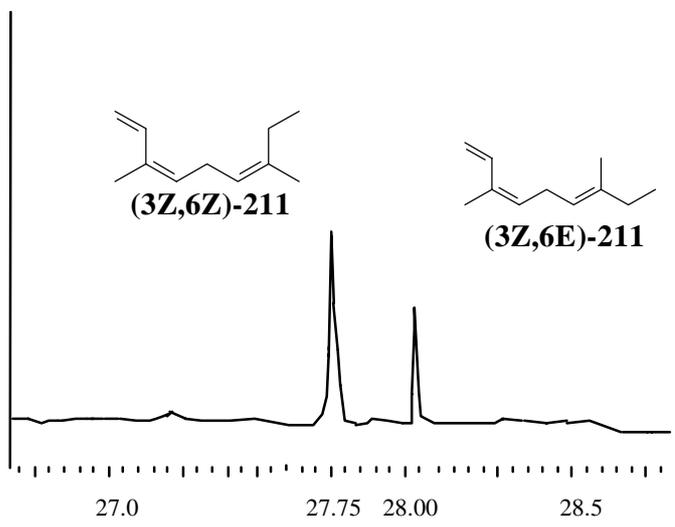


Abb. 9.7.: Ausschnitt aus einem Gaschromatogramm der Syntheseprodukte (Gemisch B) (3Z,6Z)- und (3Z,6E)-211, (BPX-5, 60 m x 0.25 mm, 60°C isotherm 10 min, dann 5°C/min bis 160°C, dann 20°C/min bis 300°C.

Die beiden Gemische A und B (Abb. 9.5. und 9.7.) befinden sich seit Februar 1997 in den Labors von Professor D. Morgan und sind für den Retentionszeitenvergleich mit dem Naturstoff im Oberflächenextrakt von *Eciton burchelli* vorgesehen. Leider wurden die leicht durchführbaren Untersuchungen bislang nicht vorgenommen. So ist daher bis heute keine sichere Bestimmung von Konstitution oder gar Konfiguration des Naturstoffes erzielt worden. Erwähnenswert ist aber, dass die Massenspektren der vier verschiedenen geometrischen Synthese-Isomere, die an der Universität Hamburg aufgenommen wurden, untereinander identisch sind und außerdem mit dem veröffentlichten Massenspektrum des Naturstoffes, welches in England aufgenommen wurde (s. Abb. 9.1.), übereinstimmen. Dieser Befund bestärkt die Vermutung, dass es sich bei dem untersuchten Naturstoff, um 3,7-Dimethyl-1,3,6-nonatrien handeln könnte.<sup>90</sup>

<sup>89</sup> Die Protonen C-8 des (3Z,6Z)-Isomers, welches im Gaschromatogramm (Abb. 9.7.) den prominenteren Peak darstellt, erzeugen dagegen im NOE-Spektrum keinen Cross-Peak mit dem olefinischen Proton an Position C-6.

<sup>90</sup> Um eine Struktur wirklich absichern zu können, muss neben Retentionszeitenvergleich in jedem Fall das Massenspektrum mit demselben Massenspektrometer aufgenommen werden, weil von Gerät zu Gerät Variationen für die relativen Peak-Intensitäten entstehen und zu einer Falschaussage führen können.

### 9.5. Ausblick für stereoselektive Synthesen von 7,9-Dimethyl-1,3,6-nonatrien

Der möglichen Identifizierung des Naturstoffs als 3,7-Dimethyl-1,3,6-nonatrien **211** hätte eine stereoselektive Synthese folgen sollen, um die Voraussetzung für einen biologischen Test mit Syntheseprodukt und Ameise (*Eciton burchelli*) zu schaffen. Für den Fall, dass es sich bei dem Naturstoff um das (3E,6Z)-Isomer **211** gehandelt hätte, hätte die retrosynthetische Planung wie folgt ausgesehen:

So wäre die Doppelbindung an Position 1 das Ergebnis einer Kondensation aus Triphenylmethylenphosphoran und Aldehyd **221**.

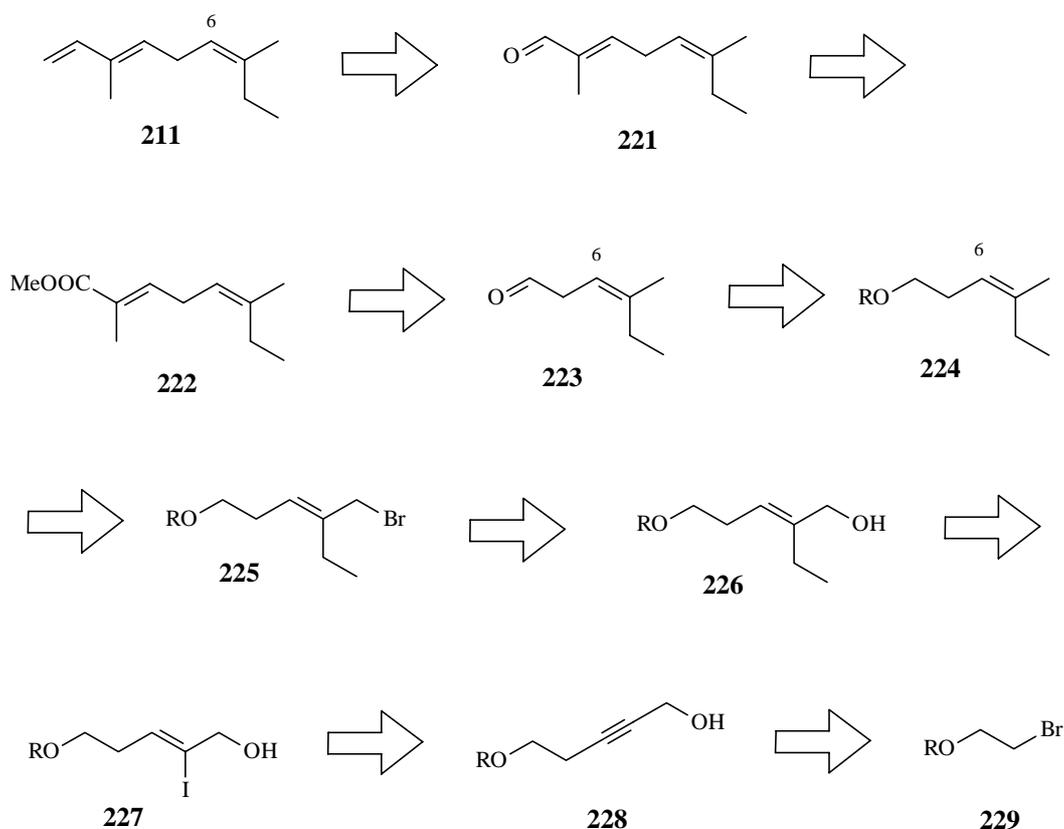


Abb. 9.8.

Dieser sollte durch Reduktion des Esters (2E)-**222** darstellbar sein. Eine Wittigreaktion mit Ethoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran und Aldehyd **223** würde zur (E)-konfigurierten<sup>91</sup> trisubstituierten Dreifachbindung an Position 3 führen. Aldehyd **223** ergäbe sich wiederum aus dem geschützten Enol **224** durch Abspaltung der Schutzgruppe und nachfolgender Oxidation. Die Reduktion des Allylbromids **225**, welcher aus dem monogeschützten Diol **226** entstehen kann, ergäbe das geschützte Enol **224**. Wird Iodenol **227** mit Diethylolithiumcuprat substituiert, so liefert es das einfach geschützte Diol **226**. Iodenol **227** ergibt sich durch eine

<sup>91</sup> S.a. Kap. 2.2.

kombinierte Reduktion/Substitution des propargylischen Alkohols **228**, der leicht aus Bromid **229** darzustellen ist.

Die Synthese des (3Z,6Z)-Isomers **211** kann analog vonstatten gehen, nur dass hier der (Z,Z)-konfigurierte Aldehyd (Z)-**221** aus der Reduktion des Esters (Z)-**222** hervorginge, der wiederum durch eine Horner-Emmonsreaktion<sup>92</sup> mit Phosphonoessigsäuretriethylester und Aldehyd **223** (Z)-selektiv dargestellt werden könnte.

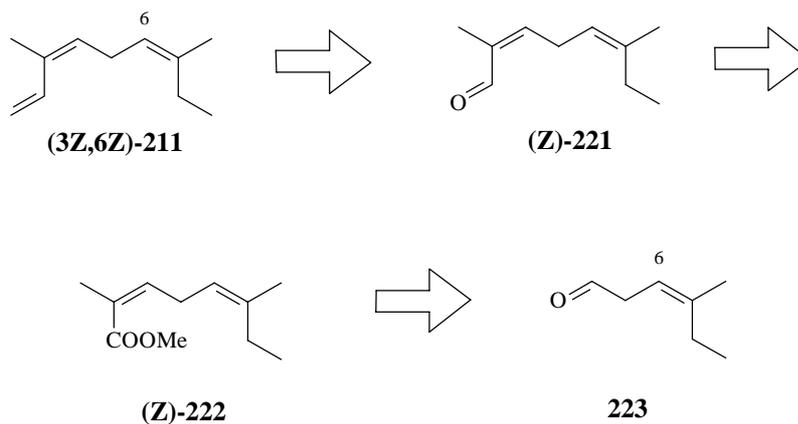


Abb. 9.9.

Für die Synthese der (3E,6E)- und (3Z,6E)-Homooocimene (Abb. 9.10.) war zur Verknüpfung der Kohlenstoffe 3 und 4 dieselbe wie die oben beschriebene Strategie vorgesehen.

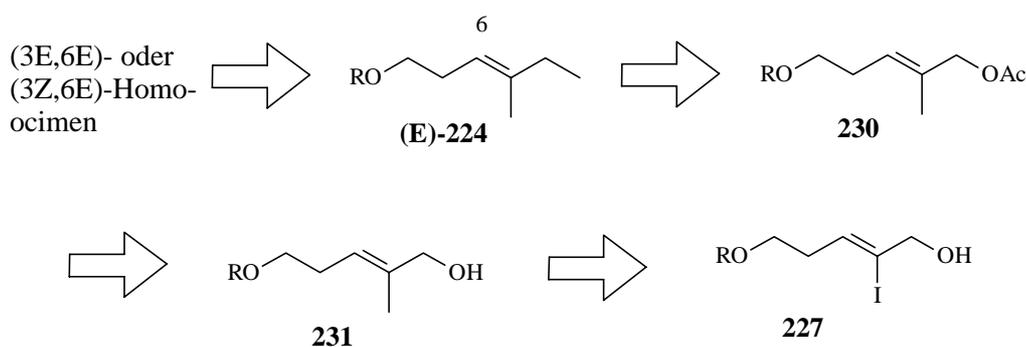


Abb. 9.10.

Zur Darstellung des (E)-konfigurierten geschützten Enols (E)-**224** wäre eine Substitution des allylischen Acetats **230** mit Dimethylcuprat ( $\text{Me}_2\text{CuLi}$ ) geeignet. Das allylische Acetat **230** wäre wiederum aus dem mono-geschützten Endiol **231** und dem Jodenol **227** durch Acetylierung bzw. Cupratsubstitution darstellbar.

<sup>92</sup> S.a. Kap. 2.2.

Die Synthese des naturidentischen Isomers (**211**), welches durch Retentionszeitenvergleich ermittelt werden sollte, ist auch deswegen wünschenswert, weil auf diese Weise ein biologischer Test mit Substanz und Tier ermöglicht werden könnte.

## 10. Ameisen der Gattung *Tetramorium*

### 10.1. Einleitung

Da alle neun im folgenden Kapitel untersuchten Ameisenarten der Gattung *Tetramorium* zugerechnet werden, wird an dieser Stelle beispielhaft die Morphologie und Biologie der heimischen Ameise *Tetramorium caespitum* beschrieben.

*Tetramorium caespitum*, die gemeine Rasenameise, gehört zur Unterfamilie der *Myrmicinae* (Knotenameisen). Diese Ameisen sind 2.5-4 mm lang<sup>93</sup> von hellbrauner, bis schwarzer Färbung und mit helleren Beinen und Fühlern. Kopf und Thorax sind dicht behaart und parallel gefurcht. Die Fühler sind in 12 Segmente unterteilt.

Die Kolonien sind mit 3000-4000 Ameisen mittelgroß. Im Staat gibt es mehrere Königinnen, die 5-20 Eier pro Tag legen. Diese entwickeln sich in etwa 5-9 Wochen. Die geflügelten reproduktionsfähigen Tiere erscheinen hauptsächlich im Juni und Juli.

*Tetramorium caespitum* ist sehr anpassungsfähig, so dass diese Ameisen auf fast allen Kontinenten anzutreffen sind. Diese Ameisen sind typischerweise unter Steinen und in Mauerritzen zu finden. Sie ernähren sich von Kleininsekten, Honigtau, Samen, Pflanzensäften und auch von menschlichen Nahrungsmitteln, wobei sie eine Vorliebe für Fleisch und Fett haben.



Abb. 10.1. *Tetramorium caespitum*  
aus verschiedenen Blickwinkeln  
(von der Seite, vorne, oben).



<sup>93</sup> Königinnen bis zu 8 mm

## 9.2. Themenstellung

JACKSON (1993) fand in den Oberflächenextrakten von *Tetramorium caespitum* ein Gemisch flüchtiger Verbindungen, die durch GC-MS-Kombination analysiert wurden. Zwei dieser Verbindungen wiesen Massenspektren auf, die in Abb. 10.3. gezeigt sind. Die Molekülpeaks der beiden unbekanntten Verbindungen, die im folgenden Tetramorin I (**232**) und Tetramorin II (**233**) genannt werden, weisen eine Masse von 236 bzw. 250 auf. Die Spektren ließen wegen der ähnlichen Fragmentierung einen Vergleich mit 2,3-Dihydrofarnesal (**234**) zu (s.Abb. 10.2.).

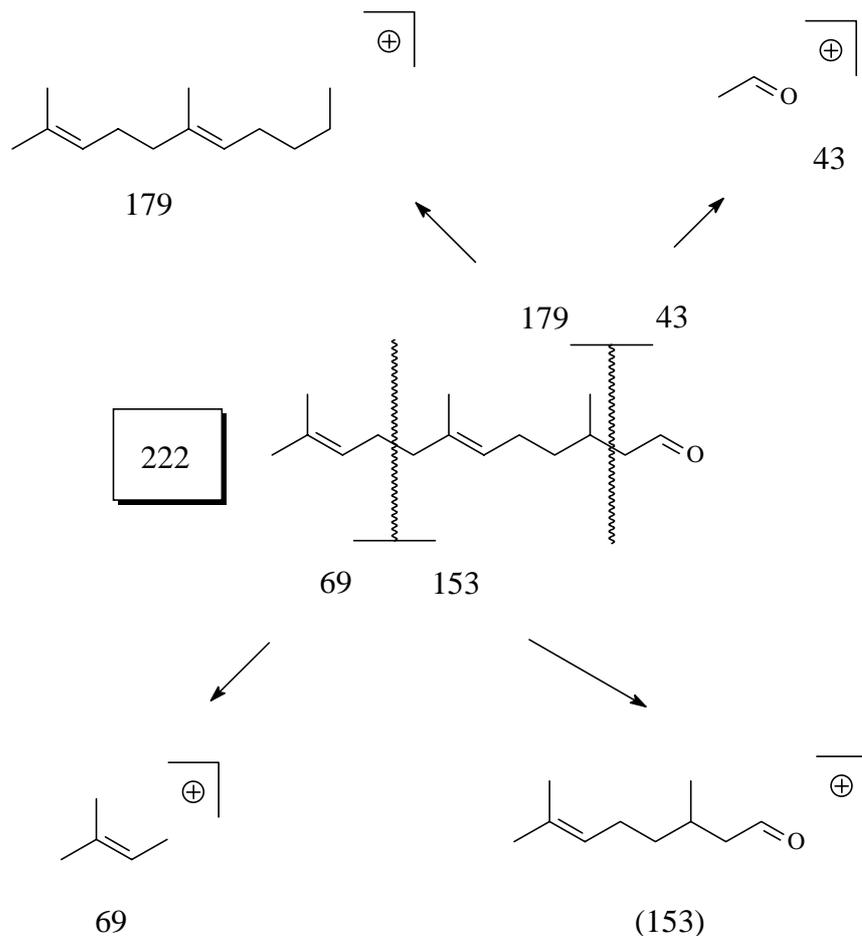


Abb. 10.2.: Fragmentierung von 2,3-Dihydrofarnesal (**234**).

Es konnte bei Tetramorin I und II daher von terpenoiden Strukturen mit Aldehydfunktion ausgegangen werden. Im Vergleich mit 2,3-Dihydrofarnesal (**234**) zeigte sich aber, dass eine bzw. zwei zusätzliche  $\text{CH}_3$ -Substituenten in den Molekülen vorhanden sind, da die Molekülmassen um 14 bzw. 28 Masseneinheiten höher waren als bei 2,3-Dihydrofarnesal (Abb. 10.3.).

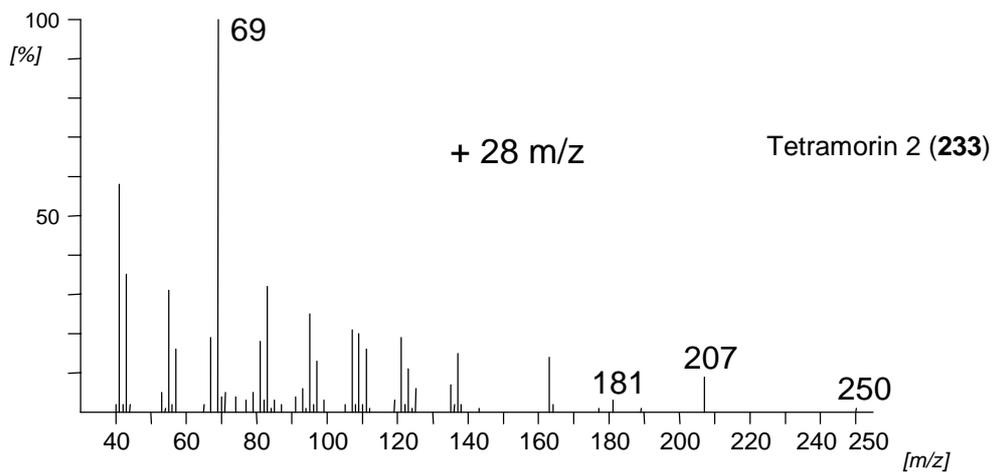
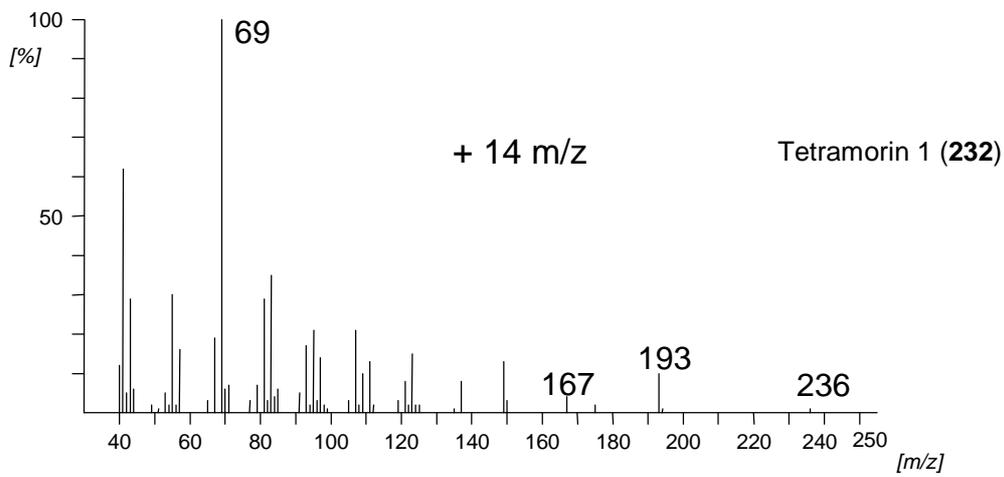
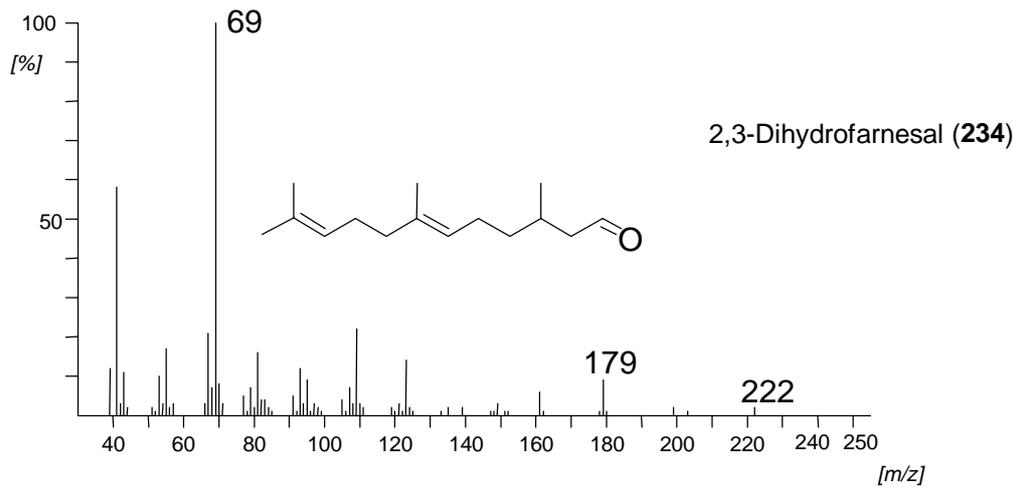


Abb. 10.3. Massenspektren („Elektronen-Impact“) (70 eV) von 2,3-Dihydrofarnesal, Tetramorin I und Tetramorin II.

Die Frage, die sich damals stellte war, an welcher Position im Molekül die zusätzliche(n) Methylsubstituenten(n) zu finden ist(sind). Eine auffällige und für die Beantwortung dieser Fragestellung wichtige Beobachtung war, dass die Fragmentationen mit der Masse  $m/z$  167

bzw. 181<sup>94</sup> in beiden Massenspektren deutlich zu erkennen waren. Dieser Befund ließ auf eine zusätzliche Methylgruppe in Position 8 schließen. Diese Vermutung war dadurch begründet, dass durch den +I-Effekt einer Methylgruppe in Position 8 die positive Ladung der Fragmentionen m/z 169 bzw. 181 besonders gut stabilisiert wird.

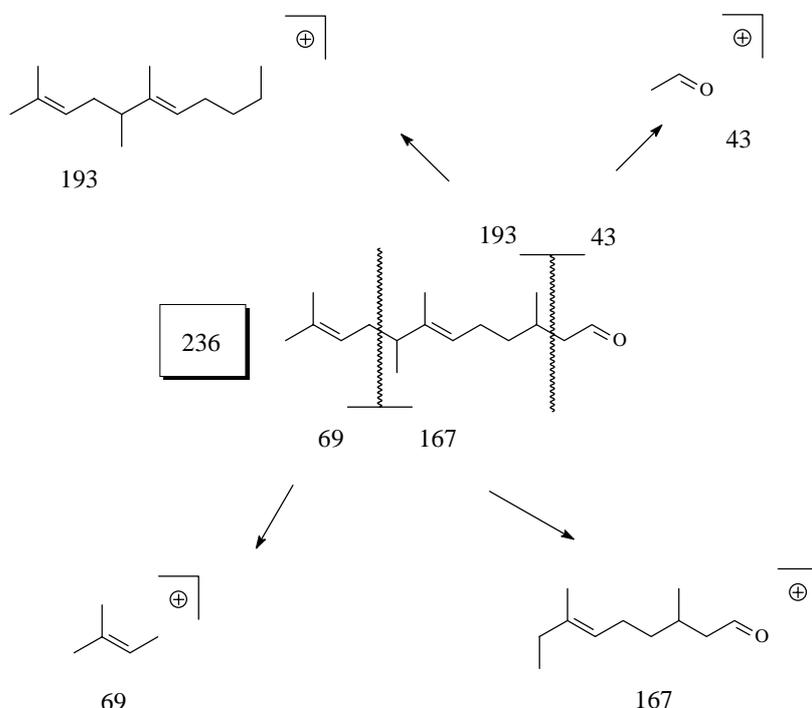


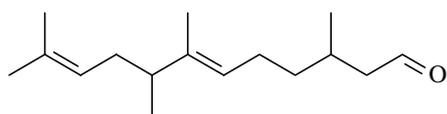
Abb. 10.4. Fragmentierung von Tetramorin I (**232**).

Eine nicht ganz abgeschlossene Synthese des Racemats deutete daraufhin, dass es sich bei Tetramorin I um den (E)-konfigurierten Aldehyd (**232**) handelt (IBARRA 1997). Die geringe Menge des Syntheseproduktes ließ aber keine NMR-spektroskopischen Untersuchungen zu, so dass die abgebildete Struktur für Tetramorin I (**232**) nicht belegt werden konnte und nur ein Vorschlag blieb. Interessanterweise konnte ein weiterer Naturstoff mit der Masse 264 entdeckt werden, wobei die zeitliche Differenz der Retentionszeiten von Tetramorin I (**232**) und II fast genauso groß war wie die von Tetramorin II (**233**) und III (**235**). Vermutlich befindet sich eine weitere Methylgruppe<sup>95</sup> an Position 12.

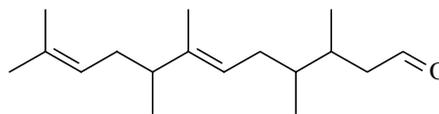
Für Tetramorin II (**233**) gibt es keine Strukturbestimmung oder Synthesenäherung, so dass lediglich das Massenspektrum und die (biochemische) Analogie einen Hinweis geben können: Kohlenstoff 4 und 8 sind die für die beiden Methylgruppen die wahrscheinlichen Positionen in Tetramorin II (**233**) (Abb. 10.5.).

<sup>94</sup> also  $M^+ - 69$

<sup>95</sup> dies entspricht also einer Kettenverlängerung



232



233

Abb. 10.5.

Aufgabe dieses Arbeitsprojektes war es,

- 1) für die Extrakte von acht verschiedenen afrikanischen und europäischen Tetramoriumarten mit Hilfe der GC-MS-Kombination festzustellen, ob Tetramorin I (232), II (233) und III (235) Inhaltsstoffe der einzelnen Arten sind.
- 2) eine Synthese auszuarbeiten, die einen Beweis für die Strukturvorschläge von Tetramorin I (232) und II (233) liefern können.
- 3) die Bestimmung der relativen und absoluten Konfiguration von Tetramorin I und II durch chemischen Abbau und Retentionszeitvergleich mit synthetischen Referenzsubstanzen zu ermöglichen.

### 10.3. Ergebnisse

Im folgenden werden die Ergebnisse in jener Reihenfolge wiedergegeben und erörtert wie sie in der Themenstellung 10.2. vorstrukturiert sind.

#### 10.3.1. GC-MS-Untersuchungen von acht verschiedenen Tetramoriumarten

Die Totalionenstromchromatogramme der GC-MS Untersuchungen von acht verschiedenen Tetramoriumarten, wobei *Tetramorium impurum* von zwei verschiedenen Fundorten berücksichtigt wurden, sind mit Hilfe einer unpolaren Kapillarsäule<sup>96</sup> vorgenommen worden. Tabelle 10.1. gibt Aufschluss darüber, welche Tetramoriumarten im Oberflächenextrakt Tetramorin I, II bzw. III enthielten.

	Tetramorin-I (M=236) (232)	Tetramorin-II (M=250) (233)	Tetramorin-III (M=264) (235)
<i>T. moravicum</i> Kaiserstuhl, Badberg (300 m)	-	**	-
<i>T. impurum</i> (1600-2000 m) Wallis, Lötschental (Eisten)	-	-	-
<i>T. cf impurum</i> Italien, Puglia (Carpino) (700 m)	-	**	**
<i>T. brevicorne</i> Italien, Sardinien (Genna Coggina (800-900 m)	-	**	evt.*
<i>T. meridionale</i>	evt.*	*	evt.*

<sup>96</sup> DB-5, 60 m 60 °C für 8min - dann 5° C/min bis 300° C

Italien, Elba (Capoliveri) 350 m

*T. rhenanum* evt. \* \*\* \*

Hessen, Lorchhausen (100 m)

*T. diomedeaum* \* \* -

Sizilien (Florida) 100 m

*T. sp. Gargano* \* \*\* -

Italien, (Puglien, Gargano) 700 m

*T. semilaeve* \*\* \* -

Italien (Elba, San Caterina 250 m)

\*\*= Nebenkomponente \* = Spurenkomponente

Tab. 10.1. Tetramorium I – III (**232**, **233** und **235**) und ihr Vorkommen als Inhaltsstoffe bei verschiedenen Ameisenarten der Gattung *Tetramorium*

### 10.3.2. Bestimmung der absoluten Konfiguration von Tetramorin I und II

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration der stereogenen Zentren in Tetramorin I (**232**) und II (**233**) sollte über einen chemischen Abbau im Mikromaßstab versucht werden. Durch Retentionszeitenvergleich der chemischen Abbauprodukte mit synthetischen, chiralen Referenzsubstanzen sollte dann auf enantioselektiven Kapillarsäulen die Bestimmung der absoluten Konfiguration ermöglicht werden.

Abb. 10.6. zeigt die beiden Naturstoffe Tetramorin I (**232**) und II (**233**) und deren Produkte **236-239**, die sich durch Ozonolyse und reduktiver Aufarbeitung mit Natriumborhydrid ergeben.

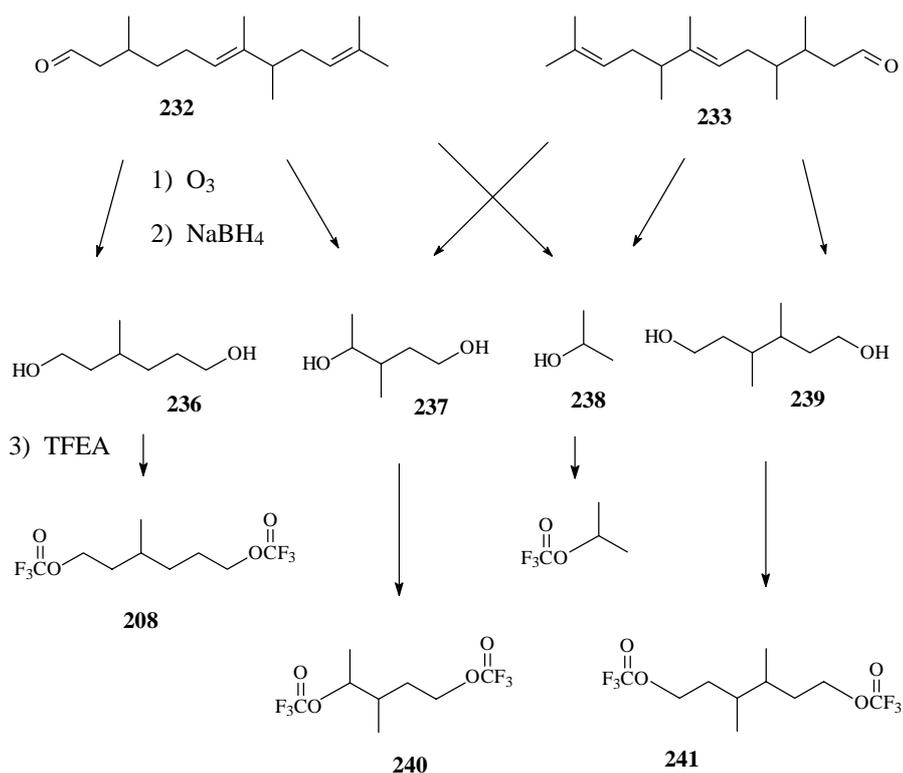


Abb. 10.6.

Abb. 10.6. Derivatisierung der Naturstoffe **232** und **233** (Tetramorin I bzw. II).

Die anschließende Veresterung mit Trifluoressigsäureanhydrid sollten die Verbindungen **208**, **240** und **241** liefern.

Es wurden die Hexanoberflächenextrakte der Ameise *Tetramorium moravicum* eingeeengt, in Dichlormethan aufgenommen, über Magnesiumsulfat getrocknet und einer Ozonolyse unterzogen, bevor die gerührte Reaktionslösung dann mit feinverteilterm<sup>97</sup> Natriumborhydrid reduziert wurde. Die geringen Mengen an Naturextrakt, die kleinen Reaktionsgefäße, die Einhaltung der Reaktionstemperaturen und die Empfindlichkeit gegenüber Kontamination bedürfen einer akuraten Vorgehensweise für die oben beschriebenen Reaktionschritte im Mikromaßstab. Nach Filtration und Einengen der derivatisierten Naturextrakte wurden GC-MS-Untersuchungen vorgenommen.

Um die Identifizierung der oxidativen Abbauprodukte eindeutig vornehmen zu können, war es nötig, die erwarteten Abbauprodukte **240** und **241**<sup>98</sup> zu synthetisieren, sowie deren gaschromatographische Trennbarkeit sicherzustellen. Erst so konnte ein Vergleich der Retentionszeiten und Massenspektren vorgenommen werden.

Im folgenden Absatz wird die Synthese der oxidativen Abbauprodukte **240** und **241** vorgestellt: Für die Synthese des Diesters **240**, der den „mittleren“ Abschnitt (C7-C10) der Tetramorine I (**232**) und II (**233**) ausmacht, wurde Aldehyd (R)-**242**<sup>99</sup> mit Methylmagnesiumchlorid in THF bei ca. – 78° C umgesetzt.

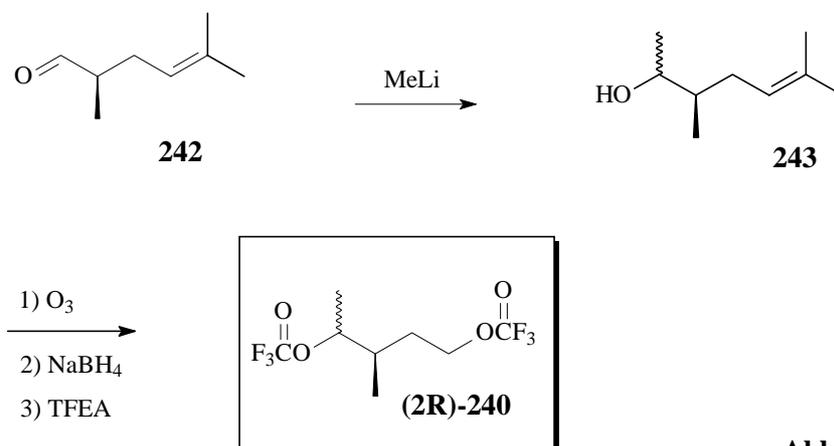


Abb. 10.7.

Es konnte eine stereochemische Induktion für das Produkt **243** festgestellt werden. Das Verhältnis der beiden Diastereomere beträgt im Gaschromatogramm<sup>100</sup> etwa 2:1. Nach dem

<sup>97</sup> Granulat im Mörser zerkleinert

<sup>98</sup> die Synthese von **208** ist in Kapitel 8 beschrieben.

<sup>99</sup> die Herkunft und Synthese dieses Aldehyds gelang für beide Enantiomere und wird in Abschnitt 10.3.3.2. besprochen

<sup>100</sup> strenggenommen ist auf diese Weise kein Mengenverhältnis detektierbar, da sich Diastereomere im Responsefaktor unterscheiden (können); aber in guter Näherung ist diese Angabe durchaus brauchbar.

Modell von Cram-Felkin-Anh ist zu vermuten, dass es sich bei dem prominenteren Diastereomer um (1R,2R)-**243** handelt (CRAM *et al.* 1952, CHÉREST *et al.* 1968, ANH 1980). Dieser Vermutung wurde aber nicht weiter nachgegangen, da sie hier für den zu untersuchenden Sachverhalt nicht weiter bedeutend war.

Das Enol **243** konnte nun in einer Ozonolyse mit anschließender reduktiver Aufarbeitung zum entsprechenden Diol gespalten werden, um anschließend mit Trifluoressigsäureanhydrid in Dichlormethan zum (2R)-Diester **240** zu gelangen. Für diese Synthesesequenz wurde keine Gesamtausbeute bestimmt, da sie „nur“ zur Darstellung einer sehr kleinen Menge<sup>101</sup> an Diester **240** für analytische Zwecke führen sollte.

Die Synthese des racemischen Diesters **240** beginnt mit dem kommerziell erhältlichen Methyl- $\gamma$ -Lacton **244**, welches durch Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid zum Lactol **245** umgesetzt wurde.

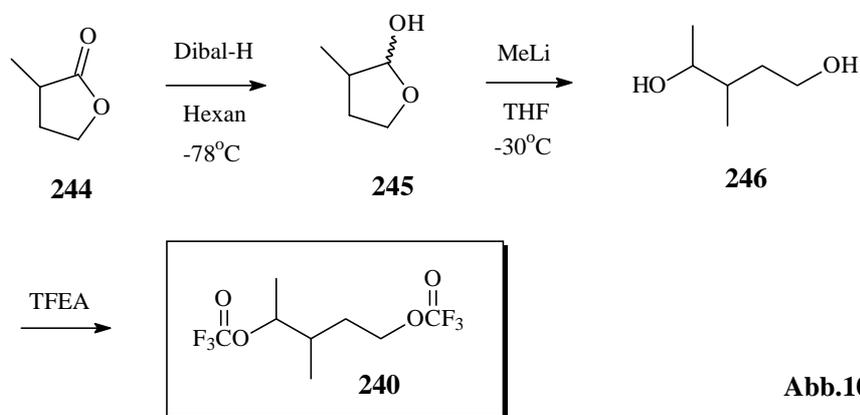


Abb.10.8.

Die Alkylierung des Lactols **245**, welches in offenkettiger Form auch als ein Hydroxyaldehyd aufgefasst werden kann, wurde mit Methyllithium in Diethylether vorgenommen (TOMOOKA *et al.* 1989). Das resultierende Diol **246** ließ sich in der Aufarbeitung der Reaktion erwartungsgemäß nur mühsam aus der wässrigen Lösung extrahieren. Nachdem aber kleine Mengen isoliert werden konnten, wurde das Diol **246** ohne weitere Reinigungsschritte mit Trifluoressigsäureanhydrid verestert. Auch hier konnte für die vorangegangene Alkylierung eine stereochemische Induktion ausgemacht werden (etwa 2:1), die aber auf Grund der Chelatisierung des sich nähernden Metallorganyls mit der freien Hydroxygruppe vergleichsweise schwer zu interpretieren ist. Laut TOMOKAA *et al.* (1989) ist das prominentere Diastereomer das anti-Isomer.

Die Synthese der Referenzsubstanzen (**208**) (Abb. 10.9.) für den Abschnitt (C1-C7) aus Tetramorin I (**232**) wurde aus Citronellol (**207**) gewonnen und wurde bereits in Kapitel 8 besprochen (s. Abb. 8.2.).

<sup>101</sup> ca. 1mg

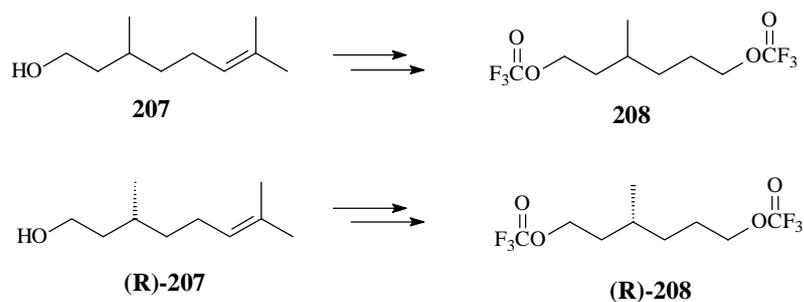


Abb. 10.9.

Die Synthese der Referenzsubstanz, die sich aus dem oxidativen Abbau von Tetramorin II für den vorderen Abschnitt (C1-C7) ergeben können, wurde als Diastereomerengemisch synthetisiert: Abb. 10.10. zeigt die Synthese des Diesters, der aus einer elektrochemischen C-C-Verknüpfung von Crotonsäureethylester **247** hervorgeht (BAKER *et al.* 1983).

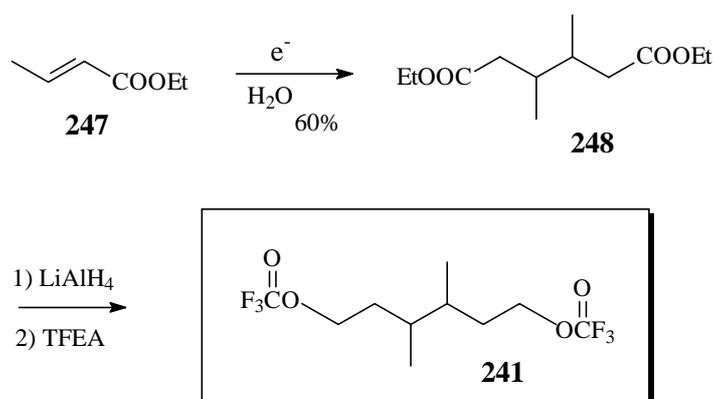


Abb. 10.10

Dabei liegt das Isomer mit *anti-(meso)*-Konfiguration gegenüber dem *syn*-Isomer laut BAKER *et al.* (1983) im Unterschuss von 3:1 vor. Die Reduktion des Estergemisches **248** mit Lithiumalanat und Veresterung mit Trifluoressigsäureanhydrid ergeben die fluorierten Diester **241**.

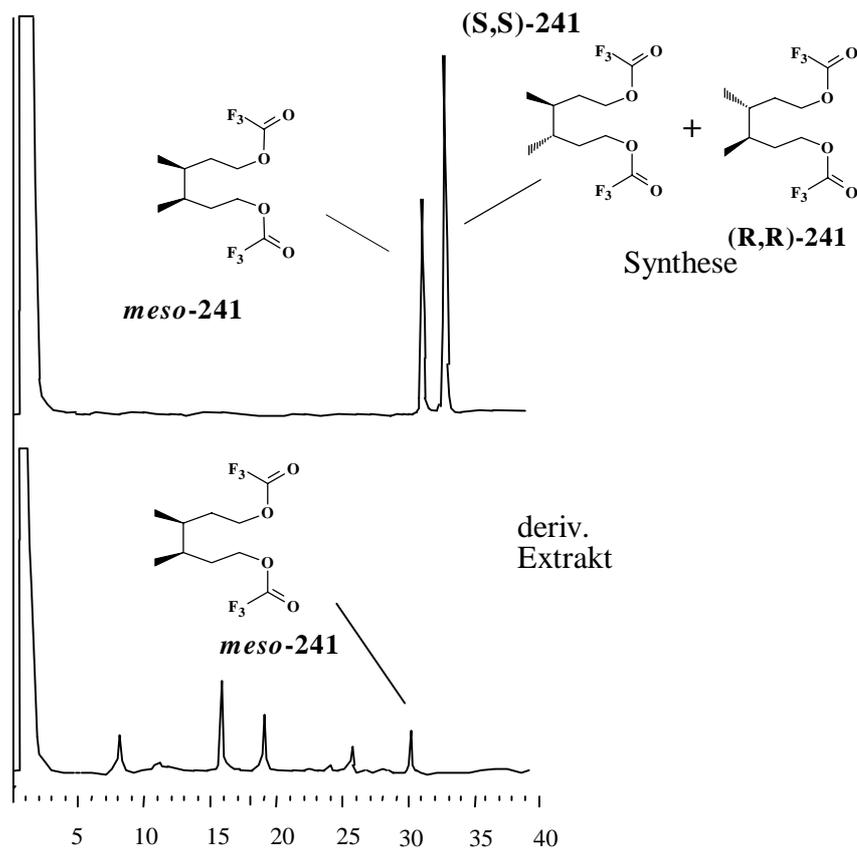


Abb. 10.11. Retentionszeitenvergleich in [min] von synthetischen Substanzen (*meso*-**241**, (R,R)- und (S,S)-**241**) mit derivatisiertem Naturextrakt.

Die Derivatisierung des Naturextraktes von *T. moravicum* nach der in Abb. 10.6. gezeigten Methode ergab den *meso*-Ester **241**. Dies zeigte der Retentionszeitenvergleich zwischen den synthetischen Diestern **241** und dem derivatisierten Naturextrakt (Abb. 10.11.). Auf eine enantioselektive Synthese der *syn*-Diester (S,S)- und (R,R)-**241** konnte also verzichtet werden: Die Bestimmung der absoluten Konfiguration der asymmetrischen C-Atome der Positionen 3 und 4 in Tetramorin II (**233**) ist durch die beschriebene Methode und Derivatisierung nur dann möglich, wenn die relative Konfiguration als *syn*-Anordnung vorliegt. Liegt sie aber im Naturextrakt als *anti*-Konfiguration vor wie in Abb. 10.11. (unten) für *Tetramorium moravicum* gezeigt, so sind die (3S,4R)- und (3R,4S)-Diester **241** *meso*-Verbindungen, die sich chromatographisch selbst auf einer enantioselektiven Kapillarsäule nicht trennen lassen.

Für *Tetramorium semilaeve*, welches Tetramorin I (**232**) zum Inhaltsstoff hat (s. Tab. 10.1.), konnte nach in Abb. 10.6. beschriebene mikrochemische Umsetzung der Diester **208** als oxidatives und derivatisiertes Abbauprodukt identifiziert werden (Abb. 10.12.). Der

Retentionszeitenvergleich bei Verwendung einer enantioselektiven Kapillarsäule (Lipodex E; Abb. 10.12.) ergab, dass Tetramorin-I in Position 3 (S)-Konfiguration besitzt.<sup>102</sup>

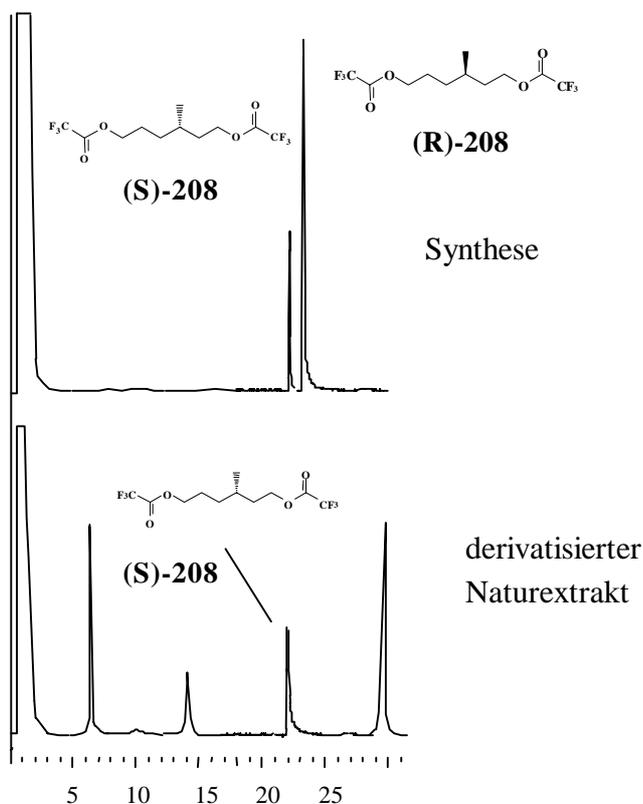


Abb. 10.12. Ausschnitte (x-Achse [min]) aus Gaschromatogrammen von Synthese und derivatisiertem Naturextrakt (Lipodex E, 90°C isotherm, 30 m)

Die Co-Injektion von derivatisiertem Naturextrakt (*Tetramorium moravicum*) und Referenzsubstanz auf einer enantioselektiven Kapillarsäule<sup>103</sup> ergab einen Hinweis für eine Zuordnung der absoluten Konfiguration des stereogenen C-Atoms an Position 8 von Tetramorin-II (**233**). So lässt sich in Abb 10.13. unter (3) erkennen, dass das Racemat des Diesters **240** ohne Überschneidung in vier Peaks aufgetrennt wurde, wobei zwei der vier Isomere<sup>104</sup> im leichten Überschuss vorlagen.

<sup>102</sup> vergl. Kap. 8; dort ist die Methode im Detail beschrieben.

<sup>103</sup> 6-Methyl-2,3-pentyl- $\gamma$ -Cyclodextrin

<sup>104</sup> laut TOMOOKA *et al.* (1989) ist das *anti*-Isomer prominenter, was aber wegen fehlender Relevanz nicht weiter untersucht wurde.

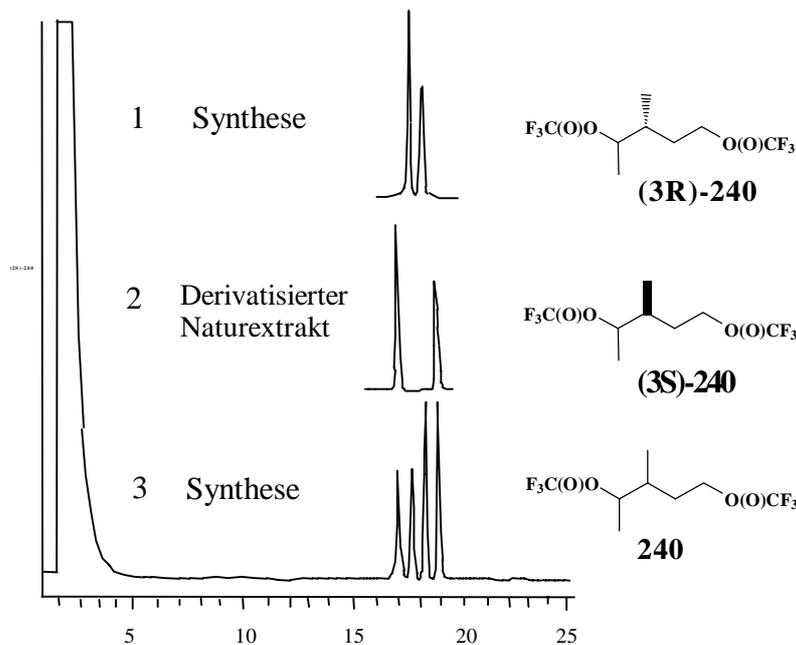


Abb. 10.13. Ausschnitte aus Gaschromatogrammen (x-Achse [min]) von derivatisiertem Naturextrakt und synthetisierten Referenzsubstanzen (6-Methyl-2,3-pentyl)- $\gamma$ -Cyclodextrin, 30 m, 55° C, isotherm)

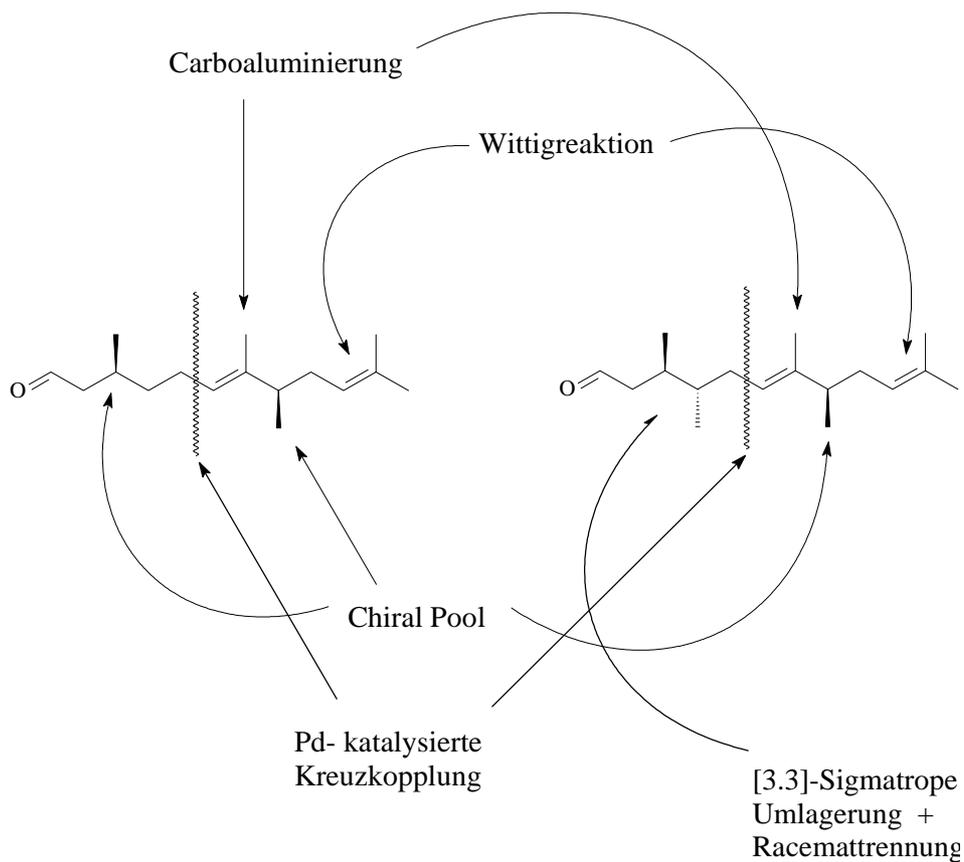
Die Abb 10.13. zeigt unter (1) das synthetische Diastereomeren- und Refernzmisch, das bezüglich des asymmetrischen Kohlenstoffes, welches hier für die Bestimmung der Konfiguration des stereogenen Zentrums an Position 8 relevant ist, in (R)-Konfiguration vorlag.

Unter (2) ist in der gleichen Abb. 10.13. ein Ausschnitt aus dem Chromatogramm des derivatisierten Naturextraktes gezeigt. Es lässt sich leicht erkennen, dass für das stereogene Zentrum in Position 8 (S)-Konfiguration festgestellt werden konnte. Auf die gleiche Weise gelang es später SCHULZ (2000), die (E)-Alkansäure (3,4,7-trimethyl oct-2,6-dienyl)-ester in *Gnamptogynes striatula* mit Hilfe der in Abb. 10.7. und 10.8. dargestellten Diester **240** als (S)-konfiguriert zu bestimmen.

### 10.3.4. Synthese von Tetramorin I und II

#### 10.3.4.1. Syntheseplan

Die Synthesepanung der beiden terpenoiden Strukturen von Tetramorin I (**232**) und Tetramorin II (**233**) ist insofern bequem, als der Abschnitt C6-C12 identisch ist und für die Synthese *beider* Naturstoffe eingesetzt werden kann. Die folgende Abbildung (Abb. 10.14.) gibt eine grobe Übersicht auf welche Weise die beiden Naturstoffe synthetisiert werden sollen.



**Abb.10.14.**

In den nachfolgenden Abschnitten werden die Synthesepfanungen für die Fragmente C1-C5 für beide Tetramorine und der Abschnitt C6-C12 im Detail besprochen:

Die Schlüsselreaktion der Synthese von Tetramorin I (**232**) besteht in einer Palladium-katalysierten Kreuzkopplung des Vinyljodids **249** mit dem Zinkorganyl **250**, welches aus dem entsprechenden Bromid erzeugt werden kann (Abb. 2.15). Abspaltung der Schutzgruppe führt zum Alkohol **251**, der durch Oxidation zum Aldehyd **232**, also dem Tetramorin I, umgesetzt werden kann.

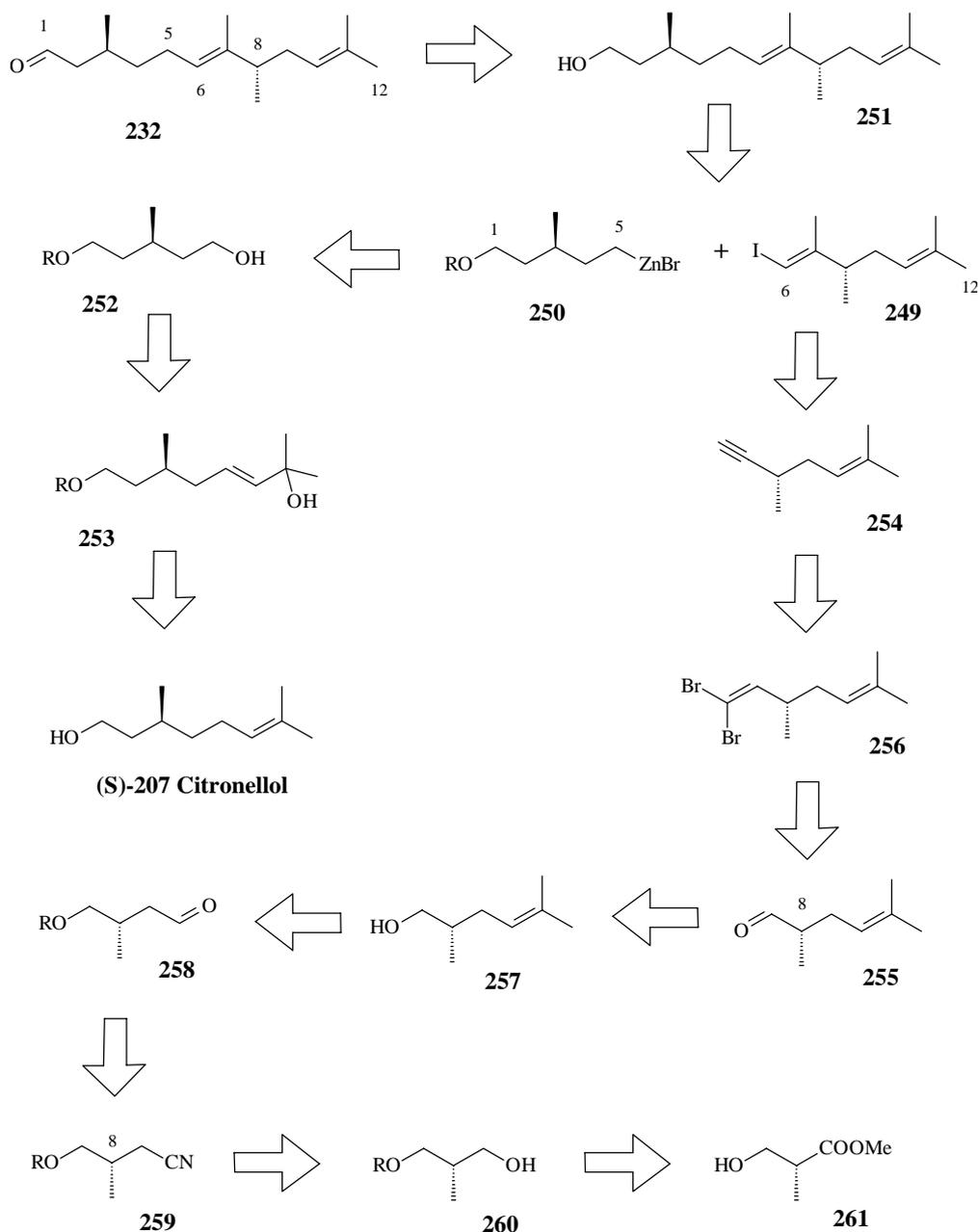


Abb. 10.15.

Der Abschnitt C1-C5 für Tetramorin 1 enthält ein stereogenes Zentrum an Position 3, welches für die hier geplante Synthese aus dem sogenannten „chiral pool“ hervorgehen soll. Dabei dient Citronellol (**207**) als kommerziell leicht erhältliche Ausgangsverbindung, die durch oxidative Methoden verkürzt werden muss:

Das Zinkorganyl **250** ist über das entsprechende Bromid aus dem Alkohol **252** zugänglich, der auf Grund einer Abfolge von Ozonolyse, also Oxidation und Reduktion aus dem Alkenol **253** entstehen kann. Alkenol **253** ist wiederum Produkt einer Additions-Eliminierungsreaktion von Citronellol **207**, das zuvor als entsprechender p-Methoxy-benzylether geschützt werden kann.<sup>105</sup>

<sup>105</sup> Auf die Wahl Schutzgruppe wird im folgenden Kapitel eingegangen.

Der Synthesepfad für den Abschnitt C6-C12 von Tetramorin I und II ist identisch: Die dreifach-substituierte und (E)-konfigurierte Doppelbindung des Vinyljodids **249** wird durch eine regio- und chemoselektive *syn*-Carboaluminierung erzielt, die durch Bis-(cyclopentadienyl)-zirkoniumdichlorid katalysiert wird. Das terminale Alkin **254** kann durch die Abfolge nach COREY und FUCHS (1972) aus dem Aldehyd **255** durch Kettenverlängerung zum 1,1-Dibromalken **256** und anschließender Eliminierungs- und Umlagerungsreaktion erhalten werden. Der Aldehyd **255** sollte durch vorsichtige und milde Oxidation, die eine Racemisierung vermeiden muss, aus dem Alkohol **257** darstellbar sein. Die Bildung der Doppelbindung kann leicht unter Verwendung des Aldehyds **258** durch Wittigreaktion mit Isopropenyltriphenylphosphoran erfolgen. Die Reduktion des Nitrils **259**, welches aus dem Alkohol **260** über das entsprechende Mesylat entsteht, führt zu dem genannten Aldehyd **258**. **260** geht durch Reduktion aus dem Carbonsäureethylester **261** hervor. Eine geeignete Schutzgruppe der freien Hydroxylfunktion des Hydroxyesters **261**, welcher kommerziell für beide Enantiomere erhältlich ist, stellt die recht robuste MOM-Schutzgruppe dar, die im übernächsten Kapitel erläutert wird.

Tetramorin II (**233**) geht durch Oxidation aus dem Alkohol **262** hervor, der durch Hydroborierung des terminalen Alkens **263** darstellbar ist.

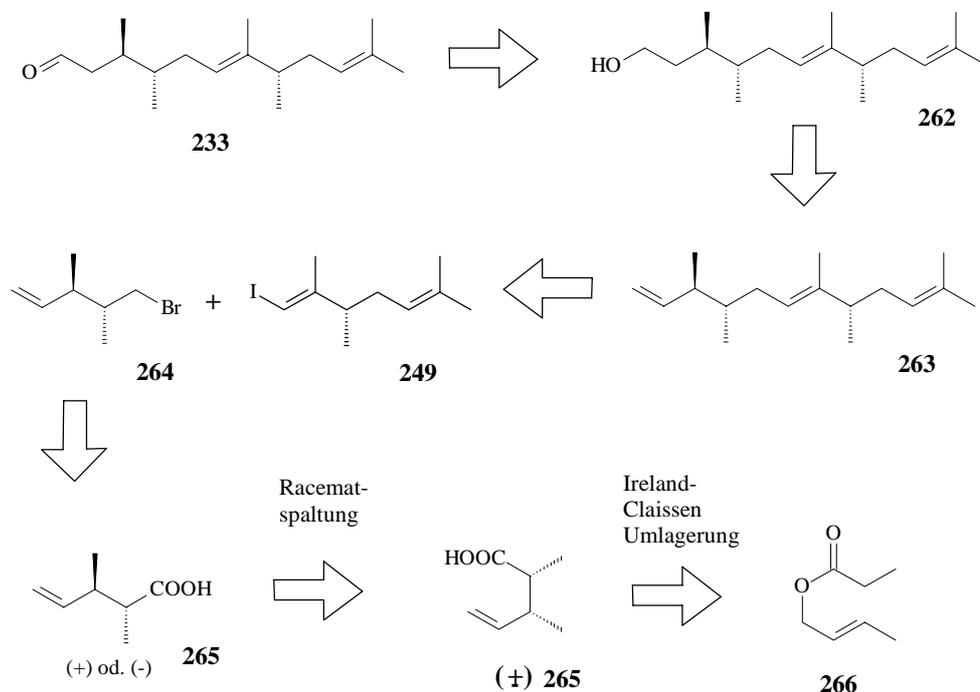


Abb. 10.16.

Entscheidender Reaktionsschritt für die Synthese von Tetramorin II (**233**) ist wie bei Tetramorin I (**232**) eine Palladium-katalysierte Kreuzkopplung zwischen Vinyljodid **249** und einem Alkenyl-zinkbromid, das aus dem Bromid **264** generiert werden kann.

Die Synthese der optisch aktiven, *anti*-konfigurierten Bromide **264**<sup>106</sup> beruht auf einer Racematspaltung an geeigneter Stelle des Syntheseweges: Das Bromid **264** ist über den entsprechenden Alkohol durch Reduktion aus der Säure **265** darzustellen. Die Racemattrennung der Säuren **265** basiert auf einer Umsetzung mit chiralen Aminen, die mit den Säuren diastereomere organische Salze bilden. Diese Salze sind durch Umkristallisation voneinander trennbar. Die racemische Säure **265** ist Produkt einer [3.3]-sigmatropen Ireland-Claisen Umlagerung des ungesättigten Esters **266**. Er ist wiederum leicht darstellbar aus Propionsäurechlorid und (E)-konfiguriertem Crotylalkohol.

#### 10.3.3.2. Die Synthese des Vinyljodids (**249**) für Tetramorin I (**232**) und II (**233**)

Die Synthese des Abschnitts C6-C12 für Tetramorin I und II begann mit dem Schutz der freien Hydroxylfunktion des (R)-Hydroxyisobuttersäureethylesters (**261**) (s. Abb. 10.17.).

<sup>106</sup> Durch die Wahl des Syntheseweges ist die Darstellung beider Enantiomere von Bromid **264** möglich

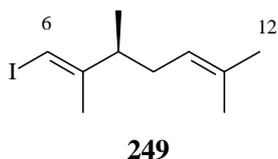
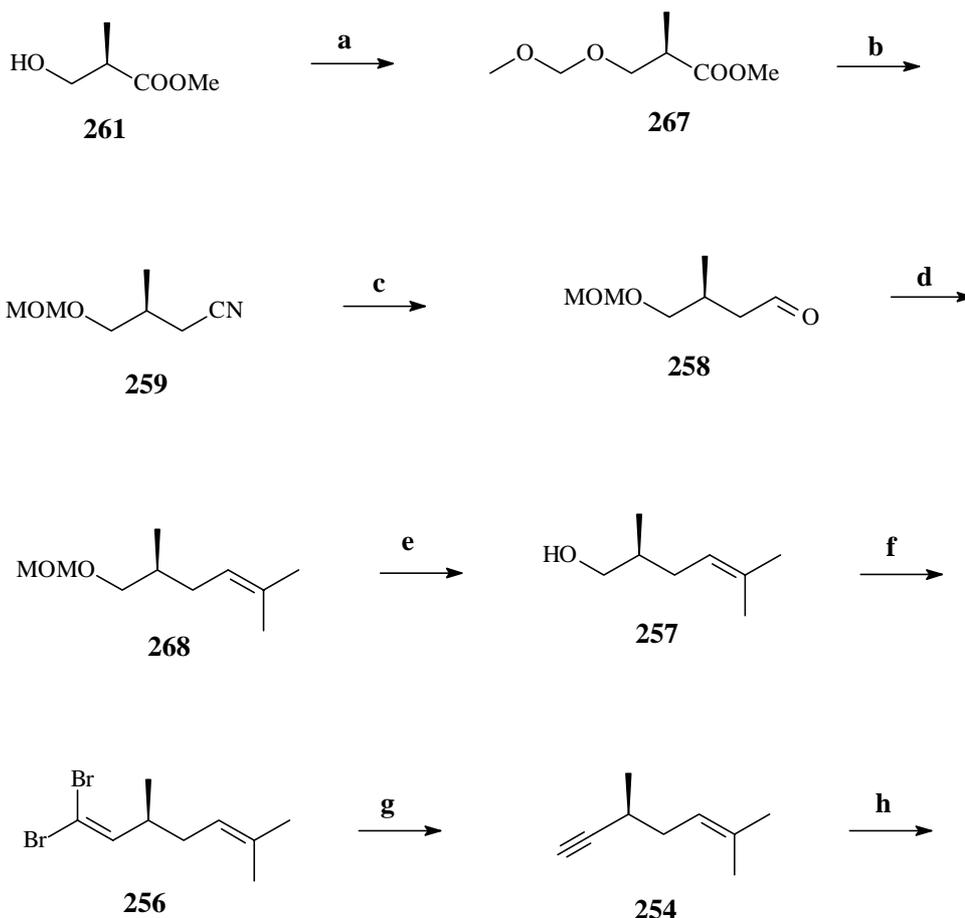


Abb. 10.17.

**Reagenzien:**

**a:** MeOCH<sub>2</sub>Cl (1.5 Äq.), i-Pr<sub>2</sub>NEt (2 Äq.)  
**b:** 1) LiAlH<sub>4</sub> (1.2 Äq.), Et<sub>2</sub>O 2) MsCl (1.3 Äq.), NEt<sub>3</sub> (1.5 Äq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 3) KCN (1.5 Äq.), DMSO  
**c:** Dibal-H (1.1 Äq.), Hexan, **d:** i-PrPPh<sub>3</sub> (2 Äq.), BuLi (2 Äq.), THF, **e:** HCl, MeOH **f:** 1) (COCl)<sub>2</sub> (1.5 Äq.), DMSO (3Äq.), NEt<sub>3</sub> (6 Äq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2) CBr<sub>4</sub> (2 Äq.), PPh<sub>3</sub> (4 Äq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> **g:** BuLi (2Äq.), Hexan **h:** 1) AlMe<sub>3</sub> (3Äq.), Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub>, (0.2 Äq.), H<sub>2</sub>O (0.2 Äq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2) I<sub>2</sub> (1.1 Äq.) THF

Die Wahl fiel dabei auf die Methyloxomethylether Schutzgruppe (MOM). MOM-Derivate sind Basen-stabil und ergeben im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum relativ leicht zu interpretierende Signale. MOM gilt unter den Acetalschutzgruppen als die robusteste. Der Nachteil der Schutzgruppe liegt in der hohen Toxizität des zu verwendenden Reagenzes Chlormethylmethylether. Die Reaktion verläuft in sehr guten Ausbeuten von ca. 93%, wenn die Reaktion in Dichlormethan mit 1,5 Äquivalenten Chlormethylmethylether und 2 Äquivalenten Diisopropylethylamin durchgeführt wird (WHITE *et al.* 1993). Die Reaktion führt allerdings nur zu mäßigem Erfolg, wenn zwischen 1 und 1,2 Äquivalenten Chlormethylmethylether verwendet werden oder wenn statt Diisopropylethylamin

Diisopropylamin benutzt wird, wie von BOECKMANN *et al.* (1991) beschrieben. Die Reinigung des geschützten Hydroxyesters **267** kann bequem destillativ im Wasserstrahlvakuum erfolgen. Die nachfolgende Reduktion des Esters **267** gelang fast quantitativ mit Lithiumalanat in Diethylether mit anschließender basischer Aufarbeitung. Das partiell geschützte Diol **260** (s. Abb. 10.15.) wurde im nächsten Schritt als Rohprodukt eingesetzt. Die Veresterung zum entsprechenden Methylsulfonsäureester verlief problemlos unter der Verwendung von Mesitylchlorid und Triethylamin in Dichlormethan als Lösungsmittel. Das Rohprodukt des Mesylates konnte dann um einen Kohlenstoff verlängert werden, indem es mit Natriumcyanid in Dimethylsulfoxid bei 40°C substituiert wurde. Die säulenchromatographische Reinigung lieferte das Produkt **259** in 78 % Ausbeute bezogen auf den Ester **267**. Die nun folgende Reduktion des Nitrils **259** gelang mit Diisobutylaluminiumhydrid bei etwa -78° C. Die Aufarbeitung mit wässriger Ammoniumchlorid-Lösung führte zur Hydrolyse des entsprechenden Imins und zum gewünschten Aldehyd **258** (MARSHALL *et al.* 1970). Die Schutzgruppe wurde durch diese leicht saure Aufarbeitungsmethode nicht angegriffen oder gar abgespalten. Der Aldehyd **258** konnte nun in einer Wittigreaktion mit iso-Propyltriphenylphosphoniumbromid verlängert werden, welches zuvor mit n-Butyllithium deprotoniert worden war. Die Ausbeute des geschützten Enols **268** betrug über beide Stufen ca. 65% bezogen auf das Nitril **259**. Die Abspaltung der Schutzgruppe wurde mit konz. Salzsäure in MeOH vorgenommen. Allerdings war eine säulenchromatographische Reinigung nötig, um nichtidentifizierte Nebenprodukte abzutrennen, die in kleinen Mengen anfielen. Die Ausbeute nach Schutzgruppen-Abspaltung betrug etwa 90 %. Swern-Oxidation des Alkohols **257** zum entsprechenden Aldehyd **255** wurde unter milden Bedingungen mit Oxalylchlorid, Dimethylsulfoxid und Triethylamin durchgeführt.<sup>107</sup> Das Rohprodukt der Swern-Oxidation wurde umgehend für die nächste Reaktion<sup>108</sup> eingesetzt. Der Aldehyd **255** wurde um einen Kohlenstoffatom in einer Wittigreaktion-ähnlichen Umsetzung mit Tetrabrommethan, Triphenylphosphin und Dichlormethan verlängert (BRANTLEY *et al.* 1995). Das Dibromdien **256** lag nach säulenchromatographischer Reinigung in 68% Ausbeute<sup>109</sup> vor. Von der Möglichkeit, die Kettenverlängerung mit Tetrabrommethan und Zinkstaub anstelle des Triphenylphosphins durchzuführen (COREY und FUCHS 1972), wurde Abstand genommen. Zwar wäre das Produkt bei dieser Reaktionsführung sehr viel einfacher zu isolieren gewesen. Sie birgt allerdings die Gefahr, dass der Aldehyd **255** (s. Abb. 10.15.) an der Zinkoberfläche racemisiert. Die Eliminierungs- und Umlagerungsreaktion des Dibromdiens **266** zum Alkin **254** wurde mit 2 Äquivalenten n-Butyllithium vorgenommen und in THF bei -78°C ausgeführt (COREY und FUCHS 1972). Das leicht flüchtige Alkin **254** war überraschenderweise nach Dünnschichtchromatographie unter Verwendung eines Anisaldehydreagenzes

<sup>107</sup> Andere Oxidationsmethoden, wie z.B. die Verwendung von PDC gelten als minderwärtig, wenn sich in  $\alpha$ -Position ein asymmetrisches Kohlenstoffatom befindet.

<sup>108</sup> ohne vorherige säulenchromatographische Reinigung

<sup>109</sup> bezogen auf den Alkohol **257**.

detektierbar. Die Reinigung geschah destillativ im Wasserstrahlvakuum und ermöglichte sogar eine Abtrennung von n-Octan, welches als Nebenprodukt bei dieser Reaktion entsteht.<sup>110</sup> Es ergaben sich 71% Alkin **254**. Die Carbometallierung des Alkins **254** gelang unter Standardbedingungen nur in sehr mäßigen Ausbeuten. So verlief die Umsetzung mit 3 Äquiv. Trimethylaluminium und substöchiometrischen Mengen an Bis-(cyclopentadienyl)-zirkoniumdichlorid in Dichlormethan selbst bei Temperaturen von 40° C nicht befriedigend. Eine Substitution des Lösungsmittels Dichlormethan durch 1,2-Dichlorethan und Temperaturen von 83°C ergaben keine Besserung der Ergebnisse. Die mäßigen Erfolge hinsichtlich der Ausbeuten von maximal 20-25 % sind mit aller Wahrscheinlichkeit in der Methylverzweigung in  $\alpha$ -Position begründet. Sie führen vermutlich wegen der Größe des Zirkoniumsreagenzes zu einer starken sterischen Hinderung der Reaktion. WIPF und LIM berichteten 1993 von einer rasanten Beschleunigung der Carboaluminierung, wenn zu dem Komplex aus Trimethylaluminium und Bis-(Cyclopentadienyl)-zirkoniumdichlorid und 1,55 Äquiv. an Wasser (!) hinzugegeben werden. Diese Art der Reaktionsoptimierung ist bei metallorganischen Reaktionen besonders selten. Auch für die Umsetzung des Alkins **254** konnte die Reaktionseffizienz drastisch erhöht werden. Die Ausbeute an Vinyljodid **249** konnte durch den Zusatz von Wasser auf 68% verbessert werden. NMR-spektroskopische NOE-Untersuchungen belegten, dass das Vinyljodid **249** (E)-Konfiguration aufweist<sup>111</sup>. Gaschromatographische und massenspektroskopische Untersuchungen ließen vermuten, dass sich mit insgesamt etwa 2% Regio- und Stereoisomere als Nebenprodukte gebildet hatten. Gaschromatographische Messungen mit enantioselektiven Trennsäulen bewiesen außerdem, dass im Verlauf des Reaktionsweges von Hydroxy-isobuttersäureethylester **261** bis zum Vinyljodid **249** keine Racemisierungen erfolgt waren. Das Vinyljodid **249** stellt den Synthesebaustein des Abschnitts C6-C12 dar, der sowohl für die Synthese von Tetramorin 1 (**232**) als auch von Tetramorin 2 (**233**) eingesetzt wurde.

<sup>110</sup> Die theoretisch denkbare Racemisierung des Alkins **254** über ein Allen-Alkin-Gleichgewicht, konnte ausgeschlossen werden, da das Folgeprodukt **249** enantiomerenrein vorlag (s.u.)

<sup>111</sup> es ergab sich bei einer NOE-NMR-spektroskopischen Untersuchung kein Crosspeak zwischen dem olefinischen Proton und der benachbarten Methylgruppe, was bei einer (Z)-konfigurierten Verbindung der Fall gewesen wäre.

### 10.3.3.3. Synthese von Tetramorin 1

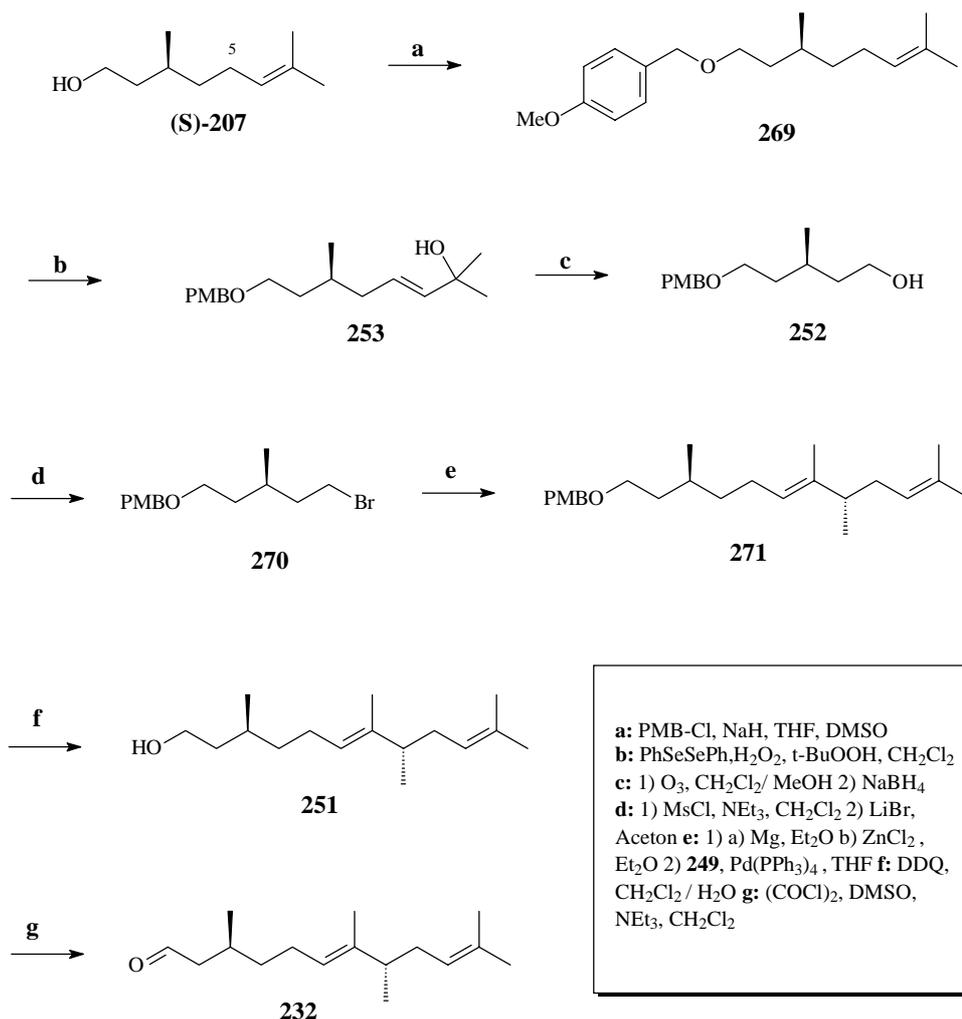


Abb. 10.18.

(S)-Citronellol (**207**) ist Ausgangsverbindung für die Synthese von Tetramorin 1 (**232**). Das mit Natriumhydrid deprotonierte Terpenol **207** wurde mit p-Methoxybenzylchlorid und Natriumiodid in DMSO und THF umgesetzt (NAGAOKA *et al.* 1992, HORITA *et al.* 1983) und führte zum p-Methoxybenzylether **269** in sehr guten Ausbeuten von 91%. Die Wahl der Schutzgruppe ergab sich aus der Notwendigkeit, dass sowohl saure wie basische Medien toleriert werden mussten. Die Alternative zu der hier verwendeten p-Methoxybenzylschutzgruppe wäre die Benzylschutzgruppe gewesen. Sie kann allerdings später nur reaktiv abgespalten werden, was ihre Flexibilität gegenüber der p-Methoxybenzylschutzgruppe, die auch zusätzlich eine oxidative Abspaltung ermöglicht, stark einschränkt<sup>112</sup>. Die folgende Oxidation der Doppelbindung des ungesättigten Ethers **269** zum Alkenol **253** unter Verschiebung der Doppelbindung wurde mit Diphenyldiselenid und

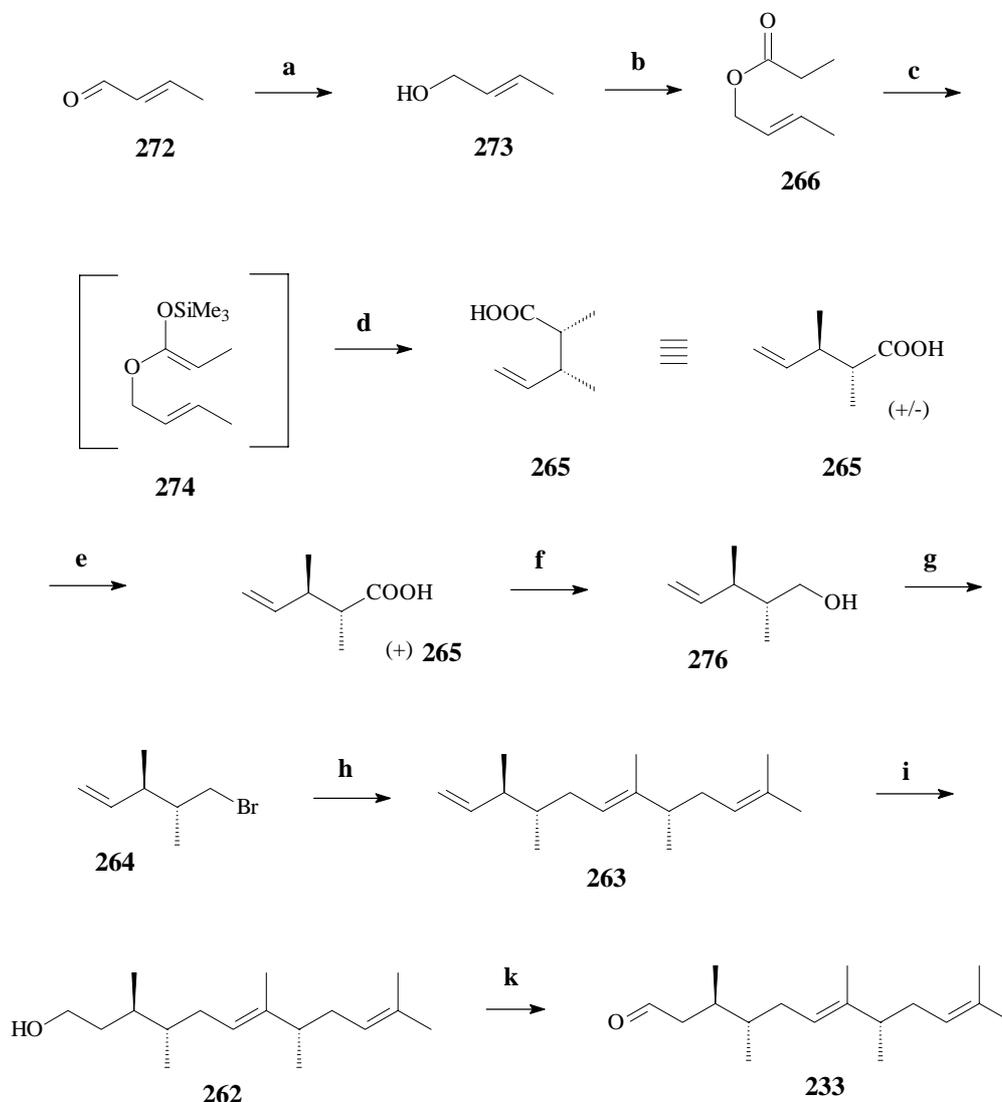
<sup>112</sup> die wichtigste Methode zur Abspaltung einer möglichen Benzylschutzgruppe mit Wasserstoff und Palladium auf Kohlenstoff würde hier z.B. entfallen, da im Zielmolekül hydrierbare Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen enthalten sind.

Wasserstoffperoxid und tert-Butylhydroperoxid in 86% Ausbeute vorgenommen (MORI *et al.* 1983). Der mechanistische Hintergrund der Reaktion ist eine Addition von „-OH“ und „-SePh“ an die Doppelbindung unter „Markovnikovbedingungen“. Die unmittelbar anschließende Eliminierung mit tert-Butylhydroperoxid führte dann zu der (*E*)-konfigurierten Doppelbindung des Alkenols **253**. Das mono-geschützte Endiol **253** konnte mit Ozon in Dichlormethan und Methanol bei reduktiver Aufarbeitung mit Natriumborhydrid in das mono-geschützte Diol **252** mit 87%iger Ausbeute umgewandelt werden. Die folgende Bromierung des mono-geschützten Diols **252** mit Triphenylphosphindibromid, welches *in situ* aus Triphenylphosphin und Brom hergestellt wurde, ergab das gewünschte Bromid **270** in nur sehr schlechten Ausbeuten. Das Rohprodukt erwies sich bei der Reinigung über Silicagel als instabil, obwohl während der Aufarbeitung auf die Entfernung von Säureresten mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung geachtet worden war. Die alternative und milde Bromierung über das entsprechende Mesylat durch Verwendung von Mestylchlorid und Triethylamin und anschließender Substitution mit Lithiumbromid erwies sich aber als geeignet, um in guten Ausbeuten von 78% Bromid **270** zu erhalten. Die Umwandlung des Bromids **270** in das entsprechende Zinkorganyl **250** (s. Abb. 10.15.) und die anschließende Palladium-katalysierte Kreuzkopplung mit Vinylbromid **249** stellte die Schlüsselreaktion der Synthese dar. Sie wurde unter Verwendung von Magnesiumspänen eingeleitet, was mit Hilfe einer katalytischen Menge an 1,2-Dibromethan zum entsprechenden Alkylmagnesiumbromid führte, und bei Zugabe von trockenem Zinkchlorid das gewünschte Zinkorganyl des Bromids **270** ergab. Die nun anstehende Palladium-katalysierte Kreuzkopplung wurde ermöglicht, indem Vinyljodid **249** mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium in THF gerührt und das Zinkorganyl zur Reaktionslösung hinzugegeben wurde. Die Ausbeute von geschütztem Dienol **271** lag – ohne Optimierung – mit 57% in keiner guten, aber akzeptablen Größenordnung. Die Konfiguration der Doppelbindung konnte durch NOE-NMR-spektroskopische Messungen als (*E*) bestimmt werden. Die Abspaltung der Schutzgruppe mit DDQ (OIKAWA *et al.* 1982) verlief in Dichlormethan und einer Spur Wasser in guten Ausbeuten von ca. 90%, wenngleich die Abtrennung des Alkohols **251** vom Nebenprodukt Anisaldehyd chromatographisch nur mühsam vorgenommen werden konnte.<sup>113</sup> Die abschließende Reaktion des Alkohols **251** zum Aldehyd **232** gelang durch Swernoxidation mit Oxalylchlorid, Dimethylsulfoxid und Triethylamin problemlos und in sehr guten Ausbeuten von ca. 92%. Das Syntheseprodukt **232** konnte chromatographisch gereinigt werden und lag in hoher Reinheit von >99% vor.

<sup>113</sup> die Rf-Werte von Produkt und Nebenprodukt waren zu ähnlich

### 10.3.3.4. Synthese von Tetramorin II

Die Synthese von Tetramorin II beginnt mit der Reduktion von (*E*)-konfiguriertem Crotylaldehyd **272** mit Lithiumalanat und anschließender basischer Aufarbeitung, so dass Crotylalkohol **273** fast quantitativ entsteht.



**a:** LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O **b:** EtCOCl, Pyridin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> **c:** 1) LDA, THF 2) Me<sub>3</sub>SiCl **d:** Δ, MeOH  
**e:** 1) (*S*)-H<sub>2</sub>N-<sup>\*</sup>CH(Me)-Ph (**275**), EtOAc 2) Umkrist. 3) HCl, Et<sub>2</sub>O **f:** LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O  
**g:** 1) MsCl, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2) LiBr, Aceton **h:** 1) Mg, Et<sub>2</sub>O, 2) ZnCl<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O 3) **249**, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, THF **i:** 1) 9-BBN, THF 2) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NaOH **k:** (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Abb. 10.19.

Da Crotylalkohol **273** kommerziell nur in (*Z*)/(*E*)-konfigurierten Gemischen erhältlich ist, konnte auf diese erste chemische Umsetzung nicht verzichtet werden, da die übernächste Reaktion<sup>114</sup> ein stereochemisch einheitliches Edukt voraussetzte. Die Veresterung des (*E*)-konfigurierten Crotylalkohols **273** mit Propionsäurechlorid in Dichlormethan und Pyridin war

<sup>114</sup> eine stereoselektive [3,3]-sigmatrope Umlagerung

problemlos durchzuführen und ergab nach Destillation den (E)-konfigurierten Ester **266** in guten Ausbeuten von knapp 90%. Die oben bereits erwähnte [3.3]-sigmatrope Irland-Claisen-Umlagerung konnte nun mit dem Ester **266** durchgeführt werden, indem in  $\alpha$ -Position zur Carbonylgruppe mit LDA deprotoniert, und der mit Trimethylsilylchlorid abgefangene Silylenolether **274** unter Wärmezufuhr und anschließender Alkoholyse<sup>115</sup> des entstehenden Silylesters zur Dimethylpentensäure **265** in 77% Ausbeute umgelagert wurde (IRELAND *et al.* 1976). Das Produkt bestand aus einem 8:1 Gemisch<sup>116</sup> von *anti*- und *syn*-Isomer, also den relativen Konfigurationsisomeren bezüglich der beiden stereogenen Zentren an Position 2 und 3.<sup>117</sup> Die beiden isomeren Substanzen ließen sich durch Destillation nicht trennen. Jedoch bot die sich nun anschließende Racemattrennung eine willkommene Gelegenheit das unerwünschte *syn*-Isomer zu entfernen. Die Racemattrennung der *anti*-2,3-Dimethyl-4-pentensäure **265** gelang durch die bequem durchführbare Säure-Base-Reaktion mit (S)-Phenylethylamin **275** zu einem organischen Salz, das sich in Essigester bei 0° C leicht umkristallisieren ließ. Die Kristalle wurden vier weitere Male in Essigester aufgenommen und umkristallisiert und ergaben nach Freisetzen mit wässriger HCl-Lösung (2S,3S)-2,3-Dimethyl-4-pentensäure. Der optische Drehsinn mit negativem Vorzeichen ließ eine Bestimmung der absoluten Konfiguration der erhaltenen Säure auf Grund von Literaturdaten (OPPOLZER *et al.* 1989) als (2S,3S) zu. Die <sup>1</sup>H-NMR-Analyse bestätigte die oben bereits erwähnte Abtrennung des *syn*-Isomers. Die Mutterlösung, die nach den mehrmaligen Kristallisationsschritten zurückblieb, konnte ebenfalls mit wässriger HCl-Lösung behandelt, und die freigesetzten Säuregemische mit (R)-Phenyl-ethylamin umgesetzt werden. Das mehrmalige Umkristallisieren in Essigester führte nach Freisetzen der Säure zur entsprechenden (+)-(2R,3R)-2,3-Dimethyl-4-pentensäure (**265**). Die Reduktion der (+)-(2R,3R)-2,3-Dimethyl-4-pentensäure (**265**) mit Lithiumalanat ergab nach basischer Aufarbeitung den Alkohol **276** in 95% Ausbeute, welcher durch Veresterung mit Methylsulfonsäurechlorid und Triethylamin und anschließender Substitution mit Lithiumbromid zum Bromid **264** führte. Andere Bromierungsmethoden des Alkohols **276** wurden an dieser Stelle nicht ausprobiert, da die oben genannte Methode als milde erschien und mit ca. 85% Ausbeute erfolgreich war. Das Bromid **264** konnte in der bereits oben genannten Weise durch die Verwendung von Magnesiumspänen in Ether und trockenem Zinkchlorid in das entsprechende Alkenyl-Zinkchlorid umgewandelt werden. Die nun unmittelbar folgende Palladium-katalysierte Kreuzkopplung mit Vinyliodid **249** ergab unter Retention das Trien **263** in einer nicht guten, aber für die Art der Reaktion passablen Ausbeute von 53%. Die Reaktionsbedingungen müssen strikt eingehalten werden, um eine

<sup>115</sup> mit Methanol

<sup>116</sup> durch Integration aus dem <sup>1</sup>H-NMR ermittelt

<sup>117</sup> wird das Enolat mit Chlor-trimethylsilan abgefangen wie hier beschrieben, können mitunter mit bis zu 7% C-Si Produkte anstelle der gewünschten O-Si-Produkte entstehen. Daher wird oftmals Chlor-tert-butyl-dimethylsilan verwendet. Doch es konnten bei Verwendung von Chlor-tri-methylsilan keine Nebenprodukte identifiziert werden.

mögliche Komplexierung des Allyl-Systems der Position 1-3 mit Palladium (0) und die daraus hervorgehende Epimerisierung des Stereozentrums an Position 3 zu vermeiden<sup>118</sup>. So sollte die Reaktionszeit nicht länger als 5 Stunden und die Reaktionstemperatur nicht mehr als 20°C betragen. Besonders muss dafür gesorgt werden, dass das Palladium-(0)-reagenz vor der eigentlichen Reaktion<sup>119</sup> lange genug mit dem Vinyljodid **249** reagieren konnte, so dass kein „freies“ Palladiumreagenz für eine Komplexierung zur Verfügung stand.

Die Konfiguration der Doppelbindung an Position 6 konnte durch NOESY-NMR spektroskopische Messungen als (E)-konfiguriert bestimmt werden.<sup>120</sup> Auch GC-MS-Untersuchungen zeigten keine detektierbare Verunreinigung, die auf ein (Z)-konfiguriertes Isomer hingewiesen hätten.

Die terminale Doppelbindung des Triens **263** konnte nun bei Raumtemperatur durch Hydroborierung mit dem sterisch anspruchsvollen Boran 9-BBN in 79%iger Ausbeute oxidiert werden, ohne dass die Doppelbindungen in Position 6 und 10 angegriffen wurden (BROWN *et al.* 1974). Der aus dieser Reaktion hervorgehende Alkohol **262** wurde abschließend durch Swernreaktion mit Oxalylchlorid und Dimethylsulfoxid in 81% Ausbeute zum Aldehyd **233** oxidiert.

Die gaschromatographisch-massenspektroskopische Analyse der Syntheseprodukte **232** und **233** und der Vergleich mit den Naturstoffen Tetramorin I und Tetramorin II ergab bezüglich der Retentionszeiten eine Übereinstimmung auf einer 60 m langen, unpolaren Kapillarsäule.<sup>121</sup> Die Totalionenstrom-Chromatogramme der Co-Injektionen der Syntheseprodukte und der entsprechenden Naturextrakte von *Tetramorium semilaeve* bzw. *Tetramorium moravicum* sind in Abb. 10.20 bzw. 10.21 abgebildet. Auch die Massenspektren der Naturprodukte und der entsprechenden synthetischen Substanzen **232** und **233** waren identisch.<sup>122</sup> Zieht man die Ergebnisse aus Abschnitt 10.1. hinzu, so kann man für den Naturstoff Tetramorin I (M=236) davon ausgehen, dass es sich um (3S,8S,E)-3,7,8,11-Tetramethyldodeca-6,10-dienal (**232**) handelt. Für Tetramorin II lässt sich feststellen, dass es sich entweder um (3R,4S,8S,E)-3,4,7,8,11-Pentamethyldodeca-6,10-dienal, welches also dem synthetischen Produkt **232** gleicht, oder aber um das entsprechende (3S,4R,8S,E)-konfigurierte Produkt handelt. Wie in Abschnitt 10.1 (Abb. 10.11) gezeigt wurde, konnte durch oxidativen Abbau, anschließende Derivatisierung und gaschromatographische Untersuchungen lediglich festgestellt werden, dass die Methylsubstituenten von Tetramorin II in *anti*-Konfiguration vorliegen.

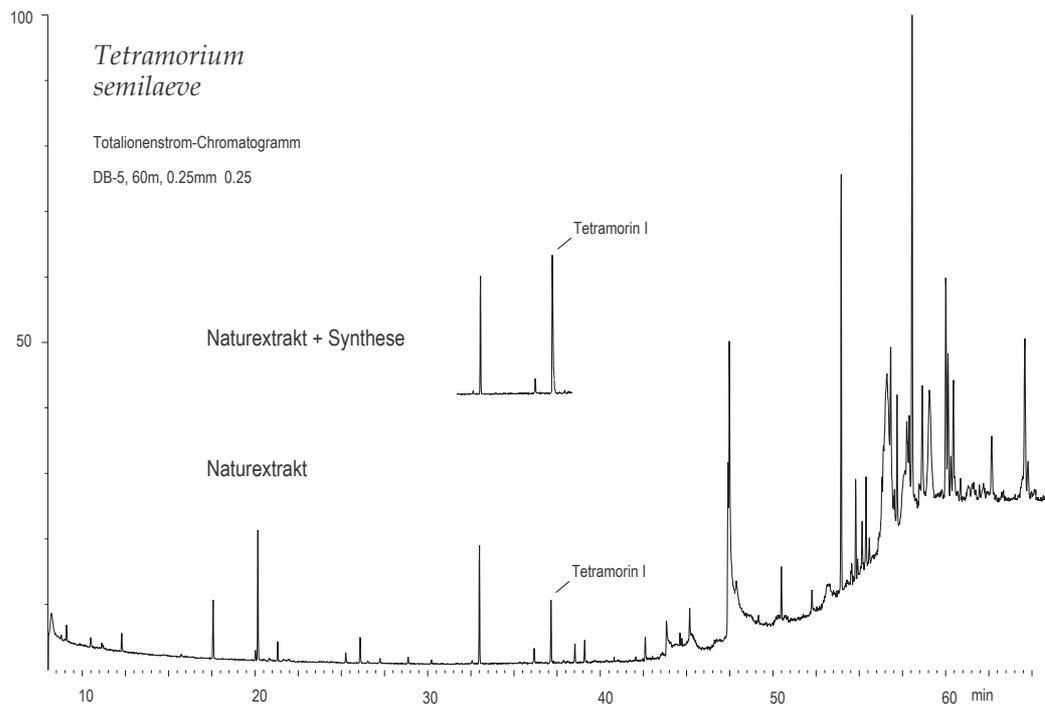
<sup>118</sup> ein allylischer Komplex ist natürlich auch mit Position 6-8 denkbar, aber auf Grund der sterischen Abschirmung unwahrscheinlicher

<sup>119</sup> C-C-Verknüpfung

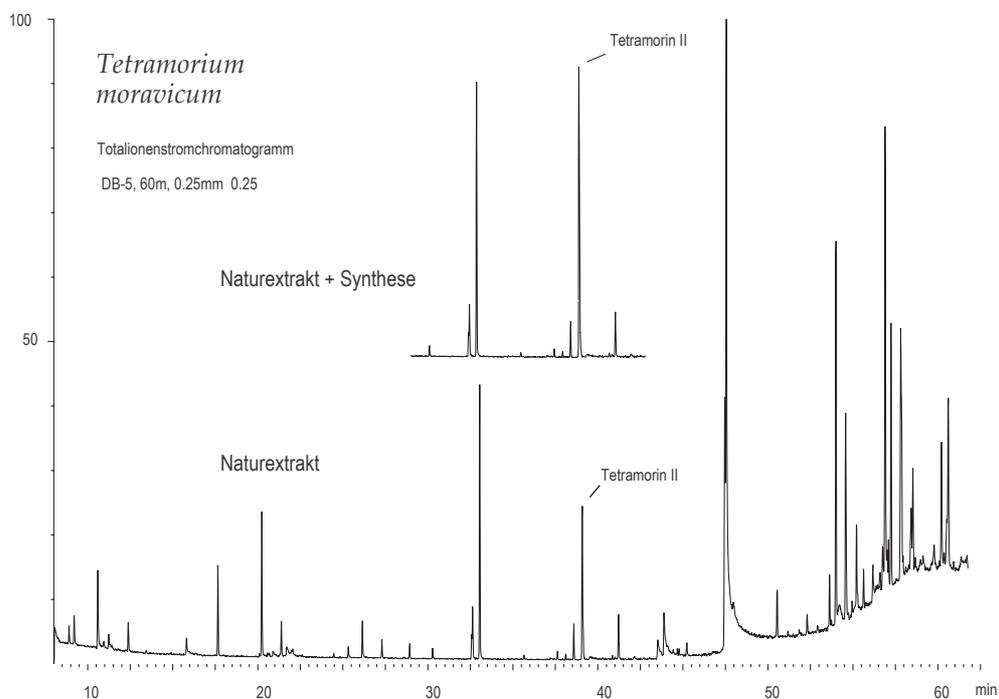
<sup>120</sup> Es ergab sich ein Cross-signal im NOE-Spektrum für die Protonen der Methylgruppe an Position 7 und dem olefinischen Proton 6. (Dieses Signal wäre bei einer (Z)-konfigurierten Doppelbindung nicht zuerkennen gewesen).

<sup>121</sup> DB-5

<sup>122</sup> die Massenspektren sind in Abb. 10.3. gezeigt



**Abb. 10.20.** Totalionenstrom-Chromatogramm des Naturextraktes von *T. semilaeve* und Co-Injektion mit Syntheseprodukt **232**; DB-5, 60 m, 60° C - 8min – 5°/min – 300° C.



**Abb. 10.21.** Totalionenstrom-Chromatogramm des Naturextraktes von *T. moravicum* und Co-Injektion mit Syntheseprodukt **233**; DB-5, 60 m, 60° C – 8 min – 5°/min – 300° C.

### 10.4. Mögliche Biogenese der Tetramorine I und II

Terpene lassen sich allgemein als Kondensationsprodukte von Methylbutenylpyrophosphaten (**18**) und (**19**) auffassen, die durch  $\text{CO}_2$ -Abspaltung aus Mevalonsäure hervorgehen. Mevalonsäure (**17**) wiederum wird enzymatisch aus drei Acetyl-Co-A Einheiten (**16**) aufgebaut, die eine ihrer Carboxylfunktion durch Decarboxylierung verliert. Die methylverzweigten Dienylpyrophosphate können mit einem neuen Methylbutenylpyrophosphat (**18**) weiter reagieren und langkettige Terpenstrukturen entstehen lassen (KARLSON *et al.* 1994).

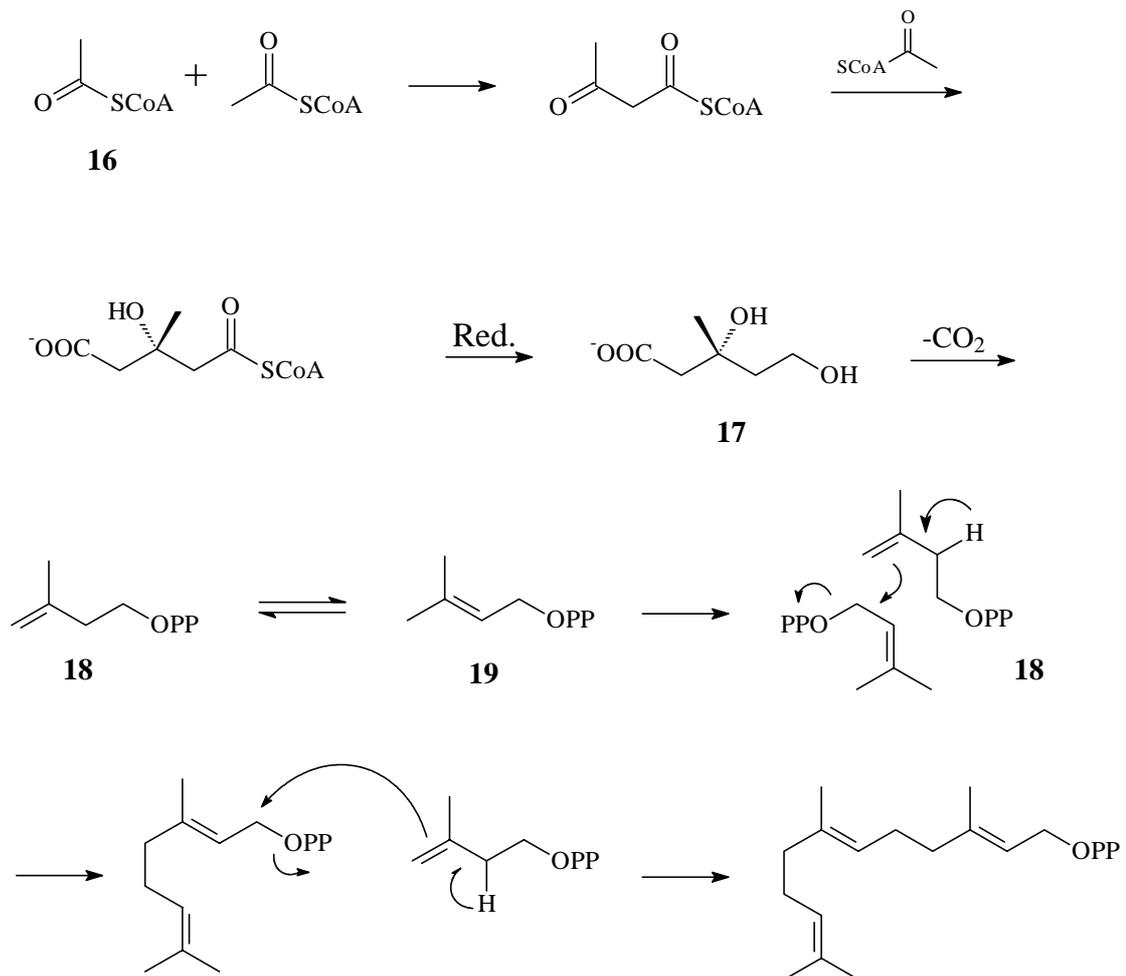


Abb. 10.22

Für die Biogenese der Tetramorine I (**232**) und II (**233**) kann man dagegen vermuten, dass Homomevalonsäure (**277**), welche aus zwei Acetyl-Co-A Einheiten (**16**) und einem Propionyl-Co-A Molekül aufgebaut wird, zu einem Methylpentenylpyrophosphat **278** umgewandelt wird. Diese kann dann mit einem „herkömmlichen“ Methylbutenylpyrophosphat (**18**) kondensieren. Das daraus resultierende Trimethyloctadienylpyrophosphat **279** steht dann für eine erneute enzymatische C-C-Verknüpfung zur Verfügung, sei es mit Methylbutenyl-

Pyrophosphat **18** ( $\rightarrow$  Tetramorin 1 (**232**)) oder einem weiteren Methylpentenylpyrophosphat (**278**) ( $\rightarrow$  Tetramorin 2 (**233**)) (KOYAMA *et al.* 1973 und JENNINGS *et al.* 1975).

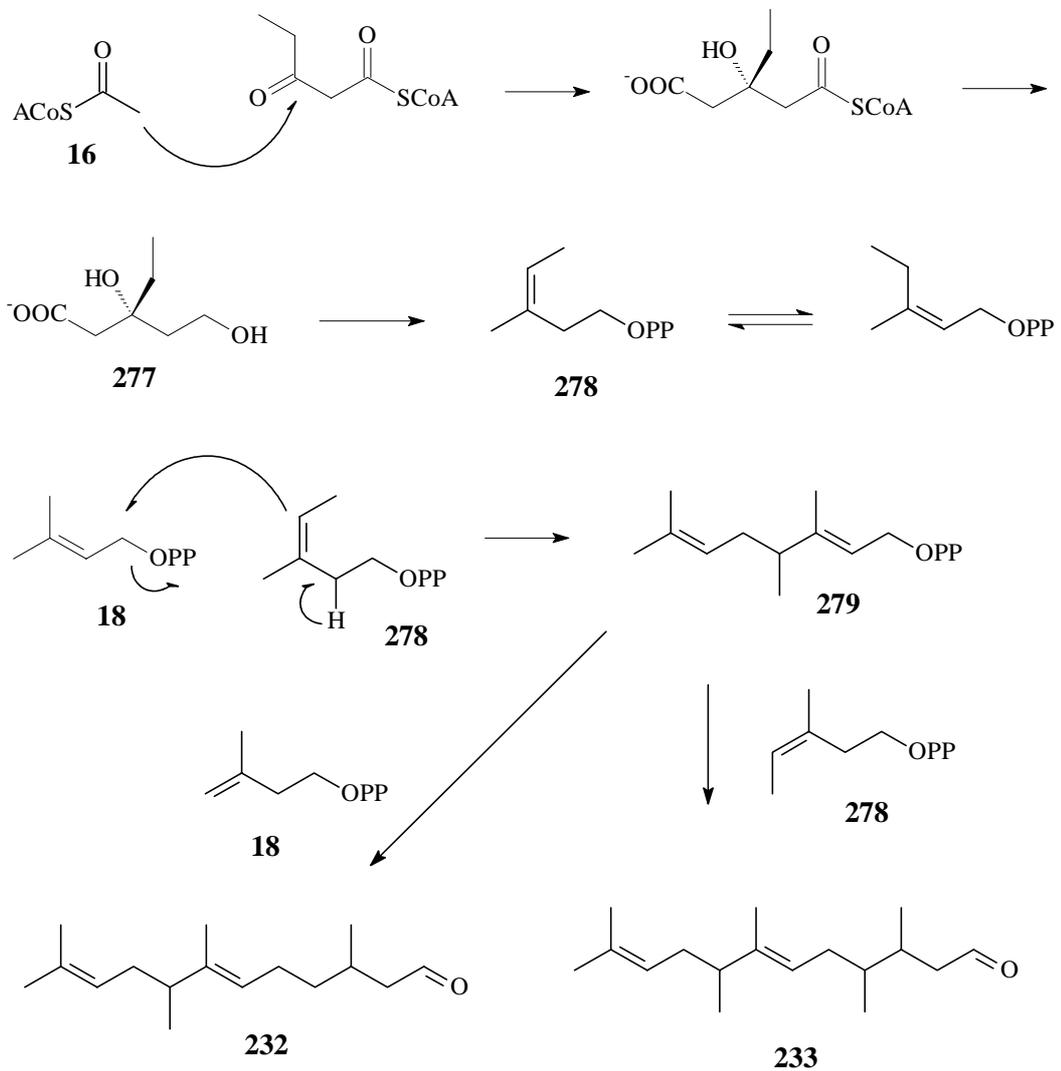


Abb. 10.23

## 11. Zusammenfassung

### 11.1. Deutschsprachige Fassung

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Identifizierung und stereoselektive Synthese terpenoider oder acetogener, ungesättigter Substanzen, die in sieben unterschiedlichen Kommunikationssystemen als Signalstoffe auftreten können.

Eine kurze Einleitung (Kap. 1) erörtert Vorkommen, Biosynthese und Funktion von Terpenen und Acetogeninen<sup>123</sup> und insbesondere ihre Rolle als flüchtige Botenstoffe. Im folgenden Abschnitt wird eine Übersicht über literaturbekannte Möglichkeiten zur stereoselektiven Darstellung von C-C-Doppelbindungen gegeben. Der dritte Abschnitt formuliert eine allgemeine Themenstellung, die in den jeweiligen Kapiteln konkretisiert wird.

Die ungesättigten Signalstoffe, die in dieser Arbeit behandelt werden, fungieren meist als flüchtige Botenstoffe, die von Insekten emittiert und von Individuen anderer oder der gleichen Art wahrgenommen werden. In einem der sieben Projekte werden acetogenine Signalstoffe beschrieben, die jedoch nicht der Kommunikation bei Insekten dienen, sondern vermutlich als Botenstoffe zwischen Zellen wirken. Sie werden als sogenannte konjugierte Linolsäuren (CLA) bezeichnet und sind in der Literatur als Isomerengemische als anabol, anticancerogen und antiatherogen charakterisiert worden. Eine natürliche Quelle dieser zweifach ungesättigten Fettsäuren stellt die bakterielle Isomerisierung von Linolsäure in Rindermägen dar. Die vorliegende Arbeit berichtet in Kapitel 4 über stereoselektive Synthesen verschiedener CLA-Isomere, namentlich der (9E,11E)- (**70**), (10E,12Z)- (**78**), (7E,9Z)- (**85**), (9Z,11E)- (**93**) und (9Z,11Z)-(**116**) konfigurierten Octadecadiensäuren. Des Weiteren wird die Synthese eines <sup>13</sup>C- und eines Deutero-markierten CLA-Isomers, nämlich der [1-<sup>13</sup>C]- (9Z,11E)- (**109**) bzw. der [9,10-d<sub>2</sub>]- (9Z,11E)-Octadecadiensäure (**99**), vorgestellt.

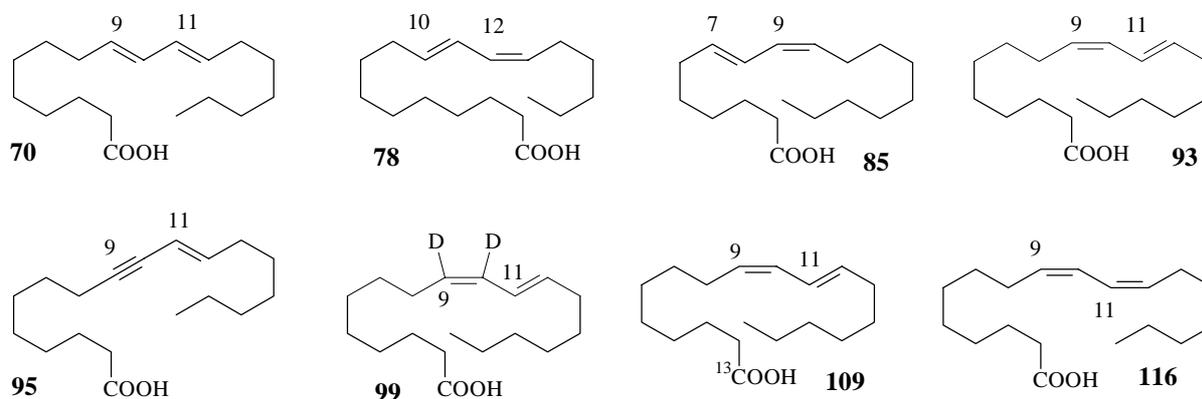


Abb. 11.1.

Die Synthesen der einzelnen Isomere beruhen im wesentlichen auf C-C-Verknüpfungen durch Alkinkopplungen bzw. stereoselektiv geführten Wittig- oder Horner-Emmonsreaktionen,

wobei die Dreifachfachbindung frühzeitig zu (E)-konfigurierten bzw. spät in der Syntheseroute zu (Z)-konfigurierten C-C-Doppelbindungen reduziert werden können. Das Synthesekonzept der CLA-Isomere basiert auf einer Art „Baukastensystem“, so dass mehrere Isomere aus gemeinsamen Vorstufen dargestellt werden können. In Ausnahmefällen wird in der Arbeit auf den Naturstoff (11E)-Octadec-11-en-9-insäure (**95**) aus *Santalum album* als Ausgangsverbindung zurückgegriffen, so dass durch wenige Umwandlungen CLA-Isomere erhalten werden. In Kooperationen mit der FDA in Washington, DC (USA), und dem Institut für Ernährungsforschung, bei Potsdam, konnte gezeigt werden, dass die in Milchprodukten bereits bekannte Octadeca-7,9-diensäure (7E,9Z)-Konfiguration (**85**) besitzt, bzw. dass das (10E,12Z)-konfigurierte CLA-Isomer (**78**) für den anabolen Effekt in Fettzellkulturen von Hamstern verantwortlich ist. Auf Grund dieses zuletzt genannten Ergebnisses wurde außerdem (E)-Octadec-10-ensäure synthetisiert. Resultate der Biotests liegen noch nicht vor.

Im fünften Kapitel wird eine kurze und effiziente Synthese des (7E,9Z)-Dodeca-7,9,11-trienylacetats (**129**) beschrieben, welches einen Inhaltsstoff des gekreuzten Traubenwickler-Weibchen (*Lobesia botrana*) darstellt.

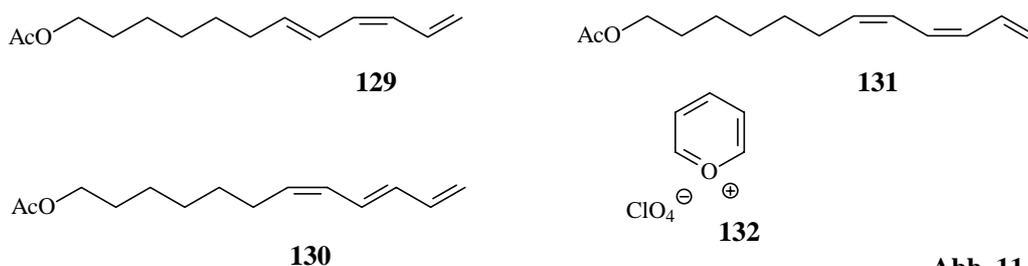
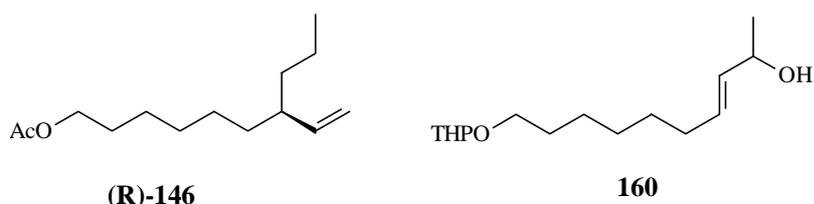


Abb. 11.2.

Die Schlüsselreaktion der Synthese ist die Ringöffnung eines Pyrryliumkations (**132**), wobei der daraus entstehende, zweifach ungesättigte Aldehyd mit Triphenylmethylentphosphoran abgefangen und verlängert werden konnte. Der Syntheseversuch des (7Z,9Z)-Dodeca-7,9,11-trienylacetats (**131**), welches als möglicher Inhaltsstoff bei *Lobesia botrana* Weibchen in Frage kam, misslang. Zwar hatte nach neunstufiger Synthese die (Z,Z)-konfigurierte, dreifach ungesättigte Kohlenstoffkette zwischenzeitlich wie gewünscht vorgelegen, doch war eine spontane, sogenannte [1,7]-H-Wanderung erfolgt. Diese Art der Umlagerung ist in der Literatur bekannt und führt aus (Z,Z)-konfigurierten terminal konjugierten Trienen zu internen Trienen. In einer Kooperation mit der Eidgenössischen Forschungsanstalt für Obst-, Wein- und Gartenbau in Wädenswil (Schweiz) hatte sich gezeigt, dass das (7Z,9E)-Dodeca-7,9,11-trienylacetat (**130**) eine lockende Wirkung auf *Lobesia botrana*-Männchen hat.

In Kapitel 6 werden eine racemische und eine enantioselektive Route zur Synthese des Rezeptorblockers 7-Vinyldecylacetat (**146**) bei Männchen des falschen Apfelwicklers *Cryptophlebia leucotreta* beschrieben (s. Abb. 11.3.).

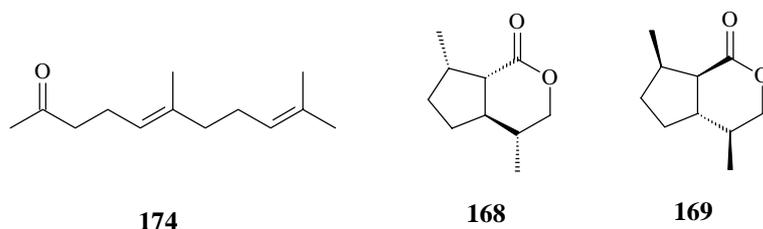
<sup>123</sup> mit einer Gewichtung auf Fettsäureabkömmlinge



**Abb. 11.3.**

Diese unnatürliche, physiologisch hochaktive Substanz, die dem natürlichen Pheromon ähnelt, konnte in der Synthese des Racemats aus geschütztem Glycidol durch Epoxidöffnung und nachfolgend durch eine heteroatom-assistierte Cupratsubstitution eines sekundären Tosylats dargestellt werden. Die Schlüsselschritte der zweiten, enantioselektiven Synthese liegen in der kinetischen Racematspaltung des sekundären Allylalkohols (**160**) durch Sharplessepoxidierung und einer anschließenden [3.3]-sigmatropen Johnson-*ortho*-Ester-Claisen-Umlagerung. Ergebnisse der Biotests in Kooperation mit dem Labor für Ökologische Chemie der Universität Stellenbosch (Südafrika) liegen noch nicht vor. Es ist aber nicht unwahrscheinlich, dass das (R)-Enantiomer und das Racemat von 7-Vinyldecylacetat (**146**) unterschiedlich stark an den Pheromonrezeptor der *Cryptophlebia leucotreta*-Männchen binden.

In Kooperation mit dem Institut für Phytopathologie der Universität Kiel wurden die Oberflächenextrakte von *Alloxysta victrix* Weibchen in GC-MS-Untersuchungen analysiert, um den weiblichen Sexuallockstoff, für dessen Existenz es bei Männchen verhaltenstypische Hinweise gab, zu identifizieren. Als Inhaltsstoff konnte Geranylaceton (**174**) identifiziert werden, das in ersten Biotests eine aktive Wirkung als Lockstoff zu haben scheint.



**Abb. 11.4.**

Um die Identifizierung anderer Inhaltsstoffe bei *Alloxysta victrix* Weibchen abzuschließen, und eine Reihe bereits bekannter *trans*-verknüpfter Dihydronepetalactone zu komplettieren, wurden die Dihydronepetalactone **168** und **169** synthetisiert. Es zeigte sich aber im Retentionszeitenvergleich mit den natürlichen Inhaltsstoffen und bereits bekannten, synthetischen *trans*-verknüpften Dihydronepetalactonen, dass **168** und **169** keine Naturstoffe bei *Alloxysta victrix* Weibchen darstellen.

Die GC-MS-Untersuchungen von Oberflächenextrakten bei sechs verschiedenen, europäischen und nordamerikanischen, männlichen Hummeln haben zur Identifizierung von insgesamt 35 flüchtigen Inhaltsstoffen geführt, wobei das Hauptaugenmerk auf den Substanzen 2,3-Dihydrofarnesol (**204**), 2,3-Dihydrofarnesal (**206**) und Geranylcitronellol

(205) lag. Diese Terpene gelten als Markierstoffe, die Drohnen in der Paarungszeit zur Abgrenzung ihres Reviers nutzen. Das stereogene Zentrum dieser Naturstoffe an Position drei konnte bei sechs

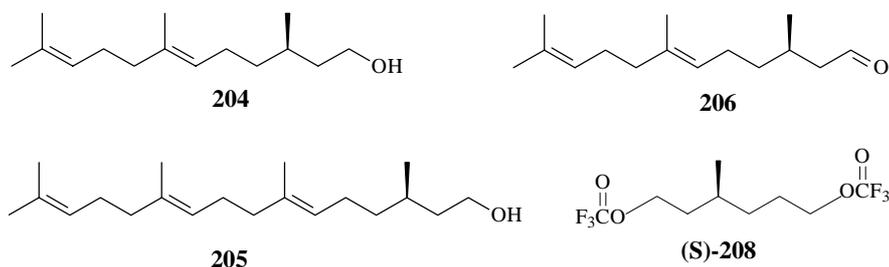


Abb. 11.5.

untersuchten Hummelarten (*Bombus hypnorum*, *B. hunttii*, *B. jonellis*, *B. morrisoni*, *B. balteatus*, *B. affinis*) als (S)-konfiguriert bestimmt werden. Dies gelang, indem diese Substanzen im Naturextrakt oxidativ gespalten und das derivatisierte Fragment **208** durch enantioselektive Gaschromatographie vermessen und mit synthetischem Referenzmaterial verglichen wurde. Die Enantiomerenüberschüsse für diese Verbindungen liegen bei den untersuchten Spezies zwischen ca. 77 und 96 % *ee*.

Die prominenteste Komponente im Oberflächenextrakt bei *Eciton burchelli*, einer tropischen Armeeamise, stellt vermutlich 3,7-Dimethyl-1,3,6-nonatrien (**211**) (Homocimen) dar. Um den Strukturverslag von Prof. Dr. D. Morgan (University of Sussex, UK) absichern und die Stereochemie des Naturstoffes bestimmen zu können, wurden zwei Isomerengemische (Gemisch A und B) synthetisiert, die alle vier geometrischen Isomere von **211** berücksichtigen. Die Synthese des ersten Gemisches (Gemisch A) enthält alle vier geometrischen Isomere, nämlich (3E,Z6)-, (3E,6E)-, (3Z,6Z)- und (3Z,6E)-**211** im Verhältnis von etwa 18:16:3:2.

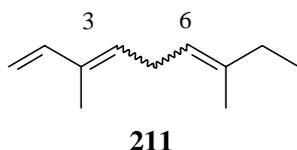


Abb. 11.6.

Die Synthese des zweiten Gemisches (Gemisch B) lieferte die Substanzen (3Z,6Z)- und (3Z,6E)-**211** im Verhältnis von ca. 7:4. Die Synthesen der Isomerengemische basieren im wesentlichen auf säurekatalysierten Umlagerungen von vinyl- bzw. ethinyl-substituierten, tertiären Cyclopropanylalkoholen und abschließend auf einer Wittigreaktion mit Butanon, um die Doppelbindung in Position 6 zu generieren. Der gaschromatographische Retentionszeitenvergleich der Isomerengemische mit den Inhaltsstoffen des Naturextraktes steht noch aus und soll in England vorgenommen werden.

Die Strukturen zweier unbekannter Inhaltsstoffe (M=236 und 250) der Oberflächenextrakte von Ameisen der Gattung *Tetramorium* wurden als (E)-3,7,8,11-Tetramethyldodeca-6,10-

dienal (**232**; Tetramorin I) und (E)-3,4,7,8,11-Pentamethyldodeca-6,10-dienal (**233**; Tetramorin II) postuliert, allerdings konnte die Struktur bislang nicht verifiziert werden. In dieser Arbeit wurden die Oberflächenextrakte von acht verschiedenen Ameisenarten der Gattung *Tetramorium* mit Hilfe der GC-MS Kombination untersucht und der Gehalt der beiden unbekanntenen Substanzen bestimmt. Der oxidative Abbau von Tetramorin I (**232**)

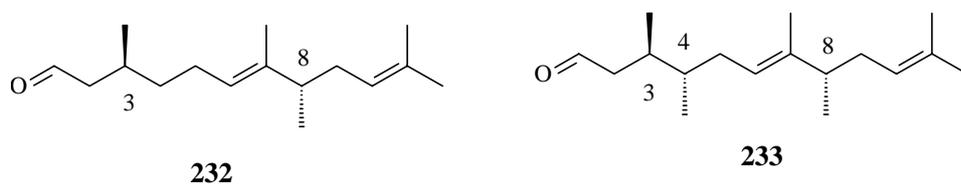


Abb. 11.7

im Naturextrakt von *Tetramorium semilaeve*, und der Retentionszeitenvergleich des derivatisierten Fragments **208** (s. Abb. 11.5) mit synthetischem Material auf enantioselektiven gaschromatographischen Kapillarsäulen zeigte, dass das stereogene Zentrum des Naturstoffes **232** an Position 3 (S)-Konfiguration besitzt. Für *T. moravicum*, welches Tetramorin II (**233**) als Inhaltsstoff hat, konnte in ähnlicher Weise die absolute Konfiguration des stereogenen Zentrums an Position 8 als (S)-konfiguriert bestimmt werden. Hier sorgte Synthese und Retentionszeitenvergleich des Diesters **240** auf enantioselektiven, gaschromatographischen Trennsäulen für den entscheidenden Hinweis.

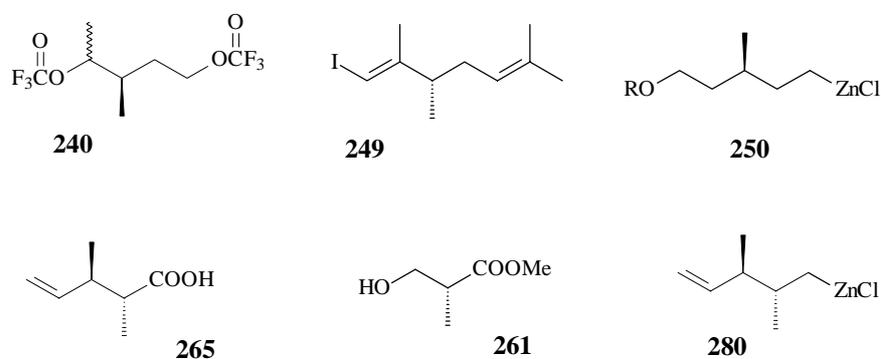


Abb. 11.8.

Außerdem führten ähnliche Untersuchungen zum Ergebnis, dass die Methylsubstituenten in den Positionen 3 und 4 in *anti*-Konfiguration vorliegen. Die Synthese von (E)-(3S,8S)-3,7,8,11-Tetramethyldodeca-6,10-dienal (**232**) gelang inklusive Schutzgruppenmethodik in 19 Stufen. (E)-(3R,4S,8S)-3,4,7,8,11-Pentamethyldodeca-6,10-dienal **233** wurde in 21 Stufen synthetisiert. Die Synthesen beruhen in den Schlüsselreaktionen auf Palladium(0)-katalysierten Kopplungen des Vinyliodids **249** mit den Zinkorganyle **250** bzw. **280**. Ersteres lässt sich in sechs Stufen aus (S)-Citronellol darstellen. Zur Synthese von **280** wurde (E)-Crotylpropionat in einer [3.3]-sigmatropen Ireland-Claisen-Reaktion zur Säure **265** umgelagert. Die anschließende Racematspaltung gelang unter Verwendung einer optisch

aktiven Base. Vinyljodid **249** wurde in elf Stufen aus (R)-Hydroxyisobuttersäuremethylester **261** synthetisiert. Der gaschromatographische Retentionszeitenvergleich des synthetischen Aldehyds (3S,8S)-(232) zeigte eine Übereinstimmung mit dem unbekanntem Inhaltsstoff der Masse 236 von *Tetramorium semilaeve*. Auch das Massenspektrum war identisch. Der Aldehyd (3R,4S,8S)-(233) zeigte ebenfalls die oben beschriebenen Übereinstimmungen mit dem unbekanntem Naturstoff in *Tetramorium moravicum*, wobei aber nicht ausgeschlossen werden kann, dass die drei asymmetrischen Kohlenstoffatome des Naturstoffes in (3S,4R,8S)- statt in (3R,4S,8S)-Konfiguration vorliegen.

## 11.2. Summary (English version)

The thesis deals with the identification and stereoselective synthesis of unsaturated acetogenins and terpenes which may act as chemical signal in seven different communication systems.

A short introduction discusses occurrence, biosynthesis and function of acetogenins and terpenes, especially their role as volatile signal. The following chapter provides a survey on known methods of stereoselective synthesis of C-C double bonds. The third chapter describes a common subject of research which is put in concrete form in the respective chapters. The signal compounds discussed in this thesis act mostly as volatile messengers emitted by insects and received by individuals of the same or another species.

However, in one of the seven projects, acetogenins are described which do not work as volatile signal compounds between insects, but probably as messengers between cells. They are called “conjugated linoleic acids” (CLA) and are known to be anabolic, anticarcinogenic and antiatherogenic. A natural source of these doubly unsaturated fatty acids is the bacterial isomerisation of linoleic acid in paunches of cattle. In chapter 4 the thesis reports on the stereoselective synthesis of various CLA-isomers, i.e. (9E,11E)- (**70**), (10E,12Z)- (**78**), (7E,9Z)- (**85**), (9Z,11E)- (**93**) und (9Z,11Z)-(**116**) configured octadecadienoic acid. Besides, the synthesis of a <sup>13</sup>C- and deuterio-labelled CLA-Isomer - [1-<sup>13</sup>C]-(9Z,11E)- (**109**) and [9,10-d<sub>2</sub>]- (9Z,11E)-configured Octadecadienoic acid (**99**) - is depicted.

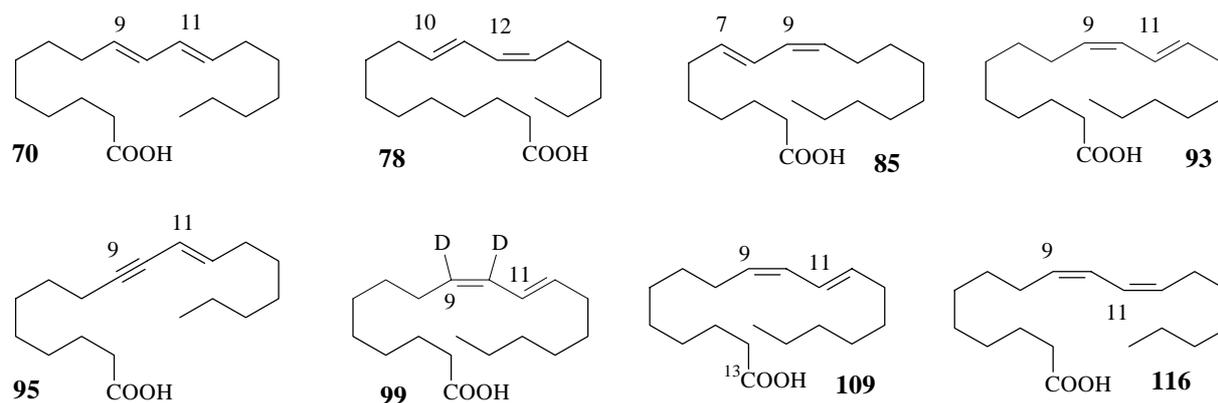


Fig. 11.1.

The synthesis of the CLA isomers is based on C-C cross-linking reactions by alkyne coupling and stereoselective Wittig or Horner-Emmons reactions. The C-C triple bond generated by alkyne coupling is either early reduced to (E)-configured or lately reduced to (Z)-configured C-C double bonds. The concept of synthesis is based on a kind of unit construction system, so that more than one isomer can be prepared from common starting material. In exceptional cases the natural compound santalbic acid **95** from *Santalum album* is used as starting compound, so that only few conversions have to be carried out to obtain CLA-isomers. In cooperation with the "Food and Drug Administration" in Washington, DC, (USA), it was shown that the known octadeca-7,9-dienoic acid **85** in milk possesses (7E,9Z) configuration. In collaboration with the "Institut für Ernährungsforschung" in Potsdam it was shown that the (10E,12Z)-configured CLA isomer (**78**) is responsible for the anabolic effect in cultured fat cells from hamsters. This result started off for the synthesis of (E)-octadec-10-enoic acid. Results of corresponding biotests are pending.

Chapter five reports on a short and efficient synthesis of (7E,9Z)-dodeca-7,9,11-trienylacetate (**129**). It is a pheromone component of the European vine moth (*Lobesia botrana*). The key step of the synthesis is the ring opening of a pyrrolium cation (**132**) by use of a lithiated  $\omega$ -substituted alkane. The resulting aldehyde was elongated by methyltriphenylphosphorane.

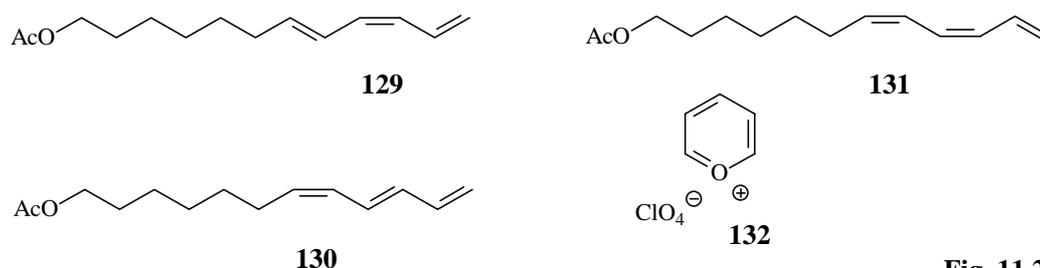
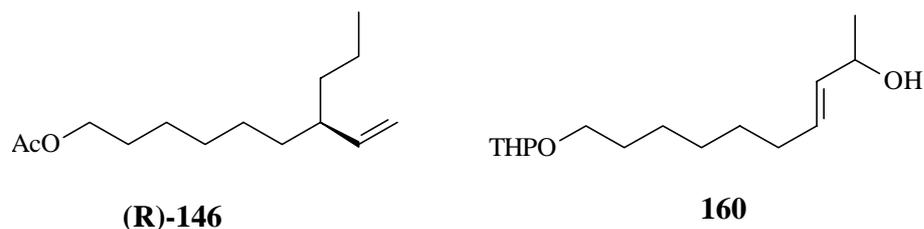


Fig. 11.2.

The synthesis of (7Z,9Z)-dodeca-7,9,11-trienylacetate, a potential pheromone component of *Lobesia botrana*, failed. In fact the desired conjugated, terminally (Z,Z)-configured chain was synthesised in nine steps, but a [1,7]-H-shift rearrangement took place spontaneously.

This kind of rearrangement is known in literature, so that terminally conjugated (Z,Z)-configured trienes lead to internally conjugated trienes. In cooperation with the “Eidgenössischen Forschungsanstalt für Obst-, Wein- und Gartenbau“ in Wädenswil (Switzerland) (7Z,9E)-dodeca-7,9,11-trienylacetate (**130**) had turned out to be an active component as sex pheromone of females of *Lobesia botrana*.

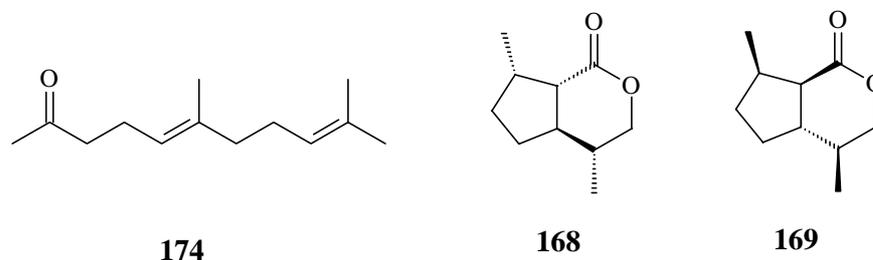
In cooperation with the lab of ecological chemistry of the University of Stellenbosch, South Africa, the synthesis of a racemate and an enantioselective approach of 7-vinyldecylacetate (**146**) reported. **146** blocks the pheromone receptors of male false codling moths (*Cryptophlebia leucotreta*).



**Fig. 11.3.**

The racemate of this non-natural substance **146** is structurally similar to the natural sex pheromone and was synthesised by ring opening of protected glycidol followed by a heteroatom-assisted cuprate substitution of a secondary tosylate. The enantioselective synthesis is based on kinetic resolution of the racemic allylic alcohol **160** and a [3.3]-sigmatropic Johnson-*ortho*-Ester-Claisen-rearrangement. (R)-**146** has not been tested yet. But it is not unlikely that (R)-enantiomer **146** shows a different binding constant to pheromone receptor than racemic **146**.

In cooperation with the institute of phytopathology of the University of Kiel surface extracts of *Alloxysta victrix* females were analysed by GC-MS in order to identify the sex pheromone indicated by behavioural and analytical tests with *Alloxysta victrix* males. Geranyl acetone (**174**) was identified and seemed to have a biological effect as sex pheromone in biotests.

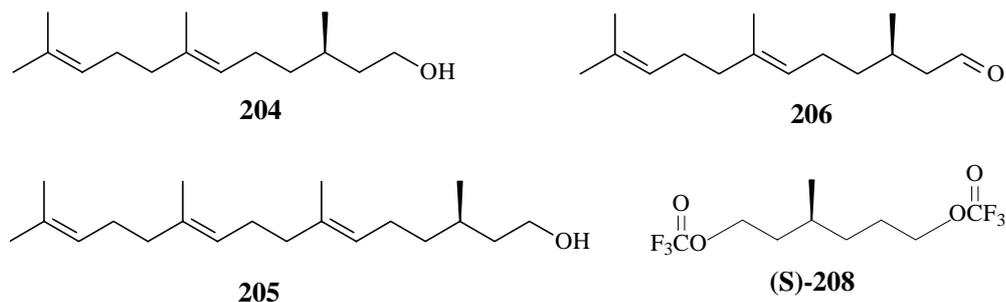


**Fig. 11.4.**

Nepetalactones **168** and **169** were synthesised in order to complete a set of already known *trans*-fused nepetalactones being components in the surface extracts of *Alloxysta victrix* females. However, comparing gas-chromatographic analyses with natural extracts and already

known *trans*-fused nepetalactones showed that **168** and **169** are not natural products in females of *Alloxysta victrix*.

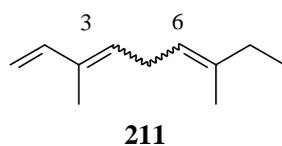
The surface extracts of six European and North American male bumble bees (*Bombus hypnorum*, *B. hunttii*, *B. jonellis*, *B. morrisoni*, *B. balteatus*, *B. affinis*) were analysed by GC-MS. 35 substances were identified, including 2,3-dihydrofarnesol (**204**), 2,3-dihydrofarnesal (**206**) and geranylcitronellol (**205**). These terpenoids are known to be pheromones used by drones for marking their territory during mating time.



**Fig. 11.5.**

The stereogenic centers in position three were determined to be (*S*)-configured. This result was obtained by oxidative degradation and derivatisation of the natural products followed by gas-chromatographic analysis on enantioselective columns by use of synthetic diester **208**. The enantiomeric excess of the natural products **204** – **206** ranges between 77 and 96 % *ee* for the investigated species.

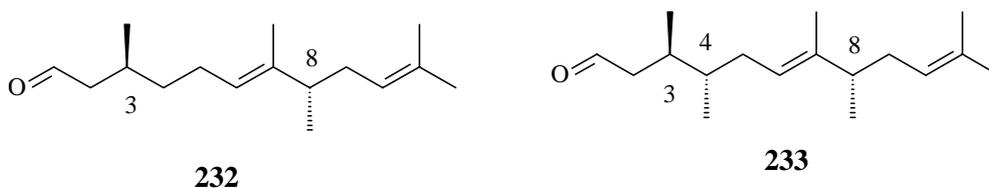
The most prominent component in surface extracts of *Eciton burchelli*, a tropical soldier ant, is probably 3,7-dimethyl-1,3,6-nonatrien (**211**) (homoocimene).



**Fig. 11.6.**

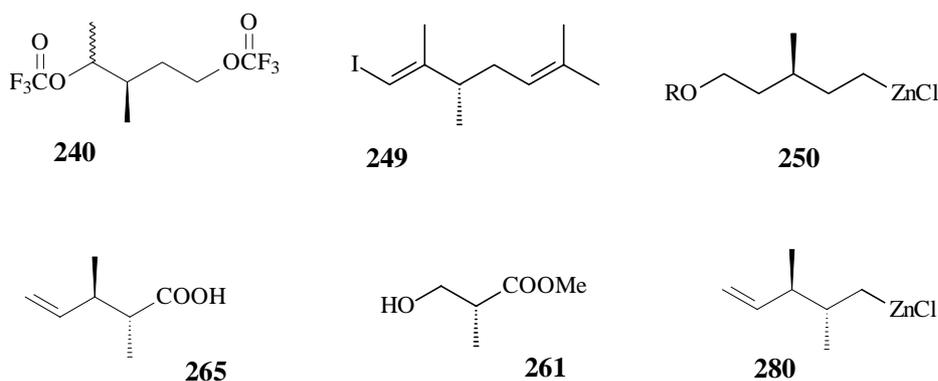
In order to prove this suggestion of Prof. Dr. D. Morgan (University of Sussex, UK) and to determine the stereochemistry of the natural product two mixtures of isomers of **211** were synthesised. Mixture A contains all four isomers, thus (3*E*,6*Z*)-, (3*E*,6*E*)-, (3*Z*,6*Z*)- and (3*Z*,6*E*)-configured **211** in relation to 18:16:3:2. Mixture B consists of (3*Z*,6*Z*)- and (3*Z*,6*E*)-**211** in relation of ca. 7:4. The syntheses are essentially based on acid catalysed rearrangements of vinyl- and ethynyl-substituted tertiary cyclopropyl alcohols, respectively. The double bonds in position six are generated by Wittig reaction with 2-butanone.

The structure of two unknown components of surface extracts of ants of genus *Tetramorium* were postulated to be (*E*)-3,7,8,11-tetramethyldodeca-6,10-dienal (**232**; tetramorine I) and (*E*)-3,4,7,8,11-pentamethyldodeca-6,10-dienal (**233**; tetramorine II).



**Fig. 11.7**

But these suggestions have not been verified yet. In chapter 10 this thesis reports on GC-MS-analyses of surface extracts of eight different *Tetramorium* species. The content of tetramorine I (**232**) and tetramorine II (**233**) were determined roughly. The oxidative degradation of **232** in *Tetramorium semilaeve* followed by derivatisation and gas-chromatographic analysis of the resulting fragment **208** (fig. 11.5) showed that the stereogenic centre at position 3 is (S)-configured. For *T. moravicum* and its natural product **233** stereogenic centre at position 8 was similarly determined to show (S)-configuration. The synthetic diester **240** provided the decisive hint. The configuration of the methyl substituents at position 3 and 4 in natural aldehyde **233** turned out to be *anti*-configured.



**Fig. 11.8.**

The syntheses of aldehydes **232** and **233** carried out for the first time are based on palladium-catalysed cross-coupling reactions of vinyl iodide **249** with zinc organyls **250** and **280**, respectively. (E)-(3S,8S)-3,7,8,11-tetramethyldodeca-6,10-dienal (**232**) was synthesised in 19 steps, inclusive protecting group methodology. The synthesis of (E)-(3R,4S,8S)-3,4,7,8,11-pentamethyldodeca-6,10-dienal **233** was carried out in 21 steps. Vinyl iodide **249** was synthesised in eleven steps from (R)-hydroxy-*iso*-butyric acid methylester **261**. **250** was prepared from (S)-Citronellol. In order to obtain **280** crotyl propionate was rearranged in a sigmatropic [3.3]-Claisen-Ireland reaction to **265** followed by racemic resolution with a chiral base. The gas-chromatographic retention times of synthetic **232**, **233** and corresponding natural substances were in accordance. Also mass spectra of synthetic samples and natural products were identical although it is possible that **233** possesses (3S,4R,8S)- instead of (3R,4S,8S)-configuration.

## 12. Experimenteller Teil

### 12.1. Allgemeines:

NMR-Spektren: NMR-Spektrometer AC-250 P (250 MHz für  $^1\text{H}$ ; 62.9 MHz für  $^{13}\text{C}$ ), AMX-400 Firma Bruker (400 MHz für Protonen; 101 MHz für  $^{13}\text{C}$ ) und DRX 500 (500 MHz für Protonen und 125 MHz für  $^{13}\text{C}$ ) der Firma Bruker. Alle Messungen wurden bei 300 K vorgenommen. Als interner Standard diente Tetramethylsilan (TMS  $\delta=0$ ). In Ausnahmefällen, die einzeln vermerkt sind, fungierte das verwendete Lösungsmittel ( $\text{CDCl}_3$  und  $\text{C}_6\text{D}_6$  mit 7.26 bzw. 7.16 ppm. In Ausnahmefällen wurden die Messungen auf einem Gerät der Firma Varian vorgenommen (300 MHz für Protonen).

Massenspektren: GC-MS-Untersuchungen wurden mit den Geräte-Kombinationen HP 5985A/-VG70-250-S (Hewlett-Packard bzw. VG-Analytical), HP5985/HP5970MSD (beide Hewlett-Packard) und GC8008/MD800 (Fisons) mit Elektronenionisation (70eV) vorgenommen. Angegeben werden Massenzahlen (m/z) und relative Intensitäten, die oberhalb von 3% liegen. In Einzelfällen werden Ausnahmen gemacht.

### 12.2. Chromatographie

Gaschromatographie: Geräte der Baureihe Fractovap 2100 der Firma Carlo Erba sowie HP5900 von Hewlett-Packard. Fused-Silica Kapillaren; 25, 30 und 60m Länge und 0.32 oder 0.25 mm im Durchmesser. Als Trennphasen wurden FFAP, DB-5 und CpSil8 und enantioselektive Trennphasen (Lipodex-E und 6-Methyl-2,3-pentyl- $\gamma$ -Cyclodextrin) verwendet. Als Trägergas diente Helium oder Wasserstoff.

Dünnschicht und Säulenchromatographie:

Als Kieselgelfolie wurde von der Firma Merck 60 F254 verwendet. Die Detektion der zu untersuchenden Substanzen wurde im Anisaldehyd-Tauchbad (2% Anisaldehyd, 2% konz. Schwefelsäure, 2% Essigsäureanhydrid) oder im Molybdato-Phosphorsäure-Tauchbad (Sonnenscheinsreagenz) erzielt. Gelegentlich konnte auch UV-Detektion genutzt werden. Zur Säulenchromatographie wurde Kieselgel der Firma Merck 60/240-400 mesh genutzt. Es wurden in fast allen Fällen Petrolether 60/70-Essigester-Gemische eingesetzt, so dass der Rf-Wert zwischen 0.15 und 0.35 lag.

### 12.3. Chemikalien und Lösungsmittel

Die verwendeten Chemikalien sind soweit kommerziell erhältlich von den Firmen Aldrich, Fluka, Merck und Lancaster bezogen worden. Die Lösungsmittel wurden im Falle von Diethylether mit Lithiumalanat, bei Dichlormethan und Aminen mit Kalziumhydrid getrocknet und destillativ gereinigt. Andere Lösungsmittel, die im getrockneten Zustand verwendet werden mussten, wurden zumeist kommerziell erworben (z.B. Tetrahydrofuran,

DMSO etc.). Alle anderen Lösungsmittel (z.B. zur Säulenchromatographie) wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt.

## 12.4. Konjugierte Linolsäuren (CLA)

### 12.4.1. Synthese von (9E,11E)-Octadeca-9,11-diensäure

#### 8-(2'-Tetrahydropyranloxy)-1-bromooctan (72)

Im Reaktionskolben eines Flüssig-flüssigextraktors für leichtere Lösungsmittel wurde ein Zweiphasengemisch aus Toluol und 47,3 ml (350 mmol) 40% iger wässriger HBr-Lösung mit 9.1g (70 mmol) Octan-1,8-diol (**71**) bei 80°C gerührt. Im zweiten Kolben (über eine Brücke mit dem Reaktionskolben verbunden) wurde Toluol zum Sieden erhitzt und über einen Dimrothkühler in den Reaktionskolben kondensiert. Reaktion und Extraktion wurde bei 80° C für 40 h durchgeführt. Das Toluol, welches zum Sieden erhitzt worden war und das Produkt enthielt, wurde mit Wasser, zweimal mit Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt etwa 12,5 g (ca. 60 mmol), welches neben dem gewünschten Bromalkohol auch etwa 10% Dibromid enthielt, wurde ohne weitere Reinigung für die folgende Reaktion eingesetzt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 3.64 (2H, t, H-1), 3.41 (2H, t, H-8), 1.86 (2H, m, H-2), 1.62-1.30 (10 H, m).

J<sub>1,2</sub>=6.6, J<sub>7,8</sub>=6.8

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 63.0(-), 34.0(-), 32.8(-), 32.7(-), 29.2(-), 28.7(-), 28.1(-), 25.6(-).

Zu einer eiskalten Lösung aus ca. 12,5 g (etwa 50-60 mmol) ungereinigtem 8-Bromooctan-1-ol und 1,5 g (6 mmol) PPTS in 120 ml Dichlormethan wurden 5,54 g (66 mmol) 2,3-Dihydropyran, welches in 30 ml trockenem Dichlormethan gelöst worden war, hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht gerührt und dann auf Eiswasser gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit je 100ml Diethylether dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde in Petrolether (ca. 50 ml) aufgenommen und säulenchromatographisch über Kieselgel mit PE 60/70 gespült, um Dibromooctan zu entfernen, und später mit Essigester-PE-Gemisch von der Säule eluiert. Die Ausbeute an Produkt **72** betrug etwa 70% (49 mmol, 14.4 g).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 4.58-4.55 (1H, m, O-CH-O), 3.89-3.85 (1H, m, Ring), 3.73 (1H, dt, H-8a), 3.52-3.48 (1H, m, Ring), 3.41 (1H, dt, H-8b), 3.41 (2H, t, H-1), 1.93-1.34 (18H, m). J<sub>7,8</sub>= 6,9 Hz; J<sub>8,8</sub>= 2Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 98.9 (OCHO), 73.3 (-), 67.6 (-), 62.4 (-), 34.0(-), 32.8 (-), 30.8 (-), 29.7 (-), 29.3 (-), 28.7 (-), 28.1 (-), 26.1 (-), 25.5 (-), 19.7 (-).

**MS**: 293 (1), 291(1), 221 (1), 219 (1), 150 (2), 148 (2), 137 (4), 135 (4), 111 (9), 101 (14), 85 (100), 69 (34), 67 (13), 56 (50), 55 (40), 43 (32), 41 (63).

#### 11-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-undec-2-in-1-ol (73)

Zu etwa 125 ml einkondensiertem, flüssigem Ammoniak wurden bei -60° C katalytische Mengen an Fe(III)-nitrat (etwa zwei Spatelspitzen) und 1,05 g (150 mmol) metallisches Lithium in kleinen Stücken hinzugefügt. Das Gemisch wurde solange gerührt bis die sich zwischenzeitlich auftretende tiefblaue Farbe in ein Grau verwandelt hatte. Es wurden 3.36 g (60 mmol) Propinol in 50 ml trockenem THF gelöst und zu der Ammoniak-Lösung über 10 min hinzugetropft. Die Reaktionslösung wurde für ca. 30 min gerührt, und 11.76 g (40 mmol) Bromid **72**, welches in ca. 30 ml THF gelöst worden war, wurden über 10 min hinzugetropft. Das Gemisch wurde für 40 min bei -60° C gerührt und dann über Nacht aufgewärmt, so dass das Ammoniak abdampfen konnte. Das Reaktionsgemisch wurde auf 150 ml gerührtes Eiswasser gegossen und dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit Petrolether 60/70-Essigestergemisch 4:1 (dann 3:1) gereinigt. Es ergab sich das Produkt **73** als gelbliches Öl mit 72% Ausbeute (28,8 mmol, 7,72g)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 4.59-4.57 (1H, m, H-2'), 4.26-4.24 (2H, m, H-1), 3.89-3.84 (1H, m, H-11'), 3.72 (1H, d t, H-11), 3.53-3.47 (1H, m, H-6'), 3.38 (1H, dt, H-1), 2.26-2.19 (2H, m, H-4), 1.91-1.34 (18H, m). J<sub>OH,1</sub>= 6.8 Hz, J<sub>1,4</sub>=1 Hz

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 98.8 (OCHO), 86.5 (q), 78.4 (q), 67.7 (-), 62.4 (-), 51.3 (-), 30.8 (-), 29.7 (-), 29.3 (-), 29.0 (-), 28.8 (-), 28.6 (-), 26.1 (-), 25.5 (-), 19.6 (-), 18.7 (-).

**MS**: 267 (1), 237 (2), 183 (1), 121 (3), 107 (4), 101 (35), 93 (15), 85 (100), 67 (3), 55 (45), 41 (67).

#### (2E,4E)-13-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-trideca-2,4-dienylacetat (76)

Zu einer Suspension von 0,46 g (12 mmol) Lithiumalanat und 30 ml trockenem Diethylether wurden bei -5° C 2,68 g (10 mmol) Alkinol **73**, das in ca. 10 ml trockenem Diethylether gelöst worden war, hinzugetropft. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur über Nacht

gerührt und mit 30 ml trockenem Diethylether verdünnt. Das Reaktionsgemisch wurde bei  $-10^{\circ}\text{C}$  vorsichtig und tropfenweise mit 1,87 ml Natriumhydroxyd-Lösung (2N) versetzt und heftig dabei gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde noch weitere 30 min gerührt bevor filtriert wurde. Der Filter samt Filterkuchen wurde mit Diethylether aufgeschlemmt und nochmals filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt (ca. 2,6 g) wurde ohne weitere Reinigung für die folgende Reaktion eingesetzt.

Zu einer  $-70^{\circ}\text{C}$  kalten, gut gerührten Lösung von 1,89 g (15 mmol) Oxalylchlorid in 50 ml trockenem Dichlormethan wurden 2,34 g (30 mmol) DMSO, gelöst in 10 ml trockenem Dichlormethan, hinzuge tropft. Die Reaktionslösung wurde 20 min gerührt und dann tropfenweise mit dem Rohprodukt der vorherigen Reaktion versetzt, der zuvor in 10 ml trockenem Dichlormethan aufgenommen worden war. Es wird für eine Stunde gerührt und tropfenweise mit 6,06 g (60 mmol) Triethylamin versetzt. Die Reaktionslösung wurde über eine Stunde hinweg auf  $0^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Es wurde auf 150 ml Eiswasser gegossen und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vorsichtig am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel filtriert (Essigester: PE 60/70 10:1, später 7:1). Es ergab sich das gewünschte Rohprodukt **74** mit 79% Ausbeute (2.12 g, 7.9 mmol).

Zu einer Suspension von 288 mg (12 mmol) Natriumhydrid in 20 ml THF wurden 2.33 g (12 mmol) Diethoxy-phosphonoessigsäuremethylester in etwas THF hinzuge tropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 1h gerührt bevor 1,34 g (5.00 mmol) Aldehyd **74** in etwas trockenem THF bei  $0^{\circ}\text{C}$  hinzugefügt wurden. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und auf 80 ml gerührtes Eiswasser gegossen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit etwa 50 ml Petrolether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel filtriert (Essigester: PE 60/70 4:1). Es ergab sich mit 61% Ausbeute (0,95 g; 3.05 mmol) das gewünschte Rohprodukt **75**.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  [ppm]; J[Hz]): 7.29 (dd, 1H, H-3), 5.85 (d, 1H, H-2), 5.83 (dd, 1H, H-4), 5.78 (dt, 1H, H-5), 4.49 (1H, m, O-CH-O), 3.89-3.85 (1H, m, Ring), 3.73 (1H, dt, H-13'a), 3.52-3.48 (1H, m, Ring), 3.41 (1H, dt, H-13'b), 2.01 (m, 2H), 1.62-1.10 (m, 18H).

$J_{2,3}=15\text{ Hz}$ ,  $J_{3,4}=11\text{ Hz}$ ;

Zu einer Suspension von 133 mg (3.5 mmol) Lithiumalanat und 20 ml trockenem Diethylether wurden bei  $-5^{\circ}\text{C}$  0,94 g (3.05 mmol) Ester **75**, der in ca. 10 ml trockenem Diethylether gelöst worden war, hinzuge tropft. Die Reaktionslösung wurde für 3h bei Raumtemperatur gerührt und mit 10 ml trockenem Diethylether verdünnt. Das Reaktionsgemisch wurde bei  $-10^{\circ}\text{C}$  vorsichtig und tropfenweise mit 0.54 ml Natriumhydroxyd-Lösung (2N) versetzt und heftig dabei gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde noch weitere 30 min gerührt bevor filtriert wurde.

Der Filter samt Filterkuchen wurde mit Diethylether aufgeschlemmt und nochmals filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt (ca. 0,94 g) wurde ohne weitere Reinigung für die folgende Reaktion eingesetzt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 6,22 (dd, 1H, H-3), 6,04 (dd, 1H, H-4), 5,76 (dt, 1H, H-5), 5,73 (dt, 1H, H-2), 4,57 (m, 1H, H-2'), 4,16 (d, 2H, H-1), 3,89-3,85 (1H, m, Ring), 3,73 (1H, dt, H-13'a), 3,52-3,48 (1H, m, Ring), 3,41 (1H, dt, H-13'b), 2,11 (m, 2H, H-6), 1,5 (br, OH), 1,62-1,10 (m, 18H). J<sub>1,2</sub>=6,1, J<sub>5,6</sub>=6,6; J<sub>2,3</sub>=15; J<sub>3,4</sub>=10; J<sub>4,5</sub>=15; J<sub>12,13</sub>=7; J<sub>13,13'</sub>=9,6.

Zu einer Lösung von 20 ml trockenem Pyridin, 925 mg (3,0 mmol) (2E,4E)-13-(2'-Tetrahydropyranoxy)-trideca-2,4-dien-1-ol und katalytischen Mengen DMAP wurden 337 mg (3,30 mmol) Essigsäure-anhydrid hinzugegeben. Die Lösung wurde über Nacht gerührt und auf Eiswasser gegossen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 30 ml Petrolether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Essigester: PE 60/70 10:1, später 5:1). Es ergab sich mit 93% Ausbeute (0,87 g, 2,84 mmol) das gewünschte Produkt **76**.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 6,26 (dd, 1H, H-3), 6,03 (dd, 1H, H-4), 5,80 (dt, 1H, H-5), 5,65 (dt, 1H, H-2), 4,57 (m, 3H, H-1 und H-2'), 3,89-3,85 (1H, m, Ring), 3,73 (1H, dt, H-13'a), 3,52-3,48 (1H, m, Ring), 3,41 (1H, dt, H-13'b), 2,11 (m, 2H, H-6), 2,05 (s, 3H, Ac), 1,62-1,10 (m, 18H). J<sub>1,2</sub>=6,6, J<sub>5,6</sub>=6,6; J<sub>2,3</sub>=15; J<sub>3,4</sub>=10; J<sub>4,5</sub>=15; J<sub>12,13</sub>=7; J<sub>13,13'</sub>=9,6.

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 170,86 (q), 138,3 (+), 135,1 (+), 128,1 (+), 123,9 (+), 67,7 (-), 65,0 (C-1), 62,4 (-), 31,1 (-), 30,8 (-), 30,3 (-), 29,7 (-), 29,2 (-), 29,1 (-), 27,4 (-), 26,2 (-), 25,5 (-), 21,0 (Me), 19,2 (-).

#### (9E,11E)-2-(Octadeca-9,11-dienyloxy)-tetrahydropyran (77)

Aus 906 mg (6,0 mmol) Pentylbromid und 218 mg (9 mmol) Magnesiumspänen in 15 ml abs. THF wurde eine Pentylmagnesiumbromid-Lösung hergestellt. Sie wurde zu einer Lösung aus 796 mg (2,60 mmol) **76** und 1,04 ml (1,04 mmol, 0,1 M) Lithiumtetrachlorocuprat in 15 ml THF bei -20°C hinzugegeben. Die Lösung wurde bei 0° C für 4 h gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und für eine weitere Stunde gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf ein gerührtes, eiskaltes Ammoniumchloridlösung-Hexan Gemisch gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 30 ml Petrolether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Essigester: PE 60/70 10:1, später 5:1). Es ergab sich mit 68 % Ausbeute (618 mg, 1,77 mmol) das gewünschte Produkt **77**.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 6.05-5.96 (m, 2H, H-10, H-11), 5.66-5.51 (m, 2H, H-9', H-12'), 4.57 (m, 1H, H-2), 3.89-3.85 (1H, m, Ring), 3.73 (1H, dt, H-1'a), 3.52-3.48 (1H, m, Ring), 3.42 (1H, dt, H-1'b), 2.13 (m, 4H, H-8, H-13); 0.89 (t, 3H, Me); J<sub>1,1'</sub>=9,6; J<sub>1,2</sub>=7; J<sub>17,18</sub>=7,2.

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 134.1; 132.5; 130.4; 129.4; 67.7 (-), 62.4 (-), 32.3 (-); 31.1 (-), 30.8 (-), 30.3 (-), 29.7 (-), 29.4 (-); 29.2 (-), 29.13; 29.10 (-), 27.9 (-), 27.4 (-), 26.2 (-), 25.5 (-), 22.2 (-), 21.0 (Me), 19.2 (-); 14.1 (+).

#### (9E,11E)-Octadeca-9,11-diensäure(70)

Eine Lösung von 482 mg (1.9 mmol) Acetal **77** in 5 ml MeOH wurde mit katalytischen Mengen Tosylsäure versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde festes Natriumhydrogencarbonat hinzugefügt und vorsichtig am Rotationsverdampfer auf ein Drittel des Volumens eingengt. Die Suspension wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit je 40 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung für die folgende Reaktion eingesetzt.

Zu einer Lösung des Rohproduktes in 5 ml Aceton (Kanister) wurden unter Eiskühlung 2 mmol (8N) Johnsreagenz (schwefelsaure Chromtrioxidlösung) tropfenweise hinzugefügt. Die rot-schwarze Farbe der Reaktionslösung wich bei jedem Tropfen nach einiger Zeit einer pastellgrünen Farbe. Nach Beendigung der Reaktion (die Farbe Rot-Schwarz verblieb in der Reaktionslösung) wurde ein Tropfen 2-Propanol hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde auf etwa ein Viertel des Volumens eingengt und mit je 10 ml Wasser und 10 ml Diethylether versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde viermal mit ca. 10 ml extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden viermal mit 10 ml 1N Natronlauge extrahiert. Die basischen Seifenphasen wurden eisgekühlt, gerührt und vorsichtig mit wässriger HCl-Lösung (2N) versetzt bis der pH-Wert bei etwa 4 lag. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 15 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt **70** ergab sich mit 375 mg (1,31 mmol) und 69% Ausbeute als klares, hellgelbes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 6.30 (1H, dd, H-11), 5.94 (1H, dd, H-10), 5.66 (1H, m, H-12), 5.27 (1H, dt, H-9), 2.34 (2H, t, H-2), 2.10 (m, 4H), 1.67-1.60 (2H, m), 1.45-1.20 (16H, m), 0.88 (3H, t, H-18).

J<sub>2,3</sub>=6,9; J<sub>9,10</sub>=15; J<sub>10,11</sub>=15.1; J<sub>11,12</sub>=11;

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 179, 134.7 (+), 129.7 (+), 128.6 (+), 125.5 (+), 34.1 (-), 33.0 (-), 31.9 (-), 29.7 (-), 29.5 (-), 29.2 (-), 29.0 (-), 28.9 (-), 28.9 (-), 27.6 (-), 24.6 (-), 22.6 (-), 14.0 (+).

**MS:** 280 (1), 136 (1), 123 (3), 110 (11), 109 (19), 96 (29), 95 (49), 81 (70), 79 (48), 68 (54), 67 (100), 61 (12), 55 (87), 54 (67), 41 (56).

#### 12.4.2. Synthese von (10E,12Z)-Octadeca-10,12-diensäure (**78**)

##### 9-(2'-Tetrahydropyranloxy)-1-bromnonan (**80**)

Im Reaktionskolben eines Flüssig-flüssigextraktors für leichtere Lösungsmittel wurde ein Zweiphasengemisch aus Toluol und 47.3 ml (350 mmol) 40% iger wässriger HBr-Lösung mit 11,2 g (70 mmol) Nonan-1,9-diol (**79**) bei 80° C gerührt. Im zweiten Kolben (über eine Brücke mit dem Reaktionskolben verbunden) wurde Toluol zum Sieden erhitzt und über einen Dimrothkühler in den Reaktionskolben kondensiert. Reaktion und Extraktion wurden bei 80° C für 40 h durchgeführt. Das Toluol, welches zum Sieden erhitzt worden war und das Produkt enthielt, wurde mit Wasser, zweimal mit Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt etwa 13,3 g (ca. 60 mmol), welches neben dem gewünschten Bromalkohol auch etwa 10% Dibromid enthielt, wurde ohne weitere Reinigung für die folgende Reaktion eingesetzt.

Zu einer eiskalten Lösung aus ca. 13,0 g (etwa 50-60 mmol) ungereinigtem 9-Brom-nonan-1-ol und 1,5 g (6 mmol) PPTS in 120 ml Dichlormethan wurden 5,54 g (66 mmol) 2,3-Dihydropyran, welches in 30 ml trockenem Dichlormethan gelöst worden war, hinzuge tropft. Die Reaktionslösung wurde über Nacht gerührt und dann auf Eiswasser gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit je 100ml Diethylether dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde in Petrolether (ca. 50 ml) aufgenommen und säulenchromatographisch über Kieselgel mit PE 60/70 gespült, um Dibromoctan zu entfernen, und später mit Essigester-PE-Gemisch von der Säule eluiert. Die Ausbeute an Produkt (**80**) betrug etwa 70% (49 mmol, 15,09 g).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 4.57 (1H, m, O-CH-O), 3.87 (1H, m, Ring), 3.73 (1H, dt, H-8a), 3.52-3.48 (1H, m, Ring), 3.41 (1H, dt, H-8b), 3.41 (2H, t, H-1), 1.93-1.34 (20H, m). J<sub>7,8</sub> = 6,9 Hz; J<sub>8,8</sub> = 2Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 98.9 (OCHO), 67.6 (-), 62.4 (-), 34.0(-), 32.8 (-), 30.8 (-), 29.5 (-), 29.3 (-), 28.6 (-), 28.7 (-), 28.1 (-), 26.1 (-), 25.5 (-), 19.6 (-).

**MS:** 307 (M<sup>+</sup>-1); 305 (M<sup>+</sup>-1); 235 (1), 233 (1); 137 (3); 135 (4); 109 (5), 107 (6); 101 (8); 85 (100); 83 (10); 69 (25); 55 (58); 41 (70).

### 12-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-dodec-2-in-1-ol (81)

Zu etwa 125 ml einkondensiertem, flüssigem Ammoniak wurden bei  $-60^{\circ}\text{C}$  katalytische Mengen an Fe(III)-nitrat (etwa zwei Spatelspitzen) und 1,05 g (150 mmol) metallisches Lithium in kleinen Stücken hinzugefügt. Das Gemisch wurde solange gerührt bis die sich zwischenzeitlich auftretende tiefblaue Farbe in ein Grau verwandelt hatte. Es wurden 3.36 g (60 mmol) Propinol in 50 ml trockenem THF gelöst und zu der Ammoniak-Lösung über 10 min hinzugetropft. Die Reaktionslösung wurde für ca. 30 min gerührt, und 12,32 g (40 mmol) Bromid **80**, welches in ca. 30 ml THF gelöst worden war, wurden über 10 min hinzugetropft. Das Gemisch wurde für 40 min bei  $-60^{\circ}\text{C}$  gerührt und dann über Nacht aufgewärmt, so dass das Ammoniak abdampfen konnte. Das Reaktionsgemisch wurde auf 150 ml gerührtes Eiswasser gegossen und dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit Petrolether 60/70-Essigester gemisch 4:1 (dann 2:1) gereinigt. Es ergab sich das Produkt (**81**) als gelbliches Öl mit 73% Ausbeute (29,2 mmol, 8,23 g).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  [ppm]; J[Hz]): 4.58 (1H, m, H-2'), 4.25 (2H, m, H-1), 3.89-3.84 (1H, m, H-11'), 3.79 (m, 1H, Ring); 3.72 (1H, dt, H-11), 3.51 (1H, m, Ring), 3.38 (1H, dt, H-1), 2.26-2.19 (2H, m, H-4), 1.90-1.32 (20H, m).  $J_{\text{OH},1} = 7\text{ Hz}$ ,  $J_{1,4} = 1.2\text{ Hz}$

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), ( $\delta$  [ppm]): 98.7 (OCHO), 84.2 (q), 80.2 (q), 73.1 (-); 67.1 (-), 62.4 (-), 32.8 (-), 30.7 (-), 29.8 (-), 29.1 (-), 28.7 (-), 28,5 (-), 28.4 (-), 28.0 (-), 26.1 (-), 24.5 (-), 19.7 (-).

### (10E,12Z)-Octadeca-10,12-dienyltetrahydropyran (83)

Zu einer Suspension von 0,92 g (24 mmol) Lithiumalanat und 60 ml trockenem Diethylether werden bei  $-5^{\circ}\text{C}$  5,64 g (20 mmol) Alkinol (**81**), das in ca. 20 ml trockenem Diethylether gelöst worden war, hinzugetropft. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und mit 60 ml trockenem Diethylether verdünnt. Das Reaktionsgemisch wurde bei  $-10^{\circ}\text{C}$  vorsichtig und tropfenweise mit 3,74 ml Natriumhydroxyd-Lösung (2N) versetzt und heftig dabei gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde noch weitere 30 min gerührt bevor es filtriert wurde. Der Filter samt Filterkuchen wurde mit Diethylether aufgeschlemmt und nochmals filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt (ca. 5,3 g) wurde ohne weitere Reinigung für die folgende Reaktion eingesetzt.

Zu einer  $-70^{\circ}\text{C}$  kalten, gut gerührten Lösung von 3,78 g (30 mmol) Oxalylchlorid in 100 ml trockenem Dichlormethan wurden 4,68 g (60 mmol) DMSO, gelöst in 20 ml trockenem Dichlormethan, hinzugetropft. Die Reaktionslösung wurde 25 min gerührt und dann

tropfenweise mit dem Rohprodukt der vorherigen Reaktion in etwas Dichlormethan versetzt, der zuvor in 20 ml trockenem Dichlormethan aufgenommen worden war. Es wurde für eine Stunde gerührt und tropfenweise mit 12,12 g (120 mmol) Triethylamin versetzt. Der Reaktionslösung wurde über eine Stunde hinweg erwärmt. Es wurde auf 200 ml Eiswasser gegossen und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vorsichtig am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel filtriert (Essigester: PE 60/70 10:1, später 6:1). Es ergab sich das gewünschte Rohprodukt **82** mit ca. 77% Ausbeute (4,34 g, 15,4 mmol).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 9.51 (1H, d, H-1), 6.86 (1H, dt, H-3), 6.12 (1H, dtt, H-2), 3.92 (1H, m, H-6a'), 3.73 (1H, dt, H-12a), 3.54-3.47 (1H, m, H-6b'), 3.38 (1H, dt, H-12b), 2.36-2.30 (2H, m, H-4), 1.91-1.20 (24H, m).

$J_{3,4}=6.6$ ,  $J_{2,3}=15.7$ ,  $J_{1,2}=8.1$ ,  $J_{12a,12b}=9.6$ ,  $J_{11,12}=6.6$

Zu einer -30°C kalten Lösung aus 6,41 g (15 mmol) trockenem, feingepulvertem Hexyltriphenylphosphoniumbromid (Lancaster) und 60 ml Tetrahydrofuran wurden 7,5 ml (15 mmol) NaN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Lösung (2N) in Tetrahydrofuran hinzugetropft. Die Lösung wurde für 20 min gerührt bevor 2,28 g (10 mmol) Aldehyd **82**, welcher in etwas trockenem Tetrahydrofuran gelöst worden war, tropfenweise hinzugegeben wurde. Die Reaktionslösung wurde für eine Stunde gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionslösung wurde für weitere 60 min gerührt und dann auf gerührtes Eiswasser gegossen. Die wässrige Phase wurde viermal mit je 80 ml PE 60/70 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Es wurde säulenchromatographisch gereinigt über Kieselgel (PE 60/70 Essigester 40:1, später 10:1). Es ergab sich das Produkt (**83**) als hellgelbes Öl in 71% Ausbeute (7,10 mmol, 2,49 g), wobei eine Verunreinigung mit dem entsprechenden, geometrischen (10E,12E)-konfigurierten Isomer im Verhältnis von 1:12 vorlag.

Rohprodukt **83** in 20 ml THF wurden portionsweise mit 128 mg (1.0 mmol) Tetracyanoethylen versetzt. Die Lösung wurde für 4h bei Raumtemperatur gerührt, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (PE 60/70 Essigester 40:1, später 10:1). Es ergab sich das Produkt **84** mit 2,20 g (6,29 mmol).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 6.29 (1H, dd, H-11'), 5.94 (1H, dd, H-12'), 5.64 (1H, dt, H-10'), 5.30 (1H, dt, H-13'), 4.49 (1H, m, H-2), 3.90-3.84 (1H, m, H-6), 3.73 (1H, dt, H-1'), 3.53-3.46 (1H, m, H-6), 3.38 (1H, dt, H-1'), 2.16 (2H, dt, H-9), 2.08 (2H, dt, H-14), 1.88-1.22 (26H, m), 0.89 (3H, t, H-18).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 134.7 (+), 130.1 (+), 128.6 (+), 125.6 (+), 98.8 (C-2), 67.7 (-), 62.3 (-), 32.9 (-), 31.5 (-), 30.8 (-), 29.8 (-), 29.53 (-), 29.47(-), 29.45 (-), 29.41 (2x-), 29.2 (-), 27.7 (-), 26.2 (-), 25.5(-), 22.5 (-), 19.7 (-), 14.0 (+).

(10E,12Z)-Octadeca-10,12-diensäure (78)

Eine Lösung von 1.10 g (3,15 mmol) Tetrahydropyranylether **84** in 15 ml MeOH wurden mit katalytischen Mengen an Tosylsäure versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde festes Natriumhydrogencarbonat hinzugefügt und vorsichtig am Rotationsverdampfer auf ein Drittel des Volumens eingengt. Die Suspension wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit je 40 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung für die folgende Reaktion eingesetzt.

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 134.6 (+), 130.1 (+), 128.6 (+), 125.6 (+), 63.1 (-), 32.9 (-), 32.8 (-), 31.5 (-), 29.54 (-), 29.52 (-), 29.44 (-), 29.41 (2x-), 29.39 (-), 29.2 (-), 27.7 (-), 25.7 (-), 14.0 (+),

Zu einer Lösung des Rohproduktes in 10 ml Aceton (Kanister) wurden unter Eiskühlung 3.20 mmol (8N) Johnsreagenz (schwefelsaure Chromtrioxidlösung) tropfenweise hinzugefügt. Die rot-schwarze Farbe der Reaktionslösung wich bei jedem Tropfen nach einiger Zeit einer pastellgrünen Färbung. Nach Beendigung der Reaktion (die Farbe Rot-Schwarz verblieb in der Reaktionslösung) wurde ein Tropfen 2-Propanol hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde auf etwa ein Viertel des Volumens eingengt und mit je 50 ml Wasser und 50 ml Diethylether versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde viermal mit ca. 40 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden viermal mit 10 ml 1N Natronlauge extrahiert. Die basischen Seifenphasen wurden eisgekühlt, gerührt und vorsichtig mit wässriger HCl-Lösung (2N) versetzt bis der pH-Wert bei etwa 4 lag. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 25 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt **78** ergab sich mit 600 mg (2,14 mmol) und 68% Ausbeute als klares, hellgelbes Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 6.28 (1H, dd, H-11), 5.95 (1H, dd, H-12), 5.66 (1H, dt, H-10), 5.28 (1H, dt, H-13), 2.35 (2H, t, H-2), 2.15 (2H, dt, H-9), 2.09 (2H, dt, H-14), 2.67-2.60 (2H, m), 1.42-1.24 (16H, m), 0.88 (3H, t, H-18).

J<sub>1,2</sub>=7.6, J<sub>9,10</sub>~7, J<sub>10,11</sub>=14.7, J<sub>11,12</sub>~11, J<sub>12,13</sub>=10.7, J<sub>13,14</sub>=7.6, J<sub>17,18</sub>=7.1

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 178.9 (q), 134.6 (+), 130.2 (+), 128.6 (+), 125.7 (+), 33.8 (-), 32.9 (-), 31.5 (-), 29.43 (-), 29.38 (-), 29.27 (-), 29.18 (-), 29.15 (-), 29.05 (-), 27.7 (-), 24.7 (-), 22.6 (-), 14.1 (+).

**MS:** 280 (1), 136 (1), 123 (2), 110 (10), 109 (19), 96 (29), 95 (48), 81 (70), 79 (48), 68 (55), 67 (100), 61 (11), 55 (88), 54 (69), 41 (54).

### 12.4.3. Synthese von (7E,9Z)-Octadeca-10,12-diensäure (**85**)

#### 6-(2'-Tetrahydropyranloxy)-1-bromhexan (**87**)

Im Reaktionskolben eines Flüssig-flüssigextraktors für leichtere Lösungsmittel wurde ein Zweiphasengemisch aus Toluol und 47.3 ml (350 mmol) 40% iger wässriger HBr-Lösung mit 7,14 g (70 mmol) Hexan-1,6-diol (**86**) bei 80°C gerührt. Im zweiten Kolben (über eine Brücke mit dem Reaktionskolben verbunden) wurde Toluol zum Sieden erhitzt und über einen Dimrothkühler in den Reaktionskolben kondensiert. Reaktion und Extraktion wurde bei 80° C für 40 h durchgeführt. Das Toluol, welches zum Sieden erhitzt worden war und das Produkt enthielt, wurde mit Wasser, zweimal mit Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt etwa 7,0 g (ca. 60 mmol), welches neben dem gewünschten Bromalkohol auch etwa 10% Dibromid enthielt, wurde ohne weitere Reinigung für die folgende Reaktion eingesetzt.

Zu einer eiskalten Lösung aus ca. 7.0 g (etwa 50-60 mmol) ungereinigtem 6-Bromhexan-1-ol und 1,5g (6 mmol) PPTS in 100 ml Dichlormethan wurden 5,54 g (66 mmol) 2,3-Dihydropyran, welches in 30 ml trockenem Dichlormethan gelöst worden war, hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht gerührt und dann auf Eiswasser gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit je 100ml Diethylether dreimal extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde in Petrolether (ca. 50 ml) aufgenommen und säulenchromatographisch über Kieselgel mit PE 60/70 gespült, um Dibromoctan zu entfernen, und später mit Essigester-PE-Gemisch von der Säule eluiert. Die Ausbeute an Produkt **87** betrug 73% (51 mmol, 13,5 g).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 4.58-4.56 (1H, m, H-2), 3.89-3.84 (1H, m, H-Ring), 3.74 (1H, dt, H-6a), 3.53-3.48 (1H, m, Ring), 3.40 (1H, dt, H-6b), 3.41 (2H, t, H-1), 1.93-1.34 (14H, m).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 98.9 (+), 67.4 (-), 62.4 (-), 33.9 (-), 32.7 (-), 30.8 (-), 29.6(-), 28.0(-), 25.5 (-), 25.47 (-), 19.7 (-).

**MS:** 266 (1), 264 (1), 165 (5), 163 (5), 123 (2), 121 (2), 109 (10), 107 (11), 101 (43), 85 (100), 83 (19), 67 (35), 55 (21), 41 (32).

#### 9-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-non-2-in-1-ol (88)

Zu etwa 125 ml einkondensiertem flüssigem Ammoniak wurden bei  $-60^{\circ}\text{C}$  katalytische Mengen an Fe(III)-nitrat (etwa zwei Spatelspitzen) und 1,05 g (150 mmol) metallisches Lithium in kleinen Stücken hinzugefügt. Das Gemisch wurde solange gerührt bis die sich zwischenzeitlich auftretende, tiefblaue Farbe in ein Grau verwandelt hatte. Es wurden 3.36 g (60 mmol) Propinol in 50 ml trockenem THF gelöst und zu der Ammoniak-Lösung über 10 min hinzugetropft. Die Reaktionslösung wurde für ca. 30 min gerührt, und 10,60 g (40 mmol) Bromid **87**, welches in ca. 30 ml THF gelöst worden war, wurden über 10 min hinzugetropft. Das Gemisch wurde für 40 min bei  $-60^{\circ}\text{C}$  gerührt und dann über Nacht aufgewärmt, so dass das Ammoniak abdampfen konnte. Das Reaktionsgemisch wurde auf 150 ml gerührtes Eiswasser gegossen und dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit Petrolether 60/70-Essigester gemisch 4:1 (dann 2:1) gereinigt. Es ergab sich das Produkt **88** als gelbliches Öl mit 70% Ausbeute (28,0 mmol, 7,42 g).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  [ppm]; J[Hz]): 4.58-4.57 (1H, m, H-2'), 4.26-4.24 (2H, m, H-1), 3.90-3.85 (1H, m, H-6'), 3.72 (1H, dt, H-9), 3.53-3.47 (1H, m, H-6'), 3.38 (1H, dt, H-9), 2.26-2.19 (2H, m, H-4), 1.90-1.34 (14H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), ( $\delta$  [ppm]): 98.7 (OCHO), 84.2 (q), 80.2 (q), 73.2 (-); 67.3 (-), 62.3 (-), 32.7 (-), 30.7 (-), 29.0 (-), 28,5 (-), 28.4 (-), 26.1 (-), 24.5 (-), 19.7 (-).

**IR** [ $\nu$ ]: 3309 (OH).

#### (7E,9Z)-2-(Octadeca-7,9-dienyloxy)-tetrahydropyran (92)

Zu einer Suspension von 0,84 g (22 mmol) Lithiumalanat und 60 ml trockenem Diethylether werden bei  $-5^{\circ}\text{C}$  4,56 g (19 mmol) Alkinol **88**, das in ca. 20 ml trockenem Diethylether gelöst worden war, hinzugetropft. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und mit 60 ml trockenem Diethylether verdünnt. Das Reaktionsgemisch wurde bei  $-10^{\circ}\text{C}$  vorsichtig und tropfenweise mit 3,44 ml Natriumhydroxyd-Lösung (2N) versetzt und heftig gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde noch weitere 30 min gerührt bevor es filtriert wurde. Der Filter samt Filterkuchen wurde mit Diethylether aufgeschlemmt und nochmals filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt **89** (ca. 4,5 g) wurde ohne weitere Reinigung für die folgende Reaktion eingesetzt.

(E)-9-(Tetrahydropyranyloxy)-non-2-in-1-ol (**89**):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 5.55-5.51 (2H, m, H-2, H-3), 4.62-4.59 (1H, m, OCH<sub>2</sub>O), 3.89-3.86 (3H, m, 2xH-1, H-6), 3.87-3.80 (1H, m, H-1'a), 3.44-3.37 (1H, m, H-6), 3.34 (1H, dt, H-1'b), 1.98-1.89 (2H, m, H-4), 1.86-1.20 (14H, m).

J<sub>9a,9b</sub>=9.7, J<sub>9b,2</sub>=6.6

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) (δ [ppm]): 132.0 (+), 130.1 (+), 98.7 (OCH<sub>2</sub>O), 67.5 (-), 63.5 (-), 61.7 (-), 32.5 (-), 31.1 (-), 30.2 (-), 29.5 (-), 29.3 (-), 26.6 (-), 26.0 (-), 19.7 (-).

Zu einer -70°C kalten, gut gerührten Lösung von 3,78 g (30 mmol) Oxalylchlorid in 100 ml trockenem Dichlormethan wurden 4,68 g (60 mmol) DMSO, gelöst in 20 ml trockenem Dichlormethan, hinzutropft. Die Reaktionslösung wurde 25 min gerührt und dann tropfenweise mit dem Rohprodukt der vorherigen Reaktion versetzt, der zuvor in 20 ml trockenem Dichlormethan aufgenommen worden war. Es wurde für eine Stunde gerührt und tropfenweise mit 12,12 g (120 mmol) Triethylamin versetzt. Der Reaktionslösung wurde über eine Stunde hinweg erwärmt. Es wurde auf 200 ml Eiswasser gegossen und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vorsichtig am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Essigester: PE 60/70 10:1, später 7:1). Es ergab sich das gewünschte Produkt **90** mit 82% Ausbeute (3,74 g, 15,58 mmol).

Zu einer -30°C kalten Lösung aus 4,59 g (10 mmol) trockenem, feingepulvertem Nonyltriphenylphosphoniumbromid (Lancaster) und 60 ml Tetrahydrofuran wurden 5 ml (10 mmol) NaN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Lösung (2N) in Tetrahydrofuran hinzutropft. Die Lösung wurde für 20 min gerührt bevor 1,92 g (8 mmol) Aldehyd **90**, welcher in etwas trockenem Tetrahydrofuran gelöst worden war, tropfenweise hinzugegeben wurde. Die Reaktionslösung wurde für eine Stunde gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionslösung wurde für weitere 60 min gerührt und dann auf gerührtes Eiswasser gegossen. Die wässrige Phase wurde viermal je 80 ml PE 60/70 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Es wurde säulenchromatographisch gereinigt über Kieselgel (PE 60/70 Essigester 40:1, später 10:1). Es ergab sich das Produkt **91** als hellgelbes Öl in 73% Ausbeute (6,08 mmol, 2.13 g), wobei eine Verunreinigung mit dem geometrischen Isomer (10E,12E) im Verhältnis von 1:12 vorlag.

Rohprodukt **91** in 20 ml THF wurden portionsweise mit 115 mg (0,9 mmol) Tetracyanoethylen versetzt. Die Lösung wurde für 4h bei Raumtemperatur gerührt, am Rotationsverdampfer eingengt und über Kieselgel filtriert (PE 60/70 Essigester 40:1, später 8:1). Es ergab sich das Produkt **92** mit 1,82 g (5,2 mmol).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 6.29 (1H, dd, H-8), 5.94 (1H, dd, H-9'), 5.65 (1H, dt, H-7'), 5.30 (1H, dt, H-10'), 4.57 (1H, m, H-2), 3.91-3.83 (1H, m, H-6), 3.73 (1H, dt,

H-1'), 3.53-3.46 (1H, m, H-6), 3.38 (1H, dt, H-1'), 2.14- 2.09 (4H, m, H-6'und H-11'), 1.91-1.15 (26H, m), 0.88 (3H, t, H-18').

$J_{17,18}=6.5$ ,  $J_{7,8}=14.8$ ,  $J_{6,7}=6.9$ ,  $J_{8,9}\sim 11$ ,  $J_{9,10}\sim 10$ ,  $J_{1,1'}=9.6$ ,  $J_{1,2}=6.6$ .

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), ( $\delta$  [ppm]): 134.5 (+), 130.2 (+), 128.6 (+), 125.7 (+), 98.9 (+), 67.7 (-), 62.4 (-), 32.8 (-), 31.9 (-), 30.8 (-), 29.8 (-), 29.7 (-), 29.5 (-), 29.4 (-), 29.3 (2x,-), 29.1 (-), 27.7 (-), 26.1 (-), 25.5 (-), 22.7 (-), 19.7 (-), 14.1 (+).

**MS**: 349 (1;  $\text{M}^+-1$ ), 248 (3), 101 (12), 95 (20), 85 (100), 79 (19); 67 (15); 55 (39), 41 (49).

#### (7E,9Z)-Octadeca-7,9-diensäure (85)

Eine Lösung von 1.00 g (2,86 mmol) Tetrahydropyranylether (**92**) in 14 ml MeOH wurden mit katalytischen Mengen an Tosylsäure versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde festes Natriumhydrogencarbonat hinzugefügt und vorsichtig am Rotationsverdampfer auf ein Drittel des Volumens eingengt. Die Suspension wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit je 40 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung für die folgende Reaktion eingesetzt.

Zu einer Lösung des Rohproduktes in 10 ml Aceton (Kanister) wurden unter Eiskühlung 2,90 mmol Johnsreagenz (schwefelsaure Chromtrioxidlösung (8N)) tropfenweise hinzugefügt. Die rot-schwarze Farbe der Reaktionslösung wich bei jedem Tropfen nach einiger Zeit einer pastellgrünen Farbe. Nach Beendigung der Reaktion (die Farbe Rot-Schwarz verblieb in der Reaktionslösung) wurde ein Tropfen 2-Propanol hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde auf etwa ein Viertel des Volumens eingengt und mit je 50 ml Wasser und 50 ml Diethylether versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde viermal mit ca. 40 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden viermal mit 10 ml 1N Natronlauge extrahiert. Die basischen Seifenphasen wurden eisgekühlt, gerührt und vorsichtig mit wässriger HCl-Lösung (2N) versetzt bis der pH-Wert bei etwa 4 lag. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 25 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt **85** ergab sich mit 486 mg (1,94 mmol) und 68% Ausbeute als klares, hellgelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  [ppm];  $J$ [Hz]): 6.27 (1H, dd, H-8), 5.95 (1H, dd, H-9), 5.66 (1H, dt, H-7), 5.29 (1H, dt, H-10), 2.35 (2H, t, H-2), 2.14 (2H, dt, H-6), 2.10 (2H, dt, H-11), 2.67-2.60 (2H, m), 1.42-1.24 (16H, m), 0.88 (3H, t, H-18).

$J_{2,3}=7.6$ ,  $J_{6,7}\sim 7$ ,  $J_{7,8}=14.8$ ,  $J_{8,9}\sim 11$ ,  $J_{9,10}=10.6$ ,  $J_{10,11}=7.7$ ,  $J_{17,18}=7.0$

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), ( $\delta$  [ppm]): 178.8 (q), 135.0 (C7), 129.4 (C10), 129.0 (C9), 125.5 (C8), 33.7 (-), 32.7 (-), 31.6 (-), 29.4 (-), 29.4 (-), 29.2 (-), 29.2 (-), 29.1 (-), 29.0 (-), 27.9 (-), 23.9 (-), 22.6 (-), 14.0 (+).

**MS:** 280 (1), 136 (1), 110 (12), 109 (19), 96 (27), 95 (48), 81 (72), 79 (48), 68 (55), 67 (100), 61 (11), 55 (85), 54 (69), 41 (53).

#### 12.4.4. (9Z,11E)-Octadeca-9,11-diensäure (**93**) aus Santalbic acid (**95**)

##### (E)- Octadec-11-en-9-in-säure (**95**)

Die Samenkerne von 30 g Samen der Pflanze *Santalum album* (eine Schenkung von Herrn Dr. Valsan Daniel Maier Kumpukkattu aus Südindien) wurden von ihren Hülsen befreit, indem sie im Mörser kurz mit dem Pastill angestoßen und in Handarbeit abgetrennt wurden. Es ergaben sich 13,8 g Hülsen und 16,4 g Samenkerne. Die Samenkerne wurden mit 7 g Natriumsulfat und ausgeglühtem Seesand vermischt und im Mörser sehr fein zerstoßen. Die braun-beige farbene Masse wurde mit Hilfe einer Soxletapparatur und n-Hexan für 7 h extrahiert. Der Extrakt wurde am Rotationsverdampfer eingengt. Es ergaben sich 11,9 g gelbes Öl (**94**), welches dann mit 2,25 g (40 mmol) Kaliumhydroxyd in 45 ml Ethanol unter Rückfluss erhitzt wurde. Nach etwa 10 min entstand eine gummiartige Substanz, die entfernt und mit etwa Ethanol gespült wurde. Die Lösung wurde für zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt, am Rotationsverdampfer auf ein Viertel eingengt und mit Wasser und Diethylether versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wurde auf  $-5^{\circ}\text{C}$  abgekühlt, gerührt und mit 2N HCl-Lösung auf pH 4 angesäuert. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Fettsäuregemisch wurde bei  $-25^{\circ}\text{C}$  viermal aus Petrolether 60/70 umkristallisiert. Es ergaben sich 5,12 g (18,5 mmol) reine *Santalbic acid* (**95**) [(E)-Octadec-11-en -9-insäure].

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  [ppm]; J[Hz]): 6.04 (1H, dt, H-12), 5.44 (1H, m, H-11), 2.33 (2H, t, H-2), 2.27 (2H, dt, H-8), (2H, dt, H-13), 1.59-1.66 (2H, m), 1.55-1.48 (2H, m), 1.42-1.22 (14H, m), 0.88 (3H, t, H-18).

$J_{12,13}\sim 7$ ,  $J_{9,10}\sim 15.8$ ,  $J_{8,11}\sim 1.8$ ,  $J_{17,18}=6.9$

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), ( $\delta$  [ppm]): 178.3 (C1), 143.4 (C-12), 109.8 (C-11), 88.6 (q), 79.4 (q), 33.9 (-), 33.0 (-), 31.7 (-), 29.0 (-), 28.84 (-), 28.81(-), 28.79(-), 28.72(-), 26.9 (-), 24.9 (-), 22.6 (-), 19.3 (-), 14.1 (+).

##### (9Z,11E)-Octadec-9,11-diensäuremethylester (**96**)

2.00 g (7.18 mmol) (9E)-Octadec-9-in-11-ensäure (**95**) wurden mit 1.38 g (10.80 mmol) Kaliumcarbonat in 25 ml Aceton vorgelegt und für 10 min gerührt. Es wurden 1,0 g (0.75 ml, 8.00 mmol) Dimethylsulfat (Vorsicht krebserregend!) hinzugegeben. Die Suspension wurde 3h unter Rückfluss erhitzt. Etwa 2/3 des Lösungsmittel wurden abdestilliert. Es wurden

Wasser und Diethylether hinzugefügt. Die organische Phase wurde abgetrennt, und die wässrige Phase wurde mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch filtriert (Essigester: PE 60/70 50:1, später 20:1). Es ergab sich das gewünschte Produkt (E)-Octadec-11-en-9-in-säuremethylester mit 80 % Ausbeute (1.66 g, 5.74 mmol).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 6.04 (1H, dt, H-12), 5.44 (1H, dm, H-11), 3.67 (3H, s, COOCH<sub>3</sub>), 2.30 (2H, t, H-2), 2.27 (2H, dt, H-8), (2H, dt, H-13), 1.59-1.66 (2H, m), 1.55-1.48 (2H, m), 1.42-1.22 (14H, m), 0.88 (3H, t, H-18)

J<sub>12,13</sub>~7, J<sub>9,10</sub>~15.8, J<sub>8,11</sub>~1.8, J<sub>17,18</sub>=6.9

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 174.3 (C1), 143.4 (C-12), 109.8 (C-11), 88.6 (q), 79.3 (q), 51.5 (COOMe), 34.1 (-), 33.0 (-), 31.7 (-), 29.0 (-), 28.84 (-), 28.81(-), 28.79(-), 28.72(-), 26.9 (-), 24.9 (-), 22.6 (-), 19.3 (-), 14.1 (Alk-Me).

Eine Lösung von 3.03 ml (2,46 g; 30 mmol) Cyclohexen in 21 ml Hexan wurde unter Rühren auf 0° C gekühlt. Es wurden 1,43 ml (30 mmol) Boran-Dimethylsulfidkomplex zugegeben und zehn min. bei 0° C gerührt, wobei ein weißer Niederschlag ausfiel. Von dieser Suspension (1M) wurden 3,6 ml (3,6 mmol) Dicyclohexylboran entnommen und bei 0° C zu einer Lösung von 963 mg (3,33 mmol) (E)-Octadec-11-en-9-in-säuremethylester als Rohprodukt in 20 ml Hexan hinzuge tropft. Das Gemisch wurde für 2 h gerührt, mit 27 ml trockenem THF verdünnt und mit 1 ml (17,3 mmol) Eisessig versetzt. Die Lösung wurde auf 50° C erwärmt und für 3 Std. gerührt. Bei Raumtemperatur wurden 6,6 ml (5M; 33,3 mmol) Natronlauge und 1,45 ml 30%ige Wasserstoffperoxyd-Lösung hinzuge tropft und für 30 min gerührt. Es wurde auf etwas Eiswasser gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde viermal mit Petrolether 60/70 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel säulenchromatographisch mit PE 60/70-Essigester-Gemisch (40:1 später 20:1) gereinigt. Das Produkt **96** ergab sich mit etwa 75% Ausbeute (2,50 mmol; 724 mg) als klares, gelbliches Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 6.27 (1H, dd, H-11), 5.95 (1H, dd, H-10), 5.66 (1H, dt, H-12), 5.29 (1H, dt, H-9), 2.31 (2H, t, H-2), 2.14 (2H, dt, H-6), 2.10 (2H, dt, H-11), 2.67-2.60 (2H, m), 1.42-1.24 (16H, m), 0.88 (3H, t, H-18).

J<sub>2,3</sub>=7.7, J<sub>6,7</sub>~7, J<sub>7,8</sub>=14.9, J<sub>8,9</sub>~11, J<sub>9,10</sub>=10.5, J<sub>10,11</sub>=7.7, J<sub>17,18</sub>=7.1

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): das quartäre Kohlenstoffatom zwischen 170 und 180 ppm ist nicht zu erkennen, 134.7 (C12), 129.8 (C9), 128.8 (C10), 125.6 (C11), 33.7 (-), 31.6 (-), 30.2 (-), 29.6 (-), 29.4 (-), 29.3 (-), 29.2 (-), 29.1 (-), 28.5 (-), 27.9 (-), 23.9 (-), 22.7 (-), 20.9 (Ac), 14.0 (+).

### (9Z,11E)-Octadeca-9,11-diensäure (93)

Zu einer Lösung von 160 mg (523  $\mu\text{mol}$ ) (9E,Z11)-Octadec-9,11-diensäuremethylester (**96**) in 3 ml Methanol werden 96 mg (4,0 mmol) Lithiumhydroxyd in etwas Methanol gelöst hinzugegeben. Die Lösung wird über Nacht gerührt. Die Lösung wird mit Wasser und Petrolether verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit etwas Petrolether extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit verdünnter HCl-Lösung auf pH 4 angesäuert. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten etherischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Produkt (**93**) lag mit 133 mg (476  $\mu\text{mol}$ , 91%) als hellgelbes Öl vor.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  [ppm]; J[Hz]): 6.27 (1H, dd, H-11), 5.95 (1H, dd, H-10), 5.66 (1H, dt, H-12), 5.29 (1H, dt, H-9), 2.35 (2H, t, H-2), 2.14 (2H, dt, H-6), 2.10 (2H, dt, H-11), 2.67-2.60 (2H, m), 1.42-1.24 (16H, m), 0.88 (3H, t, H-18).

$J_{2,3}=7.7$ ,  $J_{6,7}\sim 7$ ,  $J_{7,8}=14.9$ ,  $J_{8,9}\sim 11$ ,  $J_{9,10}=10.5$ ,  $J_{10,11}=7.7$ ,  $J_{17,18}=7.1$

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), ( $\delta$  [ppm]): 178.9 (q), 134.6 (C12), 130.2 (C9), 128.6 (C10), 125.7 (C11), 33.8 (-), 32.9 (-), 31.5 (-), 29.4 (-), 29.4 (-), 29.3 (-), 29.2 (-), 29.2 (-), 29.1 (-), 27.7 (-), 24.7 (-), 22.6 (-), 14.1 (+).

**MS:** 280 (1), 136 (1), 123 (2), 110 (12), 109 (19), 96 (29), 95 (45), 81 (72), 79 (49), 68 (55), 67 (100), 61 (11), 55 (82), 54 (66), 41 (53).

### (11E)-Octadec-11-en-9-in-1-ol (97)

6,0 g Samen Fett von *Santalum album* (s.o.) in 150 ml Diethylether wurden zu einer eisgekühlten Suspension von 4,32 g (120 mmol) Lithiumalanat in 100 ml Diethylether hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, wieder eisgekühlt, mit 100 ml Diethylether verdünnt, heftig gerührt und dann tropfenweise mit 17,7 ml (2N) Natronlauge vorsichtig (!) versetzt. Nach kompletter Zugabe wurde für 40 min gerührt und abfiltriert. Der Filterkuchen wurde in Diethylether aufgeschlemmt und erneut filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt (**97**) wurde ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  [ppm]; J[Hz]): 6.04 (1H, dt, H-12), 5.44 (1H, dm, H-11), 3.59 (2H, t, H-1), 2.28 (2H, dt, H-8), (2H, dt, H-13), 1.79-1.45 (2H, m), 1.55-1.48 (2H, m), 1.42-1.22 (14H, m), 0.89 (3H, t, H-18).

$J_{1,2}=7.1$ ,  $J_{12,13}\sim 7$ ,  $J_{11,12}\sim 15.8$ ,  $J_{8,11}\sim 1.8$ ,  $J_{17,18}=6.9$

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), ( $\delta$  [ppm]): 143.4 (C-12), 109.8 (C-11), 88.6 (q), 79.2 (q), 63.0 (C-1), 33.0 (-), 32.8 (-), 31.7 (-), 29.3 (-), 29.1 (-), 28.85 (-), 28.83 (2x-), 28.81 (-), 25.7(-), 22.6 (-), 19.4 (-), 14.1 (+).

NMR-Daten des Dinitrobenzoats von **97**:

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 9.23 (1H, m,p-arom.), 9.16 (2H, d, arom. H-2, H-5), 6.04 (1H, dt, H-12), 5.44 (1H, dt, H-11), 4.45 (2H, t, H-1), 2.28 (2H, dt, H-8), 2.07 (2H, dt, H-13), 1.84 (2H, tt, H-2), 1.56-1.20 (18H, m), 0.88 (3H, t, H-18).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 162.5 (q, COOR), 148.7 (q, arom.), 143.5 (C-12), 134.1 (q, arom.), 31.6 (-), 29.05 (-), 28.96 (-), 28.79 (-), 28.75 (2x-), 28.5 (-), 25.8 (-), 22.6 (-), 19.3 (-), 14.0 (-).

#### (9Z,11E)-octadec-9,11-dien-1-ol

Das Rohprodukt **97** wurde in 80 ml trockenem Dichlormethan gelöst und mit 1,62 g (22,6 mmol) Ethylvinylether, in etwas Dichlormethan gelöst, tropfenweise versetzt. Es wurden 566 mg (2,25 mmol) PPTS hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht gerührt und dann auf gerührtes Eiswasser gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde ohne Reinigung eingesetzt.

Eine Lösung von 3.03 ml (2,46 g; 30 mmol) Cyclohexen in 21 ml Hexan wurde unter Rühren auf 0° C gekühlt. Es wurden 1,43 ml (30 mmol) Boran-Dimethylsulfidkomplex zugegeben und zehn min. bei 0° C gerührt, wobei ein weißer Niederschlag ausfiel. Von dieser Suspension (1M) wurden 3,6 ml (3,6 mmol) Dicyclohexylboran entnommen und bei 0° C zu einer Lösung von 1,12 g (3,33 mmol) Rohprodukt, also dem Ethoxy-ethoxy substituierten Alkenin von **97**, in 20 ml Hexan hinzutropft. Das Gemisch wurde für 2 h gerührt, mit 27 ml trockenem THF verdünnt und mit 1 ml (17,3 mmol) Eisessig versetzt. Die Lösung wurde auf 50° C erwärmt und für 3 Std. gerührt. Bei Raumtemperatur wurden 6,6 ml (5M; 33,3 mmol) Natronlauge und 1,45 ml 30%ige Wasserstoffperoxyd-Lösung hinzutropft und für 30 min gerührt. Es wurde auf etwas Eiswasser gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde viermal mit Petrolether 60/70 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel säulenchromatographisch mit PE 60/70-Essigester-Gemisch (40:1 später 20:1) gereinigt. Das Produkt **98** ergab sich mit 79% Ausbeute (2,63 mmol; 885 mg) als klares, gelbliches Öl.

1,5 g (4,44 mmol) Ethylethoxyether **98** wurde in 15 ml Methanol aufgenommen und mit katalytischen Menge von Toluolsulfonsäure in etwas Methanol versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit festem Natriumhydrogencarbonat versetzt und vorsichtig am Rotationsverdampfer auf etwa ein Viertel eingengt. Die Suspension wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am

Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung für die folgende Reaktion eingesetzt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 6.29 (1H, dd, H-11), 5.94 (1H, dd, H-10), 5.66 (1H, dt, H-12), 3.64 (2H, t, H-1), 2.15 (2H, dt, H-13), 2.09 (2H, dt, H-8), 1.60-1.43 (2H, m, H-2), 1.43-1.23 (18H, m), 0.88 (3H, t).

J<sub>10,11</sub>=11, J<sub>11,12</sub>~15, J<sub>9,10</sub>~11, J<sub>12,13</sub>=7.1, J<sub>8,9</sub>=7.2, J<sub>13,14</sub>=7.1, J<sub>17,18</sub>~7

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 134.6 (+), 130.1(+), 128.6(+), 125.7(+), 63.1(-), 32.9 (-), 29.5(-), 29.43(-), 29.44 (-), 29.42 (-), 29.39(-), 29.2(-), 29.1(-), 29.0(-), 27.7(-), 25.4(-), 22.6(-), 14.1 (Me).

#### (9Z,11E)-Octadeca-9,11-diensäure (93)

Zu einer Lösung von etwa 1,33 g (ca. 5 mmol) Rohprodukt in 20 ml Aceton (Kanister) wurden unter Eiskühlung 1,6 ml (5 mmol) (8N) Johns-Chromtrioxidlösung tropfenweise hinzugefügt. Die rot-schwarze Farbe der Reaktionslösung wich bei jedem Tropfen nach einiger Zeit einer pastellgrünen Farbe. Nach Beendigung der Reaktion (die Farbe Rot-Schwarz verblieb in der Reaktionslösung) wurden ein bis zwei Tropfen 2-Propanol hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde auf etwa ein Drittel des Volumens eingengt und mit 50 ml Wasser und Diethylether versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde viermal mit ca. 40 ml Diether (60/70) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden viermal mit 20 ml 1N Natronlauge extrahiert. Die basischen Seifenphasen wurden eisgekühlt, gerührt und vorsichtig mit wässriger HCl-Lösung versetzt bis der pH-Wert bei etwa 4 lag. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt (**93**) ergab sich mit 1,09 g (3,9 mmol) 78 % Ausbeute als klares, hellgelbes Öl.

Spektroskopische Daten: s.o.

#### 12.4.5. Synthese von [9-d,10-d]-(9Z,11E)-Octadeca-9,11-diensäure **102** und **103**

Eine Lösung von 3.03 ml (2,46 g; 30 mmol) Cyclohexen in 21 ml Hexan wurde unter Rühren auf 0° C gekühlt. Es wurden 1,43 ml (30 mmol) Boran-Dimethylsulfidkomplex zugegeben und zehn min. bei 0° C gerührt, wobei ein weißer Niederschlag ausfiel. Von dieser Suspension (1M) wurden 3,6 ml (3,6 mmol) Dicyclohexylboran entnommen und bei 0° C zu einer Lösung von 1,12 g (3,33 mmol) EEO-geschützte Alkenin von **97** in 20 ml Hexan hinzugetropft. Das Gemisch wurde für 2 h gerührt, mit 27 ml trockenem THF verdünnt und mit 1 ml (17,3 mmol) deuterierte d<sub>4</sub>-Eisessig versetzt. Die Lösung wurde auf 50° C erwärmt und für 3 Std. gerührt. Bei Raumtemperatur wurden 6,6 ml (5 M; 33,3 mmol) Natronlauge und 1,45 ml 30%ige Wasserstoffperoxyd-Lösung hinzugetropft und für 30 min gerührt. Es wurde auf etwas

Eiswasser gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde viermal mit Petrolether 60/70 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel säulenchromatographisch mit PE 60/70-Essigester-Gemisch (40:1 später 20:1) gereinigt. Die Produkte **100** und **101** ergaben sich mit 68 % Ausbeute (2,28 mmol; 768 mg) als klares, gelbliches Öl, wobei als Verunreinigung entsprechendes (11E)-konfiguriertes Isomer mit etwa 8% vorlag.

**<sup>1</sup>H-NMR:** s. unter **102** und **103**

[9-d]- bzw. [10-d]- und [9,10-d<sub>2</sub>]- (9Z,11E)-Octadeca-9,11-diensäure **102** und **103**

1,5 g (4,44 mmol) Ethylethoxyether **100** und **101** wurden in 20 ml Methanol aufgenommen und mit katalytischen Menge Toluolsulfonsäure in etwas Methanol versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde festes Natriumhydrogencarbonat hinzugefügt und vorsichtig am Rotationsverdampfer auf etwa ein Viertel eingeengt. Die Suspension wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung für die folgende Reaktion eingesetzt.

Zum Rohprodukt in 30 ml Aceton (Kanister) wurden unter Eiskühlung 4,5 mmol (8N) Johns-Chromtrioxidlösung tropfenweise hinzugefügt. Die rot-schwarze Farbe der Reaktionslösung wich bei jedem Tropfen nach einiger Zeit einer pastellgrünen Farbe. Nach Beendigung der Reaktion (die Farbe Rot-Schwarz verblieb in der Reaktionslösung) wurden ein bis zwei Tropfen 2-Propanol hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde auf etwa ein Viertel des Volumens eingeengt und mit 50 ml Wasser und Diethylether versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde viermal mit ca. 40 ml Diether (60/70) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden viermal mit 20 ml 1N Natronlauge extrahiert. Die basischen Seifenphasen wurden eisgekühlt, gerührt und vorsichtig mit wässriger HCl-Lösung versetzt bis der pH-Wert bei etwa 4 lag. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Produkt **102** [9-d] und **103** [d-10] ergab sich im Verhältnis 3:2 mit 818 mg (2,9 mmol) und 65,3 % Ausbeute als klares, hellgelbes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** des olefinischen Bereichs (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J [Hz]): 6.33-6.25 (1H, m, H-11), 5.94 (0.6H, d, H-10), 5.66 (1H, dt, H-12), 5.29 (0.4H, t, H-9),

J<sub>10,11</sub>=11.2, J<sub>12,13</sub>=7.1, J<sub>11,12</sub>~15, J<sub>8,9</sub>=7.1

Weitere spektroskopische Daten unter (**93**).

Zu einer gerührten Lösung von 2.69 g (9.46 mmol) Titan-tetra-*iso*-propylat und 355 mg (1,183 mmol) EEO-geschützte Alkenin von **97** in 5 ml abs. Diethylether wurden bei  $-70^{\circ}\text{C}$  23.6 ml (23.6 mmol) einer 1N *i*-Propylmagnesiumchloridlösung hinzugegeben. Die Lösung wurde auf  $-30^{\circ}\text{C}$  erwärmt und für 2.5 h gerührt. Es wurde auf  $-70^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und mit 1 ml  $\text{D}_2\text{O}$  vorsichtig hydrolysiert. Der Ansatz wurde über Celite filtriert, in Diethylether aufgenommen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Es wurde eingeeengt und säulenchromatographisch über Silbernitrat-impregniertem Kieselgel gereinigt (PE 60/70 : EE 50:1). Es ergab sich das gewünschte Produkt **104** mit 42 % Ausbeute (149,1 mg; 497  $\mu\text{mol}$ ).

$^1\text{H-NMR}$  des olefinischen Bereichs (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  [ppm]; J [Hz]): 6.33-6.25 (1H, d, H-11), 5.66 (1H, dt, H-12).  $J_{12,13}=7.1$ ,  $J_{11,12}\sim 15$

Weitere spektroskopische Daten unter (**102/103** und **93**).

#### 12.4.6.1. Synthese von [1- $^{13}\text{C}$ ]-(*9Z,11E*)-Octadeca-9,11-diensäure aus **95**

##### (E)-1-Chlor-heptadec-10-en-8-in (**106**)

Durch eine Lösung von 557 mg (2,0 mmol) „Santalbic acid“ (**95**) in 20 ml Benzol wurden für 20 min Argon hindurch geleitet. Es wurden 4,0 g (8,99 mmol) Bleitetraacetat und 170 mg (4 mmol) Lithiumchlorid hinzugefügt. Die Lösung wurde weiterhin mit Argon begast und dann für 2h unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde abgekühlt und mit Eiswasser versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Petrolether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Es wurde säulenchromatographisch mit Petrolether über Kieselgel gereinigt. Es ergaben sich 189 mg (0,7 mmol; 35%) (**106**).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  [ppm]; J[Hz]): 6.04 (1H, dt, H-11), 5.44 (1H, m, H-10), 3.39 (2H, t, H-1), 2.22 (2H, dt, H-7), (2H, dt, H-12), 1.79-1.45 (2H, m), 1.51 (2H, m), 1.40-1.21 (12H, m), 0.90 (3H, t, H-18).

$J_{1,2}=7.1$ ,  $J_{12,13}\sim 7$ ,  $J_{10,11}\sim 15.8$ ,  $J_{7,10}\sim 1.8$ ,  $J_{16,17}=6.9$

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), ( $\delta$  [ppm]): 143.5 (C-11), 109.8 (C-10), 88.4 (q), 79.3 (q), 45.1 (C-1), 33.0 (-), 32.6 (-), 31.7 (-), 28.84 (-), 28.81 (-), 28.71 (2x-), 28.4 (-), 26.8 (-), 22.6 (-), 19.3 (-), 14.1 (+).

##### [1- $^{13}\text{C}$ ]-(*11E*)-Octadec-11-en-9-in-1-ol (**108**)

Zu einer gerührten Lösung von 162 mg (0,6 mmol) Chlorid **106** in 10 ml trockenem Dimethylsulfoxid wurden portionsweise 80 mg (1,2 mmol) Kaliumcyanid ( $\text{K}^{13}\text{CN}$ , Chemotrade) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei  $40^{\circ}\text{C}$  gerührt. Das Gemisch wurde auf 40 ml Eiswasser gegossen und viermal mit je 30 ml Petrolether extrahiert.

Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel mit Petrolether 60/70-Essigester-Gemisch 40:1 filtriert. Es ergaben sich 122 mg (468  $\mu\text{mol}$ , 78%) (11E)-Octadec-11-en-9-in-1-nitril (**107**).

Zu einer Lösung von 100 mg (383  $\mu\text{mol}$ ) Nitril **107** als Rohprodukt in 2 ml Hexan wurden bei  $-78^\circ\text{C}$  0,4 ml (0,4 mmol) Dibal-H-Lösung (1 Molar in Heptan) tropfenweise hinzugegeben. Die Lösung wurde über 3h hinweg auf  $-20^\circ\text{C}$  erwärmt. Die Reaktionslösung wurde auf  $0^\circ\text{C}$  erwärmt und auf heftig gerührte Ammoniumchloridlösung (10%ig) gegossen und für 30 min gerührt. Es wurde mit 2N HCl-Lösung angesäuert ( $\sim\text{pH}$  4) und nach 10 min mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde viermal mit 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Sie wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde in Methanol aufgenommen, mit 40 mg (1,1 mmol) Natriumborhydrid versetzt und für 6 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde am Rotationsverdampfer eingengt und mit Diethylether und Wasser versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel chromatographisch mit Petrolether 60/70-Essigester-Gemisch 4:1 gereinigt. Es ergaben sich etwa 60 mg (230  $\mu\text{mol}$ ) (60%) [ $1\text{-}^{13}\text{C}$ ]- (11E)-Octadec-11-en-9-in-1-ol (**108**).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  [ppm]; J[Hz]): 6.04 (1H, dt, H-12), 5.44 (1H, dm, H-11), 3.59 (2H, t, H-1), 2.28 (2H, dt, H-8), (2H, dt, H-13), 1.79-1.45 (2H, m), 1.55-1.48 (2H, m), 1.42-1.22 (14H, m), 0.89 (3H, t, H-18).

$J_{1,2}=7.1$ ,  $J_{12,13}\sim 7$ ,  $J_{11,12}\sim 15.8$ ,  $J_{8,11}\sim 1.8$ ,  $J_{17,18}=6.9$

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), ( $\delta$  [ppm]): 143.3 (C-12), 109.8 (C-11), 88.7 (q), 79.2 (q), 63.0 ( $^{13}\text{C}$ -1), 33.0 (-), 32.7 (-), 31.7 (-), 29.3 (-), 29.1 (-), 28.9 (-), 28.83 (2x-), 28.81 (-), 25.7(-), 22.5 (-), 19.4 (-), 14.13 (+).

#### 12.4.6.2. Synthese von [ $1\text{-}^{13}\text{C}$ ]- (9Z,11E)-Octadeca-9,11-diensäure aus **72**

##### 8-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-octanylphosphoniumbromid (**110**)

5,0 g (17,1 mmol) Bromid **72** wurden in 50 ml Acetonitril mit 4,0 g (40 mmol) Natriumcarbonat und 4,18 g (18 mmol) Triphenylphosphin versetzt. Es wurde für 2 Tage unter Rückfluss erhitzt. Es wurde am Rotationsverdampfer eingengt. Die Masse wurde in Dichlormethan/Petrolether 1:1 aufgenommen und auf eine Kieselgelsäule gegeben. Es wurde mit Dichlormethan/Petrolether 3:1 eluiert. Später wurde mit Ethanol eluiert. Diese Fraktion

wurde aufgefangen und eingengt. Es ergaben sich 4,70 g (8,50 mmol) Phosphoniumbromid **110**.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 4.58-4.53 (1H, m, OCHO), 3.90-3.82 (1H, m, H-6a'), 3.82 (2H, m, H-1), 3.71 (1H, dt, H-8a), 3.52-3.45 (1H, m, H-6b'), 3.35 (1H, dt, H-8b), 1.87-1.20 (20H, m). J<sub>1,2</sub>=5; J<sub>7,8</sub>=7; J<sub>8,8'</sub>=9,6.

#### (8Z,10E)-1-(2'-Tetrahydropyranloxy)-heptadeca-8,10-dien (112)

Zu einer -30° C kalten Lösung aus 2,76 g (5 mmol) Alkyltriphenylphosporan **110** und 25 ml Tetrahydrofuran wurden 2,5 ml (5 mmol) NaN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Lösung in Tetrahydrofuran (2N) hinzutropft. Die Lösung wurde für 20 min gerührt bevor 990 mg (7 mmol) (E)-Non-2-enal (Aldrich), welcher in etwas trockenem Tetrahydrofuran gelöst worden war, tropfenweise hinzugegeben wurde. Die Reaktionslösung wurde für eine Stunde gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionslösung wurde für weitere 60 min gerührt und dann auf Eiswasser gegossen. Die wässrige Phase wurde mit viermal je 50 ml PE 60/70 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel säulenchromatographisch mit PE 60/70-Essigester-Gemisch 40:1 (später 20:1) gereinigt. Es ergaben sich 991 mg (2,95 mmol) Produkt **111**, wobei etwa 7% Verunreinigung mit dem entsprechenden (E,E)-konfigurierten Nebenprodukt vorlag.

Es wurde das Rohprodukt **111** in etwa 7 ml THF aufgenommen und mit 56,6 mg (443 μmol) Tetracyanoethen versetzt. Die Lösung wurde für 5h gerührt und eingengt. Es wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE60/70-Essigester 40:1, später 20:1). Es ergaben sich 793 mg (2,36 mmol) (8Z,10E)-1-(2'-Tetrahydropyranloxy)-heptadeca-8,10-dien **112**.

**H-NMR** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 6.29 (1H, ddd, H-9'), 5.94 (1H, dd, H-10'), 5.64 (1H, dt, H-8'), 5.30 (1H, dt, H-11'), 4.57 (1H, m, O-CH-O), 3.90-3.84 (1H, m, Ring), 3.73 (1H, dt, H-1'), 3.53-3.46 (1H, m, Ring), 3.38 (1H, dt, H-1'), 2.15-2.08 (4H, m, H-7' und H-12'), 1.86-1.20 (24 H, m), 0.88 (3H, t, Me).

<sup>4</sup>J<sub>7,9</sub>=1, J<sub>9,10</sub>=10.7, J<sub>8,9</sub>=14.8, J<sub>10,11</sub>~11, J<sub>7,8</sub>=7.1, J<sub>11,12</sub>=7.1, J<sub>1',1'</sub>=9.1, J<sub>1',2'</sub>=6.6, J<sub>16,17</sub>=6.9

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 134.6 (+), 130.2 (+), 128.6 (+), 125.7 (+), 98.9 (+), 67.7 (-), 62.4 (-), 32.9(-), 31.8(-), 30.8(-), 29.8 (-), 29.7(-), 29.4(-), 29.2(-), 29.0(2x,-), 27.7(-), 26.2(-), 25.5(-), 22.6(-), 19.7(-), 14.1 (+).

#### [1-<sup>13</sup>C]-(9Z,11E)-Octadeca-9,11-dien-1-nitril (113)

Eine Lösung von 672 mg (2 mmol) Tetrahydropyranylether **112** in 15 ml Methanol wurden mit katalytischen Mengen an Toluolsulfonsäure versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit festem Natriumhydrogencarbonat versetzt und vorsichtig am Rotationsverdampfer eingengt. Die Suspension wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit je

40 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt.

(8Z,10E)-Heptadeca-8,10-dien-1-ol:

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 6.29 (1H, dd, H-11'), 5.94 (1H, dd, H-12'), 5.64 (1H, dt, H-10'), 5.30 (1H, dt, H-13'), 3.64 (2H, t, H-1), 2.16 (2H, dt, H-12), 2.09 (2H, dt, H-7), 1.56 (2H, m, H-2), 1.44-1.20 (18H, m), 0.88 (3H, t, H-17). J<sub>1,2</sub>=7; J<sub>7,8</sub>=7.1; J<sub>8,9</sub>=10; J<sub>9,10</sub>=10; J<sub>10,11</sub>=15.1; J<sub>11,12</sub>=7; J<sub>16,17</sub>=6.9.

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 134.8 (+), 129.9 (+), 128.7 (+), 125.6 (+), 63.1 (-), 32.8 (-), 31.7 (-), 29.6 (-), 29.4 (-), 29.3 (-), 29.2 (-), 25.7 (-), 22.6 (-), 14.1 (+).

Das Rohprodukt wurde in 10 ml trockenem Dichlormethan aufgenommen, mit 303 mg (3 mmol) Triethylamin und 274 mg (2,4 mmol) Methanosulfochlorid, die jeweils in etwa 2 ml Dichlormethan verdünnt worden waren, bei -20° C tropfenweise versetzt. Die Lösung wurde 2h gerührt und dann auf gerührtes Eiswasser gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt.

Das Rohprodukt in 15 ml trockenem Dimethylsulfoxid wurden portionsweise mit 195 mg (3,0 mmol) Kaliumcyanid (K<sup>13</sup>CN, Chemotrade) versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde auf 100 ml Eiswasser gegossen und viermal mit je 40 ml Petrolether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel säulenchromatographisch mit Petrolether 60/70-Essigester-Gemisch (20:1, später 8:1) gereinigt. Es ergaben sich 362 mg (1,38 mmol, 69%) [1-<sup>13</sup>C]-1-(9Z,11E)-Octadeca-9,11-dien-1-nitril **113**:

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 6.28 (1H, dd, H-11), 5.95 (1H, dd, H-10), 5.66 (1H, dt, H-9), 5.28 (1H, dt, H-12), 2.33 (2H, dt, H-2), 2.16 (2H, dt, H-8), 2.09 (2H, dt, H-13), 1.69-1.62 (2H, m, H-2), 1.48-1.24 (22H, m), 0.88 (3H, t). J<sub>2,3</sub>=6.8; J<sub>8,9</sub>=7.1; J<sub>9,10</sub>=10.2; J<sub>10,11</sub>=10; J<sub>11,12</sub>=15.2; J<sub>12,13</sub>=7; J<sub>17,18</sub>=6.9.

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 135.0 (+), 129.7 (+), 128.9 (+), 125.5 (+), 119.8 (<sup>13</sup>C-1), 32.9 (-), 31.7 (-), 29.5 (-), 29.4 (-), 28.93 (-), 28.87 (-), 28.62 (-), 27.6 (-), 25.3 (-), 22.6 (-), 17.4 (-), 16.8 (-), 14.1 (+).

MS: 262 (12); 233 (4), 219 (5), 205 (4); 191 (6); 177 (8), 163 (12), 149 (25), 135 (23), 109 (17), 95 (34), 81 (65), 67 (100), 55 (40), 41 (43).

[1-<sup>13</sup>C]-(9Z,11E)-Octadeca-9,11-diensäure (109)

Zu einer Lösung von 229 mg (5,7 mmol) Natriumhydroxyd in 3 ml Ethanol wurden 150 mg (575  $\mu$ mol) Nitril **113** in etwas Ethanol bei  $-0^{\circ}$  C hinzugefügt. Die Lösung wurde auf  $50^{\circ}$  C erwärmt und über Nacht gerührt. Die Lösung wurde mit Petrolether und Eiswasser versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Petrolether extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit verdünnter HCl-Lösung auf pH 4 angesäuert und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten, etherischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Es ergab sich das gewünschte Produkt **109** als gelbliches Öl; 113 mg (0,403 mmol, 70%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  [ppm]; J[Hz]): 6.28 (1H, dd, H-11), 5.95 (1H, dd, H-10), 5.66 (1H, dt, H-12), 5.28 (1H, dt, H-9), 2.35 (2H, dt, H-2), 2.15 - 2.09 (4H, m, H-8 und H-13), 2.67-2.60 (2H, m), 1.42-1.24 (16H, m), 0.88 (3H, t, H-18).  $J_{2,3}=7.7$ ,  $J_{6,7}\sim 7$ ,  $J_{7,8}=14.9$ ,  $J_{8,9}\sim 11$ ,  $J_{9,10}=10.5$ ,  $J_{10,11}=7.7$ ,  $J_{17,18}=7.1$

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), ( $\delta$  [ppm]): 178.9 (q), 134.6 (C12), 130.2 (C9), 128.6 (C10), 125.7 (C11), 33.8 (-), 32.9 (-), 31.5 (-), 29.4 (-), 29.4 (-), 29.3 (-), 29.2 (-), 29.2 (-), 29.1 (-), 27.7 (-), 24.7 (-), 22.6 (-), 14.1 (+).

#### 12.4.7. Synthese von (9Z,11E)-Octadeca-9,11-diensäure cholesterylester (**114**)

Zu einer Lösung von 50 mg (0,13 mmol) Cholesterin (**115**) und katalytischen Mengen DMAP in 2 ml trockenem Dichlormethan wurden 20 mg (71,4  $\mu$ mol) CLA (**93**) und 35 mg (0,17 mmol) DCC bei  $0^{\circ}$  C hinzugefügt. Die Reaktion wurde 6 Std. bei Raumtemperatur gerührt und auf etwas Eiswasser gegossen. Es wurde etwas Dichlormethan hinzugefügt. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit Petrolether dreimal extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE 60/70 – Essigester 50:1). Es ergaben sich in 77 % Ausbeute (35,7 mg; 55  $\mu$ mol) das gewünschte Produkt **114**.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  [ppm]; J[Hz]): 6.29 (1H, dd, H-10), 5.94 (1H, dd, H-11), 5.65 (1H, dt, H-9), 5.38-5.37 (1H, m, H-6'), 5.30 (1H, dt, H-12), 4.65-4.56 (1H, m, H-3'), 2.32-2.29 (2H, m, H-7'), 2.26 (2H, t, H-2), 2.15 (2H, dt, H-8), 2.09 (2H, dt, H-13), 2.04-1.93 (2H, m), 1.88-1.78 (3H, m), 1.62-0.94 (36H, m), 1.02 (3H, s), 0.92 (3H, d, H-21'), 0.89-0.85 (9H, H-18, H-26', H-27'), 0.68 (3H, s).

$J_{11,12}=14.8$ ,  $J_{12,13}=6.9$ ,  $J_{10,11}\sim 11$ ,  $J_{9,10}\sim 10$ ,  $J_{8,9}=6.8$ ,  $J_{1,2}=7.8$

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), ( $\delta$  [ppm]): 173.3 (q, C-1), 139.7 (q, C-5'), 134.8 (+), 129.9 (+), 128.7 (+), 125.6 (+) (C<sub>9</sub>-C<sub>11</sub>), 122.6 (+, C-6'), 73.7 (+, C-3'), 56.7 (+), 56.1 (+), 50.0 (+), 42.3

(q, C-10'), 39.7 (-), 39.5 (-), 38.2 (-), 37.0 (-), 36.6 (q, C-13'), 36.2 (-), 35.8 (+), 34.7(-), 32.9 (-), 31.91 (-), 31.7 (-), 31.87 (+), 29.7 (-), 29.4 (-), 29.14 (-), 29.07 (-), 28.9 (-), 28.2 (-), 28.0 (+), 27.8 (-), 27.7 (-), 25.0 (-), 24.3 (-), 23.8 (-), 22.8 (+), 22.64 (-), 22.57 (-), 22.56 (+), 21.0 (-), 19.3 (+), 18.7 (+), 14.1 (+), 11.9 (+).

#### 12.4.8. Synthese von (9Z,11Z)-Octadeca-9,11-diensäure (**116**)

##### 11-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-2-undecinal (**117**)

Zu einer  $-80^{\circ}\text{C}$  kalten, gut gerührten Lösung von 2,82 g Oxalylchlorid (22,4 mmol) in 120 ml trockenem Dichlormethan wurden 3,49 g (44,7 mmol) DMSO, gelöst in 10ml trockenem Dichlormethan, hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde 20 min gerührt und dann tropfenweise mit 4 g (14,9 mmol) einfach geschütztem Diol **73** versetzt, das zuvor in 10 ml trockenem Dichlormethan aufgenommen worden war. Es wurde für eine Stunde gerührt und tropfenweise mit 9,0 g (89,4 mmol) Triethylamin versetzt. Die Reaktionslösung wurde über eine Stunde hinweg auf  $0^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Es wurde auf 150 ml eiskaltes Wasser gegossen und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vorsichtig am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE 60/70 – Essigester 10:1, später 8:1). Es ergaben sich 3,09 g (11,6 mmol, 78%) (2E)-11-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-undec-2-inal (**117**) als gelbliches Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 9.18 (s, 1H, H-1), 4.57 (1H, m, H-2), 3.90-3.84 (1H, m, Ring), 3.73 (1H, dt, H-11a), 3.53-3.46 (1H, m, Ring), 3.38 (1H, dt, H-11b), 2.41 (t, 2H, H-4), 1.91-1.24 (m, 18 H).

$J_{4,5}=7.1$ ;  $J_{10,11}=7.1$ ;  $J_{11a,11b}=9,7$ ;

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]): 177,2 (q), 99.3(q), 98.9(+); 81,7(q); 67,7(-); 62,4(-); 30,8(-); 29,7(-); 29,3(-), 28,9(-); 28,8(-); 27,5(-); 26,2(-); 25,5(-); 19,8(-); 19,1(-).

MS: 265 (1; M<sup>+</sup>-1); 95 (11); 85 (100); 84 (12); 81 (15); 79 (14); 67 (27); 57 (22), 56 (22); 55 (44); 53 (10); 43 (23); 41 (40); 39 (12).

##### (Z)-1-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-octadec-11-en-9-in (**118**)

Zu einer  $-30^{\circ}\text{C}$  kalten Lösung aus 4.7 g (10 mmol) Nonyltriphenylphosphoniumbromid (Lancaster) und 25 ml Tetrahydrofuran wurden 5 ml (10 mmol) NaN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Lösung (2N) in Tetrahydrofuran hinzugegeben. Die Lösung wurde für 20 min gerührt bevor 1,33 g (5 mmol) Aldehyd **117**, welcher in etwas trockenem Tetrahydrofuran gelöst worden war, tropfenweise hinzugegeben wurde. Die Reaktionslösung wurde für eine Stunde gerührt und dann auf

Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionslösung wurde für weitere 60 min gerührt und dann auf Eiswasser gegossen. Die wässrige Phase wurde viermal mit je 50 ml PE 60/70 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel säulenchromatographisch mit PE 60/70-Essigester-Gemisch gereinigt. Das Produkt **118** ergab sich mit 1,37 g (3,95 mmol, 79%) als klares, gelbliches Öl, wobei als Verunreinigung entsprechendes (11E)-Isomer mit etwa 8% vorlag.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 5,78 (dt, 1H, H-12); 5,40 (dt, 1H, H-11) ; 4,49 (1H, m, O-CH-O), 3,87 (1H, m, Ring), 3,73 (1H, dt, H-1a), 3,53-3,46 (1H, m, Ring), 3,38 (1H, dt, H-1b), 2,30 (4H, m, H-8, H-13) ; 1,98-1,21 (m, 34 H) ; 0,88 (t, 3H, H-18).

J<sub>8,7</sub>=7,1; J<sub>17,18</sub>=7,1; J<sub>18a,18b</sub>=9,7; J<sub>8,11</sub>=1,5; J<sub>1,2</sub>=7,1; J<sub>1a,1b</sub>= 9,4; J<sub>11,12</sub>=10,4; J<sub>12,13</sub>=7,1.

MS: 348 (1); 277 (1); 119 (11); 107 (14); 101 (16); 95 (20); 94 (43); 93 (45); 91 (34); 86 (10); 85 (100); 84 (21); 79 (32); 77 (20); 67 (30); 57 (17); 55 (32); 41 (45).

#### (9Z,11Z)-18-(2'-Tetrahydropyranloxy)-octadeca-9,11-dien (**119**)

Eine Lösung von 3,03 ml (2,46 g; 30 mmol) Cyclohexen in 21 ml Hexan wurde unter Rühren auf 0° C gekühlt. Es wurden 1,43 ml (30 mmol) Boran-Dimethylsulfidkomplex zugegeben und zehn min. bei 0° C gerührt, wobei ein weißer Niederschlag ausfiel. Von dieser Suspension (1M) wurden 3,6 ml (3,6 mmol) Dicyclohexylboran entnommen und bei 0° C zu einer Lösung von 1,16 g (3,33 mmol) Alkenin **118** in 20 ml Hexan hinzugegeben. Das Gemisch wurde für 2 h gerührt, mit 27 ml trockenem THF verdünnt und mit 1 ml (17,3 mmol) Eisessig versetzt. Die Lösung wurde auf 50° C erwärmt und für 3 Std. gerührt. Bei Raumtemperatur wurden 6,6 ml (5 M; 33,3 mmol) Natronlauge und 1,45 ml 30%ige Wasserstoffperoxyd-Lösung hinzugegeben und für 30 min gerührt. Es wurde auf etwas Eiswasser gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde viermal mit Petrolether 60/70 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel säulenchromatographisch mit PE 60/70-Essigester-Gemisch (40:1 später 20:1) gereinigt. Das Produkt **119** ergab sich mit 69% Ausbeute (2,30 mmol; 804 mg) als klares, gelbliches Öl, wobei als Verunreinigung entsprechendes (11E)-konfiguriertes Isomer mit etwa 8% vorlag.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 6,18-6,28 (m, 2H, 10'-H und 11'-H), 5,44 (dt, 2H, H-9, H-13), 4,49 (1H, m, O-CH-O), 3,87 (1H, m, Ring), 3,73 (1H, dt, H-1a), 3,53-3,46 (1H, m, Ring), 3,38 (1H, dt, H-1b), 2,18 (m, 4H, H-8, H-13), 1,88-1,24 (m, 34 H) ; 0,88 (t, 3H, H-18).

$J_{17,18}=7,1$ ;  $J_{18a,18b}=9,7$ ;  $J_{1,2}=6,9$ ;  $J_{1a,1b}=9,4$ ;  $J_{9,10}$  und  $J_{11,12}=9,6$ ;  $J_{12,13}=7,1$ .

**MS:** 350 (1;  $M^+$ ), 248 (3), 101 (11), 95 (22), 85 (100), 79 (14); 67 (14); 55 (30), 41 (42).

#### (9Z,11Z)-18-Octadeca-9,11-diensäure (116)

Eine Lösung von 250 mg Tetrahydropyranylether **119** (1 mmol) in 10 ml MeOH wurden mit katalytischen Mengen an Toluolsulfonsäure versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde festes Natriumhydrogencarbonat hinzugefügt und vorsichtig am Rotationsverdampfer eingengt. Die Suspension wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit je 40 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung für die folgende Reaktion eingesetzt.

Zum Rohprodukt in 5 ml Aceton (Kanister) wurden unter Eiskühlung ca. 1 mmol (8N) Johns-Chromtrioxidlösung tropfenweise hinzugefügt. Die rot-schwarze Farbe der Reaktionslösung wich bei jedem Tropfen nach einiger Zeit einer pastellgrünen Färbung. Nach Beendigung der Reaktion (die Farbe Rot-Schwarz verblieb in der Reaktionslösung) wurden ein bis zwei Tropfen 2-Propanol hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde auf etwa ein Viertel des Volumens eingengt und mit 30 ml Wasser und Diethylether versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde viermal mit ca. 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden viermal mit 20 ml 1N Natronlauge extrahiert. Die basischen Seifenphasen wurden eisgekühlt, gerührt und vorsichtig mit wässriger HCl-Lösung versetzt bis der pH-Wert bei etwa 4 lag. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Es wurde in ca. 10 ml Petrolether 60/70 aufgenommen und über Nacht bei  $-20^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Es ergab sich im Rundkolben ein weißer Niederschlag. Es wurde der Überstand mit einer Pipette zügig in der Kälte entfernt. Dieser Vorgang des Umkristallisierens wurde dreimal wiederholt. Die vereinigten Mutterlaugen wurden eingengt und ebenso mehrmals umkristallisiert. Es ergab sich isomerenreines (Z,Z)-konfigurierte CLA **116**, 168 mg (600  $\mu\text{mol}$ ) Ausbeute 60%.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  [ppm]; J[Hz]): 6.27-6.18 (m, 2H, 10'-H und 11'-H), 5.46-5.42 (dt, 2H, H-9 und H-13), 2.35 (t, 2H, H-2), 2,18 (m, 4H, H-8, H-13), 1.88-1.24 (m, 18H); 0,88 (t, 3H, H-18).

$J_{17,18}=7,1$ ;  $J=9,7$ ;  $J_{2,3}=7,1$ ;  $J_{10,11}=10$ ;  $J_{9,10}$  und  $J_{11,12}=9,6$ ;  $J_{12,13}=7,1$ .

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), ( $\delta$  [ppm]): 178.8 (q), 133.7 (+); 133.5 (+); 123.6 (+); 123.4 (+); 33.5 (-), 32.2 (-), 31.3 (-), 29.6 (-), 29.3 (-), 29.2 (-), 29.2 (-), 29.2 (-), 29.1 (-), 27.9 (-), 24.8 (-), 22.5 (-), 14.0 (+).

**MS:**

#### 12.4.9. Synthese von Octadec-10-ensäure **122**

##### 2-(Octadec-10'-inyloxy)-tetrahydropyran (**124**)

Zu einer Lösung aus 20 g (159 mmol) 1-Nonin in 250 ml trockenem Diglyme (Vorsicht giftig!) wurden bei 0°C 99,3 ml n-BuLi (1,6 N) in Hexan hinzugegeben. Die Lösung wurde für 30 min gerührt und dann tropfenweise mit 15,3 g (53 mmol) Bromid **125**, welches in etwas trockenem Diglyme gelöst war, versetzt. Die Lösung wurde für 2h auf 110°C erwärmt. Die Lösung wurde abgekühlt und auf heftig gerührtes Eiswasser (250 ml) gegossen. Es wurde viermal mit 150 ml Petrolether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE 60/70-Essigester 50:1 später 20:1) und ergab das gewünschte Produkt **124** (16,32 g, 46,6 mmol, 88%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 4.58-4.57 (1H, m, H-2), 3.90-3.85 (1H, m, H-6), 3.72 (1H, dt, H-1'), 3.53-3.47 (1H, m, H-6), 3.38 (1H, dt, H-1'), 2.16-2.12 (4H, m, H-9, H-12), 1.88-1.21 (30H, m), 0.90 (3H, t, H-18').

J<sub>1,1</sub>=9.6, J<sub>1,2</sub>=6.8, J<sub>17,18</sub>=6.7

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 98.8 (C-1), 80.27 (q), 80.23 (q), 67.7 (-), 62.4 (-), 31.8 (-), 30.8 (-), 29.8 (-), 29.5 (-), 29.47 (-), 29.2 (2x-), 29.1 (-), 28.87 (-), 28.85 (2x-), 26.3 (-), 25.5 (-), 22.7 (-), 19.7 (-), 18.8 (-), 14.1 (C-18').

##### (E)-2-(Octadec-10'-enyloxy)-tetrahydropyran (**126**)

Zu einer gerührten Suspension aus 2,66 g Lithiumalanat (70 mmol) in 150 ml trockenem Bis-(2-methoxy-ethyl)ether wurden bei 0°C 16,1 g (46 mmol) Alkin **124** in etwas trockenem Bis-(2-methoxy-ethyl)ether hinzugegeben. Die Lösung wurde über Nacht bei 200°C gerührt. Die Lösung wurde auf 0°C abgekühlt und mit 10,9 ml (2N) Natronlauge tropfenweise versetzt. Die Lösung wurde noch für weitere 60 min gerührt und dann filtriert. Der Filterkuchen wurde in Petrolether aufgeschlemmt und erneut filtriert. Das vereinigte Filtrat wurde mit Wasser und Petrolether (je 300 ml) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 100 ml Petrolether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vorsichtig am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE 60/70 – Essigester 10:1, später 7:1). Es ergaben sich mit 13,1 g (37,2 mmol) in 81% Ausbeute das gewünschte Produkt **126**.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 5.39-5.37 (2H, m, H-10', H-11'), 4.58-4.57 (1H, m, H-2), 3.90-3.85 (1H, m, H-6), 3.72 (1H, dt, H-1'), 3.53-3.47 (1H, m, H-6), 3.38 (1H, dt, H-1'), 2.00-1.94 (4H, m, H-9', H-12'), 1.89-1.22 (30H, m), 0.88 (3H, t, H-18').

J<sub>1,1</sub>=9.6, J<sub>1,2</sub>=6.8, J<sub>17,18</sub>=6.7

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 130.4 (+), 130.3 (+), 98.9 (+), 67.7 (-), 62.3 (-), 32.8 (-), 32.6 (-), 31.9 (-), 30.8 (-), 29.8 (-), 29.65 (2x-), 29.56 (-), 29.47 (-), 29.45 (-), 29.18 (-), 29.12 (2x-), 26.2 (-), 25.5 (-), 22.7 (-), 19.7 (-), 14.1 (+).

### (E)-Octadec-10-ensäure **122**

Eine Lösung von 13,1 g (37,2 mmol) Tetrahydropyranylether **126** in 150 ml Methanol wurden mit katalytischen Mengen Toluolsulfonsäure versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Lösung wurde festes Natriumhydrogencarbonat hinzugefügt. Die Suspension wurde vorsichtig am Rotationsverdampfer eingeeengt und mit Wasser versetzt und dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 5.39-5.37 (2H, m, H-10, H11), 3.64 (2H, t, H-1), 1.98-1.95 (4H, m, H-9, H-12), 1.59-1.54 (2H, m, H-2), 1.36-1.26 (22H, m), 0.88 (3H, t, H-18).

J<sub>17,18</sub>=6.9, J<sub>1,2</sub>=6.6

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 130.4 (olef.), 130.3 (olef.), 63.1(C-1), 32.8(-), 32.6(-), 31.9(-), 29.7 (-), 29.66(-), 29.61(-), 29.58(-), 29.46(-), 29.44(-), 29.21(-), 29.16(-), 25.8(-), 22.7(-), 14.1(C-18).

Das Rohprodukt wurde in 150 ml Aceton (handlesübliche Qualität) aufgenommen und mit 4,65 ml (37,2 mmol) Johnsreagenz (8N) tropfenweise versetzt. Die Lösung wurde für 30 min gerührt und dann mit 0,1 ml 2-Propanol versetzt und weiter 10 min gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf ein Viertel des Volumens eingeeengt, mit Wasser verdünnt und mit Natronlauge auf pH 10 gebracht. Die wässrige, basische Lösung wurde dreimal mit Diethylether extrahiert, mit verdünnter HCl-Lösung angesäuert (pH 4) und erneut mit Diethylether dreimal extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Produkt wurde in Petrolether bei -20°C zweimal umkristallisiert, wobei die Mutterlauge in der Kälte abpipettiert wurde. Es ergaben sich 8,18 g (29,0 mmol, 78%) (E)-Octadec-10-ensäure **122** als weisser Feststoff in feinblättrigen, schimmernden Kristallen.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 5.39-5.37 (2H, m, H-10, H11), 2.35 (2H, t, H-2), 1.98-1.95 (4H, m, H-9, H-12), 1.49-1.26 (22H, m), 0.88 (3H, t, H-18).

J<sub>17,18</sub>=6.9, J<sub>1,2</sub>=6.6.

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 178.8 (C-1); 130.4 (olef.), 130.3 (olef.), 32.8(-), 32.2(-), 31.9(-), 29.7 (-), 29.68(-), 29.61(-), 29.58(-), 29.40(-), 29.44(-), 29.20(-), 29.16(-), 25.79(-), 22.68(-), 14.1(C-18).

## 12.5. Gekreuzter Traubenwickler (*Lobesia botrana*)

### 12.5.1. Synthese von (7E,9Z)-Dodeca-7,9,11-trienyl acetat (**129**)

#### (7E,9Z)-Dodeca-7,9,11-trienylacetat (**129**)

Zu einer Suspension aus 69 mg (10 mmol) Lithiumsand in 20 ml THF wurden bei –20° C 2,25 g (10 mmol) in etwas THF gelöstes Bromid **87** hinzugegropft. Die Lösung wurde für 1h bei –15° C und 3h bei –5 °C gerührt und dann per Transfer-Nadel in eine –78°C kalte, heftig gerührte Lösung aus 3,6 g (20 mmol) Pyrryliumperchlorat [(5.82 (dd, 2H, H-2), 8.65 (t, 1H, H-3), 8.96 (d, 2H, H-1); J<sub>1,2</sub>=6.7; J<sub>2,3</sub>=7.6) in 40 ml THF getropft. Die Reaktionslösung wurde für 2 h bei der gleichen Temperatur gerührt. Es wurde eine Probe gezogen und unter Standardbedingungen aufgearbeitet.

(2Z,4E)-11-(2-Tetrahydropyranyloxy)-undeca-2,4-dienal:

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 10.17 (d, 1H, H-1); 7.07 (m, 1H, H-4), 6.90 (m, 1H, H-3); 6.17 (dt, 1H, H-5); 5.79 (dd, 1H, H-2); 4.57 (m, 1H, OCHO), 3.90-3.85 (1H, m, Ring), 3.72 (1H, dt, H-1'), 3.53-3.47 (1H, m, H-6), 3.38 (1H, dt, H-1'), 2.23 (dt, 2H, H-6), 1.90-1.31 (m, 14H). J<sub>1,2</sub>=2; J<sub>2,3</sub>=10; J<sub>3,4</sub>=15; J<sub>4,5</sub>=7; J<sub>10,11</sub>=7; J<sub>11,11'</sub>=9.6.

Es wurde per Transfernadel in eine –30°C kalte Lösung aus Methyltriphenylphosphoran, welches aus 7,12 g (20 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid und 12,5 ml (20 mmol) Butyllithium (1,6N-Hexan) in 50 ml THF hergestellt wurde, überführt. Die Lösung wurde für 90 min gerührt und dann auf heftig gerührtes Eiswasser gegossen. Es wurde Petrolether 60/70 hinzugefügt. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether dreimal extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (PE 60/70 – Essigester 50:1, später 35:1 und 20:1). Es ergab sich das gewünschte Produkt **135** mit 1,08 g (4,1 mmol 41%).

Eine Lösung von 200 mg (0,76 mmol) Tetrahydropyranylether **135** in 5 ml Methanol wurden mit katalytischen Mengen Toluolsulfonsäure versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Lösung wurde festes Natriumhydrogencarbonat hinzugefügt und vorsichtig am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die Suspension wurde mit etwas Wasser versetzt und dreimal mit je 10 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt.

(7E,9Z)-Dodeca-7,9,11-trien-1-ol:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 6.80 (ddd 1H, H-11), 6,49 (ddt, 1H, H-8), 5,93 (m, 2H, H-9, H-10), 5,74 (dt, H-7), 5,20 (ddd, 1H, H-12<sup>^</sup>); 5,11 (ddd, 1H, H-12), 3,63 (t, 2H, H-1); 2,13 (ddt, 2H, H-6; 1,65-1,25 (m, 8H, H-2 bis H-5).

$J_{1,2}=6,6$ ,  $J_{5,6}=7,1$ ,  $J_{6,7}=7,1$ ;  $^4J_{6,8}=1,5$ ,  $J_{7,8}=15,0$ ,  $J_{8,9}=10,8$ ,  $J_{9,10}=11$ ,  $^4J_{9,11}=0,9$ ,  $J_{10,11}=11,2$ ;  $J_{11,12}^{\prime}=16,9$ ;  $^4J_{10,12}=1$ ;  $^4J_{10,12}=1$ ;  $J_{11,12}=10,1$ ,  $^2J_{12,12}=2,0$ .

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 136,6 (+), 132.3(+), 130.3(+); 127.9(+); 125.7(+); 117.2(-); 63.0(-); 32.8(-); 29.2(-); 29.0(-); 25.6(-).

**MS**: 180 (5), 133 (2), 105 (7), 94 (12), 91 (43), 79 (100), 77 (43), 67 (10), 41 (22).

Das Rohprodukt wurde in trockenem Pyridin aufgenommen und bei 0° C mit 93 mg (911 μmol) Essigsäureanhydrid versetzt. Es wurde über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Eiswasser verdünnt. Es wurde Diethylether hinzugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (PE 60/70 – Essigester 15:1, später 8:1). Es ergab sich das gewünschte Produkt **129** mit 160 mg (95%, 722 μmol).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 6.80 (ddd 1H, H-11), 6,49 (ddt, 1H, H-8), 5,93 (m, 2H, H-9, H-10), 5,74 (dt, H-7), 5,20 (ddd, 1H, H-12<sup>^</sup>); 5,11 (ddd, 1H, H-12), 4,05 (t, 2H, H-1), 2,13 (ddt, 2H, H-6), 2,01 (s, 3H), 1,25-1,65 (m, 8H, H-2 bis H-5).

$J_{1,2}=6,7$ ,  $J_{5,6}=7,1$   $^4J_{6,8}=1,5$ ,  $J_{7,8}=15,0$ ,  $J_{8,9}=10,8$ ,  $J_{9,10}=11$ ,  $^4J_{9,11}=0,9$ ,  $J_{10,11}=11,2$ ;  $J_{11,12}^{\prime}=16,9$ ;  $^4J_{10,12}=1$ ;  $^4J_{10,12}=1$ ;  $J_{11,12}=10,1$ ,  $^2J_{12,12}=2,0$ .

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 170.4 (q), 136.6 (+), 132.4 (+), 130.3 (+), 127,8 (+), 125.6 (+), 117.2 (-), 64.1 (-), 32,8 (-), 32,6 (-), 29,1; 29.0 (-), 25,5 (-), 21,1(+).

**MS**: 222 (6 M+), 133 (6), 119 (7), 106 (12), 105 (17), 91 (76), 80 (63), 79 (100), 78 (30), 77 (61), 67 (19), 65 (17), 55 (12), 43 (89), 41 (35).

## 12.5.2. Versuch zur Synthese von (7Z,9Z)-Dodecatrienylacetat

### 8-(2'-Tetrahydropyranloxy)-oct-1-in **136**

Zu einer Lösung von 4,8 g (50 mmol) Lithiumacetylid-Ethylendiaminkomplex in 100 ml DMSO wurden 10,6 g (40 mmol) Bromid **87**, welches in etwas DMSO gelöst worden war, hinzugegossen. Die Lösung wurde über Nacht gerührt. Sie wurde auf 200 ml Wasser und 100 ml Petrolether gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (PE 60/70 – Essigester 30:1). Es ergab sich das gewünschte Produkt **136** mit 5,96 g (28,4 mmol, 71%).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 4.58-4.57 (1H, m, OCHO), 3.90-3.85 (1H, m, H-6'), 3.72 (1H, dt, H-8), 3.53-3.47 (1H, m, H-6'), 3.38 (1H, dt, H-8), 2.25 (m, 2H, H-7), 1,9 (1H, t, H-1), 1.8-1.3 (16H, m).

$J_{1,4}=1,5$ ;  $J_{7,8}=7,1$ ;  $J_{8a,8b}=9,6$

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 98.8 (+); 84.5 (q); 68.2 (q); 67.4 (-); 62.3(-); 30.7(-); 29.6(-); 29.3(-); 28.5(-); 25.7(-); 25.5(-); 19.6(-); 18.3(-).

**MS**: 168 (3), 125 (7), 85 (100), 67 (23), 55 (35), 41 (57).

### (Z)-4-Iod-but-3-en-1-ol (138)

Eine Mischung aus frisch destilliertem Morpholin (12 ml) und Benzol (10 ml) wurde langsam zu einer Lösung aus 11,4 g Jod (45 mmol) in 120 ml Benzol hinzugefügt. Die Lösung wurde für 20 min gerührt. Es wurden 4,62 g (30 mmol) THP-geschütztes But-3-in-1-ol hinzugefügt und bei 45°C für 24 h kräftig gerührt. Die Lösung wurde auf eiskalte gesättigte Natriumchloridlösung gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die organische Phase wurde nochmals mit gesättigter Natriumchloridlösung extrahiert, dann mit 10%iger Kaliumhydrogensulfat-, 10%iger Natriumthiosulfat- und verdünnter Natriumhydrogensulfatlösung und abschließend mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde in 60 ml Methanol aufgenommen, mit katalytischen Mengen an Toluolsulfonsäure versetzt und über Nacht gerührt. Es wurde festes Natriumhydrogencarbonat hinzugegeben. Es wurde eingeeengt. Es wurden Wasser und Dichlormethan hinzugefügt. Die organische Phase wurde angetrennt. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und säulenchromatographisch gereinigt (PE60/70-Essigester 3:1). Es ergaben sich 6,64 g (23,7 mmol, 79%) gewünschtes Produkt **137**.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 3,75 (t, 2H, H-1), 2,68 (t, 2H, H-2), 1,92 (s, 1H).  $J_{1,2}=6,5$ ;

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 93,2 (q); 62,2 (-); 25,2 (-); 4,1 (q).

**MS**: 197 (1), 196 (29), 166 (31), 127 (19), 51 (5), 41 (23), 39 (100); 38 (40).

Es wurden 62 ml THF und 62 ml dest. Wasser und 5,08 g (61,8 mmol) Natriumacetat vermischt. Es wurden 6,44 g (23,1 mmol) Alkin **137** hinzugegeben. Es wurde portionsweise 7,67 g (41,2 mmol) Tosylhydrazin hinzugefügt und für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Es wurden weitere 3.32 g (18 mmol) Tosylhydrazin und 2.2 g (26.8 mmol) Natriumacetat hinzugegeben. Es wurde für weitere 12 h gerührt. Es wurde auf gerührtes Eiswasser gegossen. Die wässrige Phase wurde viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen

Phasen wurden mit wenig gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (PE 60/70 – Essigester 3:1 später 2:1).

Es ergaben sich 2,16 g (10,9 mmol; 47,2 %) **138**.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 6,37 (1H, d, H-1); 6,29 (1H, dt, H-2), 3,75 (2H, t, H-4); 2,42 (2H, dt, H-3). J<sub>1,2</sub>=7; J<sub>1,3</sub>=1; J<sub>3,4</sub>=6,6.

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 137,6 (+), 84,8 (+), 61,0 (-), 38,1 (-).

MS: 198 (10), 168 (15), 167 (8), 128 (5), 127 (11), 71 (81), 53 (10), 43 (33), 41 (100), 39 (62).

#### (Z)-12-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-dodec-3-en-5-in-1-ol (139)

990 mg (5 mmol) Vinyljodid **138** wurden in 6 ml Toluol gelöst und mit 132 mg (106 μmol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> versetzt. Die Lösung wurde für 1 h gerührt. Es wurden 840 mg (4 mmol) Alkin **136**, welches in 500 mg (6,8 mmol) destilliertem n-Dipropylamin gelöst war, zu Reaktionslösung hinzugefügt. Nach 20 min wurden 60 mg (315 μmol) Kupfer(I)iodid dazugegeben. Die Lösung wurde für 18 h gerührt. Es wurden 30 ml Diethylether hinzugegeben. Es wurde für 15 min gerührt und zweimal mit gesättigter Ammoniumchloridlösung extrahiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (PE 60/70 – Essigester 3:1). Es ergab sich das gewünschte Produkt **139** mit 873 mg (78%, 3,12 mmol) als gelblich rötliches Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 5,89 (dt, 1H, H-3), 5,58 (d, 1H, H-4); 4,58-4,57 (1H, m, OCHO), 3,90-3,85 (1H, m, H-6'), 3,72 (1H, dt, H-12), 3,71 (2H, t, H-1); 3,53-3,47 (1H, m, H-6'), 3,38 (1H, dt, H-12'), 2,57 (m, 2H, H-2), 2,32 (t, 2H, H-7), 1,8-1,2 (m, 14H). J<sub>1,2</sub>=7; J<sub>2,3</sub>=7; J<sub>3,4</sub>=10,1; J<sub>11,12</sub>=7; J<sub>12a,12b</sub>=9,4.

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 137,8 (+); 112,2 (+); 98,9 (O-CH-O); 95,2 (q); 77,2 (q); 67,5 (-); 62,4 (-); 61,9 (-); 33,6 (-), 30,8 (-); 29,6 (-); 28,7 (-); 28,7 (-); 25,7 (-); 25,5 (-); 19,7 (-); 19,5 (-).

MS: 280 (-, M<sup>+</sup>); 262 (4), 107 (12), 101 (5), 85 (100), 67 (34), 55 (23), 41 (43).

#### (9Z)-Dodeca-9,11-dien-7-in-1-ol 141

Eine gerührte Lösung aus 600 mg (2,14 mmol) Alkohol **139**, katalytischen Mengen an DMAP und 10 ml absolutem Pyridin wurde bei -5°C portionsweise mit 438 mg (3,30 mmol) Toluolsulfonsäurechlorid versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht gerührt und dann

auf 50 ml gerührtes Eiswasser gegossen. Das Gemisch wurde dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wenig Wasser, zweimal gesättigter Kupfersulfat-Lösung, wieder mit Wasser und abschließend mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde für einige Stunden an die Ölpumpe gehängt. Es ergaben sich 836 mg (94%; 1,01 mmol) Rohprodukt **140**.

<sup>1</sup>H-NMR- **140** - (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 7.80 (d, 2H, arom.); 7.33 (d, 2H, arom.); 5.70 (dt, 1H, H-3); 5.52 (d, 1H, H-4), 4.58 (1H, m, OCHO), 4.09 (t, 2H, H-1); 3.90-3.85 (1H, m, H-6'), 3.72 (1H, dt, H-12), 3.53-3.47 (1H, m, H-6'), 3.38 (1H, dt, H-12'), 2.62 (dt, 2H, H-2); 2.43 (s, 3H, Me); 2.20 (t, 2H, H-7), 1.90-1.25 (m, 14H). J<sub>1,2</sub>=7,1; J<sub>2,3</sub>=7; J<sub>3,4</sub>=10,6; J<sub>11,12</sub>=7, J<sub>12a,12b</sub>=9,6.

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 149.9 (arom.), 138 (+); 129.4 (arom.); 127.5 (arom.); 126.0 (arom.); 112.6 (+); 98.9 (O-CH-O); 95.2 (q); 77,2 (q); 68.7 (-); 62,4 (-); 61.9 (-); 33.5 (-), 30.7 (-); 29.6 (-); 28.7 (-); 28.7 (-); 25.7 (-); 25.5 (-); 19.7 (-); 19.5 (-).

200 mg (481 μmol) Tosylat **140** wurden in abs. Toluol gelöst. Es wurden 59,2 mg (529 μmol) KO-*tert*-Bu und ca. 1 mg 18-Krone-6 bei -10°C hinzugefügt. Die Lösung wurde für 6 Std. gerührt. Es wurde Eiswasser und Petrolether hinzugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit wenig Petrolether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel filtriert. Das Rohprodukt wurde in Methanol aufgenommen und mit katalytischen Mengen Toluolsulfonsäure versetzt. Es wurde über Nacht gerührt. Es wurde festes Natriumhydrogencarbonat hinzugefügt. Es wurde eingeengt und Wasser und Diethylether hinzugefügt. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Es ergaben sich nach säulenchromatographischer Reinigung (PE 60/70: Essigester 3:1) 59 mg (332 μmol) **141** (69% bezogen auf **140**). Die Reaktion wurde mit der 10-fachen Menge wiederholt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 6.85 (dt, 1H, H-11), 6.31 (dd, 1H, H-12), 5.47 (d, 1H, H-9), 5.33 (d, 1H, H-12), 5.22 (d, 1H, H-12'), 3.63 (t, 2H, H-1), 2.39 (dt, 2H, H-6), 1.65-1.55 (m, 8H).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 139.2 (-), 134.1 (-), 119.9 (+), 110.6 (-), 96.9 (q), 76.8 (q); 63.0 (-), 32.6 (-), 29.1 (-); 28.69 (-), 28.66 (-), 25.3 (-), 19.6 (-).

(6E,8Z,10Z)-Dodeca-trien-1-ol (**142**)

### *Darstellung von aktiviertem Zink:*

Ein steter Argonstrom wurde für 15 min durch eine Lösung von 4 g Zinkstaub in 25 ml H<sub>2</sub>O geleitet. Anschließend wurden 0,4 g Cu(II)diacetat-monohydrat hinzugefügt und für weitere 15 min gerührt. Es wurden 0,4 g Silbernitrat hinzugegeben. Es wurde für eine weitere halbe Stunde gerührt. Die Suspension wurde mit Hilfe von Fritte und Saugflasche filtriert. Das Metall wurde vorsichtig mit Wasser, Methanol, Aceton und Diethylether (je 2 mal mit 25 ml) gewaschen. Der Zinkschlamm wurde unverzüglich in 16 ml Methanol/Wasser (1:1) überführt und war für eine Hydrierungsreaktion bereit.

509 mg (2,86 mmol) Alkin **141**, in 3 ml Methanol gelöst, wurden zu einer gerührten Methanol/Wasser Suspension von aktiviertem 5,08 g Zink (s.o.) hinzugetropft. Das Gemisch wurde auf 40°C erwärmt und für 16 Std. gerührt. Nach vollständiger Umsetzung wurde die Lösung filtriert. Der Filterkuchen wurde mit Methanol gewaschen. Die vereinigten, organischen Phasen wurden auf ein Viertel des Volumens eingeeengt. Es wurden Wasser und Diethylether hinzugefügt. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (PE 60/70 – Essigester 3:1). Es ergab sich das Produkt **142** mit 392 mg (76%, 2,18 mmol).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 6.52-6.40 (m, 2H, H-8 und H-9); 6.15 (dd, 1H, H-7); 5.98 (dd, 1H, H-10); 5.73 (dq, 1H, H-6), 5.56 (dq, 1H, H-11), 3.62 (t, 2H, H-1); 2.17 (dt, 2H, H-5); 1.78 (d, 3H, Me), 1.62-1.26 (m, 6H). J<sub>1,2</sub>=6.9; J<sub>5,6</sub>=7; J<sub>6,7</sub>=15.1; J<sub>7,8</sub>=10; J<sub>8,9</sub>=10.2; J<sub>9,10</sub>=10; J<sub>10,11</sub>=10; J<sub>11,12</sub>=6.9

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 136.0 (+); 129,1 (+); 128.5 (+); 126.8 (+); 125.9 (+); 124.6 (+); 122.3 (+); 63.0; 33.0 (-); 32.7 (-); 29.1 (-); 25.3 (-); 13,2 (+).

## **12.6. Falscher Apfelwickler - *false codling moth* (*Cryptophlebia leucotreta*)**

### **12.6.1. Synthese von Essigsäure 7-propyl-non-8-enyl ester **146****

#### 2-Methyl sulfanylmethoxymethyl-oxiran **149**

Zu einer Suspension von 2,6 g (110 mmol) Natriumhydrid in 50 ml THF wurden bei 0° C 7,8 g (100 mmol) racemisches Glycidol **148** in 20 ml THF hinzugetropft. Die Lösung wurde für 30 min gerührt bevor 10,4 g (130 mmol) Chlormethyl-thiomethylether in 30 ml THF hinzugegeben wurden. Es wurden 3,0 g (20 mmol) trockenes Natriumiodid portionsweise hinzugefügt. Die Lösung wurde für 6 h gerührt und dann auf heftig gerührtes Eiswasser gegossen. Es wurde Petrolether hinzugefügt. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Petrolether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer

eingengt. Das Produkt wurde im Wasserstrahlvakuum destilliert. Es ergaben sich 8,57 g (84%, 84 mmol) **149**.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 4.69 (s, 2H), 3.83 (dd, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-O-MTM, J=11,4; J=3.0); 3.50 (dd, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-O-MTM, J=11,4; J=5,9), 2,81 (dd, 1H, CH<sub>2</sub> (Epoxid)J=5.0; J=4,1), 2,64 (dd, 1H, CH<sub>2</sub> (Epoxid), J=5.0; J=2,7), 3.20-3,15 (m, 1H, CH (Epoxid) J=2,7; J=4,1; J=5,9; J=3.0), 2.16 (s, 3H, Me).

<sup>13</sup>C-NMR (94 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 75,55 (-); 68.32 (-), 50,51 (+), 44,32 (-), 13,85 (+).

#### 1-Methylsulfanylmethoxy-8-(2'tetrahydropyranyloxy-oct-4-in-2-ol (154)

Zu einer Lösung von 12,3 g (50 mmol) Alkin **153** in 100 ml THF wurden 31,25 ml (1,6N) (50 mmol) BuLi in Hexan bei -78°C hinzugegeben. Die Lösung wurde für 10 min gerührt. Es wurden dann 6,7 ml (53.4 mmol) BF<sub>3</sub>-Etherat-Komplex in THF hinzugefügt und für weitere 10 min gerührt. Es wurden 3,57 g (35 mmol) Epoxid **149** in 10 ml THF hinzugegeben. Die Lösung wurde für 30 min gerührt und dann auf eiskalte, heftig gerührte Ammoniumchloridlösung gegossen. Es wurde Diethylether hinzugefügt. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (PE60/70-Essigester 3:1). Es ergaben sich 8,98 g (29,75 mmol, 85%) gewünschtes Produkt **154**.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 4,69 (s, 2H, MTM), 4,59 (1H, m, Ring), 3,90-3,85 (1H, m, Ring), 3,86 (m, 2H, H-1), 3,72 (1H, dt, H-8a), 3,53-3,47 (2H, m, H-2 und Ring), 3,38 (1H, dt, H-8b), 2,27 (m, 2H, H-6), 1,8-1,3 (8H, m). J<sub>7,8</sub>=7; J<sub>8a,8b</sub>=9,6; J<sub>1a,1b</sub>=11,4; J<sub>6,7</sub>=7.

<sup>13</sup>C-NMR (94 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 98,84 (+, Ring), 82,4 (C-4), 75,77 (O-C-S), 75,75 (C-5), 70,94 (C-1), 69,08 (C-2), 65,98 (C-8), 62,29 (-), 30,73 (-), 29,10 (-), 25,50 (-), 24,11 (-), 19,58 (-), 15,71 (-), 13,96 (+).

#### 1-Methylsulfanylmethoxy-8-(2'tetrahydropyranyloxy)-octan-2-ol (154)

Zu einer Lösung aus 1,8 g (5,95 mmol) Alkin **154** wurden unter Stickstoff in 25 ml Hexan zwei Spatel Palladium (10%) auf Kohlenstoff hinzugegeben. Das Reaktionsgefäß wurde mit Wasserstoff gespült und zwei Tage gerührt. Es wurde filtriert, erneut mit Hexan, Katalysator und Wasserstoff versetzt und wieder gerührt. Der beschriebene Vorgang wurde noch dreimal wiederholt. Es ergab sich das gewünschte Produkt **150** nach säulenchromatographischer Reinigung (PE60/70 -Essigester 3:1) mit 1,26 g (4,16 mmol).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 4,69 (s, 2H, MTM), 4,59 (1H, m, Ring), 3,90-3,85 (1H, m, Ring), 3,85 (m, 2H, H-1), 3,72 (1H, dt, H-8a), 3,53-3,47 (2H, m, H-2 und Ring), 3,38 (1H, dt, H-8b), 2,27 (m, 2H, H-6), 1,8-1,3 (8H, m). J<sub>7,8</sub>=7; J<sub>8a,8b</sub>=9,6; J<sub>1a,1b</sub>=11,4;  
**<sup>13</sup>C-NMR** (94 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 98,86 (+, Ring), 75,72 (-, MTM), 72,62 (C-1), 70,34 (C-2), 67,60 (C-8), 62,35 (-, Ring C-6), 33,21 (-), 30,80 (-), 29,69 (-), 29,50 (-), 26,18 (-), 25,52 (-), 19,71 (-), 14,01 (CH<sub>3</sub>).

#### 1-Methylsulfanylmethoxy-2-propyl-8-(2'-tetrahydropyranyloxy)-octan (155)

Eine gerührte Lösung aus 1,21 g (4 mmol) Alkohol **150**, katalytischen Mengen DMAP und 20 ml absolutem Pyridin wurden bei 0°C portionsweise mit 839 mg (4,4 mmol) Toluolsulfonsäurechlorid versetzt. Die Reaktionslösung wurde 6h gerührt und dann auf 50 ml heftig gerührtes Eiswasser gegossen. Das Gemisch wurde dreimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wenig Wasser, zweimal gesättigter Kupfersulfat-Lösung, wieder mit Wasser und abschließend mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde an der Ölpumpe von Pyridinresten befreit.

Zu einer Suspension von 278 mg (40 mmol) Lithiumsand in 40 ml Diethylether wurden bei -20°C 4,92 g (40 mmol) Brompropan in etwas Diethylether hinzugegeben. Es wurde 3 h gerührt und dann per Transfernadel in eine -25°C kalte Suspension aus 3,81 g (20 mmol) trockenes Kupferiodid in 20 ml Diethylether überführt. Es wurde 30 min gerührt und dann per Transfernadel in eine -20°C kalte, gerührte Lösung aus Rohprodukt (Tosylat) in 40 ml Diethylether überführt. Die Lösung wurde für 15 h bei -20°C gerührt und dann auf heftig gerührtes Eiswasser gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (PE60/70-Essigester 12:1). Es ergaben sich 943 mg (2,84 mmol, 71%) gewünschtes Produkt **155**.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 4,62 (s, 2H, MTM), 4,57 (m, 1H, OCHO), 3,91-3,83 (m, THP, 1H), 3,73 (dt, 1H, H-8), 3,52-3,44 (m, 1H, THP), 3,42-3,34 (dt, 1H, H-8'), 3,40 (d, 2H, H-1), 2,14 (s, 3H, Me), 1,90-1,65 (m, 1H, H-2), 1,80-1,41 (m, 8H), 1,40-1,18 (m, 12H), 0,94 – 0,90 (m, 3H, Me). J<sub>1,2</sub>=5,6; J<sub>7,8</sub>=6,9; J<sub>7,8'</sub>=6,6; J<sub>8,8'</sub>=9,6  
**<sup>13</sup>C-NMR** (94 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 98,87 (+, Ring), 75,42 (-, MTM), 71,16 (C-1), 67,68 (C-8), 62,36 (-, Ring C-6), 37,85 (+), 33,83 (-), 31,48 (-), 30,82 (-), 29,91 (-), 29,78 (-), 26,80 (-), 26,27 (-), 25,54 (-), 20,00 (-), 19,73 (-), 14,47 (+), 13,90 (+).

### 2-Propyl-8-(2'-tetrahydropyranlyoxy)-octan-1-ol 156

2,3 g (13,6 mmol) Silbernitrat wurden zu einer Lösung von 900 mg (2,71 mmol) MTM-Ether **155** in 6,4 ml THF/(dest.)Wasser (4:1) und 856 mg (8 mmol) 2,6-Lutidin hinzugefügt. Es wurde 45 min bei Raumtemperatur gerührt und mit Diethylether verdünnt. Es wurde durch Celite filtriert. Die organische Phase wurde mit Kupfersulfatlösung extrahiert, mit wenig Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Kaliumcarbonatlösung getrocknet, filtriert und eingeeengt. Es wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (PE60/70 – Essigester 3:1, später 2:1). Es ergaben sich 620 mg (84%, 2,28 mmol) gewünschtes Produkt **156**.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 4,57 (m, 1H, OCHO), 3,92-3,81 (m, THP, 1H), 3,73 (dt, 1H, H-8), 3,52-3,44 (m, 1H, THP), 3,53 (d, 2H, H-1), 3,38 (dt, 1H, H-8'), 1,90-1,78 (m, 1H, H-2), 1,80-1,65 (m, 1H), 1,64-1,41 (m, 7H), 1,40-1,18 (m, 12H), 0,94 – 0,90 (m, 3H, Me). J<sub>1,2</sub>=5,5; J<sub>7,8</sub>=6,9; J<sub>7,8'</sub>=6,6; J<sub>8,8'</sub>=9,6;

<sup>13</sup>C-NMR (94 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 98,86 (+, Ring), 67,68 (C-8), 65,67 (C-1), 62,34 (-, Ring), 40,30 (C-2), 33,28 (-), 30,90(-), 30,79(-), 29,89(-), 29,74 (-), 26,82 (-), 26,32(-), 25,52(-), 19,68(-), 14,48(+).

### 2-(7'-Propyl-non-8'-enyloxy)-tetrahydropyran 157

Zu einer -70°C kalten, gut gerührten Lösung von 393 mg Oxalylchlorid (3,31 mmol) in 25 ml trockenem Dichlormethan wurden 516 mg (6,6 mmol) DMSO, gelöst in 1 ml trockenem Dichlormethan, hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde 20 min gerührt und dann tropfenweise mit 600 mg (2,21 mmol) Alkohol **156** versetzt, der zuvor in 2 ml trockenem Dichlormethan aufgenommen worden war. Es wurde für eine Stunde gerührt und tropfenweise mit (13,24 mmol) Triethylamin versetzt. Der Reaktionslösung wurde 20 min gerührt und über eine Stunde hinweg auf 0°C erwärmt. Es wurde auf 30 ml eiskaltes, gerührtes Wasser gegossen und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vorsichtig am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wurde für die folgende Reaktion eingesetzt.

Zu einer Lösung aus 1,43 g (4 mmol) feingepulvertem, trockenem Methyltriphenylphosphoniumbromid in 15 ml abs. THF wurden bei -30°C 2,5 ml (4 mmol) (1,6N) BuLi hinzugegeben. Es wurde für 20 min gerührt bevor das obige Rohprodukt in etwas THF hinzugegeben wurde. Es wurde für 30 min gerührt und dann auf gerührtes Eiswasser gegossen. Es wurde Petrolether hinzugefügt. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 20 ml Petrolether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organischen Phasen wurden mit

Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vorsichtig am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE60/70-Essigester 40:1, später 20:1). Es ergaben sich 407 mg (1,52 mmol, 69%) gewünschtes Produkt **157**.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 5,51 (ddd, 1H, H-8'), 4,96-4,88 (m, 2H, H-9'a und H-9'b), 4,57 (m, 1H, OCHO), 3,92-3,81 (m, THP, 1H), 3,73 (dt, 1H, H-1'b), 3,52-3,44 (m, 1H, THP), 3,38 (dt, 1H, H-1'a), 2,0-1,8 (1H, m), 1,85-1,65 (m, 2H), 1,65-1,45 (m, 6H), 1,45-1,15 (m, 10H), 0,95-0,80 (m, 3H). J<sub>1a',2'</sub>=6,9; J<sub>1b',2'</sub>=6,6; J<sub>1a,1b'</sub>=9,6; J<sub>7',8'</sub>=8,9; J<sub>8',9a'</sub>=10,6; J<sub>8',9b'</sub>=16,7;

<sup>13</sup>C-NMR (94 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 143,63 (+), 113,79 (-), 98,85 (+), 67,69(-), 62,35(-), 43,82(+), 37,29(-), 34,98(-), 30,80(-), 29,76(-), 29,61(-), 27,11(-), 26,22(-), 25,52(-), 20,25(+), 19,72(-), 14,18(+).

MS: 268 (M<sup>+</sup>, 0.05), 137 (2), 123 (3), 111 (4), 101 (18), 97 (7), 85 (100), 83 (12), 69 (18), 67 (12), 57 (10), 56 (11), 55 (34), 41 (23).

#### (+/-)-Essigsäure-(7-propyl-non-8-enyl)-ester **146**

Eine Lösung von 200 mg (747 μmol) Tetrahydropyranylether **157** in 4 ml Methanol wurden mit katalytischen Mengen Toluolsulfonsäure versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit festem Natriumhydrogencarbonat versetzt und vorsichtig am Rotationsverdampfer eingeengt. Die Suspension wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit je 10 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt.

MS: 185 (M<sup>+</sup> +1, 0.1), 167 (1), 149 (3), 137 (5), 123 (9), 109 (8), 98 (18), 95 (17), 84 (15), 83 (15), 82 (15), 81 (36), 70 (35), 69 (34), 67 (44), 57 (18), 56 (23), 55 (100), 54 (21), 41 (87), 39 (21).

Das Rohprodukt wurde in 3 ml trockenem Pyridin aufgenommen und bei 0°C mit 90 mg (880 μmol) Essigsäureanhydrid versetzt. Es wurde über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Eiswasser verdünnt. Es wurde Diethylether hinzugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (PE 60/70 – Essigester 15:1, später 8:1). Es ergab sich das gewünschte Produkt **146** mit 154 mg (91%, 680 μmol).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 5.51 (ddd, 1H, H-8), 4.96-4.90 (m, 2H, H-9), 4.05 (t, 2H, H-1), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.91 (m, 1H, H-7), 1.59 (m, 2H, H-2), 1.40-1.19 (m, 12H), 0.88 (m, 3H, H-3'). J<sub>1,2</sub>=6.9; J<sub>7,8</sub>=8.9; J<sub>8,9</sub>=10.4; J<sub>8,9'</sub>=17.0;

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 171.6 (q), 144.0 (+), 114.3 (-), 65.1 (-), 44.2 (+), 37.7(-), 35.3(-), 29.8(-), 29.0(-), 27.4(-), 26.3(-), 21.4(+), 20.6 (-), 14.6 (+).

MS: 205 (0.1), 183 (0.1), 166 (1), 143 (1), 138 (3), 137 (21), 123 (27), 110 (3), 109 (10), 98 (8), 96 (9), 95 (25), 84 (8), 83 (18), 82 (18), 81 (50), 79 (6), 70 (16), 69 (30), 68 (25), 67 (49), 61 (11), 56 (21), 55 (83), 54 (18), 43 (100), 41 (52), 39 (12).

## 12.6.2. Synthese von (R)-Essigsäure 7-propyl-non-8-enylester **146**

### 10-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-dec-3-in-2-ol **162**

Zu etwa 125 ml einkondensiertem flüssigem Ammoniak wurden bei -60° C katalytische Mengen an Fe(III)-nitrat (etwa drei Spatelspitzen) und 1,05 g (150 mmol) metallisches Lithium in kleinen Stücken hinzugefügt. Das Gemisch wurde solange gerührt bis die sich zwischenzeitlich auftretende tiefblaue Farbe in ein Grau verwandelt hatte. Es wurden 4,2 g (60 mmol) But-3-in-2-ol in 50 ml trockenem THF gelöst und zu der Ammoniak-Lösung über 10 min hinzugesetzt. Die Reaktionslösung wurde für ca. 30 min gerührt, und 10,6 g (40 mmol) Bromid **87**, welches in ca. 30 ml THF gelöst worden war, wurden über 10 min hinzugesetzt. Das Gemisch wurde für 40 min bei -60°C gerührt und dann über Nacht aufgewärmt, so dass das Ammoniak abdampfen konnte. Das Reaktionsgemisch wurde auf 150 ml gerührtes Eiswasser gegossen und dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit Petrolether 60/70-Essigestergemisch 6:1 (dann 4:1) gereinigt. Es ergab sich das Produkt **162** als gelbliches Öl mit 72% Ausbeute (28,0 mmol, 7,11 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 4.60 (1H, dd, H-2'), 4.42-4.36 (1H, m, H-2), 3.81 (1H, dt, H-10), 3.85-3.79 (1H, m, H-6'), 3.44-3.39 (1H, m, H-6'), 3.32 (1H, dt, H-10), 2.03 (2H, dt, H-5), 1.82-1.22 (xH, m), 1.35 (3H, d, H-1).

J<sub>1,2</sub>=6.6, <sup>5</sup>J<sub>2,5</sub>=1.8, J<sub>5,6</sub>=6.6, J<sub>9,10</sub>=6.4, J<sub>10,10'</sub>=9.6

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>), (δ [ppm]): 98.6 (+), 83.9 (q), 83.5 (q), 67.3 (-), 61.6 (-), 58.5 (+), 31.1(-), 29.9(-), 28.9(-), 28.8(-), 26.1(-), 25.9(-), 25.0 (+), 19.6 (-), 18.8(-).

### (E)-(R)-10-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-dec-3-en-2-ol (**160**)

7,0 g (27,6 mmol) Alkin **162** in etwas Diethylether wurden zu einer gerührten (starker Rührerfisch!) Suspension aus 1,15 g (30,3 mmol) Lithiumalanat in 70 ml Diethylether bei -5°C hinzugesetzt. Die Reaktionslösung wurde unter Rückfluss für 10 h erhitzt. Die Lösung wurde auf -5°C abgekühlt, mit Diethylether verdünnt und tropfenweise vorsichtig mit 4,7 ml

(2N) Natronlauge versetzt. Es wurde für 1h gerührt. Das Gemisch wurde filtriert. Der Filterkuchen wurde in Diethylether aufgeschlemmt und erneut filtriert. Die vereinigten Filtrate wurden am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt (ca. 7,0 g) wurde für die folgende Reaktion eingesetzt.

Zu einer Lösung von 2,56 g (10 mmol) (racemisches) **163** und 351 mg (1,5 mmol) DIPT in 40 ml trockenem Dichlormethan wurden 0,8 g Molsiebpulver (3 A) hinzugefügt. Die Lösung wurde auf  $-20^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und mit 0.284 mg (1 mmol)  $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$  versetzt. Es wurde für 30 min gerührt. Es wurden 1,4 ml (7 mmol; 5M) *tert*-Butylhydroperoxid in trockenem (!) Dichlormethan hinzugegeben. Die Reaktion wurde gaschromatographisch verfolgt. Nachdem 50% Umsatz zu erkennen waren (ca. 9 h), wurden 50 ml eines 1,2M bzw. 0,6M wässrigen Gemisches von Eisensulfat-heptahydrat bzw. Citronensäure-monohydrat hinzugegeben. Das Gemisch wurde heftig für 30 min gerührt, so dass zwei Phasen entstanden. Die Phasen wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden auf etwa 40 ml eingeengt und mit 10 ml einer 30%igen Natriumhydroxidlösung in gesättigter Natriumchloridlösung für 30 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Es wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE 60/70 : Essigester 4:1). Es ergaben sich 1,0 g (3,9 mmol) (R)-**163**. >98% ee;  $[\alpha]_D^{25} = 2,88^{\circ}$  (2.05  $\text{CHCl}_3$ ). (Das Experiment wurde zweimal durchgeführt; beim zweitenmal mit der doppelten Menge).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) ( $\delta$  [ppm]; J[Hz]): 5.52-5.40 (2H, m, H-3 und H-4), 4.60 (1H, m, O-CH-O), 4.08 (1H, m, Ring:  $\text{CH}_2\text{OCH-O}$ ), 3.85-3.80 (1H, m, H-2), 3.81 (1H, dt, H-10), 3.44-3.38 (1H, m, Ring:  $\text{CH}_2\text{OCH-O}$ ), 3.32 (1H, dt, H-10), 1.92 (2H, dt, H-5), 1.64-1.55 (4H, m), 1.41-1.20 (14H, m), 1.16 (3H, d, H-1).

$J_{1,2}=6.1$ ,  $J_{4,5}=6.1$ ,  $J_{5,6}=7.2$ ,  $J_{9,10}=6.6$ ,  $J_{10,10}=9.6$

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) ( $\delta$  [ppm]): 135.3 (+), 130.0 (+), 98.7 (+), 68.6 (+), 67.5 (-), 61.7(-), 32.4(-), 31.1(-), 30.2(-), 29.6(-), 29.3(-), 26.6(-), 26.0(-), 23.8(+), 19.7(-).

#### (E)-(3S,E)-9-(2-Tetrahydropyranyloxy)-3-(1-propenyl)-nonansäureethylester **159**

Zu einer Lösung von 2,80 g (10.9 mmol) (R)-**163** und 21.3 g (132 mmol) *ortho*-Ameisensäuretriethylester wurden 6 Tropfen Propionsäure hinzugegeben. Die Mischung wurde erhitzt. Es wurde eine Destillation bis  $120^{\circ}\text{C}$  (Destillattemperatur) durchgeführt. Ab diesem Zeitpunkt wurde für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde nach Abkühlen auf eiskalte, gerührte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und

gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit Petrolether 60/70-Essigestergermisch 6:1 (dann 4:1) gereinigt. Es ergab sich das Produkt **159** als gelbliches Öl mit 75 % Ausbeute 2.84 g (8,75 mmol). (Es handelt sich auf Grund der THP-Schutzgruppe um ein Diastereomergemisch.)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz) (δ [ppm]; J[Hz]): 5.43 (1H, dq, 2'-H Propenyl), 5.20 (1H, ddd, 1'-H Propenyl), 4.58-4.56 (1H, m, O-CH-O), 4.10 (2H, q, CH<sub>2</sub>Me), 3.90-3.84 (1H, m, Ring:CH<sub>2</sub>OCH-O), 3.71 (1H, dt, H-9), 3.52-3.55 (1H, m, Ring:CH<sub>2</sub>OCH-O), 3.37 (1H, dt, H-9), 2.50-2.40 (1H, m, H-3), 2.32-2.18 (2H, m, H-2), 1.90-1.63 (2H, m), 1.63 (3H, dd, =CH-CH<sub>3</sub>), 1.60-1.20 (14H, m), 1.23 (3H, t, CH<sub>2</sub>-Me).

J<sub>1'-2</sub>~14.5, J<sub>2'-Me</sub>=6.5, J<sub>1'-Me</sub>=1.6, J<sub>1'-3</sub>=8.5, J<sub>Et</sub>=7.1, J<sub>8,9</sub>=7.1, J<sub>9,9'</sub>=9.1

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz) (δ [ppm]): 172.8 (q), 133.8 (olef.), 125.5 (olef.), 98.9 (O-CH-O), 67.7 (-), 62.3 (-), 60.1(-), 40.8(-), 39.6(+), 34.9(-), 30.8(-), 29.7(-), 29.4(-), 27.0(-), 26.2(-), 25.3(-), 19.7(-), 17.9(+), 14.3(+).

#### (R)-1-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-7-vinyldecane

1,8 g (5,52 mmol) Ester **159** wurden in etwas Diethylether zu einer gerührten Suspension aus 228 mg (6 mmol) Lithiumalanat in 10 ml Diethylether bei -5°C hinzugegropft. Die Reaktionslösung wurde über Nacht gerührt. Die Lösung wurde auf -5°C abgekühlt, mit Diethylether verdünnt und tropfenweise (vorsichtig!) mit 0,94 ml (2N) Natronlauge versetzt. Es wurde für 1h gerührt. Das Gemisch wurde filtriert. Der Filterkuchen wurde in Diethylether aufgeschlemmt und erneut filtriert. Die vereinigten Filtrate wurden am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde für die folgende Reaktion eingesetzt:

Das Rohprodukt, in etwas Hexan gelöst, wurde unter Stickstoffatmosphäre zu einer Suspension von drei Spateln (ca. 150 mg) Platin auf Aktivkohle (5%) und 20 ml Hexan hinzugefügt. Es wurde mit Wasserstoff gespült und bei einem Druck von etwa 5 bar über Nacht hydriert. Die Suspension wurde über Kieselgel mit Diethylether filtriert. Es ergab sich das gewünschte Produkt **158** 1,47 g (5,13 mmol, 93%).

Es wurden die in Abb. 6.7 beschriebenen Reaktionsschritte (Deprotektion und Acetylierung) im Mikromaßstab durchgeführt und auf einer enantioselektiven Kapillarsäule vermessen (Lipodex E). Es ergab sich ein Enantiomerenüberschuss von 93%.

Zu einer Lösung von 300 mg (1,05 mmol) Alkohol **158** und 285 mg (1,25 mmol) 2-Nitrophenylselenocyanat in 4 ml THF wurden 253 mg (1,25 mmol) Tributylphosphin in etwas THF bei Raumtemperatur hinzugegropft. Die Reaktionslösung wurde für 30 min gerührt. Es wurden 1,47 ml (13 mmol) Wasserstoffperoxyd (30%) bei 0°C hinzugefügt. Es wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Es wurden Wasser und Petrolether 60/70 hinzugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter

Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Es wurde über Kieselgel gereinigt (PE60/70-Essigester 30:1, später 20:1). Es ergab sich das gewünschte Produkt **157** (R)-1-(2'-Tetrahydropyran-2-yl-oxymethyl)-7-vinyldecan mit 249 mg (935  $\mu$ mol, 89%).

NMR- und MS-Daten s. oben

#### (R)-Essigsäure 7-propyl-non-8-enylester **146**

Eine Lösung von 200 mg (752  $\mu$ mol) (R)-1-(2'-Tetrahydropyran-2-yl-oxymethyl)-7-vinyldecan in 3 ml Methanol wurden mit katalytischen Mengen an Toluolsulfonsäure vermischt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit festem Natriumhydrogencarbonat versetzt und vorsichtig am Rotationsverdampfer eingeengt. Die Suspension wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit je 5 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde in 3 ml trockenem Pyridin aufgenommen und bei 0°C mit 84 mg (827  $\mu$ mol) Essigsäureanhydrid versetzt. Es wurde über Nacht gerührt und mit Wasser und Petrolether verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Petrolether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Es ergaben sich mit 155 mg (91%, 684  $\mu$ mol) das gewünschte Produkt (R)-**146**.

NMR- und MS Daten s.o.

### **12.7. Gallwespe (*Alloxysta victrix*)**

12.7.1. Synthese von (4R,4aR,7S,7aS)-4,7-Dimethyl-hexahydro-cyclopenta[c]pyran-1-on **168** und (4S,4aS,7R,7aR)-4,7-Dimethyl-hexahydro-cyclopenta[c]pyran-1-on **169**

#### (1S,1'S,2S,5S)-Essigsäure 2-methyl-5-(1'-methyl-2-oxo-ethyl)-cyclopentylmethyl ester **178**

Zu einer -70°C kalten, gut gerührten Lösung von 2,26 g (17,9 mmol) Oxalylchlorid in 100 ml trockenem Dichlormethan wurden 2,78 g (35,8 mmol) DMSO in etwas trockenem Dichlormethan hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde 20 min gerührt und dann tropfenweise mit 2,54 g (11,9 mmol) Alkohol **176** in etwas trockenem Dichlormethan versetzt. Es wird für eine Stunde gerührt und tropfenweise mit 7,24 g (71,6 mmol) Triethylamin versetzt. Die Reaktionslösung wurde über eine Stunde hinweg auf 0°C erwärmt. Es wurde auf Eiswasser gegossen und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vorsichtig am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE 60/70 – Essigester 8:1, später 4:1). Es ergaben sich

1,77 g (8,34 mmol) Aldehyd **178** (79 %).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) (δ [ppm]; J[Hz]): 9.61 (d, 1H, CHO), 4.08-3.80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-1); 2.22-2.00 (m, 2H); 2.01 (s, 3H, Me-O), 1.35-1.21 (m, 3H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.01 (d, 3H, (1'S)-Me); 0.88 (d, 3H, (2S)-Me). J<sub>1',Me</sub>=5.4; J<sub>2,Me</sub>=5.4; J<sub>2',CHO</sub>=1.

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz) (δ [ppm]): 204.9 (+); 171.2 (q), 65.3 (-), 50.4 (+), 43.6 (+); 41.5 (+); 35.9 (+); 33.5 (-); 27.2 (-); 21.0; 15.0; 11.8 (-).

(1S,1'S,2S,5S)- und (1S,1'R,2S,5S)-1-Acetoxymethyl-2-(1'-tert-butyldimethylsilyloxymethyl-ethyl)-5-methyl-cyclopentan **181**

1,74 g (8,20 mmol) Aldehyd **178** wurden in 20 ml Benzol gelöst. Es wurden katalytische Mengen Toluolsulfonsäure (zwei Spatelspitzen) hinzugefügt. Die Lösung wurde für 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die organische Phase wurde in 50 ml eiskalte, gerührte und gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether mehrmals extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und dann mit Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vorsichtig am Rotationsverdampfer eingengt. Das <sup>1</sup>H-NMR und das <sup>13</sup>C-NMR bestätigte die gewünschte Epimerisierung.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) (δ [ppm]; J[Hz]): Aldehydkohlenstoff: 6.61 (d, 1H, CHO, (1'S)) und 6.59 (d, 1H, CHO, (1'R)), (d, 3H, (1'S)-Me), 0.98 (d, 3H, Me-1'R) Für CDCl<sub>3</sub>: 6.67 (d, 1H, CHO, 1'S) und 6.63 (d, 1H, CHO, 1'R).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) (δ [ppm]): Aldehyd-Kohlenstoff: 205.94 und 205.72 auf weitere Angaben zu <sup>13</sup>C-Signalen wird verzichtet, da es sich um ein Diastereomerenmischung handelt.

Das Rohprodukt **179** wurde in 20 ml Methanol aufgenommen. Die Lösung wurde auf -20°C abgekühlt, und es wurden 310 mg (8,2 mmol) Natriumborhydrid hinzugegeben. Die Reaktion wurde in regelmäßigen Abständen (ca. 10 min) per Dünnschichtchromatographie kontrolliert. Die Reaktionslösung wurde auf ein gerührtes Wasser-Petrolethergemisch gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Es wurde vorsichtig am Rotationsverdampfer eingengt.

MS: 214 (0, M<sup>+</sup>); 136 (5); 124 (11); 123 (30); 121 (20); 107 (12); 96 (14); 95 (86), 94 (13); 93 (12); 81 (46), 79 (23), 67 (32); 55 (29); 43 (100); 41 (38).

Das Rohprodukt **180** wurde mit 1,39 g (20,5 mmol) Imidazol in 21 ml trockenem DMF gelöst und bei -10°C langsam mit 1,54 g (10,24 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid versetzt. Die Reaktionslösung wurde 3 Stunden bei 0°C gerührt. Die Lösung wurde auf 80 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und viermal mit 20 ml Hexan extrahiert. Die

vereinigten, organischen Phasen wurden mit etwas Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Es ergab sich nach säulenchromatographischer Reinigung (PE 60/70 – Essigester 40:1 später 15:1) das gewünschte Produkt **181** mit 80% Ausbeute (2,15 g; 6,56 mmol).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d6-DMSO) (δ [ppm]; J[Hz]): 4.01-3.91 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-1), 3.55-3.40 (m, 2H, H-2'); 2.21-1.15 (m, 8H); 2.02 (s, 3H, O-Me), 0.90-0.85 (m, 3H, 1'-Me (S) und (R)); 0.84 (s, 9H, *tert*-Bu), (0.81 (d, 3H, Me-2); - 0.01 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz) (δ [ppm]): es handelt sich um ein Diastereomerengemisch – es werden alle sichtbaren <sup>13</sup>C-Signale aufgezählt: 171.3 (q); 67.5 (-, CH<sub>2</sub>-2'); 66.6 (-, CH<sub>2</sub>-2'); 65.9 (-, CH<sub>2</sub>-1); 65.7 (-, CH<sub>2</sub>-1); 43.9 (+); 43.6 (+); 43 (+); 42.4 (+); 40.2 (+); 38.7 (+); 36.6 (+); 36.0 (+); 33.9 (-), 33.8 (-); 29.1 (-); 26.0 (-); 25.9 (+); 21.1 (+); 18.3 (+); 15.1 (+); 15.0 (+); 12.54 (+).

MS: 211 (1), 159 (1), 137 (78), 117 (95), 109 (6), 95 (98), 89 (10), 81 (B), 75 (46), 73 (30), 67 (17), 57 (23), 55 (20), 43 (45).

(1S,1'S,2S,5S)- und (1S,1'R,2S,5S)-(2-Methyl-5-(1'-methyl-2'-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-ethyl)-cyclopentyl)-methanol **182**

2,00 g (6,10 mmol) Ester **181** wurden in 6,7 ml Methanol gelöst und bei 0° C zu 37 ml einer 2 N methanolischen Kaliumhydroxidlösung getropft. Die Reaktionslösung wurde für 150 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in 45 ml gerührtes Eiswasser gegossen und mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es ergaben sich als Produkt **182** 1,62 g (5,67 mmol) klares, leicht gelbliches Öl mit 93% Ausbeute.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz) (δ [ppm]; J[Hz]): 3.60-3.30 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-1, CH<sub>2</sub>-2'); 1.95-1.15 (m, 8H), 0.89-0.78 (3xd, 6H, Me-1 und Me-1'(R) + (S)), 0.88 (s, 9H, *tert*-Bu), -0.03 (s, 6H, SiMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz) (δ [ppm]): es handelt sich um ein Diastereomerengemisch – es werden alle sichtbaren <sup>13</sup>C-Signale aufgezählt: 67.5 (-, CH<sub>2</sub>-2'); 67.0 (-, CH<sub>2</sub>-2'); 64.4 (-, CH<sub>2</sub>-1); 64.1 (-, CH<sub>2</sub>-1); 47.0 (+), 44.3(+), 42.9(+), 39.9(+), 38.9(+), 37.3(+), 36.4(+), 34.0 (-), 33.9(-), 29.3(-), 28.8(-), 25.92(+, *tert*-Bu), 25.89(+, *tert*-Bu), 15.1(+), 15.0(+), 14.2(+), 13.1(+).

MS: 211 (1), 199 (5), 137 (65), 123 (16), 115 (13), 107 (20), 105 (76), 95 (91), 89 (21), 81 (B), 75 (87), 73 (69), 69 (41), 67 (52), 59 (30), 57 (50), 55 (70), 43 (30), 41 (51).

(1S,1'S,2S,5S)- und (1S,1'R,2S,5S)-2-Methyl-5-(1'-methyl-2'-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-ethyl)-cyclopentan-carbonsäure **183**

1,04 g (3,64 mmol) Alkohol **182** wurden in einem Gemisch aus 7,6 ml Tetrachlorkohlenstoff,

7,6 ml Acetonitril und 11,4 ml Phosphat-Puffer gelöst. Es wurden 2,34 g (10,88 mmol) Natriumperiodat hinzugefügt und für 10 Minuten gerührt. Es wurden 17,9 mg (6,89 mmol) Rutheniumtrichlorid-Trihydrat hinzugegeben. Es wurde für zwei Stunden heftig gerührt. Es wurden etwa 25 ml trockenes Dichlormethan und ca. 20 ml Wasser hinzugefügt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde in etwas Diethylether aufgenommen und über Celite filtriert und mit Diethylether nachgewaschen. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt und säulenchromatographisch gereinigt (PE 60/70 – Essigester 5:1). Es ergab sich mit 79% Ausbeute Produkt **183** (2,8 mmol; 865 mg).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz) (δ [ppm]; J[Hz]): 3.60-3.30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-1, CH<sub>2</sub>-2'); 1.95-1.15 (m, 8H), 0.94-0.88 (3xd, 6H, Me-1 und Me-1'(R) + (S)), 0.88 (s, 9H, *tert*-Bu), -0.03 (s, 3H, SiMe<sub>2</sub>), -0.05 (s, 3H, SiMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz) (δ [ppm]): es handelt sich um ein Diastereomergemisch – es werden alle sichtbaren <sup>13</sup>C-Signale aufgezählt: 180.1 (q), 67.5 (-, CH<sub>2</sub>-2'); 67.0 (-, CH<sub>2</sub>-2'); 51.7(+), 51.2(+), 45.2(+), 44.4(+); 40.6(+), 40.1(+), 37.8(+), 37.7(+), 34.5(-), 34.2(-), 30.1(-), 28.8(-), 16.2(+), 16.0(+), 15.3(+), 14.2(+).

MS: 267 (2), 243 (3), 225 (7), 181 (1), 123 (72), 81 (40), 75 (100), 73 (30), 57 (21), 55 (22), 41 (29).

#### (4R,4aR,7S,7aS)-4,7-Dimethyl-hexahydro-cyclopenta[c]pyran-1-on **168**

840 mg (2,72 mmol) Carbonsäure **183** wurden in 5 ml Acetonitril gelöst und bei Raumtemperatur mit 275 µl Flussäure (40%ig) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 70 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Lösung in eiskalte 10 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat gegeben. Es wurde Diethylether hinzugegeben und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Die wässrige Phase wurde viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Ausbeute 99% (2,72 mmol; 500 mg). (1S,1'S,2S,5S)- und (1S,1'R,2S,5S)-2-Methyl-5-(2-hydroxy-1-methyl-ethyl)-cyclopentan-carbonsäure **184**:

MS: 168 (1), 156 (4), 138 (8), 127 (15), 108 (26), 96 (40), 87 (40), 81 (64), 79 (34), 69 (36), 67 (70), 55 (61), 45 (30), 41 (B), 39 (70).

400 mg (2,15 mmol) Hydroxycarbonsäure **184** in 150 ml trockenem Dichlormethan wurden mit 694 mg (3,58 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid und 50 mg (407 µmol) 4-Dimethylaminopyridin versetzt. Es wurde etwa eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde eingeeengt. Es wurde Hexan hinzugefügt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Hexan gewaschen. Hexan wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel gereinigt (PE 60/70 : Essigester 5:1). Hierbei konnte das

(4S,4aR,7S,7aS)-4,7-Dimethyl-hexahydro-cyclopenta[c]pyran-1-on entfernt werden. Es ergab sich das gewünschte Produkt **168** in 65% Ausbeute (235 mg; 1,40 mmol).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz) (δ [ppm]; J[Hz]): 4.37 (dd, 1H, H-3a), 3.81 (dd, 1H, H-3b), 2.50 (m, 1H, H-7), 2.34-2,24 (m, H-a4), 2.15 (dd, 1H, H-a7), 2.05-1.95 (m, 1H, H-6b), 1.90-1.80 (m, 1H, H-4), 1.78-1.70 (m, 1H, H-5b), 1.40-1.34 (m, 1H, H-5a), 1.25-1.15 (m, 1H, H-6a), 1.00 (d, 3H, Me-7), 0.99 (d, 3H, Me-4). J<sub>4,Me</sub>=7; J<sub>7,Me</sub>=7.2; J<sub>3b,4</sub>=5; J<sub>3b,3a</sub>=11; J<sub>3a,4</sub>=11.

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz) (δ [ppm]): 172.14 (q), 76.26 (+), 51.42 (+), 42.47 (+), 35.70 (+), 31.56 (+), 30.77 (-), 27.96 (-), 18.14 (+), 15.44 (+).

(4S,4aR,7S,7aS)-4,7-Dimethyl-hexahydro-cyclopenta[c]pyran-1-on <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz) (δ [ppm]): 172.85 (q), 75.87 (+), 45.55 (+), 38.57 (+), 31.21 (-), 30.84 (+), 28.99 (+), 25.23 (-), 17.91 (+), 11.31 (+).

**MS:** 168 (M<sup>+</sup>,1), 153 (5), 139 (4), 126 (14), 113 (81), 110 (15), 95 (40), 81 (B), 67 (75), 55 (39), 41 (95), 39 (78).

## 12.8. Nordamerikanische und europäische Hummeln

### (R)-3-Methyl-1,6-bis-(trifluoracetoxy)-hexan 208

Es wurden 5-10 mg (R)-Citronellol vermischt mit einem Tropfen racemischen Citronellols in etwa 3 ml trockenem Dichlormethan aufgenommen und in ein Glässchen (5-10 ml) mit kleinem Rührfisch gefüllt. Es wurde auf -65 bis -80°C abgekühlt, gerührt und mit Hilfe einer Pasteurpipette ein feiner Gasstrom aus Sauerstoff und Ozon für etwa 20 min hindurchgeleitet. Die Lösung färbte sich blau. Es wurde reiner Sauerstoff hindurchgeleitet bis die blaue Farbe verschwand und drei Spatelspitzen feinverteiltes Natriumborhydrid hinzugefügt. Das Reaktionsgefäß wurde mit einem Deckel locker verschlossen und über Nacht gerührt. Die Suspension wurde über Watte filtriert, in der Kälte (0° C) mit 6-7 Tropfen Trifluoressigsäureanhydrid versetzt und vorsichtig auf einer etwa 60°C warmen Metallplatte (z.B. die Fläche neben dem Einspritzblock eines Gaschromatographen) bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde sofort in Dichlormethan aufgenommen und war für gaschromatographische Messungen bereit (Details zur gaschromatographischen Messung s. Kap. 8). **MS:** 256 (1), 255 (1), 209 (1), 207 (1), 195 (1), 169 (3), 155 (3), 141 (2), 99 (5), 97 (17), 89 (25), 81 (40), 70 (11), 69 (86), 68 (40), 67 (12), 56 (5), 55 (100), 43 (21), 42 (12), 41 (62), 39 (11).

### Naturextrakte

Die Hexanoberflächenextrakte von sechs verschiedenen Hummelarten (s. Kapitel 8) wurden in je einem 5-10 ml Glässchen nicht ganz bis zur Trockene (auf einer ca. 60°C warmen Metallplatte) eingedampft und in etwa 3 ml trockenem Dichlormethan aufgenommen und mit kleinem Rührfisch bestückt. Es wurde auf -65 bis -80°C abgekühlt, gerührt und mit Hilfe

einer Pasteurpipette ein feiner Gasstrom aus Sauerstoff und Ozon für etwa 20 min hindurchgeleitet. Die Lösung färbte sich blau. Es wurde reiner Sauerstoff hindurchgeleitet bis die blaue Farbe verschwand und drei Spatelspitzen feinverteiltes Natriumborhydrid hinzugefügt. Das Reaktionsgefäß wurde mit einem Deckel locker verschlossen und über Nacht gerührt. Die Suspension wurde über Watte filtriert, in der Kälte (0°C) mit 6-7 Tropfen Trifluoressigsäureanhydrid versetzt und vorsichtig auf einer etwa 60°C warmen Metallplatte (z.B. die Fläche neben dem Einspritzblock eines Gaschromatographen) bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde sofort in Dichlormethan aufgenommen und war für gaschromatographische Messungen bereit (Details zur gaschromatographischen Messung s. Kap. 8). Massenspektrum s.o.

## 12.9. Tropische Armee-Ameise (*Eciton burchelli*)

### 12.9.1. Synthese von 3,7-Dimethyl-1,3,6-nonatrien (**211**) (Gemisch A)

#### (E)-2-Cyclopropyl-but-3-en-2-ol (**216**)

Zu einer Lösung von 4,2 g (0,05 mol) Cyclopropylmethylketon **219** in 50 ml trockenem THF wurden 27,5 ml (55 mmol) Vinylmagnesiumbromid (2 M Lösung in THF) bei -70°C hinzutropft. Die Reaktionslösung wurde langsam auf 0°C erwärmt und für 30 min gerührt. Die Lösung wurde auf ein gerührtes Diethylether-Eiswassergemisch gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, eingengt und destillativ gereinigt (136°C, Normaldruck). Es ergab sich als Produkt **216** mit 83% Ausbeute (4,65 g; 41,5 mmol).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 5.85 (dd, 1H, H-3), 5.25 (dd, 1H, H-4b), 5.04 (d, 1H, H-4a), 1.49 (s, 1H, OH), 1,30 (s, 3H, Me), 1,05 (m, 1H), 0,34 und 0,42 (m, 4H). J<sub>3,4a</sub>=10; J<sub>3,4b</sub>=17,4Hz.

MS; 112 (3), 97 (8), 84 (21), 70 (23), 69 (100), 55 (43), 43 (21), 41 (34).

#### 6-Brom-3-methyl-hexa-1,3-dien (**215**)

2,6 g (23,2 mmol) Alkohol **216** wurden für 15 min mit wässriger HBr-Lösung (9,4 ml) bei 0°C heftig gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, und die wässrige Phase wurde mehrmals mit Petrolether (30/50) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2x) und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Es ergab sich nach Säulenchromatographie (Petrolether 30/50) das gewünschte Produkt **215** als klares, farbloses Öl mit 3,20 g (79%; 18,3 mmol). Das Verhältnis von (E):(Z): >3:1.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): Daten des (E)-Isomers: 6,40 (dd, 1H, H-2),

5.49 (m, 3H, olef.), 5.18 (d, 1H, H-1b), 5.02 (d, 1H, H-1a), 3.41 (t, 2H, H-6); 2.75 (m, 2H, H-2) 1.78 (m, 3H, Me),  $J_{1,2}=10$ ;  $J_{1b,2}=17$ ;  $J_{5,6}=7$ .

**MS:** 176 (5); 174 (5); 95 (48); 81 (20); 79 (33); 77 (18); 67 (38); 55 (27); 53 (29); 44 (23); 41 (33); 40 (100); 39 (44).

Für die nachfolgenden Reaktionen ((E)-**215** → (E)-**220** → (E)-**214** → (3E)-**211**) siehe die Versuchsvorschriften unten. Es wurden 1,3 g (4,43 g mmol) (E)-Bromid **215** eingesetzt und die Reagenzmengen entsprechend abgestimmt. Es ergaben sich für die Umsetzung zum Iodid (**220**) und der anschließenden Umsetzung zum Alkadienylphosphoniumiodid **214** 91% bzw. 51% Ausbeute. Die Wittigreaktion [(E)-**214** → (3E)-**211**] verlief in sehr schlechter Ausbeute, wobei etwa 60 mg Produktgemisch **211** (Gemisch A) vorlagen.

#### 2-Cyclopropyl-but-3-in-2-ol (**217**)

Zu einer Lösung aus 10.1 g (0,11 mol) Lithiumacetylid-Ethylendiaminkomplex in 150 ml DMSO wurden 8,4 g (0,1 mol) Cyclopropylmethylketon **219** in 30 ml DMSO hinzugegeben. Die Lösung wurde über Nacht gerührt. Sie wurde auf ein gerührtes Gemisch von Eiswasser (ca. 250 ml) und Petrolether (30/50) gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit Petrolether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt wurde destillativ gereinigt (ca. 140°C, Normaldruck). Es ergaben sich 8,14 g (74 mmol; 74%) gewünschtes Produkt **217** als farbloses, klares Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 2.36 (s, 1H, H-4), 2.15 (br, 1H, OH), 1.58 (s, 3H, Me), 1.18 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>), 0.65-0.43 (m, 4H, Ring).

**MS:** 95 (M-15); 82 (15); 69 (1); 53 (12); 43 (31); 40 (100); 39 (21).

#### (Z)-6-Brom-3-methyl-hex-3-en-1-in (**218**)

3,98 g (36 mmol) Cyclopropylbutinol **219** wurden für 15 min mit wässriger 48%iger HBr-Lösung (14,5 ml) bei 0°C heftig gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, und die wässrige Phase wurde mehrmals mit Petrolether (30/50) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Es ergab sich nach Säulenchromatographie (Petrolether 30/50) das gewünschte Produkt **218** als klares, farbloses Öl mit 4,83 g (77%; 28,1 mmol).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 5,81 (t, 1H, H-4), 3,39 (2H, t, H-6), 3,15 (s, 1H, H-1), 2,83 (dt, 2H, H-5), 1,36 (s, 3H, Me).  $J_{4,5}=7,1$ ;  $J_{5,6}=7$ .

**MS:** 174 (5); 172 (5); 95 (3); 93 (5); 91 (37); 79 (11); 77 (45); 66 (13); 65 (20); 63 (18); 53 (14); 52 (15); 51 (14); 44 (25); 40 (100); 39 (22).

(Z)-6-Brom-3-methyl-hexa-1,3-dien (215)

2,79 g (16 mmol) Bromid **218** in 20 ml Methanol wurden mit 100 mg Palladium auf Bariumsulfat und 100 mg Chinolin versetzt und unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Nachdem etwa 350-360 ml Wasserstoff verbraucht waren, wurde der Katalysator abfiltriert. Das Filtrat wurde eingengt, in Petrolether (30/50) aufgenommen und mit verdünnter Salzsäure, Wasser und verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Petrolether 30/50) über neutralem Aluminiumoxid (Stufe III) gereinigt. Es ergab sich das gewünschte Produkt (Z)-**215** mit 72% (2,02 g; 11,5 mmol) Ausbeute.

<sup>1</sup>**H-NMR** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 6,68 (dd, 1H, H-2); 5,28 (d, 1H, H-1a), 5,17 (d, 1H, H-1b), 3,14 (t, 2H, H-6), 2,75 (dt, 2H, H-5), 1,83 (s, 3H, Me). J<sub>1a,2</sub>=15, J<sub>1b,2</sub>=10, J<sub>5,6</sub>=7.  
<sup>13</sup>**C-NMR** (101 MHz) (δ [ppm]): 134.7 (q), 133.2 (+); 128.7 (+); 114.9 (-); 31.6 (-), 19.8 (+), 5.2 (-).

**MS:** 176 (5); 174 (5); 95 (48); 81 (20); 79 (33); 77 (18); 67 (38); 55 (27); 53 (29); 44 (23); 41 (33); 40 (100); 39 (44).

(Z)-4-Methyl-hexa-3,5-dienyltriphenylphosphoniumiodid (214)

1,5 g (8,57 mmol) Bromid (Z)-**215** wurden in 20 ml Aceton gelöst und mit 2,09 g (14 mmol) Natriumiodid versetzt. Die Reaktionslösung wurde für eine Nacht gerührt mit 1,05 g (7 mmol) Natriumiodid versetzt, eine weitere Nacht gerührt und eingengt. Der Rückstand wurde in Wasser und Petrolether (30/50) aufgenommen. Die organische Phase wurde abgetrennt, und die wässrige Phase wurde mehrmals mit Petrolether (30/50) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt.

Das Rohprodukt wurde in 30 ml Dimethylformamid gelöst mit 2,25 g (8,6 mmol) Triphenylphosphin versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 5 Std. bei 100°C gerührt, bis fast zur Trockene eingengt und dann gekühlt. Es bildeten sich Kristalle, die abfiltriert mit kaltem Diethylether gewaschen wurden. Das Filtrat ergab nach Zugabe weiteren Diethylethers und erneuter Kühlung weitere Kristalle. Es wurde wieder filtriert und gewaschen. Es ergab sich nach Trocknung an der Ölpumpe das gewünschte Produkt **214** mit 57% Ausbeute (2,36 g, 4,88 mmol) bezogen auf Bromid **215**.

Schmelzpunkt: 164° C.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 7.82-7.62 (15H, m, arom.), 6.30 (dd, 1H, H-5), 5.20 (d, 1H, H-6b) 5.09 (d, 1H, H-6a), 3.79 (t, 2H, H-1), 2,60 (m, 2H, H-2), 2,69 (s, 3H, Me). J<sub>1,2</sub>=7; J<sub>2,3</sub>=7; J<sub>5,6</sub>=10; J<sub>5,6b</sub>=16,1;

#### (6Z)-3,7-Dimethyl-1,3,6-nonatrien (211)

1 g (2,07 mmol) trockenes und feinverteilt Wittigsalz (Z)-**214** wurden in 15 ml trockenem THF suspendiert und auf -30° C abgekühlt. Es wurden 1,25 ml (2 mmol; 1,6 N) Butyllithium in Hexan hinzugegeben. Die Lösung wurde für 20 min gerührt und dann mit 432 mg (6 mmol) Butanon in 2 ml THF versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Es wurde auf ein Gemisch aus Pentan und Eiswasser gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt, und die wässrige Phase wurde mehrmals mit Pentan extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und per Destillation und Vigreux-Kolonnen eingengt. Es ergaben sich die Produkte (3Z,6Z)- und (3Z,6E)-**211** mit 151 mg (1,01 mmol; 49%). Es lag ein Gemisch geometrischer Isomere (3Z,6Z):(3Z,6E) im Verhältnis 59:41 vor.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 6.81 (dd, 1H, H-2), 5.34 (m, 1H, H-4), 5.20 (d, 1H, H-1a), 5.10 (d, 1H, H-1b), 5.14-5.06 (m, 1H, H-6), 2.87 (m, 2H, H-5), 2.10-2.00 (m, 2H, H-8), 1.81 (s, 3H, Me-3), 1.70 (s, 3H, Me-7), 0.99 (t, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>).

J<sub>1a,2</sub>=15,5, J<sub>1b,2</sub>=10.7; J<sub>8,9</sub>=7.

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz) (δ [ppm]): es handelt sich um ein Gemisch geometrischer Isomere (3Z,6Z):(3Z,6E) (59:41); es werden alle sichtbaren Signale genannt: 137.4 (C3), 137.1 (C3), 133.23 (C7), 132.16 (C7); 131.5 (C4); 129.4 (C4); 121.6 (C6), 120.5 (C6); 113.05 (C1); 112.99 (C1); 33.7 (C5); 31.8 (C5); 25.9, 26.6; 24.4; 22.4, 21.9, 19.3.

MS: 150 (3), 129 (25), 105 (12), 93 (100), 91 (48), 79 (60), 67 (21), 55 (25), 41 (53).

## 12.10. Ameisen der Gattung *Tetramorium*

### 12.10.1. Synthese der Referenzsubstanzen **240** und **241** und zur enantioselektiven Gaschromatographie

#### 3-Methyl-pentan-2,5-diol (246)

0.50 g (5.00 mmol) Methyl-γ-lacton **244** wurden in 8 ml Hexan gelöst und bei -78° C mit 6,5 ml (6.5 mmol) Dibal-H-Lösung (in Heptan) versetzt. Die Lösung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Es wurde auf gesättigte Ammoniumchloridlösung gegossen und für 40 min gerührt. Es wurde Diethylether hinzugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen

Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vorsichtig am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde destillativ gereinigt.

300 mg (2.88 mmol) Methyl- $\gamma$ -lactol **245** wurden in 4 ml trockenem THF gelöst und bei -80° C mit 5 ml (5 mmol) Methyllithium-Lösung (1N) versetzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und auf ein Gemisch aus Eiswasser und Diethylether gegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde achtmal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vorsichtig am Rotationsverdampfer eingeengt. Es ergab sich das gewünschte Rohprodukt **246**.

#### Bis-2,5-(trifluoracetoxy)-3-methyl-pentan (240)

Racemisches **246** wurde trifluoracetyliert wie es für die Synthese von **208** bereits geschildert wurde (s. Kap. 12.8.).

#### (2R,3R)- und (2S,3R)-Hept-5-en-2-ol (243)

80 mg (563  $\mu$ mol) Aldehyd (R)-**242** (dargestellt wie **255** aber aus (S)- anstelle von (R)-3-Hydroxy-*iso*-buttersäuremethylester s.u.[**242** und **255** sind Enantiomere]) wurden in 2 ml trockenem THF gelöst und bei -80° C mit 1.5 ml (1.5 mmol) Methyllithium-Lösung (1N) versetzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und auf ein Gemisch aus Eiswasser und Diethylether gegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vorsichtig am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Diethylether - Pentan 2:1). Es ergab sich das gewünschte Produkt **243** mit 68 % Ausbeute (60 mg, 382  $\mu$ mol).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$  [ppm]; J[Hz]): 5.15 (m, 1H, H-5), 3.72 (m, 0.6H, H-2), 3.65 (m, 0.4H, H-2), 2.12 (m, 1H, H-4), 1.88 (m, 1H, H-4), 1.71 (s, 3H, Me-6), 1.61 (s, 3H, C-7), 1.55 (m, 1H, H-3), 1.17 (d, 0.6x3H, Me-1), 1.15 (d, 0.4x3H, Me-1), 0.89 (d, 0.6x3H, Me-3), 0.88 (d, 0.4x3H, Me-3).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), ( $\delta$  [ppm]): es handelte sich um ein Diastereomerengemisch, es werden alle erkennbaren Signale genannt: 132.6 (C6), 123.1 (C5), 71.8 (C2), 71.0 (C2), 41.0 (C3), 40.4 (C3), 31.5 (C4), 25.9 (C-Me6), 20.4 (C1), 19.8 (C1), 17.8 (C7), 15.1 (Me-3), 14.0 (Me-3).

#### (3R)-Bis-2,5-(trifluoracetoxy)-3-methyl-pentan (2R)-(240)

Diester (2R)-**240** wurde aus Alkohol **243** dargestellt wie für die Synthese von **208** aus **207**

bereits geschildert (s. Kap. 12.8.).

**MS:** 268 (1), 228 (1), 210 (1), 181 (2), 169 (7), 142 (4), 141 (42), 113 (17), 99 (6), 97 (11), 84 (3), 83 (36), 82 (15), 70 (2), 69 (100), 67 (19), 56 (15), 55 (89), 53 (11), 47 (21), 45 (3), 43 (3), 41 (30), 39 (14).

#### 1,6-Bis-(trifluoracetoxy)-3,4-dimethyl-hexan (Isomerengemisch) 241

5,52 g (50 mmol) frisch destillierter Crotonsäureethylester wurde in einer Zwei-Kammer-Elektrolyse umgesetzt, indem die Kathodenkammer mit 6.6 ml Dimethylsulfoxid, 5.2 g Methyltriethylammonium p-toluolsulfonat als (75 %ige wässrige Lösung) und katalytischen Mengen N,N-Dimethyl-4-nitroso-anilin befüllt wurden. Die Anodenkammer wurde mit 50 ml einer 38%igen Lösung von Methyltriethylammonium p-toluolsulfonat befüllt. Es wurde eine Platin- (Anode) und eine Quecksilberelektrode (Kathode) eingesetzt, während ein Strom von 2.90 A angelegt wurde. Der pH-Wert wurde konstant bei 7-8 gehalten, indem Essigsäure hinzugefügt wurde. Nach 10 h wurde das Elektrolyt eingengt und mit Wasser verdünnt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde destillativ im Ölpumpenvakuum gereinigt. Es ergaben sich ein Diastereomerengemisch aus *meso*- und *syn*-konfigurierten Estern (2:1) **248**.

Das Destillat wurde in 70 ml trockenem Diethylether aufgenommen und bei 0° C zu einer Suspension aus 1.9 g (50 mmol) Lithiumalanat in 50 ml Diethylether getropft. Die Suspension wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden 7.8 ml einer 2N Natriumhydroxyldlösung vorsichtig hinzugegotft. Das Gemisch wurde 60 min gerührt und filtriert. Der Filterkuchen wurde in Dichlormethan aufgeschlemmt und erneut filtriert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet. Es wurde am Rotationsverdampfer eingengt. Es wurden etwa 20 mg dieses Rohproduktes in Dichlormethan (ca. 2 ml) aufgenommen und bei 0° C mit 7-8 Tropfen Trifluoressigsäureanhydrid versetzt. Es wurde bei 40° C eingengt und erneut Dichlormethan hinzugefügt. Die Probe stand bereit für gaschromatographische Analysen.

**MS:** 228 (1), 202 (1), 181 (1), 169 (4), 141 (39), 113 (21), 113 (20), 97 (14), 83 (30), 69 (96), 55 (100), 47 (28), 41 (23).

#### 12.10.2. Synthese von (S)-1-Iod-2,3,6-trimethylhepta-1,6-dien **249**

##### (R)-3-Methoxymethoxy-2-methyl-propionsäure methyl ester 267

Zu einer 0°C kalten Lösung aus 10 g (84,7 mmol) Alkohol **261** und 21,8 g (169 mmol) Diisopropyl-ethylamin in 50 ml trockenem Dichlormethan wurden tropfenweise 10,2 g (127 mmol) Chlormethoxymethylether hinzugegeben. Die Lösung wurde für 4 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde auf gerührtes Eiswasser gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 40 ml Diethylether extrahiert. Die

vereinigten Phasen wurden mit wenig verdünnter Ammoniumchlorid-, Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Sie wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Produkt **267** ergab sich nach fraktionierter Destillation mit 12,8 g (79 mmol) und 93 % Ausbeute als klares, hellgelbes Öl.  $[\alpha] = -12.5$  ( $c = 2.31$  in  $\text{CHCl}_3$ )

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  [ppm]; J[Hz]): 4.62 (2H, m, H-1), 3.36 (3H, s, MeO), 3.50-3.44 (1H, m, H-4 $\acute{a}$ ), 3.39-3.34 (1H, m, H-4 $\acute{b}$ ), 2.55 (1H, dd, H-2 $\acute{a}$ ), 2.22 (1H, dd, H-2 $\acute{b}$ ), 2.31-2.24 (1H, m H-3 $\acute{c}$ ), 1.02 (3H, d, Me-3).

$J_{2\text{a},2\text{b}}=5.3$ ,  $J_{2\text{a},3}=15.3$ ,  $J_{2\text{b},3}=7.6$ ,  $J_{\text{Me-2}}=6.6$

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), ( $\delta$  [ppm]): 178.6 (C-1), 96.5 (C-1 $\acute{c}$ ), 72.0 (-), 55.2 (+), 38.3 (+), 30.6 (-), 16.9 (+).

**MS**: 162 (2), 147 (14), 131 (8), 103 (21), 69 (100), 45 (26).

#### (S)-4-Methoxymethoxy-3-methyl-butyro-nitril (**259**)

Zu einer Suspension von 3,42 g (90 mmol) Lithiumalanat und 120 ml trockenem Diethylether werden bei  $-5^\circ\text{C}$  12,6 g (78 mmol) Ester **267**, das in etwas trockenem Diethylether gelöst worden war, hinzuge tropft. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und mit 50 ml trockenem Diethylether verdünnt. Das Reaktionsgemisch wurde bei  $-10^\circ\text{C}$  vorsichtig und tropfenweise mit 14 ml Natriumhydroxyd-Lösung (2N) versetzt und heftig dabei gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde noch weitere 60 min gerührt bevor filtriert wurde. Der Filter samt Filterkuchen wurde mit Diethylether gewaschen und nochmals filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung für die folgende Reaktion eingesetzt.  $[\alpha] = -5.68$  ( $c = 2,50$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  [ppm]; J[Hz]): 3.64-3.58 (2H, m, H-1), 3.52-3.45 (2H, m, H-3), 3.34 (3H, s, MeO), 3.63 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 2.08-1.98 (1H, m, H-2), 0.92 (3H, d, Me-2).

$J_{2,\text{Me}}=7.1$

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), ( $\delta$  [ppm]): 96.6 (-), 72.1 (-), 67.1 (-), 55.3 (+), 35.6 (+), 13.5 (+).

Das Rohprodukt wurde in 130 ml Dichlormethan und 11,1 g (110 mmol) Triethylamin aufgenommen und auf  $-10^\circ\text{C}$  abgekühlt. Es wurden zur gerührten Lösung 10,67 g (93,6 mmol) Methanosulfonsäurechlorid hinzuge tropft. Die Lösung wurde 30 min gerührt und auf gerührtes Eiswasser gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 40 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wenig gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Sie wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 4.62 (2H, s, C-1), 4.25 (1H, dd, H-1a'), 4.18 (1H, dd, H-1b'), 3.51 (1H, dd, H-3a'), 3.45 (1H, dd, H-3'b), 3.36 (3H, s, MeO), 3.02 (3H, s, MeS), 2.25-2.15 (1H, m, H-2), 1.04 (3H, d, Me-2').

$J_{2\text{Me}}=7.1$ ,  $J_{3'a,2}=5.1$ ,  $J_{3'a,3'b}=9.7$ ,  $J_{1'a,1'b}=9.7$ ,  $J_{1',2}=5.6$

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 96.6 (OCH<sub>2</sub>O), 71.6 (-), 68.5 (-), 55.3 (+), 37.2 (+), 33.7 (+), 13.6 (+).

Das Rohprodukt wurde in 180 ml trockenem DMSO aufgenommen und mit 7.61 g (117 mmol) Kaliumcyanid versetzt. Die Lösung wurde bei 40° C über Nacht gerührt. Die sämige Lösung wurde auf 300 ml gerührtes Eiswasser gegossen. Die wässrige Phase wurde sechsmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wenig gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Sie wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE60/70 Essigester 4:1). Es ergaben sich 8,69 g (60,8 mmol) gewünschtes Produkt **259**.

[α]<sub>D</sub> = -1,06 (c=2.84 in CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 4.62 (2H, s, H-1), 3.53 (1H, dd, H-3a'), 3.48 (1H, dd, H-3'b), 3.37 (1H, s, MeO), 2.50 (1H, dd, H-1a'), 2.39 (1H, dd, H-1b'), 2.22-2.11 (1H, m, H-2'), 1.10 (1H, d, Me-2).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): quaternäres C nicht zu sehen, 96.6 (-), 70.6(-), 55.4(+), 31.1(+), 21.4 (-), 16.3(+).

**MS**: 142 (4; M<sup>+</sup>-1); 113 (8), 82 (18), 55 (22), 45 (100).

#### (S)-6-Methoxymethoxy-2,5-dimethyl-hex-2-en (268)

Zu einer Lösung von 8,65 g (60,5 mmol) Nitril **259** in 70 ml Hexan wurden 67 ml (67 mmol) Dibal-H-Lösung (1 Molar in Heptan) bei -78°C tropfenweise hinzugegeben. Die Lösung wurde über 3h hinweg auf -20°C erwärmt. Die Reaktionslösung wurde auf 0°C erwärmt und auf 50 ml Hexan und etwa 80 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung gegossen und für 60 min sehr heftig gerührt. Die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde viermal mit 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Sie wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel filtriert. Es ergab sich das gewünschte Rohprodukt **258** mit 81% Ausbeute (8,33 g; 49,0 mmol).

Zu einer Suspension von 100 ml THF und 25.9 g (60 mmol) gemörstertem und getrocknetem Isopropyltriphenylphosphoniumiodid (Lancaster) wurden 37,5 ml (1,6 N, 60 mol) n-BuLi in Hexan bei -30°C hinzugesetzt. Die rot gefärbte Lösung wurde für 20 min gerührt und dann bei -50°C mit etwa 7.5 g (ca. 50 mol) Aldehyd **258** in etwas THF tropfenweise versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und auf etwa 80 ml gerührtes Eiswasser und 80 ml Petroether 30/50 gegossen. Die organische Phase wurden getrennt. Die wässrige

Phase wurde viermal mit Petrolether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Sie wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (PE30/50 : Diethylether (10:1)). Es ergaben sich 6.71 g (39 mmol) Alken **268** als hellgelbes Öl.  $[\alpha]^{25} = + 2.71$  (c= 0.425 in Hexan).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 5.16-5.10 (1H, m, H-4'), 4.62 (2H, s, H-1), 3.39 (1H, dd, H-1'a), 3.36 (3H, s, MeO), 3.30 (1H, dd, H-1'b), 2.08 (1H, m, H-3'a), 1.87 (1H, m, H-3'b), 1.70 (3H, s, Me-5), 1.60 (3H, s, Me'-5'), 0.93 (3H, d, Me-2')

$J_{1'a,1'b} = 9.2$ ,  $J_{1'a,2'} = 6.1$ ,  $J_{1'b,2'} = 6.6$ , (3H, d, Me-2')

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 132.5 (q), 122.5 (C-4'), 96.6 (C-1), 72.9 (C-1'), 55.1 (MeO), 34.3 (+), 32.0 (-), 25.8 (+), 17.8 (+), 16.9 (+).

#### (S)-2,5-Dimethyl-hex-4-en-1-ol (257)

3,0 g (17,4 mmol) Alken **268** wurden in 30 ml Methanol aufgenommen und mit 5 Tropfen konz. Salzsäure versetzt und für 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde bei 0°C mit festem Natriumhydrogencarbonat versetzt und vorsichtig am Rotationsverdampfer auf ein Drittel des Volumens eingengt. Die Suspension wurde mit Diethylether und Wasser versetzt (je ca. 40 ml). Die organische Phase wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Sie wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (PE30/50 : Diethylether (1:1)). Es ergaben sich 2,00 g (15,7 mmol) Alkohol **257** als hellgelbes Öl.

$[\alpha] = -0.562$  (c 1,38 in Chloroform).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 3.52 (1H, dd, H-1a), 3.44 (1H, dd, H-1b), 2.11-2.04 (1H, m, H-3a), 1.92-1.84 (1H, m, H-3b), 1.73-1.66 (1H, m, H-2), 1.71 (3H, s, Me-5), 1.62 (3H, s, Me-5), 0.92 (3H, d, Me-2).

$J_{1,1} = 10.7$ ,  $J_{1,2} = 6.1$ ,  $J_{2,Me} = 6.6$

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 132.8 (q), 122.6 (C-4), 68.2 (C-1), 31.9 (-), 36.5 (+), 25.8 (+), 17.8 (+), 16.6 (+).

#### (S)-1,1-Dibromo-3,6,dimethyl-hepta-1,5-dien 256

Zu einer -70°C kalten, gut gerührten Lösung von 2,92 g Oxalylchlorid (23,0 mmol) in 80 ml trockenem Dichlormethan wurden 35,9 g DMSO (45,9 mmol), gelöst in 10 ml trockenem Dichlormethan, hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde 20 min gerührt und dann tropfenweise mit 1,95 g (15,3 mmol) Alkohol **257** in etwas Dichlormethan versetzt. Es wird

für eine Stunde gerührt und tropfenweise mit 14,8 g (91,8 mmol) Triethylamin versetzt. Die Reaktionslösung wurde über eine Stunde hinweg auf 0° C erwärmt. Es wurde auf 150 ml Eiswasser gegossen und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit verdünnter NaHCO<sub>3</sub>- und dann mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vorsichtig am Rotationsverdampfer eingeengt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 9.65 (1H, d, H-1), 5.12-5.07 (1H, m, H-4), 2.44-2.32 (2H, m, H-3), 2.18-2.07 (1H, m, H-2), 1.70 (3H, s, Me-5), 1.62 (3H, s, Me-5'), 1.08 (3H, d, Me-2)

J<sub>1,2</sub>=1.5, J<sub>2,Me</sub>=6.6

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 205.3 (C-1), 134.1 (C-5), 120.6 (C-4), 46.8 (+), 29.1 (C-3), 17.9 (+), 15.3 (+), 13.1 (+).

Etwa vier Fünftel des Rohproduktes wurden zu einer Lösung aus 12,9 g (49 mmol) Triphenylphosphin und 8,12 g (24,5 mmol) Tetrabrommethan in 120 ml trockenem Dichlormethan, die zuvor für 20 min bei 0°C gerührt hatte, hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 2h gerührt und dann auf ca. 100 ml eiskalte Natriumhydrogencarbonatlösung (ca. 5%ig) gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit etwa 30 ml Petrolether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit etwas verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt wurde in etwa 100 ml Petrolether aufgenommen, eisgekühlt und in eine mit ca. 10 cm Cellite gefüllte Glassäule gegeben. Der Feststoff, der in der Glassäule zurückblieb, wurde mehrmals mit eiskaltem Petrolether (30/50) gewaschen, welches durch Schütteln mit dem Filterkuchen vermengt wurde. Die vereinigten Filtrate wurden am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit Kieselgel und Petrolether (30/50) gereinigt. Es ergaben sich 2,34 g (8,3 mmol, 68%) Dibromid **256** als gelbliches klares Öl. [α]<sup>25</sup> = - 4.14 (c=1.45 in Et<sub>2</sub>O).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 6.20 (d, 1H, H-2), 5.08 (m, 1H, H-5); 2.47 (m, 1H, H-3); (2.05 (m, 2H, H-4); 1.72 (s, 3H, H-7); 1.60 (s, 3H, H-7'), 1.04 (d, 3H, Me-3'). J<sub>2,3</sub>=7 Hz.

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): die zwei olefinischen, quartären Kohlenstoffe sind nicht zu erkennen, 144.4 (+); 121,6 (+); 39.2 (+); 34.5 (-); 26.2 (+); 19.0 (+), 18.3 (+).

#### (S)-3,6-Dimethyl-hept-5-en-1-in (254)

Zu einer Lösung aus 2,3 g (8,2 mmol) Dibromid **256** in 40 ml THF wurden 10,25 ml (16,4 mmol, 1,6 M) n-BuLi in Hexan bei -78°C hinzugegeben. Die Lösung wurde für 1h bei dieser Temperatur gerührt und über eine Stunde hinweg bis auf etwa -10°C erwärmt. Die

Reaktionslösung wurde auf ca. 60 ml heftigerührtes Eiswasser gegossen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 50 ml Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Der größte Teil an Lösungsmittel wurde destillativ über eine Vigreuxkolonne abgetrennt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit Pentan gereinigt. Das Produkt enthielt Octan, welches durch anschließende Destillation fraktioniert abgetrennt werden konnte. Es ergab sich das gewünschte Alkin **254** in 70 % Ausbeute (700,3 mg; 5,74 mmol).  $[\alpha]^{25} = -3.80$  (c=2.61 in Pentan).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 5.21 (1H, m, H-5), 2.48-2.41 (1H, m, H-3), 2.22-2.10 (2H, m, H-4), 2.03 (1H, d, H-1), 1.72 (3H, s, Me-7), 1.62 (3H, s, Me-7'), 1.16 (3H, d, Me-3).

$J_{1,3}=2.5$ ,  $J_{3,Me}=6.9$

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 133.5 (C-6), 121.5 (C-5), 89.2 (C-2), 68.0 (C-1), 35.1 (C-4), 26.1 (+), 25.8 (+), 20.4 (+), 17.9 (+).

#### (E)-(S)-1-Iod-2,3,6-trimethyl-1,5-heptadien (249)

Zu einer Suspension von 358,6 mg (1,22 mmol) Biscyclopentadienylzirkoniumdichlorid in 20,7 ml trockenem Dichlormethan wurden bei  $-23^{\circ}\text{C}$  8,62 ml (17,2 mmol) Trimethylaluminium (Vorsichtig, selbstentzündlich!) in Heptan (2M) hinzugesetzt. Die Suspension wurde für 10 min gerührt und dann langsam mit 155 µl (8,62 mmol) destilliertem Wasser tropfenweise (langsam – exotherm!) versetzt. Das gelbe Gemisch wurde für 10 min gerührt und dann mit 680 mg (5,57 mmol) Alkin **254** in 7 ml Dichlormethan tropfenweise versetzt. Die Lösung wurde für 25 min gerührt und mit 1,7 g (6,69 mmol) Iod in 7 ml trockenem THF versetzt. Die Lösung wurde für eine Stunde gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und mit 1,7 ml gesättigter Kaliumcarbonatlösung versetzt. Es wurden 3,4 g Magnesiumsulfat hinzugefügt und filtriert. Es wurde mehrmals mit Ether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch mit Petrolether gereinigt. Das Produkt **249** ergab sich in 68% Ausbeute als gelbliches Öl (1,0 g; 3,79 mmol).  $[\alpha]^{25} = -3.31$  (c=1.90 in CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 5.90 (1H, m, H-1), 4.97-5.03 (1H, m, H-5), 2.42-2.33 (1H, m, H-3), 2.11-1.93 (2H, m, H-4), 1.77 (3H, d, Me-2, J~1), 1.69 (3H, s), 1.59 (3H, s), 1.01 (3H, d, Me-3).

$J_{3,Me}=7.1$

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 152.1 (C-2), 132.7 (C-6), 122.2 (C-5), 74.8 (C-1), 43.8 (C-3), 33.6 (C-4), 25.8 (+), 21.2 (+), 19.0 (+), 17.8 (+).

**MS:** 167 (1), 155 (1), 137 (1), 95 (10), 69 (4), 67 (25), 53 (20), 41 (100), 39 (40).

### 12.10.3. Synthese von (3S,8S,E)-3,7,8,11-Tetramethyl-dodec-6,10-dienal **232**

#### (S)-1-Methoxy-4-(3,7-dimethyl-oct-6-enyloxymethyl)-benzol (269)

Zu einer Suspension aus 30 ml trockenem Dimethylsulfoxid und 0,72 g (30 mmol) Natriumhydrid, welches mit Petrolether vom Parafinöl befreit worden war, wurden unter Eiskühlung 2,18 g (14 mmol) (S)-Citronellol (**207**) in etwas THF vorsichtig hinzuge tropft. Die Reaktionslösung wurde für 30 min gerührt bevor 3,13 g (20 mmol) in etwas trockenem Tetrahydrofuran gelöstes p-Methoxybenzylchlorid zur gerührten Reaktionslösung hinzuge tropft wurden. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Die Lösung wurde auf 50 ml heftig gerührtes Eiswasser gegossen, das etwas Diethylamin enthielt. Die wässrige Phase wurde viermal mit ca. 50 ml Petrolether (60/70) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (PE 60/70 Essigester 30:1). Es ergab sich das gewünschte Produkt **269** mit 91% Ausbeute (3,51 g; 12,74 mmol).  $[\alpha] = -1,97$  ( $c=3,95$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  [ppm]; J[Hz]): 0.88 (d, 3H, Me-3'); 1.1-1.7 (m, 11H); 1.97 (m, 2H, H-5); 3.48 ( $\text{CH}_2\text{O-Bz}$ , m, 2 H); 3.82 ( $\text{OCH}_3$ , s, 3H); 4.42 ( $\text{Ph-CH}_2\text{O-}$ , s, 2H); 5.1 (olef., t, 1H); 6.87 (m, 2H, arom.H-2, H-6); 7.26 (m, 2H, arom., H(3-5)).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), ( $\delta$  [ppm]): 17.8; 19.5; 25.4; 25.8; 29.6; 36.8; 37.3; 54.9; 70.2; 77.1; 114.1; 129.1; 131.2; 159.2

#### (6S,E)-8-(4-Methoxy-benzyloxy)-2,6-dimethyl-oct-3-en-2-ol **253**

0,77 g  $\text{H}_2\text{O}_2$  (22,6 mmol, 35%; 0,7 ml) wurden tropfenweise zu einer eisgekühlten Lösung von 7,05 g (22,6 mmol) Diphenyldiselenid in 50 ml trockenem Dichlormethan hinzugefügt. Nach 30 min Rühren wurden 3,8 g Magnesiumsulfat hinzugegeben und erneut für 30 min gerührt. Es wurden 4,85 g (17,57 mmol) Alken **269** hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden 12,25 ml (87 mmol) einer 7,1 M *tert*-Buthylhydroperoxidlösung bei 0°C hinzuge tropft. Die Reaktionslösung wurde über Nacht gerührt. Es wurde filtriert. Das Filtrat wurde eingengt, mit Diethylether verdünnt und mit Natriumcarbonatlösung (5%ig), etwas Wasser, Eisensulfatlösung (10%ig), etwas Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, etwas Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Es wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE 60/70 – Essigester 4:1, später 3:1). Es ergaben sich 4,44 g (15,11 mmol; 86%) Allylalkohol **253** als hellgelbes Öl.  $[\alpha] = -3,87$  ( $c=3,49$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 0.88 (CH<sub>3</sub>(6), d, 3H, J= 6 Hz); 1.30 (CH<sub>3</sub>(1) + CH<sub>3</sub>(2), s, 6H); 1.14-2.05 (m, 6H); 3.51 (CH<sub>2</sub>(8), t, 2H); (O-CH<sub>3</sub>, s, 3H); 4.41 (s, 2H); 6.91 (d, 2H, J= 8 Hz); 7.29 (d, 2H, J= 8 Hz).

**(S)-5-(4-Methoxy-benzyloxy-3-methyl-1-pentan-1-ol 252**

In eine gerührte Suspension von 1,76 g (6 mmol) Alken **253** und etwa 0,5 g festem Natriumhydrogencarbonat in 20 ml trockenem Dichlormethan und 15 ml MeOH wurde bei -78° C ein gelinder Gasstrom aus Sauerstoff und Ozon geleitet. Es entstand in der Reaktionslösung eine hellblaue Farbe. Die Reaktion wurde mehrmals (erstmal nach 15 min) per DC auf den Verbleib an Edukt überprüft. Sobald dieses nicht mehr zu detektieren war, wurde reiner Sauerstoff durch die Lösung hindurchgeleitet bis die blaue Farbe verschwand. Es wurde zur Reaktionslösung portionsweise 2,27 g (60 mmol) Natriumborhydrid hinzugefügt. Die Lösung wurde für 30 min gerührt und dann sehr langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf 100 ml Eiswasser gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Es wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel – Petrolether 60/70 – Essigester 3:1 später 2:1). Das Produkt **252** ergab sich mit 87% Ausbeute (1,16 g; 5,22 mmol) als klares, hellgelbes Öl. [α]<sub>D</sub> = -4.21 (c=3.49 in CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 0.92 (CH<sub>3</sub>(3), d, 3H, J= 6Hz); 1.26-1.72 (m, 5H); 3.52 (t, 2H, J= 7 Hz); 3.68 (CH<sub>2</sub>(1), t, 2H, J= 7 Hz); 3.82 (O-CH<sub>3</sub>, s, 3H); 4.41 (s, 2H); 6.92 (2H, d, J=8 Hz); 7.31 (2H, d, J= 8 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]): 19.884 (CH<sub>3</sub>); 26.80 (C3); 36.611 (C4); 39.85 (C2); 55.28 (OCH<sub>3</sub>); 60.96 (HO-CH<sub>2</sub>); 68.21 (Bz-O-CH<sub>2</sub>); 72.65 (Ph-CH<sub>2</sub>-O); 113.60; 113.78 (Phenyl: C3 u. C5); 129.29, 130.60 (Phenyl: C2 u. C6); 131.57 (Phenyl: C1); 159.17 (Phenyl: C4).

**(R)-1-(5-Bromo-3-methyl-pentoxymethyl)-4-methoxybenzol 270**

Eine gerührte Lösung von 719 mg (7,1 mmol) Triethylamin und 1,05 g (4,73 mmol) Alkohol **252** in 25 ml trockenem Dichlormethan wurden bei -20°C tropfenweise mit 650 mg (5,68 mmol) Mesitylchlorid versetzt. Die Lösung wurde bei dieser Temperatur für zwei Stunden gerührt und auf 70 ml Eiswasser gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 40 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat

getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung für die folgende Reaktion eingesetzt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 7.25 (2H, d, arom.), 6.87 (2H, d, arom.), 4.42 (2H, s, Arom-CH<sub>2</sub>-O), 4.31-4.22 (2H, m, H-1), 3.81 (3H, s, OMe), 3.51-3.44 (2H, m, H-5), 2.97 (3H, s, SMe), 1.83-1.77 (2H, m), 1.69-1.54 (2H, m), 1.51-1.44 (1H, m, H-3), 0.93 (3H, d, Me-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 130.5 (q), 129.3 (+), 114.15 (q), 113.80 (+), 72.7 (-), 68.4 (-), 67.7 (-), 36.5 (-), 35.9 (-), 55.3 (+), 37.4 (+), 26.7 (+), 19.3 (+).

Das Rohprodukt wurde in handelsüblichem Aceton (ca. 10 ml) aufgenommen und mit 608 mg (7 mmol) Lithiumbromid versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht gerührt und dann am Rotationsverdampfer eingengt. Es wurden Wasser und Diethylether hinzugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel – Petrolether 60/70 – Essigester 40:1 später 20:1). Das Produkt **270** ergab sich mit 78% (3,69 mmol) Ausbeute als klares, hellgelbes Öl (1,05 g).

Die NMR- und MS: Daten des entsprechenden Iodides liegen vor:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 0.88 (CH<sub>3</sub>, d, 3H); 1.4-1.95 (CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>, m, 5H); 3.21 (CH<sub>2</sub>I, m, 2H); 3.48 (CH<sub>2</sub>O-Bz, m, 2 H); 3.82 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H); 4.42 (Ph-CH<sub>2</sub>O-, s, 2H); 6.85 (H(2), H(6), m, 2H); 7.23 (H(3), H(5), m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 4.78 (ICH<sub>2</sub>); 18.75 (CH<sub>3</sub>); 31.22 (C3); 36.01 (C2); 40.97 (C4); 55.28 (OCH<sub>3</sub>); 67.87 (Bz-O-CH<sub>2</sub>); 72.62 (Ph-CH<sub>2</sub>-O); 113.77 (Phenyl: C3 u. C5); 129.25 (Phenyl: C2 u. C6); 130.59 (Phenyl: C1)159.14 (Phenyl: C4).

**MS:** 247 (1), 211 (1), 203 (1), 155 (9), 135 (8), 122 (12), 121 (100), 78 (35), 77 (29), 55 (30), 41 (49).

(3'S,8'S,E)-1-(((3',7',8',11')-Tetramethyl-dodeca-6',10'-dienyloxy)-methyl)-4-methoxybenzol (**271**)

Zu einer Suspension von 122 mg (5 mmol) Magnesiumspänen und ca. 40 mg (4Tr. /ca. 0.2 mmol) Dibromethan in 10 ml Diethylether wurden 143 mg (0,5 mmol) Bromid **270** in etwa 4 ml Diethylether hinzugetropft und unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung trübte sich, woraufhin weitere 711 mg (2,5 mmol) Bromid **270** in 5 ml Diethylether zur Reaktionslösung hinzugetropft wurden. Die Reaktionslösung wurde 20 min bei Raumtemperatur gerührt und dann unter Rückfluss für 40 min erhitzt und unter Argonatmosphäre über eine Fritte filtriert. Es wurden 409 mg (3 mmol) trockenes Zinkchlorid bei 0°C zur Reaktionslösung

hinzugegeben. Die Lösung wurde für 40 min bei 0°C gerührt, in eine Spritze aufgezogen und zu einer Lösung hinzutropft, welche aus 1,05 g (4 mmol) Vinyljodid **249** und 231 mg (0.2 mmol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> in 15 ml trockenem THF bestand und zuvor 40 min bei Raumtemperatur und unter Lichtausschluss gerührt wurde. Die Reaktionslösung wurde für 30h bei Raumtemperatur gerührt und auf gerührtes Eiswasser gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und über Celite filtriert. Das Lösungsmittel wurde vorsichtig am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (PE 60/70 – Essigester 40:1). Es ergab sich das gewünschte Produkt **271** in etwa 54% Ausbeute (570 mg; 1,62 mmol).

<sup>1</sup>**H-NMR** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 7.26 (2H, d, arom.), 6.87 (2H, d, arom.), 5.09 (1H, t, H-6), 5.04 (1H, t, H-10), 4.43 (2H, s, Arom-CH<sub>2</sub>-O), 3.80 (3H, s, OMe), 3.50-3.44 (2H, m, H-1), 2.03-1.90 (2H, m, H-5, H-9), 1.70-1.09 (5H, m), 1.67 (3H, s, Me-7), 1.59 (3H, s, Me-11), 1.52 (3H, s, Me-12), 0.95 (3H, d, Me-8), 0.87 (3H, d, H-3).

J<sub>arom</sub>=8.6, J<sub>5,6</sub>=7.1, J<sub>9,10</sub>=6.6, J<sub>8,Me</sub>=6.6, J<sub>3,Me</sub>~7.

<sup>13</sup>**C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 159.1 (q, arom.), 139.0 (C-7), 131.4 (q), 130.8 (q), 129.2 (+, arom.), 123.8 (+, C-6 od. C-10), 123.6 (+, C-6' od. C-10'), 113.7 (+, arom.), 72.5 (-, Ph-CH<sub>2</sub>), 68.5 (C-1'), 55.3 (OMe), 43.0; 37.2, 36.8, 36.4, 33.7, 31.5, 29.6, 25.8, 25.2, 19.6, 19.2, 17.8, 12.9, 11.3.

**MS**: 281 (1), 222, (20), 137 (10), 122 (24), 121 (100), 107 (5), 78 (10), 77 (10), 41 (10).

#### (3S,8S,E)-3,7,8,11-Tetramethyl-dodec-6,10-dien-1-ol **251**

Zu einer Lösung von 300 mg (1,32 mmol) DDQ in 5 ml Dichlormethan und 280 µl destilliertem Wasser wurden 422 mg (1,20 mmol) Ether **271** hinzugefügt. Die Lösung wurde für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde Wasser und etwas Dichlormethan hinzugefügt. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, eingengt und über Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt (PE 60/70 – Essigester 5:1). Die säulenchromatographische Reinigung wurde 2x wiederholt, da das Nebenprodukt Anisaldehyd nur schwer abzutrennen war. Es ergaben sich 275 mg (1,08 mmol) Alkohol **251** (90%) als hellgelbliches Öl.

<sup>1</sup>**H-NMR** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 5.40-5.31 (2H, m, H-6, H-10), 3.60-3.48 (2H, m, H-1), 2.33-2.23 (2H, m, H-9), 2.19-2.08 (2H, m, H-5), 1.80 (3H, s, Me-7), 1.68 (3H, s, Me-11), 1.67 (3H, s, H-12), 1.16 (3H, d, Me-8), 0.95 (3H, d, Me-3), 1.64-1.25 (6H, m).

J<sub>3,Me</sub>=6.6, J<sub>8,Me</sub>=6.6

<sup>13</sup>**C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): C-7 nicht zu erkennen, 128.7 (q), 124.8 (+), 124.6

(+), 61.2 (-), 44.0 (+), 40.7 (-), 38.0 (-), 34.5 (-), 29.8 (+), 26.4 (+), 26.0 (-), 20.0 (+), 18.3 (+), 16.0 (+), 13.4 (+).

#### (3S,8S,E)-3,7,8,11-Tetramethyl-dodec-6,10-dienal **232**

Zu einer  $-80^{\circ}\text{C}$  kalten, gut gerührten Lösung von 95,2 mg (0.75 mmol) Oxalylchlorid in 5 ml trockenem Dichlormethan wurden 117,2 mg (1,5 mmol) DMSO, gelöst in etwas trockenem Dichlormethan, hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde 20 min gerührt und dann tropfenweise mit 127 mg (0,5 mmol) Alkohol **251** versetzt, der zuvor in etwas trockenem Dichlormethan aufgenommen worden war. Es wird für eine Stunde gerührt und tropfenweise mit 303 mg (3 mmol) Triethylamin versetzt. Die Reaktionslösung wurde über eine Stunde hinweg auf  $0^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Es wurde auf Eiswasser gegossen und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vorsichtig am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE 60/70 – Essigester 20:1 später 10:1). Es ergaben sich 108 mg (0,46 mmol) Aldehyd **232** (92%).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  [ppm]; J[Hz]): 9.75 (d, 1H, H-1), 5.15-5.06 (m, 1H, H-6, H-10), 2.41 (m, 1H), 2.25-1.90 (m, 5H), 1.80-1.83 (m, 2H), 1.70 (s, 3H, Me-7), 1.61 (s, 3H, Me-12'), 1.55 (s, 3H, Me-12), 1.40-1.25 (m, 2H), 1.005 (d, 3H, Me-8), 0.99 (d, 3H, Me-3).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), ( $\delta$  [ppm]): ein  $^{13}\text{C-NMR}$  konnte leider nicht gemessen werden, weil bei der  $^1\text{H-NMR}$ -Messung in („saurem“) Chloroform bedauerlicherweise Methanol enthalten war, und sich aus dem Aldehyd **232** das entsprechende mono-Methylacetal gebildet hatte. Nach der Abspaltung der Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure (50%) im Wasser-Chloroform-Gemisch verblieb nach nur schlechter Ausbeute zu wenig Material für eine  $^{13}\text{C-NMR}$  Messung. Lediglich das  $^{13}\text{C-NMR}$  des Dimethylacetals liegt vor.

**MS:** 236 (0.1), 221 (15), 203 (2), 193 (2), 175 (12), 165 (4), 149 (5), 123 (10), 121 (15), 107 (30), 93 (33), 81 (38), 79 (22), 69 (83), 67 (25), 55 (42), 53 (20), 43 (28), 41 (100).

#### 12.10.4. Synthese von (E)-3,4,7,8,11-Pentamethyl-dodeca-6,10-dienal (**233**)

##### (E)-But-2-en-1-ol **273**

Zu einer Suspension von 4,18 g (110 mmol) Lithiumalanat und 100 ml trockenem Diethylether werden bei  $-5^{\circ}\text{C}$  7.0 g (100 mmol) (E)-Crotonaldehyd, das in etwas trockenem Diethylether gelöst worden war, hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und mit 100 ml trockenem Diethylether verdünnt. Das Reaktionsgemisch wurde bei  $-10^{\circ}\text{C}$  vorsichtig und tropfenweise mit 17,1 ml Natriumhydroxyd-Lösung (2 N) versetzt und heftig dabei gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde noch weitere 60 min gerührt bevor filtriert wurde. Der Filter samt Filterkuchen wurde

mit Diethylether gewaschen und nochmals filtriert. Das Filtrat wurde vorsichtig über eine Vigreux-Kolonnen eingengt. Das Rohprodukt 7,15 g (99 mmol; 99 mmol) wurde ohne weitere Reinigung für die folgende Reaktion eingesetzt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 5.70 (m, 2H, H-2 und H-3), 4.06 (m, 2H, H-1), 1.73 (d, 3H, Me), 1.50 (s, 1H, OH).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 130.2 (+), 128.2 (+); 63.8 (-); 17.9 (-).

#### (E)-Propionsäure 2-butenylester (266)

7,1 g (98,6 mmol) Alkohol **273** wurden in 80 ml trockenem Pyridin gelöst und mit 9,12 g (98,6 mmol) Propionsäurechlorid in 40 ml Dichlormethan bei 0°C tropfenweise versetzt. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur für 1 Std. gerührt und dann auf gerührtes Eiswasser (150 ml) gegossen. Der Mischung wurden 60 ml Petrolether 30/50 hinzugefügt. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vorsichtig am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde destillativ gereinigt. Es ergab sich das gewünschte Produkt **266** mit 11,29 g (88,23 mmol; 89,5%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 5.81 (m, 1H, olef.), 5.60 (m, 1H, H-2), 4.51 (d, 2H, H-1), 2.32 (q, 2H, H-2'), 1.72 (d, 3H, H-4), 1.15 (t, 3H, H-3').

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 174.3 (q); 131.3 (+); 125.2 (+); 65.1 (-); 27.6 (-); 17.8 (+), 9.1 (+).

#### (erythro)-2,3-Dimethyl-4-pentensäure (265)

Zu einer Lösung von 10,4 g (103,2 mmol) getrocknetem Diisopropylamin in 160 ml trockenem THF wurden bei 0°C 59,1 ml (94,6 mmol; 1,6 M) n-BuLi hinzuge tropft. Die Lösung wurde für 20 min gerührt und dann auf -78°C abgekühlt. Es wurden über einen Zeitraum von 10 min 11,0 g (86,0 mmol) Ester **266** in 20 ml THF hinzuge tropft. Die Reaktionslösung wurde für 40 min gerührt und es wurden 9,34 g (85,96 mmol) Trimethylsilylchlorid auf einmal hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde über eine Stunde hinweg auf Raumtemperatur erwärmt und dann für eine Stunde gerührt. Die Reaktionslösung wurde für 15 min unter Rückfluss erhitzt. Es wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit etwa 100 ml Diethylether verdünnt. Es wurden 15 ml Methanol hinzugegeben und für 15 Minuten gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf 150 ml gerührte, eiskalte 5%ige Natriumhydroxydlösung gegossen. Es wurde zweimal mit Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wurde auf 0°C abgekühlt, gerührt und mit verdünnter Salzsäure auf pH 4 angesäuert. Die wässrige Phase wurde viermal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten

Dichlormethanphasen wurden mit etwas Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vorsichtig am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wurde destillativ gereinigt. Es ergab sich das gewünschte Produkt **265** mit 77% Ausbeute (8,47 g; 66,2 mmol) als klares, farbloses, unangenehm riechendes Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 6.66 (ddd, 1H, H-4), 5.10-5.03 (m, 2H, H-5 und H-5'), 2.50 (m, 1H, H-3), 2.33 (m, 1H, H-2), 1.14 (d, 3H, Me-2), 1.09 (d, 3H, Me-3). J<sub>2,Me</sub>=7; J<sub>3,Me</sub>=7; J<sub>4,5</sub>=10; J<sub>4,5'</sub>=15-17.

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 182.3 (q), 140.5 (+); 115.4 (-); 44.9 (+); 40.8 (+); 18.4 (+); 14.35 (+).

#### (2R,3R)-2,3-Dimethyl-4-pentensäure (265)

Zu einer Lösung von 7,0 g (54,7 mmol) Carbonsäure in 100 ml Dichlormethan wurden 6,63 g (54,7 mmol) (S)-(-)-Phenyl-ethylamin in etwas Dichlormethan hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 2 Std. gerührt und dann eingeeengt. Der Rückstand wurde in Essigsäureethylester viermal umkristallisiert. Das Salz wurde in Wasser mit verdünnter Salzsäure auf pH 3 angesäuert. Die freigesetzte Carbonsäure wurde mit mehrmals Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Dichlormethan-Phasen wurden zweimal mit etwas Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vorsichtig am Rotationsverdampfer eingeeengt.  $[\alpha]_{238} = +38.2$  (c = 2.24) in CHCl<sub>3</sub>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): s.o.

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): s.o.

#### (2R,3R)-2,3-Dimethyl-pent-4-en-1-ol (276)

Zu einer Suspension von 570 g (15 mmol) Lithiumalanat und 50 ml trockenem Diethylether wurden 1,92 g (15 mmol) Säure **265** in etwas trockenem Dichlormethan bei -5°C hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und mit 50 ml trockenem Diethylether verdünnt. Das Reaktionsgemisch wurde bei -10°C vorsichtig und tropfenweise mit 2,34 ml Natriumhydroxyd-Lösung (2N) versetzt und heftig dabei gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde noch weitere 60 min gerührt und filtriert. Der Filter samt Filterkuchen wurde mit Diethylether gewaschen und nochmals filtriert. Das Filtrat wurde vorsichtig über eine Vigreux-Kolonnen eingeeengt. Als Rohprodukt ergaben sich 1,62 g (14,25 mmol; 95%) wurde ohne weitere Reinigung für die folgende Reaktion eingesetzt.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 6.76 (m, 1H, H-4), 5.01 (m, 2H, H-5); 3.58 (m, 1H, H-1), 3.48 (m, 1H, H-1'), 2.33 (m, 1H, H-3), 1.66 (m, 1H, H-2); 1.05 (d, 3H), 0.89 (d, 3H). J<sub>2,Me</sub>=6; J<sub>3,Me</sub>=7.

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 141.7 (+); 114.3 (-); 66.5 (-); 40.5 (+); 39.3 (+); 17.7 (+); 12.9 (+).

(3R,4R)-5-Bromo-3,4-dimethyl-pent-1-en (264)

Eine gerührte Lösung von 1,20 g (11,88 mmol) Triethylamin und 900 mg (7,92 mmol) Alkohol **276** in 15 ml trockenem Dichlormethan wurden bei -20°C tropfenweise mit 1,08 mg (9,50 mmol) Mesitylchlorid versetzt. Die Lösung wurde bei dieser Temperatur für zwei Stunden gerührt und auf 50 ml Eiswasser gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt (etwa 1,53 g) wurde ohne weitere Reinigung für die folgende Reaktion eingesetzt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 5.67 (m, 1H, H-4); 5.05 (m, 2H, H-5), 4.13 (m, 1H, H-1'), 4.04 (m, 1H, H-1); 3.08 (s, 3H, Me-S); 2.34 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.08 (d, 3H), 0.94 (d, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 140.1 (+); 115.5 (-); 73.0 (-); 38.9 (+); 37.6 (+); 37.2 (+); 17.6 (+); 12.6 (+).

Das Rohprodukt wurde in ca. 10 ml handelsüblichem Aceton („zur Synthese“) aufgenommen und mit 912 mg (10,5 mmol) Lithiumbromid versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht gerührt und dann am Rotationsverdampfer eingengt. Es wurden Wasser und Diethylether hinzugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und mittels einer Vigreuxkolonne eingengt. Das Rohprodukt wurde destillativ im Wasserstrahlvakuum gereinigt. Das Produkt **264** ergab sich mit 85% (1,79 g; 10,1 mmol) Ausbeute als klares, hellgelbes Öl. [α]<sub>D</sub> = +3,44 (c=3.08 in Pentan).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 5.64 (m, 1H, H-4), 5.05 (m, 2H, H-5); 3.40 (m, 1H, H-1), 3.23 (m, 1H, H-1'), 2.38 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.04 (d, 3H, Me-3), 0.98 (d, 3H, Me-2). J<sub>2,Me</sub>=6; J<sub>3,Me</sub>=7.

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 140.9 (+); 115.6 (-); 41.0 (+); 40.6 (+); 39.9 (-); 18,3 (+); 15.7 (+).

(3R,4S,8S,E)-3,4,7,8,11-Pentamethyl-dodeca-6,10-dien-1-ol (262)

Zu einer Suspension von 122 mg (5 mmol) Magnesiumspänen und ca. 40 mg (4Tr. /ca. 0.2 mmol) Dibromethan in 10 ml Diethylether wurden 89 mg (0,5 mmol) Bromid **264** in etwa 3 ml Diethylether hinzugetropft und unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung trübte sich, woraufhin

weitere 443 mg (2,5 mmol) Bromid **264** in 5 ml Diethylether zur Reaktionslösung hinzugegeben wurden. Die Reaktionslösung wurde 20 min bei Raumtemperatur gerührt und dann unter Rückfluss für 40 min erhitzt und unter Argonatmosphäre über eine Fritte filtriert. Es wurden 409 mg (3 mmol) trockenes Zinkchlorid bei 0°C zur Reaktionslösung hinzugegeben. Die Lösung wurde für 40 min bei 0°C gerührt, in eine Spritze aufgezogen und zu einer Lösung hinzugegeben, welche aus 1,05 g (4 mmol) Vinyljodid **249** und 231 mg (0.2 mmol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> in 15 ml trockenem THF bestand und zuvor 80 min bei Raumtemperatur und unter Lichtausschluss gerührt wurde. Die Reaktionslösung wurde für 20h bei Raumtemperatur gerührt und auf gerührtes Eiswasser gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und über Celite filtriert. Das Lösungsmittel wurde vorsichtig am Rotationsverdampfer eingedunstet und der Rückstand über Kieselgel filtriert (Pentan). Es ergab sich das gewünschte Rohprodukt **263** in etwa 53% Ausbeute (374 mg; 1,60 mmol).

**MS:** 234 (1), 219 (1), 191 (4), 165 (4), 149 (5), 123 (10), 109 (47), 95 (78), 83 (30), 81 (29), 69 (98), 67 (40), 55 (100), 41 (99).

Zu einer Lösung aus 104,4 mg (856 µmol) 9-BBN in 2 ml trockenem THF wurden 200 mg (856 µmol) Alken **263** in 10 ml THF als Rohprodukt bei 0°C hinzugegeben. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur für 3 h gerührt und dann mit 3 ml Ethanol versetzt. Es wurden 1 ml (6mmol; 6M) NaOH und wenig später 2 ml (19,6 mmol) 30%ige Wasserstoffperoxid-Lösung hinzugegeben. Die Lösung wurde für 60 min bei 50°C gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Kaliumcarbonat gesättigt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch mit Kieselgel gereinigt (PE 60/70 – Essigester 5:1). Es ergab sich das gewünschte Produkt **262** in 79% Ausbeute (170 mg, 676 µmol).

<sup>1</sup>**H-NMR** (500 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) (δ [ppm]; J[Hz]): 5,33 (m, 2H, H-6 und H-10), 3,58 (m, 1H, H-1a), 3,49 (m, 1H, H-1b), 2,30 (m, 2H, H-5), 2,13 (m, 2H, H-9), 1,98 (m, 1H, H-8), 1,81 (s, 3H, Me-7), 1,70 (s, 3H, Me-12), 1,69 (s, 3H, Me-12'), 1,60 (m, 2H, H-2), 1,52 (m, 1H), 1,28 (m, 1H), 1,19 (d, 3H, Me-8), 0,98 (d, 3H, Me), 0,92 (d, 3H, Me).

<sup>13</sup>**C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (δ [ppm]): 140.1 (q), 131.8 (q); 124.6 (+), 124.1 (+), 61.8 (-), 44.2 (+); 39.5 (+); 36.6 (-); 34.5 (-); 34.3 (+); 32.2 (-), 26.3 (+), 20.1 (+), 18.3 (+), 17.3 (+), 16.69, 16,64 (+).

**MS:** 252 (1), 183 (4), 167 (4), 161 (5), 149 (13), 123 (8), 113 (18), 109 (38), 95 (65), 83 (67), 81 (29), 69 (73), 67 (43), 57 (31), 55 (80), 43 (62), 41 (100).

(3R,4S,8S,E)-3,4,7,8,11-Pentamethyl-dodeca-6,10-dienal (**233**)

Zu einer  $-80^{\circ}\text{C}$  kalten, gut gerührten Lösung von 75,6 mg (595  $\mu\text{mol}$ ) Oxalylchlorid in 4 ml trockenem Dichlormethan wurden 92,8 mg (1,19 mmol) DMSO in etwas trockenem Dichlormethan hinzugetropft. Die Reaktionslösung wurde 20 min gerührt und dann tropfenweise mit 100 mg (397  $\mu\text{mol}$ ) Alkohol **262** versetzt, der zuvor in etwas trockenem Dichlormethan aufgenommen worden war. Es wird für eine Stunde gerührt und tropfenweise mit 240 mg (2,38 mmol) Triethylamin versetzt. Die Reaktionslösung wurde über eine Stunde hinweg auf  $0^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Es wurde auf Eiswasser gegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vorsichtig am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE 60/70 – Essigester 20:1 später 10:1). Es ergaben sich 80,4 mg (322  $\mu\text{mol}$ ) Aldehyd **233** (81%).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  [ppm]; J[Hz]): 9.88 (m, 1H, H-1), 5.12 (m, 1H, H-6), 5.06 (m, 1H, H-11), 2.44 (dd, 1H, H-2a), 2.22-2.15 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.67 (s, 3H, Me-7), 1.59 (s, 3H, Me-12), 1.52 (s, 3H, Me-12'), 1.52-1.46 (m, 2H), 0.97 (d, 3H, Me-8), 0.94 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me).

**MS:** 250 (0.1), 235 (0.1), 207 (7), 189 (2), 181 (5), 163 (12), 137 (13), 121 (19), 107 (20), 95 (27), 83 (38), 69 (100), 67 (25), 55 (39), 43 (37), 41 (62).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), ( $\delta$  [ppm]): 203.3 (+), beide (q) C's nicht erkennbar, 123.6 (q), 122.2 (+), 47.5 (-), 43.3 (+), 38.5 (+), 33.6 (-), 32.0 (+), 31.7 (-), 27.2 (+), 25.8 (+), 19.4 (+), 17.6 (+), 16.0 (+), 13.1 (+).

### 13. Literatur

Adlof R., (1997), Preparation of Methyl cis-9,trans-11, and trans-9,trans-11-octadecadienoate-17,17,17,18,18-d5, two isomers of conjugated linoleic acid. *Chem. Phys. Lipids*, 88, 107-112.

Ahlquist L., Ställberg-Stenhagen S., (1971a), Studies on Natural Odoriferous Compounds; Synthesis of (+)- and (-)-3,7,11-trimethyl-6-trans,10-dodecadien-1-ol, *Acta. Chim. Scand.*, 25, 1685-1694.

Ahlquist L. Olsson B., Stahl A.-B., Ställberg-Stenhagen S., (1971b), Studies on Natural Odoriferous Compounds; IV. The synthesis of (-)-3,7,11,15-tetramethylhexadeca-6-trans, 14-trien-1-ol and its enantiomers, *Chemica Scripta.*, 1, 237-246.

Anderson R.J. Henrick C.A., Siddall J.B. (1970), Stereoselective Synthesis of Olefins. Reaction of Dialkylcopper-Lithium Reagents with Allylic Acetates, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 735-737.

Anh N.T., (1980), Regio- und Stereoselektivitäten in some nucleophilic reactions, *Top. Curr. Chem.*, 88, 145-162.

Avedissian H., Berillon L., Cahiez G., Knochel P., (1998), Cobalt-catalyzed Alkenylation of Zink Organo metallics, *Tetrahedron Lett.*, 39, 6163-6166.

Babudri F., Fiandanese V., Naso F., Punzi A., (1994), A new straight forward and general approach to Dienamide natural products, *Tetrahedron Lett.* 35, 2067-2070.

Baker R., Billington D.C., Ekanayake N., (1983), Stereoselective total synthesis of racemic (3S, 4R/3R,4S)- and a diastereoisomeric Mixture of (6E,10Z)-3,4,7,11-Tetramethyl-trideca-6,10-dienal (Faranal); the trail Pheromone of the Pharaoh's ant, *J. Chem. Perkin Trans. I*, 1387-1393.

Baker R., Herbert R.H., Neequaye N.N., Rao K.N., (1985), Sex pheromone of tobacco stem borer (*Scrobipalpa heliopa*), *J. Chem. Ecol.*, 11, 989-998.

Ballini R., Carotti A., (1983), A simple and mild procedure for the preparation of Bile acid methyl esters, *Synth Comm.*, 13, 1197-1202.

Belury M.A., Bird C., Wu B., (1995), Dietary conjugated dienoic linoleate modulation of phorbol ester-elicited tumor promotion in mouse skin, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 16, 189-196.

Belury M.A., Kempa-Steczko A., (1997), Conjugated linoleic acid modulates hepatic lipid composition in mice, *Lipids*, 32, 199-204.

Berdeaux O., Christie W.W, Gunstone F.D., Sebedio J.-L., (1997), Large-scale synthesis of Methyl cis-9, trans 11-Octadecadienoate from Methyl Ricinolate, *J. Am. Oil. Chem. Soc.*, 74, 1011-1015.

Bergman P., Bergström G., (1997), Scent Marking, Scent origin, and Species Specificity in Male Premating Behavior of two Scandinavian BumbleBees, *J. Chem. Ecol.*, 23, 1235-1251.

Bergström G., Kullenberg B., Ställberg-Stenhagen S., Stenhagen E., (1968), Identification of a 2,3-Dihydro-farnesol as the main component of the marking perfume of male bumble bees of the species *Bombus terrestris*, L., *Arkiv kemi*, 28, 453-469.

Bestmann H.J., Stransky W., Vostrowsky O. (1976). Darstellung Lithiumsalzfreier Ylidlösungen mit Natrium-bis-(trimethylsilyl)-amid. *Chem. Ber.* 109, 1694-1700.

Bestmann H.J., Kellermann W., (1994), Synthese der natürlichen R-(-)-Enantiomere dreier Galbanum-Harz Macrolide, *Synthesis*, 12, 1257-1261.

Bishop C. E., Morrow G. W., (1983), Synthesis of (Z,Z)-11,13-Hexadecadienal a principal component of naval orangeworm (*Pamyelois transitella*) pheromone, *J. Org. Chem.*, 48, 657-660.

Boeckman R. K., Charette A. B., Asberom T., Johnston B. H., (1991), Total synthesis of Polyether Ionophore Antibiotics of the Calcimycin (A-23187) Class, *J. Amer. Chem. Soc.*, 113, 5337-5353.

Boland W., Schroer N., Sieler Ch., Feigel M., (1987), Stereospecific Syntheses and Spectroscopic Properties of Isomeric 2,4,6,8-Undecatetraenes. Neue Hydrocarbons from the Marine Brown Alga *Giffordia mitchellae*, *Helv. Chim. Acta*, 70, 1025-1040.

Brantley S.E., Molinski T.F., Preston C.M., de Long E.F., (1995), Brominated acetylenic fatty acids from *Xestospongia sp.*, a Marine Sponge-Bacteria Association, *Tetrahedron*, 51, 7667-7672.

Brown H.C. Gupta S.K., (1972), Catecholborane (1,3,2-Benzodioxaborole) as a New General Monohydroboration reagent for Alkynes. A convenient Synthesis of Alkene-boronic Esters and Acids from Alkynes via Hydroboration, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 4370-4371.

Brown H.C., Hamaoka T., Ravindran N., (1973), Reaction of Alkenylboronic Acids with Iodine under the influence of base. A simple Procedure for the stereospecific conversion of terminal alkynes into *trans*- 1-Alkenyl Iodides via hydroboration. *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 5786-5788.

Brown H.C., Knights E.F., Scouten C.G., (1974), A direct route to 9-Borabicyclo[3.3.1]nonane via the cyclic hydroboration of 1,5-Cyclooctadiene. 9-Borabicyclo[3.3.1]nonane as a unique selective reagent for the hydroboration of olefins, *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 7765-7770.

Brown H.C., Wang K.K., (1986), Vinylic Organoboranes 3. Pheromones via organoboranes. 1. Stereospecific Synthesis of straight-chain (Z)-Monoolefinic Insect Pheromones via Lithium (1-Alkynyl)trialkylborates, *J. Org. Chem.*, 51, 4514-4517.

Brown H.C., Clarence D.B., Nelson D.J., Bhat N.G., (1989a), Vinylic Organoborane 12. Synthesis of (Z)-1-halo-1-Alkenes via Hydroboration of 1-Halo alkynes followed by protonolysis, *J. Org. Chem.*, 54, 6064-6067.

Brown H.C., Subrahmanyam C., Hamaoka T., Ravindran N., Bowman D.H., (1989b), Vinylic Organoboranes 13. A Convenient stereospecific synthesis of (Z)-1-Halo-1-Alkenes from 1-Alkynes via (E)-1-Alkenylboranes Derivates with Halogenes, *J. Org. Chem.*, 54, 6068-6075.

Brown H.C., Iyer R.R., Bhat N.G., Racherla U.S., Brown C.A., (1992), Organoboranes for Synthesis. 13. Simple, efficient syntheses of long-chain alcohols and carboxylic acids, *Tetrahedron*, 48, 9187-9194.

Brunet J.-J., Gallois P., Caubere P., (1980), New Convenient, highly active, and selective Nickel hydrogenation catalysts, *J. Org. Chem.*, 45, 1937-1945.

Burger B.V., le Roux M., Mackenroth W.H., Spies H.S.C., Hofmeyer J.H., (1990), 7-Vinyldecyl acetate, novel inhibitor of pheromonal attraction in the false codling moth, *Cryptophlebia leucotreta*, *Tetrahedron Lett.*, 40, 5771-5772.

Buser H.-R., Rauscher S., Arn H., (1974), Sex Pheromone of *Lobesia botrana* (E,Z)-Dodecadienyl Acetate in the female Grape vine moth, *Zeitung Naturforsch.* 29c, 781-783. s.a. Roelofs W.L., Kochansky J., Cardé R., Arn H., Rauscher S., (1973), *Mitt. Schweiz. Entomol. Ges.* 46, S. 71.

Buss A.D., Greeves N., Lenin D., Wallace I., Warren S., (1984), Synthesis of single isomers (E or Z) of unsaturated alcohols by the Horner-Wittig reaction, *Tetrahedron Lett.*, 25, 357-360.

Buss A.D., Warren S., (1981), Stereochemically pure (E)- and (Z)-Alkenes by the Wittig-Horner Reaction, *J.C.S. Chem. Comm.*, 3, 100-101.

Butenandt A., Beckmann R., Stamm D., Hecker E., (1961), Über den Sexuallockstoff des Seidenspinners I, Der biologische Test und die Isolierung des reinen Sexuallockstoffes Bombycol, *Z. Physiol. Chem.* 324, 71-83. S. auch dort folgender Artikel.

Carroll K.K., Vilim A., M.C. Woods, (1973), Polyprenols of Beef and Human Pituitary Glands, *Lipids*, 8, 246-248.

Cahiez G., Alexakis A., Normant J.F., (1980), Simple Stereospecific synthesis of the insect pheromones of cossus, *Eupoecilia ambiguella* and *Orgyia pseudotsugata*, *Tetrahedron Lett.*, 21, 1433-1436.

Cahiez G., Marquais S., (1996), Highly chemo- and stereoselective Fe-catalyzed Alkenylation of organomanganese reagents, *Tetrahedron Lett.*, 37, 1173-1176.

Chérest M., Felkin H., Prudent N., (1968), Torsional strain involving partial bonds. The stereochemistry of the lithium aluminium hydride reduction of some simple open-chain ketones, *Tetrahedron Lett.*, 9, 2199-2204.

Chew B.P., Wong T.S., Shultz T.D., Magnuson N.S., (1997), Effects of conjugated dienoic derivatives of linoleic acid and beta-carotene in modulating lymphocyte and macrophage function, *Anticancer Res.*, 17, 1099-1106.

Chi Y.-M., Hashimoto F., Yan W.-M., Nohara T., (1997), Four Monoterpene Alkaloid derivatives from *Incarvillea sinsensis*, *Phytochemistry*, 46, 763-770.

Clasby M.C., Craig D., Marsh A., (1993), Vitamin-D3-Synthesestudien: Enantiospezifische Synthese des CD-Ring-Fragmentes von Vitamin D3, *Angew. Chem*, 105, 1495-1497.

Clasby M.C., Craig D., Jaxa-Chamiec, A.A., Lai Justin Y.Q., Marsh A., (1996), Vitamin D3. Synthetic studies. Intramolecular Diels-Alder Approaches to the CD-Ring-Fragment., *Tetrahedron*, 52, 4769-4802.

Collins P.W., Kramer S.W., Gasiaki A.F. Weier R.M., Jones P.H., Gullikson G.W., Bianchi R.G., Bauer R.F., (1987), Synthesis and Gastrointestinal Pharmacology of a 3E,5Z Diene Analogue of Misoprostol, *J. Med. Chem.*, 30, 193-197.

Cook M.E., Miller C.C, Park Y., Pariza M., (1993), Immune modulation by altered nutrient metabolism: nutritional control of immune-induced growth depression, *Poultry Sci.*, 72, 1301-1305.

Corey E.J., Fuchs P.L., (1972), A Synthetic Method for Formyl→Ethynyl Conversion ( $\text{RCHO} \rightarrow \text{RC}\equiv\text{CH}$  or  $\text{RC}\equiv\text{CR}'$ ), *Tetrahedron Lett.*, 36, 3769-3772.

Corey E.J., Katzenellenbogen J.A., Gilman N.W., Roman S.A., Erikson B.W., (1968a), Carbon-Carbon-Bond formation by selective coupling of n-Alkylcopper Reagents with organic halides, *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 5615–5620.

Corey E.J., Posner G.H., (1968b), Carbon-Carbon bond formation by selective coupling of n-Alkyl copper reagents with organic halides, *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 5615-5616.

Corey E.J., Katzenellenbogen J.A., Posner G.H., (1967), A new stereospecific synthesis of trisubstituted olefins. Stereospecific synthesis of farnesol, *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 4245-4247.

Corey E.J., Weinshenker N.M., Schaf T.K., Huber W., (1969), Stereo-controlled Synthesis of Prostaglandins  $\text{F}_{2\alpha}$  and  $\text{E}_2$  (*dl*), *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 5675-5677.

Corey E.J., Venkateswarlu A., (1972), Protection of Hydroxyl Groups as *tert*-Butyldimethylsilyl Derivatives, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 6190-6191.

Corey E.J., Clark D.A., Goto G., Marfat A., Mioskowsky C.J., (1980), Stereospecific Total Synthesis of a „Slow Reacting Substance“ of Anaphylaxis, Leucotriene C-1, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 1436-39.

Corey E.J., Hua D.H., Pam B.C., Seitz S.P., (1982a), Total Synthesis of Aplasmomycin, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 6818-6820.

Corey E.J., Jahyo K., (1982b), Short stereoselective synthesis of reversible Eicosanoid Biosynthesis inhibitors 5,6-, 8,9- and 11,12-Dehydroarachidonic acid, *Tetrahedron Lett.*, 23, 1651-1654.

Cram D.J., Abd Elhafez, F.A., (1952), The rule of stereocontrol of assymetric induction in the syntheses of acyclic systems, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 5828-5835.

Crank G.H., Eastwood F.W. (1964), Derivates of ortho acids. The Preparation of Olefines from 1,2-Diols, *Aust. J. Chem.*, 17, 1392-1398.

Dang H.P., Linstrumelle G., (1979), An Efficient stereospecific Synthesis of Olefines by the Palladium catalyzed Reaction of Grignard reagents wth alkenyl iodides, *Tetrahedron Lett.*, 2, 191-194.

Dieck H.A., Heck R.F. (1975), A Palladium-catalyzed conjugated Diene Synthesis from Vinylic Halides and Olefinic compounds, *J. Org. Chem.* 40, 1083-1090.

Eastwood F.W., Harrington K.J., Josan J.S., Pura J. L., (1970), The conversion of 2-Dimethyl-amino-1,3-dioxolans into alkenes, *Tetrahedron Lett.*, 11, 5223-5224.

Eisenreich W., Sagner S., Zenk M.H., Bacher A., (1997), Monoterpenoid Essential Oils are Not of Mevalonoid Origin, *Tetrahedron Lett.*, 38, 3889-3892.

Escher S., Niclass Y., (1991), Structure and Synthesis of Novel C12 Terpenoids from Quince Fruit (*Cydonia oblonga Mill.*), *Helv. Chim. Acta*, 74, 179-188.

Faulkner D.J., (1971), Stereoselective synthesis of trisubstituted olefins, *Synthesis*, 175-189.

Fehlhaber H.-W., Geipal R., Merker H.-J., Tschesche R., Welmar K., (1974), Botrydial, ein Sesquiterpen-Antibiotikum aus der Nährlösung des Pilzes *Botrytis cinera*, *Chem. Ber.*, 107, 1720-1730.

Fenical W., (1978), in „Marine Natural Products: Chemical and biological perspectives“, ed. Scheuer P.J., Academic Press, N.Y., vol. 2, 173.

Fischer I.G., Tymann J.H.P., (1998), The synthesis of long chain dialkylalkynes, dialkyldiynes and their hydrogenation to monoenes and dienes, *Synth. Commun.*, 28, 1323-1338.

Fukuda N., Etoh T., Wada K., Hidaka T., Yamamoto K., Ikeda I., Sugano M., (1995), Different effects of geometrical isomers of octadecadienoic acid on ketogenesis and lipid secretion in the livers from rats fed a cholesterol enriched diet, *Animals of Nutrition and Metabolism*, 39, 185-192.

Gao Y., Hanson R.M., Klunder J.M., Ko S.Y., Masamune H., Sharpless K.B., (1987), Catalytic asymmetric Epoxidation and Kinetic Resolution: Modified Procedures Including in Situ Derivatization, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 5765-5780.

Gardette M., Alexakis A., Normant J.F., (1985), Carbocupration of Alkynes by Organocopper Reagents bearing a protected Hydroxy or Thiol Function, *Tetrahedron*, 41, 5887-5899.

Goto G., Shima T., Masuya H., Masuoka Y., Hiraga K., (1975), A stereoselective synthesis of (Z,E)-9,11-Tetradecadienyl-1-acetat: A major component of the sex pheromone of *Spodoptera litura*, *Chem. Lett.*, 103-106.

Grieco P.A., Gilman S., Nishizawa M., (1976), Organoselenium Chemistry. A facile one step Synthesis of Alkyl Selenides from Alcohols, *J. Org. Chem.*, 41, 1485-1486.

Ha Y.L., Storkson J., Pariza M.W., (1990), Inhibition of benzo(a)pyrene-induced mouse forestomach neoplasia by conjugated dienoic derivatives of linoleic acid, *Cancer Res.*, 50, 1097-1101.

Hamada T., Daikai K., Irie R., Katsuki T., (1995), Insekt pheromone synthesis using Mn-Salen catalyzed asymmetric epoxidations as a key Step. *Tetrahedron: Asymmetry*, 10, 2441-2452.

Hanessian S., Thavonekham B., DeHoff B., (1989), Heteroatom-assisted Substitution of Acyclic Secondary Tosylates with Lithium Dialkylcuprates: An Expedient Route to Stereochemically defined Deoxypropionate and related Biosynthetic subunits, *J. Org. Chem.*, 54, 5831-5833.

Hart D.W., Blackburn T.F., Schwartz J., (1975), Hydrozirkonation. III. Stereospecific and Regioselective Functionalization of Alkylacetylenes via Vinylzirkonium (IV) Intermediates., *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 679-680.

Hatanaka Y., Hiyama T., (1989), Alkenylfluorsilanes as widely applicable Substrates for the Palladium-catalyzed Coupling of Alkenylsilane/F- Reagents with Alkenyliodides, *J. Org. Chem.* 54, 268-270.

Hilgraf, R., (1997), Stereoselektive Synthese trans-verknüpfter Iridomyrmecine und deren Vorkommen in *Alloxysta victrix*, *Diplomarbeit*, Universität Hamburg.

Horita K., Yoshioka T., Tanaka T., Oikawa Y., Yonemitsu O., (1983), On the Selectivity of Deprotection of Benzyl, MPM (4-Methoxybenzyl) and DMPM (3,4-Dimethoxybenzyl) Protecting groups for Hydroxy Functions, *Tetrahedron*, 42, 3021-3028.

Houben-Weyl, (1996), Stereoselective Synthesis, Methods of organic chemistry, Workbench edition (E21), Vol 6, Helmchen G., Hoffmann, R.W., Mulzer J., Schaumann E. (editors), S. 3318 – 3364.

Houseknecht K.L., Vanden Heuvel J.P., Moya-Camarena S.Y., Portocarrero C.P., Peck L.W., Nickel K.P., Belury M.A., (1998), Dietary conjugated linoleic acid normalizes impaired glucose tolerance in the Zucker diabetic fatty fa/fa rat, *Bioch. Bioph. Res. Commun.*, 244, 678-682.

Hungerford N.L., Kitching W., (1996), Titanium(II)-based Z-reduction of alkynes: stereo- and regiospecific Z-dideuteration of conjugated and methylene skippedynes, *Chem. Comm.*, 1697-1698.

Ibarra-Wiltschek D., (1995), Identifizierung und Synthese mono- und sesquiterpenoider Inhaltsstoffe aus *Hymenopteren*, *Dissertation*, Universität Hamburg.

Ip C., Chin S.F., Scimeca J.A., Pariza M.W., (1991), Mammary cancer prevention conjugated dienoic derivatives of linoleic acid, *Cancer Res.*, 45, 1997-2001.

Ip C., Scimeca A., Thompson H. (1995), Effect of timing and duration of dietary conjugated linoleic acid on mammary cancer prevention, *Nutrition and Cancer*, 24, 241-247.

Ireland R.E., Mueller R.H., Willard A.K., (1976), The Ester Enolate Claisen Rearrangement. Stereochemical Control through Stereoselective Enolate Formation, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 2868-2877.

Jacobson M., Ohinata K., Chambers D.L., Jones W.A., Fujimoto M.S, (1973), Isolation, Identification, and Synthesis of Sex Pheromones of the mediterranean Fruit Fly, *J. Med. Chem.*, 16, 248-251.

Jakob B., Gerlach H., (1996), Relative and absolute configuration of the 3,12-dihydroxypalmitic acids, *Liebigs Ann. Org. Bioorg. Chem.*, 12, 2123-2130.

Jackson B.D., (1991), *Dissertation*, Chemical studies of volatiles from exocrine glands of ants, University of Keele, UK.

Jennings R.C., Kenneth J.J., Schooley D.A., (1975), Biosynthesis of the Homosequiterpenoid Juvenile Hormone JH II [Methyl (2E, 6E, 10Z)-10,11-epoxy-3,7,11-trimethyltridecadienoate] from [5-3H]-Homomevalonate in *Manduca Sexta*, *Chem. Comm.*, 21-23.

Johnson W.S., Werthemann L., Bartlett W.R., Brocksom T.J., Li T., Faulkner D.J., Petersen M.R., (1970), A simple stereoselective Version of the Claisen-Rearrangement leading to trans-trisubstituted Olefinic bonds - Synthesis of squalene, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 741-743.

Julia M., Paris J.-M., (1973), Syntheses a l aide de sulfones V - methode de synthese generale de doubles liaisons, *Tetrahedron Lett.*, 49, 4833-36.

Julia M., Stacino J.-P., (1986), Syntheses a l'aide de sulphones (37) Synthese de trois Pheromones a une double liaison Z: Z, 8-DDA; Z, 9-DDA; Z, 9-TDA., *Tetrahedron*, 42, 2469-2474.

Kamuda M., (1980), Nickel and Palladium complex catalyzed cross-coupling reactions of organometallic reagents with organic halides, *Pure and Appl. Chem.*, 52, 669-679.

Karlson P., Doenecke D., Koolman J., (1994), Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 271-273.

Keegans S.J., Billen J., Morgan E.D., (1993), Volatile glandular secretions of three species of new world army ants, *Eciton bruchelli*, *Labidus coecus*, and *Labidus praedator*, *J. Chem. Ecol.*, 19, 2705-2719.

Kindl J., Hovorka O., Urbanova K., Valterova I, (1999), Scent Marking in Male Premating Behavior of *Bombus confusus*, *J. Chem. Ecol.*, 25, 1489-1500.

King A.O., Okukado N., Negishi E., (1977), Highly general stereo-, regio- and chemo-selective synthesis of terminal and internal conjugated Enynes by the Pd-catalysed reaction of alkynylzinc reactions with alkenylhalides, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 19, 683-684.

Kochi J.K. (1965), A new method for Halodecarboxylation of Acids using Lead(IV)acetate, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 2500-2503.

Kocienski P.J., Lythgoe B., Ruston S., (1978a), Scope and Stereochemistry of an olefin Synthesis from  $\beta$ -Hydroxy sulphones., *J. Chem. Soc. Perkin I*, 829-834.

Kocienski P.J., Lythgoe B., Roberts D.A., (1978b), Calciferol and its Relatives Part 23. An Alternative Synthesis of Windhaus and Grundmann's C<sub>19</sub>, Ketone, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 834-837.

Koert U., (1994), Total synthesis of (+)-Rolliniastitin, *Tetrahedron Lett.*, 35, 2517-2520.

Koyama T., Ogura K., Seto S., (1973), Studies on Isopentenyl Pyrophosphate Isomerase with Artificial Substrates, *J. Biol. Chem.*, 248, 8043-8056.

Kullenberg B., Bergström G., (1970), Volatile Compounds of the cephalic marking secretion of male Bumble bees, *Acta Chim Scand.*, 24, 1481-1483.

Lalonde R.T., (1980), N-(2-Methylpropyl)-(E,E)-2,4-Decadienamide a mosquito Larvicide from *Achillea mille folium L.*, *J. Chem. Ecol.*, 6, 35-48.

Lee K.N., Kritchevsky D., Pariza M.W., (1994), Conjugated linoleic acid and atherosclerosis in rabbits, *Atherosclerosis*, 108, 19-25.

Lehmann L., (1996), Stereoselektive Synthesen geometrischer Isomerer von 7,9,11-Dodecatrienylacetat, Diplomarbeit, Universität Hamburg.

Li Y., Watkins B.A., (1998), Conjugated linoleic acids alter bone fatty acid composition and reduce ex vivo prostaglandin E2 biosynthesis in rats fed n-6 or n-3 fatty acids, *Lipids*, 33, 417-425.

Lie Ken Jie M.S.F., Pasha M.K., Alam M.S., (1997), Synthesis and Nuclear Magnetic Resonance Properties of all geometrical isomers of conjugated linoleic acid, *Lipids*, 32, 1041-1044.

Liew C., Schut H.A.J., Chin S.F., Pariza M.W., Dashwood, R.H., (1995), Protection of conjugated linoleic acids against 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline-induced colon carcinogenesis in the F344 rat: a study of inhibitory mechanisms, *Carcinogenesis*, 16, 3037-3043.

Ma S., Negishi E., (1997), Anticarbometallation of homopropargylic alcohols and their higher homologues via non-chelation-controlled isomerization., *J. Org. Chem.*, 62, 784-785.

Magid R.M., (1980), review: Nucleophilic and organometallic Displacement Reactions of Allylic compounds: Stereo- and regiochemistry, *Tetrahedron* 36, 1901-1930.

Marshall J.A., Andersen N.H., Schlicher J. W., (1970), The Synthesis of Bicyclo[5.4.0.]undecanones via Olefine Cyclization , *J. Org. Chem.*, 35, 858-861.

Marshall J. A., Blough B. E., (1991), Diastereodifferentiation in S<sub>N</sub>2' Additions of Methylcuprates to Nonracemic Acyclic Vinyloxiranes, *J. Org. Chem.*, 56, 2225-2234.

Maryanoff B.E., Reitz A.B. (1989) Übersichtsartikel: The Wittig Olefination Reaction and Modifications Involving Phosphoryl-stabilized Carbanions. Stereochemistry, Mechanism, and Selected Synthetic Aspects. *Chem. Rev.* 89, 863-927.

Metges C., (1999), fernmündliche Mitteilung, Deutsches Institut für Ernährungsforschung, Bergholz-Rehbrücke (bei Potsdam).

Michelot D., (1983a), Highly stereoselective synthesis of Acetates of Mono- and Diunsaturated Alcohols and analogous aldehydes, components of Lepidopteran Sex Pheromones, using Tetrakis-triphenylphosphin]-palladium, *Synthesis*, 130-134. S.a.: Murahashi S.I., (1979), Stereoselective synthesis of alkenes and alkenylsulfides from alkenyl halides using Palladium and Ruthenium catalysts *J. Org. Chem.*, 44, 2408-2417.

Michelot D., (1983b), Highly stereoselektive Synthesis of acetates of mono- and diunsaturated alcohols and analogous aldehydes, components of lepidopteran sex pheromones, using Tetrakis[triphenylphosphine]-palladium, *Synthesis*, 130-134.

Mislow K., (1965), Introduction to Stereochemistry, S.131, Benjamin, N.Y.

Miyaura N., Suginome H., Suzuki A., (1983), New stereospecific Syntheses of Pheromone Bombycol and its three geometrical isomers. *Tetrahedron*, 39, 3271-3277.

Morgan E.D.; Thompson L.D., (1985), Synthesis of (Z,E)- and (Z,Z)- $\alpha$ -Farnesenes and Homofarnesenes, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1*, 399-404.

Mori K., Kuwahara S., Ueda H., (1983), Synthesis of All of the Four Possible Stereoisomers of 4,8-Dimethyldecanal, the Aggregation Pheromone of the Flour Beetles, *Tetrahedron*, 39, 2439-2444.

Mori K., Ebata T., (1986), Synthesis of (2S,3R,1'R)-Stegobinone, the Pheromone of the Drugstore Beetle, with stereocontrol at C-2 and C-1', *Tetrahedron*, 42, 4413-4420.

Mori K., Brevet J.-J. (1991), Synthesis of both enantiomers of (3Z,9Z)-cis-6,7-Epoxy-3,9-nonadecadiene, a Pheromone Component of *Eramis defoliaria*, *Synthesis*, 1125-12129.

Mori K., (1992), The total synthesis of natural products, J. ApSimon (Hersg.), John Wiley & Sons, New York, Vol. 9, 37-65.

Munday J.S., Thompson K.G., James K.A.C., (1999), Dietary conjugated linoleic acids promote fatty streak formation in the C57BL/6 mouse atherosclerosis model, *Br. J. Nutr.*, 81, 251-255.

Murahashi S.-I., Yamamura M., Yanagisawa K.T., Mita N., Kondo K., (1979), Stereoselective synthesis of alkenes and Alkenylsulfides from Alkenyl Halides using Palladium and Ruthenium catalysts, *J. Org. Chem.*, 44, 2408-2417.

Näf F., Decorzant R., Thommen W., Willham B., Ohloff G., (1975), The four Isomeric 1,3,5-Undecatrilenes. Synthesis and Configurational Assignment, 58, *Helv. Chim. Acta*, 1016-1037.

Nagaoka H., Iwashima M., Abe H., Iguchi K., Yamada Y., (1992), Total synthesis of (+)-Mayolide A. Absolute structure of Mayolide A, a Secocembrane Diterpenoid from the soft coral *Sinularia mayi*, *Chem. Pharm. Bull.*, 40, 1742-1749.

Negishi E., Valente L.F., Kobayashi M. (1980), Palladium-catalyzed cross-coupling reaction of homopropargylic organozinc with alkenyl halides as a new selective route to 1,5-Dienes and 1,5-Enynes, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 3298-3299.

Negishi E., van Horn D.E., Yoshida T., (1985), Carbometallation reaction of alkynes with Organo-allene-Zirconium Derivates as a route to stereo- and regiodefined trisubstituted Alkenes, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 6639-6647.

Negishi E., Takahashi T., Baba S., van Horn D.E., Okukado N., (1987), Palladium or Nickel-catalyzed reactions of Alkenylmetals with unsaturated Organic halides as a selective route to arylated Arenes and conjugated dienes. Scope, limitations and Mechanism, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 2393-2401.

Negishi E., Boardman L.D., Sawada H., Bagheri V., Stoll A.T., (1988), Novel cycloalkylation reaction of ( $\omega$ -Halo-1-alkenyl)metal Derivates. Synthetic scope and Mechanism, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 5383-5396.

Neumann H., Seebach D., (1978), Brom/Lithium Austausch Vinylbromiden mit 2 Moläquiv. t-Buthyl Lithium-Umsetzung von Vinylolithiumverbindungen mit Hetero- und Kohlenstoff-Elektrophilen, *Chem Ber.*, 111, 2785-2812. S.a: Bestmann H.J., Zeibig, T., Vostrowsky O., (1990), Stereoselective Synthesen nicht-konjugierter bisolefinischer Lepidopteren-Pheromone und Struktur-Analoger., *Synthesis*, 1039-1047.

Nicolaou K.C., Webber T., (1984), Total Synthesis of 5(S), 15(S)-Dihydroxy-6,13-trans-8,11-cis-eicosatetraenoic acid (5,15-DiHETE) and 8(S),15(S)-Dihydroxy-5,11-cis-9,13-trans-eicosatetraenoic acid (5,15-DiHETE): Two novel metabolites of arachidonic acid, *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 5734-5736.

Nicolaou K.C., Ramphal J.Y., Palazon J.M., Spanevello R., (1989), Stereokontrollierte Totalsynthese von (5S,6R)-, (5S,6R)-, (5R,6R)- und (5R,6S)-(7E,9E,11Z,14Z)-5,6-Dihydroxy-7,9,11,14-icosatetraensäure-(5,6-DiHETE)methylester, *Angew. Chem.*, 101, 621-623.

Nicolosi R.J., Courtemanche K.V., Laitinen L., Scimeca J.A., Huth P.J., (1993), Effect of feeding diets enriched in conjugated linoleic acid on lipoproteins and aortic atherosclerosis in hypercholesterolemic hamsters, *Artery*, 22, 266-277.

Nishizuka Y., (1992), Intracellular signalling by hydrolysis of phospholipids and activation of protein kinase C, *Science*, 258, 607-614.

Norin T., Westfelt L., (1963), Thin Layer, Column, and Gas Liquid Chromatography of Resin Acid Esters and Related Terpenes., *Acta Chem. Scand.* 17, 1828-1830.

Ohba M., Haneishi T., Fujii T., (1995), Syntheses of several cyclopentano-Monoterpene Lactones using 1,3-Dioxin Vinylogous Ester, *Chem. Pharm. Bull.*, 43, 26-31.

Oikawa Y., Yoshioka T., Yonemitsu O., (1982), Specific removal of O-Methoxybenzyl Protection by DDQ Oxidation, *Tetrahedron Lett.*, 23, 885-888.

Oppolzer W., Kingma A.J., Poli G., (1989), Asymmetric 1,4-Additions of Gilman Reagents to  $\alpha,\beta$ -disubstituted (E)-Enoylsultams/"Enolate" Protonations, *Tetrahedron*, 45, 479-488.

Panek J.S. (1991), Silicon Stabilization, in „Comprehensive Organic Synthesis, I, Trost B.M. (Hersg.), Pergamon, Oxford, 621-622.

Park Y., Albright K.J., Liu W., Cook M.E., Pariza M.W., (1997), Effect of conjugated linoleic acid on body mice, *Lipids*, 32, 853-858.

Park Y., Storkson J.M., Albright K.J., Liu W., Pariza M.W., (1999a), Evidence that the trans-10, cis-12 isomer of conjugated linoleic acid induces body composition changes in mice, *Lipids*, 34, 235-241.

Park Y., Storkson J.M., Albright K.J., Liu W., Cook M.E., Pariza M.W., (1999b) Changes in body composition in mice during feeding and withdrawal of conjugated linoleic acid, *Lipids*, 34, 243-248.

Parodi P.W., (1997), Conjugated octadecadienoic acids of milk fat, *J. Dairy Sci.*, 60, 1550-1553.

Persoons C.J., Ritter F.J., Nooyen W.J., (1977), Sex Pheromone of the false codling moth, *Cryptophlebia leucotreta* (Lepidoptera Tortricidae) Evidence for a two-component system, *J. Chem. Ecol.*, 3, 717-722.

Petersen G., (2000), Signalstoffe in der innerartlichen Kommunikation des Hyperparasitoiden *Alloxysta victrix* (Hymenoptera Cynipidae) und ihre Wirkung auf den Primärparasitoiden

*Aphidius uzbekistanicus* und die Große Getreideblattlaus *Sitobion avenae*, *Dissertation*, Universität Kiel.

Porter J.W., Spurgeon S.L., (1995), (eds.), „Biosynthesis of Isoprenoid Compounds,” Wiley, N.Y., Vol. 1.

Rickert R., (2000), mündliche Mitteilung, Institut für Lebensmittelchemie, Universität Hamburg.

Rohmer M., Seemann M., Horbach S., Bringer-Meyer S., Sahm H., (1996), Glyceraldehyd 3-Phosphate and Pyruvate as Precursors of Isoprenic Units in an Alternative Non-mevalonate Pathway for Terpenoid Biosynthesis, *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 2564-2566.

Rossi R., Carpita A., (1986), Diastereoselective synthesis of (E)-Alkenes and (E)-1, $\omega$ -Dienes starting from diastereoselective mixtures of 1-Brom-1-alkenes: New synthesis of monounsaturated of bridged ring ketal, naturally occurring substances, *Tetrahedron Lett.*, 27, 2529-2532.

Roycroft J., Sammes P.G., (1971), Stereospecific and stereoselective olefin synthesis, *Chem. Soc. Rev.*, 135-169.

Rudel L.L., (1999), Invited commentary – atherosclerosis and conjugated linoleic acid, *Br. J. Nutr.*, 81, 177-179.

Rychnovsky S.D., Khire U.R., Yang G., (1997), Total synthesis of the polyene macrolide Roflamycin, *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 2058-59

Schlosser M., Tuong HB., Schaub B., (1985), The Betaine-Ylid Route to Trans-Alkenols. *Tetrahedron Lett.*, 26, 311-314.

Schmid G., Fukuyama T., Akasaka K., Kishi., (1979), The Total synthesis of Monensin. 1. Stereocontrolled Synthesis of the left half of Monensin, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 259-260.

Schulz C.M., (2000), Identifizierung und Synthese flüchtiger Inhaltsstoffe der orientalischen Hornisse *Vespa orientalis* und der Ameise *Gnamptogeys striatula*, *Diplomarbeit*, Universität Hamburg.

Schwartz J., Labinger J.A., (1976), Hydrozirconierung: Organische Synthesen mit einem neuen Übergangsmetall-Reagens, *Angew. Chem.*, 88, 402-409.

Sehat N., Kramer J.K.G., Mossoba M.M., Yurawecz M.P., Roach J.A.G., Eulitz K.D., Morehouse K.M., Ku Y., (1998), Identification of conjugated linoleic acid isomers in cheese by gas chromatography, silver ion high-performance liquid chromatography, *Lipids*, 34, 407-413.

Sharpless B. Young W., (1975), Olefinsynthesis. Rate Enhancement of the Elimination of Alkyl Aryl selenoxides by electron withdrawing substituents, *J. Org. Chem.*, 40, 947-949.

Shultz T.D., Chew B.P., Seaman, W.R., Luedecke L.O., (1992) Inhibitory effect of conjugated dienoic derivatives of linoleic acid and  $\beta$ -carotene on the in vitro growth of human cancer cells, *Cancer Letters*, 63, 125-133.

Silverstein R.M., Rodin J.O., Wood D.L., (1966), Sex Attractants in Frass Produced by Male *Ips confusus* in Ponderosa Pine, *Science*, 154, 509-510.

Sonogashira K. (1991), Übersichtsartikel: Coupling Reactions between  $sp^2$  and  $sp$  Carbon-Centers, *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost B.M., Fleming, I. (Hersg.), Pergamon Press, New York, Vol. 3, 521-550.

Sonderquist J.A., Anderson C.L., (1988), A highly stereoselective synthesis of (E)-11-Hexadecen-1-ol Acetat: Pura trans Pheromones from acylsilane/ylide Chemistry, *Tetrahedron Lett.*, 29, 2777-2778.

Sonderquist J.A., Raue A.M., (1993), (+)-Exobrevicomin via Organometallic Boulevard, *Tetrahedron Lett.*, 34, 5031-5034. S.a.: Suzuki A., (1991), Synthetic studies via the cross coupling reactions of organoboron derivatives with organic halides, *Pure and Appl. Chem.*, 63, 419-422.

Ställberg-Stenhagen S., (1970), The absolute configuration of terrestrol, *Acta Chem. Scand.* 24, 358-360.

Stille K.J., Simpson J.H., (1987), Stereospezifische Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen von Vinyljodiden mit Acetylenen in Reagenzien, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 2138-2152.

Stork G., Raucher S.J., (1976), Chiral synthesis of prostaglandins from carbohydrates. Synthesis of (+)-15-(S)-Prostaglandin A<sub>2</sub>, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 1583-1584.

Stork G., Takahashi T., Kawamoto I., Suzuki T., (1978), Total synthesis of prostaglandin F<sub>2α</sub> by chirality transfer from D-Glucose, *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 8272 -8273.

Streitwieser A., Heathcock C.H., Kosower E.M., (1992), Introduction to Organic Chemistry, 4<sup>th</sup> edition, p. 272, MacMillan Publishing, New York.

Subchev M., Harizanov A., Francke W., Franke S., Plass E., (1998), Sex pheromone of female vine Bud moth *Theresimima ampellophaga* comprises (2S)-Butyl (Z,Z)-Tetradecenoate, *J. Chem. Ecol.*; 24, 1141-1152.

Subramanian G.B.V., Sharma R., (1989), Synthesis of (Z)-7-Tetradecenyl Acetat & sec. Butyl (Z)-7-Tetradecenoate from Aleuritic acid, *Synth. Commun.*, 19, 1197-1202.

Sugano M., Tsujita M., Noguchi M., Yamada K., (1998), Conjugated linoleic acid modulates tissue levels of chemical mediators and immunoglobulins in rats, *Lipids*, 33, 521-527.

Suzuki A., (1991), Synthetic studies via the Cross Coupling reaction of organoboron derivatives with Organic Halides. *Pure and Appl. Chem.*, 63, 419-422.

Tamura M., Kochi J.K., (1971), Vinylation of Grignard Reagents. Catalysis by iron, *J. Am. Chem Soc.*, 93, 1487-1488.

Furber M., Herbert J.M., Taylor R.J.K., (1989), Stereoselective Synthesis of 2Z,4E-Dienals by Addition of Organometallic Reagents to Pyrylium Perchlorate, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.*, 683-690.

Tomooka K., Okinaga T., Suzuki K., Tsuchihashi G., (1989), Lactols in stereoselection 3. Highly anti-Cram selective 1,2-asymmetric Induction, *Tetrahedron Lett.*, 30, 1563-1566.

Tsubuki M., Takada H., Katoh T., Miki S., Honda T., (1996), Synthesis and structural Elucidation of a new Zooecdysteroid, Geradiasterone, *Tetrahedron*, 52, 14515-14532.

Tucker C.E., Majid T.N., Knochel P., (1992), Preparation of highly functionalized Magnesium, Zinc and Copper Aryl Alkenyl Organometallics via the corresponding Organolithiums, *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 3983-3985.

Uenishi J., Kawahama R., Yonemitsu O., (1996), Palladium-catalyzed stereoselective Hydrogenolysis of conjugated 1,1-Dibromo-1-alkenes. An application to stepwise and one-pot synthesis of Endiynes and Dienynes, *J. Org. Chem.*, 61, 5716-5717.

de Villiers, E. A., (1993), Nut borer. In: The cultivation of macadamias. Institute for Tropical and Subtropical Crops, Bulletin, 426, 46-48.

de Villiers E.A., Newton P.J., Petty G.T., Myburg, A.C., (1987), Fruit and leaf-eating caterpillars. In: Crop pests in southern Africa, Vol. 2, Citrus and other Subtropicals. Ed. Myburgh, A. C. Bull., 411, 82-90.

Visonneau S., Cesano A., Tepper S.A., Scimeca J.A., Santoli D., Krichevsky D., (1997), Conjugated linoleic acid suppresses the growth of human breast adenocarcinoma cells in SCID mice, *Anticancer Res.*, 17, 969-973.

Wadsworth W.S. (jr.), (1977), (Übersichtsartikel) Synthetic Applications of Phosphoryl-stabilized Anions. *Org. React. (N.Y.)*, 25, 73-253.

White J. D., Reddy G.N., Spessard G.O., (1993), Total synthesis of (-)-C34-Botryococcene, the principal Triterpenoid Hydrocarbon of the freshwater Alga *Botryococcus braunii*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1*, 7, 759-768.

Wipf P., Lim S., (1993), Schnelle Carboaluminierung von Alkinen in Gegenwart von Wasser, *Angew. Chem.*, 105, 1095-1097.

Wollenberg R. H., (1978), Efficient conversion of carbonyl compounds to conjugated dienals, *Tetrahedron Lett.*, 19, 717-720.

Wong M.W., Chew B.P., Wong T.S., Hosick H.L., Boylston T.D., Shultz T.D., (1997), Effects of dietary conjugated linoleic acid on lymphocyte function and growth of mammary tumors in mice, *Anticancer Res.*, 17, 987-993.

Woodward R.B., (1968), Recent advances in the chemistry of natural products, *Pure and Appl. Chem.* 17, 519-547.

Yamaguchi M., Hirao I., (1983), An efficient method for the alkynylation of oxiranes using Alkynyl boranes, *Tetrahedron Lett.*, 24, 391-394.

Zimmermann N., (1997), Stereoselektive Synthese *trans*-verknüpfter Dihydronepetalactone und deren Vorkommen in *Alloxysta victrix*, Diplomarbeit, Universität Hamburg.

Zweifel G., Whitney C.C., (1967), A novel method for the synthesis of isomerically pure vinyl Halides from Alkynes via the Hydroalumination Reaction, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 2753-2755.

Zweifel G., Millar J.A., (1984), Syntheses using Alkyne-derived Alkenyl- and Alkynylaluminiumcompounds, *Org. React.*, Vol. 32, 375-517.

## 14. Sicherheitshinweise

Die folgende Liste beinhaltet sämtliche Verbindungen und Lösungsmittel, mit denen während dieser Arbeit umgegangen wurde. Die Gefahrstoffe sind, soweit vorhanden, mit den jeweiligen Gefahrensymbolen, R- und S-Sätzen versehen worden.

Die Stoffe, für die keine bekannte Einstufung existiert, sind als gefährlich einzustufen. Es ist unbedingt zu vermeiden, dass man sich mit diesen Stoffen in irgendeiner Weise kontaminiert und diese Stoffe in die Umwelt eingebracht werden.

Substanzname	Gefahrensymbol	R-Sätze	S-Sätze
Aceton	F	11-36-66-67	(2-)9-16-26
Acetonitril	F, T	11-23/24/25	16-27-45
Acetylchlorid	F,C	11-14-34	9-16-26-45
Ammoniak	T,N	10-23-34-50	9-16-26-36/37/39-45-61
Benzol	F, T	45-11-48/23/24/25.1	53.1-45
9-Borabicyclo[3.3.1]nonan-Lösung in THF	F, Xi	11-15-36/37/38	16-26-33-43.11
Boran-tetrahydrofuran-komplex	F, Xi	11-14/15-36/37/38	16-26-33-43
Bromwasserstoffsäure	C	34-37	7/9-26-36/37/39-45
n-Butylbromid	F, Xi	11-36/37/38	16-26-33
n-Butyllithium-Lösung	F, C	14/15-17-34-48/20	6.1-26-36/37/39-45
tert-Butylhydroperoxid (70% wässrige Lösung)	O, C	7-21/21-34-44	3/7-26-36/37/39-45
Chlordimethylether	T	46-23/24/25-34	16-45-36/37/39-3/7
Chlormethylmethylether			
Chromtrioxid	O, T, C, N	49-8-25.1-35-43-50/53	53.1-45-60-61
Crotylalkohol	Xn	10-21/22	36/37
Cyclohexen	Xn, F	11-22-65	16-33-36/37-62
Cyclopropylmethylketon	F	11	16-23-33
1,2-Dichlorethan	F, T	45-11-E22-36/37/38	53-45
Dichlormethan	Xn	40	23.2-24/25-36/37
N,N-Dicyclohexylcarbodiimid	T	22-24-41-43	24-26-37/39-45
Dicyclopentadienylzirkoniumdichlorid	Xn	R20/22	-
Diethylether	F+	12-19-22-66-67	(2-)9-16-29-33
Diethylenglycoldimethylether (Diglyme)	T	60-61	53-36/37/39-45
3,4-Dihydro-2H-pyran	F, Xi	11-19-36/38	9-16-29-43.3
Diemtylaminopyridin	T	23/24/25-36/37/38	26-28-36/37/39-45
Dimethylformamid	T	61-E20/21-36	53-45
Dimethylsulfoxid	Xi	36/38	26
Diphenyldiselenid	T	23/24/25	45-26-22-36/37/39
Eisessig	C	10-35	23.2-26-45
Essigsäureanhydrid	C	10-34	26-45
Ethanol	F	11	7-16
Ethylacetat	F	11-36-66-67	(2-)16-26-33
N-Ethyl-diisopropylamin	-	34-20-21-22	16-33-26-36-/37/39-23
Flusssäure	T, C	26/27/28-35	7/9-26-36/37-45
Hydrochinon	Xn	20/22	24/25-39
Iod	Xn	20/21	23-25
Isopropylmagnesiumchlorid-Lösung in THF	F, C	11-14/15-34	7/8-16-26-36-/37-39-43.11-45
Kaliumcarbonat	Xn	22-36/37/38	22-26
Kaliumcyanid	T	26/27/28-32	7-28-29-45
Kaliumhydroxid	C	35	26-37/39-45
Kupfer-(I)-bromid	C	34	26-36/37/39-45
Kupfer-(I)-chlorid	Xn	22	22

Kupfer-(I)-iodid	-	-	-
Lithium	F, C	14/15-34	8-43.7-45
Lithiumacetylid-diaminkomplex	F, C	15-34	26-36/37/39-45
Lithiumaluminiumhydrid	F	15	7/8-24/25-43.6
Lithiumbromid	Xi	22-36/37/38	22-36/37/39-
Lithiumhydroxyd-monohydrat	C	35	26-36/37/39-45
Magnesium	F	11-15	7/8-43.6
Magnesiumsulfat	-	-	-
Methanol	F, T	11-23/25	7-16-24-45
Methansulfochlorid	T	22-26-35-37	26-36/37/39-45
4-Methoxy-benzylchlorid	C	34-36/37	26-36/37/39-45
Methylithium-Lösung	F, C	15, 17, 34	16-26-30-36-/37/39-43.11-45
Morpholin	C	10-20/21/22-34	23-36-45
n-Hexan	F, Xn	11-36/37-67	(2-)9-16-29-33-36/37-61-62
Natrium	F, C	14/15-34	5.3-8-43.7-45
Natriumacetat	-	-	-
Natrium-bis-(trimethylsilyl)-amid in THF	F, C	11-34	16-26-33-36/37/39-45
Natriumchlorid	-	-	-
Natriumcyanid	T	26/27/28-32	7-28-29-45
Natriumborhydrid	F, C	15-34	26-36/37/39-43.12-45
Natriumhydrid	F, C	15-34	7/8-26-36/37/39-43.6-45
Natriumhydrogencarbonat	-	-	-
Natriumhydroxid	C	35	26-37/39-45
Natriumiodid	Xi	36/37/38	26-36
Natriumsulfat	-	-	-
2-Nitrophenyl-selenocyanat	T	23/25-33	20/21-28-45
Oxalychlorid	T, C	14-23/24/25-34	26-36/37/39-45
Orthoameisentriethylester	Xi	10-36	26-36
Palladium auf Aktivkohle	F, Xi	7, 36/37/38	17-26-36
Palladium auf Bariumsulfat	Xn	20/22	28-
n-Pentan	F	11	(2-)9-16-29-33-61-62
Petrolether	F, Xn	11-52/53-65	9-16-23.2-24-33-62
1-Phenyl-ethylamin	C	21/22-34	26-36/37/39-45
Platin(IV)oxid-Hydrat	O, Xi	8-36/37/38-43	17-26-36/37
Propionsäure	C	34	23-36-45
Propionsäurechlorid	F, C	11-14-34	9-16-26-45
Pyridin	F, Xn	11-20/21/22	26-28.1
Pyridiniumdichromat	O, T, N	49-8-43-50/53	53-17-45-60-61
Pyridinium-4-toluolsulfonat	Xi	36/37/38	26-36
Rutheniumtrichlorid	C	34	26-28.1-36/37/39-45
Salzsäure	C	34-37	26-36/37/39-45
Sauerstoff	O	8	17
Schwefelsäure	C	35	26-30-45
Tetrachlorkohlenstoff	T, N	23/24/25-40-48/23-52/53-59	23-36/37-45-59-61
Tetracyanoethylen	T	25	36/37/39-45-
Tetrahydrofuran	F, Xi	11-19-36/37	16-29-33
Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium	-	-	22-24/25
Titan (IV)-isopropylat	Xi	10-36	16-26-36
Toluol	F, Xn	11-20	16-25-29-33
Toluolsulfonsäure	Xi,	36/37/38	26-37
Toluolsulfonsäurechlorid	C	34-37	26-28-36/37/39-45
Toluolsulfonsäurehydrazid	F, Xn	11-22-36/37/38	16-26-36/37
Tributylphosphin	F, C	17-21/22-34	17-26-36/37/39-43.11-45
Triethylamin	F, C	11-20/21/22-35	3-16-26-29-36/37/39-45
Trimethylaluminium in Heptan-Lsg.	F, C	11-14-17-34	16-26-33-36/37/39-43.11-45
Trimethylchlorsilan	F, C	11-14-34-37	16-26-36/37/39-45

Triphenylphosphin	Xn, N	22-43-48/20/22-50/53	26-36/37/39-61
Vinylmagnesiumbromid - THF-Lösung	F,C	11-14/15-34	7/8-16-26-36/37/39-- 43.11-45
Wasserstoff	F+	12	9-16-33
Wasserstoffperoxid	C	34	3-26-36/37/39-45
Zinkchlorid-Lsg. In Diethylether	C	12-34	7/9-16-26-33-36/37/39-45

## R - Sätze

### Hinweis auf besondere Gefahren

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 Verschuß 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

- S 28.7 Polyethylenglycol 400 und anschließend Reinigung mit viel Wasser  
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 hinzugießen
- 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 er 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)

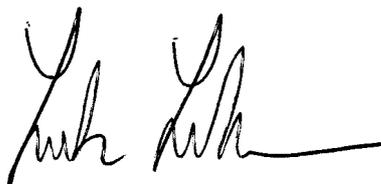
## Lebenslauf:

Lutz Lehmann, geboren am 24.03.1970 in Hannover, ledig.

<b>Schulbildung</b>	08/76 - 12/77	Grundschule (Goethe-Schule) in Würzburg
	01/78 – 06/80	Grundschule (Weusthoffstraße) Hamburg
	07/78 – 05/89	Friedrich-Ebert-Gymnasium
	05/89	Abitur
<b>Berufsausbildung</b>	08/86 – 01/90	Chemisch-Technischer-Assistent, Hamburg
<b>Studium</b>	04/90 – 04/93	Studium der Chemie (Universität Hamburg)
	09/92 – 04/93	Studienaufenthalt an der Universität Southampton (UK)
	06/95 – 03/96	Diplomarbeit, Thema: Stereoselective Synthesen geometrischer Isomere von 7,9,11- Dodecatrienylacetat
<b>Promotion</b>	04/96 – 04/01	Thema: Identifizierung und stereoselektive Synthesen ungesättigter Signalstoffe
<b>Beschäftigungsverhältnisse</b>	08/96 – 07/97	Wissenschaftlicher Mitarbeiter (Universität Hamburg, DFG)
	02/98 – 04/98	Wissenschaftlicher Mitarbeiter (Universität Hamburg, DFG)

Hiermit erkläre ich, die Arbeit selbständig durchgeführt und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet zu haben.

Hamburg, 17.03.2001



1. Gutachter: Prof. Dr. Dr. h.c. W. Francke
2. Gutachter: Prof. Dr. W. König