

5 Zusammenfassung

Deutsche Fassung

In Zusammenarbeit mit biologisch und medizinisch orientierten Kooperationspartnern wurden flüchtige Substanzen untersucht, die von Menschen und dem Hausschaf *Ovis aries* abgegeben werden. Gegenstand dieser Untersuchungen war einerseits die Identifizierung und Synthese von intraspezifischen Signalstoffen (Pheromonen), die in der Mutter-Kind-Beziehung bzw. der Mutterschaf-Lamm-Erkennung eine Rolle spielen könnten, und andererseits von interspezifisch aktiven Substanzen (Kairomonen), die Gelbfiebermücken, *Aedes aegypti*, bei der Wirtsfindung nutzen.

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit konnte eine Anreicherungsverfahren für flüchtige Substanzen von der menschlichen Hautoberfläche entwickelt werden, die auf *Aedes*-Mücken stark attraktiv wirkende Proben lieferte. Die Untersuchung der Verbindungen erfolgte durch gekoppelte Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) und Synthese der anhand analytischer Daten erarbeiteten Strukturvorschläge. Dabei konnten 38 Fettsäuren identifiziert werden. Es gelang, 17 methylverzweigte Fettsäuren nach einem Baukastenprinzip zu synthetisieren. Alle nachgewiesenen Carbonsäuren wurden in Verhaltenstests den Gelbfiebermücken in Kombination mit dem Synergisten L-Milchsäure angeboten. So steigerten die Fettsäuren Tetradecan-, *iso*-Tetradecan- und *anteiso*-Tetradecansäure die Attraktivität der bereits als aktiv bekannten L-Milchsäure um 100%. Eine Reihe identifizierter Verbindungen, deren Ursprung möglicherweise auf die oxidativen Spaltung von Squalen zurückzuführen ist, erhöhten den Reiz der L-Milchsäure nicht signifikant. Dabei handelte es sich unter anderem um zwei bicyclische Acetale **51** und **52**, die in diesem Zusammenhang bisher unbekannt waren. Diese Verbindungen konnten auch enantioselektiv dargestellt werden.

Im Kolostrum (Erstmilch) von Menschen und Schafen konnten neben den Pyronen 3,5-Dihydroxy-6-methyl-2,3-dihydropyran-4-on (**138**) und Maltol (**153**), 13 Furan-Derivate identifiziert werden. Diese Komponenten sind als Geruchs- und Geschmacksinhaltsstoffe in Zusammenhang mit der Maillard-Reaktion bekannt, aber als Bestandteile der Muttermilch bzw. Schalmilch bislang nicht beschrieben. Des Weiteren fanden sich einige 1-Acylglyceride in unpolaren Fraktionen des Kolostrums von Menschen und Schafen sowie zusätzlich 1,3-disubstituierte Glyceride im Kolostrum der Mutterschafe. Letztere konnten isoliert und

mittels NMR-spektroskopischer Experimente als Fettsäure-3-butyryloxy-2-hydroxypropylester aufgeklärt werden.

In Leisten-(Schwanz)-drüsensekreten von neun verschiedenen Schafen konnten insgesamt 155 Verbindungen zugeordnet werden. Auffällig war hierbei die Komplexität der nachgewiesenen Verbindungen, aber auch die qualitativ und quantitativ unterschiedliche Zusammensetzung jeder der untersuchten Sekrete. Es konnten neben 1-Alkanolen, 2-Alkanolen, 2-Acetoxyalkanen und 2-Hydroxycarbonsäuremethylestern auch die bereits im Lanolin (Wollfett) identifizierten Steroide Dihydrolanosterol (**173**) und Lanosterol (**175**) nachgewiesen werden. Darüber hinaus gelang die Zuordnung von 17 Vertretern der Klasse der 5-[5-(1-Hydroxyalkyl)-tetrahydrofuran-2-yl]-pentansäuremethylester. Aus einem der Sekrete konnten etwa 2 mg der Verbindung **182** isoliert und deren Struktur mit NMR-spektroskopischen Experimenten verifiziert werden. Für sechs 5-[5-(1-Oxoalkyl)-tetrahydrofuran-2-yl]-pentansäuremethylester, drei 5-[5-(1-Hydroxy- ω -methoxycarbonylalkyl)-tetrahydrofuran-2-yl]-pentansäuremethylester, zwei 7-[5-(1-Alkyl)-tetrahydrofuran-2-yl]-heptansäuremethylester, 3-[5-(1-Hydroxyheptyl)-tetrahydrofuran-2-yl]-propansäuremethylester und 8-[5-(1-Butyl)-tetrahydrofuran-2-yl]-octansäuremethylester wurden Strukturvorschläge erarbeitet. Lediglich fünf der hier nachgewiesenen 5-[5-(1-Hydroxyalkyl)-tetrahydrofuran-2-yl]-pentansäuremethylester sind von Ito *et al.* im Lanolin bereits beschrieben worden²³⁵, alle anderen Verbindungen stellen neue Naturstoffe dar. Einige dieser Verbindungen konnten zudem erstmals im Fruchtwasser der Hausschafe identifiziert werden, wobei auch hier quantitative und qualitative Unterschiede in der Zusammensetzung der flüchtigen Verbindungen bei den untersuchten Proben existierten.

Summary

In cooperation with partners whose chief interests were biological and medicinal, volatile substances given off by humans and the domestic sheep *Ovis aries* were investigated. The aim of these investigations was the identification and synthesis of intraspecific signal substances (pheromones) which are involved in mother-child relationships or ewe-lamb recognition, and also exploration of interspecifically active substances (Kairomones), which are used by the yellow fever mosquitoes *Aedes aegypti* for host location.

In the first part of the present investigations, a method of enriching the volatile substances emitted from human skin, which are particularly attractive to *Aedes* mosquitoes, was developed. The investigation of the compounds was carried out using gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS), and subsequent synthesis of the potential structures for comparison. Thirty-eight fatty acids could thus be identified. Using a building-block strategy, 17 methylbranched fatty acids could be synthesised. All carboxylic acids identified were combined with the synergist L-lactic acid and tested with the yellow fever mosquitoes for their modifying behaviour capacity. It could be shown that the fatty acids tetradecanoic acid, *iso*-tetradecanoic acid and *anteiso*-tetradecanoic acid all enhanced the attractiveness of L-lactic acid by 100%. A series of identified compounds, probably originating from oxidative cleavage of squalene, did not significantly increase the attractiveness of L-lactic acid. This series also included the two bicyclic acetals **51** and **52**, which were previously unknown in this context. These compounds could also be synthesised enantioselectively.

In human and sheep colostrum (so-called “first milk”), the pyrones 3,5-dihydroxyl-6-methyl-2,3-dihydropyran-4-one (**138**) and maltol (**153**), as well as 13 furan derivatives, could be identified. These components are known as odour and taste components, in connection with the Maillard reaction, but have not been previously described as components of human milk or sheep milk. Furthermore, several 1-acyl glycerides found in the unpolar fractions of human and sheep colostrum, as well as 1,3-disubstituted glycerides were found in the corresponding fractions of sheep colostrum. An example of the latter type of compounds could be isolated from the colostrum of ewes and by NMR spectroscopy characterized as 1-acyloxy 3-butyryloxy-2-hydroxypropane.

In inguinal gland secretions of nine different ewes, a total of 155 compounds could be identified. The complexity of the mixtures identified was surprising, as was the qualitatively

and quantitatively varying composition of each of the secretions. 1-Alkanols, 2-alkanols, 2-acetoxyalkanes and 2-hydroxycarboxylic methyl esters could be detected, as well as the steroids dihydrolanosterol (**173**) and lanosterol (**175**), which had already been identified in lanolin (wool fat). In addition, the structures of 17 5-[5-(hydroxyalkyl)-tetrahydrofuran-2-yl] pentanoic methyl esters could be assigned. Approximately, 2 mg of compound **182** could be isolated, and the structure could be verified by NMR spectroscopy. Tentative structures of six 5-[5-(1-oxoalkyl)-tetrahydrofuran-2-yl] pentanoic methyl esters, three 5-[5-(1-hydroxy- ω -methoxycarbonylalkyl)-tetrahydrofuran-2-yl] pentanoic methyl esters, two 7-[5-(1-alkyl)-tetrahydrofuran-2-yl] heptanoic methyl esters, 3-[5-(1-hydroxyheptyl)-tetrahydrofuran-2-yl] propanoic methyl ester and 8-[5-(1-butyl)-tetrahydrofuran-2-yl] octanoic methyl ester could be proposed. Only five of the 5-[5-(1-hydroxyalkyl)-tetrahydrofuran-2-yl] pentanoic methyl esters have been previously identified all other structures represent new natural products²³⁵. Several of these compounds could be found in the amniotic fluid of domestic sheep, which a significant qualitative and quantitative variation in the compositions of each of the samples could also be observed.