

Identifizierung und Synthese von Naturstoffen aus borealen Schwämmen

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
des Fachbereichs Chemie
der Universität Hamburg

vorgelegt von

Susanne Slter

aus Hamburg

Hamburg 2004

1. Gutachter: Prof. Dr. Dr. h.c. W. Francke
2. Gutachter: Prof. Dr. W. A. König

Tag der Disputation: 25. Juni 2004

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von August 1999 bis Februar 2004 am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg durchgeführt.

Meinem Doktorvater, Prof. Dr. Dr. h.c. W. Francke, danke ich für die Überlassung des Themas, sein stetes Interesse am Fortschritt der Arbeit und die freundschaftliche Zusammenarbeit.

Für meine Eltern

Inhalt

1. Einleitung	1
1.1. Marine Naturstoffe	1
2. Themenstellung	5
3. Biologie und chemisches Inventar von Schwämmen	6
3.1. Schwämme (Porifera)	6
3.2. Naturstoffe aus Schwämmen der Familie Geodiidae	7
4. Materialien und Methoden	10
4.1 Schwämme und Probenahme	10
4.2. Extraktion der Naturproben	11
4.3. Aufreinigung und Analytik	12
5. Neue 2-Alkyl-2,3-dihydro-2H-furan-3-one aus <i>Isops phlegraei</i> SOLLAS	15
5.1. Einleitung	15
5.2. Anreicherung und Strukturvorschläge	15
5.3. Syntheseplanung	20
5.4. Synthese von 2-Pentadecyl-2,3-dihydro-2H-furan-3-on (23)	22
5.5. Vergleich von 2-Pentadecyl-2,3-dihydro-2H-furan-3-on (23) mit dem Naturstoff a	24
5.6. Synthese von 2-(12-Methyltetradecyl)-2,3-dihydro-2H-furan-3-on (23a) und 2-(13-Methyltetradecyl)-2,3-dihydro-2H-furan-3-on (23b)	25
5.7. Erneuter Vergleich von Syntheseprodukten und Naturstoffen: Strukturvorschlag für die Komponente c	26
5.8. Diskussion	28
6. Alkaloide aus <i>Geodia barretti</i> BOWERBANK	30
6.1. Einleitung	30
6.2. Isolierung von Baretin, Strukturaufklärung	31
6.2.1. Massenspektrometrie	31
6.2.2. NMR-Spektroskopie	32
6.3. Weitere Inhaltsstoffe des Butanolextrakts	38
6.3.1. Strukturvorschlag für m/z 421/423	41
6.3.2. Strukturvorschlag für m/z 437/439	42
6.3.3. Strukturvorschlag für m/z 254	43
6.4. Diskussion	44

7. Glycolipide aus <i>Pachymatisma johnstonia</i> BOWERBANK	47
7.1. Einleitung	47
7.2. Analyse des Butanolextrakts	48
7.3. Strukturaufklärung der Aglycone	52
7.3.1. Analyse des Hauptaglycons IV	53
7.3.2. Übersicht über die Aglycone	63
7.4. Aufklärung des Zuckerteils	65
7.4.1. Bestimmung der Monosaccharid-Bausteine	65
7.4.2. Vereinheitlichung des Oligosaccharids: Deacetylierung	69
7.4.3. Vereinheitlichung des Oligosaccharids: Vollständige Acetylierung	75
7.4.4. NMR-Spektroskopische Strukturaufklärung des zweiten Tetrasaccharids TS-2	80
7.5. Überblick über die Zusammensetzung des Glycolipidgemisches	83
7.6. Darstellung von 2-(24-Hydroxy-14-oxo-nonacosanyl-amino)-propion- säuremethylester (66)	85
7.6.1. Syntheseplanung:	85
7.6.2. Synthese	86
7.7. Diskussion	89
8. Vergleich der leichtflüchtigen Bestandteile der Schwämme <i>Geodia barretti</i>, <i>Geodia macandrewii</i>, <i>Isops phlegraei</i> und <i>Pachymatisma johnstonia</i> (Geodiidae) sowie <i>Hemigellius pumiceus</i> (Niphatidae) und <i>Thenaea muricata</i> (Theneidae)	91
8.1. Analyse der Dichlormethanextrakte	91
8.2. Diskussion	95
9. Zusammenfassung	97
10. Summary	100
11. Experimenteller Teil	102
11.1. Allgemeines	102
11.2. Synthesen und Herstellung der Extrakte zu Kapitel 5	105
11.3. Herstellung der Extrakte zu Kapitel 6	125
11.4. Synthesen, Extraktionen und Derivatisierungen zu Kapitel 7	126
12. Spektrenanhang	143
13. Sicherheitsdaten	149
14. Literatur	157

Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolut (wasserfrei)
Bn	Benzyl
BSTFA	N,O-Bis-(trimethylsilyl)-trifluoracetamid
Bu	Butyl
COSY	correlated spectroscopy
δ	chemische Verschiebung
d	Dublett
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DHP	Dihydropyran
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidon
DMSO	Dimethylsulfoxid
EE	Essigester
EI	Elektronenstoß-Ionisation
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
et al.	und weitere
eV	Elektronenvolt
FD	Filmdicke
FID	Flammenionisationsdetektor
GC	Gaschromatograph
ges.	gesättigt
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HMQC	heteronuclear multiple quantum coherence
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HR-MS	high resolution mass spectrometry (hochaufgelöste Massenspektrometrie)
ID	Innendurchmesser
J	Kopplungskonstante
m	Multipllett
MCPA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MS	Massenspektrum; Massenspektrometer
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NMR	Kernmagnetische Resonanz
NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
q	Quartett
rt	retention time, Retentionszeit
s	Singulett
SCUBA	Self Contained Underwater Breathing Apparatus
t	Tripllett
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TMS	Tetramethylsilan
TOCSY	total correlated spectroscopy
TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
U/min	Umdrehungen pro Minute

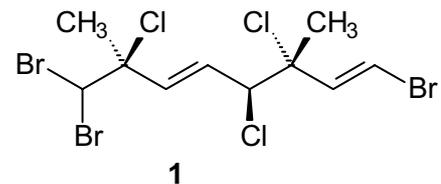
1. Einleitung

1.1. Marine Naturstoffe

Im Vergleich zur Erforschung terrestrisch vorkommender Naturstoffe, die bereits Anfang des 19. Jahrhunderts begann¹, ist die marine Naturstoffchemie ein relativ junges Forschungsgebiet. Seit Ende der 60er Jahre des letzten Jahrhunderts wird den marinen Organismen ein stetig steigendes Interesse gewidmet. Einen wichtigen Beitrag zu dieser Entwicklung leistete sicherlich die Erfindung des SCUBA-Tauchens, durch das die marine Unterwasserwelt einfacher zugänglich wurde. Schnell stellte sich heraus, dass gerade marine Invertebraten und unter diesen besonders die sessilen Tiere, wie Schwämme oder Korallen, starke Produzenten chemisch und pharmakologisch interessanter Sekundärmetabolite sind. Marine Organismen produzieren zahlreiche Naturstoffe mit ungewöhnlichen Strukturen, welche oftmals ohne Analoga im terrestrischen Bereich sind. Häufig findet man in marinen Lebewesen Verbindungen, die Chlor, Brom und auch Iod beinhalten und teilweise hochgradig halogeniert sind.

Ein Beispiel hierfür ist das polyhalogenierte Monoterpen **1** aus der marinen Schnecke *Aplysia californica*.²

Der große Anteil halogener Primär- und Sekundärmetabolite in marinen Organismen läßt sich durch die relativ hohe Konzentration der Halogenide im Meerwasser



und die damit verbundene gute Verfügbarkeit erklären. Prinzipiell müssen sich marine Naturstoffe, die von Organismen zur Kommunikation oder zur Verteidigung freigesetzt werden, von solchen im terrestrischen Bereich unterscheiden, da das Medium Wasser vollkommen andere Eigenschaften als die Luft aufweist. Terrestrische Organismen nutzen oft unpolare, leichtflüchtige Verbindungen, die von der Luft gut transportiert werden können. Im Gegensatz dazu kommen im marinen Bereich weitaus häufiger polare, auch höher molekulare Verbindungen zum Einsatz, welche eine gute Löslichkeit im Wasser aufweisen.

Die gegenwärtige marine Naturstoffchemie läßt sich grob in die drei Interessengebiete marine Toxine, marine Biopharmaka und marine chemische Ökologie unterteilen.

Meeresorganismen sind teilweise hochgradig toxisch, so ist z.B. die Toxizität der Kugelfische (Familie Tetraodontidae) allgemein bekannt. Verursacht wird diese durch das Tetrodotoxin (**2**),³ ein starkes Nervengift, das eine, durch eine Orthoesterfunktion bedingte, Adamantan ähnlichen Substruktur aufweist. Auch viele einzellige Geißelalgen (Dinoflagellatae) enthalten Substanzen, die auf Vertebraten stark toxisch wirken. Saisonales Fischsterben und Vergiftungen beim Menschen durch den Verzehr von Muscheln sind auf die explosionsartige

Vermehrung solcher Algen, sog. „Algenblüten“, zurückzuführen. Die Algentoxine, als Beispiele seien hier Saxitoxin (3)⁴ und Brevetoxin (4)⁵ genannt, reichern sich im Muschelfleisch an und führen bei dessen Verzehr zu schweren Vergiftungen.⁶

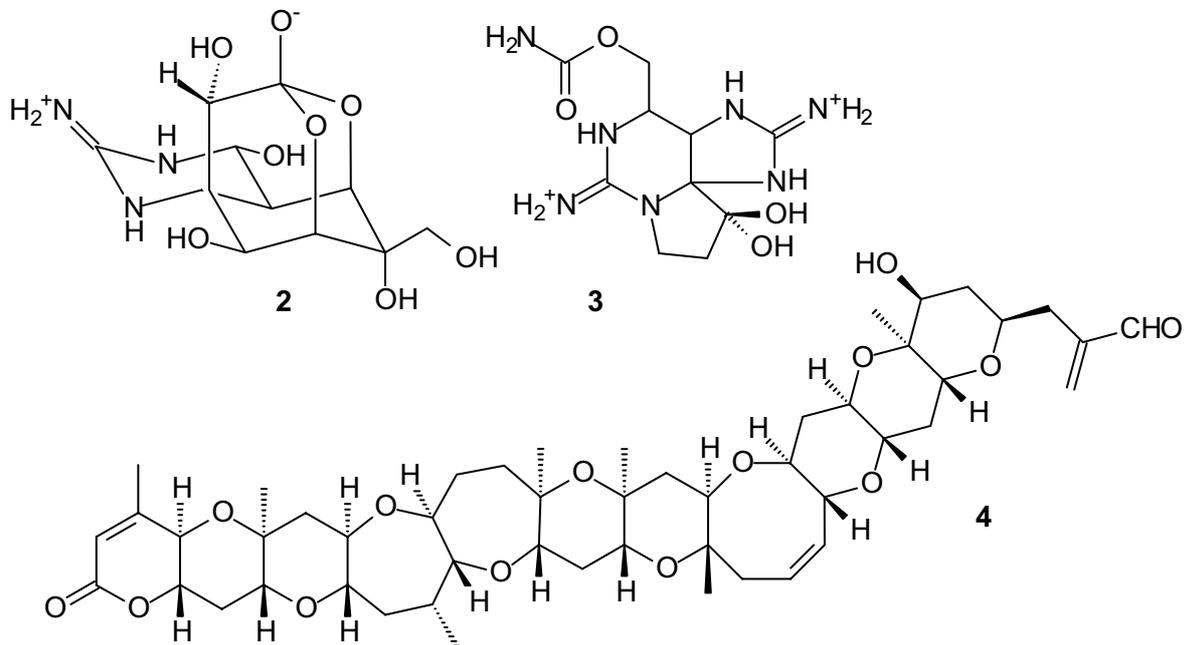


Abbildung 1 Die marinen Toxine Tetrodotoxin (2), Saxitoxin (3) und Brevetoxin (4)

Extrakte aus natürlichem Material (meist Pflanzen) spielen in der Heilkunde seit jeher eine wichtige Rolle und auch heutzutage enthalten viele Medikamente Naturstoffe oder deren Derivate (z.B. Aspirin oder Penicillin). Während auch im terrestrischen Bereich weiterhin nach neuen Arzneistoffen geforscht wird, hat die Pharmaindustrie in den letzten Jahren besonderes Augenmerk auf marine Organismen gelegt.

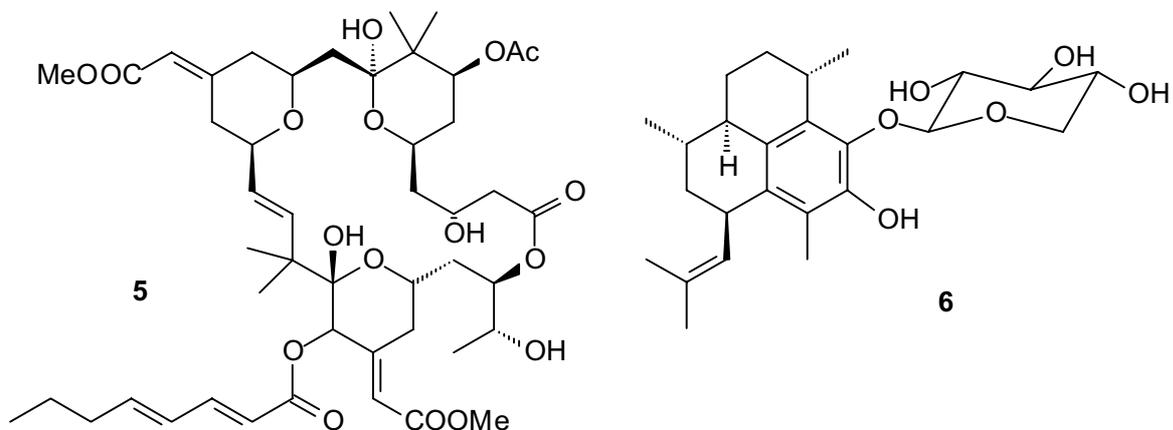


Abbildung 2 Antikrebsmittel Bryostatin I (5) und das entzündungshemmende Pseudopterisin A (6)

Viele der im marinen Bereich gefundenen Sekundärmetabolite weisen ein großes pharmakologisches Potential auf und wirken z.B. antiviral, cytotoxisch, entzündungshemmend oder

antibakteriell. Da die Entwicklung neuer Medikamente ein langwieriger Prozeß ist, hat bis jetzt jedoch noch kein Stoff die Marktreife erlangt. Es befinden sich aber einige Substanzen auf der Stufe der klinischen Studien, so zum Beispiel das gegen Krebs wirkende Bryostatin I (5) aus dem Moostierchen *Bugula neritina*. Ebenso wird das entzündungshemmende Pseudopterosin A (6) aus der Weichkoralle *Pseudopterogorgia elisabethae* gegenwärtig klinisch getestet. Auch die Kosmetikindustrie hat das Potential der marinen Naturstoffe erkannt und wirbt mit zahlreichen Produkten, die z.B. Algenextrakte enthalten.⁷

Das dritte Interessengebiet mariner Naturstoffchemiker ist die chemische Ökologie. Diese befaßt sich mit der Rolle chemischer Substanzen als Signalstoffe und geht unter anderem der Frage nach, welche Funktion etwa ein Sekundärmetabolit im oder für den Organismus erfüllt, in dem er vorkommt. Im terrestrischen Bereich ist die chemische Ökologie ein intensiv untersuchtes Forschungsgebiet. Insbesondere die Kommunikation zwischen Insekten sowie die Interaktionen von Insekten und Pflanzen mittels chemischer Signalstoffe sind gut untersucht. Im marinen Bereich wird derartigen Fragestellungen erst seit kürzerer Zeit nachgegangen. Gerade die Durchführung von Biotests ist gegenüber dem terrestrischen Bereich erschwert, da sich viele Organismen unter Laborbedingungen nur schlecht kultivieren lassen und Versuche im natürlichen Lebensraum verhältnismäßig aufwendig sind. Dennoch liegen auch hier bereits Ergebnisse vor:

Bei den Braunalgen senden weibliche Gameten (Keimzellen) ein chemisches Signal aus, welches männliche Gameten anlockt. Bereits in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts wurde mit Ectocarpen (7) das erste Gametenpheromon entdeckt.⁸ Inzwischen ist eine ganze Reihe ähnlicher Lockstoffe bekannt. Es handelt sich fast immer um außerordentlich hydrophobe Substanzen, meist Polyene. Sehr polar dagegen ist das Pheromon des Seeringelwurms *Nereis succinea*, Cystein-Glutathion-Disulfid (9), ein Tripeptid mit einer über eine Disulfidbrücke verknüpften zusätzlichen Aminosäure. Es wird von den Weibchen während der Eiablage abgegeben und initiiert bei den Männchen die Freisetzung der Spermazellen.^{9,10}

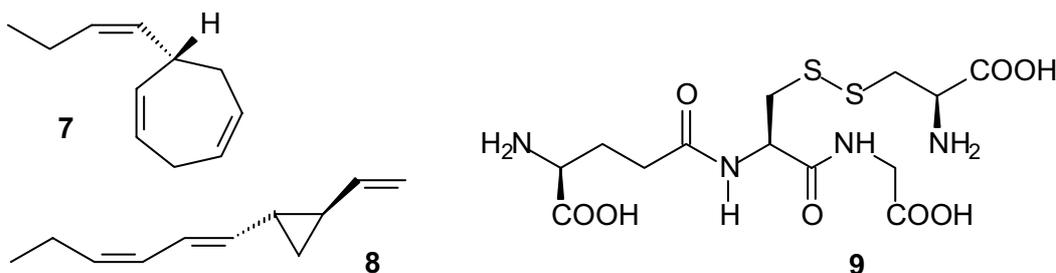


Abbildung 3 Beispiele für Gametenlockstoffe der Braunalgen (links, 7 und 8) und das Sexualpheromon des Seeringelwurms *Nereis succinea* 9.

Viele Korallen, Schwämme und andere sessile Tiere nutzen Wehrstoffe, um sich gegen Fraßfeinde zu schützen. Um das Potential einer Substanz als Wehrstoff zu testen, wird sie in der Konzentration, in der sie auch im Organismus vorkommt, in ein Futterpellet eingebracht und es wird beobachtet, inwieweit dieses gegen einen bestimmten Fraßfeind geschützt ist.

Aus der Weichkoralle *Pseudopterogorgia rigida* konnten so das terpenoide Curcuhydrochinon (**10**) und Curcuchinon (**11**) als Fraßhemmer bestimmt werden. Beide Substanzen sind schon weit unterhalb ihrer natürlichen Konzentration aktiv. Aus Schwämmen sind unter anderem Aerothionin (**12**) aus *Aplysina fistularis* und das oxygenierte Furanosesterterpen Idiadion (**13**) aus *Leiosella idia* als Fraßhemmer bekannt. Interessanterweise findet sich Idiadion (**13**) auch in der marinen Nacktschnecke *Cadlina luteomarginata*. Nacktschnecken befressen häufig chemisch gut geschützte Organismen und reichern deren Wehrstoffe im eigenen Gewebe an, um dann ihrerseits von dem Schutz zu profitieren.¹¹

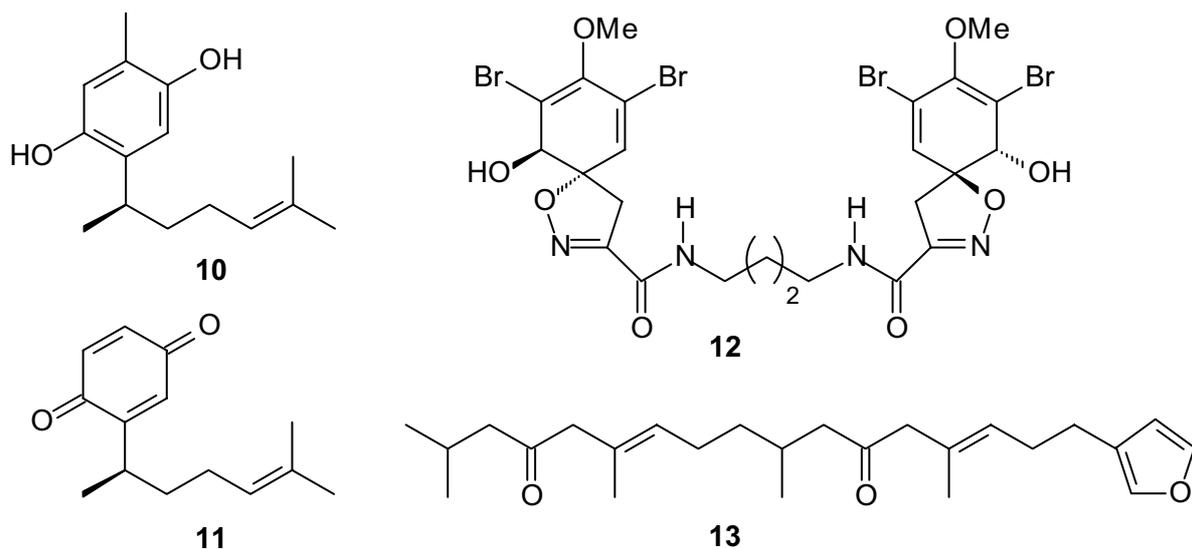


Abbildung 4 Fraßhemmende Stoffe aus Korallen (**10**, **11**), Schwämmen (**12**, **13**) und marinen Schnecken (**13**)

Einen guten Überblick über die jeweils neuesten Entwicklungen in der marinen Naturstoffchemie bieten die jährlich erscheinenden Übersichtsartikel in der Zeitschrift *Natural Product Reports*, welche von 1984 bis 2002 von D. J. Faulkner zusammengestellt wurden. Seit dem Tode Faulkners wird diese Tradition von den Neuseeländern um John W. Blunt fortgesetzt, die mit *MarinLit* auch eine umfassende Datenbank zu diesem Thema anbieten.¹²

2. Themenstellung

Von allen marinen Lebewesen haben sich insbesondere Schwämme als Produzenten einer Vielzahl neuartiger und zum Teil biologisch hochgradig aktiver Naturstoffe erwiesen. Die Produktion dieser Naturstoffe läßt sich auf ihre sessile Lebensweise und das Fehlen einer wirksamen mechanischen Verteidigung zurückführen. Schwämme müssen sich nicht nur gegen Fraßfeinde schützen, sondern auch ihren zum Teil heftig umkämpften Lebensraum im Korallenriff verteidigen, wozu sie chemische Wehrsubstanzen nutzen. Während die Schwämme tropischer und subtropischer Korallenriffe gut untersucht sind, befindet sich die Erforschung der Kaltwasserschwämme erst in der Anfangsphase.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollten Schwämme aus Norwegen auf neue Naturstoffe untersucht werden. Dabei wurde ein Schwerpunkt auf Schwämme der Familie Geodiidae gelegt.

Zur Identifizierung neuer Naturstoffe ist eine Reihe von Arbeitsschritten notwendig, an deren Anfang die Extraktion steht. Innerhalb dieser Arbeit sollte eine dafür zweckmäßige und universell anwendbare Methode erarbeitet werden. Dem Extraktionsschritt schließt sich ein *screening* an, mit Hilfe dessen entschieden werden kann, ob der Extrakt potentiell interessante Verbindungen enthält. Auch hierfür sollten geeignete analytische Verfahren erprobt und etabliert werden. Gibt das *screening* Hinweise auf vielversprechende Verbindungen, folgen je nach Substanzklasse weitere Aufreinigungsschritte, um im Idealfall Reinsubstanzen zu erhalten. Deren Struktur sollte dann mit Hilfe analytischer Methoden wie der NMR-Spektroskopie und der Massenspektrometrie aufgeklärt werden. Reichen die aus diesen Untersuchungen gewonnenen Daten nicht für eine vollständige Strukturaufklärung aus, sollte versucht werden, die Substanz entweder durch Mikroreaktionen in leichter analysierbare Derivate umzuwandeln oder sie durch Synthese von Vergleichsstrukturen oder Substrukturen weitergehend zu bestimmen.

Der Ergebnissteil der vorliegenden Arbeit gliedert sich in vier Abschnitte. Die ersten drei befassen sich mit der Identifizierung neuer Naturstoffe aus drei unterschiedlichen Arten der Familie Geodiidae, im vierten wird die Zusammensetzung der leichtflüchtigen Inhaltstoffe dieser drei Arten der von drei weiteren Arten gegenübergestellt.

3. Biologie und chemisches Inventar von Schwämmen

3.1. Schwämme (Porifera)

Schwämme sind entwicklungsgeschichtlich alte, mehrzellige Tiere. Die meisten der etwa 6000 bekannten Arten leben im Meer, in welchem sie nahezu alle Bereiche besiedeln. Lediglich etwa 160 Arten sind aus Süßwasser bekannt. Fest mit dem Substrat verwachsen, ernähren sich Schwämme von Schwebstoffen und Bakterien, die sie aus dem Wasser filtrieren. Schwämme besitzen ein inneres Skelett aus Kalk- oder Silikatnadeln (Skleren, Spiculae) und Kollagen-(Spongin-)Fasern. Sie sind außerordentlich vielgestaltig; während zahlreiche Arten ein röhren- oder kugelförmiges Äußeres besitzen, bilden andere Arten lediglich einen dünnen Überzug auf einem geeigneten Substrat. Ihre Größe reicht von einigen Millimetern bis zu 3 m Länge; sie sind mitunter intensiv gefärbt.

Schwämme haben einen relativ einfachen Körperaufbau. An ihrer Oberfläche befinden sich feine Poren (Porifera = Porenträger) durch die das Wasser mit Hilfe von Geißelzellen (Choanocyten) in und durch den Körper befördert wird, den es durch größere Öffnungen (Oscula) wieder verläßt. Innerhalb des Schwammgewebes (Mesohyl) sind die Schwammzellen nahezu frei beweglich. Hier befinden sich neben den Schwammzellen vielfach assoziierte Mikroorganismen wie

Bakterien und Algen. In der Literatur wird zwischen Schwämmen mit einer großen Bakterienpopulation (*bacteriosponge*) und solchen mit relativ wenigen assoziierten Bakterien unterschieden.¹³

Schwämme sind bekannt als Produzenten verschiedenartiger Naturstoffe, von denen viele biologische Aktivität in den Standard-Screeningtests aufweisen. Die Vergesellschaftung der Schwämme mit zahlreichen Mikroorganismen wirft die Frage auf, wer der eigentliche Produzent dieser Naturstoffe ist, der Schwamm selber oder ein assoziierter Mikroorganismus. Letzterer Fall wäre von besonderem Interesse für die Biotechnologie und die Pharmaindustrie,

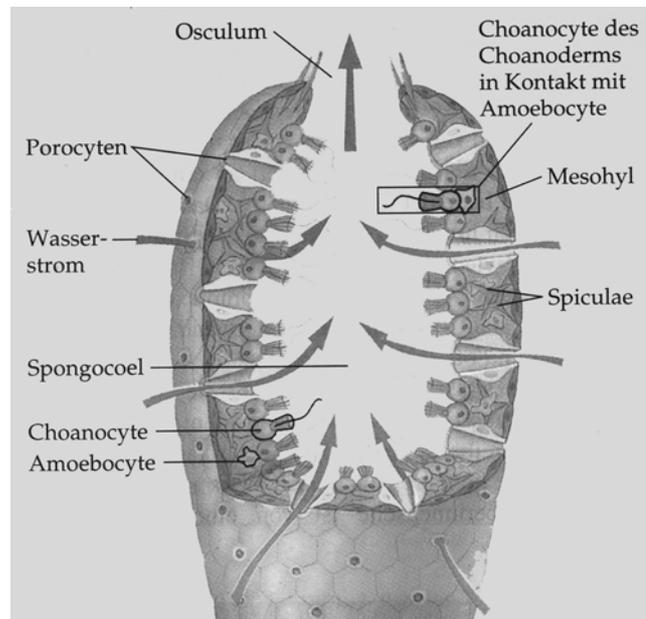


Abbildung 5 schematischer Körperbau der Schwämme¹⁴

da er die Möglichkeit eröffnet, die betreffenden Mikroorganismen zu isolieren und pharmakologisch relevante Substanzen in Bioreaktoren zu produzieren.

Die Funktion der Sekundärmetabolite für den Schwamm selber, ist nur in den wenigsten Fällen bekannt.¹¹ Denkbar ist neben der für einige Stoffe bekannten Abwehr von Fraßfeinden (siehe oben) und dem Schutz gegen Überwuchs durch andere Organismen (*anti-fouling*-Aktivität), die Regulierung der schwammeigenen Bakterienpopulation.

3.2. Naturstoffe aus Schwämmen der Familie Geodiidae

Die vorliegende Arbeit befaßt sich zum Großteil mit Schwämmen der Familie Geodiidae, welche zur Gruppe der Kieselschwämme (Demospongiae) gehört und in sechs Gattungen unterteilt wird. Die meisten Arten dieser Familie haben ein kugelförmiges Erscheinungsbild. Ihr inneres Gewebe ist hell, während die Farbe ihrer Oberfläche von hellgrau über braun bis schwarz variiert. Vertreter der Familie Geodiidae sind weltweit verbreitet.¹⁵

Während der letzten 25 Jahre wurde eine Reihe neuer Naturstoffe in Schwämmen dieser Familie nachgewiesen. Die erste Veröffentlichung aus dem Jahr 1977 beschreibt die Isolierung und Identifizierung von L-6-Bromhypaphorin (**14**), einem Tryptophanderivat mit quarternisierter Aminofunktion, aus dem Schwamm *Pachymatisma johnstonia* BOWERBANK.¹⁶ Auf die in diesem Kontext zu erwähnende Struktur von Baretin aus dem Schwamm *Geodia barretti* wird in Kapitel 6 ausführlich eingegangen.

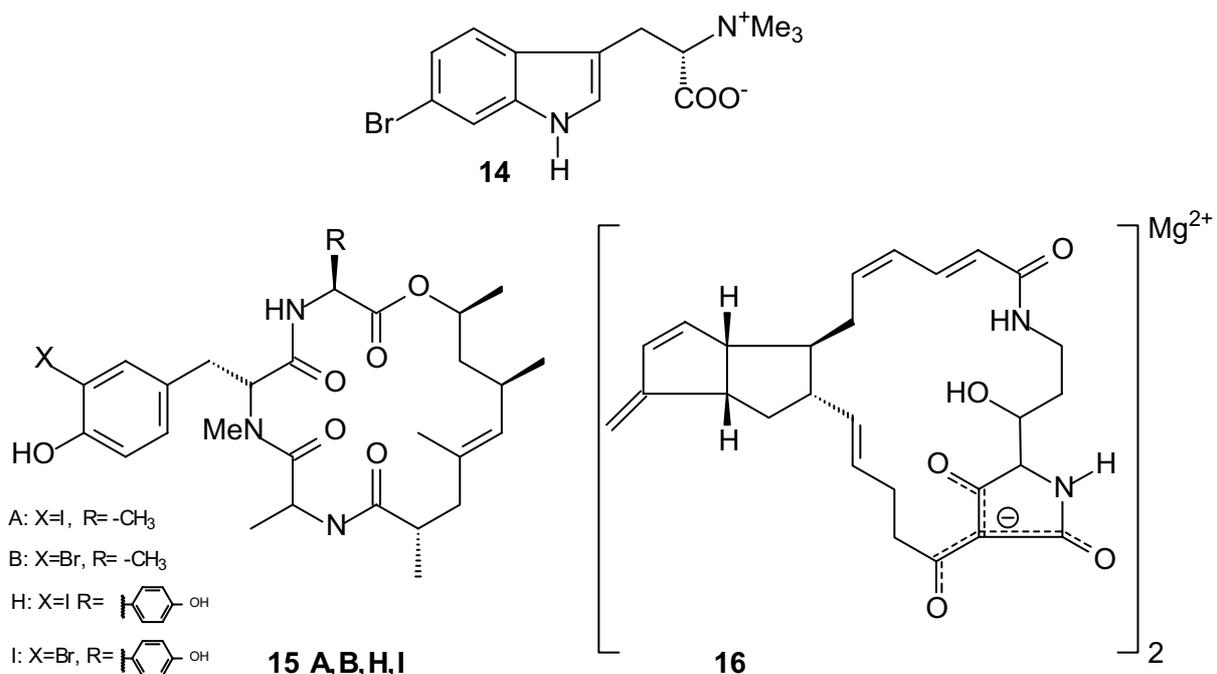


Abbildung 6 L-6-Bromhypaphorin (**14**), die Geodiamolide A,B,H und I (**15 A,B,H,I**) und Geodin A (**16**).

1987 wurde die Isolierung und Identifizierung der sogenannten Geodiamolide A und B (**15 A, B**) aus einer nicht näher bestimmten *Geodia*-Art beschrieben.¹⁷ Die Geodiamolide H und I (**15 H, I**) wurden gut zehn Jahre später entdeckt.¹⁸ Bei diesen Verbindungen handelt es sich um cyclische Depsipeptide, bestehend aus drei Aminosäureeinheiten und einer Polypropionat-Einheit. Auf die erste Veröffentlichung folgten zahlreiche synthetische Arbeiten.¹⁹⁻²⁴ Eine weitere macrocyclische Verbindung aus *Geodia sp.* ist das Geodin A (**16**), ein Polyketidlactam, welches als Magnesiumsalz vorliegt.²⁵

Arten der Gattung *Erylus* haben sich als Produzenten verschiedener Glycolipide erwiesen. Zu diesen zählen zum einen die Eryloside, wie z.B. Erylosid A (**17**) aus dem Schwamm *Erylus lendenfeldi*, bei denen Zuckereinheiten an ein Steroid gebunden sind,²⁶⁻²⁸ zum anderen die Erylusamine, wie z.B. das Erylusamine B (**18 B**), bei denen die Oligosaccharide glycosidisch mit einer lange Kohlenstoffkette verknüpft sind, welche neben wechselnden Funktionalitäten in jedem Fall eine Ketofunktion und eine Amidstruktur enthält.²⁹⁻³¹

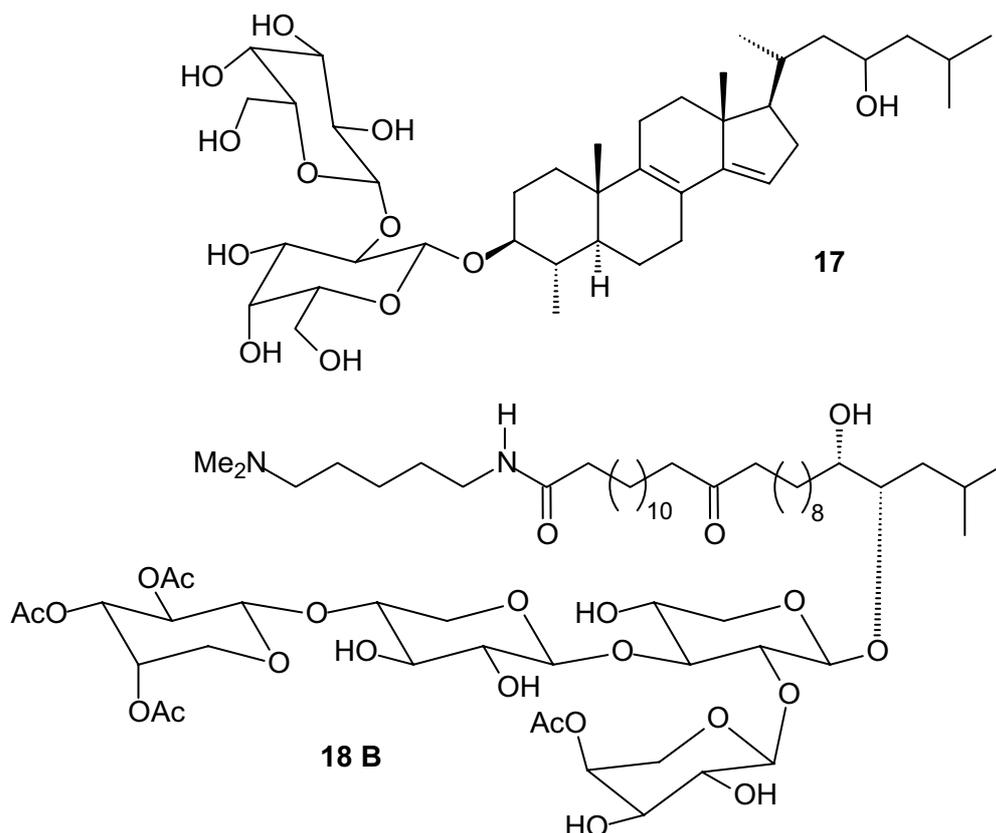


Abbildung 7 Glycolipide aus Schwämmen der Gattung *Erylus*: Eryloside A (**17**) und Erylusamine B (**18 B**)

In diesem Zusammenhang ist auch das aus *Geodia globostellifera* identifizierte Stelliferin-Ribosid (**19**) zu erwähnen, ein Triterpen mit einem Zuckerrest.³² Strukturell verwandte terpenoide Verbindungen aus dem Schwamm *Geodia japonica* wurden Geotin A und B (**20**

A, B) genannt.³³ Daneben existieren eine Reihe von Publikationen, die sich mit der Identifizierung neuer Steroide bzw. mit der Steroidzusammensetzung in Schwämmen der Familie Geodiidae beschäftigen.³⁴⁻³⁹

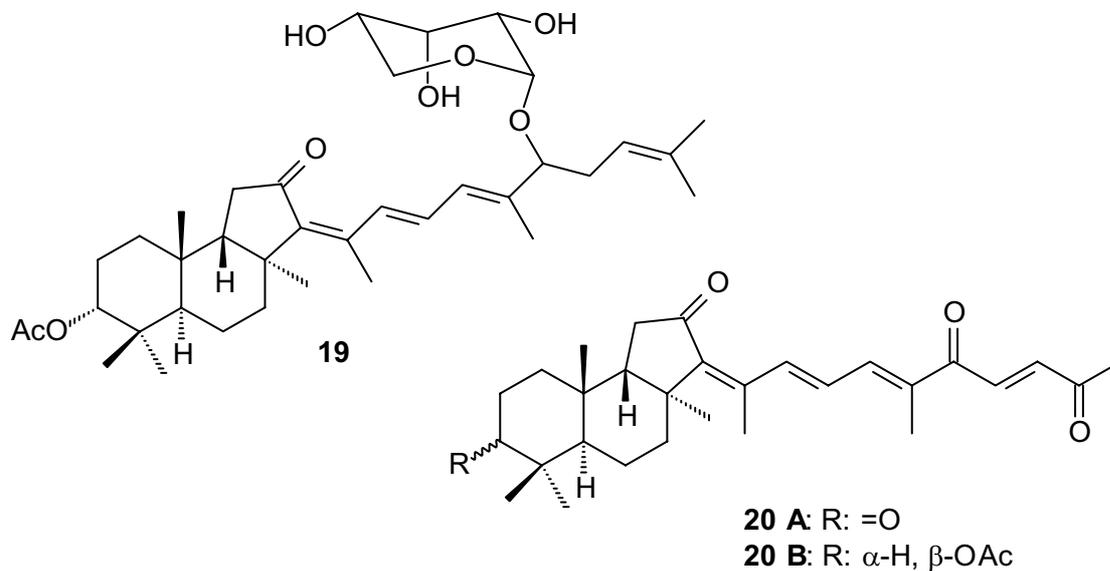


Abbildung 8 Stelliferein Ribosid (**19**) und Geotin A und B (**20 A, B**)

Erwähnenswert ist schließlich der Schwamm *Geodia cyclonium*, welcher als Modellorganismus in der Biotechnologie verwendet wird. Es wird untersucht, ob dieser Schwamm unter Aufrechterhaltung der Sekundärmetabolitproduktion in Aquakulturen gezüchtet werden kann.⁴⁰

4. Materialien und Methoden

4.1 Schwämme und Probenahme

Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Schwämme entstammen drei Probenahmen, von denen eine am Sula-Rücken vor Norwegen und zwei weitere im Korsfjord bei Bergen (Norwegen) vorgenommen wurden.⁴¹

Auf dem Sula-Rücken (um 64°05N, 08°00E) wächst seit etwa 8000 Jahren das bislang größte bekannte Tiefwasserkorallenriff im Nordatlantik. Der Hauptriffbildner ist die Koralle *Lophelia petrusa*. Sie hat bei einer Wassertemperatur zwischen 5 und 8°C in 233-315 m Tiefe eine 13 km lange und 10-35 m hohe Riffkette gebildet.⁴² In der Zeit vom 24.07. bis zum 06.08.1999 wurden am Sula-Rücken mit Hilfe des Tauchbootes JAGO Proben von ca. 30 Schwammarten genommen, von denen sechs im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersucht wurden.

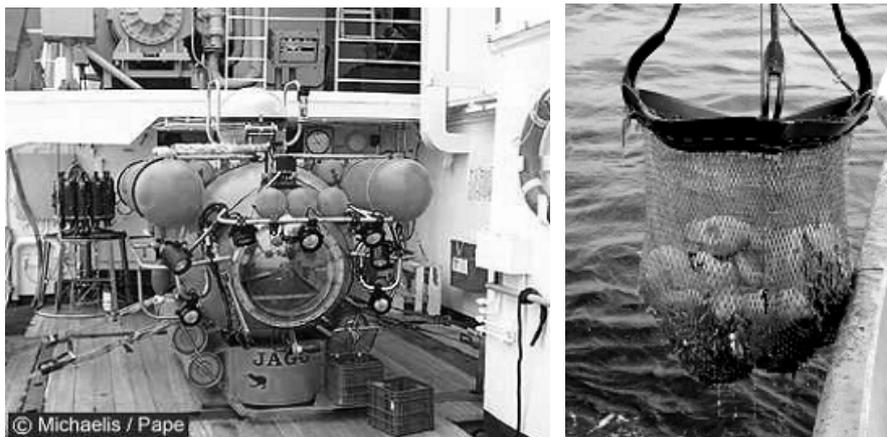


Abbildung 9 Tauchboot Jago auf dem Forschungsschiff Poseidon am Sula-Rücken (links), Dredsche mit Schwämmen im Korsfjord (Bergen, Norwegen) (rechts)⁴³

Während zweier weiterer Probenahmen im Korsfjord (Bergen, Norwegen, 60°09'12N, 05°08'52E) wurden Proben in Tiefen zwischen 300 und 100 m mit Hilfe einer Dredsche genommen. Norwegens Fjorde stellen vom Meer überflutete, steil abfallende Gletschertäler dar, in denen oft schon wenige Meter vom Land entfernt große Wassertiefen vorherrschen. Die im Wasser steil abfallenden Felswände sind häufig von Schwämmen und Korallen bewachsen, deren Artenspektrum sich teilweise mit dem des Sula-Rückens überschneidet.

Alle untersuchten Schwämme wurden direkt nach der Probenahme tiefgefroren und bis zur weiteren Bearbeitung bei Temperaturen zwischen -18 und -25°C gelagert. Die Determination der Proben wurde von Frau Dr. F. Hoffmann (Universität Göttingen) und Herrn H. T. Rapp (Universität Bergen, Norwegen) vorgenommen.

4.2. Extraktion der Naturproben

Der erste Schritt auf dem Weg zur Isolierung und Identifizierung neuer Naturstoffe ist deren Extraktion aus dem Probenmaterial. Die gewählte Extraktionsmethode sollte ein möglichst breites Spektrum unterschiedlicher Substanzklassen abdecken. Die Bildung von Artefakten sollte zudem nach Möglichkeit unterbunden werden.

Schwämme enthalten eine große Menge Wasser, welches während der Extraktion der organischen Bestandteile auf geeignete Weise entfernt werden muß. Aus der Literatur ist eine Reihe unterschiedlicher Verfahren zur Extraktion organischer Sekundärmetabolite aus Schwämmen bekannt. Sie haben, je nach Zielsetzung, bestimmte Vor- bzw. Nachteile. Zu Beginn dieser Arbeit wurden verschiedene Extraktionsmethoden erprobt, mit dem Ziel eine allgemein anwendbare Methode zur Bearbeitung möglichst vieler Proben zu entwickeln.

Eine der getesteten Methoden ist die Gefriertrocknung des Schwamms mit anschließender Extraktion. Diese Methode eignet sich besonders gut zur Analytik von Primärmetaboliten wie Steroiden und Fettsäuren. Nachteilig ist zum einen, dass die Gefriertrocknung nur bei kleineren Mengen (bis zu 10 g Nassgewicht) komfortabel ist. Zum anderen besteht die Gefahr, dass beim versehentlichen Auftauen der Probe aufgrund des hohen Vakuums leichtflüchtige Komponenten verloren gehen. Bei der nachfolgenden Extraktion sollte auf die Soxhlett-Methode verzichtet werden, da bei dieser die extrahierten Substanzen über einen längeren Zeitraum einer erhöhten Temperatur ausgesetzt sind.

Ein anderer Ansatz geht vom ganzen, nassen Schwamm aus. Es wird zunächst ein Gesamtextrakt mit einem organischen, mit Wasser mischbaren Lösungsmittel angefertigt. Dieses wird anschließend unter reduziertem Druck destillativ entfernt, und der wässrige Rückstand wird durch flüssig/flüssig Extraktion mit organischen, nicht mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln in Fraktionen unterschiedlicher Polarität unterteilt. In der Literatur werden vor allem Dichlormethan/Methanol Gemische, Ethanol oder Aceton zur Anfertigung des Gesamtextrakts verwendet. Die anschließende flüssig/flüssig-Extraktion beginnt meist mit unpolaren bis mittelpolaren Lösungsmitteln (Pentan, Dichlormethan, Ethylacetat), gefolgt von *n*-Butanol, welches polar, aber mit Wasser nicht mischbar ist.

Beim Verfolgen dieser Strategie wurde Aceton zur Anfertigung des Gesamtextrakts gewählt. Aceton ist ein recht universelles Lösungsmittel für organische Substanzen und deckt einen weiten Polaritätsbereich ab. Der Vorteil gegenüber Ethanol ist die höhere Flüchtigkeit, welche die Destillation erleichtert. Gegenüber Methanol, welches schnell Veresterungs- und Umesterungsreaktionen eingeht, weist Aceton eine geringere Reaktivität auf. Abbildung 10 zeigt das allgemeine Aufarbeitungsschema, nach welchem die meisten der bearbeiteten

Schwämme extrahiert wurden. Die genaue Vorgehensweise wird im experimentellen Teil beschrieben.

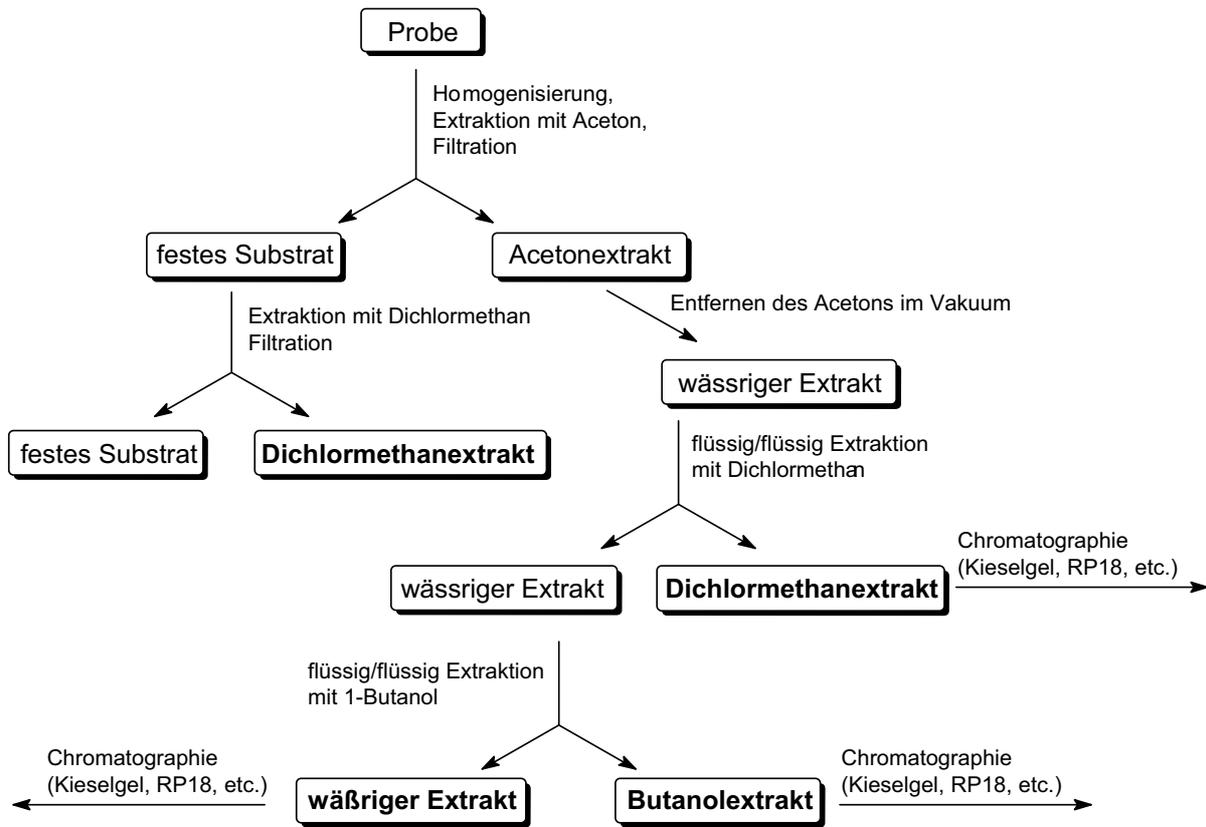


Abbildung 10 allgemeines Aufarbeitungsschema für Schwammproben

4.3. Aufreinigung und Analytik

Zur Aufreinigung der gemäß Abbildung 10 hergestellten Extrakte wurden vor allem chromatographische Methoden verwendet. Für leichtflüchtige Komponenten steht mit der Kopplung von Gaschromatographie und Massenspektrometrie (GC-MS) ein Verfahren zur Verfügung, welches die direkte Analyse von Substanzgemischen erlaubt. Reichen die massenspektrometrischen Daten nicht für eine Charakterisierung aus, gibt es zwei Vorgehensweisen zur Identifizierung einer Verbindung. Zum einen kann versucht werden, die betreffende Substanz durch präparative chromatographische Verfahren rein zu gewinnen und ihre Struktur dann, z.B. mittels Kernresonanzspektroskopie, zu bestimmen. Zum anderen kann aufgrund der massenspektrometrischen Daten eine Struktur postuliert und synthetisiert werden. Durch den Vergleich von Retentionszeiten und Massenspektren beider Verbindungen kann dann ein indirekter Strukturbeweis erbracht werden.

Für Substanzen, die aufgrund ihrer geringen Flüchtigkeit nicht gaschromatographisch-massenspektrometrisch untersucht werden können, muß eine andere Strategie gewählt

werden. Eine zur GC-MS analoge Methode ist die Kopplung von Flüssigkeitschromatographie und Massenspektrometrie (LC-MS). Hierbei ist die mobile Phase ein viel größeres Problem als bei der GC-MS, Ionisation erfolgt dementsprechend nicht durch Elektronenstoß- (EI), sondern durch Elektrospray-Ionisation (ESI) oder *atmospheric pressure chemical ionisation* (APCI). Beide Ionisationsmethoden liefern in der Regel nur Molekülionen, womit wichtige Informationen wegfallen, die sich aus der Fragmentierung der Substanzen ergeben. Dieses Problem läßt sich teilweise durch den Einsatz von MS-MS-Kopplungen oder Ionenfallen umgehen, welche eine nachträgliche Fragmentierung der Molekülionen ermöglichen. Im Rahmen dieser Arbeit stand eine Sektorfeld-Ionenfallen MS-MS Kopplung mit ESI-Quelle zur Verfügung. Der Betrieb mit einer vorgeschalteten HPLC-Anlage ermöglicht es, ein Substanzgemisch vorzutrennen und relativ gut auf Einzelbestandteile untersuchen zu können. Das Zeitfenster für MS-MS Experimente entspricht der Peakbreite und ist somit relativ klein, wodurch man gerade bei unbekanntem Substanzen, für welche die Bedingungen der nachträglichen Fragmentierung noch nicht bekannt sind, oft nur unzureichende Daten erhält. Daneben ist es selbstverständlich auch möglich, ein Substanzgemisch ohne vorherige Trennung zu untersuchen, indem man es mittels einer Spritzenpumpe direkt der ESI-Quelle zuführt. Man erhält dann im ersten Massenspektrometer die Molekülionen der einzelnen Substanzen (sofern sie mit ESI ionisierbar sind) und kann diese im zweiten MS weiter fragmentieren lassen. Zur Strukturaufklärung reichen die auf diese Weise gewonnenen massenspektrometrischen Daten meist nicht aus. In der Regel muß versucht werden, die Substanzen in reiner Form zu gewinnen, um dann andere spektroskopische Methoden anwenden zu können.

Zur präparativen Trennung der Extrakte wurden vorwiegend chromatographische Verfahren wie die Normaldruck- bzw. *Flash*-Chromatographie an Kieselgel, modifiziertem Kieselgel (RP18) und an Sephadex LH20 sowie die Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) an modifizierten Kieselgelen (RP18 und Aminopropyl) angewandt.

Nach der Isolierung erfolgte die Strukturaufklärung mit Hilfe der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie in Kombination mit massenspektrometrischen Experimenten. Bei der NMR-Spektroskopie wurden verschiedene ein- und zweidimensionale Experimente durchgeführt. Welche Informationen aus den zweidimensionalen Spektren gewonnen werden können, wird im folgenden kurz erläutert.

Das ^1H - ^1H -COSY (*correlated spectroscopy*) zeigt Kopplungen zwischen benachbarten Protonen. Das sind in der Regel Kopplungen über zwei oder drei Bindungen (2J , 3J), in

einigen Fällen aber auch 4J -Kopplungen, wie z.B. allylische Kopplungen oder die sogenannten W-Kopplungen in Ringsystemen.

Im **TOCSY** (*total correlated spectroscopy*) erscheinen alle ^1H - ^1H -Kopplungen eines Spinsystems. Dies sind Kopplungen zwischen all jenen Protonen, die nicht durch ein quartäres Kohlenstoffatom oder ein Heteroatom ohne Wasserstoff als Substituent getrennt sind.

Das **NOESY** (*nuclear Overhauser effect spectroscopy*) zeigt Kopplungen zwischen Protonen, die aufgrund des Kern-Overhauser-Effekts miteinander in Wechselwirkung treten. Diese Kopplung wirkt durch den Raum und betrifft Protonen, die eine räumliche Nähe aufweisen.

Im ^1H - ^{13}C -COSY sieht man die 1J -Kopplung zwischen einem Proton und dem ^{13}C -Kern, an das es gebunden ist. Das **HMQC** (*heteronuclear multiple quantum coherence*) liefert identische Informationen. Im Gegensatz zum ^1H - ^{13}C -COSY ist das HMQC jedoch protonensensitiv und auch dann noch aussagekräftig, wenn die Substanzmenge für ein ^{13}C -NMR nicht ausreicht. Zudem erhält man Signale entgegengesetzten Vorzeichens für einerseits primäre, andererseits tertiäre oder sekundäre Kohlenstoffatome.

Wie das HMQC ist auch das **HMBC** (*heteronuclear multiple bond correlation*) ein protonensensitives ^1H - ^{13}C -Kopplungsexperiment. Es zeigt Fernkopplungen zwischen Protonen und ^{13}C -Kernen, in der Regel 2J - und 3J -Kopplungen. Die gelegentlich auftretenden Direktkopplungen (1J) sind leicht zu erkennen, da sie zu zwei Signalen aufgespalten sind, deren Schwerpunkt bei der chemischen Verschiebung des Protons liegt, mit dem der betreffende ^{13}C -Kern koppelt.

5. Neue 2-Alkyl-2,3-dihydro-2H-furan-3-one aus *Isops phlegraei* SOLLAS

5.1. Einleitung



Abbildung 11 *Isops phlegraei*⁴⁴

Isops phlegraei SOLLAS, 1880, ist ein globulärer, gelbgrauer Schwamm, der eine feste Konsistenz aufweist. Oft findet man ihn von anderen Schwämmen überwachsen vor. Er erreicht Größen von 20 cm Durchmesser und ist in den Gewässern um Norwegen und Schweden in Meerestiefen von 85 bis 900 m zu finden.⁴⁵

Aus der Literatur sind bislang lediglich zwei Publikationen bekannt, die sich mit Inhaltsstoffen von *I. phlegraei* beschäftigen.^{38,46} Beide haben vergleichende Untersuchungen bestimmter Substanzklassen in unterschiedlichen Schwammarten zum Inhalt, beschäftigen sich also nicht mit der Identifizierung neuer Naturstoffe.

5.2. Anreicherung und Strukturvorschläge

Abweichend vom Standardverfahren wurde der tiefgefrorene Schwamm (POSVII9918J1-6c) homogenisiert und mit Methanol extrahiert. Der Methanolextrakt wurde eingeeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und sukzessive mit Pentan, Dichlormethan sowie 1-Butanol extrahiert. Fraktionierung des Pentanextrakts durch Chromatographie an Kieselgel mit einem Gradienten von Pentan zu Ethylacetat führte zur Anreicherung von drei unbekanntem Verbindungen **a**, **b** und **c** mit ähnlichen Massenspektren (siehe experimenteller Teil). Abbildung 12 zeigt das Gaschromatogramm des Pentan-Gesamtextrakts und das der dritten Fraktion der Säulenchromatographie. Die im Gesamtextrakt vorhandenen Fettsäure-

methylester sind Artefakte der Methanol-Extraktion. Zu Vergleichszwecken durchgeführte Extraktionen mit Aceton (vgl. Kapitel 8) lieferten ausschließlich die freien Fettsäuren.

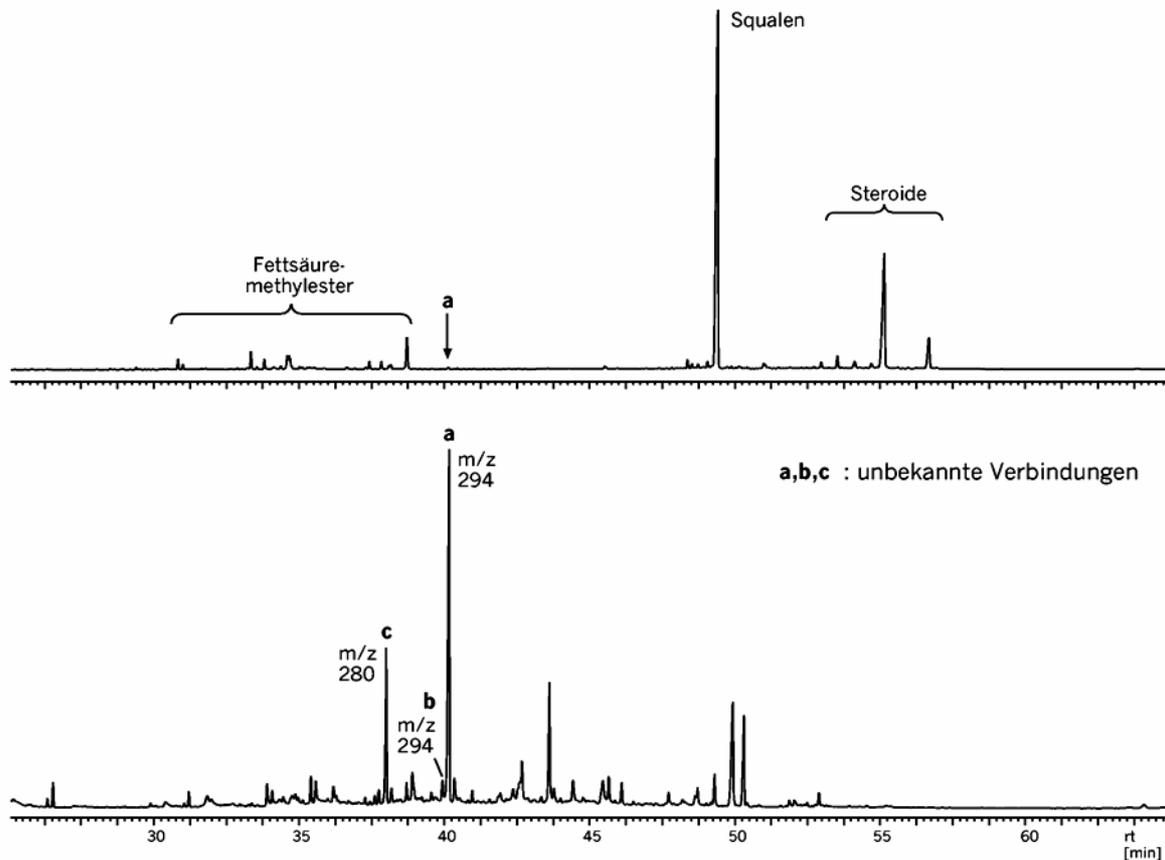


Abbildung 12 *Isops phlegraei*: Ausschnitte der Totalionenstromchromatogramme des Gesamtpentanextrakts (oben), sowie der Säulen-Fraktion 3 (unten). [Säule: 30 m DB5-MS; Temperaturprogramm: 60°C, 5 min isotherm, 5°C/min, 300°C, 20 min isotherm]

Die Massenspektren (siehe auch Abbildung 13) der drei unbekannt Verbindungen ähneln sich stark. Sie werden durch den Basispeak m/z 84 sowie durch ein weiteres Signal mit m/z 97 und einer relativen Intensität zwischen 35 und 60% dominiert. Des Weiteren sind mit geringer Intensität typische Ionenserien erkennbar, die einer „Alken-“ (m/z 41, 55, 69 etc.) bzw. einer „Alkanfragmentierung“ (m/z 43, 57, 71 etc.) entsprechen. Die molekulare Masse der Verbindungen **a** und **b** beträgt 294 g/mol, die der Verbindung **c** 280 g/mol. Durch hochauflösende Massenspektrometrie konnte die Zusammensetzung des Moleküliions der Substanz **a** als $C_{19}H_{34}O_2$ bestimmt werden. Die beiden intensitätsstarken Fragmentionen m/z 84 und m/z 97 enthalten ebenfalls zwei Sauerstoffatome und weisen die Zusammensetzung $C_4H_4O_2$ bzw. $C_5H_5O_2$ auf. Die Ionen der „Alken“- und der „Alkanserie“ enthalten keinen Sauerstoff, entsprechen also reinen Kohlenwasserstoffen.

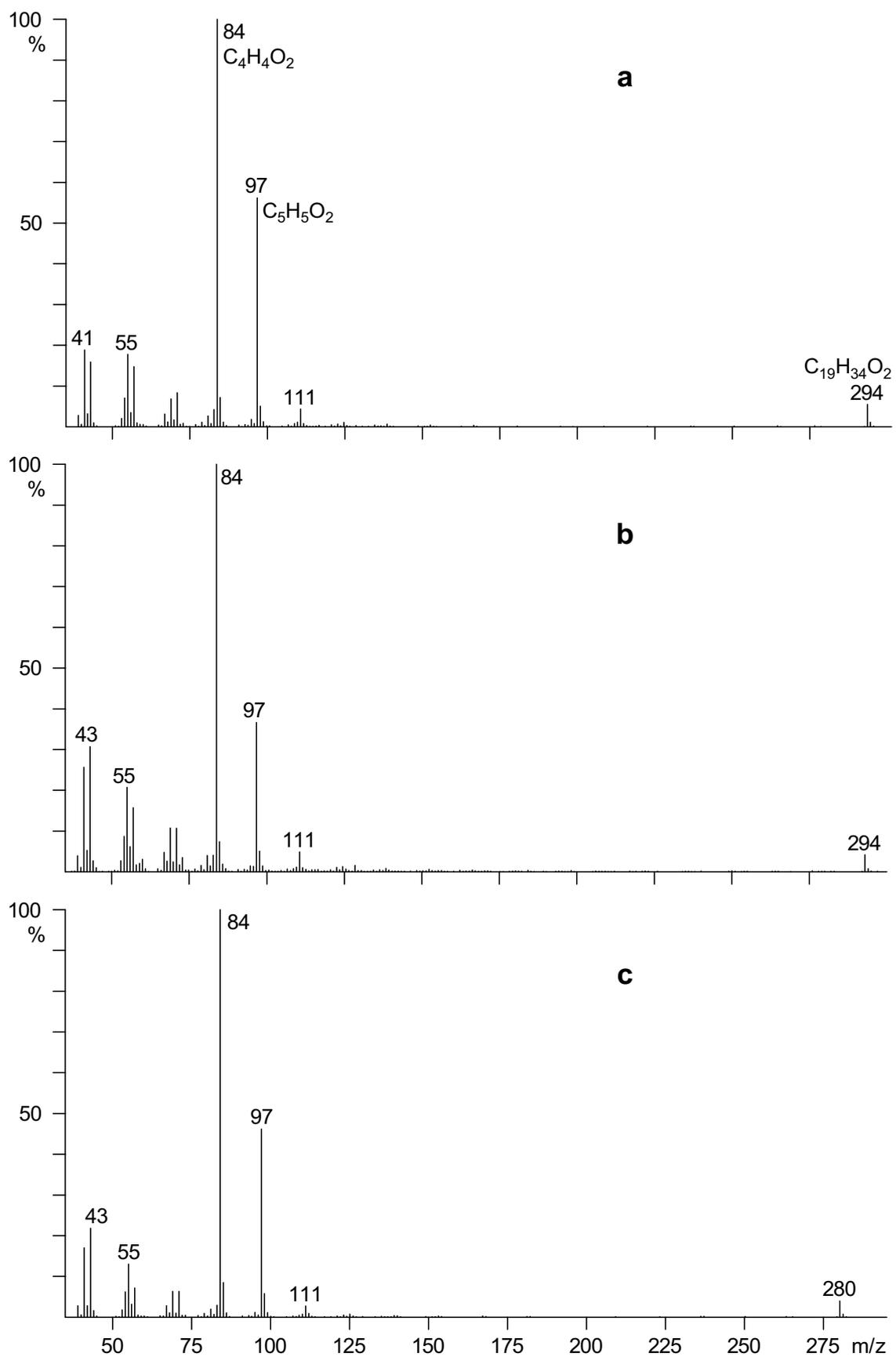


Abbildung 13 Massenspektrum der unbekanntnen Verbindungen **a**, **b** und **c** sowie die Elementarzusammensetzung einiger Ionen für **a**.

Tabelle 1 Chemische Zusammensetzung des Molekülions und der Hauptfragmentionen der Verbindung **a** bestimmt durch hochauflösende Massenspektrometrie.

m/z	Summenformel des Ions	gefundene Masse	berechnete Masse	Abweichung		Doppelbindungs-äquivalente ⁱ
				[mDa]	[ppm]	
294	C ₁₉ H ₃₄ O ₂	294.248962	294.255881	6.9	23.5	3
97	C ₅ H ₅ O ₂	97.029310	97.028954	-0.4	-3.7	3.5
84	C ₄ H ₄ O ₂	84.021549	84.021129	-0.4	-5.0	3

Das Fragmention m/z 84 dominiert nicht nur das Massenspektrum, es enthält anscheinend auch alle Funktionalitäten des Moleküls. Deswegen sollte sich aus der Struktur dieses Ions die Struktur des gesamten Moleküls herleiten lassen. Die molekulare Zusammensetzung (C₄H₄O₂) zeigt einen hohen Grad an Unsatigungen an, das Verhältnis von Kohlenstoff zu Wasserstoff entspricht dem eines Aromaten. Die Dominanz des Ions deutet auf eine cyclische Struktur hin. Cyclische Fragmentionen sind relativ stabil, da zur Entstehung eines Tochterions anderer Masse der Bruch zweier Bindungen nötig ist. Eine weitere Besonderheit des Ions m/z 84 ist seine geradzahlige Masse. Fragmentionen gerader Masse in stickstofffreien Verbindungen sind häufig Produkte einer McLafferty-Umlagerung. Ausgehend von der Annahme, dass das Ion m/z 84 durch eine McLafferty-Umlagerung zu einem Carbonylsauerstoff entsteht und eine cyclische Struktur aufweist, kommen prinzipiell drei Strukturen in Betracht: ein Vierring (1,3-Cyclobutandion) und zwei Fünfringe (Furan-2-on und Furan-3-on). Damit eine McLafferty-Umlagerung überhaupt stattfinden kann, müssen diese Ringe außerdem eine Alkylkette am Nachbaratom des Carbonylkohlenstoffs tragen. Das Fragmention mit m/z 97 läßt sich dann durch einen Bruch in α -Stellung zum Ring erklären. Damit eine McLafferty-Umlagerung überhaupt stattfinden kann, müssen diese Ringe außerdem eine Alkylkette am Nachbaratom des Carbonylkohlenstoffs tragen. Das Fragmention mit m/z 97 läßt sich dann durch einen Bruch in α -Stellung zum Ring erklären (vgl. Abbildung 14).

ⁱ In einem vollständig gesättigten Molekül, welches neben Kohlenstoff und Wasserstoff nur Sauerstoff beinhaltet, berechnet sich die Anzahl der Wasserstoffatome aus der Anzahl der Kohlenstoffatome wie folgt: Anzahl H = Anzahl C · 2+2

Die Anzahl der Doppelbindungsäquivalente läßt sich damit folgendermaßen berechnen:

$$\text{Doppelbindungsäquivalente} = \frac{(\text{Anzahl C} \cdot 2 + 2) - \text{Anzahl H}_{\text{gemessen}}}{2}$$

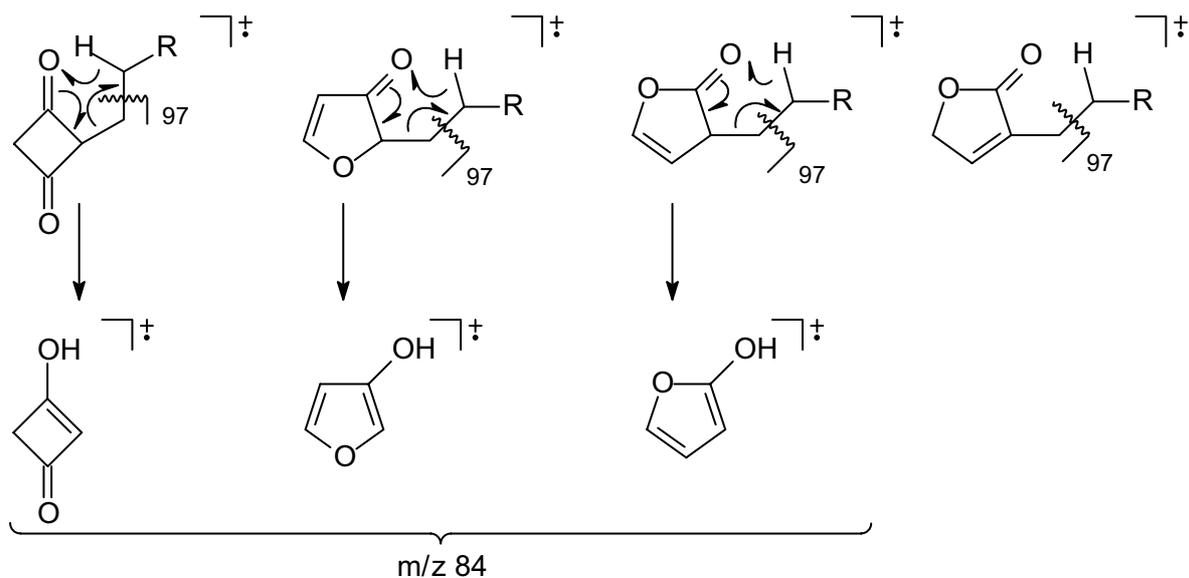


Abbildung 14 mögliche Entstehung der Fragmentionen m/z 84 und m/z 97 durch McLafferty-Umlagerung bzw. β -Spaltung aus Cyclobutandion und verschiedenen Furanonen.

Der Vergleich mit Literaturspektren^{47,48} weist auf ein 2-Alkyl-2,3-dihydro-2*H*-furan-3-onⁱⁱ hin. Zwar fand sich in der Literatur kein Massenspektrum eines ausschließlich an der 2-Position substituierten Furan-3-ons, jedoch zeigt das Massenspektrum des 5-Methyl-2-octylfuran-3-ons (**21**) ein Fragmentierungsmuster, welches dem des unbekannten Naturstoffs entspricht (Abbildung 15). Aufgrund des zusätzlichen Methylsubstituenten in **21** führt die McLafferty Umlagerung zum Ion m/z 98 (statt m/z 84 in der natürlichen Verbindung) und die β -Spaltung zu m/z 111 (statt m/z 97).

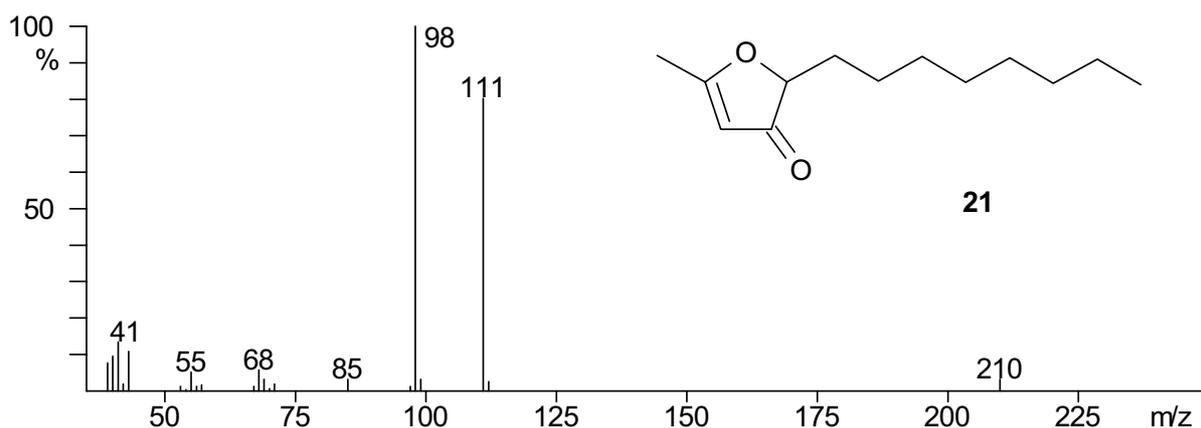


Abbildung 15 Literaturmassenspektrum von 5-Methyl-2-octylfuran-3-on (**21**)⁴⁸

ⁱⁱ 2-Alkyl-2,3-dihydro-2*H*-furan-3-on wird im folgenden mit „2-Alkylfuran-3-on“ abgekürzt

3-Alkyl-3*H*-furan-2-one wie **22** weichen hingegen ganz erheblich vom postulierten Fragmentierungsschema ab (Abbildung 16).

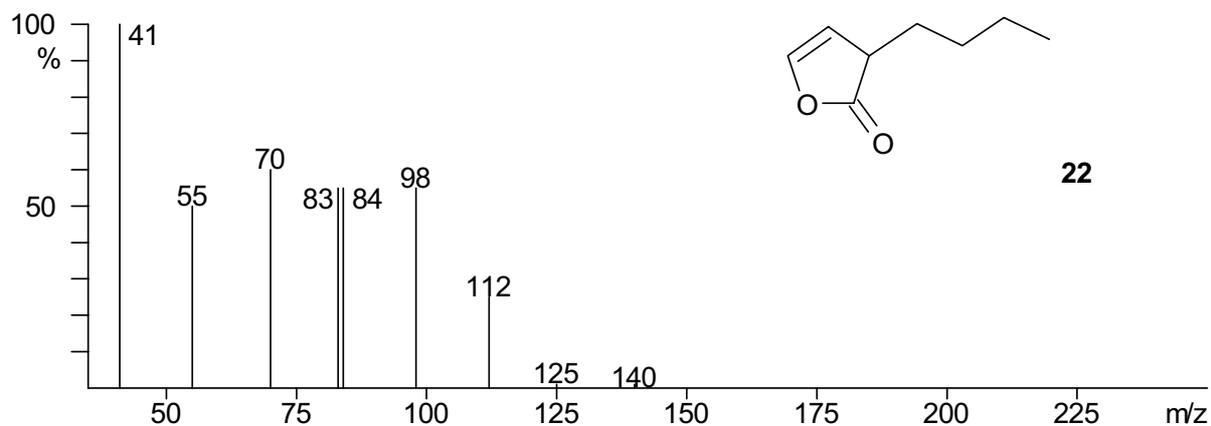


Abbildung 16 Literaturmassenspektrum von 3-Butyl-3*H*-furan-2-on (**22**)⁴⁷

Unter Berücksichtigung dieser Überlegungen sowie des Molekulargewichts und der elementaren Zusammensetzung (294 g/mol, C₁₉H₃₄O₂) wurde zunächst 2-Pentadecylfuran-3-on (**23**) als Strukturvorschlag für die Verbindung **a** postuliert.

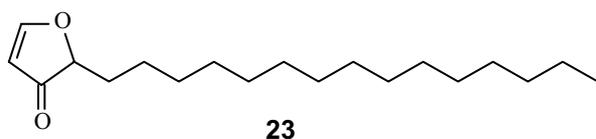


Abbildung 17 Strukturvorschlag für die unbekannte Verbindung **a**

Aufgrund der geringen Konzentration von **a** im Naturextrakt war es nicht möglich, eine für einen NMR-spektrometrischen Strukturbeweis ausreichende Substanzmenge zu isolieren. Daher wurde die postulierte Struktur **23** synthetisiert, um durch Vergleich der Massenspektren sowie des Retentionsverhaltens von Naturprodukt und synthetischer Substanz einen indirekten Strukturbeweis zu erbringen.

5.3. Syntheseplanung

Während zahlreiche Synthesen für mehrfach substituierte Furan-3-one beschrieben sind, findet sich in der Literatur nur wenig über 2-Alkylfuran-3-one^{49,50}. Keine dieser Synthesen hat ein Produkt mit einer längeren Alkylkette zum Ziel. Öfter wird hingegen vom versehentlichen Entstehen von an der 2-Position substituierten Furan-3-onen berichtet, so z.B. bei Umwandlungsreaktionen von Furanosen.⁵¹⁻⁵⁴

De Kimpe et al. beschreiben die eher zufällige Entstehung eines 2-Alkyl-furan-3-ons.⁵⁵ Sie stellten fest, dass bei dem Versuch, den Naturstoff Laurenion (**24** bzw. **25** aus der Rotalge

Laurencia spectabilis) durch Umwandlung des Acetals **26** in das Halbacetal **24** darzustellen, das Furanon **27** entsteht und schlagen den in Abbildung 18 dargestellten Mechanismus für die Reaktion vor.

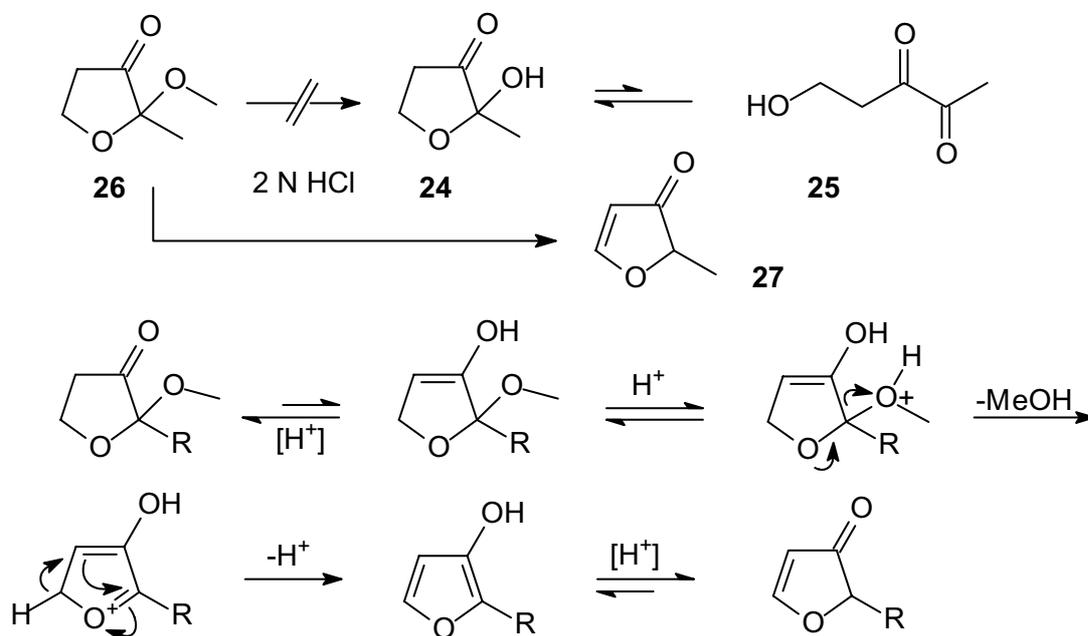


Abbildung 18 Entstehung von 2-Methyl-furan-3-on (**27**) beim Versuch das Halbacetal **24** zu erhalten (oben) und postulierter Mechanismus dieser Reaktion (unten)⁵⁵

Das Acetal **26** reagiert im sauren Milieu also unter Eliminierung von Methanol zum entsprechenden Furan-3-on **27**. Diese Reaktion ist für die hier geplante Synthese besonders deshalb interessant, da das Acetal **28** leicht durch intramolekulare Cyclisierung aus dem α -Diketon **29** erhältlich sein sollte (vergleiche Abbildung 19). α -Diketone lassen sich wiederum gut durch Oxidation von Alkinen mit Ruthenium(IV)oxid gewinnen⁵⁶. Das benötigte Alkin **30** sollte durch Kupplung von 3-Butin-1-ol (**31**) mit einem entsprechenden Alkyljodid (**32**) zugänglich sein. In dieser Reaktionsfolge entspricht 3-Butin-1-ol (**31**) dem späteren Cyclus; durch die Alkinkupplung lassen sich unterschiedliche Reste in die spätere 2-Position des Ringes einführen.

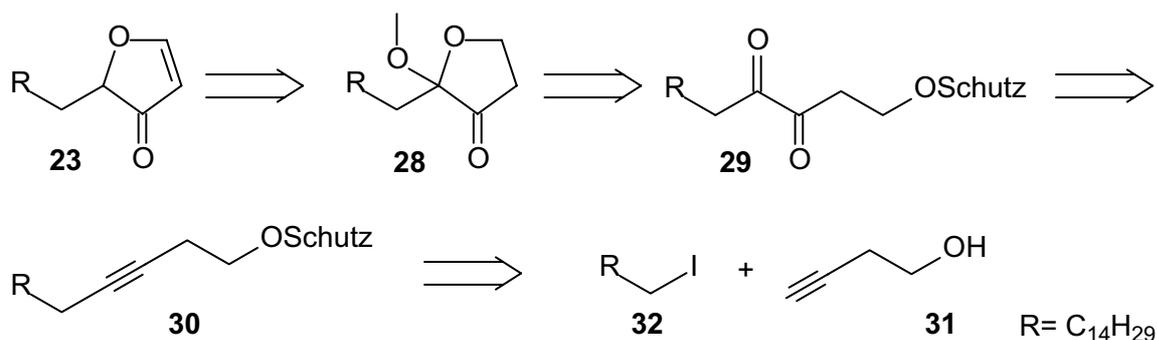
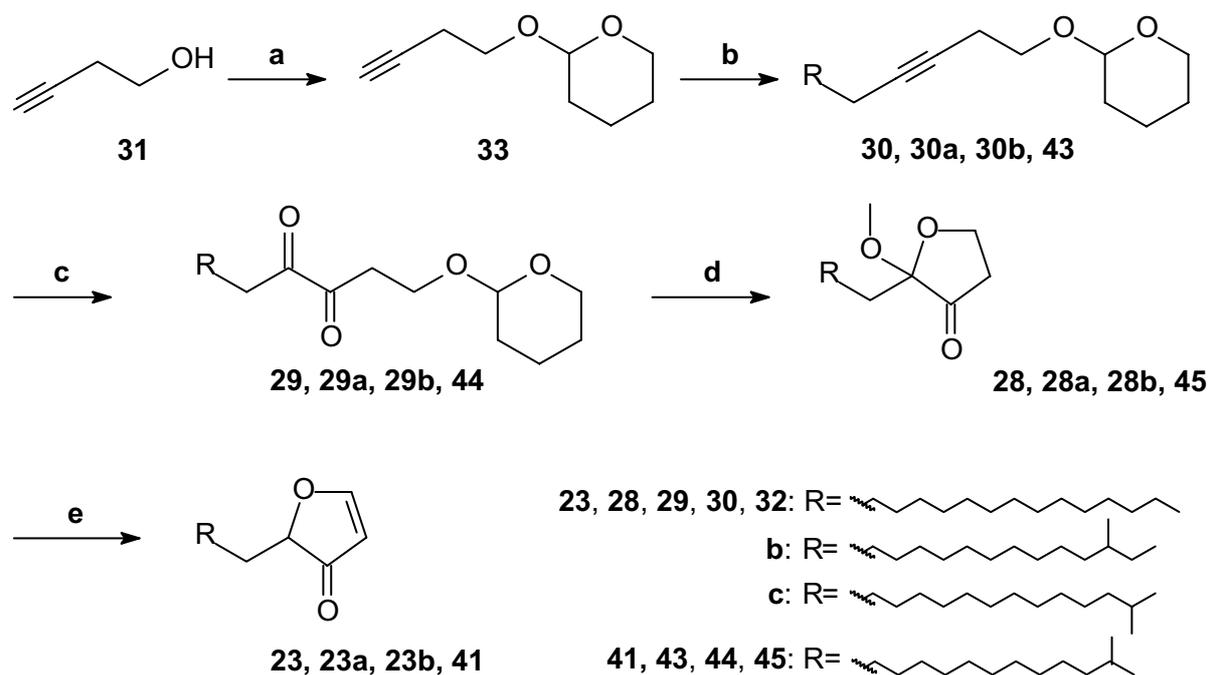


Abbildung 19 Retrosynthese von 2-Alkylfuran-3-onen

5.4. Synthese von 2-Pentadecyl-2,3-dihydro-2H-furan-3-on (23)

2-Pentadecylfuran-3-on (23) wurde entsprechend der oben entwickelten Synthesestrategie dargestellt.

Zunächst wurde 3-Butin-1-ol (31) durch Reaktion mit Dihydropyran (DHP) an der Hydroxyfunktion blockiert⁵⁷ und in einer Alkinkupplung mit Pentadecyliodid (32)ⁱⁱⁱ zu 30 umgesetzt. Alkinkupplungen werden klassischerweise entweder in flüssigem Ammoniak mit Lithiumamid oder in THF mit *n*-BuLi als Base und HMPT als Hilfslösungsmittel durchgeführt.^{59,60} Um die Verwendung des in hohem Maße cancerogenen HMPTs zu vermeiden, wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit zwei neuere Methoden angewandt. Zum einen wurde DMPU (*N,N'*-Dimethyl-*N,N'*-propylene urea = 1,3-Dimethyl-2-oxo-hexahydropyrimidin) als Hilfslösungsmittel verwendet⁶¹, zum anderen völlig auf ein solches verzichtet und statt dessen die Reaktionstemperatur nach der Deprotonierung von 0° auf 66°C (Sdp. THF) erhöht.⁶² Während die erstgenannte Methode mit ca. 30% Umsatz nur schlechte Ausbeuten lieferte, konnten mit der zweiten gute bis sehr gute Ausbeuten erzielt werden (70-85 %).



a: DHP, TsOH, CH₂Cl₂; b: 1) *n*-BuLi, THF 2) I-CH₂-R (32, 32a, 32b oder 32c), DMPU; c: RuO₂, NaIO₄, CCl₄, MeCN; d: MeOH, TsOH; e: TsOH, MeOH

Abbildung 20 Synthese von 2-Alkylfuran-3-onen, ausgehend von 3-Butin-1-ol (31)

ⁱⁱⁱ Pentadecyliodid wurde aus dem kommerziell erhältlichen Bromid durch einen Halogenaustausch (Finkelstein Reaktion) gewonnen.⁵¹

Die Dreifachbindung des so erhaltenen Alkins **30** wurde mit Ruthenium(IV)oxid zum Diketon **29** oxidiert, wobei RuO₂ in katalytischer Menge eingesetzt und durch die Zugabe der äquimolaren Menge Natrium-*meta*-periodat ständig regeneriert wurde. Dabei erwies sich, dass die Qualität des NaIO₄ von entscheidender Bedeutung ist. Während mit „p.A. Qualität“ ausgezeichnete Ausbeuten erzielt wurden, konnte mit der Qualität „reinst“ der gleichen Firma keine Umsetzung beobachtet werden. Das Produkt der Oxidation, ein grünelber, leicht fluoreszierender Feststoff, entsteht in befriedigender Reinheit und kann direkt in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt werden.

Die Deblockierung der Alkoholfunktion des Diketons **29** mit *para*-Toluolsulfonsäure (*p*-TsOH) in Methanol⁶³ führte über intramolekulare Cyclisierung direkt zum Vollacetal **28**. Dieses erwies sich als instabil bei Lagerung als Reinsubstanz. Wie die gaschromatographisch-massenspektrometrische Analyse zeigt, zersetzt es sich zum Zielmolekül **23**, aber auch zu Hexadecansäure, Hexadecansäuremethylester und 2-Heptadecanon (siehe auch Abbildung 21).

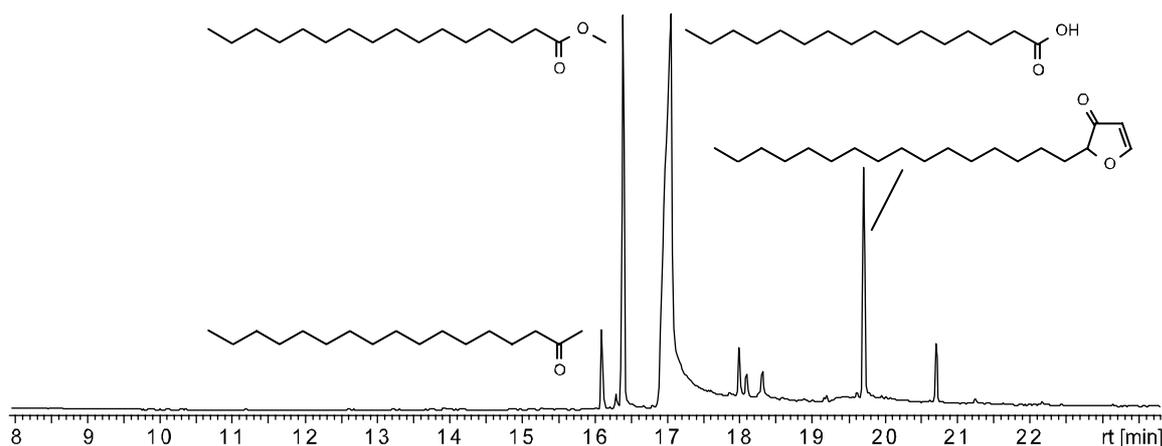


Abbildung 21 Zersetzung von **28** bei Lagerung als Reinsubstanz, Totalionenstromchromatogramm [Säule: 30 m DB5-MS; Temperaturprogramm: 100°C, 5 min isotherm, 10°C/min, 300°C, 20 min isotherm]

Um aus dem Acetal **28** das Zielmolekül **23** zu erhalten, wurde Methanol in Gegenwart von *p*-TsOH in Toluol eliminiert. Bei dieser Reaktion sind die Reaktionsbedingungen von entscheidender Bedeutung. Hier erwies sich eine möglichst kurze Reaktionszeit als günstig: Das Edukt wurde dazu in Toluol gelöst, mit wenig *p*-TsOH versetzt und einmal kurz zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde sofort wässrig aufgearbeitet. Unter diesen Bedingungen konnte ein sehr sauberes Produkt in nahezu quantitativen Ausbeuten erhalten werden. Längere Reaktionszeit hingegen führte zu einem Produktgemisch, welches sich nur durch Chromatographie an RP-18-Kieselgel trennen ließ.

5.5. Vergleich von 2-Pentadecylfuran-2,3-dihydro-2H-3-on (**23**) mit dem Naturstoff **a**

Der Vergleich des Furanons **23** mit dem Naturstoff **a** zeigt, dass beide Substanzen zwar fast identische Massenspektren aufweisen, **23** aber deutlich später als die natürliche Verbindung eluiert (Abbildung 22).

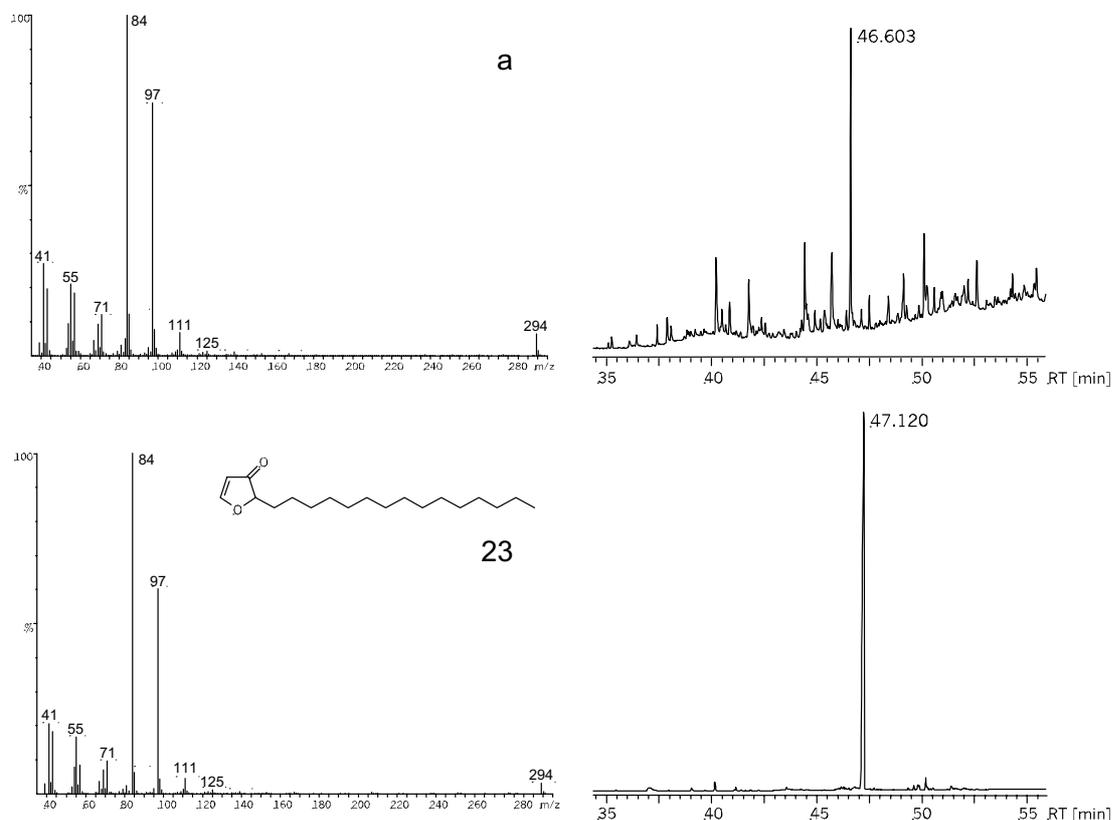


Abbildung 22 Massenspektren und Ausschnitte aus den Totalionenstromchromatogrammen von natürlicher (oben) und synthetischer Substanz **23** (unten). [Säule: 60 m Optima5 MS; Temperaturprogramm: 60°C, 5 min isotherm, 5°C/min, 300°C, 20 min isotherm]

Die große Ähnlichkeit der Massenspektren beider Verbindungen läßt vermuten, dass die tatsächliche Struktur des Naturstoffs nur eine kleine Modifikation gegenüber der synthetischen Verbindung aufweist. Eine solche Modifikation könnte z.B. eine Methylverzweigung in der Seitenkette sein, die prinzipiell zu der erwähnten Fragmentierung führen, aber ein anderes chromatographisches Verhalten verursachen sollte. Unter Berücksichtigung des Retentionsverhaltens methylverzweigter Alkane kam nur eine endständige Verzweigung in *iso*- oder *anteiso*-Position in Frage.

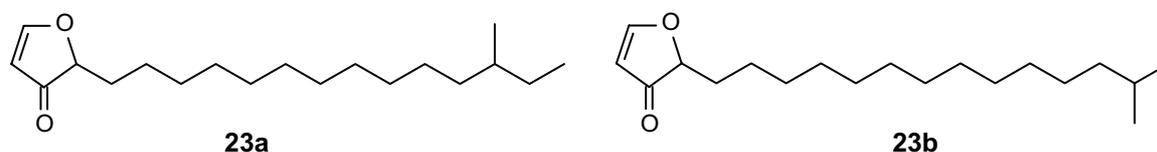


Abbildung 23 Modifizierte Strukturvorschläge für die unbekannte Verbindung **a**

Zur Überprüfung dieser Annahme wurden 2-(12-Methyltetradecyl)-furan-3-on **23a** und 2-(13-Methyltetradecyl)-furan-3-on **23b** ebenfalls synthetisiert.

5.6. Synthese von 2-(12-Methyltetradecyl)-2,3-dihydro-2H-furan-3-on (**23a**) und 2-(13-Methyltetradecyl)-2,3-dihydro-2H-furan-3-on (**23b**)

Die Synthese von **23a** und **23b** wurde analog zu der von **23** durchgeführt. Ausgangssubstanz für die Darstellung der benötigten verzweigten Iodide **32a** und **32b** war 1,10-Decandiol (**34**). Dieses wurde zunächst partiell als Benzylether **35** geschützt und im folgenden mit Hilfe einer Swern-Reaktion zum Aldehyd **36** oxidiert⁶⁴. Durch Wittigreaktion⁶⁵ mit 3-Methylbutyltriphenylphosphoniumbromid **37** bzw. 2-Methylbutyltriphenylphosphoniumbromid **38** wurden nun die Verzweigungen eingeführt. Während **37** kommerziell erhältlich ist, wurde **38** aus 2-Methyl-1-butanol über das entsprechende Bromid erhalten.^{66,67} Katalytische Hydrierung der Produkte der Wittigreaktion **39a** und **39b** führte unter Verlust der Benzylschutzgruppe zu den entsprechenden gesättigten Alkoholen **40a** und **40b**. Diese wurden durch die Reaktion mit Triphenylphosphindiodid (dargestellt aus Triphenylphosphin und elementarem Iod) direkt in die Iodide **32a** und **32b** umgewandelt.⁶⁸ Abbildung 24 illustriert den gewählten Syntheseweg. Die Iodide **32a** und **32b** wurden anschließend analog zur Synthese von **23** gemäß Abbildung 20 (S. 22) zu den gewünschten Zielmolekülen **23a** und **23b** umgesetzt.

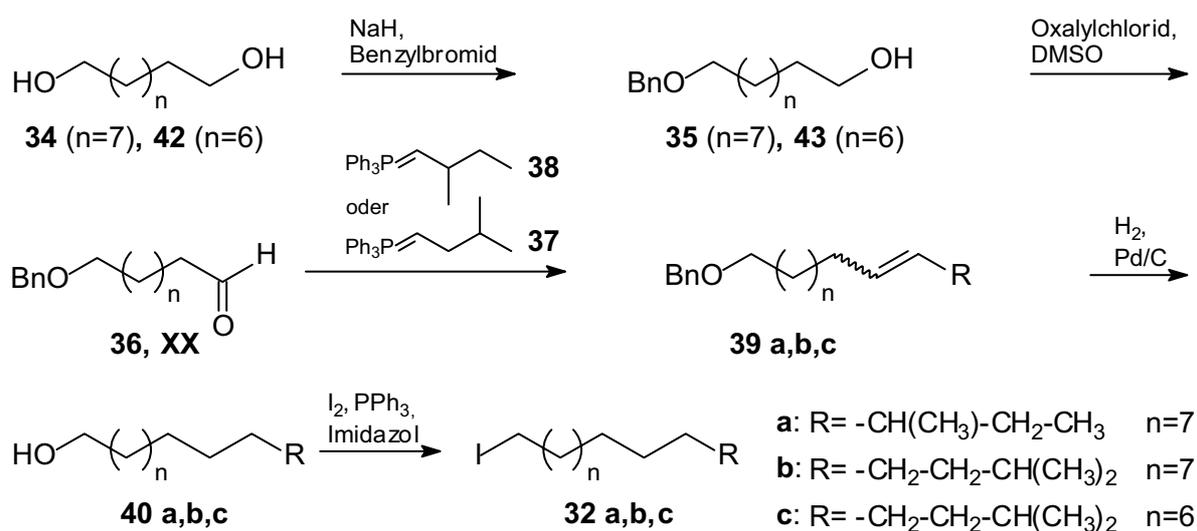


Abbildung 24 Synthese von 1-Iod-13-methyltetradecan (**32a**), 1-Iod-12-methyltetradecan (**32b**) und 1-Iod-12-methyltridecan (**32c**) (für **32c** siehe hierzu Kapitel 5.7.)

5.7. Erneuter Vergleich von Syntheseprodukten und Naturstoffen: Strukturvorschlag für die Komponente **c**

Vergleich der synthetischen Verbindungen mit der Naturprobe zeigte, dass Massenspektren und Retentionszeiten der Verbindung **23a** und **a** identisch sind. Die *iso*-Verbindung **23b** erwies sich als identisch mit der unbekanntem Substanz **b**. Somit wurde ein indirekter Strukturbeweis für **a** und **b** erbracht.

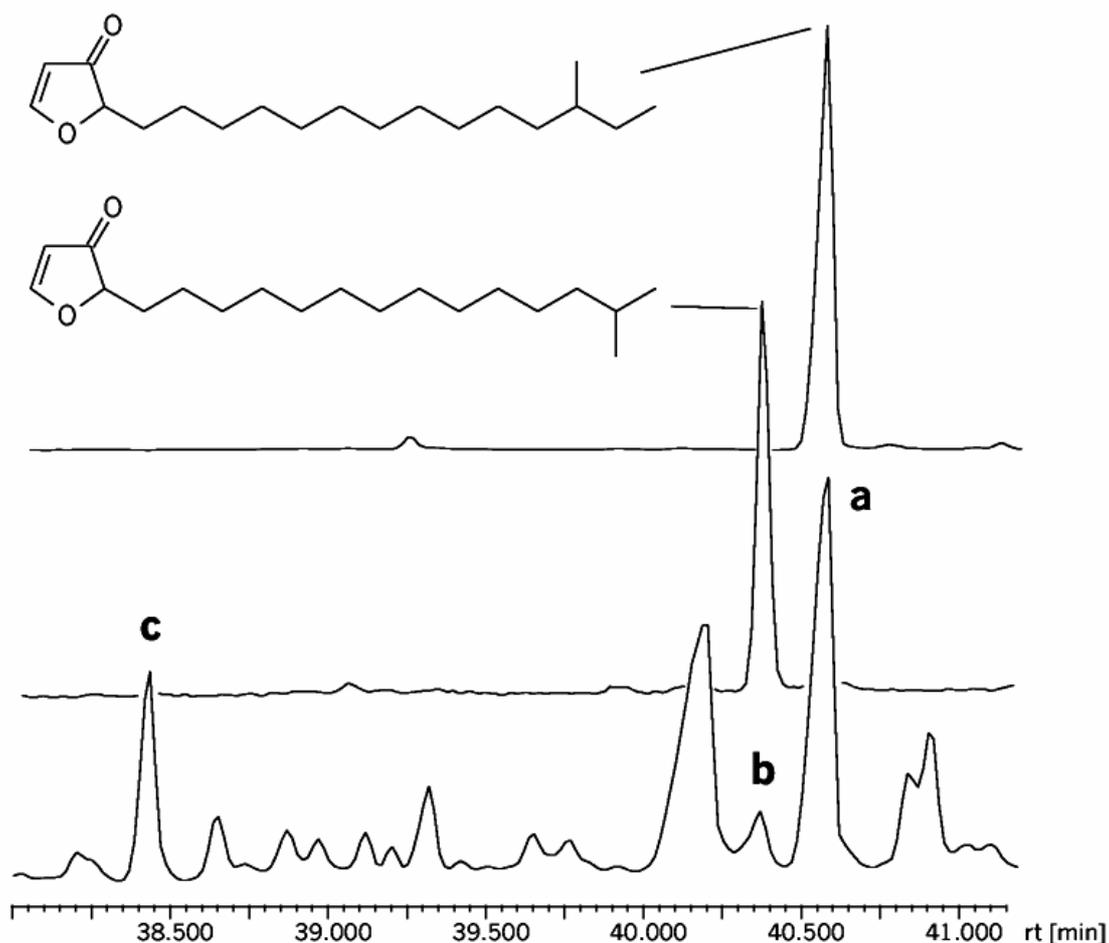


Abbildung 25 Ausschnitt aus den Totalionenstromchromatogrammen der Naturprobe (unten), von 2-(13-Methyltetradecyl)-furan-3-on (**23b**) (Mitte) und 2-(12-Methyltetradecyl)-furan-3-on (**23a**) (oben) [Säule: 30m DB1; Temperaturprogramm: 60°C, 5 min isotherm, 5°C/min, 300°C, 20 min isotherm]

Mit der Kenntnis der Strukturen von **a** und **b** konnten Annahmen bezüglich der Alkylkette von Verbindung **c** gemacht werden. Die Furanonstruktur läßt sich aus einer bis auf das Ende unverzweigten Kohlenstoffkette herleiten, einem 4-Hydroxy-3-oxoaldehyd, der durch intramolekulare Acetalbildung und Wasserabspaltung den Ring bilden kann.

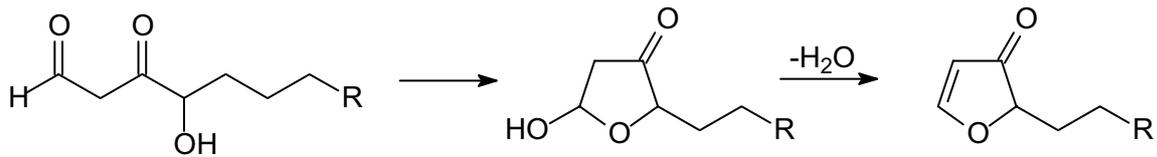


Abbildung 26 mögliche Entstehung der 2-Alkylfuran-3-one durch intramolekulare Acetalbildung mit anschließender Eliminierung aus einem 4-Hydroxy-3-oxo-aldehyd

Wenn man weiterhin annimmt, dass die neuen Verbindungen dem Acetatstoffwechsel entstammen und die Ketten gemäß Abbildung 27 in C_2 -Einheiten unterteilt, ergibt sich am Kettenende jeweils ein methylverzweigter Baustein, der sich durch den Einbau einer methylverzweigten Aminosäure als „Starter“ erklären ließe: bei Verbindung **a** wäre diese folglich Isoleucin, bei Verbindung **b** Leucin. Diesen Überlegungen folgend, käme für die um eine CH_2 -Einheit kürzere Verbindung **c** die Aminosäure Valin in Frage. Die Verzweigung stünde folglich in *iso*-Position.

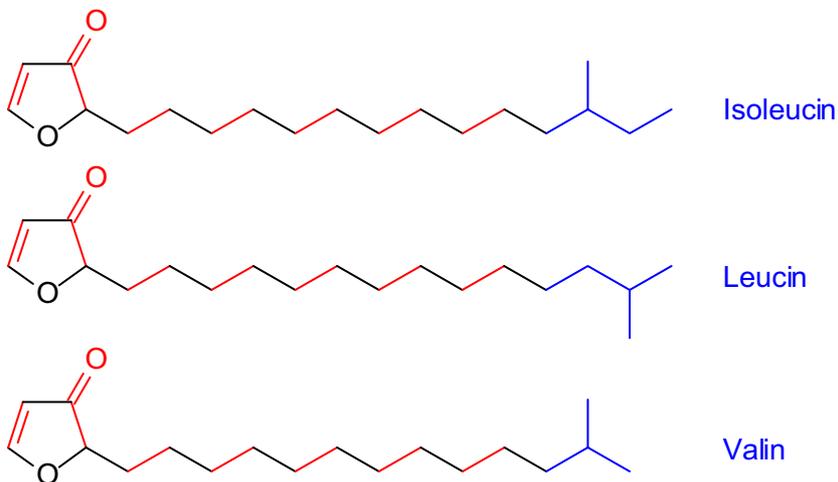


Abbildung 27 mögliche Biosynthese der Furanone, rot: Acetateinheiten, blau: Gruppierung aus der Starter-Aminosäure

Die aufgrund dieser Überlegungen für die Komponente **c** vorgeschlagene Struktur 2-(12-Methyltridecyl)-furan-3-on **41** wurde ebenfalls synthetisiert. Dazu wurde der oben beschriebene Syntheseweg beschriftet (vgl. Abbildung 19 und 23), jedoch 1,9-Nonandiol (**42**) anstelle von 1,10-Decandiol (**34**) eingesetzt. Vergleich der Retentionszeiten und Massenspektren ergab, dass es sich bei der Komponente **c** tatsächlich um das *iso*-verzweigte **41** handelt.

5.8. Diskussion

Die im Zuge dieser Arbeit identifizierten 2-Alkylfuran-3-one **23a**, **23b** und **41** sind neue Naturstoffe. Als „verkappte“ 4-Hydroxy-3-oxo-aldehyde und nur einfach substituierte Furan-3-one gehören sie einer bislang nicht beschriebenen Naturstoffklasse an.

Es sind jedoch einige Naturstoffe bekannt, die eine Furan-3-on-Substruktur enthalten. Aus dem marinen Bereich ist das Chilenon A (**48**) aus der Rotalge *Laurencia chilensis* beschrieben,⁶⁹ welches neben dem Furan-3-on-Ring auch eine 4,5-Dihydro-furan-3-on-Struktur besitzt. Alle weiteren beschriebenen Verbindungen entstammen terrestrischen Pflanzen bzw. Pilzen. Unter ihnen sind z.B. die Spiroverbindungen Longianon (**49**)⁷⁰ aus dem Pilz *Xylaria longiana* und Hyperolacton (**50**)⁷¹ aus dem Johanniskraut *Hypericum chinense*. Geipavarin (**51**) aus den Blättern des australischen Baums *Geijera parviflora* besitzt cytotoxische Eigenschaften, die der Furan-3-on-Substruktur zugeschrieben werden.^{72,73} Diese weist als α,β -ungesättigte Carbonylverbindung eine hohe Reaktivität auf und kann z.B. als „Michael-Akzeptor“ fungieren. Die hohe Reaktivität von Furan-3-onen wurde auch schon an anderer Stelle beschrieben,⁷⁷ sie sind oxidationsanfällig und neigen als Reinsubstanzen zur Polymerisation, weisen aber dennoch eine erstaunliche Säurestabilität auf.

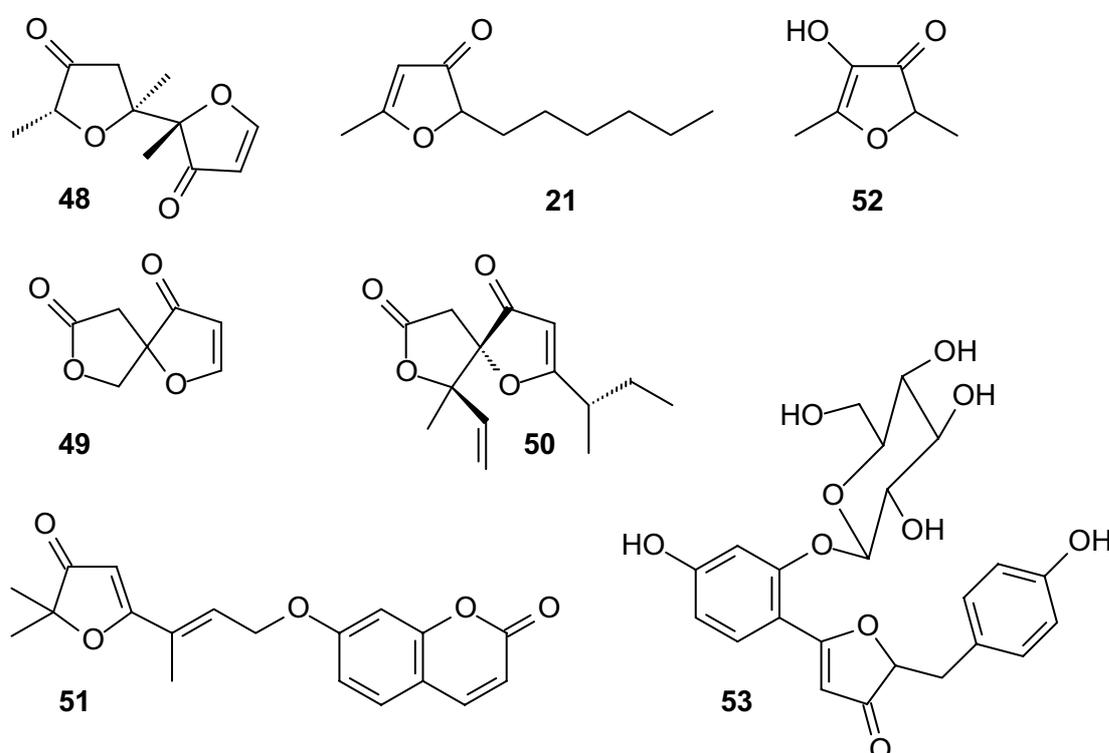


Abbildung 28 Naturstoffe mit einer Furan-3-on-Substruktur: Chilenon A (**48**) aus *Laurencia chilensis*,⁶⁹ **21** aus *Allium chinense*,⁷⁴ **52** Aromabestandteil der Erdbeere,⁷⁵ Longianon (**49**) aus *Xylaria longiana*,⁷⁰ Hyperolactone (**50**) aus *Hypericum chinense*,⁷¹ Geipavarin (**51**) aus *Geijera parviflora*, Spinonin (**53**) aus dem Hauhechel *Ononis spinosa*⁷⁶

Formal können Furan-3-one als Ketoform der entsprechenden Hydroxyfurane aufgefaßt werden. Wie bereits in den 60er Jahren festgestellt wurde,⁷⁷ liegt das Gleichgewicht jedoch nahezu vollständig auf der Seite des Ketons. Auch für die im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Verbindungen konnte das Vorliegen der Ketoform anhand der NMR-Daten bestätigt werden. Die Spektren zeigen ein Carbonylkohlenstoffatom und ein zum Tieffeld verschobenes Methinproton (H-2), jedoch kein drittes olefinisches, bzw. aromatisches Kohlenstoffatom, wie es im Hydroxyfuran vorhanden wäre.

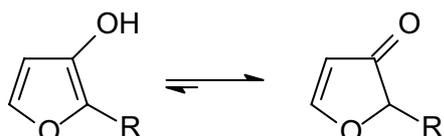


Abbildung 29 Keto- und die nicht stabile Enolform von Furan-3-onen

Durch die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Synthesestrategie für 2-Alkyl-furan-3-one, mit der Oxidation einer Dreifachbindung zu einem α -Diketon als einem zentralen Schritt, sollten sich eine Vielzahl analoger Substanzen synthetisieren lassen. Wichtig ist lediglich, dass keine oxidationsempfindlichen Reste vorhanden sind. Auch der eingangs erwähnte Naturstoff Laurenion (**24**, **25**) sollte mit Hilfe dieser Strategie gut zugänglich sein. Dabei könnte vom kommerziell erhältlichen 3-Pentin-1-ol (**54**) ausgegangen werden, welches an der Hydroxyfunktion blockiert (**55**) und im folgenden zum Diketon (**56**) oxidiert werden müßte. Vorsichtige Entfernung der Schutzgruppe sollte zum Laurenion führen. Dieser Syntheseweg (vgl. Abbildung 30) wäre zudem zwei Reaktionsschritte kürzer als die von De Kimpe et al. veröffentlichte Synthese.⁵⁵

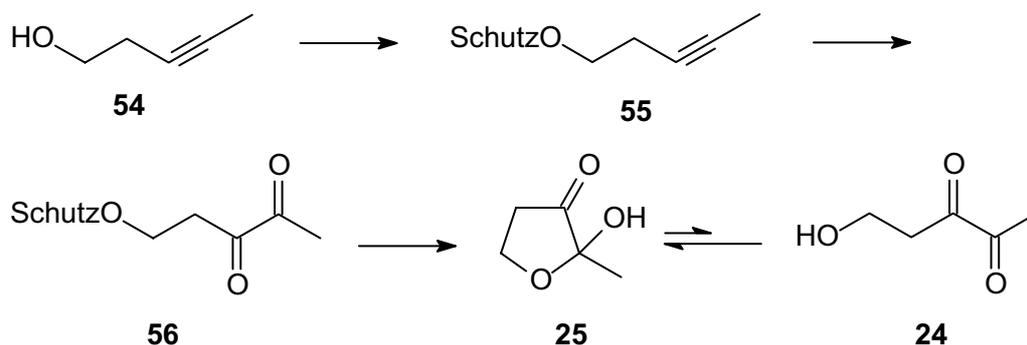


Abbildung 30 Strategie zur Synthese des Naturstoffs Laurenion (**24**, **25**)

6. Alkaloide aus *Geodia barretti* BOWERBANK

6.1. Einleitung

Geodia barretti BOWERBANK, 1858 ist ein großer globulärer Schwamm mit einer glatten, cremefarbenen Oberfläche und von harten Konsistenz. Er kann Durchmesser von mehr als 50 cm erreichen. Charakteristisch sind eingefallene Bereiche, die eine oder mehrere Ausströmöffnungen enthalten. *G. barretti* kommt im Nordatlantik und in der Arktis in Tiefen zwischen 15 und 330 m vor und ist vor allem in den skandinavischen Fjorden sehr häufig.⁴⁵



Abbildung 31 *Geodia barretti*⁴³

Bereits 1986 beschrieben Lidgren & Bohlin⁷⁸ ein bromiertes Alkaloid aus *G. barretti*, dem sie den Namen Baretin gaben.^{iv} Auf der Grundlage von spektroskopischen Daten ordneten sie der Substanz die Struktur **57** zu. Dieser Strukturvorschlag wurde jedoch 1987 von Lieberknecht et al.⁷⁹ durch unabhängige Synthese widerlegt.

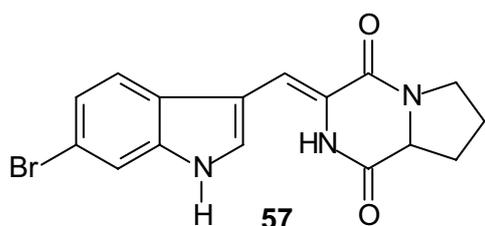


Abbildung 32 Von postulierte Lidgren & Bohlin Struktur für Baretin

Im Zuge dieser Arbeit wurde aus *G. barretti* eine Substanz isoliert, die fast identische spektroskopische Daten wie die von Lidgren beschriebene Verbindung aufweist. Die Strukturaufklärung wird im folgenden diskutiert.

^{iv} In der chemischen Literatur wird *Geodia barretti* zumeist fälschlicherweise als *Geodia baretti* bezeichnet; daher das Fehlen des zweiten „r“ in „Baretin“.

6.2. Isolierung von *Barettin*, Strukturaufklärung

Geodia barretti (POS02VIII9930J1-1) wurde nach der üblichen Verfahrensweise extrahiert (vgl. Kapitel 4.2. und experimenteller Teil). Die Inhaltsstoffe des Dichlormethanextrakts werden in Kapitel 8 gesondert behandelt. Der *n*-Butanol-Extrakt wurde bis zur Trockene eingengt und säulenchromatographisch an Kieselgel fraktioniert (Dichlormethan/Methanol-Gradient). Es konnten 5.2 mg einer unbekanntes UV-aktiven Substanz isoliert werden.

6.2.1. Massenspektrometrie

Massenspektroskopische Untersuchungen mit Elektronenspray-Ionisation und einer Sektorfeld-Ionenfallen-MS-MS-Kopplung zeigten einen Doppelpeak mit m/z 419 und 421 für das protonierte Molekülion. Ein solcher Doppelpeak weist auf eine einfach bromierte Verbindung hin, wobei sich die Differenz von zwei Masseinheiten aus der etwa gleichen Häufigkeit der natürlichen Bromisotope ^{79}Br und ^{81}Br ergibt. Hochauflösende Massenspektrometrie (siehe auch Tabelle 2) ergab die molekulare Zusammensetzung $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrN}_6\text{O}_2$ für das protonierte Molekülion und bestätigt damit diese Vermutung. Die unbekannte Verbindung besitzt somit bei einer Summenformel von $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrN}_6\text{O}_2$ 11 Doppelbindungsäquivalenteⁱ.

Tabelle 2 molekulare Zusammensetzung der protonierten Molekülionen der unbekanntes Verbindung aus *G. barretti*, bestimmt durch hochauflösende Massenspektrometrie

m/z	gefundene Masse	Summenformel	berechnete Masse	Abweichung Delta (mmu)	Doppelbindungs-äquivalente
419	419.0833	$\text{C}_{17}\text{H}_{20}^{79}\text{BrN}_6\text{O}_2$	419.0831	-0.1782	10.5
421	421.0822	$\text{C}_{17}\text{H}_{20}^{81}\text{BrN}_6\text{O}_2$	421.0811	-1.0822	10.5

Anschließend durchgeführte MS-MS-Experimente zeigten, dass das Molekülion unter Abspaltung eines Fragments der Masse 17 zum Ion m/z 402 sowie unter Verlust von 59 Masseinheiten zum Ion m/z 360 zerfällt. Eine weitere Fragmentierung des Ions m/z 402 führt wiederum zum Ion m/z 360. Dieses Fragmentierungsmuster weist auf eine Guanidinofunktion im Molekül hin. Bedingt durch die Ionisationsmethode, läge diese protoniert vor und könnte unter Ladungstransfer Ammoniak als Neutralteilchen abspalten ($[\text{M}+\text{H}] - 17$). Die daraus resultierende Carbamidstruktur (m/z 402) fragmentiert unter Abspaltung von Carbodiimid ($\text{HN}=\text{C}=\text{NH}$) weiter zum Ion m/z 360 (siehe auch Abbildung 33). Die direkte Abspaltung von 59 aus dem protonierten Molekülion entspräche dem Verlust der gesamten protonierten Guanidinofunktion (CH_5N_3).

ⁱ Die Doppelbindungsäquivalente in Tabelle 2 weisen eine ungerade Zahl auf, da sie sich auf das protonierte Molekülion beziehen.

Aus dem Tochterion m/z 402 wird weiterhin ein Fragment der Masse 79 abgespalten. Dies entspricht der Abspaltung von Brom.

Weitere Aussagen bezüglich der Struktur konnten aus den massenspektrometrischen Experimenten nicht gewonnen werden.

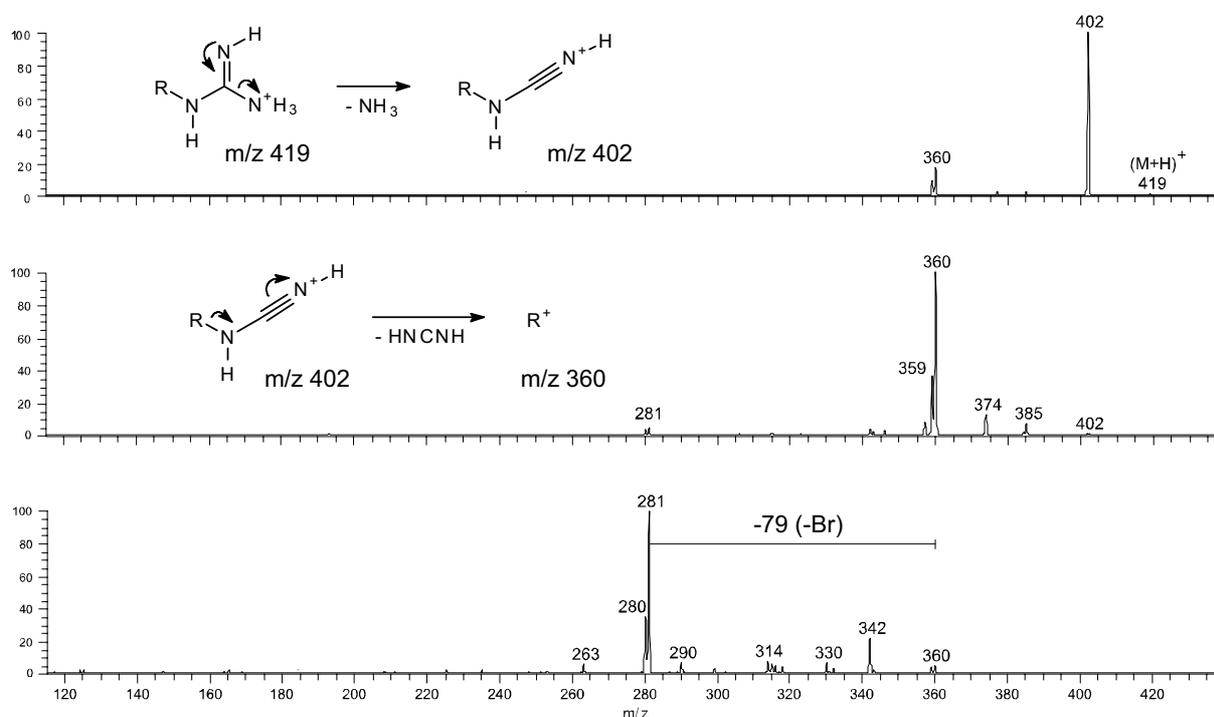


Abbildung 33 MS^3 der unbekanntes Verbindung. Oben: Tochterionenspektrum des Ions m/z 419. Mitte: Tochterionenspektrum des Ions m/z 402. Unten: Tochterionenspektrum des Ions m/z 360.

6.2.2. NMR-Spektroskopie

In Kombination mit den massenspektrometrischen Daten, insbesondere der durch HR-MS gewonnen Elementarzusammensetzung, konnte die Struktur der unbekanntes Verbindung mit Hilfe der NMR-Spektroskopie aufgeklärt werden. Dazu wurden unterschiedliche ein- und zweidimensionale Experimente in zwei verschiedenen Lösungsmitteln (Methanol- d_4 und DMSO- d_6) durchgeführt. Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die NMR-spektroskopischen Daten.

Tabelle 3 NMR-Daten des unbekanntesten Naturstoffes aus *G. barretti*. Die Zuordnung der ¹³C-Signale zu den entsprechenden Protonen erfolgte anhand des HMQC-Spektrums. Die letzten 3 Spalten geben die Kopplungsinformationen aus den 2-dimensionalen Spektren an. Die Numerierung entspricht der in Abbildung 37.

¹³ C	δ [ppm]	¹ H	δ [ppm] (DMSO)	J [Hz] (DMSO)	δ [ppm] (MeOD)	J [Hz] (MeOD)	COSY (DMSO)	HMBC (DMSO)	NOESY (DMSO)
		1-H	12.12	d, J _{1,2} = 2.5	-	-	2-H	C-2, C-3, C-3a	2-H, 7-H, 10-H
C-2	127.45	2-H	7.99	d, J _{1,2} = 2.5	7.76	s	1-H, 8-H	C-3, C-3a, C-7a, C-8	1-H, 10-H
C-3	109.87								
C-3a	127.55								
C-4	120.87	4-H	7.62	d, J _{4,5} = 8.5	7.57	d, J _{4,5} = 8.5	5-H, 7-H	C-3, C-6, C-7a	5-H, 8-H
C-5	124.52	5-H	7.24	dd, J _{4,5} = 8.5; J _{5,7} = 1.6	7.23	dd, J _{4,5} = 8.5; J _{5,7} = 1.6	4-H, 7-H	C-3a, C-7	4-H
C-6	117.03								
C-7	115.69	7-H	7.67	d, J _{5,7} = 1.6	7.60	d, J _{5,7} = 1.6	4-H, 5-H	C-3a, C-5	1-H
C-7a	138.42								
C-8	110.95	8-H	6.99	s	7.16	s	2-H, 10-H	C-2, C-3a, C-11, C-14	2-H, 4-H
C-9	123.35								
		10-H	9.63	s	-	-	8-H	C-8, C-9, C-11, C-12, C-14	1-H, 2-H
C-11	168.61								
C-12	56.48	12-H	4.07	m	4.22	t, J _{12,15} = 5.7 Hz	13-H, 15-H	C-11, C-14, C-15, C-16	13-H
		13-H	8.45	d, J _{12,13} = 2.5			12-H	C-9, C-11, C-12	12-H
C-14	163.36								
C-15	32.62	15-H ₂	1.76-1.84	m	1.88-2.02	m	12-H, 16-H	C-11, C-12, C-16	-
C-16	25.11	16-H ₂	1.50-1.63	m	1.67-1.79	m	15-H, 17-H	C-12, C-17	17-H
C-17	41.98	17-H ₂	3.16-3.20	m	3.34	t, J _{17,16} = 7.1 Hz	16-H, 18-H	C-15, C-16, C-19	16-H
		18-H	8.01	t, J _{17,18} = 6.0	-	-	17-H	C-17, C-19	-
C-19	158.61								
		20-/					-	-	-
		21-H ₃	7.00-7.78	br					

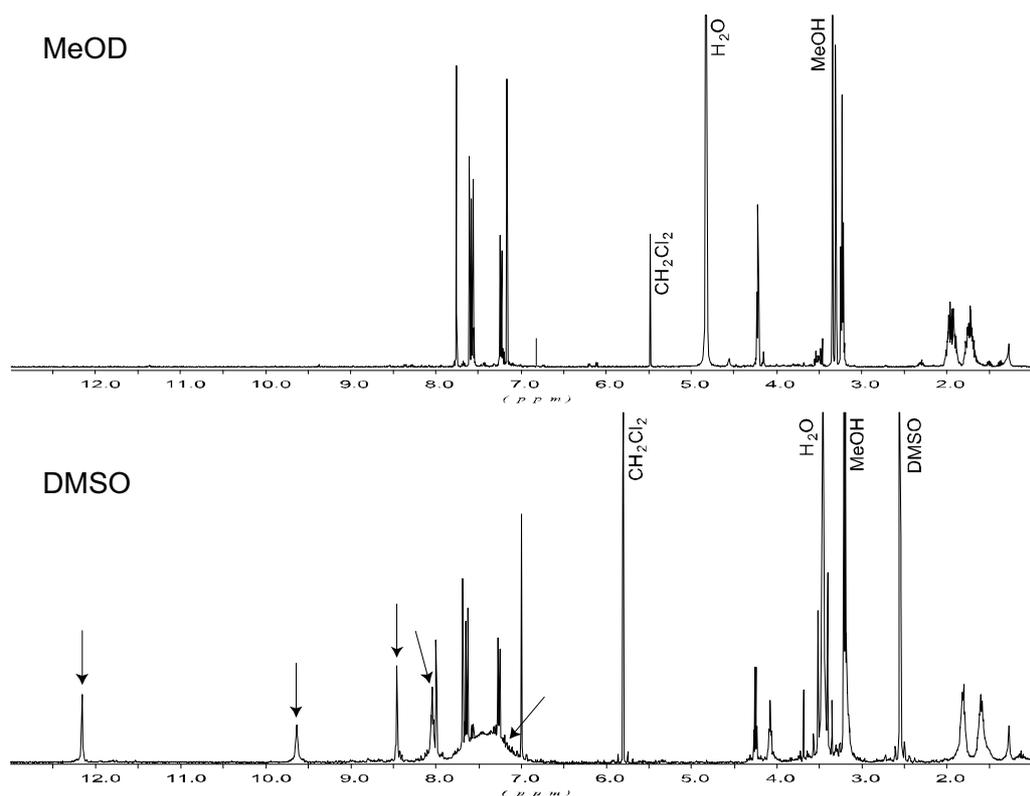


Abbildung 34 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der unbekanntes Verbindung in Methanol- d_4 (oben) und DMSO-d_6 (unten). Die zusätzlichen Signale des unteren Spektrums wurden mit einem Pfeil gekennzeichnet.

Das in DMSO-d_6 aufgenommene $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum weist zusätzliche Signale gegenüber dem in Methanol- d_4 aufgenommenen Spektrum auf (vgl. Abbildung 34). Methanol ist als protisches Lösungsmittel in der Lage, die aciden Protonen der Analysesubstanz gegen Deuterium auszutauschen, so dass sie im $^1\text{H-NMR}$ nicht mehr sichtbar sind. DMSO als aprotisches Lösungsmittel zeigt diesen Effekt nicht. Bei den zusätzlichen Signalen im DMSO -Spektrum handelt es sich um vier relativ scharfe Peaks, die jeweils einem Proton entsprechen, und um ein breites Signal mit zwei Maxima, welches mindestens drei Protonen entspricht. Damit enthält die unbekanntes Verbindung wenigstens sieben gegen Deuterium austauschbare Protonen.

Ferner treten fünf Signale im Tieffeldbereich des Spektrums auf, welche charakteristisch für aromatische Protonen sind. Die chemische Verschiebungen dieser Protonen sowie die der zugehörigen Kohlenstoffatome (HMOC) weisen auf einen Indol-Grundkörper hin. Aus dem Kopplungsmuster geht hervor, dass es sich um ein disubstituiertes Indol mit je einem Substituenten im benzoiden Teil und im Heterocyclus handeln muß. Da eine direkte Kopplung des stickstoffgebundenen Protons zu einem benachbarten Proton zu beobachten ist, muß sich der Substituent des Fünfrings an C-3 befinden. Das $^1\text{H-}^1\text{H-COSY}$ zeigt ferner zwei benachbarte Protonen und ein „isoliertes“ Proton. Daraus kann geschlossen werden, dass sich

der Substituent im Carbocyclus entweder an C-5 oder C-6 befinden muß, da bei einer Substitution an C-4 oder C-7 alle drei verbleibenden Protonen direkt benachbart sein müßten. Die genaue Position läßt sich mit Hilfe des NOESY-Spektrums bestimmen. Dieses zeigt eine Raumkopplung des stickstoffgebundenen Protons im Fünfring auf das „isolierte“ Proton des Sechsrings, somit muß sich der Substituent an C-6 befinden (anderenfalls würde man eine Kopplung auf eins der beiden zueinander benachbarten Protonen sehen).

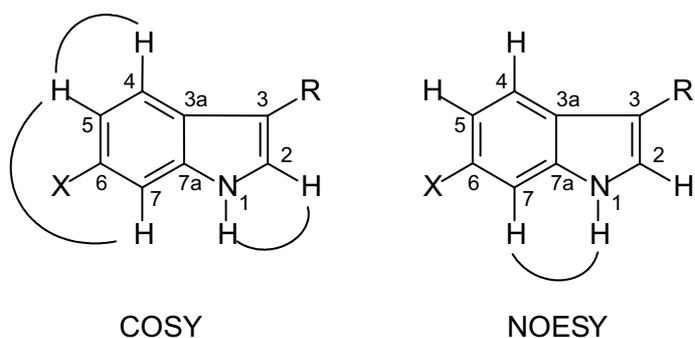


Abbildung 35 Aufklärung des Substitutionsmusters des Indolrings durch Kopplungen im ^1H - ^1H -COSY sowie im NOESY

Ein disubstituierter Indolgrundkörper besitzt vier an Kohlenstoff gebundene Protonen, das Protonenspektrum zeigt jedoch fünf Protonen im aromatischen Bereich. Eine plausible Erklärung dafür wäre eine zum Aromaten in Konjugation stehende Doppelbindung, deren Protonen gegenüber denen einer isolierten Doppelbindung deutlich zum Tieffeld verschoben sein sollten. Da jedoch lediglich ein weiteres Proton vorhanden ist, muß ein Kohlenstoffatom der Doppelbindung quartär sein. Das Proton dieser Doppelbindung zeigt zudem eine allylische Kopplung auf ein stickstoffgebundenes Proton im ^1H - ^1H -COSY; die Struktureinheit, die sich hiermit aus den Tieffeld-Signalen ergibt, ist in Abbildung 36 links dargestellt.

Im aliphatischen Bereich ist ein kontinuierliches Spinsystem über drei Methylen-Gruppen, eine Methingruppe sowie zwei N-H Funktionen zu erkennen. Mit Hilfe des ^1H - ^1H -COSY ergibt sich die in Abbildung 36 rechts dargestellten Substruktur.

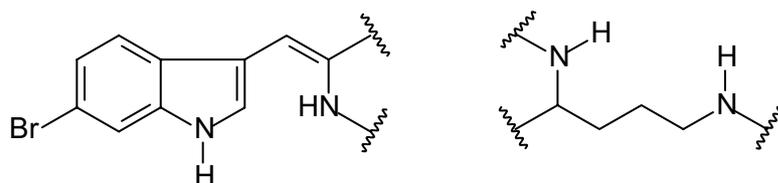


Abbildung 36 Strukturelemente, die sich aus den Tieffeld-Signalen (links) und den Hochfeldsignalen (rechts) im ^1H - ^1H -COSY herleiten lassen.

Anhand der Kopplungen des HMBC-Spektrums zeigt sich, dass die in Abbildung 36 dargestellten Substrukturen durch zwei Carbonylkohlenstoffatome miteinander verbunden sind, so dass sich ein Diketopiperazin ergibt. Mit der anhand der massenspektrometrischen Daten postulierten und NMR-spektroskopisch bestätigten Guanidinofunktion (s.o.) ergibt sich *N*-{3[(6-Brom-1*H*-indol-3-ylmethyl)-3,6-dioxo-piperazin-2-yl]-propyl}-guanidin (**58**) als Struktur für die unbekannte Verbindung.

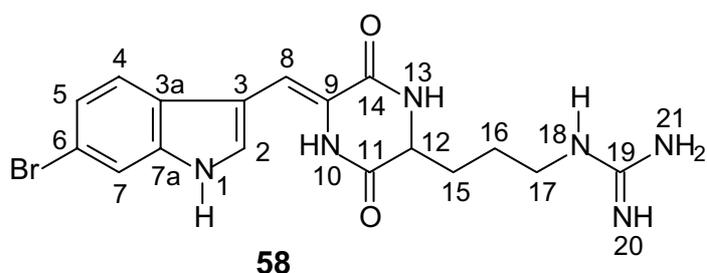


Abbildung 37 Struktur der unbekanntten Verbindung aus *G. barretti*

Abschließend stellt sich die Frage nach der Doppelbindungsgeometrie an C-8. Diese ließ sich wiederum mit Hilfe des NOESY-Spektrums ermitteln. *Z*-Konfiguration der Doppelbindung führt zur räumlichen Nähe von H-2 und H-10, während die beiden Protonen bei *E*-Konfiguration auf entgegengesetzten Seiten des Moleküls liegen (vgl. Abbildung 38). Da man im NOESY jedoch eine deutliche Kopplung dieser beiden Protonen beobachten kann, muß die Verbindung in der *Z*-Konfiguration vorliegen.

Die absolute Konfiguration an C-12 wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht bestimmt, jedoch zeigt die Verbindung einen Drehwert von $[\alpha]^{21} = -140^\circ$ ($c = 0.5$, in Methanol) und liegt vermutlich enantiomerenrein vor. Wahrscheinlich liegt eine (*S*)-Konfiguration vor, da in diesem Fall L-Arginin involviert wäre, welches als proteinogene Aminosäure in nahezu allen Lebewesen vorhanden ist.

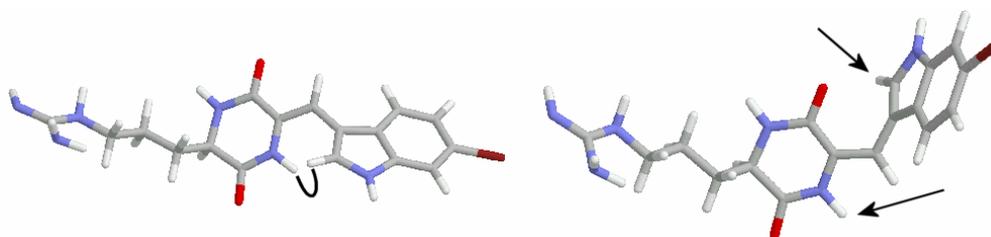


Abbildung 38 3D-Strukturen von *E*- und *Z*-**58** berechnet mit dem Programm SymApps der Firma BioRad.

Während die von Lidgen & Bohlin beschriebene tetracyclische Struktur **57** Prolin als Untereinheit zeigt, ist der hier vorgestellte neue Naturstoff **58** ein Derivat des aus Tryptophan und Arginin gebildeten Diketopiperazins. Seine Struktur wurde inzwischen mit dem Hinweis

publiziert, dass es sich vermutlich um dieselbe Verbindung handelt, die seinerzeit auch Lidgren & Bohlin vorgelegen hat und somit die korrekte Struktur von Baretin ist (Tetrahedron Letters, 2002).⁸⁰ Knapp zwei Jahre später veröffentlichten die schwedischen Autoren eine Synthese für **58** und bestätigen, dass es sich tatsächlich um den seinerzeit von ihnen untersuchten Naturstoff handelt.⁸¹ Die Stereochemie von **58** konnte durch die Synthese ebenfalls bestimmt werden und entspricht erwartungsgemäß der L-Aminosäure.

Die damalige Fehlinterpretation der Daten läßt sich möglicherweise auf die nicht korrekt bestimmte molekulare Zusammensetzung zurückführen. Lidgen & Bohlin ermittelten für die von ihnen isolierte Substanz eine molekulare Masse von 359 g/mol, entsprechend der Summenformel $C_{16}H_{14}BrN_3O_2$, was einer Differenz von 59 g/mol (CH_5N_3) zu dem tatsächlichen Wert von 418 g/mol entspricht. Vermutlich wurde unter Verwendung einer weniger schonenden Ionisationsmethode nicht die Masse des Moleküls sondern die eines Tochterions bestimmt, welches die Guanidinofunktion nicht mehr beinhaltet.

Die von Lidgen & Bohlin publizierten NMR-spektroskopischen Daten entsprechen den Signalen, die im Rahmen dieser Arbeit bei Verwendung von Methanol- d_4 als Lösungsmittel ermittelt wurden, d.h. die erst in DMSO erkennbaren Signale der aciden Protonen fehlen. Eine weitere Schwierigkeit stellt die Interpretation des ^{13}C -Spektrums dar, welches auf den ersten Blick nur 16 Signale zeigt. Das Signal des 17. Kohlenstoffatoms ist durch ein anderes ^{13}C -Signal überdeckt und wird erst im HMBC-Spektrum sichtbar.

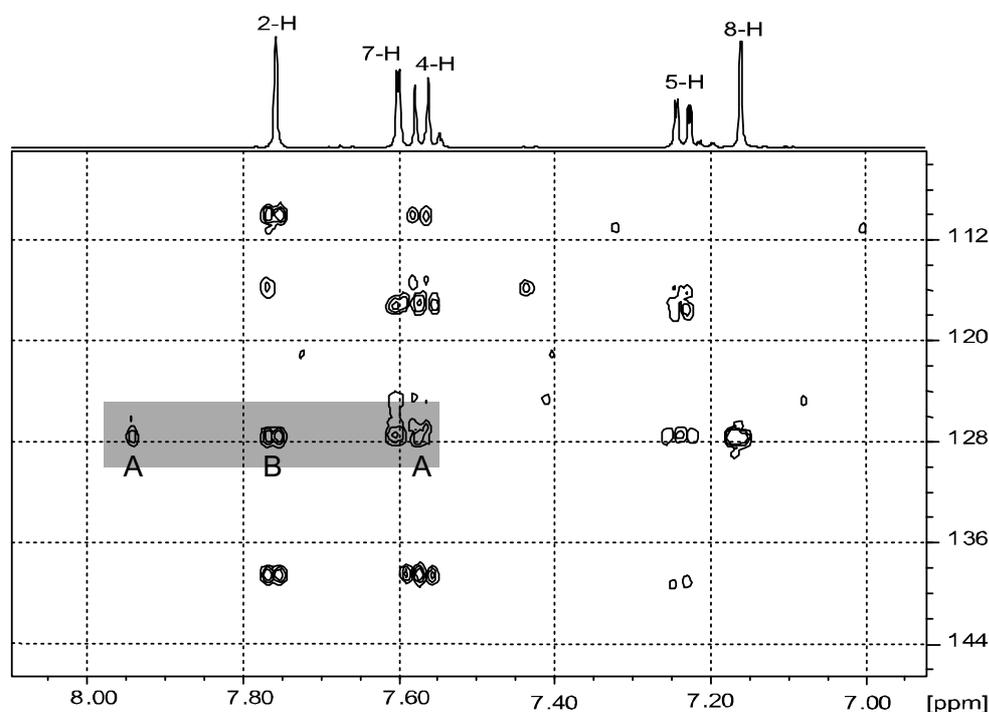


Abbildung 39 Ausschnitt aus dem HMBC von Baretin (**58**). Der grau unterlegte Bereich zeigt die Überlagerung zweier ^{13}C -Kerne, A entspricht einer Direktkopplung, B einer Fernkopplung

In Abbildung 39 ist der betreffende Ausschnitt des HMBC-Spektrums dargestellt und grau unterlegt. Man erkennt für 2-H bei etwa 127.5 ppm sowohl eine Direktkopplung (A) als auch eine Fernkopplung (B), was nur möglich ist, wenn sich unter dem Kohlenstoffsignal zwei verschiedene Kohlenstoffatome verbergen, von denen eins für die Direktkopplung und eins für die Fernkopplung verantwortlich ist.

6.3. Weitere Inhaltsstoffe des Butanolextrakts

Im Zuge dieser Arbeit wurden mehrere Individuen von *G. barretti* extrahiert und getrennt auf ihre Inhaltsstoffe untersucht. Abbildung 40 (S. 40) zeigt die ESI-Massenspektren der jeweiligen Butanolextrakte; Ionen, bei denen es sich aufgrund von MS-MS-Experimenten höchstwahrscheinlich um Tochterionen handelt, wurden entsprechend gekennzeichnet.

Im Butanolextrakt des Exemplars aus dem das Baretin (**58**) isoliert wurde (A in Abbildung 40), sind neben Baretin nur zwei weitere Verbindungen erkennbar: Einerseits eine weitere bromierte Verbindung (m/z 264/266) und andererseits eine nicht halogenierte Verbindung (m/z 254). Bei den bromhaltigen Ionen m/z 402/404 sowie m/z 360/362 handelt es sich hingegen um Fragmentationen von **58**.

Die Massenspektren der Butanolextrakte zweier weiterer Individuen von *G. barretti*, die der Probenahme im Korsfjord (Bergen) entstammen (B und C), ähneln der zuerst erwähnten Probe, enthalten darüber hinaus aber eine zusätzliche bromierte Verbindung mit m/z 279/281. Exemplar D entstammt einem Experiment, welches im Herbst 2001 während eines dreiwöchigen Forschungsaufenthaltes in Bergen (Norwegen) durchgeführt wurde und mit dessen Hilfe überprüft werden sollte, ob eine Verletzung des Schwammes Einfluß auf die Produktion von Baretin hat. Dazu wurde ein Individuum in Würfel von ca. 3 cm Kantenlänge geschnitten und 5 Tage lang im Aquarium gehalten. Jeden Tag wurden einige dieser Würfel entnommen, tiefgefroren und später nach der allgemeinen Aufarbeitungsmethode extrahiert. Massenspektrometrische Analyse zeigte, dass die Butanolfractionen der Würfel überraschenderweise gar kein Baretin enthielten, sondern statt dessen eine bromierte Verbindung mit einer um zwei Einheiten höheren Masse (m/z 421/423).

Während der Probenahme tauchten immer wieder vereinzelte Exemplare von *G. barretti* auf, die sich durch eine für die Art ungewöhnlichen Körpergröße und Wuchsform auszeichneten. Von den am Forschungsprojekt beteiligten Biologen wird diskutiert, ob es sich bei diesen Exemplaren um eine von *G. barretti* verschiedene unbeschriebene Art handelt, die im Jugendstadium bislang nicht von *G. barretti* unterschieden werden kann.⁸² Bei Exemplar E handelt es sich um ein solches ungewöhnliches Exemplar (Arbeitsname: „*Geodia borealis*“).

Die Analyse des Butanolextrakts dieses Schwamms, zeigte ebenfalls die Verbindung mit den Ionen m/z 421/423 (vgl. Probe D) und darüber hinaus eine zweifach bromierte Komponente mit m/z 672/674/676. Baretin (**58**) war auch hier nicht nachweisbar.

Aufgrund der Ähnlichkeit der Proben D und E kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich auch bei D um diese mutmaßlich neue Art handelt. Gestützt wird diese Vermutung zudem durch das Vorhandensein einer weiteren bromierten Verbindung (m/z 437/439), welche in A, B und C nicht nachweisbar war.

Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die in den Butanolextrakten verschiedener Individuen nachgewiesenen Komponenten. Strukturvorschläge für einige dieser Verbindungen werden im folgenden diskutiert.

Tabelle 4

m/z	Fragmentationen im MS1	G. barretti			„G. borealis“ ?	
		Sula Rücken	Korsfjord1	Korsfjord2	Würfel	ganzes Individuum
254	195	+	+	+	+	+
264		+	+	+	+	+
266						
279			+	+	+	
281						
419	402, 360		+	+		
421	404, 362	+				
421	404, 362					
423	406, 364				+	+
437						
439					+	+
672	433, 374					
674	433, 435, 374, 376					+
673	435, 376					

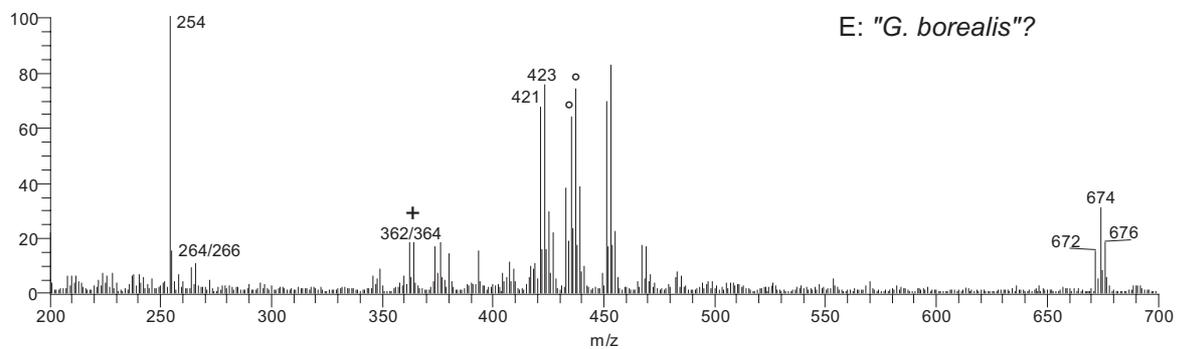
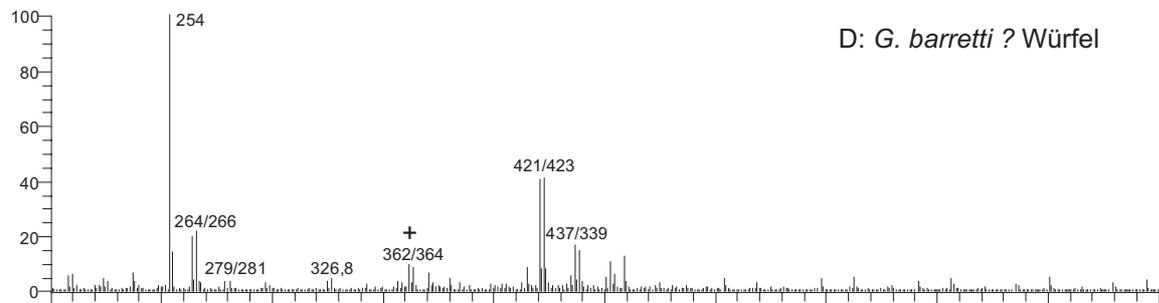
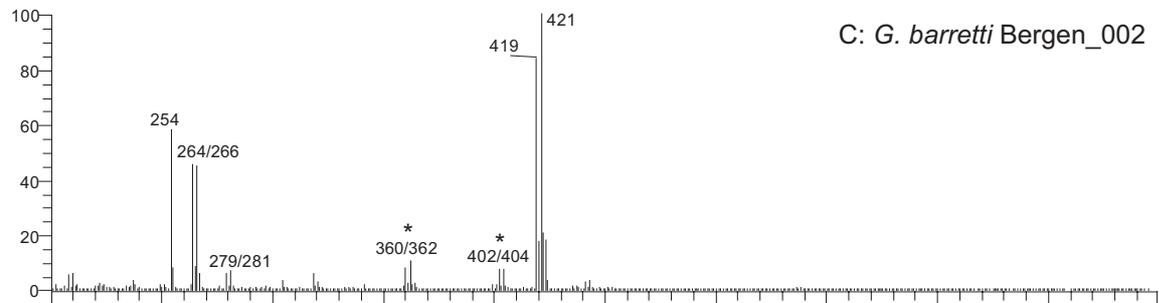
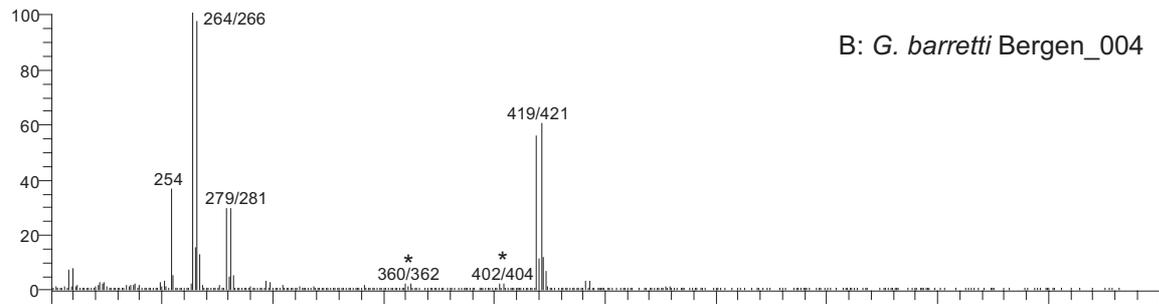
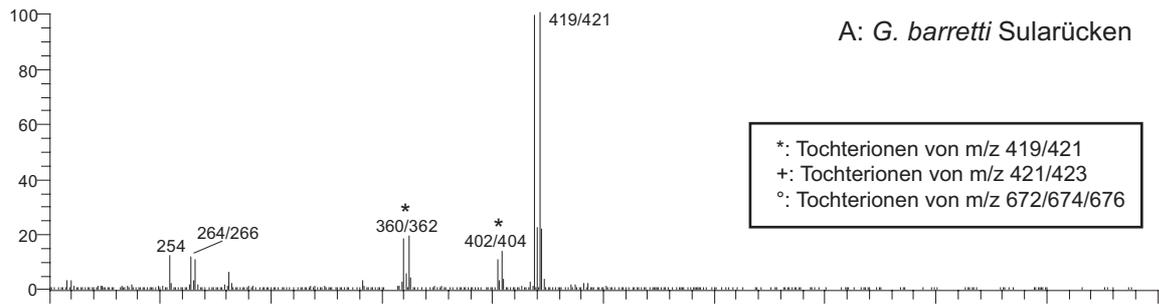


Abbildung 40 ESI-MS der Butanolextrakte verschiedener Individuen von *G. barretti*

6.3.1. Strukturvorschlag für m/z 421/423

Die durch hochauflösende Massenspektrometrie bestimmte Summenformel des Ions m/z 421 $C_{17}H_{22}BrN_6O_2$ unterscheidet sich um zwei zusätzliche Wasserstoffatome von der von Baretin.

Tabelle 5 elementare Zusammensetzung der Ionen m/z 421/423, bestimmt durch hochauflösende Massenspektrometrie

m/z	gefundene Masse	Summenformel	berechnete Masse	Abweichung Delta (ppm)	Doppelbindungs-äquivalente
421	421.0988	$C_{17}H_{22}^{79}BrN_6O_2$	421.0988	-0.1	9.5
423	423.0966	$C_{17}H_{22}^{81}BrN_6O_2$	421.0967	-6.8	9.5

Auch das Tochterionenspektrum des Ions m/z 421 entspricht dem von Baretin, nur dass die entsprechenden Tochterionen ebenfalls eine um zwei Einheiten erhöhte Masse aufweisen. Wie beim Baretin wird aus dem protonierten Molekülion zunächst Ammoniak ((M+H)-17) und anschließend Carbodiimid abgespalten (vgl. Abbildung 41).

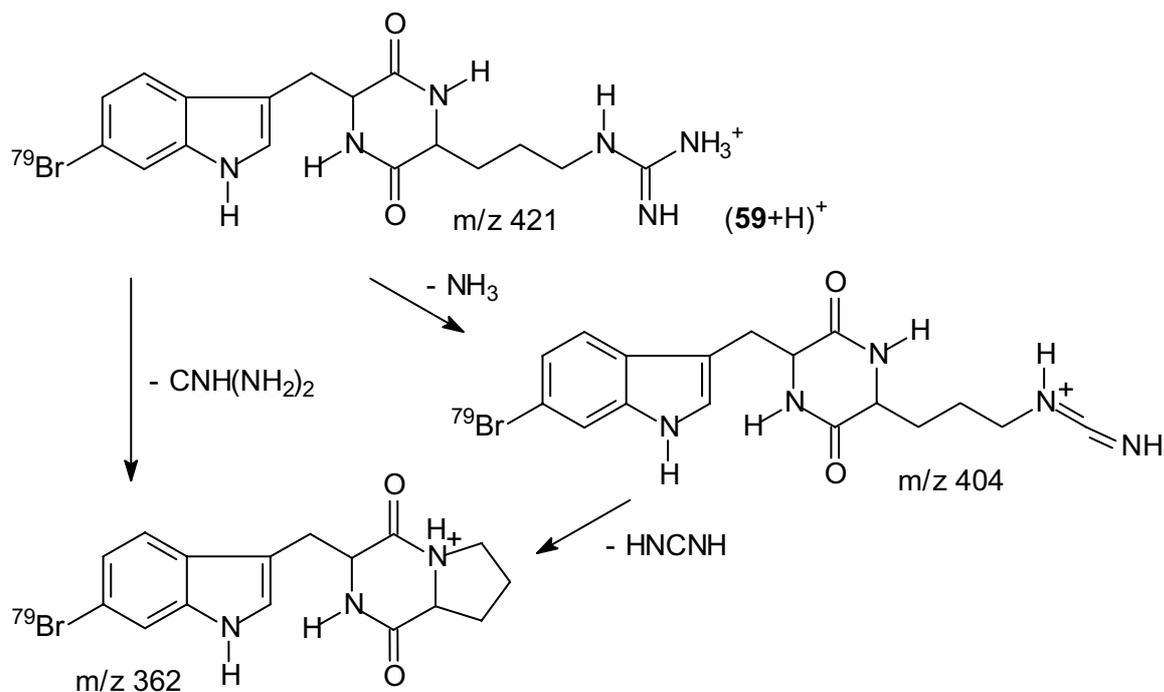
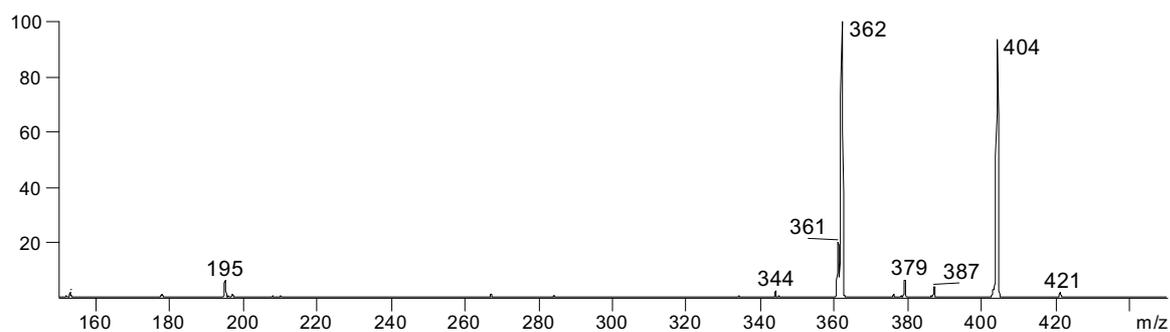


Abbildung 41 Tochterionenspektrum des Ions m/z 421 (oben) und Fragmentierungsschema (unten)

Aufgrund dieser Daten kann angenommen werden, dass es sich bei dieser Verbindung um 8,9-Dihydrobaretin (**59**) handelt, ein Baretin-Derivat, dessen zum Indolsystem in Konjugation stehende Doppelbindung hydriert ist. Sjörgren et al. fanden diese Verbindung mittlerweile ebenfalls in *G. barretti* und konnten den Strukturvorschlag durch Synthese verifizieren.⁸³

6.3.2. Strukturvorschlag für m/z 437/439

Für die Ionen m/z 437/439 ergibt sich durch hochauflösende Massenspektrometrie eine Elementarzusammensetzung von C₁₇H₂₂BrN₆O₃. Gegenüber der im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen Verbindung mit der mutmaßlichen Struktur **59** ist also ein zusätzliches Sauerstoffatom vorhanden. Verglichen mit Baretin (**58**) ist die Masse um 18 Einheiten erhöht.

Tabelle 6 elementare Zusammensetzung der Ionen m/z 437/439, bestimmt durch hochauflösende Massenspektrometrie

m/z	gefundene Masse	Summenformel	berechnete Masse	Abweichung Delta (ppm)	Doppelbindungs-äquivalente
437	437.0924	C ₁₇ H ₂₂ ⁷⁹ BrN ₆ O ₃	437.0934	-2.9	9.5
439	439.0902	C ₁₇ H ₂₂ ⁸¹ BrN ₆ O ₃	439.0916	3.3	9.5

Das Tochterionenspektrum weist zwei Ionenserien auf. Die erste Ionenserie beginnt mit der Abspaltung von 17 Masseeinheiten (Ammoniak) zum Ion m/z 420. Dieses verliert wiederum ein Fragment mit m/z 42 (Carbodiimid) zu m/z 378. In der zweiten Serie führt die Abspaltung von 18 (Wasser) zum Ion m/z 419, welches die gleiche Masse wie Baretin besitzt und auf identische Weise weiter fragmentiert (Abspaltung von Ammoniak zu m/z 402 und von Carbodiimid zu m/z 360). Da durch den Verlust von Wasser anscheinend Baretin entsteht, handelt es sich bei dieser unbekanntem Substanz vermutlich um 8,9-Dihydro-8-hydroxybaretin (**60**).

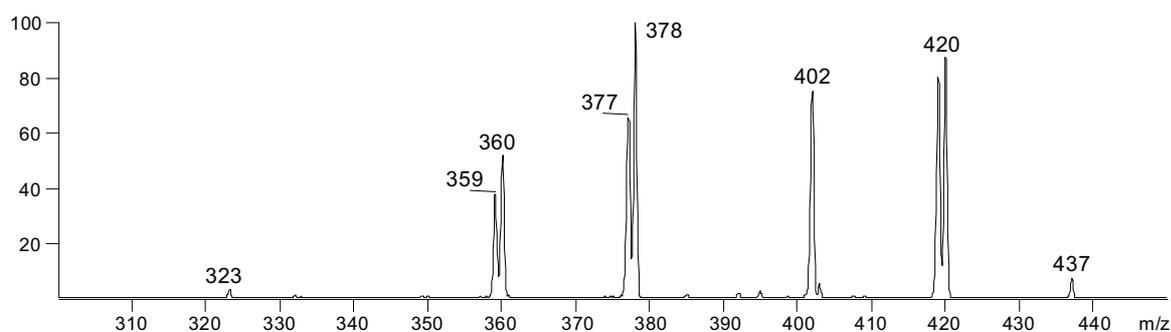


Abbildung 42 Tochterionenspektrum des Ions m/z 437

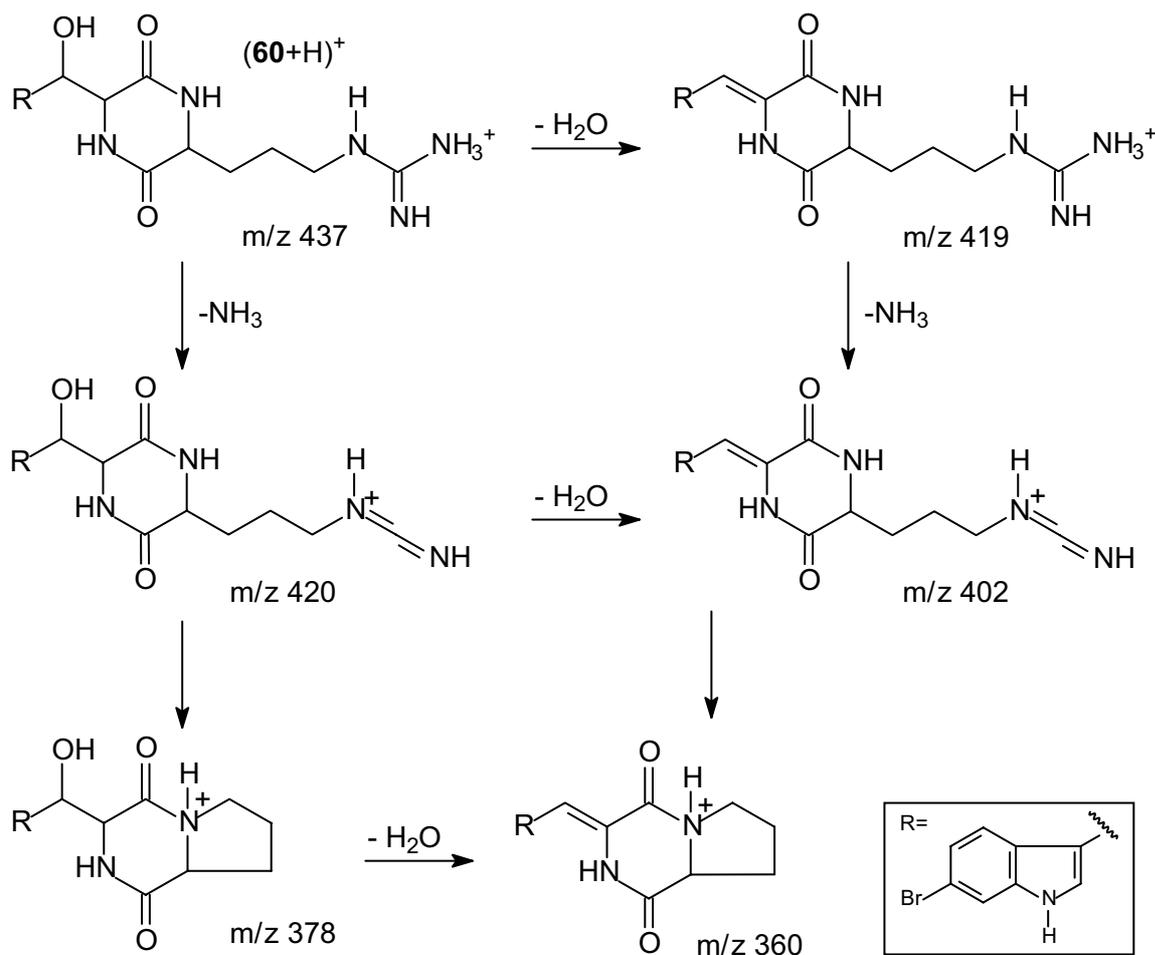


Abbildung 43 Fragmentierungsschema von **60**

6.3.3. Strukturvorschlag für m/z 254

Die Verbindung mit m/z 254 hat die Elementarzusammensetzung $C_{11}H_{20}N_5O_2$. Das Tochterionenmassenspektrum zeigt eine Fragmentierung, wie sie typisch für eine Verbindung mit einer Guanidinofunktion ist ($(M+H)-17$ und $(M+H)-59$). Geht man davon aus, dass es sich auch bei dieser Verbindung um ein Diktopiperazin mit Arginin als der einen Aminosäure handelt, käme aufgrund der Summenformel Prolin als die zweite Aminosäure in Frage. Somit wäre cyclo-Pro-Arg (**61**) eine mögliche Struktur.

Tabelle 7 elementare Zusammensetzung des Ions m/z 254, bestimmt durch hochauflösende Massenspektrometrie

m/z	gefundene Masse	Summenformel	berechnete Masse	Abweichung Delta (ppm)	Doppelbindungs-äquivalente
254	254.1622	$C_{11}H_{22}N_5O_2$	254.1617	-2.0	4.5

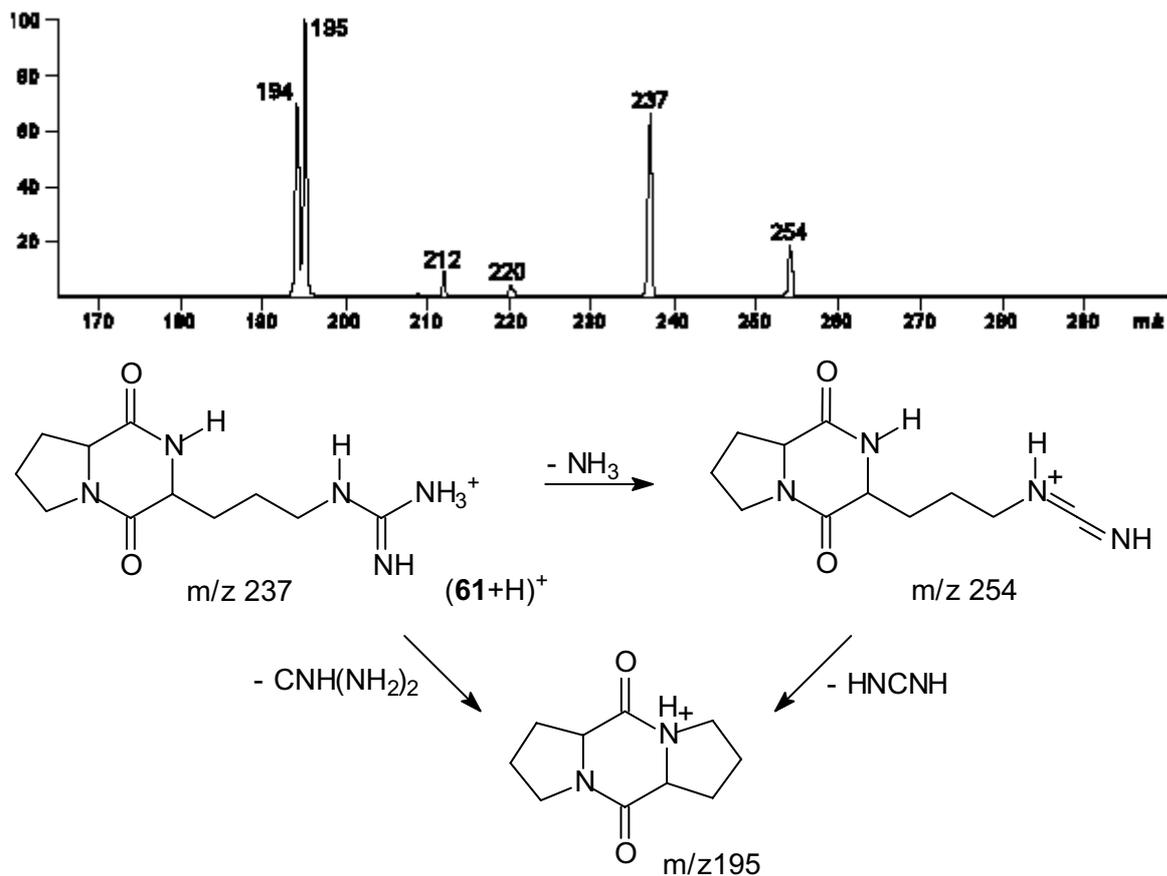


Abbildung 44 Tochterionenspektrum des Ions m/z 254 (oben) und Fragmentierungsschema (unten)

Mittels HPLC konnte die unbekannt Verbindung angereichert werden und ein 1H -NMR-Spektrum (siehe experimenteller Teil) erhalten werden. Dieses steht im Einklang mit Literaturdaten,⁸⁴ die jedoch in einem anderen Lösungsmittel aufgenommen wurden. Da die Probe zudem nur sehr gering konzentriert und außerdem leicht verunreinigt war, konnte die Struktur nicht mit letzter Gewissheit bewiesen werden.

6.4. Diskussion

Wie gezeigt, repräsentiert Baretin (**58**) ein Diketopiperazinsystem, das sich aus der Aminosäure Arginin und einem bromierten Tryptophanderivat mit einer zusätzlichen Doppelbindung zusammensetzt.

Bromierte Verbindungen, insbesondere Derivate der aromatischen Aminosäuren Tyrosin und Tryptophan, sind in marinen Organismen weit verbreitet. Zahlreiche marine Organismen besitzen Haloperoxidasen, die die Oxidation von Halogeniden durch Wasserstoffperoxid katalysieren. Dieser Prozeß geht mit der Halogenierung organischer Substrate einher.



Obwohl die Konzentration von Chlorid im Meerwasser ungefähr 500 mal höher ist als die von Bromid, findet man aufgrund der leichteren Oxidierbarkeit des Bromidions weitaus häufiger bromierte als chlorierte Naturstoffe.⁸⁵⁸⁶

Der Tryptophanteil des Barettings weist neben der Bromierung auch eine recht ungewöhnliche weitere Unsättigung an C-8 auf. Möglicherweise ist 8,9-Dihydrobaretin (**59**), ein „klassisches“ Diketopiperazin aus 6-Bromtryptophan und Arginin, eine Vorstufe des Barettings. Gestützt wird diese Vermutung durch den Nachweis der Ionen m/z 437/439 im Massenspektrum, für die 8,9-Dihydro-8-hydroxybaretin (**60**) als wahrscheinliche Struktur postuliert wurde. **60** könnte durch Oxidation aus **59** hervorgehen und unter Wasserabspaltung weiter zu Baretin reagieren.

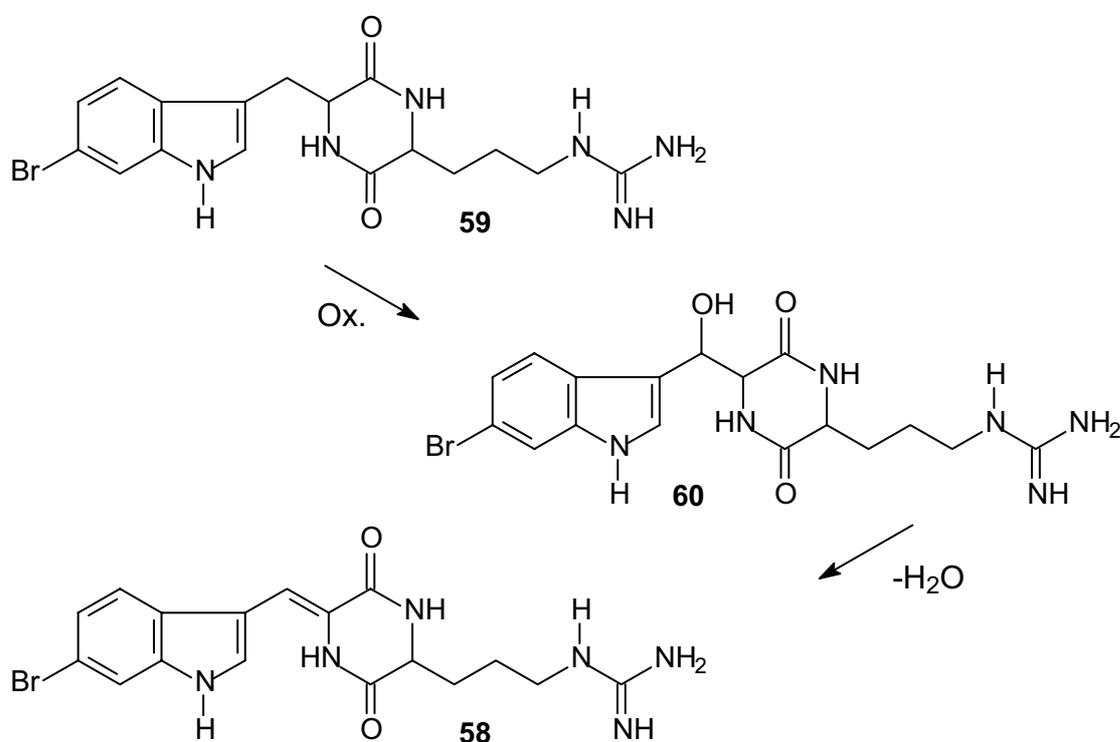


Abbildung 45 postulierte Entstehung von Baretin (**58**) aus 8,9-Dihydrobaretin (**59**)

Die beschriebene Vinylfunktion in Position 3 des Indolsystems kommt auch in anderen Naturstoffen vor. In diesem Zusammenhang ist das nicht halogenierte Dipodazin (**62**) aus dem Pilz *Penicillium dipodomyis* zu erwähnen, welches ebenfalls ein Diketopiperazinsystem aufweist,⁸⁷ sowie die bromierten Aplysinopsin-Derivate **63a** aus einem Schwamm der Gattung *Dercitus*⁸⁸ und **63b** aus dem Schwamm *Smenospongia aurea*.⁸⁹

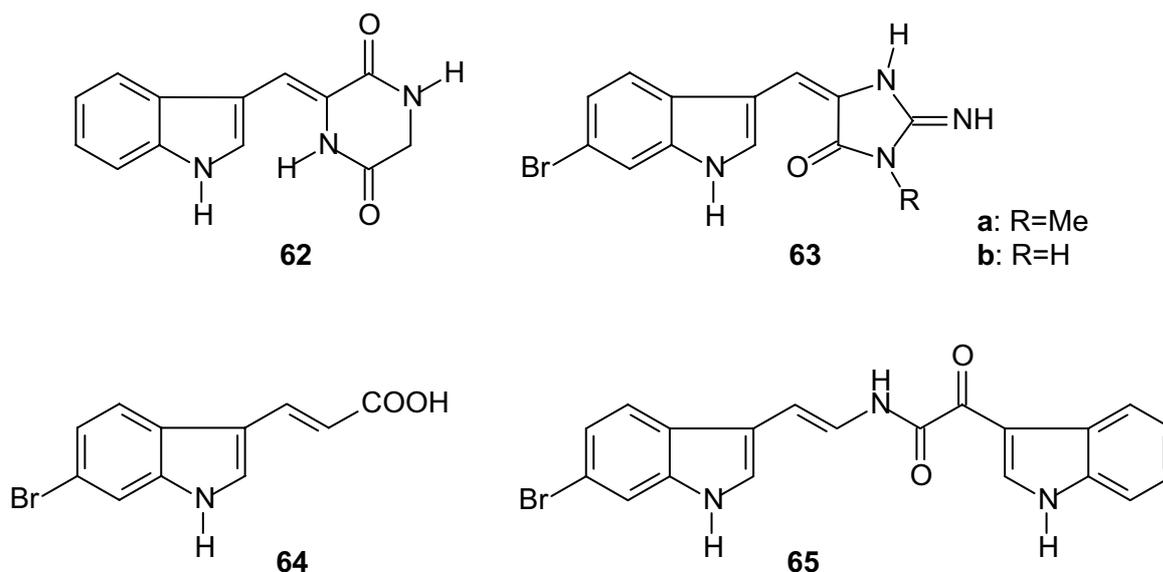


Abbildung 46 Naturstoffe mit einer Indol-3-vinyl-Substruktur: Dipodazin (**62**), Aplysinopsin-Derivate **63a** und **63b**, Penaresin (**64**) und Coscinamid A (**65**)

Bei den ebenfalls aus Schwämmen stammenden Naturstoffen Penaresin (**64** aus *Penares sp.*)⁹⁰ und Coscinamid A (**65** aus *Coscinoderma sp.*)⁹¹ handelt es sich um Tryptophanderivate, die jeweils eine Funktionalität der Aminosäure, im ersten Fall die Aminogruppe im zweiten die Säurefunktion, verloren haben.

In einem jüngst veröffentlichten Artikel beschreiben Sjögren & Bohlin, dass Baretin (**58**) und Dihydrobaretin (**59**) *anti-fouling* Eigenschaften aufweisen.⁸³ Als Testorganismus diente die Seepocke *Balanus improvisus*. Die Autoren konnten zeigen, dass die Verbindungen in Konzentrationen der gleichen Größenordnung wirken, wie die heutzutage verwendeten *anti-fouling*-Mittel. Insofern ist es wahrscheinlich, dass Baretin und die verwandten Substanzen einen Beitrag zur chemischen Verteidigung des Schwamms leisten, indem sie ihn vor Überwüchsen schützen. Ob diese Substanzen auch einen Schutz gegen Fraßfeinde bieten ist dagegen schwerer zu überprüfen. Dazu müssten zunächst in den relevanten Ökosystemen die potentiellen Fraßfeinde der Schwämme ermittelt werden. Mit den ermittelten Arten könnte dann im Biotest eine mögliche abschreckende oder toxische Wirkung der Verbindung untersucht werden.

In von Kooperationspartnern durchgeführten *screening*-Tests zeigte der Butanol-Gesamtextrakt von *G. barretti* eine nematizide Wirkung, wohingegen keine antibakterielle oder cytotoxische Aktivität festgestellt werden konnte.

7. Glycolipide aus *Pachymatisma johnstonia* BOWERBANK

7.1. Einleitung



Abbildung 47: Teile von *Pachymatisma johnstonia*⁴²

Pachymatisma johnstonia BOWERBANK, 1842 ist ein massiver Schwamm von vergleichsweise unregelmäßiger Form. Die Farbe seiner Oberfläche variiert von lila-grau über schieferfarben bis hin zu weiß, während sein Inneres Gewebe fest und gelblich ist. An den Atlantikküsten Europas ist *P. johnstonia* weit verbreitet, in den tieferen Tidezonen felsiger Küsten sogar relativ häufig, und kommt in Meerestiefen bis zu 300 m vor. Als südliche Verbreitungsgrenze wird Spanien angegeben.⁴⁵

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, ist das aus *Pachymatisma johnstonia* beschriebene L-6-Bromohypaphorin (**14**) der erste Naturstoff, der aus einem Schwamm der Familie Geodiidae identifiziert wurde. Später wurden mit Ausnahme einiger Sterole⁹² keine weiteren niedermolekularen Verbindungen aus *P. johnstonia* beschrieben, allerdings existiert eine Reihe von Publikationen, die sich mit biologisch aktiven Glycoproteinen befassen, deren Strukturen jedoch bislang noch nicht aufgeklärt wurden.⁹³⁻⁹⁶

7.2. Analyse des Butanolextrakts

Das im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersuchte Exemplar entstammte der Probennahme im Korsfjord bei Bergen (Norwegen). Der Schwamm wurde nach dem allgemeinen Aufarbeitungsschema (vgl. Kapitel 4.2. und experimenteller Teil) extrahiert. Die Inhaltsstoffe des Dichlormethanextrakts werden in Kapitel 8 aufgelistet und diskutiert.

Es zeigte sich, dass die Butanol-Fraktion im Gegensatz zu denen der anderen untersuchten Arten sehr reich an extrahierten Substanzen war, welche nach dem Entfernen des Lösungsmittels als hochviskoser gelber Rückstand zurückblieben. Ein Teil dieses Rückstandes wurde säulenchromatographisch an Kieselgel weiter gereinigt (Laufmittel: Methanol/Dichlormethan 2:1 mit 0.1% TFA). Aus zwei aufeinanderfolgende Fraktionen konnte nach Entfernung des Lösungsmittels jeweils ein farbloser, spröder Feststoff erhalten werden. Erste Schlußfolgerungen über die chemische Natur der Rückstände, ließen sich bereits aus den NMR-Spektren ziehen, die für beide Fraktionen nahezu identisch waren.

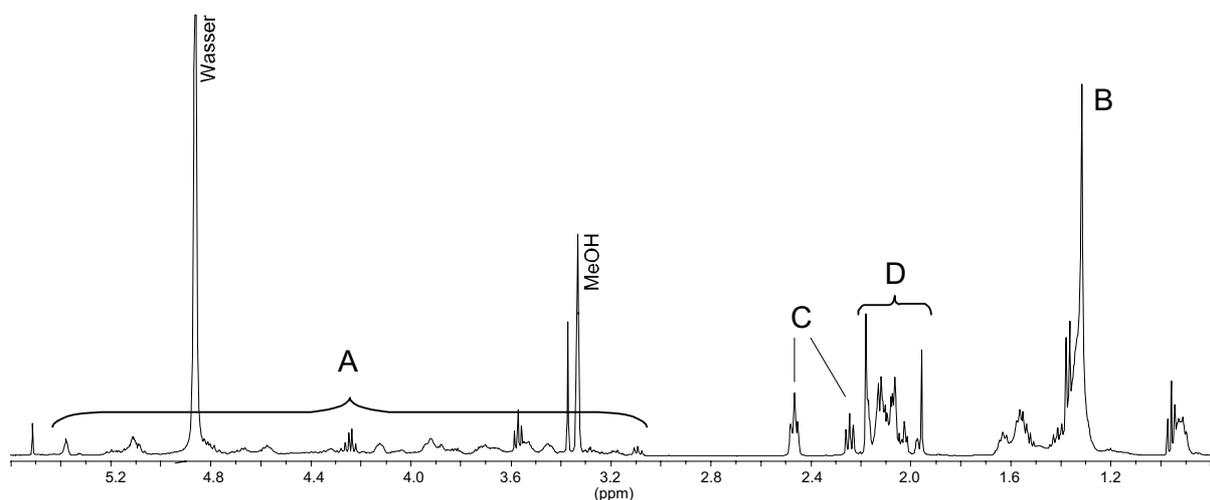


Abbildung 48 Ausschnitt aus dem Protonen-NMR-Spektrum (400 MHz, MeOH-d₄) der unbekanntes Verbindungen aus *Pachymatisma johnstonii*

Das ¹H-NMR (siehe auch Abbildung 48) zeigt Signale, die sich über einen relativ weiten Bereich der chemischen Verschiebung verteilen. Lediglich im Tieffeldbereich der olefinischen und aromatischen Protonen sind keine Signale vorhanden.

Das Spektrum der unbekanntes Substanz weist im Bereich zwischen 3 und 5.5 ppm (A in Abbildung 48) eine relativ gleichmäßige Verteilung von Signalen auf. Dieser Bereich ist charakteristisch für die Signale kohlenstoffgebundener Protonen in unmittelbarer Nachbarschaft eines Heteroatoms. Die Verteilung der Signale ist wiederum typisch für Kohlenhydratstrukturen. Im Hochfeld-Bereich des Spektrums fällt ein intensives und breites Signal bei 1.3 ppm (B) auf, welches mit hoher Wahrscheinlichkeit die Methylengruppen einer langen

Alkylkette repräsentiert. Etwas weiter zum Tieffeld verschoben befinden sich zwei Triplets bei 2.2 und 2.4 ppm (C), welche auf Protonen in Nachbarschaft einer Carbonylgruppe zurückgehen könnten. Die Signale zwischen 1.9 bis 2.3 ppm (D), wurden aufgrund ihrer chemischen Verschiebung und der Tatsache, dass sie im HMBC auf Carbonylkohlenstoffatome ($\delta \approx 170$ ppm) koppeln, als die Methylgruppen von Acetylresten angesehen.⁹⁷

Die NMR-Daten weisen damit einerseits auf eine (acetylierte) Zuckerstruktur, andererseits auf eine aliphatische Struktureinheit hin. Gehören beide Einheiten einem Molekül an, ergäbe sich daraus ein Glycolipid. Glycolipide, wie die Erylusamine und die Eryloside, sind zudem aus verwandten Schwammarten bekannt (vgl. Kapitel 3.2.).

Mit Hilfe der Massenspektrometrie konnte jedoch gezeigt werden, dass die Probe mehrere, möglicherweise homologe, Substanzen enthält.

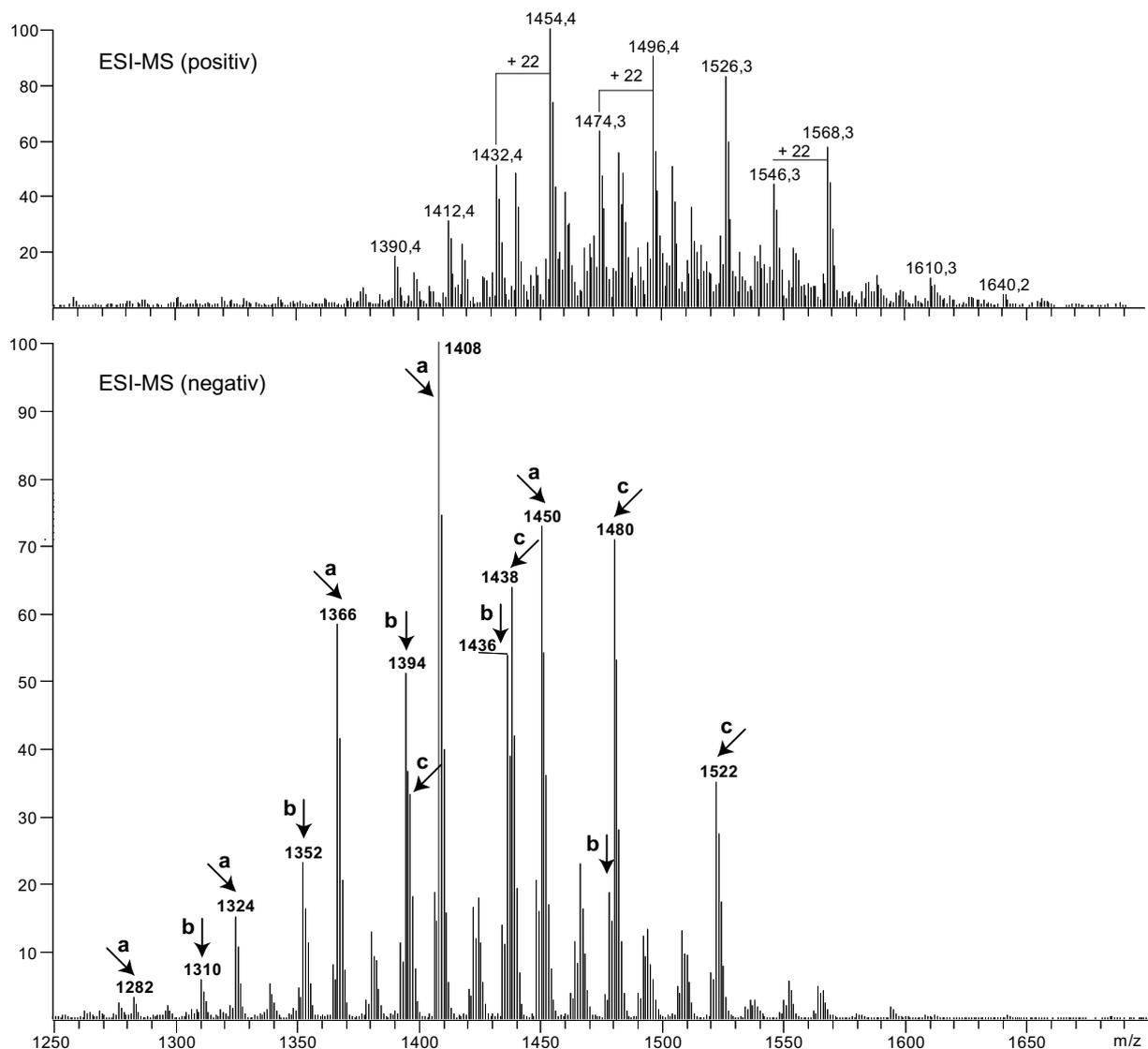


Abbildung 49 Positiv ESI-MS (oben) und negativ ESI-MS (unten) der unbekannt Verbindungen. Durch Buchstaben und Pfeile sind exemplarisch Ionenserien gekennzeichnet, die sich jeweils um die Masse 42 unterscheiden

Im Positiv-ESI-MS ist im Massenbereich zwischen 1300 und 1700 eine Fülle von Signalen zu erkennen, welche zum Teil die für protonierte Molekülonen und Natriumaddukte typische Differenz von 22 Masseinheiten aufweisen (Abbildung 49 (oben)). Dieses Bild vereinfacht sich im Negativ-ESI-MS deutlich. Auch dort ist eine große Anzahl verschiedener Ionen zu erkennen, jedoch weitaus weniger als im Positiv-ESI-MS, weshalb die Vermutung naheliegt, dass sich das positiv-Spektrum durch Bildung verschiedener Addukte aus jeweils einer Substanz verkompliziert. Aus dem Vergleich der beiden Massenspektren lassen sich wichtige Erkenntnisse zur Strukturaufklärung gewinnen.

Da in beiden Fällen die gleiche Probe vermessen wurde, müssen die Signale beider Messungen logisch miteinander verknüpft sein. Elektrosprayionisation im Negativ-Modus führt üblicherweise zu deprotonierten Molekülonen ($(M-H)^-$), im Positiv-Modus hingegen meist zu protonierten Molekülonen ($(M+H)^+$), bzw. zu Natriumaddukten ($(M+Na)^+$). Aufgrund dessen würde man zwischen den Peaks im negativ- und positiv-ESI-MS eine Differenz von zwei Massen erwarten, wenn dort anstelle des deprotonierten Molekülonens das protonierte vorläge, bzw. eine Differenz von 24 Masseinheiten zwischen dem deprotonierten Molekülon (negativ) und dem Natriumaddukt (positiv). Tatsächlich finden sich im Negativ-ESI-MS mehrere intensive Ionen, zu denen im Positiv-ESI-MS intensitätsstarke Ionen mit einer um 24 Einheiten erhöhten Masse existieren; so entspricht z.B. das negative Ion m/z 1408 ($(M-H)^-$) dem Ion m/z 1432 ($(M+Na)^+$) im Positiv-ESI-MS. Zu dieser $(M+Na)^+$ -Serie findet sich im Positiv-ESI-MS eine weitere Serie, die um 22 Einheiten größere Massen als die $(M+Na)^+$ -Serie aufweist (vgl. Abbildung 49 (oben)). Hierbei handelt es sich anscheinend um Addukte mit jeweils zwei Natriumionen, aber nur einer positiven Ladung. Derartige

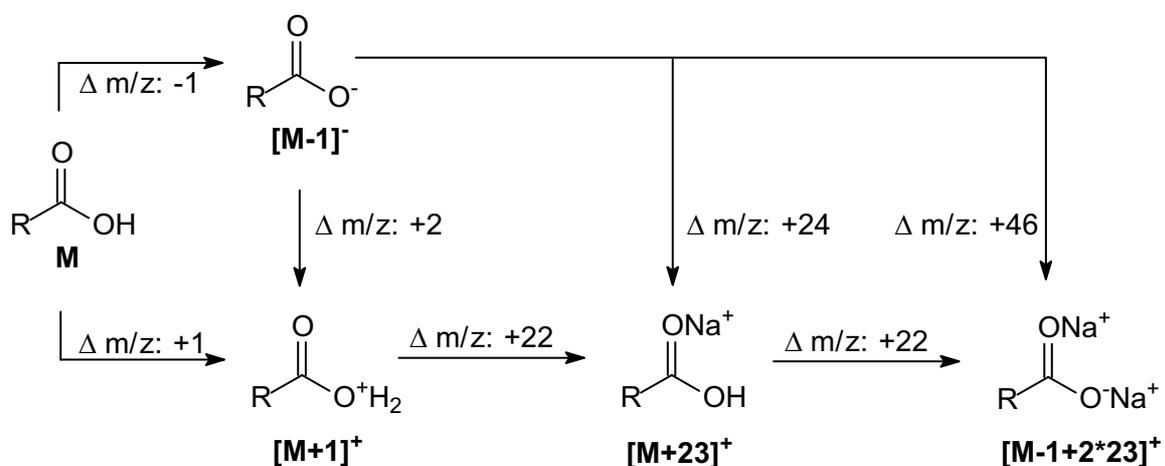


Abbildung 50 Massendifferenzen zwischen den Ionen einer Carbonsäure, die durch Elektrosprayionisation im Negativen (oben) und im Positiven (unten) entstehen.

$(M+2Na)^+$ -Ionen sind zu erwarten, wenn eine Carbonsäurefunktion im Molekül vorhanden ist: Das (neutrale) Natriumsalz dieser Säure kann dann ein Natriumaddukt bilden, welches sich von der molekularen Masse der freien Säure um 45 Masseinheiten unterscheidet (vgl. Abbildung 50). Aufgrund dieser Überlegungen ist es wahrscheinlich, dass die gefundenen Substanzen eine Carbonsäurefunktion aufweisen.

Weiterhin sind im negativ-MS gewisse Gesetzmäßigkeiten in den Massendifferenzen der Ionen erkennbar: so gibt es Serien von Ionen, deren Vertreter sich jeweils um 42 Masseneinheiten unterscheiden (a, b, c in Abbildung 49, jeweils durch Pfeile und Buchstaben gekennzeichnet). Diese Massendifferenz entsteht typischerweise, wenn eine Hydroxyfunktion durch eine Acetatgruppe ersetzt wird (auf das Vorhandensein von Acetatgruppen wiesen bereits die NMR-spektroskopischen Untersuchungen hin, s.o.). Die einzelnen „42er-Serien“ unterscheiden sich untereinander wiederum durch „logische“ Massendifferenzen. Zum Beispiel weisen die Serien **a** und **b** eine Differenz von 28 Masseinheiten auf, was zwei Methylengruppen entspricht.

MS-MS-Experimente, welche oftmals wertvolle Strukturhinweise liefern, ergaben im vorliegenden Fall keine neuen Erkenntnisse. Aus den Molekülionen erfolgte hauptsächlich die Abspaltung von Essigsäure, die entstehenden Tochterionen spalteten wiederum Essigsäure ab, und dieser Vorgang setzte sich weiter fort, bis keine ausreichende Intensität der MS^n -Tochterionen mehr vorhanden war. Insgesamt konnte auf keiner Ebene eine andere Abspaltung als die von Essigsäure beobachtet werden, was jedoch mit dem postulierten Vorhandensein von Acetylgruppen im Einklang steht.

Bis hierher wurden aus den Ergebnissen der NMR- und der Massenspektren folgende Schlußfolgerungen gezogen:

- Bei den unbekanntem Verbindungen handelt es sich um Glycolipide, die aus einem längerkettigen Aglycon und einem Oligosaccharid bestehen.
- Das Zuckerskelett trägt eine unterschiedliche Anzahl von Acetylgruppen, was zu den 42er Abständen innerhalb der Ionenserien a, b und c im Massenspektrum führt.
- Es gibt verschiedene Aglycone. Dies führt zu den Differenzen von jeweils 42 amu zwischen Serien a, b und c.
- Die Moleküle enthalten eine Säurefunktion.

Zudem wurden folgenden Annahmen gemacht:

- Alle Moleküle besitzen, von der unterschiedlichen Anzahl an Acetylgruppen abgesehen, den gleichen Zuckergrundkörper.

- Die Aglycone sind strukturell verwandt (vermutlich homolog) und tragen die Säurefunktion.

Die Strukturaufklärung von Substanzgemischen gestaltet sich normalerweise erheblich komplizierter als die von Reinsubstanzen. Im vorliegenden Fall erwies es sich aufgrund der geringen strukturellen Unterschiede zwischen den einzelnen Bestandteilen als nahezu unmöglich, das Substanzgemisch aufzutrennen. Durch Chromatographie an Kieselgel, modifizierten Kieselgelen oder Sephadex LH-20 ließ sich zwar eine Antrennung in Gemische mit wenigen, mittelvielen oder vielen Acetylgruppen erreichen, jedoch konnte kein Inhaltsstoff in reiner Form erhalten werden. Aufgrund dieser Schwierigkeiten wurde eine andere Strategie verfolgt.

Wenn die oben gemachten Annahme korrekt ist und alle Substanzen einen - abgesehen vom Acetylierungsgrad identischen - Zuckergrundkörper besitzen, sollte sich dessen Struktur durch entweder vollständige Acetylierung oder vollständige Deacetylierung vereinheitlichen und NMR-spektroskopisch wesentlich leichter aufklären lassen. Durch Spaltung aller glycosidischen Bindungen, Umwandlung der dadurch erhaltenen Monosaccharide in leichter flüchtige Derivate und gaschromatographische Analyse können weitere wichtige Hinweise gewonnen werden. Auch die Strukturaufklärung der Aglycone würde durch Abspaltung vom Zuckerteil und anschließender getrennter Analyse wesentlich erleichtert werden.

7.3. Strukturaufklärung der Aglycone

Die Abspaltung der Aglycone vom Zuckerteil wurde durch Methanolyse erreicht. Dazu wurde das Glycolipidgemisch in trockenem Methanol gelöst, mit HCl in Dioxan versetzt und 12 Stunden lang auf 70°C erhitzt.⁹⁸ Anschließend wurden die freigesetzten Aglycone durch Säulenchromatographie an Kieselgel von den Zuckerbestandteilen getrennt. Das Positiv-ESI-MS (Abbildung 51) der unpolaren Fraktion bestätigt erwartungsgemäß das Vorliegen unterschiedlicher Aglycone im Glycolipidgemisch. Das Massenspektrum zeigt im wesentlichen fünf Signale, bei denen es sich jeweils um die Natriumaddukte der Molekülonen handelt. Mit Hilfe hochauflösender Massenspektrometrie konnte ferner gezeigt werden, dass es zwei Serien von Aglyconen gibt, solche mit fünf Sauerstoffatomen und solche mit sechs (Abbildung 51).

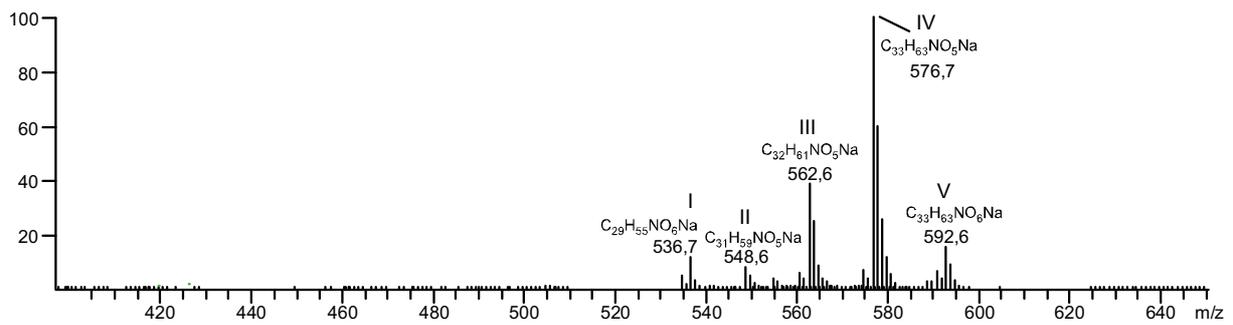


Abbildung 51 positiv ESI-MS der Aglycone und die Summenformel einiger Ionen, bestimmt durch hochauflösende Massenspektrometrie

7.3.1. Analyse des Hauptaglycons IV

Aus dem Aglycongemisch wurde durch HPLC an einer RP-18 Phase die Hauptkomponente IV mit m/z 576.6 isoliert. Abbildung 52 zeigt das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum dieser Verbindung. Um die Diskussion zu erleichtern wurden die relevanten Signale mit Buchstaben versehen. Tabelle 8 gibt eine Übersicht über die aus den ein- und zweidimensionalen NMR-Spektren gewonnenen Daten.

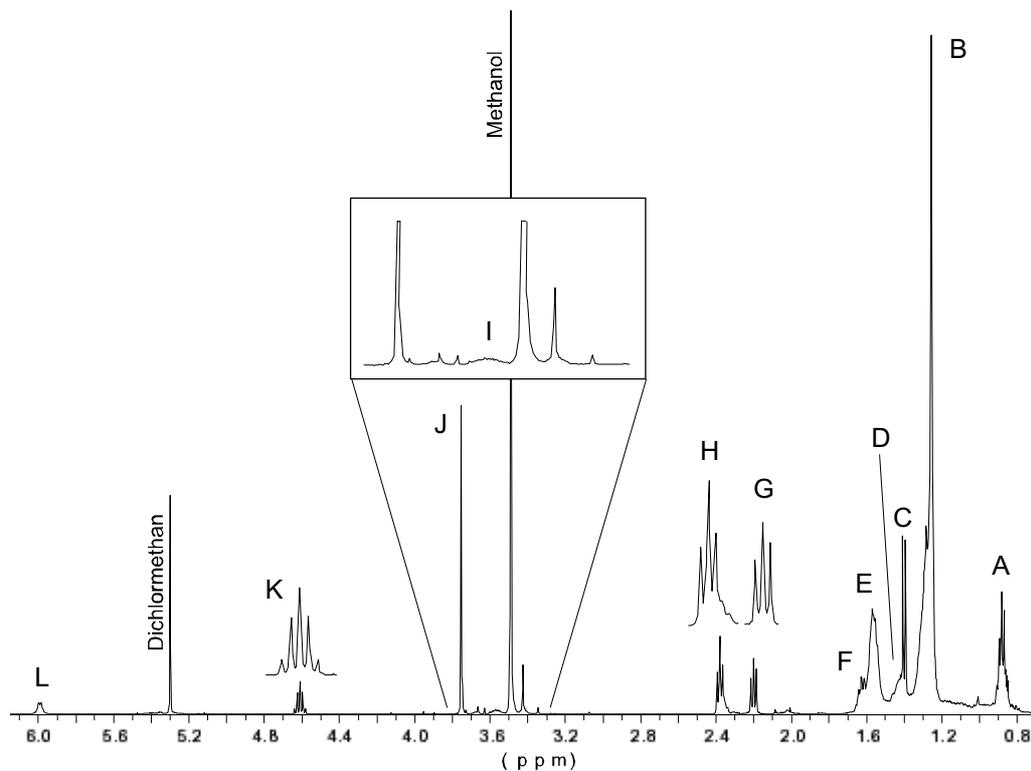


Abbildung 52 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) des Aglycons IV. Die Bezeichnungen der Signale mit Buchstaben entspricht der Bezeichnung im Text und in Tabelle 8

Tabelle 8 NMR-Daten des Aglycons IV aus *P. johnstonia*

Bez.	δ (^1H) [ppm]	Integral	J [Hz]	δ (^{13}C) [ppm] HMQC	δ (^{13}C) [ppm] HMBC*	COSY
A	0.88	8.96	m	22.71 14.45		B
B	1.20-1.35	42.28	br	29.62, 29.66, 29.71, 29.76, 29.80, 29.84, 29.95, 30.05, 32.33		A, E, F
C	1.40	8.55	d, J= 6.9	18.99	174.15	K
D	1.37-1.48			38.88		
E	1.50-1.68	16.40	m	24.29	213.75	B, H
F	1.50-1.68			25.97		
G	2.20	2.12	t, J= 7,6	36.97	173.07	F
H	2.38			3.59		
I	3.52-3.62	0.57	m	72.34		D
J	3.75	2.82	s	52.83	174.15	
K	4.61	1.00	quin., J= 7.3	48.27	173.07, 174.15	C, L
L	5.99	0.96	d, J= 6.0	-		K

* es sind nur Kopplungen zu quartären Kohlenstoffatomen angegeben

Mit Hilfe verschiedener zweidimensionaler NMR-Experimente lassen sich drei Strukturelemente des Moleküls erkennen:

Den ersten Einstiegspunkt bietet das breite Dublett **L** bei 5.99 ppm. Es zeigt im HMQC keine Kopplung auf ein Kohlenstoffatom und entspricht auch aufgrund seiner Signalstruktur und chemischen Verschiebung eher einem stickstoffgebundenen, amidischen Proton. Es koppelt im ^1H - ^1H -COSY mit dem Quintett **K** bei 4.6 ppm, welches seinerseits mit der zum Dublett aufgespalteten CH_3 -Gruppe **C** bei 1.4 ppm koppelt. Aus dem HMBC geht hervor, dass sich benachbart zu dieser Gruppierung zwei Carbonylkohlenstoffatome befinden müssen. Diese zeigen mit ca. 173 und 174 ppm chemische Verschiebungen, die typisch für Ester- oder Amidfunktionen sind. Eins der beiden Carbonylkohlenstoffatome (174.15 ppm) zeigt zudem eine Fernkopplung auf das Singulett **J** bei 3.8 ppm, welches einer Methylgruppe entspricht und aufgrund seiner chemischen Verschiebung an ein Heteroatom (wahrscheinlich Sauerstoff) gebunden sein muß. Das zweite Carbonylkohlenstoffatom (173.07 ppm) weist zusätzlich eine Kopplung auf die zum Triplett aufgespaltene CH_2 -Gruppe **G** bei 2.2 ppm auf. Aus diesen Informationen resultiert eine Alaninmethylester-Substruktur (siehe auch Abbildung 53, links), welche amidisch mit dem Rest des Moleküls verbunden ist. Wie in Kapitel 7.2. bereits diskutiert, enthält das Glycolipid eine Carbonsäurefunktion. Die hier gefundene Methylestergruppierung läßt sich als Artefakt der Spaltungsreaktion interpretieren, die unter sauren Bedingungen in trockenem Methanol durchgeführt wurde und durch die die ehemals freie Säurefunktion in ihren Methylester überführt wurde. Der Vergleich mit dem Gesamt-NMR des Glycolipidgemisches (vgl. Abbildung 48, S. 48), in dem sich kein Signal für die Methylgruppe des Esters befindet, bestätigt diese Interpretation.

Die zweite Substruktur, die sich aufgrund der NMR-Daten bestimmen lässt, enthält ein drittes Carbonylkohlenstoffatom, dessen chemischen Verschiebung von etwa 210 ppm auf eine Ketofunktion hinweist. Es koppelt zum Triplet **H** bei 2.4 ppm, welches vier Protonen bzw. zwei Methylengruppen entspricht und wiederum mit dem Multipllett **E** (1.50-1.68 ppm, 4H) koppelt. Die sich daraus ergebende Substruktur ist in der Mitte von Abbildung 53 dargestellt. Das dritte aus den NMR-Daten ersichtliche Strukturelement ist eine sekundäre Hydroxyfunktion. Auf diese weist das Multipllett **I** bei 3.55 ppm hin, welches im HMQC auf ein Kohlenstoffatom mit einer chemischen Verschiebung um die 70 ppm koppelt. Sowohl die chemische Verschiebung des Protons, als auch die des ^{13}C -Kerns deuten auf eine Hydroxygruppe hin. Aufgrund der Signalstruktur muss es sich um einen sekundären Alkohol handeln, da die Protonen eines primären Alkohols kleinere Multiplizitäten aufweisen sollten.

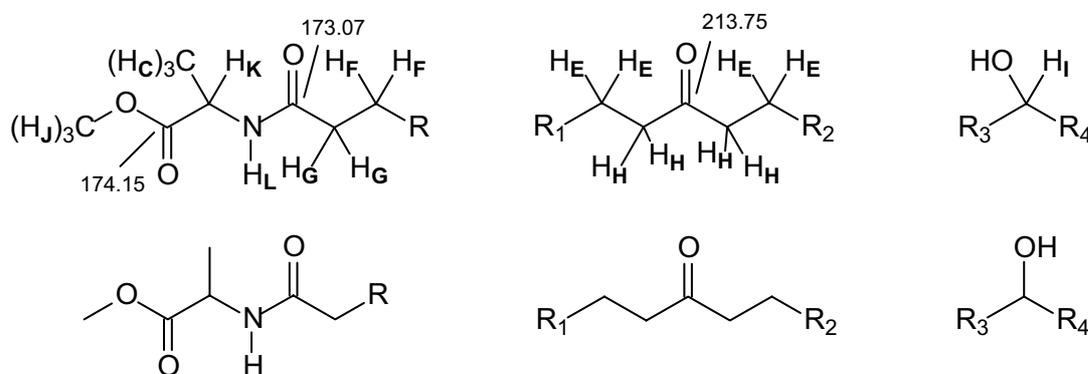


Abbildung 53 Aus den NMR-Daten abgeleitete Substrukturen des Aglycons IV (oben jeweils mit Zuordnung der Signale dargestellt)

Zusätzlich zu diesen drei Strukturelementen ergaben sich aus den NMR-Daten keine weiteren Funktionalitäten. Dies steht im Einklang mit der massenspektrometrisch bestimmten Summenformel $\text{C}_{33}\text{H}_{63}\text{NO}_5$ des Moleküls: Zieht man von dieser die atomare Zusammensetzung der Substrukturen ab (Alaninmethylester: $\text{C}_4\text{H}_8\text{NO}_2$, zwei Carbonylgruppen: C_2O_2 , sekundärer Alkohol: CH_2O), bleiben für das übrige Skelett des Aglycons 26 gesättigte Kohlenstoffatome zurück. Mit Hilfe der NMR-Spektroskopie ist jedoch weder die Position der Ketofunktion noch die der Hydroxygruppe innerhalb der Alkylkette bestimmbar. Deswegen wurden massenspektrometrische Experimente durchgeführt, mit Hilfe derer nähere Aussagen getroffen werden sollten.

Zunächst durchgeführte ESI-MS-MS-Experimente lieferten keine neuen Erkenntnisse, da die Tochterionenspektren bedingt durch die relativ sanfte Ionisierung lediglich Fragmente aufwiesen, die aus der Abspaltung von Neutralteilchen resultierten. So konnte die Abspaltung von Wasser, Methanol und Kohlenmonoxid beobachtet werden, jedoch kein Fragment, welches auf eine Spaltung neben der Ketofunktion zurückzuführen wäre.

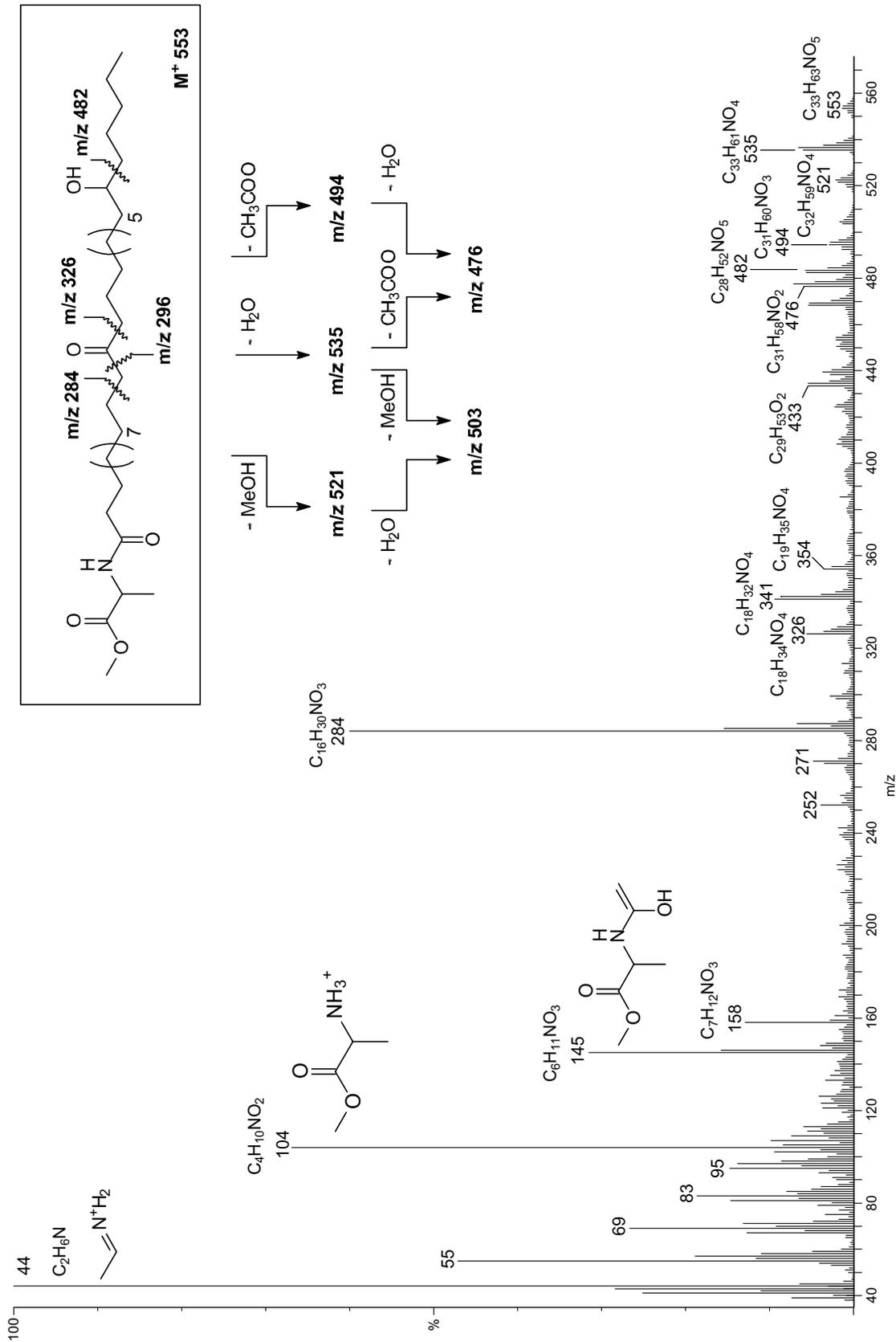


Abbildung 54 Direkteinlaß EI-MS des gereinigten Aglycons IV

Ionisierung mittels Elektronenstoß (EI) erwies sich im folgenden als besser geeignet, da hierbei energiereiche Radikalkationen entstehen, die ein anderes Fragmentierungsverhalten als die in der ESI-Quelle erzeugten Kationen zeigen. Da die Verbindung aufgrund ihrer Größe nur schlecht flüchtig ist, wurde sie dem Massenspektrometer im Direkteinlaß zugeführt. Abbildung 54 zeigt das EI-Massenspektrum der gereinigten Verbindung IV sowie die elementare Zusammensetzung (bestimmt durch HR-MS) und postulierte Strukturen ausgewählter Fragmente.

Der durch die NMR-Experimente zugeordnete Alaninmethylester-Rest findet sich in den Ionen m/z 104 und m/z 145 wieder. Letzteres entsteht durch McLafferty Umlagerung zum Carbonylkohlenstoff der Amidfunktion. Das Ion m/z 104 hingegen ist relativ ungewöhnlich. Es entsteht durch Spaltung der Amidbindung und Übertragung von zwei Wasserstoffatomen auf das Stickstoffatom. Durch die Umsetzung von Alaninmethylester mit Carbonsäuren unterschiedlicher Länge wurden Modellverbindungen synthetisiert, anhand derer gezeigt werden konnte, dass die Neigung, dieses Ion zu bilden, mit der Kettenlänge der Carbonsäure zunimmt (s. experimenteller Teil).

Das Ion mit der Masse m/z 284 gibt schließlich Aufschluß über die Lage der Ketofunktion. Aus seiner elementaren Zusammensetzung ($C_{16}H_{30}NO_3$) ist ersichtlich, dass es den Alaninrest, nicht jedoch die Ketofunktion enthält. Unter Berücksichtigung des üblichen Fragmentierungsverhaltens von Alkanonen wäre zu vermuten, dass das Fragment durch eine α -Spaltung neben der Carbonylfunktion entstanden ist. In diesem Fall wären zwei weitere Fragmentionen zu erwarten: Eines mit m/z 312, welches der α -Spaltung auf der anderen Seite der Carbonylgruppe entspräche, sowie ein weiteres mit m/z 327 welches aus einer McLafferty-Umlagerung hervorginge (siehe auch Abbildung 55). Da jedoch keines dieser beiden Ionen im Spektrum vorhanden ist, war anzunehmen, dass das Ion m/z 284 nicht durch α -, sondern durch β -Spaltung entsteht. Die Carbonylgruppe wäre also im Vergleich zum ersten Fall eine weitere Methylengruppe vom Alaninrest entfernt. Das Ion der α -Spaltung m/z 298 vor der Carbonylgruppe (von der Alaninseite aus betrachtet) ist, wenn auch mit geringer Intensität, im Spektrum vertreten. Das der α -Spaltung hinter der Carbonylgruppe entsprechende Ion (m/z 326) hat eine relativ hohe Intensität, genauso wie das McLafferty-Ion m/z 341. Somit scheint Position 14 für die Carbonylgruppe trotz der ungewöhnlichen β -Spaltung erheblich wahrscheinlicher.

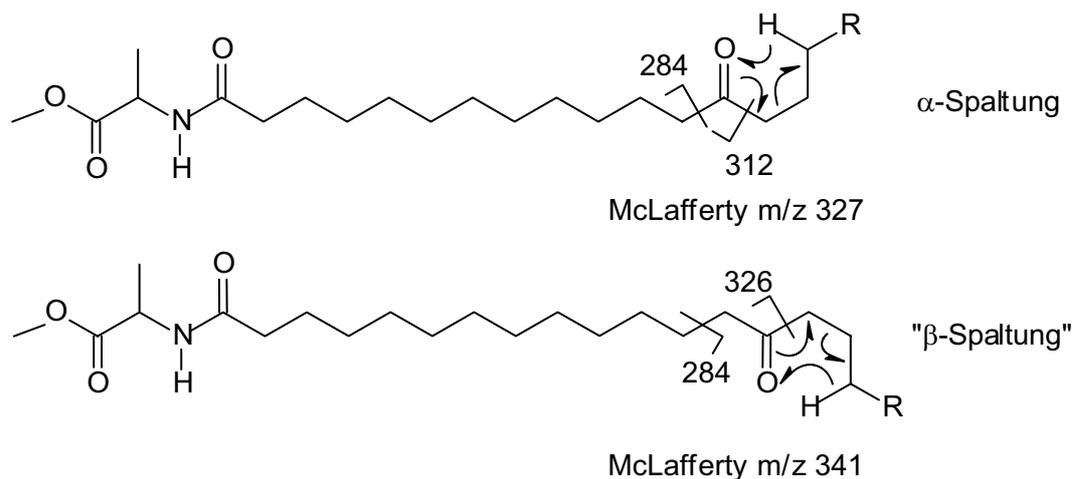


Abbildung 55 Die beiden denkbaren Positionen der Ketofunktion und die postulierte Fragmentierungen.

Das EI-Massenspektrum gibt weiterhin Hinweise auf die Position der Hydroxygruppe. Das Fragmentation m/z 482 besitzt die elementare Zusammensetzung $C_{28}H_{52}NO_5$, ist also durch Verlust von m/z 71 (C_5H_{11}) aus dem Molekölion entstanden und trägt noch alle Sauerstoffatome. Es ist anzunehmen, dass es aus einer α -Spaltung neben der Hydroxyfunktion resultiert, woraus folgt, dass sich die Hydroxygruppe an C6, vom Kettenende aus gezählt, befände. Durch die Umsetzung der Probe zum Trimethylsilylether und anschließende massenspektroskopische Untersuchung konnte diese Vermutung untermauert werden.

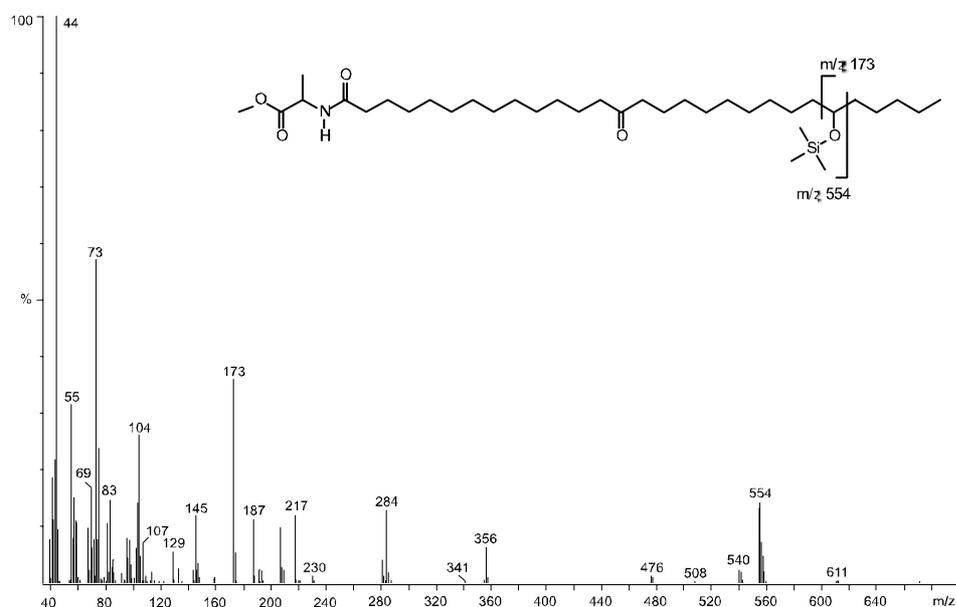


Abbildung 56 Massenspektrum des silylierten Aglycons IV und die postulierte Struktur.

Das Massenspektrum (Abbildung 56) zeigt ein intensives Fragmentation mit der Masse m/z 173, welches wahrscheinlich aus der α -Spaltung neben der Silyletherfunktion hervorgeht.

Auch der Bruch auf der anderen Seite der Gruppierung, der zu einem Fragment der Masse m/z 554 führt, ist zu beobachten.

Aufgrund der genannten Beobachtungen und Überlegungen wurde 2-(24-Hydroxy-14-oxo-nonacosanyl-amino)-propionsäuremethylester (**66**) als Struktur des Aglycons IV postuliert. Da bei der Interpretation der Massenspektren jedoch verschiedene Annahmen, insbesondere zur Positionen der Keto- und der Hydroxygruppe, gemacht wurden, wurde **66** synthetisiert, um durch den Vergleich der Massenspektren zu überprüfen, ob diese Annahmen korrekt sind und das Molekül tatsächlich in der vorgeschlagenen Weise fragmentiert. Für die Synthese von **66** siehe Kapitel 7.6..

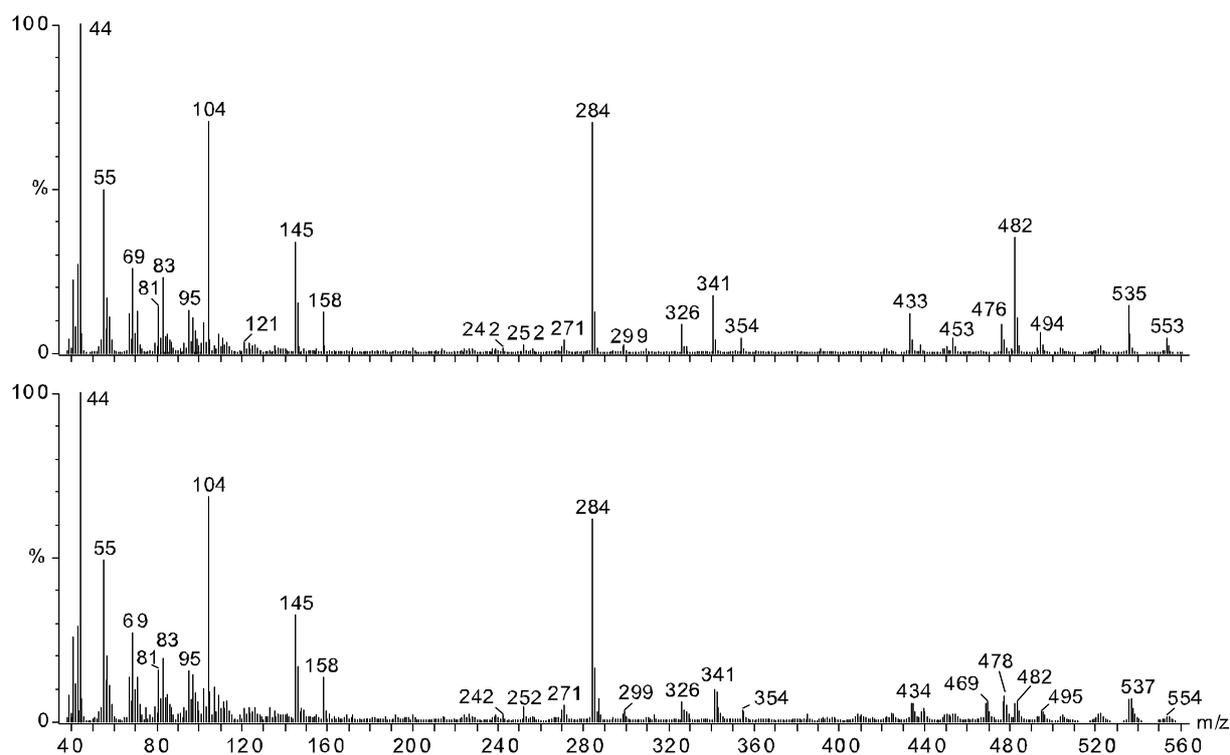
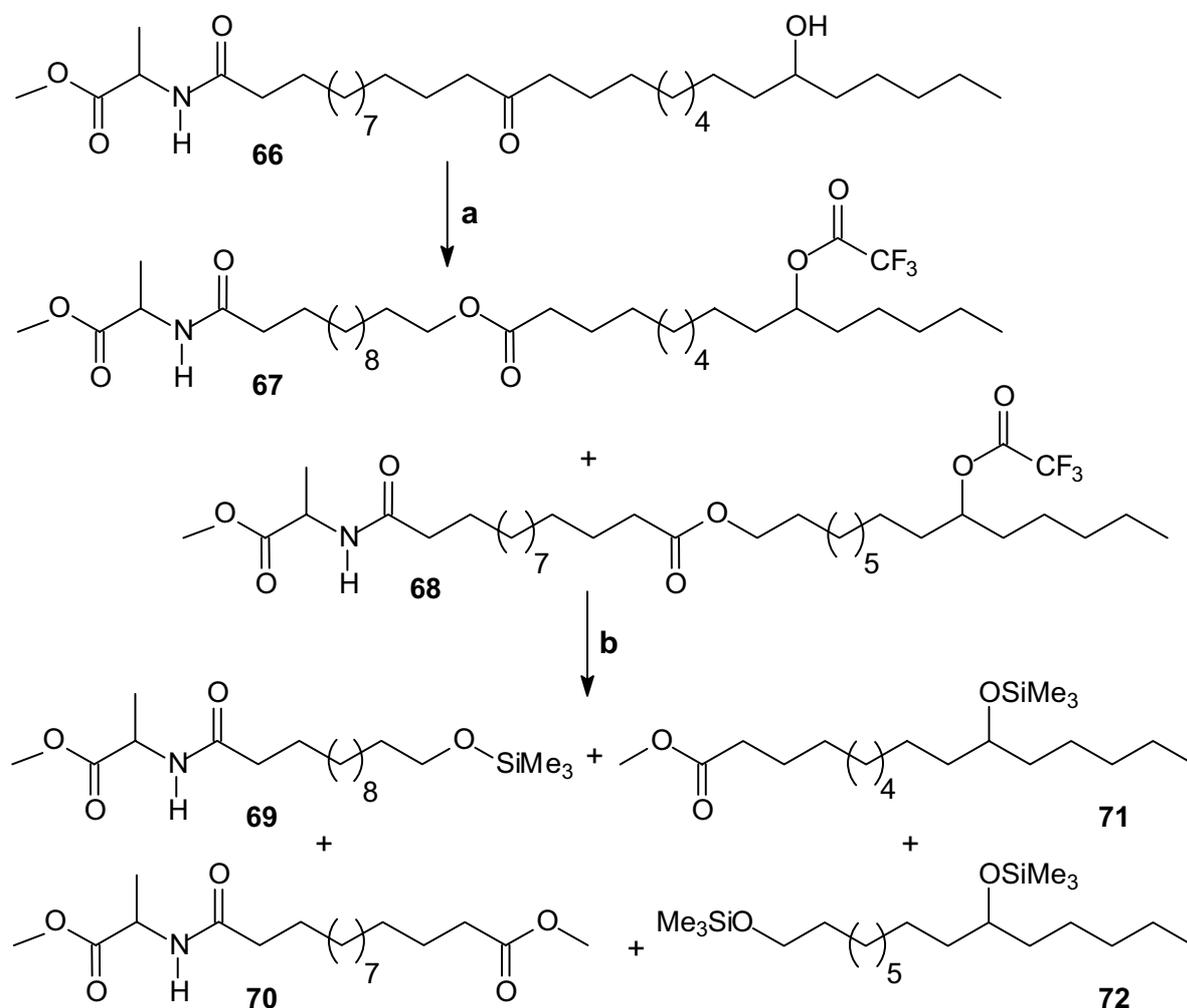


Abbildung 57 Vergleich der Direkteinlaß EI-Massenspektren von **66** (oben) und des Aglycons IV (unten)

In Abbildung 57 sind die Massenspektren der synthetischen Substanz **66** und des Aglycons IV einander gegenübergestellt. Im unteren Massenbereich weisen beide Spektren hohe Übereinstimmung auf, dies gilt insbesondere für die Ionen m/z 284, 326 und 341 anhand derer die Position der Ketofunktion festgelegt wurde. Die Struktureinheit vom Alaninmethylester bis zur Ketofunktion scheint damit gesichert zu sein. Im oberen Massenbereich zeigen sich jedoch größere Unterschiede: Das Ion m/z 482, welches aus dem Bruch neben der Hydroxyfunktion resultiert, ist in der synthetisierten Substanz wesentlich intensiver als in der Naturprobe. Damit liegt die Vermutung nahe, dass es sich trotz der einheitlichen molekularen Masse der Naturprobe, immer noch um ein Substanzgemisch handelt. Betrachtet man unter

diesem Gesichtspunkt noch einmal das Massenspektrum der silylierten Naturprobe (Abbildung 56), fällt neben dem Fragment m/z 173 auch das um 14 Masseinheiten größere Ion m/z 187 auf, aufgrund dessen man auf das Vorhandensein einer geringeren Mengen einer zweiten Substanz schließen kann, deren Hydroxyfunktion sich an anderer Position befindet. Zur weiteren Untersuchung des Gemischs wurde nun zunächst nach einer Methode zum definierten Abbau der Substanzen gesucht mit Hilfe derer leichter flüchtige Bruchstücke der Moleküle erhalten werden können, welche der gaschromatographischen Analysiert zugänglich sind.

Für eine Spaltung der Moleküle neben der Ketofunktion bietet sich die Baeyer-Villiger-Oxidation an. Diese sollte jeweils zu zwei Produkten führen, welche anschließend durch Methanolyse in je einen Methylester und einen Alkohol spaltbar sein sollten.



a: 1. TFAA, 2. MPCA, CCl₄; **b:** 1. MeOH, 2. BSTFA

Abbildung 58 Spaltung von **66** durch Baeyer-Villiger-Oxidation

Diese Reaktionsfolge wurde zunächst mit der synthetischen Substanz **66** getestet. Da mit dem freien Alkohol keine befriedigenden Ergebnisse erzielt werden konnten, wurde die Hydroxyfunktion zu Beginn trifluoracetyliert. Nach der Baeyer-Villiger Oxidation mit *meta*-Chlorperbenzoesäure wurden die Produkte **67** und **68** durch Umesterung mit Methanol in die jeweiligen Methylester, bzw. die freien Alkohole gespalten. Um aussagekräftigere Massenspektren zu erhalten, wurden die Hydroxyfunktionen der Bruchstücke abschließend zu den Trimethylsilylethern umgesetzt (**69** - **72**).

Durch gaschromatografische Analyse der Derivatisierungsprodukte von Natur- und Syntheseprobe konnte gezeigt werden, dass es sich bei keiner der natürlichen Substanzen um das geradkettige **66** handelt (vgl. Abbildung 59), da die Abbauprodukte der Naturstoffe deutlich kürzere Retentionszeiten aufweisen als die der synthetischen Substanz.

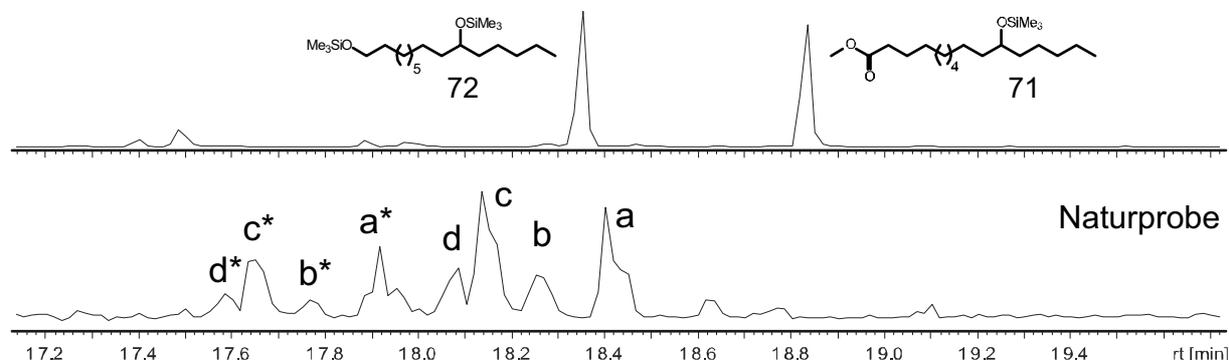


Abbildung 59 Ausschnitt aus den Totalionenstromchromatogrammen des derivatisierten **66** (oben) und der ebenso derivatisierten Naturprobe [Säule: 30 m DB-1 MS; Temperaturprogramm: 100°C-5 min isotherm, 10°C/min, 320 °C, 40 min isotherm]

Bei den mit **a**, **b**, **c** und **d** gekennzeichneten Verbindungen handelt es sich nach den Massenspektren um die Methylester, bei **a***, **b***, **c*** und **d*** um die entsprechenden Diole. Die Massenspektren von **c** und **d** sowie von **c*** und **d*** sind jeweils identisch und fragmentieren auf die gleiche Weise wie die beiden Abbauprodukte von **66**.

Abbildung 60 zeigt die Massenspektren der Diol-Spaltungsprodukte **a***, **b***, **c*/d*** und **72** (die der Ester befinden sich im Spektrenanhang S. 143). Die Verbindung **a*** weist mit dem Ion m/z 187 ein siliciumhaltiges Fragment auf, welches um die Masse 14 größer ist als das entsprechende Bruchstück von **72**. Dementsprechend ist das Gegenstück mit m/z 303 um 14 Masseinheiten kleiner als das von **72**. Daraus kann geschlossen werden, dass die Hydroxyfunktion dieser Verbindung sieben und nicht sechs Kohlenstoffatome vom Kettenende entfernt ist. Die Massenspektren der Verbindungen **b*** und **c*/d*** zeigen wie **72** ein Ion mit der Masse m/z 173; das von **c*/d*** weist zusätzlich das Gegenstück m/z 314 auf. Da die Retentionszeiten kürzer sind als die der Referenzverbindung ist anzunehmen, dass **b***

und **c*/d*** eine Methylverzweigung innerhalb der Kette aufweisen. Lediglich eine Verzweigung in *iso*-Position kann aufgrund der NMR-Daten ausgeschlossen werden, da in diesem Fall eine Aufspaltung der terminalen Methylprotonen zu einem Dublett sichtbar wäre.

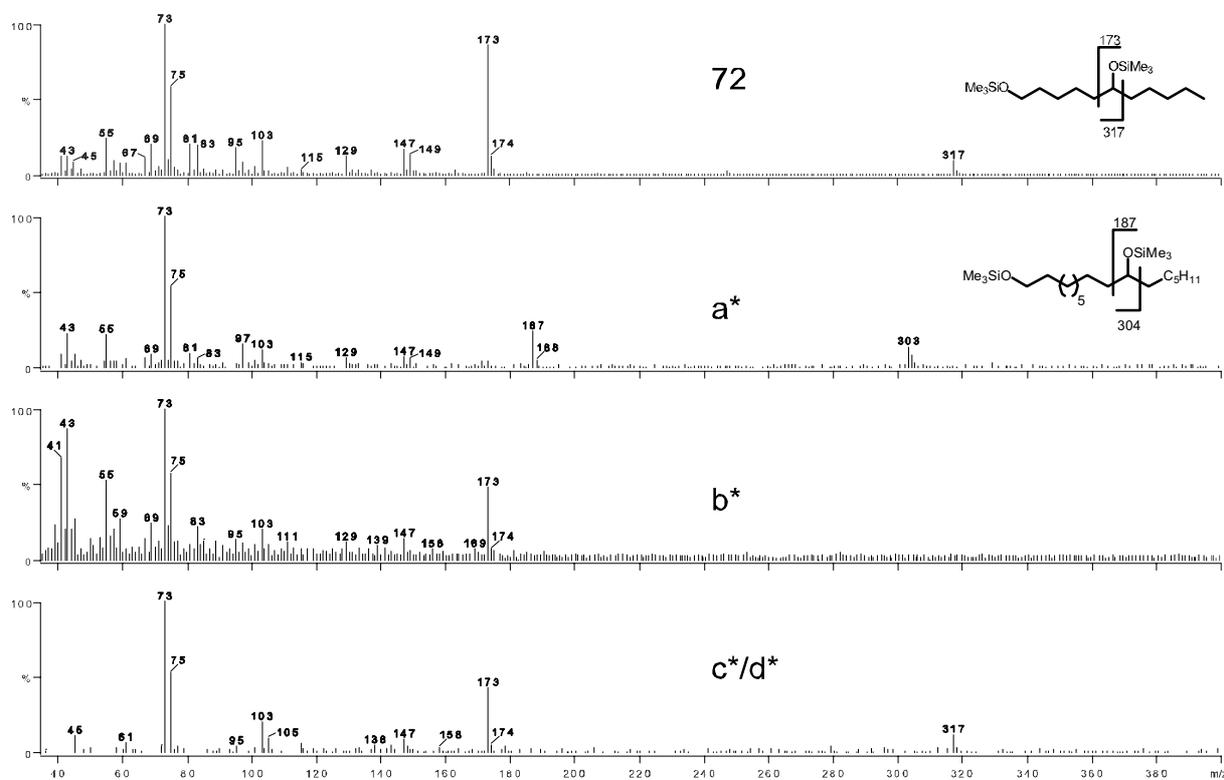
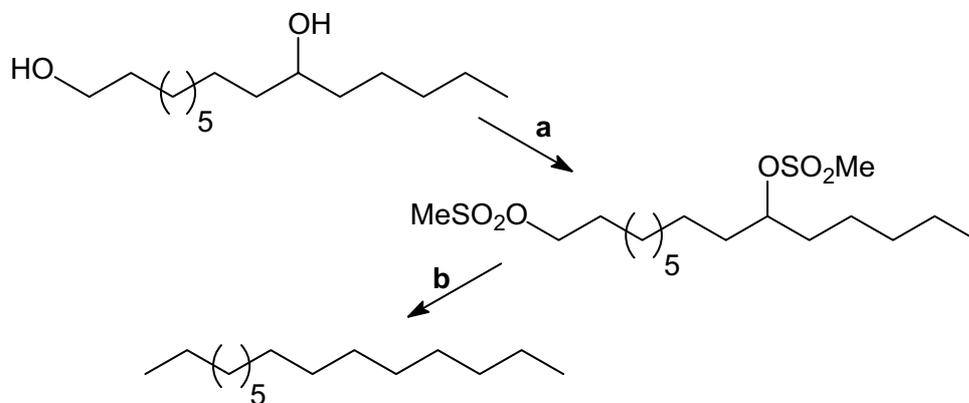


Abbildung 60 Vergleich der Massenspektren der Verbindungen **72**, mit den Diolen **a***, **b*** und **c*/d*** aus Abbildung 59

Zur Bestimmung der genauen Position dieser Methylverzweigungen wären weitere Derivatisierungen nötig. Zum Beispiel könnten die Diole, die aus der Baeyer-Villiger-Oxidation entstehen, zu den Mesylaten umgesetzt und anschließend gemäß Abbildung 61 zu den reinen Kohlenwasserstoffen reduziert werden.⁹⁹



a: MeSO₂Cl, NEt₃, CHCl₃; **b:** LiAlH₄, Ether

Abbildung 61 Reduktion von Alkoholen zu Alkanen

Da methylverzweigte Kohlenwasserstoffe in charakteristischer Weise neben der Verzweigung fragmentieren, ließe sich die Position der Verzweigung durch GC-MS bestimmen.¹⁰⁰ Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte dieser Ansatz jedoch nicht weiter verfolgt werden und muß daher Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein.

7.3.2. Übersicht über die Aglycone

Wie eingangs beschrieben, wurden die Aglycone der *P. johnstonia* Glycolipide durch saure Methanolyse von ihren Zuckerbestandteilen getrennt. Im Zuge dieser Reaktion wurde die ursprünglich vorhandene freie Carbonsäurefunktion verestert (s.o.). Die durch hochauflösende Massenspektrometrie bestimmte Elementarzusammensetzung der Aglycone (s. auch S. 53) ist folglich um eine Methylengruppe zu groß. Tabelle 9 gibt eine Übersicht über die analytisch bestimmten Zusammensetzungen der Methylester und die daraus folgenden chemischen Formeln der freien Säuren.^v

Tabelle 9

Aglycon Fraktion	M+Na (m/z)	Zusammensetzung	M (m/z)	M freie Säure (m/z)	Zusammensetzung
I	536.7	C ₂₉ H ₅₅ NO ₆ Na	513	499	C ₂₈ H ₅₃ NO ₆
II	548.6	C ₃₁ H ₅₉ NO ₅ Na	525	511	C ₃₀ H ₅₇ NO ₅
III	562.6	C ₃₂ H ₆₁ NO ₅ Na	539	525	C ₃₁ H ₅₉ NO ₅
IV	576.7	C ₃₃ H ₆₃ NO ₅ Na	553	539	C ₃₂ H ₆₁ NO ₅
V	592.6	C ₃₃ H ₆₃ NO ₆ Na	569	555	C ₃₂ H ₆₁ NO ₆

Wie aus Tabelle 9 ersichtlich wird, besitzen die Aglycone I und IV jeweils ein Sauerstoffatom mehr als die übrigen. Aus dem Gesamt-NMR des Aglycongemischs wird deutlich, dass I und IV eine zusätzliche Hydroxyfunktion aufweisen und beide Hydroxyfunktionen direkt benachbart sind. Das ¹H-NMR-Spektrum ist in Abbildung 62 dargestellt, und die relevanten Signale sind mit **I**₁ bis **I**₄ gekennzeichnet. Die chemische Verschiebung dieser Protonen weist auf ein Heteroatom in unmittelbarer Nachbarschaft hin, die chemische Verschiebung der dazugehörenden ¹³C-Kerne bestätigt dieses. Da **I**₁ und **I**₃ ebenso wie **I**₂ und **I**₄ im ¹H-¹H-COSY direkt miteinander koppeln, müssen diese Protonen jeweils direkt benachbart sein.

^v Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, handelt es sich bei „Aglycon IV“ in Wirklichkeit um mehrere methylverzweigte Substanzen mit jeweils identischer Elementarzusammensetzung. Es ist durchaus wahrscheinlich, dass sich unter I, II, III, und V ebenfalls Isomerenmische verbergen, welche jedoch im Folgenden aus Gründen der Übersichtlichkeit als Einheiten behandelt werden.

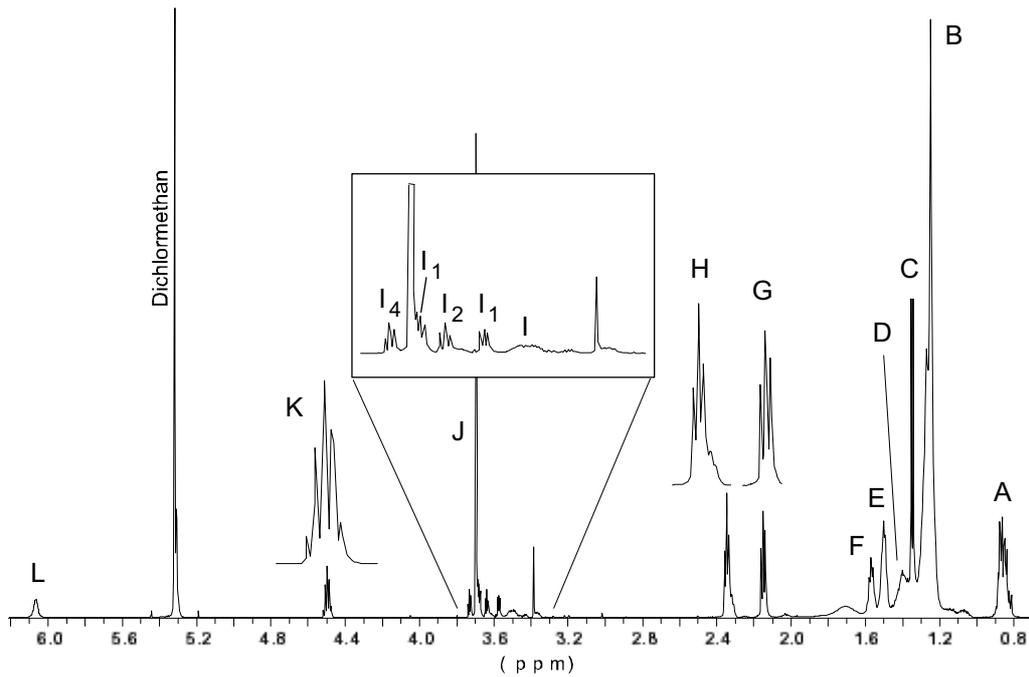
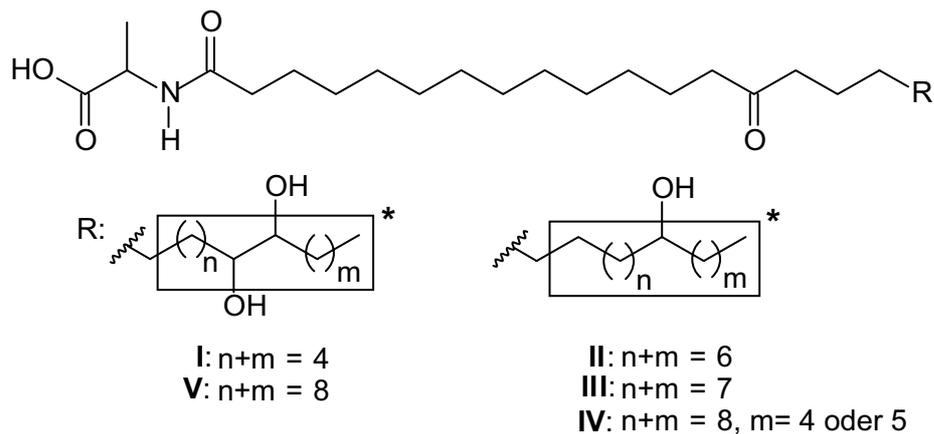


Abbildung 62 $^1\text{H-NMR}$ des Aglycongеміschs (700 MHz CD_2Cl_2)

Das EI-MS des Aglycongеміsches zeigt die gleiche Fragmentierung für die Ketofunktion wie die aufgereinigte Fraktion IV. Es ist daher anzunehmen, dass die Struktur aller Aglycone bis zur Ketofunktion identisch ist, der darauf folgende Rest jedoch hinsichtlich der Kettenlänge, der Zahl und Position der Hydroxyfunktionen sowie der Methylverzweigungen variiert. Abbildung 63 gibt einen Überblick über die Strukturen der Aglycone, soweit wie sie im Rahmen der vorliegenden Arbeit bestimmt werden konnten.



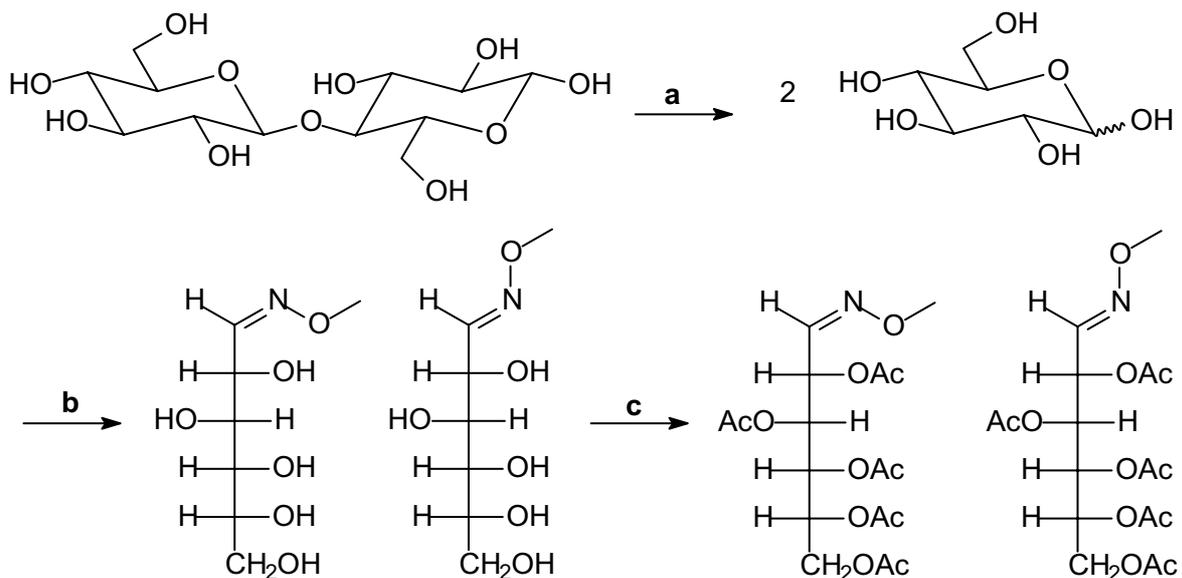
* Methylverzweigungen möglich

Abbildung 63 Überblick über die Strukturen der Aglycone I-V

7.4. Aufklärung des Zuckerteils

7.4.1. Bestimmung der Monosaccharid-Bausteine

In der Literatur sind zahlreiche Methoden beschrieben, um Monosaccharide zu flüchtigen Derivaten umzusetzen und sie anschließend gaschromatographisch durch den Vergleich mit authentischem Material zu charakterisieren.¹⁰¹ Viele Derivatisierungsmethoden wie zum Beispiel die Acetylierung oder Silylierung aller freien Hydroxygruppen haben den Nachteil, dass sie zu einem Substanzgemisch führen. Dieses setzt sich im ungünstigsten Fall aus den α - und β -Formen der Pyranose und der Furanose sowie dem offenkettigen Zucker zusammen und führt dadurch häufig zu unübersichtlichen Gaschromatogrammen. Bei einem Gemisch unterschiedlicher Zucker ist es folglich günstiger, eine Methode zu wählen, die die Anzahl an Derivatisierungsprodukten minimiert. Dies ist z.B. der Fall bei der Umsetzung zu *O*-Methyloxim-Derivaten, bei der die Zucker in der offenkettigen Form abgefangen werden und lediglich zwei Doppelbindungsisomere entstehen. Um die Flüchtigkeit der Derivate zu erhöhen werden die freien Hydroxygruppen anschließend acetyliert.¹⁰²



a: 4N TFA, 120 °C; **b:** *O*-Methylhydroxylamin Hydrochlorid, 1-Dimethylamino-2-propanol, Methanol, Pyridin; **c:** Pyridin / Essigsäureanhydrid (1:3, v/v)

Abbildung 64 Spaltung und Derivatisierung von Oligosacchariden zu *O*-Methyloxim-Acetat

Im Fall eines Oligosaccharids oder Glycolipids müssen die Monosaccharide vor der Derivatisierung voneinander bzw. vom Aglycon gespalten werden, wofür meist im sauren Milieu hydrolysiert wird. Zur Bestimmung der Zuckerbestandteile des hier gefundenen Glycolipids wurde nach einer von Neeser et al. beschriebenen Methode verfahren.¹⁰³ Die Monosaccharide wurden durch Hydrolyse mit TFA/Wasser freigesetzt, zu den *O*-

Methyloxim-Derivate umgesetzt und abschließend acetyliert (siehe Abbildung 64). Abbildung 65 (unten) zeigt das Gaschromatogramm der Derivatisierungsprodukte. Man erkennt (da jeder Zucker zwei Derivate ergibt) drei verschiedene Zucker, bei denen es sich aufgrund ihrer Massenspektren um zwei Hexosen und eine Pentose handeln muss. Um Referenzverbindungen zu erhalten, wurde eine Auswahl an C₆- und C₅-Zuckern (Glucose, Galactose, Mannose, Xylose und Arabinose) nach der gleichen Methode derivatisiert. Vergleich der Retentionszeiten und Massenspektren ergab, dass sich der Zuckerteil des Glycolipids aus Glucose, Galactose und Xylose zusammensetzt.

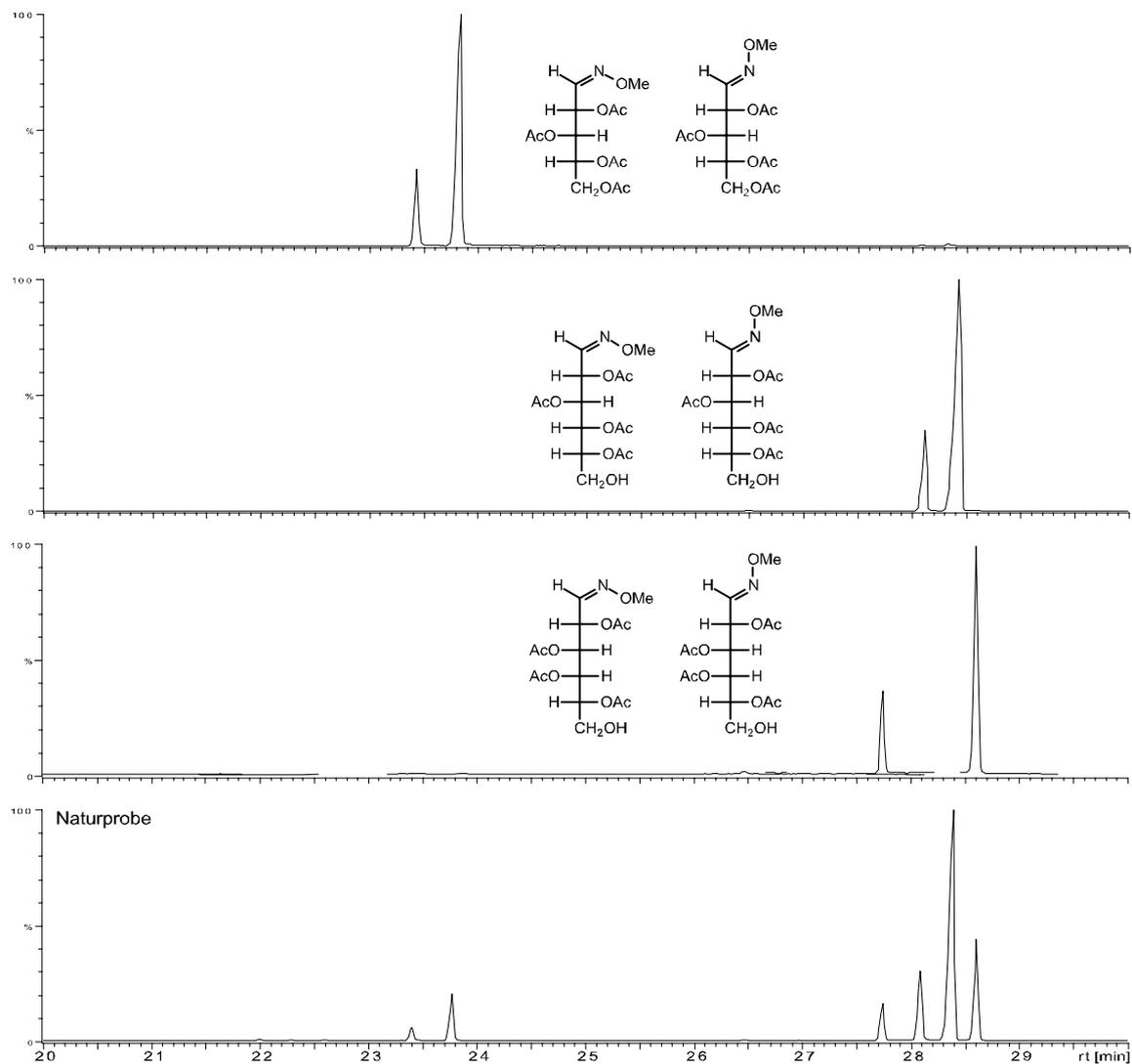


Abbildung 65 Totalionenstromchromatogramme der derivatisierten Naturprobe (unten) und der entsprechenden Derivate aus Xylose, Glucose und Galactose (von oben nach unten). [Säule: 30m DB-5MS , Temperaturprogramm: 100°C, 5 min isotherm, 10°C/min, 300°C, 30 min isotherm]

Das Verhältnis der drei Monosaccharide zueinander wurde aus den integrierten Peakflächen berechnet (Tabelle 10) und beträgt 1 : 2.19 : 5.90 (Xylose:Galactose:Glucose). Diese Werte sind sicherlich mit einem leichten Fehler behaftet, da keine *response*-Faktoren bestimmt

wurden. Dennoch kann aus ihnen geschlossen werden, dass nicht alle Glycolipide der Naturprobe einen einheitlichen Zuckerteil besitzen. Dieser müßte aufgrund der Verhältnisse der Zucker zueinander in erster Näherung ein Nonasaccharid sein, welches kombiniert mit den Aglyconen wesentlich höhere Massen als die experimentell bestimmten aufwiese. Eine sinnvolle Interpretation ist das Vorhandensein von zwei Tetrasacchariden, von denen das erste aus Xylose, Galactose und zweimal Glucose (im folgenden mit TS-1 bezeichnet) und das zweite aus Galactose und dreimal Glucose (TS-2) besteht. Diese Interpretation steht im Einklang mit den NMR-spektroskopischen Daten (vgl. folgende Kapitel).

Tabelle 10 Integration des Gaschromatogramms in Abbildung 65 (unten).

Zucker	Peakflächen	Summe der Peakflächen	Verhältnis
Xylose	637699	2688151	1.00
	2050452		
Galactose	1600216	5876206	2.19
	4275990		
Glucose	3123736	15859256	5.90
	12735520		

Zur Bestimmung der absoluten Konfigurationen der Zucker wurden gaschromatographische Analysen der leichtflüchtigen Derivate an chiralen stationären Phasen durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass sich weder die *O*-Methyloxim Acetate, noch die vollständig silylierten und acetylierten Zucker auf den zur Verfügung stehenden chiralen Säulen (FS-Lipodex G und Hydrodex®-β-6-TBDM der Firma Macherey und Nagel) trennen ließen. Eine gute Trennung gelang erst mit den trifluoracetylierten Zuckern an einer Hydrodex®-β-6-TBDM-Phase. Abbildung 66 zeigt beispielhaft die gaschromatographische Trennung von D- und L-Glucosepentatrifluoroacetat.

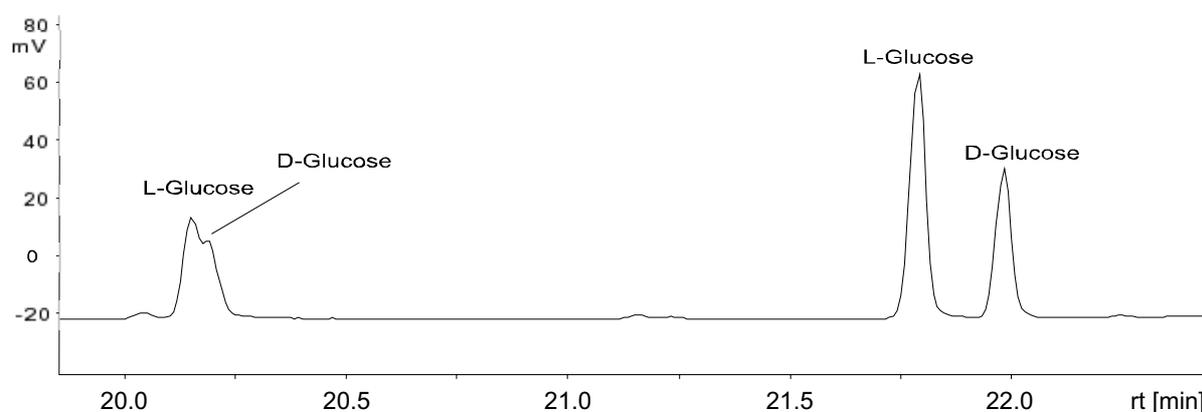


Abbildung 66 gaschromatographische Trennung von D- und L-Glucosepentatrifluoroacetat [Säule: 25 m Hydrodex®-β-6-TBDM; Temperaturprogramm: 100°C, 5 min isotherm, 5°C/min, 220°C, 40 min isotherm]

Obwohl auch bei der Trifluoracetylierung aus einem Zucker mehrere Derivate entstehen, konnten die einzelnen Monosaccharide problemlos zugeordnet werden. Erwartungsgemäß handelte es sich bei den Bausteinen des Glycolipids um Zucker der D -Reihe. In Abbildung 67 sind der derivatisierten Naturprobe (oben), ein Vergleichsgemisch der Trifluoracetate von D- Xylose, D-Arabinose, D-Mannose, D-Glucose und D-Galactose (mitte) sowie eine Mischung von Naturprobe und Vergleichssubstanzen (unten) gegenüber gestellt.

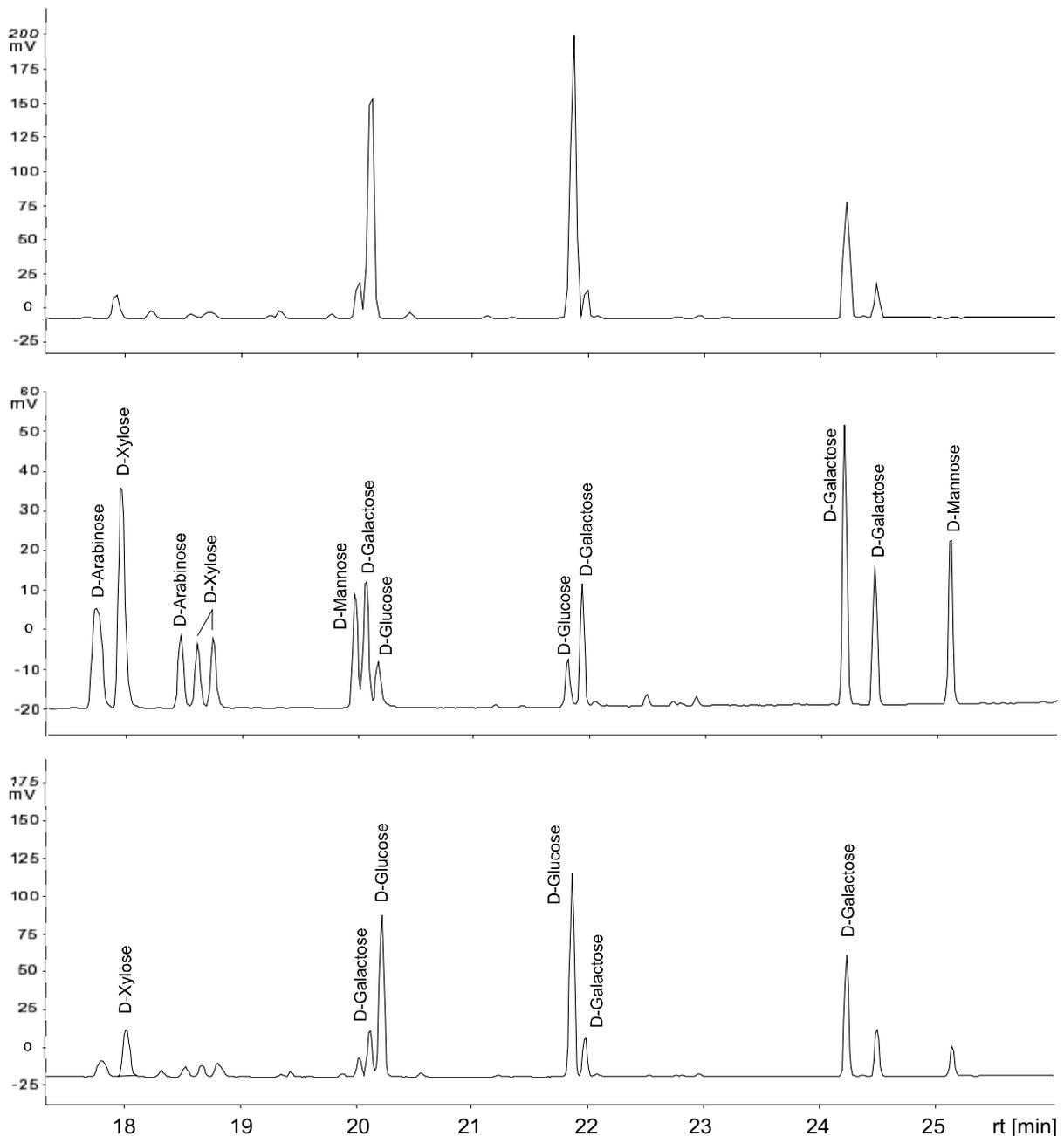


Abbildung 67 Gaschromatogramme trifluoracetylierter Monosaccharide. Oben: derivatisierte Naturprobe, Mitte: Gemisch von Vergleichssubstanzen, Unten: Koinjektion [Säule: 25 m Hydrodex®-β-6-TBDM; Temperaturprogramm: 100°C, 5 min isotherm, 5°C/min, 220°C, 40 min isotherm]

7.4.2. Vereinheitlichung des Oligosaccharids: Deacetylierung

Die Deacetylierung des Substanzgemisches wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von Mori et al.¹⁰⁴ durchgeführt. Dazu wurde der Zucker in trockenem Methanol gelöst und mit Natriummethanolat bei Raumtemperatur gerührt.

Das Negativ-ESI-MS der Derivatisierungsprodukte weist keine Ionenserien mehr auf, die sich um die Masse 42 unterscheiden und bestätigt so die vollständige Entfernung der Acetylgruppen (Abbildung 68).

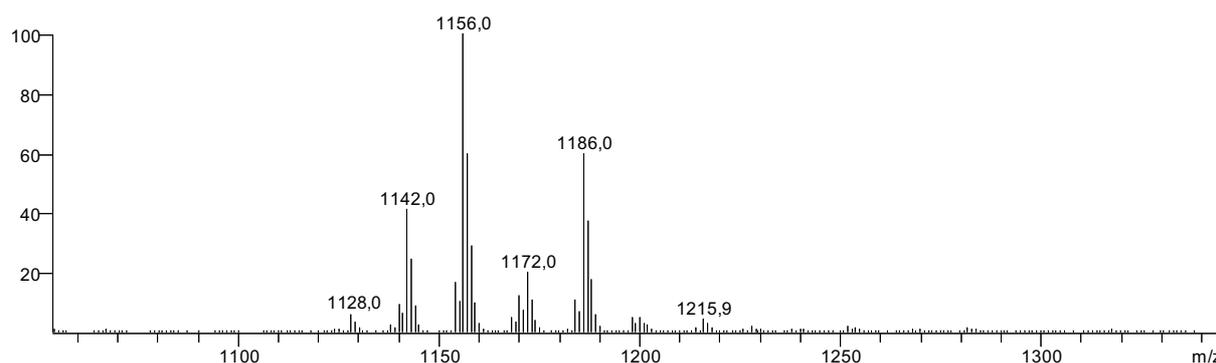


Abbildung 68 negativ ESI-MS der deacetylierten Verbindungen

Dennoch zeigt das Massenspektrum weiterhin ein Produktgemisch, welches sich im Fall der Ionen m/z 1128, 1142, 1156 und 1172 auf die Kombination des oben erwähnten Tetrasaccharids aus Xylose, Galactose und Glucose (TS-1) mit den unterschiedlichen Aglyconen zurückführen läßt. Das Ion m/z 1186 ergibt sich durch Kombination des „Hauptaglycons“ IV mit TS-2, dem Tetrasaccharid aus einer Galactose- und drei Glucoseeinheiten (TS-2) (vgl. Tabelle 11)

Tabelle 11 Berechnung der Zusammensetzung der deacetylierten Glycolipide

M-H	M	=	M _{Aglycon}	+	n	·	M* _{Hexose}	+	n	·	M* _{Pentose}
1128	1129	=	511	+	3	·	162	+	1	·	132
1142	1143	=	525	+	3	·	162	+	1	·	132
1156	1157	=	539	+	3	·	162	+	1	·	132
1172	1173	=	555	+	3	·	162	+	1	·	132
1186	1187	=	539	+	4	·	162				

M* entspricht der durchschnittlichen Masse einer Zuckereinheit (M_{Zucker}-18) in einem Mehrfachzucker.

Durch die Derivatisierung und massenspektrometrische Analyse muß die eingangs aufgestellte Hypothese eines einheitlichen Zuckergerüsts aller Glycolipide korrigiert werden. Weitere Hinweise auf die Struktur konnten durch MS-MS-Experimente mit dem deacetylierten Extrakt gewonnen werden. Das Tochterionenspektrum des Ions m/z 1156 soll hier exemplarisch diskutiert werden. Es zeigt neben dem Verlust von Wasser die Abspaltung einer Pentose ((M-H)-132) zum Ion m/z 1024 und die Abspaltung einer Hexose ((M-H)-162)

zum Ion m/z 994. Die Abspaltung von Zuckerfragmenten aus Oligosacchariden erfolgt unter Verlust des verbrückenden Sauerstoffs und Protonentransfer (siehe auch Abbildung 69).

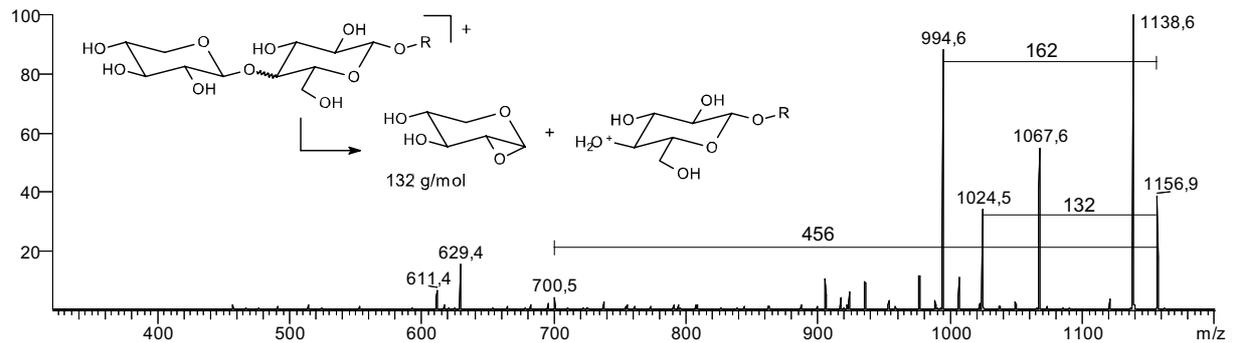


Abbildung 69 Tochterionenspektrum des Ions m/z 1156 und das Fragmentierungsschema von Mehrfachzuckern

Darüber hinaus ist die Abspaltung eines Trisaccharides ((M-H)-456) bestehend aus einer Pentose und zwei Hexosen zum Ion m/z 700 erkennbar, jedoch *keine* Abspaltung eines Disaccharides ((M-H)-294) zum Ion m/z 862. Dieser Befund lässt Schlüsse auf die Verknüpfung der Zuckerbausteine untereinander zu: Wird davon ausgegangen, dass das Tochterionenspektrum hauptsächlich Ionen zeigt, die aus der Spaltung von nur einer Bindung hervorgehen, sollte ein linear gebautes Tetrasaccharid sowohl Mono-, als auch Di- und Trisaccharidabspaltung zeigen. Bei einem am ersten Zucker nach dem Aglycon verzweigten

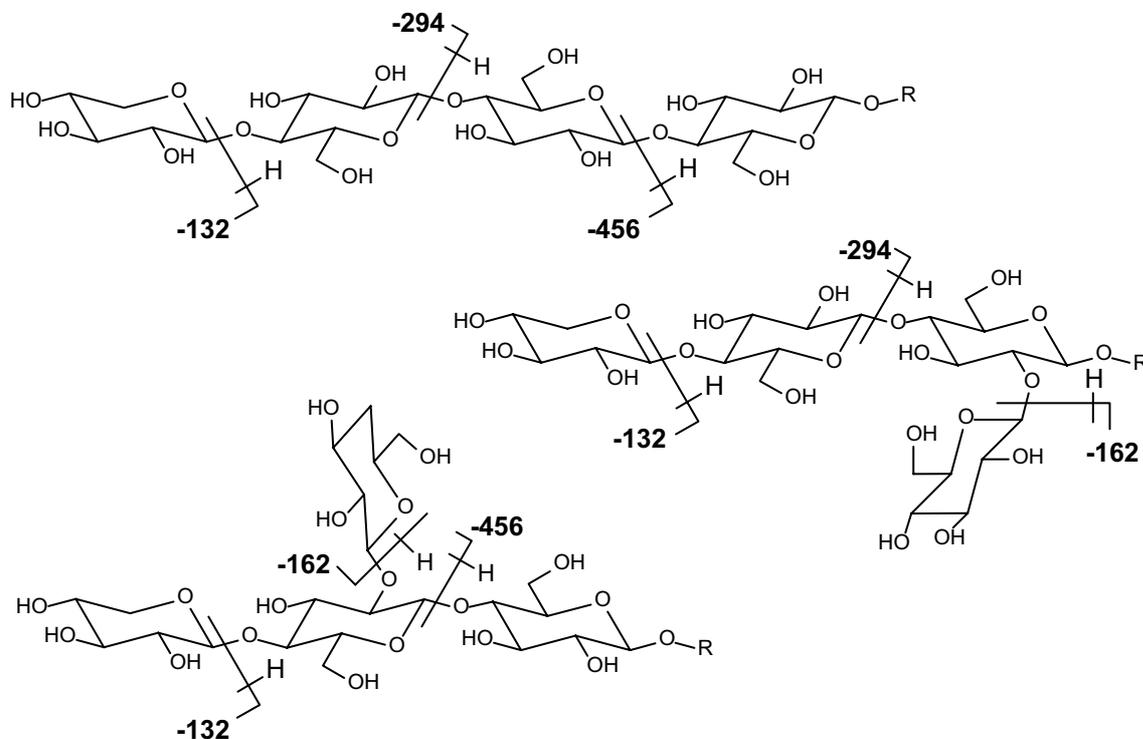


Abbildung 70 Fragmentierung von Tetrasacchariden

Tetrasacchararid wäre neben der Abspaltung zweier Monosaccharide, die eines Disaccharids zu erwarten. Lediglich ein am zweiten Zucker verzweigtes Trisaccharid sollte die hier beobachtete Abspaltung zweier Monosaccharide und die eines Trisaccharids zeigen (siehe hierzu auch Abbildung 70). Das Ion m/z 1186, welches TS-2 beinhaltet, fragmentiert vollkommen analog zu TS-1: Auch hier ist keine Abspaltung eines Disaccharids zu beobachten, und so ist anzunehmen, dass die Struktur von TS-2 der von TS-1 entspricht, nur dass Xylose durch Glucose ersetzt ist.

Die aufgrund der massenspektrometrischen Experimente gewonnenen Strukturinformationen lassen sich durch die NMR-spektroskopischen Daten bestätigen. In den folgenden Abschnitten wird zunächst die vollständige Strukturaufklärung des Tetrasaccharids TS-1 beschrieben, und anschließend werden die Erkenntnisse, die sich für die Struktur von TS-2 ableiten lassen, diskutiert.

NMR-spektroskopische Strukturaufklärung des deacetylierten Tetrasaccharids TS-1:

Um die Diskussion der NMR-spektroskopischen Daten zu erleichtern, werden im folgenden die Signale und Signalgruppen, deren chemischen Verschiebung im Bereich der Zuckerprotonen liegt, mit Buchstaben versehen (vgl. Abbildung 71).

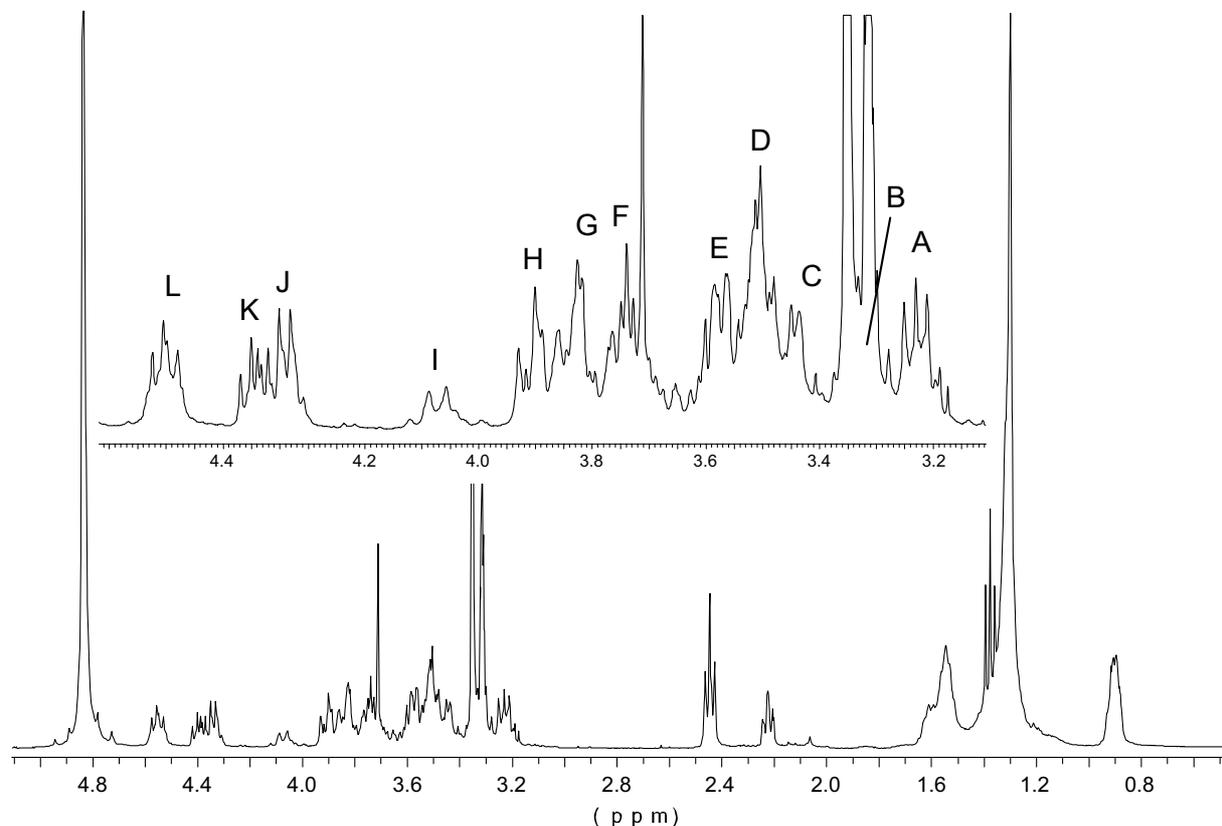


Abbildung 71 ^1H -NMR-Spektrum (MeOH-d_4) der deacetylierten Verbindungen. Die Buchstaben entsprechen den Bezeichnungen im Text sowie in Tabelle 12 und Abbildung 72

Unter einem so gekennzeichneten Signal können sich mehrere Protonen verbergen; so entspricht zum Beispiel das Signal **D** fünf unterschiedlichen Protonen. In Tabelle 12 werden die Ergebnisse der verschiedenen NMR-Experimente für diese Signale aufgelistet. Die vollständige Beschreibung der Spektren befindet sich im experimentellen Teil.

Das ^1H -NMR bestätigt ebenfalls die vollständige Deacetylierung der Probe. Die Zuordnung der Signale zu den einzelnen Zuckerringen wird dadurch verkompliziert, dass sich viele Signale der Zuckerprotonen überlagern. Hier sollen zunächst die Einstiegspunkte der Strukturaufklärung diskutiert werden:

Die ^{13}C -Signale der C1-Kohlenstoffatome von Zuckern sind charakteristisch zum Tieffeld verschoben; im vorliegenden Fall zeigen sie eine chemische Verschiebung um 105 ppm. Mit Hilfe des HMQCs konnten die dazugehörenden Protonen unter den Signalen **J** und **L** lokalisiert werden. **J** und **L** koppeln lediglich auf die C1-Kohlenstoffatome und entsprechen jeweils zwei Protonen, woraus folgt, dass sich die Signale von jeweils zwei Ringen überlagern. Da **J** im ^1H - ^1H -COSY ausschließlich eine Kopplung zum Signal **A** und **L** nur eine zum Signal **E** aufweist, müssen sich unter **A** und **E** die Protonen von C2 verbergen.

Weiterhin sind die Methylengruppen der Zucker gut zu erkennen, da die zugehörigen ^{13}C -Signale im HMQC ein zu Methingruppen entgegengesetztes Vorzeichen haben. Die Protonen der CH_2 -Gruppen sind unter den Signalen **G** und **I**, **G** und **H**, zweimal **F** sowie **A** und **H** zu finden. **A** und **H** weisen zudem eine sehr unterschiedliche chemische Verschiebung auf und können deshalb der im Ring liegenden Methylengruppen einer Pento-Pyranose (Xylose) zugeordnet werden.

Den dritte Ansatzpunkt für die Strukturaufklärung bieten die Kohlenstoffatome, die wie C1 an ein Ring-verbrückendes Sauerstoffatom gebunden sind. Sie sind ebenfalls charakteristisch zum Tieffeld verschoben, wenn auch weniger deutlich als die C₁-Kohlenstoffatome. Die zu diesen C-Atomen gehörenden Protonen sind unter den Signalen **E** (zweimal) und **C** zu finden. Weitere wichtige Informationen ließen sich aus dem TOCSY-Spektrum gewinnen, welches alle Kopplungen eines Spinsystems zeigt. In diesem Fall existieren zwei Ringe, die Protonen der Signale **A**, **B**, **C**, **D**, **G**, **H**, **I** und **J** beinhalten und zwei Ringe mit Protonen der Signale **D**, **E**, **F**, **G**, **H** und **L**. Mit Hilfe dieser Informationen gelang es, die ^1H -Signale den einzelnen Zuckerringen zuzuordnen (siehe dazu auch Abbildung 72). Die Verknüpfung der Ringe ergibt sich aus dem HMBC, welches auch C-H-Kopplungen über die glycosidischen Bindungen zeigt. Mit Hilfe dieser Daten kann in Übereinstimmung mit den massenspektrometrischen Daten gezeigt werden, dass sich eine Verzweigung am zweiten Glucosering befindet. Da sich die Signale der Protonen, die sich an den Brückenbasen dieses Ringes befinden (2-H und 4-H,

Signal **E**), überlagern, könnten die Positionen der Ringe vertauscht sein. Die NMR-Spektren des vollständig acetylierten TS-1 liefern jedoch in dieser Frage eindeutige Informationen (vgl. nächstes Kapitel) und bestätigen die in Abbildung 72 dargestellte Verknüpfung. Die Ringe weisen aufgrund der großen Kopplungskonstante der Dubletts der C1-Protonen **J** und **L** (7.6 bzw. 8 Hz) mit hoher Wahrscheinlichkeit β -Verknüpfungen auf.¹⁰⁵

Wegen der starken Signalüberlagerungen, ist es nicht möglich, die Methylenprotonen des Xylose-Rings **A** und **H** anhand ihrer Kopplungskonstanten der axialen bzw. äquatorialen Position zuzuordnen. Da sie sich jedoch hinsichtlich ihrer chemischen Verschiebung stark unterscheiden, gelang die Zuordnung durch Vergleich mit Literaturdaten.¹⁰⁶ In Abbildung 72 ist die ermittelte Struktur dargestellt. Da die chemische Verschiebung der ¹³C-Kerne nur aus den zweidimensionalen Spektren bestimmt werden konnte, kann für stark überlagerte Signale wie **D** aufgrund der geringeren Auflösung des HMQC nur eine gemittelte chemische Verschiebung angegeben werden.

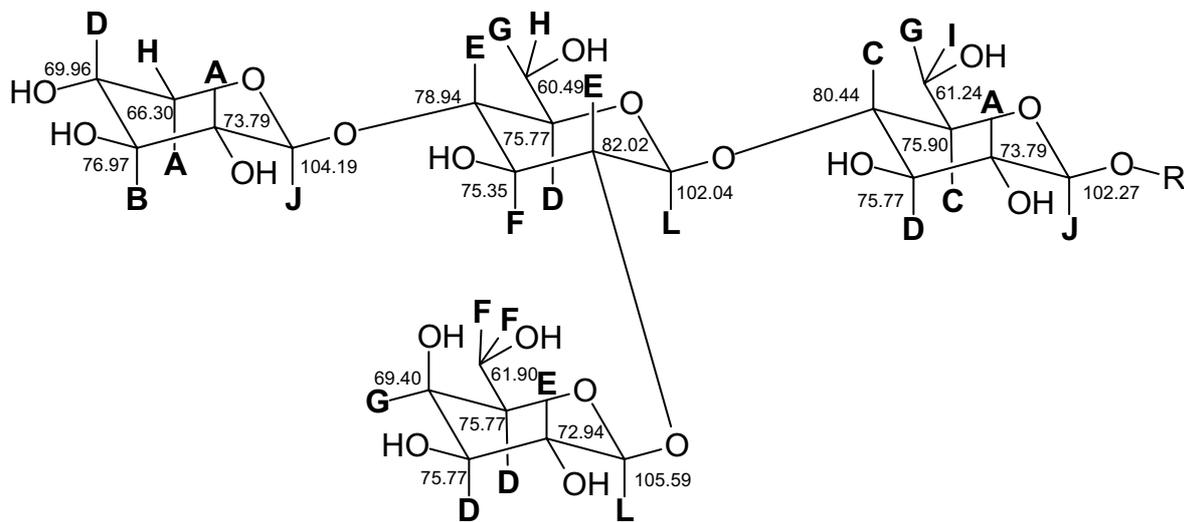


Abbildung 72 Struktur des entacetylierten TS-1 mit Zuordnung der NMR-Signale.

Tabelle 12 NMR-Daten des deacetylierten Glycolipidgemischs im Bereich der Zuckerprotonen (Fett gekennzeichnet sind die Signale der zusätzlichen Glucoseeinheit in TS-2)

Bez.	δ (H) [ppm]	J [Hz]	δ (¹³ C) [ppm]		COSY	TOCSY
			HMQC	HMBC		
A	3.21-3.31	3 H	66.30 - 73.79 +	69.96, 75.77, 76.97, 102.27, 104.19	B, D, H, J,	B, C, D, G, H, I, J,
A	3.21-3.31	1 H	73.79		B, K	B, E1, G1, K
B	3.31-3.42	1 H	70.31 +	69.96, 73.79, 76.25	A, D, E1, G1	A, D, E1, G1H, J
B		3 H	76.97 +			
C	3.44-3.48	2 H	75.90 + 80.44 +	75.77, 102.04	D, G	A, D, G, I, J
D	3.50-3.57	5 H	69.96 + 75.77 +	61.90, 69.40, 72.94, 80.44, 105.59	A, B, C, E, F, G, H	E, F, G, H, L A, B, C, H, I, J
E	3.57-3.64	3 H	72.94 + 78.94 + 82.02 +	60.49, 73.79, 75.35, 102.04, 104.19, 105.59	D, F, L	D, F, G, H, L
E1	3.65-3.72	1 H	61.89 -		B, G1	A, B, G1, K
F	3.73-3.82	3 H	61.90 - 75.35 + 79.67 +	69.40, 76.23, 78.94, 82.02, 102.04	D, E, F	D, E, G, H, L
G	3.82-3.91	3 H	60.49 - 61.24 - 69.40 +	72.94, 73.79	C, D, H, I	D, E, F, H, L
G1	3.88-3.92	1 H	61.89 -		B, E1	A, B, E1, K
H	3.91-3.96	2 H	60.49 - 66.30 -	69.96, 76.97, 78.94, 104.19	D, G A, D	D, E, F, G, L A, B, D, J
I	4.05-4.15	1 H	61.24	80.44	G	A, C, D, G, J
J	4.32-4.38	2 H 2 x d	102.27 + 104.19 +	78.94	A	A, B, C, D, G, I, H
K*	4.38-4.45*	2 H	48.56* + 103.25 +	173.95*, 175.14*	A	A, B, E1, G1
L	4.54-4.61	2 H 2 x d	102.04 + 105.59 +	80.44, 82.02	E	D, E, F, G, H

*Signale des Aglycons

7.4.3. Vereinheitlichung des Oligosaccharids: Vollständige Acetylierung

Zur vollständigen Acetylierung wurde das Glycolipidgemisch analog zu einer Vorschrift von Flugge et al.¹⁰⁷ in Pyridin gelöst und mit Essigsäureanhydrid unter DMAP-Katalyse umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Aus den massenspektrometrischen Untersuchungen konnten keine neuen Erkenntnisse gewonnen werden, da bei MS-MS-Experimenten aufgrund der Acetylgruppen keine Abspaltung der Zuckereinheiten zu beobachten ist (siehe weiter vorn).

Die Auswertung der NMR-Spektren hingegen wird durch die vollständige Acetylierung erheblich erleichtert, da sich die Zuckerprotonen über einen weiteren Bereich der chemischen Verschiebung (3.2 bis 5.4 ppm gegenüber 3.2 bis 4.6 ppm beim deacetylierten Produkt) verteilen. Zudem treten auch vermehrt Signale auf, die nur einem Proton entsprechen und somit keine Überlagerung aufweisen. Abbildung 73 zeigt das ¹H-NMR-Spektrum des vollständig acetylierten Glycolipids. Auch hier sind zum besseren Verständnis die einzelnen Signale im Bereich der Zuckerprotonen mit Buchstaben versehen. In sind die NMR-spektroskopischen Daten dieses Bereichs aufgeführt, die vollständige Beschreibung der Spektren befindet sich im experimentellen Teil.

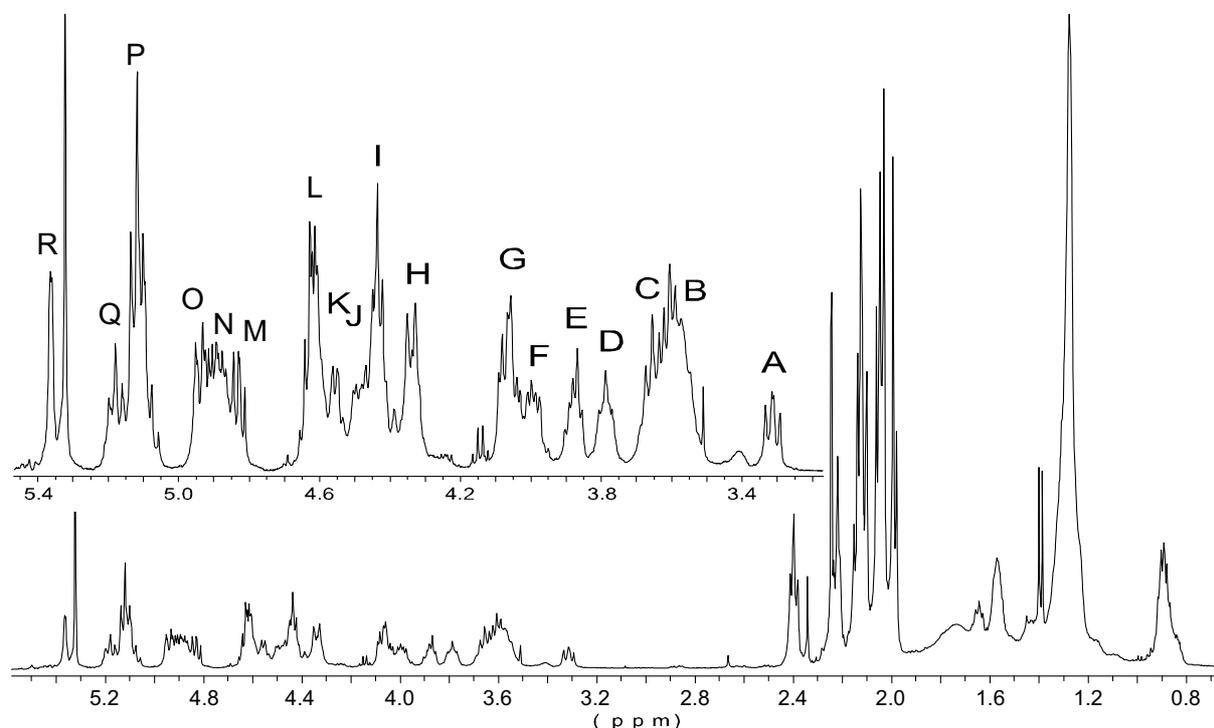


Abbildung 73 Protonen NMR-Spektrum (CDCl₃) der acetylierten Verbindungen. Die Buchstaben entsprechen den Bezeichnungen im Text sowie in Abbildung 74, Abbildung 75 und in Tabelle 13.

Im folgenden soll zunächst auf die Strukturaufklärung des Tetrasaccharides TS-1 aus Xylose, Galactose und (zweimal) Glucose eingegangen werden. Hinweise auf die Struktur des zweiten Tetrasaccharids werden im anschließenden Kapitel diskutiert.

Zur Aufklärung der Struktur leistete besonders das TOCSY wertvolle Hilfe. Im Gegensatz zur deacetylierten Probe sind hier alle Zuckerringe deutlich unterscheidbar. Geht man von einem isoliert liegenden Proton aus, können anhand der *cross peaks* alle weiteren Protonen des betreffenden Spinsystems bzw. Ringes benannt werden. Abbildung 74 zeigt den relevanten Ausschnitt des TOCSY-Spektrums. Exemplarisch sind, ausgehend von einem isoliert liegenden Signal, alle *cross peaks* eines Ringes jeweils grau unterlegt. Ein erster Ring

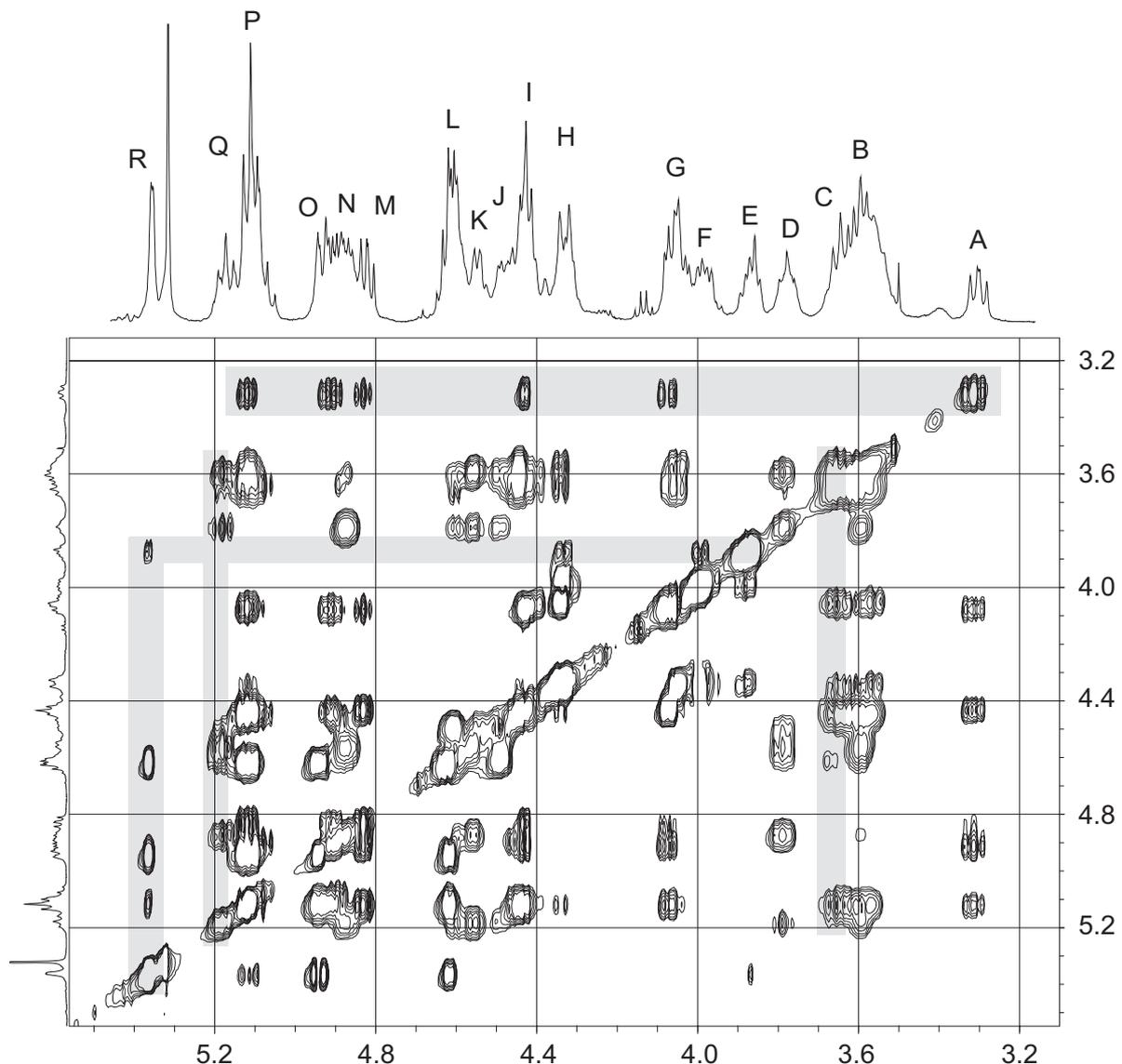


Abbildung 74 Ausschnitt aus dem TOCSY-Spektrum des vollständig acetylierten Glycolipids und Zuordnung der Signale zu den verschiedenen Zuckerringen (grau unterlegt)

setzt sich aus den Signalen **A, G, I, M, N** und **P** zusammen; ein zweiter aus den Signalen **B, C, G, H, I** und **P** und ein dritter aus den Signalen **B, D, J, K, L, N** und **Q**. Der vierte Ring (**E, F, H, L, O, P, R**) weist ein unterbrochenes Spinsystem auf. Man kann eine Kopplung der Signale **L, O, P** und **R** beobachten sowie eine weitere der Signale **E, F, H** und **R**. Ein solches Verhalten ist typisch für Galactose, bei der das Proton an C4 äquatorial und nicht wie bei Glucose axial steht. Dieses führt aufgrund der Karplus-Beziehung zu kleinen Kopplungskonstanten zwischen 3-H und 4-H sowie zwischen 4-H und 5-H und stellt sich im TOCSY als unterbrochenes Spinsystem dar.

Innerhalb der Ringe lassen sich die C1-Protonen wiederum gut aufgrund der chemischen Verschiebung ihrer Kohlenstoffatome zuordnen. Sie verbergen sich unter den Signalen **K, L** und **I** (zweimal). Die zu den Methylengruppen gehörenden Signale **G** und **H, J** und **L, F** und **H** sowie **A** und **G** ergeben sich aus dem Vorzeichen der entsprechenden Kohlenstoffatome im HMQC. Anhand der zum Tieffeld verschobenen Kohlenstoffsignale lassen sich auch hier die Protonen bestimmen, die wie H-1 an einer Brückenbasis sitzen. Sie liegen unter den Signalen **B, C** und **D**. Mit Hilfe des ^1H - ^1H -COSYs lassen sich anschließend die direkten Nachbarn dieser charakteristischen Protonen bestimmen und über diese auch alle weiteren Signale.

Im vorherigen Kapitel wurde diskutiert, dass die Monosaccharid-Bausteine mit hoher Wahrscheinlichkeit über eine β -glycosidische Bindung verknüpft sind. Dieses kann anhand der Spektren der vollständig acetylierten Probe bestätigt werden. Im Xylose-Ring gelingt diese Zuordnung am einfachsten. 2-H (**M**) spaltet zu einem Doppeldublett mit zwei großen Kopplungskonstanten auf, so dass beide Nachbarprotonen (**P** und **I**) ebenfalls axial gebunden sein müssen. Bei den drei Hexosen sind die 1-H (**I, L** und **K**) und 2-H Signale (**B, N** und **P**) leicht überlagert. Anhand der jeweiligen *cross peak*-Strukturen von 1-H und 2-H im ^1H - ^1H -COSY läßt sich jedoch sehr gut erkennen, dass es sich bei den jeweiligen 1-H Signalen um Dubletts mit großen Kopplungskonstanten handelt.

Die Verknüpfung der Zucker untereinander läßt sich mit Hilfe des HMBC-Spektrums eindeutig bestimmen. **L**, das 1-H des Galactoserings, koppelt auf C-2 (77.41) des zweiten Glucoserings (die entsprechende Kopplung von 2-H (**B**) auf C-1 (101.29) des Galactoserings ist ebenfalls sichtbar). **I** (1-H der Xylose) koppelt hingegen auf C-4 (77.15) des zweiten Glucoserings (auch hier ist die entsprechende Kopplung von 4-H (**C**) auf das C-1 (101.89) der Xylose vorhanden). Im Fall des vollständig acetylierten TS-1 überlagern sich folglich weder die 1-H Signale (**I** und **L**) von Galactose und Xylose, noch die entsprechenden Signale (**B** und **C**) des Zuckers, der die Verzweigung trägt, wodurch eine eindeutige Zuordnung möglich ist. Diese Ergebnisse werden zudem durch das NOESY bestätigt. Hier können Raumkopplungen

von Protonen eines Zuckerringes auf den benachbarten Ring beobachtet werden. Das gilt insbesondere für die Protonen des anomeren Kohlenstoffatoms, so koppelt z.B. **L** auf **B** und **I** auf **C**. Die Zuordnung der Protonen der Methylengruppe im Xylose-Ring gelingt ebenfalls mit Hilfe des NOESY-Spektrums. Das Proton **A** zeigt Raumkopplungen auf **I** und **P** und muss sich folglich in axialer Position befinden.

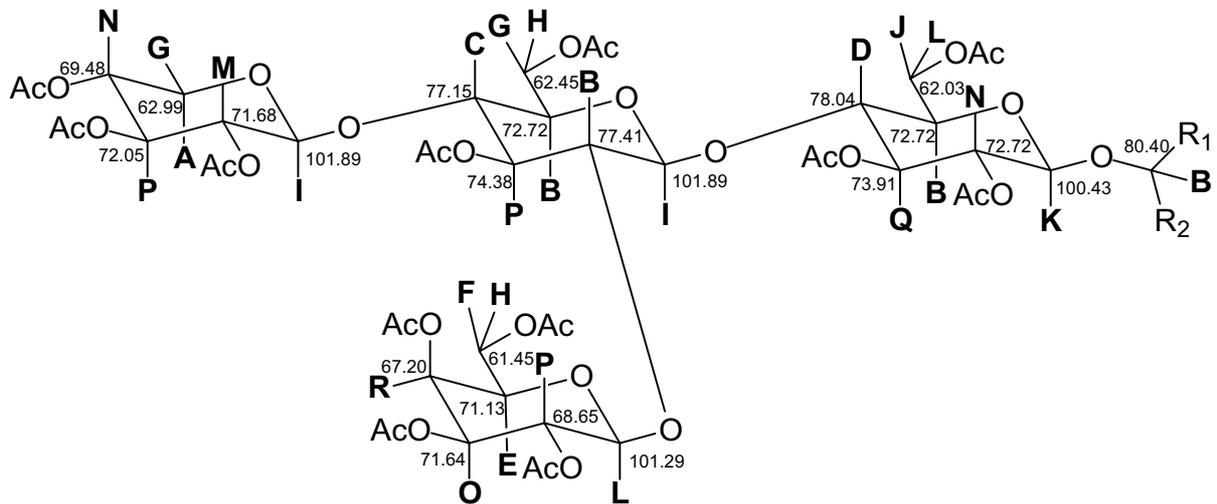


Abbildung 75 Struktur des acetylierten TS-1 mit Zuordnung der NMR-Signale.

Tabelle 13 NMR-Daten des acetylierten Glycolipidgemischs im Bereich der Zuckerprotonen (Fett: Kopplungen die auf den zusätzlichen Glucosering in TS-2 zurückzuführen sind)

Bez.	δ (H) [ppm]	δ (¹³ C) [ppm] HMQC	δ (¹³ C) [ppm] HMBC	δ (¹³ C) [ppm] HMBC AC	COSY	TOCSY	NOESY
A	3.31	1H 62.99	69.48; 101.89	-	G, N	G, I, M, N, P	G, I
B	3.52-3.63	4H 72.72 72.72 77.41	74.38, 101.89	-	C, G D, J I, P	C, G, I, H, P D, K, N	G, H, I, P D, J, K, L, Q
C	3.66	1H 77.15	72.72, 74.38, 101.89	-	B, P	B, G, H, P	B, I
D	3.74-3.83	1H 78.04	73.91, 101.89	-	B, Q	B, J, K, L, N, Q	B, I, N
E	3.84-3.91	1H 71.13	61.45, 67.20, 101.29	-	F, H, R	F, H	L, O, R
F	3.96-4.02	1H 61.45	170.97	170.97	E, H	E, H	E, H
G	4.03-4.11	2H 62.99 62.45	69.48, 72.02, 101.89	-	A, N B, H	A, I, M, N, P B, C, H, I, P	A, B, H, I
H	4.29-4.38	2H 61.45 62.45	67.20, 71.13,	170.97	E, F G	E, F B, C, G, I, P	B, F, G,
I	4.40-4.46	2H 101.89 101.89	77.15, 78.04	-	B, G M G, I	B, C, G, P A, G, M, N, P	A, B, C, D, G, P
J	4.46-4.52	1H 62.03	78.04	-	B, L	B, D, L, Q	B
K	4.53-4.58	1H 100.43	81.40*	-	N	B, D, N, Q	B, Q
L	4.59-4.64	3H 62.03 101.29 54.84*	68.65, 77.41, 101.45	-	J P	B, D, J O, P, R	B, E, O, P
M	4.83	1H 71.68	72.05, 101.89	169.79	I, P	A, G, I, N, P	I, P
N	4.86-4.92	2H 72.52 69.48	73.91	169.95 170.30	K, Q A, G, P, I	B, D, K, Q A, G, I, N, P	D, K G, P
O	4.92-4.97	1H 71.64	72.05	170.70	R, R	L, P, R	E, L, P, R
P	5.08-5.15	3H 68.65 72.05 74.38	71.64, 101.29 69.48, 71.68, 77.15	169.81 170.46	L, O M, N B, C	L, O, R A, G, I, M, N B, C, G, H, I	A, B, C, I, L, M, O
Q	5.15-5.21	1H 73.91	72.52, 78.04	170.43	D, N	B, D, J, K, L, N	B, K, N
R	5.36	1H 67.20	68.65, 71.64	170.70	E, O	E, L, O, P	E, F, O

* Signale des Aglycons

7.4.4. NMR-Spektroskopische Strukturaufklärung des zweiten Tetrasaccharids TS-2

Wie bereits im Zusammenhang mit den massenspektrometrischen Daten diskutiert, setzt sich das zweite Tetrasaccharid TS-2 aus den Hexosen Galactose (einmal) und Glucose (dreimal) zusammen und ist vom Aglycon aus gezählt, am zweiten Zuckerbaustein verzweigt. Somit ist zu vermuten, dass es eine analoge Struktur zu TS-1 aufweist, mit dem Unterschied dass Xylose durch Glucose ersetzt ist. Diese Vermutung läßt sich mit Hilfe der NMR-spektroskopischen Daten bestätigen.

Im ^1H - ^1H -COSY-Spektrum der deacetylierten Probe sind einige Protonen des zusätzlichen Glucoserings eindeutig von den ansonsten stark überlagernden ^1H -Signalen getrennt. Dieses gilt für das Proton am anomeren C-Atom, welches jedoch mit einem Proton des Aglycons überlagert und für die Protonen der Methylengruppe, die „zwischen“ den übrigen Signalen liegen. In Abbildung 76 sind die entsprechenden *cross peaks* mit Pfeilen gekennzeichnet.

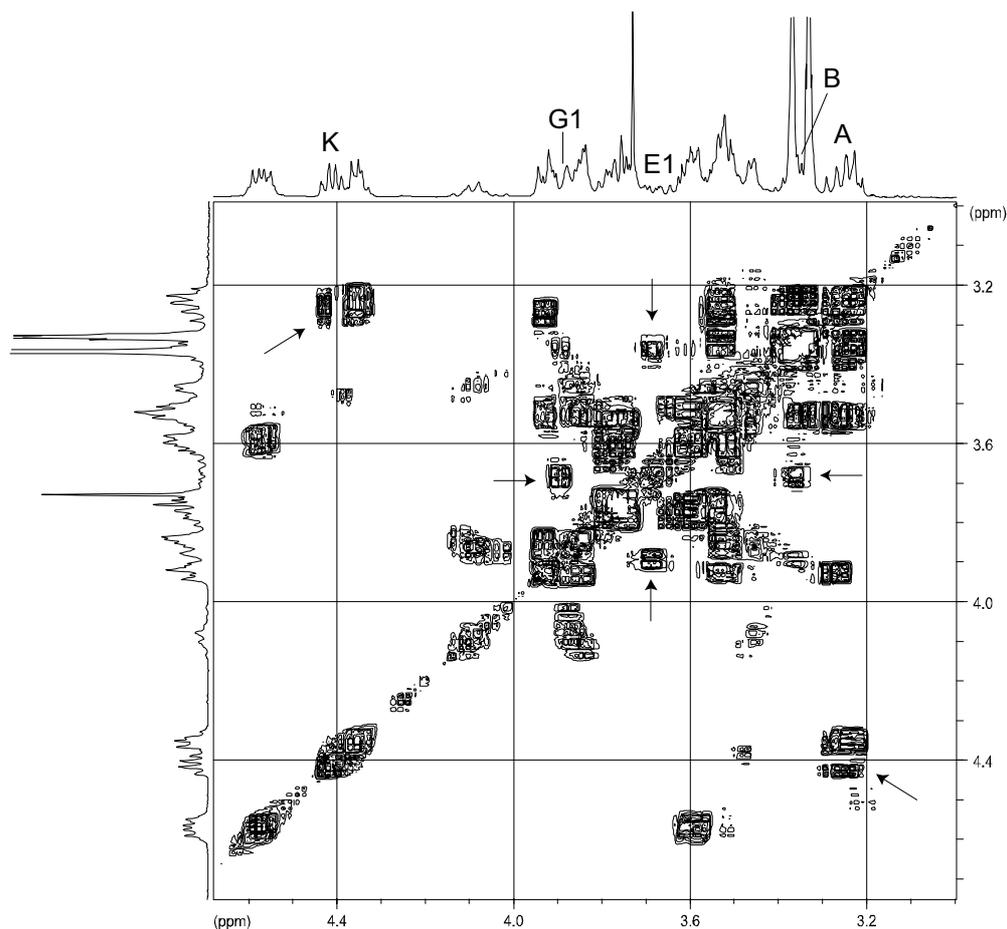


Abbildung 76 Ausschnitt aus dem ^1H - ^1H -COSY des entacetylierten Glycolipids (500 MHz, MeOH- d_4)

Ausgehend von dem isolierten Signal des H1-Protons lassen sich aus dem TOCSY-Spektrum die übrigen Protonen des Ringes bestimmen, deren Signale in Abbildung 76 mit A, B, E1, G1

und K bezeichnet sind. Die Zuordnung ist in Abbildung 77 dargestellt. Zudem beweist die HMBC-Kopplung von **K** auf das C-4-Kohlenstoffatom des Ringes, der die Verzweigung enthält, dass die zusätzliche Glucoseeinheit die gleiche Position wie die Xyloseeinheit in TS-1 einnimmt.

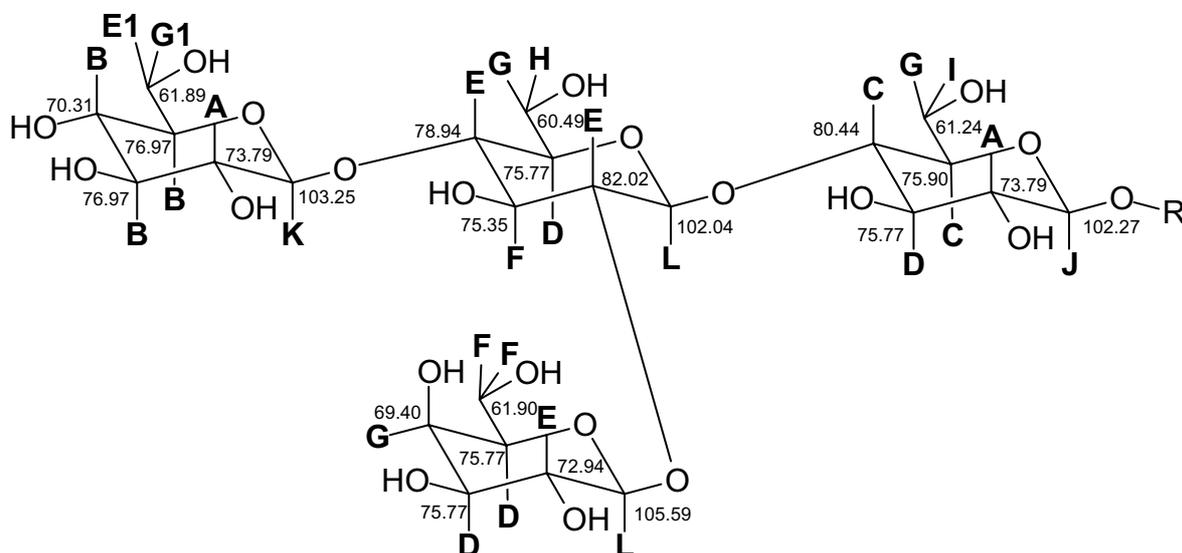


Abbildung 77 Struktur des entacetylierten TS-2 mit Zuordnung der NMR-Signale.

In der vollständig acetylierten Probe werden die Signale des zusätzlichen Glucoserings von TS-2 stark überlagert, dennoch lassen sich die Signale zuordnen:

Im ^1H - ^1H -COSY koppelt das Signal **I** auf zwei Protonen, die zu TS-1 gehören, nämlich auf **G** und auf **N** (Abbildung 78). Weiterhin ist deutlich zu erkennen, dass beide Kopplungen unterschiedliche Signalschwerpunkte besitzen. Im HMQC zeigt das Signal **I** sowohl Kopplungen auf ein tertiäres Kohlenstoffatom mit einer chemischen Verschiebung von ca. 100 ppm (C-1), als auch auf ein sekundäres Kohlenstoffatom. Dieses sekundäre Kohlenstoffatom koppelt im HMQC auch auf **G**, weswegen **I** zum einen Bestandteil der Methylengruppe des dritten Glucoserings sein muss und zum anderen auch das C-1 Proton verbirgt. Aus dem ^1H - ^1H -COSY geht ferner hervor, dass H-1 der direkte Nachbar von **N** ist, welches wiederum mit **P** koppelt. Die Protonen der Methylengruppe (**G** und **I**) sind benachbart zu **B**. Damit wäre nur noch H-4 zuzuordnen, welches sich aufgrund der Kopplungen im ^1H - ^1H -COSY nur unter den Signalen **P** oder **B** verbergen kann. Der Vergleich mit Literaturdaten¹⁰⁷ zeigt jedoch, dass **B** aufgrund der zu niedrigen chemischen Verschiebung ausgeschlossen werden kann. Die Zuordnung ist in Abbildung 79 dargestellt.

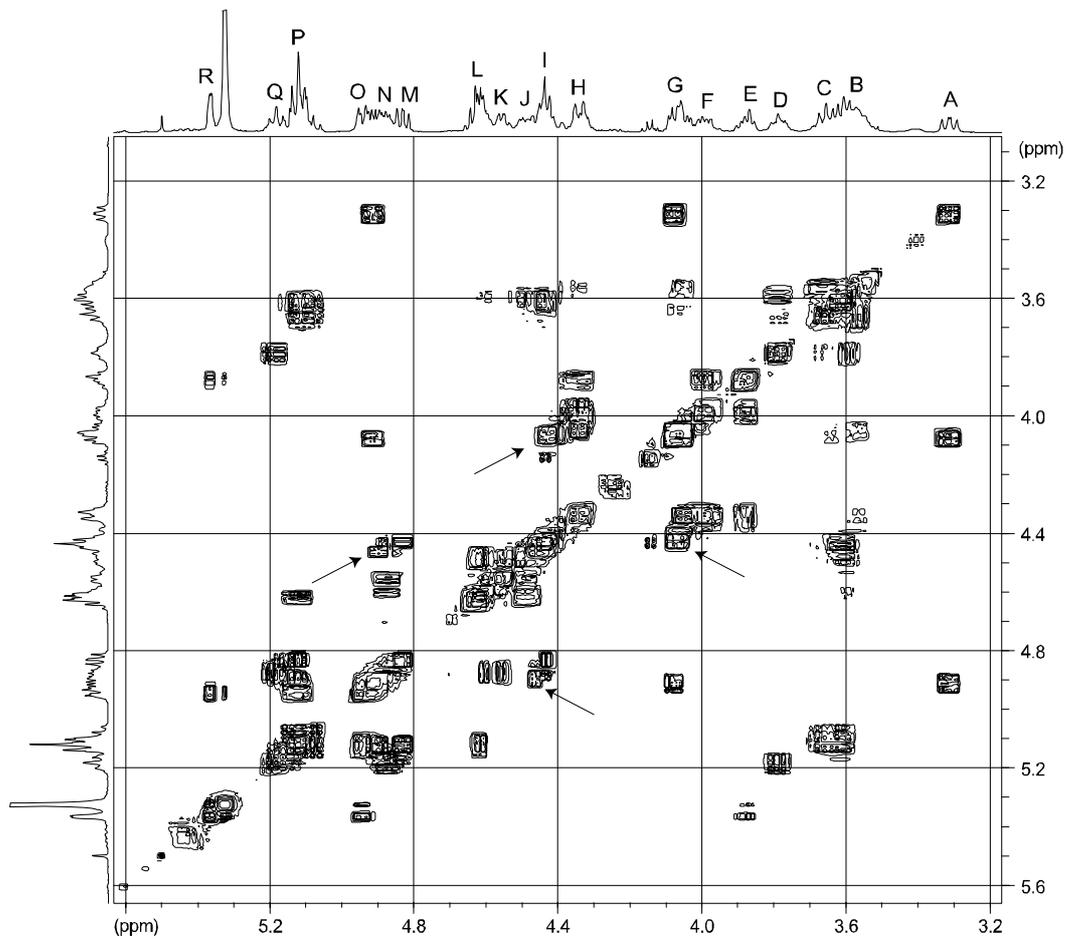


Abbildung 78 Ausschnitt aus dem ^1H - ^1H -COSY des peracetylierten Glycolipids (500 MHz, CDCl_3)

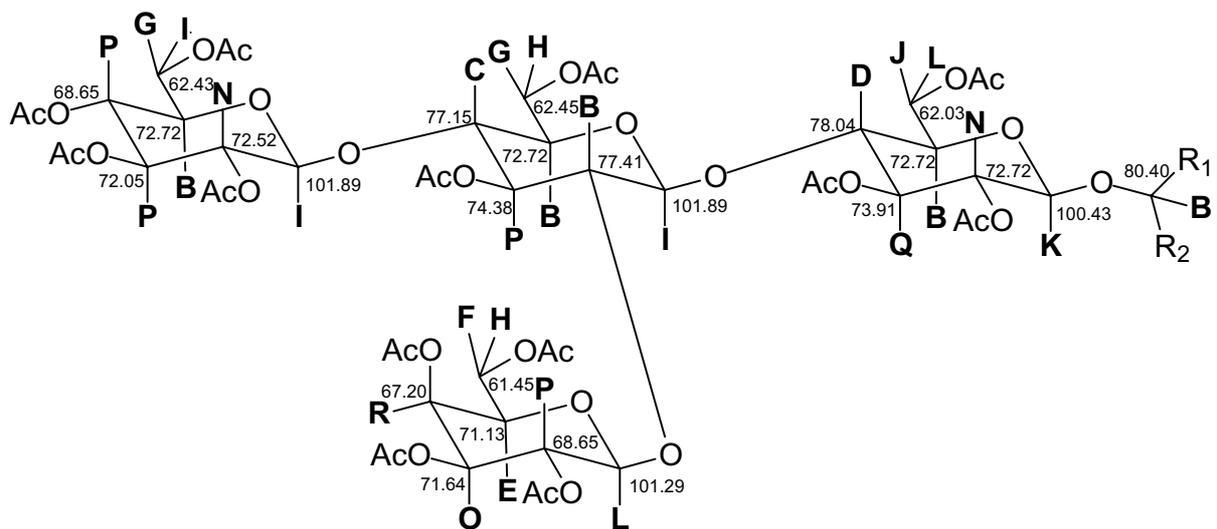


Abbildung 79 Struktur des acetylierten TS-2 mit Zuordnung der NMR-Signale.

7.5. Überblick über die Zusammensetzung des Glycolipidgemisches

Durch Kombination verschiedener Derivatisierungsmethoden mit massenspektrometrischen und NMR-spektroskopischen Analysen konnte die Struktur der Zuckergerüste des Glycolipidgemisches aufgeklärt werden. Es handelt sich um die beiden in Abbildung 80 dargestellten verzweigten Tetrasaccharide TS-1 und TS-2. In der Natur tragen TS-1 und TS-2 Acetylgruppen in unterschiedlicher Anzahl, deren Position nicht bestimmt werden konnte.

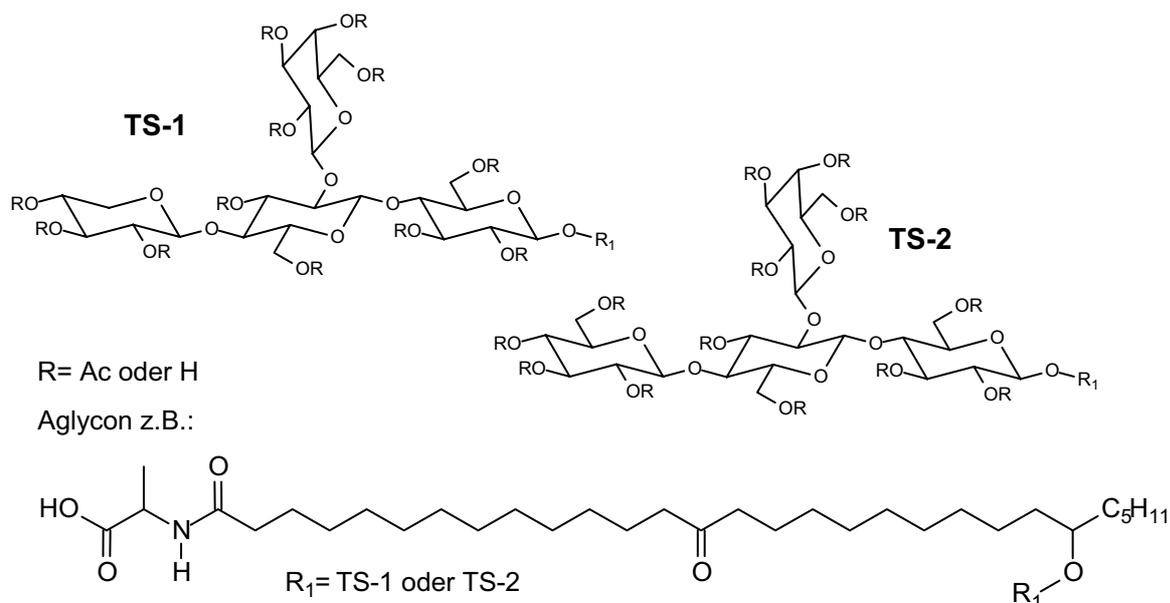


Abbildung 80

Es wurde ferner festgestellt, dass im Gemisch verschiedene Aglycone vorhanden sind, welche die gemeinsame Struktureinheit **73** besitzen (Abbildung 81). Die Reste können in der Länge variieren und sind mono- oder dihydroxyliert. Die Hydroxyfunktion kann unterschiedliche Positionen in der Nähe des Kettenendes einnehmen, und die Alkylkette kann Methylverzweigungen aufweisen.

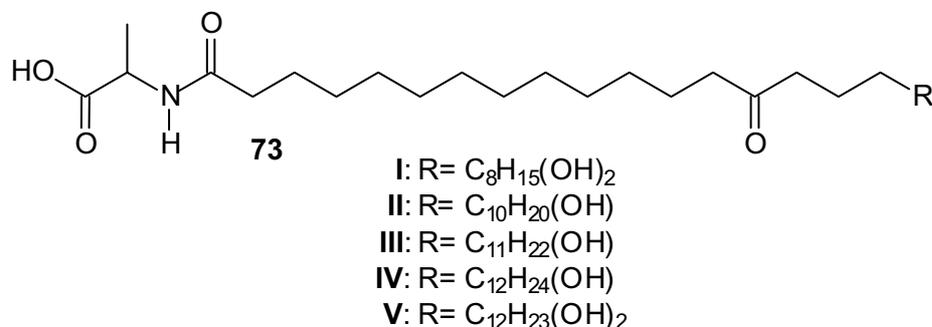


Abbildung 81 Struktur der Aglycone

In Abbildung 82 ist noch einmal des Negativ-ESI-MS des Glycolipidgemisches dargestellt, die Zusammensetzung der einzelnen Peaks wird in Tabelle 14 aufgeschlüsselt.

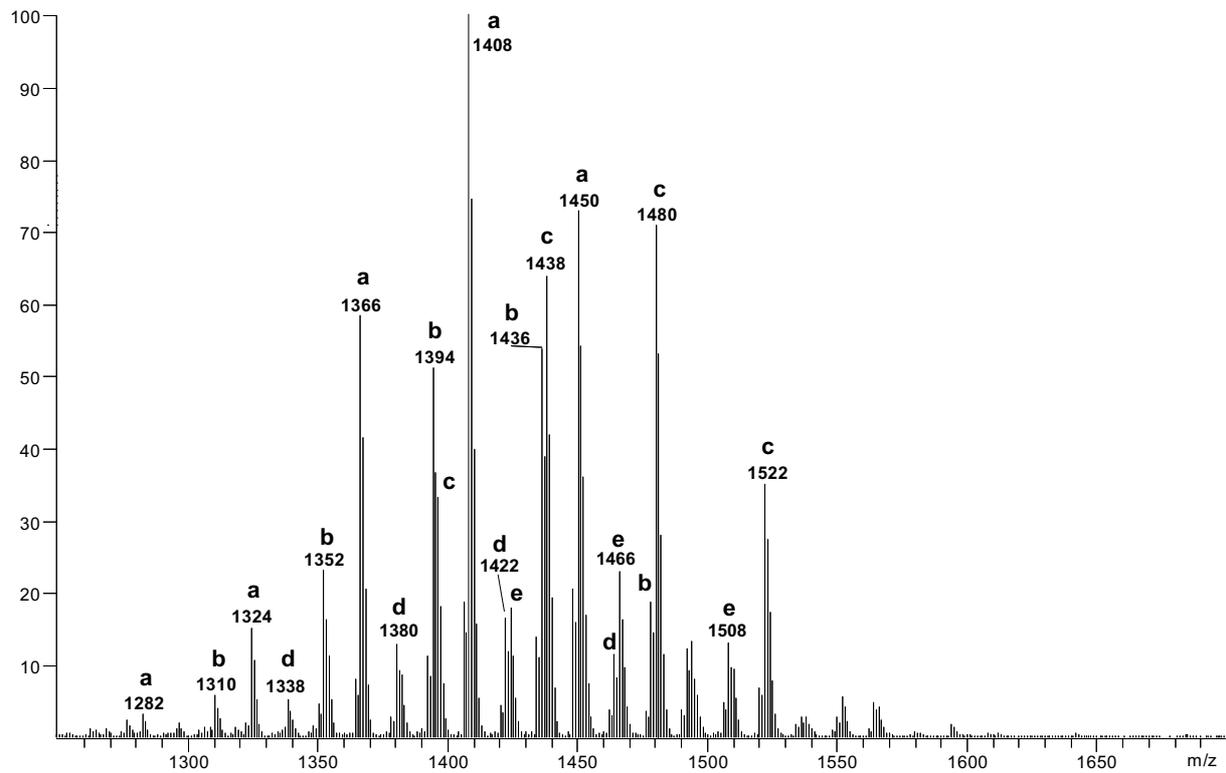


Abbildung 82 Negativ-ESI-MS des Glycolipidgemisches aus *Pachymatisma johnstonia*

Tabelle 14 Zusammensetzung der Ionen aus Abbildung 82

m/z	Serie	Tetrasaccharid	Aglycon	Anzahl Acetatgruppen
1282	a	TS-1	IV	3
1310	b	TS-1	III	4
1324	a	TS-1	IV	4
1338	d	TS-1	II	5
1352	b	TS-1	III	5
1354	c	TS-2	IV	4
1366	a	TS-1	IV	5
1380	d	TS-1	II	6
1394	b	TS-1	III	6
1396	c	TS-2	IV	5
1408	a	TS-1	IV	6
1422	d	TS-1	II	7
1436	b	TS-1	III	7
1438	c	TS-2	IV	6
1450	a	TS-1	IV	7
1464	d	TS-1	II	8
1466	e	TS-1	V	7
1478	b	TS-1	III	8
1480	c	TS-2	IV	7
1492	a	TS-1	IV	8
1508	e	TS-1	V	8
1522	c	TS-2	IV	8

7.6. Darstellung von 2-(24-Hydroxy-14-oxo-nonacosanyl-amino)-propionsäuremethylester (66)

7.6.1. Syntheseplanung:

Das Zielmolekül **66** ist das Amid aus Alaninmethylester (**74**) und 24-Hydroxy-14-oxononacosansäure (**75**). Es bietet sich folglich eine konvergente Synthese an, deren letzter Schritt die Kupplung dieser beiden Bausteine ist.

Für die Darstellung der Hydroxyketosäure **75** sind prinzipiell mehrere Retrosynthesewege denkbar. Hier wird mit der Bindung zwischen C14 und C15 begonnen, welche zu den Edukten Tetradecandisäuremonomethylesterchlorid (**76**) und 15-Brom-6-hydroxypentadecan (**77**) führt. Literaturangaben zufolge sollten diese über das entsprechende Cuprat gut zu koppeln sein.¹⁰⁸

Tetradecandisäuremonomethylesterchlorid (**76**) sollte sich nach Standardmethoden aus der kommerziell erhältlichen Tetradecandisäure (**78**) darstellen lassen. 15-Brom-6-hydroxypentadecan (**77**) kann als das Produkt der Grignard-Reaktion von 10-Bromdecanal (**79**) und Pentylmagnesiumbromid (Mg-**80**) angesehen werden. Ersteres ließe sich aus dem entsprechenden Diol **34** synthetisieren, welches kommerziell erhältlich ist.

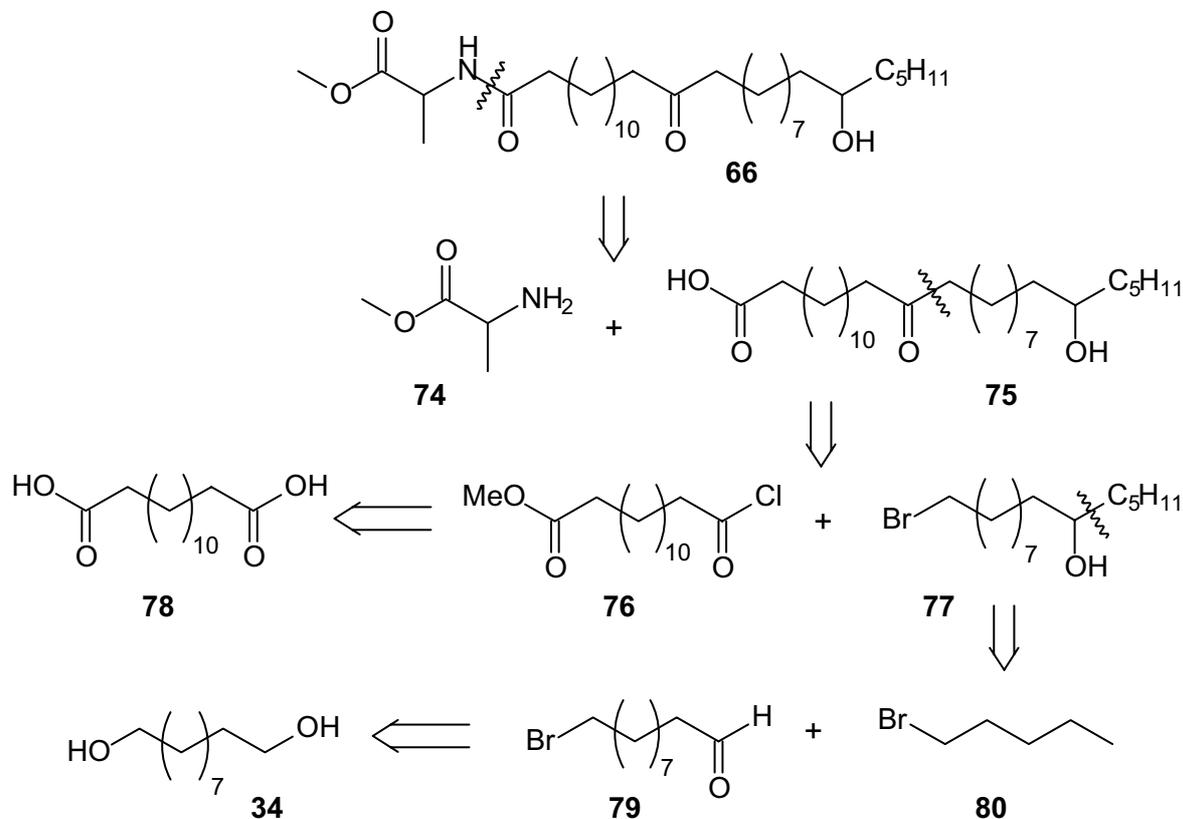
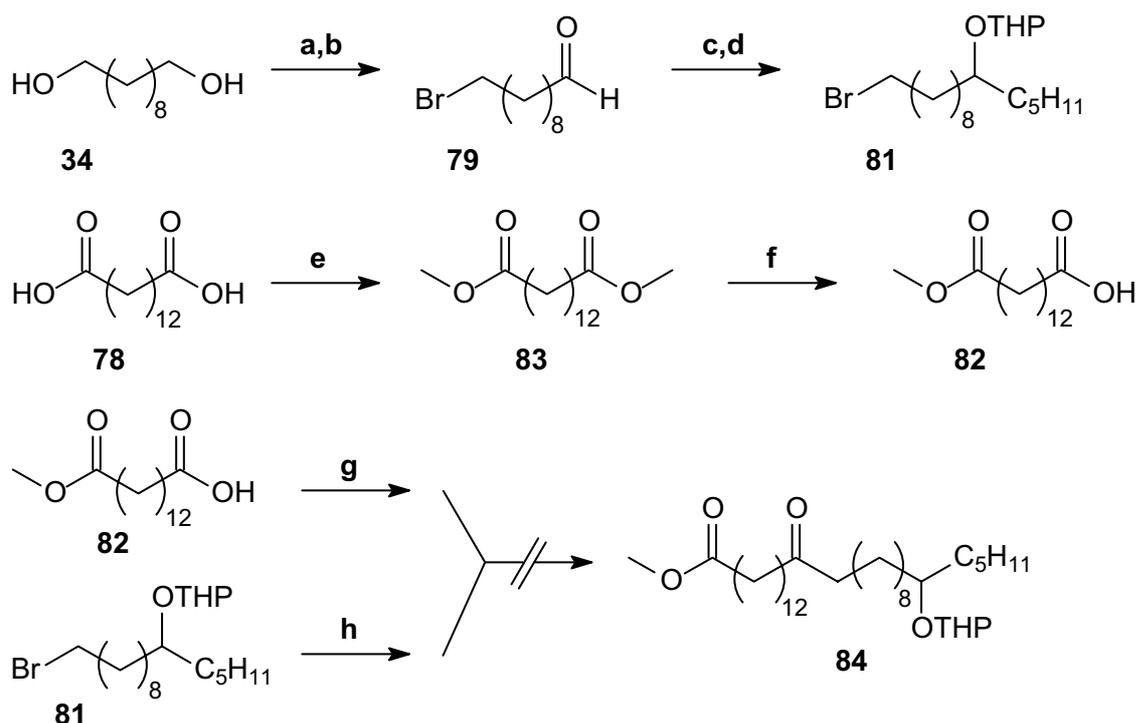


Abbildung 83 Retrosynthese von 2-(24-Hydroxy-14-oxo-nonacosanyl-amino)propionsäuremethylester (**66**)

7.6.2. Synthese

Dem Synthesepfad folgend wurde zunächst 1,10-Decandiol (**34**) mit wässriger HBr in einem 2-Phasen-System selektiv zu 10-Brom-1-decanol umgesetzt und im folgenden durch Swern-Reaktion zum entsprechenden Aldehyd **79** oxidiert. Durch Grignard-Reaktion mit Pentylmagnesiumbromid wurde aus dem Aldehyd **79** 15-Brom-6-hydroxy-pentadecan (**77**) erhalten, dessen Hydroxyfunktion anschließend als THP-Acetal blockiert wurde (**81**).

Für die Synthese des Säurechlorids **76** war ein Umweg nötig. Der Versuch über die Darstellung des Disäuremonochlorids und anschließender Umsetzung mit Methanol direkt den Tetradecansäuremonomethylester (**82**) zu erhalten, lieferte nur unbefriedigende Ausbeuten (<5%). So wurde zuerst durch säurekatalytische Umsetzung mit Methanol der Dimethylester (**83**) dargestellt, der im folgenden nach Dors et al. mit Ba(OH)₂ zum Halbester verseift wurde.¹⁰⁹ Bei dieser Reaktion wird die geringe Löslichkeit des Mono-Bariumcarboxylates im verwendeten Lösungsmittel (MeOH) ausgenutzt. Das Säurechlorid **76** wurde durch Umsetzung der Säure **83** mit Oxalylchlorid erhalten.



a: 48% HBr, Toluol; **b:** Oxalylchlorid/DMSO/Et₃N, CH₂Cl₂; **c:** Pentylmagnesiumbromid, THF; **d:** DHP/p-TsOH, CH₂Cl₂; **e:** MeOH/H₂SO₄; **f:** Ba(OH)₂, MeOH; **g:** Oxalylchlorid, CH₂Cl₂; **h:** 1) Mg, THF
2) CuBr/LiBr, THF

Abbildung 84 Versuch der Synthese von **84**

Die Kupplung des Säurechlorids mit dem Bromid **81** über das entsprechende Cuprat zu **84** scheiterte. Dieses läßt sich auf die schon schlechte Umsetzung des Bromids zum Grignard-Reagenz zurückführen, die sicherlich in der Größe des Moleküls begründet ist. Bei der

Zugabe des Kupferiodids fand eine Kreuzkupplung zwischen unumgesetztem Edukt und Organokupferverbindung statt. Da auch Optimierungsversuche nicht zum Erfolg führten, mußte eine andere Strategie zur Darstellung des Zielmoleküls gewählt werden.

Der retrosynthetische Schnitt zur Teilung der Ketohydroxysäure **75** wurde nun um eine Methyleneinheit verschoben, so dass nicht direkt mit dem Säurechlorid gearbeitet werden mußte, sondern mit dem aktivierten Ester **85**. Dieser kann nach Deprotonierung mit dem Iodid **86** gekuppelt werden und sollte nach Verseifung und Decarboxylierung die gewünschte Säure **75** liefern.

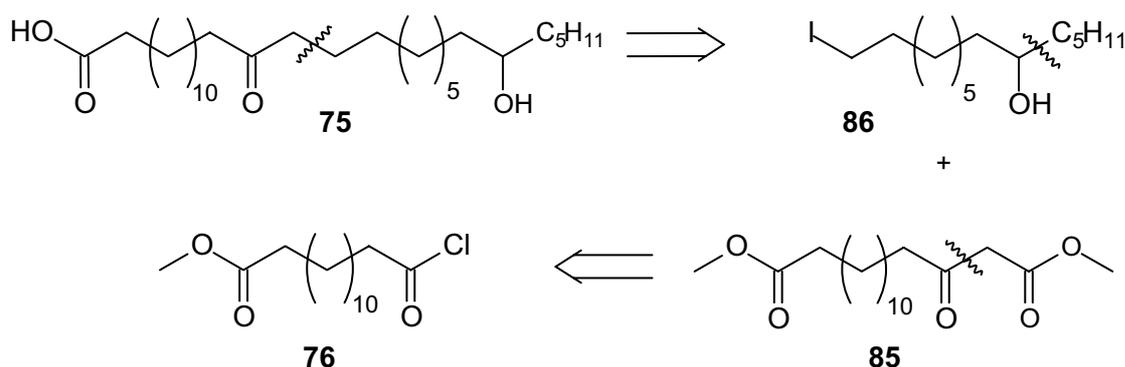
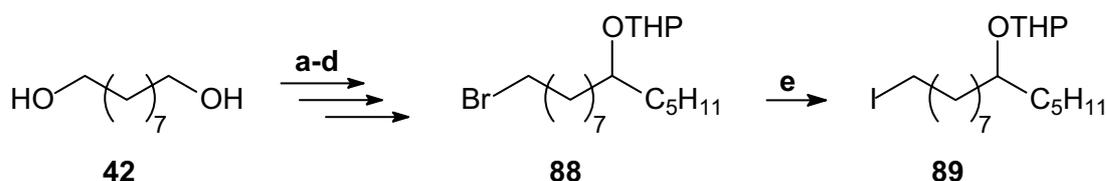


Abbildung 85 Modifizierte Retrosynthese der Hydroxyketosäure **75**

Da bei dieser Strategie der Schnitt im Molekül um eine Methylengruppe verschoben wurde, muß das benötigte Iodid **86** entsprechend kürzer sein. Es wurde analog zur ersten Synthese aus 1,9-Nonandiol (**42**) dargestellt, welches partiell bromiert, zum Aldehyd oxidiert und durch Grignard-Reaktion zu 14-Bromtetradecan-6-ol (**87**) umgesetzt wurde. Anschließend wurde die Hydroxyfunktion als THP-Acetal (**88**) geschützt und das Bromid durch Finkelsteinreaktion in das entsprechende Iodid **89** umgewandelt (Abbildung 86).



a: 48% HBr, Toluol; **b:** Oxalylchlorid/DMSO/Et₃N, CH₂Cl₂; **c:** Pentylmagnesiumbromid, THF; **d:** DHP/*p*-TsOH, CH₂Cl₂; **e:** NaI, Aceton

Abbildung 86 Synthese von 2-(9-Iod-1-pentylonyloxy)-tetrahydro-2H-pyran (**89**)

Zur Darstellung des aktivierten Esters **85**, wurde zunächst Tetradecandisäuremonomethylester (**82**) zum Säurechlorid (**76**) umgesetzt. Anschließend wurde durch Reaktion mit Meldrums Säure (2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion) unter leicht basischen Bedingungen (Pyridin) 14-(2,2-Dimethyl-4,6-dioxo[1,3]dioxan-5-yl)-14-oxotetradecansäuremethylester (**90**) erhalten,

welcher durch die Reaktion mit Methanol in der Siedehitze zum aktivierten Ester **85**, Aceton und CO₂ zerfällt (siehe auch Abbildung 87).^{110,111}

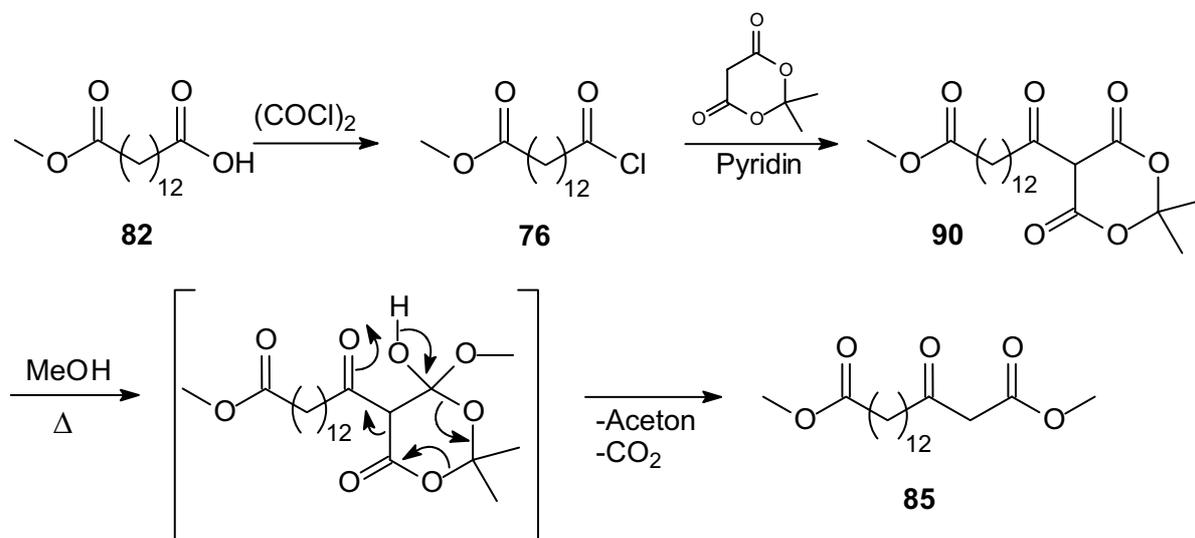
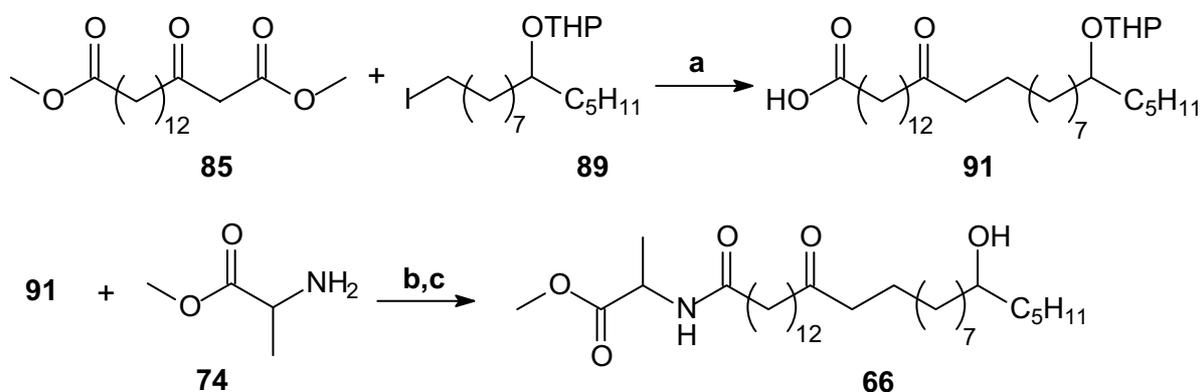


Abbildung 87 Umsetzung des Säurechlorids **76** mit Meldrumssäure zum aktivierten Ester **85**

Der aktivierte Ester **85** reagiert dann als Enolat mit dem Iodid **89**.¹¹² Das Produkt wurde unter basischen Bedingungen decarboxyliert und zur THP-geschützten Hydroxysäure **91** verseift.



a) 1) K₂CO₃, Aceton/DMF 2) 3% wässrige KOH, MeOH; b) DCC, CH₂Cl₂; c) MeOH, *p*-TsOH

Abbildung 88 Synthese von 2-(24-Hydroxy-14-oxo-nonacosanyl-amino)-propionsäuremethylester (**66**) aus dem aktivierten Ester **85** und dem Iodid **89**

Die Hydroxysäure **91** wurde im folgenden mit Alaninmethylester (**74**) unter DCC-Aktivierung (Dicyclohexylcarbodiimid) umgesetzt.¹¹³ Nach Abspaltung der THP-Schutzgruppe mit saurem Ionentauscher (Amberlite IR-120)¹¹⁴ wurde das gewünschte Produkt **66** erhalten (Abbildung 88).

Für das aus *P. johnstonia* nachgewiesene Glycolipidgemisch konnte bislang keine pharmakologische Aktivität nachgewiesen werden, aufgrund der strukturellen Ähnlichkeiten zu den *Erylus*-Glycolipiden erscheint eine solche jedoch durchaus möglich. Abschließend stellt sich die Frage, welchen Nutzen diese Substanzen für den Schwamm haben. Da sie in relativ großen Mengen produziert werden und ihre Biosynthese ein energieaufwendiger Prozeß sein dürfte, ist anzunehmen, dass sie eine mehr oder weniger wichtige Funktion erfüllen.

Allgemein fungieren Glycolipide zumeist als Membranbestandteile und spielen eine wichtige Rolle bei zellulären Erkennungsprozessen. So existieren mit den Lectinen Proteine, die in der Lage sind, spezifische Kohlenhydratstrukturen zu erkennen. Lectine finden sich zum Beispiel auf der Oberfläche von Bakterien und Viren und helfen nicht nur beim Auffinden geeigneter Wirtszellen, sondern spielen auch bei der Infektion der Zelle eine aktive Rolle. Freie Oligosaccharide, die aufgrund ihrer Struktur in der Lage sind solche bakteriellen oder viralen Lectine zu blockieren, werden deswegen als potentielle Medikamente gehandelt. Folglich stellt sich auch die Frage, ob die aus *P. johnstonia* nachgewiesenen Glycolipide frei oder membrangebunden vorliegen, ob sie also das Charakteristikum bestimmter Zelltypen sind, oder ob sie als freie Glycokonjugate eine Rolle in der Abwehr oder als Botenstoffe spielen. Diese Fragen können jedoch bislang nicht abschließend beantwortet werden. Die Aufarbeitung des Schwammmaterials schließt eine längere Extraktion im Ultraschallbad ein, wobei die Membranstrukturen aufgebrochen werden sollten. Dafür spricht auch, dass in den unpolaren Extrakten größere Mengen Sterole nachgewiesen wurden (siehe Kapitel 8), die im allgemeinen auch als Membranbestandteile angesehen werden. Insofern ist sowohl das membrangebundene, als auch das freie Vorliegen der Glycolipide möglich.

Schließlich wäre es interessant zu überprüfen, ob das Vorliegen derart großer Mengen an Glycolipiden typisch für *P. johnstonia* ist, oder vielleicht auf einen bestimmten Prozeß, wie z.B. Infektion oder Wachstum in dem untersuchten Exemplar zurückzuführen ist. Hierzu wäre die Beschaffung und Untersuchung weiterer Individuen von *Pachymatisma johnstonia* erforderlich.

8. Vergleich der leichtflüchtigen Bestandteile der Schwämme *Geodia barretti*, *Geodia macandrewii*, *Isops phlegraei* und *Pachymatisma johnstonia* (Geodiidae) sowie *Hemigellius pumiceus* (Niphatidae) und *Thenea muricata* (Theneidae)

8.1. Analyse der Dichlormethanextrakte

Im folgenden werden die leichtflüchtigen Bestandteile der unfraktionierten Dichlormethanextrakte von sechs verschiedenen Schwammarten verglichen. Vier dieser Arten (*Geodia barretti*, *Geodia macandrewii*, *Isops phlegraei* und *Pachymatisma johnstonia*) gehören der Familie der Geodiidae an, die übrigen Arten gehören zu den Niphatidae (*Hemigellius pumiceus*) und den Theneidae (*Thenea muricata*). Die Schwämme wurden nach dem allgemeinen Aufarbeitungsschema extrahiert (siehe S. 12 und 104-105).

In Abbildung 91 sind die Gaschromatogramme der unterschiedlichen Extrakte einander gegenübergestellt, ein Ausschnitt aus dem vorderen Bereich dieser Chromatogramme ist zur besseren Erkennbarkeit der leichter flüchtigen Komponenten in Abbildung 92 noch einmal vergrößert dargestellt. Hauptbestandteile aller untersuchten Dichlormethanextrakte sind Cholesterol-Derivate, welche typische Modifikationen in der Seitenkette aufweisen. Derartige Sterole sind bislang ausschließlich aus marinen Organismen bekannt und sind charakteristisch für Schwämme. Neben Modifikationen der Seitenkette kommen auch solche des Ringsystems, wie z.B. zusätzliche Unsatigungen, fehlende Methylgruppen oder weitere Oxidationen, vor.¹¹⁷

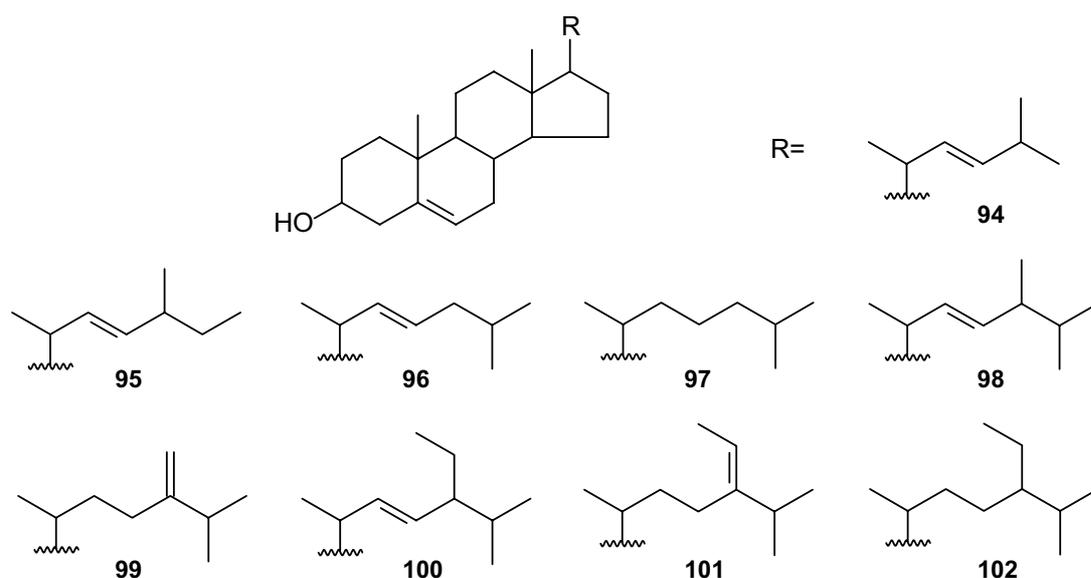


Abbildung 90 Schwammtypische Steroide, die in Extrakten der untersuchten sechs Schwammarten nachgewiesen wurden.

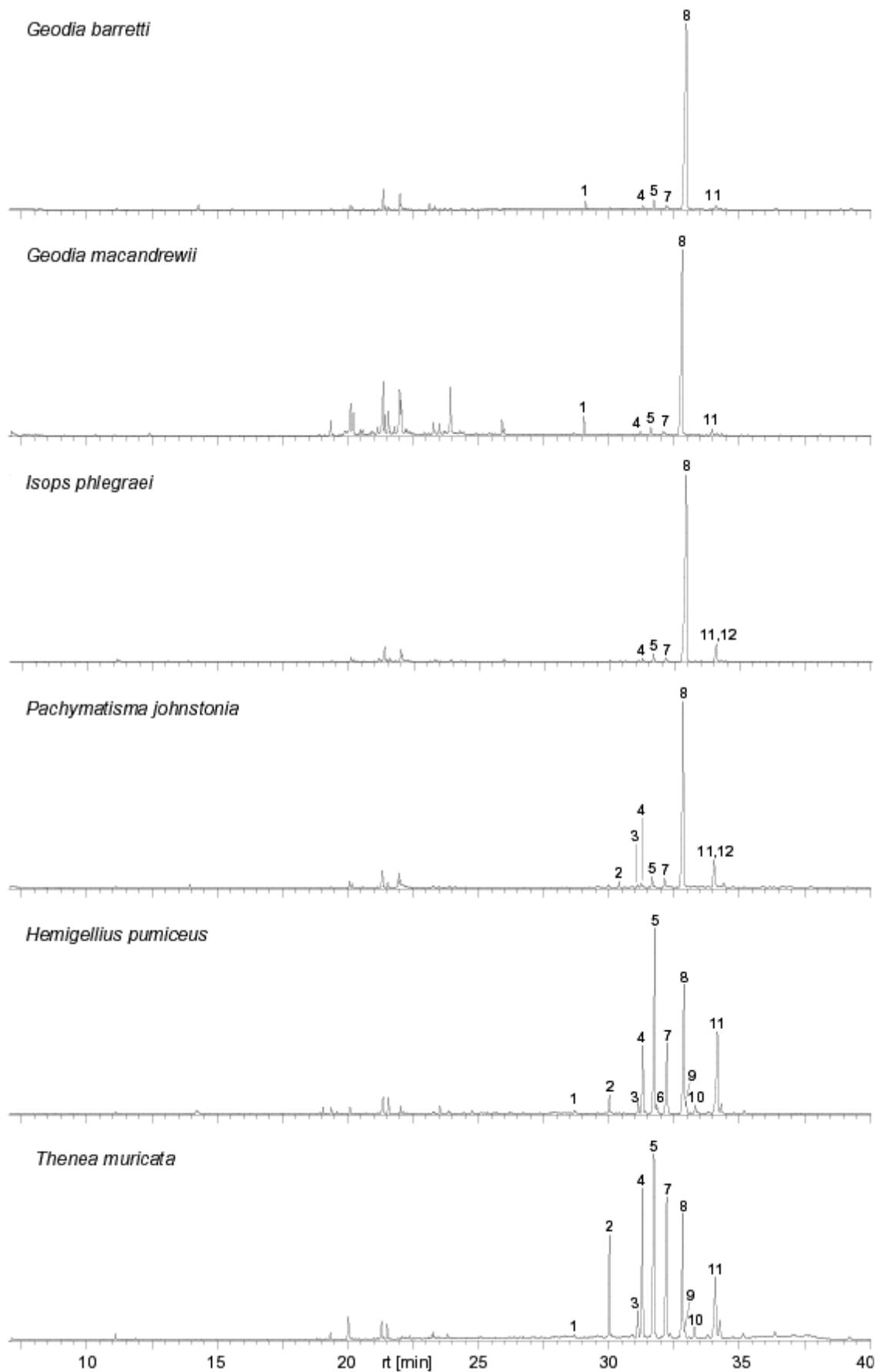


Abbildung 91 Totalionenstromchromatogramme der Dichlormethanextrakte von sechs Schwammarten. Die Nummerierung entspricht der in Tabelle 15. [Säule: 30 m DB-1, Temperaturprogramm: 60°C, 5 min isotherm, 10°C/min, 300°C, 40 min isotherm]

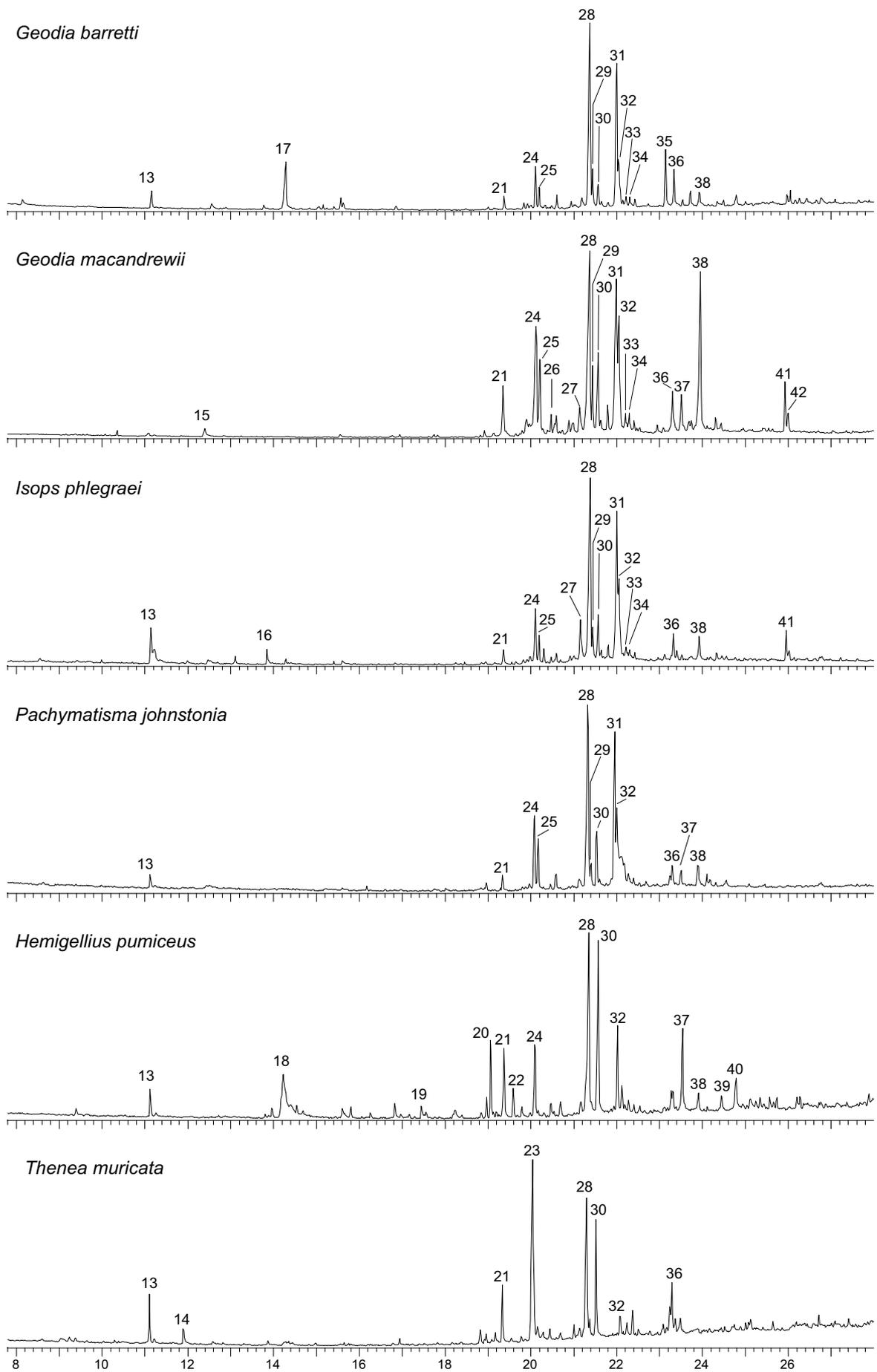


Abbildung 92 Ausschnitt aus den Gaschromatogrammen in Abbildung 91

Tabelle 15 Komponenten der Dichlormethanextrakte der sechs untersuchten Schwammarten. Die Nummern beziehen sich auf die in den Abbildungen 91 und 92. [++++: intensivster Peak, ++++: Hauptkomponente (>50 %), +++: Hauptkomponente (10-50%), ++: Nebenkomponekte (1-10%), +: Spurenkomponente (< 1% der Fläche des intensivsten Peaks im Chromatogramm)]

Nr.	Substanz	<i>Geodia barretti</i>	<i>Geodia macandrewi</i>	<i>Isops phlegraei</i>	<i>Pachymatisma johnstonii</i>	<i>Hemigellius pumiceus</i>	<i>Thenea muricata</i>
E1	Squalen	++	++			++	++
E2	26,27-Dinorergosta-5,22-dien-3 β -ol 94				++	+++	++++
E3	27-Norergosta-5,22-dien-3 β -ol 95				+	++	+++
E4	Cholesta-5,22-dien-3 β -ol 96	++	++	+	++	+++	++++
E5	Cholesterol 97	++	++	++	++	++++	++++
E6	Dihydrocholesterol					++	
E7	Ergosta-5,22-dien-3 β -ol 98	++	++	++	++	++++	++++
E8	Ergost-5,24(24 ¹)-dien-3 β -ol 99	++++	++++	++++	++++	++++	++++
E9	Ergost-5-en-3 β -ol 100					++	+++
E10	Stigmasta-5,22-dien-3 β -ol 101					++	+++
E11	Stigmast-5-en-3 β -ol 102	++	++	++	++	++++	++++
E12	Fucosterol			++	++		
E13	unbekannt B 59, M+ 159 ?	+		+	+	+	++
E14	Chinolin						+
E15	Phenyllessigsäure		++				
E16	1-Phenyl-1-buten-3-on			+			
E17	unbekannt B 79 M 168	++					
E18	p-Hydroxybenzaldehyd ?					++	
E19	Bromindol ³					+	
E20	unbekannt B 171, M 214?					++	
E21	Tetradecansäure	+	++	+	+	++	++
E22	unbekannt B 175 M 218					+	
E23	unbekannt						+++
E24	13-Methyltetradecansäure	+	+++	+	++	++	
E25	12-Methyltetradecansäure	+	+++	+	+		
E26	Pentadecansäure		++				
E27	Hexadecansäure ¹		++	+			
E28	Hexadecansäure ¹	+++	+++	++	+++	+++	+++
E29	Hexadecansäure ¹	+	++	+	+		
E30	Hexadecansäure ¹	+	+++	+	++	++	++
E31	Heptadecansäure ¹	++	+++	++	++	++	
E32	Methylhexadecansäure ²	+	+++	++	++		+
E33	15-Methylhexadecansäure	+	++	+			
E34	14-Methylhexadecansäure	+	++	+			
E35	Octadecansäure ¹	++	++				
E36	Octadecansäure ¹	+	++	+	+		++
E37	Octadecansäure		++		+	++	
E38	Methyloctadecansäure ²	+	+++	+	+	+	
E39	Nonadecansäure					+	
E40	unbekannte Säure					++	
E41	unbekannt		++	+			
E42	unbekannt B 117		++				

¹ Position der Doppelbindung wurde nicht bestimmt

² Position der Methylgruppe wurde nicht bestimmt

³ Position des Broms wurde nicht bestimmt

Hauptsteroid bei der untersuchten Geodiiden ist das Ergost-5,24(24¹)-dien-3 β -ol (**99**). Andere Steroide kommen in erheblich geringeren Konzentrationen vor, die Intensitäten ihrer Signale im Gaschromatogramm sind jeweils kleiner als 10% des Signals des Hauptsteroids **99**. Letzteres wurde im Fall von *Geodia barretti* isoliert und die Struktur mit Hilfe der NMR-Spektroskopie und durch den Vergleich mit Literaturdaten bestätigt.¹¹⁸ Die Schwämme *Hemigellius pumiceus* und *Thenia muricata* zeigen ein vollkommen anderes Steroidmuster. Cholesterol (**97**) repräsentiert in beiden Schwämmen die Hauptkomponente, jedoch sind andere Sterole wie **96**, **98** und **99** in vergleichbaren Konzentrationen vorhanden.

Neben Sterolen enthalten die Extrakte Carbonsäuren mit Kettenlängen zwischen 14 und 19 Kohlenstoffatomen, welche teilweise einfach ungesättigt oder methylverzweigt sind. Während auf den ersten Blick kein familientypisches Verteilungsmuster erkennbar ist, fällt bei näherer Betrachtung auf, dass alle vier Geodiiden Heptadecensäure enthalten, welche bei den beiden Vertretern der anderen Familien fehlt. Als einzige halogenierte Verbindung unter den flüchtigen Bestandteilen konnte in *Hemigellius pumiceus* ein Bromindol nachgewiesen werden.

Einige der in den Extrakten nachgewiesenen Verbindungen konnten anhand ihrer Massenspektren nicht identifiziert werden. Sie sind in Tabelle 15 mit „unbekannt“ bezeichnet, Abbildungen ihrer Massenspektren finden sich im Anhang.

8.2. Diskussion

Die gaschromatographisch-massenspektrometrische Analyse der Dichlormethanextrakte der sechs Schwammarten zeigte ein recht einheitliches Bild. Hauptbestandteile sind in allen Fällen Sterole und Fettsäuren. Eine solche Zusammensetzung ist bei Schwämmen häufig zu beobachten, obwohl es auch Arten gibt, die andere leichtflüchtige Substanzen wie terpenoide Verbindungen enthalten.¹¹⁹

Bezüglich der Steroidzusammensetzung fällt auf, dass diese innerhalb der Geodiidae sehr einheitlich ist. Gegenüber Vertreter der anderen beiden Familien traten jedoch deutliche qualitative Unterschiede zutage. Auch im Bereich der leichter flüchtigen Inhaltsstoffe fanden sich Unterschiede zwischen den Arten, wobei sich auch hier die Geodiidae untereinander weniger unterschieden als von den übrigen zwei Familien.

Schon seit längerem wird der Frage nachgegangen, ob sich Schwämme durch die chemische Analyse ihrer leichtflüchtigen Inhaltsstoffe taxonomisch klassifizieren lassen (Chemotaxonomie). Dafür werden in erster Linie Lipidbestandteile wie Steroide oder membrangebundene Fettsäuren analysiert. Letztere werden für die gaschromatographische

Analyse durch Umesterungsreaktionen aus den Phospholipiden freigesetzt. Schwamm-membranen enthalten charakteristische langkettige Fettsäuren, die Doppelbindungen an den Positionen 5 und 9, oft aber auch zusätzliche Funktionalitäten wie z.B. Brom aufweisen. Diese Fettsäuren haben Kettenlängen von mehr als 24 Kohlenstoffatomen und werden von einigen Autoren als *demospingic acids* bezeichnet.¹²⁰ Da die in dieser Arbeit verwendete Aufarbeitungsmethode keinen Umesterungsschritt beinhaltet, zeigen die Chromatogramme ausschließlich freie Fettsäuren. Diese sind aufgrund ihrer Kettenlängen (14 und 19 Kohlenstoffatome) nicht den *demospingic acids* zuzuordnen, und es wird diskutiert, dass diese kurzkettigeren Fettsäuren bakteriellen Ursprungs sind.¹²¹

Inwieweit die Chemotaxonomie eine sinnvolle alternative oder zumindest ergänzende Methode zur morphologischen Klassifizierung von Schwämmen ist, wird kontrovers diskutiert.^{122, 123} Aus Sicht der Naturstoffchemiker stellt sie jedoch vielfach ein nützliches Hilfsmittel dar, gerade in Fällen, in denen verglichen werden soll, ob zwei Individuen einer Art angehören oder nicht.

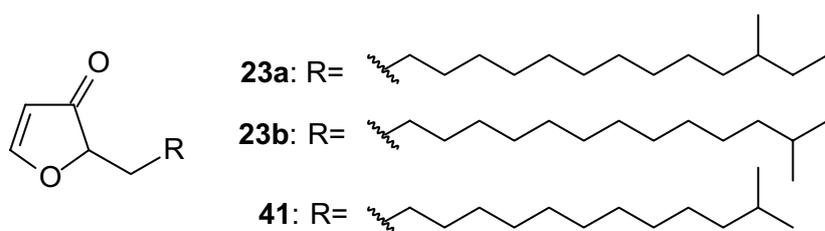
Schließlich sei noch einmal darauf hingewiesen, dass sich im Spurenbereich der Extrakte durchaus noch interessante Verbindungen befinden können. Eine genaue Analyse sämtlicher unbekannter Spurenkomponenten hätten den Rahmen der vorliegenden Arbeit bei weitem überstiegen, jedoch wurde z.B. im Fall von *Isops phlegraei* gezeigt, dass sich auch unter den Spurenkomponenten neue und bemerkenswerte Substanzklassen finden lassen.

9. Zusammenfassung

Obwohl die marine Naturstoffchemie ein relativ junges Forschungsgebiet ist, hat sie in den letzten 30 Jahren stetig an Bedeutung gewonnen. Besonderes Interesse wurde von Anfang an den Schwämmen gewidmet, die sich als Produzenten einer Vielzahl ungewöhnlicher Naturstoffe erwiesen haben.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Identifizierung neuer Naturstoffe aus borealen Schwämmen, wobei ein Schwerpunkt auf Schwämme der Familie Geodiidae gelegt wurde. Aus den drei Arten *Isops phlegraei*, *Geodia barretti* und *Pachymatisma johnstonia* konnten strukturell recht unterschiedliche Verbindungen isoliert und charakterisiert werden.

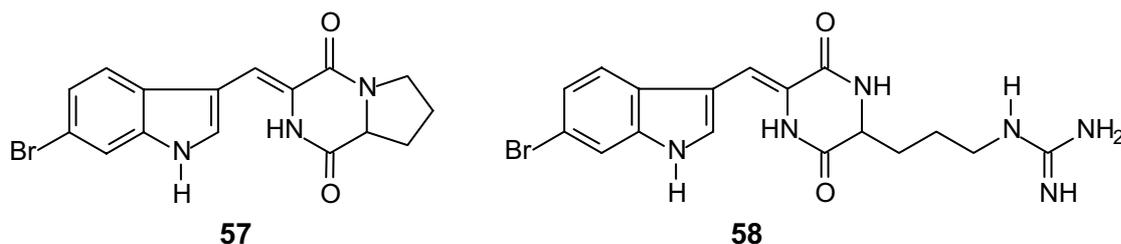
Die unpolaren Extrakte des Schwamms *Isops phlegraei* enthielten drei chemisch verwandte Spurenkomponenten mit auffälligen, unbekanntem Massenspektren. Mit Hilfe hochauflösender Massenspektrometrie konnte die molekulare Zusammensetzung der Verbindungen bestimmt werden. Durch unabhängige Synthese wurden die Substanzen als



2-(12-Methyltetradecyl)-furan-3-on (**23a**, Hauptkomponente) und 2-(13-Methyltetradecyl)-furan-3-on (**23b**) identifiziert.

Durch Überlegungen zur Biosynthese dieser beiden Substanzen wurde 2-(12-Methyltridecyl)-furan-3-on (**41**) als Struktur der dritten Komponente postuliert. Auch diese Struktur wurde durch Synthese bewiesen. Die 2-Alkyl-furan-3-one **23a**, **23b** und **41** repräsentieren als „verkappte“ 4-Hydroxy-3-oxo-alkanale Vertreter einer bisher unbekanntem Naturstoffgruppe.

Aus *Geodia barretti* ist seit 1986 ein bromiertes Alkaloid mit dem Namen Baretin bekannt, dem die Struktur 3-[(6-Bromo-1*H*-indol-3-ylmethylene)-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-1,4-dion (**57**) zugeordnet wurde.^{78,79}

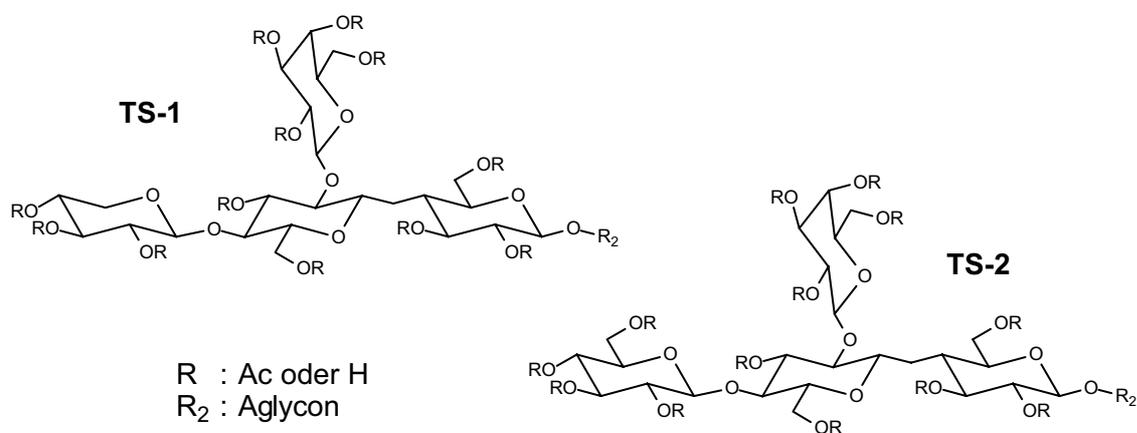


Im Zuge der vorliegenden Arbeit konnte Baretin erneut isoliert werden und die Struktur, *N*-{3-[(6-Brom-1*H*-indol-3-ylmethylene)-3,6-dioxo-piperazin-2-yl]-propyl}-guanidin (**58**), mit

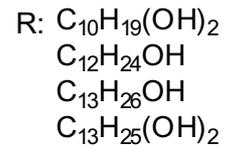
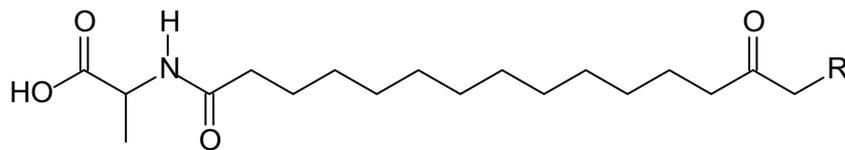
Hilfe der NMR-Spektroskopie und massenspektroskopischer Methoden ermittelt werden. Baretin ist ein Diketopiperazin aus einem bromierten Tryptophanderivat sowie Arginin und nicht Prolin, wie ursprünglich vermutet wurde.

Der polare Extrakt des Schwamms *Pachymatisma johnstonia* erwies sich als reich an Glycolipiden, welche ähnliche Strukturen mit leichten Modifikationen aufweisen und dadurch eine Substanzbibliothek im Sinne der kombinatorischen Chemie bilden.

Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit der nachgewiesenen Substanzen war es nicht möglich, Reinsubstanzen zu isolieren. Deswegen wurden Kombinationen aus Spaltungs- und Derivatisierungsreaktionen in Verbindung mit gaschromatographischen, massenspektrometrischen und NMR-spektroskopischen Experimenten angewandt, um aus dem Gemisch die Strukturen der Zucker- und der Aglyconbestandteile des Glycolipids zu bestimmen. Alle Glycolipide bestehen aus je einem Tetrasaccharid und einem Aglycon. Im Gemisch konnten zwei verzweigte Tetrasaccharide (TS-1 und TS-2) nachgewiesen werden. TS-1 besteht aus Xylose, Galactose und zweimal Glucose während TS-2 eine Galactose- und drei Glucoseeinheiten aufweist. Im Glycolipidgemisch tragen diese Tetrasaccharide unterschiedliche Anzahlen von Acetylgruppen.



Im Fall der Aglycone konnten mehrere eng verwandte Substanzen verschiedener Massen nachgewiesen werden. Alle Aglycone bestehen aus Alanin, welches amidisch mit einer Hydroxy- oder Dihydroxy-oxo-carbonsäure verknüpft ist. Durch die Synthese einer Vergleichssubstanz konnte die Position der Ketogruppe festgelegt werden. Sie ist in allen Aglyconen relativ zur Säurefunktion identisch. Die Länge der Carbonsäure variiert jedoch ebenso wie die Position(en) der Hydroxyfunktion(en). Durch Spaltungsreaktionen konnte gezeigt werden, dass sich die Hydroxyfunktionen sechs oder sieben Kohlenstoffatome vom Kettenende entfernt befinden und dass eine Methylverzweigung des Rests vorliegen muss.



Obwohl ähnliche Glycolipide aus verwandten Arten bekannt sind,²⁹⁻³¹ wurde eine Substanzbibliothek des hier beschriebenen Typs bislang noch nicht publiziert.

Im letzten Teil der vorliegenden Arbeit wurden die leichtflüchtigen Bestandteile von sechs Schwammarten analysiert und miteinander verglichen. Vier der untersuchten Arten gehörten der Familie Geodiidae an, die beiden anderen Arten waren nicht näher verwandt.

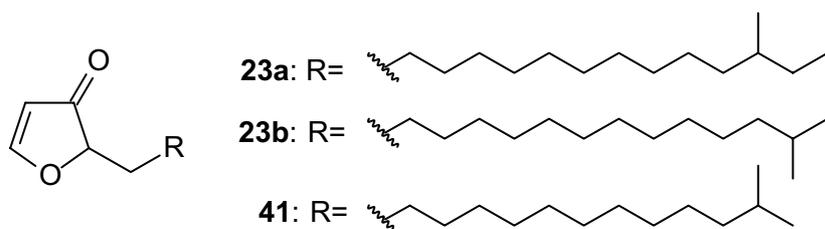
Schwammtypische Cholestrol-Derivate mit modifizierten Seitenketten und Fettsäuren mit Kettenlängen zwischen 14 und 19 Kohlenstoffatomen stellten die Hauptkomponenten in allen untersuchten Extrakten dar. Im Fall der Sterole konnte ein familientypisches Verteilungsmuster für die Arten der Familie Geodiidae festgestellt werden.

10. Summary

Although a relative young research field, marine natural products chemistry gained more and more importance during the last 30 years. Especially sponges were found to be sources of a variety of unusual natural products.

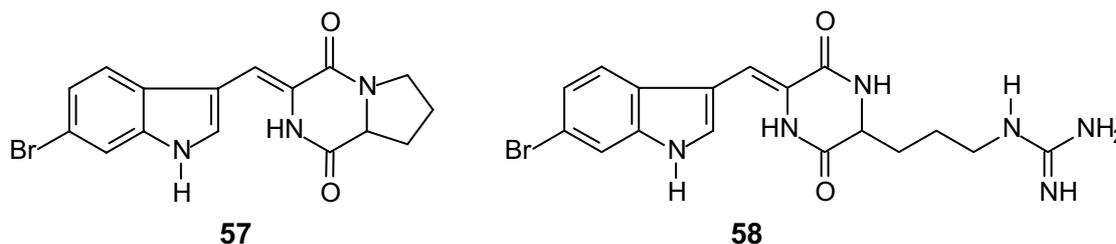
This thesis deals with the identification of new natural products from boreal sponges. A focus was made on sponges of the family Geodiidae. From three species, *Isops phlegraei*, *Geodia barretti* and *Pachymatisma johnstonia*, new substances belonging to different classes of compounds were isolated and identified.

In non polar extracts of the sponge *Isops phlegraei* traces of three new, structurally related components with unknown mass spectra were found. The atomic composition was determined by high resolution mass spectrometry. Independent synthesis proved the main compound to be 2-(12-methyltetradecyl)-furan-3-one (**23a**) while a minor component was shown to be 2-(13methyltetradecyl)-furan-3-one (**23b**)



Considering the possible biosynthesis of the two identified compounds, **41** was proposed to be the structure of the third component, which was verified by independent synthesis. The identified 2-alkyl-furan-3-ones **23a**, **23b** and **41** can be considered as the condensation products of 4-hydroxy-3-oxoaldehydes and represent a so far unknown group of natural products.

In 1986, a brominated alkaloid from the sponge *Geodia barretti*, was published and called baretin. The structure of this compound was believed to be **57**. However, independent synthesis proved this assignment to be wrong.^{78,79} During the present investigations baretin was reisolated, and the structure **58** was deduced by NMR spectroscopic and mass spectrometric experiments.

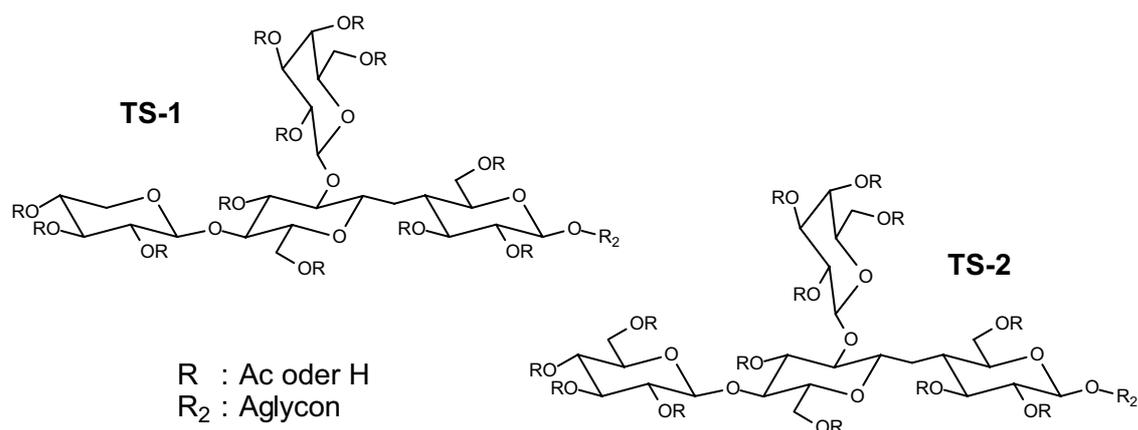


Barettin represents a diketopiperazine including a brominated tryptophane derivative and arginine, not proline as originally proposed.

Polar extracts of the sponge *Pachymatisma johnstonia* contained a large number of glycolipids with similar, slightly modified structures which form a library in terms of combinatorial chemistry.

Due to the similarity of the structures, separation of pure compounds was impossible. Therefore, cleavage reactions and further derivatisations were used in combination with gas chromatographic and mass spectrometric as well as NMR spectroscopic methods to determine the structure of the glycolipids' sugar- and aglycon moiety.

All glycolipids consist of a tetrasaccharide and a long chain, oxygenated aglycone. Two different branched tetrasaccharides (TS-1 and TS-2) were shown to be present. TS-1 is composed of xylose, galactose and two units of glucose while TS-2 consists of galactose and three glucose units. In the glycolipid mixture these tetrasaccharides carry a varying number of acetyl groups.



Regarding the aglycones, a number of related components with different masses could be detected. All components consist of alanine which is linked to a long chain hydroxy- or dihydroxy-oxo-carboxylic acid. The relative position of the keto function to the carboxyl group is identical in all aglycons, whereas the length of the carboxylic acid and the position(s) of the hydroxy group(s) may differ. In addition, the variable rest of the aglycone may be methyl branched. Although similar glycolipids are known from related sponge species,²⁹⁻³¹ no comparable library has yet been known.

In the final part of this thesis volatile compounds of six sponge species were analysed and compared. Four of these sponges belonged to the family Geodiidae, the others were not related. Main components in all extracts were sponge specific cholesterol derivatives and fatty acids. The members of the family geodiidae showed a typical distribution pattern of the sterols.

11. Experimenteller Teil

11.1. Allgemeines

NMR-Spektroskopie:

NMR-Spektren wurden an den Geräten AMX 400 (400 MHz für Protonen- und 101 MHz für ^{13}C -Spektren) und DRX 500 (500 MHz für Protonen-Spektren) der Firma Bruker aufgenommen. In Ausnahmefällen wurde das Gerät Avance DRX 700 (700 MHz für Protonen-Spektren) der Firma Bruker eingesetzt. Kalibriert wurde auf das jeweilige Lösungsmittelsignal oder auf den zugesetzten internen Standard Tetramethylsilan (TMS, $\delta=0$).

Gaschromatographie:

Gaschromatographische Untersuchungen wurden mit Hilfe eines HP 6890 Gaschromatographen der Firma Agilent mit Split/Splitless-Injektor und Flammenionisationsdetektor (FID), sowie eines Gaschromatographen der Firma SatoChrom mit Split/Splitless-Injektor und Flammenionisationsdetektor (FID) durchgeführt. Als Träger- und als Brenngas diente Wasserstoff. Es wurde mit Hilfe folgender Kapillarsäulen getrennt:

- 30 m HP1, ID 0.25 mm, FD 0.25 μm (Hersteller: Agilent)
- 60 m CPSil 8 Low Bleed/MS, ID 0.25 mm, FD 0.25 μm (Hersteller: Varian)
- 25 m Hydrodex®- β -6-TBDM, ID 0.25 mm, FD nicht angegeben (Hersteller: Macherey-Nagel)

Gaschromatographie-Massenspektrometrie / Direkteinlaß EI-Massenspektrometrie:

Gaschromatographisch-massenspektrometrische Untersuchungen wurden mit folgenden GC-MS-Kopplungen mit Ionenstoßionisation (70 eV) und Helium als Trägergas durchgeführt:

- Dem Sektorfeldmassenspektrometer VG 70/70 E der Firma VG Analytical mit vorgeschaltetem Gaschromatographen HP 6890 der Firma Agilent mit Split/Splitless-Injektor.
- Sektorfeldmassenspektrometer VG 70/250 SE der Firma VG Analytical mit vorgeschaltetem Gaschromatographen HP 5980 der Firma Hewlett-Packard, ausgerüstet mit Split/Splitless-Injektor sowie on-column-Injektor. Mit diesem Gerät wurden auch die Direkteinlaß-EI-Massenspektren gemessen.
- Quadrupolmassenspektrometer MD 800 mit vorgeschalteten Gaschromatographen GC 8060 (ausgerüstet mit Split/Splitless-Injektoren) der Firma Fisons.

Trennungen wurden mit folgenden Kapillarsäulen durchgeführt:

- 30 m DB5 MS, ID 0.25 mm, FD 0.25 μm (Hersteller: J&W Scientific)
- 60 m Optima5 MS, ID 320 μm , FD 0.25 μm (Hersteller: Macherey und Nagel)
- 60 m DB1 MS, ID 0.25 mm, FD 0.25 μm (Hersteller: J&W Scientific)
- 60 m CPSil 8 Low Bleed/MS, ID 0.25 mm, FD 0.25 μm (Hersteller: Varian)

Elektrospray-Tandemmassenspektrometrie:

Massenspektrometrische Untersuchungen von Lösungen wurden an der Sektorfeld-Ionenfallen-MS-MS-Kopplung MAT 95 der Firma ThermoQuest vorgenommen. Ionisation erfolgte durch *Elektrospray*. Die Probe wurde der Quelle mittels einer Spritzenpumpe mit Flußraten zwischen 2 und 20 $\mu\text{l}/\text{min}$ (bei 2 $\mu\text{l}/\text{min}$ wurde ohne *sheath*-Gas gearbeitet) zugeführt, als Lösungsmittel dienten Methanol/Wasser Gemische oder Isopropanol. Das Kapillar-Potential lag zwischen 2.8 und 3.5 kV, die Quelltemperatur zwischen 250 und 280°C.

HPLC:

Für die Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie wurde eine analytische Anlage von Merck Hitachi mit der Pumpe *L-6200 Intelligent Pump* und des Dioden-Array-Detectors (DAD) *L-4500 Diode Array Detector* sowie eine präparative Anlage ebenfalls von Merck Hitachi mit der Pumpe *L-7150* und dem UV-Detektor *L-4000 UV-Detector* verwendet. Als mobile Phase dienten Methanol/Wasser- und Acetonitril/Wasser-Gemische. Die Flußraten lagen im Fall der analytischen Anlage zwischen 1 und 2 ml / min, im Fall der präparativen Anlage zwischen 10 und 15 ml / min. Folgende Trennsäulen wurden verwendet:

- Lichrosphere 100 RP18 (5 μm), Länge 250 mm, ID 4 mm (Hersteller : Merck)
- Lichrosorb NH₂ (7 μm), Länge 250 mm, ID 7 mm (Hersteller : Merck)
- Kromasil 5 NH₂ (5 μm), Länge 250 mm, ID 21.2 mm (Hersteller : Phenomenex)
- Kromasil 5 C18 (5 μm), Länge 250 mm, ID 21.2 mm (Hersteller : Phenomenex)

Drehwertbestimmung:

Die Drehwerte optisch aktiver Substanzen wurden mit dem Polarimeter 341 der Firma Perkin-Elmer in 10 cm Küvetten bei einer Wellenlänge von 589 nm bestimmt.

Dünnschichtchromatographie:

Für die Dünnschichtchromatographie wurden fertig beschichtete Aluminiumfolien der Firma Merck verwendet. Die Detektion erfolgte unter UV-Licht, mit Iod oder mit Anisaldehyd-

Reagenz (Anisaldehyd, Schwefelsäure, Essigsäure (je 2 Vol%) in Ethanol) und anschließendem Erwärmen.

Säulenchromatographische Trennungen:

Säulenchromatographische Trennungen wurden, wenn nicht anders erwähnt an Kieselgel (Partikelgröße 32-63 μm , Porengröße 60 \AA) der Firma ICN mit 0.2 bar Überdruck durchgeführt. Die jeweiligen Laufmittel sind den Versuchsvorschriften zu entnehmen.

Schmelzpunktbestimmungen

Schmelzpunkte wurden mit dem „Schmelzpunkt Bestimmer apotec®“ der Firma Kleinfeld Labortechnik bestimmt.

Reaktionen mit hydrolyseempfindlichen Substanzen:

Reaktionen mit hydrolyseempfindlichen Substanzen wurden mit wasserfreien Lösungsmitteln und unter Argon-Schutzgasatmosphäre durchgeführt.

Reagenzien und Lösungsmittel:

Die für die Extrakte und für deren chromatographische Trennung verwendeten Lösungsmittel wurden von der Firma Merck in SupraSolv bzw. LichroSolv Qualität bezogen. Wasserfreie Lösungsmittel wurden entweder bei den Firmen Merck, Aldrich, Acros oder Fluka erworben oder nach den gängigen Methoden absolutiert.¹²⁴

Die für die Synthesen verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen Merck, Aldrich, Fluka und Bachem bezogen und wenn nicht anders erwähnt ohne vorherige Reinigung eingesetzt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Erstellung von Schwammextrakten

20 g Schwamm (Nassgewicht) werden mit 100 ml Aceton versetzt und mit Hilfe eines Schneidstabes homogenisiert. Das Homogenisat wird in zwei 100 ml Zentrifugengläser umgefüllt und 10 min im Ultraschallbad extrahiert. Darauf wird 5 min lang bei 2500 U/min zentrifugiert. Die überstehende Lösung wird abgenommen, der Rückstand mit je 20 ml Aceton versetzt und mit einem Spatel aufgelockert. Danach wird erneut für 10 min im Ultraschallbad extrahiert und zentrifugiert. Diese Prozedur wird nochmals wiederholt. Der vereinigte Acetonextrakt wird am Rotationsverdampfer eingeengt (300 mbar, 35 °C Wasserbadtemperatur, dann den Druck langsam bis auf 190 mbar verringern). Der zurückbleibende wässrige Extrakt wird mit 50 ml Wasser versetzt und im Scheidetrichter dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Der Dichlormethanextrakt wird über 1 g

MgSO₄ getrocknet, filtriert, und das Filterpapier sowie der Kolben werden mit 10 ml Dichlormethan gespült. Es wird am Rotationsverdampfer eingengt (35 °C, 600 mbar, dann den Druck bis auf 100 mbar vermindern, 3 mal belüften und wieder kurz Vakuum bis auf 100 mbar anlegen).

Der wässrige Extrakt wird dreimal mit je 20 ml *n*-Butanol extrahiert. Wenn nötig, wird zur Phasentrennung zentrifugiert. Der vereinigte Butanolextrakt wird am Rotationsverdampfer eingengt (35 °C, 10 mbar) und anschließend eine Stunde lang an der Ölpumpe getrocknet.

11.2. Synthesen und Herstellung der Extrakte zu Kapitel 5

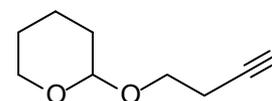
Herstellung des in Kapitel 6 diskutierten Extrakts von *Isops phlegraei*

20 g Schwamm (POS30VII9918J-1-6c) wurden mit 100 ml Methanol versetzt und mit Hilfe eines Schneidstabes homogenisiert. Das Homogenisat wurde 10 min im Ultraschallbad extrahiert und anschließend 5 min lang bei 2500 U/min zentrifugiert. Die überstehende Lösung wurde abgenommen, der Rückstand mit je 20 ml Methanol versetzt und mit einem Spatel aufgelockert. Es wurde erneut für 10 min im Ultraschallbad extrahiert, zentrifugiert und die Prozedur ein drittes Mal wiederholt. Der vereinigte Methanolextrakt wurde im Vakuum eingengt. Der zurückbleibende hauptsächlich wässrige Extrakt wurde mit 50 ml Wasser versetzt und im Scheidetrichter zunächst dreimal mit je 20 ml Pentan extrahiert, anschließend dreimal mit je 20 ml Dichlormethan und abschließend dreimal mit je 20 ml 1-Butanol extrahiert.

Der Petanextrakt wurde im Vakuum auf ca. 0.5 ml eingengt und über 5 g Kieselgel säulenchromatographisch in Fraktionen von je ca. 2 ml aufgetrennt (Laufmittel: 5 ml Pentan, dann mit Pentan/Ethylacetat 10:1).

2-(3-Butin-1-yloxy)-tetrahydropyran (**33**)

10.8 ml (10.0 g, 142.7 mmol) 3-Butin-1-ol wurden in ca. 100 ml abs.



Dichlormethan vorgelegt, mit einer Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und auf -5°C gekühlt. 14.2 ml (13.2 g, 157.0 mmol) Dihydropyran wurden langsam zugetropft, so dass die Temperatur nicht über 0°C stieg. Nach einer Stunde färbte sich die Reaktionslösung dunkel. Es wurden ca. 100 ml Pentan zugegeben und vier Mal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen bis pH 8 erreicht war. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Das zurückbleibende

gelbe Öl wurde im Wasserstrahlvakuum destilliert (Sdp.: 73-75°C). Es wurden 15.49 g (100.4 mmol) **33** als farblose Flüssigkeit erhalten, das entspricht einer Ausbeute von 70%.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 1.48-1.89 (m, 6H, C3-H₂ / C4-H₂ / C5-H₂); 1.98 (t, 1H, J= 2.5 Hz, C4'-H); 2.49 (dt, 2H, J= 6.6 Hz/2.5 Hz, C2'-H); 3.47-3.55 (m, 1H, C6-H_a); 3.57 (dt, 1H, J= 9.7 Hz/7.1 Hz, C1'-H_a), 3.84 (dt, 1H, J= 9.7 Hz/7.1 Hz, C1'-H_b), 3.84-3.92 (m, 1H, 6-H_b); 4.65 (dd, 1H, J= 4.1 Hz/ 3.0 Hz, C2-H)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 19.41 / 19.97 / 25.44 / 30.56 (t, C2' / C3 / C4 / C5); 62.23 / 65.55 (t, C6 / C1'), 69.21 (d, C4'), 81.45 (s, C3'), 98.79 (d, C2)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 38 (2), 39 (13), 40 (5), 41 (28), 42 (3), 43 (11), 44 (2), 50 (2), 51 (5), 52 (6), 53 (35), 54 (6), 55 (16), 56 (16), 57 (15), 65 (1), 66 (3), 67 (21), 68 (2), 69 (2), 70 (1), 71 (3), 77 (1), 79 (9), 80 (1), 81 (2), 82 (1), 83 (6), 84 (2), 85 (100), 86 (6), 95 (4), 96 (8), 97 (2), 98 (3), 99 (10), 100 (3), 101 (4), 109 (2), 115 (1), 125 (2), 126 (1), 154 (M⁺, 0.1)

1-Iodpentadecan (**32**)

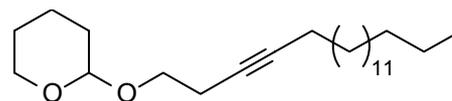
3.1 g (20.6 mmol) wasserfreies Natriumiodid und 4.0 g (13.8 mmol) 1-Brompentadecan wurden in 100 ml abs. Aceton gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Aceton wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mit ca. 400 ml Petrolether/Wasser 1:1 versetzt. Die organische Phase wurde dreimal mit Wasser und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingedunstet. Die Reinheit des Produkts wurde gaschromatographisch überprüft, eine weitere Aufreinigung war nicht nötig. Es wurden 4.4 g (13 mmol) erhalten, das entspricht einer Ausbeute von 94 %.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 0.88 (t, 3H, J=6.9 Hz, -C15H₃); 1.26 (br, 24H, C3-C14H₂); 1.79-1.85 (m, 2H, C2-H₂); 3.19 (t, 2H, J= 7.1 Hz, C1-H₂)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 7.71 / 23.11 / 28.96 / 29.78 / 29.97 / 30.04 / 30.07 / 30.10 / 30.94 / 32.34 / 34.01 (t, C1-C14); 14.53 (q, C15)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 39 (5), 40 (2), 41 (33), 42 (7), 44 (61), 44 (2), 53 (2), 54 (2), 55 (23), 56 (8), 57 (89), 58 (5), 67 (3), 68 (81), 69 (16), 70 (5), 71 (100), 72 (5), 83 (4), (84 (1), 85 (43), 86 (2), 97 (1), 99 (8), 127 (3), 141 (2), 155 (6), 211 (M⁺-I, 0.3)

2-(3-Nonadecin-1-yloxy)-tetrahydropyran (**30**)



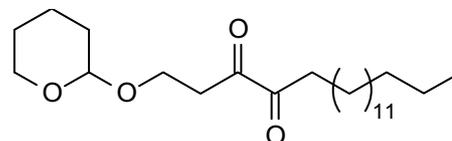
Zu einer Lösung von 1.88 g (12.2 mmol) 2-(3-Butin-1-yloxy)-tetrahydropyran (**33**) in 15 ml abs. THF wurden bei 0°C 8.03 ml (12.85 mmol) einer 15 %igen *n*-Butyllithiumlösung in Hexan langsam getropft und zwei Stunden lang bei 0°C gerührt. Anschließend wurden 4.4 g (13 mmol) 1-Iodpentadecan (**32**) in 25 ml abs. DMPU langsam zugetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Eiswasser gegeben und vier Mal mit Petrolether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel PE/EE 20:1) gereinigt. Es wurden 1.3 g (3.6 mmol) **30** erhalten, das entspricht einer Ausbeute von 30 %.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 0.88 (t, 3H, J= 6.9 Hz, -CH₃); 1.13-1.41 (br, 24H, C7'-C18'_{H2}); 1.41-1.64 (m, 6H, C3'_{H2}/C4'_{H2}/C5'_{H2}); 1.67-1.76 (m, 1H, C6'_{H_a}); 1.78-1.90 (m, 1H, C6'_{H_b}); 2.09-2.19 (m, 2H, C5'_{H2}); 2.41-2.50 (m, 2H, C2'_{H2}); 3.43-3.58 (m, 2H, C6'-_{H_a}/ C1'-_{H_a}), 3.75-3.83 (m, 1H, C1'-_{H_b}); 3.85-3.91 (m, 1H, C6'-_{H_b}); 4.64 (dd, 1H, J= 4.1 Hz/ 3.0 Hz, C2'-_H)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 14.51 (q, C19'); 19.16 / 19.83 / 20.67 / 23.09 / 25.88 / 29.28 / 29.43 / 29.60 / 29.77 / 29.97 / 30.07 / 31.01 / 32.33 (t, C3/C4/C5/C2'/C5'-C18'); 62.56 / 66.67 (t, C6 und C1'); 81.80 (s, C3'und C4'); 99.12 (d, C2)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 39 (8), 40 (9), 41 (35), 42 (6), 43 (31), 44 (16), 55 (21), 56 (6), 57 (20), 67 (29), 68 (8), 69 (15), 71 (7), 73 (7), 77 (6), 79 (11), 80 (6), 81 (17), 82 (7), 83 (12), 84 (7), 85 (100), 86 (6), 91 (6), 93 (6), 95 (10), 96 (5), 97 (8), 101 (9), 109(6), 115 (6)

2-(Nonadecan-3,4-dion-1-yloxy)-tetrahydropyran (**29**)



800 mg (2.2 mmol) 2-(3-Nonadecin-1-yloxy)-tetrahydropyran (**30**) wurden in 20 ml Acetonitril/Tetrachlorkohlenstoff (1:1) gelöst. Dazu wurden eine Lösung von 1.93 g (9.02 mmol) Natrium-*meta*-periodat in 15 ml Wasser sowie 8.8 mg (0.07 mmol) Ruthenium(VI)oxid gegeben und es wurde bei Raumtemperatur kräftig gerührt (DC-Kontrolle; Eluens: PE/EE, 9:1). Nach Beendigung der Reaktion (2 Stunden) wurden durch Zugabe von 50 ml Wasser die anorganischen Salze gelöst. Die wässrige Phase wurde zwei Mal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 2N Natronlauge sowie gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Da sich das Produkt auf Kieselgel

zersetzte wurde auf eine säulenchromatographische Reinigung verzichtet und das Rohprodukt in der folgenden Reaktion eingesetzt. Es wurden 0.62 g (1.6 mmol) des Produkts erhalten, das entspricht einer Ausbeute von 71 %.

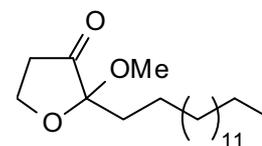
¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 0.87 (t, 3H, J= 6.9 Hz, -CH₃); 1.25 (br, 26H, C6'-C18'H₂); 1.45-1.77 (m, 6H, C3'H₂/C4'H₂/C5'H₂); 2.74 (t, 2H, J=7.4 Hz, C5'H₂); 2.98-3.04 (m, 2H, C2'H₂); 3.45-3.53 (m, 1H, C6'H_a); 3.69-3.76 (m, 1H, C1'H_a); 3.78-3.85 (m, 1H, C6'H_b); 4.07-3.99 (m, 1H, C1'H_b); 4.60 (dd, 1 H, J= 4.1 Hz/ 3.0 Hz, C2-H)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]:14.13 (q, C19'); 19.30 / 25.37 / 31.94 (t, C3/C4/C5); 29.16 / 29.37 / 29.45 / 29.61 / 29.68 / 30.48 (t, C6'-C18'); 35.93 / 36.67 (t, C2'/C5'); 62.09 / 62.14 (t, C2/C1'); 98.89 (d, C6); 198.26 / 199.73 (s, C3',C4')

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 39 (3), 41 (29), 42 (4), 43 (27), 44 (2), 53 (1), 55 (21), 56 (7), 57 (23), 58 (1), 67 (6), 69 (6), 70 (2), 71 (15), 81 (4),83 (7), 84 (4), 85 (100), 86 (5), 95 (5), 97 (3), 98 (3), 99 (2), 101 (4), 109 (3), 111 (2), 112 (1), 123 (2), 140 (5), 157 (4), 158 (6), 239 (5), 296 (M⁺, 0.02)

2-Methoxy-2-pentadecyltetrahydrofuran-3-on (**28**)

70 mg (0.18 mmol) 2-(Nonadecan-3,4-dion-1-yloxy)-tetrahydropyran (**29**)



wurden in 2 ml abs. Methanol gelöst und mit 4 mg *p*-Toluolsulfonsäure

versetzt. Es wurde zwei Stunden lang bei 40 °C gerührt. Nach Zusatz einer Spatelspitze NaHCO₃ wurde im Vakuum bis zur Trockne eingengt und in Ether und Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan) wurden 48.3 mg (0.15 mmol) des Produkts erhalten, das entspricht einer Ausbeute von 83 %.

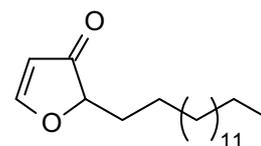
¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 0.87 (t, 3H, J= 6.9 Hz, C'15H₃); 1.11-1.20 (m, 1H, C2'H_a); 1.20-1.32 (br, 24H, C3'H₂-C14'H₂); 1.32-1.45 (m, 1H, C2'H_b), 1.66-1.74 (m, 1H, C1'H_a); 1.78-1.85 (m, 1H, C1'H_b); 2.41-2.52 (m, 1H, C4'H_a); 2.53-2.61 (m, 1H, C4'H_b); 3.27 (s, 3H, -O-CH₃); 4.13-4.25 (m, 2H, C5'H₂)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 14.12 (q, C'15); 22.70 / 23,14 / 29.37 / 29.43 / 29.53 / 29.63 / 29.66 / 29.69 / 29.78 / 30.41 /30.92 / 31.94 (t, C1'-C14'); 34.80 (t, C5); 49.34 (q, -O-CH₃); 62.13 (t, C4); 101.07 (s, C2), 209.51 (s, C3)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 39 (5), 41 (44), 42 (11), 43 (62), 44 (2), 45 (3), 53 (4), 55 (77), 56 (14), 57 (42), 59 (24), 67 (9), 68 (4), 69 (29), 70 (5), 71 (15), 72 (2), 74 (94), 75 (12), 79 (3), 81 (8), 82 (3), 83 (20), 84 (27), 85 (9), 87 (75), 88 (6), 93 (3), 95 (8), 96 (3), 97 (25), 98 (17), 99 (6), 100 (3), 101 (8), 102 (37), 103 (4), 107 (2), 109 (4), 110 (2), 111 (13), 112 (5), 113 (3); 115 (100), 116 (8), 117 (1), 121 (3), 123 (3), 125 (4), 126 (1), 129 (9), 130 (1), 135 (3), 137 (1), 139 (3), 143 (9), 144 (2), 149 (2), 153 (2), 157 (4), 158 (1), 171 (6), 172 (1), 185 (3), 199 (3), 213 (2), 219 (3), 227 (5), 237 (3), 241 (2), 255 (2), 269 (2), 271 (5), 294 (1), 295 (2), 298 (6), 299 (1), 326 (M^+ , 0.1)

2-Pentadecyl-2,3-dihydro-2H-furan-3-on (23)

35 mg (0.1 mmol) 2-Methoxy-2-pentadecyltetrahydrofuran-3-on (**28**) wurden in 10 ml Toluol gelöst, mit einer Spatelspitze *p*-



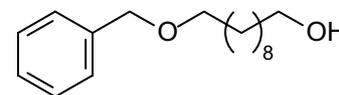
Toluolsulfonsäure versetzt und kurz (mit Hilfe eines Heißluftföns) zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde (warm) auf ges. NaHCO_3 Lösung gegeben und mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch an RP18-Kieselgel (Laufmittel: Methanol) gereinigt. Die Ausbeute betrug 28 mg (0.95 mmol; 95 %).

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, Benzol- D_6] δ [ppm]: 0.92 (t, 3H, $J=6.9$ Hz, $\text{C}'15\text{H}_3$); 1.08-1.39 (br, 24 H, $\text{C}3'\text{H}_2\text{-C}14'\text{H}_2$); 1.45-1.56 (m, 2H, $\text{C}2'\text{H}_2$); 1.73-1.82 (m, 2H, $\text{C}1'\text{H}_2$); 3.93 (dd, 1H, $J=4.1$ Hz/8.1Hz, $\text{C}2\text{H}$); 5.23 (d, 1H, $J=2.5$ Hz, $\text{C}4\text{H}$); 7.21 (d, 1H, $J=2.5$ Hz, $\text{C}5\text{H}$)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 39 (3), 41 (21), 42 (3), 43 (18), 53 (2), 54 (8); 55 (17), 56 (3), 57 (8), 67 (4), 68 (1), 69 (7), 70 (2), 71 (10), 79 (1), 81 (2), 84 (100), 85 (6), 95 (1), 97 (69), 98 (4), 99 (1), 110 (1), 111 (5), 125 (1), 294 (M^+ , 3)

10-Benzyloxy-1-decanol (35)

6.88 g (172 mmol) NaH Suspension (60% in Paraffin) wurden



dreimal mit Hexan gewaschen und in 200 ml abs. DMF suspendiert. Die Suspension wurde auf 0°C gekühlt, bei dieser Temperatur tropfenweise mit einer Lösung von 30 g (172 mmol) 1,10-Decandiol in 300 ml abs. THF und 100 ml abs. DMF versetzt und zwei Stunden lang gerührt. Anschließend wurden 20 ml (168 mmol) Benzylbromid hinzugegeben. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wurde bei 0°C mit 300 ml Eiswasser versetzt und dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Produkt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. (Laufmittel zuerst PE:EE 4:1, dann PE:EE 1:1). Es wurden 20 g

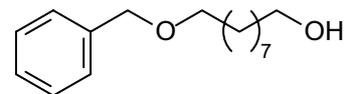
(76 mmol) 10-Benzyloxy-1-decanol in Form eines farblosen Öls erhalten, das entspricht einer Ausbeute von 44 %.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 1.26-1.40 (br, 12 H, C3-C8H₂-); 1.49 (s, 1H, -OH); 1.51-1.65 (m, 4 H, C2H₂ und C9H₂); 3.46 (t, 2 H, J=6.6 Hz, C10H₂); 3.62 (t, 2 H, J=6.6 Hz, C1H₂); 4.49 (s, 2H, Ph-CH₂); 7.25-7.35 (m, 5 H, arom. H)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 26.15 / 26.60 / 29.82 / 29.87 / 29.93 / 29.95 / 30.18 / 33.21 (t, C2-C9); 63.47 (t, C1); 70.94 (t, C10); 73.27 (t, Ph-C), 127.88 /128.04 /128.76 (d, arom. C); 139.13 (s, arom. C)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 39 (8), 41 (31), 42 (7), 43 (13), 44 (1), 45 (1), 51 (3), 52 (1), 53 (3), 54 (3), 55 (31), 56 (5), 57 (6), 63 (2), 65 (17), 66 (1), 67 (11), 68 (3), 69 (15), 70 (3), 71 (5), 77 (7), 78 (3), 79 (13), 80 (2), 81 (15), 82 (3), 84 (1), 85 (2), 89 (3), 91 (100), 92 (38), 93 (3), 95 (14), 96 (1), 97 (2), 104 (4), 105 (4), 107 (79), 108 (16), 109 (2), 246 (0.3, M⁺-18), 264 (0.01, M⁺)

9-Benzyloxy-1-nonanol (**46**)



Die Synthese wurde analog zu der von 10-Benzyloxy-1-decanol (**35**) durchgeführt. Es wurden 30 g (187.5 mmol) 1,9-Nonandiol, 7.5 g (188 mmol) NaH-Suspension (60 % in Paraffin) und 20.4 ml (184 mmol) Benzylbromid eingesetzt. Die Ausbeute betrug 21 g (83.96 mmol), das entspricht 45% der theoretischen Ausbeute.

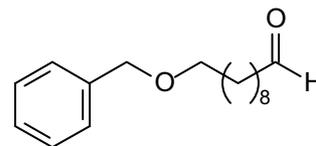
¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 1.26-1.40 (br, 10 H, -CH₂-); 1.52-1.64 (m, 4 H, C2H₂ und C8H₂); 3.46 (t, 2 H, J=6.6 Hz, C9H₂); 3.63 (t, 2 H, J=6.6 Hz, C1H₂); 4.50 (s, 2H, Ph-CH₂); 7.247.30 (m, 1H, arom H); 7.32-7.34 (m, 4 H, arom. H)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 26.13 / 26.58 / 29.77 / 29.81 / 29.94 / 30.17 / 33.21 (t, C2-C8); 63.44 (t, C1); 70.92 (t, C9); 73.28 (t, Ph-C), 127.88 /128.03 /128.75_ (d, arom. C); 139.13 (s, arom. C)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 39 (3), 40 (2), 41 (11), 42 (2), 43 (4), 44 (1), 51 (2), 53 (1), 54 (2), 55 (17), 56 (3), 57 (4), 63 (1), 65 (9), 67 (8), 68 (2), 69 (9), 70 (2), 71 (4), 77 (4), 78 (2), 79 (93), 80 (1), 81 (15), 82 (2), 83 (3), 85 (1), 89 (2), 91 (100), 92 (28), 93 (2), 95 (3), 97 (1), 104 (3), 105 (3), 107 (52), 108 (10), 232 (0.2, M⁺-18), 250 (1, M⁺)

10-Benzyloxydecanal (**36**)

In einer Stickstoffatmosphäre wurden 4.9 ml (57 mmol) Oxalylchlorid in 110 ml abs. Dichlormethan gelöst. Die Lösung



wurde auf -78°C gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 8.1 ml (114 mmol) DMSO in 40 ml Dichlormethan versetzt. Nach halbstündigem Rühren wurden 10 g (38 mmol) 10-Benzyloxy-1-decanol (**35**) hinzugegeben und eine weitere Stunde lang gerührt. 31.9 ml (228 mmol) Triethylamin wurden hinzugegeben, und es wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionslösung wurde in ges. NH_4Cl Lösung gegossen und mit Ether versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Produkt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: PE:EE 10:1). Es wurden 8.39 g (32 mmol) des Produktes in Form eines farblosen Öls erhalten, das entspricht 84 % der theoretischen Ausbeute.

In einem weiteren Ansatz wurden 4.8 ml (56 mmol) Oxalylchlorid, 8 ml (112 mmol) DMSO, 9.9 g (37.5 mmol) 10-Benzyloxy-1-decanol (**35**) und 31 ml (224 mmol) Triethylamin eingesetzt. Es wurde analog zum ersten Ansatz verfahren und 8.21 g (31 mmol) Produkt (82% Ausbeute) erhalten.

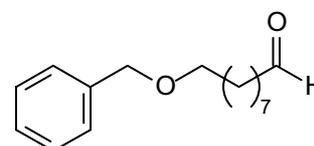
$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, CDCl_3] δ [ppm]: 1.24 (br 10 H, $\text{C}_4\text{H}_2\text{-C}_8\text{H}_2$); 1.57-1.67 (m, 4 H, C_3H_2 und C_9H_2); 2.41 (dt, 2H, $J=7.3$ Hz, 2.0 Hz, C_2H_2); 3.46 (t, 2 H, $J=6.6$ Hz, C_{10}H_2); 4.49 (s, 2 H, Ph-CH_2); 7.25-7.35 (m, 5 H, arom. H); 9.76 (t, 1 H, $J=2.0$ Hz, C_1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ [101 MHz, CDCl_3] δ [ppm]: 22.08 / 24.72 / 26.16 / 29.14 / 29.29 / 29.35 / 29.75 (t, $\text{C}_3\text{-C}_9$), 43.91 (d, C_2), 70.49 (t, C_{10}), 72.87 (t, Ph-C), 127.48 / 127.63 / 128.34 (d, arom. C), 138.71 (s, arom C), 202.97 (s, C_1)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 39 (14), 40 (2), 41 (42), 42 (7), 43 (19), 44 (17), 45 (1), 50 (1), 51 (5), 52 (2), 53 (4), 54 (4), 55 (32), 56 (4), 57 (13), 63 (3), 65 (29), 66 (2), 67 (18), 68 (3), 69 (17), 70 (3), 71 (8), 77 (12), 78 (4), 79 (25), 80 (3), 81 (11), 82 (2), 83 (4), 84 (1), 85 (2), 89 (5), 91 (100), 92 (60), 93 (9), 95 (5), 96 (1), 97 (3), 98 (1), 104 (3), 105 (6), 107 (86), 108 (26), 109 (4), 111 (1), 118 (1), 131 (1), 262 (1, M^+)

9-Benzyloxynonanal (**47**)

Die Synthese wurde analog zu der von 10-Benzyloxydecanal (**36**) durchgeführt. Es wurden 12 g (48 mmol) 9-Benzyloxy-1-nonanol



(**46**), 10.2 ml (144 mmol) DMSO, 6.2 ml (72 mmol) Oxalylchlorid sowie 40 ml (288 mmol)

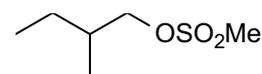
Triethylamin eingesetzt und 9.98 g (40.2 mmol) Produkt erhalten. Das entspricht einer Ausbeute von 84 %.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 1.24-1.39 (br 8 H, C4H₂-C7H₂); 1.57-1.66 (m, 4 H, C3H₂ und C8H₂); 2.40 (dt, 2H, J=7.4 Hz, 1.8 Hz, C2H₂); 3.46 (t, 2 H, J= 6.6 Hz, C9H₂); 4.49 (s, 2 H, Ph-CH₂); 7.22-7.35 (m, 5 H, arom. H); 9.76 (t, 1 H, J= 1.8 Hz, C1H)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 22.47 / 26.53 / 29.69 / 30.15 / 31.30 (t, C2-C8), 44.28 (d, C2), 70.85 (t, C9), 73.28 (t, Ph-C), 127.87 / 128.02 / 128.74 (d, arom. C), 139.14 (s, arom C), 203.20 (s, C1)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 39 (4), 41 (10), 42 (2), 43 (5), 44 (2), 51 (2), 53 (2), 54 (1), 55 (13), 56 (2), 57 (5), 63 (1), 65 (12), 67 (6), 68 (1), 69 (6), 71 (3), 77 (5), 78 (2), 79 (12), 80 (1), 81 (5), 82 (1), 83 (2), 89 (2), 91 (100), 92 (33), 93 (5), 95 (4), 97 (2), 104 (2), 105 (3), 107 (80), 108 (15), 109 (2), 121 (2), 248 (1, M⁺)

Schwefelsäuremethylester-2-methylbutylester



8 g (90.8 mmol) 2-Methyl-1-butanol wurden in 100 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit 22 ml (158.8 mmol) Triethylamin sowie 75 mg DMAP versetzt. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und tropfenweise mit 9.1 ml (118 mmol) Methansulfonylchlorid versetzt. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde mit wässriger NaHCO₃-Lösung versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: PE:EE 6:1). Es wurden 13.5 g (81.3 mmol) des Produkts in Form eines farblosen Öls erhalten. Das entspricht 90 % der theoretischen Ausbeute.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 0.93 (t, 3H, J=7.2 Hz, C4H₃); 0.98 (d, 2H, J= 6.6 Hz, C2-CH₃); 1.17-1.30 (m, 1 H, C3H_a); 1.42-1.55 (m, 1H C3H_b); 1.82 (m, 1H, C2H); 3.01 (s, 3H, CH₃-SO₂); 4.02 (dd, 1H, J= 9.4 Hz, 6.6 Hz, C1H_a); 4.10 (dd, 1H, J= 9.4, 6.6 Hz, C1H_b)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 11.05 (q, C₄); 15.99 (q, C2-CH₃); 25.53 (t, C₃); 34.56 (d, C₂); 37.24 (q, CH₃-SO₂); 74.34 (t, C₁)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 38 (1), 39 (19), 40 (5), 41 (82), 42 (29), 43 (30), 44 (2), 45 (7), 48 (2), 50 (1), 51 (1), 53 (4), 54 (2), 55 (66), 56 (49), 57 (100), 58 (6), 59 (4), 63 (3), 64 (2), 65 (7), 67 (2), 69 (8), 70 (92), 71 (18), 73 (1), 79 (39), 80 (56), 81 (20), 82 (3), 95 (3), 97 (7), 109 (9), 110 (8), 111 (21)

1-Brom-2-methylbutan

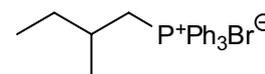


7.85 g (90.4 mmol) Lithiumbromid wurden unter Erwärmen und Argonatmosphäre in 80 ml *N*-Methylpyrrolidon gelöst. 10 g (60.2 mmol) Schwefelsäuremethylester-2-methylbutylester wurden nach dem Abkühlen hinzugefügt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt wurde im Vakuum (15 mbar) aus der Reaktionslösung destilliert (Sdp. 42 °C). Es wurden 8.5 g (56.3 mmol) einer farblosen Flüssigkeit erhalten (93 % der theoretischen Ausbeute).

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 0.91 (t, 3H, J= 7.5 Hz, C4H₃); 1.01 (d, 3H, J= 6.6 Hz, C2-CH₃), 1.22-1.34 (m, 1H, C3H_a); 1.42-1.55 (m, 1H, C3H_b); 1.66-1.78 (m, 1H, C2H); 3.33 (dd, 1H, J= 9.9 Hz, 5.2 Hz, C1H_a); 3.40 (dd, 1H, J= 9.9 Hz, 5.2 Hz, C1H_b)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 11.64 (q, C₄); 18.79 (q, C2-CH₃); 28.00 (t, C₃); 37.22 (d, C₂); 41.53 (t, C₁)

2-Methylbutyltriphenylphosphoniumbromid (**38**)



8.50 g (56.3 mmol) 1-Brom-2-methylbutan und 29.5 g (112.6 mmol)

Triphenylphosphin wurden in 50 ml Acetonitril gelöst und 2 Tage unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Hilfe einer Säulenfiltration gereinigt. Als Laufmittel wurde zunächst Dichlormethan verwendet, um überschüssiges Triphenylphosphin abzutrennen, danach wurde das Wittigsalz mit Dichlormethan/Methanol 1:1 eluiert. Es wurden 10.97 g (26.6 mmol) eines weißen Pulvers erhalten (47 % der theoretischen Ausbeute).

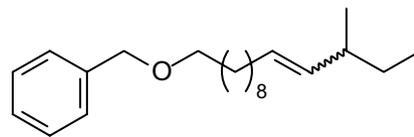
¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]:0.81 (t, 3H, J= 7.4 Hz, C4H₃); 0.98 (d, 3H, J= 6.6 Hz, C2-CH₃); 1.40-1.55 (m, 2 H, C3H₂); 1.74-1.87 (m, 1H, C2H); 3.59-3.69 (m, 1H, C1H_a); 3.73-3.84 (m, 1H, C1H_b); 7.69-7.75 (m, 6H, arom.H); 7.77-7.83 (m, 3H, arom.H); 7.85-7.92 (m, 6H, arom.H)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]:11.71 (+, C₄); 20.87 (+, d, ³J_(C,P)= 7.1 Hz, C2-CH₃); 29.68 (-, ¹J_(C,P)= 47.8 Hz, C₁); 30.98 (+, ³J_(C,P)= 4.2 Hz, C₃); 31.42 (-, ²J_(C,P)= 10.7 Hz, C₂); 119.40 (-, ¹J_(C,P)= 85.5 Hz, arom. C₁); 130.90 (+, ²J_(C,P)= 11.7 Hz, arom. C₂ und C₆); 134.10 (+, ³J_(C,P)= 9.7 Hz, arom C₃ und C₅); 135.38 (+, ⁴J_(C,P)= 2.9 Hz, arom C₄)

Abweichend von den anderen ¹³C-Spektren sind hier die Vorzeichen der Signale aus dem DEPT-Spektrum angegeben und die Signalstruktur, die durch die Kopplung mit dem ³¹P-Kern zustande kommt.

14-Benzyloxy-3-methyltetradec-4-en (**39a**)

10.77 g (27 mmol) (2-Methyl)butyltriphenylphosphoniumbromid (**38**) wurden in 350 ml abs. THF suspendiert und auf

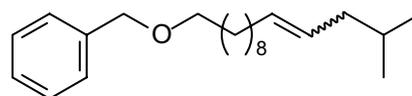


-60 °C gekühlt. Es wurde so lange tropfenweise mit einer 15 %igen n-BuLi Lösung in Hexan versetzt, bis eine leichte Gelbfärbung bestehen blieb. Anschließend wurden 16.25 ml (26 mmol) der n-BuLi Lösung hinzuge tropft. Die resultierende rote Lösung wurde eine Stunde lang bei -50 °C gerührt. Dann wurden 6.81 g (26 mmol) 10-Benzyloxydecanal hinzugefügt, eine weitere halbe Stunde gerührt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die nun leicht gelbe Lösung wurde auf Eis gegossen und dreimal mit PE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Das dabei ausfallende Triphenylphosphinoxid wurde abfiltriert und gut mit PE gewaschen. Das Filtrat wurde erneut eingedunstet und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel PE:EE 20:1) gereinigt. Es wurden 3.3 g (10 mmol) 14-Benzyloxy-3-methyltetradec-4-en in Form eines farblosen Öls erhalten (40 % der theoretischen Ausbeute). Das Produkt wurde nicht NMR-spektroskopisch untersucht.

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 39 (4), 41 (20), 42 (3), 43 (11), 51 (1), 53 (3), 55 (47), 56 (6), 57 (16), 65 (8), 67 (14), 68 (5), 69 (22), 70 (6), 71 (11), 77(4), 78 (1), 79 (7), 80 (1), 81 (17), 83 (3), 83 (23), 84 (3), 85 (6), 89 (1), 91 (100), 92 (14), 93 (2), 95 (15), 96 (3), 97 (10), 98 (1), 99 (2), 104 (1), 105 (1), 107 (7), 108 (2), 109 (8), 110 (1), 111 (5), 117 (1), 125 (2), 137 (2), 151 (1), 225 (1), 316 (0.05, M⁺)

14-Benzyloxy-2-methyltetradec-4-en (**39b**)

Die Synthese wurde analog zur Synthese von 14-



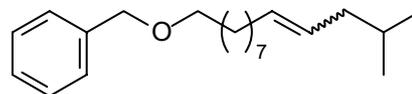
Benzyloxy-3-methyltetradec-4-en (**39a**) durchgeführt. Es wurden 15.36 g (37 mmol) (3-Methyl)butyltriphenylphosphoniumbromid, 23.13 ml (26 mmol) n-BuLi Lösung in Hexan sowie 9.75 g (37 mmol) 10-Benzyloxydecanal eingesetzt und 9.0 g (29 mmol) 14-Benzyloxy-2-methyltetradec-4-en in Form eines farblosen Öls erhalten (77 % der theoretischen Ausbeute).

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 0.90 (d, 6H, J= 6.6 Hz, C1H₃, C2-CH₃); 1.24-1.39 (br, 12H, C7H₂-C12H₂), 1.56-1.64 (m, 3H, C13H₂, C2H); 1.91 (dd, 2H, J= 2 mal 6.1 Hz, C3H₂); 1.97-2.04 (m, 2H, C6H₂); 3.46 (t, 2H, J= 6.61 Hz, C14H₂); 4.45 (s, 2H, Ph-CH₂); 5.31-5.41 (m, 2H, C4H und C5H); 7.25-7.36 (m, 5H, arom. H)

$^{13}\text{C-NMR}$ [101 MHz, CDCl_3] δ [ppm]: 22.70 (q, $\underline{\text{C1}}$ und C2-CH_3); 27.72 (d, $\underline{\text{C2}}$); 26.62 / 28.92 / 29.11 / 29.55 / 29.74 / 29.91 / 30.08 / 30.16 / 36.79 (t, $\underline{\text{C3}}$, $\underline{\text{C6-C13}}$); 70.96 (t, $\underline{\text{C14}}$); 73.28 (t, $\text{Ph-}\underline{\text{C}}$); 127.86 / 128.76 / 129.40 (d, arom. $\underline{\text{C}}$); 131.03 (d, $\underline{\text{C4}}$ und $\underline{\text{C5}}$); 139.15 (s, arom. $\underline{\text{C}}$)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 39 (10), 41 (50), 42 (3), 43 (7), 44 (2), 51 (3), 52 (1), 53 (5), 54 (10), 55 (59), 56 (16), 57 (16), 63 (2), 65 (16), 67 (30), 68 (6), 69 (62), 70 (7), 71 (9), 77 (7), 78 (2), 79 (14), 80 (3), 81 (34), 82 (8), 83 (29), 84 (3), 85 (5), 89 (3), 91 (100), 92 (38), 93 (4), 95 (41), 96 (5), 97 (20), 98 (3), 99 (1), 104 (3), 105 (3), 107 (23), 108 (6), 109 (22), 110 (3), 111 (14), 112 (1), 117 (2), 121 (1), 123 (10), 124 (2), 125 (5), 129 (1), 131 (2), 143 (1), 151 (4), 224 (2), 225 (2), 316 (0.2, M^+)

13-Benzyloxy-2-methyltridec-4-en (**39c**)



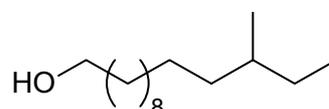
Die Synthese wurde analog zu der von 14-Benzyloxy-3-methyltetradec-4-en (**39a**) durchgeführt. Es wurden 4.9 g (11.8 mmol) (3-Methyl)butyltriphenylphosphoniumbromid, 7.38 ml (11.8 mmol) *n*-BuLi Lösung in Hexan sowie 2.92 g (11.8 mmol) 9-Benzyloxynonanal eingesetzt und 2.60 g (8.6 mmol) **39c** in Form eines farblosen Öls erhalten (73 % der theoretischen Ausbeute).

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, CDCl_3] δ [ppm]: 0.88 (d, 6H, $\text{J} = 6.6$ Hz, C1H_3 , C2-CH_3); 1.26-1.37 (br, 10H, C7H_2 - C11H_2), 1.56-1.64 (m, 3H, C12H_2 , C2H); 1.91 (dd, 2H, $\text{J} = 2$ mal 6.1 Hz, C3H_2); 1.97-2.04 (m, 2H, C6H_2); 3.46 (t, 2H, $\text{J} = 6.61$ Hz, C13H_2); 4.50 (s, 2H, Ph-CH_2); 5.33-5.42 (m, 2H, C4H und C5H); 7.24-7.35 (m, 5H, arom. $\underline{\text{H}}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ [101 MHz, CDCl_3] δ [ppm]: 22.40 (q, $\underline{\text{C1}}$ und C2-CH_3); 28.71 (d, $\underline{\text{C2}}$); 26.21 / 27.31 / 29.28 / 29.46 / 29.50 / 29.73 / 29.80 / 36.40 (t, $\underline{\text{C3}}$, $\underline{\text{C6-C12}}$); 70.55 (t, $\underline{\text{C13}}$); 72.87 (t, $\text{Ph-}\underline{\text{C}}$); 127.46 / 127.62 / 128.33 (d, arom. $\underline{\text{C}}$); 128.54 / 130.60 (d, $\underline{\text{C4}}$ und $\underline{\text{C5}}$); 138.76 (s, arom. $\underline{\text{C}}$)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 39 (39), 40 (3), 41 (14), 42 (2), 43 (14), 44 (2), 51 (1), 53 (2), 54 (4), 55 (26), 56 (6), 57 (7), 65 (6), 67 (12), 68 (3), 69 (26), 70 (3), 71 (5), 77 (3), 79 (6), 80 (1), 81 (22), 82 (4), 83 (14), 84 (2), 85 (3), 89 (1), 91 (100), 92 (16), 93 (2), 104 (1), 105 (2), 107 (9), 108 (2), 109 (10), 110 (1), 111 (7), 117 (1), 123 (8), 125 (1), 137 (6), 193 (1), 210 (2), 211 (3), 302 (0.3, M^+)

12-Methyltetradecan-1-ol (**40a**)



3.3 g (10 mmol) 14-Benzyloxy-3-methyltetradec-4-en (**39a**) wurden in 20 ml Heptan und 50 ml Ethanol gelöst, mit einer Spatelspitze Palladium auf

Aktivkohle (10 % Pd) versetzt und bei 30 bar 3 Stunden lang mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: PE/EE 3:1) gereinigt.

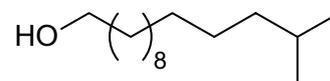
Es wurden 2.22 g (9.7 mmol) des Produkts in Form eines weißen Feststoffes erhalten. Das entspricht 93 % der theoretischen Ausbeute.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 0.82-0.88 (d und t, 6H, 2 mal C14H₃, C12-CH₃); 1.19-1.39 (br, 19 H, C4H₂-C12H₂ und C13H₂); 1.47 (s, 1H, -OH); 1.52-1.61 (m, 4H, C2H₂ und C3H₂); 3.64 (t, 2H, J= 6.6 Hz, C1H₂)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 11.42 (q, C12-CH₃); 22.67 (q, C14); 25.76 / 27.13 / 29.46 / 29.52 / 29.63 / 29.69 / 29.73 / 30.05 / 32.83 / 36.66 (t, C2-C11, C13); 34.43 (d, C12); 63.10 (t, C1)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 39 (12), 41 (91), 42 (18), 43 (65), 44 (3), 45 (2), 53 (6), 55 (100), 56 (47), 57 (82), 58 (4), 67 (13), 68 (14), 69 (72), 70 (77), 71 (37), 72(2), 82 (13), 83 (55), 84 (12), 85 (9), 95 (3), 96 (5), 97 (41), 98 (6), 99 (3), 109 (1), 110 (1), 111 (20), 112 (3), 125 (8), 126 (1)

13-Methyltetradecan-1-ol (**40b**)



Die Synthese wurde analog zu der von 12-Methyltetradecan-1-ol

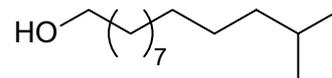
(**40a**) durchgeführt. Es wurden 9 g (28 mmol) 14-Benzyloxy-2-methyltetradec-4-en (**39b**) eingesetzt und 5.93 g (26 mmol) des Produkts in Form eines weißen Feststoffes erhalten. Das entspricht 93 % der theoretischen Ausbeute.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 0.86 (d, 6H, J= 6.62 Hz, 2 mal CH₃); 1.23-1.37 (br, 19 H, C4H₂-C12H₂ und C13H₂); 1.46 (s, 1H, -OH); 1.47-1.61 (m, 4H, C2H₂ und C3H₂); 3.64 (t, 2H, J= 6.6 Hz, C1H₂)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 22.68 (q, 2 mal CH₃); 25.76 / 27.44 / 29.45 / 29.63 / 29.69 / 29.73 / 29.96 / 32.83 / 39.09 (t, C2-C12); 27.99 (d, C13); 63.12 (t, C1)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 39 (15), 41 (99), 42 (28), 43 (99), 44 (6), 45 (2), 53 (7), 54 (11), 55 (100), 56 (99), 57 (92), 58 (5), 65 (1), 66 (1), 67 (18), 68 (30), 69 (90), 70 (42), 71 (24), 72(1), 73 (1), 79 (2), 81 (8), 82 (25), 83 (57), 84 (22), 85 (12), 95 (3), 96 (5), 97 (32), 98 (9), 99 (2), 110 (3), 111 (17), 112 (5), 124 (1), 125 (5), 126 (4), 139 (2), 140 (1), 154 (4), 167 (1)

12-Methyltridecan-1-ol (**40c**)



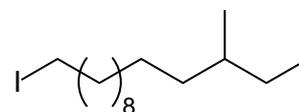
Die Synthese wurde analog zu der von 12-Methyltetradecan-1-ol (**40a**) durchgeführt. Es wurden 2.58 g (8.5 mmol) 13-Benzyloxy-2-methyltridec-4-en (**39c**) eingesetzt und 1.78 g (8.3 mmol) des Produkts in Form eines weißen Feststoffes erhalten. Das entspricht 98 % der theoretischen Ausbeute.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 0.86 (d, 6H, J= 6.6 Hz, 2 mal CH₃); 1.22-1.39 (br, 17 H, C4H₂-C11H₂ und C12H); 1.47-1.61 (m, 4H, C2H₂ und C3H₂); 3.64 (t, 2H, J= 6.6 Hz, C1H₂)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 22.67 (q, C13 und C12-CH₃); 25.77 / 27.44 / 29.30 / 29.46 / 29.63 / 29.68 / 29.73 / 29.96 / 32.83 / 39.09 (t, C2-C11); 28.01 (d, C13); 63.12 (t, C1)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 39 (11), 40 (3), 41 (82), 42 (21), 43 (98), 44 (5), 45 (2), 53 (4), 55 (80), 56 (100), 57 (87), 58(4), 67 (14), 68 (30), 69 (97), 70 (44), 71 (22), 72 (1), 73 (2), 79 (1), 81 (8), 82 (30), 83 (76), 84 (32), 85 (14), 95 (3), 96 (8), 97 (44), 98 (13), 99 (2), 110 (3), 111 (23), 112 (11), 113 (1), 125 (6), 126 (3), 139 (1), 140 (7), 153 (3), 168 (4), 196 (0.5, M⁺-18)

1-Iod-12-methyltetradecan (**32a**)



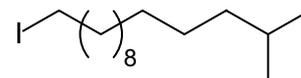
0.73 g (10.7 mmol) Imidazol und 2.18 g (10.7 mmol) Triphenylphosphin wurden in 80 ml Diethylether/Acetonitril (3:1) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurde langsam mit 2.72 g (10.7 mmol) Iod versetzt und ½ Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dabei verfärbte sich die Lösung gelb, und ein weißer Feststoff fiel aus. Nach erneuter Kühlung auf 0°C wurde eine Lösung von 2.29 g (9.7 mmol) 12-Methyltetradecan-1-ol (**40a**) hinzugegeben, wobei die Lösung wieder klar wurde und ½ Stunde bei 0°C sowie 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die nun dunkle Lösung wurde in 10 %ige Na₂S₂O₃-Lösung gegossen und mit Petrolether extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Produkt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: PE). Es wurden 2.48 g (7.3 mmol) erhalten, das entspricht einer Ausbeute von 75 %.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 0.84 (d, 3H, J= 6.1 Hz, C12-CH₃); 0.86 (t, 3H, J= 7.1 Hz, C14H₃); 1.19-1.42 (br, 21 H, C3H₂-C11H₂; C12H; C13H₂); 1.82 (quint., 2H, J= 7.1 Hz, C2H₂); 3.17 (t, 2H, J= 7.1 Hz, C1H₂)

$^{13}\text{C-NMR}$ [101 MHz, CDCl_3] δ [ppm]: 7.19 (t, C1); 11.42 / 19.24 (q, C12- CH_3 /C14), 26.93 / 27.12 / 28.56 / 29.43 / 29.51 / 29.63 / 29.71 / 30.03 / 30.53 / 33.60 / 36.65 (t, C2-C11, C13); 34.41 (d, C12)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 39 (14), 41 (89), 42 (15), 43 (87), 44 (4), 53 (6), 55 (71), 56 (17), 57 (100), 58 (8), 67 (5), 68 (2), 69 (24), 70 (6), 71 (86), 72 (5), 83 (9), 85 (59), 86 (4), 97 (4), 99 (16), 100 (1), 113 (8), 127 (7), 141 (4), 211 (M^+ -I, 0.01)

1-Iod-13-methyltetradecan (**32b**)



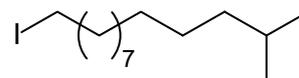
Die Synthese wurde analog zu der von 1-Iod-12-methyltetradecan (**32a**) durchgeführt. Es wurden 1.35 g (19.8 mmol) Imidazol, 5.19 g (19.8 mmol) Triphenylphosphinoxid, 5.03 g (19.8 mmol) Iod und 4.19 g (18 mmol) 13-Methyltetradecan-1-ol (**40b**) eingesetzt und 4.75 g (14 mmol) erhalten, entsprechend einer Ausbeute von 78 %.

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, CDCl_3] δ [ppm]: 0.87 (d, 6H, $J=6.6$ Hz, 2 mal CH_3); 1.22-1.41 (br, 21 H, C_3H_2 - C_{12}H_2 ; C_{13}H); 1.82 (quint., 2H, $J=7.1$ Hz, C_2H_2); 3.19 (t, 2H, $J=7.1$ Hz, C_1H_2)

$^{13}\text{C-NMR}$ [101 MHz, CDCl_3] δ [ppm]: 7.73 (t, C1); 23.08 (q, 2 mal CH_3); 27.83 / 28.96 / 29.84 / 29.96 / 30.04 / 30.07 / 30.12 / 30.35 / 30.93 / 34.00 / 39.48 (t, C2-C12); 28.39 (d, C13)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 39 (6), 40 (2), 41 (46), 42 (9), 43 (85), 44 (3), 53 (2), 54 (2), 55 (27), 56 (9), 57 (100), 58 (4), 67 (2), 69 (13), 70 (3), 71 (79), 72 (4), 83 (5), 84 (1), 85 (52), 86 (3), 97 (3), 99 (18), 100 (1), 113 (10), 127 (6), 127 (6), 141 (4), 155 (4), 169 (1), 211 (M^+ -I, 2)

1-Iod-12-methyltridecan (**32c**)



Die Synthese wurde analog zu der von 1-Iod-12-methyltetradecan (**32a**) durchgeführt. Es wurden 1.75 g (8.2 mmol) 12-Methyltridecan-1-ol (**40c**), 610 mg (9.0 mmol) Imidazol, 2.36 g (9.0 mmol) Triphenylphosphin sowie 2.28 g (9.0 mmol) Iod eingesetzt und 2.16 g (6.7 mmol) erhalten. Das entspricht einer Ausbeute von 82 %.

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, CDCl_3] δ [ppm]: 0.87 (d, 6H, $J=6.6$ Hz, 2 mal CH_3); 1.12-1.18 / 1.22-1.23 / 1.35-1.41 (m, 19 H, C_3H_2 - C_{11}H_2 ; C_{12}H); 1.82 (quint., 2H, $J=7.1$ Hz, C_2H_2); 3.18 (t, 2H, $J=7.1$ Hz, C_1H_2)

$^{13}\text{C-NMR}$ [101 MHz, CDCl_3] δ [ppm]: 7.67 (t, C1); 23.07 (q, C13 und $\text{C}_{12}\text{-CH}_3$), 28.97 (d, C13); 27.82 / 29.84 / 29.97 / 30.04 / 30.10 / 30.35 / 30.94 / 34.01 (t, C2-C12)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 39 (8), 40 (2), 41 (53), 42 (10), 43 (96), 44 (4), 53 (3), 54 (2), 55 (33), 56 (10), 57 (100), 58 (5), 67 (3), 68 (1), 69 (15), 70 (3), 71 (78), 72 (5), 83 (6), 84 (1), 85 (72), 86 (4), 97 (3), 99 (20), 100 (2), 113 (12), 127 (8), 128 (1), 141 (4), 155 (5), 197 (5, M⁺-I), 324 (0.1, M⁺)

2-(16-Methyl-3-octadecin-1-yloxy)-
tetrahydropyran (**30a**)



Zu einer Lösung von 1.29 g (8.4 mmol) 2-(3-Butin-

1-yloxy)-tetrahydropyran (**33**) in 10 ml THF wurden bei 0°C 5.25 ml (8.4 mmol) einer 15 %igen *n*-Butyllithiumlösung in Hexan langsam getropft und für zwei Stunden bei 0°C gerührt. Anschließend wurden 2.38 g (7.0 mmol) 1-Iod-12-methyltetradecan (**32a**) in 15 ml DMPU langsam zugetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Die rote Lösung wurde in Eiswasser gegeben und viermal mit Petrolether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Laufmittel: PE/EE 30:1) gereinigt. Es wurden 800 mg (2.2 mmol) erhalten, das entspricht einer Ausbeute von 31 %.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 0.85 (t, 3H, J=7.1 Hz, C'16-CH₃); 0.84 (d, 3H, J= 6.1 Hz, C'18H₃); 1.05-1.40 (br, 23H, C16'H, C7'-C15'H₂, C17'H₂); 1.42-1.64 (m, 6H, C3H₂/C4H₂/C5H₂); 1.68-1.75 (m, 1H, C6'H_a); 1.78-1.90 (m, 1H, C6'H_b); 2.10-2.18 (m, 2H, C5'H₂); 2.42-2.49 (m, 2H, C2'H₂); 3.46-3.57 (m, 2H, C6-H_a/ C1'-H_a), 3.76-3.83 (m, 1H, C1'-H_b); 3.85-3.93 (m, 1H, C6-H_b); 4.65 (dd, 1H, J= 4.1 Hz/ 3.0 Hz, C2-H)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 11.82 / 19.64 (q, C'16-CH₃/C'18), 19.17 / 25.87 / 27.53 / 29.28 / 29.43 / 29.92 / 29.97 / 30.07 / 30.09 / 30.14 / 30.45 / 31.01 / 37.06 (t, C3-C5 / C5'-C15' / C17', C2'); 34.82 (d, C16'); 62.57 / 66.67 (t, C6 und C1'); 81.82 (s, C3' und C4'); 99.13 (d, C2)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 39 (4), 40 (2), 41 (31), 42 (3), 43 (24), 44 (1), 52 (1), 53 (4), 54 (4), 55 (21), 56 (6), 57 (24), 58 (1), 65 (2), 66 (2), 67 (21), 68 (5), 69 (8), 70 (2), 71 (3), 79 (9), 80 (3), 81 (10), 82 (3), 83 (6), 84 (4), 85 (100), 86 (6), 91 (2), 93 (4), 95 (6), 96 (2), 97 (4), 100 (2), 101 (6), 109 (3), 115 (2), 123 (1)

2-(17-Methyl-3-octadecin-1-yloxy)-
tetrahydropyran (**30b**)



Die Synthese wurde analog zu der von 2-(16-Methyl-3-octadecin-1-yloxy)-tetrahydropyran (**30a**) durchgeführt. Es wurden 2.58 g (16.8 mmol) 2-(3-Butin-1-yloxy)-tetrahydropyran(**33**), 10.5 ml (16.8 mmol) 15 %ige Butyllithiumlösung in Hexan sowie 4.75 g (14.0 mmol) 1-Iod-13-methyltetradecan (**32b**) eingesetzt. Es wurden 1.48 g (4.1 mmol, 29%) erhalten.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 0.86 (d, 6H, J=6.6 Hz, C'17-CH₃ und C18'H₃); 1.09-1.40 (br, 21H, C17'H und CH₂); 1.45-1.64 (m, 6H, C3H₂/C4H₂/C5H₂); 1.68-1.76 (m, 1H, C6'H_a); 1.78-1.89 (m, 1H, C6'H_b); 2.10-2.19 (m, 2H, C5'H₂); 2.41-2.49 (m, 2H, C2'H₂); 3.45-3.56 (m, 2H, C6-H_a/ C1'-H_a), 3.76-3.83 (m, 1H, C1'-H_b); 3.85-3.93 (m, 1H, C6-H_b); 4.65 (dd, 1H, J= 4.1 Hz/ 3.0 Hz, C2-H)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 18.76 / 19.43 / 20.25 / 22.67 / 27.43 / 29.03 / 29.21 / 29.57 / 29.66 / 29.70 / 29.74 / 29.96 / 30.60 / 39.08 (t, C3-C5, C2', C5'-C16'); 25.47 (q, C17'-CH₃ / C18'); 27.98 (d, C17'); 62.17 / 66.26 (t, C6 / C1'); 81.41 (s, C3' / C4'), 98.72 (d, C2)

MS (EI, 70 eV)[m/z]:39 (5), 40 (2), 41 (24), 42 (5), 43 (31) 44 (1), 52 (1), 53 (3), 54 (3), 55 (10), 56 (4), 57 (9), 65 (2), 66 (1), 67 (12), 68 (3), 69 (6), 71 (2), 77 (2), 79 (6), 80 (3), 81 (8), 82 (2), 83 (6), 84 (6), 85 (100), 86 (5), 91 (2), 93 (4), 94 (1), 95 (7), 96 (2), 97 (4), 101 (4), 107 (2), 109 (2), 115 (3), 125 (1)

2-(16-Methyl-3-heptadecin-1-yloxy)-
tetrahydropyran (**43**)

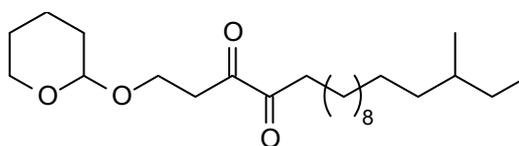


Eine Lösung von 1.140 g (7.40 mmol) 2-(3-Butin-1-yloxy)-tetrahydropyran (**33**) in 25 ml THF wurden auf -78°C gekühlt und tropfenweise mit 4.24 ml (6.79 mmol) einer 15 %igen *n*-Butyllithiumlösung in Hexan versetzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt, mit 2.00 g (6.17 mmol) 1-Iod-12-methyltridecan (**32c**) versetzt und 14 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde in Eiswasser gegeben und viermal mit Petrolether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Laufmittel: PE/EE 30:1) gereinigt. Es wurden 1.580 g (4.51 mmol) erhalten, das entspricht einer Ausbeute von 73 %.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 0.86 (d, 6H, J=6.6 Hz, C'16-CH₃ und C17'H₃); 1.10-1.41 (br, 21H, C16'H und -CH₂-); 1.44-1.64 (m, 6H, C3H₂/C4H₂/C5H₂); 1.68-1.75 (m, 1H, C6'H_a); 1.78-1.89 (m, 1H, C6'H_b); 2.10-2.20 (m, 2H, C5'H₂); 2.40-2.48 (m, 2H, C2'H₂); 3.44-3.56 (m, 2H, C6-H_a/ C1'-H_a), 3.76-3.83 (m, 1H, C1'-H_b); 3.85-3.93 (m, 1H, C6-H_b); 4.65 (dd, 1H, J= 4.1 Hz/ 3.0 Hz, C2-H)

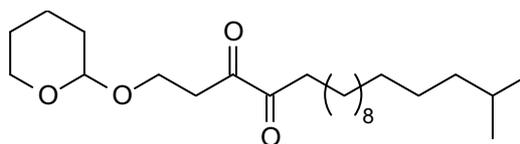
MS (EI, 70 eV)[m/z]:39 (4), 40 (2), 41 (31), 42 (3), 43 (24), 44 (1), 52 (1), 53 (4), 54 (4), 55 (21), 56 (6), 57 (24), 58 (1), 65 (2), 66 (2), 67 (21), 68 (5), 69 (8), 70 (2), 71 (3), 79 (9), 80 (3), 81 (10), 82 (3), 83 (6), 84 (4), 85 (100), 86 (6), 91 (2), 93 (4), 95 (6), 96 (2), 97 (4), 100 (2), 101 (6), 109 (3), 115 (2), 123 (1)

2-(16-Methyloctadecan-3,4-dion-1-yloxy)-
tetrahydropyran (**29a**)



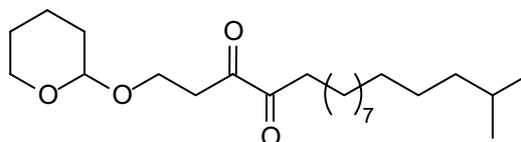
Die Synthese wurde analog zu der von 2-(Nonadecan-3,4-dion-1-yloxy)-tetrahydropyran (**29**) durchgeführt. Es wurden 800 mg (2.2 mmol) 2-(16-Methyl-3-octadecin-1-yloxy)-tetrahydropyran (**30a**), 1.93 NaIO₄ und 9 mg RuO₂ eingesetzt und 680 mg (1.7 mmol) erhalten, das entspricht einer Ausbeute von 77 %. Das Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung und Charakterisierung in der nächsten Reaktion eingesetzt

2-(17-Methyloctadecan-3,4-dion-1-yloxy)-
tetrahydropyran (**29b**)



Die Reaktion wurde analog zu der von 2-(Nonadecan-3,4-dion-1-yloxy)-tetrahydropyran (**29**) durchgeführt. Es wurden 800 mg (2.2 mmol) 2-(17-Methyl-3-octadecin-1-yloxy)-tetrahydropyran (**30b**), 1.93 g (9.02 mmol) Natrium-*meta*-periodat sowie 8.8 mg (0.07 mmol) Ruthenium(VI)oxid eingesetzt und 670 mg (1.7 mmol) des Produkts erhalten, das entspricht einer Ausbeute von 77 %. Das Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung und Charakterisierung in der nächsten Reaktion eingesetzt

2-(17-Methyloctadecan-3,4-dion-1-yloxy)-
tetrahydropyran (**44**)

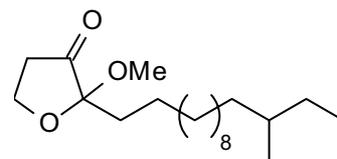


Die Synthese wurde analog zu der von 2-(Nonadecan-3,4-dion-1-yloxy)-tetrahydropyran (**29**) durchgeführt. Es wurden 1.00 g (2.9 mmol) 2-(16-Methyl-3-heptadecin-1-yloxy)-tetrahydropyran (**43**), 2.54 g (11.9 mmol)

Natrium-*meta*-periodat sowie 11.6 mg (0.1 mmol) Ruthenium(VI)oxid eingesetzt und 895 mg (2.34 mmol, 81%) erhalten. Das Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung und Charakterisierung in der nächsten Reaktion eingesetzt

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 39 (1), 41 (12), 42 (3), 43 (19), 44 (1), 53 (1), 54 (1), 55 (15), 56 (6), 57 (23), 58 (1), 67 (7), 68 (1), 69 (7), 70 (2), 71 (10), 72 (1), 73 (2), 81 (3), 82 (1), 83 (6), 84 (6), 85 (100), 86 (7), 87 (1), 95 (5), 96 (1), 97 (4), 98 (2), 99 (2), 101 (5), 109 (3), 111 (3), 112 (1), 123 (2), 125 (1), 137 (1), 140 (6), 141 (1), 151 (1), 157 (5), 158 (8), 159 (1), 225 (1)

2-Methoxy-2-(12-methyltetradecyl)-2,3-tetrahydrofuran-3-on
(28a)

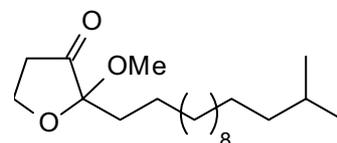


Die Synthese wurde analog zu der von 2-Methoxy-2-pentadecyl-tetrahydrofuran-3-on (**28**) durchgeführt. Es wurden 680 mg (1.7 mmol) 2-(17-Methyloctadecan-3,4-dion-1-yloxy)-tetrahydropyran (**29a**) und 37.7 mg *p*-Toluolsulfonsäure eingesetzt und 450 mg (1.4 mmol) erhalten (82% der theoretischen Ausbeute).

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 0.84 (d, 3H, J= 6.1 Hz, C12'-CH₃); 0.85 (t, 3H, J= 7.3 Hz, C14'H₃); 1.05-1.44 (br, 23 H, C2'H₂-C11'H₂, C12'H, C'13H₂); 1.66-1.75 (m, 1H, C1'H_a); 1.77-1.86 (m, 1H, C1'H_b); 2.41-2.51 (m, 1H, C4H_a); 2.53-2.52 (m, 1H, C4H_b); 3.27 (s, 3H, O-CH₃); 4.13-4.25 (m, 2H, C5H₂)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 11.41 (q, C'14); 19.24 (q, C12'-CH₃); 33.41 (d, C12); 23.14 / 27.11 / 29.37 / 29.42 / 29.52 / 29.64 / 29.67 / 29.72 / 29.78 / 30.04 / 30.39 / 34.80 / 36.65 (t, C1'-C11', C4); 49.33 (q, -O-CH₃); 62.13 (t, C5); 101.06 (s, C2), 209.52 (s, C3)

2-Methoxy-2-(13-methyltetradecyl)-2,3-tetrahydrofuran-3-on
(28b)



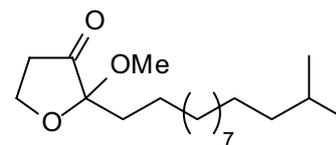
Die Synthese wurde analog zu der von 2-Methoxy-2-pentadecyltetrahydrofuran-3-on (**28**) durchgeführt. Es wurden 670 mg (1.7 mmol) 2-(16-Methyloctadecan-3,4-dion-1-yloxy)-tetrahydropyran (**29b**) und 38 mg *p*-Toluolsulfonsäure eingesetzt und 400 mg (1.2 mmol) erhalten (70% der theoretischen Ausbeute).

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 0.86 (d, 6H, J= 6.6 Hz, C13'-CH₃, C14'H₃); 1.10-1.42 (br, 23 H, C2'H₂-C12'H₂, C13'H); 1.66-1.75 (m, 1H, C1'H_a); 1.77-1.86 (m, 1H, C1'H_b);

2.40-2.51 (ddd, 1H, J=18.5, 2* 8.9 Hz, C4H_a); 2.53-2.62 (ddd, 1H, J= 18.5, 6.7, 3.3 Hz, C4H_b); 3.27 (s, 3H, O-CH₃); 4.13-4.24 (m, 2H, C5H₂)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 23.15 (q, C13'-CH₃, C14'); 27.98 (d, C13'); 23,15 / 27.43 / 29.43 / 29.53 / 29.64 / 29.66 / 29.72 / 29.79.17 / 29.95 / 30.02 / 30.40 / 35.16 / 39.46 (t, C1'-C12', C4); 49.34 (q, -O-CH₃); 62.14 (t, C5); 101.07 (s, C2), 209.54 (s, C3)

2-Methoxy-2-(12-methyltridecyl)-2.3-tetrahydrofuran-3-on
(45)



Die Synthese wurde analog zu der von 2-Methoxy-2-pentadecyl-tetrahydrofuran-3-on (28) durchgeführt. Es wurden 800 mg (2.1 mmol) 2-(16-Methyloctadecan-3,4-dion-1-yloxy)-tetrahydropyran (44) und 40 mg *p*-Toluolsulfonsäure eingesetzt und 430 mg (1.36 mmol) erhalten (65% der theoretischen Ausbeute).

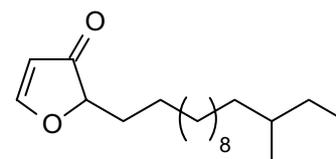
¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 0.85 (d, 6H, J= 6.6 Hz, C12'-CH₃, C13'H₃); 1.05-1.44 (br, 21 H, C2'H₂-C11'H₂, C12'H); 1.64-1.74 (m, 1H, C1'H_a); 1.75-1.85 (m, 1H, C1'H_b); 2.38-2.50 (ddd, 1H, J=18.5, 2* 8.9 Hz, C4H_a); 2.51-2.60 (ddd, 1H, J= 18.5, 6.7, 3.3 Hz, C4H_b); 3.25 (s, 3H, O-CH₃); 4.12-4.24 (m, 2H, C5H₂)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 23.04 (q, C12'-CH₃, C13'); 28.39 (d, C12'); 23,51 / 27.80 / 29.80 / 29.90 / 30.01 / 30.03 / 30.10 / 30.17 / 30.33 / 30.79 / 35.16 / 39.46 (t, C1'-C11', C4); 49.70 (q, -O-CH₃); 62.50 (t, C5); 101.45 (s, C2), 209.86 (s, C3)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 39 (4), 40 (1), 41 (38), 42 (11), 43 (72), 44 (3), 45 (3), 53 (3), 54 (3), 55 (52), 56 (12), 57 (36), 58 (3), 59 (19), 60 (1), 65 (1), 67 (7), 68 (3), 69 (29), 70 (5), 71 (15), 72 (2), 73 (8), 74 (98), 75 (14), 76 (1), 77 (2), 79 (2), 80 (1), 81 (8), 82 (3), 83 (19), 84 (12), 85 (9), 86 (1), 87 (75), 88 (7), 89 (1), 90 (1), 91 (1), 93 (2), 94 (1), 95 (8), 96 (3), 97 (16), 98 (8), 99 (4), 100 (1), 101 (8), 102 (36), 103 (4), 105 (1), 107 (2), 109 (5), 110 (1), 111 (10), 112 (3), 113 (2), 115 (100), 116 (9), 117 (1), 118 (2), 121 (2), 123 (3), 124 (1), 125 (5), 126 (1), 127 (1), 129 (10), 130 (2), 135 (3), 137 (1), 138 (1), 139 (2), 141 (1), 143 (10), 144 (2), 149 (3), 151 (1), 153 (2), 157 (5), 158 (1), 163 (1), 167 (1), 171 (7), 172 (1), 181 (1), 185 (4), 186 (1), 199 (3), 200 (1), 205 (3), 213 (6), 214 (1), 222 (1), 223 (3), 224 (1), 225 (1), 227 (3), 228 (1), 241 (5), 242 (1), 255 (3), 256 (1), 257 (7), 258 (1), 263 (1), 280 (1), 281 (2), 284 (7), 285 (1), 312 (0.2, M⁺)

(12-Methyltetradecyl)-2,3-dihydro-2*H*-furan-3-on (**23a**)

Die Synthese wurde analog zu der von Pentadecyl-2,3-dihydro-2*H*-furan-3-on (**23**) durchgeführt. Es wurden 105 mg (0.35 mmol)



2-Methoxy-2-(12-methyltetradecyl)-2,3-dihydrofuran-3-on (**28a**) und 11 mg TosOH eingesetzt und 82 mg (0.28 mmol, 80 %) **23a** erhalten.

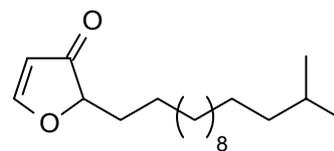
¹H-NMR [400 MHz, Benzol-D₆] δ[ppm]: 0.84 (d, 3H, J= 6.1 Hz, C12'-CH₃); 0.85 (t, 3H, J= 7.3 Hz, C14'H₃); 1.08-1.39 (br, 21 H, C3'H₂-C11'H₂, C13'H₂, C12'H); 1.45-1.56 (m, 2H, C2'H₂); 1.73-1.82 (m, 2H, C1'H₂); 3.93 (dd, 1H, J=4.1 Hz/8.1Hz, C2H); 5.23 (d, 1H, J=2.5 Hz, C4H); 7.20 (d, 1H, J=2.5 Hz, C5H)

¹³C-NMR [101 MHz, C₆D₆] δ[ppm]: 11.41 (q, C'14); 19.24 (q, C12'-CH₃); 33.41 (d, C12'); 23.14 / 27.11 / 29.37 / 29.42 / 29.52 / 29.64 / 29.67 / 29.72 / 29.78 / 30.04 / 30.39 / 34.80 / 36.65 (t, C'1-C11', C13'); 84.95 (d, C2); 125.90 (d, C4); 177.15 (d, C5), 197.62 (s, C3)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 39 (5), 40 (1), 41 (36), 42 (5), 43 (25), 44 (2), 51 (1), 53 (3), 54 (17), 55 (24), 56 (4), 57 (24), 58 (1), 59 (1), 60 (1), 65 (1), 66 (1), 67 (4), 68 (2), 69 (7), 70 (2), 71 (16), 72 (1), 73 (1), 77 (1), 79 (2), 81 (3), 82 (1), 83 (5), 84 (100), 85 (12), 86 (1), 91 (1), 93 (1), 94 (1), 95 (2), 96 (1), 97 (49), 98 (3), 99 (2), 107 (1), 109 (1), 110 (2), 111 (3), 112 (1), 121 (1), 123 (1), 125 (1), 135 (1), 139 (1), 167 (1), 294 (1, M⁺), 295 (1)

(13-Methyltetradecyl)-2,3-dihydro-2*H*-furan-3-on (**23b**)

Die Synthese wurde analog zu der von Pentadecyl-2,3-dihydro-2*H*-furan-3-on (**23**) durchgeführt. Es wurden 74 mg (0.23 mmol)



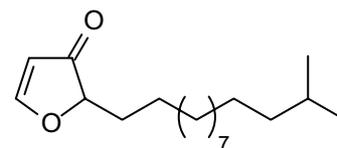
2-Methoxy-(13-methyltetradecyl)-2,3-dihydrofuran-3-on (**28b**) und 8 mg *p*-TsOH eingesetzt und 50 mg (0.17 mmol, 74 %) **23b** erhalten.

¹H-NMR [400 MHz, C₆D₆] δ[ppm]: δ[ppm]: 0.89 (d, 6H, J= 6.6 Hz, C13'-CH₃, C14'H₃); 1.08-1.39 (br, 21 H, C3'H₂-C12'H₂, C13'H); 1.45-1.56 (m, 2H, C1'H₂); 1.73-1.82 (m, 2H, C2'H₂); 3.93 (dd, J=4.1 Hz/8.1Hz, C2H); 5.23 (d, 1H, J=2.5 Hz, C4H); 7.21 (d, 1H, J=2.5 Hz, C5H)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 39 (3), 41 (22), 42 (3), 43 (15), 53 (2), 54 (6), 55 (14), 56 (2), 57 (10), 67 (3), 69 (5), 70 (1), 71 (7), 79 (1), 81 (2), 84 (100), 85 (6), 86 (1), 95 (2), 97 (72), 98 (5), 99 (1), 110 (1), 111 (5), 125 (1), 294 (5, M⁺), 295 (1)

(12-Methyltridecyl)-2,3-dihydro-2H-furan-3-on (**41**)

Die Synthese wurde analog zu der von Pentadecyl-2,3-dihydro-2H-furan-3-on (**23**) durchgeführt. Es wurden 100 mg (0.32 mmol)



2-Methoxy-(12-methyltridecyl)-2,3-dihydrofuran-3-on (**45**) und 10 mg *p*-TsOH eingesetzt und 84 (0.30 mmol, 94%) erhalten.

¹H-NMR [400 MHz, C₆D₆] δ[ppm]: 0.90 (d, 6H, J= 6.6 Hz, C12'-CH₃, C13'-H₃); 1.08-1.39 (br, 19 H, C3'-H₂-C11'-H₂, C12'-H); 1.45-1.56 (m, 2H, C1'-H₂); 1.73.1.82 (m, 2H, C2'-H₂); 3.93 (dd, J=4.1 Hz/8.1Hz, C2-H); 5.24 (d, 1H, J=2.5 Hz, C4-H); 7.26 (d, 1H, J=2.5 Hz, C5-H)

¹³C-NMR [101 MHz, C₆D₆] δ[ppm]: 23.15 (q, C12'-CH₃, C13'); 28.63 (d, C12'); 23.92 / 28.63 / 29.83 / 29.90 / 30.01 / 30.20 / 30.25 / 30.32 / 31.08 / 31.54 / 34.71 (t, C1'-C11'); 84.94 (d, C2); 125.92 (d, C4); 177.13 (d, C5), 197.63 (s, C3)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 39 (4), 40 (1), 41 (23), 42 (4), 43 (24), 44 (1), 53 (2), 54 (8), 55 (17), 56 (3), 57 (7), 58 (1), 67 (3), 68 (1), 69 (7), 70 (1), 71 (9), 77 (1), 79 (1), 81 (2), 82 (1), 83 (3), 84 (100), 85 (7), 86 (1), 93 (1), 95 (1), 96 (1), 97 (62), 98 (5), 99 (1), 109 (1), 110 (1), 111 (4), 112 (1), 123 (1), 125 (1), 207 (1), 280 (7, M⁺), 281 (2)

11.3. Herstellung der Extrakte zu Kapitel 6

Extraktion des Individuums POS02VIII9930J1-1

Die Extraktion wurde analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift vorgenommen, nur dass 150 g Schwamm (Nassgewicht) eingesetzt wurden und die Lösungsmittelmengen dementsprechend erhöht wurden.

Isolierung von Baretin

Der Butanolextrakt wurde eingengt, in wenig Dichlormethan/Methanol (20:1) aufgenommen und säulenchromatographisch an ca. 20 g Kieselgel in Fraktionen von ca. 10 ml aufgetrennt (Laufmittel: 60 ml CH₂Cl₂/MeOH 50:1, 60 ml CH₂Cl₂/MeOH 10:1, 80 ml CH₂Cl₂/MeOH 2:1, 100 ml reines Methanol). Fraktion 11 wurde eingengt und ergab 3.5 mg Baretin (**58**). Die NMR-Spektren sowie das ESI-MS sind in Kapitel 6 zitiert.

Isolierung von Ergost-5,24(24¹)-dien-3 β -ol (**99**)

Der Dichlormethanextrakt wurde eingeeengt in wenig Hexan/Ethylacetat 30:1 aufgenommen und an 100 g Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 30:1). Es wurden 50 mg **99** erhalten.

¹H-NMR [400 MHz, C₆D₆] δ [ppm]: 0.50 (s, br, 1H); 0.95 (s, 3H); 1.02 (d, 3H, J=6.6 Hz); 1.08 (d, 3H, J=6.6 Hz); 1.09 (d, 3H, J=6.6 Hz); 0.88-1.16 (m,); 1.21-1.29 (m, 2H); 1.35-1.48 (m, 5H), 1.50-1.57 (m, 2H), 1.64-1.73 (m, 3H); 1.83 (m, 1H), 1.90-2.03 (m, 3H), 2.16-2.31 (m, 4H), 3.41 (m, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.91 (m, 1H), 5.35 (m, 1H)

Anreicherung der Komponente mit m/z 254

Die restlichen Fraktionen der oben geschilderten Säulenchromatographie wurden vereinigt und eingeeengt und mittel HPLC weiter aufgereinigt. (Analytische Säule: Lichrosorb NH₂, Laufmittel: Methanol/Wasser 80:20, Flußrate 2 ml/min, Detektion: DAD). Es konnten ca. 1 mg einer Fraktion erhalten werden, in der die Komponente stark angereichert war.

¹H-NMR [400 MHz, MeOH-d₄] δ [ppm]: 1.58-1.77 (m, 2H); 1.88-1.93 (m, 2H); 1.94-2.05 (m, 3H); 2.30-2.35 (m, 1H); 3.21 (t, 2H, J= 7.1 Hz); 3.49-3.55 (m, 2H); 4.20-4.28 (m, 2H)

Extraktion der Individuen Bergen002, Bergen004, der Würfel sowie des Individuums „Geodia borealis“

Die Individuen wurden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift extrahiert. Die *n*-Butanol-Extrakte wurden zur Trockne eingeeengt und Methanol wieder aufgenommen. Diese Lösungen wurden für die massenspektrometrischen Untersuchungen verwendet.

11.4. Synthesen, Extraktionen und Derivatisierungen zu Kapitel 7

Extraktion von *Pachymatisma johnstonia* (Bergen023), Fraktionierung der Glycolipide
Die Extraktion wurde analog zur allgemeinen Arbeitsvorschrift vorgenommen, nur dass 120 g Schwamm (Nassgewicht) eingesetzt wurden und die Lösungsmittelmengen dementsprechend erhöht wurden. Der Butanolextrakt wurde eingeeengt und ergab 3.2 g einer hochviskosen gelben Flüssigkeit. Davon wurden 1.5 g säulenchromatographisch an 100 g Kieselgel aufgetrennt (Laufmittel: Methanol/ CH₂Cl₂ 2:1 mit 0.1% TFA). Zwei aufeinanderfolgende Fraktionen wurden eingeeengt und ergaben jeweils einen farblosen, spröden Feststoff (650 mg

Fraktion 1; 120 mg Fraktion 2). Die NMR-Spektren und ESI-Massenspektren beider Fraktionen waren nahezu identisch.

Spaltung der Glycolipide mit HCl/MeOH zur Gewinnung der Aglycone

Ca. 100 mg des Glycolipidgemisches wurden in 3 ml abs. MeOH gelöst, mit 3 ml 4 N HCl in Dioxan versetzt und über Nacht auf 70°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung mit AgCO₃ neutralisiert, filtriert und im Vakuum eingeeigt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Gradient von Dichlormethan zu Methanol). Es konnten 30 mg des Aglycongemesches erhalten werden. Dieses wurde mittels präparativer HPLC an RP-18 (Detektion UV, 225 nm) weiter aufgereinigt. Dadurch konnten 2 mg der Fraktion mit der Masse 553 g/mol isoliert werden.

Spaltung der Glycolipide und Derivatisierung der Zucker als O-Methyloxim-Acetate

1. Spaltung der Glycolipide mit TFA/H₂O

2 mg des Glycolipidgemisches wurden mit 1 ml 4 N TFA versetzt und in einem gut schließenden Schraubdeckelglas 1 ½ Stunden auf 120-130 °C erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

2. Darstellung des Reagenz

300 mg O-Methylhydroxylamin Hydrochlorid wurden in 1 ml abs. Methanol und 1.78 ml abs. Pyridin gelöst und mit 0.22 ml 1-Dimethylamino-2-propanol versetzt.

3. Derivatisierung

Der Rückstand der Spaltung wurde mit 0.4 ml des Reagenz versetzt und in einem Schraubdeckelglas eine Stunde auf 70 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Stickstoffstrom abgeblasen, der Rückstand in 1 ml Pyridin/Essigsäureanhydrid (1:3) aufgenommen und 30 min auf 70 °C erhitzt. Anschließend wurde mit 1 ml Dichlormethan versetzt und einmal mit 1 ml 1 N HCl sowie dreimal mit je 1 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet. Von dieser Lösung wurde je 1 µl für die gaschromatographischen Untersuchungen verwendet.

Derivatisierung von Glucose, Xylose und Galaktose als O-Methyloxim-Acetate

Je 2 bis 3 mg eines Zuckers wurden analog zum gespaltenen Glycolipid mit O-Methylhydroxylamin umgesetzt.

Massenspektren der Zuckerderivate:

Glucose 1. Peak:

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 43 (100), 44 (2), 45 (1), 55 (1), 58 (1), 60 (1), 61 (1), 68 (1), 69 (1), 70 (1), 71 (1), 73 (2), 81 (1), 82 (1), 85 (7), 86 (2), 89 (12), 97 (1), 98 (1), 99 (1), 100 (2), 101 (1), 102 (2), 103 (3), 109 (1), 112 (2), 113 (1), 114 (1), 115 (4), 124 (2), 127 (5), 128 (2), 130 (2), 131 (10), 132 (1), 138 (1), 139 (1), 142 (1), 145 (2), 155 (3), 156 (1), 157 (1), 166 (1), 169 (1), 170 (1), 172 (1), 173 (2), 184 (1), 187 (5), 197 (1), 226 (1)

Glucose 2. Peak:

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 41 (1), 43 (100), 44 (4), 45 (1), 54 (1), 55 (1), 57 (1), 58 (2), 59 (1), 60 (2), 61 (1), 68 (1), 69 (2), 70 (2), 71 (1), 72 (1), 73 (3), 81 (1), 82 (2), 85 (13), 86 (3), 87 (1), 89 (25), 90 (1), 96 (1), 97 (2), 98 (1), 99 (1), 100 (3), 101 (3), 102 (4), 103 (6), 109 (1), 112 (4), 113 (2), 114 (2), 115 (6), 116 (1), 118 (1), 123 (1), 124 (3), 125 (1), 126 (1), 127 (9), 128 (3), 129 (1), 130 (4), 131 (18), 132 (1), 138 (2), 139 (1), 141 (1), 142 (3), 143 (1), 144 (1), 145 (5), 154 (1), 155 (5), 156 (1), 157 (2), 160 (1), 166 (2), 169 (2), 170 (1), 172 (2), 173 (4), 184 (2), 187 (9), 188 (1), 197 (1), 198 (1), 215 (1), 226 (2), 420 (M⁺, 0.01)

Xylose 1. Peak

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 39 (1), 40 (1), 41 (1), 43 (100), 44 (3), 45 (1), 55 (1), 58 (2), 60 (1), 61 (1), 68 (1), 69 (1), 70 (1), 71 (1), 73 (2), 82 (1), 84 (1), 85 (1), 86 (1), 89 (9), 97 (1), 100 (1), 101 (1), 102 (1), 103 (1), 112 (3), 113 (1), 115 (10), 116 (1), 125 (1), 126 (2), 127 (1), 130 (2), 131 (5), 139 (2), 143 (2), 144 (1), 154 (2), 157 (1), 172 (1), 173 (1), 175 (1), 185 (1), 217 (1)

Xylose 2. Peak

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 39 (1), 41 (1), 43 (100), 44 (2), 45 (1), 55 (1), 58 (2), 60 (1), 61 (1), 68 (1), 69 (1), 70 (1), 71 (1), 73 (2), 82 (1), 84 (1), 85 (2), 86 (1), 89 (12), 97 (1), 98 (1), 100 (1), 101 (2), 102 (2), 103 (2), 112 (3), 113 (1), 114 (1), 115 (12), 116 (1), 125 (2), 126 (3), 127 (1), 130 (2), 131 (6), 139 (2), 143 (3), 144 (1), 145 (1), 154 (2), 157 (1), 172 (1), 173 (1), 175 (1), 185 (1), 217 (1)

Galactose 1. Peak

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 40 (1), 41 (1), 43 (100), 44 (2), 45 (1), 55 (1), 57 (1), 58 (1), 60 (1), 61 (1), 68 (1), 69 (1), 70 (1), 71 (1), 73 (3), 81 (1), 82 (1), 84 (1), 85 (6), 86 (2), 89 (9), 97 (1), 98 (1), 99 (1), 100 (2), 101 (1), 102 (2), 103 (3), 109 (1), 112 (1), 113 (1), 114 (1), 115 (4), 116 (1), 124 (2), 126 (1), 127 (7), 128 (2), 130 (2), 131 (7), 138 (1), 139 (1), 142 (1), 143 (1), 145 (2), 155 (3), 156 (1), 157 (1), 166 (1), 169 (3), 170 (1), 172 (1), 173 (1), 184 (1), 187 (5), 197 (1), 226 (2)

Galaktose 2. Peak

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 40 (1), 41 (1), 43 (100), 44 (2), 45 (1), 55 (1), 58 (1), 60 (1), 61 (1), 68 (1), 69 (1), 70 (1), 71 (1), 73 (3), 81 (1), 82 (1), 84 (1), 85 (7), 86 (2), 89 (10), 96 (1), 97 (1),

98 (1), 99 (1), 100 (2), 101 (2), 102 (2), 103 (3), 109 (1), 112 (2), 113 (1), 114 (2), 115 (4), 116 (1), 124 (2), 125 (1), 126 (1), 127 (7), 128 (2), 130 (3), 131 (7), 138 (1), 139 (1), 142 (2), 143 (1), 145 (2), 155 (3), 156 (1), 157 (1), 166 (1), 169 (3), 170 (1), 172 (1), 173 (1), 184 (1), 187 (5), 197 (1), 226 (1)

Spaltung der Glycolipide und Derivatisierung der Monosaccharide als Trifluoracetate

2 mg des Glycolipidgemischs wurden mit 1 ml 4 N TFA versetzt und in einem gut schließenden Schraubdeckelglas 1 ½ Stunden auf 120-130 °C erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 2 ml Dichlormethan aufgenommen, mit 100 µl TFAA versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Lösungsmittel und Reagenz wurden im Stickstoffstrom abgeblasen, der Rückstand in 2 ml Dichlormethan aufgenommen und gaschromatographisch analysiert.

Derivatisierung von D und L-Glucose, D und L-Galactose, D und L-Mannose, D und L-Xylose sowie D und L-Arabinose als Trifluoracetate

Je etwa 1 mg des betreffenden Zuckers wurde in je 2 ml Dichlormethan aufgenommen, mit je 100 µl TFAA versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Lösungsmittel und Reagenz wurden im Stickstoffstrom abgeblasen, die Rückstände jeweils in 2 ml Dichlormethan aufgenommen und gaschromatographisch analysiert.

Acetylierung der Glycolipide

40.1 mg des Glycolipidgemisches wurden in 3 ml abs. Pyridin gelöst, mit 0.5 ml Essigsäureanhydrid und 1 mg DMAP versetzt und 2 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit 10 ml Wasser versetzt und die wässrige Phase 5 Mal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit CuSO₄-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: PE:EE 3:1). Es wurden 9.3 mg des acetylierten Glycolipids erhalten. Die NMR-Spektren sind im Spektrenanhang zitiert.

Deacetylierung der Glycolipide

44.5 mg des Glycolipidgemisches wurden in 5 ml abs. Methanol gelöst, mit 0.2 ml einer 10%igen Natriummethanolat-Lösung in Methanol versetzt, wobei sich ein weißer

Niederschlag bildete, und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit Amberlite IR-120 neutralisiert, wobei sich der Niederschlag löste. Es wurde vom Ionentauscher abfiltriert, dieser wurde noch einige Male gründlich mit Methanol gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt und der zurückbleibende Feststoff an der Ölpumpe getrocknet. Es wurden 20.1 mg des deacetylierten Glycolipids erhalten. Die NMR-Spektren sind im Spektrenanhang zitiert.

Alaninmethylester **74**

In einer Argonatmosphäre wurden 5 g (56.2 mmol) L-Alanin in 30 ml abs. Methanol gelöst und bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ tropfenweise mit 4.9 ml (67.4 mmol) Thionylchlorid versetzt. Es wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 48 Stunden lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde zur Freisetzung des Amins auf 20 ml 50 %ige Kaliumcarbonatlösung gegossen und 30 min lang gerührt. Es wurde drei mal mit je 10 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und im Wasserstrahlvakuum destilliert (Sdp. $55\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Es wurden 2.95 g (28.6 mmol) Alaninmethylester in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten (Ausbeute 51 %).

$^1\text{H-NMR}$ [400 MHz, DMSO- d_6] δ [ppm]: 1.16 (d, 3H, $J=7.12\text{ Hz}$, CH-CH_3); 3.40 (q, 1H, $J=7.12\text{ Hz}$, CH); 3.61 (s, 3H, O-CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ [101 MHz, DMSO- d_6] δ [ppm]: 20.82 (q, CH-CH_3); 49.81 (d, CH); 51.73 (q, O-CH_3); 177.00 (s, C=O)

Darstellung von 2-Heptanoylaminopropionsäuremethylester, 2-Decanoylaminopropionsäuremethylester und 2-Octadecanoylaminopropionsäuremethylester

Je 2 mmol Heptansäure (260 mg), Decansäure (344 mg) oder Octadecansäure (568 mg) wurden in je 15 ml Dichlormethan gelöst, mit je 2 mmol (206 mg) Alaninmethylester (**74**) versetzt und auf 0°C gekühlt. Anschließend wurde mit je 2.4 mmol (495 mg) DCC versetzt, auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 14 Stunden lang gerührt. Der entstandene Dicyclohexylharnstoff wurde abfiltriert und mit Ethylacetat gewaschen. Die organischen Phasen wurde gaschromatographisch-massenspektrometrisch untersucht.

2-Heptanoylaminopropionsäuremethylester:

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 39 (3), 41 (11), 42 (6), 43 (9), 44 (100), 45 (2), 53 (1), 55 (8), 56 (2), 57 (4), 58 (6), 59 (3), 67 (1), 68 (1), 69 (2), 70 (3), 71 (1), 83 (1), 84 (1), 85 (4), 86 (4), 88 (1), 98 (1), 99 (1), 102 (4), 103 (1), 104 (4), 113 (6), 126 (1), 145 (14), 146 (1), 156 (6), 157 (1), 158 (1), 215 (0.2, M⁺)

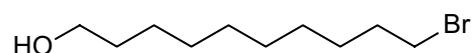
2-Decanoylaminopropionsäuremethylester:

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 39 (2), 41 (14), 42 (5), 43 (1), 44 (100), 45 (2), 53 (1), 55 (12), 56 (2), 57 (6), 58 (6), 59 (3), 67 (2), 68 (1), 69 (4), 70 (3), 71 (4), 81 (1), 83 (1), 84 (1), 85 (4), 86 (4), 87 (1), 88 (1), 95 (1), 97 (1), 98 (2), 102 (5), 103 (2), 104 (6), 112 (1), 113 (4), 126 (1), 145 (23), 146 (1), 155 (1), 158 (2), 198 (4), 199 (1), 257 (0.1 M⁺)

2-Octadecanoylaminopropionsäuremethylester:

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 39 (1), 41 (14), 42 (4), 43 (24), 44 (100), 45 (2), 53 (1), 55 (17), 56 (3), 57 (14), 58 (7), 59 (2), 67 (3), 68 (1), 69 (7), 70 (3), 71 (5), 72 (1), 79 (1), 81 (2), 82 (1), 83 (4), 84 (2), 85 (4), 86 (4), 87 (1), 88 (1), 95 (2), 97 (2), 98 (3), 99 (1), 100 (1), 102 (8), 103 (3), 104 (15), 105 (1), 109 (1), 111 (1), 113 (7), 114 (1), 126 (3), 127 (1), 140 (1), 145 (45), 146 (3), 154 (1), 158 (5), 159 (1), 310 (1), 369 (0.1, M⁺)

10-Bromdecan-1-ol



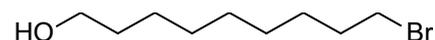
10 g (57.5 mmol) 1,10-Decandiol wurden mit 44.2 ml 48%iger wässriger HBr und 200 ml Toluol versetzt. Das zweiphasige System wurde ein Stunde lang bei 160 °C Ölbadtemperatur kräftig unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurden die Phasen getrennt und die organische Phase mit ges. NaHCO₃ Lösung pH-neutral gewaschen. Anschließend wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt. Als Laufmittel diente zuerst Petrolether zur Abtrennung des Dibromdecans, anschließend ein Petrolether/Essigester 10:1. Es wurden 11.7 g (49.4 mmol) des Produkts in Form eines farblosen Öls erhalten (Ausbeute 86 %).

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 1.26-1.33 (br, 10H, C3-7H₂); 1.39-1.46 (m, 2H, C8- oder C2H₂); 1.52-1.61 (m, 2H, C8- oder C2H₂); 1.85 (tt, 2H, J= 6.9 und 7.1 Hz, C9H₂); 3.40 (t, 2H, J=6.9 Hz, C10H₂); 3.63 (t, 2H, J=6.6 Hz, C1H₂)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 26.14, 28.57, 29.15, 29.77, 29.78, 29.88, 33.18 (t, C2-C8); 33.23 (t, C9); 34.44 (t, C10); 63.42 (t, C1)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 39 (24), 41 (87), 42 (19), 43 (27), 44 (3), 45 (2), 51 (1), 53 (9), 55 (100), 56 (17), 57 (12), 65 (1), 67 (19), 68 (25), 69 (87), 70 (10), 71 (3), 73 (3), 79 (2), 81 (11), 82 (14), 83 (47), 84 (5), 93 (1), 95 (7), 96 (4), 97 (30), 98 (2), 107 (4), 109 (7), 110 (2), 111 (5), 121 (1), 123 (1), 134 (3), 135 (13), 136 (3), 137 (12), 148 (35), 149 (8), 150 (32), 151 (7), 162 (7), 163 (1), 164 (7), 176 (1), 190 (4), 192 (3), 236 (0.01 M⁺ ⁷⁹Br), 238 (0.01 M⁺ ⁸¹Br)

9-Bromnonan-1-ol



Die Synthese wurde analog zu der von 10-Bromdecan-1-ol

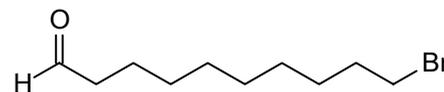
durchgeführt. Es wurden 10 g (62.5 mmol) 1,9-Nonandiol, 48 ml 48%ige HBr und 200 ml Toluol verwendet. Nach Säulenchromatographie (Gradient von PE zu PE:EE 10:1) wurden 11.7 g (52.5 mmol, 84 %) des Produktes in kristalliner Form (farblose Nadeln, Smp. 32 °C) erhalten.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 1.83-2.49 (br, 8H, C4-7H₂); 1.50-1.59 (m, 2H, C7H₂); 1.63-1.73 (m, 2H, C2H₂); 1.97 (tt, 2H, J=6.9, 7.1 Hz, C8H₂); 3.52 (t, 2H, J=6.9 Hz, C9H₂); 3.76 (t, 2H, J=6.6 Hz, C1H₂)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 26.11, 28.54, 29.10, 29.71, 29.79, 33.15 (t, C2-C7); 33.21 (t, C8); 34.44 (t, C9); 63.37 (t, C1)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 39 (11), 40 (2), 41 (52), 42 (15), 43 (22), 44 (3), 45 (2), 51 (1), 53 (6), 54 (11), 55 (100), 56 (17), 57 (12), 58 (1), 65 (1), 66 (1), 67 (15), 68 (16), 69 (72), 70 (12), 71 (2), 73 (2), 77 (1), 79 (2), 80 (1), 81 (12), 82 (15), 83 (37), 84 (3), 93 (1), 95 (5), 96 (3), 97 (36), 98 (3), 107 (2), 109 (3), 120 (1), 121 (1), 122 (1), 123 (1), 134 (5), 135 (23), 136 (5), 137 (21), 138 (1), 148 (11), 149 (1), 150 (11), 151 (1), 162 (6), 163 (1), 164 (6), 176 (3), 178 (3), 204 (0.1, M⁺(⁷⁹Br)-18), 206 (0.1, M⁺(⁸¹Br)-18)

10-Bromdecanal (79)



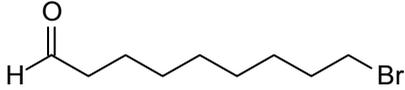
Die Synthese wurde analog zu der von 10-Benzyl-oxydecanal (36) durchgeführt. Aus 5.79 g (24.4 mmol) 10-Bromdecan-1-ol, 3.56 ml (36.6 mmol) Oxalylchlorid, 5.2 ml (73.2 mmol) DMSO und 20.45 ml (146.4 mmol) Triethylamin wurden nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Laufmittel: PE:EE 6:1) 4.75 g (20.2 mmol, 83 %) des Produkts in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 1.27-1.37 (br, 8H, C4-7H₂); 1.38-1.47 (m, 2H, C8- oder C3H₂); 1.58-1.67 (m, 2H, C8- oder C3H₂); 1.85 (tt, 2H, J= 6.9 und 7.1 Hz, C9H₂); 2.43 (dt, 2H, J= 1.9 und 7.1 Hz, C2H₂); 3.40 (t, 2H, J=6.9 Hz, C10H₂); 9.76 (t, 1H, J=1.9Hz, C1H)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 22.42, 28.49, 29.05, 29.47, 29.58, 29.61 (t, C3-C8); 33.17 (t, C9); 34.21 (t, C10); 44.25 (t, C2); 203.25 (d, C1)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 39 (38), 41 (100), 42 (19), 43 (32), 44 (49), 45 (9), 51 (2), 53 (11), 54 (14), 55 (67), 56 (11), 57 (40), 58 (3), 65 (2), 67 (33), 68 (25), 69 (63), 70 (6), 71 (10), 72 (6), 77 (1), 79 (5), 81 (38), 82 (22), 83 (10), 84 (2), 85 (2), 93 (4), 95 (28), 96 (3), 97 (2), 99 (1), 107 (6), 109 (18), 110 (3), 111 (10), 121 (1), 123 (1), 135 (6), 136 (1), 137 (9), 148 (11), 149 (2), 150 (11), 151 (2), 162 (1), 174 (1), 176 (1), 188 (4), 190 (10), 191 (2), 192 (7), 193 (1), 234 (0.01 M⁺ ⁷⁹Br), 236 (0.01 M⁺ ⁸¹Br)

9-Bromnonanal

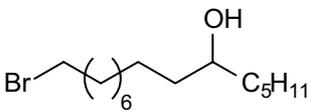
Die Synthese wurde analog zu der von 10-Benzyloxydecanal  (36) durchgeführt. Aus 5 g (22.4 mmol) 9-Bromnonan-1-ol, 3.27 ml (33.6 mmol) Oxalylchlorid, 4.77 ml (67.2 mmol) DMSO und 13.57 ml (134.4 mmol) Triethylamin wurden nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Laufmittel: PE:EE 8:1) 3.18 g (14.4 mmol, 64 %) des Produkts in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 1.28-1.36 (br, 6H, C4-6H₂); 1.39-1.48 (m, 2H, C7- oder C3H₂); 1.59-1.66 (m, 2H, C7- oder C3H₂); 1.85 (tt, 2H, J= 6.9 und 7.1 Hz, C8H₂); 2.43 (dt, 2H, J= 1.8 und 7.4 Hz, C2H₂); 3.40 (t, 2H, J=6.9 Hz, C10H₂); 9.77 (t, 1H, J=1.8Hz, C1H)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 22.42, 28.49, 28.95, 29.32, 29.45, (t, C3-C7); 33.17 (t, C8); 34.21 (t, C9); 44.29 (t, C2); 203.30 (d, C1)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 37 (1), 39 (64), 40 (3), 41 (100), 42 (22), 43 (25), 44 (44), 45 (6), 50 (1), 51 (3), 52 (2), 53 (9), 54 (9), 55 (49), 56 (7), 57 (19), 58 (1), 65 (2), 66 (1), 67 (13), 68 (7), 69 (11), 70 (2), 71 (3), 72 (2), 77 (1), 79 (3), 81 (15), 82 (2), 83 (2), 93 (4), 95 (11), 96 (2), 97 (13), 98 (1), 107 (3), 109 (3), 113 (1), 123 (3), 134 (1), 135 (1), 136 (1), 137 (1), 148 (1), 150 (1), 174 (1), 176 (4), 177 (1), 178 (3), 179 (1)

15-Brompentadecan-6-ol (77)

Aus 614 mg (25.3 mmol) Magnesiumspänen und 3.13 ml  (25.3 mmol) 1-Brompentan wurde ein Grignard-Lösung in THF hergestellt. Zu dieser wurde

bei 0°C eine Lösung von 4.75 g (20.2 mmol) 10-Bromdecanal (**79**) in 10 ml THF getropft. Es wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für weiter 12 Stunden gerührt. Anschließend wurde mit ges. Ammoniumchlorid Lösung hydrolysiert und die wässrige Phase wiederholt mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Petrolether/Essigester 20:1). Es wurden 1.33 g (4.34 mmol, 22 %) des Produkts in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

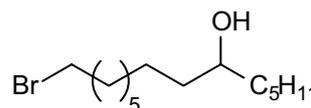
¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 0.89 (t, 3H, J=6.9 Hz, C1H₃); 1.23-1.35 (br, 16 H, -CH₂-); 1.37-1.51 (m, 6H, C5H₂, C7H₂, C13H₂); 1.85 (tt, 2H, J=6.9 und 7.1, C14H₂); 3.40 (t, 2H, J=6.9 Hz, C15H₂); 3.54-3.62 (m, 1H C6H)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 14.13 (q, C1); 22.67, 25.35, 25.65, 28.17, 28.76, 29.39, 29.51, 29.67, 31.60, 31.94, 32.84, 34.02, 37.49 (t, C2-C5, C7-C15); 72.01 (d, C6)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 39 (8), 41 (49), 42 (9), 43 (28), 44 (6), 45 (3), 53 (4), 55 (81), 56 (9), 57 (21), 58 (2), 59 (2), 67 (11), 68 (2), 69(36), 70 (4), 71 (4), 72 (1), 79 (2), 81 (19), 82 (2), 83 (100), 84 (6), 85 (1), 95 (19), 96 (2), 97 (6), 100 (13), 101 (36), 102 (2), 107 (2), 109 (4), 111 (2), 135 (2), 137 (24), 138 (2), 148 (1), 149 (1), 150 (1), 161 (3), 163 (3), 175 (1), 177 (1), 235 (8), 237 (8), 306 (0.01 M⁺ ⁷⁹Br), 308 (0.01 M⁺ ⁸¹Br)

14-Bromtetradecan-6-ol

Die Synthese wurde analog zu der von 15-Brompentadecan-6-ol (**77**) durchgeführt. Aus 2.0 g (9.0 mmol) 9-Bromnonanal, 1.11 ml (9.0 mmol) 1-Brompentan und 220 mg (0.90 mmol) Magnesium wurden nach Säulenchromatographie (PE:EE 20:1) 814 mg (2.8 mmol, 31 %) in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

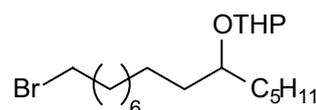


¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: δ[ppm]: 0.89 (t, 3H, J=6.9 Hz, C1H₃); 1.22-1.36 (br, 14 H, -CH₂-); 1.39-1.51 (m, 6 H, C5H₂, C7H₂, C12H₂); 1.85 (tt, 2H, J=6.9 und 7.1, C13H₂); 3.40 (t, 2H, J=6.9 Hz, C14H₂); 3.54-3.62 (m, 1H C6H)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 14.06 (q, C1); 22.66, 25.61, 28.71, 29.41, 29.59, 31.93, 32.82 (t, C2-C4, C8-C11); 34.03 (t, C13, C14), 25.35, 28.16, 37.46, (C5, C7 und C12) 72.02 (d, C6)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 39 (23), 41 (100), 42 (21), 43 (53), 44 (12), 45 (4), 51 (1), 53 (7), 54 (1), 55 (97), 56 (11), 57 (23), 58 (2), 59 (2), 65 (1), 67 (15), 68 (3), 69 (21), 70 (3), 71 (4), 72 (1), 73 (1), 77 (1), 79 (3), 81 (25), 82 (7), 83 (72), 84 (5), 85 (1), 93 (1), 95 (6), 96 (1), 97 (4), 98 (1), 100 (9), 101 (27), 102 (2), 107 (3), 109 (3), 111 (1), 121 (1), 123 (31), 124 (3), 135 (1), 137 (1), 147 (1), 148 (1), 149 (1), 150 (1), 161 (2), 162 (1), 163 (2), 221 (9, M⁺(⁷⁹Br)-71), 222 (1), 223 (9, M⁺(⁸¹Br) - 71), 224 (1), 274 (0.1, M⁺(⁷⁹Br)-18), 276 (0.1, M⁺(⁸¹Br)-18)

2-(10-Brom-1-pentyldecyloxy)-tetrahydropyran (**81**)



1.33 g (4.34 mmol) 15-Brompentadecan-6-ol (**77**) wurden in 20 ml abs. Dichlormethan gelöst, mit 18 mg (0.1 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure versetzt, bei $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ tropfenweise mit einer Lösung von 400 mg (4.77 mmol) Dihydropyran in 2 ml abs. Dichlormethan versetzt und 3 Stunden lang bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurden ca. 50 ml Dichlormethan zugegeben und vier Mal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen bis ein pH-Wert von 8 erreicht war. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Laufmittel: PE:EE 20:1). Es wurden 1.29 g (3.31 mmol, 76 %) des Produktes als farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 0.89 (t, 3H, J=6.9 Hz, CH₃); 1.23-1.35 (br, 16 H, -CH₂-); 1.39-1.48 (m, 6H, -CH₂-); 1.49-1.60 (m, 4H, THP-CH₂), 1.68-1.74 (m, 1H, THP-CH₂); 1.78-1.87 (m, 1H, THP-CH₂); 1.84 (tt, 2H, J=6.9 und 7.1, Br-CH₂-CH₂); 3.40 (t, 2H, J=6.9 Hz, Br-CH₂); 3.46-3.52 (m, 1H, THP); 3.57-3.61 (m, 1H, CH-OTHP), 3.89-3.93 (m, 1H, THP); 4.62-4.67 (m, 1H, O-CH-O)

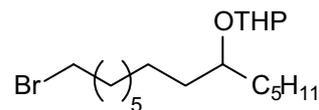
Durch das Entstehen von Diastereomeren ist das ¹³C-NMR sehr unübersichtlich. Auf eine Auswertung wird hier deshalb verzichtet; es werden lediglich alle beobachteten Signale zitiert:

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 14.45, 14.50, 20.35, 20.40, 23.04, 25.09, 25.40, 25.72, 25.98, 26.02, 28.56, 29.14, 29.77, 29.81, 29.88, 30.04, 30.71, 31.61, 32.47, 32.52, 33.23, 33.85, 34.40, 34.41, 35.40, 35.42, 63.04, 63.10, 77.11, 97.84, 97.90

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 39 (2), 41 (16), 42 (2), 43 (12), 44 (2), 53 (1), 54 (1), 55 (17), 56 (17), 57 (13), 58 (1), 67 (7), 68 (1), 69 (7), 70 (1), 71 (4), 81 (1), 83 (6), 85 (100), 86 (5), 95 (1), 97 (3), 99 (1), 101 (14), 102 (2), 103 (3), 109 (1), 111 (1), 137 (1), 319 (0.1, M⁺-71)

2-(9-Brom-1-pentylonyloxy)-tetrahydropyran (**88**)

Die Synthese wurde analog zu der von 2-(10-Brom-1-pentyl-decyloxy)-tetrahydropyran (**81**) durchgeführt. Es wurden 814 mg



(2.78 mmol) 14-Bromtetradecan-6-ol, 257 mg (3.06 mmol) Dihydropyran und 9 mg (0.05 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure eingesetzt und nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittel: PE:EE 20:1) 850 mg (2.25 mmol, 81 %) des Produkts erhalten.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 0.88 (t, 3H, J=6.9 Hz, CH₃); 1.22-1.36 (br, 14 H, -CH₂-); 1.37-1.46 (m, 6H, -CH₂-); 1.48-1.60 (m, 4H, THP-CH₂), 1.66-1.77 (m, 1H, THP-CH₂); 1.78-1.87 (m, 1H, THP-CH₂); 1.84 (tt, 2H, J=6.9 und 7.1, Br-CH₂-CH₂); 3.40 (t, 2H, J=6.9 Hz, Br-CH₂); 3.44-3.51 (m, 1H, THP); 3.55-3.62 (m, 1H, CH-OTHP), 3.87-3.94 (m, 1H, THP); 4.62-4.66 (m, 1H, O-CH-O)

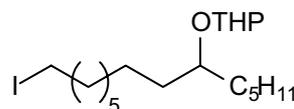
Durch das Entstehen von Diastereomeren ist das ¹³C-NMR sehr unübersichtlich. Auf eine Auswertung wird hier deshalb verzichtet; es werden lediglich alle beobachteten Signale zitiert:

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 14.47, 14.53, 20.38, 20.44, 23.07, 25.12, 25.40, 25.75, 26.00, 28.56, 28.59, 29.13, 29.16, 29.80, 29.82, 30.13, 30.21, 31.65, 32.49, 32.54, 33.23, 33.25, 33.86, 34.42, 34.45, 35.42, 63.07, 63.16, 77.10, 97.87, 97.94

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 39 (4), 41 (28), 42 (4), 43 (18), 44 (3), 45 (1), 53 (2), 54 (2), 55 (18), 56 (17), 57 (12), 58 (1), 67 (8), 68 (1), 69 (7), 70 (1), 71 (4), 79 (1), 81 (2), 82 (1), 83 (5), 85 (100), 86 (5), 95 (1), 97 (2), 101 (14), 102 (2), 103 (3), 107 (1), 109 (1), 111 (1), 123 (1), 305 (0.1, M⁺ ⁷⁹ Br - 71), 307 (0.1, M⁺ ⁸¹ Br - 71)

2-(9-Iod-1-pentylonyloxy)-tetrahydropyran (**89**)

502 mg (3.35 mmol) wasserfreies Natriumiodid und 840 mg (2.23 mmol) 2-(9-Brom-1-pentylonyloxy)-tetrahydropyran (**88**) wurden in 10 ml abs. Aceton gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Aceton wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mit ca. 100 ml Petrolether/Wasser 1:1 versetzt. Die organische Phase wurde dreimal mit Wasser und einmal mit gesättigter NaCl Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Die Reinheit des Produkts wurde gaschromatographisch überprüft, eine weitere Aufreinigung war nicht nötig. Es wurden 880 mg (2.08 mmol) erhalten, das entspricht einer Ausbeute von 93 %.



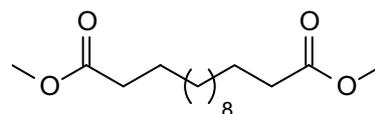
¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 0.89 (t, 3H, J=6.6 Hz, C1'H₃); 1.20-1.34 (br, 12H, C3'H₂, C4'H₂, C8'H₂-C11'H₂); 1.26-1.36 (m, 2H, C2'H₂); 1.34-1.55 (m, 4H, C5'H₂, C7'H₂);

1.50-1.61 (m, 1H, C3H_a); 1.50-1.58 (m, 2H, C5H₂); 1.51-1.58 (m, 1H, C4H_a); 1.50-1.61 (m, 2H, C12'H₂); 1.66-1.75 (m, 1H, C3H_b); 1.77-1.86 (m, 2H, C13'H₂); 1.80-1.86 (m, 1H, C4H_b); 3.19 (t, 2H, J=7.0 Hz, C14'H₂); 3.44-3.52 (m, 1H, C6H_a); 3.55-3.64 (m, 1H, C6'H₁); 3.86-3.96 (m, 1H, C6H_b); 4.61-4.68 (m, 1H, C2H)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 7.70, 7.72 (t, C14'); 14.48, 14.53 (q, C1'); 20.41, 20.44 (t, C4), 23.06 (t, C2'); 25.11 / 25.39 / 28.90, 28.93 / 29.78, 29.81 / 30.17, 30.21 / 32.49, 32.54 (t, C3', C4', C8'-C11'); 26.00 (t, C5); 30.91 / 33.88 (t, C5', C7'); 31.65 (t, C3); 33, 91 (t, C13'); 35.40 (t, C12'); 63.08, 63.16 (t, C6); 77.13 (d, C6'); 97.88 (d, C2)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 39 (3), 40 (1), 41 (23), 42 (3), 43 (18), 44 (1), 53 (1), 54 (2), 55 (31), 56 (29), 57 (24), 58 (1), 59 (1), 67 (11), 68 (1), 69 (14), 70 (2), 71 (8), 72 (1), 74 (1), 79 (1), 81 (3), 82 (1), 83 (12), 84 (5), 85 (100), 86 (12), 87 (1), 95 (1), 97 (7), 98 (1), 99 (1), 100 (1), 101 (23), 102 (3), 103 (7), 111 (4), 113 (1), 123 (1), 125 (2), 127 (1), 139 (1), 155 (3), 169 (1), 183 (2), 185 (3), 197 (2), 211 (1), 224 (1), 225 (1), 239 (1), 253 (1), 269 (1), 322 (1), 323 (2), 353 (1), 425 (0.02, M⁺)

Tetradecandisäuredimethylester (**83**)



Unter Wasserausschluß wurden 7.5 g (29.1 mmol Tetradecandisäure in 150 ml abs. Methanol gelöst, mit 1 ml H₂SO₄ versetzt

und über Nacht unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wurde zur Hälfte im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 200 ml Wasser versetzt und fünf mal mit je 50 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Eine weitere Aufreinigung war nicht notwendig. Es wurden 7.83 g (27.4 mmol, 94 %) des Produktes als weißer Feststoff erhalten.

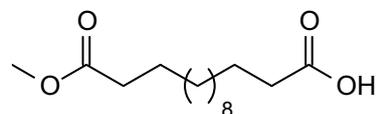
¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 1.28 (br, 16 H, -CH₂-); 1.58-1.66 (m, 4H, C3H₂ und C12H₂); 2.31 (t, 4H, J= 7.6 Hz, C2H₂ und C13H₂); 3.68 (s, 6H, 2 mal O-CH₃)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 24.99 (t, C3, C12); 29.18 / 29.29 / 29.47 / 29.58 (t, C4 bis C11); 34.11 (t, C2, C13); 51.42 (q, 2 mal O-CH₃), 174.30 (s, C1, C14)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 39 (11), 41 (59), 42 (15), 43 (52), 44 (3), 45 (6), 53 (5), 55 (82), 56 (8), 57 (13), 59 (48), 60 (1), 65 (1), 67 (14), 68 (7), 69 (40), 70 (5), 71 (7), 74 (92), 75 (5), 79 (5), 80 (3), 81 (14), 82 (5), 83 (35), 84 (46), 85 (7), 87 (34), 88 (4), 91 (1), 93 (5), 94 (4), 95 (12), 96 (9), 97 (31), 98 (100), 99 (8), 100 (1), 101 (6), 107 (5), 108 (3), 109 (5), 110 (4), 111 (12), 113 (3), 114 (1); 115 (4), 116 (1), 119 (2), 120 (1), 121 (7), 122 (2), 123 (4), 124 (3), 125 (5), 126 (6), 127 (1), 128 (1), 129 (3), 130 (2), 135 (3), 136 (1), 137 (3), 138 (4), 139 (6), 140 (8),

141 (1), 143 (2), 144 (2), 150 (1), 151 (2), 152 (2), 153 (2), 154 (3), 157 (1), 158 (1), 162 (2), 163 (12), 164 (2), 165 (1), 170 (1), 171 (1), 177 (2), 180 (4), 181 (12), 182 (2), 194 (2), 195 (1), 200 (1), 213 (11), 214 (2), 222 (3), 255 (13, M⁺-31), 256 (2)

Tetradecandisäuremonomethylester (**82**)



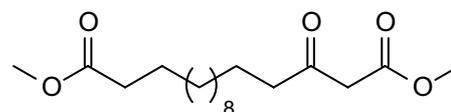
In einer Argonatmosphäre wurden 7.83 g (27.4 mmol)

Tetradecandisäuredimethylester (**83**) mit einer Lösung aus 4.32 g (13.7 mmol) Ba(OH)₂*8 H₂O in 150 ml abs. Methanol versetzt und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit 0.77 ml (14.37 mmol) H₂SO₄ versetzt und weitere 2 Stunden lang gerührt. Danach wurde vom Feststoff abfiltriert, das Filtrat auf ein Drittel seines Volumens eingengt und mit 200 ml Wasser versetzt. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit je 50 ml Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: erst PE/EE 20:1 zur Abtrennung des Dimethylesters, dann PE/EE 4:1). Es wurden 4.39 g (16.1 mmol, 59 %) des Produktes in Form eines farblosen, kristallinen Feststoffs erhalten (Smp.62.2 °C)

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 1.21-1.38 (br, 16 H, C4H₂ bis C11H₂); 1.56-1.69 (m, 4H, C3H₂ und C12H₂); 2.30 (t, 2H, J=7.6 Hz, C13H₂); 2.35 (t, 2H, J=7.6 Hz, C2H₂); 3.67 (s, 3H, O-CH₃)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 24.69 / 24.97 / 29.05 / 29.15 / 29.22 / 29.24 / 29.40 / 29.42 / 29.52 (t, C3 bis C12), 33.99 / 34.13 (t, C2 und C13), 51.48 (q, O-CH₃); 174.44 (s, C14), 179.63 (s, C1)

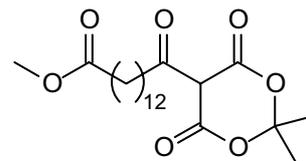
3-Oxohexadecandisäuredimethylester (**85**)



1. Darstellung von Tetradecandisäuremonomethylesterchlorid (**76**)

In einer Argonatmosphäre wurden 655 mg (2.41 mmol) Tetradecandisäuremonomethylester (**82**) in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst, bei 0°C tropfenweise mit 0.35 ml (3.61 mmol) Oxalylchlorid versetzt, auf Raumtemperatur erwärmt und bis zum Ende der Gasentwicklung (etwa 2 Stunden) gerührt. Das Lösungsmittel und überschüssiges Oxalylchlorid wurden destillativ entfernt, das zurückbleibende feste Säurechlorid ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

2. Darstellung von 14-(2,2-Dimethyl-4,6-dioxo[1,3]dioxan-5-yl)-14-oxotetradecansäure-methylester



In einer Argonatmosphäre wurden 315 mg (2.19 mmol) frisch umkristallisiertes 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (Meldrums Säure)¹²⁵ und 0.35 ml (4.38 mmol) Pyridin in 5 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf 5 °C gekühlt. Das frisch hergestellte Säurechlorid **76** wurde in 2 ml abs. Dichlormethan gelöst und langsam hinzuge tropft. Danach wurde das Kältebad entfernt und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden 20 ml Dichlormethan hinzugefügt und drei mal mit je 5 ml 10 %iger HCl sowie einmal mit 5 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt.

Eine kleine Menge wurde abgenommen und säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE:EE 10:1) und NMR-spektroskopisch untersucht.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 1.22-1.34 (br, 16H, -CH₂-); 1.59-1.68 (m, 4H, C3H₂ und C12H₂); 1.78 (s, 6H, C6'-(CH₃)₂); 2.31 (t, 2H, J= 7.6 Hz, C2H₂ oder C13H₂); 2.35 (t, 2H, J= 7.4 Hz, C2H₂ oder C13H₂); 3.63 (s, 1H, C3'H); 3.67 (s, 3H, -O-CH₃);

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 25.09 / 25.36 (t, C3 und C12); 28.02 (q, C2'(CH₃)₂); 29.45 / 29.54 / 29.61 / 29.63 / 29.79 / 29.81 / 29.91 (t, C4-C11), 34.35 / 34.53 (t, C2 und C13), 51.86 (q, O-CH₃); 106.67 (s, C6'); 163.29 / 174.83 (s, C1 und C14); 179.71 (s, C2' und C4')

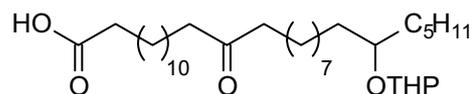
3. Decarboxylierung zum 3-Oxohexadecandisäuredimethylester (85)

Der Rückstand wurde in 10 ml abs. Methanol aufgenommen und unter Wasserausschluß 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Methanol wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan). Es wurden 400 mg (1.22 mmol, 56 %) als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 0.23-0.31 (br, 16 H, -CH₂-); 1.51-1.65 (m, 4H, C5H₂ und C14H₂); 2.30 (t, 2H, J=7.6 Hz; C15H₂); 2.53 (t, 2H, J=7.6 Hz; C4H₂); 3.45 (s, 2H, C2H₂); 3.67 (s, 3H, -O-CH₃); 3.74 (s, 3H, -O-CH₃)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 23.87 / 25.37 (t, C5 und C14); 28.03 / 29.54 / 29.41 / 29.56 / 29.65 / 29.75 / 29.82 / 29.94 (t, C6-C13), 34.53 (t, C15), 43.50 (t, C4), 49.43 (t, C2), 51.85 (q, C16-O-CH₃), 52.74 (q, C1-O-CH₃); 168.20 (s, C1), 174.72 (s, C16), 203.45 (s, C3)

14-Oxo-24-(tetrahydropyran-2-yloxy)-
nonacosansäure (**91**)

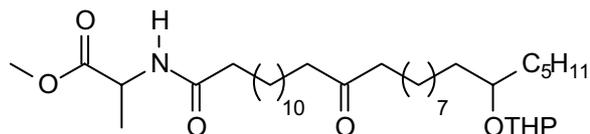


398 mg (1.2 mmol) 3-Oxohexadecandisäuredimethylester (**85**), 566 mg (1.3 mmol) 2-(9-Iod-1-pentylonyloxy)-tetrahydropyran und 332 mg (2.4 mmol) K_2CO_3 wurden in einem Gemisch aus 6 ml Aceton und 0.3 ml DMF gelöst und über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Das Aceton wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 20 ml Wasser versetzt und 5 mal mit je 10 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in 15 ml Methanol aufgenommen und mit 10 ml 3 %iger wässriger KOH versetzt. Die trübe Suspension wurde über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Am nächsten Tag wurde das Methanol der nun klaren Lösung im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 10 ml Wasser versetzt und zweimal mit je 30 ml eines Gemischs aus PE und EE (20:1) extrahiert. Die wässrige Phase wurde vorsichtig mit 10% HCl angesäuert und noch weitere 6 Male mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigen organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, im Vakuum eingengt und säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: PE:EE 7:1). Es wurden 370 mg (0.67 mmol, 56 %) als weißer Feststoff erhalten.

1H -NMR [400 MHz, $CDCl_3$] δ [ppm]: 0.89 (t, 3H, $J=6.7$ Hz, $C29H_3$); 1.21-1.37 (br, 34H, $-CH_2-$); 1.39-1.48 (m, 4H,); 1.49-1.59 (m, 8 H, $-CH_2-$, $C3H_a$, $C5H_2$, $C4H_a$); 1.59-1.67 (m, 2H, $-CH_2-$); 1.67-1.76 (m, 1H, THP- $C3H_b$); 1.77-1.88 (m, 1H, THP- $C4H_b$); 2.34 (t, 2H, $J=7.6$ Hz, $C2H_2$), 2.38 (t, 4H, $J=7.4$ Hz, $C13H_2$ und $C15H_2$); 3.34-3.53 (m, 1H, THP- $C6H_a$); 3.56-3.63 (m, 1H, $C24H$); 3.87-3.95 (m, 1H, THP- $C6H_b$); 4.62-4.69 (m, 1H, 1H, THP- $C2H$)

^{13}C -NMR [101 MHz, $CDCl_3$] δ [ppm]: 14.07, 14.12 (q, C29); 19.07, 19.97 / 22.66 / 23.91 / 24.72 / 25.05 / 25.34 / 25.59 / 25.67 / 29.05 / 29.20 / 29.25 / 29.39 / 29.42 / 29.50 / 29.59 / 29.67 / 29.84 / 29.91 / 31.23 / 32.09, 32.13 / 33.48 / 33.79 / 35.00, 35.04 / 37.44 (C2-C12, C16-C23, C25-28); 44.83 (C13 und C15); 62.62, 62.70 (t, THP-C6); 76.80 (d, $C24'$); 97.42 (d, THP-C2); 178.21 (s, C1)

2-(14-Oxo-24-(tetrahydropyran-2-yloxy)-
nonacosanoylamino)-propionsäure-
methylester



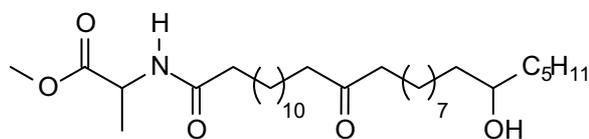
200 mg (0.36 mmol) 14-Oxo-24-(tetrahydropyran-2-yloxy)-nonacosansäure (**91**), 37 mg (0.36 mmol) Alaninmethylester (**74**) und 74 mg (0.36 mmol) DCC wurden in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff abfiltriert, Filter und Feststoff zwei mal mit je 5 ml Dichlormethan

gewaschen, die vereinigten organischen Phasen eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: PE:EE 2:1). Es wurden 210 mg (0.33 mmol, 92 %) des Produkts als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 0.88 (t, 3H, J=6.7 Hz, C29'H₃); 1.18-1.36 (br, 34H, -CH₂-); 1.40 (d, 3H, J= 7.1 Hz, C3H₃); 1.41- 1.48 (m, 2H, -CH₂-); 1.49-1.60 (m, 8H, THP-C5H₂, THP-C4H_a, THP-C3H_a und -CH₂-); 1.60-1.75 (m, 5H, -CH₂- und THP-C3H_b); 1.77-1.88 (m, 1H, THP-C4H_b); 2.20 (t, 2H, J= 7.6 Hz, C2'H₂); 2.38 (t, 4H, J= 7.5 Hz, C13'H₂ und C15'H₂); 3.44-3.52 (m, 1H, THP-C6H_a); 3.55-3.63 (m, 1H, C24'H); 3.75 (s, 3H, O-CH₃); 3.87-3.95 (m, 1H, THP-C6H_b); 4.61 (dq, 1H, J= 7.1 Hz, 7.1 Hz, C2H); 4.64-4.68 (m, 1H, 1H, THP-C2H); 6.02 (d, 1H, J= 7.1 Hz, NH)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 14.21 (q, C29'), 18.62 (q, C3); 19.98, 20.01 / 22.66 / 23.91 / 24.70, 25.04 / 25.34 / 25.58, 25.60 / 29.22 / 29.29 / 29.33 / 29.43 / 29.45 / 29.50 / 29.56 / 29.59 / 29.84 / 29.91 / 31.24 / 32.09, 32.14 / 33.46, 33.50 / 35.02, 35.05 (t, -CH₂-); 36.59 (t, C2'); 42.85 (t, C13' und C15'); 47.88 (q, C3H₃), 52.46 (q, O-CH₃); 62.67 (d, THP-C6); 76.75 (d, C24'); 97.50 / 97.48 (d, THP-C2)

2-(24-Hydroxy-14-oxononacosanoyl-amino)-propionsäuremethylester (**66**)



65 mg (100 μmol) 2-(14-Oxo-24-(tetrahydro-

pyran-2-yloxy)-nonacosanoylamino)-propionsäuremethylester wurden in 2 ml abs. Methanol gelöst, mit 100 mg Amberlite IR-120 versetzt und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde vom Ionenaustauscher abfiltriert und dieser noch zweimal mit je 5 ml Methanol gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden im Vakuum eingengt und der Rückstand im Ölpumpenvakuum getrocknet. Es wurden 53 mg (96 μmol, 96%) des Produkts **66** als weißer Feststoff erhalten.

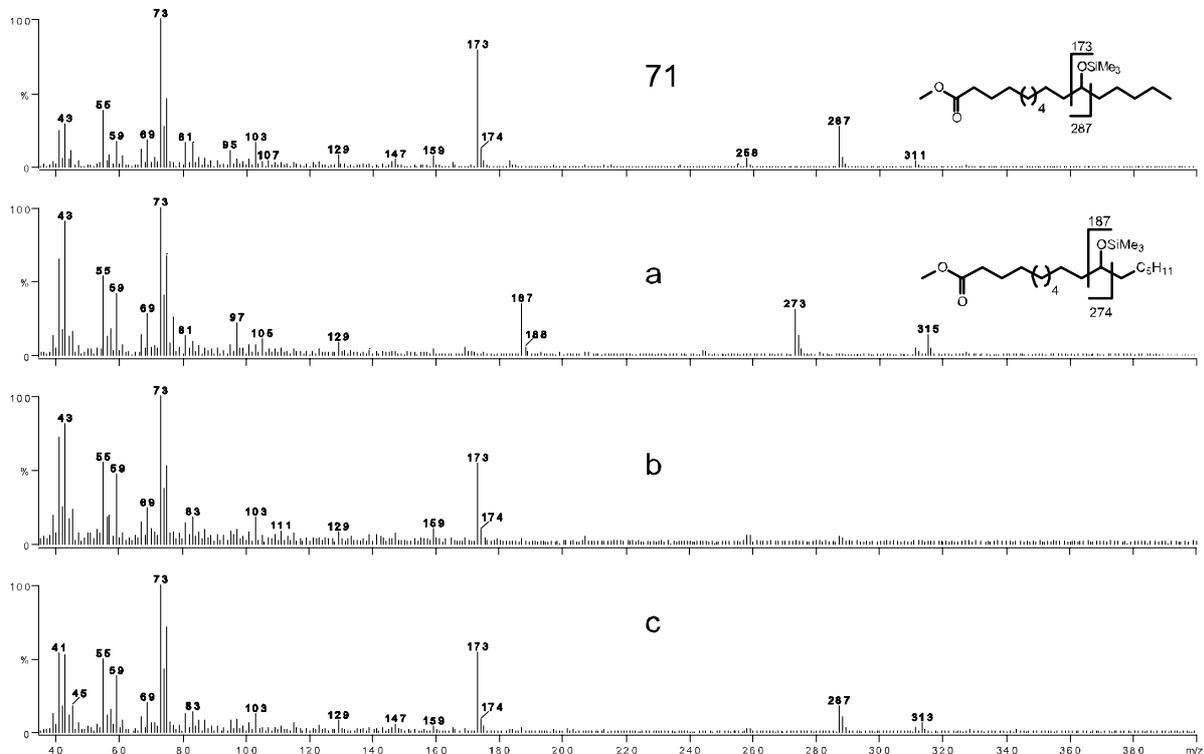
¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 0.89 (t, 3H, J= 6.9 Hz, C29'H₃); 1.18-1.34 (br, 34H, -CH₂-); 1.36-1.49 (m, 4H, C23'H₂ und C25'H₂); 1.40 (d, 3H, J= 7.1 Hz); 1.50-1.59 (m, 4H, C12'H₂ und C16'H₂); 1.59-1.68 (m, 2H, C3'H₂); 2.20 (t, 2H, J= 7.6 Hz, C2'H₂); 2.38 (t, 4H, J= 7.5 Hz, C13'H₂ und C15'H₂); 3.53-3.63 (m, 1H, C24'H); 3.75 (s, 3H, O-CH₃); 4.61 (dq, 1H, J= 7.1 und 7.1 Hz, C2H); 5.99 (d, 1H, J= 7.1 Hz, NH)

¹³C-NMR [101 MHz, CDCl₃] δ[ppm]: 14.49 (q, C29'); 19.06 (q, C3); 24.31 (t, C12' und C16'); 25.60 (t, C3'); 23.07 / 25.76 / 25.99 / 29.63 / 29.68 / 29.74 / 29.82 / 29.86 / 29.97 / 30.10 / 32.35 (t, -CH₂-); 37.01 (t, C2'); 37.90 (t, C23' und C25'); 43.26 (t, C13' und C15'); 48.29 (t, C2); 52.88 (q, O-CH₃); 72.43 (d, C24')

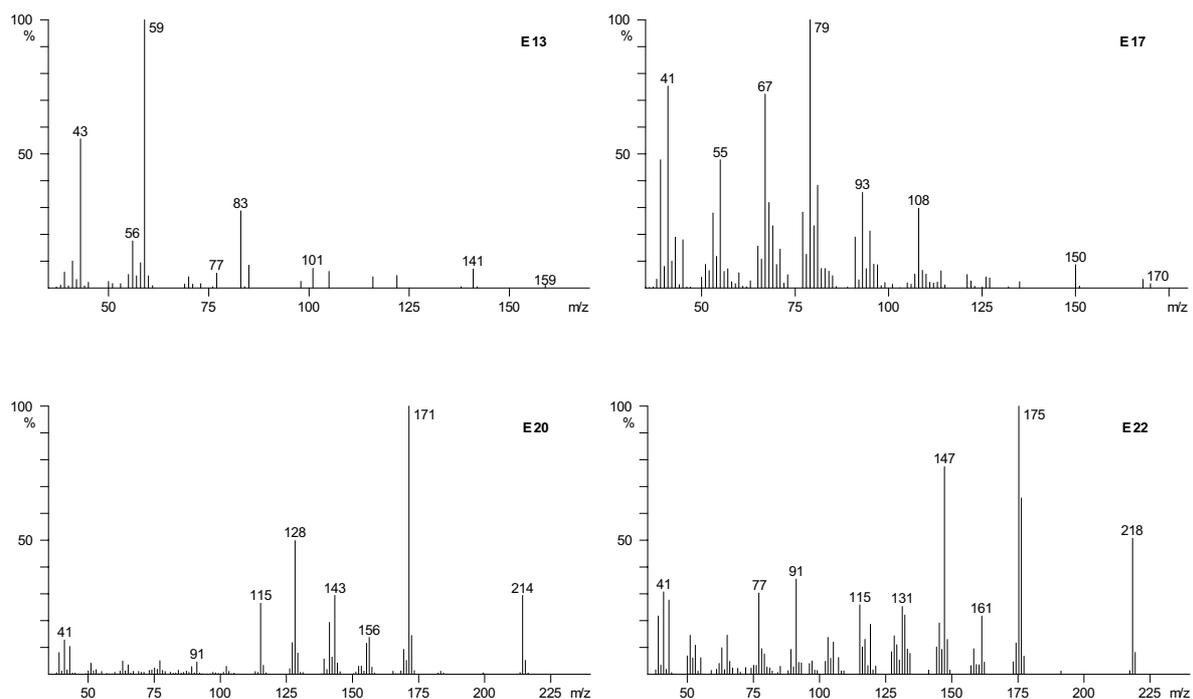
MS (EI, 70 eV)[m/z]: 38 (1), 39 (9), 40 (3), 41 (29), 42 (13), 43 (33), 44 (100), 45 (12), 46 (2), 50 (1), 51 (1), 52 (1), 53 (3), 54 (5), 55 (46), 56 (10), 57 (20), 58 (13), 59 (6), 60 (1), 65 (1), 66 (1), 67 (15), 68 (6), 69 (25), 70 (8), 71 (17), 72 (5), 73 (3), 77 (1), 78 (1), 79 (5), 80 (3), 81 (15), 82 (6), 83 (21), 84 (6), 85 (7), 86 (4), 87 (7), 88 (3), 89 (2), 90 (4), 91 (2), 92 (1), 93 (4), 94 (2), 95 (15), 96 (5), 97 (12), 98 (8), 99 (8), 100 (4), 101 (3), 102 (8), 103 (4), 104 (59), 105 (4), 106 (1), 107 (3), 108 (2), 109 (7), 110 (3), 111 (6), 112 (3), 113 (4), 114 (3), 115 (1), 117 (1), 119 (1), 120 (1), 121 (4), 122 (2), 123 (4), 124 (2), 125 (3), 126 (4), 127 (2), 128 (1), 129 (1), 131 (2), 132 (2), 133 (2), 134 (1), 135 (3), 136 (1), 137 (2), 138 (2), 139 (2), 140 (2), 141 (1), 142 (1), 143 (1), 144 (1), 145 (28), 146 (13), 147 (2), 149 (2), 150 (1), 151 (1), 152 (1), 153 (1), 154 (1), 155 (2), 156 (1), 157 (1), 158 (11), 159 (2), 161 (1), 163 (1), 165 (1), 166 (1), 167 (1), 168 (1), 169 (2), 170 (1), 171 (1), 172 (1), 173 (1), 177 (1), 179 (1), 180 (1), 181 (1), 182 (1), 183 (1), 184 (1), 185 (1), 186 (1), 187 (1), 192 (1), 193 (1), 194 (1), 195 (1), 196 (1), 197 (1), 198 (1), 199 (1), 200 (1), 201 (1), 209 (1), 210 (1), 211 (1), 212 (1), 213 (1), 214 (1), 215 (1), 222 (1), 223 (1), 224 (2), 225 (1), 226 (4), 227 (1), 228 (1), 229 (1), 237 (1), 238 (1), 239 (2), 240 (1), 241 (1), 242 (2), 251 (1), 252 (5), 253 (2), 254 (1), 255 (1), 256 (2), 257 (1), 265 (1), 266 (1), 267 (1), 268 (2), 269 (1), 270 (5), 271 (5), 272 (1), 281 (1), 282 (1), 283 (1), 284 (55), 285 (11), 286 (1), 294 (1), 295 (1), 296 (1), 298 (2), 299 (3), 300 (1), 309 (2), 310 (1), 322 (1), 326 (7), 327 (2), 328 (3), 329 (1), 333 (1), 335 (1), 336 (1), 341 (14), 342 (3), 343 (1), 349 (1), 350 (1), 351 (1), 352 (1), 354 (4), 355 (1), 361 (1), 364 (1), 366 (1), 377 (1), 378 (1), 379 (1), 380 (1), 390 (1), 391 (1), 392 (1), 394 (1), 396 (1), 406 (1), 407 (1), 408 (1), 410 (1), 415 (1), 420 (1), 421 (2), 422 (2), 423 (1), 424 (1), 431 (1), 432 (1), 433 (9), 434 (3), 435 (1), 436 (1), 438 (7), 439 (2), 440 (1), 448 (1), 449 (3), 450 (3), 451 (1), 452 (1), 453 (3), 454 (1), 460 (1), 463 (1), 464 (1), 465 (1), 466 (1), 475 (1), 476 (7), 477 (6), 478 (3), 479 (1), 480 (3), 481 (1), 482 (18), 483 (6), 484 (1), 492 (3), 493 (1), 494 (4), 495 (2), 496 (1), 503 (3), 504 (2), 505 (1), 506 (1), 519 (2), 520 (1), 521 (5), 522 (3), 523 (1), 534 (1), 535 (11), 536 (4), 537 (1), 551 (2), 552 (1), 553 (3, M⁺), 554 (1)

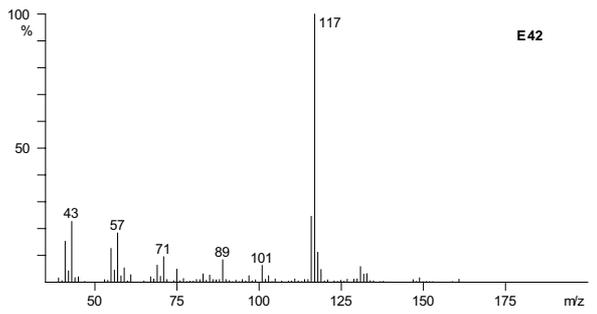
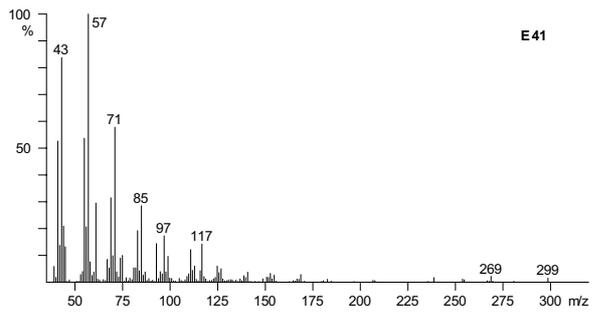
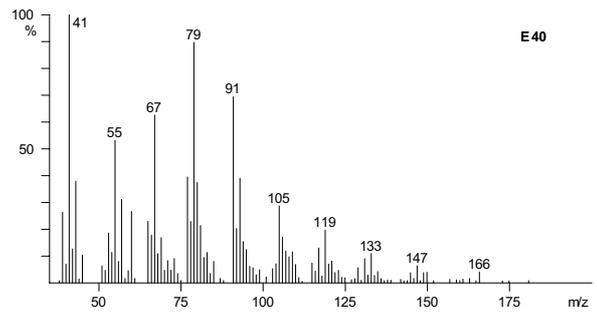
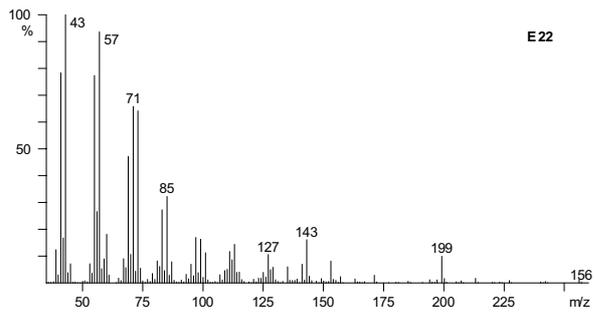
12. Spektrenanhang

Massenspektren der Esterspaltungsprodukte des Aglycons IV



Massenspektren der unbekanntnen Verbindungen der Dichlormethanextrakte





NMR-Daten des deacetylierten Glycolipids

Tabelle 16 NMR-Daten des deacetylierten Glycolipids: Die Bezeichnungen der Signale im Bereich der Zuckerprotonen entspricht denen in Kapitel 7.4.2 und 7.4.4. . In der Spalte „COSY“ ist die Ausdehnung der *cross peaks* angegeben, auf die das jeweilige Signal koppelt. In der Spalte „TOCSY“ sind nur die Kopplungen im Bereich der Zuckerprotonen angegeben.

Bez.	δ (^1H) [ppm]	J [Hz]	δ (^{13}C) [ppm] HMQC	δ (^{13}C) [ppm] HMBC	δ (^1H) [ppm] COSY	TOCSY
	0.88-0.97	m	22.25	22.39, 28.16, 32.05, 36.88, 39.22, 84.10	(1.32-1.40), (1.51-1.60)	
	1.25-1.47	br	28.75	23.79, 29.40	(0.88-0.97), (1.51-1.60), (1.60-1.66)	
	1.39	d	16.47	48.56, 173.88, 175.25	(4.38-4.45)	
	1.51-1.60	m	24.26 34.29	29.40, 42.49, 213.40	(0.88-0.97), (1.27-1.34), 2.46	
	1.60-1.66		25.85	29.40	(1.31-1.39), 2.24	
	2.24	t	35.90	25.99, 29.40, 175.25	(1.60-1.66)	
	2.46	t	42.73	23.94, 29.40, 213.40	(1.51-1.60)	
A	3.21-3.31	3 H	66.30 – 73.79 +	69.96, 75.77, 76.97, 102.27, 104.19	(3.31-3.42), (3.50-3.57), (3.91-3.96), (4.32-4.38)	B, C, D, G, H, I, J,
B	3.31-3.42	1 H	76.97 +	69.96, 73.79, 76.25	(3.20-3.28), (3.49-3.57), (3.66-3.72), (3.87-3.92)	A, D, H, J
C	3.44-3.48	2 H	75.90 + 80.44 +	75.77, 102.04	(3.50-3.58), (3.82-3.89), (4.05-4.11)	A, D, G, I, J
D	3.50-3.57	5 H	69.96 + 75.77 +	61.90, 69.40, 72.94, 80.44, 105.59	(3.20-3.39), (3.43-3.48), (3.56-3.67), 3.71-3.82), (3.82-3.89), (3.90-3.95)	E, F, G, H, L A, B, C, H, I, J
E	3.57-3.64	3 H	72.94 + 78.94 + 82.02 +	60.49, 73.79, 75.35, 102.04, 104.19, 105.59	(3.48-3.54), (3.72-3.82), (4.53-4.62)	D, F, G, H, L
E1	3.66-3.71		61.89	76.93	(3.33-3.39), (3.87-3.92)	B, G/H, K
F	3.73-3.82	3 H	61.90 – 75.35 + 79.67 +	69.40, 76.23, 78.94, 82.02, 102.04	(3.49-3.68), (3.71-3.76)	D, E, G, H, L
G	3.82-3.91	3 H	60.49 –	72.94, 73.79	(3.43-3.48), (3.48-3.56), (3.99-4.15)	D, E, F, H, L

				61.24 – 69.40 +				
G1	3.87-3.92		-	61.89	(3.33-3.39), (3.65-3.72)			A, B, E/F, K
H	3.91-3.96	2 H		60.49 – 66.30 -	69.96, 76.97, 78.94, 104.19	(3.24-3.31), 3.48-3.57), (3.82-3.89)		D, E, F, G, L A, B, D, J
I	4.05-4.15	1 H		61.24	80.44	(3.43-3.47)		A, C, D, G, J
J	4.32-4.38	2 H 2 x d	8.0 Hz	102.27 + 104.19 +	78.94	(3.19-3.30)		A, B, C, D, G, I, H
K	4.38-4.45	2 H		103.52 48.56 +	78.96 16.47, 173.95, 175.14	1.39, (3.21-3.28)		A, B, E/F, G/H,
L	4.54-4.61	2 H 2 x d	7.6 Hz	102.04 + 105.59 +	80.44, 82.02	(3.55-3.63)		D, E, F, G, H

NMR-Daten des vollständig acetylierten Glycolipids

Tabelle 17 NMR-Daten des vollständig acetylierten Glycolipids: Die Bezeichnungen der Signale im Bereich der Zuckerprotonen entspricht denen in Kapitel 7.4.3. . In der Spalte „COSY“ ist die Ausdehnung der *cross peaks* angegeben, auf die das jeweilige Signal koppelt; ebenso in der Spalte „TOCSY“ für die Signale, die keine Buchstabenbezeichnung haben, ansonsten sind die jeweiligen Buchstaben angegeben. In der Spalte „NOESY“ sind nur die Kopplungen im Bereich der Zuckerprotonen angegeben.

Bez.	δ (¹ H) [ppm]	δ (¹³ C) [ppm] HMQC	δ (¹³ C) [ppm] HMBC	δ (¹³ C) [ppm] HMBC Ac	δ (¹ H) [ppm]	COSY	TOCSY	NOESY
0.77-0.90	m	6.1 23.1	23.0, 28.4, 32.2, 39.4		(1.11-1.20), (1.26-1.38), (1.47-1.60)		(1.12-1.49).	
1.17-1.34	br	35.0 30.1	29.9		(0.85-0.95), (1.53-1.61), (1.60-1.68), (4.10-4.12)		(0.77-0.90), (1.45-1.70), (2.16-2.27), (2.34-2.47), (3.51-3.62)	
1.37	d, J= 7.2 Hz	2.9 18.1	54.9, 207.4		(4.58-4.67)		L, (6.24-6.29)	
1.39-1.42	m	2.2 -			-		B	
1.51-1.57	m	5.9 24.4	29.7		(1.25-1.32), (2.36-2.44)		(1.19-1.38), (2.34-2.47)	
1.58-1.65	m	4.1 26.1	29.7		(1.29-1.36), (2.19-2.26)		(1.19-1.38), (2.16-2.27)	
1.95	s	1.9 21.2	170.6		-			
1.91	s	4.3 21.2	170.6		-			

2.00	s	11.3 21.2	169.5	-			
2.01	s	11.3 21.2	169.5	-			
2.02	s	11.3 21.2	169.5	-			
2.04	s	2.3 21.2	170.3	-			
2.07	s	2.9 21.2	169.7	-			
2.10	s	6.1 21.2	170.8	-			
2.11	s	2.3 21.2	170.8	-			
2.13	s	0.9 21.2	170.8	-			
2.19	t	4.3 37.0	26.0, 29.7, 173.1	(1.59-1.69)	(1.51-1.57), (1.58-1.65)		
2.37	t	4.3 43.52	24.3, 29.7, 212.01	(1.52-1.62)	(1.17-1.34), (1.51-1.57)		
A	3.31	dd, J=8.83 und 11.66 Hz	1H 62.99	-	(4.04-4.11), (4.88-4.95)	G, I, M, N, P	G, I
B	3.52-3.63		81.40 72.72 72.72 77.41	-	(3.60-3.79), (3.75-3.83), (4.02-4.09), (4.11-4.51), (5.06-5.16)	(0.77-0.90), (1.17-1.34), (1.39-1.42) C, G, I, H, P D, K, N	G, H, I, P D, J, K, L, Q
C	3.66	t (dd), J= 2mal 9.46 Hz	1H 77.15	72.72, 74.38, 101.89	(3.53-3.60), (5.06-5.16)	B, G, H, , P	B, I
D	3.74-3.83		1H 78.04	73.91, 101.89	(3.55-3.63), (5.06-5.16)	B, J, K, L, N, Q	B, I, N
E	3.84-3.91		1H 71.13	61.45, 67.20, 101.29	(3.94-4.03), (4.30-4.40), (5.16-5.22)	F, H	L, O, R
F	3.96-4.02		1H 61.45	170.97	(3.84-3.91), (4.29-4.40)	E, H	E, H
G	4.03-4.11		2H 62.99 62.45	69.48, 72.02, 101.89	(3.28-3.36), 3.54-3.60), (4.31-4.37), (4.39-4.66), (4.88-4.95)	A, I, M, N, P B, C, H, I, P	A, B, H, I
H	4.29-4.38		2H 61.45 62.45	67.20, 71.13, 170.97	(3.84-3.91), (3.94-4.02), (4.02-4.09)	E, F B, C, G, I, P	B, F, G,
I	4.40-4.46		2H 101.89 101.89	77.15, 78.04	(3.57-3.65), (4.03-4.10), (4.80-4.86), (4.87-4.93)	B, C, G, P A, G, M, N, P	A, B, C, D, G, P
J	4.46-4.52		1H 62.03	78.04	(3.57-3.65), (4.58-4.65)	B, D, L, Q	B
K	4.53-4.58		1H 100.43	81.40*	(4.84-4.92)	B, D, N, Q	B, Q
L	4.59-4.64		3H 62.03 101.29	68.65, 77.41, 101.45,	1.37, (4.45-4.33), (4.84- 4.92), (5.08-5.17), (6.24- 6.29)*	B, D, J O, P, R 1.37, (6.24-6.29)	B, E, O, P
	4.64		54.84	207.4			

M	4.83	dd, J=7.25 und 8.82 Hz	1H	71.68	72.05, 101.89	169.79	(4.41-4.45), (5.09-5.15)	A, G, I, N, P	I, P
N	4.86-4.92		2H	72.52 69.48	73.91	169.95 170.30	(3.28-3.36), (4.04-4.11), (4.44-4.48), (4.53-4.58), (4.59-4.62), (5.08-5.17), (5.17-5.22)	B, D, K, Q A, G, I, N, P	D, K G, P
O	4.92-4.97		1H	71.64	72.05	170.70	(5.08-5.17), (5.35-5.39)	L, P, R	E, L, P, R
P	5.08-5.15		3H	68.65 72.05 74.38	101.29 69.48, 71.68, 77.15	169.81 170.46	(3.58-3.71), (4.59-4.65), (4.80-4.86), 4.87-4.96)	L, O, R A, G, I, M, N B, C, G, H, I	A, B, C, I, L, M, O
Q	5.15-5.21		1H	73.91	72.52, 78.04	170.43	(3.75-3.83), (4.84-4.91)	B, D, J, K, L, N	B, K, N
R	5.36	d, J=2.2 Hz	1H	67.20	68.65, 71.64	170.70	(3.84-3.91), (4.91-4.98)	E, L, O, P	E, F, O
	6.24-6.29			-				1.37, L	

13. Sicherheitsdaten

In der folgenden Liste sind sämtliche Verbindungen und Lösungsmittel aufgeführt, mit denen im Rahmen dieser Arbeit umgegangen wurde. Die Gefahrstoffe sind, soweit vorhanden, mit den jeweiligen Gefahrensymbolen sowie den R- und S-Sätzen versehen worden. Der genaue Wortlaut der R- und S-Sätze findet sich im Anschluß an die Tabelle.

Neue Verbindungen und Stoffe, die bislang keiner Gefahrenkategorie zugeordnet worden sind, sind generell als gefährlich anzusehen. Es ist unbedingt zu vermeiden, daß Personen in irgendeiner Weise mit solchen Stoffen kontaminiert werden, oder daß diese Stoffe in die Umwelt gelangen.

Substanzname	Gefahrensymbol	R-Sätze	S-Sätze
Aceton	Xi, F	11-36-66-67	(2-)9-16-26
Acetonitril	F, Xn	11-20/21/22-36	(1/2-)16-36/37
L-Alanin	-	-	-
Amberlite IR-120	-	-	-
Ammoniumchlorid	Xn	22-36	22
Anisaldehyd	Xi	36/37/38	23-24/25
Argon	-	-	-
Bariumhydroxid	C	20/22-34	26-36/37/39-45
Benzylbromid	Xi	36/37/38	39
Brompentan 1-	Xi	10-38	-
1-Brompentadecan	-	-	-
Bromwasserstoffsäure 48%	C	34-37	7/9-26-36/37/39-45
<i>n</i> -Butanol	Xn	10-22-37/38-41-46	(2-)7-/9-13-26-37/39-46
3-Butin-1-ol	Xi	10-26/27/28	26-36
<i>n</i> -Butyllithium 1.6 M in Hexan	Xn, F, C	11-14/15-17-34-48/20	16-26-45-36/37/39-6-61-62
Chloroform	Xn	22-38-40-48/20/22	36/37
Chloroform-d ₁	Xn	22-38-40-48/20/22	36/37
<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure	Xi, O	5-8-36/37/38	3/7-14.10-36/37/39
Chlorwasserstoff	T, C	23-35	(1/2-)9-26-36/37/39-45
Chlorwasserstoff in Dioxan 4N	F, T, C	11-19-23-34-40	16-23-26-45-36/37/39
1,10-Decandiol	-	-	-
Dichlormethan	Xn	40	22-24/25-36/37
Dicyclohexylcarbodiimid	T	22-24-41-43	24-26-37/39-45
Dicyclohexylharnstoff	-	-	-
Diethylether	F+, Xn, N	11-19-22-66-67	9-16-29-33
Dihydropyran	Xi, F	11-19-36/38	-
1-Dimethylamino-2-propanol	C	10-22-34	23.2-26-36-45
Dimethylaminopyridin	T	24/25-36/38	22-36/37-45
2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion	-	-	-
Dimethylformamid	T	61-20/21-36	53-45
Dimethylsulfid	Xn, F	11-22-36/38	-
Dimethylsulfoxid	-	-	-
1,3-Dimethyltetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinon	Xn	22-36	-
Essigsäure	C	10-35	23-36-45
Essigsäureanhydrid	C	10-20/22-34	26-36/37/39-45

Ethanol	F	11	7-16
Ethylacetat	Xi, F	11-36-66-67	16-26-33
Galactose	-	-	-
Glucose	-	-	-
Helium	-	-	-
Heptan	F, N, Xn	11-38-48/20-51/53-62-65-67	9-16-29-33-36/37-61-62
Hexan	F, N, Xn	11-38-48/20-51/53-62-65-67	9-16-29-33-36/37-61-62
Imidazol	C	22-34	22-26-36/37/39-45
Iod	Xn, N	20/21-50	23-25-61
Iodpentadecan			
Kaliumcarbonat	Xi	36/37/38	22-26
Kaliumhydroxid	C	22-35	26-36/37/39-45
Kieselgel	Xi, F	40-37	-
Kohlendioxid	-	-	-
Kohlenmonoxid	T, F+	61-12-23-48/23	53-45
Lithiumbromid	Xn	22	-
Magnesium (Späne)	F	15-17	7/8-43.6
Magnesiumsulfat	-	-	-
Methanol	F, T	11-23/24/25-39/23/24/25	7-16-36/37-45
Methanol-d ₄	F, T	11-23/24/25-39/23/24/25	7-16-36/37-45
Methansulfonylchlorid	T+	21/22-26-34-37-52/53	26-28.1-36/37/39-45-61
(3-Methyl)butyltriphenylphosphoniumbromid	Xi	36/37/38	26-37/39
2-Methyl-1-butanol	Xn	10-20	24/25
O-Methylhydroxylamin Hydrochlorid	C	21/22-34-43	26-36/37/39-45
N-Methylpyrrolidon	Xi	36/38	41
Natriumchlorid	-	-	-
Natriumhydrid (60% in Paraffinöl)	F	15	7/8-24/25-43
Natriumhydrogencarbonat	-	-	-
Natriumiodid	-	-	-
Natrium- <i>meta</i> -periodat	O	8	-
Natriummethanolat	F, C	11-14-34	8-16-26-43.6-45
Natronlauge 2N	C	35	26-37/39-45
1,9-Nonandiol	Xi	36	26
Oxalylchlorid	T, F, C	15-3-23/24/25-34-37	26-36/37/39-45
Palladium auf Aktivkohle (10%)	-	-	--
Pentan	F+, Xn, N	12-51/53-65-66-67	9-16-29-33-61-62
Petrolether	F, Xn, N	11-38-48/20-51/53-62-65-67	16-23.2-24-33-36/37-61-62
2-Propanol	F, Xi	11-36-67	7-16-24/25-26
Pyridin	F, Xn	11-20/21/22	26-28.1
Ruthenium(VI)oxid	Xi	36	22-26
Salzsäure 1N	C	34-37	26-36/37/39-45
Schwefelsäure	C	35	26-60-45
Silbercarbonat	Xi	41	22-26-39
Tetrachlorkohlenstoff	T, N	23/24/25-40-48/23-52/53-59	(1/2-)/23-36/37-45-59-61

Tetradecandisäure	-	-	-
Tetrahydrofuran	F, Xi	1-19-36/37	16-29-33
Tetramethylsilan	F+	12-9-16-29-43.3-	
Thionylchlorid	C	14-20/22-29-35	26-36/37/39-45
Toluol	Xn, F	11-20	16-25-29-33
p-Toluolsulfonsäure	Xi, F	36/37/38	26-37
Triethylamin	F, C	11-20/21/22-35	(1/2-)3-16-26-29-36/37/39-45
Trifluoressigsäure	C	20-35-52/53	9-26-27-28.1-45-61
Trifluoressigsäureanhydrid	C	20-35-52/53	9-26-36/37/39-45-61
Triphenylphosphin	Xn	22-43-583	24-37-61
Triphenylphosphinoxid	Xn	21/22-52/53	22-36/37-61
Wasser	-	-	-
Wasserstoff	F+, Xn, N	12	9-16-33
D-Xylose	-	-	-

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 Atmungsorgans 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 Polyethylenglycol 400 und anschließend Reinigung mit viel Wasser
- S 28.7 Bei Berührung mit der Haut sofort abwaschen mit viel Wasser und saurer Seife
- S 29 Nicht in die Kanalisation gelangen lassen
- S 30 Niemals Wasser 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 von Hersteller anzugeben)
- S 3/9/49 Nur im Originalbehälter an einem kühlen, gut gelüfteten Ort aufbewahren
- S 3/14 An einem kühlen, von ... entfernten Ort aufbewahren (inkompatible Substanzen sind vom Hersteller anzugeben)
- S 7/8 Behälter trocken und dicht geschlossen halten
- S 7/9 Behälter dicht geschlossen an einem gut gelüfteten Ort aufbewahren
- S 7/47 Behälter dicht geschlossen und nicht bei Temperaturen über ... °C aufbewahren (vom Hersteller anzugeben)
- S 20/21 Bei der Arbeit nicht essen, trinken und Rauchen
- S 24/25 Berührung mit den Augen und der Haut vermeiden
- S 29/56 Nicht in die Kanalisation gelangen lassen und diesen Stoff und seinen Behälter der Problemabfallentsorgung zuführen
- S 36/37 Bei der Arbeit geeignete Schutzhandschuhe und Schutzkleidung tragen
- S 36/37/39 Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung, Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen
- S 36/39 Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen
- S 37/39 Bei der Arbeit geeignete Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen
- S 47/49 Nur im Originalbehälter bei einer Temperatur nicht über ... °C aufbewahren (vom Hersteller anzugeben)

14. Literatur

- ¹ G. Habermehl, P.E. Hammann, H.C. Krebs, *Naturstoffchemie*, Springer Verlag: Berlin, 2. Aufl. **2002**
- ² D. J. Faulkner, M. O. Stallard, J. Fayos, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3413
- ³ T. Yasumoto, M. Murata, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1897
- ⁴ Y- Shimizu, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1685
- ⁵ Y.-Y. Lin, M. Risk, S.M. Ray, D. Van Engen, J. Clardy, J. Golik, J. C. James, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6773
- ⁶ J. Kobayashi, M. Ishibashi, „Marine Natural Products and Marine Chemical Ecology“, in *Comprehensive Natural Products Chemistry*, Bd. 8. Volume Editor: Kenji Mori, Elsevier Science Ltd., Oxford, **1999**
- ⁷ M. Kube, U. Waller, *Marine Naturstoffe in der blauen Biotechnologie*, Technologiestiftung Schleswig-Holstein, **2003**, S. 53 ff.
(auch: www.tsh.de/imperia/md/content/tsh/pdfs/studien/3.pdf)
- ⁸ D. G. Müller, L. Laenicke, M. Donike, M. Akintobi, *Science* **1971**, 815-817
- ⁹ E. Zeeck, C. T. Müller, M. Beckmann, J. D. Hardege, U. Papke, V. Sinnwell, F. C. Schröder, W. Francke, *Chemoecology* **1998**, *8*, 33-38
- ¹⁰ U. Papke, Dissertation, Universität Hamburg, **1997**
- ¹¹ J. R. Pawlik, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1911-1922
- ¹² J.W. Blunt, *MarinLit*, University of Christchurch, New Zealand, Electronic Medium
- ¹³ H. M. Reiswig, Partial carbon energy budgets of the bacteriosponge *Verongia fistularis* (Porifera: Demospongiae) in Barbados, *Marine Ecology Progress Series* **1981**, 273-293
- ¹⁴ N. A. Campbell, J. Markl (Hrsg.), *Biologie*, S 650; Spektrum akademischer Verlag: Heidelberg, 1. Aufl., **1997**
- ¹⁵ J.N.A. Hooper, R.W.M. Van Soest (Editors), *System Porifera: A Guide to the Classification of Sponges*, Kluwer Academic/Plenum Publishers: New York, **2002**
- ¹⁶ W. D. Raverty, R. H. Thomson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1977**, 1204-1211
- ¹⁷ W. R. Chan, W. F. Tinto, P. S. Manchand, L. J. Todaro, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3091-3093
- ¹⁸ W. F. Tinto, A. J. Lough, S. McLean, W. F. Reynolds, M. Yu, W. R. Chan, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4451-4458
- ¹⁹ J. D. White, J. C. Amedio, *J. Org. Chem.* **1988**, *54*, 736-738

- ²⁰ P. A. Gioco, A. Perez-Medrano, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4225-4228
- ²¹ Y. Hirai, K. Yokota, H. Sakai, T. Yamazaki, T. Momose, *Heterocycles* **1989**, *29*, 1865-1869
- ²² Y. Hirai, K. Yokota, T. Yamazaki, T. Momose, *Heterocycles* **1990**, *30*, 1101-1119
- ²³ A.V.R. Rao, M.K. Gurjar, B.R. Nallaganachu, A. Bhandari, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7081-7084
- ²⁴ T. Imaeda, Y. Hamada, T. Shiori, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 591-594
- ²⁵ R. J. Capon, C. Skene, E. Lacey, J.H. Gill, D. Wadsworth, T. Friedel, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1256-1259
- ²⁶ M.V. D'Auria, L.G. Paloma, L. Minale, R. Riccio, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 491-498
- ²⁷ M. Jaspars, P. Crews, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *41*, 7501-7504
- ²⁸ N. K. Gulyvita, A. E. Wright, M. Kelly-Borges, R. E. Longley, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4299-4302
- ²⁹ N. Fusetani, N. Stat, N. Asai, S. Matsunaga, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4067-4070
- ³⁰ N. Sata, N. Asai, S. Matsunaga, N. Fusetani, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1105-1110
- ³¹ R. Goobes, A. Rudi, Y. Kashman, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7921-7928
- ³² J.N. Tabudravu, M. Jaspars, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 813-815
- ³³ W.-H. Zang C.-T. Che, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1489-1492
- ³⁴ J. F. Kingston, E. Benson, B. Gregory, A. G. Fallis, *J. Nat. Prod.* **1979**, *42*, 528-531
- ³⁵ J. A. Ballantine, A. Lavis, R.J. Morris, *Comp. Biochem. Physiol.* **1979**, *63*, 119-123
- ³⁶ G. Guella, I. Mancini, F. Pietra, *Comp. Biochem. Physiol.* **1988**, *90b*, 113-115
- ³⁷ A. Migliuolo, V. Piccialli, D. Sica, *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 1262-1266
- ³⁸ L. Hougaard, C. Christophersen, P. H. Nielsen, A. Klitgaard, O. Tendal, *Biochemical Systematics and Ecology* **1990**, *19*, 223-235
- ³⁹ G.-Y.-S. Wang, P. Crews, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8145-8146
- ⁴⁰ W.E.G. Müller, W. Wimmer, W. Schatton, M. Böhm, R. Batel, Z. Filic, *Mar. Biotechnology* **1999**, *1*, 569-579
- ⁴¹ Die Probenahme am Sula-Rücken erfolgte im Rahmen des vom BMBF geförderten BOSMAN-Projekts (Boreale Schwämme als marine Naturstoffquelle), die in Bergen im Rahmen des IHP (Improving Human Research Potential) Programm der Europäischen Union (Contract No. HPRI-CT-1999-00056).

- ⁴² A. Freiwald, *Geobiology of Lophelia petrusa (Sceractinia) reefs in the North Atlantic*, Habilitation, Universität Bremen, **1998**
- ⁴³ Foto: Ines Kaesler, Berlin
- ⁴⁴ Foto: T. Pape, W. Michaelis, Hamburg
- ⁴⁵ R.W.M. Van Soest, B. Picton, C. Morrow, *Sponges of the North East Atlantic*; Springer Verlag: Heidelberg, Electronic Media, **2000**
- ⁴⁶ L. Hougaard, U. Anthoni, C. Christophersen, C. Larsen, P.H. Nielsen, *Comp. Biochem. Physiol.* **1991**, *99B*, 469-472
- ⁴⁷ A. Pecunioso, E. Galoppini, R. Menicagli, *Tetrahedron* **1990**, *21*, 7497-7508
- ⁴⁸ F.W. McLafferty, D.B. Stauffer, *The Wiley INBS registry of mass spectral data*, **1989**, Wiley, New York
- ⁴⁹ F. Sher, J.L. Isidor, H.R. Taneja, R.M. Carlson, *Tetraheron Lett.* **1973**, *8*, 577-580
- ⁵⁰ C. Meister, H.-D. Scharf, *Synthesis* **1981**, 737-730
- ⁵¹ R. M. Giulinao, F. J. Villani, Jr., *J. Org.Chem.* **1995**, *60*, 202-211
- ⁵² R. Lenz, B. Giese, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2784-2794
- ⁵³ M. J. Robins, Z. Guo, M. C. Samano, S. F. Wnuk, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1425-1433
- ⁵⁴ F. Hansske, D. Madej, M. J. Robins, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 125-135
- ⁵⁵ N. De Kimpe, A. Georgieva, M. Boeykens, L. Lazar, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5262-5265
- ⁵⁶ D. Crinch, A. B. Palovic, D. J. Wink, *Synth. Commun.* **1999**; *29*; 359-378
- ⁵⁷ W. E. Parham, E. L. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 4187 ff.
- ⁵⁸ H. Finkelstein, *Ber. Deut. Chem. Ges* **1910**, *43*, 1528
- ⁵⁹ V. Jäger, H. G. Viehe in Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie: Alkine, Di- und Polyine, Allene, Kumulene*, Band V/2a, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1977**, 4. Aufl., S. 351 ff.
- ⁶⁰ D. N. Brattesani, C. H. Heathcock, *Synth. Commun.* **1973**, *3*, 245-248
- ⁶¹ M. Bengtsson, T. Lijefors, *Synthesis* **1988**; 250-252
- ⁶² M. Buck, J. M. Chong, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *42*, 5825-5827
- ⁶³ E. J. Corey, H. Niwa, J. Knolle, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1942-?
- ⁶⁴ T. Shioiri, Y. Terao, N. Irako, T. Aoyama, *Tetrahedron* **1998**; *54*; 15701-15710
- ⁶⁵ J. E. Baldwin, T. D. W. Claridge, A. J. Culshaw, F. A. Heupel, S. Smrčhová, R. C. Whitehead, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6919-6922
- ⁶⁶ T. Allmendinger, *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 4905-4914

- ⁶⁷ H. J. Bestmann, R. T. S. Frighetto, N. Frighetto, O. Vostrowsky, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 829-831
- ⁶⁸ C. Fröbl, W. Boland; *Tetrahedron* **1993**; *49*; 6613-6618
- ⁶⁹ A. San-Martin, J. Roviroso, O. Munos, M. H. M. Chen, R. D. Guneratne, J. Clardy *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4063-4066
- ⁷⁰ R. L. Edward, D. J. Maitland, C. L. Oliver, M. S. Pacey, L. Shields, A. J. S. Whalley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1999**, 715-720
- ⁷¹ M. Tada, M. Nagai, C. Okumura, Y. Osano, T. Matsuzaki, *Chemistry Letters* **1989**, 683-686
- ⁷² F. N. Lakey, J. E. McLeod, *Aust. J. Chem.* **1967**, *20*, 1943-1049
- ⁷³ P. G. Baraldi, M. Guarneri, S. Manfredini, D. Simoni, G. Balzrini, E. De Clercq, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 284-288
- ⁷⁴ H. Kameoka, H. Iida, S. Hashimoto, M. Miyazawa, *Phytochemistry* **1984**, *23*, 155-158
- ⁷⁵ G. Büchi, E. Demole, A. F. Thomas, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 123-125
- ⁷⁶ S. Kirmizigül, N. Gören, S.-W. Yang, G. A. Cordell, C. Bozok-Johansson, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 378-381
- ⁷⁷ R. E. Rosenkranz, K. Allner, R. Good, W. v. Philipsborn, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 1259-1285
- ⁷⁸ G. Lidgren, L. Bohlin, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *28*, 3283-3284
- ⁷⁹ Lieberknecht, A.; Griesser, H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4275-4278
- ⁸⁰ S. Sölter, R. Dieckmann, M. Blumenberg, W. Francke, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3385-3386
- ⁸¹ A.-L. Johnson, J. Bergman, M. Sjögren, L. Bohlin, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 961-965
- ⁸² Friederike Hoffmann, Hans Tore Rapp, persönliche Mitteilungen
- ⁸³ M. Sjögren, U. Göransson, A.-L. Johnson, M. Dahlström, R. Andersson, J. Bergman, P.R. Jonsson, L. Bohlin, *J. Nat. Prod.* **2004**, in press
- ⁸⁴ H. Izumida, N. Imamura, H. Sano, *The journal of antibiotics* **1996**, 76-80
- ⁸⁵ A. Butler, J. V. Walker, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1937-1944
- ⁸⁶ K.-H. van Pée, *Annual Review of Microbiology* **1996**, *50*, 375-399
- ⁸⁷ D. Sørensen, T. O. Larsen, C. Christophersen, P. H. Nielsen, U. Anthoni, *Phytochemistry* **1999**, *51*, 1181-1183
- ⁸⁸ P. Djura, D. J. Faulkner, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 735-737

- ⁸⁹ P. Djura, D. B. Stierle, B. Sullivan, D. J. Faulkner, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1435-1441
- ⁹⁰ J. Kobayashi, J. F. Chemg, S. Yamamura, T. Sasaki, Y. Ohizumi, *Heterocycles* **1990**, *31*, 2205-2208
- ⁹¹ H. R. Bokesch, L. K. Pannell, T. C. McKee, M. R. Boyd, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6305-6308
- ⁹² J. A. Ballantine, A. Lavis, *Comp. Biochem. Physiol.* **1979**, *63b*, 119-123
- ⁹³ M. Zidane, P. Pondaven, C. Roussakis, B. Quemener, M. T. More, *Comparative Biochemistry and Physiology, C* **1996**, *115C*, 47-53
- ⁹⁴ M. Zidane, P. Pondaven, C. Rousakis, M. T. More, *Anticancer Research* **1996**, *16(5A)*, 2805-2812
- ⁹⁵ P. Le Pape, M. Zidane, H. Abdala, M. T. More, *Cell Biology International* **2000**, *24*, 51-56
- ⁹⁶ S. Sangrajrang, M. Zidane, P. Berda, M. T. More, F. Calvo, A. Fellous, *Cancer chemotherapy and pharmacology* **2000**, *45 (2)*, 120-126
- ⁹⁷ M. Hesse, H. Meier, B.Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, S.112; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 5. Aufl., 1995
- ⁹⁸ R. E. Chambers, J. R. Clamp, *Biochem. J.*, **1971**, *125*, 1009 ff.
- ⁹⁹ Ute Brunnemann, Dissertation, Universität Hamburg, **1996**
- ¹⁰⁰ R.E. Doolittle, A.T. Proveaux, H.T. Alborn, R.R. Heath, *J. Chem. Ecol.* **1995**, *21*, 1677-1695
- ¹⁰¹ H. Scherz, G. Bonn, *Analytical Chemistry of Carbonhydrates*, S. 244 ff.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, **1998**
- ¹⁰² T. P. Mawhinney, M. S. Feather, G. J. Barbero, J. R. Martinez, *Analytical Biochemistry* **1980**, *101*, 112-117
- ¹⁰³ J.-R. Neeser, T. F. Schweizer, *Analytical Biochemistry* **1984**, *142*, 58-67
- ¹⁰⁴ M. Mori, S. Tejima, *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 421-425
- ¹⁰⁵ M. Hesse, H. Meier, B.Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, S.109; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 5. Aufl.; **1995**
- ¹⁰⁶ <http://www.aist.go.jp/RIODB/sdbs/owa/sdbs:sea.cre-frame-disp?sdbno=1100>
- ¹⁰⁷ L. A. Flugge, J. T. Blank, P.A. Petillo, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7228-7238
- ¹⁰⁸ F. Babudri, V. Fiandanese, G. Marchese, A. Punzi, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13513-13520
- ¹⁰⁹ B. Dors, H. Luftmann, H. J. Schäfer, *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 761-776
- ¹¹⁰ Y. Oikawa, K. Sugano, O. Yonemitsu, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2087-2088

- ¹¹¹ M. Nakahata, M. Imaida, H. Ozaki, T. Harada, A. Tai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 2186-2189
- ¹¹² D.-G. Li, B. Wang, G.-Q. Lin, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9114-9119
- ¹¹³ S. K. Maji, R. Banerjee, D. Velmurugan, A. Razak, H. K. Fun, A. Banerjee, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 633-639
- ¹¹⁴ G. C. Paddon-Jones, C. S. P. McErlean, P. Hayes, C. J. Moore, W. A. König, W. Kitching, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7487-7495
- ¹¹⁵ <http://www.m-ww.de/krankheiten/immunsystem/zytokine.html>
- ¹¹⁶ <http://pim.medicine.dal.ca/cytok.htm>
- ¹¹⁷ C. Djerassi, C. J. Silva, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 371-378
- ¹¹⁸ S. Possner, Diplomarbeit, Universität Hamburg, **1999**
- ¹¹⁹ Eine Online-Recherche in den *Chemical Abstracts* am 24.02.04 mit Hilfe des Programms „SciFinder Scholar“ ergab für die Sucheingabe „sesquiterpene“ *and* „sponge“ 290 Treffer und für die Sucheingabe „terpene“ *and* „sponge“ 183 Treffer.
- ¹²⁰ M. Blumenberg, Dissertation, Universität Hamburg, **2003**, S. 10-12, 25 (und darin zitierte Literatur)
- ¹²¹ T. Pape, Dissertation, Universität Hamburg, 2004
- ¹²² J. Fromont, S. Kerr, M. Riddle, P. Murphy, *Biochem. Syst. Ecol.* **1994**, *22*, 735-752
- ¹²³ R.W.M. van Soest, J.C. Braekman, *Mem. Queensl. Mus.* **1999**, *44*, 569-589
- ¹²⁴ Autorenkollektiv, *Organikum*, S. 659 ff; Johann Ambrosius Barth: Leipzig, 19. Aufl., **1993**
- ¹²⁵ L. A. Paquette (Editor in Chief), *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Chichester, **1995**, Bd. 3, S. 2056

Danksagung

Den jetzigen und ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises möchte ich für das freundschaftliche Klima, die anregenden Diskussionen und die vielen schönen gemeinsamen Stunden innerhalb und außerhalb der Arbeitszeit danken. Mein besonderer Dank gilt meinen Mitstreitern und Mitstreiterinnen aus Raum 117, sowie Frau Claudia Schulz, auf deren moralische und tatkräftige Unterstützung ich immer zählen konnte. Frau Melanie Mosler danke ich nicht nur für die Aufrechterhaltung des Laborbetriebs in Raum 117 sondern auch - ebenso wie Frau Mirjam Rose- für die morgendlichen Diskussionen bei einer Tasse Tee.

Für die erfolgreiche Zusammenarbeit danke ich allen Projektpartnern des BOSMAN-Projekts darunter besonders Herrn Prof. Walter Michaelis (Universität Hamburg) für die souveräne Organisation. Den „Jungs“ Herrn Karsten Fehler, Herrn Sven Possner, Herrn Martin Blumenberg, Herrn Michael Holzwarth und Herrn Thomas Pape danke ich ebenso wie Frau Ines Kaesler, Frau Inge Graeber und Frau Friederike Hoffmann für interdisziplinäre Zusammenarbeit sowie die freundschaftliche Atmosphäre beim Forschungsaufenthalt in Norwegen. Der *Marine Biological Station* der Universität Bergen und dem IHP-Programm der Europäischen Union sei in diesem Zusammenhang für materielle und finanzielle Unterstützung gedankt.

Herrn Hans Tore Rapp (Universität Bergen, Norwegen) danke ich für seine Unterstützung bei der Probenbeschaffung, Hilfe bei der taxonomischen Zuordnung der Schwämme und für seine Gastfreundschaft in Norwegen.

Herrn Dr. Stephan Franke danke ich für seinen Einsatz bei der Durchführung massenspektrometrischer Experimente sowie seine stete Bereitschaft zur Diskussion der Ergebnisse.

Herrn Dr. Sinnwell und den Mitarbeiterinnen der NMR-Abteilung möchte ich herzlich für die zuverlässige Aufnahme der NMR-Spektren danken.

Für die für mich im Rahmen der Organischen Praktika geleisteten synthetischen Arbeiten möchte ich allen Praktikantinnen und Praktikanten herzlich danken.

Weiterhin danke ich meinen Studienkollegen und Freunden, die mich nie im Regen haben stehen lassen. Mein besonderer Dank gilt Frau Carola Gosch und Herrn Mike Boysen ohne die das Studium wohl um einiges härter gewesen wäre und die diese Arbeit, ebenso wie Herr Till Tolasch, gründlich nach Fehlern durchforstet haben.

Herrn Till Tolasch danke ich ferner für tiefere Einblicke in die heimische Flora und Fauna, die Einweisung in die kleinen und großen Geheimnisse der Photographie und die zahllosen gemeinsamen Abende vor dem Fernseher, an denen er über meinen Schlaf gewacht hat.

Schließlich gilt mein tiefer Dank meinen Eltern, ohne deren liebevolle Unterstützung diese Arbeit sicherlich nicht zustande gekommen wäre.

Hiermit versichere ich, die vorliegende Arbeit selbstständig verfaßt und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet zu haben.