

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Synthetische Arbeiten zur Darstellung von
1,2-Aminoalkoholen aus *Pseudodistoma crucigaster*
und
Isolierung und Strukturaufklärung von Tubularin A, einem
Ceramidaminoethylphosphonat aus *Tubularia indivisa***

Dajana Estermeier
aus
Osijek/Kroatien

2005

Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 13 Abs. 3 bzw. 4 der Promotionsordnung vom 29. Januar 1998 von Herrn Prof. Dr. Wolfgang Steglich betreut.

Ehrenwörtliche Versicherung

Diese Dissertation wurde selbständig, ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, am 28. Juli 2005

Dissertation eingereicht am 28. Juli 2005

1. Gutachter: Prof. Dr. Wolfgang Steglich
2. Gutachter: Prof. Dr. Thomas Lindel

Mündliche Prüfung am 28. Oktober 2005

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von August 2000 bis Januar 2005 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Wolfgang Steglich (Dr. Bert Steffan) am Institut für Organische Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt.

Dank

Herrn *Dr. Bert Steffan* danke ich herzlich für die interessante Aufgabenstellung, die stets wohlwollende Förderung meiner Arbeit und das mir jederzeit entgegengebrachte Vertrauen.

Ein besonderer Dank gilt Herrn *Prof. Dr. Wolfgang Steglich* für die stets großzügige Unterstützung sowie das Interesse, mit dem er diese Arbeit begleitet hat.

Herrn *Prof. Dr. Thomas Lindel* danke ich für die Übernahme des Koreferats.

Für die gute Zusammenarbeit und ihre Hilfsbereitschaft sowie eine stets freundliche Atmosphäre, auch außerhalb des Labors, danke ich herzlich den ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises Herrn *Dr. Florian Blumenthal*, Frau *Dr. Sophie Eisenbarth*, Herrn *Dr. Michael Estermeier*, Herrn *Thomas Hohlfeld*, Frau *Dr. Melina Haupt* und Herrn *Dr. Helmut Lehnert*.

Frau *Claudia Dubler* und Herrn *Dr. Werner Spahl* danke ich für die Aufnahme zahlreicher NMR- und Massenspektren.

Ein Dank gilt auch Herrn *Helmut Huber* und Herrn *Ivo Brück* für die Durchführung einer Vielzahl von IR- und UV/Vis-Messungen.

Bei Herrn *Dr. Rudolf Hartmann* bedanke ich mich für die Unterstützung bei der Vorbereitung und Durchführung zahlreicher NMR-spektroskopischer Messungen.

Ein besonderer Dank gilt weiterhin der Firma BioTools (Wauconda, USA), insbesondere Frau *Dr. Rina Dukor*, für die Durchführung der VCD-Messungen an Tubularin A.

Der Bayer AG (im Rahmen des BMBF-Forschungsprojekts), der deutschen Forschungsgemeinschaft (im Rahmen des SFB 369), der Thetis IBN GmbH, der Altana Pharma AG, sowie der Evotec OAI AG danke ich für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Für das genaue Korrekturlesen meiner Arbeit bedanke ich mich herzlich bei Herrn *Dr. Michael Estermeier*.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau *Dr. Petra Geyer* und Frau *Angela Schnörer* für deren Freundschaft und die stundenlange Gespräche bedanken, bei denen es mal nicht um die Chemie ging.

Meinen Schwiegereltern danke ich für ihre Sorge und die liebevollen, immer währenden Ermutigungen während der Promotion.

Od srca se zahvaljujem mojim roditeljima na brizi i podršci tokom cijelog studija i doktorata. Bez vaše pomoći bi mi bilo puno teže završiti ovaj rad.

Dir, lieber *Michael*, möchte ich ganz besonders für Deine Liebe, Deine Geduld und Deine Fürsorge während der vergangenen Jahre danken. Dein nicht endender Zuspruch und Deine unermüdliche Unterstützung haben die Anfertigung und Beendigung dieser Arbeit erst ermöglicht.

*Meinem Mann Michael
gewidmet*

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|---|-----------|
| ZUSAMMENFASSUNG | 1 |
| | |
| ALLGEMEINER TEIL | 6 |
| 1. Marine Biotechnologie | 6 |
| 1.1. Marine Wirkstoffe | 8 |
| 1.1.1. Alternative Gewinnungsverfahren | 9 |
| 1.1.2. Medizinische Applikation | 11 |
| 2. Ascidien (Seescheiden) | 13 |
| 2.1. Taxonomie | 13 |
| 2.2. Beschreibung | 14 |
| 2.3. Naturstoffe aus Ascidien | 17 |
| 3. Hydroida | 22 |
| 3.1. Taxonomie | 22 |
| 3.2. Beschreibung | 23 |
| 3.3. Naturstoffe aus Hydroiden | 27 |
| | |
| SPEZIELLER TEIL | 31 |
| 4. 1,2-Aminoalkohole | 31 |
| 4.1. Einführung | 31 |
| 4.2. Vorkommen und biologische Aktivität | 31 |
| 4.3. Synthetisch bedeutende Verbindungen mit 1,2-Aminoalkohol-Funktionalität | 33 |
| 5. <i>Pseudodistoma crucigaster</i> | 36 |
| 5.1. Taxonomie und Beschreibung | 36 |
| 5.2. Naturstoffe aus Organismen der Gattung <i>Pseudodistoma</i> | 37 |
| 5.3. Testungen der Extrakte von <i>Pseudodistoma crucigaster</i> auf biologische Aktivität | 40 |
| 5.4. Ziel der Untersuchungen | 40 |
| 6. Totalsynthese von Crucigasterin 225 (60) | 41 |
| 6.1. Retrosynthese | 41 |

INHALTSVERZEICHNIS

| | | |
|----------|--|----|
| 6.2. | Darstellung von (2 <i>R</i> ,4 <i>E</i>)-2-(<i>tert</i> -Butoxycarbonylamino)tetradeca-4,13-dien-3-on (72) | 41 |
| 6.3. | Darstellung von Crucigasterin 225 (60) | 43 |
| 7. | Versuche zur Totalsynthese von Crucigasterin 277 (61) | 49 |
| 7.1. | Retrosynthese | 49 |
| 7.2. | Darstellung von (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-Formylmethyl-2,2,4-trimethyloxazolidin-3-carbonsäure- <i>tert</i> -butylester (96) | 51 |
| 7.3. | Darstellung von Triphenyl-((4 <i>Z</i> ,7 <i>Z</i> ,10 <i>Z</i>)-trideca-4,7,10-trienyl)phosphoniumbromid (81) | 53 |
| 7.4. | Versuche zur Synthese von (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-((2 <i>E</i> ,6 <i>Z</i> ,9 <i>Z</i> ,12 <i>Z</i>)-Pentadeca-2,6,9,12-tetraenyl)-2,2,4-trimethyloxazolidin-3-carbonsäure- <i>tert</i> -butylester und Crucigasterin 277 (61) | 57 |
| 7.5. | Ausblick | 61 |
| 8. | Versuche zur Totalsynthese von Crucigasterin 275 (62) | 62 |
| 8.1. | Retrosynthese | 62 |
| 8.2. | Versuche zur Synthese von Triphenyl-((4 <i>Z</i> ,7 <i>Z</i> ,10 <i>Z</i>)-trideca-4,7,10,12-tetraenyl)-phosphoniumbromid (110) | 63 |
| 8.2.1. | Synthesevariante A | 63 |
| 8.2.2. | Darstellung von 2-(Octa-4,7-diin-1-yloxy)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran (117) und 1-Tosyloxypenta-2,4-diin (120) | 64 |
| 8.2.3. | Synthesevariante B | 66 |
| 8.2.3.1. | Retrosynthese | 66 |
| 8.2.3.2. | Darstellung von 2-(Undeca-4,7,10-triin-1-yloxy)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran (123) | 67 |
| 8.2.4. | Synthesevariante C | 69 |
| 8.2.4.1. | Retrosynthese | 69 |
| 8.2.4.2. | Versuche zur Synthese von 2-(Octa-2,5,7-triin-1-yloxy)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran (130) | 70 |
| 8.3. | Ausblick | 72 |
| 8.4. | Biologische Testung | 73 |
| 9. | <i>Tubularia indivisa</i> | 74 |
| 9.1. | Taxonomie und Beschreibung | 74 |

INHALTSVERZEICHNIS

| | | |
|----------------------------------|--|-----------|
| 9.2. | Naturstoffe aus Organismen der Gattung <i>Tubularia</i> | 75 |
| 9.3. | Naturstoffe mit kovalenter Phosphor-Kohlenstoff-Bindung..... | 76 |
| 10. | Isolierung und Strukturaufklärung von Tubularin A [(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 138], einem Ceramidaminoethylphosphonat aus <i>Tubularia indivisa</i> | 77 |
| 10.1. | Probenmaterial | 77 |
| 10.2. | Extraktion und Chromatographie..... | 77 |
| 10.3. | Aufklärung der Konstitution | 77 |
| 10.4. | Aufklärung der absoluten Konfiguration | 84 |
| 10.4.1. | VCD-Spektroskopie | 85 |
| 10.4.1.1. | VCD-Messung..... | 86 |
| 10.4.1.2. | <i>Ab initio</i> -Berechnung | 86 |
| 10.4.1.3. | Ableitung der absoluten Konfiguration..... | 88 |
| EXPERIMENTELLER TEIL..... | | 92 |
| 11. | Analytik und allgemeine Arbeitsmethoden..... | 92 |
| 12. | Versuchsvorschriften und experimentelle Daten zu Kapitel 6..... | 95 |
| 12.1. | D-Alaninethylester-Hydrochlorid (68) | 95 |
| 12.2. | <i>N-tert</i> -Butoxycarbonyl-D-alaninethylester (69) | 95 |
| 12.3. | (<i>R</i>)-3-(<i>tert</i> -Butoxycarbonylamino)-2-oxobutanphosphonsäure- dimethylester (70) | 96 |
| 12.4. | 9-Decen-1-al (64)..... | 97 |
| 12.5. | (2 <i>R</i> ,4 <i>E</i>)-2-(<i>tert</i> -Butoxycarbonylamino)tetradeca-4,13-dien-3-on (72)..... | 99 |
| 12.6. | (1 <i>R</i> ,2 <i>E</i>)- bzw. (1 <i>S</i> ,2 <i>E</i>)-Benzoessäure-1-[(<i>R</i>)-1-(<i>tert</i> -Butoxycarbonylamino)- ethyl]dodeca-2,11-dien-1-ylester (75)..... | 100 |
| 12.7. | Synthese von (4 <i>E</i>)-2-(<i>tert</i> -Butoxycarbonylamino)tetradeca-4,13-dien- 3-olen (73)..... | 103 |
| 12.7.1. | (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>E</i>)-2-(<i>tert</i> -Butoxycarbonylamino)tetradeca-4,13- dien-3-ol (73a)..... | 104 |
| 12.7.2. | (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>E</i>)-2-(<i>tert</i> -Butoxycarbonylamino)tetradeca-4,13- dien-3-ol (73b) | 105 |
| 12.8. | Synthese von 2,2,4-Trimethyl-5-((1 <i>E</i>)-undeca-1,10-dienyl)oxazolidin-3- carbonsäure- <i>tert</i> -butylestern (76)..... | 106 |

INHALTSVERZEICHNIS

| | | |
|----------|---|-----|
| 12.8.1. | (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2,2,4-Trimethyl-5-((1 <i>E</i>)-undeca-1,10-dienyl)oxazolidin-3-carbonsäure- <i>tert</i> -butylester (76a)..... | 107 |
| 12.8.2. | (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2,4-Trimethyl-5-((1 <i>E</i>)-undeca-1,10-dienyl)oxazolidin-3-carbonsäure- <i>tert</i> -butylester (76b)..... | 108 |
| 12.9. | Synthese von (4 <i>E</i>)-2-Aminotetradeca-4,13-dien-3-olen..... | 109 |
| 12.9.1. | (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>E</i>)-2-Aminotetradeca-4,13-dien-3-ol, Crucigasterin 225 (60)..... | 109 |
| 12.9.2. | (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>E</i>)-2-Aminotetradeca-4,13-dien-3-ol (77)..... | 110 |
| 12.10. | Synthese von <i>N,O</i> -acetylierten (4 <i>E</i>)-2-Aminotetradeca-4,13-dien-3-olen (78)..... | 111 |
| 12.10.1. | (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>E</i>)- <i>N,O</i> -Acetyl-2-aminotetradeca-4,13-dien-3-ol (78a)..... | 112 |
| 12.10.2. | (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>E</i>)- <i>N,O</i> -Acetyl-2-aminotetradeca-4,13-dien-3-ol (78b)..... | 113 |
| 13. | Versuchsvorschriften und experimentelle Daten zu Kapitel 7..... | 114 |
| 13.1. | <i>N-tert</i> -Butoxycarbonyl-D-alaninal (90)..... | 114 |
| 13.2. | (3 <i>RS</i> ,4 <i>R</i>)-4-(<i>tert</i> -Butoxycarbonylamino)-3-hydroxypentansäuremethyl- ester (91)..... | 115 |
| 13.3. | (4 <i>R</i>)-4-(<i>tert</i> -Butoxycarbonylamino)-3-oxopentansäuremethylester (92)..... | 116 |
| 13.4. | (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(<i>tert</i> -Butoxycarbonylamino)-3-hydroxypentansäuremethyl- ester (93)..... | 117 |
| 13.5. | (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-Methoxycarbonylmethyl-2,2,4-trimethyloxazolidin-3-carbonsäure- <i>tert</i> -butylester (95)..... | 119 |
| 13.6. | (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-Formylmethyl-2,2,4-trimethyloxazolidin-3-carbonsäure- <i>tert</i> -butylester (96)..... | 120 |
| 13.7. | 1-Tosyloxypent-2-in (98)..... | 121 |
| 13.8. | 2-(Propargyloxy)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran (99)..... | 122 |
| 13.9. | Octa-2,5-diin-1-ol (100)..... | 123 |
| 13.10. | 1-Tosyloxyocta-2,5-diin (101)..... | 124 |
| 13.11. | 1-Bromoocta-2,5-diin (86)..... | 125 |
| 13.12. | 2-(Pent-4-in-1-yloxy)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran (102)..... | 126 |
| 13.13. | 2-(Trideca-4,7,10-triin-1-yloxy)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran (103)..... | 127 |
| 13.14. | Trideca-4,7,10-triin-1-ol (104)..... | 128 |
| 13.15. | (4 <i>Z</i> ,7 <i>Z</i> ,10 <i>Z</i>)-Trideca-4,7,10-trien-1-ol (105)..... | 129 |

INHALTSVERZEICHNIS

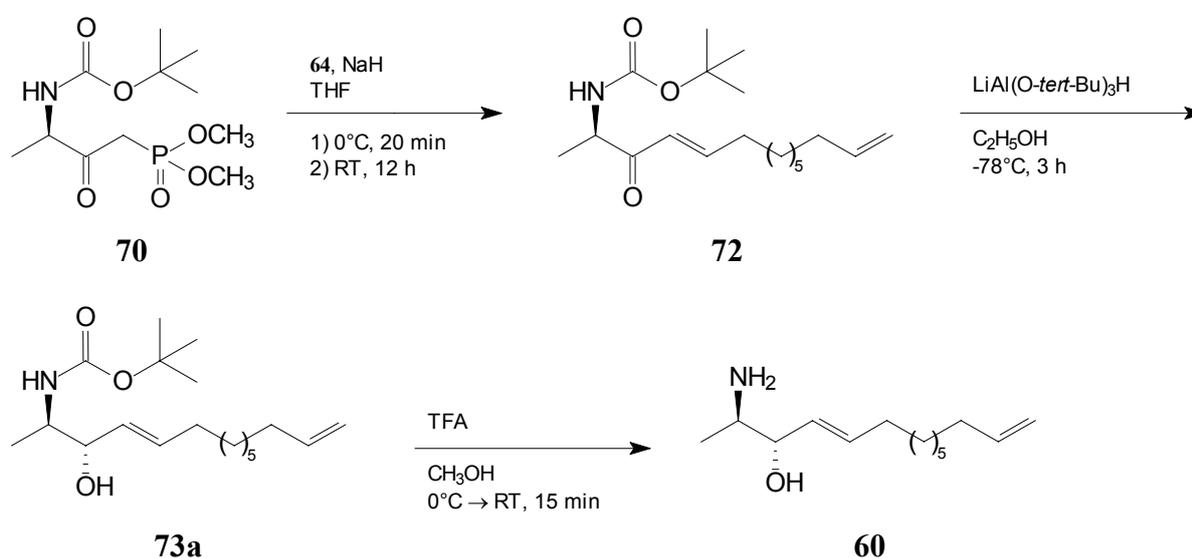
| | |
|---|------------|
| 13.16. (4Z,7Z,10Z)-1-Bromtrideca-4,7,10-trien (106) | 131 |
| 13.17. Triphenyl-((4Z,7Z,10Z)-trideca-4,7,10-trienyl)phosphoniumbromid (81) | 132 |
| 13.18. (4R,5S)-5-((2Z,6Z,9Z,12Z)-Pentadeca-2,6,9,12-tetraenyl)-2,2,4-trimethyl- oxazolidin-3-carbonsäure- <i>tert</i> -butylester (107) | 133 |
| 13.19. (2R,3S,5Z,9Z,12Z,15Z)-2-Aminooctadeca-5,9,12,15-tetraen-3-ol (61a) | 134 |
| 13.20. (2R,3S,5Z,9Z,12Z,15Z)- <i>N,O</i> -Acetyl-2-aminooctadeca-5,9,12,15-tetraen-3- ol (108) | 136 |
| 14. Versuchsvorschriften und experimentelle Daten zu Kapitel 8 | 138 |
| 14.1. 2-(Octa-4,7-diin-1-yloxy)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran (117) | 138 |
| 14.2. 3-Iodprop-2-in-1-ol (115) | 139 |
| 14.3. Penta-2,4-diin-1-ol (119) | 140 |
| 14.4. 1-Tosyloxypenta-2,4-diin (120) | 141 |
| 14.5. 2-(Hexa-2,5-diin-1-yloxy)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran (124) | 142 |
| 14.6. Hexa-2,5-diin-1-ol (125) | 143 |
| 14.7. 1-Bromhexa-2,5-diin (126) | 144 |
| 14.8. 2-(Undeca-4,7,10-triin-1-yloxy)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran (123) | 145 |
| 14.9. 2-(6-Bromhexa-2,5-diin-1-yloxy)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran (132) | 146 |
| 15. Tubularin A [(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 138], ein Ceramidaminoethylphosphonat aus <i>Tubularia indivisa</i> | 148 |
| 15.1. Probenmaterial | 148 |
| 15.2. Extraktion und Isolierung | 148 |
| 15.3. Tubularin A [(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 138] | 149 |
| ANHANG | 150 |
| 16. Abkürzungsverzeichnis | 150 |
| 17. Literaturverzeichnis | 152 |

ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit widmet sich synthetischen Arbeiten zur Darstellung dreier mehrfach ungesättigter 1,2-Aminoalkohole, Crucigasterin 225 (**60**), Crucigasterin 277 (**61**) und Crucigasterin 275 (**62**) aus der mediterranen Ascidie *Pseudodistoma crucigaster* sowie der Isolierung und Strukturaufklärung von Tubularin A [(2*S*,3*S*)-**138**], einem Ceramidaminoethylphosphonat aus *Tubularia indivisa*.

- Totalsynthese von Crucigasterin 225 (**60**)

Die Totalsynthese von Crucigasterin 225 (**60**) weist als zentralen Schritt eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion von 9-Decen-1-al (**64**) und dem Phosphonsäureester **70** auf, welcher ausgehend von D-Alanin (**67**) über drei Stufen dargestellt wird. Nachfolgende asymmetrische Reduktion des α,β -ungesättigten Aminoketons **72** sowie Entschützen der Aminogruppe ermöglicht die Darstellung von Crucigasterin 225 (**60**), dessen spektroskopische Daten mit denen des Naturstoffs übereinstimmen.

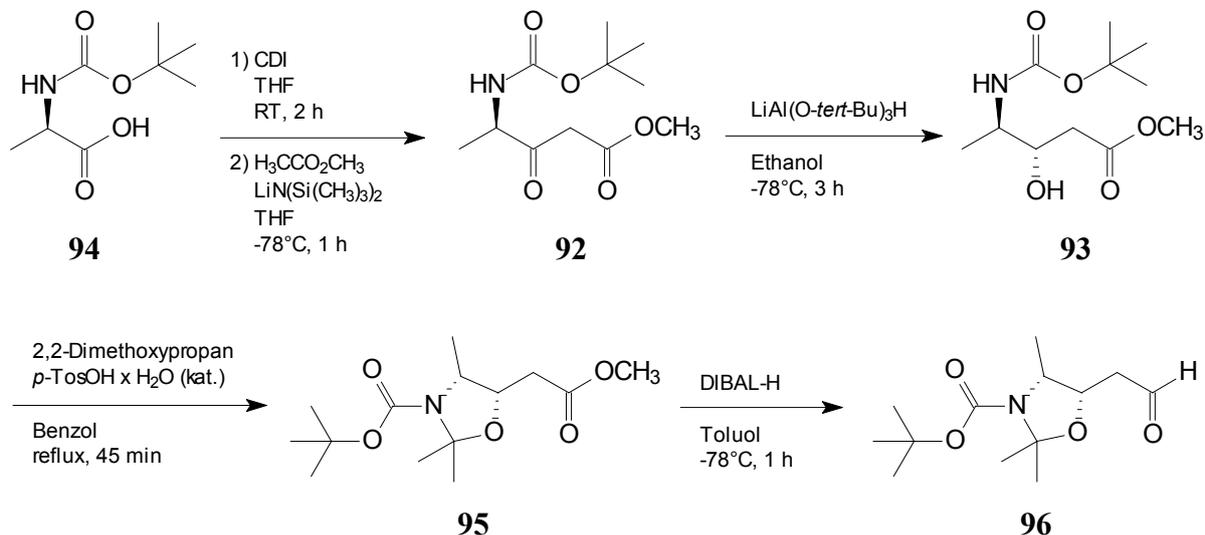


- Versuche zur Synthese von Crucigasterin 277 (**61**)

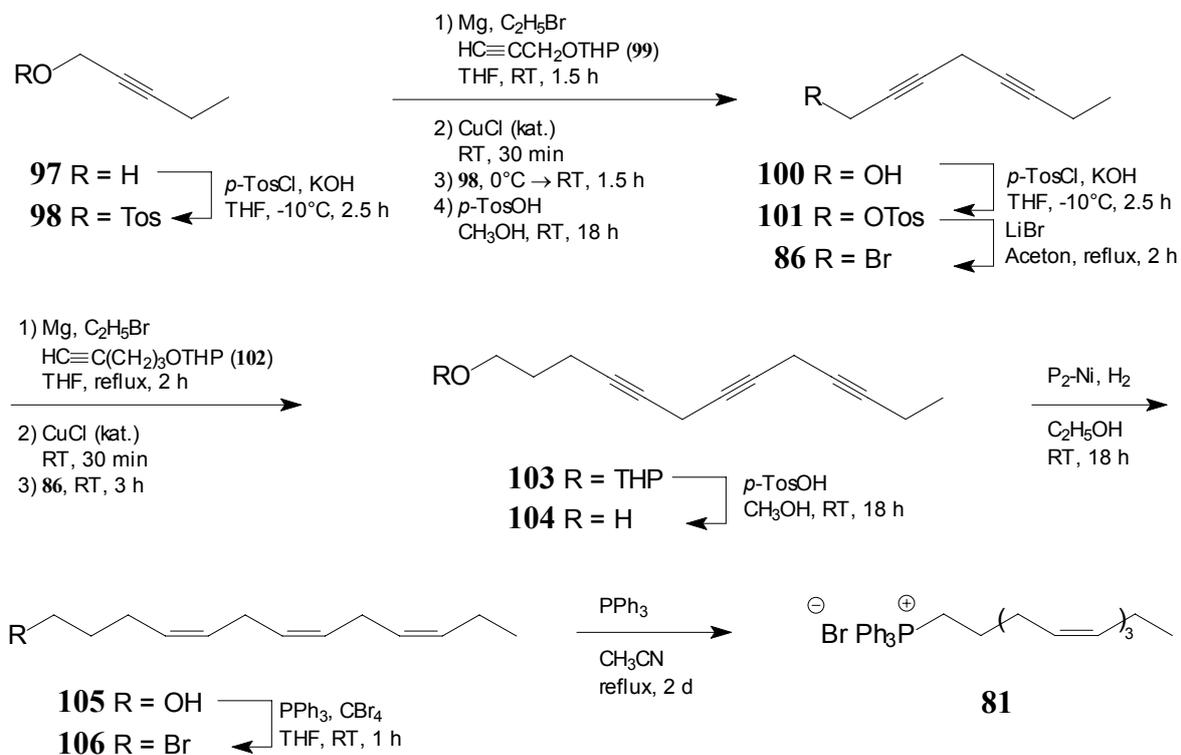
Gemäß retrosynthetischer Analyse lässt sich Crucigasterin 277 (**61**) auf einen geschützten Aldehyd **96** sowie ein mehrfach ungesättigtes all-*cis*-Phosphoniumsalz **81** zurückführen.

ZUSAMMENFASSUNG

Der *N,O*-geschützte Aldehyd **96** wird ausgehend von *N-tert*-Butoxycarbonyl-D-alanin (**94**) über vier Stufen synthetisiert.

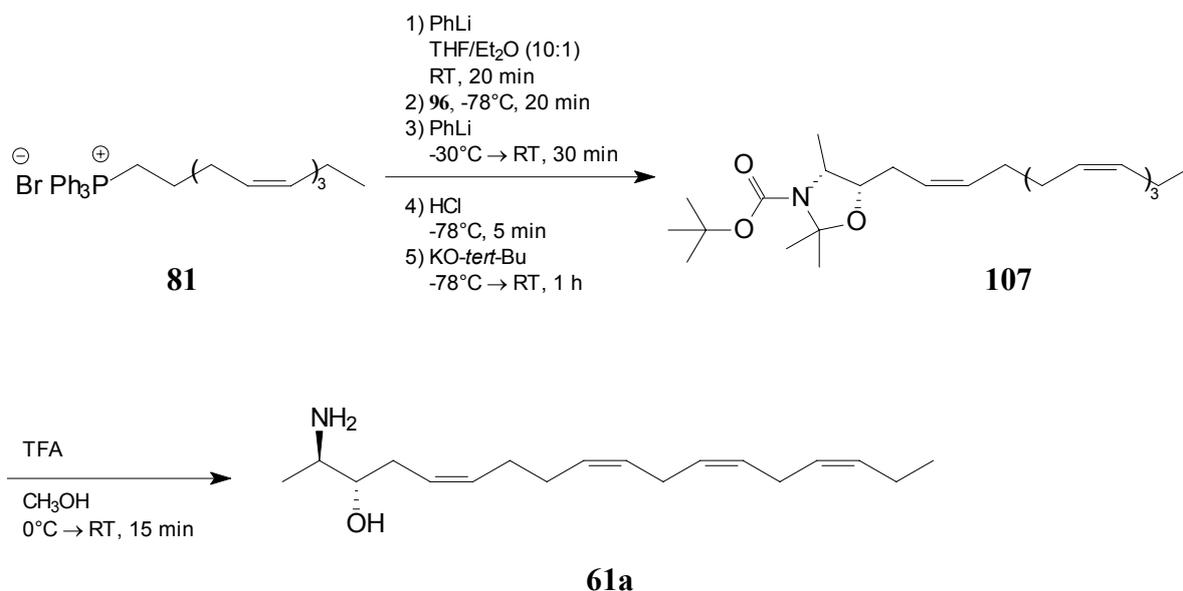


Die Darstellung des ungesättigten all-*cis*-Phosphoniumsalzes **81** erfolgt ausgehend von Pent-2-in-1-ol (**97**) über neun Stufen durch mehrfache C-C-Kupplung mittels einer Kupfer(I)-katalysierten Variante der Cadiot-Chodkiewicz-Reaktion.



ZUSAMMENFASSUNG

Als Hauptprodukt einer abschließenden Kupplung der Synthesebausteine **81** und **96** mittels Schlosser-Reaktion wird nach Spaltung des Oxazolidin-Rings Verbindung **61a** erhalten. Die erwartete *trans*-Selektivität der Schlosser-Reaktion konnte somit im Rahmen der Totalsynthese von Crucigasterin 277 (**61**) nicht erzielt werden.

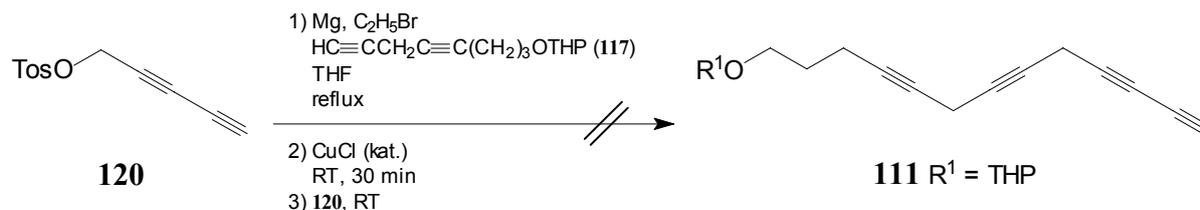


- Versuche zur Synthese von Crucigasterin 275 (**62**)

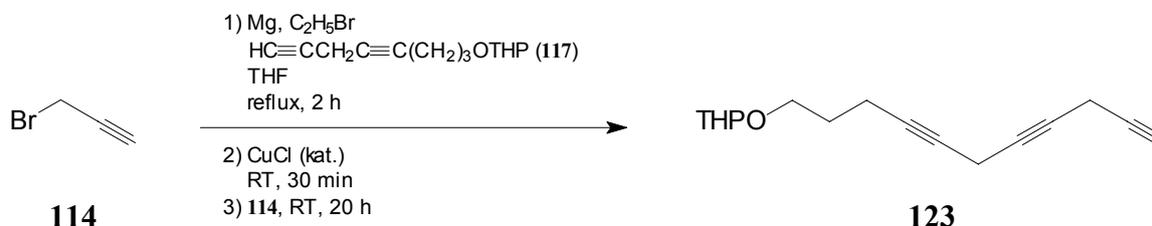
Basierend auf retrosynthetischen Überlegungen lässt sich Crucigasterin 275 (**62**) auf Aldehyd **96** sowie das mehrfach ungesättigte Phosphoniumsalz **110** zurückführen. Direkte Vorstufe des Phosphoniumsalzes **110** ist das Tetrain **111**, für dessen Darstellung drei unterschiedliche Ansätze verfolgt werden.

Die erste Variante, basierend auf einer Kupplung der Diene **117** und **120**, scheidet unter den Bedingungen der Kupfer-(I)-katalysierten Cadiot-Chodkiewicz-Reaktion. Die Darstellung des Diins **117** gelingt ausgehend von Propargylbromid (**114**); das Diin **120** wird ausgehend von Propargylalkohol (**118**) über drei Stufen hergestellt.

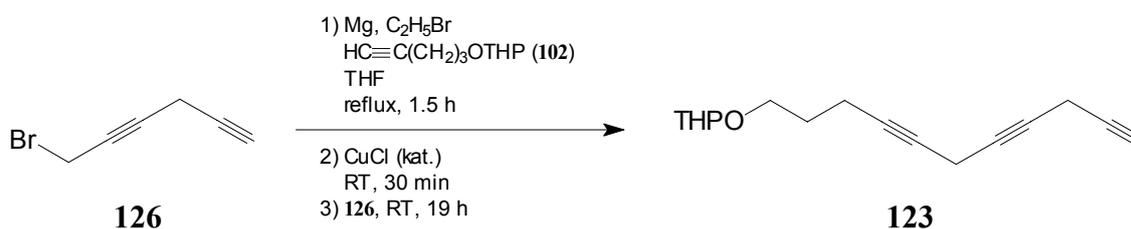
ZUSAMMENFASSUNG



Eine zweite Variante zur Darstellung des Tetraens **111**, welche eine Kupplung von Trimethylsilylacetylen (**116**) und einem Iod-Derivat des Triins **123** nach ALAMI vorsieht, scheitert an der Isolierung des Triins **123**. Die unvollständige Umsetzung von Propargylbromid (**114**) mit Verbindung **117** liefert ein untrennbares Edukt/Produkt-Gemisch.



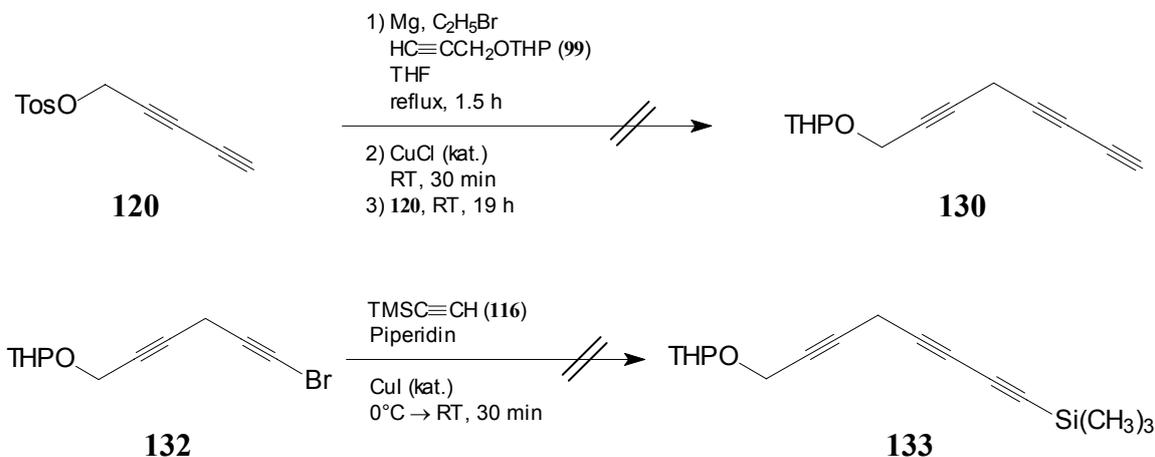
Eine alternative Zugangsmöglichkeit zu Verbindung **123** bietet eine Kupplung des bromierten Diins **126** mit **102** unter Cadiot-Chodkiewicz-Bedingungen, welche mangels Reproduzierbarkeit nicht weiter verfolgt werden konnte. Die Darstellung von **126** erfolgt ausgehend von Propargylbromid (**114**) über drei Stufen.



Die zentrale Stufe einer dritten Synthesesequenz stellt das Triin **130** dar, welches nach Umwandlung in das korrespondierende Bromid oder Tosylat mit **102** zum Tetraen **111** gekuppelt werden könnte. Versuche, das Triin **130** durch Kupplung des konjugierten Diins

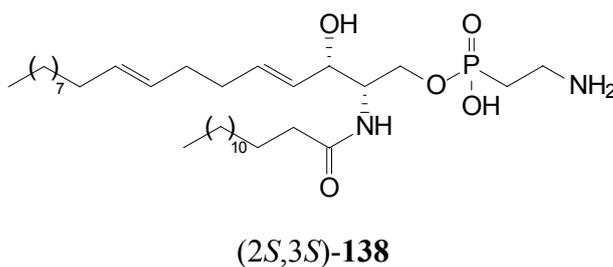
ZUSAMMENFASSUNG

120 mit **99** bzw. durch Kupplung des bromierten Diins **132** mit Trimethylsilylacetylen (**116**) und nachfolgende Desilylierung herzustellen, verliefen nicht erfolgreich.



- Isolierung und Strukturaufklärung von Tubularin A [(2*S*,3*S*)-**138**]

Auf der Suche nach möglichen bioaktiven Sekundärmetaboliten aus *Tubularia indivisa* wurde nach Extraktion und säulenchromatographischer Reinigung ein farbloser Feststoff isoliert und in seiner Struktur aufgeklärt. Die absolute Konfiguration von Tubularin A [(2*S*,3*S*)-**138**] wird durch Vergleich von experimentell ermitteltem VCD-Spektrum des Naturstoffs und einem auf Basis eines Molekülfragments von Tubularin A [(2*S*,3*S*)-**138**] berechneten VCD-Spektrum ermittelt. Auf diese Weise lässt sich dem Naturstoff eine (2*S*,3*S*)-Konfiguration zuweisen.



ALLGEMEINER TEIL

1. Marine Biotechnologie

Marine Lebensräume mit hoch diverser Artenzusammensetzung dominieren unseren Planeten. Die physikalischen und chemischen Eigenschaften des Meerwassers, wie z. B. Druck und Salzgehalt, Temperatur oder auch Lichtverhältnisse, führten zur Ausbildung einer Vielzahl an Arten sowie einer besonderen Anpassung der Meeresorganismen im Rahmen der Besetzung ökologischer Nischen. Derartig spezielle Lebensbedingungen lassen vermuten, dass marine Organismen Naturstoffe mit besonderen Eigenschaften produzieren.^[1]

Als Startpunkt der marinen Naturstoffforschung gilt die Entdeckung zweier Prostaglandin-Derivate in der karibischen Gorgonie *Plexaura homomalla* durch WEINHEIMER und SPRAGGINS im Jahre 1969.^[2] Tatsächlich wurden jedoch bereits in den 50-iger Jahren erste Erfolge erzielt. So isolierten BERGMANN und FEENEY aus dem Schwamm *Cryptotethya crypta* die beiden Nucleoside Spongouridin und Spongothymidin, die später als Vorlage für die heute wichtigen Medikamente Ara-A und Ara-C dienten.^[3] Ara-A und Ara-C werden gegen virale Erkrankungen sowie im Bereich der Krebstherapie eingesetzt. In den darauf folgenden Jahren konnte eine Reihe weiterer Substanzen mit neuartigen Strukturen entdeckt werden, von denen jedoch nur wenige eine wirtschaftliche Umsetzung erfahren haben. Erst in den vergangenen 10-15 Jahren beobachtet man ein stetig wachsendes Interesse an der Chemie mariner Naturstoffe, vor allem unter dem Aspekt der wirtschaftlichen Anwendung und Nutzung.

Das Potential mariner Naturstoffe hinsichtlich einer industriellen Nutzung ist enorm, sei es im Bereich pharmazeutischer Produkte, Kosmetik, Nahrungsergänzungsmittel, Enzyme, Feinchemikalien, Abwasserreinigungstechnik, im Oberflächenschutz (Biofouling) oder in der Agrarchemie.^[4] Jeder dieser Zweige umfasst einen Milliardenmarkt. Bei dieser Vielzahl von Anwendungsbereichen mariner Naturstoffe wird oft der finanzielle, zeitliche, personelle und apparative Aufwand unterschätzt, der notwendig ist, um aus einem isolierten Naturstoff ein marktfähiges und -fertiges Produkt zu entwickeln. Das Interesse der Pharmaindustrie ist daher

in der Regel auf Wirkstoffe fokussiert, welche ein hohes Potential besitzen und gleichzeitig in großen Mengen vorhanden sind. Erhebliches Kapital und zeitlichen Aufwand müssen oft andere Einrichtungen erbringen, um die Entwicklung in eine Phase voranzutreiben, die für Großunternehmen interessant ist.^[1]

Besonders auf dem Gebiet der pharmazeutischen Industrie sind die Kosten für Forschungs- und Entwicklungsarbeiten immens. So werden in den USA derzeit für die Entwicklung neuer Medikamente mehr als 30 Milliarden US\$ jährlich ausgegeben; in den 80-iger Jahren betrug der finanzielle Aufwand weniger als 5 Milliarden US\$.^[5] Auch dem zeitlichen Aspekt kommt in diesem Zusammenhang eine bedeutende Rolle zu. So wird sich der Zeitraum von 15 bis 20 Jahren für Forschung und Entwicklung eines Wirkstoffes bis hin zur Marktreife voraussichtlich auch in Zukunft nicht wesentlich verändern (Abbildung 1).^[6] Auf anderen Anwendungsgebieten als dem Pharmasektor ist der Aufwand einer wirtschaftlichen Umsetzung geringer und eine Markteinführung daher in einem kürzeren Zeitraum realisierbar.

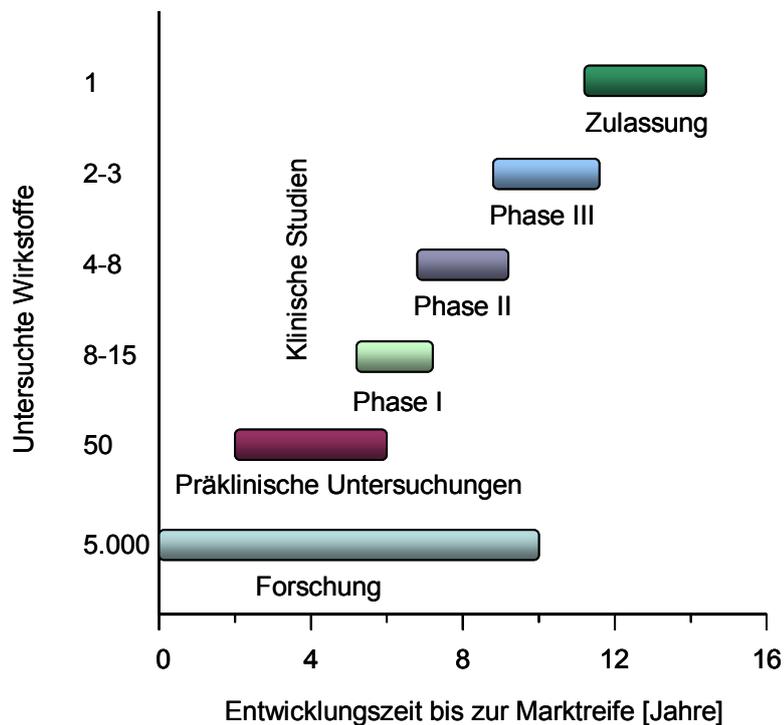


Abbildung 1: Zeitlicher Aufwand vor Marktreife eines neuen Medikaments^[6]

1.1. Marine Wirkstoffe

Eine optimale, jedoch gleichzeitig ressourcenschonende Nutzung und Entwicklung der zur Verfügung stehenden Quellen mariner Organismen bedarf der Zusammenarbeit zahlreicher Wissenschaftsdisziplinen. Neben der Biologie als ökosystemarer Basiswissenschaft sind Ozeanographie und Meereschemie wichtige Wissenschaften zum Verständnis der Systeme. Die Neuentwicklung und Anwendung biotechnologischer Verfahren obliegt speziell den Bereichen Medizin, Pharmazie und Chemie, während die anschließende industrielle Umsetzung für die Herstellung und Verwertung von Naturstoffen eine Kooperation mit den Ingenieurwissenschaften erfordert.^[1]

Eines der Hauptprobleme der Naturstoffforschung ist, neben den hohen Entwicklungskosten, die Versorgung mit ausreichender Menge an Rohmaterial. Da biologisch aktive Verbindungen in den meisten marinen Organismen nur in Spuren vorkommen, sind große Mengen an Biomasse erforderlich, um die für die Entwicklung eines Wirkstoffs benötigte Menge von mindestens einem Kilogramm zu gewinnen.^[1] Darüber hinaus muss für die Zulassung eines Naturstoffs als Medikament, neben einer erfolgreichen klinischen Testung, ein sicherer Nachschub des Wirkstoffs gewährleistet sein. So wurden im Jahr 1999 klinische Studien der Phase II für Halichondrin B unterbrochen, da für die Durchführung weiterer Experimente keine ausreichende Menge an Testsubstanz zur Verfügung stand.^[7] Tatsächlich können die erforderlichen Mengen an Biomasse nicht ausschließlich aus natürlichen Quellen gedeckt werden, ohne gleichzeitig eine irreversible Schädigung der marinen Ökosysteme zu riskieren. Speziell wirtschaftsschwache Staaten bzw. Entwicklungsländer nehmen dieses Risiko häufig zugunsten einer kurzfristigen, wirtschaftlichen Vermarktung ihrer Ressourcen in Kauf. Um eine derartige Problematik zu vermeiden, ist es notwendig, neue Wege und Methoden zu erarbeiten, welche kontinuierlich, wirtschaftlich und umweltverträglich ausreichend große Mengen an Wirkstoff liefern. Die zum Teil schlechte Verfügbarkeit der Wirkstoffe ist vermutlich einer der Hauptgründe, warum bis zum heutigen Tag nur wenige Substanzen marinen Ursprungs die Marktreife erlangt haben (Tabelle 1).^[4]

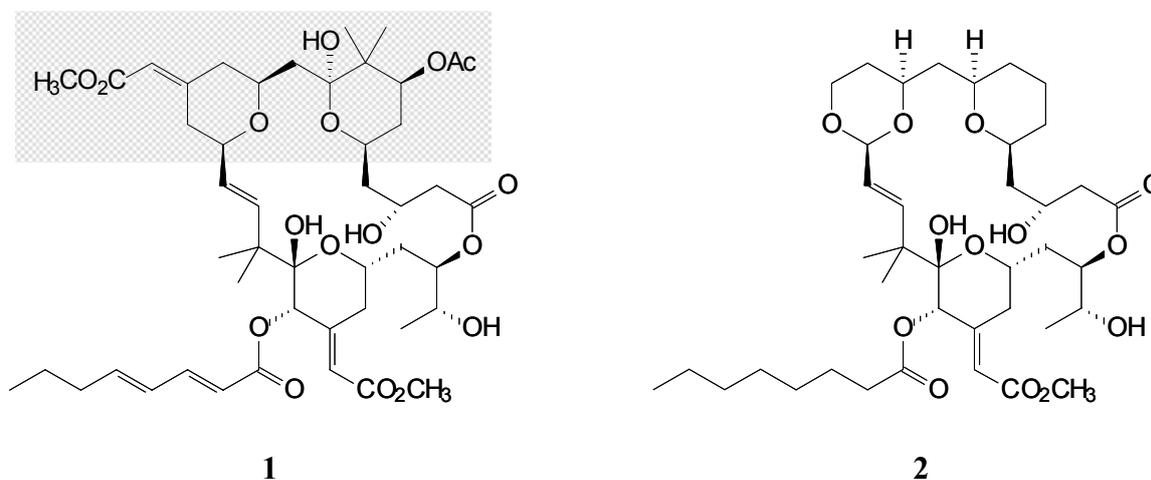
Tabelle 1: Ausgewählte marine Naturstoffe auf dem Markt^[4]

| Produkt | Anwendung | Originalquelle |
|--|---------------------------------|---|
| Ara-A | Virologie | <i>Cryptotethya crypta</i> (Schwamm) |
| Ara-C | Onkologie | <i>Cryptotethya crypta</i> (Schwamm) |
| Okadainsäure | Neurologie | <i>Prorocentrum</i> (Dinoflagellat) |
| Manoalid | Medizin, Infektionskrankheiten | <i>Luffariella variabilis</i> (Schwamm) |
| Vent TM DNA-Polymerase | Gentechnik | Bakterium aus Tiefsee-Hydrothermalquellen |
| Formulaid [®] | Kosmetik, Nahrungsmittelzusatz | marine Mikroalgen |
| Aequorin | Gentechnik | <i>Aequorea victoria</i> (Qualle) |
| Green Fluorescent Protein (GFP) | Gentechnik | <i>Aequorea victoria</i> (Qualle) |
| Phycoerythrin | Analytik (z. B. in ELISA Tests) | Rotalgen |
| Resilience [®] (Estée Lauder) | Kosmetik | <i>Pseudopterogorgia elisabethae</i> (Gorgonie) |

1.1.1. Alternative Gewinnungsverfahren

Als mögliche Versorgungsvariante bietet sich die chemische Synthese bioaktiver Moleküle an. Da marine Wirkstoffe mit interessanten pharmakologischen Eigenschaften häufig komplexe Molekülstrukturen besitzen, ist die Totalsynthese derartiger Verbindungen in der Regel jedoch mit großen Schwierigkeiten verbunden. Gelingt dennoch eine Darstellung des Wirkstoffes, so umfasst die Syntheseroute oftmals eine Vielzahl von Schritten, wodurch sie letztlich wirtschaftlich unrentabel oder industriell nicht umsetzbar wird.^[8] Lässt sich die pharmakologische Wirkung einer Verbindung auf einzelne Strukturelemente reduzieren, so wird im Allgemeinen eine deutliche Verkürzung der Synthese erreicht. Eine andere Möglichkeit zur Erhöhung der Effizienz und Wirtschaftlichkeit ist die synthetische Darstellung von Verbindungen, welche lediglich die Leitstruktur eines Naturstoffs beinhalten, jedoch bei vergleichsweise einfacherem Molekülbau ein identisches Wirkungsspektrum aufweisen. Als Beispiel hierfür sei Verbindung **2** angeführt, die als synthetisches Analogon für Bryostatin 1 (**1**) dient.^[9] Hierbei wird deutlich, dass sich der in Bryostatin 1 (**1**) markierte Bereich durch einen vereinfachten Spacer ersetzen lässt, ohne gleichzeitig eine Veränderung der Bioaktivität zu bewirken. Einige der auf diese Weise dargestellten synthetischen Analoga

weisen darüber hinaus verbesserte pharmakologische Eigenschaften, wie höhere Wirksamkeit oder geringere Toxizität, auf.



Ein anderer Ansatz zur Gewinnung ausreichender Mengen an Wirkstoffen ist die Kultivierung mariner Makro- und Mikroorganismen mittels Aquakultur und Fermentation. Hierfür sind umfangreiche Kenntnisse bezüglich Umwelteinflüssen, Ernährung, Wachstumsraten, Fortpflanzung, etc. der zu kultivierenden Organismen notwendig, wobei derartig detaillierte Hälterungsbedingungen nur für wenige Arten bekannt sind. In künstlichen Ökosystemen sollen hierbei Bedingungen geschaffen werden, unter denen die Organismen mit höchster Effizienz Wirkstoff produzieren. Tatsächlich erzeugen derart kultivierte Organismen häufig deutlich geringere Mengen an Wirksubstanz verglichen mit einem freilebenden Organismus derselben Art. Um eine kontinuierliche Produktion sicherzustellen, wird die Kultivierung jener Organismen aus diesem Grund in neuester Zeit ins offene Meer verlagert. In diesem Zusammenhang stellt sich darüber hinaus die Frage nach dem ursprünglichen Produzenten eines Wirkstoffs. Hierfür kommen in den meisten Fällen neben dem untersuchten Makroorganismus auch eine Reihe assoziierter Mikroorganismen in Frage. Wird ein Mikroorganismus als eigentlicher Produzent des Wirkstoffs identifiziert, bereiten dessen Isolierung und alleinige Kultivierung oftmals Schwierigkeiten. Ist die Wirkstoffproduktion des Mikroorganismus zusätzlich in irgendeiner Form vom entsprechenden Wirtsorganismus abhängig, so ist es fraglich, ob die Produktion der gewünschten Substanz in Abwesenheit des Makroorganismus aufrechterhalten wird.^[1]

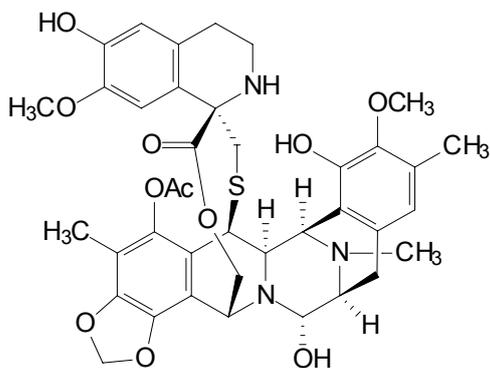
Auch biosynthetische Methoden zur Produktion von Wirkstoffen erlangen in den vergangenen Jahren zunehmend an Bedeutung. Ein hoffnungsvolles Verfahren, dessen Entwicklung noch am Anfang steht, ist die sogenannte chemoenzymatische Synthese. Hierbei werden die Produkte in zellfreien, enzymbasierten Systemen gebildet, wofür genaue Kenntnisse der Biosynthese notwendig sind.^[4,10] Ist die Biosynthese eines Wirkstoffs bekannt, so könnte es darüber hinaus möglich sein, die für die Produktion verantwortlichen Gene zu identifizieren, zu isolieren und in einen geeigneten Wirtsorganismus einzubauen. Letzterer sollte in der Folge eine gezielte Produktion des Wirkstoffs vornehmen.

1.1.2. Medizinische Applikation

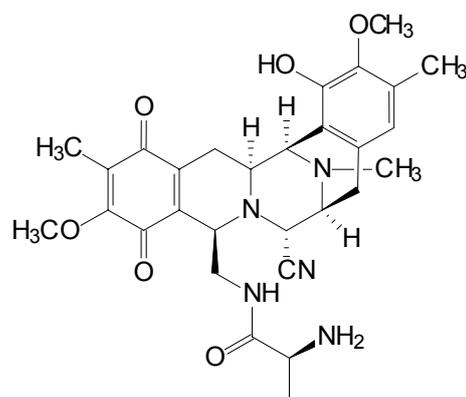
Die hinsichtlich einer medizinischen Anwendung vielversprechendsten Verbindungen marinen Ursprungs, Bryostatin 1 (**1**), Ecteinascidin 743 (**3**), Aplidin und Ziconotid (ω -Conotoxin), befinden sich momentan in klinischen Testungen der Phase II bzw. III. Die meisten dieser Verbindungen stellen potentielle neue Medikamente gegen Krebs dar, wobei mit Ausnahme des Schmerzmittels ω -Conotoxin keiner der übrigen Wirkstoffe momentan in ausreichenden Mengen für eine künftige Anwendung zur Verfügung steht. So wird Bryostatin 1 (**1**) lediglich von wenigen Populationen der Bryozoe *Bugula neritina* nahe der kalifornischen Küste produziert. Um größere Menge des Wirkstoffs gewinnen zu können, werden die Organismen deshalb in großen Aquakultur-Anlagen entlang dieser Küstenlinie gezüchtet. Basierend auf der Vermutung, dass Bryostatin 1 (**1**) in Wirklichkeit ein Stoffwechselprodukt des Proteobakteriums *Endobugula sertula* darstellt,^[11] versuchen Mitarbeiter des Scripps-Instituts (La Jolla, USA) gegenwärtig, die Verbindung mit Hilfe von Bakterienkulturen herzustellen. Die Pharmaindustrie setzt dagegen, trotz anfänglicher Schwierigkeiten, auf einen synthetischen Herstellungsprozess.^[1]

Ecteinascidin 743 (**3**), erstmals aus der Tunikate *Ecteinascidia turbinata* isoliert,^[12] ist eines der hoffnungsvollsten Antitumormittel und wird derzeit auf halbsynthetischen Weg hergestellt. Als Synthesestufe für Ecteinascidin 743 (**3**) dient Cyanosafrafin B (**4**), das durch Fermentation des Bakteriums *Pseudomonas fluorescens* in größeren Mengen zugänglich ist.^[13] Desweiteren wird Ecteinascidin 743 (**3**) durch Aquakultur von *Ecteinascidia turbinata* bzw. deren Larven gewonnen. Nach 60 bis 90 Tagen können

zwischen 50 und 60 Kilogramm Biomasse geerntet werden; aus einer Tonne Biomaterial wird ein Gramm des Wirkstoffs erhalten. Lizenzinhaber von Ecteinascidin 743 (**3**) ist die Firma PharmaMar, die neben **3** weitere Substanzen mariner Herkunft, wie beispielsweise Aplidin, in klinischen Studien erprobt.^[1]



3



4

Ziel der Forschung ist es, den Wirkungsbereich der eingesetzten Verbindungen auf erkranktes Gewebe zu beschränken. Einen interessanten Lösungsansatz bietet in diesem Zusammenhang die Polymerforschung. Werden Wirkstoffe an ein wasserlösliches Polymer gebunden, so können die entstehenden Makromoleküle eine gesunde Zellwand nicht mehr passieren. Tumore beispielsweise besitzen hingegen ein deutlich durchlässigeres Endothel, durch das die Makromoleküle relativ ungehindert in das Gewebe eindringen können.^[14]

2. Ascidien (Seescheiden)

Ascidien sind neben Schwämmen ein wichtiger Teil des Makrobenthos der Meeresböden. Die Fähigkeit, einen Mantel zu bilden und als innere Mikrofiltrierer die Produktivität des freien Wasserkörpers auszuschöpfen, hat die Ascidien zu einer der erfolgreichsten sessilen Tiergruppen der Schelfmeere als auch der Tiefsee werden lassen. Entsprechend vielgestaltig ist auch ihre äußere Erscheinung. Gemäß der Wuchsform unterscheidet man drei Formen von Ascidien. Neben den Solitärascidien sind soziale Ascidien, welche lediglich basal durch Stolonen verbunden sind, sowie koloniale Synascidien mit gemeinsamem Mantel- und Gefäßsystem bekannt. Die Körpergröße einzelner Ascidien reicht von 1-2 mm in kolonialen Formen bis zu mehr als 30 cm bei solitären Arten. *Culeolus murrayi*, mit einer eigentlichen Körpergröße von etwa 8 cm vergleichsweise klein, bildet gestielte Kolonien, die eine Länge von bis zu 80 cm erreichen.^[15] Der wissenschaftliche Name der Seescheiden leitet sich aus dem Griechischen von „askidion“ bzw. „askos“ ab, was einen ledernen Beutel beschreibt.^[16]

2.1. Taxonomie

Als „Thethya“ waren einige Arten einfacher Ascidien bereits ARISTOTELES bekannt. Die erstmalige Behandlung einer koloniebildenden Ascidie erfolgte im Jahr 1555 durch RONDELETIUS; weitere Arbeiten von ELLIS, SCHLOSSER und PALLAS datieren aus der Mitte des 18. Jahrhunderts. Eine Verwandtschaft zwischen einfachen und koloniebildenden Ascidien wurde zu jener Zeit nicht erkannt. Noch im Jahr 1767 ordnet LINNAEUS einfache Ascidien (Gattung *Ascidia*) dem Stamm der Mollusken zu, während koloniebildende Arten wie *Alcyonium schlosseri* und *Alcyonium ficus* den Zoophyten zugerechnet werden. Mit einer Unterteilung der Ascidien in „Téthyes simples“ (einfache Ascidien) und „Téthyes composées“ (koloniebildende Ascidien) als erste Familie der Ordnung *Ascidiae tethydes* leitet erst SAVIGNY im Jahr 1816 die moderne Ascidiensystematik ein. In dieser Arbeit wird erstmals die innere Anatomie der koloniebildenden Ascidien näher untersucht und die Verwandtschaft zu den einfachen Ascidien dargelegt. Weitere wichtige Veröffentlichungen zum inneren Bau der Seescheiden stammen von EDWARDS und VAN BENEDEN. Neuere Arbeiten zur Entwicklungsgeschichte der Ascidien von KOWALEVSKY zeigten, dass Bau und Entwicklung der Ascidien-Larven prinzipiell mit denjenigen der Vertebraten übereinstimmen. Aufgrund dieser Ergebnisse werden die Ascidien bzw. Tunikaten ab Ende

des 19. Jahrhunderts fortan den Chordaten zugeordnet. Mit einer Klassifikation der Ascidien nach ihrem inneren Bau stellt LAHILLE im Jahr 1890 mit den Ascidienordnungen Aplousobranchiata, Phlebrobranchiata und Stolidobranchiata eine neuartige Einteilung vor.^[17] Eine Modifikation dieser Klassifizierung durch GARSTANG, welche pelagische Tunikaten (Thaliacea) aus der Gruppe der Ascidiacea ausgrenzt, führte zu einem System, das im Wesentlichen noch heute Gültigkeit besitzt (vgl. WESTHEIDE und RIEGER^[15], STORCH und WELSCH^[18]).

Reich: **TIERE**

Unterreich: **METAZOA** (Vielzeller)

Stamm: **CHORDATA** (Chordatatiere)

1. Unterstamm: ACRANIA (Cephalochordata, Lanzettfischchen)
2. Unterstamm: CRANIOTA (Vertebrata, Wirbeltiere)
3. Unterstamm: **TUNICATA** (Urochordata, Manteltiere)
 1. Klasse: APPENDICULARIA (Larvacea)
 2. Klasse: THALIACEA (Salpen)
 3. Klasse: SORBERACEA
 4. Klasse: **ASCIDIACEAE** (Seescheiden)

Schema 1: Taxonomische Stellung der Seescheiden^[19]

2.2. Beschreibung

Die sessilen Seescheiden (Ascidiaceae) stellen mit knapp 2000 Spezies die artenreichste Klasse unter den Tunikaten. Neben den Ascidien zählen auch Appendicularia (70 Arten), Sorberacea sowie die 50 Arten der pelagischen (freischwimmenden) Thaliacea zum Stamm der Tunikaten. Alle Tunikaten sind mikrophage Filtrierer, bei denen ausschließlich die Adulttiere der Appendicularia einen Schwanz mit Chorda und Neuralrohr aufweisen. Bei den Seescheiden selbst ist die Chorda nur in der Larval- und Embryonalphase erkennbar.^[15]

Der Körper der Seescheiden ist von einem Mantel (Tunica) umhüllt, der als äußere Schutz- und Stützhülle dient. Dieser von der Epidermis gebildete Mantel setzt sich aus Wasser, Proteinen und Kohlenhydraten zusammen. Unter den Kohlenhydraten finden sich auch

besondere Zellulosefasern („Tunicin“), die möglicherweise an ein Protein gebunden sind. Bei den pelagischen Formen ist der Mantel meist gering entwickelt.^[15]

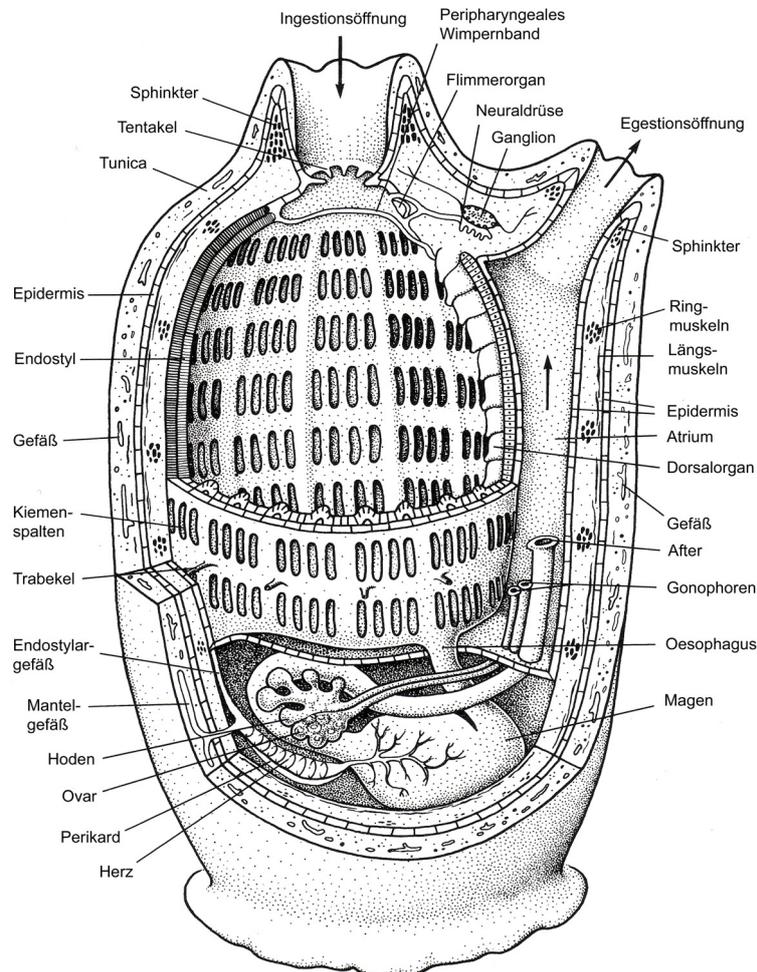


Abbildung 2: Schematischer Bau einer Ascidie. Aus WESTHEIDE und RIEGER^[15]

Der weite, runde, von einfachen bis reich gefiederten Tentakeln umstandene Mund führt in einen Kiemendarm (Pharynx), der als Filterapparat der Nahrungsaufnahme dient. Der Kiemendarm ist von einer großen Anzahl an Spalten durchbrochen und wirkt auf diese Weise wie eine Reuse. Gebildet wird dieses dichte Filternetz vom Endostyl, einer tiefen epithelialen Rinne entlang des Kiemendarms. In den Seiten des Endostyls liegen in charakteristischer Abfolge verschiedene Zellzonen, die sekretorisch aktiv sind und einen komplexen, an iodhaltigen Proteinen reichen Schleim absondern. Dieser Schleim wandert auf der Innenseite des Kiemendarms und ermöglicht somit eine Aufnahme der Nahrungspartikel. Vom

Kiemendarm aus werden die Nahrungspartikel mit Hilfe der Cilien über die Speiseröhre (Oesophagus) in einen erweiterten Magen transportiert. Die langen Cilien, welche die Spalten des Pharynx säumen, verursachen durch ihren Schlag den Wasserstrom, der in Ingestionsöffnung und Mund einströmt und durch die Egestionsöffnung ausströmt. Die auf diese Weise erzielten Pump- und Filterleistungen der Ascidien sind beträchtlich und betragen im Falle von *Phallusia mammilata*, einer ca. 12 cm großen Solitärascidie, bis zu 8.4 l Wasser pro Stunde. Das filtrierte Wasser gelangt durch die Kiemenspalten nicht direkt nach außen, sondern in einen Peribranchialraum (Atrium), der in die Kloake übergeht.^[15,18]

Das Herz liegt ventral hinter dem Kiemendarm, als Blutgefäße dienen Spalträume im Bindegewebe. Von Zeit zu Zeit erfolgt ein Wechsel in der Richtung des Blutstroms, was auf die Anwesenheit zweier Schrittmacher (visceral, hypobranchial) hindeutet. Bei hohem Kohlendioxid-Gehalt des Bluts dominiert der viscerele Schrittmacher, wodurch Blut in den Kiemendarm getrieben und Sauerstoff aufgenommen wird.^[15,18]

Die meisten Tunikaten, und somit auch Ascidien, sind Zwitter. Hoden und Ovarien liegen getrennt im Hinterkörper, selten sind sie zu einer Zwittergonade vereinigt. Samenleiter und Eileiter enden in die Kloake. Die befruchteten Eizellen werden meist in das freie Wasser abgegeben, bisweilen jedoch auch bis zum Schlüpfen der Larve in Bruträumen zurückgehalten. Letzterer Vorgang wird als Ovoviviparie bezeichnet. Als Brutraum dienen bei Solitärascidien der Peribranchialraum oder kloakale Bruttaschen, bei kleineren Synascidien liegen die Bruträume im gemeinsamen Mantel. Die freigesetzte Ascidienlarve ist eine Schwimmlarve mit Sinnesorganen sowie einem Ruderschwanz mit Chorda. Die Metamorphose der Schwimmlarve zum sessilen Adultus beginnt mit dem Festheften der Ascidienlarve an einem geeigneten Substrat (Abbildung 3, A). Die Metamorphose selbst ist im Wesentlichen durch zwei Vorgänge gekennzeichnet. So wird zunächst ein koordinierter Ab- und Umbau der transitorischen Organe (Schwanzkomplex, Gehirnbläschen mit Sinnesorganen, etc.) vorgenommen (Abbildung 3, B), anschließend erfolgt ein rascher Ausbau der Organanlagen des Jungtiers (Abbildung 3, C). In der jungen Ascidie sind Ingestions- und Egestionsöffnung senkrecht orientiert; dies wird durch eine finale Drehung des Vorderkörpers um 90° nach oben erreicht (Abbildung 3, D).^[15,18]

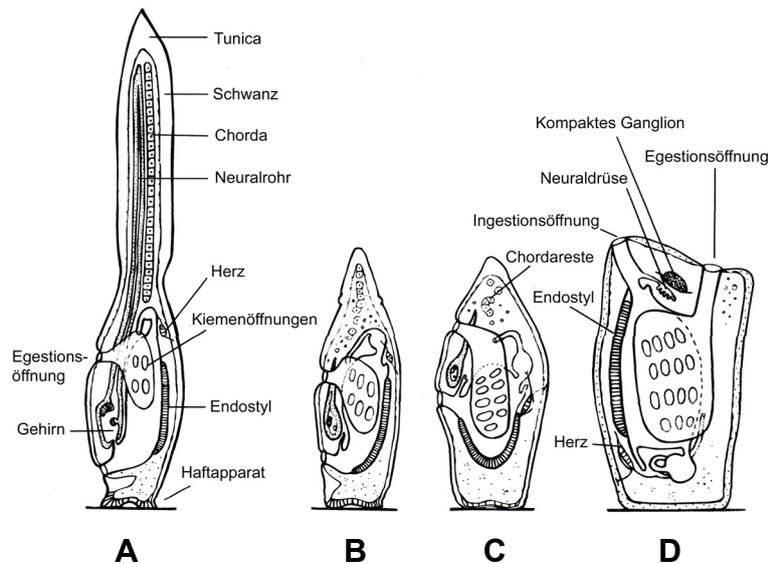


Abbildung 3: Festsitzen einer Ascidienlarve und Metamorphose zum Adultus. Aus WESTHEIDE und RIEGER^[15]

Auch die ungeschlechtliche Vermehrung durch Sprossung ist bei Ascidien weit verbreitet. Sie dient speziell der Ausbreitung von Kolonien und der Überwinterung bzw. -sommerung. Meist setzt diese Art der Vermehrung nach einer sexuellen Reproduktionsphase ein und ist kombiniert mit Auflösungsvorgängen der Ausgangsindividuen. Ort und Art der Knospenbildung sind stark unterschiedlich. In der Regel erfolgt die Sprossung jedoch an den Stolonen, in welche Stränge verschiedener Organe (z. B. Kiemendarm, Nervensystem, Peribranchialraum, etc.) hineinwachsen.^[15,18]

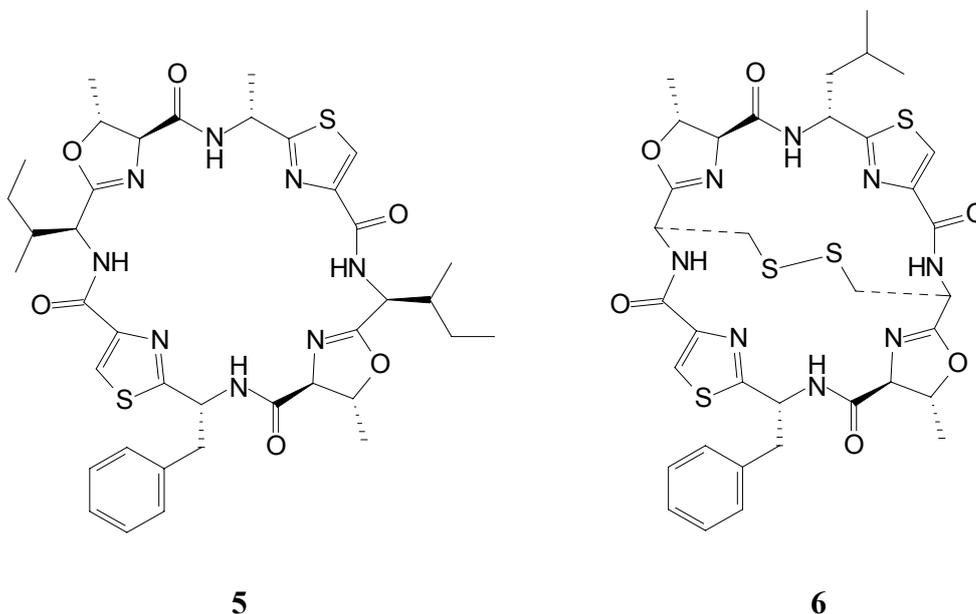
2.3. Naturstoffe aus Ascidien

Im Gegensatz zu Algen und Schwämmen, welche bereits seit knapp 30 Jahren Gegenstand intensiver Forschungen sind, wurden Untersuchungen an Ascidien erst ab Ende der 80-iger Jahre in verstärktem Ausmaß vorgenommen. Waren noch im Jahr 1987 lediglich 70 Metaboliten aus Ascidien bekannt, so wurden nur ein Jahr später bereits 165 neue Verbindungen beschrieben.^[20] Tatsächlich haben sich Ascidien, möglicherweise als Folge ihrer sessilen Lebensweise, als Quelle biologisch aktiver Verbindungen erwiesen und auf diese Weise das Interesse der chemischen und biomedizinischen Forschung erregt. Die Chemie der Ascidien wird von Aminosäuren und deren Derivaten dominiert. Hierzu gehören cyclische

und acyclische Peptide, sowie polycyclische aromatische Alkaloide. Neben diesen Verbindungen wurde eine Reihe stickstofffreier Metaboliten isoliert, deren Zahl deutlich geringer ist.

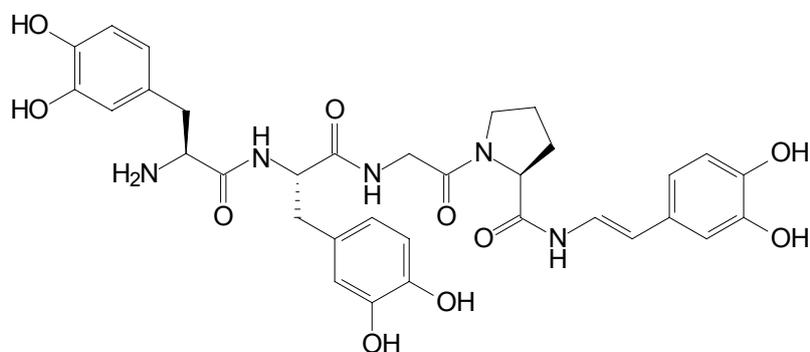
Eine der bekanntesten Verbindungen ist Didemnin B. Dieses aus der Ascidie *Trididemnum solidum* isolierte Cyclopeptid wurde als erster mariner Wirkstoff in klinische Testungen im Bereich der Tumorforschung aufgenommen.^[21] Eine praktische Anwendung als Antitumormittel scheiterte an der Toxizität der Verbindung.^[22]

Eine Vielzahl cyclischer Peptide mit zum Teil starken cytotoxischen Eigenschaften wurde auch aus *Lissoclinum patella* isoliert.^[21] Hierzu zählen neben den Patellamiden die Ulithiacyclamide, welche eine intramolekulare Disulfidbrücke aufweisen. Von besonderem Interesse ist Patellamid D (**5**), das eine ausgeprägte Wirksamkeit gegenüber multiresistenten Keimen besitzt.^[23] Ulithiacyclamid B (**6**), ein Vertreter schwefelhaltiger Cyclopeptide, besitzt eine den Patellamiden ähnliche Ringstruktur. Die Bildung der Disulfidbrücke erfolgt durch Austausch zweier Isoleucin-Reste in Patellamid D (**5**) gegen Cystein und anschließende oxidative Kupplung der beiden Thiolgruppen.



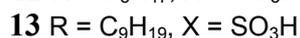
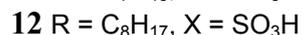
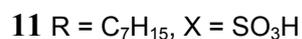
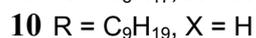
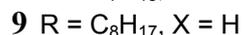
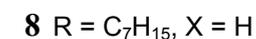
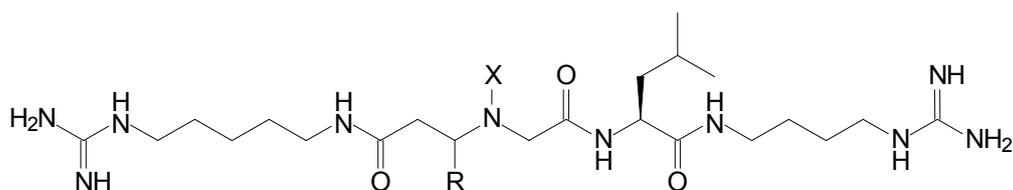
Eine interessante, den Ascidien eigene Stoffklasse stellen die Tunichrome dar. Hierbei handelt es sich um acyclische Peptide, welche eine oder mehrere Dopa- (3,4-Dihydroxyphenylalanin) bzw. Topa-Einheiten (3,4,5-Trihydroxyphenylalanin) enthalten und im Rahmen

von Untersuchungen zur Hämatologie aus dem Blut verschiedener Seescheiden isoliert wurden.^[24] Die biologische Funktion dieser luftempfindlichen, gelben Farbstoffe ist bis heute ungeklärt. Viele Ascidien enthalten größere Mengen an Metallen, insbesondere Vanadium, das als pentavalentes Vanadat aufgenommen, angereichert und in reduzierter Form gespeichert wird. In Anbetracht der Instabilität von Vanadium der Oxidationsstufen III bzw. IV im wässrigen Medium nimmt man an, dass eine Stabilisierung des reduzierten Vanadiums in Form von Komplexen erfolgt. Die Tunichrome, wie das von TINCU *et al.*^[24] aus *Styela plicata* isolierte Pentapeptid Tunichrom Sp-1 (7), fungieren in diesem Zusammenhang vermutlich als Komplexbildner.^[25]

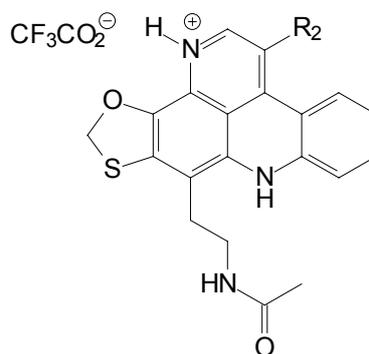
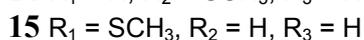
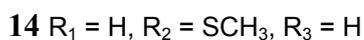
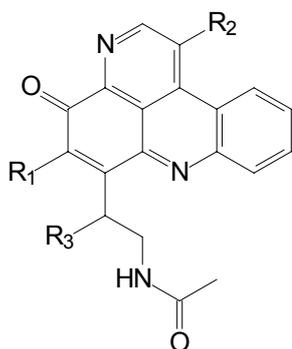


7

Die Minalemine A-F (8-13), sechs guanidinhaltige lineare Peptide mit ungewöhnlichen Strukturelementen, wurden von EXPÓSITO *et al.*^[26] aus *Didemnum rodriguesi*, einer pazifischen Ascidie, isoliert. Die Verbindungen enthalten als terminale Gruppen jeweils eine Agmatin-[(4-Aminobutyl)guanidin] sowie eine Homoagmatin-Einheit [(5-Aminopentyl)guanidin], welche über die primären Aminogruppen peptidisch mit L-Leucin bzw. einer sehr seltenen β -N-Carboxymethylaminosäure mit langkettigem Alkylrest (C₇-C₉) verknüpft sind. Mit einer zusätzlichen Sulfonsäure-Gruppe am Stickstoffatom der β -N-Carboxymethylaminosäure stellen die Minalemine D-F (11-13) die ersten Naturstoffe mariner Herkunft mit Amidoschwefelsäure-Einheit dar.

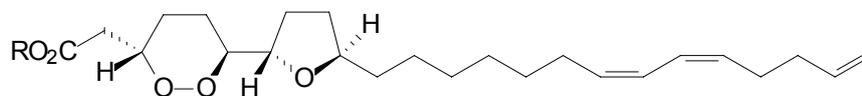


Pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-Alkaloide, hochkondensierte Stoffwechselprodukte auf Basis aromatischer Aminosäuren, sind als neuartige Verbindungsklasse mariner Naturstoffe seit 1983 bekannt. Derzeit gibt es rund 70 natürliche Vertreter dieses Strukturtyps, deren interessante pharmakologische Eigenschaften, wie z. B. DNA-Interkalation, Metallkomplexierung, Topoisomerase II-Hemmung, oder auch antivirale und cytotoxische Aktivität, diese Klasse mariner Alkaloide hinsichtlich einer späteren medizinischen Anwendung von Interesse erscheinen lassen. In der Natur finden sich Pyridoacridin-Alkaloide bis auf wenige Ausnahmen ausschließlich in Schwämmen und Tunikaten. Die Tatsache, dass die Wirksamkeit derzeit gebräuchlicher Chemotherapeutika wie Daunomycin oder Actinomycin D ebenfalls auf der Fähigkeit zur direkten oder indirekten Wechselwirkung mit Nukleinsäuren beruht, macht die Chemie der Pyridoacridin-Alkaloide für industrielle Anwendungen attraktiv.^[27] Eine moderate bis hohe Aktivität gegenüber ausgewählten Tumorzelllinien besitzen auch Isodiplamin (**14**), Diplamin (**15**) und Lissoclinidin (**16**), welche als Vertreter tetra- bzw. pentacyclischer Pyridoacridine von APPLETON *et al.* aus *Lissoclinum notti* isoliert wurden.^[28]



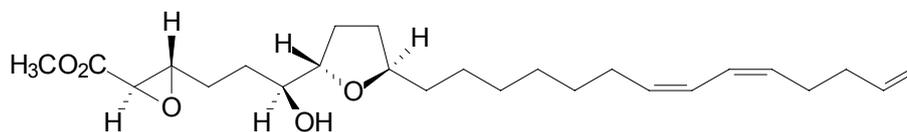
Gegenüber BSC-1-Zellen weist Diplamin (**15**) die höchste Cytotoxizität der drei getesteten Verbindungen auf. So bewirkt sowohl eine Verschiebung der Thiomethyl-Gruppe von Position C-9 in Diplamin (**15**) nach C-5 in Isodiplamin (**14**), als auch eine Cyclisierung des Thioethers zum Oxathiol-Ring in Lissoclinidin (**16**), eine ausgeprägte Abnahme der Cytotoxizität gegenüber BSC-1-Zellen. Diese Ergebnisse stimmen mit den postulierten cytotoxischen Wirkmechanismen von Diplamin (**15**) überein, welche DNA-Interkalation und Topoisomerase II-Hemmung beinhalten.^[28]

Verglichen mit der großen Anzahl an Aminosäureabkömmlingen ist die Zahl der aus Seescheiden isolierten nicht-stickstoffhaltigen Sekundärmetaboliten gering. Tatsächlich stellt mit Geranylhydrochinon jedoch ein Terpen-Derivat die erste biologisch aktive Verbindung aus einer Ascidie dar.^[29] Auch cyclische Peroxide wie Stolonoxid A (**17**) besitzen pharmakologisches Potential. Diese von DURÁN *et al.*^[30] aus *Stolonica socialis*, einer mediterranen Ascidie, isolierten Verbindungen weisen gegenüber zahlreichen humanen Tumorzelllinien eine stark cytotoxische Wirkung auf.



17 R = H
18 R = CH₃

Die Bedeutung des Peroxid-Rings in Bezug auf die Cytotoxizität der isolierten Naturstoffe belegt eine Derivatisierung des Peroxidmethylesters **18**: das synthetisch dargestellte Epoxid **19** erweist sich gegenüber sämtlichen getesteten Tumorzelllinien als inaktiv.^[30]



19

3. Hydroida

Hydroidpolypen sind regelmäßige Bestandteile der Epifauna aller marinen Lebensräume. Die überwiegend sessilen und stockbildenden Polypen besiedeln Ökosysteme, in denen unterschiedlichste Klassen mariner Organismen auf engstem Raum coexistieren. In neuerer Zeit sind Hydroidpolypen, in Analogie zu Ascididen und Schwämmen, als Quelle biologisch aktiver Substanzen attraktiv. Die ökonomische Bedeutung der Hydrozoa ist indessen gering. Einige Hydroidenstöcke werden in der Schmuckindustrie verwertet. Ein Problem stellt das Massenaufreten einiger Arten dar, welches die Fischerei behindert, Kühlwasserzuleitungen von Kraftwerken verstopft oder ungewünschte Aufwüchse an Schiffsrümpfen verursacht (Biofouling).^[32]

3.1. Taxonomie

Die erste gesicherte Beschreibung eines Hydroidpolypen datiert aus dem Jahr 1581. Eine Zuordnung der von DE LOEBEL noch als Pflanzen angesehenen Hydroiden zum Reich der Tiere wird hingegen erst Anfang des 18. Jahrhunderts vorgenommen. In der Folge werden die Hydroiden lange Zeit der Klasse der Bryozoen zugeschrieben, bis AUDOUIN, MILNE-EDWARDS und EHRENBERG um das Jahr 1830 die unterschiedliche Natur beider Gruppen erkennen. Der zu diesem Zeitpunkt noch unbekannt Zusammenhang zwischen Hydroidpolypen und Medusen wird 1837 von LOVÉN entdeckt. In weiteren Arbeiten zum Generationswechsel von Hydroidpolypen und Medusen legt STEENSTRUP die Grundlage für eine Abtrennung der Medusen von den mit ihnen in der Gruppe der Radiaten vereinigten Echinodermen. Die Medusen selbst, bereits im Jahr 1829 von ESCHSCHOLTZ in zwei Hauptgruppen unterteilt, werden Mitte des 19. Jahrhunderts von FORBES als Hydroidmedusen und Trachylinen in der Gruppe der Gymnophthalmata zusammengefasst. Aufgrund fehlender Polypengeneration definiert HAECKEL die Trachylinen im Jahr 1879 als eigene Ordnung der Klasse Hydrozoa.^[31] Mit einer Unterteilung der Klasse Hydrozoa in die Ordnungen Trachylida, Siphonophora und Hydroida wird auf diese Weise eine Systematik eingeführt, die bis heute allgemein anerkannt ist (vgl. WESTHEIDE und RIEGER^[15], STORCH und WELSCH^[18], KAESTNER^[32]).

Reich: **TIERE**

Unterreich: **METAZOA** (Vielzeller)

Stamm: **CNIDARIA** (Nesseltiere)

1. Klasse: SCYPHOZOA (Scheibenquallen)
2. Klasse: CUBOZOA (Würfelquallen)
3. Klasse: ANTHOZOA (Blumen-, Korallentiere)
4. Klasse: **HYDROZOA**
 1. Ordnung: TRACHYLIDA
 2. Ordnung: SIPHONOPHORA
 3. Ordnung: **HYDROIDA**

Schema 2: Taxonomische Stellung der Hydroida nach KAESTNER^[32]

3.2. Beschreibung

Gemäß heutiger taxonomischer Stellung zählen die Hydroida zur Klasse der Hydrozoa, welche mit 2600 Arten das Cnidaria-Taxon mit der auffälligsten Formenvielfalt stellen. Diese Vielfalt äußert sich in Form mannigfaltiger morphologischer Baupläne, Fortpflanzungsweisen, Entwicklung und Lebensweise, sowie hinsichtlich der besiedelten Lebensräume. Die Grundform des Lebenszyklus der Hydrozoen bildet die Metagenese, durch die insbesondere die Basisordnung Hydroida gekennzeichnet ist. Tatsächlich bildet jedoch nur ein Viertel aller Arten freie Medusen aus, bei einer Mehrzahl der Arten ist die Metagenese demnach reduziert. Dies geschieht bei den meisten Hydroida, welche mit ca. 2300 Spezies das artenreichste Taxon der Hydrozoa bilden, in der Weise, dass die freischwimmenden Medusen zu sessilen Gonophoren umgewandelt sind. Diese Arten werden folglich allein durch die Polypengeneration repräsentiert.^[32]

Die Hydroidpolypen sind meist von geringer Größe; der Einzelpolyp wird selten länger als 1-2 mm. Die Polypen sind karnivore Mikrophagen, deren Nahrung fast ausschließlich aus Zooplankton, vor allem den Larven mariner Invertebraten besteht. Ihre Gestalt reicht von rund über keulenförmig bis hin zu zylindrisch. Der Polyp ist meist gestielt, so dass der Körper (Hydranth) vom dünneren Stiel (Hydrocaulus) unterschieden werden kann. Letzterer setzt am basalen Haftapparat (Hydrorhiza) an, mit welchem der Hydroidpolyp an geeigneten

Substraten anhaftet. Neben den natürlichen Hartsubstraten der Litoralzonen zählen hierzu insbesondere Schiffsböden und andere feste Gegenstände menschlichen Ursprungs. Weitere Anheftungsmöglichkeiten bieten das Außenskelett und Gehäuse anderer Bodentiere wie Muscheln, Schnecken, Krebse oder Ascidien.^[32]

Am oberen Ende des Polyps befindet sich der kegel- oder keulenförmige Mund (Hypostom). Darunter setzen die Tentakel, welche in der Regel über den gesamten Körper verteilt sind, in einem oder mehreren Kränzen an. Bei den meisten Arten sind die Tentakel solide und enthalten im Inneren eine Reihe hintereinander liegender Entodermalzellen mit großen Vakuolen. Nur bei wenigen marinen Formen sowie den Polypen der Süßwasserfamilie Hydridae sind die Tentakel hohl. Auch einige Arten, denen Tentakel fehlen, sind bekannt. Dies muss als Form der Spezialisierung betrachtet werden, deren evolutionäre Ursache oder ökologische Bedeutung nicht in jedem Fall erkennbar ist. Hinsichtlich der Form und Bewaffnung lassen sich filiforme von capitaten Tentakeln unterscheiden. Bei ersteren sind die Nesselzellen über die gesamte Länge der Tentakel verteilt, bei capitaten Formen dagegen auf das kugelig oder kolbig verdickte Ende konzentriert. Einige Arten der Hydrozoa besitzen neben den oralen Tentakeln einen zusätzlichen aboralen Kranz von fadenförmigen Tentakeln, denen Nesselzellen fehlen. Da sie reich mit Sinneszellen ausgestattet sind, gelten sie als Sinnestentakel.^[32]

Ein charakteristisches Merkmal der Hydrozoa ist der Polymorphismus einzelner Polypen innerhalb eines Stocks. Im Normalfall sind alle Polypen gleichartig gebaut und besitzen gleiche Eigenschaften. Vielfach kommt es jedoch zu einer intraspezifischen morphologischen Verschiedenheit der Polypen innerhalb desselben Stocks; verbunden hiermit ist auch ein Unterschied in den Funktionen. Dieser Polymorphismus manifestiert sich meist in Reduktionserscheinungen und ist mit dem Verlust einzelner Funktionen korreliert. So sind im Extremfall Abwehr (Dactylo-, Tentaculozoide), Nahrungserwerb und Verdauung (Gastrozoide) sowie Fortpflanzung (Gonozoide) auf verschiedene Polypen verteilt (Abbildung 4).^[32]

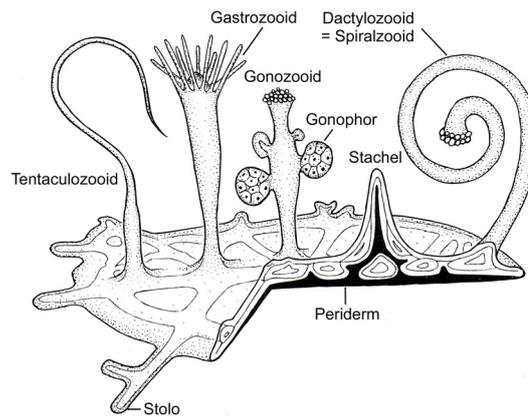


Abbildung 4: Ausschnitt aus einer jungen Kolonie mit polymorphen Polypen. Aus WESTHEIDE und RIEGER ^[15]

Die meisten Hydroidpolypen vermehren sich ungeschlechtlich durch Knospen, die bei solitären Arten zur Ablösung kommen. Bei der Mehrzahl der Arten bleiben sie jedoch in ständigem Zusammenhang mit dem Erzeugerpolypen und bilden auf diese Weise Polypenstöcke, die aus dem Primär- und zahlreichen Sekundär-, Tertiärpolypen, etc. aufgebaut sind. Die Stockbildung selbst kann auf unterschiedliche Weise erfolgen. Grundform ist jeweils der stoloniale Stock, bei dem aus der Basis des Primärpolypen Ausläufer (Stolonen) herauswachsen. Diese wachsen unbeschränkt weiter, verzweigen sich und verschmelzen an den Berührungspunkten wieder, so dass ein mehr oder weniger stark verzweigtes Netz ausgebildet wird. Gleichzeitig entstehen durch vertikale Knospung aus diesen Stolonen neue, aufrecht stehende Polypen, die durch Aufnahme und Verteilung der Nahrung zum weiteren Wachstum des Stocks beitragen. Monopodiale Polypenstöcke stellen eine stammesgeschichtliche Weiterentwicklung des stolonialen Stocks dar, indem der Einzelpolyp die Fähigkeit zum Längenwachstum und zur seitlichen Verzweigung erworben hat. Aus den seitlichen Knospen des Primärpolyps entstehen hierdurch Sekundärpolypen, die ihrerseits Wachstums- und Knospungszonen besitzen. Eine dritte Form der Stockbildung wird durch sympodiale Verzweigung erreicht. Hierbei entstehen aus dem basalen Haftapparat eines gestielten Primärpolypen Sekundärpolypen, die über eine Knospungszone unterhalb der Körperbasis verfügen, denen jedoch die Wachstumszone für eine Bildung von Haupt- und Nebenachsen fehlt. Derartige Polypen können daher durch seitliche Knospung nur wieder gestielte Polypen hervorbringen. Die Epidermiszellen der Wachstums- und Knospungszonen

scheiden an ihrer äußeren Oberfläche allseitig eine feste elastische Hüllmembran aus. Dieses Periderm ist der chemischen Natur nach ein Polysaccharid und steht dem Chitin nahe.^[32]

Die geschlechtliche Fortpflanzung erfolgt im Normalfall bei der Medusengeneration und ist fast durchweg getrenntgeschlechtlich. Da sowohl solitäre als auch stockbildende Hydroidpolypen stets Medusen des gleichen Geschlechts hervorbringen, ist das Geschlecht offenkundig bereits im Polypen genetisch fixiert. Auch bei Arten mit sessilen Gonophoren werden im gleichen Stock meist nur Keimzellen des gleichen Geschlechts erzeugt.^[32]

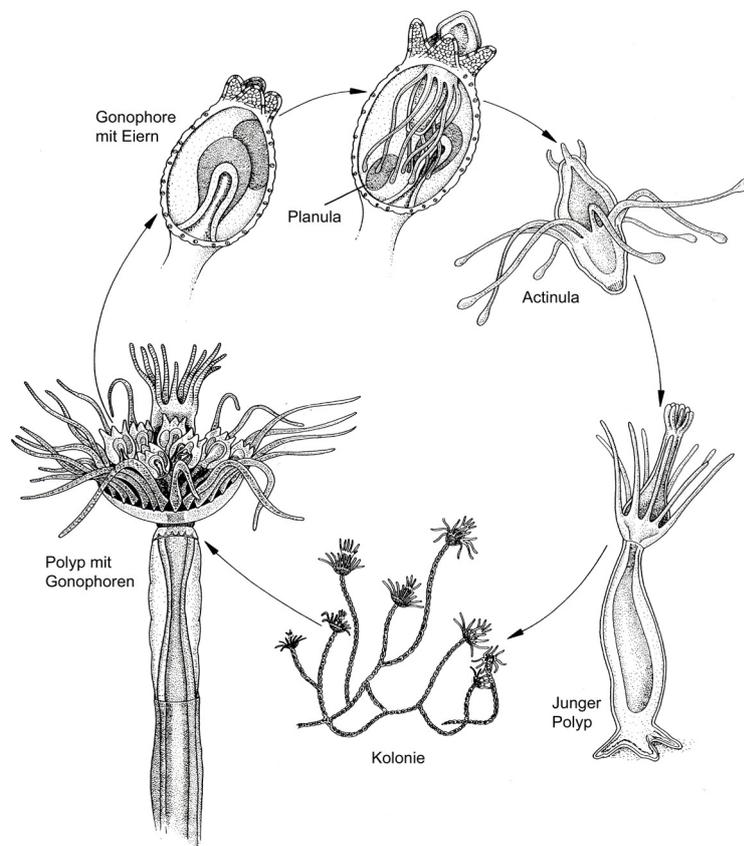


Abbildung 5: Lebenszyklus einer Hydroidart mit fehlender Medusengeneration und sessilen Gonophoren. Aus WESTHEIDE und RIEGER^[15]

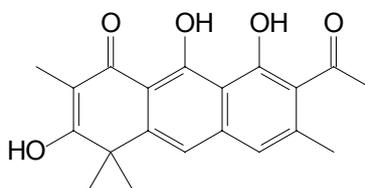
Die Orte der Entstehung und Reifung der Eizellen liegen hierbei räumlich getrennt. Nach ihrer Bildung im Ectoderm der Polypenstiele treten die Eizellen ins Entoderm über, wandern in das Ectoderm der in Bildung begriffenen Gonophoren und treten hier in die Wachstums- und Reifephase ein. Im Normalfall werden die Keimzellen durch Platzen des Deckepithels

frei und ins Wasser ausgestoßen, wo Besamung und Entwicklung bis zur Planula stattfinden. Speziell bei Arten mit sessilen Gonophoren verläuft hingegen die gesamte Entwicklung bis zur Planula im Gonophor; bei *Tubularia* entwickeln sich die Eier unter Ausfall der begeißelten Planula im Gonophor direkt zu Polypenlarven (Actinulae). Dieses Stadium ist mit Tentakeln und Haftscheibe versehen und wandelt sich nach einer meist kurzen pelagischen Phase in den sessilen Jungpolypen um (Abbildung 5).^[32]

3.3. Naturstoffe aus Hydroiden

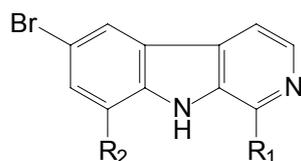
Innerhalb der Gruppe der wirbellosen Tiere haben sich neben Schwämmen und Ascidien speziell Coelenteraten als reiche Quelle biologisch aktiver und strukturell vielfältiger Sekundärmetabolite erwiesen. Innerhalb der Gruppe der Hohltiere beschränkten sich Untersuchungen bisher hauptsächlich auf Weichkorallen und Gorgonien, welche der Klasse der Blumen- und Korallentiere (Anthozoa) zugehörig sind. Aus Organismen der Klasse Hydrozoa, insbesondere der Ordnung Hydroida, sind hingegen nur relativ wenige Naturstoffe bekannt.

Nach der Entdeckung einer Reihe gängiger Steroide und Phospholipide wurde mit Garveatin A (**20**) im Jahr 1985 eine der ersten Verbindungen mit neuartiger Struktur aus einem marinen Organismus der Ordnung Hydroida isoliert. Dieses von FAHY *et al.*^[33] aus *Garveia annulata* erhaltene Polyketid stellt ein Derivat des 4H-Anthracen-1-ons dar und besitzt antimikrobielle Eigenschaften.



20

Eine Reihe bromhaltiger β -Carboline **21-23** wurde wenige Jahre später von AIELLO *et al.*^[34] aus *Aglaophenia pluma*, einem mediterranen Organismus, isoliert. Hiermit konnten erstmalig polycyclische, aromatische Metaboliten als Inhaltsstoffe von Hydroiden nachgewiesen werden.

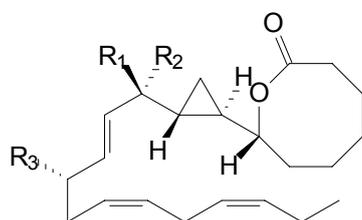


21 $R_1 = C_2H_5$, $R_2 = H$

22 $R_1 = CH_3$, $R_2 = H$

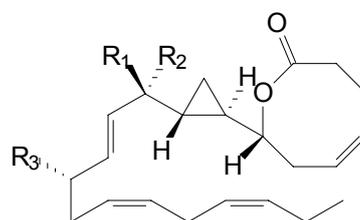
23 $R_1 = C_2H_5$, $R_2 = Br$

Aus *Solanderia secunda*, einem vor der koreanischen Küste gesammelten Hydroiden, konnten von SEO *et al.* im Jahr 1996 neun neuartige Docosanoide isoliert und in ihrer Struktur aufgeklärt werden.^[35] Als charakteristische Strukturmerkmale der Solandelactone A-I dienen jeweils ein Cyclopropan- sowie ein achtgliedriger Lacton-Ring. Ungewöhnlich ist das 22 Kohlenstoffatome umfassende Grundgerüst der Solandelactone, das auf Docosahexaensäure als Vorstufe basiert. Hiermit unterscheiden sich die Solandelactone von den zahlreichen aus anderen marinen Invertebraten und Algen isolierten Oxylipinen mit Cyclopropyl- und Lactoneinheit, welche ein C_{20} -Skelett besitzen und Abkömmlinge der Eicosensäure darstellen. Eine biologische Wirkung als Hemmer von PLA_2 oder 5-Lipoxygenase, wie bei anderen Oxylipinen mit Cyclopropan-Ring beobachtet, lässt sich für die Solandelactone nicht nachweisen. Ursache hierfür könnte die zusätzliche C_2 -Einheit der Solandelactone sein, welche eine Aktivität gegenüber Enzymen der Arachidonsäure-Kaskade ausschließt. Eine inhibierende Wirkung von bis zu 89% gegenüber der Farnesyl-Protein-Transferase konnte für Solandelacton C (**24**), D (**25**) und G (**26**) hingegen bereits in niedrigen Konzentrationen detektiert werden.



24 $R_1 = OH$, $R_2 = H$, $R_3 = OH$

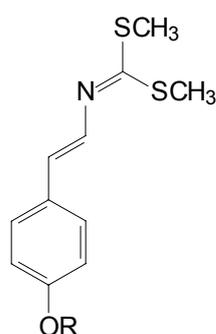
25 $R_1 = H$, $R_2 = OH$, $R_3 = OH$



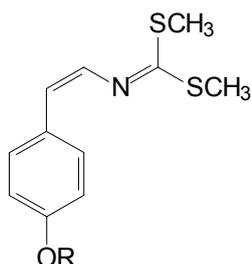
26 $R_1 = OH$, $R_2 = H$, $R_3 = OH$

Verbindungen gänzlich anderer Natur bilden die von LINDQUIST isolierten Tridentatole.^[36] Hierbei handelt es sich um eine Reihe phenolischer Substanzen mit antioxidativer Wirkung,

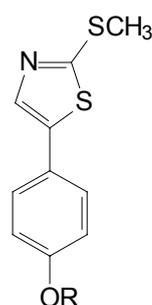
welche Sekundärmetaboliten des marinen Hydroiden *Tridentata marginata* darstellen.^[37] Wie ökologische Studien zeigen, besitzt Tridentatol A (**27**) eine ausgeprägt fraßhemmende Wirkung. Die Fähigkeit der sessilen Hydroida, sich vor räuberischen Organismen zu schützen, ist in der Regel auf die Anwesenheit proteinogener Gifte zurückzuführen, welche mit Hilfe von Nesselzellen in das Gewebe des Angreifers injiziert werden. Wie am Beispiel von Tridentatol A (**27**) deutlich wird, setzen viele Hydroid-Spezies anstelle hochmolekularer Verbindungen dagegen kleine, lipophile Substanzen zur Abwehr potentieller Fressfeinde ein. Eine gleichzeitige Produktion niedermolekularer Abwehrstoffe und proteinogener Gifte innerhalb einer Spezies wird typischerweise nicht beobachtet. Sowohl Tridentatol B-D (**28-30**) als auch die korrespondierenden Sulfatester Tridentatol E-H (**31-34**) weisen indessen keinerlei schützende Wirkung auf.^[36]



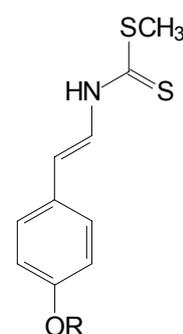
27 R = H
31 R = SO₃Na



28 R = H
32 R = SO₃Na

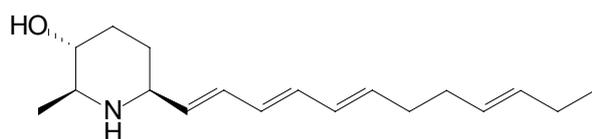


29 R = H
33 R = SO₃Na

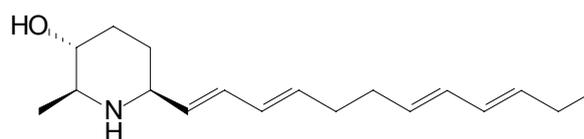


30 R = H
34 R = SO₃Na

Gleichfalls dem Schutz vor natürlichen Fressfeinden dienen Corydendramin A (**35**) und B (**36**). Die beiden konstitutionsisomeren Piperidinol-Derivate konnten von LINDQUIST *et al.* aus *Corydendrium parasiticum* isoliert und anhand spektroskopischer Daten strukturell aufgeklärt werden.^[38]

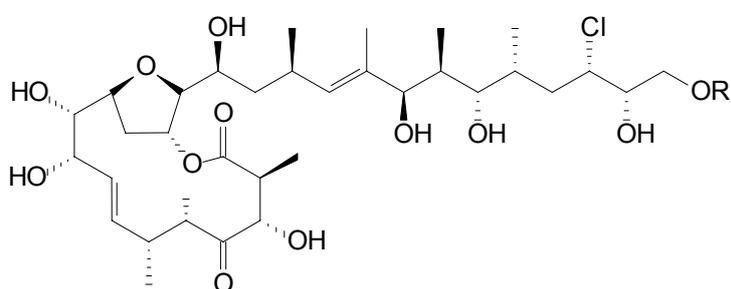


35



36

Mit den Lytophilippinen A-C (**37-39**) wurden vor kurzem erstmals auch Inhaltsstoffe des marinen Hydroiden *Lytocarpus philippinus* publiziert.^[39] Diese von ŘEZANKA *et al.* isolierten chlorhaltigen Makrolactone weisen eine hohe strukturelle Ähnlichkeit mit den Amphidinoliden auf, welche Stoffwechselprodukte mariner Dinoflagellaten der Gattung *Amphidinium* darstellen und cytotoxische Eigenschaften besitzen.^[40] Die Lytophilippine selbst zeigen lediglich eine moderate Aktivität gegenüber einer Reihe ausgewählter Mikroorganismen; bei Gram-positiven Bakterienstämmen wie *Staphylococcus aureus* oder *Bacillus subtilis* erweisen sie sich als vollkommen inaktiv.^[40]



37 R = H

38 R = OC(CH₂)₁₂

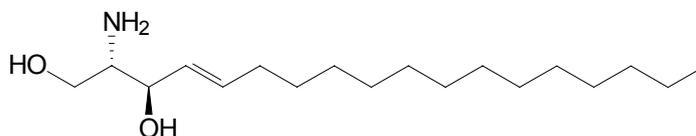
39 R = OC(CH₂)₅CH=CH(CH₂)₅

SPEZIELLER TEIL

4. 1,2-Aminoalkohole

4.1. Einführung

1,2-Aminoalkohole stellen eine wichtige und vielseitige Stoffklasse dar, deren charakteristische Funktionalität sich in zahlreichen Naturstoffen als auch synthetischen Verbindungen findet. Alle natürlich vorkommenden Verbindungen dieses Typs sind Abkömmlinge diverser Aminosäuren wie z. B. Glycin, Alanin und Serin, welche häufig mit langkettigen, teilweise mehrfach ungesättigten Fettsäuren verknüpft auftreten. Sphingosin (**40**), biosynthetisch aus L-Serin und Palmitoyl-CoA aufgebaut, ist seinerseits Grundbaustein zahlreicher weiterer Verbindungsklassen wie Ceramide, Cerebroside oder Sphingomyeline (Sphingosinphospholipide).

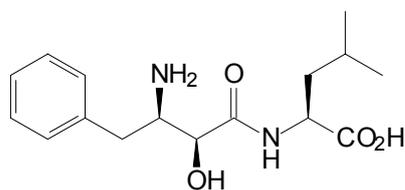


40

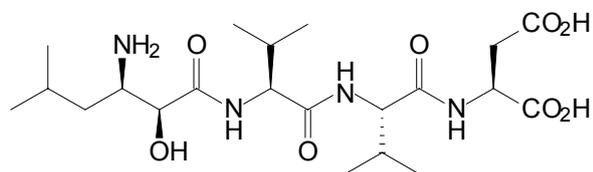
4.2. Vorkommen und biologische Aktivität

Verbindungen mit einer vicinalen Aminoalkohol-Gruppierung sind in der Natur weit verbreitet und weisen eine Vielzahl interessanter biologischer Eigenschaften auf. Zu den bedeutendsten Verbindungen zählen die Peptid-Antibiotika Bestatin (**41**)^[41] und Amastatin (**42**)^[42] welche erstmals aus dem Filtrat von *Streptomyces olivoreticuli*, einem Gram-positiven Bakterium, erhalten wurden. Bestatin (**41**), das mit (2*S*,3*R*)-3-Amino-2-hydroxy-4-phenylbutansäure eine nicht-proteinogene Aminosäure als Baustein enthält, wird aufgrund seiner antitumoralen Aktivität in der klinischen Krebstherapie eingesetzt.^[43,44] Darüber hinaus ist Bestatin (**41**) als spezifischer Inhibitor von Aminopeptidase B, einer

Leucin-Aminopeptidase, bekannt. Struktur-Aktivitäts-Beziehungen belegen in diesem Zusammenhang die Bedeutung der (2*S*)-Hydroxylgruppe für eine Bindung an das Enzym.^[43]

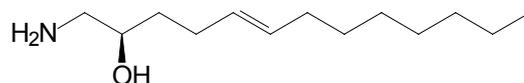


41



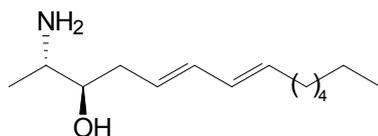
42

Tatsächlich sind Naturstoffe mit 1,2-Aminoalkohol-Funktionalität nicht ausschließlich auf terrestrische Organismen beschränkt, wie die Isolierung weiterer Verbindungen dieses Typs aus verschiedensten Stämmen mariner Organismen zeigt. Hierzu zählen im Besonderen Tunikaten, Schwämme und Bryozoen. So wurde (2*R*,5*E*)-1-Aminotridec-5-en-2-ol (**43**), ein auf Glycin basierender Aminoalkohol, neben zwei konstitutionsisomeren Verbindungen von SEARLE *et al.* aus einer Ascidie der Gattung *Didemnum* isoliert.^[45]

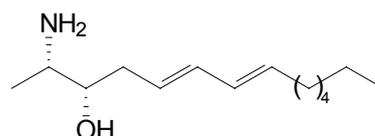


43

In Analogie zu **43** zeigen auch die beiden epimeren Aminoalkohole (2*S*,3*R*,5*E*,7*E*)-2-Aminotetradeca-5,7-dien-3-ol (**44**) und (2*S*,3*S*,5*E*,7*E*)-2-Aminotetradeca-5,7-dien-3-ol (**45**) eine signifikante fungizide Wirkung. Die beiden Verbindungen, Abkömmlinge von L-Alanin, wurden von GULAVITA *et al.* durch Extraktion eines nicht näher bestimmten Schwamms der Gattung *Xestospongia* aus den Gewässern Papua-Neuguineas erhalten.^[46]

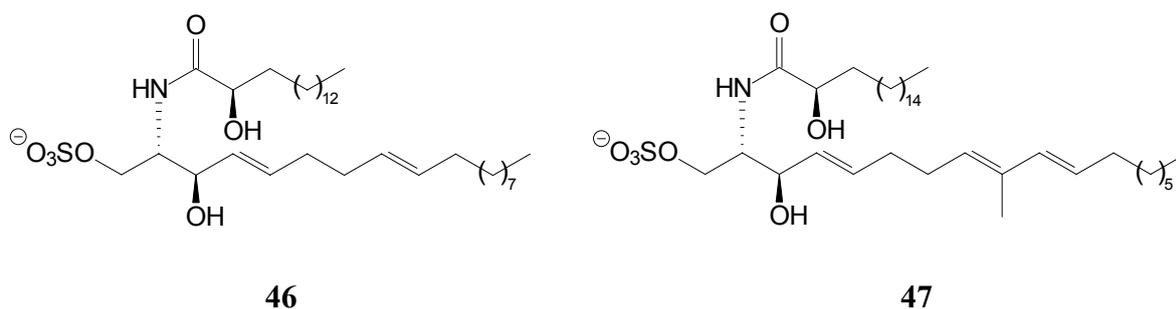


44



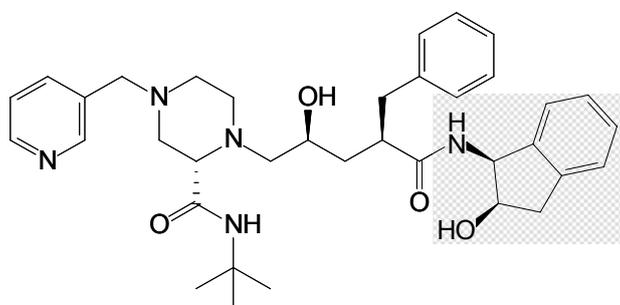
45

Als Beispiele für die große Gruppe der auf Serin basierenden Verbindungen mit 1,2-Aminoalkohol-Funktionalität sind die beiden Ceramid-1-sulfate **46** und **47** aus *Watersipora cucullata*, einer japanischen Bryozoe, erwähnenswert.^[47] Beide Moleküle stellen potente Inhibitoren der humanen DNA-Topoisomerase I, einem Enzym der Zellreplikationsmaschinerie, dar. In Anbetracht der Beteiligung von Topoisomerase I an zahlreichen essentiellen genetischen Prozessen wurde das Enzym in den vergangenen Jahren als primäres Angriffsziel einer neuen Generation von Cytostatika erkannt.



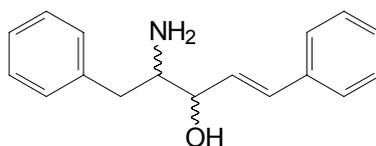
4.3. Synthetisch bedeutende Verbindungen mit 1,2-Aminoalkohol-Funktionalität

Chirale vicinale Aminoalkohole nehmen auch als Intermediate im Rahmen der Synthese einer größeren Anzahl bedeutender pharmazeutischer und agrochemischer Produkte eine Schlüsselrolle ein. So findet beispielsweise (1*S*,2*R*)-1-Aminoindan-2-ol als Synthesebaustein von Indinavir (**48**), einem klinisch genutzten Wirkstoff gegen HIV, Anwendung. Die antivirale Aktivität von Indinavir (**48**), sowie zahlreicher anderer Präparate wie Ritonavir und Nelfinavir, beruht auf seiner ausgeprägten Wirkung als Protease-Inhibitor.^[48,49]



48

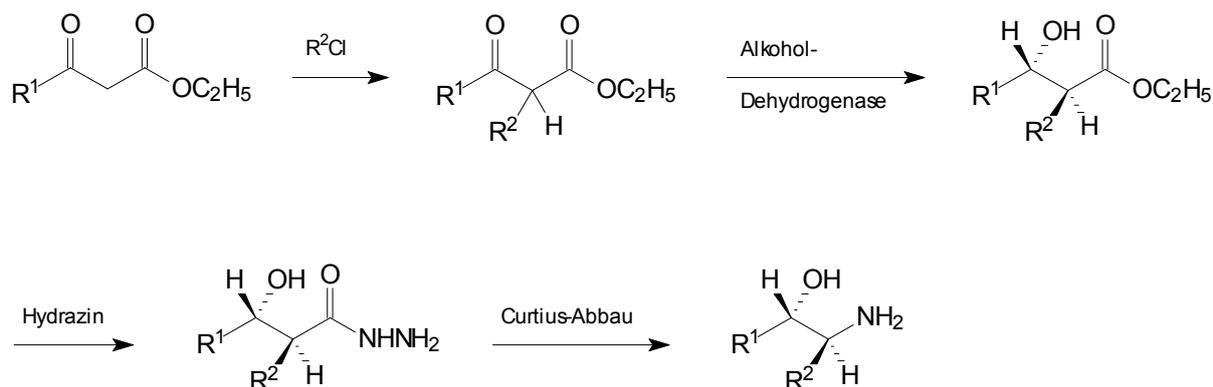
Von Bedeutung erscheint, angesichts weltweit steigender Infektionszahlen und zunehmender Resistenzen gegenüber gängigen Chemotherapeutika, eine mögliche Anwendung von Verbindungen mit 1,2-Aminoalkohol-Funktionalität als Antimalariamittel. Ein primäres chemotherapeutisches Angriffsziel stellen speziell Proteasen innerhalb des Malaria-Parasiten dar, welche eine Zersetzung des Hämoglobins in befallenen Erythrozyten bewirken. Protease-Inhibitoren wie Bestatin (**41**) sollten folglich den Lebenszyklus von *Plasmodium falciparum* unterbrechen und damit eine weitere Zersetzung menschlichen Hämoglobins verhindern können, wobei die Protease-inhibierende Wirkung von Bestatin (**41**) der 1,2-Aminoalkohol-Gruppierung des Moleküls zugeschrieben wird. Tatsächlich zeigt Verbindung **49**, die in einer Reihe synthetisierter Aminoalkohole die engste strukturelle Verwandtschaft zu Bestatin (**41**) aufweist, eine moderate Aktivität gegenüber verschiedenen Stämmen des Malariaerregers. Interessanterweise ist die Aktivität der Verbindung **49** gegenüber einem Chloroquin-resistenten Stamm im Vergleich zu einem nicht-resistenten Stamm mit einem Verhältnis von 4:1 deutlich erhöht.^[50]



49

Eine allgemein anwendbare Methode zur Darstellung chiraler 1,2-Aminoalkohole ist in Schema 3 abgebildet.^[48] Der Prozess verwendet als Edukte leicht zugängliche β -Ketoester, welche zunächst am α -Kohlenstoffatom, ohne Berücksichtigung der Stereochemie, alkyliert werden. Zentraler Schritt der Synthesesequenz ist die nachfolgende Reduktion des erhaltenen alkylierten β -Ketoesters zum korrespondierenden β -Hydroxyester, die durch eine Alkohol-Dehydrogenase in Gegenwart eines Nicotinamid-Cofaktors bewirkt wird. Diese Umsetzung verläuft in hohem Maße stereoselektiv, indem lediglich einer der beiden eingesetzten enantiomeren β -Ketoester reduziert wird. Gleichzeitig stehen die beiden 2-substituierten β -Ketoester in wässriger Lösung in einem sich rasch einstellenden Gleichgewicht, so dass eine schnelle Umwandlung der beiden Enantiomeren erfolgt. Auch die Reduktion des β -Ketoesters selbst weist ein hohes Maß an Stereoselektivität auf und liefert lediglich einen der beiden möglichen β -Hydroxyester. Mittels enzymatischer Reaktion lassen sich auf diese

Weise in einem Schritt zwei Chiralitätszentren generieren, welche in Abhängigkeit von der eingesetzten Dehydrogenase die gewünschten absoluten Konfigurationen aufweisen. Der Prozess ermöglicht somit die gezielte Darstellung eines einzelnen von vier möglichen stereoisomeren β -Hydroxyestern in hoher optischer Reinheit. Nach Umwandlung des erhaltenen chiralen β -Hydroxyesters in das entsprechende Carbonsäurehydrazid und anschließenden Curtius-Abbau wird unter Retention der Stereochemie am α -Kohlenstoffatom der gewünschte 1,2-Aminoalkohol erhalten.



Schema 3: Allgemeine Darstellung chiraler vicinaler Aminoalkohole^[48]

5. *Pseudodistoma crucigaster*

5.1. Taxonomie und Beschreibung

Die Erstbeschreibung von *Pseudodistoma crucigaster* stammt von GAILL aus dem Jahr 1972.^[51] Der Organismus wird nach der heutigen systematischen Einteilung der Chordatiere (Tunicata) zur Ordnung Enterogona, Unterordnung Aplousobranchia und Familie Pseudodistomidae zugeordnet.^[52]

Klasse: **ASCIDIACEAE** (Seescheiden)

1. Ordnung: PLEUROGONA

2. Ordnung: **ENTEROGONA**

1. Unterordnung: PHLEBOBRANCHIA

2. Unterordnung: **APLOUSOBRANCHIA**

Familie: CIONIDAE, CLAVELINIDAE, DIAZONIDAE, DIDEMNIDAE, EUHERDMANIIDAE, HOLOZOIDAE, POLYCITORIDAE, POLYCLINIDAE, PROTOPOLYCLINIDAE, PYCNOCYCLAVELLINIDAE, RITTERELLIDAE, STOMOZOIDAE, **PSEUDODISTOMIDAE.**

Gattung: ***Pseudodistoma***

Schema 4: Taxonomische Stellung von *Pseudodistoma crucigaster*^[52]

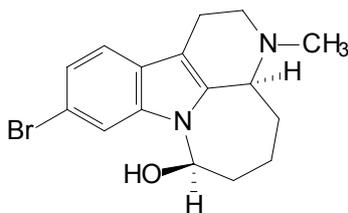
Der Lebensraum von *Pseudodistoma crucigaster* ist auf den westlichen Teil des Mittelmeers beschränkt und umfasst neben der Küstenlinie zwischen Frankreich und Gibraltar speziell die Balearischen Inseln.^[53] Die koloniale, ovalförmige Ascidie besiedelt überwiegend felsige Oberflächen des Sublittorals (Unterwasserzone) in Tiefen zwischen 1 und 40 Metern und erreicht bei einem Durchmesser von bis zu 8 cm eine Höhe von etwa 4 cm.^[54] *Pseudodistoma crucigaster* ist in Form dreier verschiedenfarbiger Arten (gelb, orange, grau) bekannt, welche mangels anderer morphologischer Unterscheidungsmerkmale taxonomisch nicht weiter untergliedert werden können. Während der Reproduktionsphase setzt der mehrjährige Organismus je Zooid bis zu drei Larven frei. Letztere weisen einen effektiven Schutz gegenüber Fressfeinden auf, dessen Ursache bis heute nicht bekannt ist.^[53]



Abbildung 6: *Pseudodistoma crucigaster* (gelbe Art)^[52]

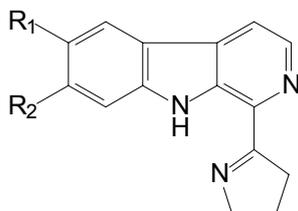
5.2. Naturstoffe aus Organismen der Gattung *Pseudodistoma*

Die chemischen Untersuchungen an Organismen der Gattung *Pseudodistoma* führten zur Entdeckung verschiedener Alkaloide, Purine, cytotoxischer Amine und Aminoalkohole.^[55] Eine der ersten Publikationen über die Isolierung von Alkaloiden aus Organismen dieses Taxons stammt aus dem Jahr 1993.^[56] CHBANI *et al.* beschreiben in diesem Zusammenhang die Strukturaufklärung mehrerer bromierter Indol-Alkaloide aus *Pseudodistoma arborescens*, von denen Arborescidin D (**50**) eine mäßige *in vitro*-Aktivität gegenüber einer humanen Tumorzelllinie zeigt.



50

Zur Gruppe der Alkaloide zählen ebenfalls Eudistomin H (**51**), Eudistomin I (**52**) und Eudistomin V (**53**). Diese von DAVIS *et al.* isolierten Verbindungen mit β -Carbolin-Ringsystem entstammen *Pseudodistoma aureum*, einer australischen Ascidie der Gattung *Pseudodistoma*.^[57]

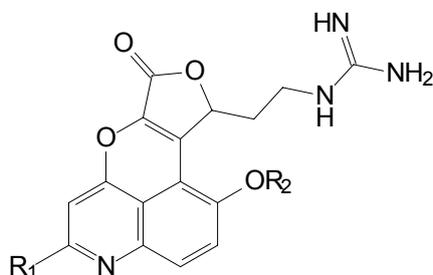


51 $R_1 = \text{Br}, R_2 = \text{H}$

52 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{H}$

53 $R_1 = \text{Br}, R_2 = \text{Br}$

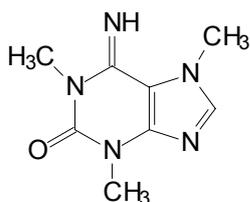
Die Entdeckung von Distomadin A (**54**) und B (**55**), zweier tetracyclischer 6-Hydroxychinolin-Alkaloide, geht auf PEARCE *et al.* zurück.^[55] Beide Verbindungen wurden als Inhaltsstoffe einer neuseeländischen Art von *Pseudodistoma aureum* isoliert und weisen als ungewöhnliches Strukturelement jeweils eine Guanidinogruppe auf.



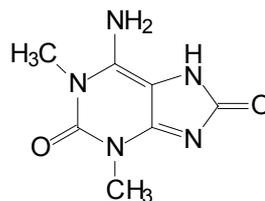
54 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{H}$

55 $R_1 = \text{CO}_2\text{H}, R_2 = \text{H}$

Auch Purin-Derivate wie 1,3,7-Trimethylisoguanin (**56**) und 1,3-Dimethyl-8-oxoisoguanin (**57**) sind als Sekundärmetaboliten von *Pseudodistoma* bekannt. Beide Verbindungen konnten aus *Pseudodistoma cereum*, einer neuseeländischen Ascidienart, isoliert werden.^[58]

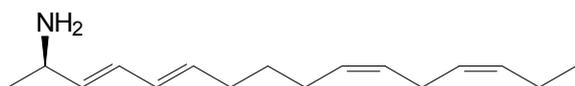


56

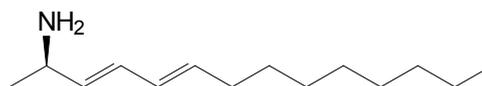


57

Zwei niedermolekulare Verbindungen eines anderen Strukturtyps wurden von RASHID *et al.* aus einer nicht näher bestimmten afrikanischen Art von *Pseudodistoma* erhalten.^[59] Hierbei handelt es sich um die ungesättigten, aliphatischen Amine **58** und **59**, von denen letzteres eine ausgeprägte cytotoxische Aktivität gegenüber mehreren humanen Tumorzelllinien zeigt.

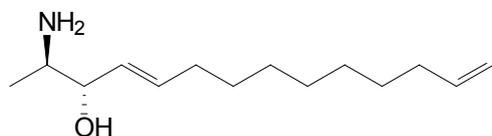


58

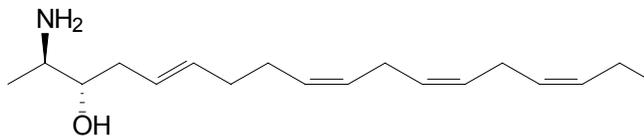


59

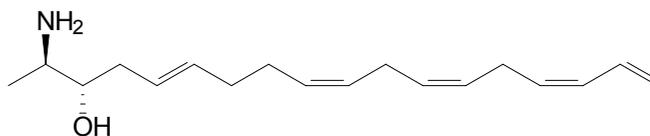
Mehrfach ungesättigte 1,2-Aminoalkohole, wie Crucigasterin 225 (**60**), 277 (**61**) und 275 (**62**), stellen ebenfalls eine bekannte Klasse von Inhaltsstoffen aus Organismen der Gattung *Pseudodistoma* dar. Die Crucigasterine entstammen *Pseudodistoma crucigaster*, einer mediterranen Ascidienart; die Zahlen 225, 277 und 275 entsprechen dabei der Molekülmasse des korrespondierenden Aminoalkohols. Die Verbindungen zeigen jeweils mäßige Cytotoxizität sowie antimikrobielle Wirksamkeit.^[60]



60



61



62

5.3. Testungen der Extrakte von *Pseudodistoma crucigaster* auf biologische Aktivität

Im Rahmen des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Teilprojekts „Endo- und exozytische Organismen als Quelle biologisch aktiver Naturstoffe“ wurden der Bayer AG (Monheim) Extrakte aus marinen Makro- und Mikroorganismen für biologische Testungen in den Bereichen Pflanzenschutz bzw. Tiergesundheit zur Verfügung gestellt. Im Verlauf dieser Testungen fiel die außerordentlich hohe Wirksamkeit der Toluol-Phase eines Extrakts aus *Pseudodistoma crucigaster* gegen die Testsysteme *Lucilia cuprina* (Schmeißfliege), *Eimeria tenella* und *Neospora caninum* (protozoäre Parasiten), sowie *Nippostrongylus brasiliensis* und *Trichinella spiralis* (Nematoden) auf.

Wiederholte Gelchromatographie der Toluol-Phase an Sephadex[®] LH-20 mit verschiedenen Laufmittelsystemen als Eluenten und erneute Testung ermöglichte eine Eingrenzung der Aktivität auf einzelne Fraktionen, bei denen es sich durchweg noch um komplexe Gemische ähnlicher und schwer trennbarer Verbindungen handelte. Massenspektrometrische Untersuchungen sowie charakteristische Verschiebungswerte und Kopplungen im olefinischen Bereich der ¹H- und COSY-NMR-Spektren bestimmter aktiver Fraktionen lieferten Hinweise auf die Anwesenheit von Crucigasterinen, welche als Inhaltsstoffe von *Pseudodistoma crucigaster* bereits im Jahr 1993 beschrieben wurden.^[60] Eine im Zusammenhang mit den Crucigasterinen beobachtete antimikrobielle Wirksamkeit lässt vermuten, dass die in den Testungen detektierte biologische Aktivität der verschiedenen Fraktionen wahrscheinlich dieser Verbindungsklasse zukommt.

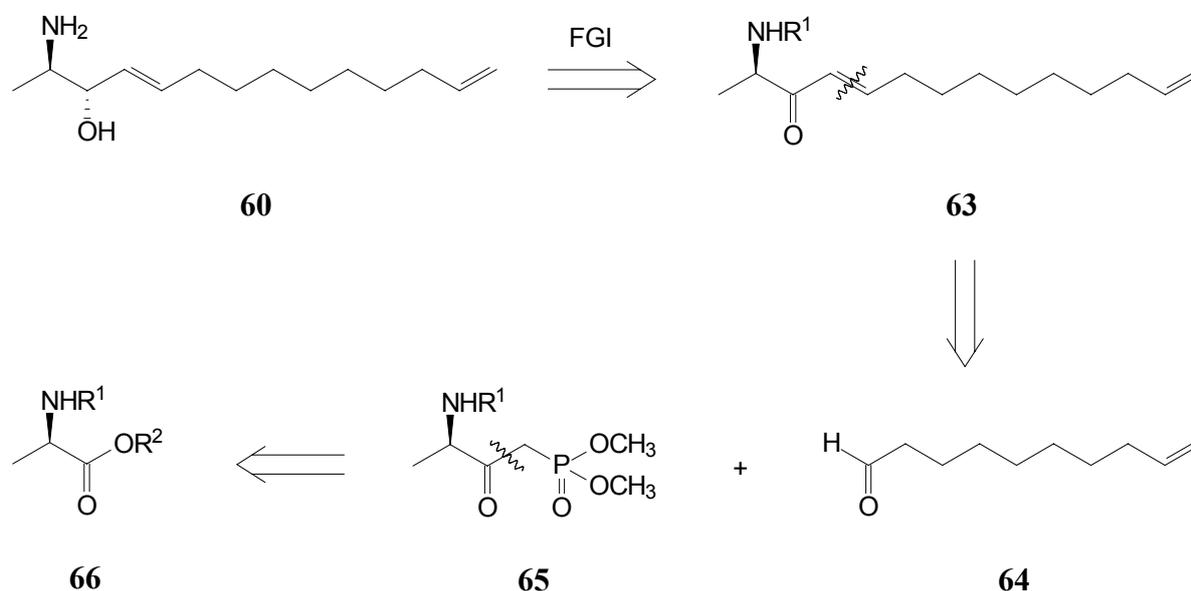
5.4. Ziel der Untersuchungen

Ziel dieses Teils der vorliegenden Arbeit war es, die Bedeutung der Crucigasterine für die biologische Aktivität der Toluol-Phase von *Pseudodistoma crucigaster* in den Testsystemen der Bayer AG durch Reindarstellung der Verbindungen zu evaluieren. Da eine weitere Auftrennung der durch Gelchromatographie erhaltenen Fraktionen aufgrund unzureichender Mengen nicht weiter verfolgt werden konnte, wurde eine Totalsynthese der Crucigasterine 225 (**60**), 277 (**61**) und 275 (**62**) angestrebt.

6. Totalsynthese von Crucigasterin 225 (60)

6.1. Retrosynthese

Gemäß retrosynthetischer Analyse lässt sich Crucigasterin 225 (60) durch Umwandlung funktioneller Gruppen auf ein α,β -ungesättigtes Aminoketon 63 zurückführen, das seinerseits durch Spaltung der α,β -ständigen Doppelbindung in 9-Decen-1-al (64) und ein Phosphonsäure-Derivat 65 zerlegt werden kann. Die Synthese von Verbindung 65 gelingt ausgehend von einem D-Alanin-Derivat 66 sowie Methanphosphonsäuredimethylester.

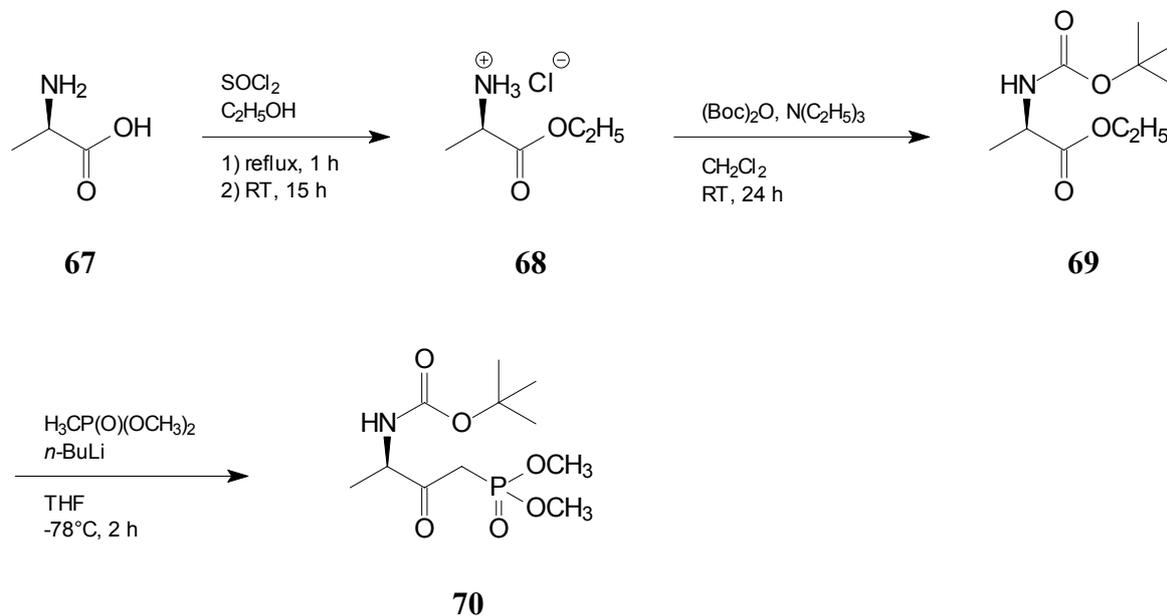


Schema 5: Retrosynthese von Crucigasterin 225 (60)

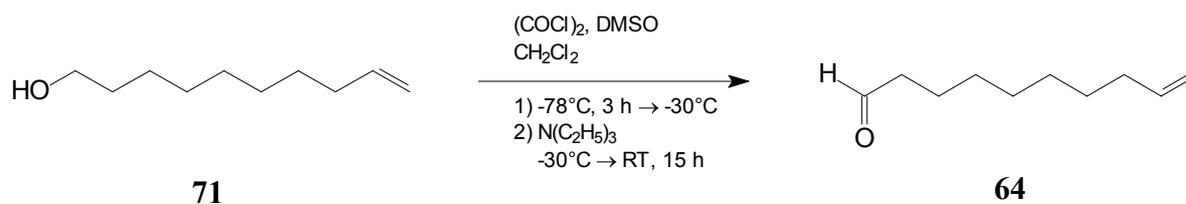
6.2. Darstellung von (2*R*,4*E*)-2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)tetradeca-4,13-dien-3-on (72)

Die Synthese des Phosphonsäure-Derivats 65 erfolgt ausgehend von kommerziell erhältlichem D-Alanin (67). Hierzu wird die freie Aminosäure zunächst in D-Alanin-ethylester-Hydrochlorid (68) umgewandelt. Nach Schützen der Aminogruppe mit Di-*tert*-butyldicarbonat wird *N*-Boc-D-Alaninethylester (69) erhalten,^[60] welcher durch nachfolgende Umsetzung mit Methanphosphonsäuredimethylester^[61] bei -78°C unter C-C-Verknüpfung

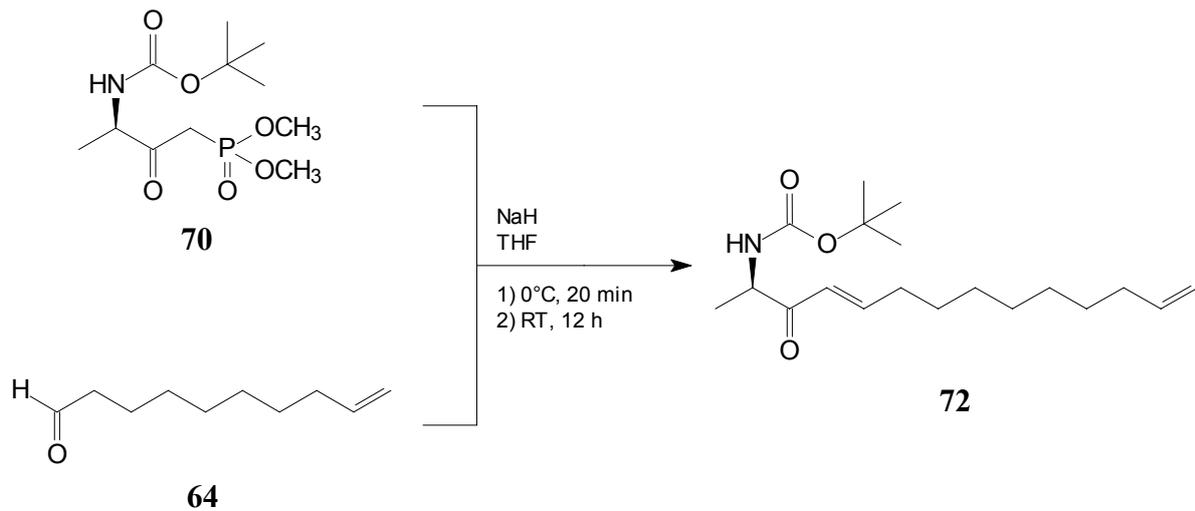
(*R*)-3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-2-oxobutanphosphonsäuredimethylester (**70**) in einer Gesamtausbeute von 79% über drei Stufen liefert.



Die für eine anschließende Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion benötigte Aldehyd-Komponente **64** wird mittels Swern-Oxidation von 9-Decen-1-ol (**71**) in einer Ausbeute von 95% dargestellt.^[62]

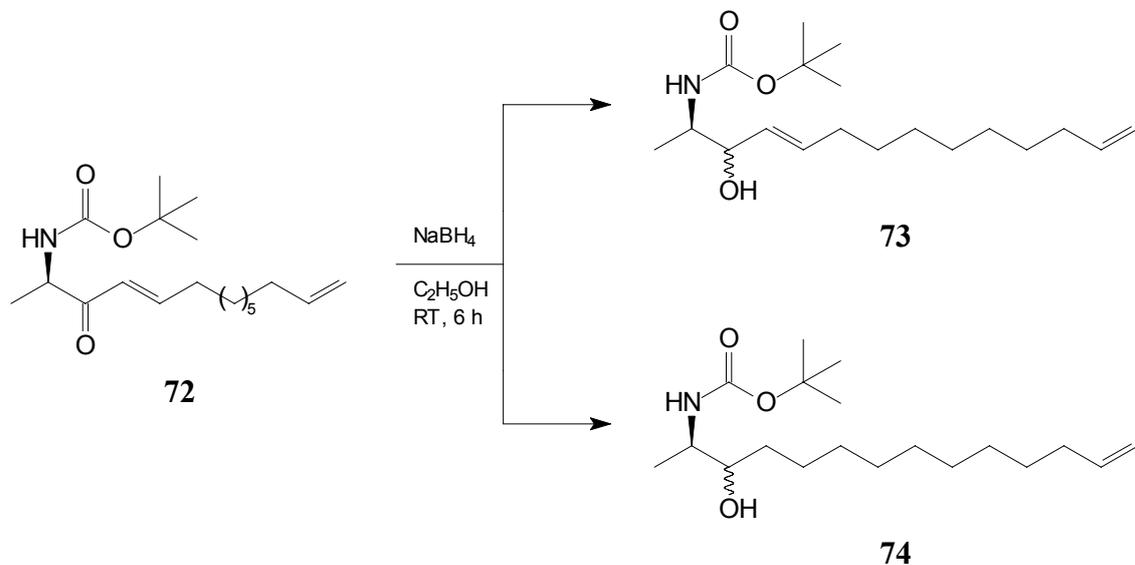


Der Aufbau des langkettigen Crucigasterin-Grundkörpers gelingt durch Kopplung der Phosphonsäureester-Komponente **70** und 9-Decen-1-al (**64**) via Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion. Unter Verwendung von Natriumhydrid zur Erzeugung des stabilisierten Phosphonat-Carbanions wird (*2R,4E*)-2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)tetradeca-4,13-dien-3-on (**72**) in einer guten Ausbeute von 79% erhalten.^[63]



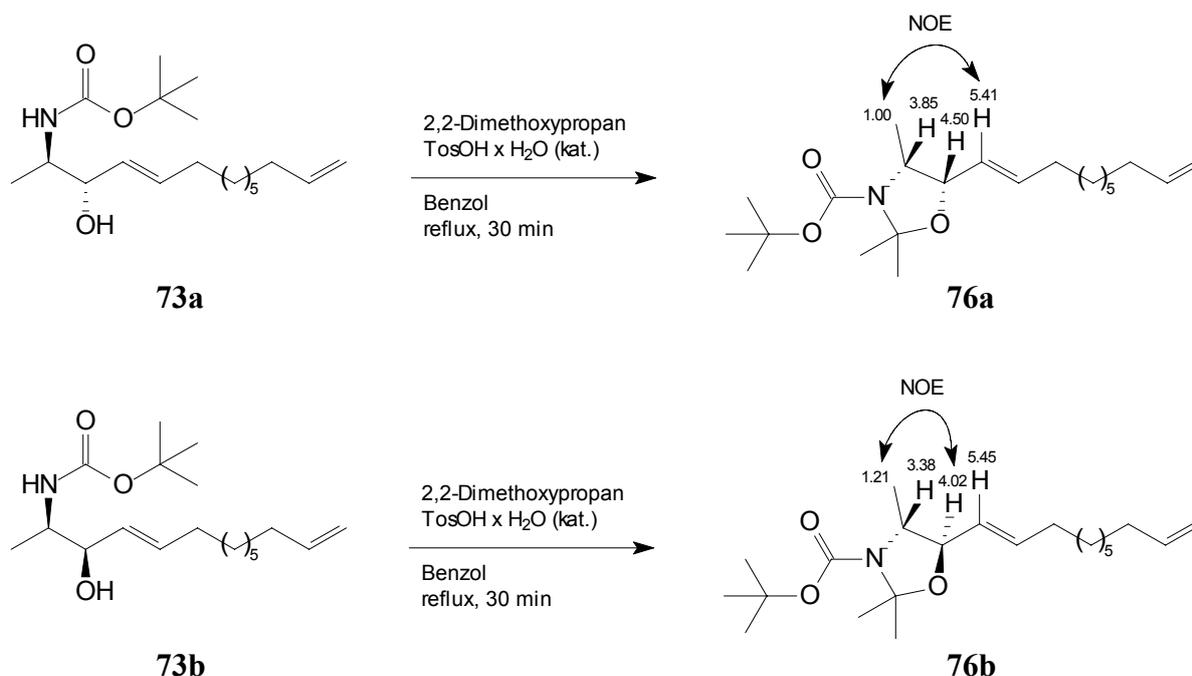
6.3. Darstellung von Crucigasterin 225 (60)

Die Darstellung von Crucigasterin 225 (60) ausgehend von (2*R*,4*E*)-2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)tetradeca-4,13-dien-3-on (72) erfordert in zwei abschließenden Reaktionsschritten die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe sowie eine asymmetrische Reduktion der Ketogruppe. Wie verschiedene Versuche zeigen, weist die Reduktion eine starke Abhängigkeit sowohl von der Art des Reduktions- als auch des Lösungsmittels auf. Wird die Reduktion in Ethanol mit Natriumborhydrid als Reduktionsmittel durchgeführt, so erhält man neben dem erwarteten Diastereomergemisch von (2*R*,3*R*,4*E*)- und (2*R*,3*S*,4*E*)-2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)tetradeca-4,13-dien-3-ol (73) auch größere Mengen der entsprechenden α,β -gesättigten 1,2-Aminoalkohole 74.



Wählt man Lithiumtri-*tert*-butoxyaluminiumhydrid anstelle von Natriumborhydrid als Reduktionsmittel und führt die Reaktion bei -78°C in Tetrahydrofuran aus,^[64] so kann die Bildung des α,β -gesättigten Nebenprodukts **74** vermieden werden. Eine Differenzierung der diastereotopen Seiten der Ketogruppe wird unter diesen Reaktionsbedingungen indessen nicht beobachtet; die Reaktion liefert die diastereomeren Aminoalkohole (*2R,3S*)-**73a** und (*2R,3R*)-**73b** im Verhältnis 1:1.

Um die NMR-Signale beider diastereomerer 1,2-Aminoalkohole **73** jeweils mit einer bestimmten absoluten Konfiguration am neu entstandenen Asymmetriezentrum C-3 zu korrelieren, sollten die Diastereomere getrennt und anschließend geeignet derivatisiert werden. Hierzu wurde das Diastereomergemisch zunächst mit Benzoesäurechlorid zu (*1RS,2E*)-Benzoesäure-1-[(*R*)-1-(*tert*-Butoxycarbonylamino)ethyl]dodeca-2,11-dien-1-ylester (**75**) verestert, die beiden Verbindungen mittels analytischer HPLC an einer chiralen Säule getrennt, und die erhaltenen *N,O*-geschützten Diastereomere (*2R,3S*)-**75a** und (*2R,3R*)-**75b** mit Kaliumhydroxid in einem Ethanol/Wasser-Gemisch wieder verseift. Nach Umsetzung der diastereomerenreinen Aminoalkohole (*2R,3S*)-**73a** und (*2R,3R*)-**73b** mit 2,2-Dimethoxypropan in Gegenwart katalytischer Mengen an *p*-Toluolsulfonsäure wurden die beiden Oxazolidin-Derivate **76a** und **76b** erhalten.^[65]



Aus dem Vergleich der ROESY-NMR-Spektren beider Oxazolidin-Derivate **76a** (Spektrum A) und **76b** (Spektrum B) kann die absolute Konfiguration am Kohlenstoffatom C-3 der diastereomeren 1,2-Aminoalkohole abgeleitet werden (Abbildung 7). Im Rahmen dieser Ableitung sind insbesondere die Kern-Overhauser-Effekte (NOE) einzelner Wasserstoffkerne von Bedeutung, die in ROESY-Spektren neben Direktkopplungen der Protonen detektiert werden. Der Vorteil der ROESY-Spektren gegenüber herkömmlichen NOESY-Spektren liegt dabei in der bedeutend größeren Signalintensität der NOE-Crosspeaks. In Anbetracht der Tatsache, dass einzelne Signale der Oxazolidin-Derivate in den ^1H -NMR-Spektren beider Verbindungen aufgrund der E/Z-Isomerie der Amidbindung des Oxazolidins bei Raumtemperatur doppelt erscheinen, wurden die Messungen zur Beschleunigung der Isomerisierung bei 75°C durchgeführt.

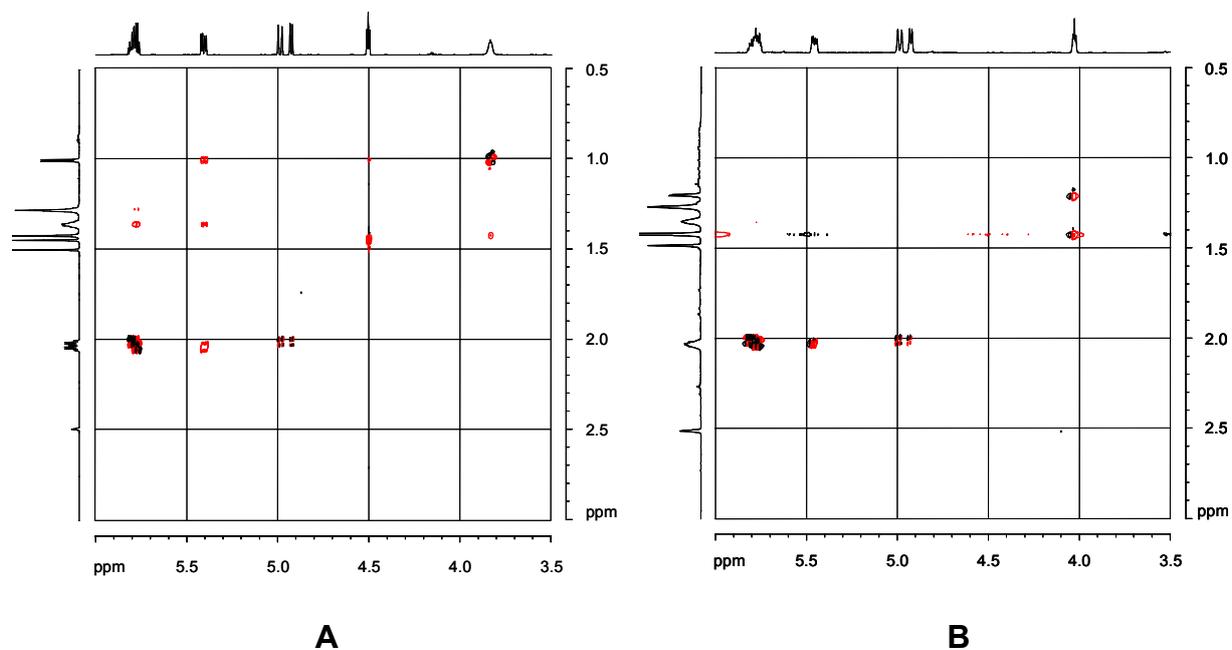
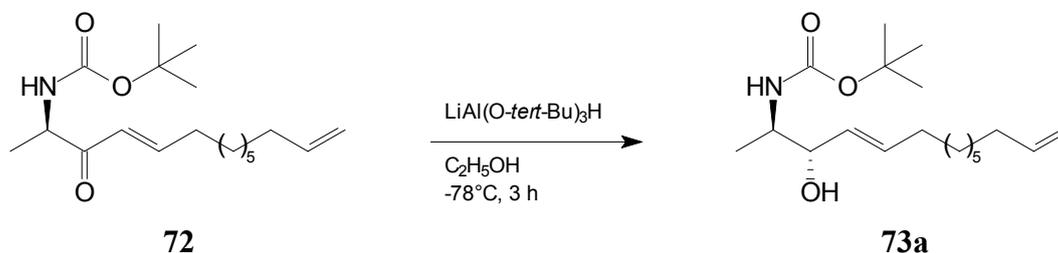


Abbildung 7: ROESY-NMR-Spektren der Oxazolidin-Derivate **76a** (A) und **76b** (B), (800.1 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO, 75°C)

Das ROESY-Spektrum des Oxazolidin-Derivats **76a** (Spektrum A) zeigt als charakteristisches Merkmal einen Kern-Overhauser-Effekt zwischen den Protonensignalen bei δ 5.41 und 1.00, welcher auf eine räumliche Nähe der beiden Wasserstoffkerne schließen lässt. Eine wesentlich schwächere Kopplung wird zwischen den Signalen bei δ 4.50 und 1.00 beobachtet. Diese Wechselwirkung ist auf eine $^4J_{\text{HH}}$ -Long-range-Kopplung zurückzuführen, die im Falle

einer starren W-Anordnung der Bindungen zwischen den Kopplungspartnern auftritt. Im ROESY-Spektrum von **76b** (Spektrum B) detektiert man stattdessen einen Kern-Overhauser-Effekt zwischen den Protonensignalen bei δ 4.02 und 1.21; ein Crosspeak für die räumliche Nähe der beiden Wasserstoffkerne bei δ 5.45 und 1.21 wird hier nicht beobachtet. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse lässt sich dem Oxazolidin **76a** *S*-Konfiguration an C-3 zuordnen, während **76b** *R*-Konfiguration besitzt.

Die Verwendung von Ethanol als Lösungsmittel bei der Reduktion von (2*R*,4*E*)-2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)tetradeca-4,13-dien-3-on (**72**) mit Lithiumtri-*tert*-butoxyaluminiumhydrid bedingt ein gänzlich anderes Produktverhältnis.^[64] Unter ansonsten identischen Reaktionsbedingungen (-78°C, 3 h) wird der für die Darstellung von Crucigasterin 225 (**60**) benötigte 1,2-Aminoalkohol **73a** in einem Diastereomenüberschuss von 94% erhalten. Die Ausbeute der Reaktion, bezogen auf die Menge an umgesetztem Edukt, beträgt 84%. Eine Steigerung des Umsatzes an Edukt konnte sowohl durch Verlängerung der Reaktionszeit als auch durch Verwendung eines größeren Überschusses an Reduktionsmittel nicht erzielt werden.



Ursache für die drastische Veränderung des Diastereomenverhältnisses bei der Hydrierung von **72** mit Lithiumtri-*tert*-butoxyaluminiumhydrid von 50:50 in Tetrahydrofuran auf 97:3 in Ethanol zugunsten des gewünschten 1,2-Aminoalkohols **73a** ist die Beobachtung, dass eine Reduktion der Ketogruppe von 1,2-Aminoketonen der Chelat-Kontrolle unterliegt. Hierbei besetzt nach HOFFMAN *et al.*^[64] das Aluminiumatom das Zentrum des Chelatkomplexes, wodurch eine *syn*-periplanare Anordnung von Amino- und Ketogruppe erzwungen und die Bildung des *anti*-Diastereomen begünstigt wird (Abbildung 8). Diese für eine effektive Stereokontrolle benötigte Chelatbildung wird durch Ligandenaustausch- bzw. Disproportionierungsprozesse des Reduktionsmittels gefördert, welche in protischen Medien

wie Alkoholen besonders ausgeprägt sind. In Gegenwart aprotischer Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran verlaufen diese Austauschprozesse sehr langsam, womit ein deutlicher Rückgang bzw. ein vollständiger Verlust der Diastereoselektivität verbunden ist.

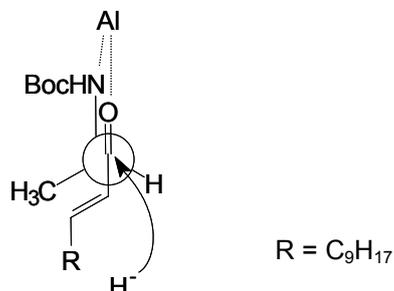
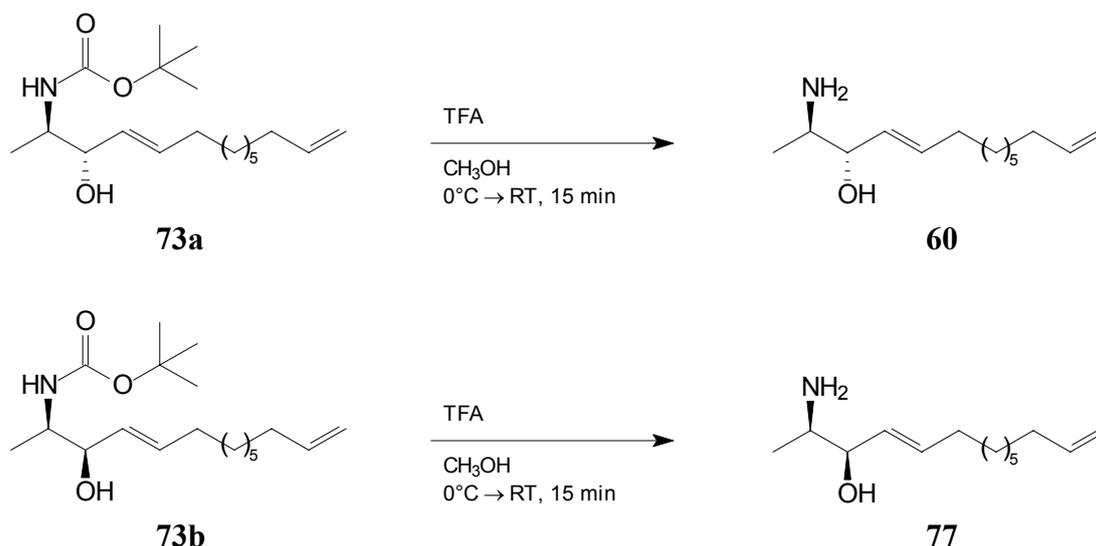


Abbildung 8: Chelatkontrollierte Reduktion des 1,2-Aminoketons **72**

Die abschließende Abspaltung der Boc-Schutzgruppe von **73a** mit Trifluoressigsäure in Methanol liefert Crucigasterin 225 (**60**) in einer Ausbeute von 87%.^[66] In analoger Weise lässt sich der zu Crucigasterin 225 (**60**) diastereomere 1,2-Aminoalkohol **77** in 84% Ausbeute aus **73b** darstellen. Die Gesamtausbeute für Crucigasterin 225 (**60**) über sechs Stufen ausgehend von D-Alanin (**67**) und 9-Decen-1-ol (**71**) beläuft sich damit auf 45%.



Tatsächlich zeigen die spektroskopischen Daten, insbesondere die Werte des ¹³C-NMR-Spektrums (Abbildung 9), von Naturstoff und synthetisiertem Aminoalkohol **60** eine gute

Übereinstimmung. Gleichzeitig beobachtet man eine schlechtere Korrelation der NMR-Daten von Naturstoff und Verbindung **77**, bezogen auf die Kohlenstoffatome C-1 bis C-5.^[60]

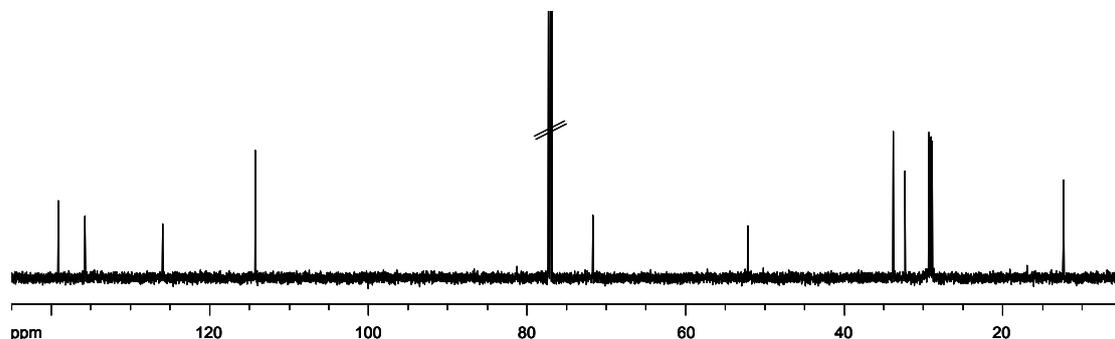
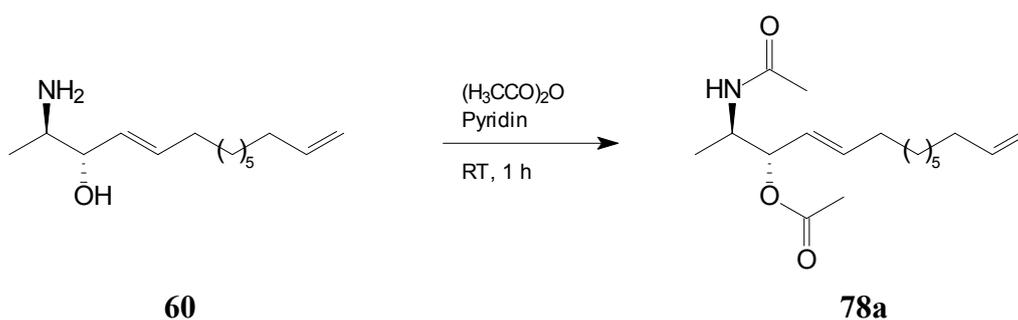


Abbildung 9: ^{13}C -NMR-Spektrum von Crucigasterin 225 (**60**), (150.9 MHz, CDCl_3)

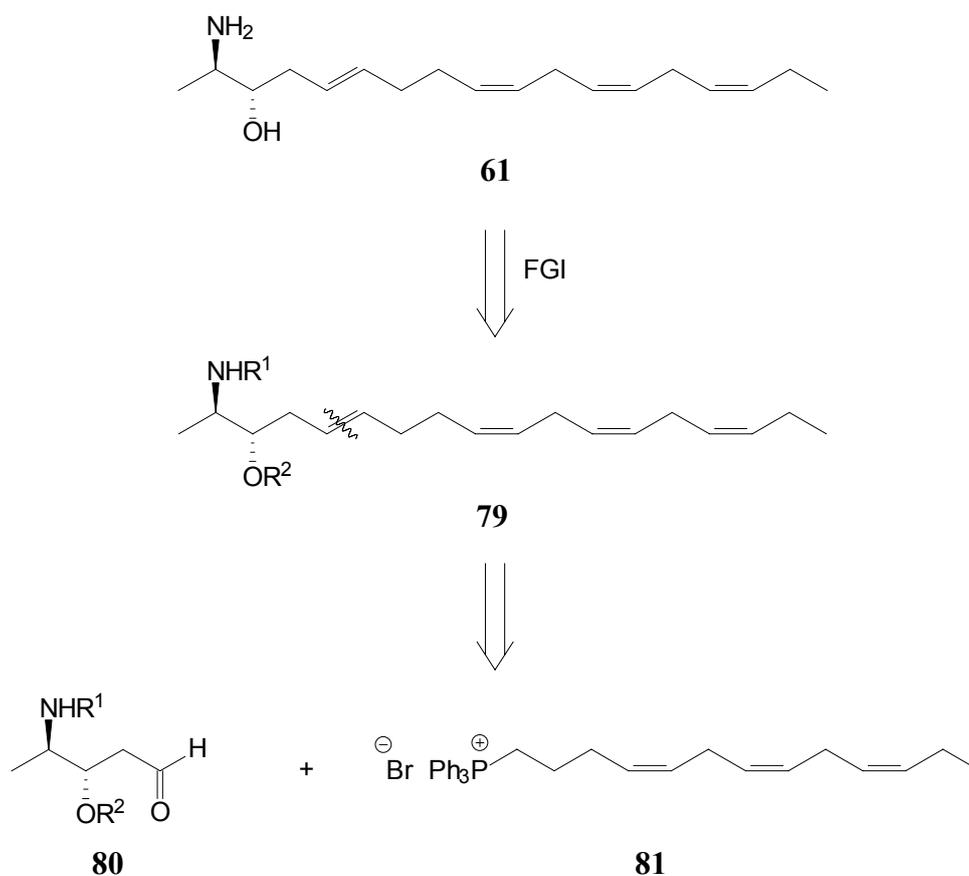
Die Identität von Naturstoff und Syntheseprodukt **60** wird durch nachfolgende Derivatisierung der beiden synthetisierten 1,2-Aminoalkohole zusätzlich bestätigt. Hierzu wurden die diastereomeren Verbindungen **60** und **77** in Anlehnung an die Literatur acetyliert und die analytischen Daten der erhaltenen *N,O*-geschützten Derivate **78a** bzw. **78b** mit den literaturbekannten spektroskopischen Daten des acetylierten Naturstoffs verglichen.^[60] In diesem Zusammenhang ergibt sich für Verbindung **78a** eine sehr gute Übereinstimmung mit den publizierten Daten des Naturstoff-Derivats.



7. Versuche zur Totalsynthese von Crucigasterin 277 (**61**)

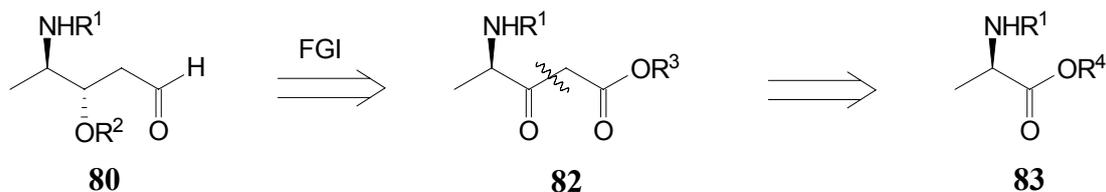
7.1. Retrosynthese

Nimmt man eine retrosynthetische Analyse von Crucigasterin 277 (**61**) vor, so lässt sich die Verbindung durch Retro-Wittig-Reaktion zunächst auf einen *N,O*-geschützten Aldehyd **80** sowie ein langkettiges, mehrfach ungesättigtes all-*cis*-Phosphoniumsalz **81** zurückführen.



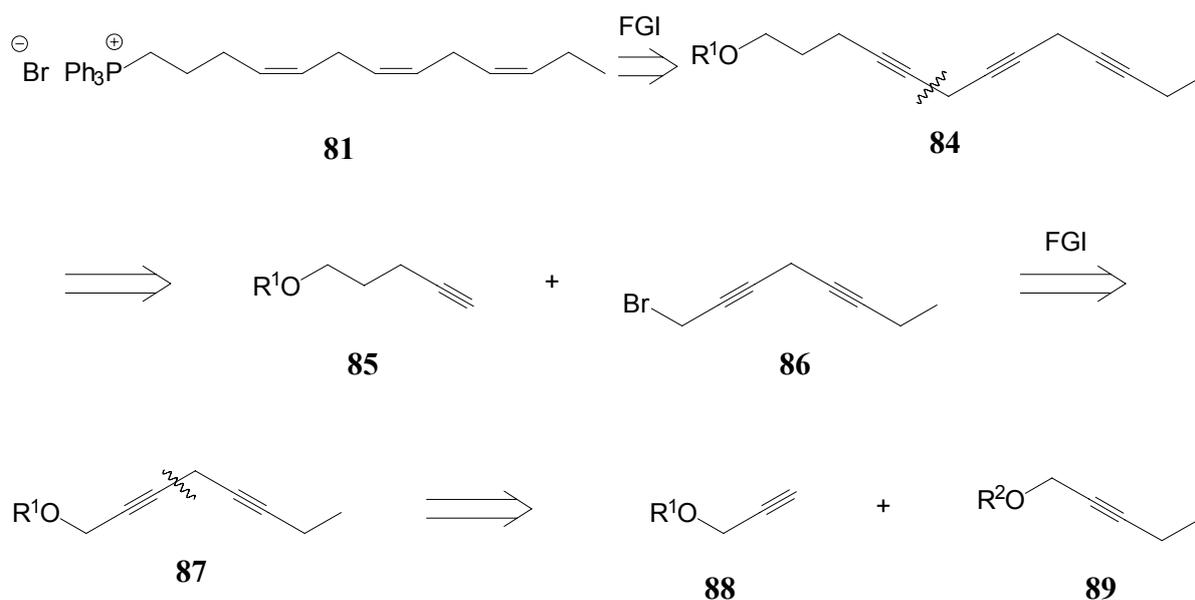
Schema 6: Retrosynthese von Crucigasterin 277 (**61**)

Der 3,4-disubstituierte Aldehyd **80** geht aus einem aminogeschützten β -Ketoester **82** hervor. Verbindung **82** lässt sich ihrerseits retrosynthetisch in ein D-Alanin-Derivat **83** und einen geeigneten C₂-Baustein spalten.



Schema 7: Retrosynthese des *N,O*-geschützten 4-Amino-3-hydroxypentanal **80**

Zweites Fragment der Retrosynthese ist gemäß Schema 6 Triphenyl-((4*Z*,7*Z*,10*Z*)-trideca-4,7,10-trienyl)phosphoniumbromid (**81**). Dieses Salz lässt sich durch Functional Group Interconversion (FGI) auf ein langkettiges Triin **84** zurückführen, das retrosynthetisch in ein Pent-4-in-1-ol-Derivat **85** sowie 1-Bromocta-2,5-diin (**86**) gespalten werden kann. Letztere Verbindung wird durch Umsetzung des geschützten Propargylalkohols **88** mit einem geeigneten Pent-2-in-1-ol-Derivat **89** über mehrere Stufen aufgebaut.

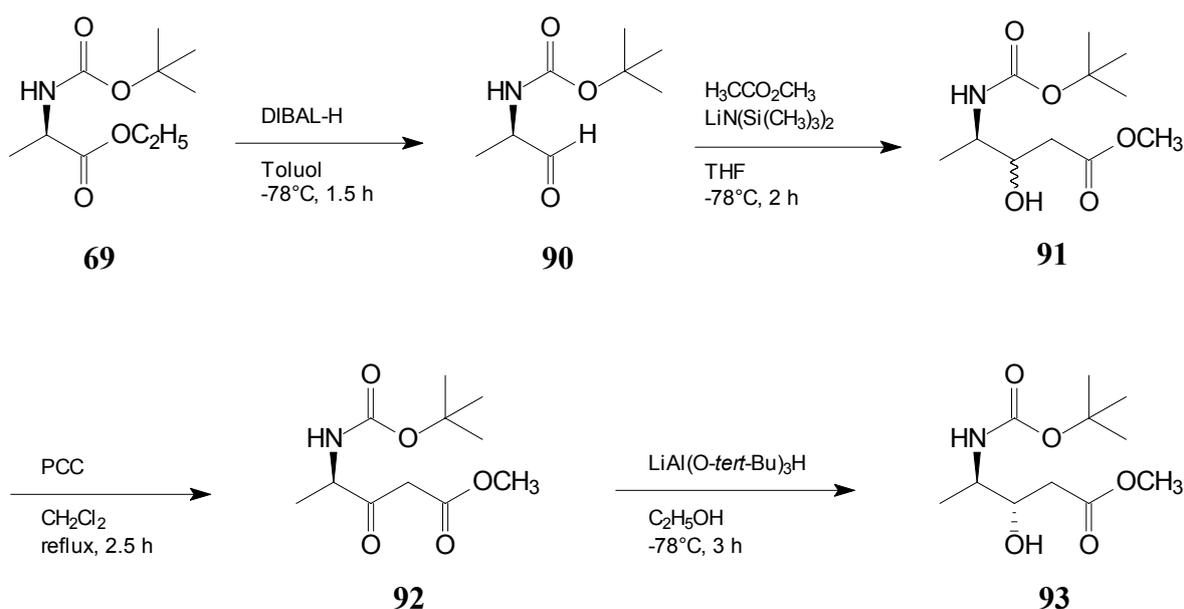


Schema 8: Retrosynthese von Triphenyl-((4*Z*,7*Z*,10*Z*)-trideca-4,7,10-trienyl)-phosphoniumbromid (**81**)

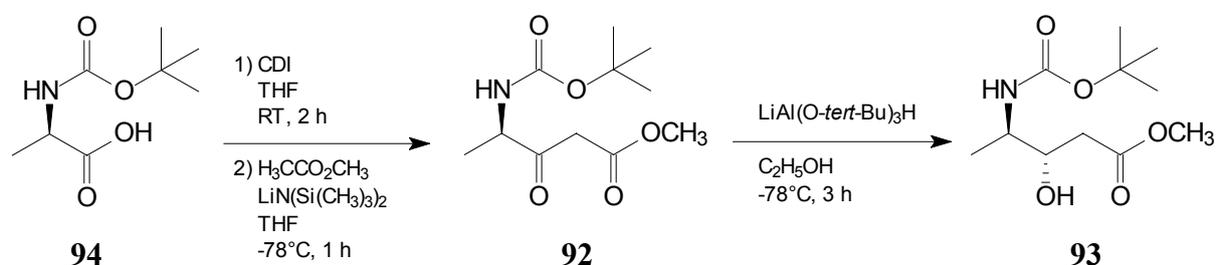
7.2. Darstellung von (4*R*,5*S*)-5-Formylmethyl-2,2,4-trimethyloxazolidin-3-carbonsäure-*tert*-butylester (96)

Zentrale Vorstufe der Synthese von (4*R*,5*S*)-5-Formylmethyl-2,2,4-trimethyloxazolidin-3-carbonsäure-*tert*-butylester (96) ist (3*S*,4*R*)-4-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-hydroxypentansäuremethylester (93), für dessen Darstellung sich zwei Synthesesequenzen anbieten.

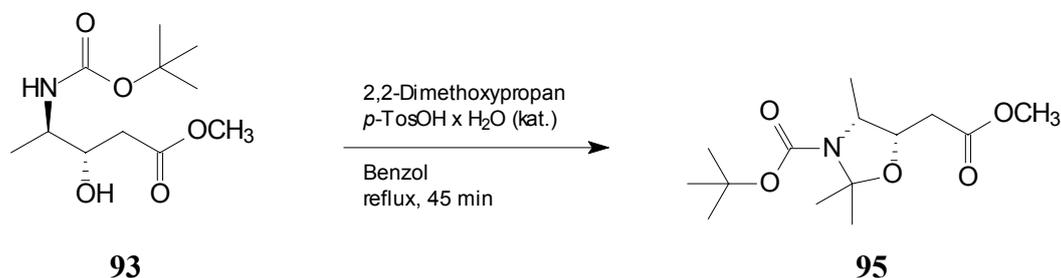
Ein Diastereomerengemisch von (3*S*,4*R*)- und (3*R*,4*R*)-4-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-hydroxypentansäuremethylester (91) lässt sich gemäß Literatur^[60,65] ausgehend von *N*-*tert*-Butoxycarbonyl-D-alaninethylester (69) über zwei Stufen synthetisieren. Hierzu wird der Aminosäureester zunächst mit Diisobutylaluminiumhydrid bei -78°C zum korrespondierenden Aldehyd 90 reduziert, der in einem Folgeschritt durch Aldoladdition mit Essigsäuremethylester um zwei Kohlenstoffatome verlängert werden kann. Anschließende Oxidation des Diastereomerengemischs 91 mit Pyridiniumchlorochromat^[67] liefert (4*R*)-4-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-oxopentansäuremethylester (92), aus welchem durch asymmetrische Reduktion mit Lithiumtri-*tert*-butoxyaluminiumhydrid in Ethanol^[64] bei tiefen Temperaturen in einer chelatkontrollierten Reaktion (vgl. Kapitel 6.3.) in 95% Diastereomenüberschuss der gewünschte 4-Amino-3-hydroxypentansäuremethylester 93 mit (3*S*,4*R*)-Konfiguration erhalten wird. Die Ausbeute an 93 über vier Stufen ausgehend von *N*-*tert*-Butoxycarbonyl-D-alaninethylester (69) beträgt mäßige 15%.



Eine deutliche Verbesserung der Ausbeute an **93** auf 44% konnte mittels einer zweiten Reaktionsfolge erzielt werden. Als Ausgangsverbindung dient in diesem Zusammenhang kommerziell erhältliches *N-tert*-Butoxycarbonyl-D-alanin (**94**), das sich in Anlehnung an Literatur^[68] in einer einstufigen Reaktion in einer Ausbeute von 70% zum β -Ketoester **92** umsetzen lässt. Hierbei wird aus der *N*-geschützten Aminosäure durch Reaktion mit *N,N*-Carbonyldiimidazol zunächst das entsprechende Imidazolid erzeugt, welches als hochreaktive Zwischenstufe unter den vorherrschenden basischen Bedingungen eine direkte Acylierung von Essigsäuremethylester gestattet. Die Ausbeute der nachfolgenden asymmetrischen Reduktion^[64] von **92** zu (3*S*,4*R*)-4-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-hydroxypentansäuremethylester (**93**) beträgt 63%, bezogen auf die Menge an umgesetztem Edukt.

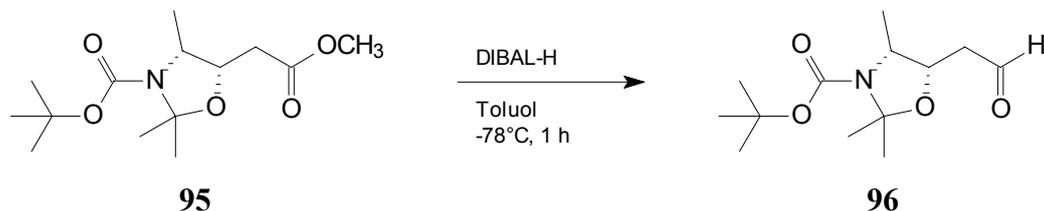


Die anschließende Reaktion des β -Hydroxycarbonsäureesters **93** mit 2,2-Dimethoxypropan in Gegenwart katalytischer Mengen an *p*-Toluolsulfonsäure ermöglicht die Darstellung von Verbindung **95**,^[65] in welcher die Hydroxygruppe in Form eines Oxazolidins geschützt vorliegt.

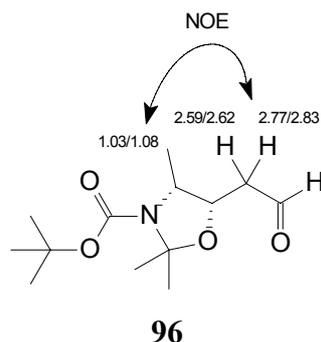


Der finale Schritt der Synthese von (4*R*,5*S*)-5-Formylmethyl-2,2,4-trimethyloxazolidin-3-carbonsäure-*tert*-butylester (**96**) ist die Reduktion des Oxazolidin-Derivats **95** mit Diisobutylaluminiumhydrid zum korrespondierenden Aldehyd.^[65] Die Ausbeute der bei -78°C

durchgeführten Reaktion beträgt 85%; die Gesamtausbeute für **96** ausgehend von *N*-*tert*-Butoxycarbonyl-D-alanin (**94**) somit 35% über vier Stufen.



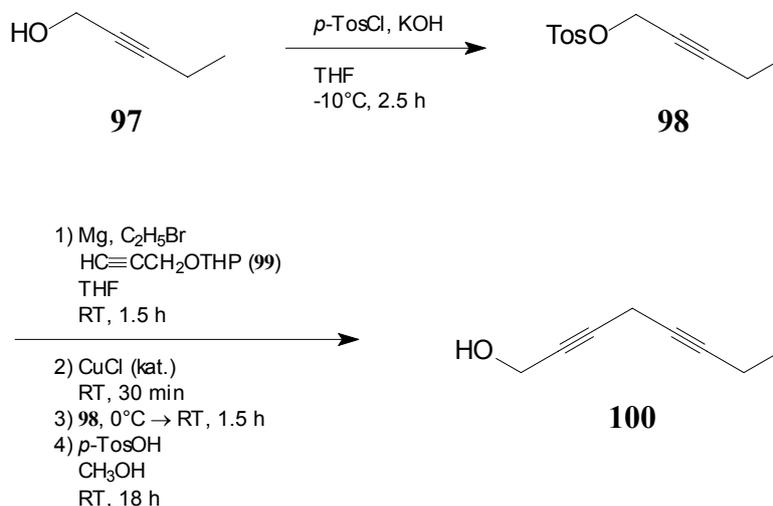
Der Kern-Overhauser-Effekt zwischen der CH₃-Gruppe bei δ 1.03/1.08 und den diastereotopen Protonen der CH₂-Gruppe bei δ 2.59/2.62 bzw. 2.77/2.83 im ROESY-NMR-Spektrum von (4*R*,5*S*)-5-Formylmethyl-2,2,4-trimethyloxazolidin-3-carbonsäure-*tert*-butylester (**96**) bestätigt die *S*-Konfiguration am C-5 Kohlenstoffatom.



7.3. Darstellung von Triphenyl-((4*Z*,7*Z*,10*Z*)-trideca-4,7,10-trienyl)-phosphoniumbromid (**81**)

Die Synthese von Triphenyl-((4*Z*,7*Z*,10*Z*)-trideca-4,7,10-trienyl)phosphoniumbromid (**81**) erfolgt in Anlehnung an die Literatur^[69] ausgehend von Pent-2-in-1-ol (**97**). Nach Funktionalisierung der freien Hydroxygruppe wird 1-Tosyloxypent-2-in (**98**) mit 2-(Propargyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**99**), dargestellt aus Propargylalkohol und 3,4-Dihydro-2*H*-pyran,^[70] in einer Kupfer(I)-katalysierten Variante der Cadiot-Chodkiewicz-Reaktion gekuppelt. Hierbei wird zunächst ein Grignard-Derivat des THP-geschützten Propargylalkohols erzeugt, das in Gegenwart von Kupfer(I)-chlorid das Heterokupplungsprodukt 2-(Octa-2,5-diin-1-yloxy)tetrahydro-2*H*-pyran liefert. Nach

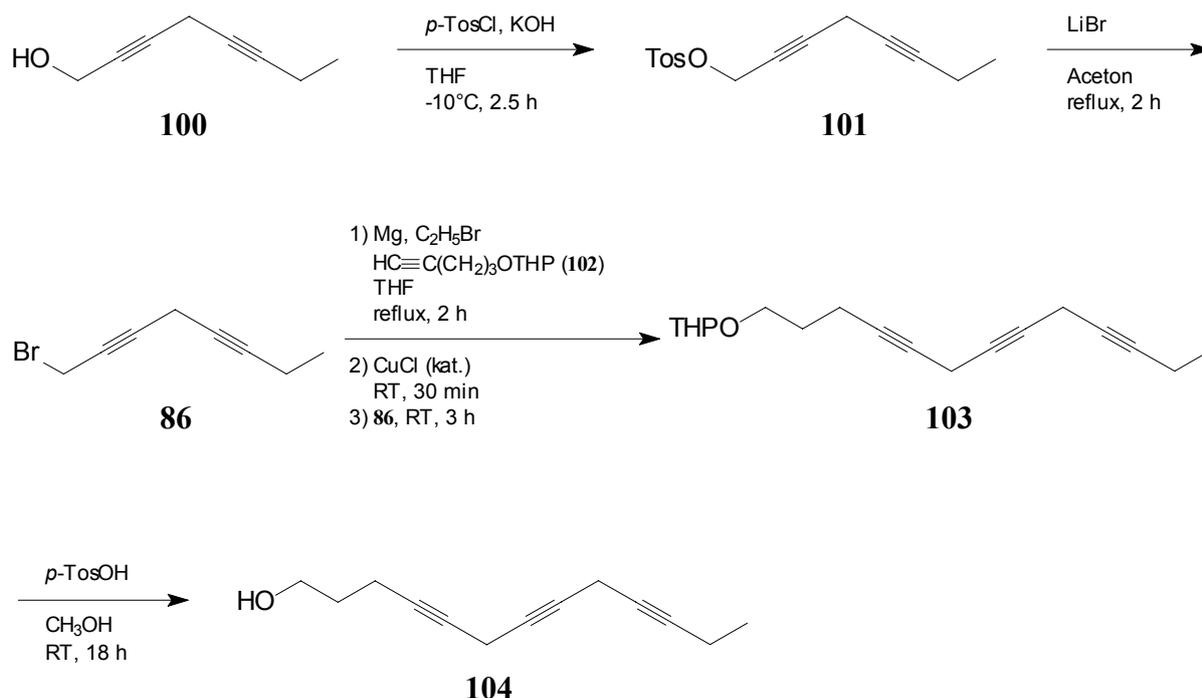
Entschützen der Alkoholfunktion mit *p*-Toluolsulfonsäure wird Octa-2,5-diin-1-ol (**100**) in einer Ausbeute von 90% erhalten.



Durch erneute Umsetzung mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid lässt sich ausgehend von Octa-2,5-diin-1-ol (**100**) das entsprechende Tosylat **101** synthetisieren,^[71] welches analog der oben beschriebenen Reaktionsfolge in Ausbeuten bis 63% zu 2-(Trideca-4,7,10-triin-1-yloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**103**) gekuppelt werden kann. Als Kupplungspartner dient in diesem Zusammenhang 2-(Pent-4-in-1-yloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**102**), das bei Umsetzung von Pent-4-in-1-ol und 3,4-Dihydro-2*H*-pyran^[70] in sehr guten Ausbeuten erhalten wird. Eine Verbesserung der Ausbeute an Kupplungsprodukt **103** konnte trotz Änderung verschiedener Reaktionsparameter wie Temperatur oder Reaktionszeit nicht erzielt werden.

Als Nebenprodukt der Heterokupplung von 1-Tosyloxyocta-2,5-diin (**101**) und **102** isoliert man in stets variierenden Mengen 1-Bromocta-2,5-diin (**86**). Um die Bildung des Nebenprodukts zu unterbinden und idealerweise eine Erhöhung der Ausbeute an Kupplungsprodukt **103** zu erzielen, wurde anstelle des Tosylats **101** in weiteren Experimenten 1-Bromocta-2,5-diin (**86**) direkt als Kupplungspartner für das THP-geschützte Pent-4-in-1-ol eingesetzt.^[72,73] Die Synthese des Bromalkins gelingt ausgehend von 1-Tosyloxyocta-2,5-diin (**101**) mit Lithiumbromid in Aceton^[74] und verläuft in guten Ausbeuten. Tatsächlich ist die Ausbeute der Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung von 1-Bromocta-2,5-diin (**86**) und 2-(Pent-4-in-1-yloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**102**) mit bis zu 85% vergleichsweise hoch und liegt deutlich über der besten erzielten Ausbeute für die Kupplung von 1-Tosyloxyocta-2,5-diin (**101**) und

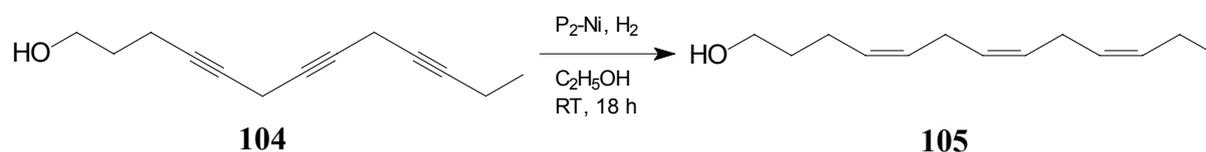
102. Als vorteilhaft erweist sich neben der verbesserten Ausbeute die einfachere Rückgewinnung von unumgesetztem Edukt sowie die bessere Reproduzierbarkeit der Reaktion in Bezug auf Verlauf und Ausbeute. Anschließendes Entschützen des THP-geschützten Kupplungsprodukts **103** mit *p*-Toluolsulfonsäure^[69] liefert Trideca-4,7,10-triin-1-ol (**104**) in quantitativen Mengen.



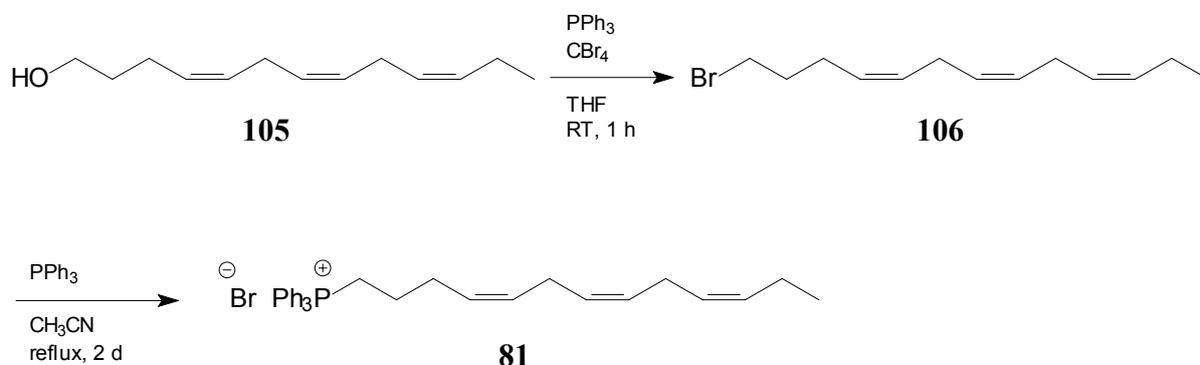
Die dargestellten Verbindungen **100-104**, sogenannte „skipped Polyacetylene“, weisen allesamt eine hohe Luftempfindlichkeit auf. So verfärbt sich frisch destilliertes, farbloses Octa-2,5-dien-1-ol (**100**) an Luft innerhalb weniger Minuten über gelb und orange nach tiefrot. Eine signifikante Zersetzung der Substanzen beobachtet man gemäß ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren nach einigen Tagen bei Raumtemperatur; bei -32°C sind die Verbindungen über mehrere Wochen haltbar.

Wie aus Schema 6 hervorgeht, weist das für die Synthese von Crucigasterin 277 (**61**) benötigte Phosphoniumsalz **81** eine all-*cis*-Anordnung der Doppelbindungen auf. Ausgehend von Trideca-4,7,10-triin-1-ol (**104**) lässt sich das entsprechende (4*Z*,7*Z*,10*Z*)-Trideca-4,7,10-trien-System **105** durch katalytische Hydrierung mit P₂-Nickel unter Normaldruck in 44% Ausbeute darstellen.^[74,75] Hierbei konnte weder durch eine Verlängerung der Reaktionszeit,

noch durch direktes Einleiten von Wasserstoff in die Reaktionslösung oder Verwendung eines anderen Katalysatorsystems die Ausbeute an (4Z,7Z,10Z)-Trideca-4,7,10-trien-1-ol (**105**) verbessert werden. Der Einsatz von Lindlar-Katalysator (5% Palladium auf Bariumsulfat), vergiftet mit Chinolin, führt in diesem Zusammenhang in überwiegendem Maße zu einer vollständigen Hydrierung der Verbindung.^[76] Eine Bestätigung für die Ausbildung der gewünschten all-*cis*-Anordnung der Doppelbindungen liefert das ¹³C-NMR-Spektrum von **105**, das eine charakteristische Signalverschiebung von δ 25.5 ppm für die jeweils zwischen zwei olefinischen Protonen liegenden CH₂-Gruppen zeigt. Die Protonen einer zwischen zwei *trans*-Doppelbindungen liegenden Methylengruppe erscheinen gemäß Literatur bei vergleichsweise tieferem Feld (δ 35.8 ppm).^[77]



Die Überführung des olefinischen Alkohols **105** in das korrespondierende Bromid **106** erfolgt mittels Appel-Reaktion unter Verwendung von Triphenylphosphin und Tetrabromkohlenstoff in 82% Ausbeute.^[78] (4Z,7Z,10Z)-1-Bromtrideca-4,7,10-trien (**106**) lässt sich seinerseits durch zweitägige Umsetzung mit Triphenylphosphin in einer exzellenten Ausbeute von 95% in das entsprechende Phosphoniumsalz **81** umwandeln.^[79] Die Gesamtausbeute an Triphenyl-((4Z,7Z,10Z)-trideca-4,7,10-trienyl)phosphoniumbromid (**81**) ausgehend von Pent-2-in-1-ol (**97**) über 9 Stufen beträgt somit 18%.



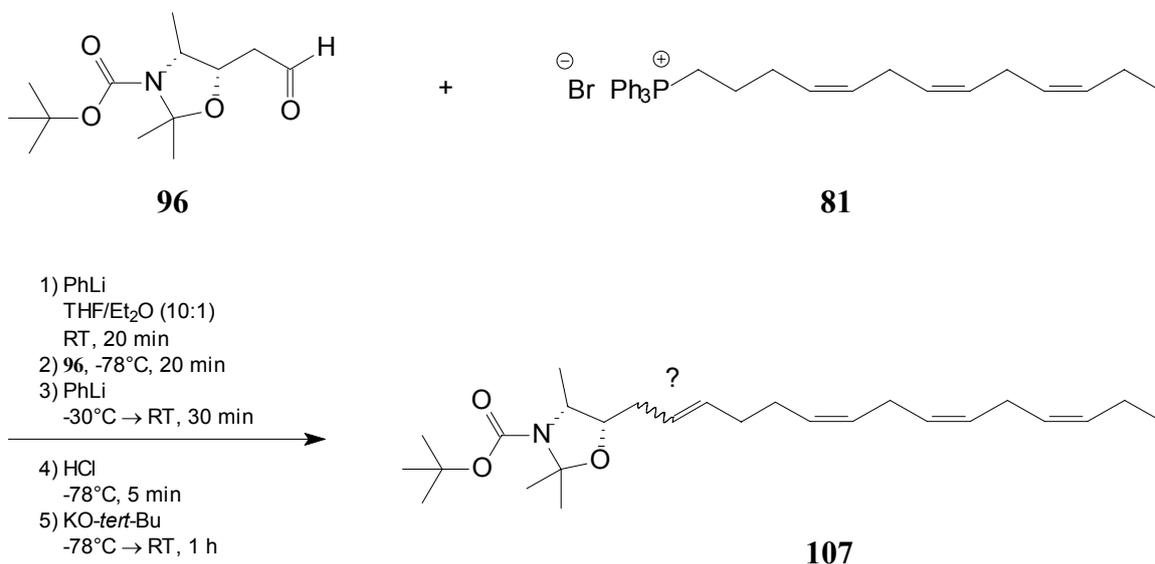
7.4. Versuche zur Synthese von (4*R*,5*S*)-5-((2*E*,6*Z*,9*Z*,12*Z*)-Pentadeca-2,6,9,12-tetraenyl)-2,2,4-trimethyloxazolidin-3-carbonsäure-*tert*-butylester und Crucigasterin 277 (61)

Mit der erfolgreichen Darstellung von (4*R*,5*S*)-5-Formylmethyl-2,2,4-trimethyloxazolidin-3-carbonsäure-*tert*-butylester (96) und Triphenyl-((4*Z*,7*Z*,10*Z*)-trideca-4,7,10-trienyl)phosphoniumbromid (81) stehen beide Bausteine der vorgeschlagenen Syntheseroute für Crucigasterin 277 (61) zur Verfügung. Entscheidend für die Darstellung von Crucigasterin 277 (61) ist im Folgenden die Verknüpfung beider Fragmente unter Ausbildung einer *trans*-Doppelbindung. Als problematisch in Bezug auf die *trans*-Selektivität einer angestrebten Wittig-Reaktion erweist sich in diesem Zusammenhang die Struktur des eingesetzten Triphenylphosphoniumsalzes 81. Tatsächlich hängt die Stereoselektivität der Wittig-Reaktion in starkem Maße von der Stabilität des betreffenden Ylids ab. Während stabile Ylide, wie die im Zuge einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion generierten Phosphonat-Carbanionen, typischerweise Olefine mit *trans*-Doppelbindung ausbilden (vgl. Kapitel 6.2.), beobachtet man für die aus Alkylphosphoniumsalzen dargestellten labilen Ylide eine hohe *cis*-Selektivität. Wird die Deprotonierung der Alkylphosphoniumsalze unter salzfreien Bedingungen, d. h. in Abwesenheit von Lithiumsalzen, durchgeführt, so werden ausschließlich Olefine mit *cis*-Konfiguration der Doppelbindung erhalten.^[80]

Eine Möglichkeit, die *cis*-Selektivität der allgemeinen Wittig-Reaktion zu umgehen, stellt die Schlosser-Variante der Wittig-Reaktion dar.^[65,81] Unter „nicht-salzfreien“ Bedingungen wird hierbei ausgehend von einem labilen Ylid das entsprechende *trans*-Alken mit hoher Stereoselektivität erzeugt. Die Deprotonierung des Phosphoniumsalzes erfolgt mit Phenyllithium, das zweckmäßig im 1:1-Gemisch mit Lithiumbromid aus Brombenzol und Lithium frisch hergestellt wird.^[82] Das *cis,trans*-Oxaphosphetan-Gemisch, das bei der Addition des nun zwei Äquivalente Lithiumbromid enthaltenden Ylids an einen Aldehyd entsteht, wird wegen des beträchtlichen Überschusses an Lithiumionen rasch und vollständig in Lithiobetaine überführt. Die beiden Lithiobetaine stellen ihrerseits wiederum Phosphoniumsalze dar, deren acides Wasserstoffatom in α -Stellung zu Phosphor durch Zugabe eines zweiten Äquivalents des Phenyllithium/Lithiumbromid-Gemisches entfernt werden kann. Hierbei bildet sich aus beiden Lithiobetainen dasselbe Oxidoylid, aus welchem durch anschließende Reprotonierung diastereomerenrein lediglich eines der beiden

ursprünglichen Lithiobetaine entsteht. Nachfolgende Aufarbeitung liefert das Oxaphosphetan mit einheitlicher *trans*-Konfiguration der Substituenten, durch dessen Zerfall das reine *trans*-Olefin erhalten wird.^[80]

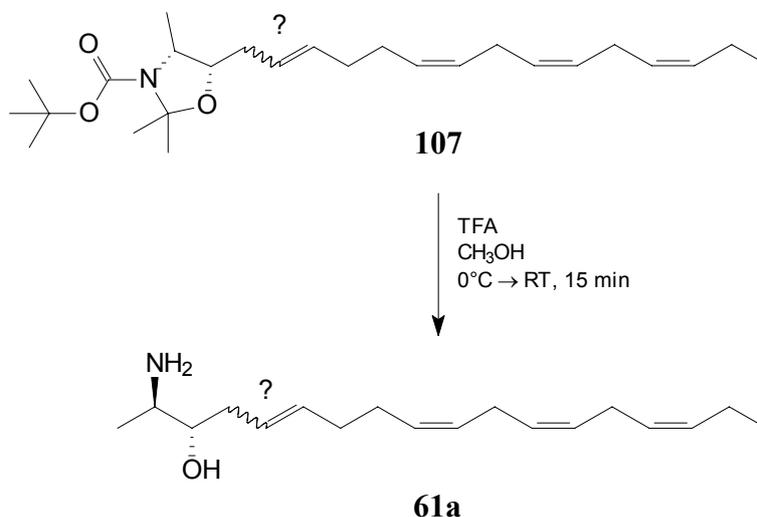
Wendet man die Schlosser-Variante der Wittig-Reaktion auf die Verknüpfung von Triphenyl-((4*Z*,7*Z*,10*Z*)-trideca-4,7,10-trienyl)phosphoniumbromid (**81**) und (4*R*,5*S*)-5-Formylmethyl-2,2,4-trimethyloxazolidin-3-carbonsäure-*tert*-butylester (**96**) an, so isoliert man das korrespondierende Olefin **107** in einer Ausbeute von 32%. Eine Schwierigkeit bereitet speziell die Löslichkeit des Phosphoniumsalzes **81** in dem für Schlosser-Reaktionen üblichen 5:3-Gemisch von Tetrahydrofuran und Diethylether.^[65] Durch Erhöhung des Anteils an Tetrahydrofuran lässt sich die Löslichkeit von **81** deutlich steigern; eine gleichzeitige Verbesserung der Ausbeute an Kupplungsprodukt wird hierdurch indessen nicht erzielt. Eine Steigerung der Ausbeute konnte auch durch Änderung zahlreicher weiterer Reaktionsparameter nicht erreicht werden. So führten weder ein Überschuss an Phosphoniumsalz **81** oder eingesetzter Base, noch eine Verlängerung oder Verkürzung der Reaktionszeit in einzelnen Reaktionsschritten zu einer Verbesserung des Ergebnisses.



Während die erfolgreiche Verknüpfung von Triphenyl-((4*Z*,7*Z*,10*Z*)-trideca-4,7,10-trienyl)phosphoniumbromid (**81**) und (4*R*,5*S*)-5-Formylmethyl-2,2,4-trimethyloxazolidin-3-carbonsäure-*tert*-butylester (**96**) durch zwei zusätzliche olefinische Signale im ¹³C-NMR-

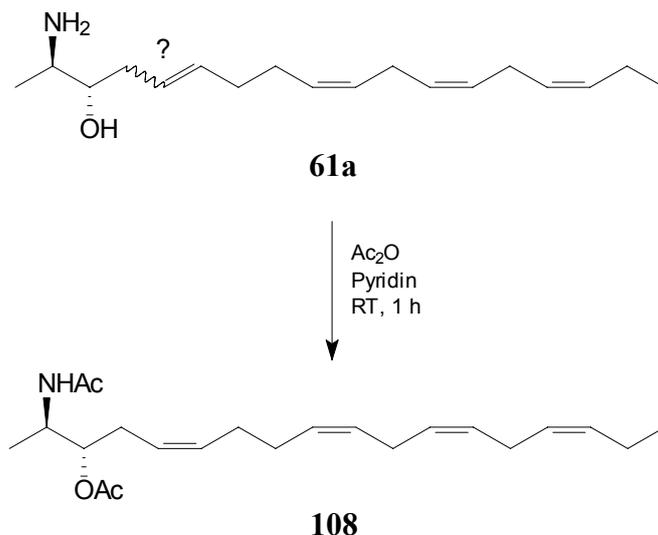
Spektrum von **107** angezeigt wird, lässt sich die *trans*-Selektivität der Reaktion anhand von NMR-Daten des Produkts nicht nachweisen. So scheitert eine Bestimmung der Doppelbindungskonfiguration mittels vicinaler Kopplungskonstante an der Überlagerung zahlreicher Protonensignale und dem damit verbundenen komplexen Aufspaltungsmuster im olefinischen Bereich des ^1H -NMR-Spektrums.

Abschließender Schritt der Synthese von Crucigasterin 277 (**61**) ist die Wiederherstellung der freien Amino- und Alkoholfunktion. Die Spaltung des Oxazolidin-Rings gelingt mit Trifluoressigsäure in Methanol und liefert den freien Aminoalkohol in einer Ausbeute von 78%.^[66]



Tatsächlich weisen die Daten des ^1H -NMR-Spektrums von synthetisierter Verbindung **61a** und Crucigasterin 277 (**61**) eine gute Übereinstimmung auf. Eine *trans*-Konfiguration der neu entstandenen Doppelbindung anhand der $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstanten lässt sich aufgrund von Signalüberlagerungen der olefinischen Protonen jedoch auch hier nicht ableiten. In Anbetracht fehlender ^{13}C -NMR-Werte des Naturstoffs in der Literatur^[60] ist ein Vergleich mit den spektroskopischen Daten des Syntheseprodukts daher nur begrenzt möglich.

Die Möglichkeit einer Gegenüberstellung ^{13}C -NMR-spektroskopischer Daten bieten statt dessen die *N,O*-acetylierten Derivate von Crucigasterin 277 (**61**) und Syntheseprodukt **61a**.^[60]



Im Rahmen dieses Vergleichs beobachtet man gemäß ¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung **108** (vgl. Abbildung 10) für 20 der 22 Kohlenstoffatome eine sehr gute Übereinstimmung mit den literaturbekannten Daten des Naturstoff-Derivats. Eine Ausnahme bilden die Kohlenstoffatome C-4 und C-7, deren ¹³C-NMR-Signale bei δ 29.44 und 27.41 erscheinen und gegenüber den entsprechenden Signalen des Naturstoff-Derivats (δ 34.78 bzw. 32.52) zu höherem Feld verschoben sind. Tatsächlich ist die chemische Verschiebung dieser beiden Kohlenstoffatome mit Werten unter δ 30.00 charakteristisch für Methylengruppen in Nachbarschaft einer *cis*-Doppelbindung, während ein entsprechendes Strukturelement in α-Position einer *trans*-Doppelbindung bei Werten höher δ 32.50 detektiert wird.^[77] Unter Berücksichtigung dieses Sachverhalts muss konstatiert werden, dass anstelle des erwarteten *trans*-Olefins das korrespondierende Alken mit *cis*-Konfiguration der Doppelbindung als Hauptprodukt der Schlosser-Reaktion von Triphenyl-((4*Z*,7*Z*,10*Z*)-trideca-4,7,10-trienyl)-phosphoniumbromid (**81**) und (4*R*,5*S*)-5-Formylmethyl-2,2,4-trimethyloxazolidin-3-carbonsäure-*tert*-butylester (**96**) erhalten wurde.

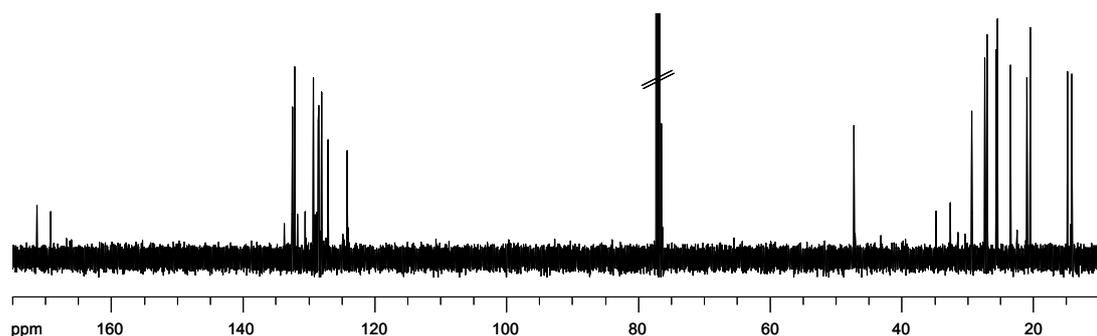


Abbildung 10: ^{13}C -NMR-Spektrum von $(2R,3S,5Z,9Z,12Z,15Z)$ -*N,O*-Acetyl-2-amino-octadeca-5,9,12,15-tetraen-3-ol (**108**) (150.9 MHz, CDCl_3)

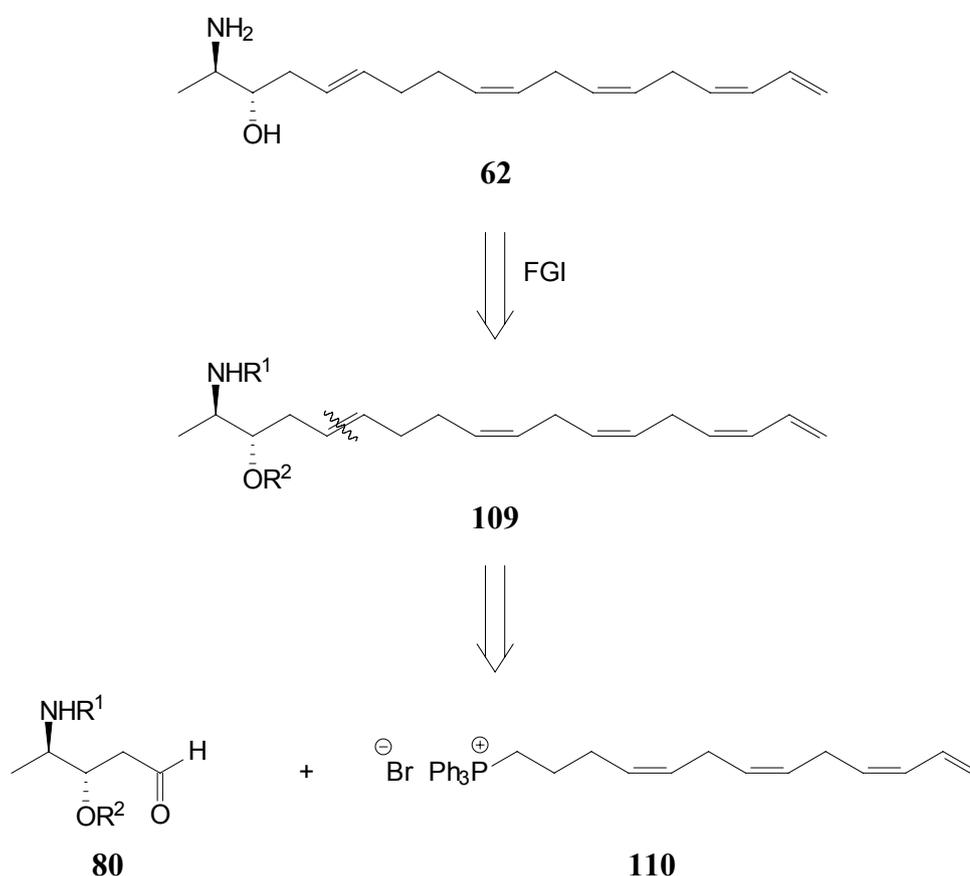
7.5. Ausblick

Eine Synthese von Crucigasterin 277 (**61**) ausgehend von Triphenyl-((4*Z*,7*Z*,10*Z*)-trideca-4,7,10-trienyl)phosphoniumbromid (**81**) und (4*R*,5*S*)-5-Formylmethyl-2,2,4-trimethyl-oxazolidin-3-carbonsäure-*tert*-butylester (**96**) sollte durch Wahl geeigneter Reaktionsparameter möglich sein. Von entscheidender Bedeutung ist in diesem Zusammenhang die Durchführung einer *trans*-selektiven Wittig-Reaktion, welche unter den Bedingungen der Schlosser-Kupplung im Allgemeinen in sehr guten Ausbeuten abläuft. Plausible Gründe für die im Falle der vorliegenden Arbeit beobachtete *cis*-Selektivität der Reaktion in Verbindung mit einer vergleichsweise moderaten Ausbeute konnten nicht ermittelt werden; die Darstellung der Edukte sowie des im Rahmen der Deprotonierungsschritte verwendeten Phenyllithiums erfolgte frisch vor Gebrauch.

8. Versuche zur Totalsynthese von Crucigasterin 275 (62)

8.1. Retrosynthese

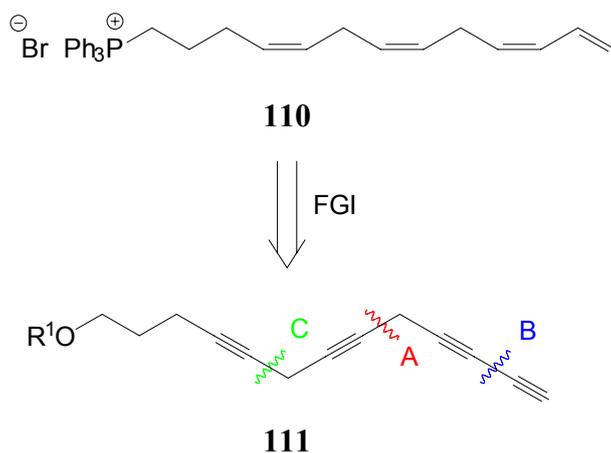
In Analogie zu Crucigasterin 277 (61) lässt sich auch Crucigasterin 275 (62) retrosynthetisch auf ein *N,O*-geschütztes 4-Amino-3-hydroxypentanal 80 sowie ein langkettiges, mehrfach ungesättigtes Phosphoniumsalz 110 zurückführen. Retrosynthese bzw. Synthese des Aldehyds 80, welcher bereits im Zuge der Darstellung von Crucigasterin 277 (61) in Form von (4*R*,5*S*)-5-Formylmethyl-2,2,4-trimethyloxazolidin-3-carbonsäure-*tert*-butylester (96) eingesetzt wurde, werden in Kapitel 7 beschrieben.



Schema 9: Retrosynthese von Crucigasterin 275 (62)

Als zweites Fragment der Retrosynthese von Crucigasterin 275 (62) erhält man gemäß Schema 9 Triphenyl-((4*Z*,7*Z*,10*Z*)-trideca-4,7,10,12-tetraenyl)phosphoniumbromid (110). Das

mehrfach ungesättigte Salz lässt sich durch Functional Group Interconversion (FGI) auf ein langkettiges Tetraen **111** zurückführen, für dessen Aufbau drei Varianten zur Verfügung stehen (vgl. Schema 10). Die drei Synthesesequenzen, welche sich hauptsächlich in der Abfolge der einzelnen Kupplungsschritte unterscheiden, werden im Folgenden näher vorgestellt.



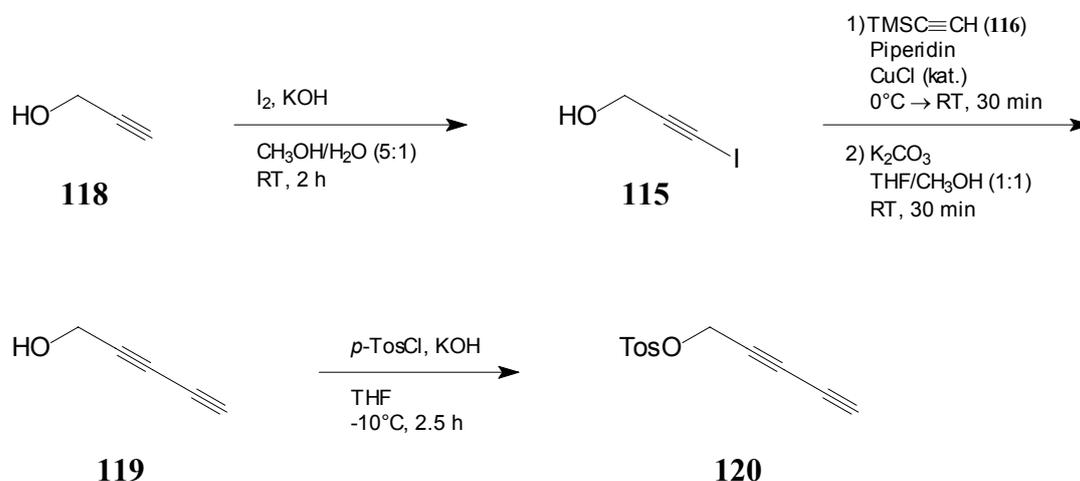
Schema 10: Retrosynthese von Triphenyl-((4Z,7Z,10Z)-trideca-4,7,10,12-tetraenyl)-phosphoniumbromid (**110**)

8.2. Versuche zur Synthese von Triphenyl-((4Z,7Z,10Z)-trideca-4,7,10,12-tetraenyl)phosphoniumbromid (**110**)

8.2.1. Synthesevariante A

Die erste Variante der Retrosynthese von Verbindung **111** führt das Tetraen durch einen Schnitt zwischen zweiter und dritter Dreifachbindung des Moleküls auf zwei Diene unterschiedlicher Kettenlänge zurück. Während sich das Octa-4,7-dien-1-ol-Derivat **112** retrosynthetisch in ein geschütztes Pent-4-in-1-ol **85** und Propargylbromid (**114**) zerlegen lässt, dienen 3-Iodprop-2-in-1-ol (**115**) und kommerziell erhältliches Trimethylsilylacetylen (**116**) als Ausgangsverbindungen für Penta-2,4-dien-1-ol (**119**) bzw. dessen Derivat **113**.

Die Darstellung von 1-Tosyloxypenta-2,4-diin (**120**), zweites Fragment des Tetraïn-Systems **111**, erfolgt über drei Stufen ausgehend von Propargylalkohol (**118**). Die im ersten Schritt vorgenommene Umsetzung des Alkohols mit Iod und Kaliumhydroxid in wässrigem Methanol ermöglicht eine gezielte Iodierung der terminalen Position des Alkins.^[83] Das auf diese Weise in 81% Ausbeute isolierte 3-Iodprop-2-in-1-ol (**115**) wird anschließend nach der Methode von ALAMI^[84] mit Trimethylsilylacetylen (**116**) in Gegenwart von Piperidin und Kupfer-(I)-chlorid gekuppelt. Neben 5-Trimethylsilylpenta-2,4-diin-1-ol, dem erwarteten Produkt der Kupplung, werden stets größere Mengen der entsprechenden desilylierten Verbindung **119** erhalten. Nachfolgende Umsetzung des Produktgemisches mit Kaliumcarbonat liefert reines Penta-2,4-diin-1-ol (**119**) in einer Ausbeute von 57%, bezogen auf die Menge an eingesetztem 3-Iodprop-2-in-1-ol (**115**). Als Problem erweist sich in diesem Zusammenhang die vergleichsweise hohe Flüchtigkeit der Substanz, welche einer Verbesserung der Ausbeute an konjugiertem Diin entgegensteht. Nach abschließender Tosylierung wird 1-Tosyloxypenta-2,4-diin (**120**) in einer Gesamtausbeute von 36% über drei Stufen erhalten.^[71]

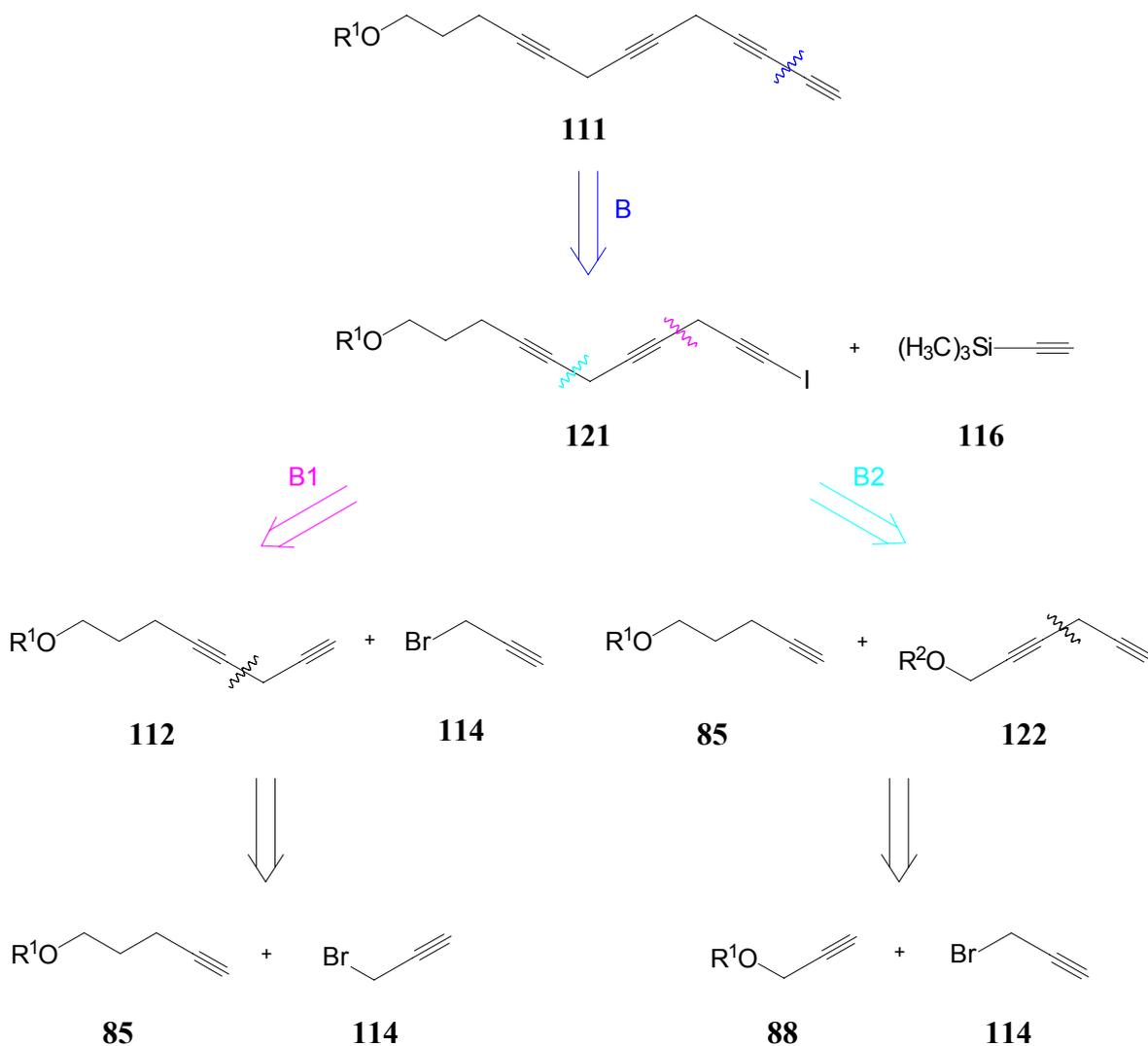


Eine nachfolgende Verknüpfung von 2-(Octa-4,7-diin-1-yloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**117**) und 1-Tosyloxypenta-2,4-diin (**120**) unter Bedingungen der Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung^[72] konnte trotz Variation verschiedener Reaktionsparameter nicht nachgewiesen werden. Die Darstellung des Tetraïn-Systems **111** gemäß Schnitt A des Retrosyntheschemas scheidet somit an der abschließenden Heterokupplung beider Diin-Derivate.

8.2.3. Synthesevariante B

8.2.3.1. Retrosynthese

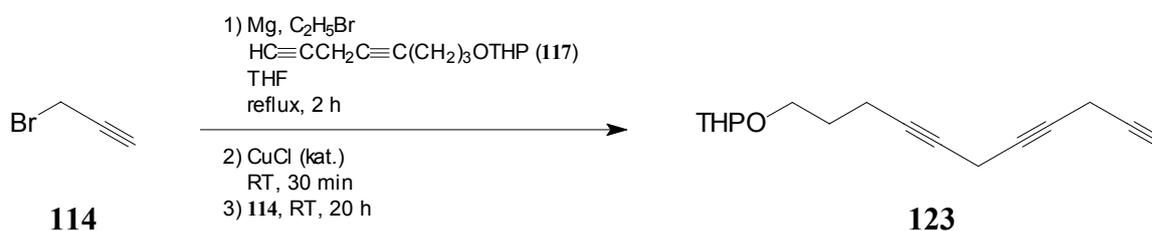
Schema 12 zeigt Variante B einer retrosynthetischen Analyse von Verbindung **111**. Demnach könnte das Alkyltetraïn-System durch Kupplung eines langkettigen Triïns **121** mit Trimethylsilylacetylen (**116**) zugänglich sein. Das Triïn **121** seinerseits lässt sich auf ein Octa-4,7-diïn-1-ol-Derivat **112** und Propargylbromid (**114**) (Schnitt B1) bzw. ein Hexa-2,5-diïn-1-ol-Derivat **122** und Verbindung **85** (Schnitt B2) zurückführen. Die weitere Spaltung beider Diïn-Derivate führt zu käuflichen Edukten.



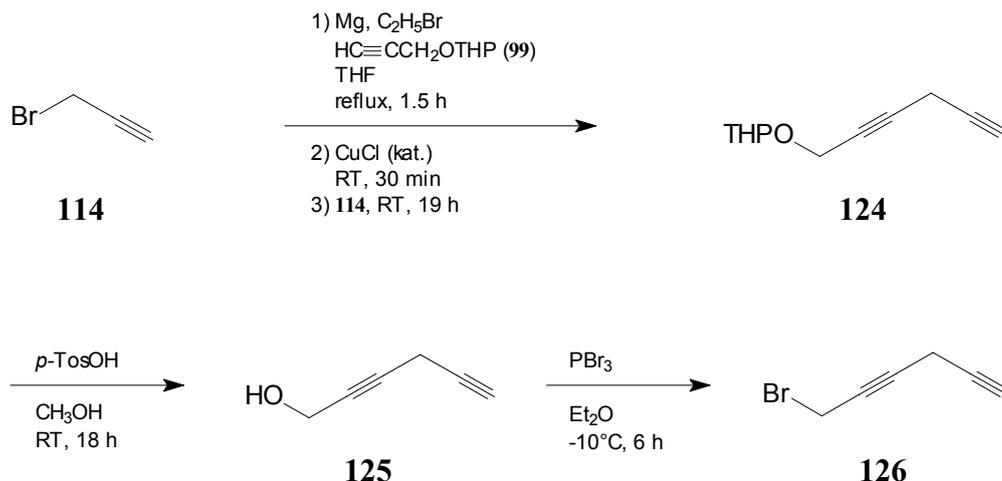
Schema 12: Retrosynthese des Tetraïns **111** (Variante B)

8.2.3.2. Darstellung von 2-(Undeca-4,7,10-triin-1-yloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**123**)

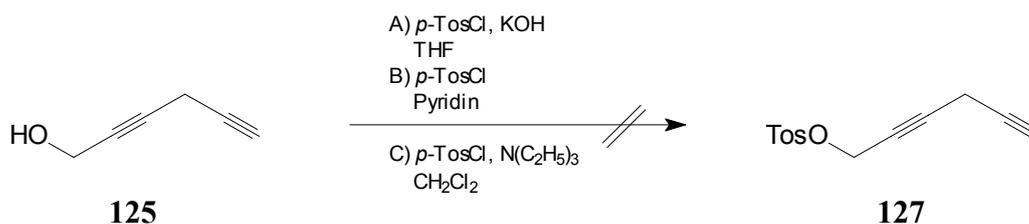
Gemäß Schema 12 bieten sich für eine Darstellung von 2-(Undeca-4,7,10-triin-1-yloxy)-tetrahydro-2*H*-pyran (**123**), der direkten Vorstufe des Iodtriins **121**, zwei unterschiedliche Synthesesequenzen an. Variante B1 basiert auf einer Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung^[72] von Propargylbromid (**114**) und 2-(Octa-4,7-diin-1-yloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**117**), das durch Reaktion von 2-(Pent-4-in-1-yloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**102**) und Propargylbromid (**114**) in 44% Ausbeute zugänglich ist (vgl. Synthesevariante A). Tatsächlich lässt sich das Triin-System **123** im Rahmen einer Kupfer(I)-katalysierten Umsetzung der Verbindungen **114** und **117** unter Grignard-Bedingungen NMR-spektroskopisch nachweisen. Eine Reindarstellung der Verbindung scheitert indessen an der Auftrennung des erhaltenen 1:1-Gemisches aus unumgesetztem 2-(Octa-4,7-diin-1-yloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**117**) und 2-(Undeca-4,7,10-triin-1-yloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**123**). In Anbetracht der Tatsache, dass beide Verbindungen sowohl destillativ als auch säulenchromatographisch nicht getrennt werden konnten, wurde Synthesevariante B1 nicht weiter verfolgt.



Einen alternativen Zugang zu 2-(Undeca-4,7,10-triin-1-yloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**123**) bietet Synthesevariante B2. Demnach gelangt man durch Heterokupplung von Propargylbromid (**114**) und 2-(Propargyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**99**) in einem ersten Schritt zu 2-(Hexa-2,5-diin-1-yloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**124**), das nach destillativer Abtrennung der Edukte in einer Ausbeute von 82% isoliert wird.^[72] Anschließende Abspaltung der THP-Schutzgruppe^[69] liefert freies Hexa-2,5-diin-1-ol (**125**), welches sich durch Umsetzung mit Phosphortribromid in das korrespondierende Bromid **126** umwandeln lässt.^[85]

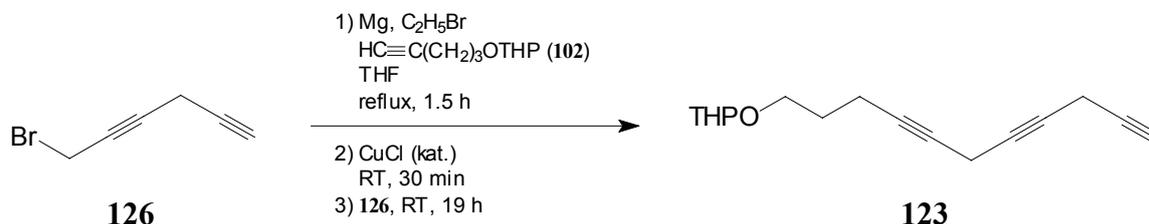


Die Ausbeute der Bromierung von Hexa-2,5-diin-1-ol (**125**) mit Phosphortribromid beläuft sich auf 47%. Wird die Bromierung mit Triphenylphosphin und Tetrabrommethan unter den Bedingungen der Appel-Reaktion durchgeführt, so sinkt die Ausbeute an 1-Bromhexa-2,5-diin (**126**) auf 30%.^[78] Eine dritte Bromierungsvariante, die unter milden Bedingungen und allgemein sehr guten Ausbeuten ablaufende Umsetzung tosylierter Vorstufen mit Lithiumbromid^[74] (vgl. Kapitel 7.3.), scheidet an der Darstellung des entsprechenden 1-Tosyloxyhexa-2,5-diins (**127**). So werden bei der Umsetzung von Hexa-2,5-diin-1-ol (**125**) mit Tosylchlorid in Gegenwart verschiedener Basen stets untrennbare bzw. undefinierbare Produktgemische erhalten, welche vermutlich durch Umlagerungen endständiger „skipped Acetylene“ unter basischen Bedingungen entstehen.



Als überaus problematisch erweist sich die nachfolgende Heterokupplung von 1-Bromhexa-2,5-diin (**126**) und 2-(Pent-4-in-1-yloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**102**). In mehreren Ansätzen zur Darstellung von 2-(Undeca-4,7,10-triin-1-yloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**123**) unter identischen Reaktionsbedingungen konnte das Kupplungsprodukt in nur einem Fall NMR-

spektroskopisch detektiert und in 47% Ausbeute isoliert werden. Die übrigen Ansätze zeigten auch bei längeren Reaktionszeiten ausschließlich Signale der Edukte.

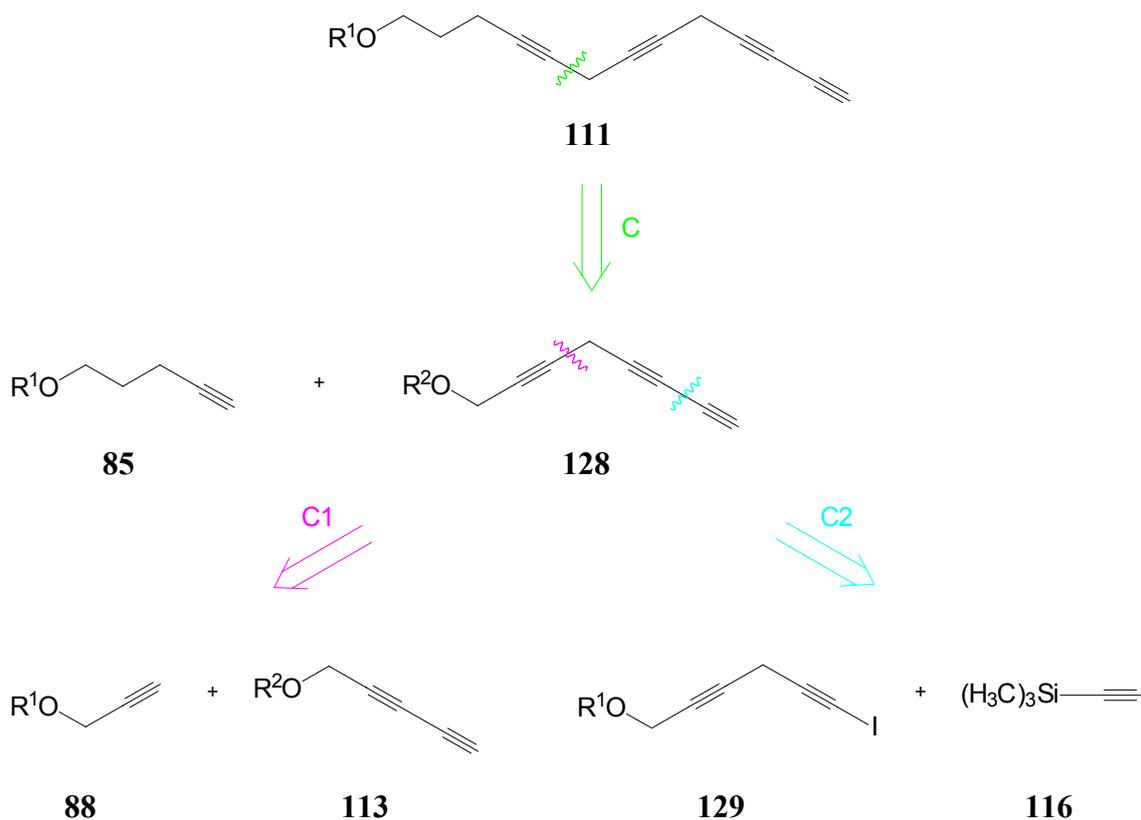


Weiterführende Versuche zur Iodierung des Triins **123** konnten mangels Reproduzierbarkeit der Kupplungsreaktion nicht ausreichend verfolgt werden. Die Darstellung des Tetraen-Systems **111** durch abschließende Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung eines terminalen Iodalkins **121** mit Trimethylsilylacetylen (**116**) unter modifizierten ALAMI-Bedingungen^[84] lässt sich somit auch nach Variante B des Retrosyntheseschemas nicht erzielen.

8.2.4. Synthesevariante C

8.2.4.1. Retrosynthese

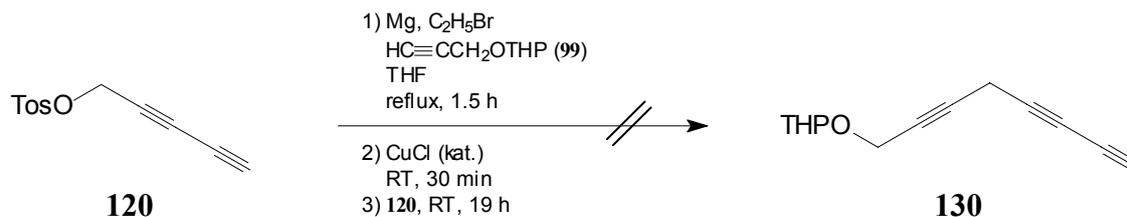
Als dritte Variante einer Retrosynthese des Tetraens **111** bietet sich eine Spaltungssequenz gemäß Schema 13 an. Demnach lässt sich das Molekül durch einen Schnitt zwischen den Kohlenstoffatomen C-5 und C-6 auf das bereits mehrfach erwähnte Fragment **85** sowie ein Octa-2,5,7-triin-1-ol-Derivat **128** zerlegen. Die weitere Analyse führt letztere Verbindung auf einen geschützten Propargylalkohol **88** und das Penta-2,4-diin-1-ol-Derivat **113** (Schnitt C1) bzw. ein terminal iodiertes Hexa-2,5-diin-1-ol-Derivat **129** und Trimethylsilylacetylen (**116**) (Schnitt C2) zurück.



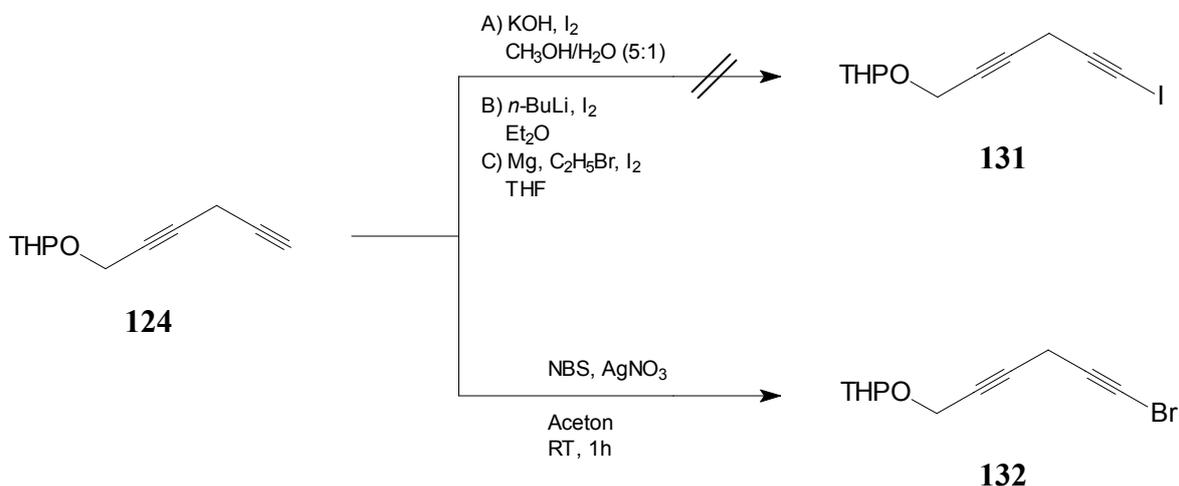
Schema 13: Retrosynthese des Tetraens **111** (Variante C)

8.2.4.2. Versuche zur Synthese von 2-(Octa-2,5,7-triin-1-yloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**130**)

Basierend auf der retrosynthetischen Analyse stellt das Octa-2,5,7-triin-1-ol-Derivat **128** die zentrale Vorstufe des Tetraens **111** nach Synthesevariante C dar. Tatsächlich lässt sich die entsprechende THP-geschützte Verbindung **130**, welche nach Umwandlung in das korrespondierende Bromid oder Tosylat mit 2-(Pent-4-in-1-yloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**102**) zum Tetraen **111** gekuppelt werden könnte, auf beiden gewählten Syntheserouten nicht darstellen. So weist das Reaktionsgemisch einer Kupplung von 2-(Propargyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**99**) und 1-Tosyloxypenta-2,4-diin (**120**) unter den Bedingungen der Cadiot-Chodkiewicz-Reaktion^[72] (Variante C1) gemäß NMR-spektroskopischen Messungen keinerlei Spuren des gewünschten Produkts auf. Eine Veränderung dieser Messdaten zugunsten von Verbindung **130** konnte auch durch Variation verschiedener Reaktionsparameter nicht erzielt werden.

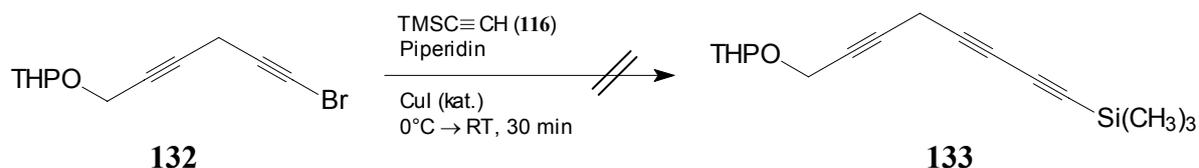


Ausgehend von 2-(Hexa-2,5-diin-1-yloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**124**), einer im Rahmen der Synthese von 1-Bromhexa-2,5-diin (**126**) erhaltenen Verbindung (vgl. Kapitel 8.2.3.2.), scheidet Synthesevariante C2 an der Darstellung des terminal iodierten Diins **131**. Unter Berücksichtigung NMR-spektroskopischer Daten lieferten verschiedene Iodierungsmethoden, wie die Umsetzung eines aus **124** mittels *n*-Butyllithium^[86] bzw. Ethylmagnesiumbromid erzeugten Acetylids bzw. Grignards mit Iod,^[87] keinerlei Anzeichen für eine Bildung von 2-(6-Iodhexa-2,5-diin-1-yloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**131**). Auch die unter Kapitel 8.2.2. beschriebene Iodierung mit Kaliumhydroxid und Iod in wässrigem Methanol^[83] verläuft im Falle von 2-(Hexa-2,5-diin-1-yloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**124**) nicht erfolgreich. Vielmehr erhält man als Produkte der Reaktion Verbindungen mit allenischer Teilstruktur, welche durch Umlagerung des „skipped Diins“ **124** unter basischen Bedingungen gebildet werden.



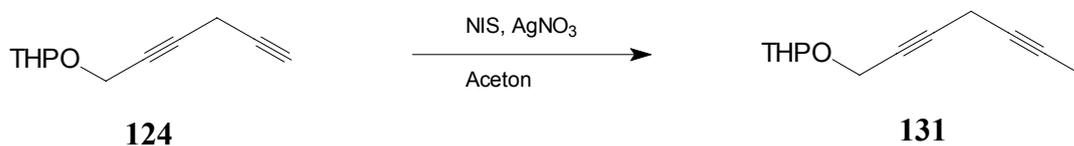
Während 2-(6-Iodhexa-2,5-diin-1-yloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**131**) schwer zugänglich zu sein scheint, gelingt die Synthese der entsprechenden Bromverbindung **132** ausgehend von 2-(Hexa-2,5-diin-1-yloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**124**) vergleichsweise einfach. Das durch Umsetzung mit *N*-Bromsuccinimid und Silbernitrat^[88] in 90% Ausbeute erhaltene

2-(6-Bromhexa-2,5-diin-1-yloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**132**) zeigt indessen keinerlei Tendenz für eine nachfolgende Kupplung mit Trimethylsilylacetylen (**116**) unter den Bedingungen einer ALAMI-modifizierten Cadiot-Chodkiewicz-Reaktion. Tatsächlich beobachtet man anstelle des gewünschten Triins **133** eine Reihe von Produkten, welche offenkundig wiederum durch Umlagerung des „skipped Diins“ **132** gebildet werden. Eine Darstellung von 2-(Octa-2,5,7-triin-1-yloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**130**) nach Synthesevariante C2 über die Zwischenstufe des silylierten Triins **133** ist somit nicht möglich.



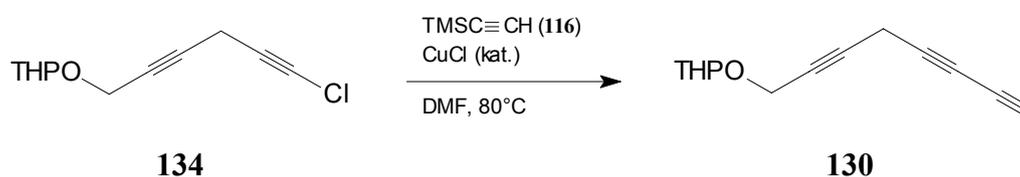
8.3. Ausblick

Von entscheidender Bedeutung für eine Totalsynthese von Crucigasterin 275 (**62**) nach obigen Synthesesequenzen ist die Darstellung von Triphenyl-((4*Z*,7*Z*,10*Z*)-trideca-4,7,10,12-tetraenyl)phosphoniumbromid (**110**). Mit der Wahl geeigneter Reaktionsparameter und Reagenzien scheint eine Synthese des Triins **128**, einer Vorstufe des Phosphoniumsalzes, durchaus möglich. Speziell Synthesevariante C eröffnet in diesem Zusammenhang Perspektiven. So könnte, in Anbetracht der mit *N*-Bromsuccinimid erfolgreich durchgeführten Bromierung von **124**, eine Darstellung des terminal iodierten Diins **131** in analoger Weise mit *N*-Iodsuccinimid gelingen.



Als nicht unproblematisch könnte sich die nachfolgende Kupplung des iodierten Diins **131** mit Trimethylsilylacetylen (**116**) erweisen. So scheint die unter basischen Bedingungen beobachtete Umlagerungstendenz von endständigen „skipped Polyinen“ auch unter den Bedingungen einer ALAMI-modifizierten Cadiot-Chodkiewicz-Reaktion von gewisser

Bedeutung zu sein. Einen möglichen Lösungsansatz bietet die von NISHIHARA *et al.* entwickelte Kreuzkupplung von Alkinylsilanen mit Chloralkinen, welche unter Verwendung katalytischer Mengen Kupfer-(I)-chlorid und eines Überschusses an Halogenalkin in *N,N*-Dimethylformamid bei 80°C durchgeführt wird.^[89] Durch Silizium-Kupfer-Austausch werden hierbei die entsprechenden unsymmetrisch substituierten Diine in mäßigen bis hohen Ausbeuten erhalten. Da diese Form der Heterokupplung unter neutralen Bedingungen in Abwesenheit von Basen durchgeführt wird, könnte das Verfahren speziell im vorliegenden Fall von Wert sein. Eine Synthese des Triins **130** ausgehend von Trimethylsilylacetylen (**116**) und 2-(6-Chlorhexa-2,5-diin-1-yloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**134**), möglicherweise darstellbar durch Chlorierung von **124** mit *N*-Chlorsuccinimid, scheint somit denkbar.



8.4. Biologische Testung

Eine Evaluierung, wonach Crucigasterin 225 (**60**) bzw. weitere Verbindungen mit 1,2-Aminoalkohol-Einheit für die biologische Aktivität der Toluol-Phase von *Pseudodistoma crucigaster* in den Testsystemen der Bayer AG verantwortlich waren, konnte nicht vorgenommen werden. Nach Abschluss der synthetischen Arbeiten standen die hierfür erforderlichen Testsysteme aufgrund der Beendigung der Kooperation nicht mehr zur Verfügung.

9. *Tubularia indivisa*

9.1. Taxonomie und Beschreibung

Tubularia indivisa wurde erstmals im Jahr 1758 von LINNAEUS beschrieben.^[90,91] Nach der heutigen taxonomischen Einteilung der Nesseltiere (Hydrozoa) gehört *Tubularia indivisa* zur Ordnung der Hydroida, Unterordnung Athecata, Infraordnung Capitata und Familie Tubulariidae.^[32]

Ordnung: **HYDROIDA**

1. Unterordnung: HYDRINA
2. Unterordnung: HALAMMOHYDRINA
3. Unterordnung: LIMNOHYDRINA
4. Unterordnung: THECATA
5. Unterordnung: VELELLINA
6. Unterordnung: **ATHECATA**

1. Infraordnung: FILIFERA

2. Infraordnung: **CAPITATA**

Familie: CORYNIDAE, POLYORCHIDAE, CLADOCORYNIDAE,
HALOCORDYLIDAE, CORYMORPHIDAE, MARGEL-
OPSIDAE, TRICYCLUSIDAE, MILLEPORIDAE,
CANDELABRIDAE, ZANCLEIDAE, CLADONEMIDAE,
ELEUTHERIIDAE, SOLANDERIIDAE, MOERISIIDAE,
TUBULARIIDAE

Gattung: ***Tubularia***

Schema 14: Taxonomische Stellung von *Tubularia indivisa* nach KAESTNER^[32]

Tubularia indivisa stellt einen stockbildenden Hydroidpolypen dar, welcher im Bereich des Nordost-Atlantiks, den britischen Küsten sowie der Ostsee angetroffen wird. Der vom basalen Haftapparat entspringende gelbliche Stiel erreicht eine Höhe von bis zu 20 cm und weist keinerlei Verzweigungen auf. Der Polyp selbst ist pink bis rot gefärbt und besitzt bei einem

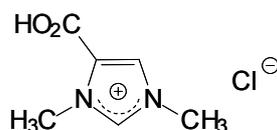
Durchmesser von ca. 1.5 cm einen aus 40 Tentakeln gebildeten oralen, sowie einen äußeren, aus 20-30 längeren Tentakeln bestehenden, aboralen Kranz.^[90,91,92] Die Fortpflanzung der Hydroidpolypen erfolgt getrenntgeschlechtlich mittels Larviparie; die Entwicklung der Eier bis hin zur Actinulae verläuft in den Gonophoren.^[32]



Abbildung 11: *Tubularia indivisa*^[93]

9.2. Naturstoffe aus Organismen der Gattung *Tubularia*

Mit Ausnahme einiger Arbeiten an *Tubularia larynx* gibt es bis zum heutigen Tag nur wenige Untersuchungen zu Organismen der Gattung *Tubularia*. Aus *Tubularia larynx* konnten neben Homarin und Trigonellin eine Reihe von Aminbasen isoliert werden, welche unter anderem Cholinchlorid und Norzooanemonin-Hydrochlorid (**135**) umfassen.^[94,95,96] Das zu Norzooanemonin homologe Zooanemonin, konstitutionell (1,3-Dimethylimidazolyl)-essigsäurebetain, wurde bereits im Jahr 1953 erstmals als Inhaltsstoff der Seeanemone *Anemonia sulcata* erhalten.^[97]

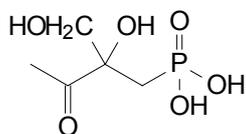


135

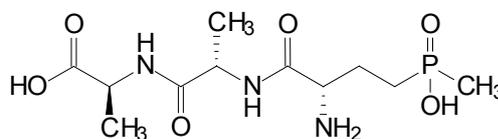
9.3. Naturstoffe mit kovalenter Phosphor-Kohlenstoff-Bindung

In der Natur sind Verbindungen mit Phosphor-Kohlenstoff-Bindung vergleichsweise selten. Die erste aus biologischem Material erhaltene Verbindung mit kovalenter Phosphor-Kohlenstoff-Bindung wurde im Jahr 1962 aus einer Aktinie der Gattung *Anthopleura* isoliert.^[98] 2-Aminoethylphosphonsäure, genannt Ciliatin, konnte in späteren Jahren auch in Form von Glycerylestern in der Protozoe *Tetrahymena pyriformis*, sowie in Rinderhirn und Mycobakterien nachgewiesen werden.^[99]

Einige der natürlich vorkommenden Verbindungen, wie Phosphonothrixin (**136**)^[100] und das aus *Streptomyces viridochromogenes* isolierte Bialaphos (**137**),^[101] werden als Herbizide in der Landwirtschaft eingesetzt. Wichtige physiologische Funktionen (Signalrezeptoren, Antigene, Zellerkennung) übernehmen hingegen die Sphingophosphonolipide, komplexe Lipide bestehend aus einem Ceramid-Grundgerüst und einer Ciliatin- bzw. *N*-Methyl-2-aminoethylphosphonat-Seitenkette.^[102]



136



137

10. Isolierung und Strukturaufklärung von Tubularin A [(2*S*,3*S*)-138], einem Ceramidaminoethylphosphonat aus *Tubularia indivisa*

10.1. Probenmaterial

Das Probenmaterial der Hydrozoe *Tubularia indivisa* wurde im Juni 1999 in der Ostsee bei Gamel-Albo (Dänemark) in einer Tiefe von 17 m gesammelt. Nach taxonomischer Bestimmung wurden die Organismen eingefroren und für wissenschaftliche Untersuchungen zur Verfügung gestellt.

10.2. Extraktion und Chromatographie

Die Extraktion der gefrorenen Biomasse von *Tubularia indivisa* erfolgte mit einem Gemisch aus Methanol/Chloroform 1:1 (v/v). Der resultierende Rohextrakt wurde anschließend aufeinanderfolgend zwischen Toluol und Wasser bzw. 2-Butanol und Wasser verteilt. Nachfolgende, wiederholte Gelchromatographie des Toluol-Extrakts an Sephadex[®] LH-20 mit Methanol/Chloroform 1:1 (v/v) bzw. Methanol als Eluenten lieferte einen farblosen Feststoff, der mittels NMR-spektroskopischer und massenspektrometrischer Methoden analysiert wurde. Eine Abtrennung letzter Verunreinigungen mittels HPLC wurde aufgrund mangelnder Absorption des isolierten Naturstoffs im detektierbaren Wellenlängenbereich nicht durchgeführt.

10.3. Aufklärung der Konstitution

Das ESI-Massenspektrum der aus *Tubularia indivisa* isolierten Verbindung weist Peaks bei $m/z = 1229, 637, 615, 490, 472, 262, 252$ und 126 auf. Mit Hilfe des hochaufgelösten ESI-Massenspektrums leitet man für das Molekülion $m/z 615.48472$ eine Summenformel von $C_{34}H_{68}N_2O_5P$ ab.

Eine nähere Zuordnung der Kohlenstoffatome des ^{13}C -NMR-Spektrums (Abbildung 12) von Tubularin A (**138**) erfolgt mit Hilfe eines DEPT(135)-Spektrums. Demnach entspricht das Signal bei $\delta 14.36$ zwei CH_3 -Gruppen, während sich die Signale im Bereich zwischen $\delta 29.82$

und 30.32, sowie bei δ 23.26, 24.90, 26.65, 32.55, 32.93, 33.20, 36.26, 37.08, 54.76 und 64.11, jeweils CH₂-Gruppen zuordnen lassen. Die Aufspaltung der Signale bei δ 24.90, 36.26, 54.76, und 64.11 im protonenentkoppelten ¹³C-NMR-Spektrum weist darüber hinaus auf die Anwesenheit von Heteroatomen hin. Die Signale bei δ 71.85, 129.91, 130.21, 131.58 und 134.20 sind CH-Gruppen zuzuordnen. Während das Signal bei δ 71.85 einer aliphatischen CH-Gruppe entspricht, fallen die restlichen vier Kohlenstoffatome in den olefinischen Verschiebungsbereich. Das im DEPT(135)-Spektrum nicht detektierte Signal bei δ 175.36 kommt dem quartären Kohlenstoffatom einer Carbonylgruppe zu.

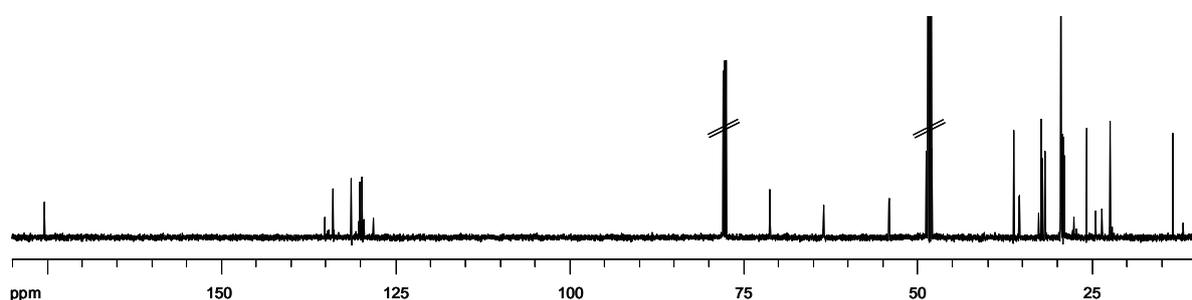
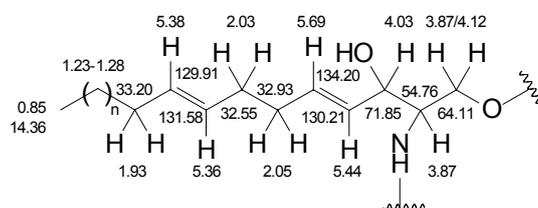


Abbildung 12: ¹³C-NMR-Spektrum von Tubularin A (**138**)
(150.9 MHz, [D₄]-CH₃OH:CDCl₃ 1:1 (v/v))

Dem ¹H-NMR-Spektrum des Naturstoffs ist zu entnehmen, dass die Verbindung neben langkettigen Alkylgruppen (δ 1.23-1.28) auch entschirmte Wasserstoffatome in Nachbarschaft zu Sauerstoff oder Stickstoff (δ 3.87-4.12) sowie olefinische Einheiten (δ 5.36-5.69) enthält. Die diastereotopen Protonen der tieffeldverschobenen Methylengruppe bei δ 3.87/4.12 lassen sich über das HSQC-Spektrum dem Kohlenstoffatom bei δ 64.11 zuordnen, welches gemäß ¹³C-NMR-Spektrum als Dublett erscheint. Wie man aus dem COSY-Spektrum (Abbildung 13) von Tubularin A (**138**) ableitet, koppelt jenes Proton bei δ 4.12 mit dem Wasserstoffatom der CH-Gruppe bei δ 3.87 (δ 54.76, Dublett). Die weitere Kopplungssequenz verläuft über das Proton bei δ 4.03 (δ 71.85) sowie zwei Wasserstoffatome im olefinischen Bereich bei δ 5.44 (δ 130.21) bzw. δ 5.69 (δ 134.20) zu zwei Methylengruppen bei δ 2.03 und 2.05, deren Kohlenstoffsignale im ¹³C-NMR-Spektrum bei δ 32.55 und 32.93 erscheinen. Diese beiden CH₂-Gruppen sind an ein weiteres olefinisches System gekoppelt, dessen Protonen chemische Verschiebungen von δ 5.36 (δ 131.58) und δ 5.38 (δ 129.91) aufweisen. Eine Kopplungskonstante von 15.2 Hz lässt in diesem

Zusammenhang auf eine *trans*-Anordnung der Doppelbindung schließen, welche man auch für die Wasserstoffkerne bei δ 5.44 und 5.69 aus den entsprechenden Kopplungskonstanten ableitet. Über das COSY-Spektrum (Abbildung 13) lässt sich für das olefinische Proton bei δ 5.38 die weitere Verknüpfung mit einer Methylengruppe bei δ 1.93 (δ 33.20) sowie zusätzlichen CH₂-Gruppen im aliphatischen Bereich zwischen δ 1.23 und 1.28 detektieren. Eine genaue Bestimmung der Alkylkettenlänge mittels NMR-spektroskopischer Methoden ist wegen des komplexen Aufspaltungsmusters der Signale in diesem Bereich nicht möglich; eine Zuordnung der entsprechenden Kohlenstoffsignale (δ 23.26 und δ 29.82-30.32) mit Hilfe des HSQC-Spektrums gestaltet sich dementsprechend schwierig. Da dem HMBC-Spektrum (Abbildung 14) von Tubularin A (**138**) andererseits Fernkopplungen aus diesem Bereich des ¹³C-NMR-Spektrums zu Wasserstoffkernen im Bereich zwischen δ 1.93 und 2.15 zu entnehmen sind, ist es wahrscheinlich, dass ein Teil dieser Signale obiger Alkylkette zukommt. Das Ende der Alkylkette wird gemäß COSY-Spektrum (Abbildung 13) durch eine Kopplung des Signalsatzes bei δ 1.23-1.28 zu einer Methylgruppe bei δ 0.85 (δ 14.36) angezeigt. Die starke Tieffeldverschiebung der Protonen bei δ 4.03 und 3.87/4.12 kommt jeweils durch eine Verknüpfung der korrespondierenden Kohlenstoffatome (δ 71.85 bzw. 64.11) mit Sauerstoff zustande. Demgegenüber ist eine chemische Verschiebung des Kohlenstoffatoms bei δ 54.76 charakteristisch für eine aliphatische CH-Gruppe mit Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung. Unter Einbeziehung der Long-Range-Korrelationen des HMBC-Spektrums (Abbildung 14) leitet man aus den spektroskopischen Daten Partialstruktur **138a** ab.



138a

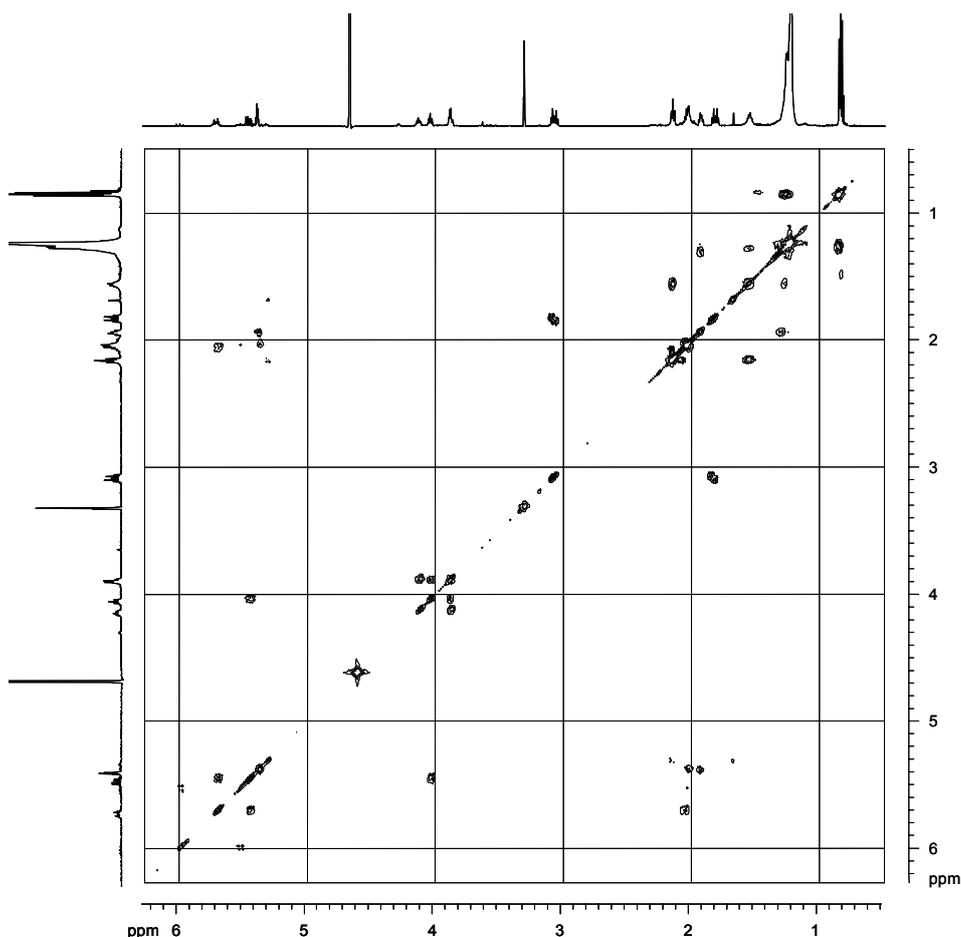
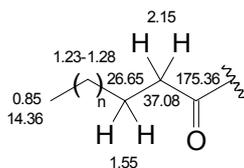


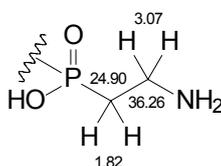
Abbildung 13: COSY-Spektrum von Tubularin A (**138**)
(600.1 MHz, $[D_4]$ -CH₃OH:CDCl₃ 1:1 (v/v))

Partialstruktur **138b** lässt sich aus den COSY- bzw. HMBC-Spektren des Naturstoffs ausgehend von zwei Methylengruppen mit chemischen Verschiebungen von δ 2.15 (δ 37.08) bzw. δ 1.55 (δ 26.65) ableiten. Während die CH₂-Gruppe bei δ 2.15 gemäß HMBC-Spektrum (Abbildung 14) eine Fernkopplung zum quartären Kohlenstoffatom bei δ 175.36 aufweist, beobachtet man für die Methylengruppe bei δ 1.55 mittels COSY-Spektrum (Abbildung 13) wiederum Kopplungen in den Bereich aliphatischer CH₂-Gruppen zwischen δ 1.23 und 1.28 (vgl. Partialstruktur **138a**). Das Ende der Alkylkette bildet erneut eine Methylgruppe bei δ 0.85 (δ 14.36).



138b

Eine weitere Kopplung beobachtet man gemäß COSY-Spektrum (Abbildung 13) zwischen den Wasserstoffkernen zweier Methylengruppen bei δ 1.82 (δ 24.90) und δ 3.07 (δ 36.26). Das Aufspaltungsmuster beider Protonen zeigt jeweils ein Dublett von Triplets. Auch die beiden zugehörigen Kohlenstoffatome sind jeweils in Dubletts aufgespalten, was in Verbindung mit der Größe der Kopplungskonstanten auf eine Verknüpfung mit Phosphor schließen lässt. Während das Kohlenstoffatom bei δ 24.90 eine Kopplungskonstante von 133.0 Hz, entsprechend einer $^1J_{CP}$ -Kopplung, aufweist, ist die Kopplungskonstante von 4.3 Hz des Kohlenstoffatoms bei δ 36.26 einer $^2J_{CP}$ -Kopplung zuzuordnen. Eine Bestätigung dieser Vermutung wird durch Aufnahme eines protonenentkoppelten ^{31}P -NMR-Spektrums erhalten, das ein einzelnes Signal mit einer chemischen Verschiebung von δ 22.50 zeigt. Auch ein ^{31}P -entkoppeltes ^1H -NMR-Spektrum von Tubularin A (**138**), welches das Aufspaltungsmuster der Protonen beider CH_2 -Gruppen jeweils auf ein Triplet reduziert, belegt diese Überlegung. Die chemische Verschiebung von δ 3.07 für die Protonen bzw. δ 36.26 für das Kohlenstoffatom einer der beiden Methylengruppen resultiert aus einer zusätzlichen Verknüpfung mit Stickstoff. Unter Berücksichtigung dieser Daten lässt sich ein 2-Aminoethylphosphinsäure-Rest als Partialstruktur **138c** formulieren.



138c

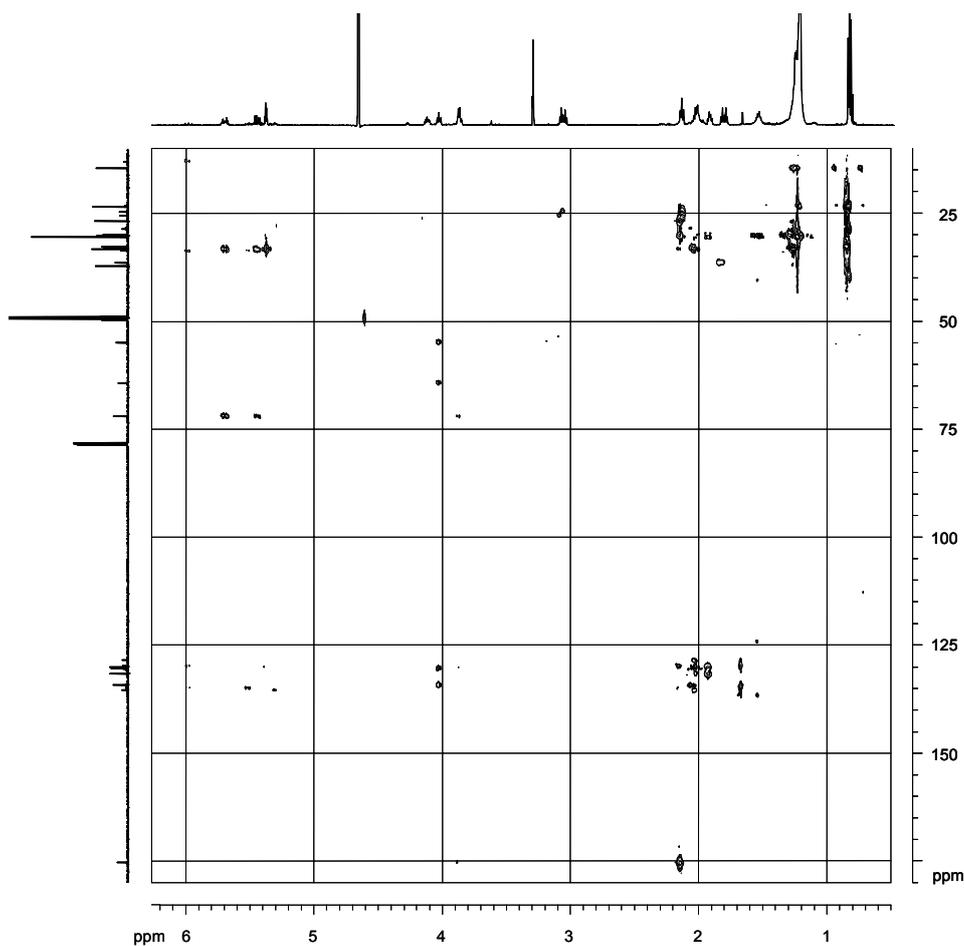


Abbildung 14: HMBC-Spektrum von Tubularin A (**138**)

(600.1 MHz, [D₄]-CH₃OH:CDCl₃ 1:1 (v/v))

Eine Verknüpfung der Partialstrukturen **138a** und **138b** gelingt über das HMBC-Spektrum (Abbildung 14), welches eine schwache Fernkopplung zwischen dem Proton der CH-Gruppe bei δ 3.87 und dem quartären Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe bei δ 175.36 zeigt. Die bereits erwähnte Aufspaltung der ¹³C-NMR-Signale bei δ 64.11 und 54.76 in Dubletts ermöglicht darüber hinaus die Integration von Partialstruktur **138c**. Die für das Signal bei δ 64.11 ermittelte Kopplungskonstante von 5.7 Hz legt in diesem Zusammenhang eine ²J_{CP}-Kopplung des entsprechenden Kohlenstoffs mit Phosphor nahe, während der für das Signal bei δ 54.76 detektierte Wert von 4.9 Hz für eine ³J_{CP}-Kopplung spricht.

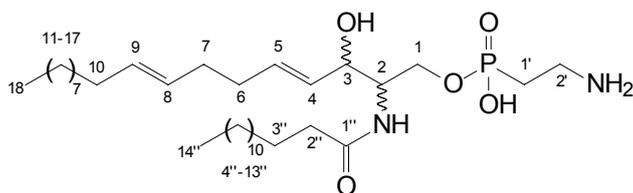
Tabelle 2: NMR-Daten von Tubularin A (**138**)

(600.1 bzw. 150.9 MHz, [D₄]-CH₃OH:CDCl₃ 1:1 (v/v))

| Position | δ_C (m, $^nJ_{CP}$ in Hz) | δ_H (m, $^nJ_{HH}$ in Hz) | COSY | HMBC |
|----------|----------------------------------|----------------------------------|-----------|--------------------------|
| 1 | 64.11 (d, 5.7) | 3.87/4.12 (m) | 1, 2 | 3 |
| 1' | 24.90 (d, 133.0) | 1.82 (dt, 16.9, 6.9) | 2' | 2' |
| 1'' | 175.36 | | | 2'' |
| 2 | 54.76 (d, 4.9) | 3.87 (m) | 1, 3 | 3 |
| 2' | 36.26 (d, 4.3) | 3.07 (dt, 16.4, 7.0) | 1' | 1' |
| 2'' | 37.08 | 2.15 (m) | 3'' | 1'', 3'', 4''-13'' |
| 3 | 71.85 | 4.03 (dd, 7.9, 7.9) | 2 | 1, 4, 5 |
| 3'' | 26.65 | 1.55 (m) | 2'' | 4''-13'' |
| 4 | 130.21 | 5.44 (dd, 15.4, 7.6) | 3, 5 | 3 |
| 4''-13'' | 23.26, 29.82-30.32 | 1.23-1.28 (m) | 3'', 14'' | 2'', 3'', 4''-13'', 14'' |
| 5 | 134.20 | 5.69 (dt, 15.1, 6.4) | 4, 6 | 3, 6, 7 |
| 6 | 32.93 | 2.05 (m) | 5, 7 | 5, 7 |
| 7 | 32.55 | 2.03 (m) | 6, 8 | 6 |
| 8 | 131.58 | 5.36 (dt, 15.2, 4.9) | 9, 7 | 10 |
| 9 | 129.91 | 5.38 (dt, 15.2, 5.6) | 8, 10 | 7 |
| 10 | 33.20 | 1.93 (m) | 9, 11-17 | 8, 9, 11-17 |
| 11-17 | 23.26, 29.82-30.32 | 1.23-1.28 (m) | 10, 18 | 10, 11-17, 18 |
| 14'' | 14.36 | 0.85 (t, 7.0) | 4''-13'' | 4''-13'' |
| 18 | 14.36 | 0.85 (t, 7.0) | 11-17 | 11-17 |

Die Konstitution des langkettigen Grundkörpers sowie des Fettsäurerests lässt sich mit Hilfe des ESI-Massenspektrums von Tubularin A (**138**) ermitteln. Neben Peaks bei m/z 615 $[M+H]^+$, m/z 637 $[M+Na]^+$ und m/z 1229 $[2M+H]^+$, aus welchen man eine molare Masse von 614 g/mol ableitet, beobachtet man Signale bei m/z 490, m/z 262 sowie m/z 126. Das Signal bei m/z 126 entspricht hierbei dem Fragment $[H_2N(CH_2)_2P(O)(OH)_2+H]^+$; der Basispeak (m/z 490) wird durch $[M-(H_2N(CH_2)_2P(O)(OH)_2)+H]^+$ beschrieben. Die Masse des langkettigen Grundkörpers $[H_2CC(NH_2)=CHCH=CH(CH_2)_2CH=CHR]^+$ ergibt sich aus dem Molekülion m/z 614 durch aufeinander folgende Abspaltung von Wasser, des 2-Aminoethylphosphonat-Rests sowie der Fettsäurekomponente zu m/z 262. Hieraus berechnet man für den Rest R eine Alkylkette von neun Kohlenstoffatomen. Bildet man die Differenz zwischen

Molekülmasse, Masse des langkettigen Grundkörpers sowie Masse des 2-Aminoethylphosphonat-Rests, so wird ein Tetradecanoyl-Rest als entsprechende Fettsäurekomponente erhalten. Unter Berücksichtigung dieser Daten ergibt sich für Tubularin A (**138**) durch Verknüpfung der Partialstrukturen **138a**, **138b** und **138c** nachfolgende Konstitution:



138

10.4. Aufklärung der absoluten Konfiguration

Wie aus der für Tubularin A (**138**) abgeleiteten Strukturformel hervorgeht, enthält die Verbindung mit den Kohlenstoffatomen C-2 und C-3 sowie dem Phosphoratom drei stereogene Zentren. Tatsächlich erweist sich die Bestimmung der absoluten Konfiguration des Naturstoffs als eher schwierig, nachdem eine direkte Ableitung mittels Röntgendiffraktometrie,^[103] der bis heute zuverlässigsten Methode, an der Bildung geeigneter Einkristalle scheitert.

Ein weiteres gängiges Verfahren zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von Molekülen stellt die CD-Spektroskopie dar.^[104] Grundlage dieser Technik ist das Phänomen des Zirkulardichroismus (CD), nach welchem sich links und rechts zirkular polarisierte Wellen in einem optisch aktiven Medium nicht nur verschieden schnell fortpflanzen, sondern im Bereich einer Absorptionsbande auch unterschiedlich stark absorbiert werden. Entscheidendes Kriterium für das Auftreten von „Cotton-Effekten“, einer Zusammenfassung von Zirkulardichroismus und anomaler optischer Rotationsdispersion, auf molekularer Ebene ist neben einer Chiralität der Verbindung somit die Anwesenheit eines Chromophors.

Für die Ableitung der absoluten Konfiguration eines Moleküls bieten sich in der Folge sowohl ein Vergleich von experimentellem und berechnetem CD-Spektrum der entsprechenden Verbindung, als auch ein Vergleich zweier experimenteller CD-Spektren an. In letzterem Fall wird das gemessene CD-Spektrum der zu bestimmenden Substanz dem Spektrum einer Vergleichsverbindung mit bekannter absoluter Konfiguration gegenübergestellt, wobei eine

identische Konfiguration beider Moleküle einen annähernd parallelen Verlauf beider CD-Kurven bedingt.^[105]

Der für die Bestimmung der absoluten Konfiguration von Tubularin A (**138**) angestrebte Vergleich experimenteller CD-Spektren scheitert an einer Derivatisierung des Naturstoffs. So liefert die saure Hydrolyse des Sphingophosphonolipids mit 1 M Salzsäure in Methanol lediglich untrennbare Produktgemische, womit die Darstellung eines UV-aktiven Derivats auf Basis des freien Ceramids misslingt. Eine Synthese verschiedener Vergleichsverbindungen auf Basis von Serin wurde infolgedessen nicht durchgeführt.

10.4.1. VCD-Spektroskopie

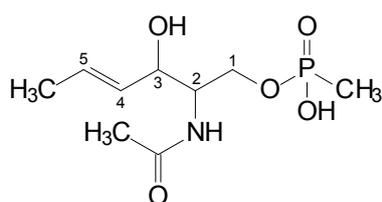
Aufbauend auf dem Phänomen des Zirkulardichroismus wurde in neuerer Zeit eine neue chiroptische Methode entwickelt, welche als VCD-Spektroskopie (Vibrational Circular Dichroism) bezeichnet wird und sich der Absorption von Licht im Infrarotbereich bedient. Im Rahmen dieses Verfahrens wird die aus der IR-Spektroskopie resultierende hohe Anzahl von Übergangsmomenten mit der Stereospezifität der elektronischen CD-Spektroskopie kombiniert, wodurch das Verfahren deutliche Vorzüge gegenüber herkömmlichen spektroskopischen Methoden aufweist. Auch die Zuordnung der Banden vereinfacht sich aufgrund der höheren Schärfe der Signale im Vergleich zu Banden der UV/Vis-Spektroskopie erheblich. Als Nachteil erweist sich die geringe Signalintensität, die im Allgemeinen um mehrere Größenordnungen kleiner ist als die der CD-Spektroskopie. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration eines Moleküls erfolgt, in Analogie zur elektronischen CD-Spektroskopie, durch Vergleich von experimentellem und berechnetem Spektrum. Messung und Berechnung des VCD-Spektrums von Tubularin A (**138**) wurden von der Firma BioTools (Wauconda, USA) durchgeführt.

10.4.1.1. VCD-Messung

Die VCD-Messung von Tubularin A (**138**) wurde an einem modifizierten, auf 1400 cm^{-1} optimierten, ChiralirTM-Spektrometer der Firma *BioTools* (Wauconda, USA) durchgeführt. Hierzu wurden 2.6 mg des Naturstoffs in Tetrachlorethen gelöst (Konzentration unbekannt) und bei einer Auflösung von 4 cm^{-1} in einer Bariumfluoridzelle der Schichtdicke $95.3\text{ }\mu\text{m}$ für 24 Stunden bei Raumtemperatur vermessen. Das erhaltene VCD-Spektrum ist in Abbildung 19 dargestellt.

10.4.1.2. *Ab initio*-Berechnung

Gemäß Konstitution stellt Tubularin A (**138**) ein Sphingophosphonolipid mit zwei langkettigen Alkylresten und einer Ciliatin-Seitenkette dar. Um die Anzahl der möglichen Konformationen zu verringern und damit eine Berechnung des VCD-Spektrums von Tubularin A (**138**) zu vereinfachen, wurden die langkettigen Alkylreste durch Methylgruppen ersetzt. Die freie Aminogruppe in γ -Position zu Phosphor wurde aufgrund ihrer Entfernung zu den beiden Chiralitätszentren, sowie zu berücksichtigender Wasserstoffbrückenbindungen der 2-Aminoethyl-Einheit, ebenfalls auf eine Methylgruppe reduziert. Das auf diese Weise erhaltene Molekülfragment **139** weist sämtliche stereogenen Zentren des Naturstoffs sowie funktionelle Gruppen in Nachbarschaft zu den Chiralitätszentren auf.



139

Zur Berechnung des VCD-Spektrums von **139** wurde zunächst eine Konformationsanalyse des Moleküls mit willkürlich gewählter (2*S*,3*S*)-Konfiguration durchgeführt und die erhaltenen Konformere anschließend mittels der Dichtefunktionaltheorie-Methode (DFT) optimiert. Als stabilste Strukturen mit vergleichbarem Energieinhalt wurden in diesem Zusammenhang die Konformere **139a** und **139b** ermittelt, welche infolge intramolekularer

-OH...O=C- (**139a**) bzw. -NH...O=P-Wasserstoffbrückenbindungen (**139b**) jeweils sieben-gliedrige Ringe ausbilden (Abbildung 15).

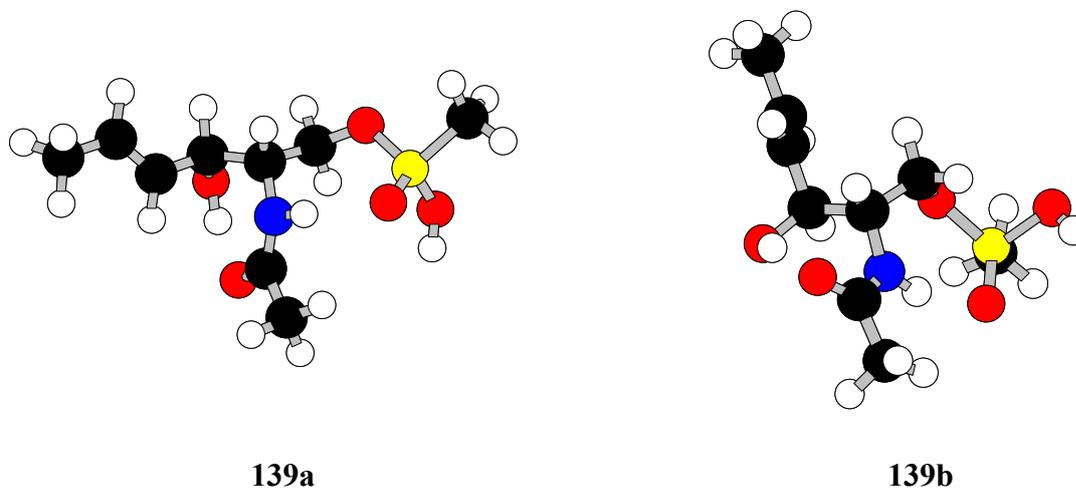


Abbildung 15: Energieärmste Konformationen für Molekülfragment **139** in ($2S,3S,P_1$)-Konfiguration (**139a**) bzw. ($2S,3S,P_2$)-Konfiguration (**139b**)

Tatsächlich stellt auch das Phosphoratom des Moleküls ein chirales Zentrum dar und bedingt für ein vorgegebenes Konformer einen Energieunterschied in Abhängigkeit von der Konfiguration des Phosphors. So weist Konformer **139a** mit (S)-Konfiguration des Phosphors (P_1) einen um 1.74 kcal/mol niedrigeren Energieinhalt auf als das entsprechende Konformere mit gleichzeitiger (R)-Konfiguration des Phosphoratoms (P_2).

Auch für den Fall einer ($2S,3R$)-Konfiguration werden infolge oben erwähnter Wasserstoffbrückenbindungen Konformationen mit stabilen siebengliedrigen Ringen ausgebildet. Bei gleichzeitiger (S)-Konfiguration des Phosphoratoms (P_1) ist die berechnete absolute Energie des entsprechenden Konformeren vergleichbar mit der Energie von **139b**, welches eine ($2S,3S,P_2$)-Konfiguration aufweist.

Für Konformationen mit fünfgliedrigen Ringen, entsprechend intramolekularer -NH...O-P-Wasserstoffbrückenbindungen, werden bei jeglicher Konfiguration deutlich höhere Energieinhalte berechnet.

10.4.1.3. Ableitung der absoluten Konfiguration

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration von Tubularin A (**138**) wird durch Vergleich von berechnetem und experimentell ermitteltem VCD-Spektrum vorgenommen. Abbildung 16 zeigt den Effekt unterschiedlicher Konformationen auf die Berechnung des VCD-Spektrums von **139** bei identischer (2*S*,3*S*)-Konfiguration. Wie der Vergleich zeigt, wird eine bessere Übereinstimmung zwischen gemessenem und berechnetem Spektrum für das Konformer **139a** beobachtet. Speziell drei für das experimentelle Spektrum ermittelte negative VCD-Banden im Bereich zwischen 1400 und 1700 cm^{-1} werden lediglich im Falle von **139a** reproduziert.

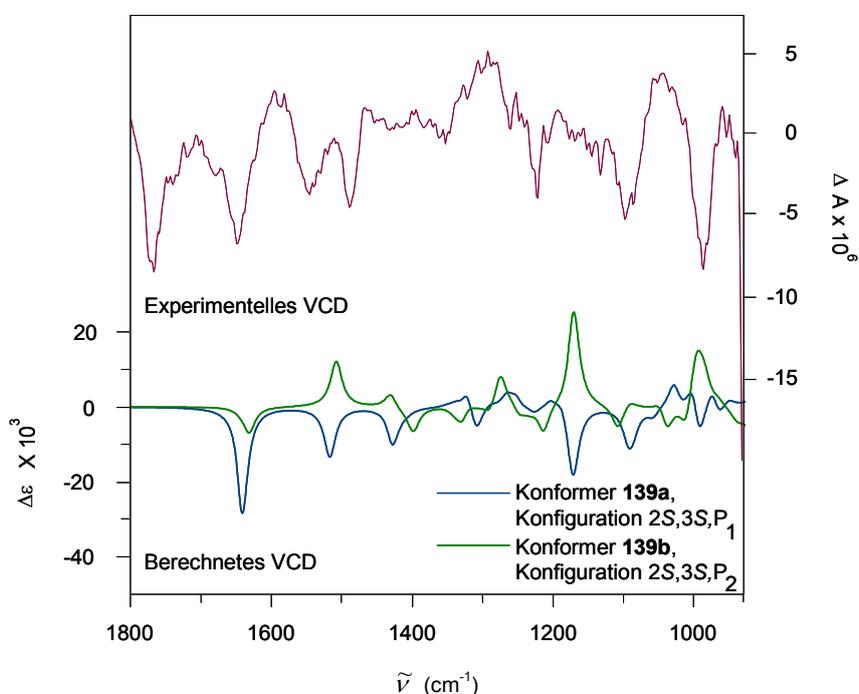


Abbildung 16: Vergleich von experimentell ermitteltem VCD-Spektrum von Tubularin A (**138**) und berechnetem VCD-Spektrum des Molekülfragments **139** in Konformation **139a** ((2*S*,3*S*,*P*₁)-Konfiguration) bzw. Konformation **139b** ((2*S*,3*S*,*P*₂)-Konfiguration)

Der Effekt einer Konfigurationsänderung des Phosphoratoms für Konformer **139a** ist in Abbildung 17 wiedergegeben. Hierbei wird der Einfluss der Chiralität am Phosphor auf das berechnete VCD-Spektrum besonders unterhalb von 1300 cm^{-1} deutlich. Während sich für eine (*R*)-Konfiguration des Phosphoratoms (*P*₂) lediglich eine schwache Ähnlichkeit mit dem

gemessenen Spektrum ergibt, wird im Falle der (*S*)-Konfiguration (P_1) eine deutlich bessere Übereinstimmung erzielt. Insbesondere die negative VCD-Bande der P=O-Valenzschwingung bei 1170 cm^{-1} , welche einer Bande bei 1220 cm^{-1} im experimentellen Spektrum entspricht, lässt in diesem Zusammenhang auf eine (*S*)-Konfiguration des Phosphoratoms schließen.

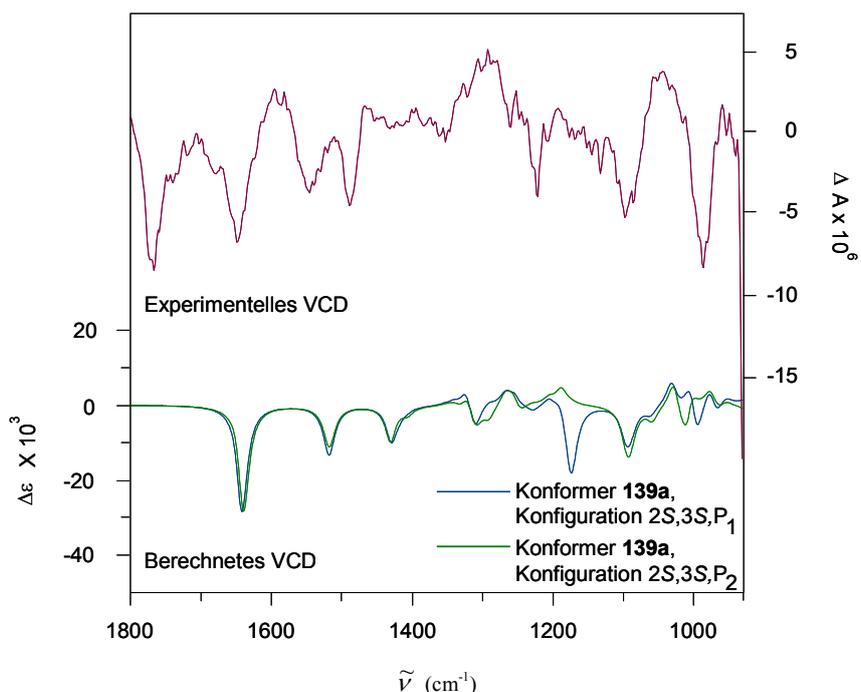


Abbildung 17: Vergleich von experimentell ermitteltem VCD-Spektrum von Tubularin A (**138**) und berechnetem VCD-Spektrum des Molekülfragments **139** in Konformation **139a** mit ($2S,3S,P_1$)-Konfiguration bzw. ($2S,3S,P_2$)-Konfiguration

Einen Vergleich berechneter VCD-Spektren des Konformeren **139a** in unterschiedlicher Konfiguration an Kohlenstoffatom C-3 zeigt Abbildung 18. Tatsächlich werden die drei negativen VCD-Banden im Bereich zwischen 1400 und 1700 cm^{-1} sowohl für eine ($2S,3S$)- als auch eine ($2S,3R$)-Konfiguration realisiert. Diese Banden entsprechen der Amid I- (C=O-Valenzschwingung, $\sim 1650\text{ cm}^{-1}$), Amid II- (NH-Deformationsschwingung, $\sim 1550\text{ cm}^{-1}$) sowie COH-Schwingung (Deformationsschwingung, $\sim 1400\text{ cm}^{-1}$), welche in beiden Konfigurationen eine ähnliche räumliche Umgebung besitzen. Das mit dem experimentellen Spektrum übereinstimmende negative Vorzeichen der drei Banden ist mit einer (*S*)-Konfiguration an Kohlenstoffatom C-2 vereinbar; eine (*R*)-Konfiguration hätte VCD-Banden gleicher Intensität, jedoch positiven Vorzeichens zur Folge.

Unterschiede in den VCD-Spektren beider Konfigurationen ergeben sich lediglich unterhalb von 1300 cm^{-1} . Eine bessere Übereinstimmung mit dem gemessenen Spektrum scheint hierbei durch eine (*S*)-Konfiguration an Kohlenstoffatom C-3 gegeben zu sein.

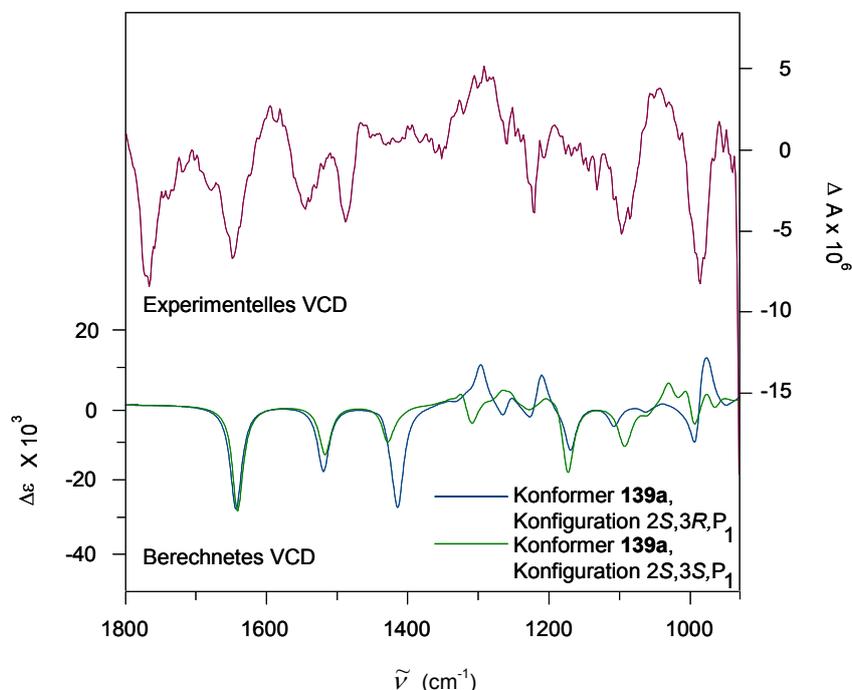


Abbildung 18: Vergleich von experimentell ermitteltem VCD-Spektrum von Tubularin A (**138**) und berechnetem VCD-Spektrum des Molekülfragments **139** in Konformation **139a** mit (*2S*,*3S*,*P*₁)-Konfiguration bzw. (*2S*,*3R*,*P*₁)-Konfiguration

Interessanterweise weist keines der berechneten Spektren Schwingungsbanden oberhalb 1700 cm^{-1} auf, was einem Bereich oberhalb der für C=O- oder C=C-Valenzschwingungen bzw. NH-Deformationsschwingungen charakteristischen Wellenzahlen entspricht. Der Ursprung der intensiven negativen VCD-Bande nahe 1770 cm^{-1} im experimentellen Spektrum bleibt daher unsicher. Als mögliche Erklärung dieses Phänomens bietet sich eine Kombinationsbande an, welche durch Überlagerung von Streck- und Deformationsschwingungen der Phosphonsäuregruppe zustande kommt.

Auf Grundlage der vorliegenden Daten ergibt sich die beste Übereinstimmung zwischen experimentell ermitteltem VCD-Spektrum des Naturstoffs und dem zur Berechnung des VCD-Spektrums von Tubularin A (**138**) herangezogenen Molekülfragment **139** für

Konformer **139a** in einer (2*S*,3*S*)-Konfiguration und gleichzeitiger (*S*)-Konfiguration des Phosphoratoms (Abbildung 19).

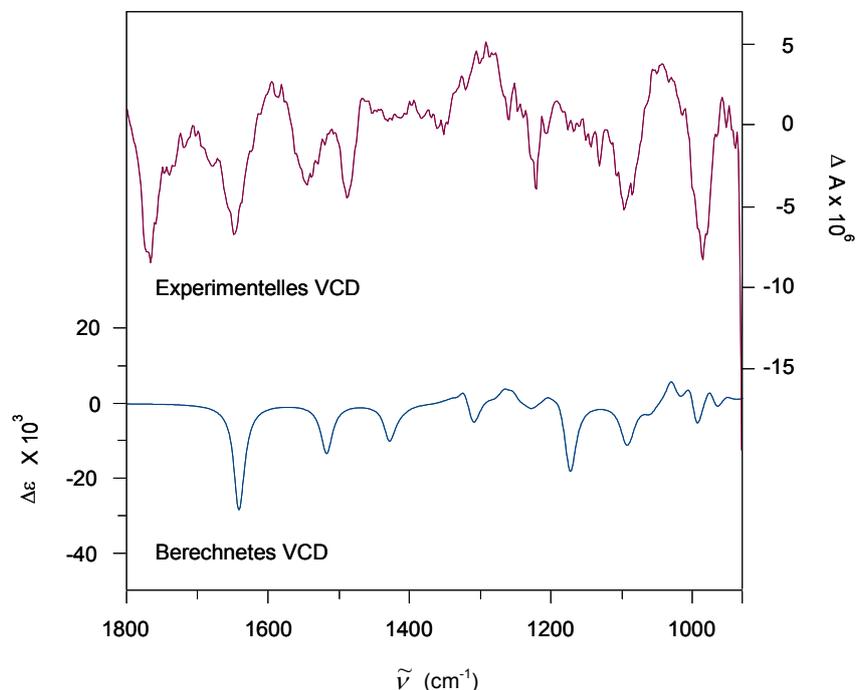
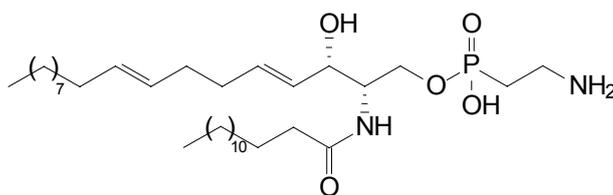


Abbildung 19: Vergleich von experimentell ermitteltem VCD-Spektrum von Tubularin A (**138**) und berechnetem VCD-Spektrum des Molekülfragments **139** in Konformation **139a** mit (2*S*,3*S*,*P*₁)-Konfiguration

In Anbetracht der Vielzahl möglicher Konformationen, offenkundiger Solvenseffekte, der geringen Menge des für die VCD-Messung zur Verfügung stehenden Naturstoffs, sowie der Verwendung einer Modellverbindung zur Berechnung des VCD-Spektrums, ist die abgeleitete absolute Konfiguration von Tubularin A (**138**) mit einem Restgrad an Unsicherheit verbunden.



(2*S*,3*S*)-**138**

EXPERIMENTELLER TEIL

11. Analytik und allgemeine Arbeitsmethoden

NMR-Spektren wurden mit Spektrometern der Firma *Bruker*, Modelle *AMX2 600* (^1H : 600.1 MHz, ^{13}C : 150.9 MHz) und *Avance* (^1H : 800.1 MHz, ^{13}C : 201.2 MHz) gemessen. Die Signallage wird als chemische Verschiebung δ in ppm angegeben. Alle Werte für δ sind auf das als internen Standard verwendete Lösungsmittel ($[\text{D}_4]\text{-CH}_3\text{OH}$: $\delta_{\text{H}} = 3.30$, $\delta_{\text{C}} = 49.05$; CDCl_3 : $\delta_{\text{H}} = 7.25$, $\delta_{\text{C}} = 77.00$; $[\text{D}_6]\text{-DMSO}$: $\delta_{\text{H}} = 2.49$, $\delta_{\text{C}} = 39.43$) bezogen. Die Kopplungskonstanten nJ über n Bindungen sind in Hz angegeben. Signalmultiplizitäten werden mit s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, m = Multiplett, verbreiterte Signale mit br abgekürzt.

Massenspektren wurden mit einem *MAT 90* Sektorfeldgerät bzw. einem *MAT 95Q* Sektorfeld-Quadrupol-Hybridgerät der Firma *Finnigan* aufgenommen. Angegeben werden jeweils die Ionisierungsmethode, die Massenzahlen m/z sowie die relativen Intensitäten in %. Bei hochaufgelösten Massenspektren (HRMS) werden die Summenformel des entsprechenden Ions sowie berechnete und gefundene Masse aufgeführt.

- EI:** Die Probenaufnahme erfolgte mittels Direktinsertion, die Aufheizung der Proben (50°C bis 300°C bzw. 20°C bis 1600°C) wurde an einem Aluminiumfaden mit Raten von 25°C/min bzw. 120°C/min durchgeführt. Die Ionisierungsenergie betrug 70 eV.
- FAB:** FAB-Proben wurden auf einem Stahl-Target in einer *o*-Nitrobenzylalkoholmatrix gelöst und mit einem Cs^+ -Ionenstrahl der Energie 20 kV bzw. einem Xe-Atomstrahl der Energie 8 kV ionisiert.
- ESI:** ESI-Proben wurden mit einem API-Interface II mit ESI-Kopf bei einer Spraykapillarenspannung von 3.6 kV und einer Heizerkapillarentemperatur von 250°C aufgenommen. Die Probenaufnahme erfolgte als Lösung in Methanol/Wasser 3:1 (v/v) mit einer Flussrate von 100 $\mu\text{l}/\text{min}$ mittels Flussinjektionsanalyse (FIA).

IR-Spektren wurden als Film oder in Form von KBr-Presslingen mit einem *Perkin-Elmer Spectrum 1000* IR-Spektrometer gemessen. Die Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ der Absorptionsbanden werden in cm^{-1} , die Bandenintensitäten mit sehr stark (vs), stark (s), mittel (m) und schwach (w) angegeben.

VCD-Spektren wurden an einem modifizierten, auf 1400 cm^{-1} optimierten, *ChiralirTM*-Spektrometer der Firma *ABB Bomem/BioTools* aufgenommen. Gemessen wurde für 24 Stunden in einer Bariumfluoridzelle der Schichtdicke $95.3 \mu\text{m}$ bei Raumtemperatur und einer Auflösung von 4 cm^{-1} .

UV/Vis-Spektren wurden mit einem UV-Spektrometer, Modell *Lambda 16* der Firma *Perkin-Elmer* in Standard-Quarzglasküvetten bei Raumtemperatur gemessen. Angegeben werden das verwendete Lösungsmittel, die Wellenlängen λ der Absorptionsmaxima in nm sowie die dekadischen Logarithmen der Extinktionskoeffizienten ϵ .

Drehwerte wurden an einem *Polarimeter 241* der Firma *Perkin-Elmer* in einer 10 cm Küvette bei 589 nm (Natrium-D-Linie) und Raumtemperatur gemessen. Angegeben werden jeweils das Lösungsmittel und die Konzentration der Probe.

Analytische Dünnschichtchromatographie (TLC) erfolgte auf DC-Aluminiumfolien Kieselgel 60 F₂₅₄ der Schichtdicke 0.2 mm (Firma *Merck*). Die Detektion der Banden erfolgte bei UV-Licht der Wellenlängen 254 nm und 366 nm , bzw. durch Anfärben der Banden mit Ioddampf oder Ninhydrin. Angegeben werden jeweils R_f -Wert und das entsprechende Laufmittelsystem.

Säulenchromatographische Trennungen wurden an Kieselgel 60 der Korngröße $0.040\text{-}0.063 \text{ mm}$ (Firma *Merck*) bzw. Sephadex[®] LH-20 (Firma *Pharmacia*) durchgeführt. Die verwendeten Eluenten sind jeweils angegeben.

Präparative HPLC wurde an einer Anlage der Firma *Bruker*, bestehend aus Pumpe *LC 22*, Gradientenformer *LC 225*, Rheodyne-Injektionsventil, Transputer-Integriertes-Dioden-Array-Spektrometer (TIDAS) als Detektor, sowie HyStar-Software (Version 1.2), durchgeführt. Die

EXPERIMENTELLER TEIL

verwendeten Lösungsmittel wurden von der Firma *Acros* bezogen und vor Gebrauch mit Helium entgast. Die Aufbereitung von Wasser erfolgte an einer Reinstwasseranlage Milli-Qplus der Firma *Millipore*.

Detektoreinstellungen: Spektrale Auflösung: 1 nm, Scan Intervall: 2 s
Detektionswellenbereich: 200-600 nm
Säulenmaterial: (R,R)WHELK-O 1, Korngröße 5 μm (Firma *Regis Technologies*)
Säulendimension: 250 mm \times 4.6 mm
Eluenten: Laufmittel A: Hexan
 Laufmittel B: Propan-2-ol
 Isokratische Bedingungen: 98% A + 2% B
Flussrate: 1 ml/min

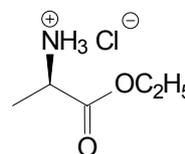
Allgemeine Arbeitsmethoden: Alle Reaktionen wurden nach den für ein präparativ organisch-chemisches Laboratorium üblichen Methoden durchgeführt.

Reagenzien, Lösungsmittel: Reagenzien und Lösungsmittel wurden von den Firmen *Acros*, *Aldrich*, *Fluka*, *Lancaster* und *Merck* bezogen. Lösungsmittel für Extraktion und Chromatographie wurden durch Destillation gereinigt. Absolutes Ethanol wurde durch Trocknen über Natrium/Phthalsäurediethylester, absolutes Aceton durch Trocknen über Phosphorpentoxid erhalten. Weitere absolute Lösungsmittel wurden, getrocknet über Molekularsieb 4 \AA , von der Firma *Fluka* bezogen.

12. Versuchsvorschriften und experimentelle Daten zu Kapitel 6

12.1. D-Alaninethylester-Hydrochlorid (68)

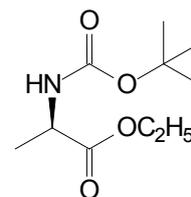
Eine Suspension von 1.78 g (20.0 mmol) D-Alanin (67) in 50 ml abs. Ethanol wird unter Argonatmosphäre mit 2.20 ml (3.57 g, 30.0 mmol) Thionylchlorid versetzt, eine Stunde unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels und überschüssigen Thionylchlorids im Vakuum wird das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.



| | |
|----------------------|---|
| Ausbeute: | 3.03 g (19.7 mmol, 99%), farbloser Feststoff. |
| DC: | R_f -Wert = 0.17 (CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH 10:1), angefärbt mit Ninhydrin. |
| IR: | (KBr-Pressling) $\tilde{\nu}$ = 3428 cm ⁻¹ (s), 2995 (vs), 2591 (m), 2482 (m), 1991 (m), 1743 (vs), 1594 (m), 1480 (vs), 1404 (m), 1384 (s), 1360 (m), 1337 (m), 1236 (vs), 1212 (vs), 1136 (s), 1115 (vs), 1026 (s), 1000 (m), 939 (w), 860 (m), 818 (w), 752 (m), 492 (w). |
| ¹ H-NMR: | (CDCl ₃ , 600.1 MHz) δ = 1.28 (t, ³ J = 7.2 Hz, 3 H), 1.71 (d, ³ J = 7.3 Hz, 3 H), 4.24 (m, 3 H), 8.71 (br, 3 H). |
| ¹³ C-NMR: | (CDCl ₃ , 150.9 MHz) δ = 13.98 (CH ₃), 16.05 (CH ₃), 49.28 (CH), 62.45 (CH ₂), 169.99 (C _q). |
| EI-MS: | m/z (%) = 118 (0.4) [M-Cl] ⁺ , 74 (3), 44 (100). |
| EI-HRMS: | C ₅ H ₁₂ NO ₂ ber.: 118.0868, gef.: 118.0878 |
| Summenformel: | C ₅ H ₁₂ ClNO ₂ : (153.60) |

12.2. N-tert-Butoxycarbonyl-D-alaninethylester (69)

Unter Argonatmosphäre werden 0.50 g (3.25 mmol) D-Alaninethylester-Hydrochlorid (68) in 20 ml abs. Dichlormethan suspendiert. Nach Zugabe von 1.00 ml (0.724 g, 7.16 mmol) Triethylamin und 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur werden 0.78 ml (0.744 g, 3.41 mmol) Di-tert-butyl-dicarbonat zutropft und das Reaktionsgemisch weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur

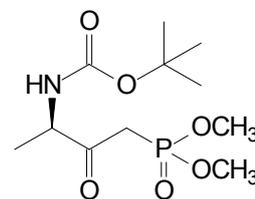


gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit 0.5 M Natriumhydrogencarbonat-Lösung (3 × 30 ml), Wasser (3 × 30 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 × 50 ml) gewaschen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

| | |
|----------------------|--|
| Ausbeute: | 0.69 g (3.18 mmol, 98%), farbloses Öl. |
| DC: | R_f -Wert = 0.81 (CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH 100:3), angefärbt mit Ninhydrin. |
| IR: | (Film) $\tilde{\nu}$ = 3369 cm ⁻¹ (m), 2981 (vs), 2937 (s), 1810 (m), 1712 (vs), 1516 (vs), 1455 (s), 1392 (s), 1368 (vs), 1344 (s), 1303 (vs), 1251 (s), 1213 (vs), 1167 (s), 1119 (vs), 1096 (s), 1069 (vs), 1027 (s), 952 (w), 895 (w), 856 (m), 781 (m), 760 (w), 590 (w), 462 (w). |
| ¹ H-NMR: | (CDCl ₃ , 600.1 MHz) δ = 1.26 (t, ³ J = 7.1 Hz, 3 H), 1.36 (d, ³ J = 7.2 Hz, 3 H), 1.43 (s, 9 H), 4.18 (qd, ³ J = 7.1 Hz, ⁵ J = 2.1 Hz, 2 H), 4.27 (dq, ³ J = 7.2 Hz, ³ J = 7.2 Hz, 1 H), 5.03 (br, 1 H). |
| ¹³ C-NMR: | (CDCl ₃ , 150.9 MHz) δ = 14.10 (CH ₃), 18.67 (CH ₃), 28.28 (3 × CH ₃), 49.19 (CH), 61.25 (CH ₂), 79.71 (C _q), 155.08 (C _q), 173.36 (C _q). |
| EI-MS: | m/z (%) = 218 (0.01) [M+H] ⁺ , 144 (100), 116 (58), 88 (73). |
| EI-HRMS: | C ₁₀ H ₂₀ NO ₄ ber.: 218.1393, gef.: 218.1370 |
| Summenformel: | C ₁₀ H ₁₉ NO ₄ : (217.26) |

12.3. (*R*)-3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-2-oxobutanphosphonsäuredimethylester (70)

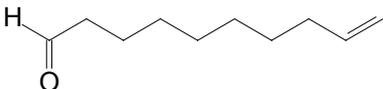
Unter Argonatmosphäre werden 1.84 ml (2.15 g, 17.3 mmol) Methanphosphonsäuredimethylester in 120 ml abs. Toluol gelöst. Nach Abkühlen der Lösung auf -78°C werden 10.8 ml (17.3 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan zugesetzt und das Reaktionsgemisch eine Stunde bei -78°C gerührt. Anschließend wird langsam eine Lösung von 1.20 g (5.52 mmol) *N-tert*-Butoxycarbonyl-D-alaninethylester (**69**) in 10 ml abs. Toluol zugetropft und das Reaktionsgemisch weitere zwei Stunden bei obiger Temperatur gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch mit 75 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt, die wässrige Lösung auf Raumtemperatur



erwärmt und mit Dichlormethan (3 × 150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 × 100 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 × 100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH 100:5).

| | |
|----------------------|--|
| Ausbeute: | 1.32 g (4.47 mmol, 81%), gelbes Öl. |
| DC: | R _F -Wert = 0.48 (CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH 100:5), angefärbt mit Ninhydrin. |
| IR: | (Film) $\tilde{\nu}$ = 3292 cm ⁻¹ (m), 2979 (s), 2935 (m), 2855 (w), 1710 (vs), 1519 (s), 1454 (s), 1392 (m), 1367 (s), 1311 (m), 1251 (vs), 1169 (vs), 1033 (vs), 918 (m), 866 (m), 842 (m), 813 (m), 599 (w), 504 (w), 472 (w). |
| ¹ H-NMR: | (CDCl ₃ , 600.1 MHz, 273 K) δ = 1.34 (d, ³ J = 7.2 Hz, 3 H), 1.42 (s, 9 H), 3.11 (dd, ² J _{H-P} = 22.2 Hz, ² J = 14.2 Hz, 1 H), 3.29 (dd, ² J _{H-P} = 22.6 Hz, ² J = 14.2 Hz, 1 H), 3.79 (dd, ³ J _{H-P} = 11.3 Hz, ⁶ J = 4.1 Hz, 6 H), 4.35 (qd, ³ J = 7.3 Hz, ³ J = 7.3 Hz, 1 H), 5.35 (d, ³ J = 7.4 Hz, 1 H). |
| ¹³ C-NMR: | (CDCl ₃ , 150.9 MHz) δ = 16.99 (CH ₃), 28.32 (3 × CH ₃), 37.72 (d, ¹ J _{C-P} = 130.5 Hz, CH ₂), 53.11 (d, ² J _{C-P} = 6.2 Hz, CH ₃), 53.15 (d, ² J _{C-P} = 6.2 Hz, CH ₃), 56.05 (CH), 80.03 (C _q), 155.24 (C _q), 201.79 (C _q). |
| EI-MS: | <i>m/z</i> (%) = 267 (1.4) [M-CO] ⁺ , 222 (18), 151 (27), 114 (14), 124 (100), 109 (16), 94 (31), 57 (24). |
| EI-HRMS: | C ₁₀ H ₂₂ NO ₅ P ber.: 267.1236, gef.: 267.1255 |
| Summenformel: | C ₁₁ H ₂₂ NO ₆ P: (295.27) |

12.4. 9-Decen-1-al (64)

Unter Argonatmosphäre werden 1.35 ml (2.03 g, 16.0 mmol) Oxalylchlorid in 90 ml abs. Dichlormethan gelöst. Nach  Abkühlen der Lösung auf -78°C wird innerhalb von 20 Minuten eine Lösung von 1.20 ml (1.32 g, 16.9 mmol) abs. DMSO in 30 ml abs. Dichlormethan zugetropft und das erhaltene Reaktionsgemisch 15 Minuten bei -78°C gerührt. Zu dieser Lösung lässt man anschließend

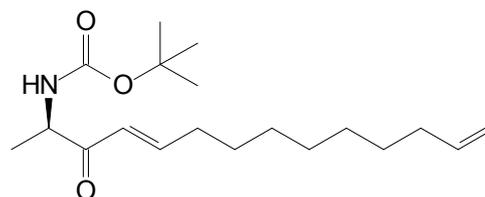
EXPERIMENTELLER TEIL

vorsichtig eine vorgekühlte Lösung von 2.62 ml (2.30 g, 14.7 mmol) 9-Decen-1-ol (**71**) in einem Gemisch aus 10 ml abs. Dichlormethan und 10 ml abs. DMSO zutropfen. Nach weiteren drei Stunden Rühren bei -78°C wird das Reaktionsgemisch auf -30°C erwärmt, mit 20.0 ml (14.5 g, 144 mmol) abs. Triethylamin versetzt, und über Nacht langsam auf Raumtemperatur gebracht. Das Reaktionsgemisch wird nun mit 60 ml Wasser verdünnt, die organische Phase abgetrennt, und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3×100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3×100 ml) sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1×100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100:3).

| | |
|-----------------------|---|
| Ausbeute: | 2.16 g (14.0 mmol, 95%), farblose Flüssigkeit. |
| DC: | R_f -Wert = 0.67 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100:3), angefärbt mit Iod. |
| IR: | (Film) $\tilde{\nu} = 3077$ cm^{-1} (w), 2928 (vs), 2856 (s), 2717 (w), 1727 (vs), 1641 (w), 1464 (w), 1413 (w), 1390 (w), 994 (w), 910 (m), 725 (w), 638 (w). |
| $^1\text{H-NMR}$: | (CDCl_3 , 600.1 MHz) $\delta = 1.30$ (m, 6 H), 1.36 (tt, $^3J = 7.1$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, 2 H), 1.62 (tt, $^3J = 7.3$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, 2 H), 2.02 (dt, $^3J = 7.1$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.41 (dt, $^3J = 7.4$ Hz, $^3J = 1.8$ Hz, 2 H), 4.92 (d, $^3J = 10.2$ Hz, 1 H), 4.98 (dd, $^3J = 17.1$ Hz, $^2J = 1.7$ Hz, 1 H), 5.78 (ddt, $^3J = 17.1$ Hz, $^3J = 10.2$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 1 H), 9.75 (t, $^3J = 1.8$ Hz, 1 H). |
| $^{13}\text{C-NMR}$: | (CDCl_3 , 150.9 MHz) $\delta = 22.07$ (CH_2), 28.82 (CH_2), 28.86 (CH_2), 29.10 (CH_2), 29.17 (CH_2), 33.71 (CH_2), 43.89 (CH_2), 114.22 (CH_2), 139.04 (CH), 202.76 (CH). |
| EI-MS: | m/z (%) = 153 (0.1) $[\text{M-H}]^+$, 121 (14), 112 (10), 111 (16), 110 (19), 108 (10), 107 (22), 98 (27), 97 (23), 95 (43), 94 (25), 93 (28), 84 (22), 83 (23), 82 (31), 81 (47), 80 (20), 79 (36), 70 (20), 69 (51), 68 (62), 67 (59), 57 (25), 56 (16), 55 (65), 54 (31), 53 (12). |
| EI-HRMS: | $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}$ ber.: 153.1279, gef.: 153.1279 |
| Summenformel: | $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$: (154.25) |

12.5. (2*R*,4*E*)-2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)tetradeca-4,13-dien-3-on (72)

Unter Argonatmosphäre werden 1.20 g (4.06 mmol) (*R*)-3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-2-oxobutanphosphonsäuredimethylester (**70**) in 30 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Nach Abkühlen der Lösung auf 0°C werden 0.097 g (4.06 mmol) Natriumhydrid



zugegeben und das erhaltene Reaktionsgemisch 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zur dargestellten Lösung des Phosphorylids wird nun eine Lösung von 0.63 g (4.06 mmol) 9-Decen-1-al (**64**) in 6 ml abs. Tetrahydrofuran zugetropft und das Reaktionsgemisch weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 60 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung verdünnt und mit Diethylether (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 × 100 ml) sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 × 100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH 100:1).

Ausbeute: 1.04 g (3.22 mmol, 79%), leicht gelbliches Öl.

DC: R_f -Wert = 0.67 (CH₂Cl₂/CH₃OH 100:1).

IR: (Film) $\tilde{\nu}$ = 3427 cm⁻¹ (w), 3351 (w), 3077 (w), 2978 (s), 2929 (vs), 2856 (s), 1718 (vs), 1696 (vs), 1629 (s), 1494 (vs), 1445 (m), 1391 (m), 1366 (s), 1298 (w), 1248 (m), 1171 (vs), 1081 (w), 1045 (m), 1019 (m), 992 (w), 910 (w), 871 (w), 852 (w), 781 (w), 760 (w), 724 (w), 640 (w).

¹H-NMR: (CDCl₃, 800.1 MHz) δ = 1.29 (m, 6 H), 1.32 (d, ³J = 7.2 Hz, 3 H), 1.37 (m, 2 H), 1.43 (s, 9 H), 1.46 (m, 2 H), 2.03 (dt, ³J = 6.4 Hz, ³J = 6.4 Hz, 2 H), 2.23 (dt, ³J = 7.2 Hz, ³J = 7.2 Hz, 2 H), 4.58 (m, 1 H), 4.92 (d, ³J = 10.4 Hz, 1 H), 4.98 (dd, ³J = 16.8 Hz, ²J = 1.6 Hz, 1 H), 5.45 (br, 1 H), 5.80 (ddt, ³J = 16.8 Hz, ³J = 10.4 Hz, ³J = 7.2 Hz, 1 H), 6.15 (d, ³J = 16.0 Hz, 1 H), 7.00 (dt, ³J = 15.2 Hz, ³J = 7.2 Hz, 1 H).

¹³C-NMR: (201.2 MHz, CDCl₃) δ = 18.85 (CH₃), 27.93 (CH₂), 28.35 (3 × CH₃), 28.85 (CH₂), 28.94 (CH₂), 29.11 (CH₂), 29.18 (CH₂), 32.69 (CH₂),

33.74 (CH₂), 53.12 (CH), 79.93 (C_q), 114.21 (CH₂), 126.40 (CH),
139.08 (CH), 150.26 (CH), 155.38 (C_q), 198.45 (C_q).

FAB-MS: m/z (%) = 669 (2.2) [2M+Na]⁺, 647 (1.0) [2M+H]⁺, 346 (16) [M+Na]⁺,
324 (20) [M+H]⁺, 269 (16), 268 (91), 225 (12), 224 (100), 144 (12), 57
(19).

FAB-HRMS: C₁₉H₃₄NO₃ ber.: 324.2494, gef.: 324.2539

Summenformel: C₁₉H₃₃NO₃: (323.47)

12.6. (1*R*,2*E*)- bzw. (1*S*,2*E*)-Benzoessäure-1-[(*R*)-1-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-ethyl]dodeca-2,11-dien-1-ylester (75)

Unter Argonatmosphäre werden 15 ml abs. Tetrahydrofuran auf -78°C abgekühlt und mit 3.36 ml (3.70 mmol) einer 1.1 M Lösung von Lithiumtri-*tert*-butoxyaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran versetzt. Zu dieser Lösung wird anschließend vorsichtig eine Lösung von 0.401 g (1.24 mmol) (2*R*,4*E*)-2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)tetradeca-4,13-dien-3-on (72) in 20 ml abs. Tetrahydrofuran zugetropft, und das erhaltene Reaktionsgemisch drei Stunden bei -78°C gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch mit 10%iger Zitronensäure-Lösung auf pH 4 angesäuert, Tetrahydrofuran im Vakuum entfernt und der wässrige Rückstand mit Essigsäureethylester (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 × 100 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 × 100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH 100:2). Nach säulenchromatographischer Trennung wird (2*R*,3*RS*,4*E*)-2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)tetradeca-4,13-dien-3-ol (73) gemäß NMR-spektroskopischer Messungen als Diastereomerenmischung im Verhältnis 1:1 erhalten. Die Ausbeute der Reaktion beträgt 0.234 g (0.72 mmol, 74%, bezogen auf die Menge an umgesetztem Edukt).

0.234 g (0.72 mmol) (2*R*,3*RS*,4*E*)-2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)tetradeca-4,13-dien-3-ol (73) werden in 2 ml abs. Pyridin gelöst. Nach Abkühlen der Lösung auf 0°C werden tropfenweise 0.42 ml (0.506 g, 3.60 mmol) Benzoensäurechlorid zugegeben, das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Nach beendeter

EXPERIMENTELLER TEIL

Umsetzung wird das Reaktionsgemisch mit 20 ml Eiswasser versetzt und mit Essigsäureethylester (3 × 60 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 2 N Salzsäure (3 × 20 ml), Wasser (3 × 60 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 × 60 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (Eluent: CH₂Cl₂) erfolgt die Trennung des erhaltenen Diastereomergemischs mittels HPLC unter Verwendung einer chiralen Säule. Als Laufmittelsystem wird ein Hexan/Propan-2-ol-Gemisch (98:2) unter isokratischen Bedingungen verwendet.

(1*S*,2*E*)-Benzoessäure-1-[(*R*)-1-(*tert*-Butoxycarbonylamino)ethyl]dodeca-2,11-dien-1-ylester (**75a**)

Ausbeute: 0.139 g (0.32 mmol, 45%),
farbloser Feststoff.

DC: R_f -Wert = 0.77
(CH₂Cl₂/CH₃OH 100:1).

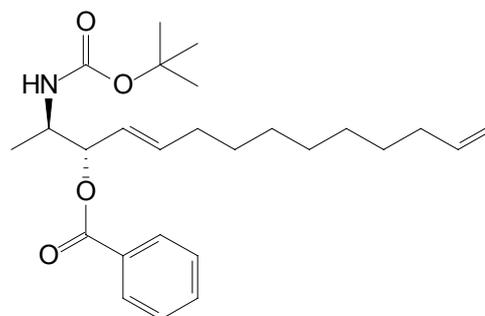
HPLC: R_t -Wert = 9.02 min.

UV/Vis: (CH₃CN) λ_{\max} (log ϵ) = 228
nm (4.255).

IR: (KBr-Pressling) $\tilde{\nu}$ = 3371 cm⁻¹ (s), 3077 (w), 2980 (s), 2929 (vs), 2855 (m), 1822 (w), 1717 (vs), 1701 (vs), 1641 (w), 1601 (w), 1583 (w), 1521 (s), 1452 (m), 1390 (m), 1382 (m), 1366 (m), 1343 (m), 1316 (m), 1279 (vs), 1248 (s), 1175 (s), 1119 (s), 1069 (m), 1058 (s), 1028 (m), 995 (w), 965 (m), 912 (w), 863 (w), 782 (w), 753 (w), 719 (s), 686 (w), 674 (w), 590 (w).

¹H-NMR: (CDCl₃, 800.1 MHz, 273 K) δ = 1.20 (d, ³ J = 6.8 Hz, 3 H), 1.24 (br, 6 H), 1.33 (m, 4 H), 1.41 (s, 9 H), 2.01 (m, 4 H), 4.02 (m, 1 H), 4.62 (d, ³ J = 9.2 Hz, 1 H), 4.91 (d, ³ J = 10.2 Hz, 1 H), 4.97 (d, ³ J = 17.1 Hz, 1 H), 5.44 (m, 2 H), 5.76-5.82 (m, 2 H), 7.44 (dd, ³ J = 7.6 Hz, ³ J = 7.6 Hz, 2 H), 7.56 (dd, ³ J = 7.4 Hz, ³ J = 7.4 Hz, 1 H), 8.04 (d, ³ J = 7.6 Hz, 2 H).

¹³C-NMR: (CDCl₃, 201.2 MHz) δ = 16.04 (CH₃), 28.37 (3 × CH₃), 28.85 (CH₂), 28.88 (CH₂), 29.02 (CH₂), 29.05 (CH₂), 29.23 (CH₂), 32.34 (CH₂),



EXPERIMENTELLER TEIL

33.76 (CH₂), 49.12 (CH), 77.56 (CH), 79.37 (C_q), 114.11 (CH₂), 124.40 (CH), 128.34 (2 × CH), 129.66 (CH), 129.71 (CH), 130.45 (C_q), 132.95 (CH), 136.37 (CH), 139.17 (CH), 155.14 (C_q), 165.60 (C_q).

FAB-MS: m/z (%) = 882 (0.1) [2M+Na]⁺, 860 (0.2) [2M+H]⁺, 452 (11) [M+Na]⁺, 430 (0.1) [M+H]⁺, 253 (17), 252 (100), 208 (23), 144 (16), 137 (16), 135 (25), 107 (11), 105 (40), 88 (25), 77 (12), 57 (26).

FAB-HRMS: C₂₆H₄₀NO₄ ber.: 430.2957, gef.: 430.2956

Summenformel: C₂₆H₃₉NO₄: (429.60)

(1R,2E)-Benzoessäure-1-[(*R*)-1-(*tert*-Butoxycarbonylamino)ethyl]dodeca-2,11-dien-1-ylester (**75b**)

Ausbeute: 0.105 g (0.24 mmol, 34%),
farbloses Öl.

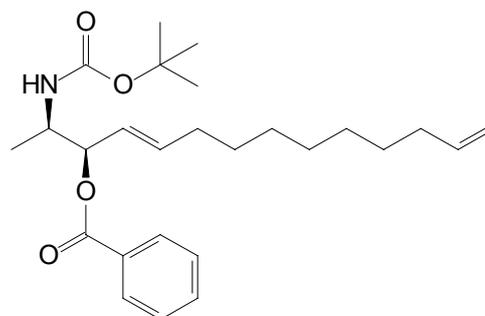
DC: R_f -Wert = 0.78
(CH₂Cl₂/CH₃OH 100:1).

HPLC: R_t -Wert = 6.78 min.

UV/Vis: (CH₃CN) λ_{\max} (log ϵ) = 229
nm (4.125), 273 (3.045), 280
(2.967).

IR: (Film) $\tilde{\nu}$ = 3371 cm⁻¹ (m), 3073 (w), 2977 (s), 2928 (vs), 2855 (s), 1722 (vs), 1641 (w), 1602 (w), 1585 (w), 1504 (s), 1452 (s), 1391 (m), 1366 (s), 1316 (s), 1271 (vs), 1169 (s), 1110 (s), 1070 (m), 1049 (m), 1027 (s), 968 (m), 910 (m), 864 (w), 778 (w), 712 (s), 688 (w).

¹H-NMR: (CDCl₃, 800.1 MHz, 273 K) δ = 1.16 (d, ³ J = 6.8 Hz, 3 H), 1.23 (br, 6 H), 1.33 (br, 4 H), 1.35 (s, 9 H), 2.01 (m, 4 H), 4.00 (m, 1 H), 4.56 (d, ³ J = 9.7 Hz, 1 H), 4.91 (d, ³ J = 10.2 Hz, 1 H), 4.97 (d, ³ J = 17.1 Hz, 1 H), 5.33 (dd, ³ J = 6.6 Hz, ³ J = 6.6 Hz, 1 H), 5.49 (dd, ³ J = 15.4 Hz, ³ J = 7.5 Hz, 1 H), 5.78 (ddt, ³ J = 17.0 Hz, ³ J = 10.2 Hz, ³ J = 6.4 Hz, 1 H), 5.84 (dt, ³ J = 15.4 Hz, ³ J = 6.7 Hz, 1 H), 7.43 (dd, ³ J = 7.6 Hz, ³ J = 7.6 Hz, 2 H), 7.55 (dd, ³ J = 7.3 Hz, ³ J = 7.3 Hz, 1 H), 8.05 (d, ³ J = 7.6 Hz, 2 H).



| | |
|-----------------------|--|
| $^{13}\text{C-NMR}$: | (CDCl_3 , 201.2 MHz) δ = 17.83 (CH_3), 28.30 ($3 \times \text{CH}_3$), 28.80 (CH_2), 28.87 (CH_2), 29.01 (CH_2), 29.05 (CH_2), 29.23 (CH_2), 32.30 (CH_2), 33.76 (CH_2), 49.14 (CH), 77.78 (CH), 79.29 (C_q), 114.11 (CH_2), 125.04 (CH), 128.32 ($2 \times \text{CH}$), 129.72 ($2 \times \text{CH}$), 130.30 (C_q), 132.96 (CH), 136.88 (CH), 139.17 (CH), 155.32 (C_q), 165.84 (C_q). |
| FAB-MS: | m/z (%) = 882 (1.5) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 860 (1.1) $[2\text{M}+\text{H}]^+$, 452 (20) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 430 (3.2) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 253 (17), 252 (100), 208 (24), 154 (35), 144 (17), 138 (11), 137 (21), 136 (26), 107 (11), 105 (50), 88 (31), 77 (14), 57 (38). |
| FAB-HRMS: | $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NNO}_4$ ber.: 452.2777, gef.: 452.2774 |
| Summenformel: | $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_4$: (429.60) |

12.7. Synthese von (4E)-2-(tert-Butoxycarbonylamino)tetradeca-4,13-dien-3-olen (73)

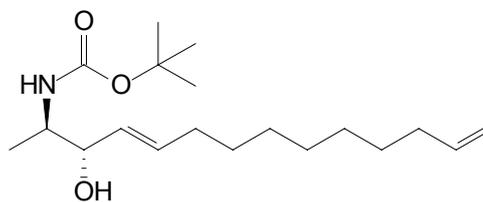
Allgemeine Arbeitsvorschrift:

0.064 g (0.15 mmol) des entsprechenden (2E)-Benzoessäure-1-[(R)-1-(tert-Butoxycarbonylamino)ethyl]dodeca-2,11-dien-1-ylester (75) werden in 2 ml eines Ethanol/Wasser-Gemischs (20:1) gelöst, mit einer Lösung von 0.011 g (0.195 mmol) Kaliumhydroxid in 1 ml Wasser versetzt und für mehrere Stunden auf 55°C erwärmt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in 20 ml Wasser aufgenommen und mit Essigsäureethylester (3×40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3×40 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1×40 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100:2).

12.7.1. (2R,3S,4E)-2-(tert-Butoxycarbonylamino)tetradeca-4,13-dien-3-ol (73a)

Synthesevorschrift A:

0.064 g (0.15 mmol) (1S,2E)-Benzoessäure-1-[(R)-1-(tert-Butoxycarbonylamino)ethyl]dodeca-2,11-dien-1-ylester (**75a**) werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung von (4E)-2-(tert-Butoxycarbonylamino)tetradeca-4,13-dien-3-olen (**73**) für 2 Stunden umgesetzt.



Synthesevorschrift B:

Unter Argonatmosphäre werden 7 ml abs. Ethanol auf -78°C abgekühlt und mit 1.08 ml (1.19 mmol) einer 1.1 M Lösung von Lithiumtri-*tert*-butoxyaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran versetzt. Zu dieser Lösung wird anschließend vorsichtig eine Lösung von 0.192 g (0.59 mmol) (2R,4E)-2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)tetradeca-4,13-dien-3-on (**72**) in 9.5 ml abs. Ethanol zugetropft, und das erhaltene Reaktionsgemisch drei Stunden bei -78°C gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch mit 10%iger Zitronensäure-Lösung auf pH 4 angesäuert, Ethanol im Vakuum entfernt und der wässrige Rückstand mit Essigsäureethylester (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 × 30 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 × 30 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100:2). Nach säulenchromatographischer Trennung wird (2R,3S,4E)-2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)tetradeca-4,13-dien-3-ol (**73a**) gemäß NMR-spektroskopischer Messungen in einem Diastereomerenüberschuss von 94%, entsprechend einem Verhältnis *anti/syn* von 97:3, erhalten.

Ausbeute: *Synthesevorschrift A:* 0.044 g (0.135 mmol, 90%), farbloses Öl.
Synthesevorschrift B: 0.113 g (0.35 mmol, 84%, bezogen auf umgesetztes Edukt).

DC: R_f -Wert = 0.64 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100:2), angefärbt mit Ninhydrin.

IR: (Film) $\tilde{\nu} = 3439 \text{ cm}^{-1}$ (vs), 3077 (m), 2978 (vs), 2928 (vs), 2855 (vs), 1690 (vs), 1641 (m), 1505 (vs), 1455 (s), 1392 (s), 1367 (vs), 1249 (s),

1173 (vs), 1106 (m), 1052 (s), 1029 (m), 970 (s), 910 (m), 881 (w), 780 (w), 554 (w).

¹H-NMR: (CDCl₃, 600.1 MHz) δ = 1.06 (d, ³J = 6.4 Hz, 3 H), 1.27 (m, 6 H), 1.36 (m, 4 H), 1.43 (s, 9 H), 2.02 (m, 4 H), 3.77 (br, 1 H), 4.09 (dd, ³J = 6.5 Hz, ³J = 3.0 Hz, 1 H), 4.68 (br, 1 H), 4.91 (d, ³J = 10.2 Hz, 1 H), 4.97 (dd, ³J = 17.1 Hz, ²J = 1.7 Hz, 1 H), 5.41 (dd, ³J = 15.4 Hz, ³J = 6.6 Hz, 1 H), 5.69 (dt, ³J = 15.4 Hz, ³J = 6.7 Hz, 1 H), 5.78 (ddt, ³J = 17.0 Hz, ³J = 10.3 Hz, ³J = 6.7 Hz, 1 H).

¹³C-NMR: (CDCl₃, 150.9 MHz) δ = 15.50 (CH₃), 28.35 (3 × CH₃), 28.87 (CH₂), 29.03 (CH₂), 29.07 (CH₂), 29.11 (CH₂), 29.27 (CH₂), 32.32 (CH₂), 33.76 (CH₂), 51.02 (CH), 75.70 (CH), 79.59 (C_q), 114.12 (CH₂), 128.32 (CH), 133.94 (CH), 139.15 (CH), 156.23 (C_q).

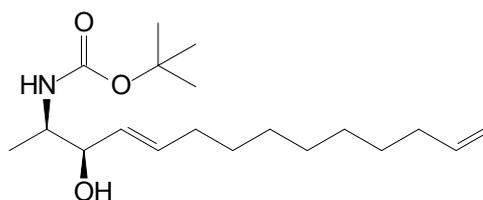
FAB-MS: *m/z* (%) = 673 (3.1) [2M+Na]⁺, 651 (1.0) [2M+H]⁺, 348 (22) [M+Na]⁺, 326 (19) [M+H]⁺, 253 (15), 252 (100), 208 (22), 144 (12), 88 (30), 57 (31).

FAB-HRMS: C₁₉H₃₆NO₃ ber.: 326.2695, gef.: 326.2680

Summenformel: C₁₉H₃₅NO₃: (325.49)

12.7.2. (2*R*,3*R*,4*E*)-2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)tetradeca-4,13-dien-3-ol (73b)

0.064 g (0.15 mmol) (1*R*,2*E*)-Benzoessäure-1-[(*R*)-1-(*tert*-Butoxycarbonylamino)ethyl]dodeca-2,11-dien-1-ylester (**75b**) werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung von (4*E*)-2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)tetradeca-4,13-dien-3-olen (**73**) für 5 Stunden umgesetzt.



Ausbeute: 0.045 g (0.14 mmol, 93%), leicht gelbliches Öl.

DC: *R_F*-Wert = 0.64 (CH₂Cl₂/CH₃OH 100:2), angefärbt mit Ninhydrin.

IR: (KBr-Pressling) $\tilde{\nu}$ = 3436 cm⁻¹ (m), 3077 (w), 2977 (s), 2927 (vs), 2855 (s), 1693 (vs), 1641 (m), 1504 (s), 1454 (s), 1392 (s), 1366 (s), 1248 (s), 1173 (vs), 1099 (m), 1050 (s), 1028 (m), 969 (m), 909 (m), 852 (w), 780 (w), 552 (w).

| | |
|-----------------------|--|
| $^1\text{H-NMR}$: | (CDCl_3 , 600.1 MHz) δ = 1.12 (d, 3J = 6.8 Hz, 3 H), 1.26 (m, 6 H), 1.34 (m, 4 H), 1.42 (s, 9 H), 2.01 (m, 4 H), 3.62 (br, 1 H), 3.92 (dd, 3J = 6.2 Hz, 3J = 6.0 Hz, 1 H), 4.65 (br, 1 H), 4.90 (d, 3J = 10.2 Hz, 1 H), 4.97 (dd, 3J = 17.1 Hz, 2J = 1.6 Hz, 1 H), 5.44 (dd, 3J = 15.4 Hz, 3J = 7.1 Hz, 1 H), 5.69 (dt, 3J = 15.4 Hz, 3J = 6.7 Hz, 1 H), 5.78 (ddt, 3J = 17.0 Hz, 3J = 10.3 Hz, 3J = 6.7 Hz, 1 H). |
| $^{13}\text{C-NMR}$: | (CDCl_3 , 150.9 MHz) δ = 17.57 (CH_3), 28.37 ($3 \times \text{CH}_3$), 28.89 (CH_2), 29.02 (CH_2), 29.04 (CH_2), 29.09 (CH_2), 29.27 (CH_2), 32.25 (CH_2), 33.75 (CH_2), 50.99 (CH), 76.20 (CH), 79.44 (C_q), 114.11 (CH_2), 129.47 (CH), 134.15 (CH), 139.14 (CH), 156.21 (C_q). |
| FAB-MS: | m/z (%) = 651 (1.5) [$2\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 651 (2.0) [$2\text{M}+\text{H}$] $^+$, 349 (19) [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 327 (23) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 270 (16), 253 (16), 252 (100), 208 (32), 144 (15), 137 (14), 136 (16), 88 (42), 81 (10), 57 (48), 55 (10). |
| FAB-HRMS: | $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{NO}_3$ ber.: 326.2695, gef.: 326.2677 |
| Summenformel: | $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{NO}_3$: (325.49) |

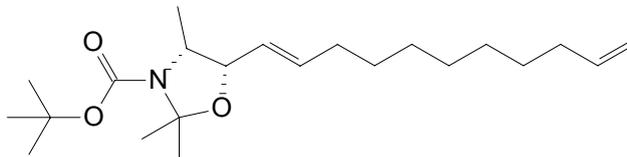
12.8. Synthese von 2,2,4-Trimethyl-5-((1*E*)-undeca-1,10-dienyl)oxazolidin-3-carbonsäure-*tert*-butylestern (76)

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Unter Argonatmosphäre werden 0.018 g (0.05 mmol) des entsprechenden (4*E*)-2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)tetradeca-4,13-dien-3-ols (**73**) in 1 ml abs. Benzol gelöst, mit 13.5 μl (11.5 μg , 0.11 mmol) 2,2-Dimethoxypropan sowie 95.1 μg (0.50 μmol) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat versetzt und 30 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in 10 ml Wasser aufgenommen und mit Essigsäureethylester (3×20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3×20 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1×20 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: Petrolether/EtOAc 7:1).

12.8.1. (4*R*,5*S*)-2,2,4-Trimethyl-5-((1*E*)-undeca-1,10-dienyl)oxazolidin-3-carbonsäure-*tert*-butylester (76a)

0.018 g (0.05 mmol) (2*R*,3*S*,4*E*)-2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)tetradeca-4,13-dien-3-ol (**73a**) werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur

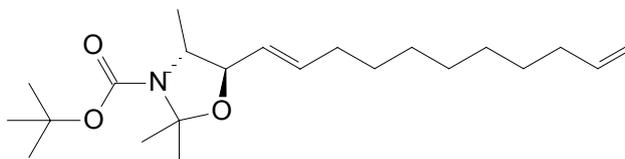


Darstellung von 2,2,4-Trimethyl-5-((1*E*)-undeca-1,10-dienyl)oxazolidin-3-carbonsäure-*tert*-butylestern (**76**) umgesetzt.

- Ausbeute: 0.013 g (0.036 mmol, 72%), leicht gelbliches Öl.
- DC: R_f -Wert = 0.87 (Petrolether/EtOAc 7:1), angefärbt mit Ninhydrin.
- IR: (Film) $\tilde{\nu}$ = 3078 cm⁻¹ (w), 2978 (s), 2928 (vs), 2856 (m), 1699 (vs), 1641 (w), 1456 (m), 1387 (vs), 1367 (vs), 1301 (w), 1255 (m), 1220 (m), 1180 (s), 1151 (m), 1087 (s), 1061 (s), 972 (m), 909 (m), 876 (m), 769 (w), 663 (w), 522 (w).
- ¹H-NMR: ([D₆]-DMSO, 800.1 MHz, 348 K) δ = 1.00 (d, ³*J* = 6.4 Hz, 3 H), 1.28 (m, 6 H), 1.35 (m, 4 H), 1.42 (s, 9 H), 1.44 (s, 3 H), 1.50 (s, 3 H), 2.02 (dt, ³*J* = 7.2 Hz, ³*J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.04 (dt, ³*J* = 7.2 Hz, ³*J* = 7.2 Hz, 2 H), 3.85 (m, 1 H), 4.50 (dd, ³*J* = 6.4 Hz, ³*J* = 6.4 Hz, 1 H), 4.91 (d, ³*J* = 10.4 Hz, 1 H), 4.98 (d, ³*J* = 16.8 Hz, 1 H), 5.41 (dd, ³*J* = 15.2 Hz, ³*J* = 6.4 Hz, 1 H), 5.79 (m, 2 H).
- ¹³C-NMR: ([D₆]-DMSO, 201.2 MHz, 348 K) δ = 14.56 (CH₃), 27.69 (3 × CH₃), 27.76 (CH₂), 27.87 (CH₂), 27.90 (2 × CH₂), 28.07 (CH₂), 31.10 (CH₂), 32.54 (CH₂), 55.14 (CH), 76.20 (CH), 78.35 (C_q), 91.32 (C_q), 113.94 (CH₂), 124.47 (CH), 134.36 (CH), 138.33 (C_q), 150.52 (C_q).
- EI-MS: m/z (%) = 350 (14) [M-CH₃]⁺, 295 (19), 294 (100), 250 (24), 222 (17), 208 (51), 207 (14), 98 (10), 97 (40), 84 (25), 81 (10), 69 (18), 57 (64), 41 (13).
- EI-HRMS: C₂₁H₃₆NO₃ ber.: 350.2695, gef.: 350.2669
- Summenformel: C₂₂H₃₉NO₃: (365.56)

12.8.2. (4*R*,5*R*)-2,2,4-Trimethyl-5-((1*E*)-undeca-1,10-dienyl)oxazolidin-3-carbonsäure-*tert*-butylester (76b)

0.018 g (0.05 mmol) (2*R*,3*R*,4*E*)-2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)tetradeca-4,13-dien-3-ol (**73b**) werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur



Darstellung von 2,2,4-Trimethyl-5-((1*E*)-undeca-1,10-dienyl)oxazolidin-3-carbonsäure-*tert*-butylestern (**76**) umgesetzt. Um das Produkt in reiner Form zu erhalten, ist eine zusätzliche säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Eluent: CH₂Cl₂) erforderlich.

- Ausbeute: 0.013 g (0.035 mmol, 71%), farbloses Öl.
- DC: R_f -Wert = 0.87 (Petrolether/EtOAc 7:1), angefärbt mit Ninhydrin.
- IR: (Film) $\tilde{\nu} = 3078 \text{ cm}^{-1}$ (w), 2978 (s), 2928 (vs), 2856 (s), 1700 (vs), 1642 (w), 1456 (m), 1385 (vs), 1366 (vs), 1339 (m), 1257 (m), 1209 (m), 1178 (s), 1112 (m), 1076 (s), 1048 (m), 997 (m), 969 (m), 909 (m), 874 (w), 770 (w), 657 (w), 516 (w).
- ¹H-NMR: ([D₆]-DMSO, 800.1 MHz, 348 K) $\delta = 1.21$ (d, ³ $J = 5.6$ Hz, 3 H), 1.28 (m, 6 H), 1.36 (m, 4 H), 1.42 (s, 12 H), 1.49 (s, 3 H), 2.02 (m, 4 H), 3.38 (m, 1 H), 4.02 (dd, ³ $J = 7.2$ Hz, ³ $J = 7.2$ Hz, 1 H), 4.92 (d, ³ $J = 9.6$ Hz, 1 H), 4.98 (d, ³ $J = 16.8$ Hz, 1 H), 5.45 (dd, ³ $J = 15.2$ Hz, ³ $J = 7.2$ Hz, 1 H), 5.78 (m, 2 H).
- ¹³C-NMR: ([D₆]-DMSO, 201.2 MHz, 348 K) $\delta = 14.60$ (CH₃), 27.58 (3 × CH₃), 27.67 (CH₂), 27.75 (CH₂), 27.78 (CH₂), 27.81 (CH₂), 27.97 (CH₂), 30.85 (CH₂), 32.46 (CH₂), 56.96 (CH), 78.42 (CH), 81.33 (C_q), 92.72 (C_q), 113.86 (CH₂), 127.35 (CH), 134.39 (CH), 138.24 (CH), 150.91 (C_q).
- EI-MS: m/z (%) = 350 (8.7) [M-CH₃]⁺, 295 (65), 294 (100), 250 (29), 208 (67), 97 (18), 84 (17), 57 (37), 41 (12).
- EI-HRMS: C₂₁H₃₆NO₃ ber.: 350.2696, gef.: 350.2718
- Summenformel: C₂₂H₃₉NO₃: (365.56)

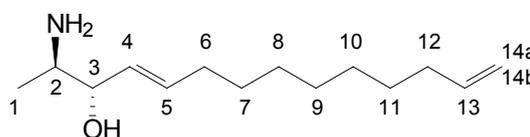
12.9. Synthese von (4E)-2-Aminotetradeca-4,13-dien-3-olen

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

0.022 g (0.069 mmol) des entsprechenden (4E)-2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)tetradeca-4,13-dien-3-ols (**73**) werden in 0.1 ml Methanol gelöst. Nach Abkühlen der Lösung auf 0°C werden tropfenweise 0.9 ml frisch destillierter Trifluoressigsäure zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, mit 3 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie 3 ml Essigsäureethylester versetzt, und mit festem Natriumhydrogencarbonat auf pH 8 gebracht. Nach Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase mehrfach mit Essigsäureethylester (3 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 × 10 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 × 10 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch an Sephadex[®] LH-20 (Eluent: CH₃OH).

12.9.1. (2R,3S,4E)-2-Aminotetradeca-4,13-dien-3-ol, Crucigasterin **225** (**60**)

0.022 g (0.069 mmol) (2R,3S,4E)-2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)tetradeca-4,13-dien-3-ol (**73a**) werden nach der allgemeinen



Arbeitsvorschrift zur Darstellung von (4E)-2-Aminotetradeca-4,13-dien-3-olen umgesetzt.

- Ausbeute: 0.013 g (0.060 mmol, 87%), leicht gelbliches Öl.
- DC: R_f -Wert = 0.63 (1-Butanol/HOAc/H₂O 5:1:4), angefärbt mit Ninhydrin.
- IR: (Film) $\tilde{\nu}$ = 3310 cm⁻¹ (m), 3078 (m), 2927 (vs), 2856 (s), 1675 (vs), 1641 (m), 1518 (w), 1433 (m), 1393 (w), 1204 (vs), 1140 (s), 1037 (w), 972 (m), 910 (m), 838 (w), 800 (w), 723 (m), 518 (w).
- ¹H-NMR: (CDCl₃, 600.1 MHz) δ = 1.20 (d, ³J = 6.8 Hz, 3 H; H-1), 1.25 (m, 6 H; H-8, H-9, H-10), 1.35 (m, 4 H; H-7, H-11), 2.01 (m, 4 H; H-6, H-12), 3.40 (br, 2 H; H-2, OH), 4.41 (m, 1 H; H-3), 4.91 (d, ³J = 10.2 Hz, 1 H; H-14b), 4.95 (d, ³J = 17.1 Hz, 1 H; H-14a), 5.39 (dd, ³J = 15.4 Hz, ³J = 6.4 Hz, 1 H; H-4), 5.79 (m, 2 H; H-5, H-13), 7.84 (br, 2 H; NH₂).

EXPERIMENTELLER TEIL

¹³C-NMR: (CDCl₃, 150.9 MHz) δ = 12.32 (C-1), 28.91 (C-7^a), 28.98 (C-8^a), 29.06 (C-9^a), 29.19 (C-10^a), 29.29 (C-11^a), 32.27 (C-6), 33.76 (C-12), 52.09 (C-2), 71.65 (C-3), 114.14 (C-14), 125.94 (C-4), 135.74 (C-5), 139.12 (C-13).

FAB-MS: *m/z* (%) = 451 (2.8) [2M+H]⁺, 248 (4.9) [M+Na]⁺, 226 (85) [M+H]⁺, 208 (100).

FAB-HRMS: C₁₄H₂₈NO ber.: 226.2171, gef.: 226.2185

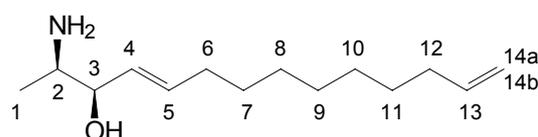
Summenformel: C₁₄H₂₇NO: (225.37)

^a könnten untereinander vertauscht werden

12.9.2. (2R,3R,4E)-2-Aminotetradeca-4,13-dien-3-ol (77)

0.022 g (0.069 mmol) (2R,3R,4E)-2-(tert-Butoxycarbonylamino)tetradeca-4,13-dien-3-ol

(73b) werden nach der allgemeinen



Arbeitsvorschrift zur Darstellung von (4E)-2-Aminotetradeca-4,13-dien-3-olen umgesetzt.

Ausbeute: 0.013 g (0.058 mmol, 84%), farbloser Feststoff.

DC: *R_F*-Wert = 0.63 (1-Butanol/HOAc/H₂O 5:1:4), angefärbt mit Ninhydrin.

IR: (Film) $\tilde{\nu}$ = 3308 cm⁻¹ (m), 3078 (m), 2928 (vs), 2856 (s), 1674 (vs), 1641 (m), 1520 (m), 1434 (m), 1391 (w), 1205 (vs), 1140 (vs), 1033 (m), 971 (m), 910 (w), 839 (m), 801 (m), 723 (m), 518 (w).

¹H-NMR: (CDCl₃, 600.1 MHz) δ = 1.19 (d, ³*J* = 6.5 Hz, 3 H; H-1), 1.26 (m, 6 H; H-8, H-9, H-10), 1.34 (m, 4 H; H-7, H-11), 2.03 (m, 4 H; H-6, H-12), 3.12 (br, 1 H; H-2), 3.91 (dd, ³*J* = 8.5 Hz, ³*J* = 8.5 Hz, 1 H; H-3), 4.15 (br, 1 H; OH), 4.91 (d, ³*J* = 10.2 Hz, 1 H; H-14b), 4.97 (dd, ³*J* = 17.1 Hz, ²*J* = 1.6 Hz, 1 H; H-14a), 5.32 (dd, ³*J* = 15.3 Hz, ³*J* = 7.8 Hz, 1 H; H-4), 5.76 (dt, ³*J* = 15.2 Hz, ³*J* = 6.8 Hz, 1 H; H-5), 5.79 (ddt, ³*J* = 17.0 Hz, ³*J* = 10.3 Hz, ³*J* = 6.7 Hz, 1 H; H-13), 7.75 (br, 2 H; NH₂).

¹³C-NMR: (CDCl₃, 150.9 MHz) δ = 15.08 (C-1), 28.82 (C-7^a), 28.88 (C-8^a), 29.03 (C-9^a), 29.16 (C-10^a), 29.25 (C-11^a), 32.24 (C-6), 33.76 (C-12), 52.43

(C-2), 74.52 (C-3), 114.14 (C-14), 127.29 (C-4), 137.24 (C-5), 139.12 (C-13).

FAB-MS: m/z (%) = 451 (2.9) $[2M+H]^+$, 248 (6.2) $[M+Na]^+$, 226 (62) $[M+H]^+$, 208 (100).

FAB-HRMS: $C_{14}H_{28}NO$ ber.: 226.2171, gef.: 226.2181

Summenformel: $C_{14}H_{27}NO$: (225.37)

^a könnten untereinander vertauscht werden

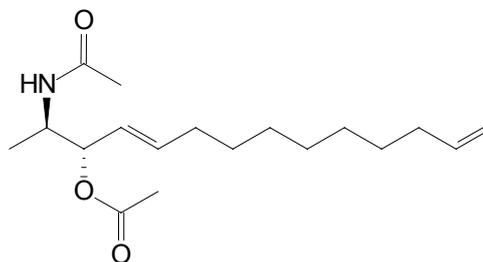
12.10. Synthese von *N,O*-acetylierten (4*E*)-2-Aminotetradeca-4,13-dien-3-olen (78)

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Unter Argonatmosphäre werden 0.012 g (0.053 mmol) des entsprechenden (4*E*)-2-Aminotetradeca-4,13-dien-3-ols (**60**) bzw. (**77**) in 0.4 ml abs. Pyridin gelöst. Nach 10 Minuten Rühren bei Raumtemperatur werden tropfenweise 0.40 ml (0.432 g, 4.24 mmol) frisch destilliertes Essigsäureanhydrid zugesetzt. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 20 ml Eiswasser verdünnt, mit 2 N Salzsäure auf pH 4.5 angesäuert und mit Dichlormethan (3 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 × 20 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 × 20 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: CH_2Cl_2/CH_3OH 100:5).

12.10.1. (2*R*,3*S*,4*E*)-*N,O*-Acetyl-2-aminotetradeca-4,13-dien-3-ol (78a)

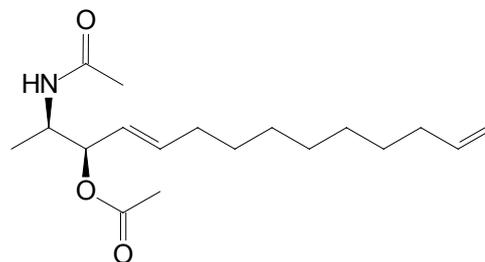
0.012 g (0.053 mmol) (2*R*,3*S*,4*E*)-2-Aminotetradeca-4,13-dien-3-ol (**60**) werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung von *N,O*-acetylierten (4*E*)-2-Aminotetradeca-4,13-dien-3-olen (**78**) umgesetzt.



- Ausbeute: 0.013 g (0.041 mmol, 78%), leicht gelbliches Öl.
- DC: R_f -Wert = 0.80 (CH₂Cl₂/CH₃OH 100:5), angefärbt mit Iod.
- IR: (Film) $\tilde{\nu}$ = 3287 cm⁻¹ (m), 3077 (m), 2978 (m), 2928 (vs), 2855 (s), 1742 (vs), 1652 (vs), 1549 (s), 1455 (m), 1372 (s), 1236 (vs), 1168 (w), 1114 (w), 1022 (m), 969 (m), 909 (m), 724 (w), 606 (w).
- ¹H-NMR: (CDCl₃, 600.1 MHz) δ = 1.10 (d, ³*J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.26 (m, 6 H), 1.35 (m, 4 H), 1.95 (s, 3 H), 2.02 (m, 4 H), 2.07 (s, 3 H), 4.20 (m, 1 H), 4.91 (d, ³*J* = 10.2 Hz, 1 H), 4.97 (dd, ³*J* = 17.1 Hz, ³*J* = 1.5 Hz, 1 H), 5.19 (dd, ³*J* = 7.0 Hz, ³*J* = 3.7 Hz, 1 H), 5.35 (dd, ³*J* = 15.4 Hz, ³*J* = 7.0 Hz, 1 H), 5.55 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 1 H), 5.73 (dt, ³*J* = 15.4 Hz, ³*J* = 6.8 Hz, 1 H), 5.79 (ddt, ³*J* = 17.0 Hz, ³*J* = 10.2 Hz, ³*J* = 6.7 Hz, 1 H).
- ¹³C-NMR: (CDCl₃, 150.9 MHz) δ = 15.61 (CH₃), 21.18 (CH₃), 23.46 (CH₃), 28.88 (CH₂), 28.89 (CH₂), 29.02 (CH₂), 29.05 (CH₂), 29.23 (CH₂), 32.29 (CH₂), 33.74 (CH₂), 47.69 (CH), 76.84 (CH), 114.14 (CH₂), 124.27 (CH), 136.25 (CH), 139.13 (CH), 169.27 (C_q), 170.45 (C_q).
- FAB-MS: m/z (%) = 619 (2.6) [2M+H]⁺, 332 (16) [M+Na]⁺, 310 (2.9) [M+H]⁺, 251 (16), 250 (100), 208 (56), 86 (13).
- FAB-HRMS: C₁₈H₃₂NO₃ ber.: 310.2382, gef.: 310.2374
- Summenformel: C₁₈H₃₁NO₃: (309.45)

12.10.2. (2*R*,3*R*,4*E*)-*N,O*-Acetyl-2-aminotetradeca-4,13-dien-3-ol (78b)

0.012 g (0.053 mmol) (2*R*,3*R*,4*E*)-2-Aminotetradeca-4,13-dien-3-ol (**77**) werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung von *N,O*-acetylierten (4*E*)-2-Aminotetradeca-4,13-dien-3-olen (**78**) umgesetzt.

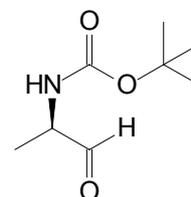


- Ausbeute: 0.013 g (0.042 mmol, 80%), farbloses Öl.
- DC: R_f -Wert = 0.77 (CH₂Cl₂/CH₃OH 100:5), angefärbt mit Iod.
- IR: (Film) $\tilde{\nu}$ = 3286 cm⁻¹ (m), 3077 (w), 2977 (m), 2928 (vs), 2855 (s), 1741 (vs), 1652 (vs), 1549 (s), 1454 (m), 1372 (s), 1237 (vs), 1165 (w), 1118 (w), 1022 (m), 969 (m), 909 (m), 724 (w), 608 (w).
- ¹H-NMR: (CDCl₃, 600.1 MHz) δ = 1.10 (d, ³*J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.26 (m, 6 H), 1.34 (m, 4 H), 1.95 (s, 3 H), 2.02 (m, 4 H), 2.07 (s, 3 H), 4.19 (m, 1 H), 4.91 (d, ³*J* = 10.2 Hz, 1 H), 4.97 (d, ³*J* = 17.1 Hz, 1 H), 5.19 (dd, ³*J* = 6.2 Hz, ³*J* = 6.2 Hz, 1 H), 5.35 (dd, ³*J* = 15.4 Hz, ³*J* = 7.4 Hz, 1 H), 5.55 (d, ³*J* = 9.0 Hz, 1 H), 5.73 (dt, ³*J* = 15.4 Hz, ³*J* = 6.8 Hz, 1 H), 5.79 (ddt, ³*J* = 17.1 Hz, ³*J* = 10.3 Hz, ³*J* = 6.7 Hz, 1 H).
- ¹³C-NMR: (CDCl₃, 150.9 MHz) δ = 17.79 (CH₃), 21.15 (CH₃), 23.44 (CH₃), 28.81 (CH₂), 28.87 (CH₂), 29.03 (CH₂), 29.05 (CH₂), 29.24 (CH₂), 32.25 (CH₂), 33.77 (CH₂), 47.82 (CH), 76.84 (CH), 114.15 (CH₂), 124.88 (CH), 136.74 (CH), 139.17 (CH), 169.38 (C_q), 170.46 (C_q).
- FAB-MS: m/z (%) = 642 (2.0) [2M+Na]⁺, 619 (1.5) [2M+H]⁺, 332 (38) [M+Na]⁺, 310 (6.9) [M+H]⁺, 251 (18), 250 (100), 208 (70), 86 (17), 81 (12), 55 (14).
- FAB-HRMS: C₁₈H₃₁NNaO₃ ber.: 332.2202, gef.: 332.2227
- Summenformel: C₁₈H₃₁NO₃: (309.45)

13. Versuchsvorschriften und experimentelle Daten zu Kapitel 7

13.1. *N*-*tert*-Butoxycarbonyl-D-alaninal (**90**)

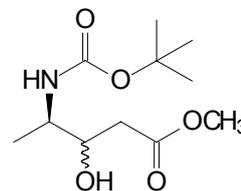
Unter Argonatmosphäre werden 1.00 g (4.60 mmol) *N*-*tert*-Butoxycarbonyl-D-alaninethylester (**69**) in 30 ml abs. Toluol gelöst. Nach Abkühlen der Lösung auf -78°C werden 9.33 ml (14.0 mmol) einer 1.5 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol zugesetzt und das Reaktionsgemisch eineinhalb Stunden bei -78°C gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch mit 1 ml Ethanol versetzt, auf Raumtemperatur erwärmt, mit 30 ml Wasser verdünnt, mit gesättigter Zitronensäure-Lösung auf pH 6 angesäuert und mit Essigsäureethylester (3×100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3×100 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1×100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Durch Umkristallisieren aus Hexan/Essigsäureethylester wird **90** als farbloser Feststoff erhalten.



| | |
|-----------------------|--|
| Ausbeute: | 0.51 g (2.94 mmol, 64%), farbloser Feststoff. |
| DC: | R_f -Wert = 0.46 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100:3), angefärbt mit Ninhydrin. |
| IR: | (KBr-Pressling) $\tilde{\nu} = 3332$ (vs), 3044 (w), 3008 (m), 2983 (m), 2940 (m), 2908 (m), 2877 (w), 2817 (w), 1731 (vs), 1681 (vs), 1535 (vs), 1479 (w), 1458 (m), 1393 (m), 1368 (s), 1314 (s), 1252 (s), 1169 (s), 1094 (w), 1060 (s), 1035 (m), 941 (w), 913 (w), 871 (w), 831 (w), 780 (w), 760 (w), 631 (w), 497 (w), 463 (w). |
| $^1\text{H-NMR}$: | (CDCl_3 , 800.1 MHz) $\delta = 1.33$ (d, $^3J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.44 (s, 9 H), 4.25 (br, 1 H), 5.05 (br, 1 H), 9.55 (s, 1 H). |
| $^{13}\text{C-NMR}$: | (CDCl_3 , 201.2 MHz) $\delta = 14.86$ (CH_3), 28.31 ($3 \times \text{CH}_3$), 55.54 (CH), 80.12 (C_q), 155.28 (C_q), 199.58 (C_q). |
| EI-MS: | m/z (%) = 172 (1.6) $[\text{M-H}]^+$, 88 (13), 59 (33), 57 (100), 43 (34), 42 (36), 40 (36). |
| EI-HRMS: | $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_3$ ber.: 172.0974, gef.: 172.0990 |
| Summenformel: | $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_3$: (173.21) |

13.2. (3*RS*,4*R*)-4-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-hydroxypentansäuremethylester (91)

Unter Argonatmosphäre werden 19.1 ml (19.1 mmol) einer 1 M Lösung von Lithiumhexamethyldisilazid in Tetrahydrofuran auf -78°C abgekühlt, mit 1.59 ml (1.41 g, 19.1 mmol) abs. Essigsäuremethylester versetzt und 15 Minuten bei -78°C gerührt. Anschließend wird innerhalb von 50 Minuten eine Lösung von 1.10 g (6.35 mmol) *N-tert*-Butoxycarbonyl-D-alaninal (**90**) in 20 ml abs. Tetrahydrofuran zugetropft und das Reaktionsgemisch eine weitere Stunde bei -78°C gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch mit 13 ml 1 N Salzsäure versetzt, auf Raumtemperatur erwärmt, mit 200 ml Wasser verdünnt und mit Essigsäureethylester (3×200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3×100 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1×100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 9:1, später Umstellung auf $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 1:1).



- Ausbeute: 0.832 g (3.36 mmol, 53%), farbloser Feststoff.
Diastereomerenverhältnis 2:1
- DC: R_f -Wert = 0.63 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 1:1), angefärbt mit Ninhydrin.
- IR: (Film) $\tilde{\nu} = 3366$ cm^{-1} (vs), 2979 (s), 2934 (s), 1742 (s), 1708 (vs), 1687 (vs), 1530 (s), 1439 (m), 1392 (m), 1367 (s), 1334 (m), 1281 (m), 1251 (s), 1173 (vs), 1108 (w), 1049 (m), 1030 (m), 1003 (m), 870 (w), 800 (w), 548 (w).
- $^1\text{H-NMR}$: ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 600.1 MHz) $\delta = 0.96$ (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.98 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3 H), 1.36 (s, 9 H), 1.37 (s, 9 H), 2.19 (m, 2 H), 2.43 (m, 2 H), 3.34 (m, 1 H), 3.52 (m, 1 H), 3.57 (s, 6 H), 3.70 (dddd, $^3J = 9.5$ Hz, $^3J = 9.5$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, 1 H), 3.82 (dddd, $^3J = 9.6$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, 1 H), 4.84 (d, $^3J = 6.1$ Hz, 1 H), 4.89 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 1 H), 6.43 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H), 6.58 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 1 H).
- $^{13}\text{C-NMR}$: ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 150.9 MHz) $\delta = 15.68$ (CH_3), 15.98 (CH_3), 28.06 ($3 \times \text{CH}_3$), 28.08 ($3 \times \text{CH}_3$), 37.72 (CH_3), 39.24 (CH_2), 49.50 (CH),

50.16 (CH), 51.02 (2 × CH₃), 69.41 (CH), 70.43 (CH), 77.40 (C_q),
77.45 (C_q), 154.89 (C_q), 154.96 (C_q), 171.75 (C_q), 171.80 (C_q).

EI-MS: m/z (%) = 248 (0.1) [M+H]⁺, 174 (19), 144 (35), 104 (10), 103 (16),
100 (19), 98 (30), 88 (40), 71 (14), 59 (14), 57 (100), 44 (65), 43 (10),
41 (25).

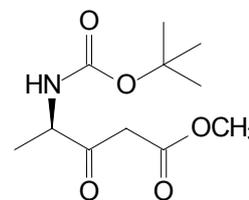
EI-HRMS: C₁₁H₂₂NO₅ ber.: 248.1498, gef.: 248.1468

Summenformel: C₁₁H₂₁NO₅: (247.29)

13.3. (4R)-4-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-oxopentansäuremethylester (**92**)

Synthesevorschrift A:

Unter Argonatmosphäre werden 0.87 g (4.04 mmol) Pyridiniumchlorochromat in 12 ml abs. Dichlormethan gelöst, mit einer Lösung von 0.20 g (0.81 mmol) (3*RS*,4*R*)-4-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-hydroxypentansäuremethylester (**91**) in 2 ml abs. Dichlormethan



versetzt und zweieinhalb Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 15 ml Essigsäureethylester versetzt und filtriert. Das Filtrat wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: CH₂Cl₂/EtOAc 2:1) gereinigt.

Synthesevorschrift B:

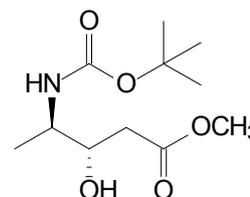
Unter Argonatmosphäre werden 0.189 g (1.0 mmol) *N*-*tert*-Butoxycarbonyl-D-alanin (**94**) in 5 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst, mit 0.178 g (1.1 mmol) *N,N*-Carbonyldiimidazol versetzt und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt (Lösung A). Währenddessen werden 5.25 ml (5.25 mmol) einer 1 M Lösung von Lithiumhexamethyldisilazid in Tetrahydrofuran unter Argonatmosphäre auf -78°C gekühlt, tropfenweise mit 0.29 ml (0.259 g, 3.5 mmol) abs. Essigsäuremethylester versetzt und 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt (Lösung B). Nach vorsichtigem Zutropfen von Lösung A zu Lösung B bei -78°C wird das erhaltene Reaktionsgemisch 40 Minuten bei -78°C gerührt, anschließend mit 7 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt, auf Raumtemperatur erwärmt, und mit Essigsäureethylester (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit

Wasser (3 × 30 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 × 30 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: CH₂Cl₂/EtOAc 5:1).

- Ausbeute: *Synthesevorschrift A*: 0.135 g (0.55 mmol, 68%), farbloser Feststoff.
Synthesevorschrift B: 0.172 g (0.70 mmol, 70%).
- DC: R_f -Wert = 0.65 (CH₂Cl₂/EtOAc 2:1), angefärbt mit Ninhydrin.
- IR: (KBr-Pressling) $\tilde{\nu}$ = 3359 cm⁻¹ (s), 2984 (m), 2936 (m), 1751 (s), 1722 (vs), 1686 (vs), 1520 (s), 1449 (m), 1394 (m), 1369 (m), 1321 (s), 1272 (m), 1249 (m), 1165 (s), 1076 (m), 1056 (m), 1033 (w), 999 (m), 926 (w), 861 (w), 781 (w), 759 (w), 645 (w), 459 (w).
- ¹H-NMR: (CDCl₃, 600.1 MHz) δ = 1.35 (d, ³J = 6.0 Hz, 3 H), 1.43 (s, 9 H), 3.54 (d, ²J = 15.9 Hz, 1 H), 3.59 (d, ²J = 15.9 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 4.36 (dq, ³J = 6.0 Hz, ³J = 6.0 Hz, 1 H), 5.10 (d, ³J = 6.0 Hz, 1 H).
- ¹³C-NMR: (CDCl₃, 150.9 MHz) δ = 17.04 (CH₃), 28.29 (3 × CH₃), 45.60 (CH₂), 52.47 (CH₃), 55.38 (CH), 80.16 (C_q), 155.15 (C_q), 167.32 (C_q), 202.27 (C_q).
- FAB-MS: m/z (%) = 513 (5.6) [2M+Na]⁺, 491 (1.9) [2M+H]⁺, 268 (44) [M+Na]⁺, 246 (19) [M+H]⁺, 190 (100), 146 (52), 144 (14), 114 (16), 57 (34).
- FAB-HRMS: C₁₁H₂₀NO₅ ber.: 246.1341, gef.: 246.1316
- Summenformel: C₁₁H₁₉NO₅: (245.27)

13.4. (3*S*,4*R*)-4-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-hydroxypentansäuremethylester (93)

Unter Argonatmosphäre werden 12 ml abs. Ethanol auf -78°C gekühlt und mit 1.86 ml (2.05 mmol) einer 1.1 M Lösung von Lithiumtri-*tert*-butoxyaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran versetzt. Zu dieser Lösung wird anschließend vorsichtig eine Lösung von 0.251 g (1.02 mmol) (4*R*)-4-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-oxopentansäuremethylester (92)



in 13 ml abs. Ethanol zugetropft, und das erhaltene Reaktionsgemisch drei Stunden bei -78°C gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch mit 10%iger Zitronensäure-

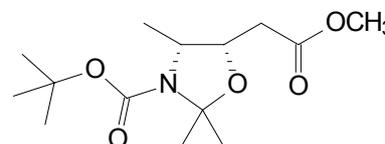
EXPERIMENTELLER TEIL

Lösung auf pH 4 angesäuert, Ethanol im Vakuum entfernt und der wässrige Rückstand mit Essigsäureethylester (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 × 30 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 × 30 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: CH₂Cl₂/EtOAc 2:1). Nach säulenchromatographischer Trennung wird (3*S*,4*R*)-4-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-hydroxypentansäuremethylester (**93**) gemäß NMR-spektroskopischer Messungen in einem Diastereomerenüberschuss von 94%, entsprechend einem Verhältnis *anti/syn* von 97:3, erhalten.

- Ausbeute: 0.111 g (0.45 mmol, 63%, bezogen auf umgesetztes Edukt), farbloser Feststoff.
- DC: R_f -Wert = 0.34 (CH₂Cl₂/EtOAc 2:1), angefärbt mit Ninhydrin.
- IR: (KBr-Pressling) $\tilde{\nu}$ = 3356 cm⁻¹ (vs), 3015 (w), 2978 (m), 2929 (m), 2875 (w), 1737 (vs), 1684 (vs), 1647 (w), 1527 (vs), 1457 (m), 1439 (m), 1404 (w), 1388 (m), 1368 (m), 1363 (m), 1334 (m), 1284 (s), 1238 (s), 1220 (w), 1193 (s), 1178 (s), 1116 (w), 1096 (w), 1045 (vs), 1030 (s), 992 (m), 920 (w), 875 (w), 854 (w), 781 (w), 764 (w), 750 (w), 644 (w), 605 (w), 568 (w), 462 (w).
- ¹H-NMR: ([D₆]-DMSO, 600.1 MHz) δ = 0.98 (d, ³*J* = 6.7 Hz, 3 H), 1.36 (s, 9 H), 2.20 (dd, ²*J* = 15.0 Hz, ³*J* = 9.6 Hz, 1 H), 2.43 (dd, ²*J* = 15.0 Hz, ³*J* = 3.2 Hz, 1 H), 3.34 (m, 1 H), 3.57 (s, 3 H), 3.70 (dddd, ³*J* = 9.6 Hz, ³*J* = 9.6 Hz, ³*J* = 6.4 Hz, ³*J* = 3.4 Hz, 1 H), 4.89 (d, ³*J* = 6.2 Hz, 1 H), 6.58 (d, ³*J* = 8.7 Hz, 1 H).
- ¹³C-NMR: ([D₆]-DMSO, 150.9 MHz) δ = 15.98 (CH₃), 28.09 (3 × CH₃), 39.23 (CH₂), 50.16 (CH), 51.02 (CH₃), 70.43 (CH), 77.40 (C_q), 154.89 (C_q), 171.75 (C_q).
- FAB-MS: m/z (%) = 248 (26) [M+H]⁺, 192 (63), 154 (100), 148 (24), 139 (10), 138 (27), 137 (58), 136 (65), 107 (17).
- FAB-HRMS: C₁₁H₂₂NO₅ ber.: 248.1510, gef.: 248.1498
- Summenformel: C₁₁H₂₁NO₅: (247.29)

13.5. (4*R*,5*S*)-5-Methoxycarbonylmethyl-2,2,4-trimethyloxazolidin-3-carbonsäure-*tert*-butylester (95)

Unter Argonatmosphäre werden 0.106 g (0.43 mmol) (3*S*,4*R*)-4-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-hydroxypentansäuremethylester (**93**) in 3 ml abs. Benzol gelöst, mit 0.12 ml (0.098 g, 0.94 mmol) 2,2-Dimethoxypropan sowie 808 µg



(4.25 µmol) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat versetzt und 45 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in 20 ml Wasser aufgenommen und mit Essigsäureethylester (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 × 50 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 × 50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: Petrolether/EtOAc 5:1).

Ausbeute: 0.115 g (0.40 mmol, 93%), gelbliches Öl.

DC: R_f -Wert = 0.60 (Petrolether/EtOAc 5:1), angefärbt mit Ninhydrin.

IR: (Film) $\tilde{\nu}$ = 2980 cm⁻¹ (s), 2938 (s), 1743 (vs), 1698 (vs), 1538 (w), 1479 (m), 1455 (m), 1438 (s), 1389 (vs), 1376 (vs), 1399 (s), 1257 (s), 1215 (s), 1175 (vs), 1154 (s), 1096 (vs), 1065 (vs), 1034 (m), 1005 (s), 967 (w), 929 (w), 897 (w), 865 (m), 797 (w), 796 (m), 699 (w), 644 (w), 562 (w), 522 (w), 462 (w).

¹H-NMR: (CDCl₃, 600.1 MHz) δ = 1.06/1.10 (d, ³*J* = 6.3 Hz, 3 H), 1.45/1.47 (s, 9 H), 1.49/1.52 (s, 3 H), 1.57/1.58 (s, 3 H), 2.52 (dd, ²*J* = 16.3 Hz, ³*J* = 7.3 Hz, 1 H), 2.65/2.70 (dd, ²*J* = 16.4 Hz, ³*J* = 6.5 Hz, 1 H), 3.70/3.71 (s, 3 H), 3.98/4.10 (m, 1 H), 4.41 (m, 1 H).

¹³C-NMR: (CDCl₃, 150.9 MHz) δ = 13.91/14.56 (CH₃), 23.81/24.96 (CH₃), 27.27/28.18 (CH₃), 28.31/28.46 (3 × CH₃), 34.35/34.39 (CH₂), 51.88 (CH₃), 54.80/54.96 (CH), 72.14/72.32 (CH), 79.43/80.00 (C_q), 92.48/92.88 (C_q), 151.55/151.81 (C_q), 170.84/171.01 (C_q).

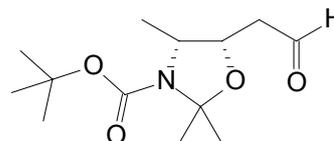
EI-MS: m/z (%) = 272 (17) [M-CH₃]⁺, 216 (68), 172 (72), 156 (15), 131 (13), 98 (19), 85 (12), 84 (13), 83 (18), 57 (100), 41 (11).

EI-HRMS: $C_{13}H_{22}NO_5$ ber.: 272.1498, gef.: 272.1504

Summenformel: $C_{14}H_{25}NO_5$: (287.35)

13.6. (4*R*,5*S*)-5-Formylmethyl-2,2,4-trimethyloxazolidin-3-carbonsäure-*tert*-butylester (96)

Unter Argonatmosphäre werden 0.486 g (1.69 mmol) (4*R*,5*S*)-5-Methoxycarbonylmethyl-2,2,4-trimethyloxazolidin-3-carbonsäure-*tert*-butylester (**95**) in 40 ml abs. Toluol gelöst.



Nach Abkühlen der Lösung auf $-78^{\circ}C$ werden 1.70 ml

(2.03 mmol) einer 20%igen Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol zugesetzt und das Reaktionsgemisch eine Stunde bei $-78^{\circ}C$ gerührt. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung mit 2 ml Methanol versetzt, mit gesättigter Zitronensäure-Lösung auf pH 4 angesäuert und anschließend mit Essigsäureethylester (3 × 60 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 × 30 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 × 30 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: CH_2Cl_2/CH_3OH 100:4).

Ausbeute: 0.370 g (1.44 mmol, 85%), farbloser Feststoff.

DC: R_f -Wert = 0.64 (CH_2Cl_2/CH_3OH 100:4), angefärbt mit Ninhydrin.

IR: (Film) $\tilde{\nu} = 3203\text{ cm}^{-1}$ (w), 2980 (vs), 2938 (s), 2731 (w), 1731 (vs), 1694 (vs), 1539 (w), 1479 (m), 1456 (m), 1392 (vs), 1301 (m), 1257 (vs), 1215 (s), 1178 (vs), 1103 (vs), 1067 (vs), 996 (m), 969 (m), 934 (w), 871 (m), 770 (m), 628 (w), 567 (w), 523 (w), 462 (w).

1H -NMR: ($CDCl_3$, 600.1 MHz) $\delta = 1.03/1.08$ (d, $^3J = 6.4$ Hz, 3 H), 1.45/1.47 (s, 9 H), 1.49/1.51 (s, 3 H), 1.53/1.57 (s, 3 H), 2.59/2.62 (dd, $^2J = 17.7$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, 1 H), 2.77/2.83 (dd, $^2J = 17.5$ Hz, $^3J = 7.4$ Hz, 1 H), 3.99/4.10 (qd, $^3J = 5.9$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, 1 H), 4.46 (m, 1 H).

^{13}C -NMR: ($CDCl_3$, 150.9 MHz) $\delta = 14.10/14.70$ (CH_3), 23.82/24.98 (CH_3), 27.24/28.14 (CH_3), 28.42/28.49 ($3 \times CH_3$), 43.60/43.84 (CH_2),

54.74/54.92 (CH), 70.73/70.98 (CH), 79.52/80.11 (C_q), 92.52/92.85 (C_q), 151.50/151.76 (C_q), 199.39/199.48 (C_q).

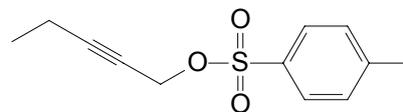
EI-MS: m/z (%) = 242 (11) [M-CH₃]⁺, 186 (60), 142 (24), 57 (100), 41 (18).

EI-HRMS: C₁₂H₂₀NO₄ ber.: 242.1392, gef.: 242.1372

Summenformel: C₁₃H₂₃NO₄: (257.33)

13.7. 1-Tosyloxypent-2-in (98)

Unter Argonatmosphäre werden 10.3 g (54.0 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in 135 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Nach Abkühlen der Lösung auf -10°C werden 5.0 ml (4.54 g, 54.0 mmol) Pent-2-in-1-ol (97) und 10.0 g (178.2 mmol) Kaliumhydroxid zugesetzt und die Lösung weitere zweieinhalb Stunden bei -10°C gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 100 ml Wasser verdünnt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 × 100 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 × 100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.



Ausbeute: 12.5 g (52.5 mmol, 97%), gelbliches Öl.

DC: R_f -Wert = 0.71 (Petrolether/EtOAc 4:1).

UV/Vis: (CH₃CN) λ_{\max} (log ϵ) = 226 nm (4.086), 262 (2.821), 273 (2.724).

IR: (Film) $\tilde{\nu}$ = 2980 cm⁻¹ (w), 2940 (w), 2880 (w), 2311 (w), 2242 (w), 1923 (w), 1738 (w), 1598 (m), 1495 (w), 1453 (w), 1368 (vs), 1320 (w), 1308 (w), 1292 (w), 1255 (w), 1211 (w), 1177 (vs), 1190 (vs), 1120 (w), 1096 (m), 1041 (w), 1020 (w), 999 (w), 962 (m), 937 (vs), 838 (m), 815 (s), 762 (m), 704 (w), 664 (s), 571 (m), 555 (s), 505 (w).

¹H-NMR: (CDCl₃, 800.1 MHz) δ = 1.00 (t, ³ J = 7.2 Hz, 3 H), 2.07 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 4.68 (t, ⁵ J = 2.4 Hz, 2 H), 7.33 (d, ³ J = 8.0 Hz, 2 H), 7.80 (d, ³ J = 8.0 Hz, 2 H).

¹³C-NMR: (CDCl₃, 201.2 MHz) δ = 12.30 (CH₃), 13.10 (CH₃), 21.58 (CH₂), 58.71 (CH₂), 71.18 (C_q), 91.71 (C_q), 128.09 (C_q), 129.68 (2 × CH), 133.44 (C_q), 144.82 (2 × CH).

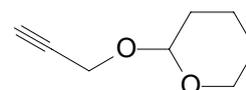
EI-MS: m/z (%) = 209 (0.4) $[M-C_2H_5]^+$, 155 (14), 140 (10), 139 (100), 92 (17), 91 (44), 66 (10), 65 (12).

EI-HRMS: $C_{10}H_9O_3S$ ber.: 209.0273, gef.: 209.0266

Summenformel: $C_{12}H_{14}O_3S$: (238.31)

13.8. 2-(Propargyloxy)tetrahydro-2H-pyran (99)

Unter Argonatmosphäre werden 2.32 ml (2.23 g, 39.8 mmol) Propargylalkohol, 5.44 ml (5.05 g, 60.0 mmol) 3,4-Dihydro-2H-pyran und 1.00 g (4.0 mmol) Pyridinium-*p*-toluolsulfonat in 160 ml abs.



Dichlormethan gelöst und vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit 150 ml Diethylether verdünnt, mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung (3×150 ml) gewaschen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt destillativ im Hochvakuum (Sdp. 38-39°C).

Ausbeute: 5.38 g (38.4 mmol, 96%), farblose Flüssigkeit.

DC: R_f -Wert = 0.39 (CH_2Cl_2), angefärbt mit Iod.

IR: (Film) $\tilde{\nu}$ = 3291 cm^{-1} (m), 2945 (s), 2872 (m), 2118 (w), 1723 (w), 1455 (m), 1442 (m), 1390 (m), 1347 (m), 1324 (w), 1265 (m), 1202 (s), 1183 (m), 1121 (vs), 1080 (s), 1030 (s), 1058 (vs), 975 (m), 949 (m), 924 (w), 902 (s), 871 (m), 816 (m), 666 (m), 570 (w), 528 (w).

1H -NMR: ($CDCl_3$, 600.1 MHz) δ = 1.51-1.85 (m, 6 H), 2.40 (dd, 4J = 2.4 Hz, 4J = 2.4 Hz, 1 H), 3.53 (m, 1 H), 3.83 (ddd, 2J = 11.6 Hz, 3J = 9.4 Hz, 3J = 3.0 Hz, 1 H), 4.22 (dd, 2J = 15.7 Hz, 4J = 2.4 Hz, 1 H), 4.28 (dd, 2J = 15.7 Hz, 4J = 2.4 Hz, 1 H), 4.81 (dd, 3J = 3.4 Hz, 3J = 3.4 Hz, 1 H).

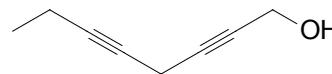
^{13}C -NMR: ($CDCl_3$, 150.9 MHz) δ = 18.97 (CH_2), 25.31 (CH_2), 30.19 (CH_2), 53.98 (CH_2), 61.99 (CH_2), 73.97 (CH), 79.75 (C_q), 96.83 (CH).

EI-MS: m/z (%) = 140 (1.1) $[M]^+$, 139 (12) $[M-H]^+$, 85 (100), 82 (13), 57 (14), 56 (34), 55 (15), 41 (30).

Summenformel: $C_8H_{12}O_2$: (140.18)

13.9. Octa-2,5-diin-1-ol (100)

Unter Argonatmosphäre werden 0.72 g (29.6 mmol) Magnesiumspäne in 14 ml abs. Tetrahydrofuran suspendiert. Nach Zugabe von 2.21 ml (3.22 g, 29.6 mmol) Ethylbromid und vollständiger Auflösung des Magnesiums lässt man zu der bereiteten Grignard-Lösung unter Rühren langsam eine Lösung von 3.95 g (28.2 mmol) 2-(Propargyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**99**) in 25 ml abs. Tetrahydrofuran zutropfen. Nach beendeter Ethanentwicklung wird das Reaktionsgemisch eineinhalb Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit 0.055 g (0.56 mmol) Kupfer-(I)-chlorid versetzt, weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und schließlich auf 0°C gekühlt. Zu diesem Reaktionsgemisch lässt man nun eine Lösung von 6.72 g (28.2 mmol) 1-Tosyloxypent-2-in (**98**) in 10 ml abs. Tetrahydrofuran zutropfen. Nach weiteren eineinhalb Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 100 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung verdünnt und mit Diethylether (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 × 100 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der getrocknete Rückstand wird in 35 ml einer 2%igen Lösung von *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat in Methanol aufgenommen und das Reaktionsgemisch 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wird in 100 ml Wasser aufgenommen und mit Diethylether (3 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 × 100 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 × 100 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt destillativ im Hochvakuum (Sdp. 83-85°C).

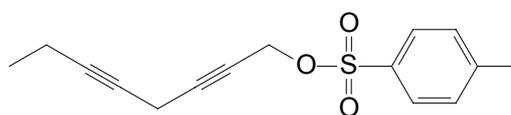


- Ausbeute: 3.11 g (25.5 mmol, 90%), farbloses Öl.
- DC: R_f -Wert = 0.64 (CH₂Cl₂/CH₃OH 100:3), angefärbt mit Iod.
- IR: (Film) $\tilde{\nu}$ = 3418 cm⁻¹ (vs), 2978 (vs), 2939 (vs), 2214 (m), 1723 (vs), 1456 (s), 1379 (s), 1320 (vs), 1162 (vs), 1081 (vs).
- ¹H-NMR: (CDCl₃, 800.1 MHz) δ = 1.11 (t, ³*J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.60 (br, 1 H), 2.16 (qt, ³*J* = 7.2 Hz, ⁵*J* = 2.4 Hz, 2 H), 3.17 (tt, ⁵*J* = 2.4 Hz, ⁵*J* = 2.4 Hz, 2 H), 4.25 (d, ³*J* = 2.4 Hz, 2 H).

| | |
|-----------------------|--|
| ^{13}C -NMR: | (CDCl_3 , 201.2 MHz) $\delta = 9.79$ (CH_2), 12.33 (CH_2), 13.79 (CH_3), 51.28 (CH_2), 72.66 (C_q), 78.36 (C_q), 80.83 (C_q), 82.44 (C_q). |
| EI-MS: | m/z (%) = 122 (6.8) [M] $^+$, 121 (19), 107 (38), 105 (13), 104 (97), 103 (45), 93 (17), 91 (86), 79 (47), 77 (100), 65 (27), 63 (15), 53 (13), 51 (16). |
| EI-HRMS: | $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}$ ber.: 122.0732, gef.: 122.0733 |
| Summenformel: | $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}$: (122.17) |

13.10. 1-Tosyloxyocta-2,5-diin (101)

Unter Argonatmosphäre werden 2.34 g (12.3 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in 30 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Nach Abkühlen der Lösung auf -10°C werden 1.50 g (12.3 mmol) Octa-2,5-diin-1-ol (**100**) und 2.27 g (40.5 mmol) Kaliumhydroxid zugesetzt und die Lösung weitere zweieinhalb Stunden bei -10°C gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 20 ml Wasser verdünnt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester (3×50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3×50 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1×50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

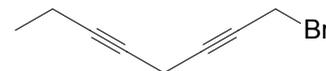


| | |
|--------------------|---|
| Ausbeute: | 2.85 g (10.3 mmol, 84%), tiefrote Flüssigkeit. |
| DC: | R_f -Wert = 0.65 (Petrolether/EtOAc 4:1). |
| UV/Vis: | (CHCl_3) λ_{max} ($\log \epsilon$) = 267 nm (3.508), 274 (3.493). |
| IR: | (Film) $\tilde{\nu} = 2978$ (m), 2938 (w), 1723 (w), 1598 (m), 1495 (w), 1453 (w), 1410 (w), 1369 (s), 1322 (m), 1293 (w), 1255 (w), 1212 (w), 1190 (s), 1177 (vs), 1122 (w), 1096 (m), 1019 (w), 999 (w), 944 (vs), 842 (m), 815 (m), 759 (m), 704 (w), 665 (s), 577 (m), 554 (m), 530 (w). |
| ^1H -NMR: | (CDCl_3 , 600.1 MHz) $\delta = 1.10$ (t, $^3J = 7.5$ Hz, 3 H), 2.14 (qt, $^3J = 7.5$ Hz, $^5J = 2.3$ Hz, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 3.03 (tt, $^5J = 2.2$ Hz, $^5J = 2.2$ Hz, 2 H), 4.68 (t, $^5J = 2.4$ Hz, 2 H), 7.34 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.80 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2 H). |

| | |
|-----------------------|---|
| $^{13}\text{C-NMR}$: | (CDCl_3 , 150.9 MHz) $\delta = 9.81$ (CH_2), 12.29 (CH_2), 13.75 (CH_3), 21.67 (CH_3), 58.24 (CH_2), 71.63 (C_q), 71.91 (C_q), 82.74 (C_q), 84.61 (C_q), 128.16 ($2 \times \text{CH}$), 129.76 ($2 \times \text{CH}$), 133.13 (C_q), 144.99 (C_q). |
| EI-MS: | m/z (%) = 275 (0.2) [M-H] $^+$, 173 (20), 155 (30), 139 (41), 121 (13), 105 (11), 104 (100), 103 (86), 92 (15), 91 (83), 89 (12), 79 (10), 78 (40), 77 (31), 65 (18). |
| EI-HRMS: | $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{S}$ ber.: 275.0741, gef.: 275.0718 |
| Summenformel: | $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$: (276.36) |

13.11. 1-Bromocta-2,5-diin (86)

1.0 g (3.62 mmol) 1-Tosyloxyocta-2,5-diin (**101**) werden unter Argonatmosphäre in 8 ml abs. Aceton gelöst, mit 0.47 g (5.43 mmol) Lithiumbromid versetzt und die Lösung zwei Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in 50 ml Wasser aufgenommen und mit Essigsäureethylester (3×80 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: CH_2Cl_2) gereinigt.

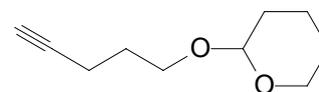


| | |
|-----------------------|---|
| Ausbeute: | 0.55 g (2.97 mmol, 82%), farblose Flüssigkeit. |
| DC: | R_f -Wert = 0.78 (CH_2Cl_2), angefärbt mit Iod. |
| IR: | (Film) $\tilde{\nu} = 2977$ (cm^{-1} , s), 2938 (s), 2234 (w), 1722 (vs), 1596 (s), 1514 (w), 1459 (m), 1412 (s), 1378 (s), 1321 (s), 1211 (vs), 1162 (vs), 1083 (s), 1035 (s), 813 (w), 612 (m). |
| $^1\text{H-NMR}$: | (CDCl_3 , 800.1 MHz) $\delta = 1.11$ (t, $^3J = 7.5$ Hz, 3 H), 2.16 (qt, $^3J = 7.5$ Hz, $^5J = 2.4$ Hz, 2 H), 3.19 (tt, $^5J = 2.4$ Hz, $^5J = 2.4$ Hz, 2 H), 3.90 (t, $^5J = 2.4$ Hz, 2 H). |
| $^{13}\text{C-NMR}$: | (CDCl_3 , 201.2 MHz) $\delta = 10.05$ (CH_2), 12.32 (CH_3), 13.77 (CH_2), 14.81 (CH_2), 72.15 (C_q), 75.23 (C_q), 82.06 (C_q), 82.65 (C_q). |

| | | |
|---------------|---|--------------------------------|
| EI-MS: | m/z (%) = 184 (11) $[M]^+$ ($C_8H_9^{79}Br$), 105 (100), 104 (15), 103 (69), 89 (14), 79 (93), 78 (21), 77 (94), 65 (17), 63 (24), 53 (11), 51 (29), 50 (15). | |
| EI-HRMS: | $C_8H_9^{79}Br$ | ber.: 183.9888, gef.: 183.9881 |
| Summenformel: | C_8H_9Br : | (185.06) |

13.12. 2-(Pent-4-in-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran (102)

Unter Argonatmosphäre werden 10.0 ml (9.04 g, 107.5 mmol) Pent-4-in-1-ol, 14.7 ml (162.2 mmol) 3,4-Dihydro-2H-pyran und 2.69 g (10.7 mmol) Pyridinium-*p*-toluolsulfonat in 430 ml abs.



Dichlormethan gelöst und vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit 500 ml Diethylether verdünnt, mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung (3 × 500 ml) gewaschen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt destillativ im Hochvakuum (Sdp. 61-62°C).

| | | |
|----------------|---|--------------------------------|
| Ausbeute: | 17.9 g (106.4 mmol, 99%), farbloses Öl. | |
| DC: | R_f -Wert = 0.39 (CH_2Cl_2), angefärbt mit Iod. | |
| IR: | (Film) $\tilde{\nu}$ = 3296 cm^{-1} (m), 2943 (vs), 2872 (s), 2118 (w), 1738 (w), 1442 (m), 1384 (w), 1354 (m), 1323 (w), 1284 (w), 1261 (w), 1200 (m), 1182 (w), 1158 (m), 1137 (vs), 1121 (vs), 1076 (s), 1062 (s), 1035 (vs), 1021 (s), 994 (s), 969 (w), 900 (w), 882 (w), 868 (w), 815 (w), 633 (m). | |
| 1H -NMR: | (CDCl ₃ , 800.1 MHz) δ = 1.48-1.80 (m, 8 H), 1.91 (s, 1 H), 2.27 (m, 2 H), 3.45 (m, 2 H), 3.79 (m, 1 H), 3.83 (m, 1 H), 4.56 (br, 1 H). | |
| ^{13}C -NMR: | (CDCl ₃ , 201.2 MHz) δ = 15.29 (CH ₂), 19.46 (CH ₂), 25.44 (CH ₂), 28.69 (CH ₂), 30.63 (CH ₂), 62.12 (CH ₂), 65.74 (CH ₂), 68.36 (CH), 83.92 (C _q), 98.76 (CH). | |
| EI-MS: | m/z (%) = 167 (6.3) $[M-H]^+$, 85 (100), 67 (29), 56 (12), 41 (25). | |
| EI-HRMS: | $C_{10}H_{15}O_2$ | ber.: 167.1072, gef.: 167.1069 |
| Summenformel: | $C_{10}H_{16}O_2$: | (168.23) |

13.13. 2-(Trideca-4,7,10-triin-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran (**103**)

Synthesevorschrift A:

Unter Argonatmosphäre werden 0.18 g (7.6 mmol) Magnesiumspäne in 5 ml abs.



Tetrahydrofuran suspendiert. Nach Zugabe

von 0.57 ml (0.83 g, 7.6 mmol) Ethylbromid und vollständiger Auflösung des Magnesiums lässt man zu der bereiteten Grignard-Lösung unter Rühren langsam eine Lösung von 1.21 g (7.2 mmol) 2-(Pent-4-in-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran (**102**) in 6 ml abs. Tetrahydrofuran zutropfen. Nach beendeter Ethanentwicklung wird das Reaktionsgemisch eineinhalb Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit 0.014 g (0.14 mmol) Kupfer-(I)-chlorid versetzt, weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und schließlich auf 0°C gekühlt. Zu diesem Reaktionsgemisch lässt man nun eine Lösung von 1.99 g (7.2 mmol) 1-Tosyloxyocta-2,5-diin (**101**) in 2 ml abs. Tetrahydrofuran zutropfen. Nach weiteren eineinhalb Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 100 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung verdünnt und mit Diethylether (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 × 100 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 × 100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: CH₂Cl₂).

Synthesevorschrift B:

Unter Argonatmosphäre werden 0.075 g (3.1 mmol) Magnesiumspäne in 3 ml abs. Tetrahydrofuran suspendiert. Nach Zugabe von 0.23 ml (0.34 g, 3.1 mmol) Ethylbromid und vollständiger Auflösung des Magnesiums lässt man zu der bereiteten Grignard-Lösung unter Rühren langsam eine Lösung von 0.50 g (3.0 mmol) 2-(Pent-4-in-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran (**102**) in 1 ml abs. Tetrahydrofuran zutropfen. Nach beendeter Ethanentwicklung wird das Reaktionsgemisch eine Stunde unter Rückfluss zum Sieden erhitzt, anschließend bei Raumtemperatur mit 0.053 g (0.54 mmol) Kupfer-(I)-chlorid versetzt, weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und schließlich auf 0°C gekühlt. Zu diesem Reaktionsgemisch lässt man nun eine Lösung von 0.56 g (3.0 mmol) 1-Bromocta-2,5-diin (**86**) in 1 ml abs. Tetrahydrofuran zutropfen. Nach weiteren drei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 50 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung verdünnt und mit Diethylether (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser

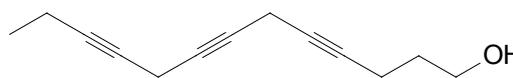
EXPERIMENTELLER TEIL

(3 × 50 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 × 50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: CH₂Cl₂).

| | |
|----------------------|--|
| Ausbeute: | <i>Synthesevorschrift A</i> : 1.24 g (4.55 mmol, 63%), gelbes Öl. <i>Synthesevorschrift B</i> : 0.44 g (1.62 mmol, 85%, bezogen auf umgesetztes Edukt). |
| DC: | R_F -Wert = 0.51 (CH ₂ Cl ₂), angefärbt mit Iod. |
| IR: | (Film) $\tilde{\nu}$ = 2941 cm ⁻¹ (vs), 2875 (s), 2213 (w), 1722 (s), 1632 (m), 1599 (m), 1453 (s), 1442 (s), 1414 (m), 1354 (s), 1322 (s), 1261 (m), 1200 (s), 1182 (s), 1158 (s), 1136 (vs), 1120 (vs), 1075 (vs), 1063 (vs), 1034 (vs), 989 (s), 902 (m), 868 (m), 813 (m), 574 (w). |
| ¹ H-NMR: | (CDCl ₃ , 600.1 MHz) δ = 1.11 (t, ³ J = 7.5 Hz, 3 H), 1.51-1.81 (m, 8 H), 2.27 (m, 2 H), 2.27 (m, 2 H), 3.12 (s, 4 H), 3.44 (dt, ² J = 9.8 Hz, ³ J = 6.2 Hz, 1 H), 3.49 (m, 1 H), 3.79 (dt, ² J = 9.8 Hz, ³ J = 6.2 Hz, 1 H), 3.86 (ddd, ² J = 11.3 Hz, ³ J = 8.2 Hz, ³ J = 2.8 Hz, 1 H), 4.58 (dd, ³ J = 3.5 Hz, ³ J = 3.5 Hz, 1 H). |
| ¹³ C-NMR: | (CDCl ₃ , 150.9 MHz) δ = 9.73 (CH ₂), 9.79 (CH ₂), 12.36 (CH ₂), 13.84 (CH ₃), 15.60 (CH ₂), 19.49 (CH ₂), 25.46 (CH ₂), 28.82 (CH ₂), 30.65 (CH ₂), 62.15 (CH ₂), 65.96 (CH ₂), 73.09 (C _q), 74.07 (C _q), 74.76 (C _q), 74.82 (C _q), 80.09 (C _q), 82.13 (C _q), 98.73 (CH). |
| EI-MS: | m/z (%) = 271 (0.9) [M-H] ⁺ , 167 (22), 141 (14), 129 (13), 128 (18), 115 (15), 101 (10), 91 (12), 85 (100), 84 (13), 67 (12), 55 (13), 43 (11), 42 (17). |
| EI-HRMS: | C ₁₈ H ₂₃ O ₂ ber.: 271.1698, gef.: 271.1690 |
| Summenformel: | C ₁₈ H ₂₄ O ₂ : (272.39) |

13.14. Trideca-4,7,10-triin-1-ol (104)

0.45 g (1.65 mmol) 2-(Trideca-4,7,10-triin-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran (**103**) werden in 2.2 ml einer 2%igen Lösung von *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat in Methanol aufgenommen und



das Reaktionsgemisch 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 50 ml Wasser aufgenommen und mit Essigsäureethylester (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 × 50 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 × 50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

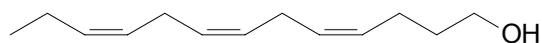
| | |
|----------------------|--|
| Ausbeute: | 0.31 g (1.65 mmol, 100%), tiefrotes Öl. |
| DC: | R_f -Wert = 0.67 (CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH 100:3), angefärbt mit Iod. |
| IR: | (Film) $\tilde{\nu}$ = 3401 cm ⁻¹ (vs), 2974 (vs), 2937 (vs), 2879 (vs), 2213 (w), 1715 (s), 1625 (s), 1597 (s), 1454 (s), 1434 (s), 1414 (s), 1384 (s), 1321 (vs), 1245 (s), 1175 (s), 1058 (vs), 930 (m), 782 (w), 723 (w), 557 (w). |
| ¹ H-NMR: | (CDCl ₃ , 600.1 MHz) δ = 1.10 (t, ³ J = 7.2 Hz, 3 H), 1.53 (br, 1 H), 1.73 (tt, ³ J = 6.6 Hz, ³ J = 6.6 Hz, 2 H), 2.15 (m, 2 H), 2.27 (t, ³ J = 6.6 Hz, 2 H), 3.11 (s, 4 H), 3.72 (t, ³ J = 6.0 Hz, 2 H). |
| ¹³ C-NMR: | (CDCl ₃ , 150.9 MHz) δ = 9.70 (CH ₂), 9.75 (CH ₂), 12.33 (CH ₂), 13.81 (CH ₃), 15.27 (CH ₂), 31.23 (CH ₂), 61.77 (CH ₂), 73.06 (C _q), 74.55 (C _q), 74.60 (C _q), 74.96 (C _q), 79.89 (C _q), 82.15 (C _q). |
| EI-MS: | m/z (%) = 188 (1.1) [M] ⁺ , 187 (3.6) [M-H] ⁺ , 159 (11), 153 (18), 145 (19), 143 (13), 142 (16), 141 (45), 131 (27), 130 (12), 129 (60), 128 (100), 127 (35), 121 (12), 117 (41), 116 (26), 115 (97), 107 (13), 105 (19), 104 (14), 103 (28), 102 (15), 91 (69), 89 (17), 87 (12), 83 (21), 79 (24), 78 (22), 77 (64), 76 (12), 75 (15), 74 (13), 65 (37), 63 (36), 57 (19), 55 (17), 53 (23), 52 (15), 51 (39), 50 (18), 43 (33), 40 (38). |
| EI-HRMS: | C ₁₃ H ₁₅ O ₂ ber.: 187.1123, gef.: 187.1106 |
| Summenformel: | C ₁₃ H ₁₆ O: (188.27) |

13.15. (4Z,7Z,10Z)-Trideca-4,7,10-trien-1-ol (105)

0.20 g (0.80 mmol) Nickel-(II)-acetat-Tetrahydrat

werden in 8 ml Ethanol unter Rühren und

leichtem Erwärmen auf 40°C gelöst. Zu dieser Lösung setzt man 0.8 ml einer 1 M Suspension

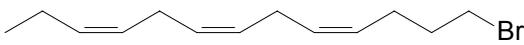


EXPERIMENTELLER TEIL

von Natriumborhydrid in Ethanol zu, woraufhin sich die ursprünglich grüne Lösung infolge Bildung von Nickelborid schwarz färbt. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung werden 0.11 ml (1.64 mmol) Ethylendiamin sowie eine Lösung von 0.50 g (2.66 mmol) Trideca-4,7,10-triin-1-ol (**104**) in 2 ml Ethanol zugesetzt und das Reaktionsgemisch 18 Stunden in einer Wasserstoffatmosphäre unter Normaldruck bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in 50 ml Diethylether aufgenommen, filtriert und das Filtrat abermals im Vakuum zur Trockne eingengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH 100:3).

| | |
|----------------------|---|
| Ausbeute: | 0.23 g (1.18 mmol, 44%), gelbes Öl. |
| DC: | R_f -Wert = 0.58 (CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH 100:3), angefärbt mit Iod. |
| IR: | (Film) $\tilde{\nu}$ = 3351 cm ⁻¹ (s), 3011 (s), 2963 (vs), 2933 (vs), 2875 (s), 1731 (w), 1656 (w), 1455 (m), 1399 (m), 1384 (m), 1272 (w), 1059 (s), 971 (m), 911 (w), 867 (w), 792 (w), 718 (m). |
| ¹ H-NMR: | (CDCl ₃ , 600.1 MHz) δ = 0.96 (t, ³ J = 7.5 Hz, 3 H), 1.34 (br, 1 H), 1.64 (tt, ³ J = 6.9 Hz, ³ J = 6.9 Hz, 2 H), 2.06 (dq, ³ J = 7.4 Hz, ³ J = 7.4 Hz, 2 H), 2.15 (dt, ³ J = 6.9 Hz, ³ J = 6.9 Hz, 2 H), 2.81 (m, 4 H), 3.65 (t, ³ J = 6.5 Hz, 2 H), 5.30-5.41 (m, 6 H). |
| ¹³ C-NMR: | (CDCl ₃ , 150.9 MHz) δ = 14.26 (CH ₃), 20.54 (CH ₂), 23.54 (CH ₂), 25.51 (CH ₂), 25.54 (CH ₂), 32.45 (CH ₂), 62.50 (CH ₂), 126.99 (CH), 127.98 (CH), 128.45 (CH), 128.54 (CH), 129.34 (CH), 132.03 (CH). |
| EI-MS: | m/z (%) = 193 (6.4) [M-H] ⁺ , 108 (11), 107 (12), 105 (20), 95 (35), 94 (13), 93 (42), 92 (12), 91 (54), 82 (10), 81 (27), 80 (20), 79 (100), 78 (11), 77 (23), 69 (14), 68 (22), 67 (90), 66 (16), 65 (15), 58 (14), 57 (23), 57 (16), 55 (54), 54 (16), 53 (26), 51 (10), 42 (13), 43 (82), 42 (11), 41 (86). |
| EI-HRMS: | C ₁₃ H ₂₁ O ber.: 193.1592, gef.: 193.1597 |
| Summenformel: | C ₁₃ H ₂₂ O: (194.32) |

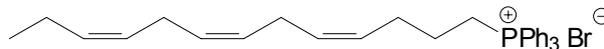
13.16. (4Z,7Z,10Z)-1-Bromtrideca-4,7,10-trien (106)

Unter Argonatmosphäre werden 0.21 g  (1.07 mmol) (4Z,7Z,10Z)-Trideca-4,7,10-trien-1-ol (**105**) in 1 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst, mit 0.36 g (1.09 mmol) Tetrabromkohlenstoff sowie 0.29 g (1.09 mmol) Triphenylphosphin versetzt und das Reaktionsgemisch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in 20 ml Petrolether aufgenommen, filtriert, und das Filtrat erneut im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH 100:3).

- Ausbeute: 0.23 g (0.88 mmol, 82%), gelbes Öl.
- DC: R_f -Wert = 0.87 (CH₂Cl₂/CH₃OH 100:3), angefärbt mit Iod.
- IR: (Film) $\tilde{\nu}$ = 3012 cm⁻¹ (vs), 2963 (vs), 2932 (vs), 2873 (s), 2855 (s), 1736 (m), 1657 (m), 1434 (s), 1384 (m), 1203 (w), 1069 (m), 714 (m), 565 (w).
- ¹H-NMR: (CDCl₃, 600.1 MHz) δ = 0.97 (t, ³J = 7.5 Hz, 3 H), 1.92 (tt, ³J = 6.9 Hz, ³J = 6.9 Hz, 2 H), 2.06 (dq, ³J = 7.2 Hz, ³J = 7.2 Hz, 2 H), 2.23 (dt, ³J = 7.2 Hz, ³J = 7.2 Hz, 2 H), 2.81 (dd, ³J = 6.6 Hz, ³J = 6.6 Hz, 2 H), 2.83 (dd, ³J = 6.8 Hz, ³J = 6.8 Hz, 2 H), 3.41 (t, ³J = 6.6 Hz, 2 H), 5.29-5.45 (m, 6 H).
- ¹³C-NMR: (CDCl₃, 150.9 MHz) δ = 14.27 (CH₃), 20.56 (CH₂), 25.54 (CH₂), 25.63 (CH₂), 25.67 (CH₂), 32.47 (CH₂), 33.35 (CH₂), 126.99 (CH), 127.84 (CH), 127.88 (CH), 128.57 (CH), 129.56 (CH), 132.05 (CH).
- EI-MS: m/z (%) = 258 (1.9) [M]⁺ (C₁₃H₂₁⁸¹Br), 256 (0.1) [M]⁺ (C₁₃H₂₁⁷⁹Br), 110 (13), 95 (46), 93 (11), 82 (32), 81 (56), 79 (37), 69 (17), 68 (16), 67 (100), 55 (24), 54 (11), 41 (28).
- EI-HRMS: C₁₃H₂₁⁷⁹Br ber.: 256.0827, gef.: 256.0840
- Summenformel: C₁₃H₂₁Br: (257.22)

13.17. Triphenyl-((4Z,7Z,10Z)-trideca-4,7,10-trienyl)phosphoniumbromid (81)

Unter Argonatmosphäre werden 1.02 g (3.89 mmol) Triphenylphosphin unter leichtem Erwärmen auf 40°C in 11 ml abs. Acetonitril gelöst, mit 1.0 g (3.89 mmol) (4Z,7Z,10Z)-1-Bromtrideca-4,7,10-trien (**106**) versetzt und das Reaktionsgemisch zwei Tage unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: CH₂Cl₂, später Umstellung auf CH₂Cl₂/CH₃OH 2:1) gereinigt.



- Ausbeute: 1.92 g (3.70 mmol, 95%), orangegelber Sirup.
- DC: R_F -Wert = 0.43 (CH₂Cl₂/CH₃OH 10:1).
- UV/Vis: (CHCl₃) λ_{\max} (log ϵ) = 261 nm (3.534), 268 (3.585), 275 (3.538).
- IR: (KBr-Pressling) $\tilde{\nu}$ = 3055 cm⁻¹ (m), 3009 (s), 2962 (s), 2930 (s), 2870 (s), 2216 (w), 1989 (w), 1622 (m), 1588 (m), 1485 (m), 1439 (vs), 1403 (m), 1319 (m), 1274 (w), 1189 (m), 1163 (w), 1113 (vs), 1072 (m), 996 (s), 863 (w), 823 (w), 788 (w), 737 (s), 723 (vs), 691 (vs), 616 (w), 531 (vs), 509 (s).
- ¹H-NMR: (CDCl₃, 600.1 MHz) δ = 0.94 (t, ³J = 7.5 Hz, 3 H), 1.71 (m, 2 H), 2.03 (dq, ³J = 7.4 Hz, ³J = 7.4 Hz, 2 H), 2.44 (dt, ³J = 7.2 Hz, ³J = 7.2 Hz, 2 H), 2.74 (dd, ³J = 7.9 Hz, 4 H), 3.88 (m, 2 H), 5.24-5.37 (m, 6 H), 7.68 (ddd, ³J = 7.8 Hz, ³J = 7.8 Hz, ⁴J_{H-P} = 3.3 Hz, 6 H), 7.78 (dd, ³J = 7.2 Hz, ³J = 7.2 Hz, 3 H), 7.85 (dd, ³J_{H-P} = 12.5 Hz, ³J = 7.4 Hz, 6 H).
- ¹³C-NMR: (CDCl₃, 150.9 MHz) δ = 14.26 (CH₃), 20.54 (CH₂), 22.30 (d, ¹J_{C-P} = 50.1 Hz, CH₂), 22.72 (d, ²J_{C-P} = 4.2 Hz, CH₂), 25.55 (CH₂), 25.73 (CH₂), 27.63 (d, ³J_{C-P} = 16.4 Hz, CH₂), 118.43 (d, ¹J_{C-P} = 85.9 Hz, 3 × C_q), 126.96 (CH), 127.68 (CH), 127.72 (CH), 128.71 (CH), 130.31 (CH), 130.45 (d, ³J_{C-P} = 12.5 Hz, 6 × CH), 132.08 (CH), 133.74 (d, ²J_{C-P} = 12.5 Hz, 6 × CH), 134.94 (d, ⁴J_{C-P} = 2.9 Hz, 3 × CH).

FAB-MS: m/z (%) = 519 (2.1) $[M+H]^+$ ($C_{31}H_{37}^{79}BrP$), 442 (12), 441 (43), 440 (34), 439 (100), 262 (11).

FAB-HRMS: $C_{31}H_{37}^{79}BrP$ ber.: 519.1816, gef.: 519.1751

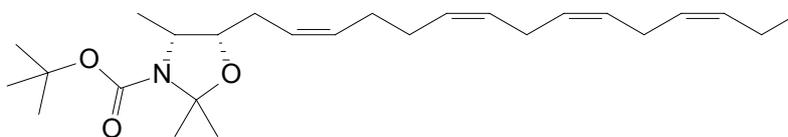
Summenformel: $C_{31}H_{36}BrP$: (519.50)

13.18. (4*R*,5*S*)-5-((2*Z*,6*Z*,9*Z*,12*Z*)-Pentadeca-2,6,9,12-tetraenyl)-2,2,4-trimethyl-oxazolidin-3-carbonsäure-*tert*-butylester (107)

Unter Argonatmosphäre

werden 0.157 g (0.30 mmol)

Triphenyl-((4*Z*,7*Z*,10*Z*)-tri-
deca-4,7,10-trienyl)phos-



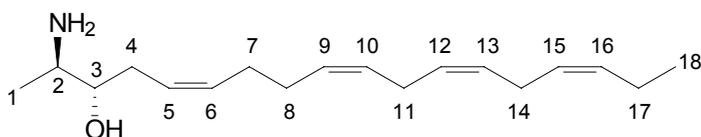
oniumbromid (**81**) in einem Gemisch aus 6 ml abs. Tetrahydrofuran und 0.6 ml abs. Diethylether suspendiert. Zu dieser Suspension werden 0.37 ml (0.30 mmol) einer frisch hergestellten 0.81 M Lösung von Phenyllithium in Diethylether zugesetzt und das Reaktionsgemisch 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abkühlen der klaren, roten Lösung des Phosphorylids auf $-78^{\circ}C$ wird vorsichtig eine Lösung von 0.052 g (0.20 mmol) (4*R*,5*S*)-5-Formylmethyl-2,2,4-trimethyloxazolidin-3-carbonsäure-*tert*-butylester (**96**) in 1 ml abs. Tetrahydrofuran zugetropft und das Reaktionsgemisch 20 Minuten bei $-78^{\circ}C$ gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch langsam auf $-30^{\circ}C$ gebracht, mit weiteren 0.41 ml (0.33 mmol) der 0.81 M Lösung von Phenyllithium in Diethylether versetzt, auf Raumtemperatur erwärmt, 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, erneut auf $-78^{\circ}C$ abgekühlt und 15 Minuten bei dieser Temperatur gehalten. Nun werden 0.20 ml (0.42 mmol) einer 2.1 M Lösung von Chlorwasserstoff in Diethylether zugetropft, woraufhin eine augenblickliche Entfärbung der Reaktionslösung von rot nach schwach gelblich beobachtet wird. Nach fünf Minuten Rühren der erhaltenen Lösung bei $-78^{\circ}C$ werden 0.056 g (0.50 mmol) Kalium-*tert*-butylat zugesetzt, ehe das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt wird. Das Reaktionsgemisch wird eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt, anschließend in 20 ml Wasser gegossen und mit Diethylether (3×50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3×20 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1×20 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet

und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: Petrolether/EtOAc 15:1).

- Ausbeute: 0.027 g (0.064 mmol, 32%), gelbliches Öl.
- DC: R_f -Wert = 0.64 (Petrolether/EtOAc 15:1), angefärbt mit Ninhydrin.
- IR: (Film) $\tilde{\nu} = 2977 \text{ cm}^{-1}$ (vs), 2935 (vs), 2876 (s), 1694 (vs), 1538 (w), 1478 (s), 1455 (s), 1392 (vs), 1302 (s), 1256 (vs), 1213 (s), 1178 (vs), 1152 (s), 1099 (vs), 972 (s), 907 (m), 870 (s), 770 (m), 750 (m), 702 (m), 570 (m), 523 (m), 462 (m).
- $^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 600.1 MHz) $\delta = 0.96$ (t, $^3J = 7.5 \text{ Hz}$, 3 H), 1.08 (d, $^3J = 6.4 \text{ Hz}$, 3 H), 1.11 (d, $^3J = 6.3 \text{ Hz}$, 3 H), 1.45 (s, 9 H), 1.47 (s, 12 H), 1.50 (s, 3 H), 1.54 (s, 3 H), 1.59 (s, 3 H), 2.01-2.17 (m, 6 H), 2.24 (m, 1 H), 2.37 (m, 1 H), 2.79 (m, 4 H), 3.81 (qd, $^3J = 6.4 \text{ Hz}$, $^3J = 6.4 \text{ Hz}$, 1 H), 3.96 (m, 1 H), 4.01 (m, 1 H), 5.28-5.37 (m, 7 H), 5.49 (m, 1 H).
- $^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 150.9 MHz) $\delta = 13.69$ (CH_3), 14.27 (CH_3), 14.36 (CH_3), 20.54 (CH_2), 23.84 (CH_3), 24.98 (CH_3), 25.51 (CH_2), 25.63 (CH_2), 27.05 (CH_2), 27.22 (CH_2), 27.32 (CH_3), 27.36 (CH_2), 27.55 (CH_2), 28.33 (CH_3), 28.46 ($3 \times \text{CH}_3$), 28.53 ($3 \times \text{CH}_3$), 55.07 (CH), 55.15 (CH), 75.94 (CH), 76.15 (CH), 79.21 (C_q), 79.82 (C_q), 92.25 (C_q), 92.70 (C_q), 124.54 (CH), 127.02 (CH), 128.03 (CH), 128.41 ($2 \times \text{CH}$), 129.27 (CH), 131.86 (CH), 131.99 (CH).
- EI-MS: m/z (%) = 417 (0.5) $[\text{M}]^+$, 402 (5.0) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 348 (38), 347 (24), 346 (100), 302 (24), 114 (43), 84 (24), 79 (19), 67 (10), 57 (77), 41 (15).
- EI-HRMS: $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{NO}_3$ ber.: 417.3243, gef.: 417.3250
- Summenformel: $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{NO}_3$: (417.63)

13.19. (2R,3S,5Z,9Z,12Z,15Z)-2-Amino-octadeca-5,9,12,15-tetraen-3-ol (61a)

0.020 g (0.048 mmol) (4R,5S)-5-
((2Z,6Z,9Z,12Z)-Pentadeca-
2,6,9,12-tetraenyl)-2,2,4-trimethyl-
oxazolidin-3-carbonsäure-*tert*-



EXPERIMENTELLER TEIL

butylester (**107**) werden in 0.1 ml Methanol gelöst. Nach Abkühlen der Lösung auf 0°C werden tropfenweise 0.9 ml frisch destillierter Trifluoressigsäure zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, mit 3 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie 3 ml Essigsäureethylester versetzt, und mit festem Natriumhydrogencarbonat auf pH 8 gebracht. Nach Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase mehrfach mit Essigsäureethylester (3 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 × 10 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 × 10 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch an Sephadex[®] LH-20 (Eluent: CH₃OH).

| | |
|----------------------|---|
| Ausbeute: | 0.010 g (0.037 mmol, 78%), dunkelgelbes Öl. |
| DC: | R_f -Wert = 0.55 (1-Butanol/HOAc/H ₂ O 5:1:4), angefärbt mit Ninhydrin. |
| IR: | (Film) $\tilde{\nu}$ = 3299 cm ⁻¹ (m), 2928 (vs), 1781 (w), 1676 (vs), 1519 (w), 1433 (m), 1203 (vs), 1138 (vs), 976 (m), 838 (w), 800 (w), 723 (m). |
| ¹ H-NMR: | (CDCl ₃ , 600.1 MHz) δ = 0.96 (t, ³ J = 7.5 Hz, 3 H; H-18), 1.23 (d, ³ J = 6.8 Hz, 3 H; H-1), 2.02-2.07 (m, 6 H; H-7, H-8, H-17), 2.12 (m, 1 H; H-4), 2.26 (m, 1 H; H-4), 2.80 (dd, ³ J = 6.2 Hz, ³ J = 6.2 Hz, 4 H; H-11, H-14), 3.21 (br, 1 H; OH), 3.34 (br, 1 H; H-2), 3.89 (br, 1 H; H-3), 5.30-5.37 (m, 7 H; H-6 ^a , H-9, H-10, H-12, H-13, H-15, H-16), 5.52 (m, 1 H; H-5 ^a), 7.73 (br, 2 H; NH ₂). |
| ¹³ C-NMR: | (CDCl ₃ , 150.9 MHz) δ = 11.16 (CH ₃ ; C-1), 14.22 (CH ₃ ; C-18), 20.53 (CH ₂ ; C-17), 25.51 (CH ₂ ; C-11), 25.62 (CH ₂ ; C-14), 26.95 (CH ₂ ; C-7 ^a), 27.38 (CH ₂ ; C-8 ^a), 31.08 (CH ₂ ; C-4), 51.00 (CH; C-2), 70.24 (CH; C-3), 123.82 (CH; C-5), 127.02 (CH; C-15), 127.98 (CH; C-9 ^b), 128.47 (CH; C-10 ^b), 128.60 (CH; C-12 ^b), 129.07 (CH; C-13 ^b), 132.02 (CH; C-16), 133.00 (CH; C-6). |
| FAB-MS: | m/z (%) = 278 (84) [M+H] ⁺ , 155 (29), 152 (19), 149 (40), 139 (20), 138 (40), 137 (69), 135 (19), 129 (22), 123 (22), 121 (24), 120 (21), 119 (25), 115 (22), 109 (30), 108 (18), 107 (65), 106 (21), 105 (41), 97 (27), 95 (58), 93 (39), 91 (67), 90 (21), 89 (44), 85 (19), 83 (41), 81 (65), 79 |

(49), 78 (24), 77 (70), 73 (33), 71 (33), 70 (16), 69 (76), 67 (62), 65 (17), 57 (75), 55 (100), 53 (18), 51 (18).

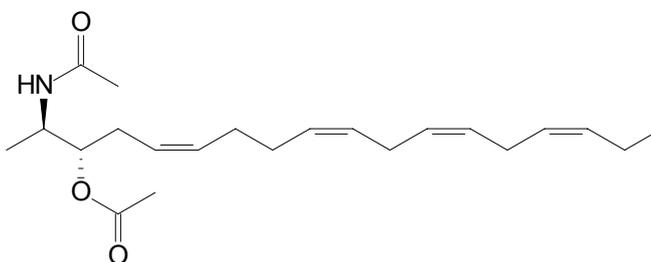
FAB-HRMS: $C_{18}H_{32}NO$ ber.: 278.2484, gef.: 278.2507

Summenformel: $C_{18}H_{31}NO$: (277.45)

^{a,b} könnten jeweils untereinander vertauscht werden

13.20. (2R,3S,5Z,9Z,12Z,15Z)-N,O-Acetyl-2-aminoctadeca-5,9,12,15-tetraen-3-ol (108)

Unter Argonatmosphäre werden 0.009 g (0.032 mmol) (2R,3S,5Z,9Z,12Z,15Z)-2-Aminoctadeca-5,9,12,15-tetraen-3-ol (**61a**) in 0.4 ml abs. Pyridin gelöst. Nach 10 Minuten Rühren bei Raumtemperatur werden tropfenweise



0.40 ml (0.432 g, 4.24 mmol) frisch destilliertes Essigsäureanhydrid zugesetzt. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 20 ml Eiswasser verdünnt, mit 2 N Salzsäure auf pH 4.5 angesäuert und mit Dichlormethan (3 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 × 20 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 × 20 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: CH_2Cl_2/CH_3OH 100:4).

Ausbeute: 0.008 g (0.022 mmol, 70%), gelbes Öl.

DC: R_f -Wert = 0.58 (CH_2Cl_2/CH_3OH 100:4), angefärbt mit Iod.

IR: (Film) $\tilde{\nu} = 3307\text{ cm}^{-1}$ (s), 3084 (m), 2930 (vs), 2856 (s), 1737 (vs), 1655 (vs), 1547 (s), 1455 (s), 1374 (vs), 1239 (vs), 1170 (m), 1025 (s), 972 (m), 756 (s), 666 (m), 605 (m).

¹H-NMR: ($CDCl_3$, 600.1 MHz) $\delta = 0.96$ (t, ³J = 7.5 Hz, 3 H), 1.11 (d, ³J = 6.9 Hz, 3 H), 1.94 (s, 3 H), 2.01-2.11 (m, 6 H), 2.07 (s, 3 H), 2.26 (m, 1 H), 2.37 (m, 1 H), 2.80 (m, 4 H), 4.18 (m, 1 H), 4.85 (m, 1 H), 5.27-5.42 (m, 7 H), 5.50 (m, 1 H), 5.73 (m, 1 H).

EXPERIMENTELLER TEIL

^{13}C -NMR: (CDCl₃, 150.9 MHz) δ = 14.25 (CH₃), 14.89 (CH₃), 20.54 (CH₂), 21.06 (CH₃), 23.48 (CH₃), 25.54 (CH₂), 25.66 (CH₂), 27.08 (CH₂), 27.41 (CH₂), 29.44 (CH₂), 47.25 (CH), 76.45 (CH), 124.10 (CH), 127.05 (CH), 128.04 (CH), 128.47 (CH), 128.50 (CH), 129.21 (CH), 132.02 (CH), 132.62 (CH), 169.18 (C_q), 171.25 (C_q).

FAB-MS: m/z (%) = 384 (37) [M+Na]⁺, 365 (59), 363 (87) [M+H]⁺, 364 (15), 302 (100), 107 (52), 106 (17), 105 (23), 95 (36), 93 (32), 91 (46), 90 (21), 89 (36), 86 (46), 83 (18), 81 (40), 79 (39), 78 (20), 77 (47), 69 (33), 67 (38), 57 (31), 55 (45), 44 (17).

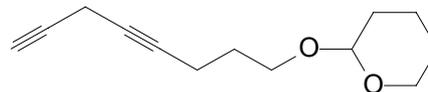
FAB-HRMS: C₂₂H₃₆NO₃ ber.: 362.2695, gef.: 362.2686

Summenformel: C₂₂H₃₅NO₃: (361.52)

14. Versuchsvorschriften und experimentelle Daten zu Kapitel 8

14.1. 2-(Octa-4,7-diin-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran (117)

Unter Argonatmosphäre werden 0.080 g (3.30 mmol) Magnesiumspäne in 1.6 ml abs. Tetrahydrofuran suspendiert. Nach Zugabe von 0.25 ml (0.365 g, 3.35 mmol) Ethylbromid und vollständiger Auflösung des Magnesiums lässt man zu der bereiteten Grignard-Lösung unter Rühren langsam eine Lösung von 0.50 g (2.97 mmol) 2-(Pent-4-in-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran (**102**) in 1.1 ml abs. Tetrahydrofuran zutropfen. Nach beendeter Ethanentwicklung wird das Reaktionsgemisch zwei Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt, anschließend bei Raumtemperatur mit 0.013 g (0.13 mmol) Kupfer-(I)-chlorid versetzt, weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und schließlich auf 0°C gekühlt. Zu diesem Reaktionsgemisch lässt man nun 0.27 ml (2.99 mmol) einer 80%igen Lösung von Propargylbromid (**114**) in Toluol zutropfen. Nach zwölf Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 30 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung verdünnt und mit Essigsäureethylester (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 × 30 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 × 30 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt destillativ im Hochvakuum (Sdp. 122-124°C).



- Ausbeute: 0.270 g (1.31 mmol, 44%), farblose Flüssigkeit.
- DC: R_f -Wert = 0.35 (CH_2Cl_2), angefärbt mit Iod.
- IR: (Film) $\tilde{\nu} = 3282 \text{ cm}^{-1}$ (s), 2944 (vs), 2873 (vs), 2660 (w), 2215 (w), 2095 (w), 1732 (vs), 1682 (s), 1652 (m), 1634 (m), 1454 (s), 1442 (s), 1384 (s), 1354 (s), 1323 (s), 1260 (s), 1201 (vs), 1159 (vs), 1137 (vs), 1120 (vs), 1075 (vs), 1033 (vs), 989 (vs), 903 (s), 868 (s), 812 (m), 666 (m), 575 (w), 540 (w).
- $^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 600.1 MHz) $\delta = 1.49\text{-}1.83$ (m, 8 H), 2.03 (t, $^4J = 2.7$ Hz, 1 H), 2.28 (m, 2 H), 3.13 (dt, $^4J = 2.5$ Hz, $^5J = 2.5$ Hz, 2 H), 3.45 (dt, $^2J = 9.8$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz, 1 H), 3.49 (m, 1 H), 3.79 (dt, $^2J = 9.8$ Hz,

EXPERIMENTELLER TEIL

| | |
|-----------------------|--|
| | $^3J = 6.3$ Hz, 1 H), 3.86 (ddd, $^2J = 11.4$ Hz, $^3J = 8.2$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz, 1 H), 4.58 (dd, $^3J = 3.3$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 1 H). |
| $^{13}\text{C-NMR}$: | (CDCl_3 , 150.9 MHz) $\delta = 9.54$ (CH_2), 15.58 (CH_2), 19.49 (CH_2), 25.48 (CH_2), 28.83 (CH_2), 30.67 (CH_2), 62.14 (CH_2), 65.95 (CH_2), 68.37 (CH), 73.35 (C_q), 78.87 (C_q), 80.56 (C_q), 98.76 (CH). |
| EI-MS: | m/z (%) = 205 (5.3) $[\text{M-H}]^+$, 167 (53), 122 (19), 105 (10), 104 (11), 103 (35), 101 (12), 91 (17), 85 (100), 79 (21), 78 (16), 77 (26), 41 (13). |
| EI-HRMS: | $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_2$ ber.: 205.1228, gef.: 205.1213 |
| Summenformel: | $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$: (206.28) |

14.2. 3-Iodprop-2-in-1-ol (115)

5.0 ml (4.82 g, 85.9 mmol) Propargylalkohol (**118**) werden in 100 ml Methanol gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 12.2 g (218 mmol) Kaliumhydroxid in 20 ml Wasser versetzt. Nach portionsweiser Zugabe von 21.8 g (85.9 mmol) Iod wird das Reaktionsgemisch zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 100 ml Wasser verdünnt und mit Essigsäureethylester (3×150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3×100 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1×100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt destillativ im Hochvakuum (Sdp. 66-67°C), wobei 3-Iodprop-2-in-1-ol (**115**) im gekühlten Auffangkolben als farbloser Feststoff ausfällt.



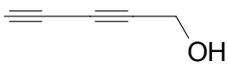
| | |
|-----------------------|---|
| Ausbeute: | 12.7 g (69.6 mmol, 81%), farbloser Feststoff. |
| DC: | R_f -Wert = 0.52 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 95:5). |
| IR: | (Film) $\tilde{\nu} = 3192$ cm^{-1} (s), 2911 (s), 2859 (s), 2185 (m), 1637 (w), 1459 (m), 1438 (m), 1400 (m), 1355 (s), 1227 (m), 1220 (m), 1041 (vs), 1030 (vs), 977 (vs), 964 (s), 855 (m), 669 (s), 590 (s). |
| $^1\text{H-NMR}$: | (CDCl_3 , 600.1 MHz) $\delta = 4.22$ (t, $^3J = 5.4$ Hz, 1 H), 4.25 (d, $^3J = 5.4$ Hz, 2 H). |
| $^{13}\text{C-NMR}$: | (CDCl_3 , 150.9 MHz) $\delta = 4.49$ (C_q), 51.61 (CH_2), 91.81 (C_q). |

EI-MS: m/z (%) = 182 (100) $[M]^+$, 181 (17), 164 (21), 127 (34), 85 (19), 55 (39), 54 (20).

EI-HRMS: C_3H_3IO ber.: 181.9228, gef.: 181.9210

Summenformel: C_3H_3IO : (181.96)

14.3. Penta-2,4-diin-1-ol (119)

Unter Argonatmosphäre werden 5.0 ml (3.55 g, 36.1 mmol) Trimethylsilylacetylen in 20 ml Piperidin gelöst und mit 2.50 g (13.7 mmol)  3-Iodprop-2-in-1-ol (**115**) versetzt. Nach Abkühlen der erhaltenen Lösung auf 0°C werden 0.138 g (1.39 mmol) Kupfer(I)-chlorid zugesetzt und das Reaktionsgemisch 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 100 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung verdünnt und mit Essigsäureethylester (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 × 100 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 × 100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: $CH_2Cl_2/EtOAc$ 95:5).

Der erhaltene Rückstand wird unter Argonatmosphäre in einem Gemisch aus 85 ml Tetrahydrofuran und 85 ml Methanol gelöst, mit 5.24 g (37.9 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch mit 100 ml Wasser verdünnt und mit Essigsäureethylester (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 × 100 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 × 100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 0.626 g (7.81 mmol, 57%), farblose Flüssigkeit.

DC: R_f -Wert = 0.57 ($CH_2Cl_2/EtOAc$ 95:5).

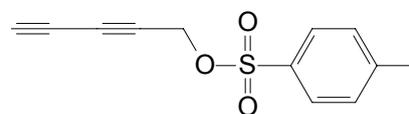
IR: (Film) $\tilde{\nu}$ = 3291 cm^{-1} (vs), 2920 (m), 2862 (m), 2222 (w), 2065 (w), 1632 (w), 1443 (m), 1384 (m), 1358 (s), 1226 (m), 1138 (s), 1015 (vs), 970 (m), 719 (m), 631 (s).

1H -NMR: ($CDCl_3$, 800.1 MHz) δ = 2.05 (br, 1 H), 2.19 (s, 1 H), 4.31 (s, 2 H).

| | |
|-----------------------|---|
| $^{13}\text{C-NMR}$: | (CDCl_3 , 201.2 MHz) $\delta = 51.19$ (CH_2), 67.34 (C_q), 68.45 (CH), 69.96 (C_q), 74.37 (C_q). |
| EI-MS: | m/z (%) = 80 (10) $[\text{M}]^+$, 79 (41) $[\text{M-H}]^+$, 63 (44), 62 (37), 61 (27), 52 (100), 51 (50), 50 (39), 49 (16). |
| EI-HRMS: | $\text{C}_5\text{H}_4\text{O}$ ber.: 80.0262, gef.: 80.0267 |
| Summenformel: | $\text{C}_5\text{H}_4\text{O}$: (80.09) |

14.4. 1-Tosyloxypenta-2,4-diin (120)

Unter Argonatmosphäre werden 0.492 g (2.58 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in 7 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Nach Abkühlen der Lösung auf -10°C werden 0.207 g (2.58 mmol) Penta-2,4-diin-1-ol (**119**) und 0.477 g (8.50 mmol) Kaliumhydroxid zugesetzt und die Lösung weitere zweieinhalb Stunden bei -10°C gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 10 ml Wasser verdünnt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester (3×20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3×20 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1×20 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: Petrolether/EtOAc 4:1).



| | |
|--------------------|---|
| Ausbeute: | 0.471 g (2.01 mmol, 78%), beigefarbener Feststoff. |
| DC: | R_f -Wert = 0.59 (Petrolether/EtOAc 4:1). |
| UV/Vis: | (CH_3CN) λ_{max} ($\log \epsilon$) = 227 nm (4.091). |
| IR: | (KBr-Pressling) $\tilde{\nu} = 3266$ cm^{-1} (s), 3253 (s), 2924 (w), 2229 (w), 1925 (w), 1654 (w), 1596 (m), 1494 (w), 1443 (w), 1404 (w), 1364 (s), 1341 (s), 1308 (w), 1298 (w), 1244 (w), 1189 (s), 1177 (vs), 1150 (m), 1094 (m), 1039 (w), 1020 (w), 1002 (w), 951 (s), 836 (w), 814 (m), 797 (w), 760 (s), 722 (w), 692 (m), 661 (s), 571 (m), 555 (s), 534 (m), 490 (w). |
| $^1\text{H-NMR}$: | (CDCl_3 , 800.1 MHz) $\delta = 1.55$ (br, 1 H), 2.20 (s, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 4.74 (s, 2 H), 7.36 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 2 H), 7.81 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 2 H). |

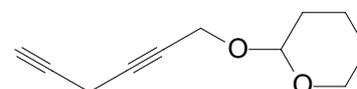
| | |
|-----------------------|--|
| ^{13}C -NMR: | (CDCl_3 , 201.2 MHz) $\delta = 21.66$ (CH_3), 57.50 (CH_2), 66.68 (C_q), 67.54 (C_q), 69.86 (CH), 72.98 (C_q), 128.20 ($2 \times \text{CH}$), 129.93 ($2 \times \text{CH}$), 132.87 (C_q), 145.39 (C_q). |
| EI-MS: | m/z (%) = 234 (2.1) [M] $^+$, 155 (11), 154 (13), 153 (15), 142 (14), 141 (17), 140 (13), 139 (70), 92 (25), 91 (100), 79 (11), 65 (29). |
| EI-HRMS: | $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$ ber.: 234.0351, gef.: 234.0358 |
| Summenformel: | $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$: (234.28) |

14.5. 2-(Hexa-2,5-diin-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran (124)

Unter Argonatmosphäre werden 0.576 g (23.7 mmol)

Magnesiumspäne in 20 ml abs. Tetrahydrofuran suspendiert.

Nach Zugabe von 1.77 ml (2.58 g, 23.7 mmol) Ethylbromid



und vollständiger Auflösung des Magnesiums lässt man zu der bereiteten Grignard-Lösung unter Rühren langsam eine Lösung von 3.0 g (21.4 mmol) 2-(Propargyloxy)tetrahydro-2H-pyran (**99**) in 20 ml abs. Tetrahydrofuran zutropfen. Nach beendeter Ethanentwicklung wird das Reaktionsgemisch eineinhalb Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt, anschließend bei Raumtemperatur mit 0.092 g (0.93 mmol) Kupfer(I)-chlorid versetzt, weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und schließlich auf 0°C gekühlt. Zu diesem Reaktionsgemisch lässt man nun 2.42 ml (21.6 mmol) einer 80%igen Lösung von Propargylbromid (**114**) in Toluol zutropfen. Nach 19 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 100 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung verdünnt und mit Diethylether (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 × 100 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 × 100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt destillativ im Hochvakuum (Sdp. 89-91°C).

Ausbeute: 3.13 g (17.5 mmol, 82%), farblose Flüssigkeit.

DC: R_f -Wert = 0.41 (CH_2Cl_2), angefärbt mit Iod.

IR: (Film) $\tilde{\nu} = 3287$ cm^{-1} (s), 2945 (vs), 2871 (s), 2231 (w), 2124 (w), 1728 (vs), 1652 (s), 1455 (s), 1442 (s), 1386 (s), 1353 (s), 1323 (s), 1262 (s),

EXPERIMENTELLER TEIL

1202 (vs), 1183 (vs), 1120 (vs), 1076 (vs), 1024 (vs), 970 (vs), 903 (s), 870 (s), 814 (s), 657 (m).

¹H-NMR: (CDCl₃, 600.1 MHz) δ = 1.53-1.82 (m, 6 H), 2.06 (t, ⁴J = 2.7 Hz, 1 H), 3.21 (dt, ⁴J = 2.3 Hz, ⁵J = 2.3 Hz, 2 H), 3.52 (m, 1 H), 3.82 (ddd, ²J = 11.7 Hz, ³J = 9.0 Hz, ³J = 3.0 Hz, 1 H), 4.29 (dt, ²J = 15.4 Hz, ⁵J = 2.1 Hz, 1 H), 4.28 (dt, ²J = 15.4 Hz, ⁵J = 2.2 Hz, 1 H), 4.78 (dd, ³J = 3.4 Hz, ³J = 3.4 Hz, 1 H).

¹³C-NMR: (CDCl₃, 150.9 MHz) δ = 9.75 (CH₂), 19.03 (CH₂), 25.34 (CH₂), 30.22 (CH₂), 54.39 (CH₂), 61.96 (CH₂), 68.92 (CH), 76.84 (C_q), 77.81 (C_q), 79.33 (C_q), 96.88 (CH).

EI-MS: *m/z* (%) = 177 (2.4) [M-H]⁺, 101 (21), 85 (100), 84 (20), 83 (13), 82 (25), 78 (13), 77 (26), 67 (10), 65 (12), 64 (11), 63 (11), 57 (10), 56 (20), 55 (25), 51 (18), 42 (11), 41 (22).

EI-HRMS: C₁₁H₁₄O₂ ber.: 177.0915, gef.: 177.0896

Summenformel: C₁₁H₁₄O₂: (178.23)

14.6. Hexa-2,5-diin-1-ol (125)

3.57 g (20.0 mmol) 2-(Hexa-2,5-diin-1-yloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (124) werden in 25 ml einer 2%igen Lösung von *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat in Methanol aufgenommen und das Reaktionsgemisch 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser aufgenommen und mit Essigsäureethylester (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 × 100 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 × 100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.



Ausbeute: 1.62 g (17.2 mmol, 86%), gelbe Flüssigkeit.

DC: *R_F*-Wert = 0.58 (CH₂Cl₂/CH₃OH 100:3), angefärbt mit Iod.

IR: (Film) $\tilde{\nu}$ = 3435 cm⁻¹ (vs), 2929 (m), 2242 (w), 1718 (s), 1632 (m), 1412 (m), 1312 (m), 1134 (m), 1015 (m), 644 (m).

| | |
|-----------------------|--|
| $^1\text{H-NMR}$: | (CDCl_3 , 600.1 MHz) $\delta = 1.68$ (s, 1 H), 2.08 (t, $^4J = 2.7$ Hz, 1 H), 3.21 (dt, $^4J = 2.3$ Hz, $^5J = 2.3$ Hz, 2 H), 4.26 (t, $^5J = 2.1$ Hz, 2 H). |
| $^{13}\text{C-NMR}$: | (CDCl_3 , 150.9 MHz) $\delta = 9.64$ (CH_2), 51.17 (CH_2), 69.04 (CH), 77.69 (C_q), 79.06 (C_q), 79.29 (C_q). |
| EI-MS: | m/z (%) = 94 (5.0) $[\text{M}]^+$, 93 (20) $[\text{M-H}]^+$, 75 (11), 74 (18), 66 (55), 65 (100), 64 (18), 63 (28), 62 (17), 61 (10), 55 (20), 51 (25), 50 (19). |
| EI-HRMS: | $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}$ ber.: 94.0419, gef.: 94.0409 |
| Summenformel: | $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}$: (94.11) |

14.7. 1-Bromhexa-2,5-diin (126)

Synthesevorschrift A:

Unter Argonatmosphäre werden 0.40 g (4.25 mmol) Hexa-2,5-diin-1-ol (**125**) in 6.5 ml abs. Diethylether gelöst. Nach Abkühlen der Lösung auf -10°C werden langsam 0.16 ml (0.455 g, 1.68 mmol) Phosphortribromid zugetropft und das Reaktionsgemisch sechs Stunden bei -10°C gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch in 10 ml Eiswasser gegossen und mit Diethylether (3×30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (3×30 ml), Wasser (3×30 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1×30 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt destillativ im Hochvakuum (Sdp. 42°C).



Synthesevorschrift B:

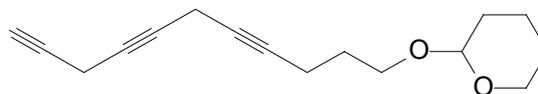
Unter Argonatmosphäre werden 0.50 g (5.31 mmol) Hexa-2,5-diin-1-ol (**125**) in 12 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Nach Zugabe von 1.80 g (5.42 mmol) Tetrabromkohlenstoff und 1.42 g (5.42 mmol) Triphenylphosphin wird das Reaktionsgemisch zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in einem Gemisch aus 45 ml Petrolether und 5 ml Essigsäureethylester aufgenommen, filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingeengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: Petrolether).

EXPERIMENTELLER TEIL

| | |
|-----------------------|--|
| Ausbeute: | <i>Synthesevorschrift A</i> : 0.314 g (2.00 mmol, 47%), farblose Flüssigkeit. <i>Synthesevorschrift B</i> : 0.250 g (1.59 mmol, 30%). |
| DC: | R_f -Wert = 0.43 (Petrolether). |
| IR: | (Film) $\tilde{\nu} = 3295 \text{ cm}^{-1}$ (vs), 2924 (m), 2241 (w), 1725 (s), 1599 (m), 1409 (m), 1312 (s), 1210 (vs), 1151 (s), 651 (s), 613 (s), 535 (w). |
| $^1\text{H-NMR}$: | (CDCl_3 , 600.1 MHz) $\delta = 2.08$ (t, $^4J = 2.7$ Hz, 1 H), 3.23 (dt, $^4J = 2.5$ Hz, $^5J = 2.5$ Hz, 2 H), 3.89 (t, $^5J = 2.3$ Hz, 2 H). |
| $^{13}\text{C-NMR}$: | (CDCl_3 , 150.9 MHz) $\delta = 9.89$ (CH_2), 14.42 (CH_2), 69.26 (CH), 75.98 (C_q), 77.19 (C_q), 80.46 (C_q). |
| EI-MS: | m/z (%) = 158 (0.1) $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_6\text{H}_5^{81}\text{Br}$), 156 (2.0) $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_6\text{H}_5^{79}\text{Br}$), 77 (100). |
| EI-HRMS: | $\text{C}_6\text{H}_5^{79}\text{Br}$ ber.: 155.9574, gef.: 155.9583 |
| Summenformel: | $\text{C}_6\text{H}_5\text{Br}$: (157.01) |

14.8. 2-(Undeca-4,7,10-triin-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran (123)

Unter Argonatmosphäre werden 0.042 g (1.73 mmol) Magnesiumspäne in 3 ml abs. Tetrahydrofuran suspendiert. Nach Zugabe von



0.13 ml (0.189 g, 1.73 mmol) Ethylbromid und vollständiger Auflösung des Magnesiums lässt man zu der bereiteten Grignard-Lösung unter Rühren langsam eine Lösung von 0.269 g (1.60 mmol) 2-(Pent-4-in-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran (**102**) in 0.5 ml abs. Tetrahydrofuran zutropfen. Nach beendeter Ethanentwicklung wird das Reaktionsgemisch eineinhalb Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt, anschließend bei Raumtemperatur mit 0.007 g (0.07 mmol) Kupfer(I)-chlorid versetzt, weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und schließlich auf 0°C gekühlt. Zu diesem Reaktionsgemisch lässt man nun 0.246 g (1.57 mmol) 1-Bromhexa-2,5-diin (**126**) in 2.2 ml abs. Tetrahydrofuran zutropfen. Nach 19 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 50 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung verdünnt und mit Essigsäureethylester (3×50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3×50 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1×50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Eine Vorreinigung des Rohprodukts erfolgt

säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: CH₂Cl₂). Reste an unumgesetztem 2-(Pent-4-in-1-yloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**102**) werden mittels anschließender Destillation im Hochvakuum entfernt.

| | |
|----------------------|---|
| Ausbeute: | 0.181 g (0.74 mmol, 47%), rote Flüssigkeit. |
| DC: | R_f -Wert = 0.39 (CH ₂ Cl ₂), angefärbt mit Iod. |
| IR: | (Film) $\tilde{\nu}$ = 3289 cm ⁻¹ (s), 2943 (vs), 2871 (s), 2214 (w), 1728 (s), 1682 (m), 1652 (m), 1622 (m), 1442 (s), 1414 (m), 1384 (m), 1354 (s), 1319 (s), 1260 (s), 1200 (s), 1181 (s), 1157 (s), 1136 (vs), 1120 (vs), 1075 (vs), 1062 (vs), 1033 (vs), 989 (s), 942 (m), 902 (m), 812 (m), 649 (m), 574 (w). |
| ¹ H-NMR: | (CDCl ₃ , 600.1 MHz) δ = 1.49-1.81 (m, 8 H), 2.05 (t, ⁴ J = 2.7 Hz, 1 H), 2.27 (m, 2 H), 3.12 (m, 2 H), 3.15 (m, 2 H), 3.45 (dt, ² J = 9.7 Hz, ³ J = 6.2 Hz, 1 H), 3.48 (m, 1 H), 3.78 (dt, ² J = 9.8 Hz, ³ J = 6.4 Hz, 1 H), 3.85 (m, 1 H), 4.58 (dd, ³ J = 3.5 Hz, ³ J = 3.5 Hz, 1 H). |
| ¹³ C-NMR: | (CDCl ₃ , 150.9 MHz) δ = 9.59 (CH ₂), 9.74 (CH ₂), 15.60 (CH ₂), 19.49 (CH ₂), 25.48 (CH ₂), 28.84 (CH ₂), 30.67 (CH ₂), 62.14 (CH ₂), 65.97 (CH ₂), 68.73 (CH), 73.38 (C _q), 73.85 (C _q), 75.60 (C _q), 78.18 (C _q), 80.23 (C _q), 96.75 (CH). |
| EI-MS: | m/z (%) = 243 (1.2) [M-H] ⁺ , 167 (21), 141 (15), 128 (19), 115 (25), 101 (12), 85 (100), 84 (11), 83 (25), 67 (11), 56 (11), 55 (12), 42 (11), 41 (17). |
| EI-HRMS: | C ₁₆ H ₁₉ O ₂ ber.: 243.1385, gef.: 243.1386 |
| Summenformel: | C ₁₆ H ₂₀ O ₂ : (244.33) |

14.9. 2-(6-Bromhexa-2,5-diin-1-yloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**132**)

Unter Argonatmosphäre werden 0.501 g (2.81 mmol) 2-(Hexa-2,4-diin-1-yloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**124**) in 4 ml abs. Aceton gelöst. Nach Zugabe von 0.586 g (3.29 mmol) *N*-Bromsuccinimid und 0.048 g (0.28 mmol) Silbernitrat wird das Reaktionsgemisch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 20 ml Wasser



EXPERIMENTELLER TEIL

verdünnt und mit Petrolether (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 × 50 ml) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 × 50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

- Ausbeute: 0.651 g (2.53 mmol, 90%), gelbe Flüssigkeit.
- DC: R_f -Wert = 0.61 (CH₂Cl₂), angefärbt mit Iod.
- IR: (Film) $\tilde{\nu}$ = 2944 cm⁻¹ (vs), 2870 (m), 2227 (w), 1724 (m), 1621 (w), 1454 (m), 1442 (m), 1411 (m), 1388 (m), 1346 (m), 1311 (m), 1264 (m), 1202 (s), 1183 (m), 1132 (vs), 1118 (vs), 1078 (s), 1055 (s), 1026 (vs), 970 (m), 945 (m), 903 (s), 871 (m), 815 (m), 608 (w), 560 (w), 527 (w).
- ¹H-NMR: (CDCl₃, 600.1 MHz) δ = 1.53-1.73 (m, 6 H), 3.23 (t, ⁵J = 2.1 Hz, 2 H), 3.52 (m, 1 H), 3.82 (ddd, ²J = 11.6 Hz, ³J = 9.4 Hz, ³J = 3.0 Hz, 1 H), 4.19 (dt, ²J = 15.4 Hz, ⁵J = 2.1 Hz, 1 H), 4.27 (dt, ²J = 15.4 Hz, ⁵J = 2.2 Hz, 1 H), 4.78 (dd, ³J = 3.4 Hz, ³J = 3.4 Hz, 1 H).
- ¹³C-NMR: (CDCl₃, 150.9 MHz) δ = 10.97 (CH₂), 19.00 (CH₂), 25.32 (CH₂), 30.19 (CH₂), 39.97 (C_q), 54.36 (CH₂), 61.95 (CH₂), 73.53 (C_q), 77.04 (C_q), 78.87 (C_q), 96.88 (CH).
- EI-MS: m/z (%) = 257 (1.9) [M-H]⁺ (C₁₁H₁₂⁸¹BrO₂), 255 (1.7) [M-H]⁺ (C₁₁H₁₂⁷⁹BrO₂), 157 (10), 101 (23), 85 (100), 84 (12), 83 (12), 77 (21), 76 (19), 75 (24), 67 (12), 65 (20), 63 (13), 57 (12), 56 (17), 55 (31), 51 (10), 50 (13), 44 (17), 43 (24).
- EI-HRMS: C₁₁H₁₂⁸¹BrO₂ ber.: 257.0028, gef.: 257.0033
- Summenformel: C₁₁H₁₃BrO₂: (257.13)

15. Tubularin A [(2*S*,3*S*)-138], ein Ceramidaminoethylphosphonat aus *Tubularia indivisa*

15.1. Probenmaterial

Das Probenmaterial der Hydrozoe *Tubularia indivisa* wurde im Juni 1999 in der Ostsee bei Gamel-Albo (Dänemark) in einer Tiefe von 17 m gesammelt. Nach taxonomischer Bestimmung wurden die Organismen eingefroren und für wissenschaftliche Untersuchungen zur Verfügung gestellt.

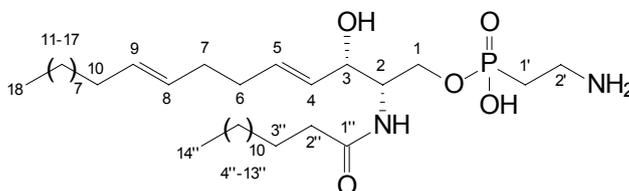
15.2. Extraktion und Isolierung

In einer typischen Isolierungssequenz wurde die gefrorene Biomasse von *Tubularia indivisa* (480 g, Nassgewicht) in einem Mixer zerkleinert und mehrfach mit Methanol/Chloroform 1:1 (v/v) extrahiert (3 × 300 ml).

Nach Vereinigung der organischen Extrakte und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der resultierende Rohextrakt (25 g) in 250 ml Wasser aufgenommen und mit Toluol (3 × 300 ml) extrahiert. Die vereinigten Toluol-Phasen wurden mit Wasser (3 × 25 ml) gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Eine Grobauftrennung des Toluol-Extrakts (1.7 g) erfolgte durch Gelchromatographie bei 4°C an Sephadex[®] LH-20 mit Methanol/Chloroform 1:1 (v/v) als Eluenten. Nach dünnschichtchromatographischer bzw. NMR-spektroskopischer Analyse der auf diese Weise erhaltenen Fraktionen wurde Tubularin A [(2*S*,3*S*)-138] durch erneute Gelchromatographie bei 4°C an Sephadex[®] LH-20 mit Methanol als Eluenten als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 4.8 mg erhalten.

15.3. Tubularin A [(2*S*,3*S*)-138]



- Ausbeute: 4.8 mg (ca. 0.02% des Rohextrakts), farbloser Feststoff.
- DC: R_f -Wert = 0.23 (1-Butanol/HOAc/H₂O 5:1:4), angefärbt mit Ninhydrin.
- $[\alpha]_D$: +8.7° (c 0.007, CH₃OH:CHCl₃ 1:1 (v/v)).
- ¹H-NMR: ([D₄]-CH₃OH:CDCl₃ 1:1 (v/v), 600.1 MHz) δ = 0.85 (t, ³*J* = 7.0 Hz, 6 H; H-18, H-14''), 1.23-1.28 (m, 34 H; H-11-H-17, H-4''-H-13''), 1.55 (m, 2 H; H-3''), 1.82 (dt, ²*J*_{C-P} = 16.9 Hz, ³*J* = 6.9 Hz, 2 H; H-1'), 1.93 (m, 2 H; H-10), 2.04 (m, 4 H; H-6, H-7), 2.15 (m, 2 H; H-2''), 3.07 (dt, ³*J*_{C-P} = 16.4 Hz, ³*J* = 7.0 Hz, 2 H; H-2'), 3.87 (m, 2 H; H-1, H-2), 4.03 (dd, ³*J* = 7.9 Hz, ³*J* = 7.9 Hz, 1 H; H-3), 4.12 (m, 1 H; H-1), 5.36 (dt, ³*J* = 15.2 Hz, ³*J* = 4.9 Hz, 1 H; H-8), 5.38 (dt, ³*J* = 15.2 Hz, ³*J* = 5.6 Hz, 1 H; H-9), 5.44 (dd, ³*J* = 15.4 Hz, ³*J* = 7.6 Hz, 1 H; H-4), 5.69 (dt, ³*J* = 15.1 Hz, ³*J* = 6.4 Hz, 1 H; H-5).
- ¹³C-NMR: ([D₄]-CH₃OH:CDCl₃ 1:1 (v/v), 150.9 MHz) δ = 14.36 (2 × CH₃; C-18, C-14''), 24.90 (d, ¹*J*_{C-P} = 133.0 Hz, CH₂; C-1'), 26.65 (CH₂; C-3''), 23.26/29.82-30.32 (17 CH₂; C-11-C-17, C-4''-C-13''), 32.55/32.93 (2 × CH₂; C-6, C-7), 33.20 (CH₂; C-10), 36.26 (d, ³*J*_{C-P} = 4.3 Hz, CH₂; C-2'), 37.08 (CH₂; C-2''), 54.76 (d, ³*J*_{C-P} = 4.9 Hz, CH₂; C-2), 64.11 (d, ²*J*_{C-P} = 5.7 Hz, CH₂; C-1), 71.85 (CH; C-3), 129.91 (CH; C-9), 130.21 (CH; C-4), 131.58 (CH; C-8), 134.20 (CH; C-5), 175.36 (C_q; C-1'').
- ³¹P-NMR: ([D₄]-CH₃OH:CDCl₃ 1:1 (v/v), 242.9 MHz) δ = 22.5.
- ESI-MS: *m/z* (%) = 1229 (11) [2M+H]⁺, 637 (39) [M+Na]⁺, 615 (55) [M+H]⁺, 490 (100), 472 (50), 262 (39), 252 (12), 126 (17).
- ESI-HRMS: C₃₄H₆₈N₂O₅P ber.: 615.4866, gef.: 615.4847
- Summenformel: C₃₄H₆₇N₂O₅P: (614.88)

ANHANG

16. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------------|---|
| abs. | absolut |
| Ac | Acetyl |
| ber. | berechnet |
| Boc | <i>tert</i> -Butoxycarbonyl |
| br | breit |
| Bu | Butyl |
| <i>tert</i> -Bu | tertiäres Butyl |
| CD | Circular Dichroism |
| CDI | <i>N,N'</i> -Carbonyldiimidazol |
| COSY | Correlated Spectroscopy |
| C _q | quartäres Kohlenstoffatom |
| d | Dublett |
| DC | Dünnschichtchromatographie |
| DEPT | Distortionless Enhancement By Polarization Transfer |
| DFT | Density Functional Theory |
| DIBAL | Diisobutylaluminiumhydrid |
| DMF | <i>N,N</i> -Dimethylformamid |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| DNA | Desoxyribonucleic Acid |
| EI | Elektronenstoß-Ionisation |
| ESI | Elektrospray-Ionisation |
| FAB | Fast-Atom Bombardment |
| FGI | Functional Group Interconversion |
| gef. | gefunden |
| HIV | Human Immunodeficiency Virus |
| HMBC | Heteronuclear Multiple-Bond Connectivity |
| HPLC | High Performance (Pressure) Liquid Chromatography |

ANHANG

| | |
|-------|---|
| HRMS | High Resolution Mass Spectrometry |
| HSQC | Heteronuclear Single Quantum Correlation |
| IR | Infrarot |
| kat. | katalytisch |
| m | Multipllett |
| MS | Mass Spectrometry |
| NBS | <i>N</i> -Bromsuccinimid |
| NIS | <i>N</i> -Iodsuccinimid |
| NMR | Nuclear Magnetic Resonance |
| PCC | Pyridiniumchlorochromat |
| Ph | Phenyl |
| ppm | parts per million |
| R_f | Ratio of Fronts |
| R_t | Retentionszeit |
| ROESY | Rotational Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy |
| RT | Raumtemperatur |
| s | Singulett |
| Sdp. | Siedepunkt |
| t | Tripllett |
| TFA | Trifluoressigsäure |
| THF | Tetrahydrofuran |
| THP | Tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran |
| TMS | Trimethylsilyl |
| Tos | <i>p</i> -Toluolsulfonyl |
| UV | Ultraviolett |
| VCD | Vibrational Circular Dichroism |
| Vis | Visible |
| v/v | Volumen pro Volumen |

17. Literaturverzeichnis

- [1] <http://www.tsh.de/imperia/md/content/tsh/pdfs/studien/6.pdf>
- [2] A. J. Weinheimer, R. L. Spraggins, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *59*, 5185-5188.
- [3] a) W. Bergmann, R. J. Feeney, *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 981-987.
b) U. Lindequist, E. Teuscher, *Pharmazie* **1987**, *42*, 1-10.
- [4] http://www.oceanservice.noaa.gov/websites/retiredsites/natdia_pdf/17pomponi.pdf
- [5] <http://www.phrma.org/publications/publications//2004-03-31.937.pdf>
- [6] *Bayer research* **2001**, *13*, 14-17.
- [7] R. Osinga, J. Tramper, R. H. Wijffels, *Trend of Biotechnology* **1999**, *17*, 303-304.
- [8] D. J. Faulkner, *Antonie van Leeuwenhoek* **2000**, *77*, 135-145.
- [9] P. A. Weder, J. De Brabander, P. G. Harran, J.-M. Jimenez, F. T. Koehler, B. Lippa, C.-M. Park, M. Shiozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4534-4535.
- [10] a) R. G. Kerr, J. Lawry, K. A. Gush, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8305-8308.
b) R. G. Kerr, L. C. Rodriguez, J. Kellman, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8301-8304.
- [11] a) M. G. Haygood, S. K. Davidson, *Appl. Env. Microbiol.* **1997**, *63*, 4612-4616.
b) S. K. Davidson, S. W. Allen, G. E. Lim, C. M. Anderson, M. G. Haygood, *Appl. Env. Microbiol.* **2001**, *67*, 4531-4537.
- [12] a) A. E. Wright, D. A. Forleo, G. P. Gunawardana, S. P. Gunasekera, F. E. Koehn, O. J. McConnell, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4508-4512.
b) K. L. Rinehart, T. G. Holt, N. L. Fregeau, J. G. Stroh, P. A. Keifer, F. Sun, L. H. Li, D. G. Martin, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4512-4515.
- [13] a) C. Cuevas, M. Pérez, M. J. Martín, J. L. Chicharro, C. Fernández-Rivas, M. Flores, A. Francesch, P. Gallero, M. Zarzuelo, F. de la Calle, J. García, C. Polanco, I. Rodríguez, I. Manzanares, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2545-2548.
b) Y. Ikeda, H. Idemoto, F. Hirayama, K. Yamamoto, K. Iwao, T. Asao, T. Munakata, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 1279-1283.
- [14] a) P. M. Loadman, M. C. Bibby, J. A. Double, W. M. Al-Shakhaa, R. Duncan, *Clin. Cancer Res.* **1999**, *5*, 3682-3688.
b) H. Maeda, *Advan. Enzyme Regul.* **2001**, *41*, 189-207.
c) http://www.debio.com/e/pdf/peg_e.pdf

- [15] W. Westheide, R. Rieger, *Spezielle Zoologie. Teil 1: Einzeller und Wirbellose Tiere*, G. Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, New York, **1996**.
- [16] <http://www.niwa.co.nz/ncabb/abb/2003-04/microscope>
- [17] W. Kükenthal, *Handbuch der Zoologie, Eine Naturgeschichte der Stämme des Tierreiches. Fünfter Band / Zweite Hälfte: Tunicata*, Walter de Gruyter & Co., Berlin, **1933**.
- [18] V. Storch, U. Welsch, *Systematische Zoologie*, 5. Auflage, G. Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, New York, **1997**.
- [19] a) <http://www.alientravelguide.com:16080/science/biology/life/animals/>
 b) <http://www.alientravelguide.com:16080/science/biology/life/animals/chordata/urochord/>
- [20] B. S. Davidson, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1771-1791.
- [21] X. Fu, T. Do, F. J. Schmitz, V. Andrushevich, M. H. Engel, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1547-1551.
- [22] H. Vervoot, W. Fenical, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 782-792.
- [23] A. B. Williams, R. S. Jacobs, *Cancer Lett.* **1993**, *71*, 97-102.
- [24] J. A. Tincu, S. W. Taylor, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 377-378.
- [25] R. C. Bruening, E. M. Oltz, J. Furukawa, K. Nakanishi, K. Kustin, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5293-5300.
- [26] M. A. Expósito, B. López, R. Fernández, M. Vázquez, C. Debitus, T. Iglesias, C. Jiménez, E. Quiñoá, R. Riguera, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7539-7550.
- [27] M. Estermeier, *Dissertation*, Universität München, **2004**.
- [28] D. R. Appleton, A. N. Pearce, G. Lambert, R. C. Babcock, B. R. Copp, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9779-9783.
- [29] W. Fenical, *Food-Drugs from the Sea* **1974**, 388-394.
- [30] R. Durán, E. Zubía, M. J. Ortega, S. Naranjo, J. Salvá, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6031-6037.
- [31] W. Kükenthal, *Handbuch der Zoologie, Eine Naturgeschichte der Stämme des Tierreiches. Erster Band: Protozoa, Porifera, Coelenterata, Mesozoa*, Walter de Gruyter & Co., Berlin, **1923**.
- [32] A. Kaestner, H.-E. Gruner, *Lehrbuch der Speziellen Zoologie. Band 1: Wirbellose Tiere. 2. Teil: Cnidaria, Ctenophora, Mesozoa, Plathelminthes, Nemertini*,

- Entoprocta, Nematelminthes, Priapulida*, 5. Auflage, G. Fischer Verlag, Jena, Stuttgart, New York, **1993**.
- [33] E. Fahy, R. J. Andersen, H. Cun-heng, J. Clardy, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1149-1150.
- [34] A. Aiello, E. Fattorusso, S. Magno, L. Mayol, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5929-5932.
- [35] Y. Seo, K. W. Cho, J.-R. Rho, J. Shin, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10583-10596.
- [36] a) N. Lindquist, E. Lobkovsky, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9131-9134.
b) N. Lindquist, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 681-684.
- [37] M. K. Johnson, K. E. Alexander, N. Lindquist, G. Loo, *Biochem. Pharmacol.* **1999**, *58*, 1313-1319.
- [38] N. Lindquist, N. Shigematsu, L. Panell, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1290-1291.
- [39] T. Řezanka, L. O. Hanuš, V. M. Dembitsky, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 12191-12199.
- [40] a) J. Kobayashi, M. Tsuda, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 77-93.
b) M. Ishibashi, J. Kobayashi, *Heterocycles* **1997**, *44*, 543-572.
- [41] a) H. Umezawa, T. Aoyagi, H. Suda, M. Hamada, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1976**, *29*, 97-99.
b) H. Suda, T. Tacita, T. Aoyagi, H. Umezawa, *J. Antibiot.* **1976**, *29*, 100-101.
- [42] T. Aoyagi, H. Tobe, F. Kojima, M. Hamada, T. Takeuchi, H. Umezawa, *J. Antibiot.* **1978**, *31*, 636-638.
- [43] W. H. Pearson, J. V. Hines, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4235-4237.
- [44] T. D. Ocain, D. H. Rich, *J. Med. Chem.* **1998**, *31*, 2193-2199.
- [45] P. A. Searle, T. F. Molinski, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7578-7580.
- [46] N. K. Gulavita, P. J. Scheuer, *J. Org. Chem.* **1993**, *54*, 366-369.
- [47] M. Ojika, G. Yoshino, Y. Sakagami, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4235-4238.
- [48] http://www.biocatalytics.com/techn_2.htm
- [49] B. de Carvalho e Silva, L. M. Moreira de Campos, E. Aguiar Nunan, C. Duarte Vianna Soares, G. Rodrigues Silva, J. A. de Aquino Ribeiro, G. A. Pianetti, *Quim. Nova* **2005**, *1*, 50-53.
- [50] J. Howarth, D. G. Lloyd, *J. Antimicrob. Chemother.* **2000**, *46*, 625-627.
- [51] F. Gaill, *Cah. Biol. Mar.* **1972**, *13*, 37-47.
- [52] <http://www.ascidiacea.com/index.php>
<http://www.ascidiacea.com/spezies.php?i=39&lm=fam&il=pseudodistomidae>

- [53] I. Tarjuelo, D. Posada, K. A. Crandall, M. Pascual, X. Turon, *Mol. Ecol.* **2004**, *13*, 3125-3136.
- [54] a) F. Lafargue, A. A. Ramos, X. Turon, B. Banaigs, M. Wahl, *Vie Milieu* **1986**, *36*, 133-139.
b) A. A. Ramos, X. Turon, M. Wahl, B. Banaigs, F. Lafargue, *Vie Milieu* **1991**, *41*, 153-163.
c) X. Turon, *Misc. Zool.* **1987**, *11*, 221-231.
- [55] A. N. Pearce, D. R. Appleton, R. C. Babcock, B. R. Copp, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3897-3899.
- [56] M. Chbani, M. Pais, *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 99-104.
- [57] R. A. Davis, A. R. Carroll, R. J. Quinn, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 959-960.
- [58] a) B. R. Copp, C. M. Wassvik, G. Lambert, M. J. Page, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1168-1169.
b) D. R. Appleton, M. J. Page, G. Lambert, B. R. Copp, *Nat. Prod. Res.* **2004**, *18*, 39-42.
- [59] M. A. Rashid, K. R. Gustafson, L. K. Cartner, L. K. Panell, M. R. Boyd, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5751-5755.
- [60] E. A. Jares-Erijman, C. P. Bapat, A. Lithgow-Bertelloni, K. L. Rinehart, R. Sakai, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5732-5737.
- [61] A. Fürstner, J. Baumgartner, *Tetrahedron* **1993**, *38*, 8541-8560.
- [62] A. El-Ghayoury, R. Ziessel, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7757-7763.
- [63] T. Durand, A. Guy, O. Henry, J.-P. Vidal, J.-C. Rossi, C. Rivalta, A. Valagussa, C. Chiabrando, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 809-819.
- [64] R. V. Hoffman, N. Maslough, F. Cervantes-Lee, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1045-1056.
- [65] K. Mori, H. Matsuda, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 131-137.
- [66] T. Vuljanic, J. Kihlberg, P. Somfai, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 279-286.
- [67] E. J. Corey, G. Schmidt, *Tetrahedron* **1979**, *5*, 399-402.
- [68] a) R. V. Hoffman, J. Tao, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3979-3985.
b) B. D. Harris, M. M. Joullié, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3489-3500.
- [69] J. W. Wong, P. Palaniswamy, E. W. Underhill, W. F. Steck, M. D. Chisholm, *J. Chem. Ecol.* **1984**, *10*, 1579-1596.
- [70] M. Miyashita, A. Yoshikoshi, P. A. Grieco, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3772-3774.

- [71] R. V. Sendega, O. Z. Prib, R. V. Vizgert, *Zh. Org. Khim.* **1968**, *4*, 1907-1909.
- [72] a) S. C. Jain, D. E. Dussourd, W. E. Conner, T. Eisner, A. Guerrero, J. Meinwald, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2266-2270.
 b) W. Huang, S. P. Pulaski, J. Meinwald, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2270-2274.
- [73] P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2740-2767.
- [74] E. Plaß, *Dissertation*, Universität Hamburg, **1999**.
- [75] H. C. Brown, C. A. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1005-1006.
- [76] H. Miyaoka, M. Tamura, Y. Yamada, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8083-8094.
- [77] E. Wenkert, B. L. Buckwalter, I. R. Burfitt, M. J. Gasic, H. E. Gottlieb, E. W. Hagaman, F. M. Schell, P. M. Wovkulich, in: *Topics in Carbon-13 NMR Spectroscopy*, Vol. 2, Academic Press, New York, **1976**.
- [78] U. Kumar, T. Kato, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6630-6639.
- [79] W. M. Głębiński, A. Cieniecka-Rosłonkiewicz, A. Szybińska, *Pharmazie* **1999**, *54*, 26-30.
- [80] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen: Organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*, 3. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, München, **2004**.
- [81] a) M. Schlosser, H. B. Tuong, B. Schaub, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 311-314.
 b) M. Schlosser, K. F. Christmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, *708*, 1-35.
- [82] B. Heyn, B. Hipler, G. Kreisel, H. Schreer, D. Walther, *Anorganische Synthesechemie-Ein integriertes Praktikum*, 2. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Honk Kong, Barcelona, **1990**, 66-67.
- [83] S. Seki, K. Nishihata, H. Ogawa, *Chem. Abstracts* **1966**, *65*, 16899a.
- [84] a) M. Alami, F. Ferri, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2763-2766.
 b) S. López, F. Fernández-Trillo, L. Castedo, C. Saá, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3725-3728.
- [85] R. I. Fryer, N. W. Gilman, B. C. Holland, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1975.
- [86] V. Jäger, in: *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band V/2a*, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1977**, 603.
- [87] A. Roedig, in: *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band V/4*, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1960**, 554.
- [88] T. W. Bell, J. A. Ciaccio, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5153-5162.
- [89] Y. Nishihara, K. Ikegashira, A. Mori, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4075-4078.

- [90] P. Hayward, T. Nelson-Smith, C. Shields, *Sea Shore of Britain and Europe*, Harper Collins Publishers, **1996**.
- [91] <http://www.habitas.org.uk/marinelife/cnidaria/tubind.htm>
- [92] <http://www.marlin.ac.uk/spezies/Tubind.htm>
- [93] <http://www.marinbi.com/cnidaria/tubulariaindivisa.jpg>
- [94] K. C. Gupta, R. L. Miller, J. R. Williams, *Lloydia* **1977**, *40*, 303-305.
- [95] K. C. Gupta, J. R. Williams, R. L. Miller, *Comp. Biochem. Physiol. B* **1978**, *61*, 105-106.
- [96] K. C. Gupta, R. L. Miller, J. R. Williams, J. F. Blount, *Experientia* **1977**, *33*, 1556.
- [97] a) D. Ackermann, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1953**, *295*, 1-9.
 b) D. Ackermann, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1954**, *296*, 286.
 c) D. Ackermann, P. H. List, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1960**, *318*, 281.
- [98] J. S. Kittredge, E. Roberts, D. G. Simonsen, *Biochemistry* **1962**, *1*, 624-628.
- [99] W. Steglich, B. Fugmann, S. Lang-Fugmann, *Römpp Lexikon: Naturstoffe*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1997**.
- [100] T. Eisaku, K. Takashi, N. Kazuhiko, A. Masato, I. Mitugi, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1124-1129.
- [101] I. A. Natchev, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1988**, *61*, 3705-3708.
- [102] A. Hayashi, *Nihon Yukagakkaishi* **1998**, *47*, 135-147.
- [103] a) F. Raaz, *Röntgenkristallographie*, W. de Gruyter, Berlin, New York, **1975**.
 b) P. Luger, *Modern X-ray Analysis on single Crystals*, W. de Gruyter, Berlin, New York, **1980**.
 c) J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman, A. J. van Bommel, *Nature* **1951**, *168*, 271-272.
- [104] G. Snatzke, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 15-26.
- [105] a) G. Snatzke, *Chem. unserer Zeit* **1981**, *15*, 78-87.
 b) G. Snatzke, *Chem. unserer Zeit* **1982**, *16*, 160-168.
 c) K. Nakanishi, N. Berova, R. W. Woody, *Circular Dichroism – Principles and Applications*, VCH Publishers, New York, **1994**.
 d) N. Harada, K. Nakanishi, *Circular Dichroic Spectroscopy*, Oxford University Press, **1983**.

Lebenslauf

Name: Dajana Estermeier, geb. Rolj
geboren: 14. 05. 1972 in Osijek / Kroatien
Staatsangehörigkeit: kroatisch
Familienstand: verheiratet

Schulbildung:

09. 1979 – 07. 1983 Grundschole „Boris Kidrič“ in Osijek
09. 1983 – 07. 1987 Hauptschole „Milan Tomljanović“ in Osijek
09. 1987 – 05. 1991 Ausbildung als Chemietechnikerin mit fachbezogenem
Abitur, Školski centar „Ruđer Bošković“ in Osijek
06. 1991 Abschlussprüfung

Studium:

11. 1994 - 11. 1999 Studium der Chemie an der Ludwig-Maximilians-Universität
München
05. 1997 Diplomvorprüfung
11. 1999 Diplomhauptprüfung
01. 2000 – 07. 2000 Diplomarbeit bei Prof. Dr. W. Steglich (Dr. B. Steffan),
Department Chemie der LMU München
„Enzymatische Baeyer-Villiger-Reaktion an einem
4*H*-Imidazol-4-on und Strukturvorschlag für eine biologisch
aktive Substanz aus der Tunikate *Ascidiella aspersa*“

Promotion:

08. 2000 – 01.2005 Experimentelle Arbeiten zur Dissertation bei Prof. Dr. W.
Steglich (Dr. B. Steffan), Department Chemie der LMU
München
„Synthetische Arbeiten zur Darstellung von
1,2-Aminoalkoholen aus *Pseudodistoma crucigaster* und

Isolierung und Strukturaufklärung von Tubularin A, einem
Ceramidaminoethylphosphonat aus *Tubularia indivisa*“

Tätigkeiten:

08. 2000 – 12. 2001

Wissenschaftliche Mitarbeiterin, Department Chemie der
LMU München

06. 2002 – 12. 2002

01. 2004 – 04. 2004

01. 2002 – 05. 2002

Wissenschaftliche Mitarbeiterin, Thetis IBN GmbH, Hamburg

01. 2003 – 12. 2003