

**Die absolute Konfiguration
der
Hydroxy- und Epoxy-Iridale**

Inaugural Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von

Marc Lamshöft

aus Kevelaer

Köln, März 2004

Berichterstatter

Prof. Dr. F.-J. Marner

Prof. Dr. B. Goldfuss

Tag der Disputation: 27.05.2004

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von März 2001 bis März 2004 am Institut für Biochemie der Universität zu Köln unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. F.-J. Marnett angefertigt, dem ich für interessante Themenstellung und für die fachliche Betreuung dieser Arbeit danke.

Für die NMR-spektroskopischen Aufnahmen möchte ich Herrn Dr. H. Schmickler, Frau I. Hoven und Frau K. König vom Institut für Organische Chemie der Universität zu Köln herzlich danken.

Für die stets gute Arbeitsatmosphäre, kollegiale Zusammenarbeit und Diskussionsbereitschaft danke ich Frau Bernadette Hanisch und Herrn Dr. Diran Herebian.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern und meiner Lebensgefährtin Ute ohne die mein Traum des Chemie-Studiums nicht Realität geworden wäre.

Meiner Mutter †
und
meinem Vater

-Kurzzusammenfassung-

Die Epoxy- und Hydroxyiridale sind eine Unterfamilie der mehr als vierzig bis heute bekannten Iridale, welche in Lipidextrakten von Schwertlilien gefunden wurden. Einige davon sind monocyclische Triterpene mit einer Homofarnesylseitenkette, die an unterschiedlichen Positionen hydroxyliert oder epoxidiert ist. Die Konfiguration des iridal-typischen Sechsrings ist durch Röntgenstrukturanalyse und chemischer Abbaureaktionen als $6R,10S,11S$ bestimmt worden.

Eine Bestimmung der Stereozentren in der Seitenkette steht bisher noch aus. Die vorliegende Arbeit zeigt den Einsatz von NMR-spektroskopischen Untersuchungen und der CD-Spektroskopie für die Bestimmung der absoluten Konfiguration der acyclischen Asymmetriezentren dieser Naturstoffe.

Zum einem wurden diastereomere Ester der Naturstoffe hergestellt, deren Protonenresonanzverschiebungen, eine Aussage über die Stereochemie ermöglichen.

Die Chiralität sekundärer allylischer Alkohole kann zudem mit der „exciton chirality“-Methode ermittelt werden. Dazu werden die Substanzen mit einem Reagenz, welches einen Chromophor besitzt, umgesetzt. Das CD-Spektrum der resultierenden Derivate zeigt dann einen Cotton-Effekt, dessen Vorzeichen in direktem Zusammenhang mit der absoluten Konfiguration des Alkohols steht.

Für alle sekundären Alkohole wurde die *R*-Konfiguration ermittelt. Des Weiteren gelang die Umlagerung und Derivatisierung eines Epoxyiridals, dessen Konfiguration mit *R* interpretiert wurde. Die Verlässlichkeit und Gültigkeit des Verfahrens wurde an geeigneten Modellverbindungen mit bekannter absoluter Konfiguration demonstriert.

Die untersuchten Iridale wurden aus entsprechenden Iris-Spezies isoliert. Bei der Auftrennung der pflanzlichen Extrakte konnten fünf neue Naturstoffe der Iridalfamilie isoliert und ihre Struktur aufgeklärt werden.

-Abstract-

The epoxy- and hydroxyiridals, are a subfamily of the more than forty different iridals, which have been found in lipid extracts of various sword lilies. They are monocyclic triterpenoids holding a homofarnesyl side chain, which is oxygenated at various positions. The configuration of the typical six membered iridal ring system has been determined as *6R,10S,11S* by x-ray analysis and chemical degradation. The same stereochemistry was assigned to all known iridals, based on degradation reactions, physical data and biosynthetic considerations.

A determination of the stereochemical centers in the side chain is so far still pending. This study shows the usage of NMR-spectroscopic investigations and CD-spectroscopy for the determination of the absolute configuration of the acyclic asymmetric centers of these natural substances. The synthesized derivatives of these chiral auxiliary reagents show characteristic proton resonance shifts, which make a statement possible about their stereochemistry.

The chirality of secondary allylic alcohols can also be elucidated with the "exciton-chirality"-method. This method has been thoroughly investigated for acyclic systems and relies on the fact that benzoates of the alcohols show a Cotton effect in their CD-spectra, the sign of which can be directly connected to the absolute configuration of the alcohol.

This work reported on the employment and comparison of these three methods for the analysis of all at present well-known hydroxyiridals, for which in all cases the *R*-configuration were determined. Moreover one epoxyiridal was relocated; derivatized and the CD-spectra shows a negative Cotton-effect, establishing the *R*-configuration. The reliability and validity of the new procedures was confirmed by applying to synthetic model compounds of known configuration.

The necessary natural products could be isolated from appropriate iris species. Besides the structures of five new natural substances could be elucidated, in the course of these analyses.

Abkürzungsverzeichnis

Allgemeine Abkürzungen

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
Fa.	Firma
Tab.	Tabelle

Chromatographische Abkürzungen

HPLC	Hochdruckflüssigkeitschromatographie
RP	Reversed phase
GC	Gaschromatographie

Spektroskopische Abkürzungen

δ	chemische Verschiebung, bezogen auf Standard
COSY	Correlated Spektroskopie
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer
CD	Circulardichroismus
MHz	Megahertz
nm	Nanometer
MS	Massenspektrometrie
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
ppm	parts per million
UV	Ultraviolettes Licht

Chemische Abkürzungen

MPA	α -Methoxyphenylelessigsäure
MTPA	α -Methoxy- α -(trifluormethyl)-phenylelessigsäure
tBDMSi	tertiär-Butyldimethylsilyl

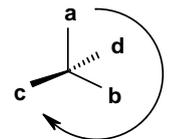
1.	Einleitung	1
2.	Problemstellung und Syntheseplan	14
2.1	Problemstellung	14
2.2	Syntheseplan	18
3.	Durchführung	21
3.1	Isolierung der Hydroxy- und Epoxyiridale	21
3.1.1	Isolierung der Hydroxyiridale	21
3.1.2.	Isolierung der Epoxyiridale	32
3.2	Einführung der tBDM-Silylether Schutzgruppen	38
3.3.	Synthese der MTPA-ester der Hydroxyiridale	42
3.4	Konfigurationsermittlung der MTPA-Ester der Hydroxyiridale	48
3.5	Bestimmung der absoluten Konfiguration der Hydroxyiridale mit MPA	51
3.5.1	Synthese und Konfigurationsermittlung der MPA-Ester der Modellverbindung	51
3.5.2	Konfigurationsermittlung der MPA-Estern der Hydroxyiridale	54
3.6	Exciton chirality-Methode nach Nakanishi	59
3.7	Bestimmung der absoluten Konfiguration der Epoxy-Iridale	65
3.7.1	Syntheseplanung für die Bestimmung der absoluten Konfiguration der Epoxyiridale	65
3.7.2	Selektive Öffnungsreaktionen des Oxiranringes	71
3.7.2.1	Reaktionen mit dotiertem Aluminiumoxid	71
3.7.2.2	Epoxidöffnung mit DATMP	73
3.7.2.3	Epoxidöffnung mit Lithiumdiethylamid	76
3.7.3	Darstellung und Analyse der para-Brombenzoesäureester der Modellepoxide	78

3.7.4	Darstellung und Analyse des para-Brombenzoesäureester des Epoxyiridals 10	80
4.	Diskussion und Zusammenfassung der Ergebnisse	84
5.	Experimenteller Teil	88
5.1	Chemikalien und Methoden	88
5.2	Spektroskopische Daten der neuen Naturverbindungen 32, 33, 35, 41 und 42	93
5.3	Chemische Umsetzungen	96
5.3.1	Darstellung des <i>all-E</i> -Farnesals 12 mit Mangandioxid	96
5.3.2	Darstellung des 6,10,14-Trimethylpentadeca-5,9,13-trien-(4 <i>RS</i>)-ols 13	96
5.3.2.1	Darstellung der Grignard-Verbindung	96
5.3.2.2	Umsetzung des <i>all-E</i> -Farnesals 12 mit dem Grignard-Reagenz	97
5.3.3	Sharpless-Epoxidierung	98
5.3.3.1	Darstellung des 6,10,14-Trimethylpentadeca-5,9,13-trien-(4 <i>R</i>)-ols 15	98
5.3.3.2	Darstellung des 6,10,14-Trimethylpentadeca-5,9,13-trien-(4 <i>R</i>)-ols 14	99
5.3.3.3	Darstellung des 6,10,14-Trimethylpentadeca-5,9,13-trien-5(<i>R</i>),6-epoxy(4 <i>R</i>)-ols 47 und 6,10,14-Trimethylpentadeca-5,9,13-trien-5(<i>S</i>),6-epoxy(4 <i>R</i>)-ols 46	99
5.3.5	t-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe	100
5.3.5.1	Darstellung der tBDMSi-Ether der Hydroxyiridale	100
5.3.5.2	Darstellung der tBDMSi-Derivate der Modellepoxide 53 und 54	100
5.3.5	Umlagerung der Modellepoxide mit Lithiumdiethylamid	101
5.3.6	Darstellung der <i>S</i> - und <i>R</i> -MTPA-Ester der geschützten Hydroxyiridale	102
5.3.7	Darstellung der <i>S</i> - und <i>R</i> -MPA-Ester der geschützten Hydroxyiridale	105
5.3.8	Darstellung der p-Brombenzoesäureester der geschützten Hydroxyiridale	107
5.3.8.1	Reduktion des Iridal-Chromophors für die CD-Spektroskopie	108

5.3.9	Darstellung der α -Methoxy-methylphenylelessigsäure-6,10,15-trimethylpentadeca-5,9,13-trien-ester 21-24	108
5.3.10	Darstellung des α -Methoxy-methylphenylelessigsäure-tetracecan-2ol- esters 52	109
5.3.11	Umsetzungen mit DATMP	110
5.3.12	Darstellung der Di-tBDMSi-Ethers 60 des Iridals 10	110
5.3.13	Umlagerung des Epoxyiridals mit Lithiumdiethylamid	111
5.3.14	Darstellung der p-Brombenzoesäurester 62 der geschützten Epoxy-iridals	111
6.	Literaturverzeichnis	112

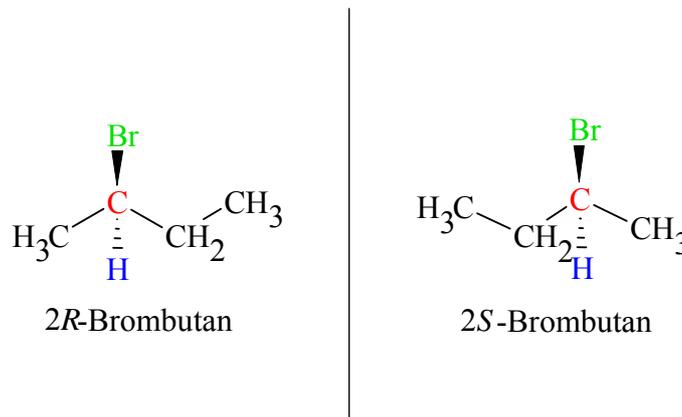
1. Einleitung

In der chemischen, biologischen und pharmazeutischen Forschung gibt es wohl nur wenige Fragenkomplexe, welche mehr Interesse hervorgerufen haben als die Chiralität. In der Chemie wird Chiralität durch Stereozentren hervorgerufen. Dies sind meist asymmetrische Kohlenstoffatome, also solche, die vier unterschiedliche Substituenten tragen. Verbindungen mit Stereozentren kommen als Stereoisomere vor, verhalten sich zwei Stereoisomere wie Bild und Spiegelbild, so bezeichnet man dieses Paar als Enantiomere. Zu ihrer Unterscheidung bedient man sich der *R-S*-Nomenklatur, mit der die räumliche Anordnung der Substituenten beschrieben wird. Dazu werden die Liganden nach abnehmender Priorität unter Kennzeichnung der Substituenten mit a-d geordnet (Sequenzregel) und das Molekül so betrachtet, dass der rangniedrigste Ligand vom Betrachter wegweist (Zuordnungsregel). Die Prioritätenfolge ergibt sich aus der Ordnungszahl der direkt an das Chiralitätszentrum gebundenen Atome bzw. bei gleicher Ordnungszahl aus den sich angrenzenden Atomen. Beschreibt die Substituentenabfolge von a nach c eine Drehung im Uhrzeigersinn, so liegt *R*-Konfiguration vor, bei einer Anordnung entgegen des Uhrzeigersinn *S*-Konfiguration.



=> *R*-Konfiguration

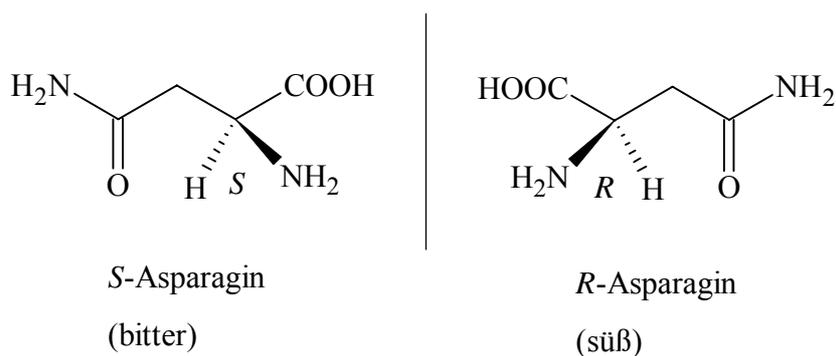
Ein Beispiel für ein Enantiomerenpaar ist 2-Brombutan:



Das Kohlenstoffatom, an das Brom gebunden ist, ist ein chirales Zentrum. Es ist sp^3 -hybridisiert und an vier unterschiedliche Gruppen gebunden: Ein Wasserstoffatom, ein Bromatom, eine Methylgruppe ($-CH_3$) und eine Ethylgruppe ($-CH_2CH_3$). Die übrigen Kohlenstoffatome in dieser Formel sind keine chiralen Zentren. Sie sind alle sp^3 -hybridisiert, aber jedes C-Atom ist mindestens an zwei Wasserstoffatome gebunden.

Das gesamte Leben steht unter dem ständigen Einfluss von Chiralität, vom Anbeginn der Evolution bis hin zu der großen Artenvielfalt biologischer Formen heutzutage. Chiralität

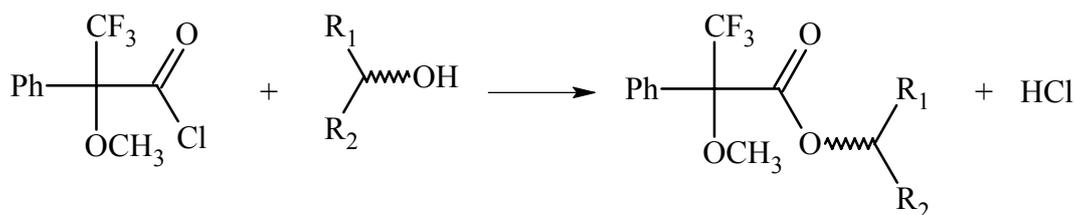
stellt eine immanente Eigenschaft der molekularen Bausteine dar – Aminosäuren, Zucker und Terpene – und somit auch für Proteine, DNA und viele Naturstoffe. Ein genaues Wissen der chiralen Eigenschaften von Molekülen ist notwendig um Struktur und Reaktivität besser verstehen zu können. Die Stereochemie von Molekülen hat eine enorme Auswirkung auf ihre Wechselwirkungen mit Organismen mit biologisch aktiven Stoffen. Chirale Verbindungen können verschiedene Auswirkungen auf ein biologisches System haben, indem sie beispielsweise unterschiedliche Rezeptoren ansprechen oder alternative Stoffwechselwege anstoßen. So schmeckt das *S*-Enantiomer des Asparagins sehr bitter, das Epimer hingegen ist sehr süß und wird deshalb als Zuckerersatz verwendet.



Solche Verbindungen können nur in einer asymmetrischen Umgebung, entweder mit einem chemischen Verfahren oder mit Hilfe einer instrumentellen Methode identifiziert und quantifiziert werden. Eine sehr wichtige Methode stellt die Röntgenstrukturanalyse dar, mit deren Hilfe sich die räumliche Anordnung eines Moleküls bestimmen lässt. Diese Form der Analytik benötigt jedoch einen Einkristall, welcher nur aus Molekülen eines Enantiomers besteht. Somit beschränkt sich dieses Verfahren nur auf Substanzen, die gute und saubere Kristalle bilden. Für viele Naturstoffe trifft dies nicht zu. Dieses Verfahren liefert in aller Regel Informationen über die relative Konfiguration des untersuchten Moleküls. Wenn die Verbindung ein schweres Atom (mindestens Schwefel oder Brom) aufweist, kann auch die absolute Konfiguration bestimmt werden.

Ein herkömmlich verwendetes Verfahren stellt der Vergleich des Drehwertes von Abbauprodukten des Moleküls mit dem bekannter Vergleichssubstanzen dar. Die zu untersuchende Verbindung wird dazu mit einem Polarimeter unter definierten Bedingungen für Wellenlänge, Temperatur, Lösungsmittel und Temperatur gemessen. Die ermittelten Werte werden anschließend mit den Werten einer Vergleichssubstanz, welche unter den gleichen Bedingungen untersucht wurde, verglichen.

In jüngster Zeit ist immer mehr die NMR-Spektroskopie zur Konfigurationsermittlung benutzt worden. Generell ist es nicht möglich Enantiomere in einem NMR-Spektrum



Für das Reaktionsprodukt des *S*(+)-MTPA-Chlorids, den *R*-Ester sind die Resonanzen der Substituentengruppe (L^2), die räumlich auf der Seite des Phenylringes stehen, zu höherem Feld verschoben. Die Signale der Gruppe (L^1), welche benachbart zur Methoxygruppe steht, sollten tieffeldverschoben sein. Bei der Veresterung mit dem *R*(-)-MTPA-Chlorid, bei der der *S*-Ester entsteht, sollten die Verhältnisse genau umgekehrt vorliegen (Abb. 1).

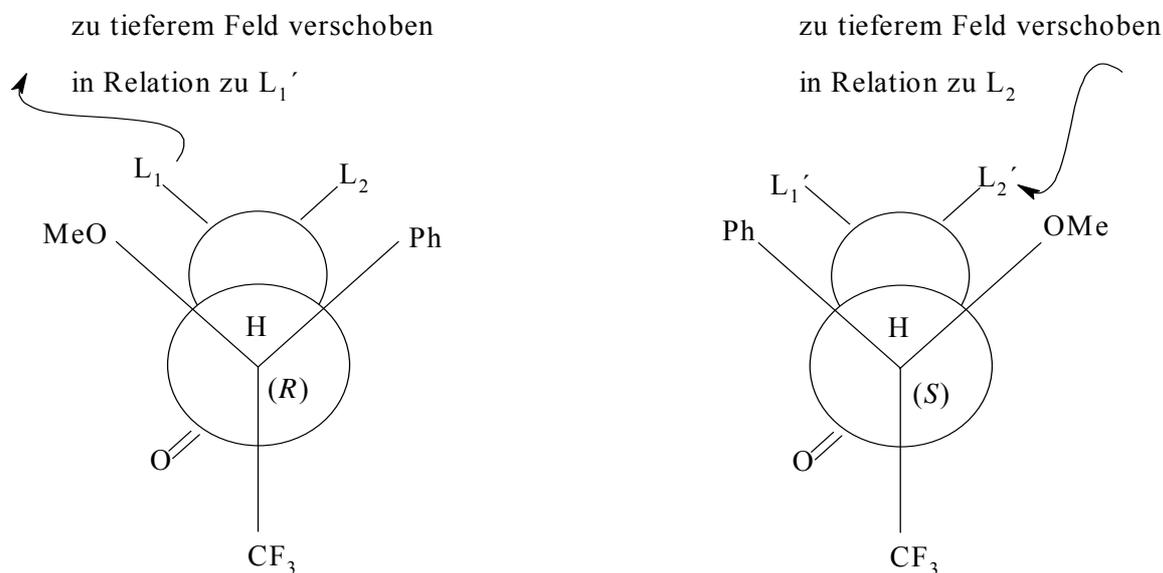


Abb. 1: Konfigurations-Korrelations-Modell für *R*- und *S*-MTPA-Ester

Dass die Signale zu höherem Feld verschoben werden, ist auf die Abschirmung der Protonen durch das π -Elektronensystem des Phenylrestes zurückzuführen. Die Tieffeldverschiebung erfolgt durch die anisotrope Entschirmung durch die Nähe zur Methoxygruppe. Die NMR-Spektren der enantiomerenreinen Modellverbindungen, die mit dem chiralen Reagenz derivatisiert worden sind, sollten demnach für die Protonen in der Nachbarschaft des Chiralitätszentrums einmal zu höherem Feld, das andere Mal zu tieferem Feld verschoben sein. Die absolute Konfiguration kann anschließend mit der Methode nach Kakisawa [6] ermittelt werden. Dabei handelt es sich um eine Weiterführung der idealisierten Konformation der Ester nach Mosher, bei der die Kohlenstoffkette der Liganden L_2 und L_3 weiterverfolgt wird und anschließend die Differenz der chemischen Verschiebung ($\Delta\delta$) der Protonen in den *S*- und *R*-Estern berechnet wird (Abb. 3).

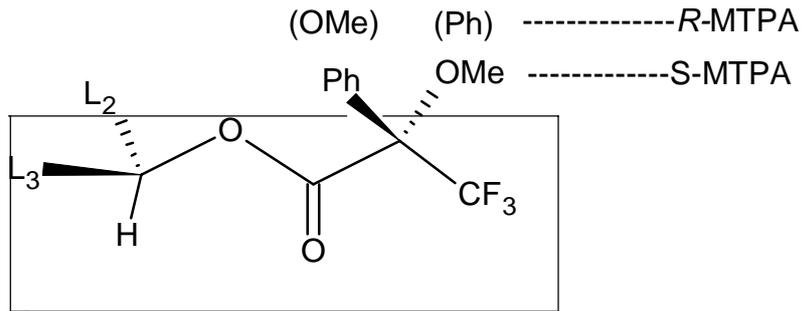


Abb. 2: Konfigurationsmodell der MTPA-Ester nach Mosher

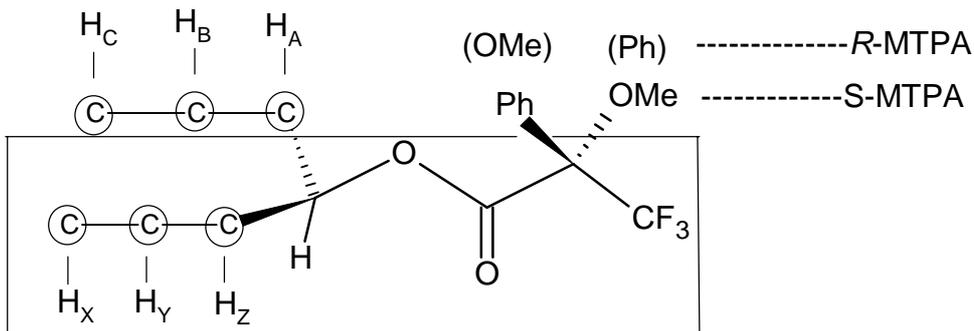


Abb. 3 : Modell der MTPA-Ester nach Kakisawa für cyclische Verbindungen

Anschließend konstruiert man ein Strukturmodell der zu untersuchenden Verbindung und bestätigt dass alle Protonen mit positivem bzw. negativem $\Delta\delta$ auf der rechten bzw. linken Seite der MTPA-Gruppe liegen. ($\Delta\delta = \delta_S - \delta_R$) Wenn diese Bedingungen alle erfüllt werden, stellt das Modell A (Abb. 4) die korrekte absolute Konfiguration der Verbindung dar.

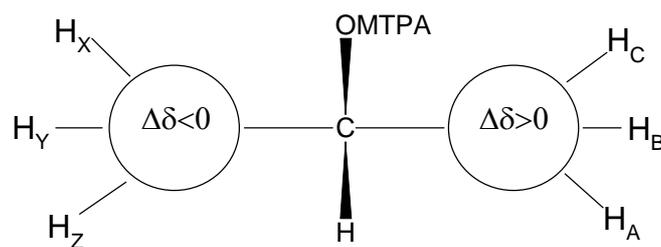
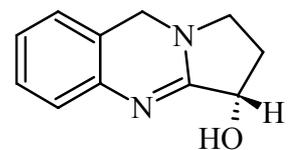


Abb. 4: Modell A nach Kakisawa für cyclische Verbindungen

Diese Methode ist durch viele Untersuchungen an cyclischen Substanzen mit bekannter Konfiguration etabliert. Es gibt jedoch Ausnahmen bei denen die Vorhersage nach Mosher [3] und Kakisawa [6] nicht zutrifft. Schon Joshi et al. [7] konnten dies am Alkaloid Vasicine 4 darlegen. Sie widerlegten das Ergebnis der NMR-Konfigurationsbestimmung durch eine Röntgenstrukturanalyse.



4

Des Weiteren beschreiben auch die Untersuchungen von Riguera et al [8], dass nicht immer die von Mosher gewählte Konformation die wahrscheinlichste ist. Riguera zeigt, dass sechs mögliche verschiedene Konformationen für die MTPA-Ester und nur zwei Anordnungen für die entsprechenden MPA-Ester existieren (Abb. 5). Dieser Unterschied entsteht durch die Rotation um die C_{α} -Ph-Bindung. Diese zeigt für die MTPA-Ester keine bevorzugte Konformation des Phenylringes. Erst durch sehr genaue Berechnungen konnten die verschiedenen Konformationen identifiziert werden. Die molekular-mechanistischen und semiempirischen Berechnungen ergeben, dass für die MPA-Ester nur eine bevorzugte Anordnung existiert, wenn sich der Phenylring in der gleichen Ebene wie die C-H-Bindung befindet.

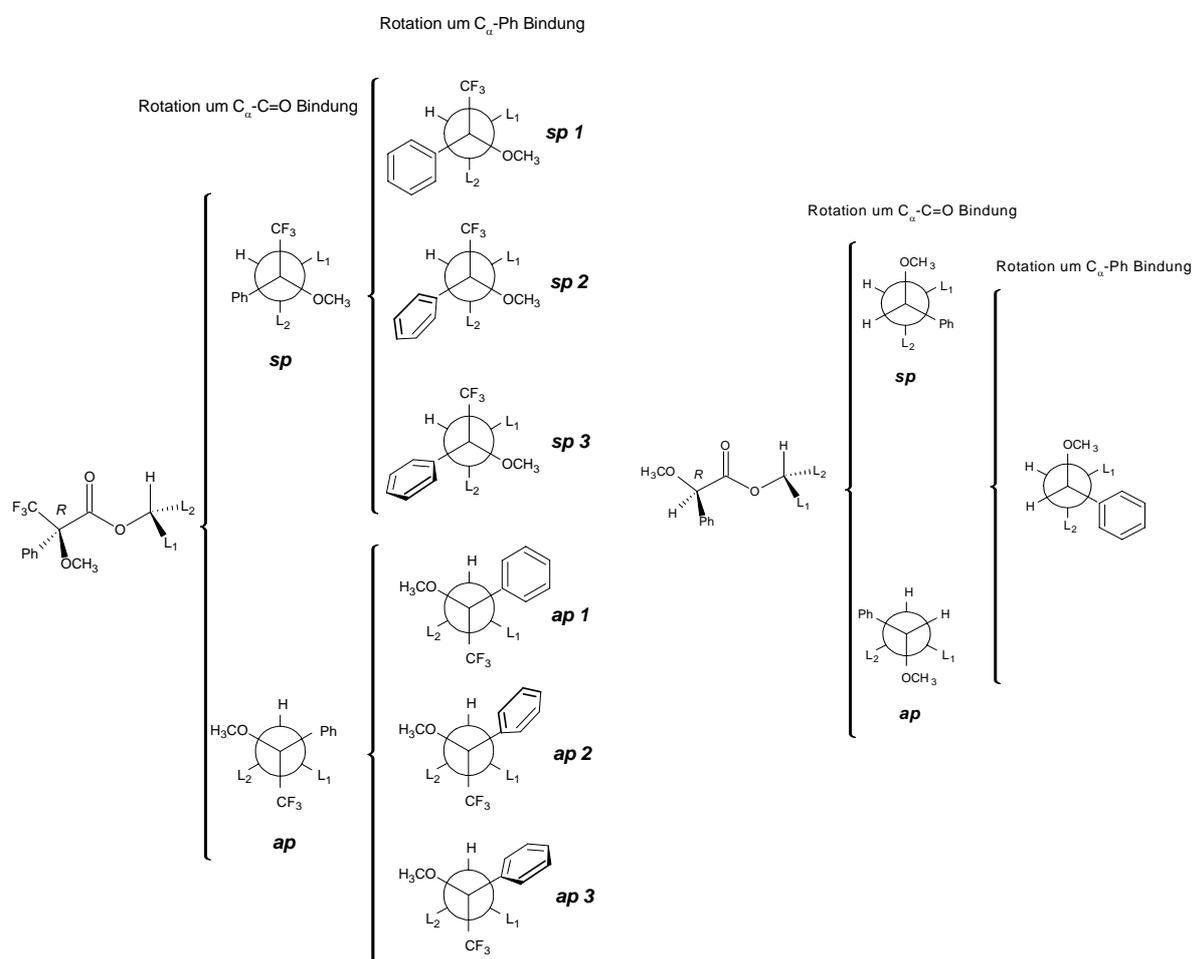
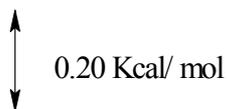


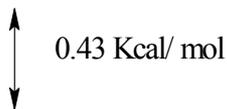
Abb. 5: Energieminimierte Konformationen von *R*-MTPA und *R*-MPA-Ester

Von den sechs Konformationen des MTPA-Derivats stehen drei Zustände im Gleichgewicht *ap*1, *sp*1 und *sp*2 mit einem kleinen Übergewicht für die Konformation *ap*1. Diese drei Zustände stehen jedoch für verschiedene Ab- bzw. Entschirmungs-Effekte der Liganden. In Konsequenz daraus zeigt ein NMR-Spektrum zum Beispiel für ein Signal

sp 2 (Entschirmung von L₂)



sp 1 (Abschirmung von L₂)



ap 1 (Entschirmung von L₁)

eines Protons an L₂ ein Gemisch aus Entschirmung (sp2) und Abschirmung (sp1). Die Vorhersage des anisotropen Effekts ist somit komplexer und schwieriger. Im Fall der MPA-Ester liegen nur zwei Hauptkonformationen vor, deren Populationen ausreichend verschieden sind und wo der abschirmende Einfluss des Aromaten klar definiert ist. Folglich ist der Gebrauch von MTPA limitiert durch die wesentlich ungünstigeren konformativen Eigenschaften und den daraus resultierenden Ab- und Entschirmungseffekten, die sich

zum Teil gegenseitig auslöschen und somit kleinere $\Delta\delta$ Werten liefern. Der Einsatz von MTPA als Derivatisierungsmittel für sekundäre Alkohole ist deshalb weniger verlässlich als der von MPA.

Eine Aussage darüber, welche dieser Konformationen für die jetzt untersuchten Iridale zutrifft, kann derzeit nicht gemacht werden. Für den Einsatz von MPA [2] zur Derivatisierung der Stereozentren, zeigt die folgende Abbildung den Effekt des Phenylringes auf die entsprechenden Liganden.

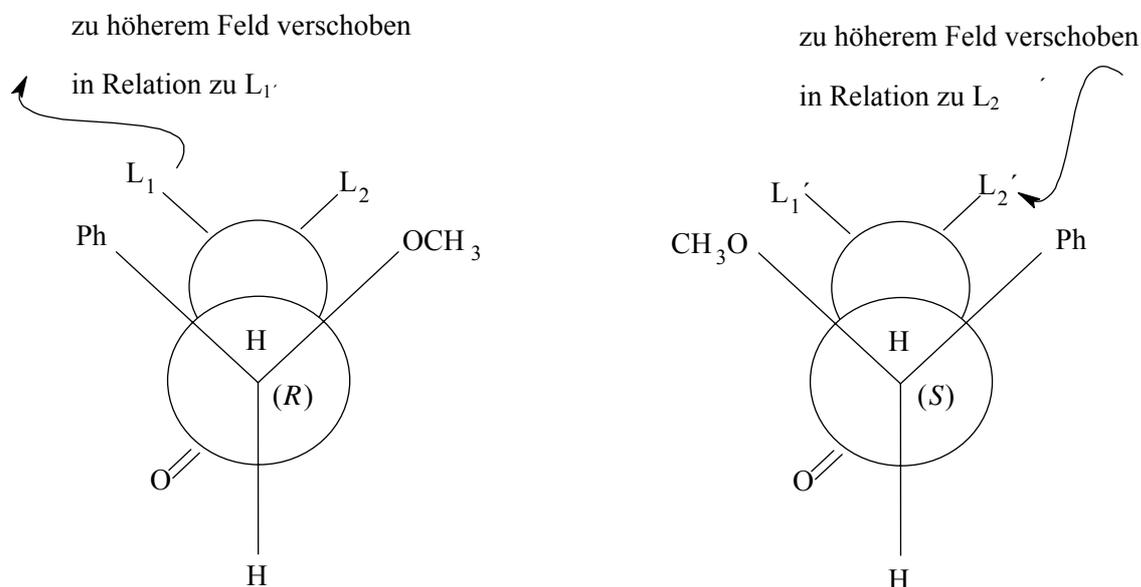


Abb. 6: Konfigurations-Korrelations-Modell für R- und S- O-Methylmandelsäureester MPA nach Mosher

Demnach sollten die Protonen, wenn sie sich in Nachbarschaft zum Phenylring befinden bei höherem Feld erscheinen. Im Vergleich dazu sollten sie die Resonanzen der Protonen

zu tieferem Feld verschoben werden, wenn sie in Nachbarschaft der Methoxy-Gruppe stehen. (siehe Abb. 6) Für die diastereomeren MPA-Ester ist die Abschirmung durch den aromatischen Substituenten der bestimmende Effekt. Da die Entschirmung oft der ausschlaggebende Effekt der MTPA-Ester ist, wechseln infolgedessen die $\Delta\delta(S-R)$ -Werte ihr Vorzeichen. Unter Berücksichtigung des Kakisawa-Verfahrens wurde ein Konfigurationsmodell (Abb. 7) entwickelt.

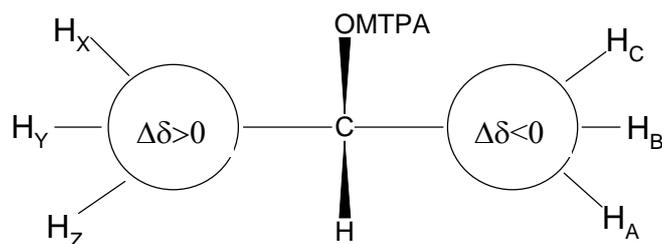


Abb. 7: Konfigurationsmodell der MPA-Ester

Ein weiteres Verfahren zur Analyse chiraler Zentren stellt die CD-Spektroskopie dar. Dazu wird die Absorption von circular polarisiertem Licht in Abhängigkeit von der Wellenlänge für die Ermittlung der Konfiguration chiraler Moleküle gemessen. Dieser Effekt ist als Circular dichroismus (CD) bekannt. Hauptsächlich erfolgen solche Messungen im Bereich des ultravioletten oder sichtbaren Bereichs des Spektrums. Die Vorzeichen des Circular dichroismus reagieren sehr empfindlich auf die molekulare Umgebung des Chromophors, wodurch die Messung des Circular dichroismus ein weiteres wichtiges Hilfsmittel zur Bestimmung der absoluten Konfiguration chiraler Moleküle darstellt. Demgemäß besitzen Enantiomere entgegengesetzte Vorzeichen.

Wenn Verbindungen keinen geeigneten Chromophor in der Nähe des chiralen Zentrums besitzen, dann ist es oftmals möglich, durch eine Umsetzung mit einem Hilfsreagenz solche Stoffe für diese Methode zugänglich zu machen. Dazu wird die Substanz mit einem achiralen, aber UV-aktiven Reagenz derivatisiert. Das entstandene Produkt zeigt dann ein CD-Spektrum mit einem abhängig von der Konfiguration des Edukts positiven oder negativen Cotton-Effekts.

Die Veresterung sekundärer allylischer Alkohole mit p-Brombenzoesäure ist ein Beispiel für ein solches Verfahren. Hierbei tritt der Benzoat-Chromophor in Wechselwirkung mit der allylischen Doppelbindung und daraus resultiert ein Cotton-Effekt in der Region der 1L_a -Bande.

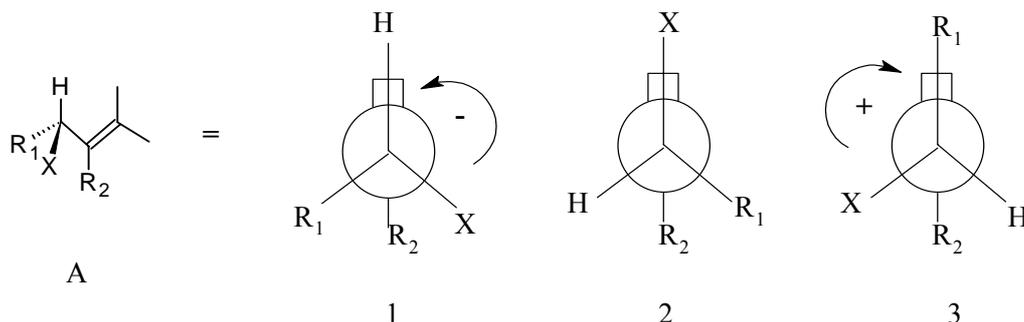
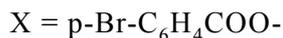
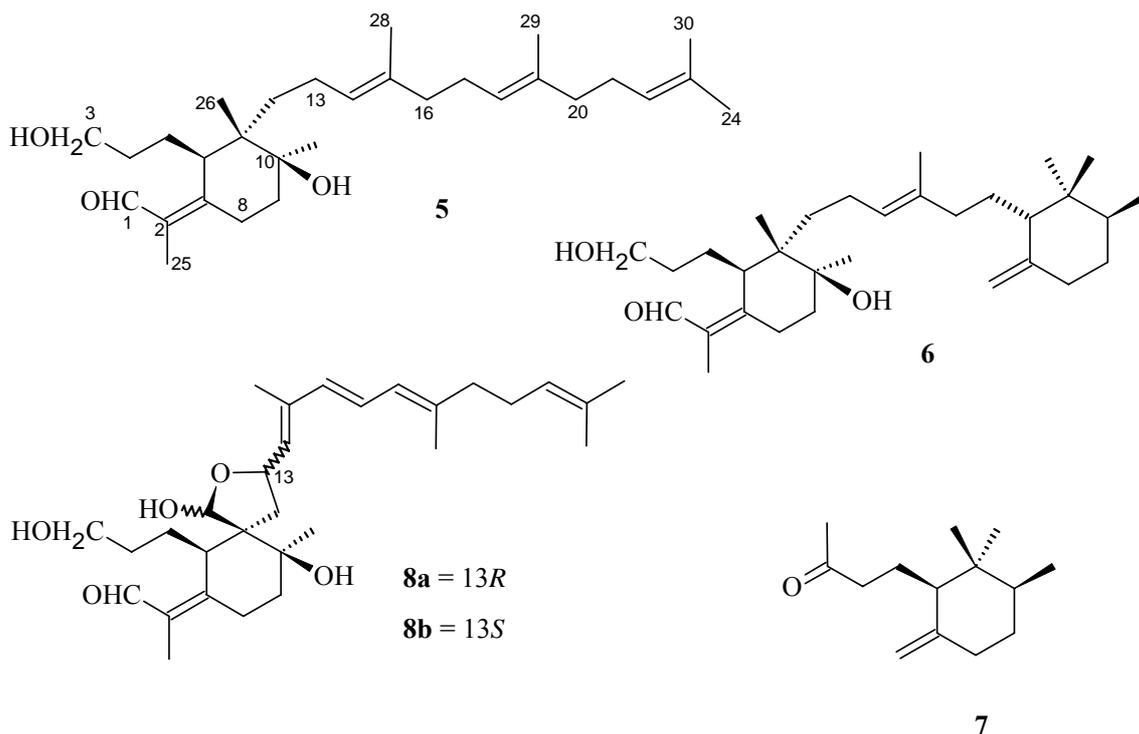


Abb. 8: Grenzstrukturen der Benzylester von sekundären allylischen Alkoholen mit Vorhersage des Vorzeichens des Cotton-Effekts

Die entstandenen Ester zeigen in Abhängigkeit von der Konfiguration des Alkohols ein CD-Spektrum, mit positivem oder negativem Cotton-Effekt. Für acyclische Allylalkohole konnte Nakanishi [9] die Gültigkeit dieses Verfahrens zeigen. Für den Ester A (Abb. 8) ergeben sich drei mögliche Grenzstrukturen für die Konformation der Liganden. Die Anordnung 1 wird bevorzugt, da sowohl R₁ als auch X größer sind als Wasserstoff und es sich um eine sterisch besonders günstige Anordnung handelt. In diesem Fall befindet sich der Chromophor rechts von der Doppelbindung, so dass sich das elektrische Übergangsmoment gegen den Uhrzeigersinn dreht und daraus ein negativer Cotton-Effekt resultiert. Das CD-Spektrum des Epimers zeigt dementsprechend einen positiven Cotton-Effekt [9]. Bei dieser Form der Konfigurationsermittlung können jedoch weitere Chromophore innerhalb des Moleküls die Analyse stören.

Eine in dieser Hinsicht bisher noch wenig untersuchte Gruppe von Naturstoffen stellen die triterpenoiden Iridale dar, bei denen die Analyse der meisten chiralen Zentren der Homofarnesylseitenkette noch aussteht. In den letzten Jahren wurden zahlreiche Lipidextrakte von Iridaceen analysiert und mehr als vierzig verschiedene Iridale, mono- oder bicyclische Triterpene, ihre Fettsäureester und Glycoside, konnten isoliert und charakterisiert werden.[10,11,12] Nach letzten wissenschaftlichen Erkenntnissen dienen sie den Pflanzen vermutlich als Membranbestandteile [13]. Einige typische Vertreter dieser Substanzklasse sind die Stammverbindung Iridal **5**, die spirocyclischen Hemiacetale **8a/b** und das Cycloiridal γ -Irigermanal **6**.



Die Cycloiridale sind die Vorläufer der Irone, welche durch nicht-enzymatische oxidative Spaltung entstehen (z.B. γ -Dihydroiron 7). Die Irone sind die Duftstoffe des Irisöls, deren Stereochemie und Struktur seit langer Zeit bekannt sind [14].

Charakteristisch für diese Familie von Naturstoffen ist der hochsubstituierte Cyclohexanring mit der einheitlichen ($6R,10S,11S$ ¹) Konfiguration, die durch Röntgenstrukturanalyse des Iridals 6 [15] (des einzigen kristallinen Naturstoffs dieser Substanzfamilie) und Einbeziehung der Produkte von chemischen Abbaureaktionen ermittelt wurde. Die gleiche absolute Konfiguration der Stereozentren am Iridalring konnte für alle bisher bekannten Iridale durch den Vergleich von optischer Rotation, von CD-Spektren und von NMR-Daten unter Einschluss biosynthetischer Überlegungen [16,17] bewiesen werden. Die Biosynthese der Iridale verläuft ausgehend vom Squalen über das Squalenoxid [18,19], woran sich ein mechanistisch noch nicht aufgeklärter Cyclisierungsschritt anschließt.

Für diese Cyclisierungsreaktion werden mehrere Modelle diskutiert, die alle von der Bildung eines bicyclischen Intermediats ausgehen (Abb.9). Durch Spaltung des A-Ringes soll sich dann die monocyclische Verbindung mit der charakteristischen B,seco-A-Ringstruktur bilden.

¹ Die Nummerierung des C30-Kohlenstoffgerüsts der Iridale erfolgt aufgrund ihrer squalenoiden Herkunft in Analogie zum Squalen.

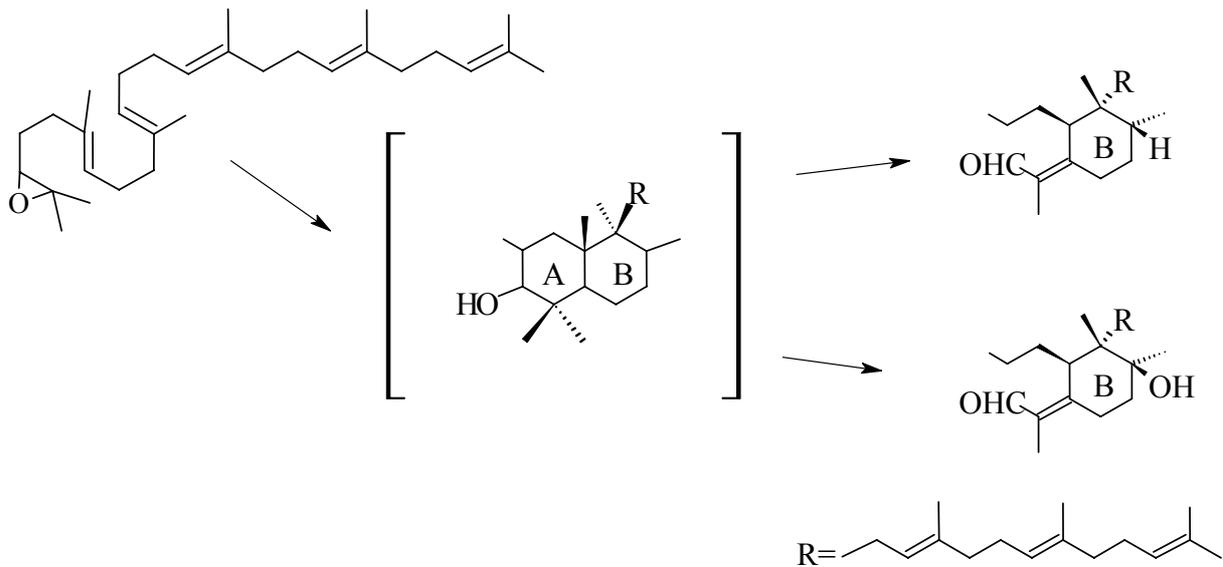


Abb. 9: Biosynthese des Iridalringes

Als plausibelstes Modell gilt eine stufenweise Methyl- und Hydridverschiebung [13] (Abb. 10). Dabei geht man davon aus, dass die die Cyclisierung katalysierende Cyclase das B-Segment des Squalenepoxids in eine Wannenform statt in die bisher vorausgesetzte Sesselform zwingt. Eine konzertierte Umlagerung unter Öffnung des A-Rings ist hier jedoch nicht mehr möglich. Stattdessen müssten vor der Ringöffnung stufenweise Verschiebungen des Hydrids von C11 nach C10 und des Methylrestes von C6 nach C11 stattfinden. Der entstandene Aldehyd besäße die für die Iridale nachgewiesene Konfiguration an C6, C10 und C11. Für die Bildung des Pleuromutilins aus all-trans-Geranylgeraniol-Pyrophosphat ist eine ähnliche Reaktionsfolge mit Hilfe von Markierungsexperimenten nachgewiesen worden [20].

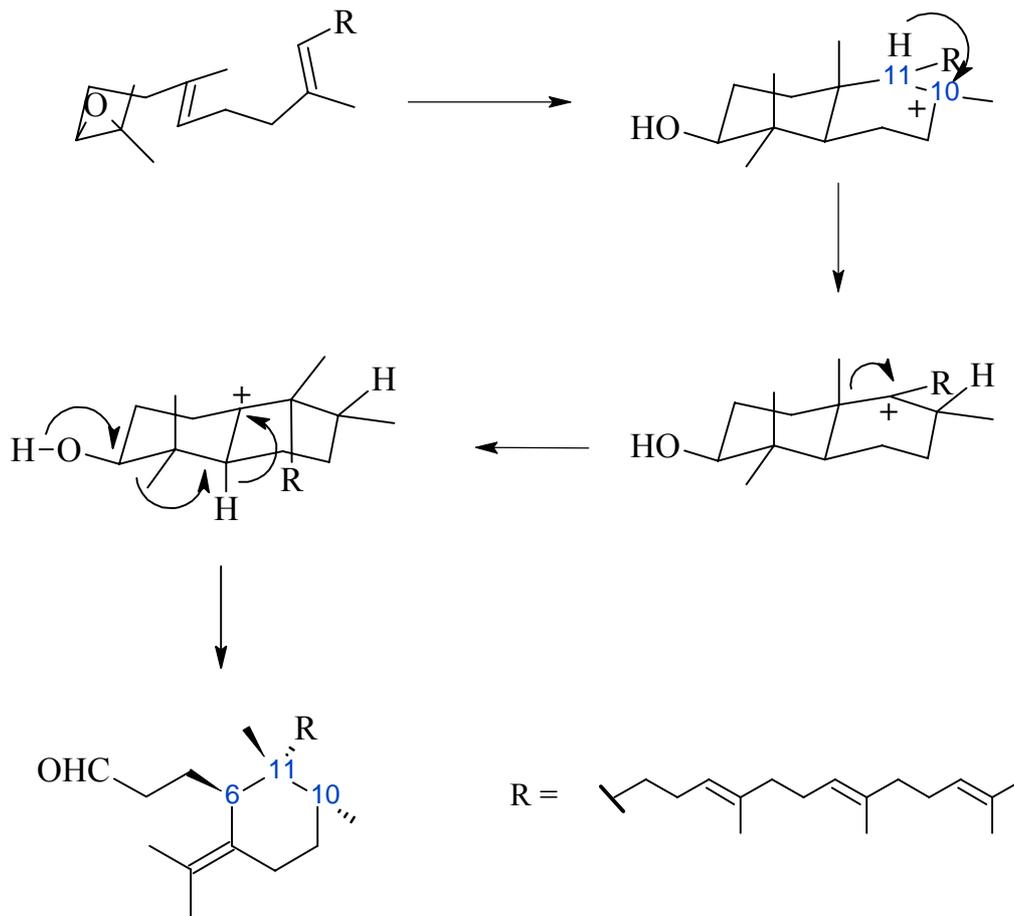
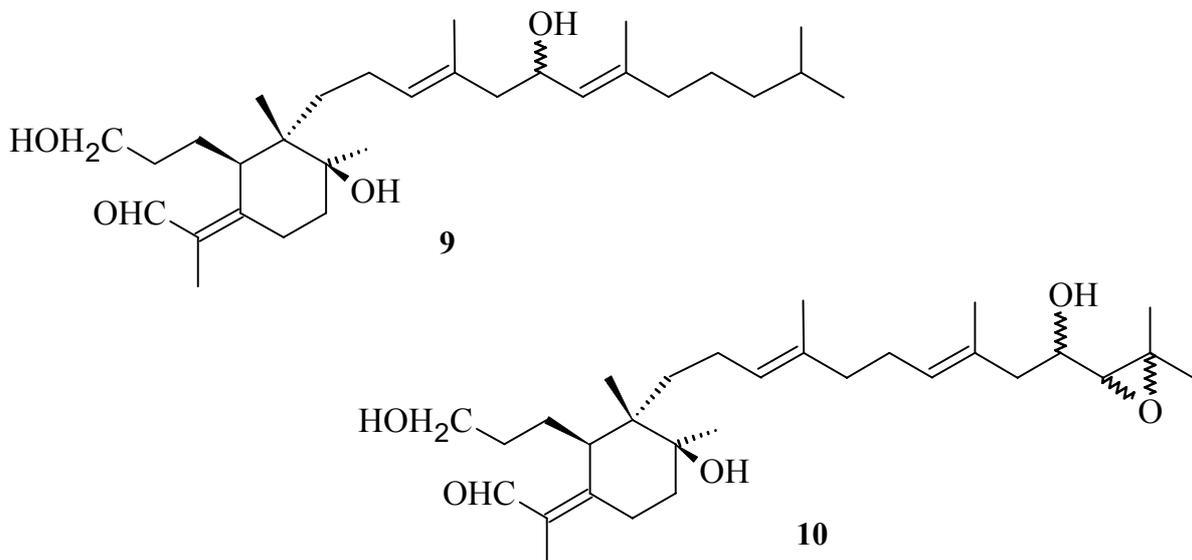


Abb. 10: Bildung des Iridalgerüsts durch stufenweise Hydrid- und Methylverschiebung

Neben zahlreichen hydroxilierten Iridalen (z.B.: 17-Hydroxyiridal **9**), konnten in den letzten Jahren auch epoxidierte Vertreter dieser Naturstofffamilie identifiziert werden, wie zum Beispiel das 21-Hydroxy-22,23-epoxyiridal **10** aus *I. cristata* [21].



Weitgehend unbekannt ist die Konfiguration der chiralen Kohlenstoffatome in der Seitenkette dieser Terpene. Die Analyse der Stereozentren dieser Naturstoffe durch den Abbau der Verbindungen und Vergleich der Reaktionsprodukte mit Stoffen bekannter Konfiguration, kann aus nachstehenden Gründen nicht erfolgen. Vergleichssubstanzen für mögliche Abbauprodukte der Iridale sind nicht erhältlich und nur durch aufwendige Synthesen zugänglich. Es wurde schon von M. Wenzel in seiner Diplomarbeit [22] der Versuch unternommen die absolute Konfiguration des 17-Hydroxyiridals **9** mit einem solchen Verfahren, zu ermitteln, jedoch schlug der Versuch fehl, da nicht die notwendige Substanzmenge dargestellt werden konnte. Vergleichbare Terpene sind sehr seltene Naturstoffe und nur von wenigen sind Informationen über die Stereochemie bekannt. Deshalb lassen sich nur vereinzelt Beispiele, für die Bestimmung der Konfiguration der Chiralitätszentren derartiger Strukturen aufzeigen.

2. Problemstellung und Syntheseplan

2.1 Problemstellung

In meiner Diplomarbeit [23] konnte ich eine Modellverbindung **13** synthetisieren, die durch Sharpless-Epoxidierung [25,26] in seine *R*- und *S*-Enantiomeren **14** und **15** getrennt werden konnte.

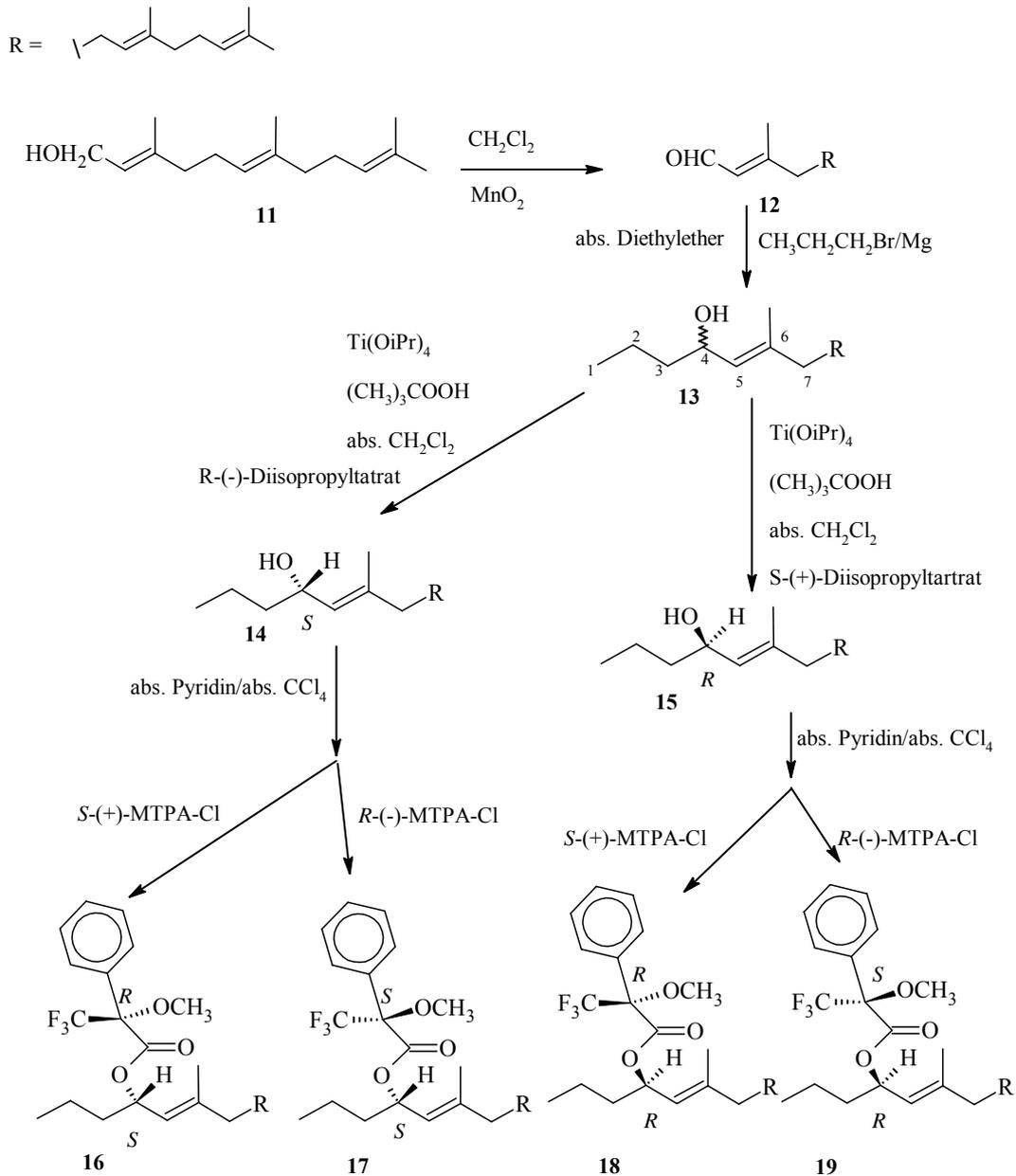


Abb. 11: Syntheschema der MTPA-Modellverbindungen

Die Derivatisierung dieser Modellsubstanzen mit den Mosher-Reagenzien (*R*- bzw. *S*-MTPA-Cl) und dem *p*-Brombenzoesäurechlorid verlief problemlos. Die ^1H -NMR-Spektren der MTPA-Ester zeigen für die Protonen in Nachbarschaft des chiralen Zentrums charakteristische chemische Verschiebungen die in Einklang mit den Ergebnissen von Kakisawa stehen (Abb. 12).

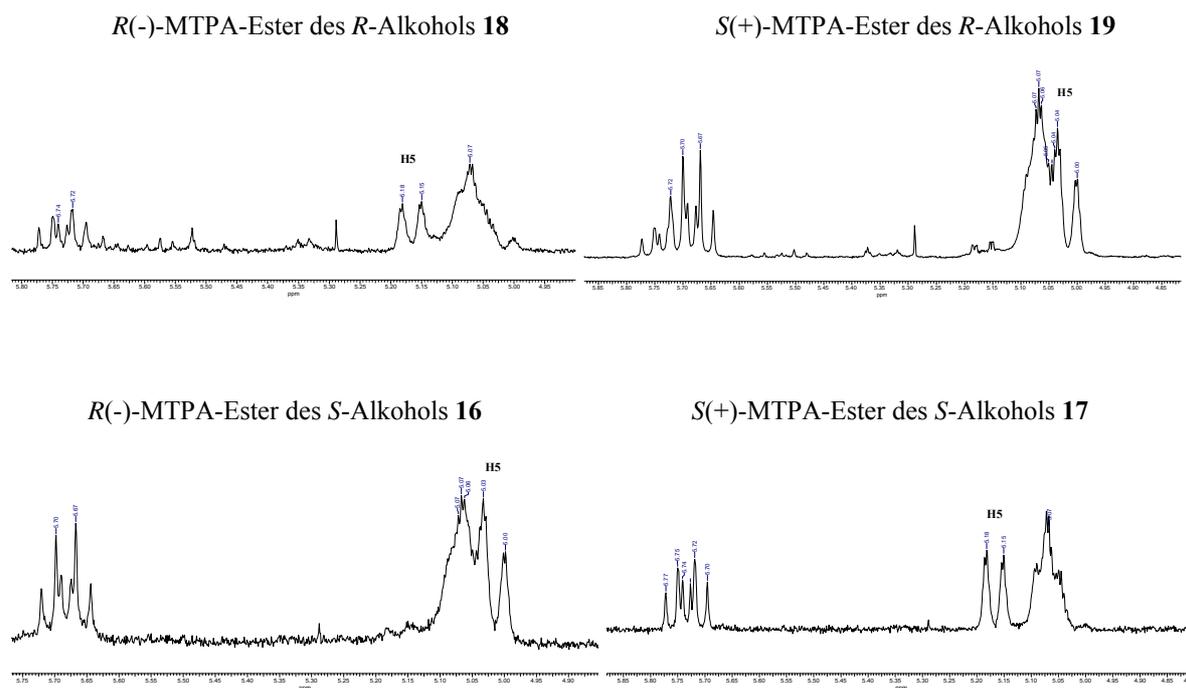


Abb. 12 : Vergrößerung des olefinischen Bereichs der ^1H -NMR-Spektren der Ester **16-19**

So zeigen die Spektren eine Verschiebung zu höherem Feld, wenn die Protonen neben dem Phenylring stehen. Für die Nachbarschaft der Protonen zur Methoxy-Gruppe wird eine dementsprechende Tieffeldverschiebung gefunden. Dies ist sehr gut am Dublett für H5 der Ester **16-19** zu sehen, zum einen erscheint es bei höherem Feld (Ester **16** und **19**; 5,05 ppm) zum anderen bei tieferen Feld (Ester **17** und **18**; 5,17 ppm).

Wie in der Literatur beschrieben, lässt sich dem Vorzeichen der Differenz dieser Verschiebungen der *R*- und *S*-MTPA-Ester die absolute Konfiguration des sekundären Alkohols ermitteln. Es ist also erlaubt, anzunehmen, dass die von Kakisawa [6] an cyclischen sekundären Alkoholen entwickelte Methode auch für die acyclischen sekundären Alkohole zuverlässige Resultate liefert.

Die CD-Spektren der p-Brombenzoyl-ester der enantiomerenreinen Modellverbindungen zeigen die zu erwartenden Cotton-Effekte [9]. So gibt das *R*-Enantiomer einen Cotton-Effekt mit negativem Vorzeichen und das *S*-Enantiomer einen Cotton-Effekt mit positivem Vorzeichen.

Danach konnte ich das 16-Hydroxyiridal **20** reduzieren und die primären Hydroxy-Gruppen als t-Butyldimethylsilylether schützen.

Der sekundäre Alkohol ließ sich anschließend glatt in die beiden MTPA und den p-Brombenzoesäureester überführen. Für die beiden diastereomeren MTPA-Ester des Naturstoffes werden in der Nähe des Chiralitätszentrum charakteristische, unterschiedliche chemische Verschiebungen gemessen.

Das Verfahren von Kakisawa für cyclische sekundäre Alkohole konnte daraufhin erfolgreich an den hier untersuchten acyclischen Alkoholen angewendet werden. Für das Chiralitätszentrum an C16 von Iridal **20** wurde somit *R*-Konfiguration ermittelt. Die NMR-spektroskopische Charakterisierung der Verbindungen lässt erkennen, dass der Naturstoff als enantiomerenreine Verbindung vorliegt.

Durch die chiroptische Methode wird dieses Ergebnis bestätigt. So zeigt das CD-Spektrum des Benzoesäureesters einen negativen Cotton-Effekt im Bereich des Benzoyl-Chromophors ebenso wie der Ester des *R*-konfigurierten Modellalkohols. Nach Nakanishi lässt sich damit auch auf diese Weise für das Chiralitätszentrum an C16 des 16-Hydroxyiridals *R*-Konfiguration bestimmen.

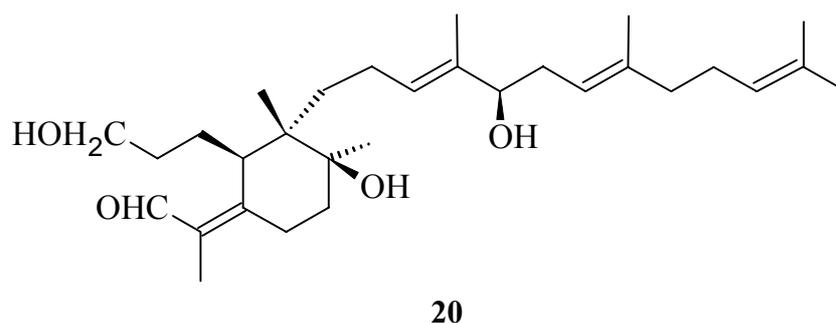


Abb. 13 : 16-Hydroxyiridal **20** mit *R*-Konfiguration an C16

Dem chiralem Kohlenstoffatom C16 des 16-Hydroxyiridals aus *Belamcanda chinensis* konnte vor kurzem ebenfalls die *R*-Konfiguration zugeordnet werden [24]. Die Autoren benutzten dabei auch das Verfahren nach Mosher, bei dem ein Alkohol mit beiden Enantiomeren eines chiralen Säurechlorids (MTPA-Cl) verestert wurde.

In der folgenden Arbeit werden nun alle übrigen bisher bekannten Hydroxyiridale mit diesen Methoden analysiert. Des Weiteren soll überprüft werden in wieweit sich auch MPA für die Bestimmung der absoluten Konfiguration solcher Verbindungen eignet. Anschließend wird geprüft, ob diese Techniken auch für die Analyse der Epoxyiridale herangezogen werden können, wenn der Oxiranring durch eine geeignete Umlagerung selektiv geöffnet und der entstandene Alkohol entsprechend derivatisiert wird. Die Gültigkeit der Verfahren soll zuerst an geeigneten Modellverbindungen überprüft werden.

2.2 Syntheseplan

Die bereits entwickelte Methode [23] zur Darstellung der notwendigen Derivate wird, bis auf eine Ausnahme, übernommen. Die Reduktion der Aldehydgruppe der Iridale zu einer primären Hydroxyfunktion erfolgt nun als letzter Syntheseschritt. Als Modellverbindung sollte wieder der sekundäre allylische Alkohol dienen, der sich leicht durch eine Grignard-Reaktion gewinnen lässt. Die Trennung der Enantiomeren sollte durch eine Sharpless-Epoxidierung [25,26] gelingen. Auf diese Weise sollten sich auch die gewünschten chiralen Epoxide darstellen lassen.

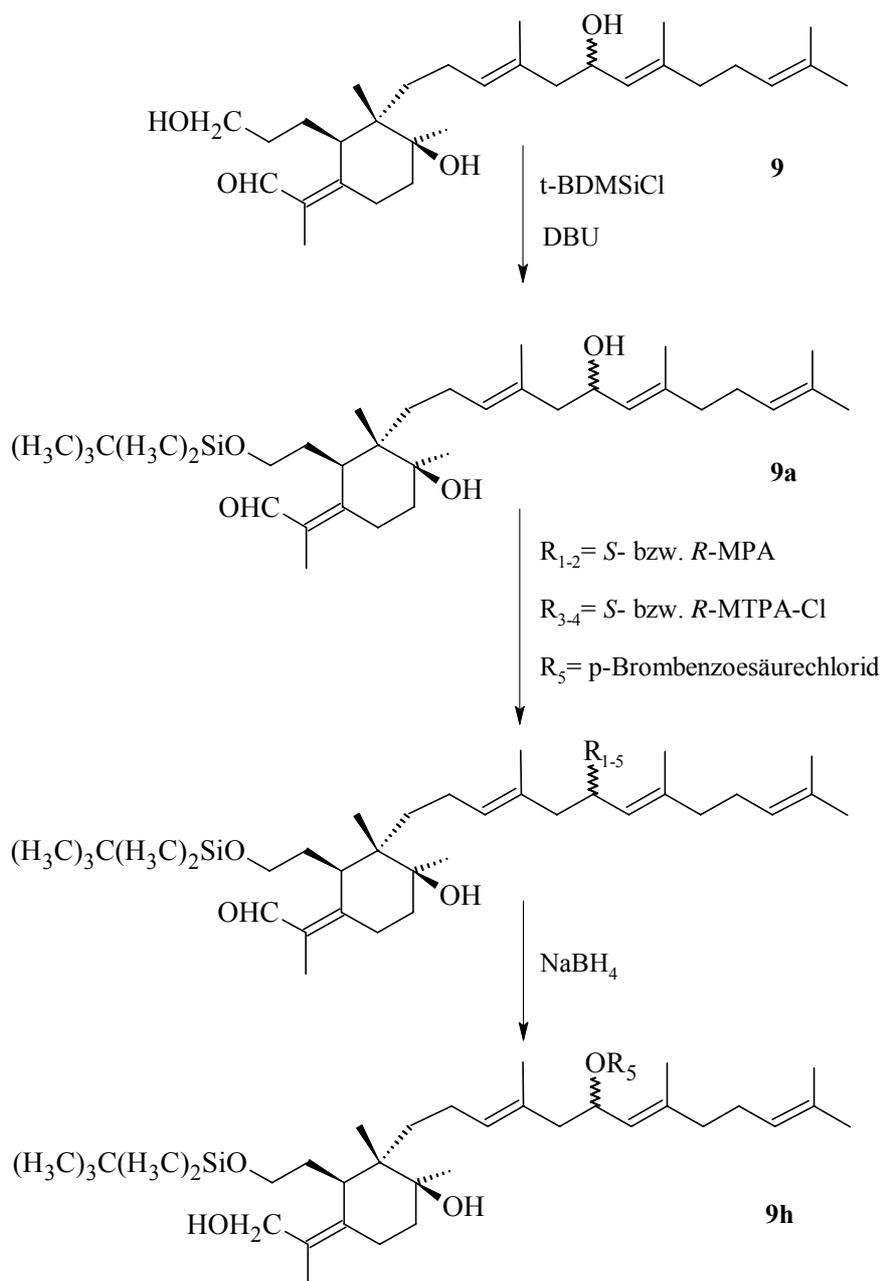


Abb. 14: Syntheseplan für die Bestimmung der absoluten Konfiguration der Hydroxyiridale am Beispiel des 17-Hydroxyiridals **9**

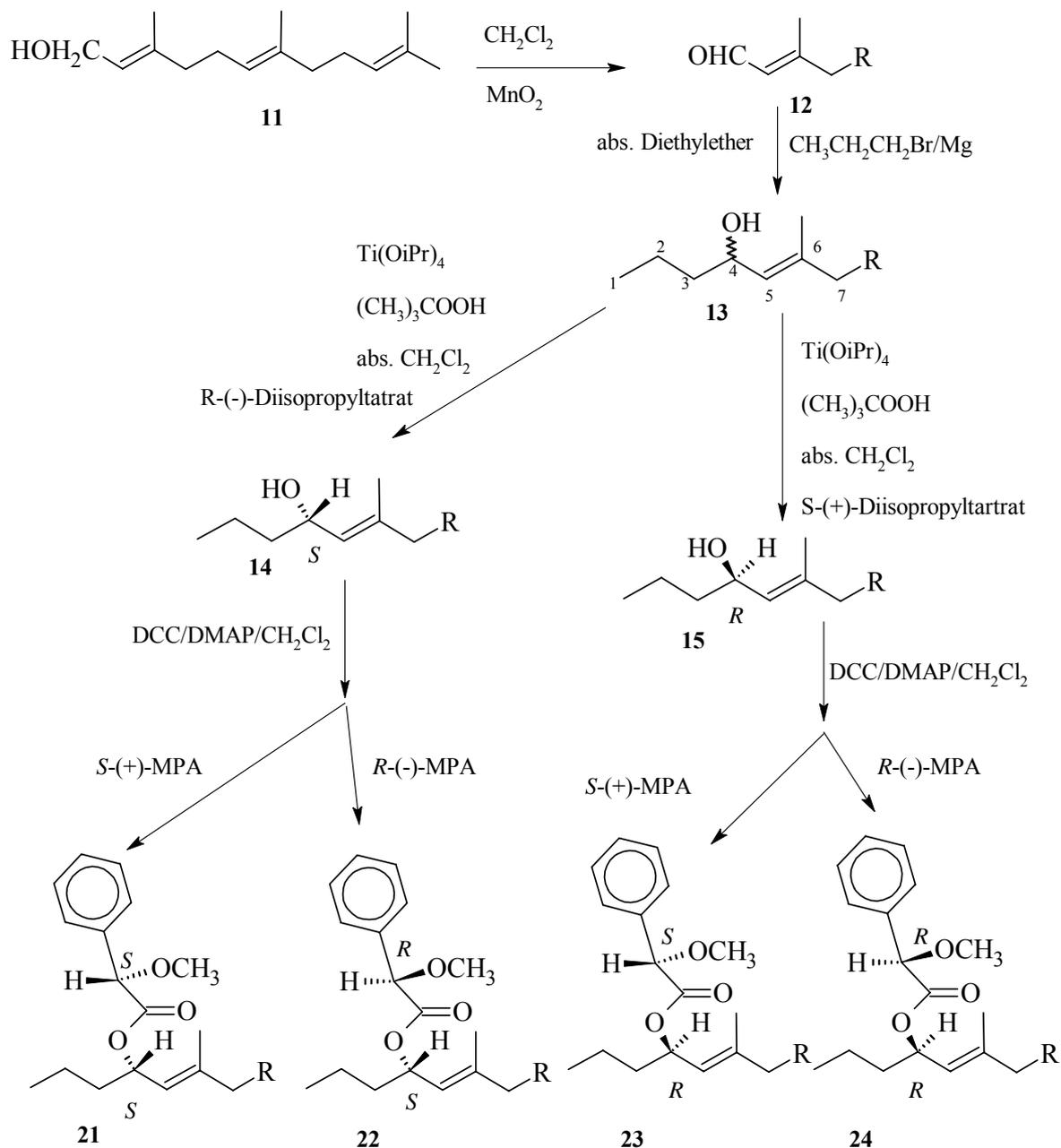
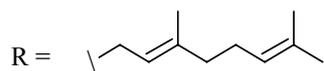


Abb. 15: Synthesepfad für die Bestimmung der absoluten Konfiguration der Modellverbindung mit MPA

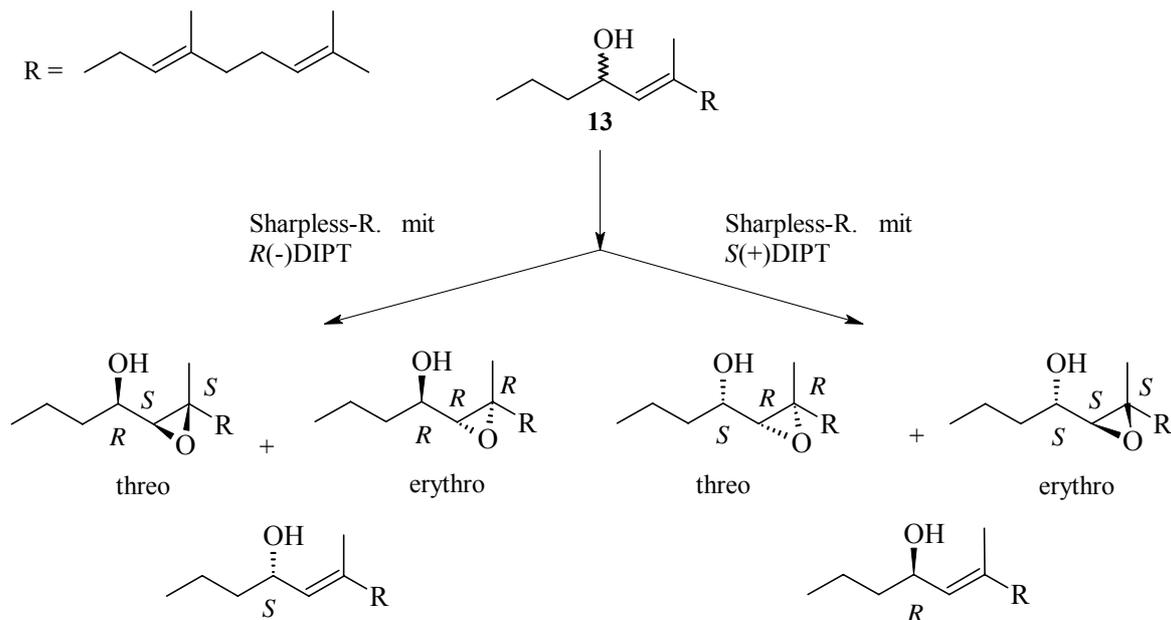


Abb. 16: Synthesepfad für die Darstellung optisch reiner Modellepoxyde

Der Oxiranring der zu untersuchenden Epoxyde sollte durch eine geeignete Umlagerung in den entsprechenden Alkohol überführt werden. Störende Hydroxyfunktionen sollten vorher durch eine entsprechende Schutzgruppe (z.B.: tBDMSi) derivatisiert werden. Im Anschluss sollte eine der bereits erprobten Methoden für die allylischen Alkohole die absolute Konfiguration des chiralen Atoms liefern (z.B.: CD-Spektroskopie) (Abb. 17).

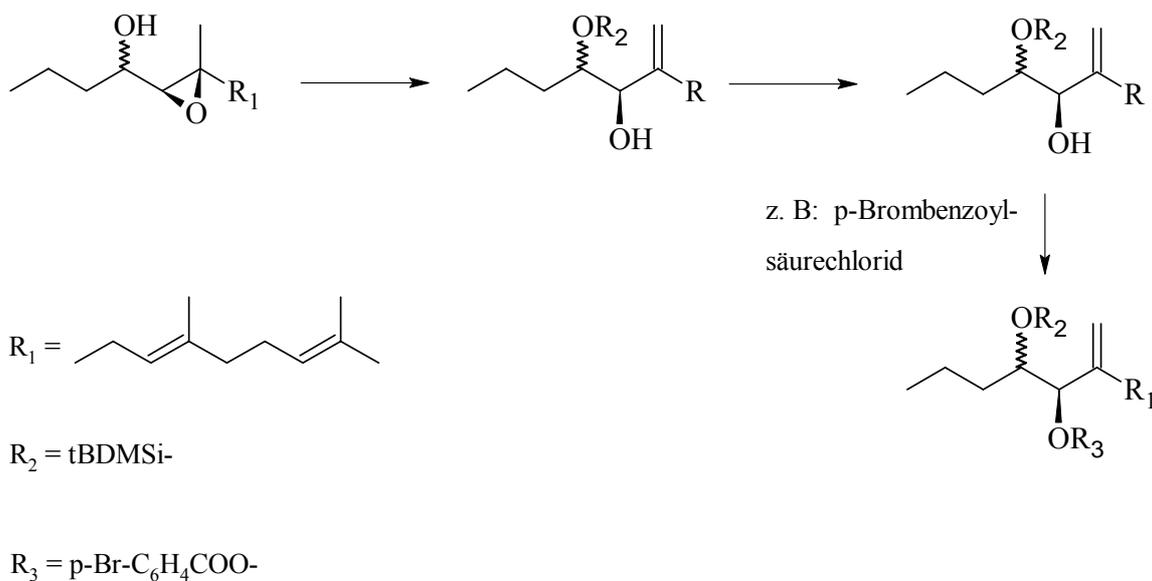


Abb. 17: Synthesepfad für die Bestimmung der absoluten Konfiguration der Epoxyde

3. Durchführung

3.1 Isolierung der Hydroxy- und Epoxyiridale

3.1.1 Isolierung der Hydroxyiridale

Um die entsprechenden Naturverbindungen in der erforderlichen Menge zu gewinnen, war es zuerst notwendig, Lipidextrakte verschiedener Irisarten zu analysieren und anschließend die gewünschten Naturstoffe zu separieren.

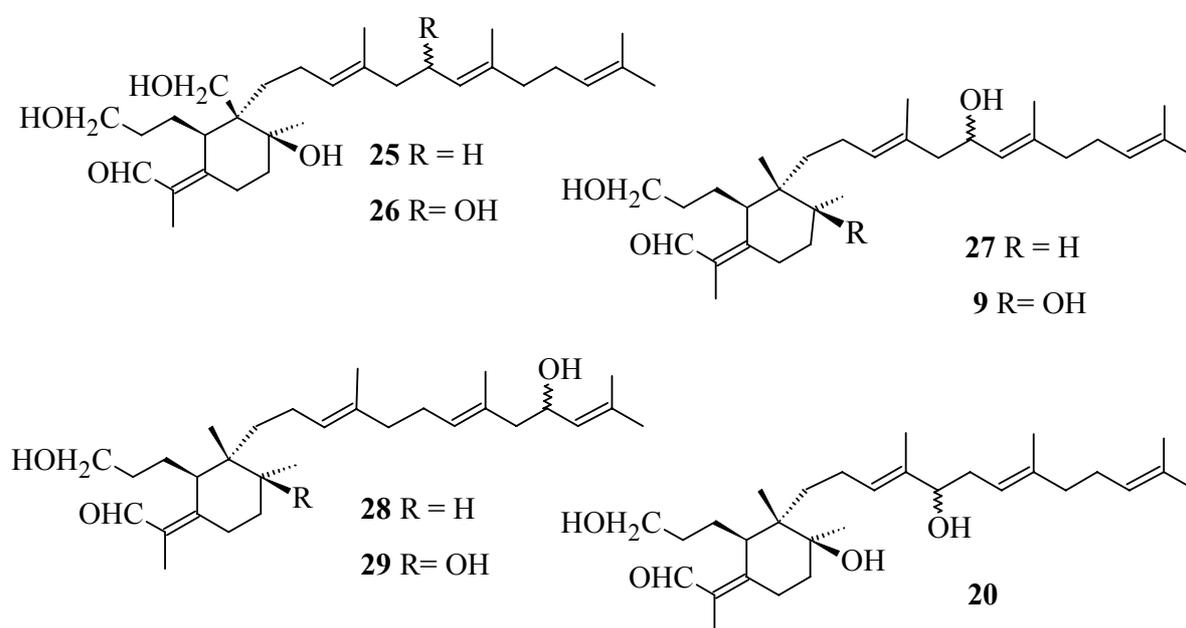


Abb. 18: Strukturen der Hydroxyiridale

Das am weitesten verbreitete Hydroxyiridal ist das 16-Hydroxyiridal **20**, welches in allen bis heute untersuchten Irisextrakten gefunden wurde. Aus einer vorherigen Trennung eines *I. sibirica* Extraktes [27] stand dieses Naturprodukt in ausreichender Menge für die Analysen zur Verfügung.

Die restlichen terpenoiden Naturstoffe mussten dagegen aus den entsprechenden Extrakten von Irisrhizomen nach der bereits bewährten Methode [28] gewonnen werden.

In unserer Arbeitsgruppe konnte schon vor einiger Zeit das 17,26-Dihydroxy-iridal **26** [27], als Bestandteil von *I. versicolor* isoliert werden. Dementsprechend wurden deshalb erneut Rhizome dieser Pflanze extrahiert und untersucht.

Durch den Vergleich mit chromatographischen und spektroskopischen Daten vormals isolierter Iridale, lieferte die Analyse des *I. versicolor*-Rohextraktes als Hauptbestandteil 26-Hydroxy-Iridal **25**. Als weitere Verbindungen konnten 17,26-Dihydroxy-Iridal **26**, 28-Acetoxy-Spiroiridal **30**, 28-Hydroxyspiroiridal **31**, 17-Hydroxy-Iridal **9**, Spiroiridal **2**, 16-Hydroxy-Iridal **20** und 17-Hydroxy-10-Desoxy-Iridal **27** identifiziert und abgetrennt werden.

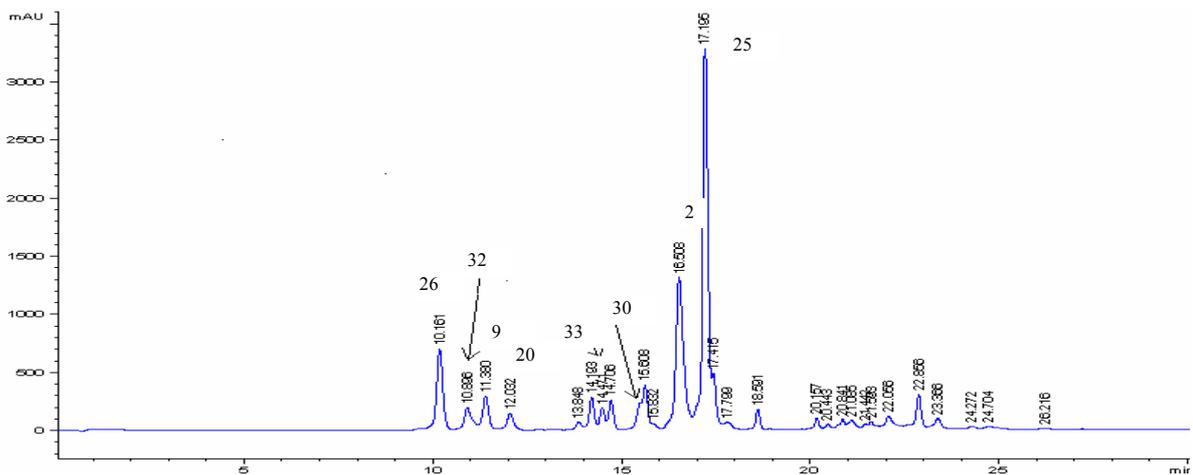
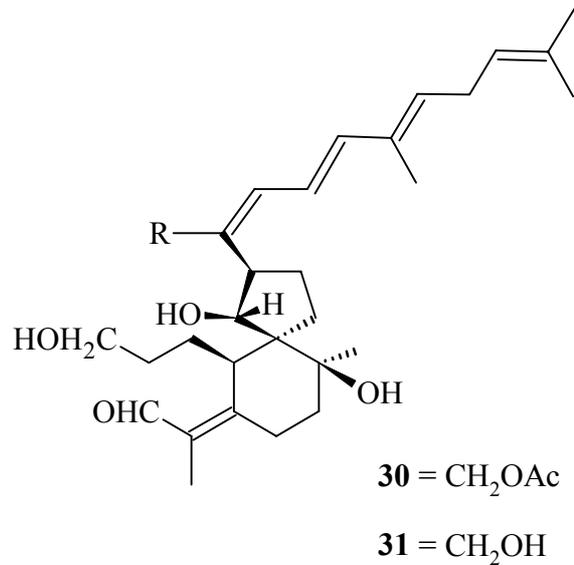


Abb. 19: HPLC-Chromatogramm des Bligh&Dyer-Extrakts von *I. versicolor*

Zudem gelang die Isolierung und Identifikation von zwei bisher unbekanntem Iridalen (siehe Abb.19 Peaks **32** und **33**). Die Charakterisierung der neuen Naturstoffe erfolgte mit UV-, NMR- und Massen-Spektrometrie. Die meisten ^1H und ^{13}C Resonanzen der ersten Verbindung korrelierten sehr gut mit den Daten des Naturstoffes **20**, mit Ausnahme des Singulett von C26. Stattdessen zeigte das ^1H -NMR-Spektrum ein AB-System einer CH_2O -Gruppe bei 3.98 ppm und entsprechend ein ^{13}C -Signal bei 68.3 ppm. Das Vorhandensein einer weiteren Hydroxyfunktion wurde durch ein Elektrospray-massenspektrum bestätigt, das ein Quasimolekularion $[\text{M}+\text{Na}]^+$ bei m/z 513 zeigt. Zudem wurde ein APCI-Massenspektrum aufgenommen, welches als höchste Masse das Ion m/z 473 aufweist, was für ein Fragmentation der Form $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ spricht. Die Verbindung besitzt demnach die Masse 490 und die Summenformel $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_5$.

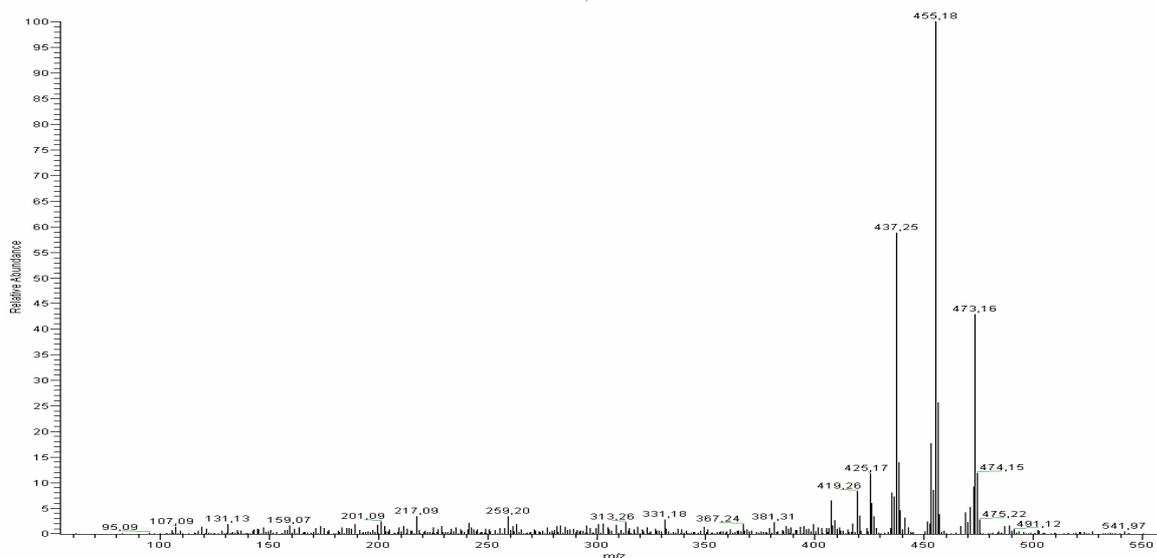
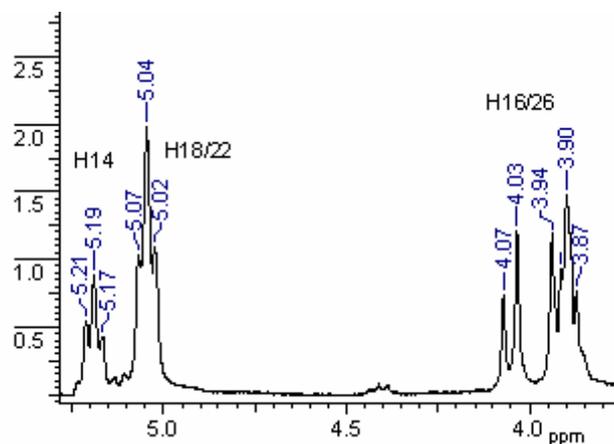
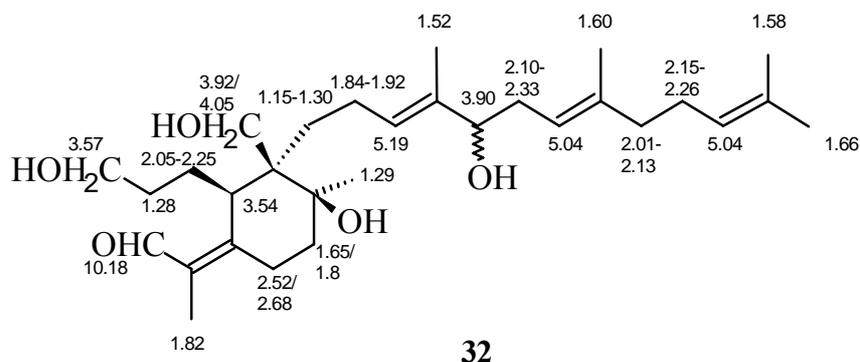


Abb. 20 : APCI-MS-Spektrum von Iridal **32**

Mit Hilfe der zweidimensionalen NMR-Spektren konnten anschließend alle Signale den entsprechenden Atomen zugeordnet und die Struktur der neuen Substanz ermittelt werden. Es handelt sich bei der neuen Verbindung um das 16,26-Dihydroxyiridal **32**.



Die Analyse der zweiten unbekanntes Naturstoffverbindung gestaltete sich schwieriger. Die Fraktion der präparativen MPLC war noch durch ein bereits bekanntes Iridal **31** verunreinigt. Diese Verbindung reagiert, aufgrund ihres Triensystems in der Seitenkette, sehr gut in einer Diels-Alder-Reaktion mit 4-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion (PTAD) [29]. Das UV-Spektrum der unbekanntes Substanz zeigte nur den für die α , β - ungesättigte Aldehydfunktion des Iridalringsystems, typischen Chromophor mit $\lambda_{\text{max}} = 254 \text{ nm}$. Der koeluiierende Naturstoff **31** wurde mit diesem Reagenz derivatisiert und die resultierenden Reaktionsprodukte durch weitere MPLC abgetrennt.

Ein Quasimolekularion $[M+H]^+$ bei m/z 475 im APCI-Massenspektrum dieser bis dahin unbekanntes Naturverbindung und die Daten der 1D- und 2D-NMR-Spektren deuten auf $C_{30}H_{50}O_4$ als molekulare Zusammensetzung hin.

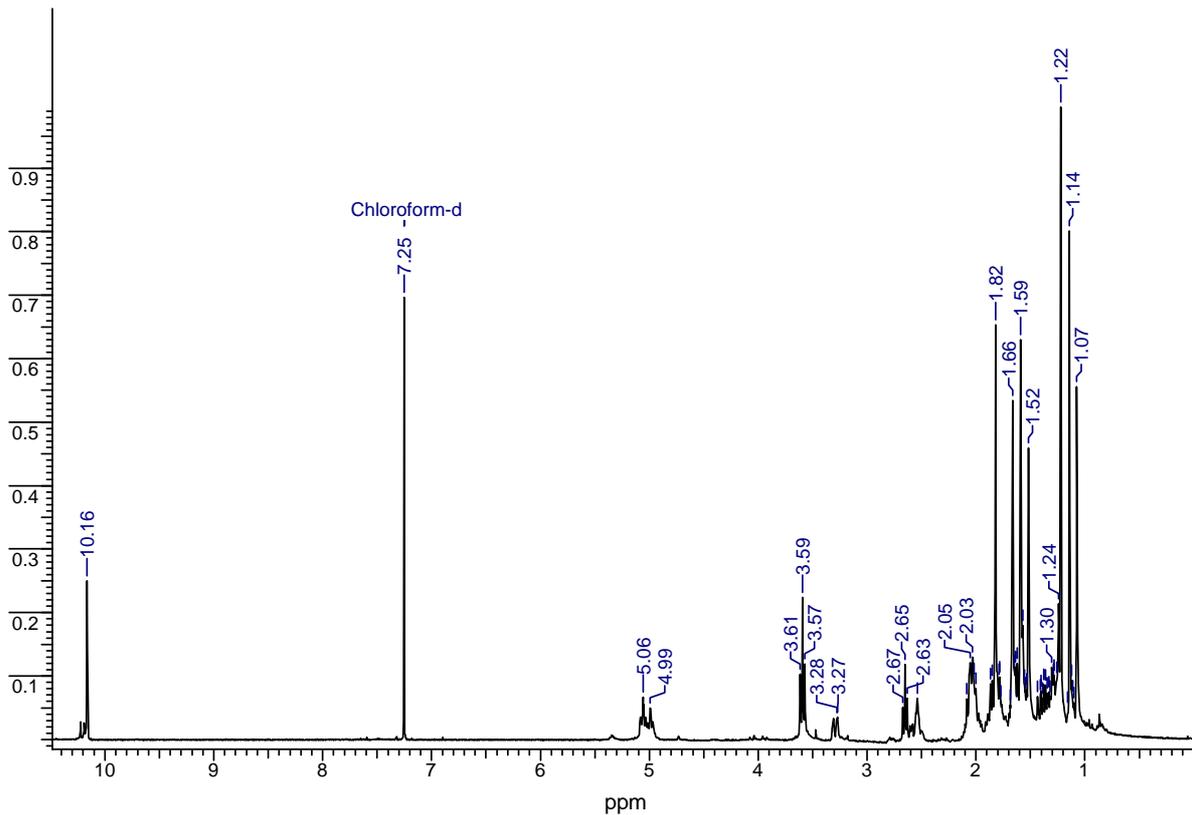


Abb.21 : ^1H -NMR-Spektrum von Iridal 33

Das ^{13}C -Spektrum zeigt fünf Signale für oxygenierte Kohlenstoffatome, wovon drei dem Iridalringsystem zugeordnet werden können.

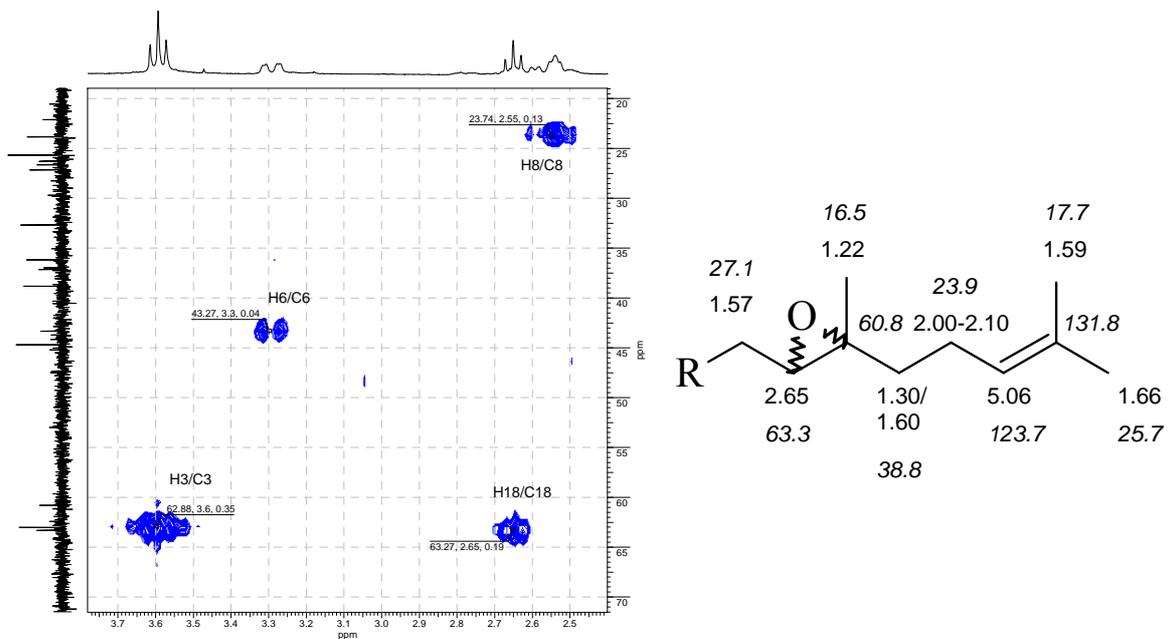


Abb. 22 : Ausschnitt aus HMQC-Spektrum von Iridal 33

Die zwei übrigen Resonanzen können einem trisubstituierten Oxiranringsystem zugewiesen werden. Dieses System besteht aus einem quaternären Kohlenstoffatom bei 60.8 ppm und einer Methingruppe bei 63.3 ppm (δ_{H} 2.65). Die Analyse der 2D-Spektren liefert anschließend die Informationen, dass sich der Epoxidring in der terpenoiden Seitenkette befindet. So zeigt das HMBC-Spektrum (Abb. 23) die Kopplungen von H18 zu den benachbarten Kohlenstoffatomen.

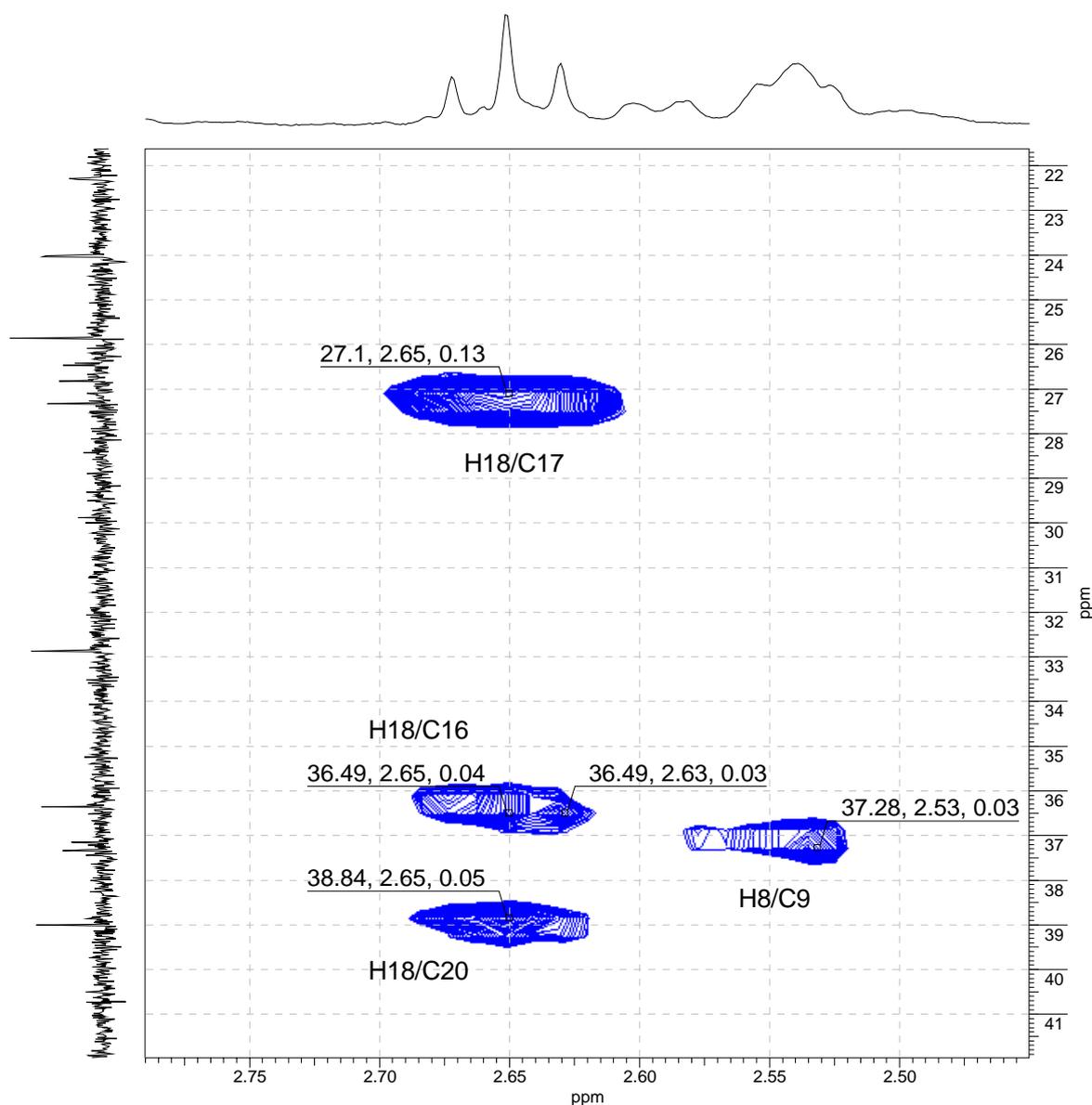
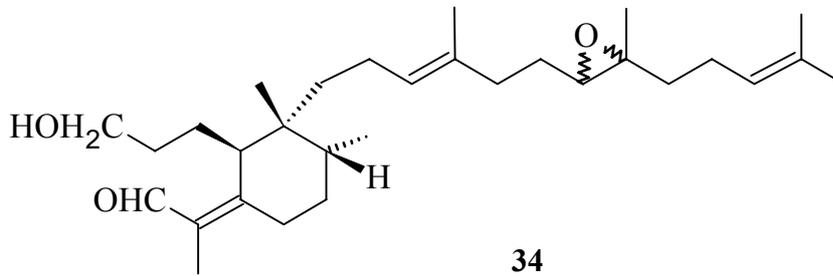
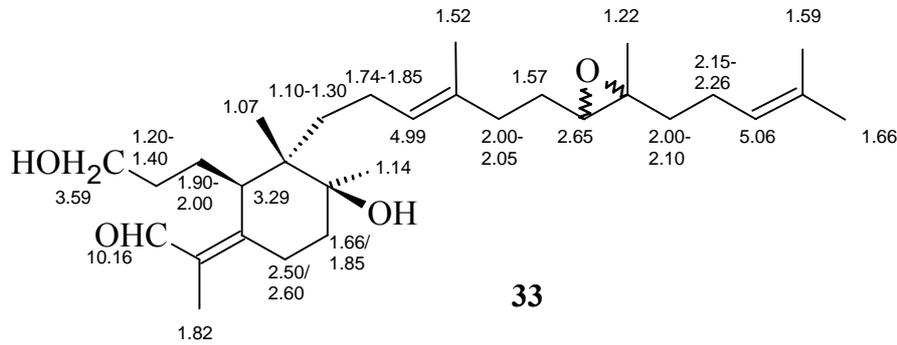


Abb. 23 : Ausschnitt aus HMBC-Spektrum von Iridal **33**

Es handelt sich bei diesem Naturstoff somit um das 18,19 Epoxyiridal **33**. Die meisten NMR-Daten des neuen Triterpens **33** stimmen mit denen des schon vorher aus *I. germanica Rococo* [30] isolierten homologen 18,19-Epoxy-10-deoxyiridals **34** weitgehend überein.

Auf diesen physikalischen Daten basierend konnte auch die bereits erwähnte (6*R*, 10*S*, 11*S*) Konfiguration für beide Verbindungen ermittelt werden.



Die Naturstoffe **28** und **29** sind die Hauptbestandteile von *I. variegata* Linn. [13] Deshalb wurde ein Lipidextrakt dieser Pflanze angefertigt und analysiert. Neben den beiden gewünschten Triterpenen konnten auch einige andere Iridale identifiziert werden. Dabei handelt es sich um das Iridal **20** und das bicyclische 22-Methyl- γ -cycloiridal **6**, die durch Vergleiche mit authentischen Standards bestimmt wurden. Die chromatographischen und spektroskopischen Daten sind identisch mit denen entsprechender vormals isolierter Verbindungen. Dadurch konnten wiederum die Stereozentren des Iridalringsystems (6*R*, 10*S*, 11*S*) und beim Cycloiridal zusätzlich die chiralen Zentren an C18 und C22 der Dihydroironeinheit, als 18*R* und 22*S* bestimmt werden [15].

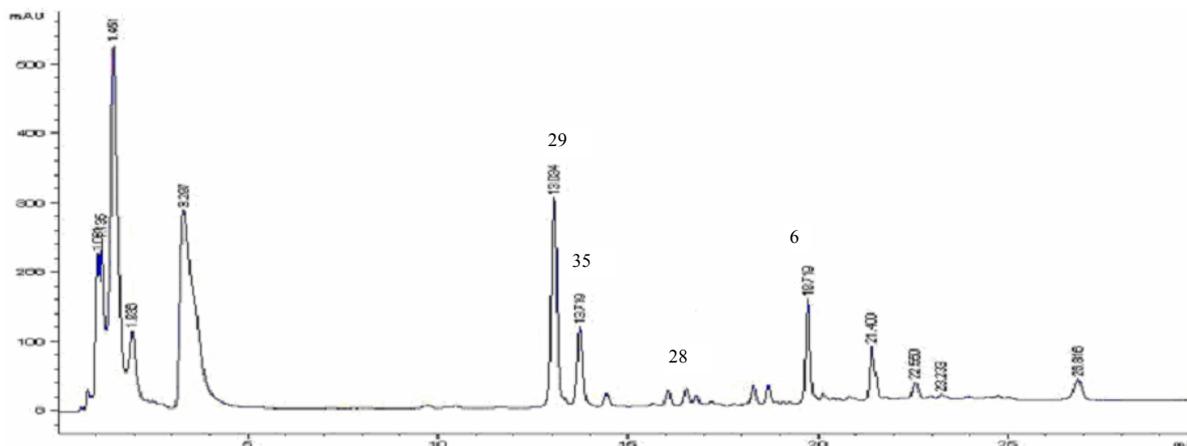


Abb.24: HPLC-Chromatogramm des Bligh & Dyer-Extrakts von *I. variegata* Linn.

Auch in diesem Fall liefert die Analyse des Extraktes den Hinweis auf eine bis dahin unbekannte Naturverbindung **35**. Es gelang durch RP-Chromatographie, diese Substanz zu isolieren. Das UV-Spektrum zeigt den für die α , β - ungesättigte Carbonylfunktion des Iridalringsystems typischen Chromophor mit $\lambda_{\text{max}} = 254$ nm. Das APCI-Massenspektrum zeigt Ionen bei m/z 457 und 439. Viele Iridale mit allylischen Hydroxygruppen zeigen kein Quasimolekularion $[M+H]^+$ sondern nur Fragmentationen die durch die Abspaltung von Wassermolekülen entstehen. Somit könnte die Verbindung eine Molekülmasse entweder von 456 u oder 474 u besitzen.

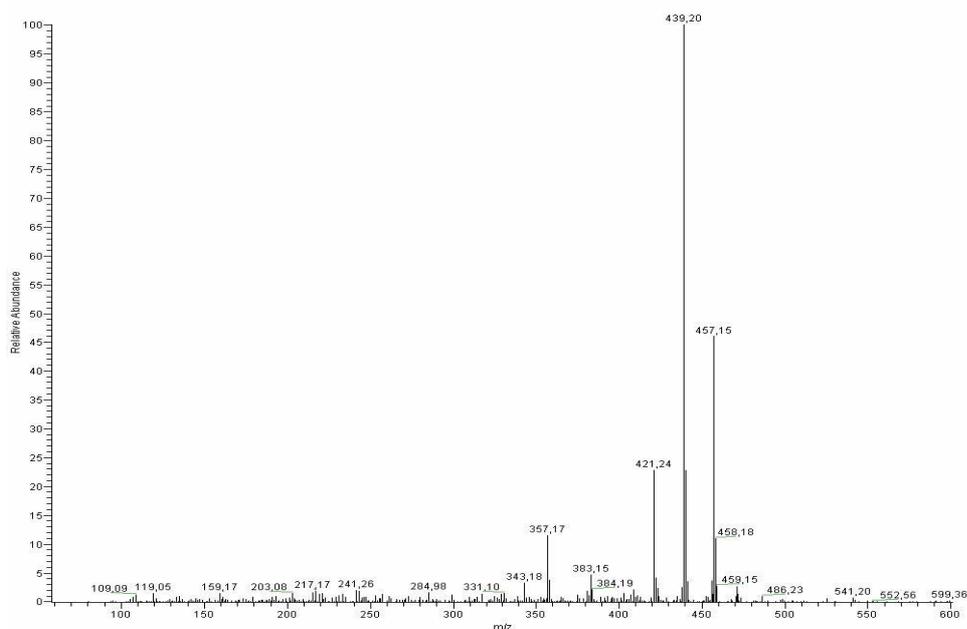


Abb.25: APCI-MS-Spektrum von Iridal **35**

Die NMR-Spektren lassen die für das Iridalskelett markanten Signale erkennen. Folglich zeigen Sie die typische Resonanzen für die Aldehyd-Funktion an C1 bei $\delta_H = 10,16$ ppm und $\delta_C = 190,1$ ppm (Abb. 26). Die ^{13}C -Signale der exocyclischen Doppelbindung $\Delta_{2,7}$ erscheinen bei 133,1 und 162,9 ppm. Die Methylgruppe an C27 ergibt ein Singulett bei $\delta_H = 1,15$ ($\delta_C = 26,3$). Für die primäre Alkoholfunktion an C3 ist ein Triplet bei 3,59 ppm ($\delta_C = 63,0$) zu sehen. Viele weitere Signale des Ringsystems zeigen weitgehend Übereinstimmung mit den Daten von Iridal **5** [31], was somit auf einen Unterschied in der Seitenkette hindeutet.

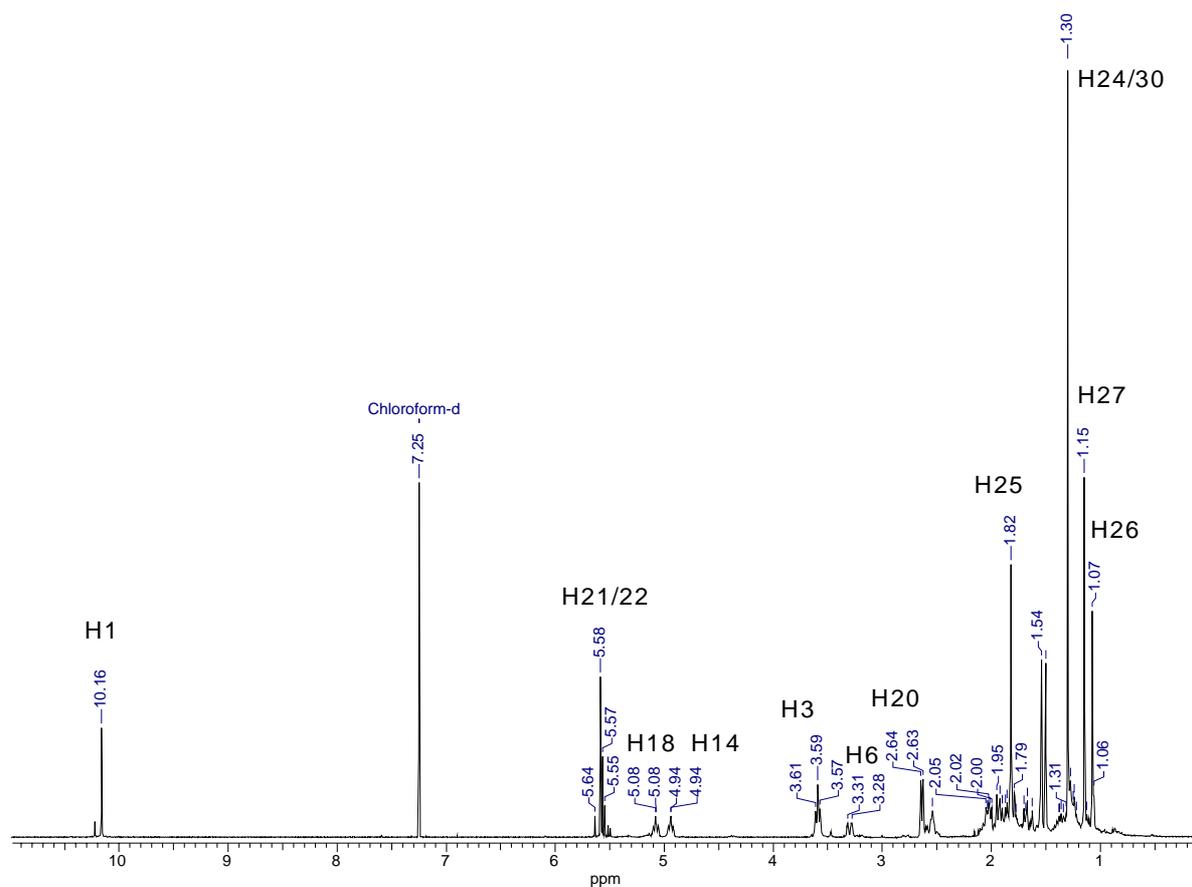


Abb. 26: 1H -NMR-Spektrum von Iridal **35**

Im 1H -Resonanzspektrum erscheinen zwei Protonen bei $\delta_H = 5,58$ ppm ($\delta_C = 139,2$; 125,3) als AB-Teil eines ABX-Systems. Die Kopplungskonstante von $J_{AB} = 15,6$ Hz für dieses Spinsystem weist auf eine *E*-Konfiguration dieser Doppelbindung hin. Der X-Teil dieses Systems gehört zu einer bisallylischen Methylengruppe, deren Signalgruppen bei $\delta_H = 2,64$ ($\delta_C = 42,3$) auftauchen.

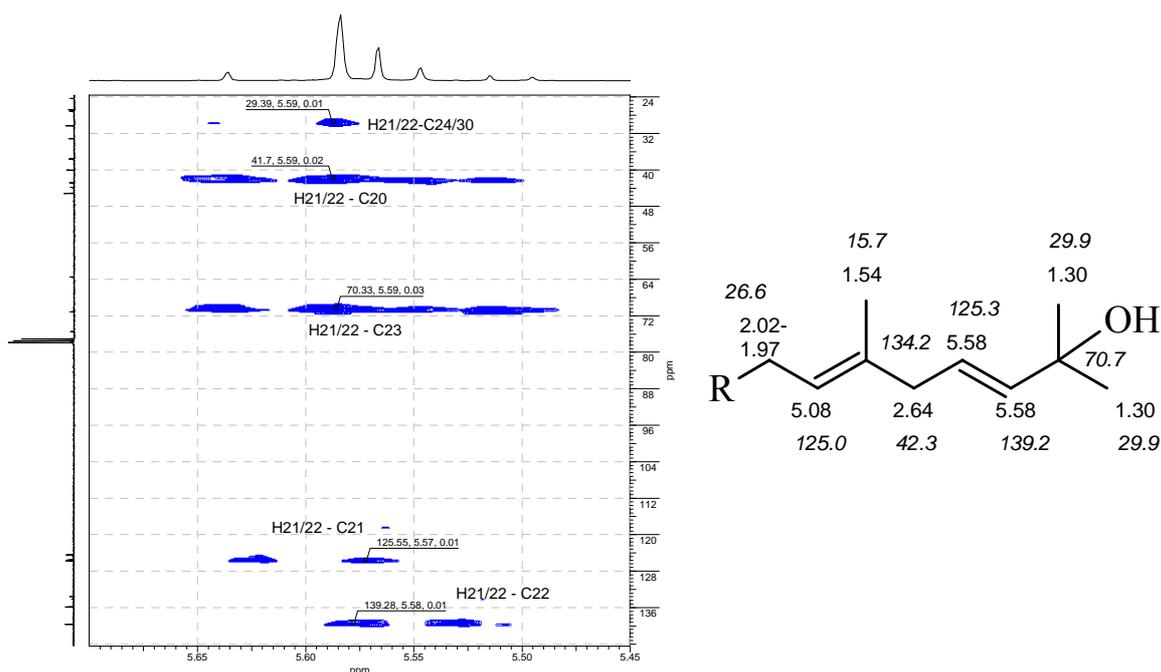
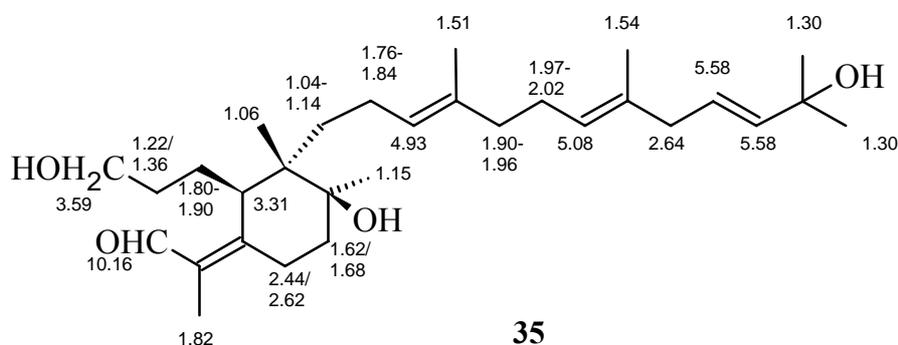


Abb. 27: Ausschnitt aus HMBC-Spektrum von Iridal **35**

Des Weiteren zeigt das ^{13}C -Spektrum ein Signal für ein oxygeniertes Kohlenstoffatom eines tertiären Alkohols bei $\delta_{\text{C}} = 70.7$ ppm. Die 2D-NMR-Spektren zeigen Crosspeaks dieses Atoms mit den Methylgruppen C24 und C30 und des vorher schon erwähnten ABX-Systems. Folglich befindet sich die tertiäre Alkoholfunktion an C23 und die Doppelbindung erstreckt sich zwischen C21 und C22. Die neue Naturverbindung ist somit das 23-Hydroxyiridal **35**. Ein Vergleich der spektroskopischen Daten mit den Werten bereits bekannter Iridale und biosynthetische [16] Gründe lieferten erneut die (6*R*,10*S*,11*S*) Konfiguration für die drei Stereozentren des Ringsystems.



35

Aus der Literatur [32] war bereits bekannt dass *I. missouriensis* eine Quelle für das 17-Hydroxyiridal **9** ist. Zudem konnte der Autor aus einem Petroletherextrakt das Triterpen **20** isolieren. In dem nun angefertigten Bligh&Dyer Extrakt konnten hingegen zusätzlich zahlreiche Iridale mittels LC/UV, LC/MS und Vergleich mit entsprechenden Standards identifiziert werden. Der Hauptbestandteil des Lipidextraktes sind Iridal **25** und 13*R*-Hemiacetal **8a**. Als Nebenbestandteile konnten die Triterpene **20**, **26**, **27**, **9**, **32**, **5** und das 28-Hydroxyspiroiridal **31** bestimmt werden.

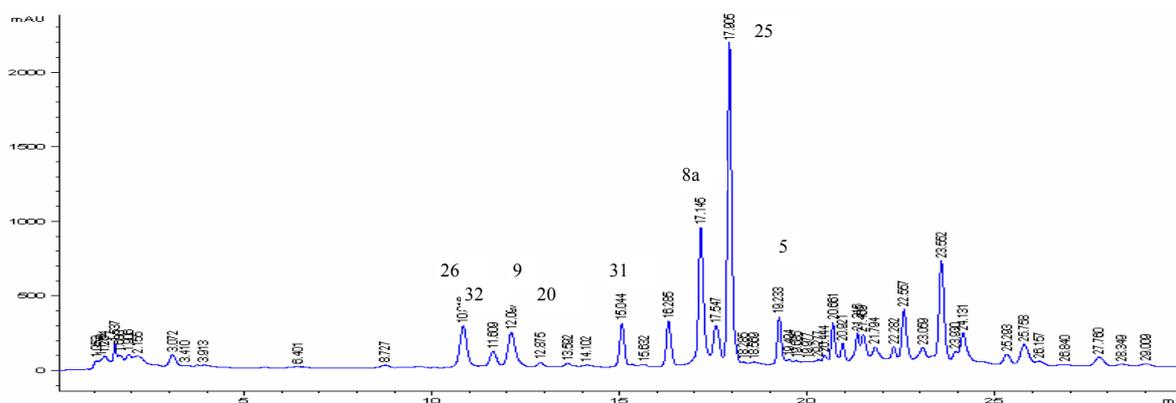
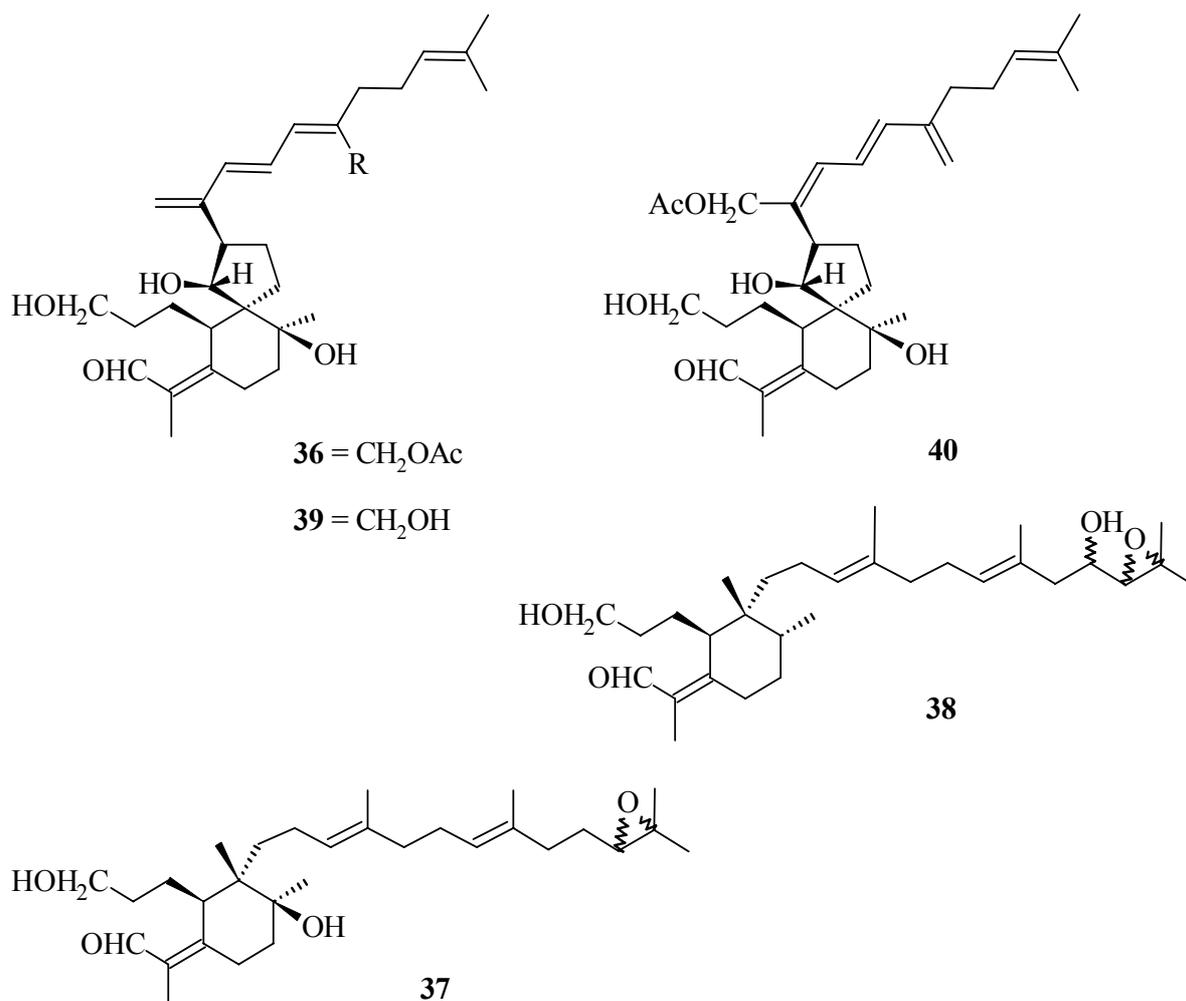


Abb.28 : HPLC-Chromatogram des Bligh&Dyer-Extrakts von *I. missouriensis*

3.1.2 Isolierung der Epoxyiridale

Um die erforderlichen Epoxyiridale zu gewinnen wurde ein Bligh&Dyer-Extrakt von *I. cristata* angefertigt und untersucht, da aus dieser Pflanze neben zwei bereits bekannten Iridalen (16-OH-Iridal **20** und 29-AcetoxySpiroidal **36**) auch die drei Epoxyiridale **10**, 22,23-Epoxyiridal **37** und 21-Hydroxy-10-desoxy-22,23-epoxyiridal **38** isoliert werden konnten. [21] Die Analyse der lipiden Bestandteile lieferte in diesem Fall acht bereits bekannte terpenoide Naturstoffe. So konnten nach der bereits beschriebenen Prozedur [28] die Iridale **5**, **8a**, **20**, **29**, **25**, **38** das 29-Hydroxyspiroidal **39** und 28-Acetoxy-29en-Spiroidal **40** identifiziert werden. Wie sich im Verlauf der Arbeit zeigte, handelt es bei den Epoxyiridalen um sehr empfindliche Substanzen. So konnten bei anschließenden Trennungen des Rohextraktes keine weiteren Substanzmengen mehr isoliert werden. Auch die bereits abgetrennten Verbindungen (Aufbewahrung im Tiefkühlschrank bei -20°C) zersetzten sich im Laufe der Zeit.



Zusätzlich gelang die Isolierung und Identifikation zweier neuer Naturstoffe. Die erste Verbindung zeigte ein APCI-Massenspektrum mit einem Quasimolekularion $[M+H]^+$ von m/z 509 und weiteren Signalen bei 491 $[M+H-H_2O]^+$ und 473 $[M+H-2H_2O]^+$, was auf eine Molekülmasse von 508 u hinweist (Abb. 29).

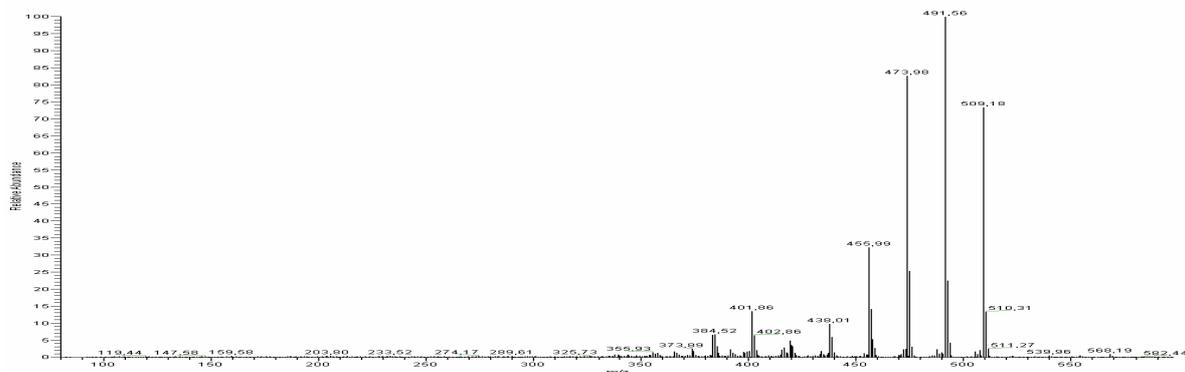


Abb.29 : APCI-MS-Spektrum von Iridal **41**

Der Vergleich der NMR-Daten mit denen bereits bekannter Iridale zeigte viele Gemeinsamkeiten besonders mit denen des 21-Hydroxyiridals **29** [31]. Nur ein zusätzliches Dublett im Protonenresonanzspektrum bei $\delta_H = 3.28$ ppm ($\delta_C = 78.6$) deutet auf eine weitere Hydroxyfunktion hin.

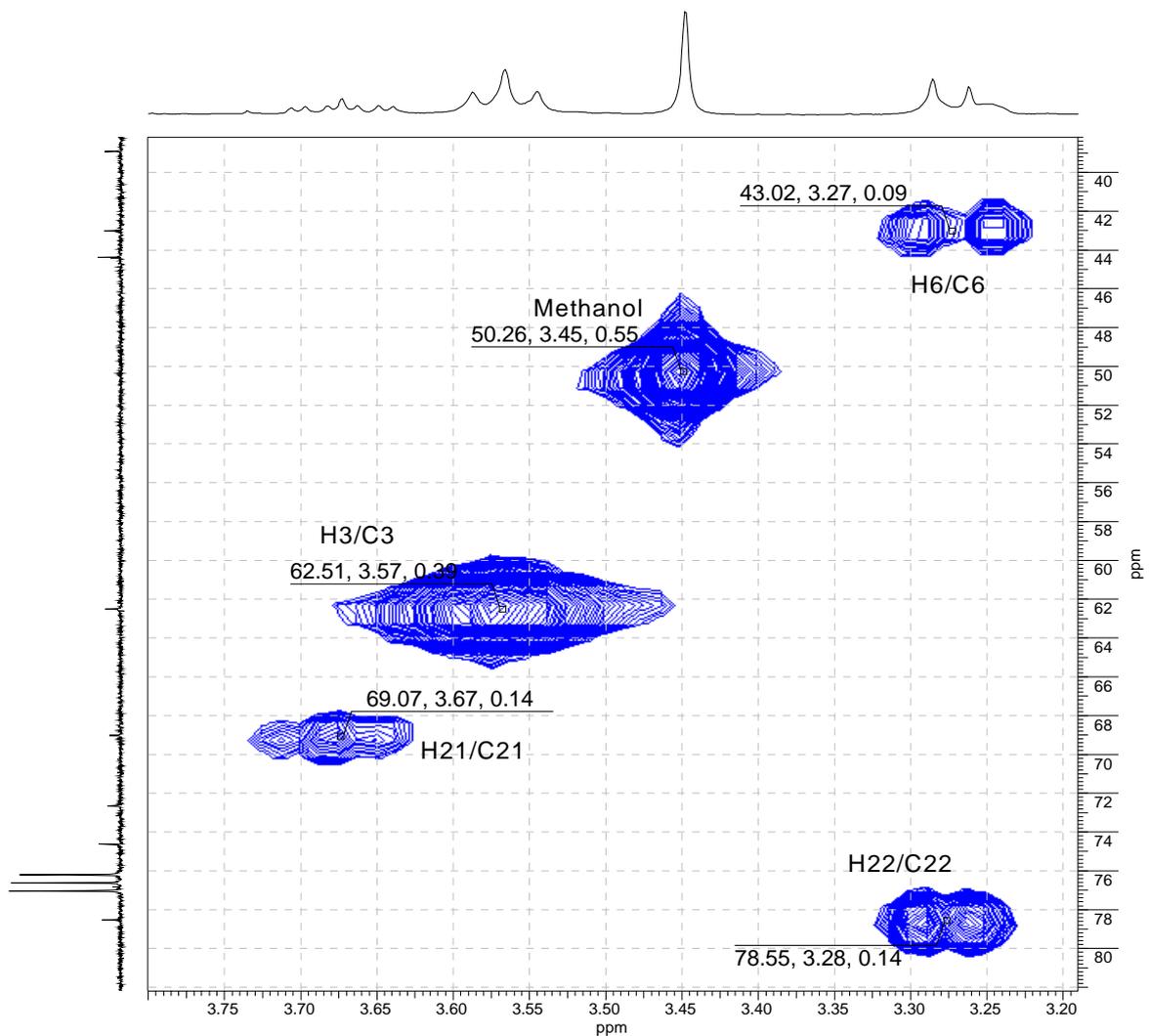


Abb.30: Ausschnitt aus dem HMQC-Spektrum von Iridal **41**

Zudem zeigte das ^{13}C -Spektrum ein quaternäres Kohlenstoffatom bei $\delta_{\text{C}} = 73.0$ ppm eines tertiären Alkohols. Da diese Signale im HMBC-Spektrum (Abb. 31) Crosspeaks mit den Methylgruppen C24 und C30 liefern, konnte die Struktur als 21,22,23 Trihydroxyiridal **41** bestimmt werden.

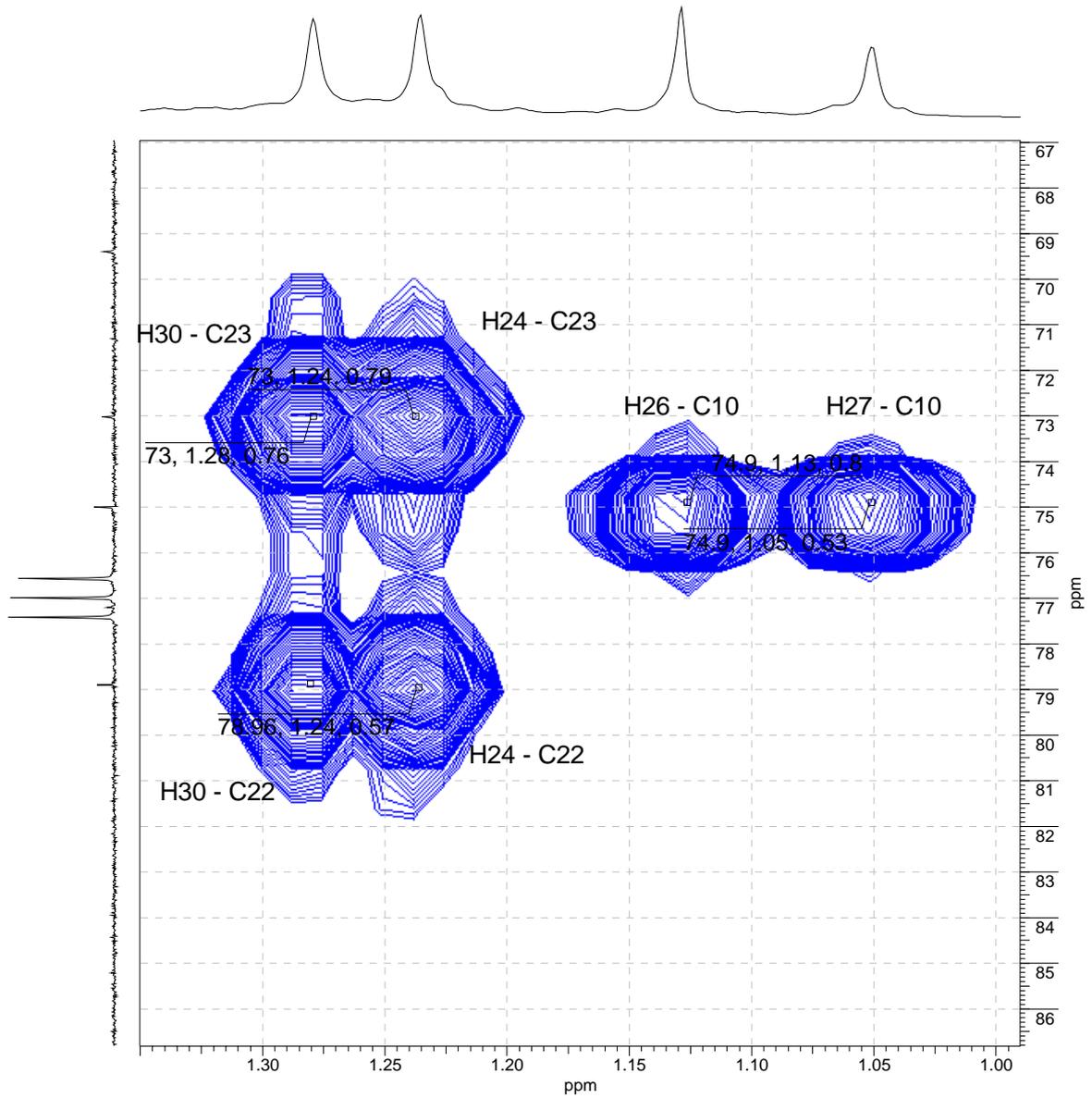
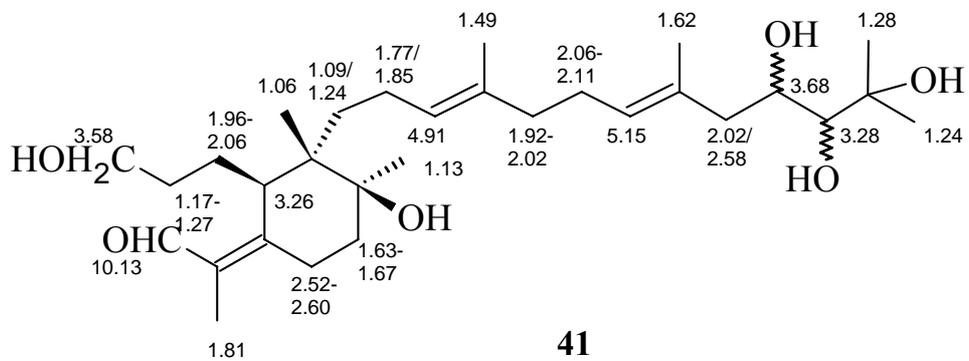


Abb.31: Ausschnitt aus dem HMBC-Spektrum von Iridal 41



Zudem konnte durch präparative HPLC eine weitere neue Substanz isoliert werden. Aus den Massen- und Kernresonanzspektren konnte die Summenformel $C_{30}H_{48}O_4$ mit der Molekularmasse m/z 488 bestimmt werden. Die Messungen zeigen, dass die Verbindung nicht völlig einheitlich ist. Eine weitere Substanz mit der vermutlichen Masse m/z 485, konnte nicht vollständig abgetrennt werden (Abb. 32).

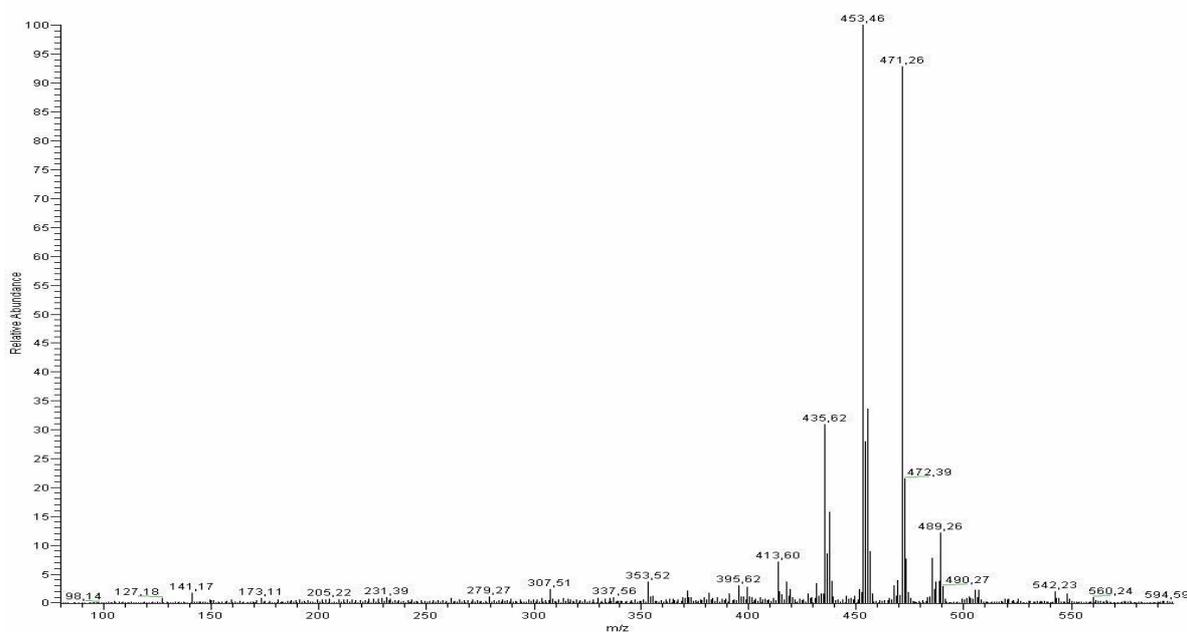


Abb.32: APCI-MS-Spektrum von Iridal **42**

Trotzdem war es auch in diesem Fall möglich, durch den Vergleich mit den Informationen bekannter Iridale einen Hinweis auf die Struktur dieser Substanz zu erhalten. Viele Daten der NMR-Messungen stimmen mit denen eines bereits bekannten Naturstoffes überein, dem 16-Hydroxyiridal **20** [31]. Nur das ^{13}C -Spektrum lieferte den Hinweis auf eine zusätzliche Carbonylfunktion $\delta_C = 198.9$ ppm. Mit Hilfe des HMBC-Spektrum konnte die Position dieser Gruppe an C21 lokalisiert werden. So zeigt das Carbonylkohlenstoffatom eine deutliche Kopplung zur benachbarten Methylengruppe. Auch die Zuordnung der übrigen Resonanzen konnte durch die detaillierte Analyse der zweidimensionalen Spektren erfolgen. Beispielsweise kann aus den „longrange“-Kopplungen der endständigen Methylgruppen das Ende der Seitenkette leicht charakterisiert werden (Abb. 33). Die Substanzmenge reichte jedoch für ein aussagekräftiges ^{13}C -Spektrum nicht aus. Die Kohlenstoffresonanzen wurden deshalb aus 2D-Spektren abgeleitet. Somit handelt es sich bei der neuen Substanz wahrscheinlich um das 16-Hydroxy-22-oxo-Iridal **42**.

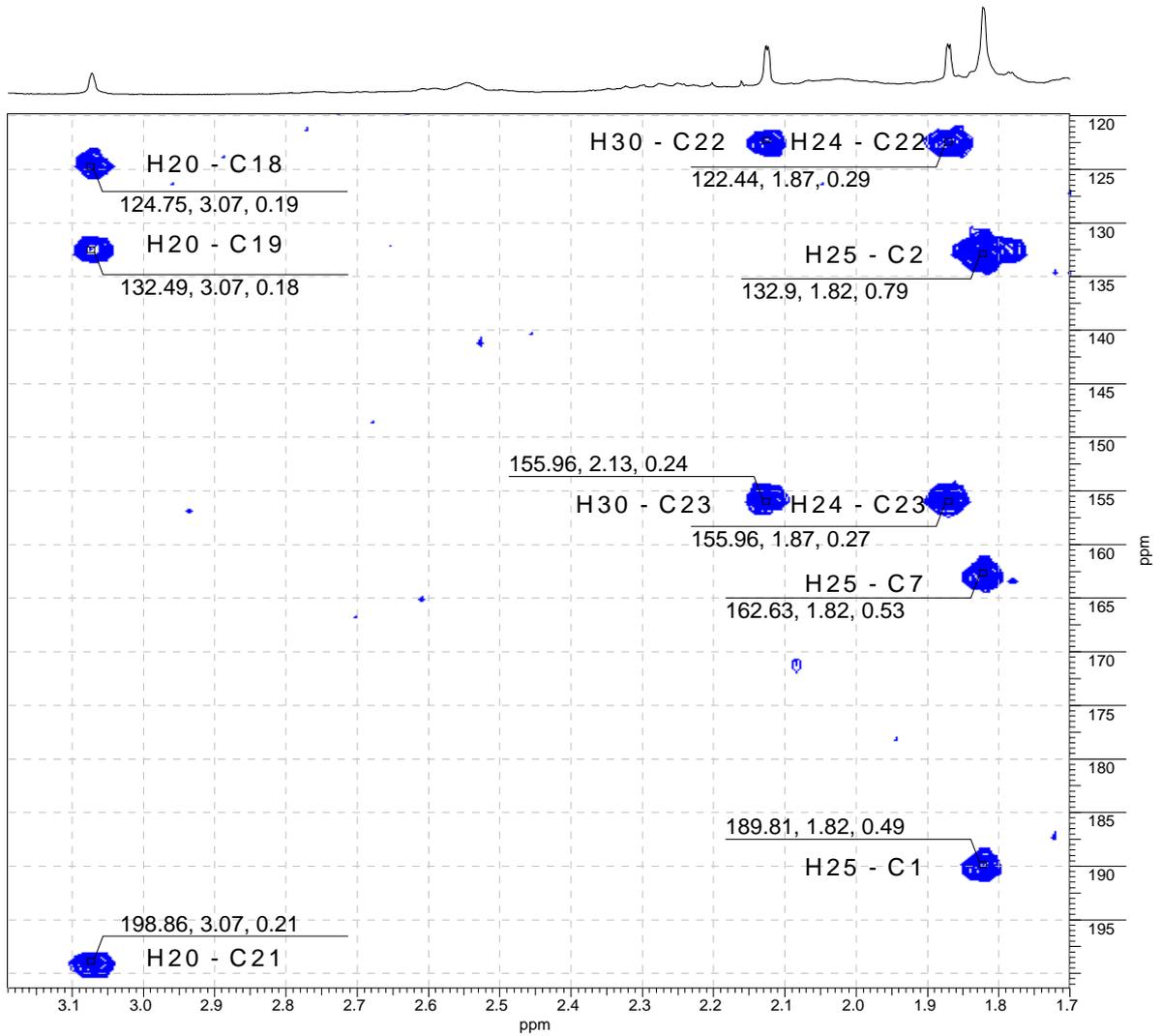
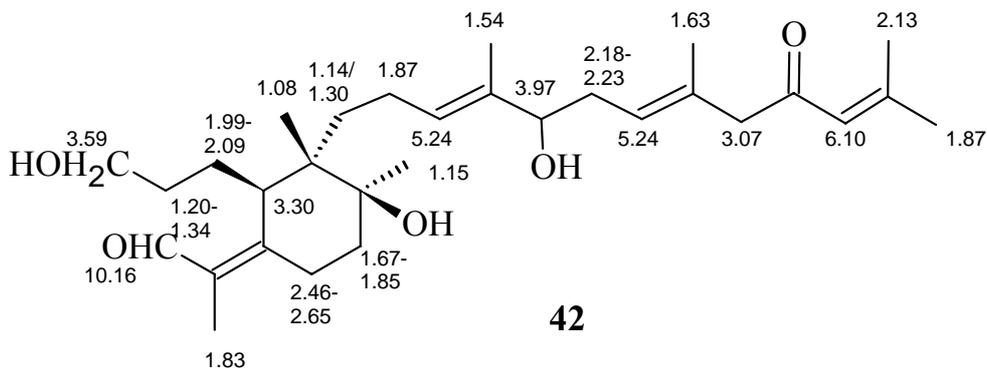


Abb.33: Ausschnitt aus HMBC-Spektrum von Iridal 42

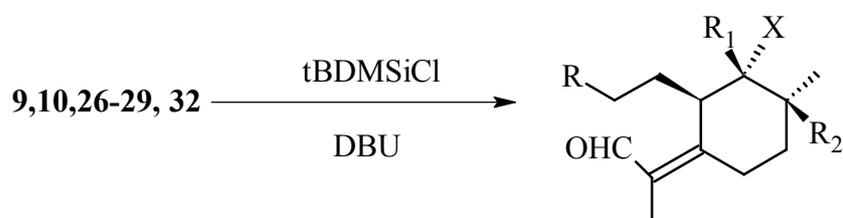


3.2 Einführung der tBDM-Silylether-Schutzgruppen

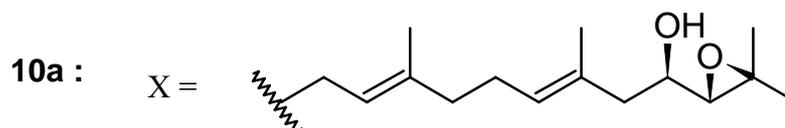
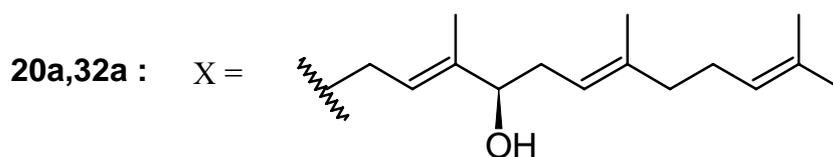
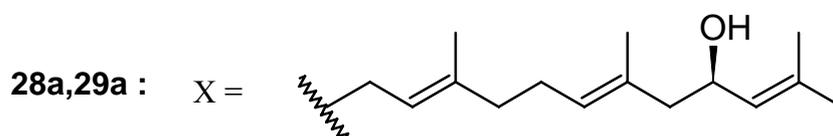
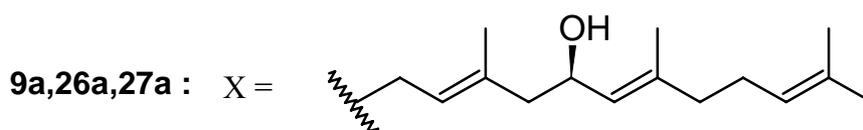
Damit bei der Analyse der absoluten Konfiguration möglichst eindeutige Ergebnisse erzielt werden, ist es notwendig dass nur das zu untersuchende chirale Zentrum mit dem Hilfsreagenz reagiert. Infolgedessen sollten die übrigen Hydroxygruppen an C3 bzw. C26 durch geeignete Schutzgruppen derivatisiert werden. Dazu bietet sich die Einführung von Silylether-Schutzgruppen an, die bereits mehrfach bei der Umsetzung von Iridalen mit Erfolg eingesetzt wurden [33,34]. Ein Vorteil ist, dass die Silylether nicht UV-aktiv sind, so dass keine Störung in der CD-Spektroskopie zu erwarten ist. Somit fiel die Wahl auf die t-Butyldimethylsilylgruppe (t-BDMSi), da sie besonders hydrolysestabil ist und sich deshalb besonders gut für den weiteren Verlauf der Analyse eignet. Diese Reaktion wurde bereits am 16-Hydroxyiridal **20** eingesetzt. Um einen vollständigen Überblick über alle Hydroxyiridale zu erhalten, werden die Resultate [23] für das Iridal **20** in den folgenden Untersuchungsergebnissen mit aufgeführt.

Um nun selektiv nur die primären Hydroxyfunktionen an C3 und C26 zu silylieren, fiel die Wahl auf das sterisch anspruchsvolle 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7en (DBU) als Hilfsbase [35], wodurch eine Umsetzung mit der sekundären Alkoholfunktion verhindert werden konnte [23]. Bei Verwendung von Imidazol wurde auch der sekundäre Alkohol mit der t-Butyl-Dimethylsilyl-Schutzgruppe umgesetzt [33].

Die Umsetzungen wurden mittels HPLC kontrolliert und erzielten Ausbeuten für die selektiv geschützten Iridale zwischen 50 und 80 %. Die Isolierung der Produkte aus dem Reaktionsgemisch geschah durch Flash-Chromatographie an Kieselgel. Diese Methodik wurde vergleichbar für die Hydroxy-Iridale **9**, **10**, **26-29** und **32** erfolgreich eingesetzt.



	R	R ₁	R ₂
9a	CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ <i>t</i> Bu	CH ₃	OH
10a	CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ <i>t</i> Bu	CH ₃	OH
20a	CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ <i>t</i> Bu	CH ₃	OH
26a	CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ <i>t</i> Bu	CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ <i>t</i> Bu	OH
27a	CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ <i>t</i> Bu	CH ₃	H
28a	CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ <i>t</i> Bu	CH ₃	H
29a	CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ <i>t</i> Bu	CH ₃	OH
32a	CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ <i>t</i> Bu	CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ <i>t</i> Bu	OH



Exemplarisch für alle umgesetzten Naturstoffe wurde eine detaillierte Charakterisierung am Beispiel des Iridals **10** durchgeführt. Dazu wurden NMR- und Massenspektren dieses Derivats gemessen und analysiert.

So zeigt das Produkt der Silylierungsreaktion von Iridal **10** als Haupt-Peak im APCI-MS-Spektrum ein Quasimolekularion $[M+H]^+$ bei m/z 605 (Abb. 34).

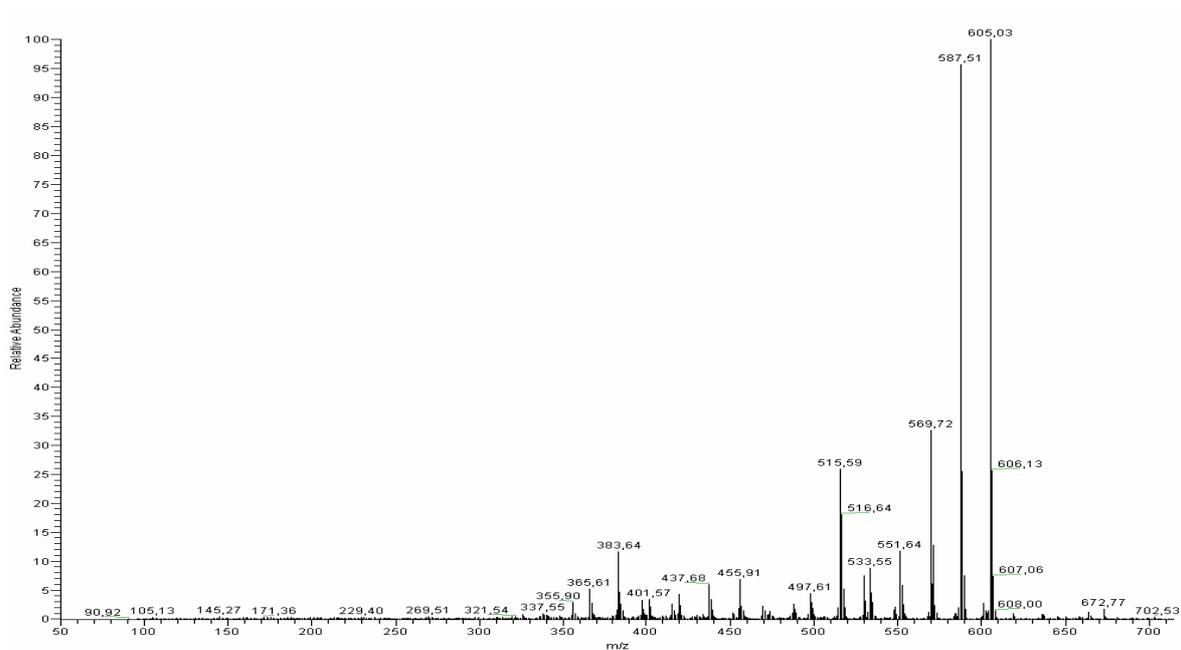


Abb.34: APCI-MS-Spektrum des tBDMSi-Ethers **10a**

Die zusätzlich gemessenen NMR-Spektren bestätigen, dass die primäre Hydroxyfunktion mit der Schutzgruppe reagiert hat. Das ^1H -NMR-Spektrum des Mono-Silylethers **10a** zeigt für die Methylgruppen der eingeführten Silyl-Reste zwei Signalgruppen im Bereich von -0.03 bis 0.02 ppm und 0.85 bis 0.87 ppm. Die Integration dieser Signale bekräftigt, dass nur eine Schutzgruppe mit dem Naturstoff umgesetzt wurde. Die Zuordnung aller Signale konnte durch die Auswertung der ebenfalls angefertigten 2D-Spektren erfolgen. Im Vergleich mit der unsilylierten Verbindung [21] sind nur die Protonen an C3 zu höheren Feld verschoben. Für das underivatisierte Iridal erscheint die Signalgruppe dieser Protonen bei $3,58$ ppm (Verbindung **10a** H3 = $3,55$ ppm). Alle übrigen Signale zeigen keine signifikanten Verschiebungen, was somit ein weiteres Indiz für eine selektive Reaktion der primären Hydroxygruppe ist.

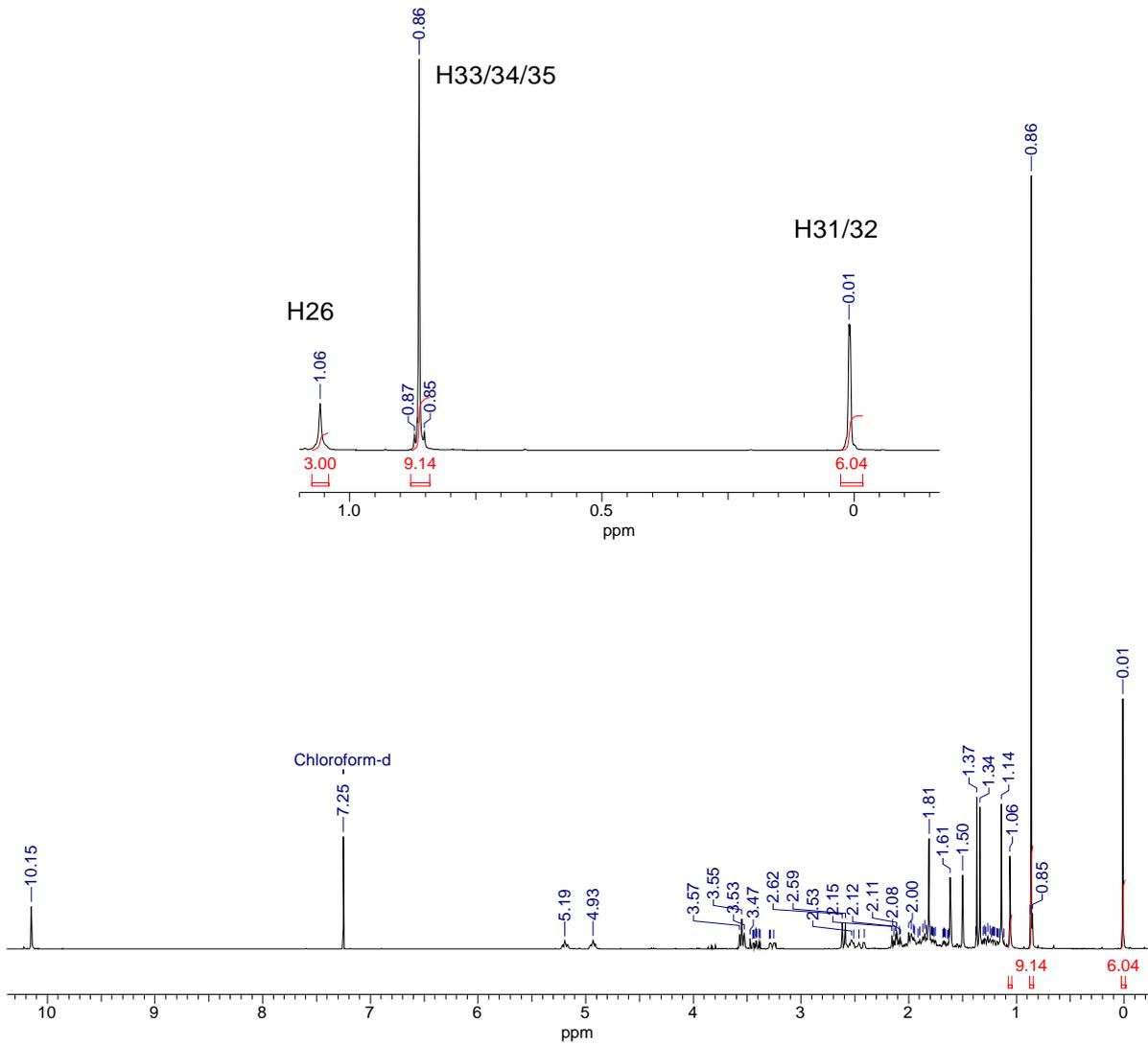
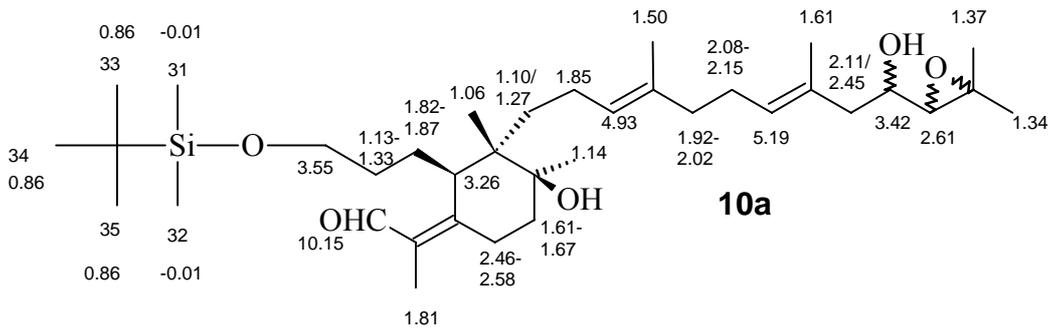


Abb.35: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des tBDMSi-Ethers **10a**



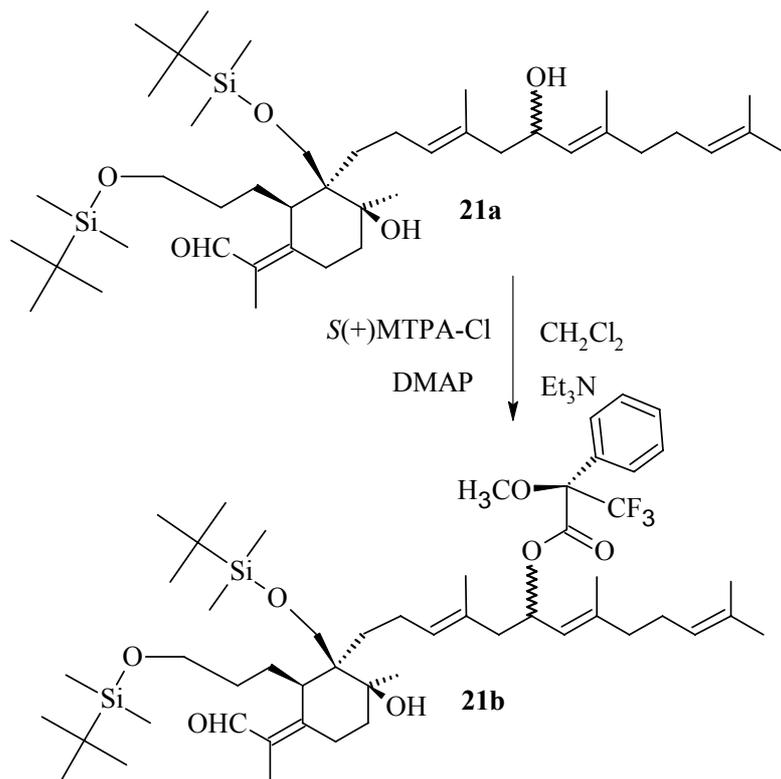
3.3 Synthese der MTPA-Ester der Hydroxyridale

Bei der Analyse der absoluten Konfiguration und der Bestimmung der Enantiomerenreinheit von Verbindungen mittels NMR-Spektroskopie wurden verschiedene chirale Derivatisierungsreagenzien erprobt.

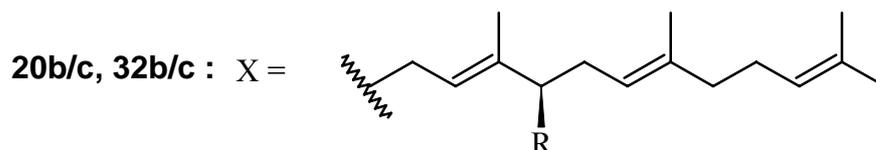
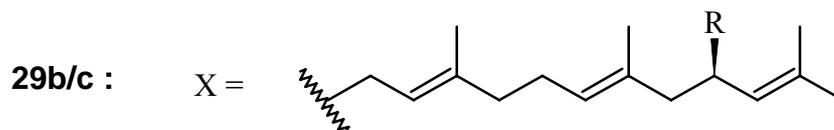
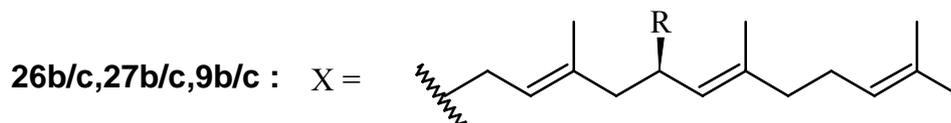
Als besonders erfolgreich stellte sich die Methode von Dale und Mosher [3] heraus, die bereits 1969 erste Analysen mit Hilfe der α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenyllessigsäure (MTPA) bzw. deren Säurechlorid (MTPA-Cl) durchführen konnten. Dazu werden die zu untersuchenden Verbindungen mit beiden Enantiomeren des chiralen Hilfsreagenz (MTPA bzw. MTPA-Cl) umgesetzt. Die entstandenen Diastereomere zeigen in einem NMR-Spektrum charakteristische Verschiebungen. Die Vorteile dieses Verfahrens sind die relativ großen Verschiebungsdifferenzen der ^1H -NMR und ^{19}F -NMR Signale der Atome, die sich in Nachbarschaft des zu untersuchenden chiralen Zentrums befinden. Für die Resonanzen der Protonen können Verschiebungen von 0,1 bis 0,2 ppm und für die Signale der Fluoratome Veränderungen von 0,3 bis 0,7 ppm in deuteriertem Chloroform gemessen werden.

Zudem ist das Reagenz während der Reaktion stabil gegenüber einer Racemisierung, da am α -Kohlenstoffatom kein Wasserstoff gebunden vorliegt. Als ein weiterer Pluspunkt stellt sich die Möglichkeit der Trennung der gebildeten Diastereomeren mit Hilfe der Gaschromatographie oder der HPL-Chromatographie dar.

Die Umsetzungen des chiralen Hilfsreagens (MTPA) mit den Silylethern der Iridale (die zur Verfügung stehende Menge des 21-Hydroxy-10-Desoxyiridals **28** reichte nicht für dieses Verfahren aus) erfolgten bei Raumtemperatur innerhalb von 6-8 Std., in absolutem Methylenchlorid, wobei als Basen 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) und Triethylamin verwendet wurden.



Die Reaktionsausbeuten, der durch Flash-Säulenchromatographie [51] auf Kieselgel gereinigten Ester, lagen zwischen 50 und 80 %. Anschließend wurden APCI-Massenspektren der Verbindungen für eine erste Charakterisierung der Substanzen gemessen.



	R
9b, 20b, 26b, 27b, 29b, 32b	R-MTPA
9c, 20c, 26c, 27c, 29c, 32c	S-MTPA

Alle Derivate zeigten kein Quasimolekularion $[M+H]^+$. Stattdessen zeigen die Spektren als Basispeak ein Fragmentation der Form $[M-MTPA-H_2O+H]^+$, was mit der allylischen Stellung des Esters zu erklären ist. Zudem treten weitere Fragmentationen auf, welche durch den sukzessiven Verlust von tBDMSiOH ($\Delta m = 132$ u) entstehen.

Abbildung Nr. 36 zeigt exemplarisch das APCI-Spektrum des Di(tBDMSi)-MTPA-Esters von Iridal **32b** ($M = 934$ u).

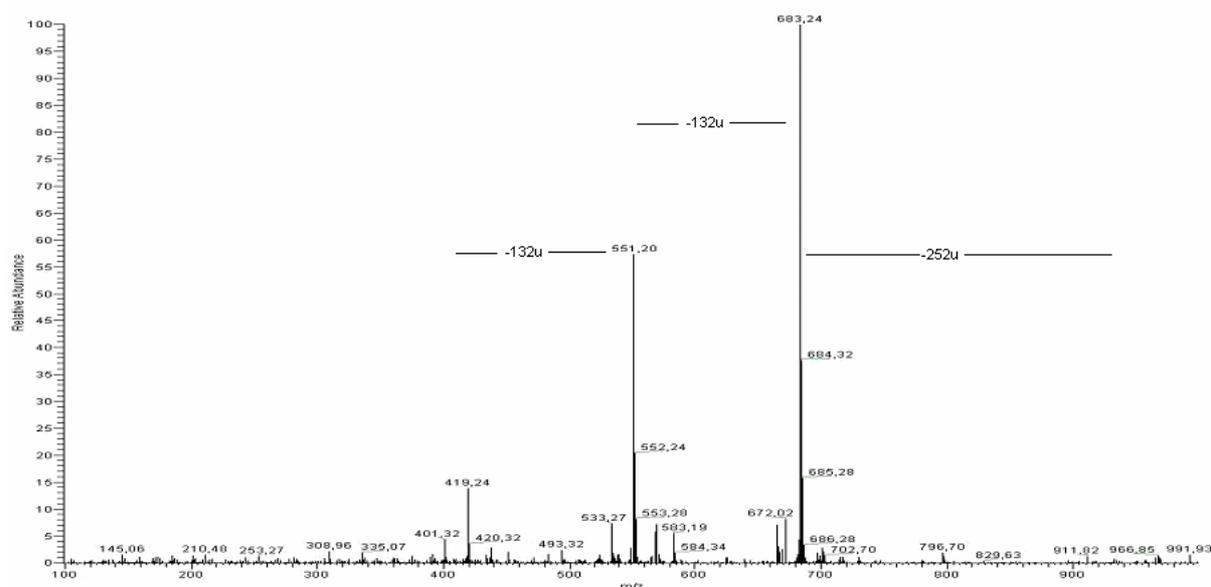


Abb.36: APCI-MS-Spektrum des Esters **32b**

Um die notwendigen Daten für die Konfigurationsanalyse zu erhalten, wurden von sämtlichen MTPA-Estern $^1\text{H-NMR}$ -Spektren gemessen. Die Protonenresonanzspektren aller Mosher-Derivate der Iridale zeigen durch Integration der Peakflächen der Signalgruppen (siehe vergrößerten Ausschnitt in Abb. 37), dass alle Naturverbindungen als enantiomerenreine Verbindungen vorliegen. Zur weiteren Charakterisierung der Derivate wurden zudem zweidimensionale NMR-Spektren gemessen. Dadurch konnten die jeweiligen Resonanzen den entsprechenden Atomen zugeordnet werden und die Strukturen der Ester zweifelsfrei bestätigt werden.

Exemplarisch für alle MTPA-Ester zeigt die Abbildung 35 die Spektren des derivatisierten Iridals **29**. Im Bereich um 7.32-7.50 ppm erscheinen die Signale der aromatischen Protonen der MTPA-Gruppe. Das Proton der Hydroxyfunktion an C21 zeigt ein Multipllett bei 5.80 ppm und die Methylgruppen der Silylfunktionen erscheinen wiederum bei sehr hohem Feld ($\delta_{\text{H}} = 0.01$ und 0.87).

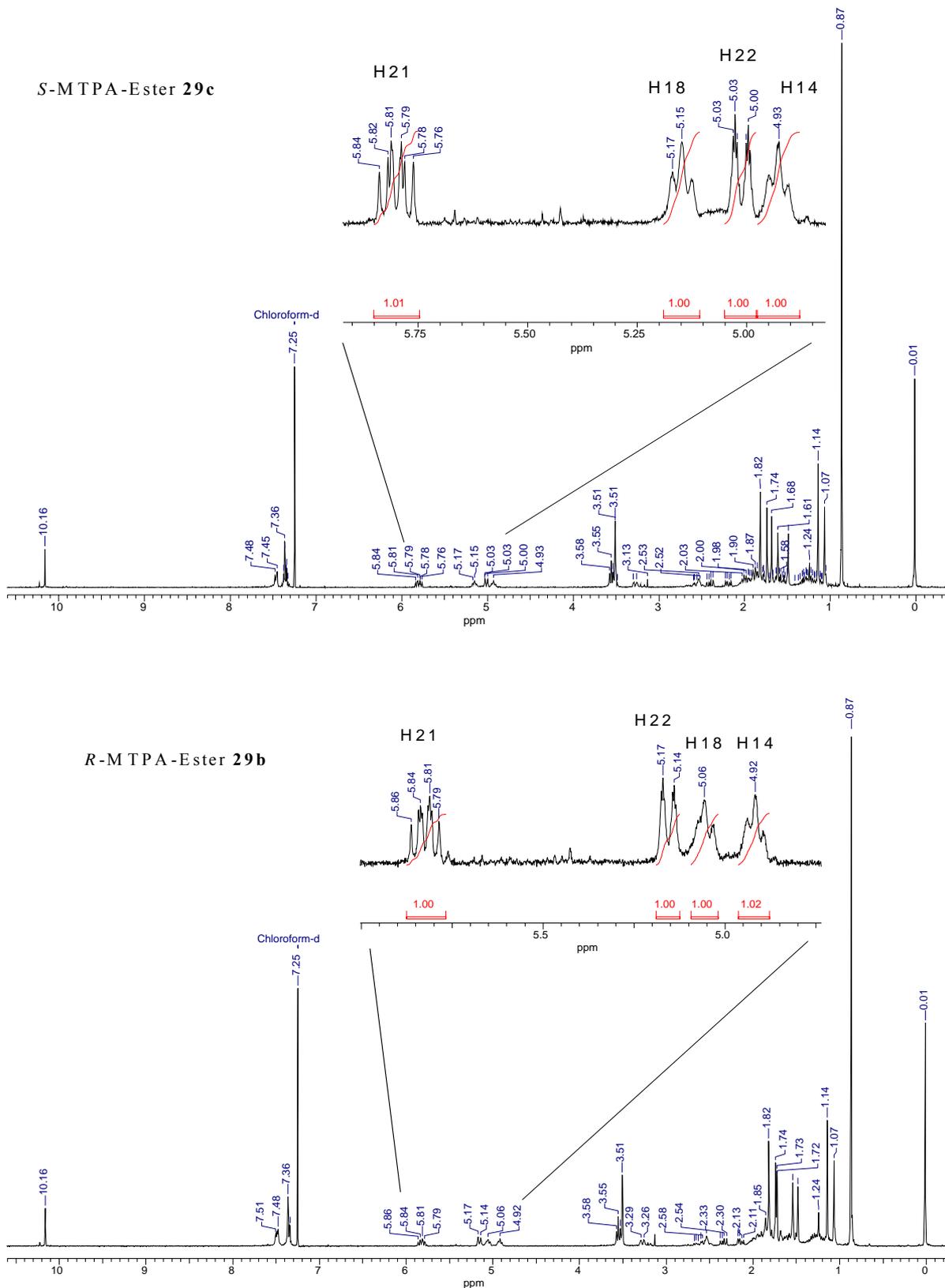


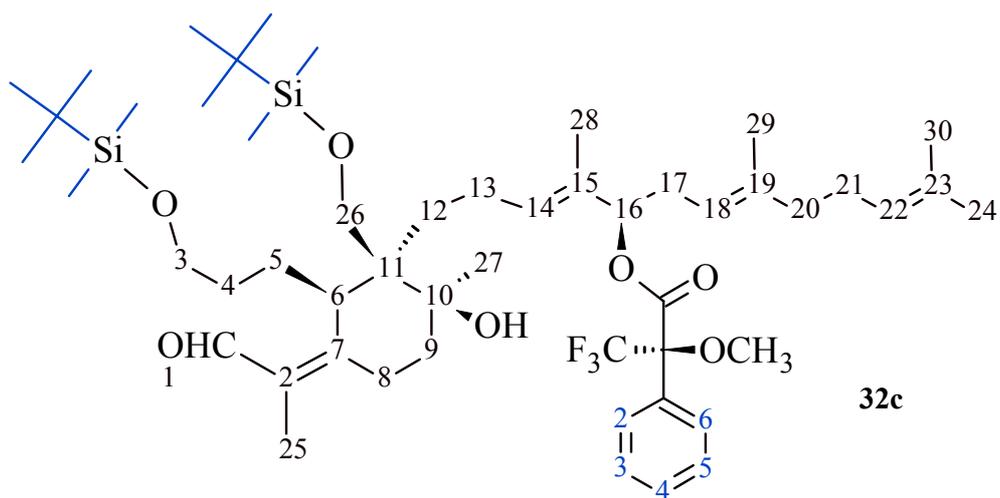
Abb.37: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der MTPA-Ester **29b/c** und Ausschnitte des olefinischen Bereichs

Da nur charakteristische Unterschiede der chemischen Verschiebungen der NMR-Spektren in der Nähe der chiralen Kohlenstoffatome der diastereomeren Ester zu finden sind, sind in

Tabelle 1 die Resonanzen für die Mosher-Derivate der Naturstoffe **9**, **29** und **32** als repräsentative Beispiele dargestellt.

	R-MTPA-Ester 9b	S-MTPA-Ester 9c	R-MTPA-Ester 29b	S-MTPA-Ester 29c	R-MTPA-Ester 32b	S-MTPA-Ester 32c
H-1	10.14 s	10.15 s	10.16 s	10.16 s	10.20 s	10.19 s
H-3	3.55 t (6)	3.55 t (6)	3.55 t (6.5)	3.55 t (6.5)	3.54 t (6.5)	3.54 t (6.5)
H-4	1.2-1.4 m	1.2-1.4 m	1.30-1.18 m	1.27-1.18 m	1.23-1.19 m	1.25-1.20 m
H-5	1.93 m	1.93 m	2.02-1.93 m	1.98-1.88 m	1.96-1.90 m	1.95-1.90 m
H-6	3.24 brd (11)	3.25 brd (11)	3.27 brd (11)	3.28 brd (11)	3.48 m	3.48 m
H-8	2.53m	2.53 m	2.64/2.54 2m	2.66/2.53 2m	2.69/2.50 2m	2.69/2.52 2m
H-9	1.65/1.55 2m	1.65/1.56 2m	1.82/1.60 2m	1.78/1.64 2m	1.75/1.64 2m	1.74/1.63 2m
H-12	1.11/1.03 2m	1.11/1.03 2m	1.29-1.05 m	1.28-1.10 m	1.25-1.20 m	1.27-1.17 m
H-13	1.72 m	1.74 m	1.87-1.82 m	1.90-1.80 m	1.88-1.80 m	1.75-1.85 m
H-14	4.95 t (7)	5.03 brt (7)	4.92 t (6)	4.93 t (7)	5.32 t (7)	5.25 t (7)
H-16	2.32/2.09 2m	2.37/2.13 2m	1.85 m	1.87 m	5.28 t (7)	5.25 t (7))
H-17	5.81 dt (6,8)	5.79 dt (6,8)	1.91 m	1.98 m	2.36/2.22 2m	2.40/2.26 2m
H-18	5.14 brd (8)	5.03 brd (8)	5.06 t (7)	5.15 t (6.5)	4.88 t (6.5)	4.99 t (7)
H-20	2.02 m	1.98 m	2.34/2.14 2m	2.40/2.19 2m	1.95-1.85 m	2.00-1.91 m
H-21	2.04 m	2.01 m	5.82 ddd (2,9,14)	5.80 ddd (2,9,14)	2.03-1.96 m	2.04-1.97 m
H-22	5.04 brt (7)	5.01 brt (7)	5.16 brd (9)	5.01 brd (9)	5.04 t (6.5)	5.05 t (7)
H-24	1.65 s	1.64 s	1.72 s	1.68 s	1.66 s	1.66 s
H-25	1.81 s	1.81 s	1.82 s	1.82 s	1.82 s	1.82 s
H-26	1.11 s	1.10 s	1.07 s	1.07 s	3.88 AB system (10.3)	3.88 AB system (10.5)
H-27	1.04 s	1.05 s	1.14 s	1.14 s	1.23 s	1.24 s
H-28	1.50 s	1.57 s	1.48 s	1.49 s	1.51 s	1.37 s
H-29	1.73 s	1.72 s	1.54 s	1.61 s	1.51 s	1.56 s
H-30	1.58 s	1.57 s	1.74 s	1.74 s	1.57 s	1.57 s
Phe-2,6	7.52-7.48 m	7.52-7.48 m	7.52-7.48 m	7.52-7.48 m	7.50-7.45 m	7.50-7.45 m
Phe-3,4,5	7.39-7.35 m	7.39-7.35 m	7.37-7.34 m	7.37-7.34 m	7.37-7.34 m	7.37-7.34 m
-OCH ₃	3.49 s	3.48 s	3.50 s	3.51 s	3.48 s	3.49 s
(CH ₃) ₂ Si	0.02 s	0.01	0,01 s	0.01 s	C3: 0.00 s/C26: 0.14 s	C3: 0.00 s/C26: 0.14 s
<i>t</i> -BuSi	0.87 s	0.87	0.87 s	0.87 s	C3: 0.86 s/C26: 0.92 s	C3: 0.86 s/C26: 0.93 s

Tab. 1: Protonenresonanzen der MTPA-Ester **9b/c**, **29 b/c** und **32 b/c** (Kopplungen in Hz in Klammern)



3.4 Konfigurationsermittlung der MTPA-Ester der Hydroxyiridale

Mit dieser Methode wurden die Stereozentren der Hydroxyiridale **9**, **10**, **26**, **27**, **29** und **32** untersucht. Die Analyse der NMR-Daten lieferte alle notwendigen Resonanzen und somit konnte das Konfigurationsmodell angewendet werden. Das Beispiel der Mosher-Ester des Iridals **26** demonstriert deutlich wie sich die Protonenresonanzspektren der diastereomeren Ester unterscheiden. So erscheint das Dublett der Protonen an C18 des *R*-Esters einmal deutlich erkennbar bei 5.13 ppm und im Fall der epimeren Verbindung bei höherem Feld (5.00 ppm) zusammen mit den Resonanzen der Protonen an C14 und C22 (Abb. 38).

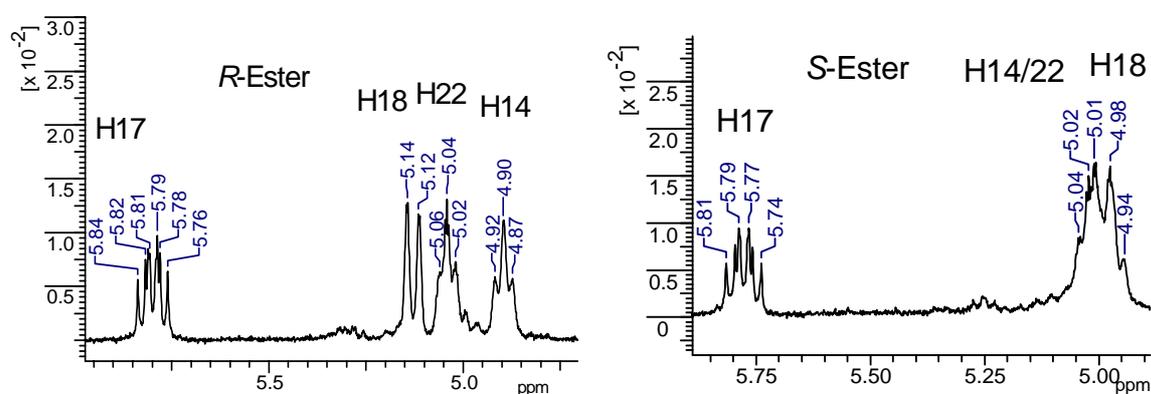


Abb.38: Ausschnitte der ^1H -NMR-Spektren des olefinischen Bereichs der *S*- bzw. *R*- MTPA-Ester **26b/c**

Analog verhält es sich für alle untersuchten Stoffe. Alle Spektren zeigen besonders im Bereich der chiralen Kohlenstoffatome Unterschiede in den Resonanzen der benachbarten Wasserstoffatome, so dass sich die notwendigen $\Delta\delta$ (*S*-*R*)-Werte leicht bestimmen lassen.

	<i>R</i> -Ester	<i>S</i> -Ester	$\Delta\delta$ (<i>S</i> - <i>R</i>)		<i>R</i> -Ester	<i>S</i> -Ester	$\Delta\delta$ (<i>S</i> - <i>R</i>)
20	b	c		27	b	c	
H14	5,48	5,41	-0,07	H14	5,02	5,08	0,06
H18	4,93	5,04	0,11	H18	5,16	5,01	-0,15
H28	1,6	1,43	-0,17	H28	1,55	1,65	0,1
H29	1,54	1,58	0,04	H29	1,63	1,62	0,01
32	b	c		26	b	c	
H14	5,32	5,25	-0,07	H14	4,9	5,02	0,12
H18	4,88	4,99	0,11	H18	5,13	4,98	-0,15
H28	1,51	1,37	-0,14	H28	1,49	1,54	0,05
H29	1,51	1,56	0,05	H29	1,72	1,71	-0,01
9	b	c		29	b	c	
H14	4,95	5,03	0,08	H14	4,92	4,93	0,01
H18	5,14	4,98	-0,16	H22	5,16	5,01	-0,15
H28	1,5	1,57	0,07	H28	1,48	1,49	0,01
H29	1,73	1,72	-0,01	H29	1,54	1,61	0,07

Tab. 2: ausgewählte Protonenresonanzen und $\Delta\delta$ (*S*-*R*)-Werte der Mosher-Ester der Iridale

Mit Hilfe dieser Daten ist es nun möglich das erarbeitete Konfigurationsmodell an zu wenden. Es zeigt sich, das alle positiven bzw. negativen Werte sich ausnahmslos auf die jeweilige Seite des chiralen Zentrums verteilen lassen. Abbildung 39 zeigt am Beispiel ausgewählter Resonanzdifferenzen der Naturstoffe **9**, **29** und **32** die Anwendung des Verfahrens.

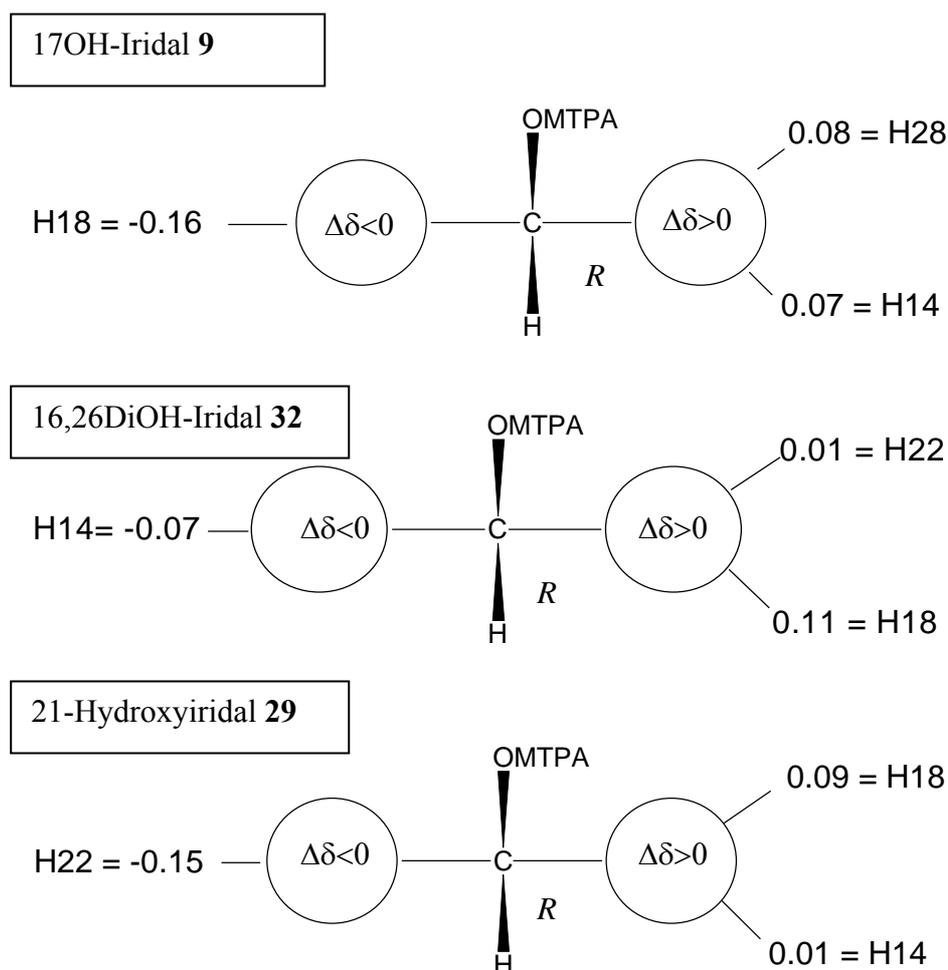
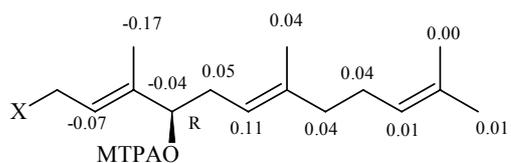


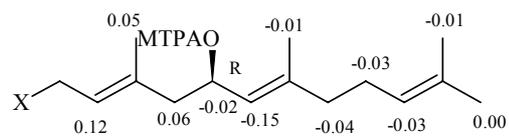
Abb. 39: Konfigurationsmodell nach Kakisawa für 17-OH-Iridal **9**,
 16,26-DiOH-Iridal **32** und 21-OH-Iridal **29**

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration liefert nach den bekannten Prioritätsregeln für alle Stereozentren der Hydroxy-Iridale die *R*-Konfiguration. Die Verteilung sämtlicher Resonanzdifferenzen und die Konfiguration der Stereozentren der Seitenketten sind in Abb. 40 abgebildet.

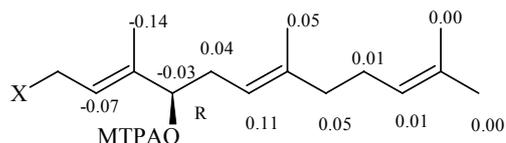
16-OH-Iridal **20**



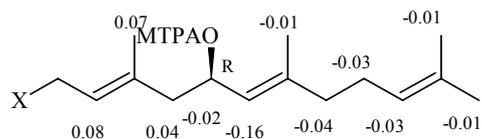
17,26 DiOH-Iridal **26**



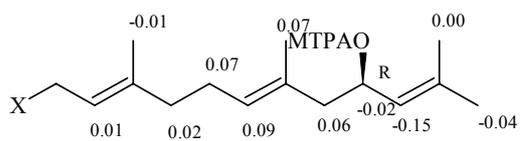
16,26-DiOH-Iridal **32**



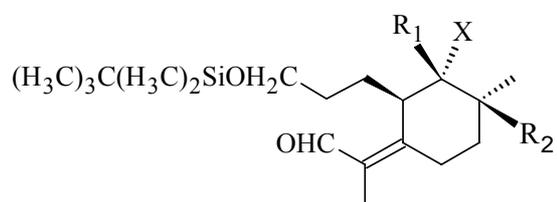
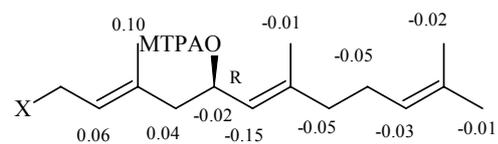
17-OH-Iridal **9**



21-OH-Iridal **29**



17OH-10 Desoxyiridal **27**



9, 20, 27, 29, = $R_1 = \text{CH}_3$

26, 32 = $R_1 = \text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)_3$

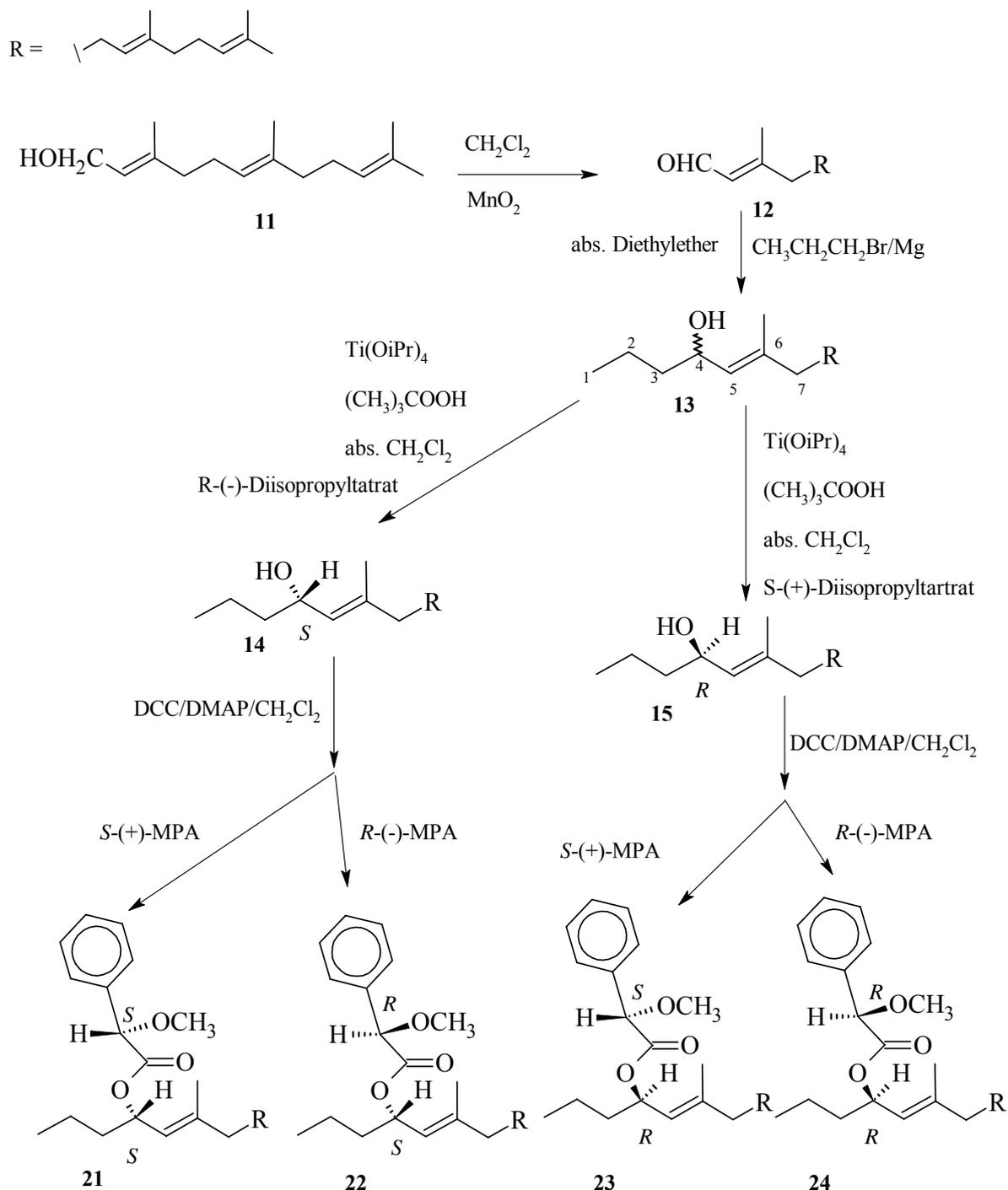
9, 20, 26, 29, 32 = $R_2 = \text{OH}$

27 = $R_2 = \text{H}$

Abb. 40: $\Delta\delta$ -Werte der Protonen in den Seitenketten der untersuchten Iridale

3.5 Bestimmung der absoluten Konfiguration mit MPA

3.5.1 Synthese und Konfigurationsermittlung der MPA-Ester der Modellverbindung



Um die letzten Zweifel an der Richtigkeit der Konfigurationsermittlung auszuräumen, die durch die Ergebnisse von Riguera [8] aufkommen könnten, wurde die Analyse mit O-Methylmandelsäure (MPA) [2] als Derivatisierungsmittel wiederholt.

Die Gültigkeit dieser Methode sollte zuerst für allylische sekundäre Alkohole anhand einer Modellverbindung gezeigt werden. Die Ausgangsverbindung für dieses Reagenz ist wieder der sekundäre Alkohol **13**. Die erforderlichen enantiomeren *R*- bzw. *S*-Alkohole **14** und **15** wurden mittels Sharpless-Epoxidierung [25,26] dargestellt. Die Veresterung der Alkoholfunktion lieferte in Methylenchlorid, unter Zugabe von DCC und DMAP, bei Raumtemperatur Ausbeuten zwischen 81-86 % für die resultierenden Ester **21-24**.

Für die Konfigurationsermittlung wurden die erforderlichen 1D- und 2D-NMR-Spektren der diastereomeren Ester gemessen. Besonders deutlich offenbart sich der Verschiebungseffekt für die endständige Methylgruppe (Abb. 41). Für den *R*-(MPA)-*R*-Ester erscheint das Triplet bei 0.87 ppm, hingegen zeigt das Protonenspektrum des *S*-(MPA)-*R*-Esters die Signalgruppe bei 0.74 ppm.

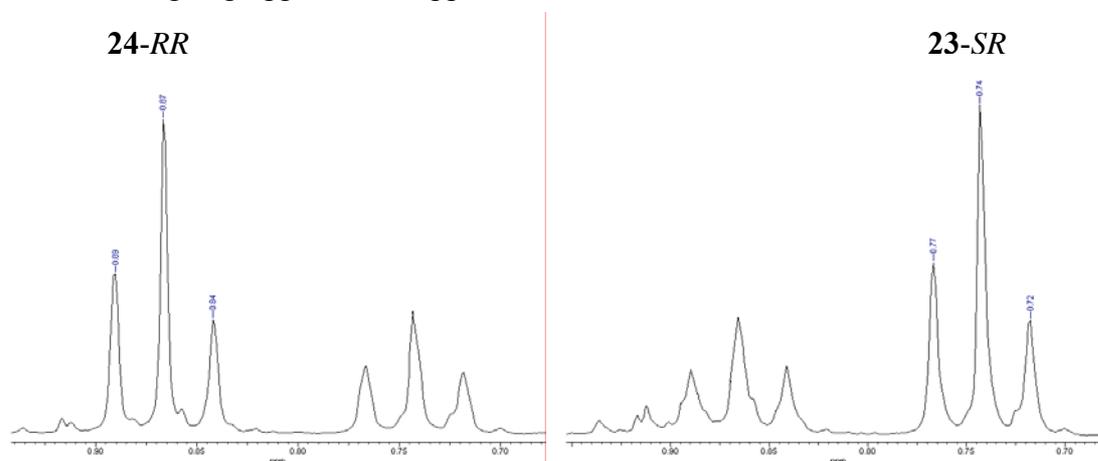


Abb. 41: Ausschnitte aus den ^1H -NMR-Spektren der MPA-Ester **23** und **24**

Dass die Alkohole nicht ganz enantiomerenrein vorliegen wird in diesen Spektren offensichtlich. Das Resonanzsignal der jeweils epimeren Verbindung ist deutlich zu erkennen. Aus der Integration der Signale lässt sich eine Enantiomerenreinheit zwischen 75-80 % ee ermitteln.

Für die Konfigurationsermittlung war dies jedoch nicht hinderlich. Es konnten sämtliche Resonanzen den jeweiligen Atomen zu gewiesen werden. Die chemischen Verschiebungen und die berechneten $\Delta\delta(S-R)$ -Werte sind für die signifikantesten Wasserstoffatome der Ester in Tab. 3 dargestellt.

		ppm			ppm	$\Delta\delta(S-R)$
<i>S</i> -Ester- <i>R</i> -Alkohol 23	H1	0.74	<i>R</i> -Ester- <i>R</i> -Alkohol 24	H1	0.86	-0.12
	H2	1.05		H2	1.25	-0.20
	H5	5.08		H5	4.93	0.15
	H16	1.68		H16	1.58	0.10
						$\Delta\delta(S-R)$
<i>S</i> -Ester- <i>S</i> -Alkohol 21	H1	0.86	<i>R</i> -Ester- <i>S</i> -Alkohol 22	H1	0.74	0.12
	H2	1.25		H2	1.05	0.20
	H5	4.93		H5	5.08	-0.15
	H16	1.58		H16	1.68	-0.10

Tab. 3: ausgewählte Protonenresonanzen und $\Delta\delta(S-R)$ -Werte der Modell-MPA-Ester **21-24**

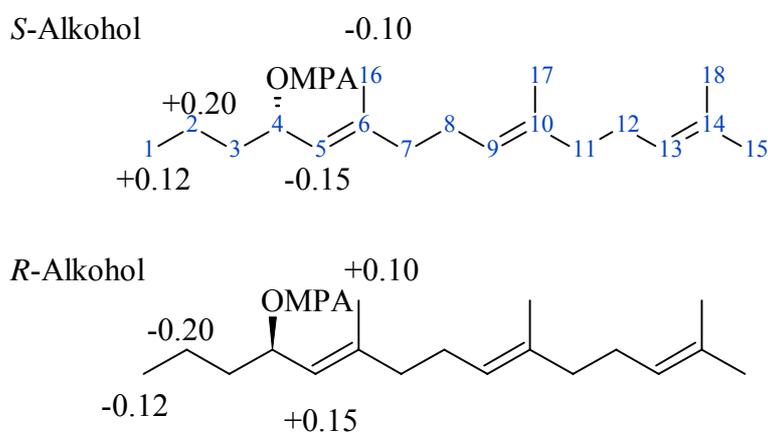


Abb. 42: $\Delta\delta(S-R)$ -Werte der Protonen der MPA-Ester der Modellverbindung

Die Auswertung des Konfigurationsmodells (Abb. 7) für die Modellverbindung ergab die jeweilige Konfiguration des eingesetzten Alkohols (siehe Abb.43) und zeigte die Gültigkeit dieses Verfahrens für allylische sekundäre Alkohole.

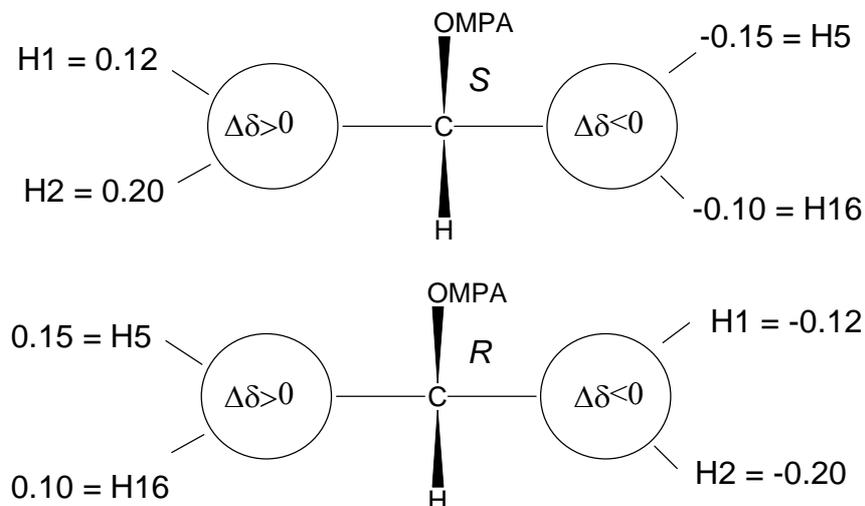
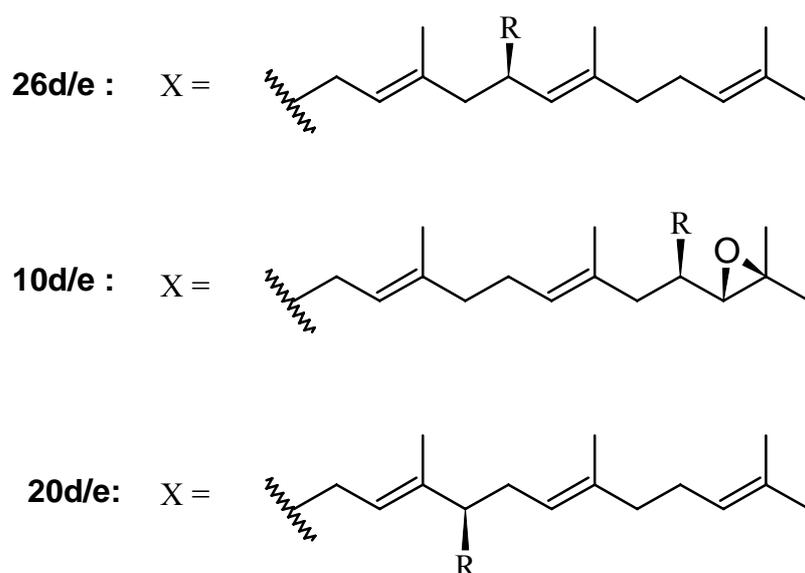


Abb. 43: Konfigurationsmodell der MPA-Ester des *S*- und *R*-Alkohols

3.5.2 Konfigurationsermittlung der MPA-Ester der Hydroxyiridale

Nach der für die Modellverbindungen entwickelten Methodik wurden die *S*- und *R*-MPA-Ester von 16-Hydroxy-iridal **20** (*I. sibirica*), 17,26 Dihydroxy-iridal **26** (*I. missouriensis*) und 21-Hydroxy-22,23-epoxy-iridal **10** (*I. cristata*) synthetisiert und NMR-spektroskopisch untersucht. Dazu wurden die jeweiligen Silylether **10a**, **20a**, und **26a** der Naturverbindungen, mit *S*- bzw. *R*- α -Methoxyphenylessigsäure (MPA) umgesetzt.



	R
10d,20d,26d	<i>R</i> -MPA
10e,20e,26e	<i>S</i> -MPA

Die resultierenden Ester wurden anschließend massenspektrometrisch charakterisiert. So liefern die ESI-MS-Messungen für den *S*-MPA-Ester **20e** ($m/z = 736$) Addukte der Form $[M+Na]^+$ als Basepeak. Das Massenspektrum zeigt außerdem ein Ion ($m/z = 775$), welches aus der Anlagerung eines Kaliumatoms resultiert (Abb. 44).

MS^2 -Experimente zeigten dass der Peak bei $m/z = 645$ eine Verunreinigung des Gerätes oder der Probe ist.

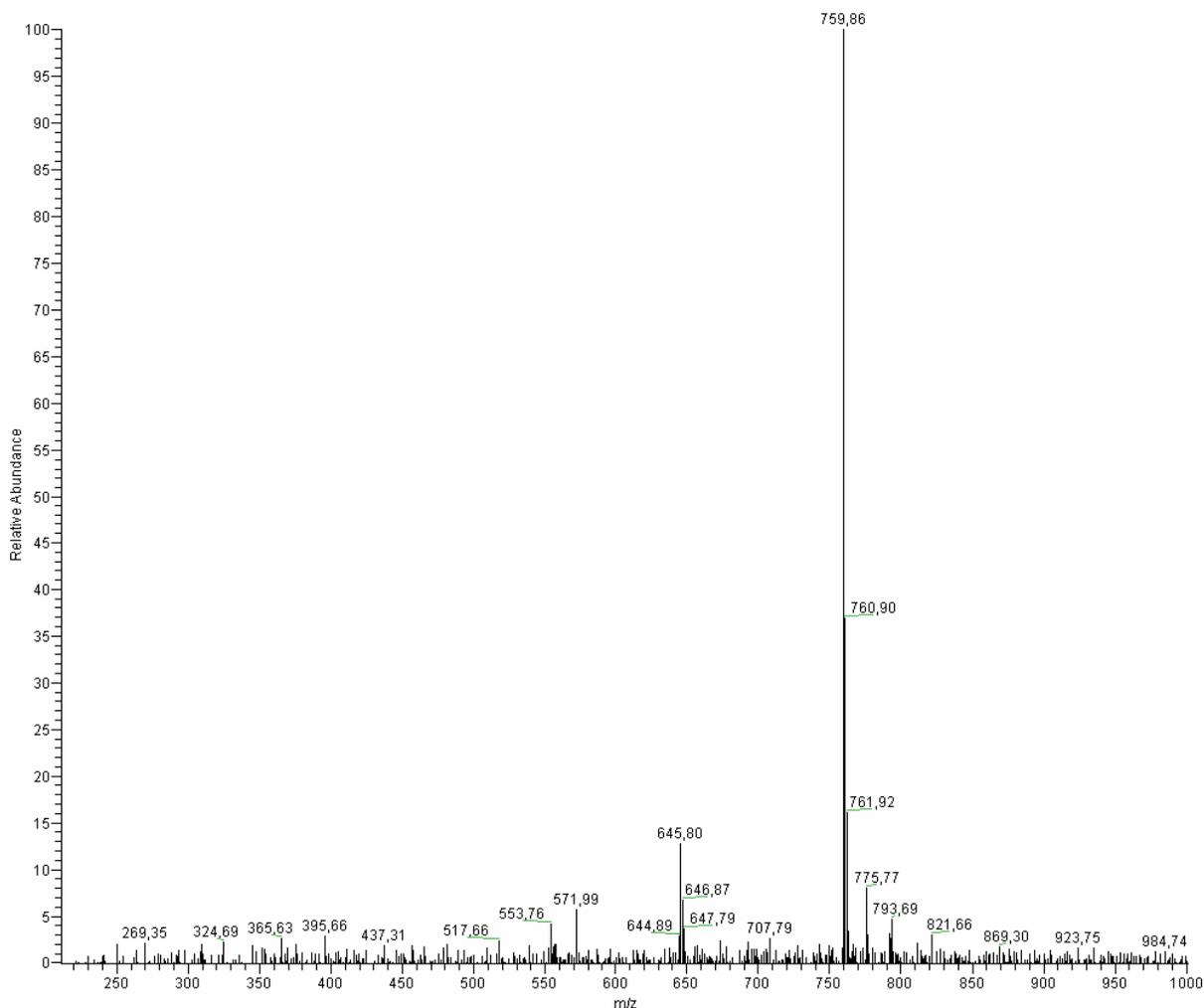


Abb. 44: ESI-MS-Spektrum des Esters **20e**

Nach erfolgreicher Reinigung der Produkte (Ausbeute: 70-80%) mittels präp.-RP-HPLC, wurden daraufhin die Resonanzspektren der Derivate aufgenommen. Das Beispiel der diastereomeren Ester des 16-Hydroxyiridals **20** demonstriert die Analyse der Spektren und die damit verbundene Konfigurationsermittlung. Besonders gut kann man die Verschiebungen der Signale anhand der Singulets der Methylgruppen der Derivate erkennen (Abb. 45). So werden die Resonanzen der Methylgruppen an C29 und C30 (L^2) des *R*-MPA-Esters **20d** (1,56 ppm und 1,57 ppm) zu tieferem Feld verschoben als die des *S*-MPA-Esters **20e** (1,43 ppm und 1,56 ppm), was für ihre Nähe zur Methoxygruppe spricht. Die Signale der Protonen an C28 (L^3) des *R*-MPA-Esters (1,22 ppm) erscheinen analog zur Theorie bei höherem Feld als das Signal des *S*-MPA-Esters (1,46 ppm).

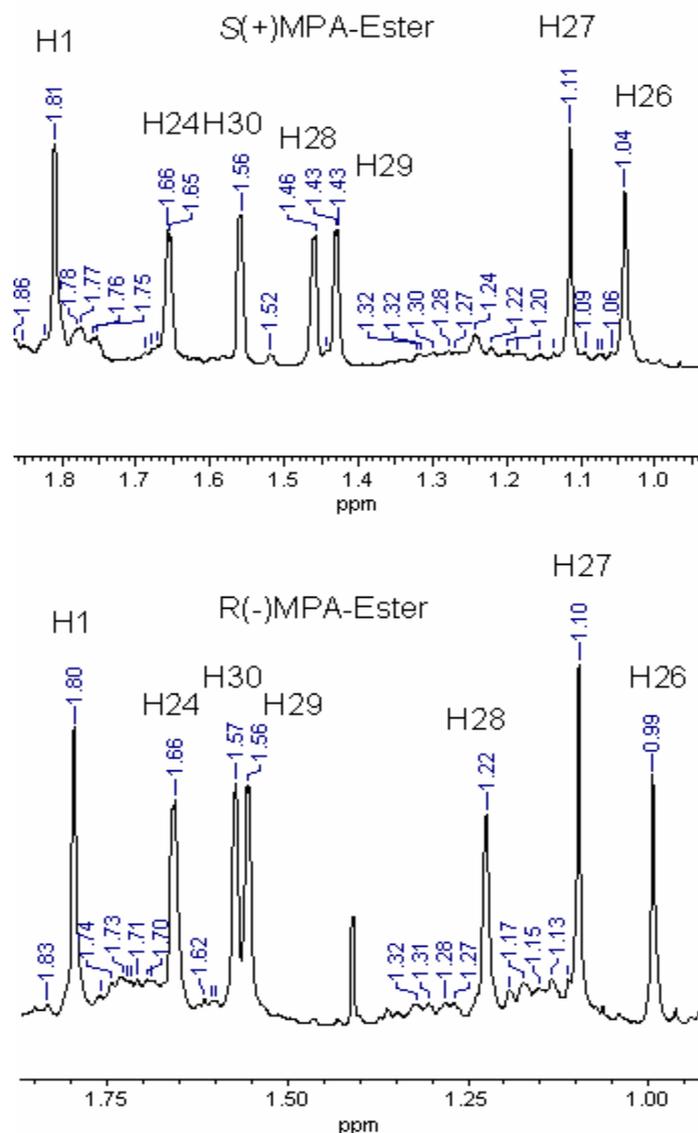


Abb. 45: Ausschnitt des ¹H-Spektrums der Ester **20d** und **20e**

Mit Hilfe einer detaillierten Analyse der HMQC und HMBC-Spektren konnten die Strukturen bestätigt und sämtliche Resonanzen zu geordnet werden. Die aus diesen Analysen gewonnenen NMR-Daten ermöglichten dann die Berechnung der $\Delta\delta(S-R)$ -Werte der Protonen in der Seitenkette (Abb. 46).

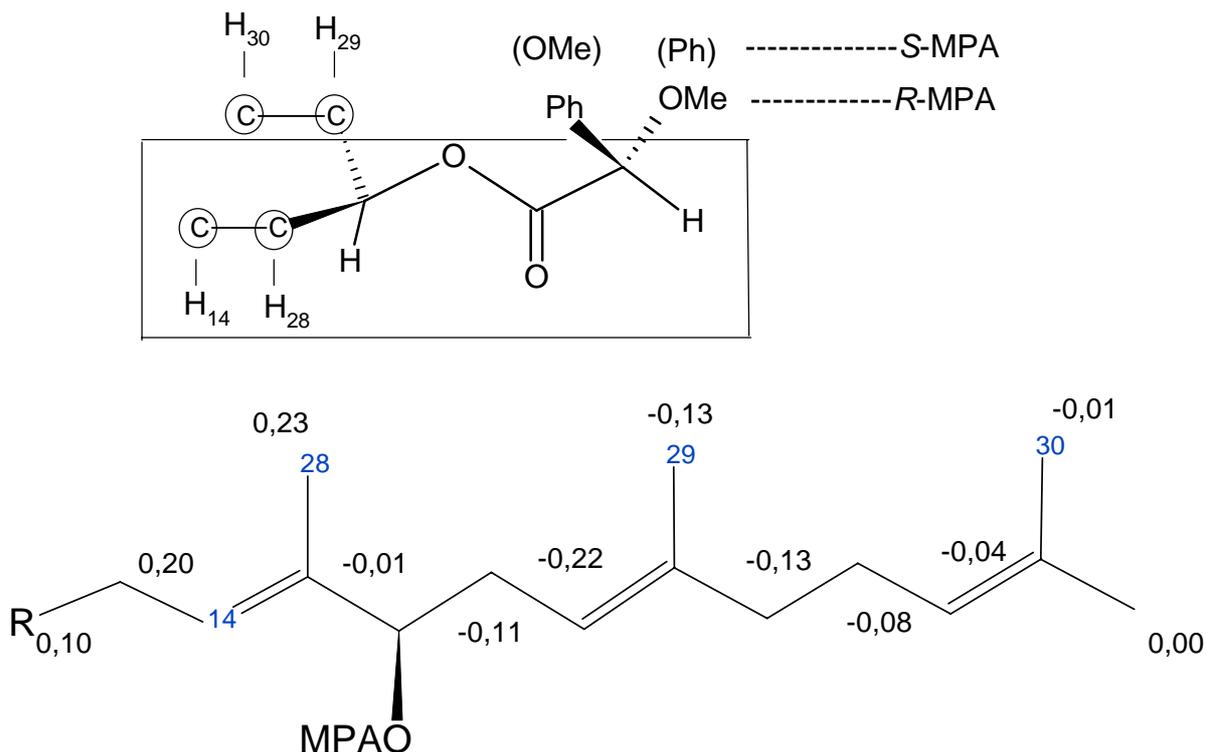


Abb. 46: $\Delta\delta(S-R)$ -Werte der Protonen in der Seitenkette des 16-Hydroxyiridals **20**

Es wurde nun das modifizierte Modell von Kakisawa (Abb. 47) verwendet, um die absolute Konfiguration des chiralen Kohlenstoffatoms zu bestimmen. Für die diastereomeren MPA-Ester ist die Abschirmung durch den aromatischen Substituenten der bestimmende Effekt. Da die Entschirmung oft der ausschlaggebende Effekt der MTPA-Ester ist, wechseln infolgedessen die $\Delta\delta(S-R)$ -Werte ihr Vorzeichen. Somit wird das folgende Modell für die Analyse der absoluten Konfiguration benutzt.

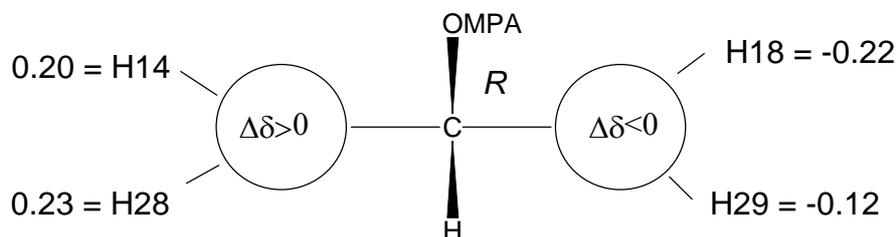


Abb. 47: Konfigurationsmodell der MPA-Ester des Iridals **20**

Demnach hat das Kohlenstoffatom C16 der Verbindung **20** die *R*-Konfiguration. Nach dieser Methodik wurden außerdem die Stereozentren der Iridale **10** und **26** analysiert. Für diese beiden Verbindungen konnten ebenfalls die erforderlichen Werte aus den NMR-Messungen gewonnen werden, die in Abb. 48 dargestellt sind.

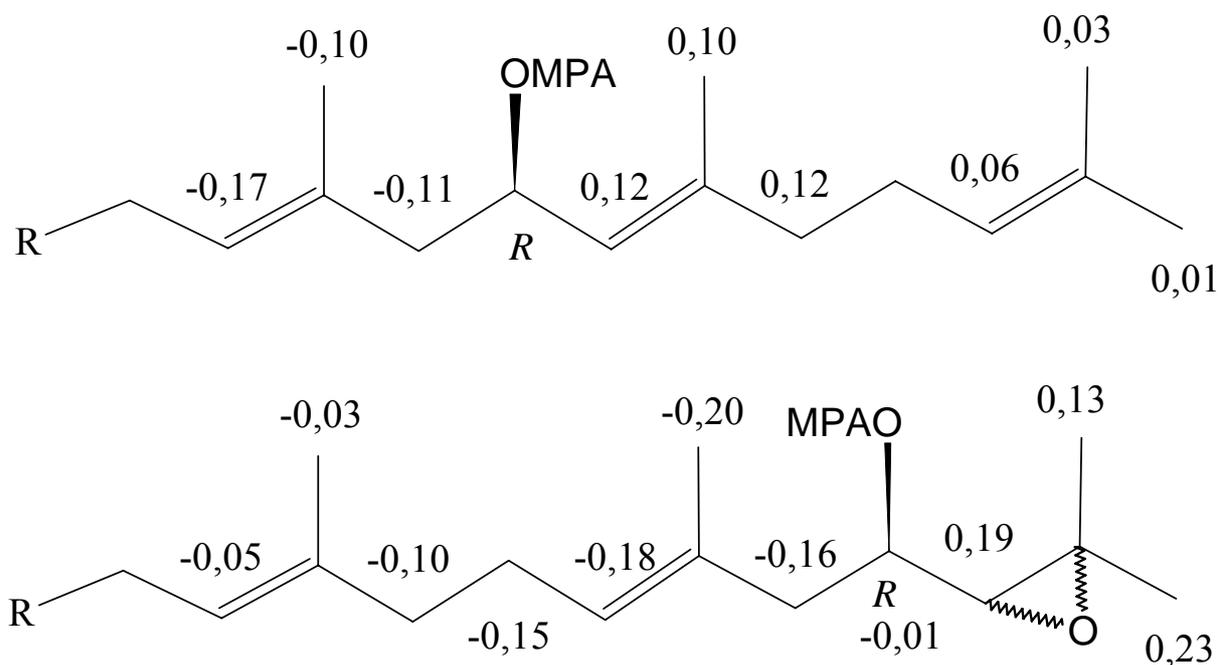


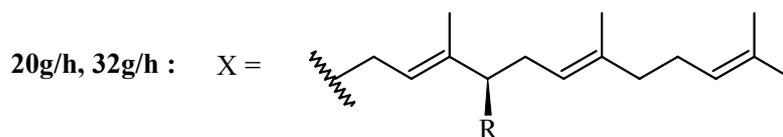
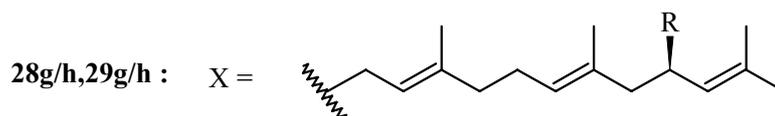
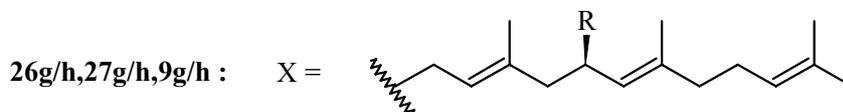
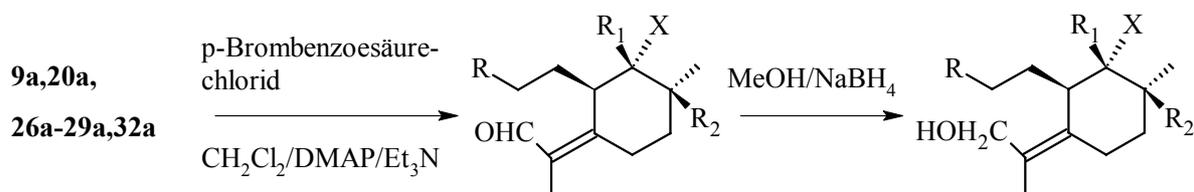
Abb. 48: $\Delta\delta(S-R)$ -Werte der Protonen in der Seitenkette des 17,26-Dihydroxyiridals **26** und des 21-Hydroxy-22,23-Epoxyiridals **10**

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration liefert für die chiralen Kohlenstoffatome in beiden Fällen die *R*-Konfiguration.

Die Analyse der NMR-Spektren, der mit α -Methoxyphenyllessigsäure (MPA) veresterten Iridale, bestätigt somit die Ergebnisse des MTPA-Verfahrens nach Kakisawa [6].

3.6 Exciton chirality-Methode nach Nakanishi

Für dieses Verfahren wurden die Mono- bzw. Di-Silylether der Hydroxyiridale **9a**, **20a**, **26a-29a** und **32a** mit p-Brombenzoesäurechlorid umgesetzt. Die Reaktion verläuft bei RT innerhalb von fünf Stunden mit Ausbeuten zwischen 66-92 % in absolutem Methylchlorid. Von den resultierenden Estern **15g-21g** wurden anschließend CD-, ¹H-NMR und UV-Spektren vermessen. Durch eine Reduktion der Carbonylfunktion mit Natriumborhydrid wurde anschließend der Einfluss des Acrolein-Chromophors auf die CD-Spektren untersucht. Zudem wurde die Liste der zu untersuchenden Substanzen durch das 16,26-Dihydroxyiridal aus *I. setosa* [36] erweitert.



	R	R ₁	R ₂
09g/h	CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ <i>t</i> Bu	CH ₃	OH
20g/h	CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ <i>t</i> Bu	CH ₃	OH
26g/h	CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ <i>t</i> Bu	CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ <i>t</i> Bu	OH
27g/h	CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ <i>t</i> Bu	CH ₃	H
28g/h	CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ <i>t</i> Bu	CH ₃	H
29g/h	CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ <i>t</i> Bu	CH ₃	OH
32g/h	CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ <i>t</i> Bu	CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ <i>t</i> Bu	OH

Die Verbindung **32g** wurde mittels 1D- und 2D-NMR-Spektroskopie detailliert analysiert. Das Spektrum zeigt für die aromatischen Protonen der p-Brombenzoylgruppe ein AB-System zwischen 7.54 und 7.88 ppm. Das Proton am chiralen Zentrum der Seitenkette erscheint als Triplett bei 5.27 ppm. Alle übrigen Signale zeigen kaum Unterschiede zu den nicht veresterten Verbindungen in ihren Resonanzen. Die Auswertung der weiteren Signale erfolgte durch die Analyse der HMBC und HMQC Spektren.

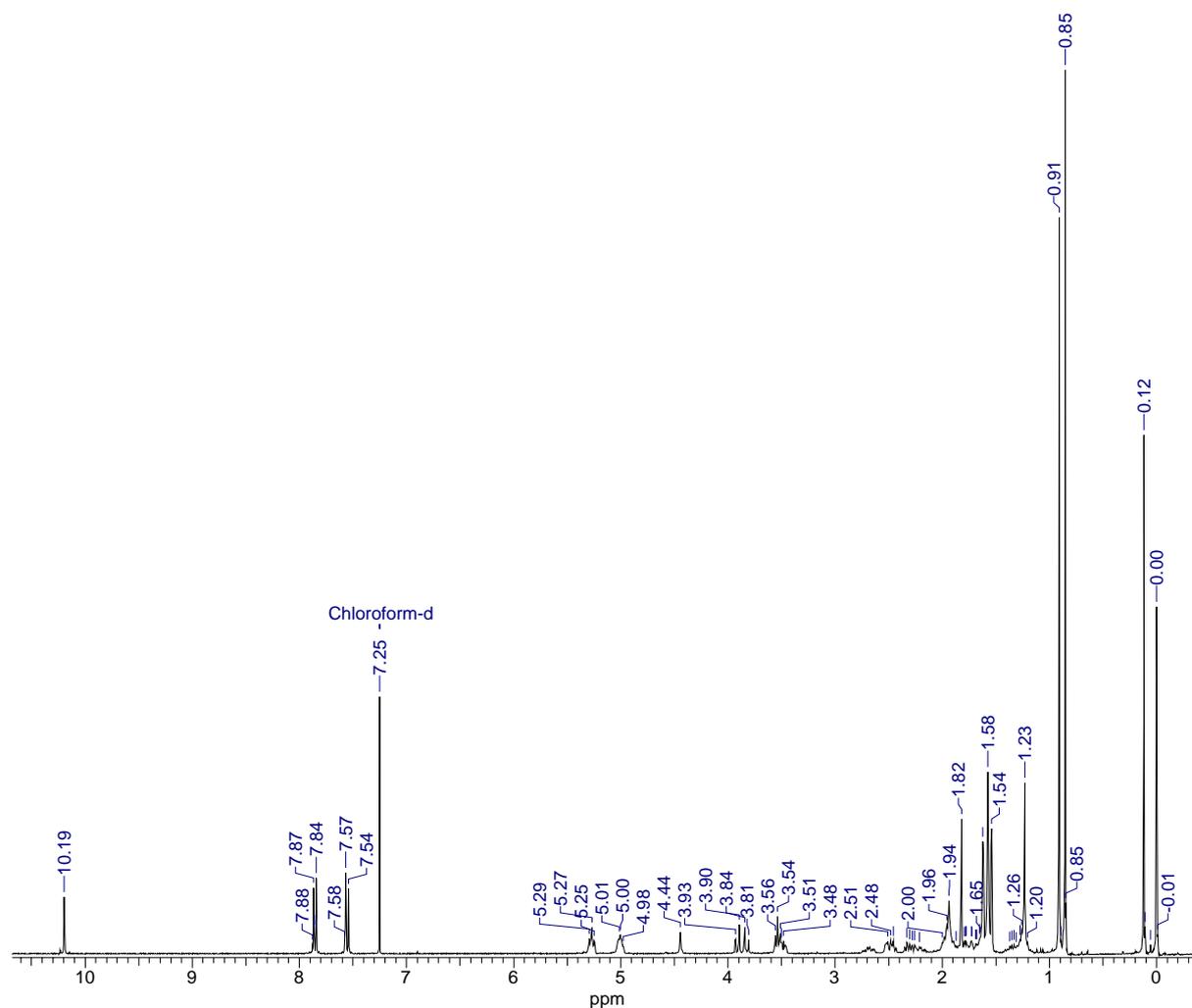
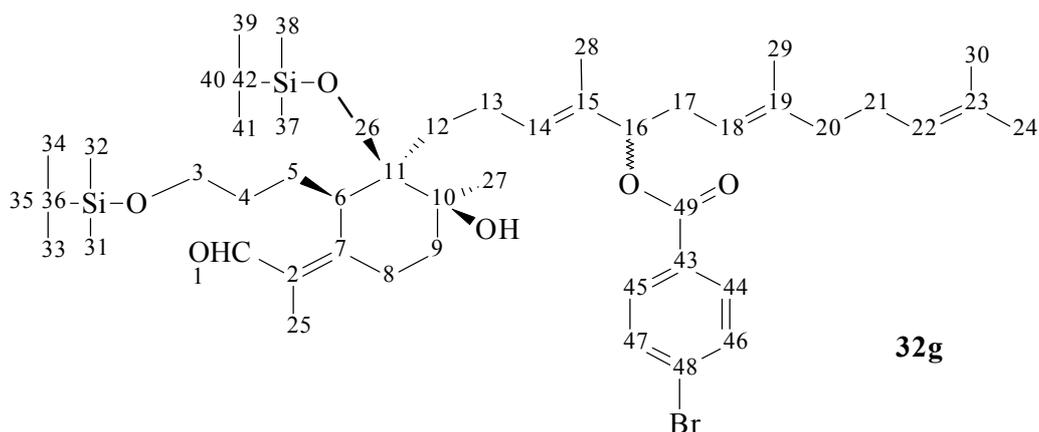


Abb. 49: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Esters **32g**



	δ [ppm]		δ [ppm]
H-1	10.19 s	H-21	1.96-2.02 m
H-3	3.54 t (6.5)	H-22	5.01 m
H-4	1.2-1.3 m	H-24	1.62 s
H-5	1.85-1.95 m	H-25	1.82 s
H-6	3.51 m	H-26	3.86 AB-System (10.3)
H-8	2.46-2.60 m	H-27	1.23 s
H-9	1.6-1.7 m	H-28	1.58 s
H-12	1.15-1.20 m	H-29	1.58 s
H-13	1.75-1.85 m	H-30	1.54 s
H-14	5.28 t (7)	H31/32	0.00 s
H-16	5.27 t (7)	H33/34/35	0.85 s
H-17	2.25-2.35 m	H37/38	0.12 s
H-18	5.00 m	H39/40/41	0.91 s
H-20	1.90-2.00 m	H44/45/46/47	7.70 AB-System (8.5)

Tab. 4: Protonenresonanzen des Esters **32g** (Kopplungen in Hz in Klammern)

Durch den Vergleich mit diesen Daten wurden die meisten Signale der ^1H -NMR-Spektren der übrigen Ester den jeweiligen Atomen zugeordnet. Durch die Messung von ESI-MS-Spektren konnten die Substanzen zusätzlich charakterisiert werden. Die Spektren zeigen für alle Derivate Natriumaddukte $[\text{M}+\text{Na}]^+$ der Moleküle.

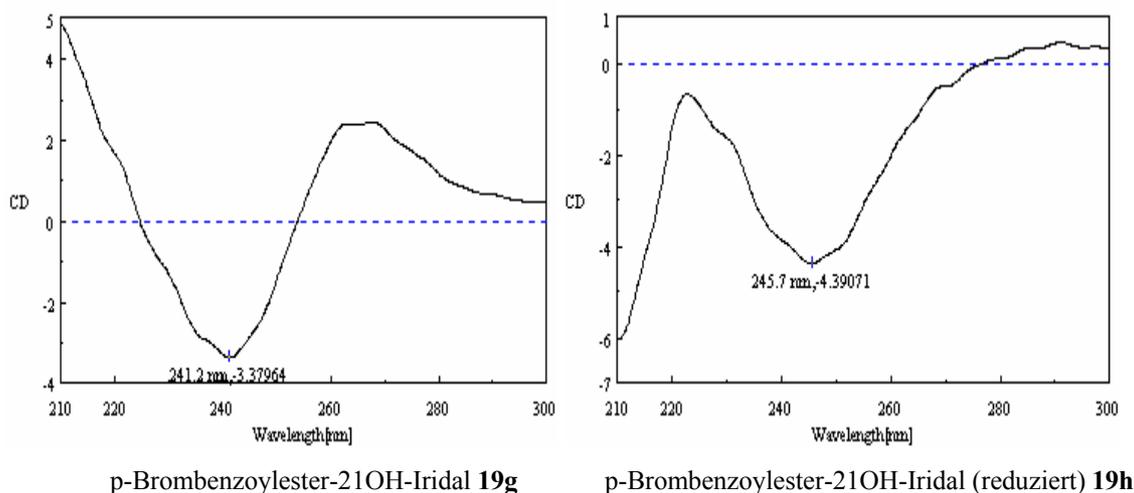


Abb. 50: CD-Spektren der p-Brombenzoesäureester **19g/h**

Die CD-Spektren der Ester wurden in abs. MeOH bei 20° C gemessen und zeigen im Bereich zwischen 240-260 nm einen negativen Cotton-Effekt. (Abb. 50 und Tabelle 5) Bemerkenswert ist, dass der Cotton-Effekt auch bei den nicht reduzierten Verbindungen deutlich zu erkennen ist. Er ist nur zu etwas niedrigeren Wellenlängen verschoben. Darüber hinaus zeigen diese Spektren einen zweiten, positiven Effekt im Bereich um 255-265 nm, der mit höchster Wahrscheinlichkeit durch die ungesättigte Aldehydgruppe hervorgerufen wird, die sich in unmittelbarer Nähe zu den chiralen Atomen C6, C10 und C11 befindet. Vergleichbare CD-Spektren mit einem positiven Cotton-Effekt wurden bereits für das underivatisierte 16OH-Iridal gemessen, und der positive Cotton-Effekt wurde als Hinweis auf die (6*R*, 10*S*, 11*S*)-Konfiguration des Iridalringes interpretiert [24].

		<u>unreduziert</u>		
	<i>I.variegata</i>	<i>I.variegata</i>	<i>I.variegata</i>	<i>I.versicolor</i>
Verbindung	21OH- 10- Desoxyiridal 28	21OH- Iridal 29	17,26DiOH- Iridal 26	16,26DiOH- Iridal 32
UV- Max.[nm]	247	249	246	247,5
e	21500	22100	21010	20500
CD- Max.[nm]	244,5	241.2;261,5	241; 260,5	233.7;256.4
$\epsilon\Delta$	-1,01	-3,4; 2,3	-1,98; 7,52	-1,2; 7,02
		<u>reduziert</u>		
UV- Max.[nm]	245	242	242,5	243
e	21000	18487	22460	22910
CD- Max.[nm]	244	245,7	251	261
$\epsilon\Delta$	-1,21	-4,4	-2,9	-2,6
		<u>unreduziert</u>		
	<i>I.setosa</i>	<i>I.sibirica</i>	<i>I.missouriensis</i>	<i>I.missouriensis</i>
Verbindung	16,26DiOH- Iridal 32	16OH- Iridal 20	17OH- 10- Desoxyiridal 27	17OH- Iridal 9
UV- Max.[nm]	247	248	245,5	245,5
e	19500	19750	17900	18500
CD- Max.[nm]	238.1;256.8	239.2;258.8	242,5; 261,3	247,1; 260,4
$\epsilon\Delta$	-0,90; 0,95	-2,01; 1,85	-1,18; 1,3	-2,20; 2,02
		<u>reduziert</u>		
UV- Max.[nm]	243	247	242,5	243
e	20100	19500	20100	19210
CD- Max.[nm]	260,7	260,7	245,8	248,5
$\epsilon\Delta$	-1,5	-2,52	-1,74	-1,8

Tab. 5: Messwerte der UV- und CD-Spektren

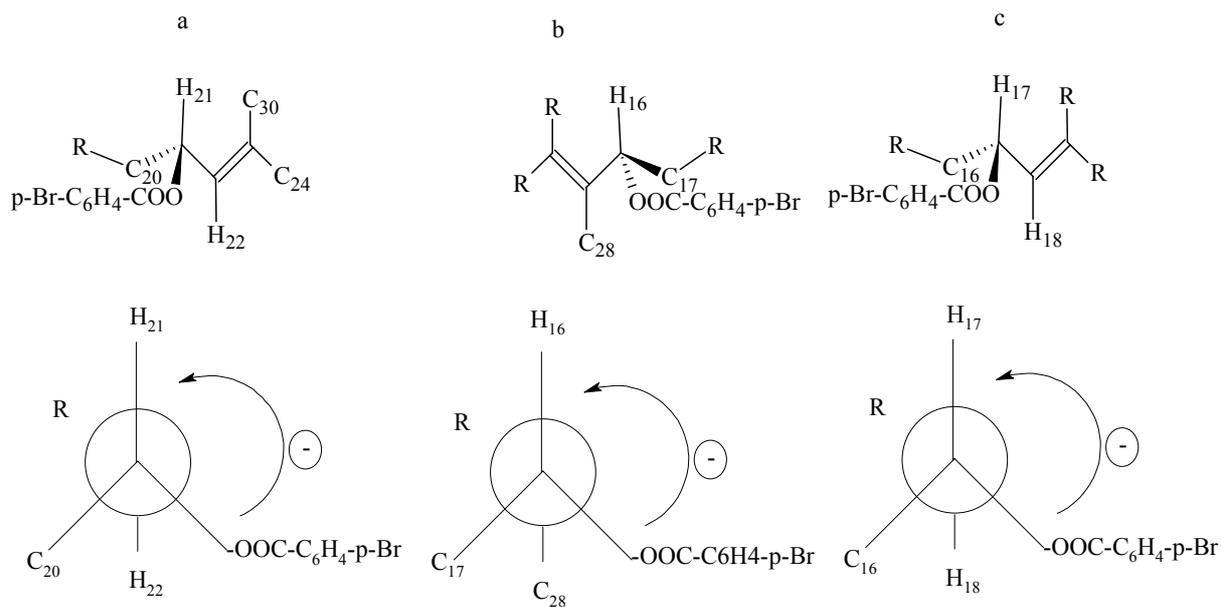


Abb. 51: "exciton-chirality"-Modell für C21, C16 und C17

Nach dem Modell von Nakanishi (siehe Abb.51) besitzen die chiralen Zentren an den Kohlenstoffatomen C16, C17 und C21 somit die *R*-Konfiguration.

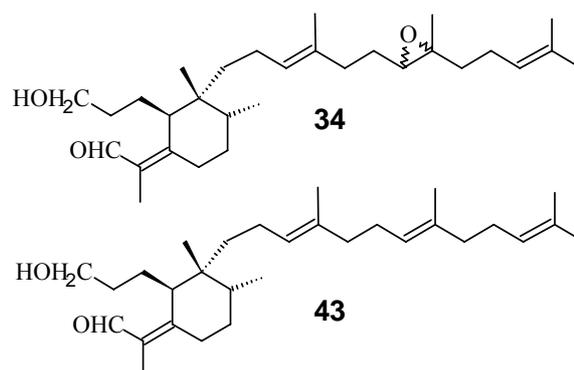
Die Resultate der "exciton-chirality"-Methode für die Naturstoffe werden durch die Ergebnisse der Modellverbindung bestätigt [23]. Somit scheint dieses Verfahren eine verlässliche Methode für die Bestimmung der absoluten Konfiguration allylischer acyclischer sekundärer Alkohole zu sein.

3.7 Bestimmung der absoluten Konfiguration der Epoxy-Iridale

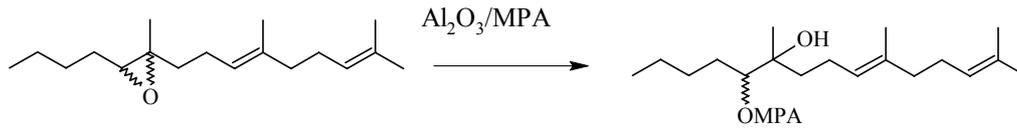
3.7.1 Syntheseplanung für die Bestimmung der absoluten Konfiguration der Epoxyiridale

Um nun ebenfalls die Konfiguration der Epoxyiridale zu bestimmen, bedarf es Überlegungen zur Umlagerung des Oxiransringes zum sekundären acyclischen Alkohol, da ein Verfahren, um die absolute Konfiguration dieser Verbindungsklasse direkt zu bestimmen, derzeit nicht existiert. Eine anschließende geeignete Derivatisierung sollte eine chiroptische und falls es die zur Verfügung stehende Substanzmenge zulässt – NMR-spektroskopische Untersuchung ermöglichen, welche die absolute Konfiguration der Stereozentren liefert.

Aus den ^{13}C -NMR Daten des Epoxyiridals **34** aus *I. germanica* „Rococo“ läßt sich nach Searle [37] für die zwei asymmetrischen Kohlenstoffatome ableiten, dass der Oxiranring *trans*-substituiert ist. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen über das 10-Deoxyiridal **43**, eines potentiellen biosynthetischen Vorläufers des Naturstoffes **34**,



welches an der zugehörigen Stelle eine all-*E*-konfigurierte Doppelbindung besitzt. [52] Demnach sollte in diesem Fall das Ringsystem entweder *R,R*- oder *S,S*- Konfiguration aufzeigen. Eine sehr große Anzahl an Verfahren für die Oxiran-Allylalkohol-Umlagerung ist heute bekannt. Eine sehr elegante Möglichkeit den Oxiranring zu öffnen, könnte eine von Posner [38] beschriebene Methode sein. Hierbei kommt es zur Reaktion der Epoxide mit Aluminiumoxid, welches vorher mit schwachen Nukleophilen belegt wurde. In seinen Arbeiten beschreibt er die Addition von Essigsäure als Nukleophil an das geringer substituierte Epoxid-Kohlenstoffatom von Methylcyclohexenoxid. Für unsere Problematik wäre es den Versuch wert anstelle von Essigsäure beispielsweise α -Methoxyphenylessigsäure (MPA) einzusetzen, um die gewünschten Mosher-Derivate zu erhalten.



Für die Umlagerungen scheinen zudem Umsetzungen mit Li-dialkylamiden [39] eine sehr viel versprechende Möglichkeit zu sein. Für Epoxyiridal ähnliche Verbindungen gibt es schon erste erfolgreiche Anwendungen [40] (Abb. 52). Hierbei bleibt die Konfiguration des Epoxids im entstandenen sekundären Alkohol erhalten, so dass sich aus dieser Messung die Geometrie des Epoxidrings ermitteln lässt.

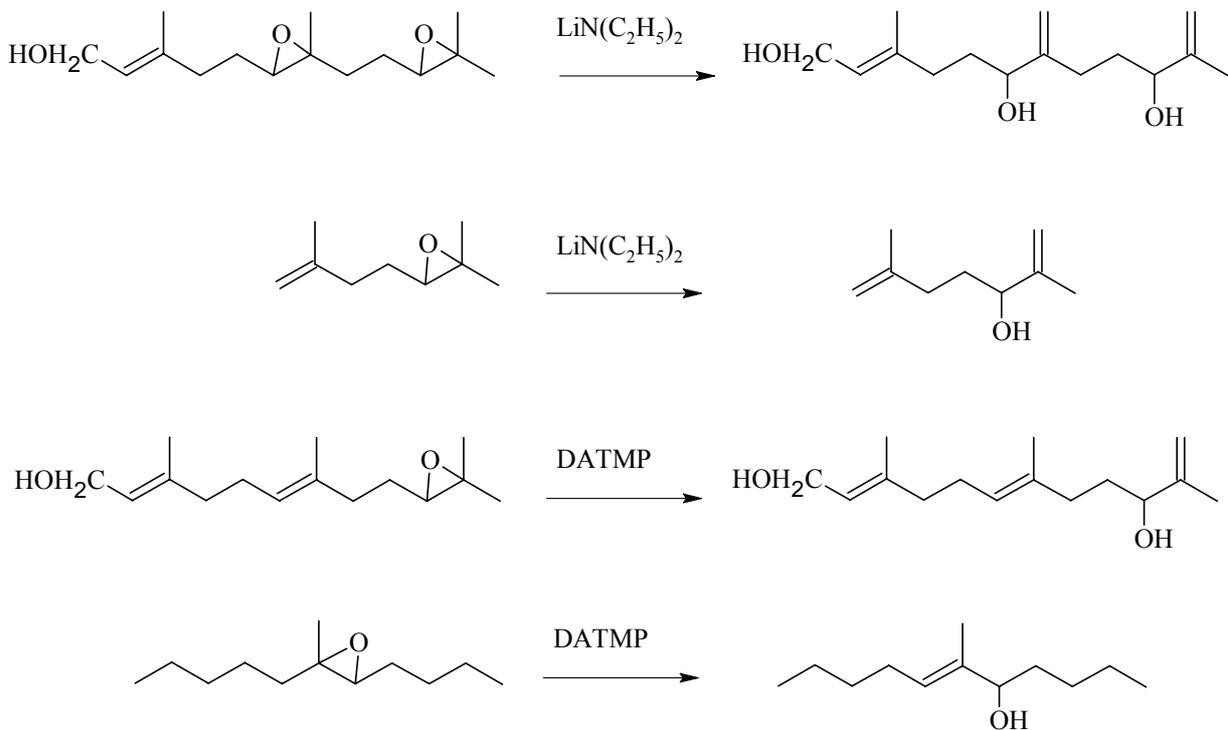
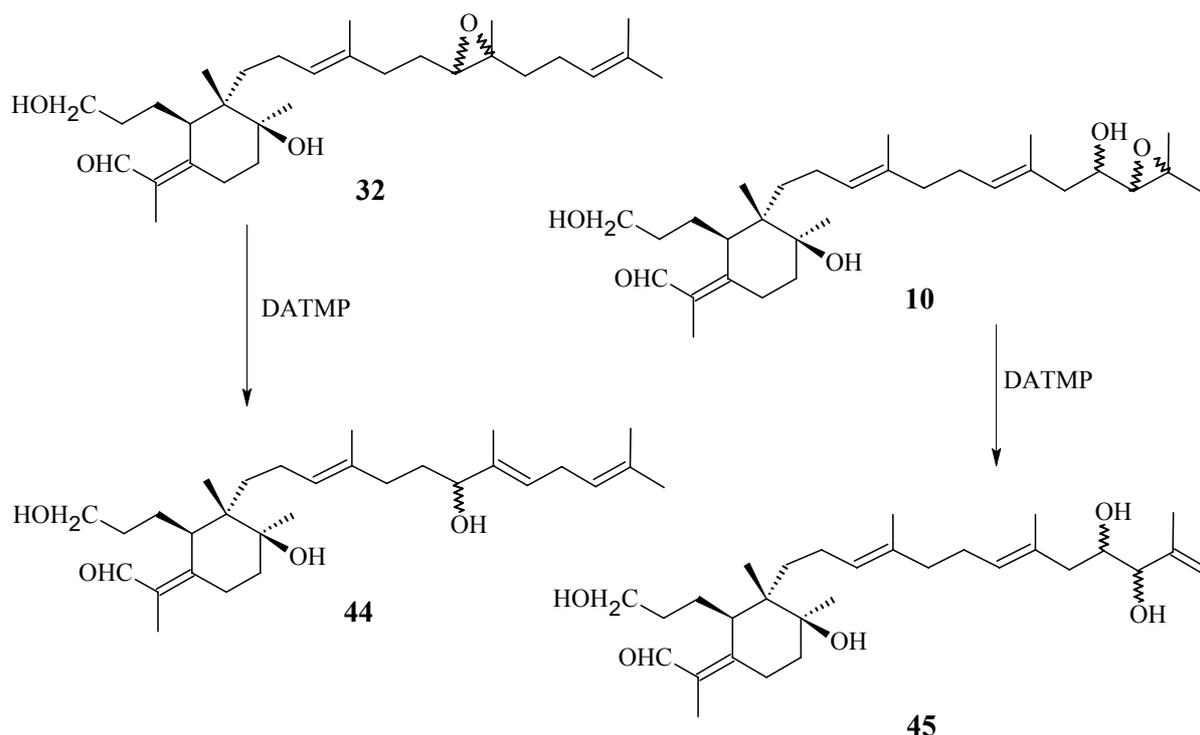


Abb. 52: Epoxid-Allylalkohol Umlagerungen

Ein neues Organoaluminium-Reagens, Diethylaluminium-2,2,6,6-tetramethylpiperidin (DATMP) [41], welches leicht aus Diethylaluminiumchlorid und dem entsprechenden Lithiumpiperidinnamid [42] bereitet werden kann, scheint aber das Reagens der Wahl zu sein. Gegenüber 2,2,3-trisubstituierten Oxirananen ist es, bei äußerst milden Reaktionsbedingungen und guten Produktausbeuten, sehr reaktionsfähig.

Aus den Beobachtungen konnte man für diese Reaktion folgende Selektivitätsregeln ableiten:

1. Es entsteht ein sekundärer Allylalkohol als einziges Produkt.
2. Das erforderliche Proton stammt von der Alkylgruppe an C-2, die sich in *cis*-Stellung zum Wasserstoffatom an C-3 befindet.
3. Die entstehende Doppelbindung bevorzugt die (*E*)-Konfiguration.



Somit ist zu erwarten, dass die Verbindung **10** in erhoffter Weise zu entsprechenden Exo-Methylenverbindungen **45** abreagiert. Die Substanz **32** sollte demnach unter Formierung der bisallylischen Verbindung **44** reagieren. Wenn diese Produkte jedoch für die weiteren Umsetzungen zu instabil sind, besteht die Möglichkeit auf eine der herkömmlichen Reaktionen mit Li-dialkylamiden ausweichen. Lithiumdiethylamid wäre dann das notwendige Reagenz, das jedoch nur unter deutlich aggressiveren Reaktionsbedingungen und wesentlich geringeren Ausbeuten die notwendigen Derivate liefern könnte.

Damit bei der Analyse der absoluten Konfiguration eindeutige Ergebnisse erzielt werden, ist es notwendig, dass nur das zu untersuchende chirale Zentrum mit dem Derivatisierungsreagenz reagiert. Deswegen sollte zuerst die primäre Hydroxygruppe an C3 durch eine geeignete Schutzgruppe blockiert werden. Die Wahl fiel dabei erneut auf die

bereits gut untersuchte *t*-Butyldimethylsilyl-Gruppe, welche selektiv mittels DBU als Base, die primäre Hydroxyfunktion schützt. Ist es notwendig auch die sekundäre Alkoholfunktion in der Seitenkette zu blockieren, sollte der Einsatz von Imidazol [33] als Hilfsbase bei dieser Schutzgruppenreaktion das erforderliche Produkt liefern. Nach erfolgter Blockierung der Hydroxyfunktionen ist es dann möglich den Oxiranring durch eine an den Modellverbindungen (Abb. 16) erfolgreich getestete Methode zu öffnen und zu derivatisieren.

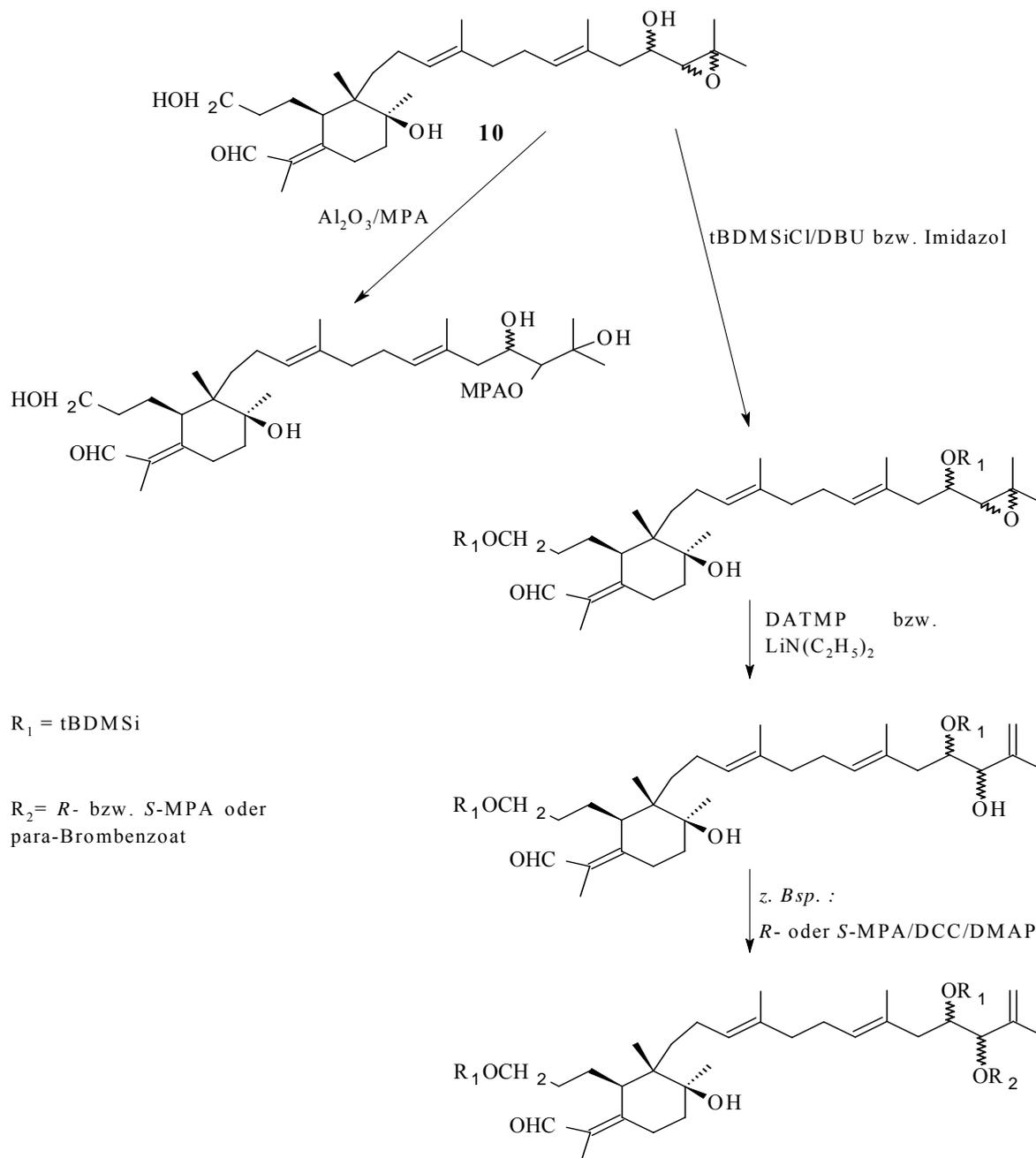
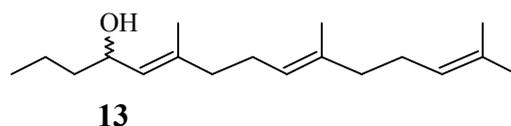


Abb. 53: Syntheseplan für die Darstellung der Derivate des Epoxyiridals **10**

Um die allgemeine Gültigkeit der neuen Methode zu zeigen, und da die Epoxyiridale sich nicht in allzu großen Mengen isolieren lassen, wird das neue Verfahren an geeigneten Modellverbindungen getestet.

Für die Epoxyiridale bietet sich die schon für die Konfigurationsermittlung der Hydroxyiridale gewählte Verbindung **13** als Vergleichssubstanz an.



Die gewünschten optischen reinen Epoxide sollten sich durch eine Epoxidierung der racemischen Modellsubstanz **13** nach Sharpless [25,26] darstellen lassen.

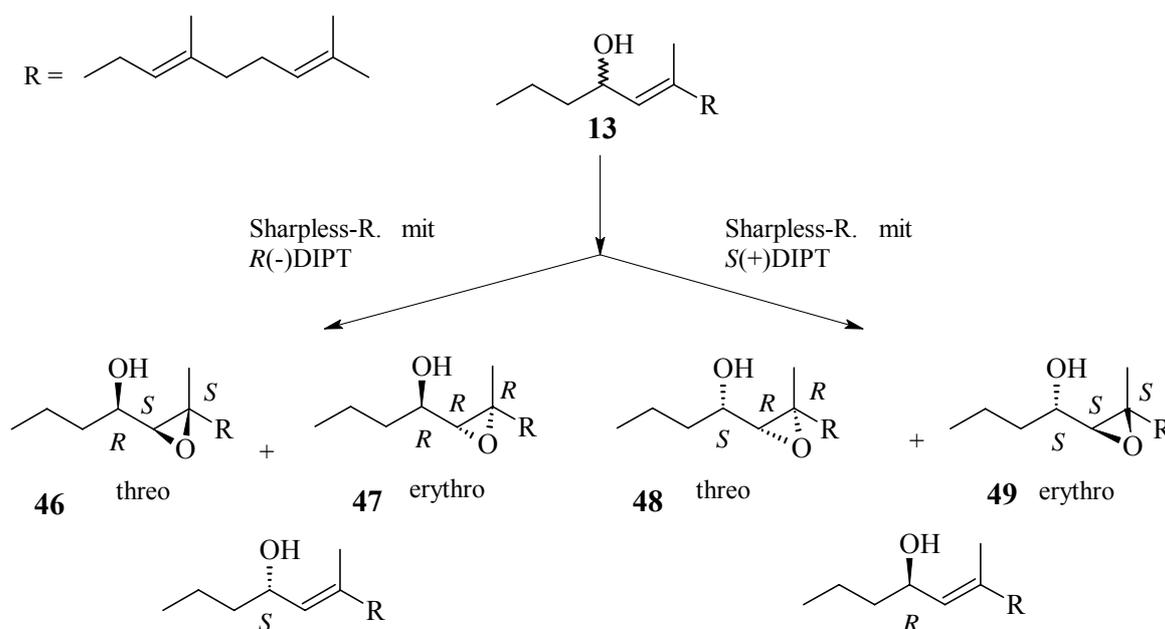


Abb. 54: Synthese der optischen reinen Modellepoxide **46-49**

Die nach Abb. 54 dargestellten Substanzen eignen sich für die Konfigurationsermittlung der α -Hydroxy-Epoxide. Die erforderlichen Substanzen für die Analyse der Epoxide ohne α -Hydroxyfunktion sollten durch eine Deoxygenierung der allylischen Alkoholfunktion der enantiomerenreinen Epoxide synthetisiert werden. Da es keine etablierte Methode für die Deoxygenierung allylischer Epoxide gibt, fiel die Wahl auf sehr milde und selektive Verfahren zur Reduktion der Hydroxyfunktion. Eine Möglichkeit besteht in der Substitution der Hydroxyfunktion durch eine Tosylatgruppe [43] und anschließender

Reduktion mit Natriumborhydrid [44]. Alternativ kann man die Alkoholgruppe durch ein Bromid [45,46] substituieren und dieses mit tri-Butyl-Zinn-Hydrid [47] bzw. tris-triMethyl-Silyl-Silan [48] selektiv reduzieren. In folgendem Schema (Abb. 55) sind diese möglichen Deoxygenierungen dargestellt.

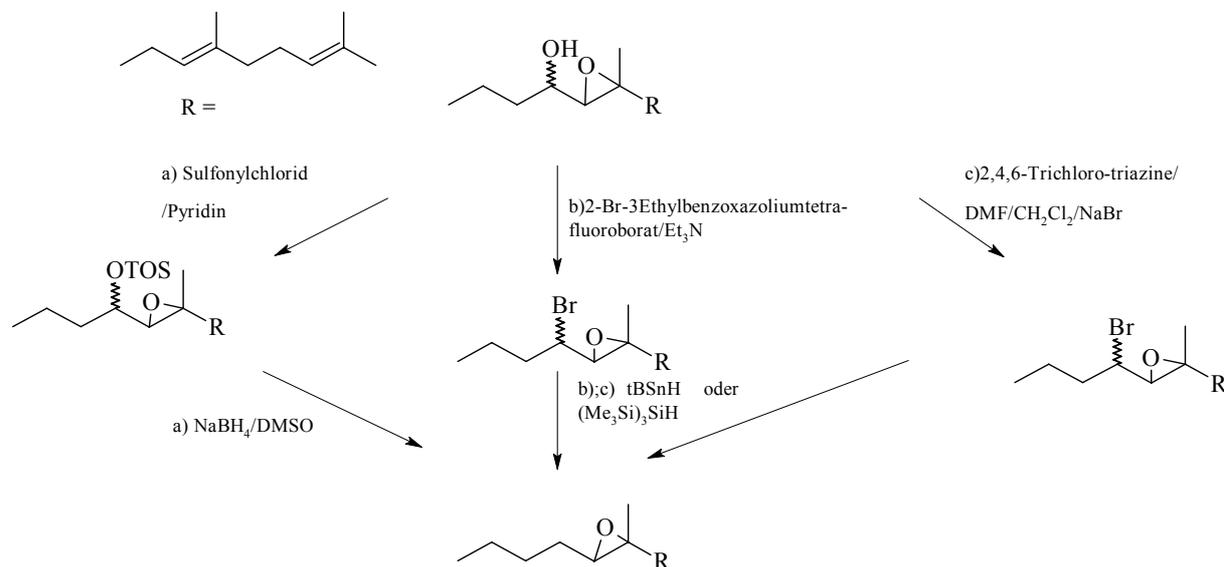
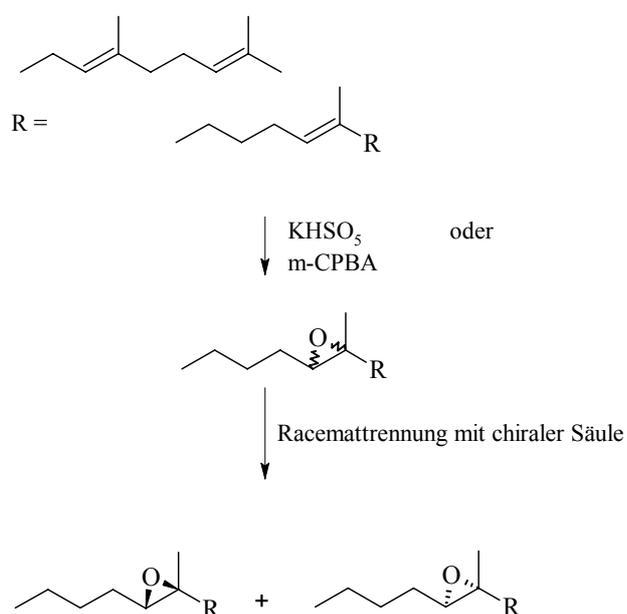


Abb. 55: Mögliche Reaktionen zur Darstellung der deoxygenierten Verbindungen

Falls keine der Methoden das erwünschte Ergebnis liefert, besteht alternativ die Möglichkeit ein racemisches Epoxid zu synthetisieren und die Epimere durch semi-präp. HPLC auf einer chiralen Säule zu trennen [49].

Mit den vorgestellten Synthesen und Verfahren sollte dann eine detaillierte Analyse der Konfiguration der chiralen Zentren in der Homo-farnesylseitenkette der Iridale möglich sein.

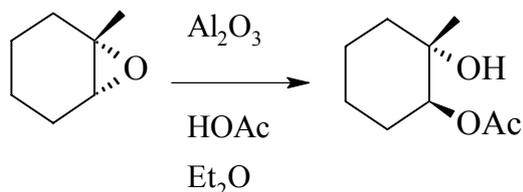


3.7.2 Selektive Öffnungsreaktionen des Oxiranringes

3.7.2.1 Reaktionen mit dotiertem Aluminiumoxid

Die mildeste Möglichkeit, den Epoxidring gezielt durch nukleophile Substitution zu öffnen, findet sich in den Experimenten von Posner et al. Er beschreibt die Umsetzung von cyclischen Epoxiden mit Aluminiumoxid, welches vorher mit schwachen Nucleophilen dotiert wurde. In diesen Versuchen gelang es dem Autor Essigsäure als Nucleophil regio- und stereospezifisch an das weniger substituierte Epoxid-Kohlenstoffatom von Methylcyclohexenoxid zu addieren [38]. Für die Analyse der Stereozentren wäre es hilfreich, wenn an Stelle von Essigsäure α -Methoxyphenylessigsäure als Nucleophil zum Einsatz kommt.

Dann könnte die absolute Konfiguration nach nur einem Reaktionsschritt mittels NMR-Analyse ermittelt werden. Zuerst wäre es nun interessant die Reaktion auf offenkettige



Epoxide zu übertragen und anschließend auch die Naturstoffe mit diesem Verfahren zu untersuchen. Als erste Modellsubstanz wurde 1,2 Epoxytetradekan **50** ausgewählt. Diese Verbindung soll zeigen, ob sich das chirale Derivatisierungsmittel als Nucleophil eignet. Dazu wurde Al₂O₃ (Super I Grade der Firma ICN) mit der Säure belegt und nach 10 min. das Epoxid hinzu gegeben. Nach 12 Stunden (bei RT) wurde die Umsetzung durch Zugabe von Methanol beendet. Bei der Reaktion entstand ein Produktgemisch aus dem erwarteten Ester **52** (75%) und dem Diol **51** (25%). Die Produkte konnten durch präp-HPLC getrennt und mit APCI-MS und NMR-Spektroskopie (Abb. 56 und 57) charakterisiert werden. So zeigt der Ester **52** (M = 378 u) im negativen APCI-Modus ein Quasimolekularion [M-H]⁻ bei m/z 377.

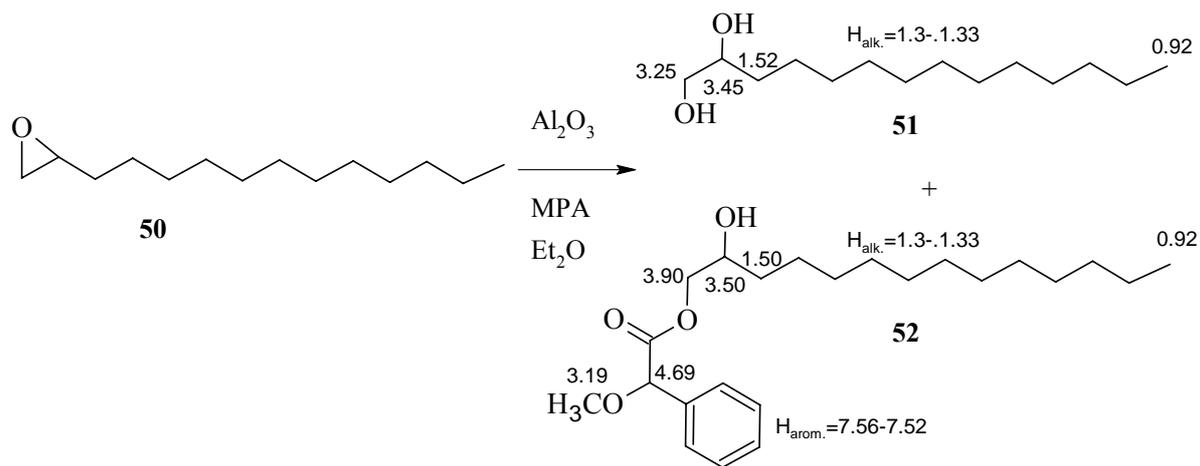


Abb. 56: Reaktionsgleichung der Umsetzung mit Al_2O_3 und $^1\text{H-NMR}$ -Daten (δ [ppm] in C_6D_6) der Produkte **51** und **52**

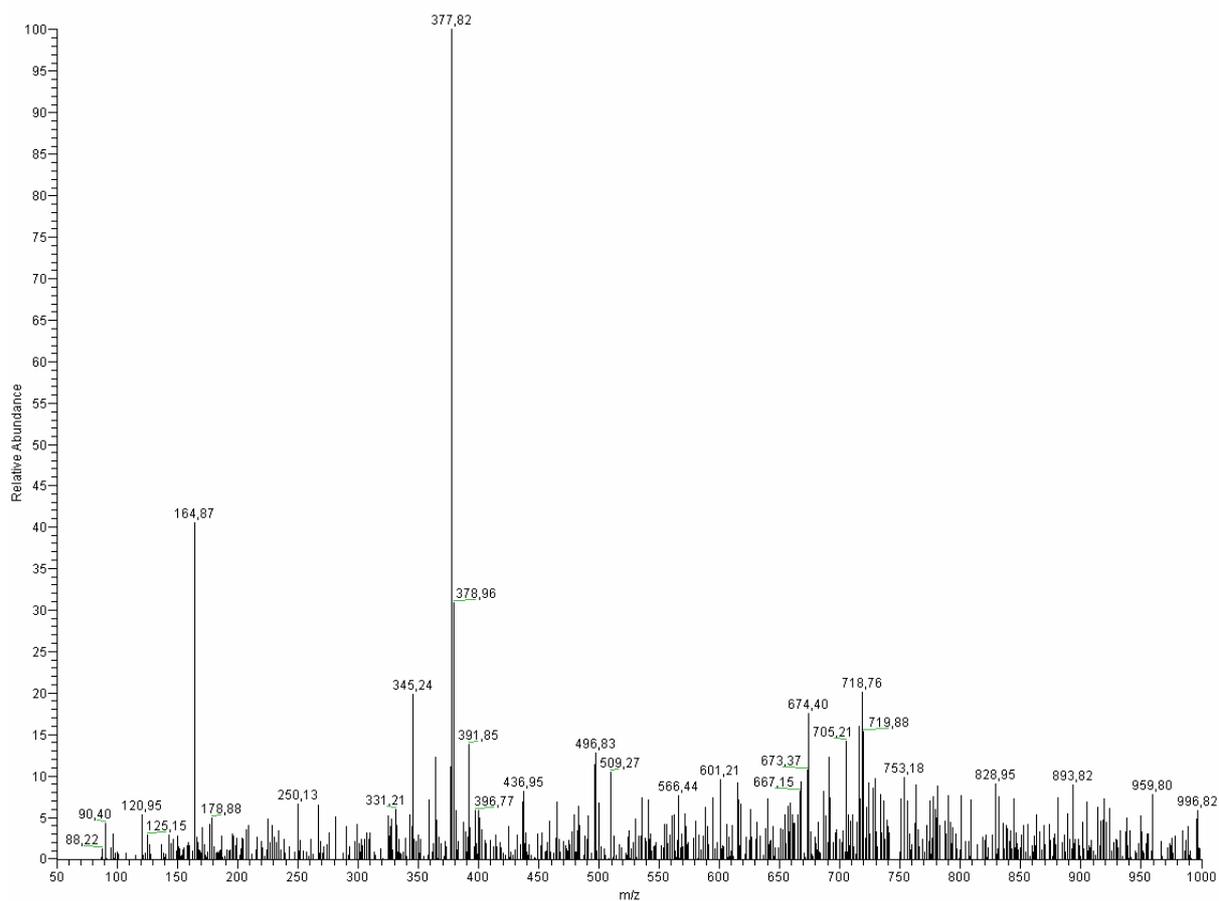


Abb. 57: (-)-APCI-MS-Spektrum des Esters **52**

Ob sich diese Methode auch für die Umsetzungen mit 2,2,3 tri-substituierten Epoxiden eignet, soll an entsprechenden Verbindungen gezeigt werden. Die Modellepoxide **46-49** wurden mit der vormals entwickelten Prozedur bearbeitet. Leider schlugen alle Versuche fehl, das gewünschte Produkt zu erhalten. Bei sämtlichen Ansätzen konnte nur ein Teil der Ausgangsverbindung wieder gewonnen werden (25-50%). Auch die Variation des Lösungsmittels (Benzol, Methylenchlorid und Tetrachlorkohlenstoff) und die Erhöhung der Reaktionstemperatur (40°C), bewirkten keine Umsetzung der eingesetzten Reaktionspartner. Vielleicht ist auch die vorhandene Hydroxyfunktion der Grund dafür, dass die Reaktionen nicht erfolgreich verliefen, weil sich die Substanz teilweise irreversibel an das Aluminiumoxid gebunden hat.

3.7.2.2 Epoxidöffnung mit DATMP

Eine weitere Methode stellt die von Yamamoto beschriebene Reaktion dar, bei der unter äußerst milden Bedingungen die Umlagerung des Epoxids mit Diethylaluminium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid (DATMP) durchgeführt wird [41]. Dieses Reagenz lässt sich für die Reaktion in-situ aus Diethylaluminiumchlorid und dem entsprechenden Lithiumamid [42] darstellen. Dieses Reagens ist gegenüber 2,2,3 tri-substituierten Epoxiden besonders reaktionsfähig [41]. Es sollte mit Hilfe dieser Reaktion das Epoxid zum bisallylischen Alkohol umgelagert werden, da das abstrahierte Proton von der Alkylgruppe stammt, welche in cis-Stellung zum Proton am benachbarten Kohlenstoffatom des Oxiranringes steht. Bedingt durch diese Eliminierungsrichtung entsteht die neue Doppelbindung bevorzugt in *E*-Konfiguration.

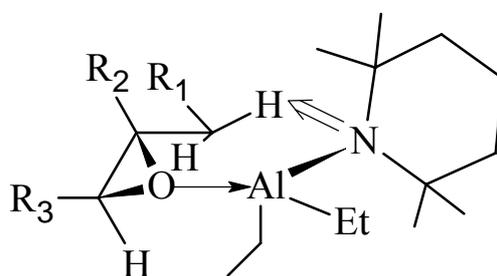
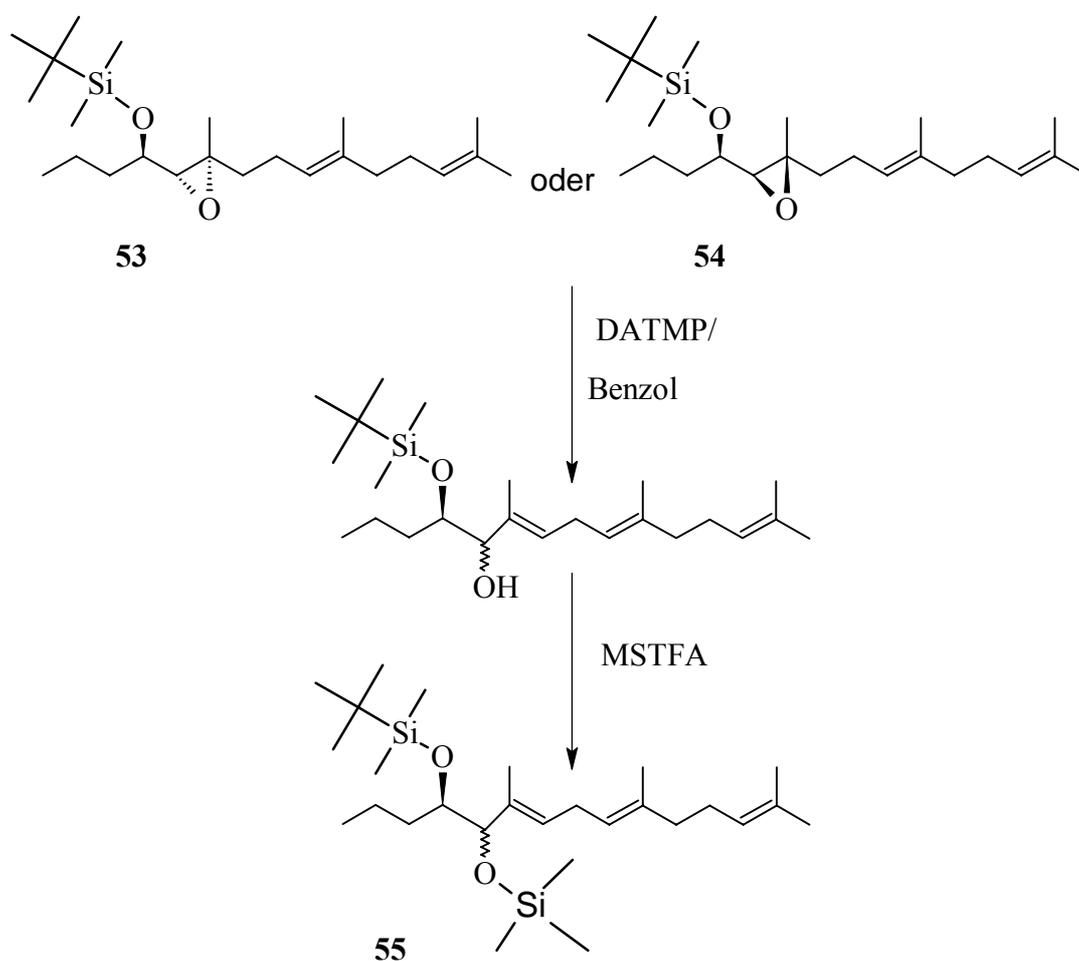


Abb. 58: Bevorzugte Konformation eines intermediären DATMP-Oxiran-Komplex

Die synthetisierten Modellepoxide **46-49** sollten demnach zu den gewünschten Alkoholen umgesetzt werden. Da die bereits vorhandene sekundäre Hydroxyfunktion in den

anschließenden Reaktionsschritten stören würde, werden die Alkohole **46** und **47** zu den entsprechenden tBDMSi-Ethern **53** und **54** umgesetzt. Anschließend werden die Silylether **53** bzw. **54** bei 0° C in Benzol in-situ mit DATMP umgesetzt. Die entstandene Substanz konnte durch präp-HPLC gereinigt werden. Anschließend lieferte eine GC-MS-Analyse eine erste Charakterisierung der Verbindung. Für dieses Verfahren wurde die Probe mit MSTFA silyliert. Dass der Oxiranring wahrscheinlich erfolgreich geöffnet werden konnte, zeigt der vermutlich entstandene Disilylether **55** ($m/z = 466 [M]^+$ und $409[M-tbut]^+$) im EI-Massenspektrum der Probe (Abb. 59).



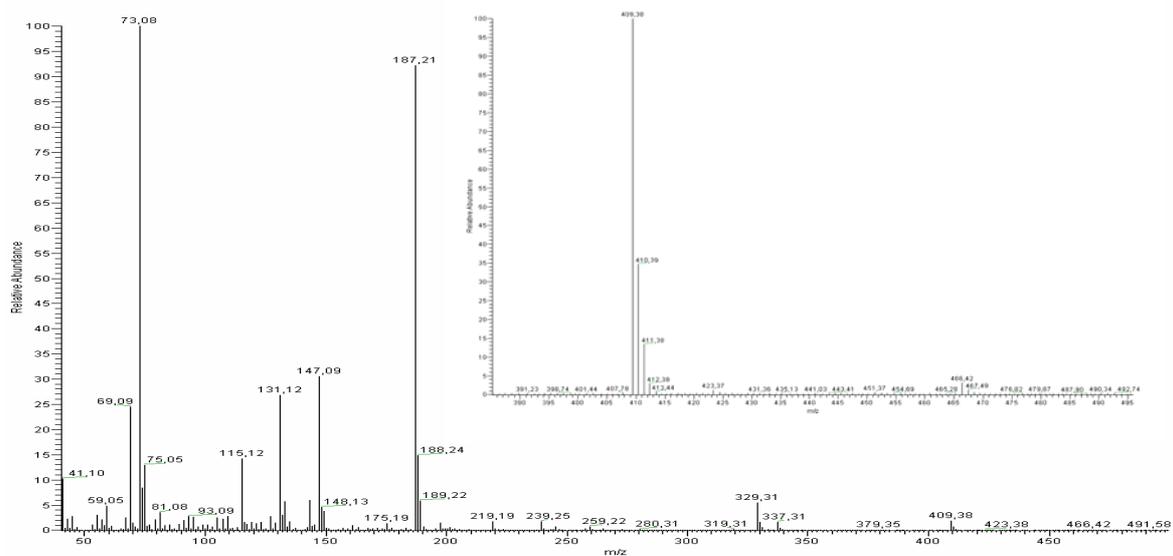
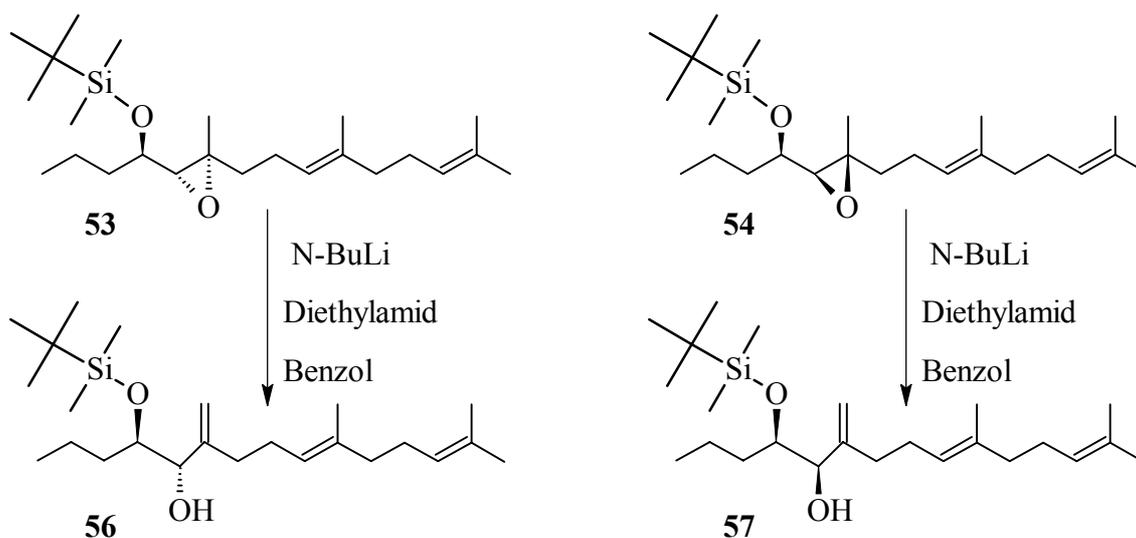


Abb. 59: GC-MS-(EI)-Spektrum des Disilylethers **55**

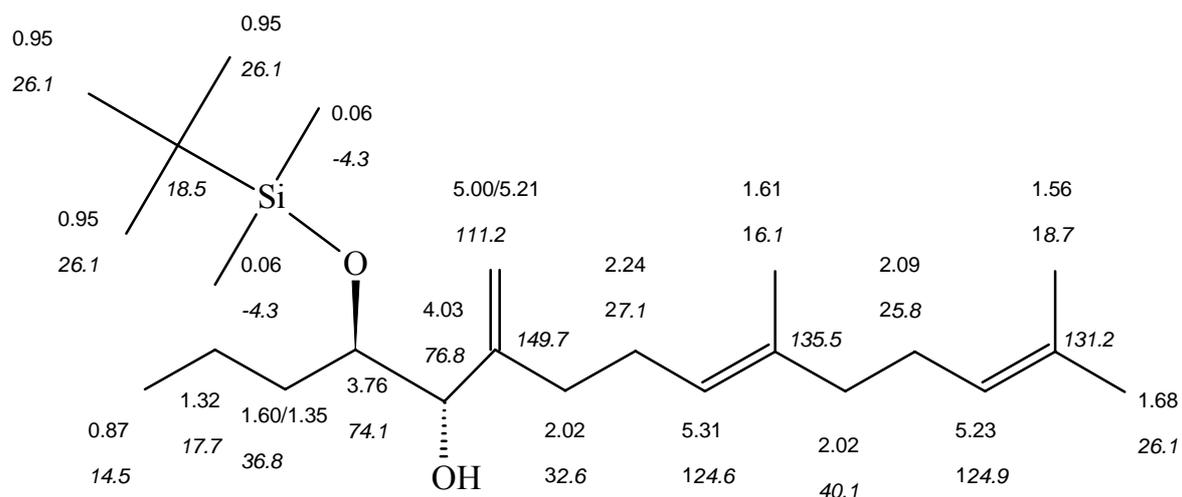
Diese ersten Reaktionen wurden nur im Mikromaßstab (Substanzmenge ca. 1,0mg) durchgeführt wurden. Eine exakte Ausbeutebestimmung war hier nur sehr schlecht möglich. Die Umsetzungen mit größeren Substanzmengen lieferten zwar das gleiche Produkt, jedoch waren die Ausbeuten sehr mäßig (2-10 %). Zudem zersetzte sich Verbindung im Laufe der Zeit weiter, so dass letztlich nur noch Spuren der Substanz übrig blieben. Wahrscheinlich sind die bisallylischen Alkohole nicht sehr stabil und zerfallen sehr schnell. Die Variation der Reaktionsbedingungen (niedrigere Reaktionstemperatur) lieferte auch keine besseren Resultate. Somit ist diese Art der Ringöffnung für das zu untersuchende Problem nicht geeignet.

3.7.2.3 Epoxidöffnung mit Lithiumdiethylamid



Die Öffnung des Oxiranringes mit Lithiumdiethylamid ist schon seit langem bekannt, jedoch wurden nur Umsetzungen bei sehr aggressiven Reaktionsbedingungen (Reaktionstemp.: 60-80°C) mit sehr mäßigen Ausbeuten beschrieben [39]. Die Konfiguration des Oxiranringes bleibt im sekundären Alkohol erhalten, so dass sich nach Messung des entsprechenden Derivates aus der so ermittelten Konfiguration auf die Geometrie des Epoxides zurück schließen lässt. Das Reagenz wird in-situ aus *n*-Butyllithium und Diethylamid in Benzol dargestellt. Die Öffnung des derivatisierten *RR*-Erythro-Modellepoxides **53** erfolgt bei 40°C (2,5 Stunden) in Benzol zur Exomethylenverbindung **56**. Die Ausbeuten der Umsetzung liegen zwischen 30-40%. Die Struktur des entstandenen sekundären *R*-Alkohols konnte mittels NMR-Spektroskopie bestätigt werden.

Die Reaktion mit der epimeren Verbindung **54** verlief analog. Die Substanzmenge des geöffneten Epoxides **57** reichte jedoch nicht für eine NMR-Analyse. Es kann durch den Vergleich der gaschromatographischen und massenspektrometrischen Daten aber daraus geschlossen werden, dass die Öffnung des Oxiranringes ebenfalls erfolgreich durchgeführt wurde.



56

3.7.3 Darstellung und Analyse der para-Brombenzoesäureester der Modellepoxide

Die für die Messung der CD-Spektren notwendigen Verbindungen wurden durch Veresterung der sekundären Hydroxy-Gruppe der geöffneten Epoxide **56** und **57** mit p-Brombenzoesäurechlorid durchgeführt. Nach jeweils drei Stunden war die Reaktion, die mit Hilfe der HPLC verfolgt wurde, beendet. Die Rohprodukte wurden im Anschluss mittels präp.-RP-HPLC gereinigt. Die Ausbeuten der Umsetzung liegen zwischen 50-60 %. Eine Charakterisierung konnte aufgrund der geringen Substanzmenge nur mittels GC-MS-Chromatographie erfolgen. Die EI-MS-Spektren der Ester **58** und **59** ($M = 576$ bzw. 578 u)

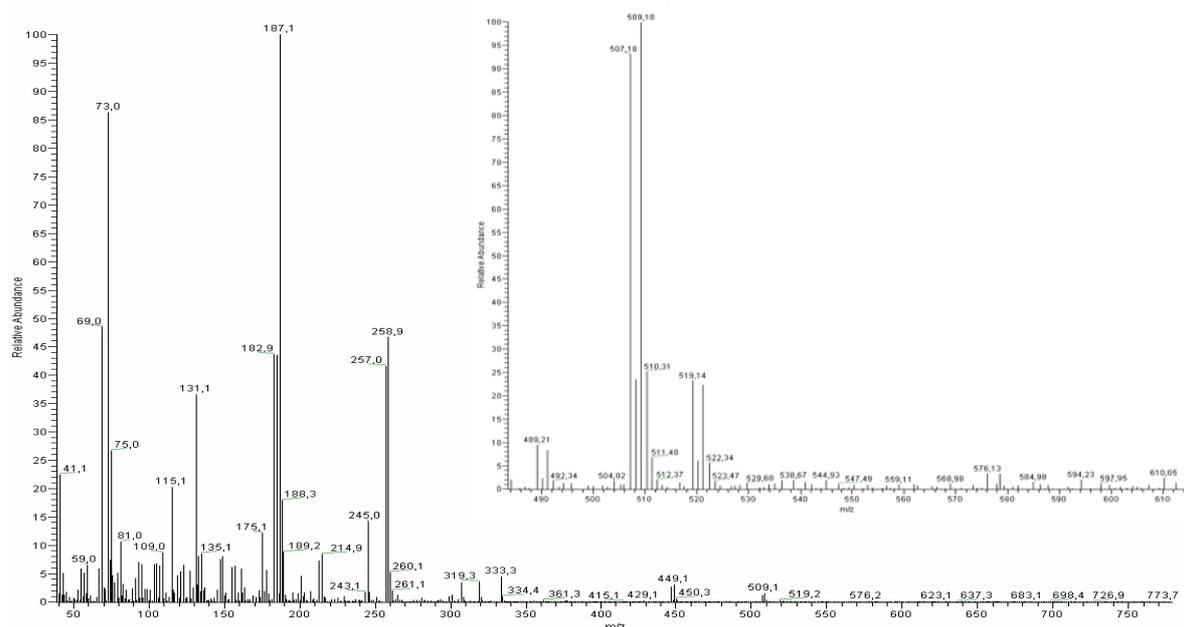
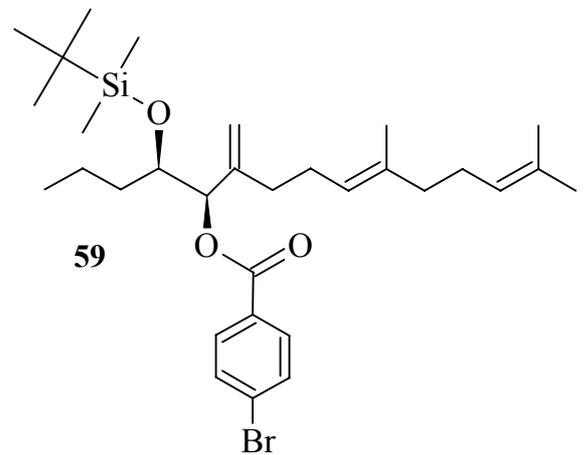
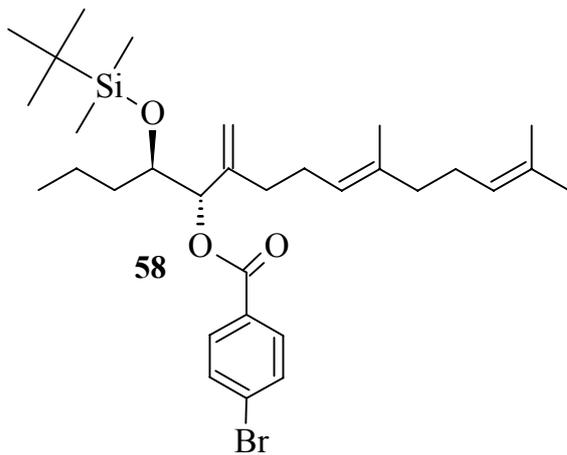
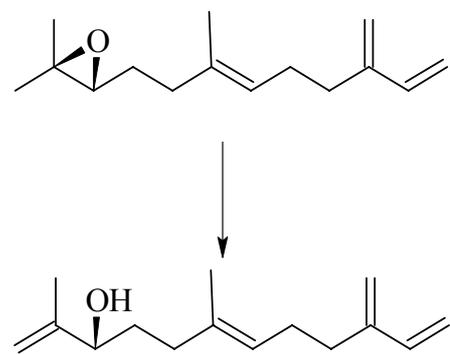


Abb. 60: GC-MS-(EI)-Spektrum und vergrößerter Ausschnitt des Esters **58**

zeigen bei $m/z = 519$ und 521 Fragmentationen der Form $[M-57]^+$ nach dem Verlust einer tert.-Butylgruppe. Das Verhältnis der Isotopenpeaks (50/50) weist zusätzlich daraufhin, dass ein Bromatom in der Verbindung vorhanden ist (Abb. 60).



Die CD-Spektren (Abb. 61) aller untersuchten Substanzen wurden in abs. Methanol, bei einer Temperatur von 20°C, gemessen. Das Spektrum des *R*-Alkohols **58** besitzt im Bereich von 220-240 nm eine negative Bande (-1,01), im Gegensatz dazu zeigt das Spektrum des *S*-Alkohols **59** in dieser Region ein positives Maximum (+2,1). Die gemessenen Daten stehen im Einklang mit den Ergebnissen von Bocchi [50], ihm gelang die Öffnung eines Epoxides mit Al-isopropylat. Für die anschließende Konfigurationsanalyse des Naturstoffes mit der „Exciton chirality“-Methode berichtet er für den *p*-Brombenzoesäureester ein CD-Spektrum mit positivem Cotton-Effekt (237 nm; +1.53) und folgert daraus die *S*-Konfiguration für das chirale Zentrum.



Bocchi et al.

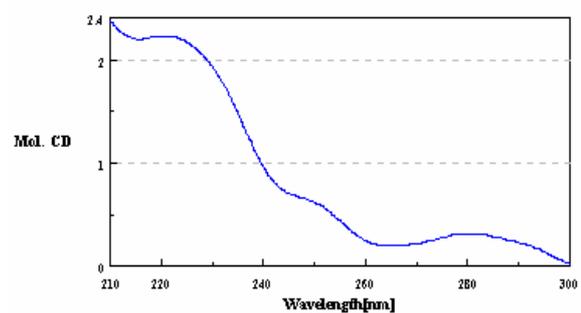
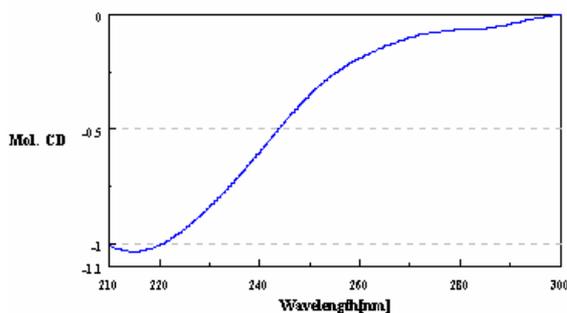


Abb. 61: CD-Spektren der Ester **58** und **59**

3.7.4 Darstellung und Analyse des para-Brombenzoesäureester des Epoxyiridals 10

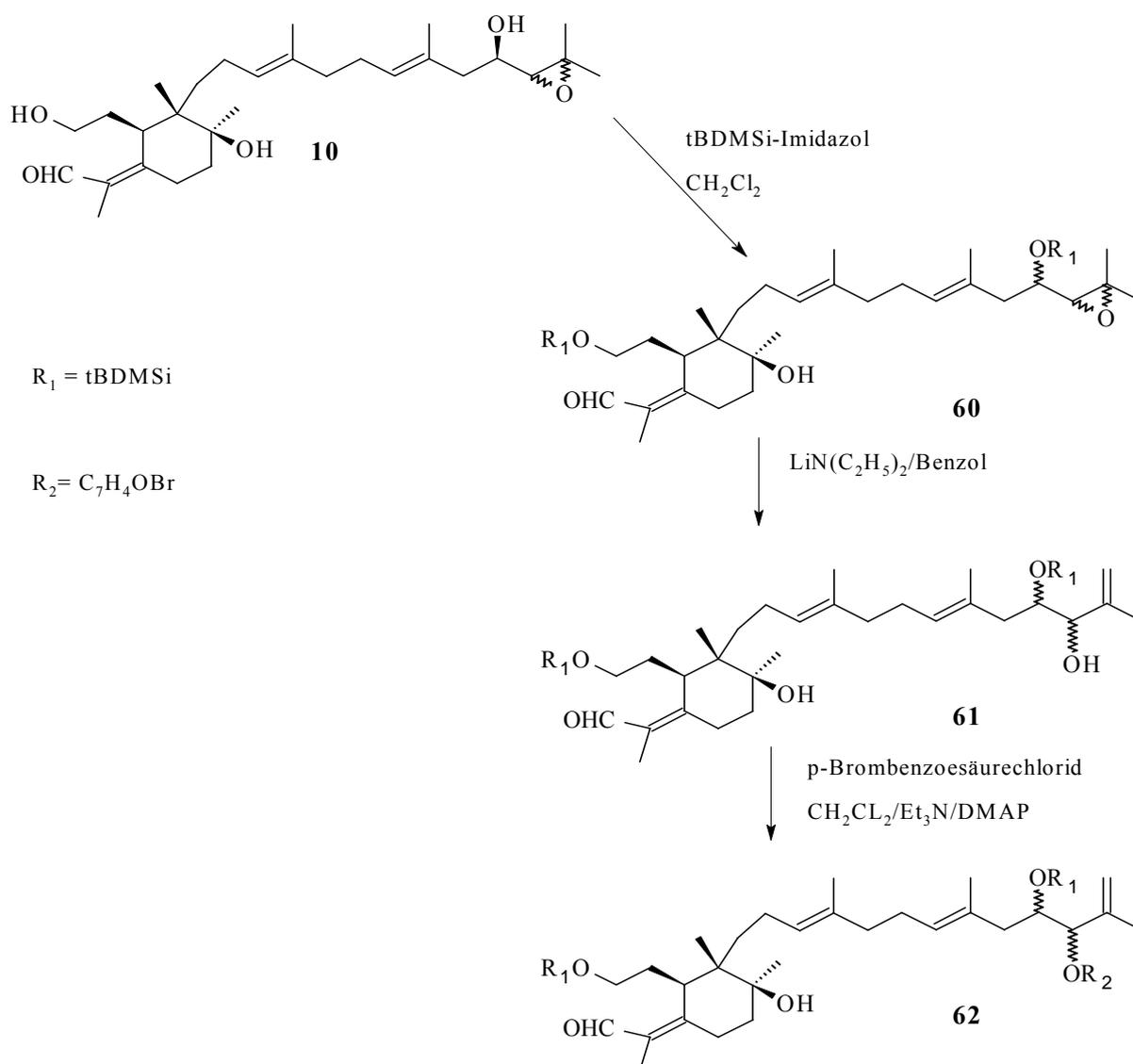


Abb. 62: Reaktionsschema für die Darstellung des Esters 62

Für die Konfigurationsanalyse eines Epoxy-Iridals stand mit ausreichender Substanzmenge nur das Iridal 10 zur Verfügung. Zuerst wurden die bei der chiralen Analyse störenden Hydroxyfunktionen mit $t\text{BDMSi-Imidazol}$ in Methylchlorid (40°C) umgesetzt. Das resultierende Reaktionsprodukt wurde im Anschluss mit präp.-HPLC gereinigt. Die Öffnung des Oxiranringes des Disilylethers 60 verlief in Analogie zu den Modellverbindungen, jedoch nur mit Ausbeuten zwischen 25-30 %. Auch hier war, aufgrund der geringen Substanzmenge nur eine massenspektrometrische Charakterisierung

des entstandenen Alkohols **61** ($M = 718$ u) möglich. Neben dem Quasimolekularion zeigt das Spektrum noch ein Fragmentation (m/z 701), das durch den Verlust eines Wassermoleküls entstanden ist. Die Ionen bei 586,9 und 568,9 m/z könnten aus dem Verlust der Silylgruppe resultieren (Abb. 63).

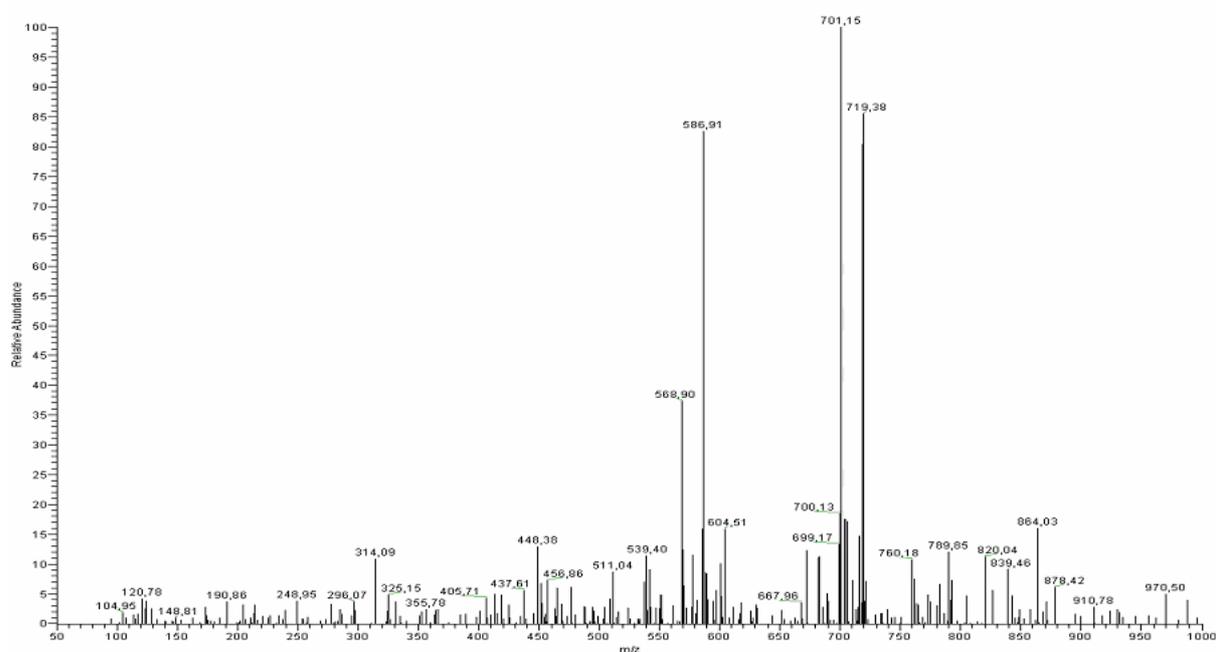


Abb. 63: APCI-MS-Spektrum des Alkohols **61**

Für die CD-Spektroskopie wurde der Alkohol **61** mit p-Brombenzoesäurechlorid umgesetzt. Das Reaktionsprodukt **62** ($M = 900/902$ u) wurde mit präp-HPLC isoliert und durch Massenspektrometrie charakterisiert. Das Spektrum (Abb. 60) zeigt zum einen die Quasimolekularionen $[M+H]^+$ bei 901/903 m/z , als auch ein Fragmentation bei m/z 701, das durch Verlust der Estergruppe ($C_7H_5BrO_2$; $M = 200$ u) entstanden ist (Abb. 64).

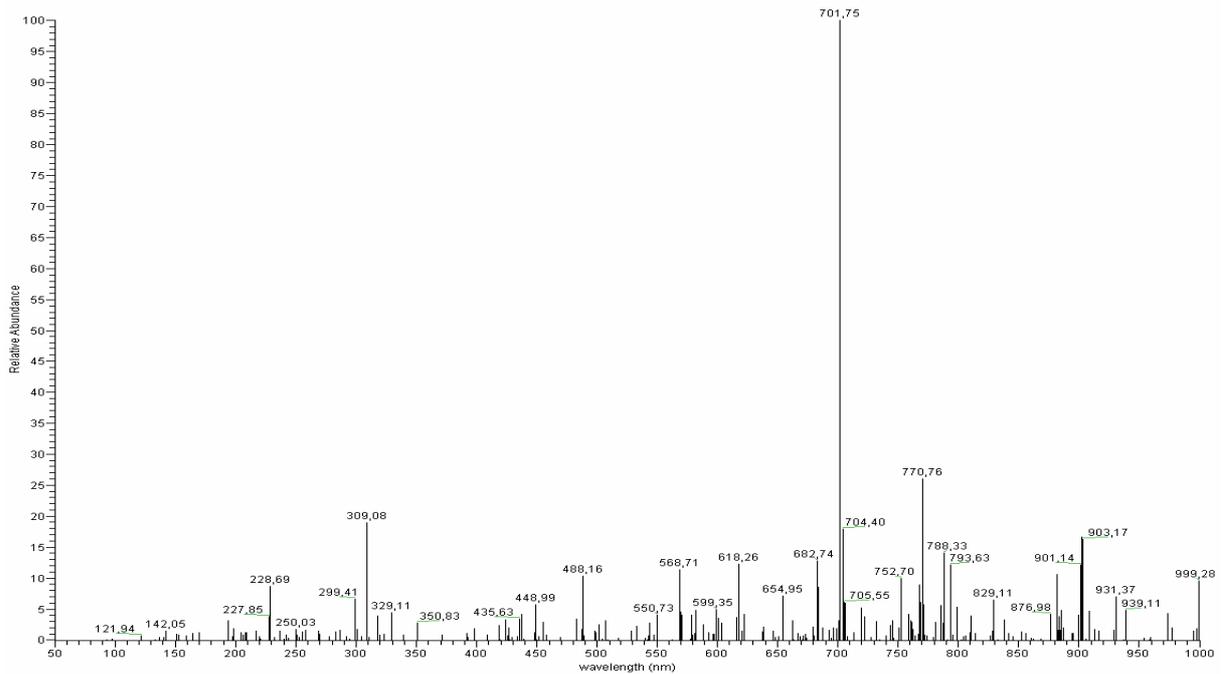


Abb. 64: APCI-MS-Spektrum des Esters **62**

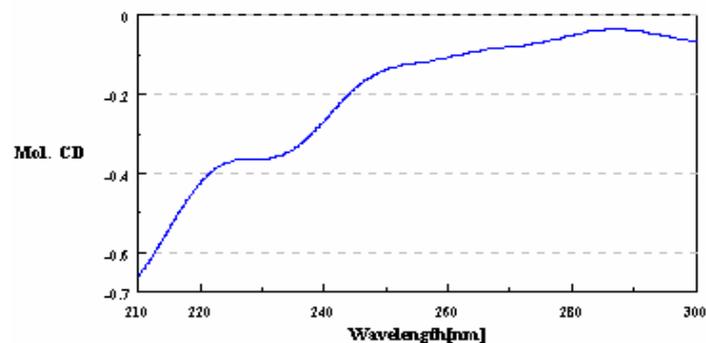
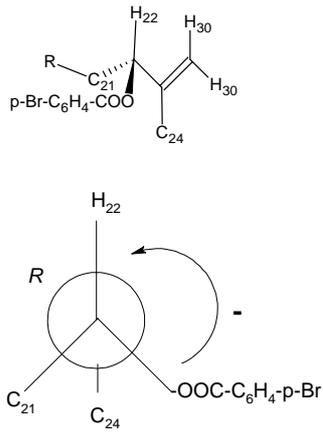


Abb. 65: CD-Spektrum des Esters **62**

Das CD-Spektrum (Abb. 65) des Esters **62** zeigt im Bereich zwischen 230- 240 nm eine Schulter mit einem Minimum bei 236 nm (-0.38). Dass nur eine Schulter im Spektrum zu sehen ist, kann an der geringen Substanzmenge liegen. Zudem kann der noch vorhandene Acroleinchromophor des Iridalringes das CD-Spektrum beeinflussen. Die Interpretation des Spektrums, dass es sich somit um einen negativen Cotton-Effekt handelt, kann somit nicht mit hundertprozentiger Exaktheit erfolgen.



Die Auslegung als negativer Cotton-Effekt in Verbindung mit dem Modell von Nakanishi [9] für allylische Verbindungen liefert als Ergebnis der Konfigurationsanalyse des chiralen Kohlenstoffatoms C22 die *R*-Konfiguration. Abb. 64 zeigt die höchstwahrscheinliche Struktur des Epoxyiridals **10** mit sämtlichen Stereozentren.

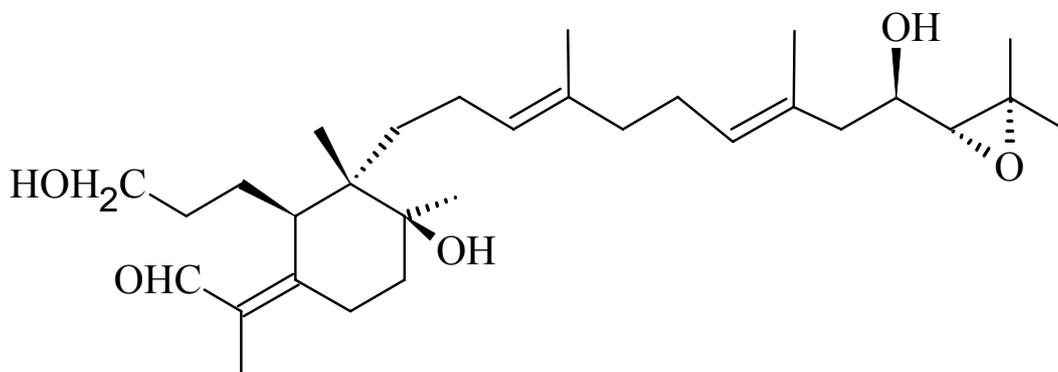


Abb. 66: Struktur des Epoxyiridals **10** mit sämtlichen Stereozentren

4. Diskussion und Zusammenfassung der Ergebnisse

Alle bei Beginn der Arbeit bekannten Hydroxyiridale konnten aus den jeweiligen Iris-Spezies isoliert werden. Die Extrakte von *I. cristata*, *I. versicolor*, *I. missouriensis* und *I. variegata* wurden eingehend analysiert und zahlreiche bekannte Iridale konnten identifiziert werden.

Des Weiteren konnten fünf bis dahin unbekannte Naturstoffe (**32**, **33**, **35**, **41** und **42**) charakterisiert und die Strukturen bestimmt werden.

Die Derivatisierung der primären Hydroxy-Gruppen der isolierten Hydroxyiridale gelang mit DBU als Hilfsbase ohne Schwierigkeiten. Bei Verwendung von Imidazol wurde auch der sekundäre Alkohol mit der t-Butyl-Dimethylsilyl-Schutzgruppe umgesetzt. Offensichtlich ist ein sperriger Katalysator erforderlich, der die Reaktion mit den sekundären Alkoholen verhindert. Die sekundären Alkohole ließen sich anschließend glatt in die beiden MTPA- und den p-Brombenzoesäureester überführen. Für die beiden diastereomeren MPA- bzw. MTPA-Ester der Naturstoffe werden in der Nähe des Chiralitätszentrum charakteristische, unterschiedliche chemische Verschiebungen gemessen. Das Verfahren von Kakisawa für cyclische sekundäre Alkohole konnte daraufhin erfolgreich an den hier untersuchten acyclischen Alkoholen angewendet werden. Für die Chiralitätszentren an C16, C17 und C21 der Hydroxyiridale **9**, **10**, **20**, **26-29**, **32** wurde die *R*-Konfiguration ermittelt. Die NMR-spektroskopische Charakterisierung der Verbindungen lässt erkennen, dass die Naturstoffe als enantiomerenreine Verbindungen vorliegen (siehe Abb. 37).

Die Ergebnisse der Derivatisierung mit MTPA werden durch die Konfigurationsanalyse der dargestellten MPA-Ester, sowohl für die synthetisierte Modellverbindung als auch für die Naturstoffe bestätigt. Mit dem entwickelten Modell zur Bestimmung der absoluten Konfiguration acyclischer sekundärer Alkohole für MPA-Ester lassen sich ebenfalls diese Chiralitätszentren ermitteln.

Durch die chiroptische Methode werden diese Ergebnisse bestätigt. So zeigen die CD-Spektren der Benzoesäureester aller Iridale einen negativen Cotton-Effekt im Bereich des Benzoyl-Chromophors ebenso wie die der Ester des *R*-konfigurierten Modellalkohols. Nach Nakanishi lässt sich damit auch auf diese Weise für die Chiralitätszentren der Hydroxyiridale die *R*-Konfiguration bestimmen.

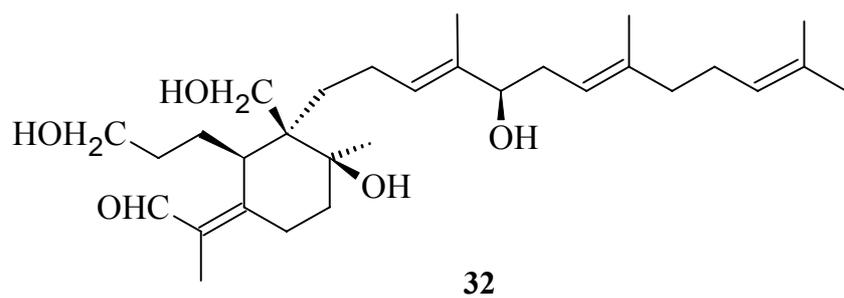
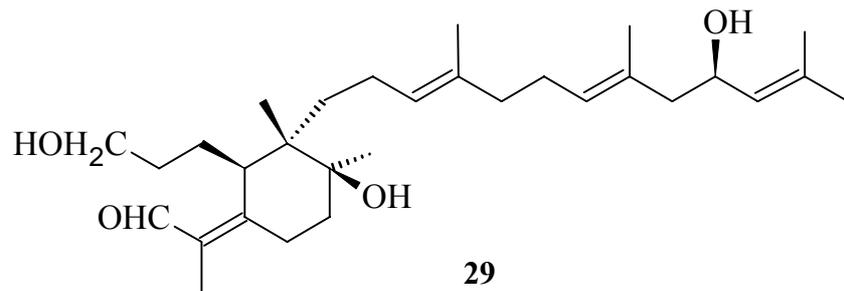
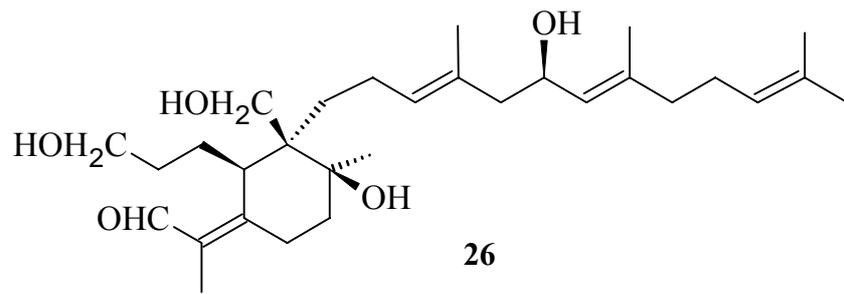


Abb. 65: Hydroxyiridale 26, 29 und 32

Die Nützlichkeit und Zuverlässigkeit der drei Verfahren zur Bestimmung der absoluten Konfiguration und Enantiomerenreinheit sekundärer Alkohole konnte in dieser Arbeit bestätigt werden. Alle Verfahren besitzen Vor- und Nachteile, die in Tab. 6 zusammengefasst werden.

	CD-Methode		MTPA-Mosher-Methode		MPA-Mosher-Methode
+	schnelle Durchführung der Messung	+	eindeutige Aussage über Enantiomerenreinheit	+	eindeutige Aussage über Enantiomerenreinheit
	geringe Substanzmenge				nur eine bevorzugte Konformation → eindeutigere Effekte für Ab- bzw. Entschirmung
	nur eine Derivat ist darzustellen				große Verschiebungsdifferenzen
-	Entfernung störender Chromophore kann kompliziert sein	-	größere Substanzmenge erforderlich	-	größere Substanzmenge erforderlich
	bis jetzt auf allylische Alkohole beschränkt		Darstellung von zwei Verbindungen nötig		Darstellung von zwei Verbindungen nötig
			die Aufhebung von Ab- bzw. Entschirmungseffekten durch die konkurrierenden Konformationen kann die Analyse stören		

Tab. 6 : Vor- und Nachteile der drei Methoden

Welches der Verfahren man auswählt, hängt sicher von der erwarteten Information, der Struktur und Reaktivität der Substanz und – nicht zuletzt- von der vorhandenen Substanzmenge ab.

Durch Sharpless-Epoxidierung des sekundären allylischen Alkohols **13** konnte er in seine *R*- und *S*-Enantiomeren **14** und **15** getrennt werden. Zudem konnten die entstandenen *RR*-Erythro- und *SR*-Threo-Epoxide **53** und **54** isoliert und charakterisiert werden. Die Öffnung des Oxiranringes der Modellsubstanzen gelang durch den Einsatz von Lithiumdiethylamid in Benzol. Die Struktur der resultierenden Exomethylenverbindung

konnte ermittelt werden. Die CD-Spektren der p-Brombenzoyl-ester der geöffneten Epoxide zeigen die zu erwartenden Cotton-Effekte [9,50]. So gibt das *R*-Enantiomer einen Cotton-Effekt mit negativem Vorzeichen und das *S*-Enantiomer einen Cotton-Effekt mit positivem Vorzeichen (Abb. 61).

Für das Epoxyiridal **10** konnte die entwickelte Methode der Modellepoxide angewendet werden. So zeigt das CD-Spektrum des Benzoesäureesters **62** einen negativen Cotton-Effekt in Form einer Schulter im Bereich des Benzoyl-Chromophors (Abb. 65) ebenso wie der Ester des *R*-konfigurierten Modellalkohols. Nach Nakanishi lässt sich damit auch auf diese Weise für das Chiralitätszentrum an C22 des Epoxyiridals **10** *R*-Konfiguration annehmen. Mit einer größeren Substanzmenge und anschließender Reduktion der Aldehydfunktion, sollte jedoch ein eindeutiges Ergebnis erzielt werden können.

Aus Zeitgründen konnte nicht mehr auf die Untersuchung der Epoxide ohne α -Hydroxygruppe eingegangen werden.

5. Experimenteller Teil

5.1 Chemikalien und Methoden

Lösungsmittel und Reagenzien :

Sämtliche Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert und bei Bedarf über Calciumhydrid, Phosphorpentoxid oder Lithiumaluminiumhydrid absolutiert. Die verwendeten Reagenzien hatten mindestens den Reinheitsgrad „Zur Synthese“. Die kommerzielle Bezugsquelle ist jeweils angegeben. Frau B. Hanisch danke ich in diesem Zusammenhang für die Bereitstellung des 16-Hydroxyiridals aus *I. sibirica*.

Methoden :

Chromatographie :

Säulenchromatographie :

Für die Säulenchromatographie wurde als Adsorbens Kieselgel 60 (63-200µm Korngröße) der Firma Merck verwendet. Als Elutionsmittel diente ein Cyclohexan/Ether-Gradient mit steigendem Etheranteil.

Flash- Säulenchromatographie :

Als Adsorbens für dieses Verfahren fand feines Kieselgel 60 (Korngröße 32-63 µm) der Firma ICN Verwendung. Die Elution erfolgte mit einem Cyclohexan/Ether-Gemisch. Die genaue Zusammensetzung des Eluats wurde vorher dünnschichtchromatographisch auf Kieselgelplatten bestimmt. Die zu reinigende Verbindung sollte mit dem optimalen Laufmittel einen R_f -Wert von 0,3-0,5 aufweisen.

Dünnschichtchromatographie:

Die Ermittlung der richtigen Lösungsmittelzusammensetzung erfolgte an Kieselgel 60 F254 beschichteten DC-Alufolien der Firma Merck.

Gaschromatographie :

Für die gaschromatographische Analyse (Reinheitskontrolle, Reaktionsverlaufkontrolle und Produktidentifikation) wurde ein Shimadzu GC-8A (umgerüstet auf Kapillarsäulen) mit

Stickstoff als Trägergas verwendet. In diese Apparatur war eine Quarzkapillarsäule (SE 30), von 25 m Länge und einem Innendurchmesser von 0,25 mm eingebaut. Der Nachweis erfolgte mit Hilfe eines Flammenionisationsdetektors mit angeschlossenem Integrator der Firma Hewlett Packard Modell 3390A.

Analytische HPLC:

Zur Reaktionskontrolle stand ein Chromatographiesystem der Firma Jasco zur Verfügung. Das System bestand aus einer HPLC-Pumpe des Typs PU-980, einem Gradientenmischer Modell LG 980-02 und einem UV-Detektor des Typs UV-980. An der Anlage wurden Säulen LiChroChart 125-4 und Vorsäulenkartuschen LiChroChart 4-4 der Fa. Merck verwendet. Als Füllmaterial diente reserved-phase-Trennmateriale LiChrospher 100 RP 18, Korngröße 5 µm. Die Laufmittel (bidestilliertes Wasser und absolutes Methanol) wurden mittels des Gastorrs GF-103 entgast. Die Flussrate lag bei 1 ml/min. Die Datenaufnahme erfolgte mit Hilfe der HPLC-Software der Firma Borwin mit einem angeschlossenen PC.

Zur Elution der Iridale und Derivate wurden folgende Gradienten eingesetzt:

„Iridale“ : 5 min 70% Methanol / 30% Wasser, linearer Anstieg auf 100% Methanol innerhalb von 15 min, 10-25 min 100% Methanol, linearer Abstieg auf 70% Methanol / 30% Wasser innerhalb von 2 min, 5 min 70% Methanol / 30% Wasser

„Derivate“ : 4 min 70% Methanol / 30% Wasser, linearer Anstieg auf 100% Methanol innerhalb von 4 min, 10-25 min 100% Methanol, linearer Abstieg auf 70% Methanol / 30% Wasser innerhalb von 2 min, 4 min 70% Methanol / 30% Wasser

Präparative HPLC:

Die Trennung erfolgte mit einer HPLC-Anlage der Fa. Knauer. Das System bestand aus einer Pumpe K-1800, einem Gradientenmischer D-1000, UV/VIS-Photometer und einem Fraktionssammler Modell 202 der Firma Gilson. Die Säulen (CS Chromatographie Service, 24,8 * 0,4 cm, Vorsäule: 2,0 * 0,3 cm) enthielten reserved-phase-Trennmateriale (Trennsäule: Spherisorb 5 ODS, Korngröße 5 µm; Vorsäule: Multisorb RP-18-10, Korngröße 10 µm). Zur Elution diente der Iridal- bzw. Derivate-Gradient (Flussrate 4 ml/min).

Präparative MPLC:

Das System bestand aus einer Mitteldruckpumpe BÜCHI 681 (Flussrate 10 ml/min) und einer Borosilikat-Glassäule mit Vorsäule. Die Säulen enthielten RP18-Material (Korngröße 10-40 µm) Die Detektion erfolgte bei 254 nm über einen UV/VIS-Detektor. Als Laufmittel diente ein gestufter Methanol/Wasser-Gradient mit steigendem Methanolanteil.

Spektroskopie :

NMR-Spektroskopie:

Die Proben wurden für die Aufnahme der NMR-Spektren in CDCl₃ gelöst. Die Aufnahmen erfolgten an einem AM 300 der Firma Bruker. Zur Prozessierung der Rohdaten und Auswertung der Spektren diente die NMR-Spektroskopie-Software der Firma ACD.

CD-Spektroskopie :

Ein CD-Spektrometer des Typs J715 mit dem Netzteil PS105J der Fa. Jasco stand für die Aufnahmen der CD-Spektren zur Verfügung. Die Temperatur wurde mit einem Regler des gleichen Herstellers Typ PTC-348Wi konstant gehalten.

UV-Spektroskopie :

Für Messung des UV-Spektrums stand ein Photometer U-2000 der Fa. Hitachi zur Verfügung.

LC-MS:

Die Messung der Massenspektren erfolgte an einem Gerät der Firma Thermoquest/Finnigan des Typs LCQ mit APCI- oder ESI-Quelle. Die APCI-Quelle wurde auf 450°C erwärmt, der sheath gas flow betrug 80 units und der Ionisationsstrom der Entladung 5 µA.

Für die ESI-Messungen lag der sheath gas flow bei 60 units und die Spannung an der Metallkapillare bei 5kV. Für die Optimierung der übrigen Parameter wurde das Autotune-Programm benutzt. Die Auswertung erfolgte mit dem Programm *Xcalibur* Version 1.2 der Firma Finnigan.

Das MS-System war mit einer Chromatographieanlage der Firma Hewlett-Packard gekoppelt. Dieses bestand aus einem Entgaser G1322A, einer binären HPLC-Pumpe G1312A, einem Autosampler G1313A, einem Säulenofen G1316A und einem UV-Detektor G1314A. Als Trennsäule wurde eine NUCLEODUR[®] 100-5 C18 ec der Firma Machery&Nagel verwendet.

Es wurden alle Messungen mit einem Fluss von 1ml/min bei 20°C durchgeführt. Es kamen wieder die Gradienten „Iridale“ und „Derivate“ zum Einsatz.

GC-MS:

Die GC/MS-Messungen wurden mit einem Autosampler AS2000, einem Thermo-Finnigan Trace-GC und einem Trace-Massenspektrometer durchgeführt. Die Injektion der Probe (2µl) in den GC erfolgte mit einem PTV-Injektor. Getrennt wurde auf einer 30 m langen Säule DB-5ms der Firma J&W Scientific mit einem inneren Durchmesser von 0,25 mm und einer Filmdicke von 0,25 µm. Die verwendete Säule ist eine Polysiloxan-Säule, bei der 5% der an der Siloxanstütze gebundenen Methylgruppen durch Phenylgruppen ersetzt sind. Das Trägergas war Helium mit einer Flussrate von 1 ml/min und die Splitratio betrug 1:25. Die Kalibrierung erfolgte mit Perfluor-N-butylamin als Referenz-Gas.

Die Elektronenstossionisation (EI) erfolgte durch Ionisierung bei 70 eV. Die Spannung des Detektors betrug 350 V und der Emissionswert betrug 150 µA bei einer Quelltemperatur von 200°C. Die Messdaten wurden mit dem Programm *Xcalibur* Version 1.2 der Firma Finnigan ausgewertet.

Gradienten:

„GC-MS-1“: 6 min isotherm bei 100°C, linearer Anstieg auf 180°C in 4 min, weiterer Anstieg auf 280°C in 10 min, isotherm bei 280°C für 5 min, abkühlen

„GC-MS-2“: 6 min isotherm bei 70°C, linearer Anstieg auf 300°C mit 6°/min, isotherm bei 300°C für 5 min, abkühlen

Optische Drehwertbestimmung :

Der optische Drehwert einer Substanz wurde an einem Präzisionspolarimeter LEP A2 der Firma Carl Zeiss bestimmt. Die Messung erfolgte in Methanol bei 578 nm. Den spezifischen Drehwinkel bestimmt man mit folgender Formel:

$$[\alpha]_{578}^{20} = \frac{\alpha}{l \cdot c} , \text{ mit } \alpha = \text{gemessener Drehwinkel in Grad, } l = \text{Schichtdicke in dm und}$$

c = Konzentration in mg/100ml.

Pflanzliches Material :

Die Rhizome von *I. variegata* und *I. versicolor* stammen aus dem Garten von Herrn Prof. Dr. F.-J. Marner. Die Extrakte aus *I. missouriensis* und *I. sibirica* standen aus vorherigen Projekten noch zur Verfügung. Die Pflanzen der Spezies *I. cristata* wurden bei der Gärtnerei Stuedler käuflich erworben. Alle Extrakte wurden bei -20°C im Tiefkühlschrank gelagert.

Extraktion und Isolierung der Iridale :

Die frisch geernteten Pflanzen werden gewaschen, zerkleinert und dreimal mit Methanol/Chloroform (2:1, v/v) über Nacht extrahiert. Die Extrakte werden filtriert und weitgehend vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird mit gesättigter NaCl-Lösung aufgenommen und mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und schonend eingedampft.

Ausbeuten :

I. versicolor : 2,4 kg Pflanzenmaterial → 25,2 g Rohextrakt (1,1 %)

I. variegata : 315 g Pflanzenmaterial → 2,51 g Rohextrakt (0,8 %)

I. cristata : 900 g Pflanzenmaterial → 11,18 g Rohextrakt (1,24 %)

Die Isolierung der Iridale erfolgt durch RP18-MPLC mit einem Stufengradient aus Methanol und Wasser.

Iridale aus 6,0 g *I. versicolor*-Rohextrakt: 26-Hydroxyiridal **25** (744 mg), 17,26-Dihydroxyiridal **26** (260 mg), 28-AcetoxySpiroidal **30** (21 mg), 17-Hydroxyiridal **9** (101 mg), Spiroidal **2** (380 mg), 16-Hydroxyiridal **20** (69 mg), 16,26-Dihydroxyiridal **32** (59 mg), 18,19 Epoxyiridal **33** (6 mg) und 17-Hydroxy-10-Desoxyiridal **27** (131 mg)

Iridale aus 620 mg *I. variegata*-Rohextrakt: 21-Hydroxy-10-Desoxyiridal **28** (12 mg), 21-Hydroxyiridal **29** (270 mg), 16-Hydroxyiridal **20** (5 mg), 23-Hydroxyiridal **35** (7 mg) und 22-Methyl-γ-Cycloiridal **6** (20 mg)

Iridale aus 2,2 g *I. missouriensis*-Rohextrakt: 26-Hydroxyiridal **25** (440 mg), 13*R*-Hemiacetal **8a** (800 mg) 16-Hydroxyiridal **20** (20 mg), 17,26-Dihydroxyiridal **26** (85 mg), 17-Hydroxy-10-Desoxyiridal **27** (41 mg), 17-Hydroxyiridal **9** (42 mg), 16,26-Dihydroxyiridal **32** (30 mg), Iridal **5** (22 mg), 28-Hydroxyspiroiridal **31** (20 mg)

Iridale aus 2,1 g *I. cristata*-Rohextrakt: 21,22,23-Trihydroxyiridal **41** (11 mg), 21-Hydroxy-22,23Epoxyiridal **10** (46 mg), 13*R*-Hemiacetal **8a** (79 mg), 21-Hydroxyiridal **29** (22 mg), 28-Acetoxy-29en-Spiroiridal (9 mg), 21-Hydroxy-10-desoxy-22,23-epoxyiridal **38** (10 mg), Iridal **5** (7 mg), 16-Hydroxyiridal **20** (60 mg), 26-Hydroxyiridal **25** (250 mg), 29-Hydroxyspiroiridal **39** (8 mg) und 28-Acetoxy-29en-Spiroiridal **40** (6 mg), 16-Hydroxy-22-Keto-Iridal **42** (5 mg)

5.2 Spektroskopische Daten der neuen Naturverbindungen **32**, **33**, **35**, **41** und **42**

6R,10S,11S,16R-16,26-Dihydroxyiridal (32). - UV: $\lambda_{\max} = 254$ nm. - MS (ESI, MeOH, 1mM NaOAc/HOAc): $m/z = 513$ [M+Na⁺]. LC/MS (APCI): $m/z = 473$ [M-H₂O+H⁺], 455 [M-2H₂O+H⁺]. - ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 10.18$ (s, 1H, H-1), 5.19 [t, $J(14,13) = 6.8$ Hz, 1H, H-14], 5.04 [t, $J(18,17/22,23) = 6.8$ Hz, 2H, H-18/H-22], 4.05/3.92 [AB system, $J_{AB} = 11.5$ Hz, 2H, H-26], 3.90 [t, $J(16,17) = 6$ Hz, 1H, H-16], 3.57 (m, 2H, H-3), 3.54 (m, 1H, H-6), 2.68/2.52 (m, 2H, H-8), 2.33-2.15 (m, 2H, H-21), 2.26-2.11 (m, 2H, H-17), 2.25-2.05 (m, 2H, H-5), 2.13-1.85 (m, 2H, H-20), 1.92-1.84 (m, 2H, H-13), 1.82 (s, 3H, H-25), 1.81/1.62 (m, 2H, H-12), 1.66 (s, 3H, H-24), 1.60 (s, 3H, H-29), 1.58 (s, 3H, HZ-30), 1.52 (s, 3H, H-28), 1.40-1.25 (m, 2H, H-9), 1.43/1.28 (m, 2H, H-4), 1.29 (s, 3H, H-27). - ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): $\delta = 190.1$ (d, C-1), 162.6 (s, C-7), 138.8 (s, C-19), 137.3 (s, C-15), 133.1 (s, C-2), 131.6 (s, C-23), 125.1 (d, C-14), 124.1 (d, C-22), 119.9 (d, C-18), 76.7 (d, C-16), 76.2 (s, C-10), 68.3 (t, C-26), 62.5 (t, C-3), 46.7 (s, C-11), 42.6 (d, C-6), 39.8 (t, C-20), 37.1 (t, C-12), 35.4 (t, C-9), 34.2 (t, C-21), 32.1 (t, C-4), 27.2 (t, C-17), 26.6 (t, C-5), 26.4 (q, C-27), 25.7 (q, C-24), 23.9 (t, C-8), 21.1 (t, C-13), 17.7 (q, C-30), 16.3 (q, C-29), 11.9 (q, C-28), 11.0 (q, C-25).

6R,10S,11S-18,19-Epoxyiridal (33). - UV: $\lambda_{\max} = 254$ nm. - LC/MS (APCI): m/z 475 [M+H⁺], 457 [M-H₂O+H⁺]. - ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 10.16 (s, 1H, H-1), 5.06 [t, $J(22,23) = 6.8$ Hz, 1H, H-22], 4.99 [t, $J(14,13) = 6.8$ Hz, 1H, H-14], 3.59 [t, $J(3,4) = 6.5$ Hz, 2H, H-3], 3.29 [dd, $J(6,5) = 10.9/2.4$ Hz, 1H, H-6], 2.65 [t, $J(18,17) = 6.5$ Hz, 1H, H-18],

2.60-2.50 (m, 2H, H-8), 2.10-2.00 (m, 2H, H-21), 2.00-2.05 (m, 2H, H-16), 1.90-1.80 (m, 2H, H-5), 1.86 (m, 2H, H-13), 1.85/1.66 (m, 2H, H-9), 1.82 (s, 3H, H-25), 1.66 (s, 3H, H-24), 1.60-1.30 (m, 2H, H-20), 1.59 (s, 3H, H-30), 1.57 (m, 2H, H-17), 1.52 (s, 3H, H-28), 1.40-1.20 (m, 2H, H-4), 1.30-1.10 (m, 2, H-12), 1.22 (s, 3H, H-29), 1.14 (s, 3H, H-26), 1.07 (s, 3H, H-27). - ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 190.0$ (d, C-1), 162.8 (s, C-7), 134.6 (s, C-15), 133.1 (s, C-2), 131.8 (s, C-23), 124.4 (d, C-14), 123.7 (d, C-22), 75.0 (s, C-10), 63.3 (d, C-18), 63.0 (t, C-3), 60.8 (s, C-19), 44.7 (d, C-6), 43.4 (s, C-11), 38.8 (t, C-20), 37.2 (t, C-9), 37.0 (t, C-12), 36.2 (t, C-16), 32.7 (t, C-4), 27.1 (t, C-17), 26.6 (t, C-5), 26.3 (q, C-26), 25.7 (q, C-24), 23.9 (t, C-21), 23.9 (t, C-8), 22.1 (t, C-13), 17.9 (q, C-27), 17.7 (q, C-30), 16.5 (q, C-29), 15.9 (q, C-28), 10.9 (q, C-25).

6R,10S,11S, 23-Hydroxyiridal (35). - UV: $\lambda_{\text{max}} = 254$ nm. $-\text{[}\alpha\text{]}_D^{20} = +5.1^\circ$ (CH_2Cl_2 c 1.4(+))
LC/MS (APCI): $m/z = 475$ $[\text{M}+\text{H}^+]$, 457 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+]$, 439 $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+]$. - ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 10.16$ (s, 1H, H-1), 5.59/5.54 [ABX system, $J_{\text{AB}} = 15.6$ Hz, $J_{\text{BX}} = 5.6$ Hz, , $J_{\text{AX}} = 0$ Hz 2H, H-22/21], 5.08 (t, $J(18,17) = 6.7$ Hz, 1H, H-18), 4.93 (t, $J(14,13) = 7.1$ Hz, 1H, H-14), 3.59 (t, $J(3,4) = 6.7$ Hz, 2H, H-3), 3.31 (brd, $J(6,5) = 11.2$ Hz, 1H, H-6), 2.64 (d $J(20/21) = 5.6$ Hz, 2H, H-20) 2.62/2.44 (m, 2H, H-8), 2.02-1.97 (m, 2H, H-17), 1.96-1.90 (m, 2H, H-16), 1.90-1.80 (m, 2H, H-5), 1.84-1.76 (m, 2H, H-13), 1.82 (s, 3H, H-25), 1.68-1.62 (m, 2H, H-9), 1.54 (s, 3H, H-29), 1.51 (s, 3H, H-28), 1.36/1.22 (m, 2H, H-4), 1.30 (s, 6H, H-24/H-30), 1.15 (s, 3H, H-27), 1.14-1.04 (m, 2H, H-4) 1.06 (s, 3H, H-26) - ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 190.1$ (d, C-1), 162.9 (s, C-7), 139.2 (s, C-22), 135.4 (s, C-15), 134.2 (s, C-19), 133.1 (s, C-2), 125.3 (d, C-21), 125.0 (d, C-18), 124.0 (d, C-14), 75.0 (s, C-10), 70.7 (s, C-23), 63.0 (t, C-3), 44.7 (s, C-11), 43.2 (d, C-6), 42.3 (d, C-20), 39.6 (t, C-16), 37.2 (t, C-9), 37.0 (t, C-12), 32.7 (t, C-4), 29.9 (q, C-24), 29.9 (q, C-30), 26.6 (t, C-17), 26.5 (t, C-5), 26.3 (q, C-27), 23.8 (t, C-8), 22.1 (t, C-13), 17.9 (q, C-26), 15.7 (q, C-29), 15.7 (q, C-28), 10.9 (q, C-25).

6R,10S,11S,16R-21,22,23-Trihydroxyiridal (41). - UV: $\lambda_{\text{max}} = 254$ nm. - LC/MS (APCI):): $m/z = 509$ $[\text{M}+\text{H}^+]$, 491 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+]$, 473 $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+]$. - ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 10.13$ (s, 1H, H-1), 5.15 [t, $J(18,17) = 6.8$ Hz, 1H, H-18], 4.91 [t, $J(14,13) = 6.8$ Hz, 1H, H-14], 3.68 [m, 1H, H-21], 3.58 (m, 2H, H-3), 3.28 (m, 1H, H-22,m), 3.26 (brd, $J(6,5) = 11.2$ Hz, 1H, H-6), 2.60-2.50 (m, 2H, H-8), 2.58/2.02 (m, 2H, H-20), 2.20-2.06 (m, 2H, H-17), 2.02-1.92 (m, 2H, H-16), 2.06-1.96 (m, 2H, H-5), 1.85-1.77 (m, 2H, H-13), 1.81 (s, 3H, H-25), 1.67-1.63 (m, 2H, H-9), 1.62 (s, 3H, H-29), 1.49 (s, 3H, H-28), 1.43/1.28 (m, 2H, H-4),

1.28 (s, 3H, H-30), 1.24 (s, 3H, H-24), 1.20/1.14 (m, 2H, H-12), 1.15 (s, 3H, H-27), 1.06 (s, 3H, H-26). - ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 190.2 (d, C-1), 163.4 (s, C-7), 135.0 (s, C-15), 133.1 (s, C-2), 131.8 (s, C-19), 129.1 (s, C-18), 124.8 (d, C-14), 78.9 (d, C-22), 75.0 (s, C-10), 73.0 (s, C-23), 69.4 (d, C-21), 62.9 (t, C-3), 44.7 (s, C-11), 44.6 (d, C-20), 43.4 (d, C-6), 39.3 (t, C-16), 37.1 (t, C-12), 37.0 (t, C-9), 32.6 (t, C-4), 26.6 (t, C-17), 26.2 (q, C-27), 26.0 (t, C-5), 25.4 (q, C-24), 25.4 (q, C-30), 23.9 (t, C-8), 22.1 (t, C-13), 17.9 (q, C-26), 15.9 (q, C-29), 15.7 (q, C-28), 10.9 (q, C-25).

6R,10S,11S,-16-Hydroxy,21-ketoiridal (42).) - UV: λ_{max} = 254 nm. - LC/MS (APCI): m/z = 488 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 471 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+]$, 453 $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+]$. - ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 10.16 (s, 1H, H-1), 6.10 (s, 2H, H-22), 5.24 [t, $J(14,13)$ = 6.8 Hz, 1H, H-14], 5.24 [t, $J(18,17)$ = 6.8 Hz, 1H, H-18], 3.97 [m, 1H, H-16], 3.59 (m, 2H, H-3), 3.30 (brd, $J(6,5)$ = 11.2 Hz, 1H, H-6), 3.07 (m, 2H, H-20), 2.65-2.46 (m, 2H, H-8), 2.23-2.18 (m, 2H, H-17), 2.13 (s, 3H, H-30), 2.09-1.99 (m, 2H, H-5), 1.87 (s, 3H, H-24), 1.85 (m, 2H, H-13), 1.83 (s, 3H, H-25), 1.75-1.63 (m, 2H, H-9), 1.63 (s, 3H, H-29), 1.54 (s, 3H, H-28), 1.34/1.20 (m, 2H, H-4), 1.20-1.14 (m, 2H, H-12), 1.15 (s, 3H, H-27), 1.08 (s, 3H, H-26).

(+)- γ -Irigermanal (6) – CD Spektrum in MeOH bei 20°C (c 0,5 mMol/l) [$\lambda_{\text{max}}[\text{nm}](\Delta\epsilon)$] : 336 (-0,3), 256 (+1,61), 227 (+0,12), 210 (+2,85)

5.3 Chemische Umsetzungen

5.3.1 Darstellung des *all-E*-Farnesals **12** mit Mangandioxid

In einem 50 ml- Rundkolben werden 2 g *all-E*-Farnesol **11** (8,9 mmol) in 30 ml Dichlormethan vorgelegt, mit 7,82 g aktivem Mangandioxid (89,9 mmol) versetzt und zwei Stunden unter Lichtausschluß bei Raumtemperatur gerührt. Es werden weitere 5 g Mangandioxid (62,9 mmol) hinzugegeben. Nach drei Stunden ist die Oxidation vollständig abgelaufen (GC-Kontrolle). Die Reaktionsmischung wird filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der gelbe, ölige Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. Das *all-E*-Farnesal **12** eluiert bei einer Zusammensetzung von 90: 10 des Cyclohexan/Ether-Gemisches.

Ausbeute : 1,82 g, 8,3 mmol (M = 220,37 g/mol); 93,1 % der Theorie

Charakterisierung :

Reinheit (GC): 99%

5.3.2 Darstellung des 6,10,14-Trimethylpentadeca-5,9,13-trien-(4*RS*)-ols **13**

5.3.2.1 Darstellung der Grignard-Verbindung

In einem trockenen und mit Argon inertisierten 25 ml-Dreihalskolben mit aufgesetztem Rückflusskühler und Tropftrichter mit Druckausgleich werden 0,26g (10,7 mmol; M = 24,3 g/mol) aktivierte Magnesiumspäne in 5 ml absolutem Diethylether vorgelegt. Unter Rühren werden 0,3 g Propylbromid (2,43 mmol; M = 123 g/mol) zugegeben. Wenn sich die Ether-Lösung trübt und erwärmt ist die Reaktion angesprungen. Dann werden vorsichtig 1,0 g (8,1 mmol) Propylbromid so zugetropft, dass die Reaktion stets in Gang bleibt. Nach Beendigung des Eintropfens wird die Lösung noch ½ Stunde bei 30°C (Wasserbad) gerührt.

5.3.2.2 Umsetzung des *all-E*-Farnesals 12 mit dem Grignard-Reagenz

In die vorgelegte Grignard-Lösung tropft man unter Rühren langsam 1,82 (8,3 mmol) *all-E*-Farnesal, gelöst in 4 ml absolutem Diethylether so zu, dass die etherische Lösung leicht siedet. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch weitere 80 Minuten bei 30°C gerührt. Man lässt die Mischung abkühlen und arbeitet das Produkt auf, indem man zuerst mit 15 ml kaltem destillierten Wasser hydrolysiert. Danach gibt man 8 ml 6N Salzsäure hinzu, wobei sich der entstandene weiße Niederschlag wieder auflöst. Nach Abtrennung der organischen Phase wird die wässrige Lösung noch dreimal mit Ether extrahiert. Die Etherphasen werden vereinigt und mit kalter gesättigter Natriumhydrogensulfit- und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach Trocknung mit Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung des Reaktionsprodukts erfolgt auf Kieselgel mittels Säulenchromatographie mit einem Cyclohexan/Ether-Gemisch der Zusammensetzung 80 : 20.

Ausbeute : 1,66 g, 6,2 mmol (M = 266,16 g/mol) ; 72,5 % der Theorie

Charakterisierung :

Reinheit (GC) : 98,5 %

¹H-NMR in CDCl₃ (δ, ppm) : 5.17 (d, 1H, H5) 5.06-5.08 (m, 2H, H9/H13) 4.34 (dt, 1H, H4) 1.94-2.11 (m, 8H, H7/H8/H11/H12) 1.67 (s, 6H, H15/H16) 1.59 (s, 6H, H17/H18) 1.55/1.38 (m, 2H, H3) 1.34 (m, 2H, H2) 0.91 (t, 3H, H1)

5.3.3 Sharpless-Epoxidierung

5.3.3.1 Darstellung des 6,10,14-Trimethylpentadeca-5,9,13-trien-(4*R*)-ols 15

In einem mit Argon gespülten 25 ml-Zweihalskolben werden 0,028 ml (27 mg; 0,095 mmol) Titan-tetraisopropylat in 5 ml absolutem Dichlormethan vorgelegt und auf $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Diese Lösung wird mit 0,017 ml (21 mg; 0,091 mmol) *S*(+)-Diisopropyltartrat versetzt und 10 Minuten gerührt. Danach tropft man 0,5 g racemischen Allylkohol, gelöst in 2 ml absolutem Dichlormethan, in die Reaktionsmischung und rührt die Lösung weitere 30 Minuten bei $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Im Anschluß daran werden 0,39 ml (3,8 mmol) einer 45 %igen wasserfreien Lösung von Tertiärbutylhydroperoxid in Dichlormethan zugetropft. Alle 10 Minuten entnimmt man eine Probe für die gaschromatographische Reaktionskontrolle. Die Probe wird in einem Aceton/Wasser-Gemisch (2:1) gelöst, die organische Phase wird im Vakuum abgetrennt und die verbliebene wässrige Phase wird mit Ether extrahiert. Diese Etherlösung wird gaschromatographisch untersucht. Der Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von 5 ml einer 10 %igen Weinsäurelösung nach 30-45 Minuten, was einem ungefähr 55 %igen Umsatz der Reaktion entspricht. Es wird eine halbe Stunde lang bei $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ weiter gerührt, dann wird das Kühlbad entfernt. Nach einer weiteren Stunde Rührens bei Raumtemperatur wird eine Phasentrennung durchgeführt. Die organische Phase wird abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird mit 5 ml Dichlormethan aufgenommen und mit 3 ml 1 N Natriumhydroxidlösung eine halbe Stunde gerührt. Die Phasen werden getrennt, die organische wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Die Abtrennung des gewünschten nicht umgesetzten Allylkohols von den entstandenen Epoxiden geschieht mittels Säulenchromatographie mit einem Cyclohexan/Ether-Gemisch. Bei einer Zusammensetzung von 20: 1 eluiert der enantiomerenreine Alkohol als erste der drei Verbindungen.

Ausbeute : 0,125 g, 0,6 mmol ($M = 266,16\text{ g/mol}$), 35 % reines *R*-Enantiomer

Charakterisierung :

Reinheit (GC) : 99 %

Optischer Drehwert : $[\alpha]_{578}^{20} = -15 \pm 2$ bei $c = 0,04\text{ g} / 100\text{ ml}$ (in Chloroform)

5.3.3.2 Darstellung des 6,10,14-Trimethylpentadeca-5,9,13-trien-(4S)-ols 14

Die Synthese des 4S-Allylalkohols **14** erfolgt mit dem gleichen Verfahren wie das des 4R-Allylalkohols **15**, das unter Punkt 5.3.3.1 beschrieben ist.

Ausbeute 0,1 g, 0,5 mmol, ($M = 266,16 \text{ g/mol}$), 29 % reines S-Enantiomer

Charakterisierung :

Reinheit (GC) : 99 %

Optischer Drehwert : $[\alpha]_{578}^{20} = +8 \pm 2$ bei $c=0,01 \text{ g / 100 ml}$ (in Chloroform)

5.3.3.3 Darstellung des 6,10,14-Trimethylpentadeca-5,9,13-trien-5(R),6(R)-epoxy(4R)-ols **47** und 6,10,14-Trimethylpentadeca-5,9,13-trien-5(S),6(S)-epoxy(4R)-ols **46**

Die Epoxidierung mit R(-)-Diisopropyltartrat liefert neben dem S-Alkohol **14** auch zwei Epoxide

Bei einer Zusammensetzung von 20: 1 eluiert die Erythro-Verbindung **47** als erste Substanz nach dem Alkohol. Die Threo-Verbindung **46** eluiert schließlich als dritte der drei Verbindungen.

Erythro (RR)-Epoxid **47** (75 mg, 22%) :

GC/MS (EI): $m/z = 280 [M]^+$, $262 [M-H_2O]^+$

$^1\text{H-NMR}$ in CDCl_3 (δ , ppm): 5.04-5.10 (m, 2H, H9/H13), 3.47 (m, 1H, H4), 2.69 (d, $J(4,5) = 7.9 \text{ Hz}$] 1H, H5), 2.00-2.10 (m, 2H, H11), 1.98-2.03(m, 2H, H12), 1.92-2.00(m, 2H, H7), 1.45/1.66(m, 2H, H8), 1.66 (s, 3H, H15), 1.59 (s, 6H, H17/H18), 1.57/1.42 (m, 2H, H3), 1.40 (m, 2H, H2), 1.29 (s, 3H, H16), 0.94 ([t, $J(1,2) = 7.2 \text{ Hz}$], 3H, H1)

135.8 (C-10), 131.4 (C-14), 124.1 (C-13), 123.1 (C-9), 70.1 (C-4), 67.1 (C-5), 62.1 (C-6), 39.6 (C-7), 38.7 (C-11), 36.0 (C-3), 26.6 (C-12), 25.7 (C-15), 23.6 (C-8), 18.3 (C-18), 17.7 (C-2), 17.3 (C-16), 16.0 (C-17), 14.1 (C-1)

Threo (*SR*)-Epoxid: **46** (3 mg, 0,9%) :

GC/MS (EI):): $m/z = 280 [M]^+$, $262 [M-H_2O]^+$

$^1\text{H-NMR}$ in CDCl_3 (δ , ppm): 5.04-5.12 (m, 2H, H9/H13), 3.54 (m, 1H, H4), 2.64 (d, $J(4,5) = 7.6$ Hz] 1H, H5), 1.96-2.15 (m, 8H, H7/H8/H11/H12), 1.67 (s, 3H, H15), 1.60 (s, 3H, H18), 1.59 (s, 3H, H17), 1.55/1.38 (m, 2H, H3), 1.36 (s, 3H, H16), 1.34 (m, 2H, H2), 0.95 ([t, $J(1,2) = 7.1$ Hz], 3H, H1)

5.3.5 Darstellung der *t*-Butyldimethylsilylether

5.3.5.1 Darstellung der *t*BDMSi-Ether der Hydroxyiridale

Für eine charakterische Umsetzung eines Hydroxyiridals werden 30 mg der Naturverbindung (0,063mmol) mit DBU (1,8 mg, 0,012 mmol), Triethylamin (12,1 mg, 0,12 mmol) und *t*BDMSiCl (10,9 mg, 0,072 mmol; bzw. 21,8 mg, 0,144 mmol für die Dihydroxyiridale **26** und **32**) in abs. Methylenchlorid (0,5 ml) gelöst. Die Mischung wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit HPLC kontrolliert. Nach Ende der Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung hydrolysiert und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel mit einem Cyclohexan/Ether-Gradienten erhält man die selektiv geschützten Verbindungen.

Verbindung (Ausbeute): **26a** (23,5 mg, 55%), **27a** (31,9 mg, 84%), **9a** (22,4 mg, 61%), **28a** (26,6 mg, 70%), **29a** (27,1 mg, 73%), **20a** (24,5 mg, 66%), **32a** (30,1 mg, 71%), **10a** (25,6 mg, 60%)

5.3.5.2 Darstellung der *t*BDMSi-Derivate der Modellepoxide **53** und **54**

Die Umsetzung der sekundären Hydroxyfunktion erfolgt durch Reaktion von 10 mg (0,035 mmol) α -Hydroxy-modellepoxyd und 20 mg (0,109 mmol) *t*BDMSi-Imidazol in 300 μl Methylenchlorid. Nach 2 Stunden bei 40 °C im Heizblock wird die Reaktionslösung mit NaHCO_3 -Lösung hydrolysiert und mit Diethylether extrahiert. Flash-Chromatographie an Kieselgel mit einem Cyclohexan/Ether-Gradienten liefert die geschützten Verbindungen.

tBDMSi-Ether des Erythro (*RR*)-Epoxids **53**: (13 mg, 78%) :

GC/MS (EI):): $m/z = 337$ [M-tbut]⁺

¹H-NMR in CDCl₃ (δ, ppm): 5.22 (t, 1H, H13), 5.14 (t, 1H, H9), 3.54 (m, 1H, H4), 2.72 (d, $J(4,5) = 7.9$ Hz] 1H, H5), 2.10-2.20 (m, 2H, H12), 2.00-2.05 (m, 2H, H11), 1.99-2.04(m, 2H, H8), 1.68 (s, 3H, H15), 1.59/1.32 (m, 2H, H3), 1.57 (s, 3H, H18), 1.53 (s, 3H, H17), 1.40-1.60 (m, 2H, H7), 1.35 (m, 2H, H2), 1.09 (s, 3H, H16), 0.90 ([t, $J(1,2) = 7.2$ Hz], 3H, H1)
135.4 (C-10), 131.1 (C-14), 124.8 (C-13), 124.1 (C-9), 72.5 (C-4), 67.1 (C-5), 60.3 (C-6), 40.1 (C-11), 39.2 (C-7), 37.3 (C-3), 27.1 (C-12), 25.8 (C-15), 24.0 (C-8), 17.7 (C-18), 18.7 (C-2), 17.5 (C-16), 16.0 (C-17), 14.3 (C-1)

tBDMSi-Ether des Threo (*SR*)-Epoxids **54**: (3 mg, 58%) :

GC/MS (EI):): $m/z = 337$ [M-tbut]⁺

¹H-NMR in CDCl₃ (δ, ppm): 5.04-5.12 (m, 2H, H9/H13) 3.54 (m, 1H, H4) 2.64 (d, $J(4,5) = 7.6$ Hz] 1H, H5), 1.96-2.15 (m, 8H, H7/H8/H11/H12) 1.67 (s, 3H, H15) 1.60 (s, 3H, H18) 1.59 (s, 3H, H17) 1.55/1.38 (m, 2H, H3) 1.36 (s, 3H, H16) 1.34 (m, 2H, H2) 0.95 ([t, $J(1,2) = 7.1$ Hz], 3H, H1)

5.3.5 Umlagerung der Modellepoxyde mit Lithiumdiethylamid

In einem mit Argon gespülten Schliffreagenzglas rührt man 8,2 mg (0,125 mmol, 81 µl) n-Buthyllithium und 9,27 mg (0,125 mmol, 13,2 µl) Diethylamid in 250 µl abs. Benzol 15 Minuten lang. Nach Zugabe von 10 mg (0,025 mmol) des Epoxids erhitzt man das Gemisch im Heizblock für 3 Stunden auf 45° C. Der Reaktionsverlauf wird gaschromatographisch kontrolliert. Danach wird das Rohprodukt mit NaCl-Lösung hydrolysiert und mit Diethylether extrahiert. Die Reinigung erfolgt anschließend mittels präp.-HPLC.

10,14-Dimethylpentadeca-6,9,13-trien-(4*R*)-tBDMSi-ether(5*R*)-ol **56**: (3,3 mg, 33%)

GC/MS (EI):): $m/z = 337$ [M-tbut]⁺

¹H-NMR in CDCl₃ (δ, ppm): 5.31 (t, 1H, H9), 5.23 (t, 1H, H13), 5.21/5.00 (d, 2H, H16), 4.03 (m, 1H, H5), 3.76 (m, 1H, H4), 2.20-2.28 (m, 2H, H8), 2.05-2.15 (m, 2H, H12), 1.99-2.05(m, 4H, H7/H11), 1.68 (s, 3H, H15), 1.61 (s, 3H, H17), 1.59/1.35 (m, 2H, H3), 1.56 (s, 3H, H18), 1.32 (m, 2H, H2), 0.87 ([t, $J(1,2) = 7.2$ Hz], 3H, H1)

149.7 (C-6), 135.5 (C-10), 131.2 (C-14), 124.9 (C-13), 124.6 (C-9), 111.3 (C16), 76.8 (C-5), 74.1 (C-4), 40.1 (C-11), 36.8 (C-3), 32.6 (C-7), 27.1 (C-8), 26.1 (C-15), 25.8 (C-12), 18.7 (C-18), 17.7 (C-2), 16.1 (C-17), 14.5 (C-1)

10,14-Dimethylpentadeca-6,9,13-trien-(4*R*)-tBDMSi-ether(5*S*)-ol **57**: (0,8 mg, 26%)

GC/MS (EI): $m/z = 337$ [M-tbut]⁺

5.3.6 Darstellung der *S*- und *R*-MTPA-Ester der geschützten Hydroxyiridale

Triethylamin (2,5 mg, 0,025 mmol), Dimethylaminopyridin (DMAP; 8 mg, 0,063 mmol) und *S*-MTPA-Cl (10,7 mg, 0,036 mmol) werden zu einer Lösung des geschützten Iridals **20a** in abs. Methylenchlorid (0,5 ml) gegeben. Die Lösung wird über Nacht bei RT gerührt. Nach Hydrolyse, Extraktion mit Ether und Reinigung mittels Flashchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ether 90/10) erhält man den *R*-Ester **20b** als farbloses Öl. Die *S*-Ester der übrigen Iridale gewinnt man analog.

Verbindung (Ausbeute): **26b** (9,7 mg, 73%), **27b** (7,8 mg, 57%), **9b** (10,6 mg, 78%), **29b** (10,7 mg, 79%), **20b** (10,7 mg, 81%), **32b** (8,0 mg, 60%)

Die Reaktion der geschützten Hydroxyiridale mit *R*-MTPA-Cl liefert nach dieser Prozedur die *S*-Ester.

Verbindung (Ausbeute): **26c** (9,6 mg, 72%), **27c** (8,3 mg, 61%), **9c** (8,6 mg, 63%), **29c** (10,0 mg, 73%), **20c** (9,1 mg, 65%), **32c** (7,3 mg, 55%)

MS (ESI, MeOH, 1mM NaOAc/HOAc): **17b/c**, **19b/c**, **20b/c**, $m/z = 827$ [M+Na]⁺, 593 [M+Na -MTPAOH]⁺; **15b/c**, **21b/c**, $m/z = 957$ [M+Na]⁺, 723 [M+Na -MTPAOH]⁺; **16b/c**, $m/z = 811$ [M+Na]⁺, 577 [M+Na -MTPAOH]⁺.

¹H- und ¹³C-NMR in CDCl₃ (Kopplungen in Hz in Klammern):

¹ H-NMR												
	27b	27c	9b	9c	26b	26c	29b	29c	32b	32c	20b	20c
H-1	4.67 m/5.00 m	4.68 m/5.01 m	10.14 s	10.15 s	10.18 s	10.18 s	10.16 s	10.16 s	10.20	10.19 s	4.09 m	4.08 m
H-3	3.5 m	3.43 t (6.2)	3.55 t (6.2)	3.55 t (6.2)	3.54 t (6.9)	3.54 t (6.9)	3.55 t (6.5)	3.55 t (6.5)	3.54 t (6.5)	3.54 t (6.5)	3.53 m	3.53 m
H-4	1.22 m	1.22 m	1.23 m	1.2-1.4 m	1.24-1.35 m	1.24-1.35 m	1.18-1.30 m	1.18-1.27 m	1.19-1.23 m	1.20-1.25 m	1.15-1.25 m	1.15-1.25 m
H-5	1.45 m	1.44 m	1.93 m	1.93 m	1.87-1.97 m	1.88-1.98 m	1.93-2.02 m	1.88-1.98 m	1.90-1.96 m	1.90-1.95 m	1.90-2.00 m	1.90-2.00 m
H-6	2.47 brd	2.45 brd	3.24 brd (10.6)	3.25 brd (10.6)	3.49 brd (10.6)	3.50 brd	3.27 brd (11.0)	3.28 brd (11.2)	3.48 brd	3.48 brd	2.44 m	2.43 m
H-8	2.50-2.63 m	2.56-2.66 m	2.53 m	2.51 m/2.63 m	2.49 brd (13.2)/2.68 td (6.5, 14.1)	2.50brd (13.2)/2.69 td (6.5, 14.1)	2.54 m/2.64 m	2.53 m/2.66 m	2.50 brd / 2.69 m	2.52 m/ 2.69 m	2.40-2.51 m	2.40-2.50 m
H-9	1.50-1.64 m	1.05 m/1.13 m	1.56 m/1.65 m	1.55 m/1.65 m	1.56 m/1.65 m	1.55 m/1.60 m	1.60 m/1.82 m	1.64 m/1.78 m	1.64 m/ 1.75 m	1.63 m/ 1.74 m	1.66 m	1.66 m
H-10	1.81 m	1.76 m										
H-12	1.07-1.2 m	1.05-1.18 m	1.03 m/1.11 m	1.03/1.11 m	1.22-1.24 m	1.20-1.25 m	1.05-1.14 m	1.27 m	1.17-1.27 m-	1.20-1.25 m-	-	-
H-13	1.53	1.60 m	1.72 m	1.74 m	1.6 m	1.69 m	1.82-1.87 m	1.79 m	1.81 m	1.80 m	1.71 m	1.70 m
H-14	5.02 m	5.08 t (7.1)	4.95 t (7.1)	5.03 m	4.90 t (6.8)	5.02 m	4.92 t (6.2)	4.93 t (7.1)	5.32 t (7.1)	5.25 m	5.48 t (7.1)	5.41 t (7.3)
H-16	2.14 m/2.33 m	2.17 m/2.38 m	2.09 m/ 2.32 m	2.13 m/2.37m	2.1 m/2.31 m	2.16 m/2.37 m	1.85 m	1.87 m	5.28 m	5.25 m	5.36 m	5.32 m
H-17	5.83 m	5.81 m	5.81 m	5.79 m	5.80 m	5.78 m	1.91 m	1.98 m	2.16-2.25m/ 2.34-2.39 m	2.20-2.29 m/2.39- 2.47 m	1.87-1.96 m	1.92-2.00 m
H-18	5.16 d (9.4)	5.01 m	5.14 d (9.4)	4.98 m	5.13 d (9.4)	4.98 m	5.06 t (7.6)	5.15 t (6.5)	4.88 t (6.5)	4.99 t (8.2)	4.93 t (7.1)	5.04 t
H-20	2.03 m	1.98 m	2.02 m	1.98 m	2.02 m	1.98 m	2.11-2.17 m/2.30- 2.38 m	2.16-2.22 m/2.37- 2.44 m	1.85-1.95 m	1.91-2.00 m	1.96-2.02 m	2.00-2.04 m
H-21	2.03 m	1.98 m	2.04 m	2.01 m	2.03 m	2.00 m	5.82 m	5.80 m	1.96-2.03 m	1.97-2.04 m	1.98-2.04 m	2.02-2.07 m
H-22	5.06 m	5.03 m	5.04 t (6.5)	5.01 m	5.04 t (6.2)	5.01 m	5.16 d (9.1)	5.01 d (9.4)	5.04 t (6.5)	5.05 t (7.1)	5.05 t (6.8)	5.06 t
H-24	1.65 s	1.64 s	1.65 s	1.64 s	1.64 s	1.64 s	1.72 s	1.68 s	1.66 s	1.66 s	1.67 s	1.66 s
H-25	1.74 s	1.74 s	1.81 s	1.81 s	1.81 s	1.81 s	1.82 s	1.82 s	1.82 s	1.82 s	1.71 s	1.71 s
H-26	0.86 s	0.86 s	1.04 s	1.05s	3.79-3.92 m	3.80-3.93 m	1.07 s	1.07 s	3.83-3.94 m	3.83-3.93 m	1.00 s	1.00 s
H-27	0.74 d (6.8)	0.73 d (6.8)	1.11 s	1.10 s	1.23 s	1.22 s	1.14 s	1.14 s	1.23 s	1.24 s	1.06 s	1.07 s
H-28	1.55 s	1.65 s	1.50 s	1.57 s	1.49 s	1.54 s	1.48 s	1.49 s	1.51 s	1.37 s	1.60 s	1.43 s
H-29	1.63 s	1.62 s	1.73 s	1.72 s	1.72 s	1.71 s	1.54 s	1.61 s	1.51 s	1.56 s	1.54 s	1.58 s
H-30	1.59 s	1.57 s	1.58 s	1.57 s	1.58 s	1.57 s	1.74 s	1.74 s	1.57 s	1.57 s	1.58 s	1.58 s
H-1',2'	7.48-7.52 m	7.48-7.52 m	7.48-7.52 m	7.48-7.52 m	7.46-7.50 m	7.46-7.50 m	7.48-7.52 m	7.48-7.52 m	7.45-7.50 m	7.45-7.50 m	7.45-7.50 m	7.45-7.50 m
H-3',4',5'	7.35-7.39 m	7.35-7.39 m	7.35-7.39 m	7.35-7.39 m	7.34-7.38 m	7.34-7.38 m	7.34-7.37 m	7.34-7.37 m	7.34-7.37 m	7.34-7.37 m	7.34-7.37 m	7.34-7.37 m
H-6'	3.50 s	3.50s	3.49 s	3.48 s	3.48 s	3.47 s	3.50 s	3.51 s	3.48 s	3.49 s	3.49 s	3.48 s
H-7'												
H-1''(tBDMSi''- H1)	0.00 s	0.00 s	-								0.02 s	0.02 s
H-2''	0.87 s	0.87 s	-								0.87 s	0.87 s
H-1'''(tBDMSi'''- H3)	0.01 s	0.00 s	0.02 s	0.01 s	0.00 s	0.00 s	0.01 s	0.01 s	0.00 s	0.00 s	0.03 s	0.03 s
H-2'''	0.87 s	0.87 s	0.87s	0.87 s	0.86 s	0.86 s	0.87 s	0.87 s	0.86 s	0.86 s	0.87 s	0.87 s
H-1''''(tBDMSi''''- H26)					0.14 s	0.13 s			0.14 s	0.14 s		
H-2''''					0.92 s	0.92 s			0.92 s	0.93 s		

	¹³ C-NMR											
	27b	27c	9b	9c	26b	26c	29b	29c	32b	32c	20b	20c
C1	66.9	67.0	189.9	189.9	190.0	190.0	190.0	190.0	189.8	189.8	62.3	Nicht
C2	122.7	122.6	133.1	133.1	133.1	133.1	133.0	132.7	133.0	133.0	133.6	gemessen
C3	63.3	63.2	63.0	63.0	63.5	63.3	62.9	62.9	63.0	63.0	63.0	worden
C4	30.5	30.4	29.2	29.2	32.9	33.0	32.7	32.3	32.5	32.4	32.5	
C5	25.4	25.1	26.0	26.0	26.6	26.9	26.0	26.0	26.7	26.6	25.8	
C6	45.0	45.1	43.0	43.0	43.5	43.4	42.5	42.5	42.5	42.4	43.7	
C7	141.7	141.6	162.6	162.6	162.9	162.7	163.6	163.3	162.6	162.6	-	
C8	26.0	26.2	25.7	25.7	23.8	23.5	22.9	22.9	24.3	24.2	22.1	
C9	30.2	30.3	37.0	37.1	37.1	36.7	36.6	37.0	36.7	36.6	36.3	
C10	35.6	35.6	74.5	74.5	75.5	75.6	75.1	74.6	75.3	75.3	75.0	
C11	39.0	39.2	44.2	44.2	46.1	46.5	44.4	44.1	45.7	45.7	44.0	
C12	31.1	31.3	32.1	32.2	32.7	32.7	32.9	32.8	32.9	32.9		
C13	23.0	22.8	22.1	22.2	22.2	22.2	22.1	22.0	21.0	20.9		
C14	129.5	129.4	128.1	128.1	128.2	128.1	124.1	124.1	129.6	129.0	131.6	
C15	129.6	129.5	129.7	129.4	130.2	130.6	135.4	135.0	132.2	132.2	132.2	
C16	44.3	44.2	44.1	44.1	44.7	44.3	38.9	38.6	82.0	82.0	82.3	
C17	72.6	72.8	72.1	72.3	72.6	72.7	26.0	26.0	39.1	39.1	31.0	
C18	122.4	122.0	122.3	121.8	122.2	121.9	128.0	128.0	118.2	118.2	118.3	
C19	140.8	141.0	142.0	142.0	142.0	141.8	130.0	129.8	138.0	138.0	138.3	
C20	39.2	39.4	39.2	38.9	39.4	39.3	44.1	44.1	39.2	39.2	39.2	
C21	26.0	26.3	26.0	26.1	26.0	25.9	72.3	72.3	25.3	25.2	25.2	
C22	123.6	123.1	123.1	123.4	123.5	123.5	122.5	122.5	124.0	124.0	123.7	
C23	132.1	132.2	131.4	131.4	131.8	132.1	138.5	138.3	131.3	131.3	131.0	
C24	25.5	25.6	25.2	25.2	25.5	25.7	25.2	25.3	25.2	25.2	25.0	
C25	16.7	16.8	10.2	10.4	10.9	10.9	10.3	10.3	10.3	10.3	15.0	
C26	13.5	13.6	17.0	16.9	69.4	69.3	17.4	17.4	68.8	68.8	17.7	
C27	14.9	15.1	25.9	16.9	26.0	26.0	26.0	26.0	26.0	26.0	25.7	
C28	15.4	15.5	15.2	26.0	16.0	15.7	15.0	15.1	10.4	10.4	11.0	
C29	15.6	15.6	16.1	16.0	16.8	16.8	15.8	15.8	16.1	16.1	15.7	
C30	17.4	17.36	17.1	17.4	17.7	17.3	18.2	18.2	16.9	16.7	17.1	
C1'';2''	127.2	127.2	127.3	127.3	128.1	128.1	128.1	128.1	127.3	127.3	127.7	
C3'';4'';5''	128.5	128.5	128.3	128.4	128.9	128.9	128.9	128.9	128.1	128.1	128.3	
C6''	55.0	55.1	55.1	55.0	55.1	55.1	55.0	55.1	55.0	55.1	55.0	
C7												
C1'';C2''(tBDMSi''- C1)	-5.2	-5.2									-5.7	
C3'';C4'';C5	25.6	25.6									25.7	
C1''';C2'''(tBDMSi'''- C3)	-5.2	-5.2	-6.2	-6.2	-5.9	-5.9	-5.3	-5.3	-6.1	-6.1	-5.7	
C3''';C4''';C5'''	25.6	25.6	25.2	25.3	26.0	26.0	26.0	26.0	25.2	25.2	25.7	
C6'''			18.3	18.3			18.5	18.5	18.4	18.4		
C-1''';C2''''(tBDMSi''''- C26)					-5.2	-5.3			-6.1	-6.1		
C3'''';C4'''';C5''''					25.8	25.8			25.2	25.2		
C6''''									18.4	18.4		

5.3.7 Darstellung der *S*- und *R*-MPA-Ester der geschützten Hydroxyiridale

Dicyclohexylcarbodiimid (5,4 mg, 0,026 mmol), DMAP (0,3, 0,0026 mmol) und *R*-MPA (8,6 mg, 0,052 mmol) werden zu einer Lösung des geschützten Iridals **20a** (15,0 mg, 0,026mmol) in absoluten Methylenchlorid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 6 Stunden bei RT gerührt. Nach Hydrolyse, Extraktion mit Ether und Reinigung mittels Flashchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ether 90/10) erhält man den *R*-Ester **20d** als farbloses Öl. Die *R*-Ester der übrigen Iridale gewinnt man analog.

Verbindung (Ausbeute): **20d** (14,5 mg, 71%), **26d** (16,2 mg, 86%), **10d** (15,1 mg, 80%)

Der Einsatz von *S*-MPA liefert mit dieser Prozedur die entsprechenden *S*-Ester.

Verbindung (Ausbeute): **20e** (15,1 mg, 74%), **26e** (15,6 mg, 83%), **10e** (15,8 mg, 81%)

MS (ESI, MeOH, 1mM NaOAc/HOAc): **20d/e**, $m/z = 759$ $[M+Na]^+$, **26d/e** $m/z = 889$ $[M+Na]^+$; **10b/c**, $m/z = 775$ $[M+Na]^+$

1H - und ^{13}C -NMR in $CDCl_3$ (Kopplungen in Hz in Klammern):

	20e	20d	26e	26d	10e	10d
H-1	10.14 s	10.10 s	10.14 s	10.17 s	10.15 s	10.15 s
H-3	3.55 t (6.5)	3.54 t (6.3)	3.53 t (6.5)	3.54 t (6.5)	3.55 t (6.3)	3.55 t (6.3)
H-4	1.17 m/1.31 m	1.18m/1.31m	1.24 m/1.40 m	1.22 m/1.40 m	-	1.13/1.33 m
H-5	1.83-1.87 m	1.83-1.87 m	1.90-2.00 m	1.84-1.88 m	1.82-1.88 m	1.82-1.88 m
H-6	3.23 brd (11.6)	3.19 brd	3.49 m	3.46 m	3.27 brd (11.0)	3.27 brd (11.0)
H-8	2.51 m/2.57 m	2.51m/2.57 m	2.50 m/ 2.68 m	2.51 m/ 2.68 m	2.54 m/2.61 m	2.54 m/2.62 m
H-9	1.62 m	1.62 m	1.63 m	1.63 m	1.63 m	1.63 m
H-12	1.08 m/1.27 m	1.1 m/ 1.27 m	-	-	-	1.24 m
H-13	1.82 m	1.82 m	1.80 s	1.82 m	-	1.85 m
H-14	5.22 t (7.0)	5.04 m	4.71 m	4.88 m	4.86 t (7.0)	4.91 t (7.0)
H-16	5.06 m	5.06 m	1.93-2.17 m	2.04-2.30 m	1.77 m	1.88 m
H-17	2.04-2.25 m	2.15-2.35 m	5.58 m	5.57 m	1.90-2.10 m	2.00-2.20 m
H-18	4.71 m	4.93 t (7.1)	5.04 m	4.92 m	4.87 m	5.05 m
H-20	1.77 m	1.90 m	1.97 m	1.85 m	2.32 m	2.48 m
H-21	1.89 m	1.97 m	-	-	5.12 m	5.13 m
H-22	5.00 m	5.04 m	5.04 m	4.98 m	3.52 m	3.33 m
H-24	1.66 s	1.66 s	1.66 s	1.66 s	1.24 s	1.01 s
H-25	1.81 s	1.80 s	1.80 s	1.81 s	1.82 s	1.82 s
H-26	1.04 s	0.99 s	3.76-3.92 m	3.77-3.93 m	1.07 s	1.07 s
H-27	1.11 s	1.10 s	1.24 s	1.24 s	1.15 s	1.15 s
H-28	1.46 s	1.22 s	1.38 s	1.49 s	1.46 s	1.49 s
H-29	1.43 s	1.56 s	1.62 s	1.52 s	1.37 s	1.57 s
H-30	1.56 s	1.57 s	1.58 s	1.55 s	1.22 s	1.09 s
H-1',2'	7.30-7.44 m	7.30-7.44 m	7.30-7.44 m	7.30-7.44 m	7.30-7.44 m	7.30-7.44 m
H-3',4',5'	"	"	"	"	"	"
H-6'	3.38 s	3.38 s	3.36 s	3.37 s	3.37 s	3.35 s
H-7'	4.71 s	4.69 s	4.67 s	4.66 s	4.70 s	4.67 s
H-1''''(tBDMSi''''- H3)	0.01 s	0.00 s	0.00 s	0.00 s	0.01 s	0.01 s
H-2''''	0.86 s	0.86 s	0.85 s	0.86 s	0.87 s	0.87 s
H-1''''(tBDMSi''''- H26)			0.15 s	0.14 s		
H-2''''			0.93 s	0.92 s		

	20e	20d	26e	26d	10e	10d
C1	190.1	189.9	190.0	189.9	190.0	190.0
C2	133.3	133.0	133.0	133.0	133.5	133.5
C3	63.4	63.0	63.2	63.4	63.2	63.2
C4	32.3	32.2	32.9	32.8	-	32.6
C5	26.3	26.2	26.9	26.8	26.3	26.1
C6	43.5	42.5	43.2	43.5	43.3	43.4
C7	163.5	162.7	162.4	162.5	163.5	163.5
C8	23.7	23.5	23.6	23.6	23.5	23.5
C9	36.6	36.5	36.5	36.5	37.4	37.5
C10	74.6	74.6	75.3	75.6	75.1	75.1
C11	44.4	44.1	45.9	45.1	44.9	44.9
C12	31.2	31.4	32.9	32.9	-	-
C13	21.7	21.6	21.2	21.3	-	21.9
C14	128.1	128.1	127.1	127.1	124.1	125.0
C15	133.3	132.2	131.4	131.2	135.2	135.3
C16	79.8	79.5	44.5	44.5	39.3	39.3
C17	30.6	30.9	71.0	71.0	26.1	26.1
C18	118.5	119.0	122.7	122.7	127.8	128.7
C19	137.6	137.9	140.8	141.2	131.6	131.6
C20	39.1	39.1	39.1	39.1	40.2	40.6
C21	26.2	26.2	26.1	26.1	73.6	73.6
C22	123.7	123.9	123.6	123.7	66.0	66.0
C23	131.5	131.4	131.4	131.2	59.0	59.0
C24	25.4	25.2	25.2	25.2	27.0	27.0
C25	10.8	10.3	10.6	10.6	10.6	10.6
C26	17.7	16.9	69.2	69.2	17.5	17.5
C27	26.3	25.9	26.1	26.1	26.1	26.1
C28	11.6	11.1	15.8	15.8	14.9	15.7
C29	15.9	16.1	16.6	16.6	14.9	15.7
C30	17.6	17.7	17.5	17.5	24.4	24.4
C2',6'	127.2	127.2	127.1	127.1	127.1	127.1
C3',4',5'	128.8	128.8	128.7	128.7	128.8	128.8
C6'	57.3	57.3	57.2	57.2	57.2	57.2
C7	82.6	82.0	82.2	82.2	82.2	82.2
C8	171.1	171.1	171.1	171.1	171.1	171.1
C1'',C2''(tBDMSi''- C3)	-5.6	-5.6	-5.8	-5.8	-5.8	-5.7
C3'',C4'',C5''	25.4	25.4	25.2	25.2	25.2	26.0
C6'	18.3	18.3				
C-1''',C2'''(tBDMSi'''- C26)			-5.8	-5.8		
C3''',C4''',C5'''			25.2	25.2		
C6'	18.6	18.6	18.6	18.6	18.6	18.6

5.3.8 Darstellung der p-Brombenzoesäureester der geschützten Hydroxyiridale

Ein Gemisch aus dem geschützten Iridal **20a** (7,5 mg, 0,013 mmol), p-Brombenzoesäurechlorid (8,6 mg, 0,039 mmol), DMAP (6,3 mg 0,052 mmol) und Triethylamin (1,9 mg, 0.019 mmol) in abs. Methylenchlorid wird fünf Stunden bei RT gerührt. Nach Hydrolyse, Extraktion mit Ether und Reinigung mittels Flashchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ether 90/10) erhält man den Ester **20f** (7,0 mg, 70%). Diese Methode wurde für die übrigen Verbindungen analog eingesetzt.

Verbindung (Ausbeute): **26f** (9,8 mg, 84%), **27f** (7,0 mg, 71%), **9f** (7,1 mg, 66%), **28f** (6,4 mg, 65 %), **29f** (9,5 mg, 92%), **32f** (8,8 mg, 75%)

MS (ESI, MeOH, 1mM NaOAc/HOAc): **9f, 29f, 20f**, $m/z = 793/795$ $[M+Na^+]$, **26f, 32f**, $m/z = 923/925$ $[M+Na^+]$, **27f, 28f**, $m/z = 777/779$ $[M+Na^+]$

1H - und ^{13}C -NMR in $CDCl_3$ (Kopplungen in Hz in Klammern):

	20f	26f	9f	32f
H-1	10.16 s	10.14 s	10.11 s	10.19 s
H-3	3.55 m (6.5)	3.52 m	3.53 t (6.2)	3.54 t (6.5)
H-4	1.18 m/1.33 m	-	-	1.22/1.36 m
H-5	1.98 m	-	-	1.96 m
H-6	3.25 brd (10.9)	3.42 brd (10.9)	3.20 brd (10.9)	3.49 m
H-8	2.52 m	2.62 m	-	2.51 m/ 2.68 m
H-9	1.62-1.67 m	-	-	1.73 m
H-12	1.18 m	-	-	1.20 m
H-13	1.87 m	-	-	1.83 m
H-14	5.32 m	4.92 t (6.8)	4.99 m	5.27 m
H-16	5.28 m	-	-	5.26 m
H-17	2.33/2.48 m	5.83 m	5.83 m	2.33/2.43 m
H-18	5.01 m	5.17 d (8.9)	5.18 d (8.9)	5.02 m
H-20	1.99 m	-	-	1.94 m
H-21	2.00m	-	-	1.96 m
H-22	5.01 m	5.01 t (6.8)	5.04 m	5.02 m
H-24	1.62 s	1.73 s	1.73 s	1.62 s
H-25	1.82 s	1.80 s	1.80 s	1.82 s
H-26	1.12 s	3.74-3.85 m	0.97 s	3.81-3.93 m
H-27	1.05 s	1.08 s	0.95 s	1.23 s
H-28	1.58 s	1.57 s	1.57 s	1.58 s
H-29	1.58 s	1.57 s	1.57 s	1.58 s
H-30	1.54 s	1.54 s	1.54 s	1.54 s
H-1',2'	7.87 m	7.85 m	7.85 m	7.85 m
H-3',4'	7.54 m	7.54 m	7.54 m	7.54 m
H-1''(tBDMSi''- H3)	0.01 s	0.01 s	0.00 s	0.00 s
H-2''	0.86 s	0.85 s	0.86 s	0.85 s
H-1'''(tBDMSi'''- H26)		0.11 s		0.12 s
H-2'''		0.90 s		0.91 s

	32f		32f
C1	189.9	C18	118.2
C2	133.1	C19	138.0
C3	63.1	C20	39.2
C4	-	C21	25.9
C5	-	C22	123.9
C6	42.4	C23	131.4
C7	162.7	C24	25.1
C8	-	C25	10.4
C9	36.7	C26	68.8
C10	75.4	C27	25.9
C11	45.8	C28	11.1
C12	-	C29	15.3
C13	-	C30	16.9
C14	128.1		
C15	132.9	C-arom.	131.4
C16	79.5	COO-	165.2
C17	30.9	C1',C2' (tBDMSi'- C26)	-5.8
		C3',C4',C5'	25.3
		C1'',C2'' (tBDMSi''- C3)	-5.8
		C3'',C4'',C5''	25.3

5.3.8.1 Reduktion des Iridal-Chromophors für die CD-Spektroskopie

5 mg (0,01 mmol) der derivatisierten α,β -ungesättigten Aldehyde **9f**, **20f**, **26f-29f** und **32f** werden mit Natriumborhydrid (2 mg, 0,05 mmol) in abs. Methanol (200 μ l) 3 Stunden lang bei RT gerührt. Die Reaktionskontrolle wird mittels UV-HPLC ($\lambda = 254$ nm) durchgeführt. Nach Hydrolyse mit NH_4Cl -Lösung und Extraktion mit Ether, wird die organische Phase abgetrennt, mit MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Die Produkte werden durch Flash-chromatographie mit Ether an Kieselgel gereinigt und man erhält in fast quantitativen Ausbeuten die primären Alkohole **9g**, **20g**, **26g-29g** und **32g** als farblose Öle.

MS (ESI, MeOH, 1mM NaOAc/HOAc): **9g**, **29g**, **20g**, $m/z = 795/797$ [$\text{M}+\text{Na}^+$], **26g**, **32g**, $m/z = 925/927$ [$\text{M}+\text{Na}^+$], **27g**, **28g**, $m/z = 779/781$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]

5.3.9 Darstellung der α -Methoxy-methylphenylessigsäure-6,10,15-trimethylpentadeca-5,9,13-trien-ester **21-24**

Die Umsetzungen der Alkohole **14** und **15** erfolgten analog zu den Naturstoffen. Die Reaktion von 10 mg (0,038 mmol) *R*- bzw. *S*-Modellverbindung ergibt 11-13 mg (67-79%) des entsprechenden Esters.

MS (ESI, MeOH, 1mM NaOAc/HOAc) **21-24**: $m/z = 435$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]

<i>21-SS</i>	<i>23-SR</i>	<i>22-RS</i>	<i>24-RR</i>
0.86 t	0.74 t	0.74 t	0.86 t
1.25 m	1.05 m	1.05 m	1.25 m
1.42-1.53 m	1.42-1.53 m	1.42-1.53 m	1.42-1.53 m
5.51 m	5.51 m	5.51 m	5.51 m
4.93 d	5.08 m	5.08 m	4.93 d
1.88-2.00 m	1.91-2.02 m	1.91-2.02 m	1.88-2.00 m
1.87-2.05 m	1.94-2.09 m	1.94-2.09 m	1.87-2.05 m
5.02-5.04 m	5.02-5.04 m	5.02-5.04 m	5.02-5.04 m
1.88-2.00 m	1.91-2.02 m	1.91-2.02 m	1.88-2.00 m
1.87-2.05 m	1.94-2.09 m	1.94-2.09 m	1.87-2.05 m
5.04-5.06 m	5.04-5.06 m	5.04-5.06 m	5.04-5.06 m
1.67 s	1.67 s	1.67 s	1.67 s
1.58 s	1.68 s	1.68 s	1.58 s
1.59 s	1.59 s	1.59 s	1.59 s
1.59 s	1.59 s	1.59 s	1.59 s
7.41 m	7.41 m	7.41 m	7.41 m
7.32 m	7.32 m	7.32 m	7.32 m
3.40 s	3.38 s	3.38 s	3.40 s
4.71 s	4.70 s	4.70 s	4.71 s

5.3.10 Darstellung des α -Methoxy-methylphenyllessigsäure-tetradecan-2ol-esters **52**

In einem ausgeheizten Glaskolben werden 500 mg Al₂O₃ mit 300 μ l abs. Ether zu einer breiartigen Masse verrührt. Nach Zugabe von 12,5 mg (0,12 mmol) *R*-MPA wartet man 15 Minuten, und gibt dann 10 mg (0,05 mmol) 1,2 Epoxytetradecan **50** dazu. Die Mischung wird über Nacht bei RT langsam gerührt und durch Zugabe von 5 ml MeOH abgebrochen. Nach weiteren 2 Stunden schnellen Rührens wird die Lösung filtriert und einrotiert. Der Rückstand wird mit Ether aufgenommen und mit NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockne eingedampft. Mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ether 97/3) erhält man das geöffnete Epoxid.

Ausbeute : 9,0 mg Ester **52**, 0,03 mmol; 60 % der Theorie

LC/MS ((-)-APCI): $m/z = 377$ [M-H]⁻; ¹H-NMR in C₆D₆ (δ, ppm) : 7.56-7.52 (m, 5H, H-2'-6'arom.), 4.69 (s, 1H, H-7'), 3.90 (m, 2H, H-1), 3.50 (m, 1H, H-2), 3.19 (s, 3H, H-8'), 1.50 (m, 2H, H3), 1.31 (s, 20H, H4-H13) 0.92 (t, 3H, H-14)

Ausbeute : 2,2 mg Diol **51**

¹H-NMR in C₆D₆ (δ, ppm) : 3.45 (m, 1H, H-2), 3.25 (m, 2H, H-1), 1.52 (m, 2H, H3), 1.30 (s, 20H, H4-H13) 0.92 (t, 3H, H-14)

5.3.11 Umsetzungen mit DATMP

Für die Reaktion mit DATMP wird zuerst das Lithiumsalz dargestellt. Dazu werden unter Argon in einem ausgeheizten Kolben 3,7 ml (5,9 mmol) n-Butyllithium (1,6 M in Hexan) zu 1 ml (5,9 mmol) 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin in 4 ml Pentan getropft. Nach 12 Stunden gibt man zu der nun trüben Lösung 5 ml Pentan dazu und zieht vorsichtig unter Schutzatmosphäre mit einer Pipette den Überstand ab. Diesen Vorgang wiederholt man dreimal und saugt das restliche Lösungsmittel unter Vakuum ab. Der Rückstand wird in 2 ml abs. Benzol aufgenommen.

Zu 30 µl (0,09 mmol) der LiTMP-Lösung tropft man 10 µl (0,096 mmol) Diethylaluminiumchlorid-Lösung und gibt nach 15 Min. das entsprechende Epoxid hinzu. Nach 18 Stunden bei RT wird das Reaktionsgemisch mit 3 ml Benzol verdünnt und mit 1 ml (1M) Salzsäure hydrolysiert. Man extrahiert mit Diethylether und trennt die organische Phase ab, wäscht dreimal mit NaCl-Lösung und dampft die Lösung im Vakuum ein.

5.3.12 Darstellung der Di-tBDMSi-Ethers **60** des Iridals **10**

Die Umsetzung des Epoxyterpens **10** erfolgt durch Reaktion von 5 mg (0,01 mmol) Iridal **10** und 10 mg (0,51 mmol) tBDMSi-Imidazol in 200 µl abs. Methylenchlorid. Nach 3 Stunden bei 40 °C im Heizblock wird die Reaktionslösung mit NaHCO₃-Lösung hydrolysiert und mit Diethylether extrahiert. Präp-HPLC an C18 mit einem Methanol/Wasser-Gradienten liefert die zweifach geschützte Verbindung.

Ausbeute : 2,0 mg (22%)

LC/MS (APCI):) : $m/z = 719$ [M+H]⁺, 701 [M-H₂O+H]⁺

5.3.13 Umlagerung des Epoxyiridals mit Lithiumdiethylamid

In einem mit Argon gespülten Schliffreagenzglas rührt man 0,88 mg (0,0138 mmol, 8,7 µl) n-Buthyllithium und 1,0 mg (0,0138 mmol, 1,4 µl) Diethylamid in 50 µl abs. Benzol 15 Minuten lang. Nach Zugabe von 2 mg (0,00276 mmol) des geschützten Epoxyiridals **60** erhitzt man das Gemisch im Heizblock für 5 Stunden auf 40° C. Der Reaktionsverlauf wird mit HPLC kontrolliert. Im Anschluss wird das Rohprodukt mit NaCl-Lösung hydrolysiert und mit Diethylether extrahiert. Die Reinigung erfolgt anschließend mittels präp.-HPLC.

Ausbeute : 0,6 mg (33%)

LC/MS (APCI):): $m/z = 719 [M+H]^+$, $701 [M-H_2O+H]^+$

5.3.14 Darstellung der p-Brombenzoesäurester **62** der geschützten Epoxyiridals

Ein Gemisch aus dem geschützten Iridal (0,6 mg, 0,0008 mmol), p-Brombenzoesäurechlorid (1,1 mg, 0,004 mmol), DMAP (0,5 mg, 0,004 mmol) und Triethylamin (0,12 mg, 0,0012 mmol) in 100 µl abs. Methylenchlorid wird zwei Stunden bei RT gerührt. Nach Hydrolyse (NaCl-Lösung), Extraktion mit Ether und Abdampfen des Lösungsmittels wird das Produkt mit präp-HPLC gereinigt.

Ausbeute : 0,5 mg (61%)

LC/MS (APCI):): $m/z = 901/903 [M+H]^+$, $701 [M-C_7H_4BrO_2+H]^+$

6. Literaturverzeichnis

- [1] R. Rondeau, R. Rievens, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 1522 (1971)
- [2] B.M. Trost, J.L. Belletire, S. Godleski, P.G. McDougal, J.M. Balkovec, *J. Org. Chem.*, **51**, 2370 (1986)
- [3] J.A. Dale, H.S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 512 (1973)
- [4] Naturstoffchemie Springer Verlag, Berlin **1992**
1. Auflage, S. 20
- [5] D. Parker, *Chem. Rev.*, **91**, 1441 (1991)
- [6] I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 4092 (1991)
- [7] B. Joshi, M. Newton, D.-W. Lee, A. Barber, S.-W. Pelletier, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1**, 25 (1996)
- [8] Sh.K. Latypov, J.M. Seco, E. Qiñoá, R. Riguera, *J. Org. Chem.*, **61**, 8569 (1996)
- [9] N. C. Gonnella, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 3775 (1982)
- [10] L. Jaenicke, F.-J. Marner, *Progr. Chem. Org. Nat. Prod.*, **50**, 1-25 (1986)
- [11] L. Jaenicke, F.-J. Marner, *Pure Appl. Chem.*, **62**, 1365-1368(1990)
- [12] F.-J. Marner, Abdel Nasser Badawi Singab, Mohamed Mohamed Al-Azizi, Nasr Ahmed El-Emary and Mathias Schäfer *Phytochemistry*, **60**, 301-307 (2002)
- [13] F.-J. Marner, *Current Organic Chemistry* **1**, 153-186 (1997)
- [14] V. Rautenstrauch, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta*, **54**, 1776 (1971)
- [15] W. Krick, F.-J. Marner, L. Jaenicke, *Helv. Chim. Acta*, **67**, 318 (1984)
- [16] F.-J. Marner, L. Jaenicke, *Helv. Chim. Acta*, **72**, 287 (1989)
- [17] H. Ito, S. Onoue, Y. Miyake, T. Yoshida, *J. Nat. Prod.*, **62**, 89 (1999)
- [18] F.-J. Marner, D. Gladtko, L. Jaenicke, *Helv. Chim. Acta*, **71**, 1331 (1988)
- [19] C. Spitzfaden, Diplomarbeit, Köln **1989**
- [20] D. Arigoni, *Pure Appl. Chem.*, **17**, 331 (1968)
- [21] L. Taillet, J.-P. Bonfils, F.J. Marner, Y Sauvaire, *Phytochemistry*, **52**, 1597 (1999)

- [22] M. Wenzel, Diplomarbeit, Köln **1994**
- [23] M. Lamshöft, Diplomarbeit, Köln **2001**
- [24] H. Ito, S. Onoue, Y. Miyake, T. Yoshida, *J. Nat. Prod.*, **62**, 89-93 (1999)
- [25] K. B. Sharpless, S. S. Woodward, M. G. Finn, *Pure Appl. Chem.*, **55**(11),1823 (1983)
- [26] R. M. Hanson, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, **51**, 1922 (1986)
- [27] F.-J. Marner, I. Longerich, *Liebigs Ann. Chem.*, 269 (1992)
- [28] F.-J. Marner, B. Hanisch, *Helv. Chim. Acta* , **84**, 933 (2001)
- [29] F.-J. Marner, A. Littek, *Helv. Chim. Acta*, **74**, 2035 (1991)
- [30] J.-P. Bonfils, F.-J. Marner, Y. Sauvaire, *Phytochemistry*, **48**, 751 (1998)
- [31] W. Krick, F.-J. Marner, L. Jaenicke, *Z. Naturforsch.*, **38c**, 179 (1983)
- [32] S.-M. Wong, Y. Oshima, J.M. Pezzuto, H.H.S. Fong, N.R. Farnsworth, *J. Pharm. Sci.*, **75**, 317 (1986)
- [33] N. Simic, Diplomarbeit, Köln **1992**
- [34] T. Kasel, Dissertation, Köln **1994**
- [35] S. Kim, H. Chang, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 3669 (1985)
- [36] F.-J. Marner, pers. Mitteilung
- [37] P. A. Searle, T. F. Molinski *Tetrahedron*, **50**, 9893 (1994)
- [38] G. H. Posner, D. Z. Rogers *J.Am.Chem.Soc.*, **99**, 8208 (1977)
- [39] J. G. Smith *Synthesis*, 629 (1984)
- [40] E. E. van Tamelen, J. P. McCormick *J.Am.Chem.Soc.*, **92**, 737 (1970)
- [41] H. Yamamoto, H. Nozaki, *Angew. Chem.*, **90**, 180 (1978)
- [42] M. F. Lappert, M. J. Slade, A. Singh, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 302 (1983)
- [43] R. S. Tipson, *J.Org.Chem.*, **9**, 235 (1944)
- [44] R. O. Hutchins, D. Kandasamy, F. Dux ,C.A. Maryanoff, D. Rotstein, B. Goldsmith,

- W. Burgoyne, F. Cistone, J. Dalessandro, J. Puglis, *J.Org.Chem.*, **43**, 2259 (1978)
- [45] L. de Luca, G. Giacomelli, A. Porcheddu, *Org. Lett.*, **4**, 553 (2002)
- [46] T. Mukaiyama, S. Shoda, Watanabe, *Chem. Lett.*, 383 (1977)
- [47] D. Seyferth, H. Yamazaki, D. L. Alleston, *J.Org.Chem.*, **28**, 703 (1962)
- [48] C. Chatgililoglu, D. Griller, M. Lesage, *J.Org.Chem.*, **53**, 3641 (1988)
- [49] R. Curci, M. Fiorentino, A. Rosa, L. DiAccolti, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 5831 (1995)
- [50] M. Bocchi, L. Garlaschelli, G. Vidari, *J. Nat. Prod.*, **55**, 428 (1992)
- [51] W.C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.*, **43**, 2923 (1978)
- [52] I. Ritzdorf, M. Bartels, B. Kerp, T. Kasel, S. Klonowski, F.-J. Marnier, *Phytochemistry*, **50**, 995 (1999)

Lebenslauf

- 22.03.1970 Geboren in Kevelaer
- 1976-1980 Grundschule Kevelaer-Winnekeendonk
- 1980-1989 Kardinal von Galen Gymnasium, Kevelaer
Abschluss mit der Allgemeinen Hochschulreife
- 1989-1991 Zeitsoldat (2 Jahre) Luftwaffenstützpunkt Kalkar
- 1991-2000 Studium der Chemie an der Universität zu Köln
- 2000-2001 Diplomarbeit am Institut für Biochemie der Universität zu Köln
bei Prof. Dr. F.-J. Marner :
*„Bestimmung der absoluten Konfiguration
seitenkettenhydroxylierter Iridale mit NMR-Spektroskopischen
und CD-Spektroskopischen Methoden“*
Abschluss als Diplom Chemiker
- 2001-2004 Promotion am Institut für Biochemie der Universität zu Köln
bei Prof. Dr. F.-J. Marner :
„Die absolute Konfiguration der Hydroxy- und Epoxyiridale“

Erklärung

Ich versichere, dass ich die von mir vorgelegte Dissertation selbstständig angefertigt, die benutzten Quellen und Hilfsmittel vollständig angegeben und die Stellen der Arbeit – einschließlich Tabellen, Karten und Abbildungen –, die anderen Werken im Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, in jedem Einzelfall als Entlehnung kenntlich gemacht habe; dass diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat; dass sie – abgesehen von unten angegebenen Teilpublikationen – noch nicht veröffentlicht worden ist sowie, dass ich eine solche Veröffentlichung vor Abschluss des Promotionsverfahrens nicht vornehmen werde. Die Bestimmungen dieser Promotionsordnung sind mir bekannt. Die von mir vorgelegte Dissertation ist von Prof. Dr. F.-J. Marner betreut worden.

Köln, 2.03.2004

Teilpublikationen :

Marc Lamshöft, Hans Schmickler, F.-J. Marner, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 727-733

Marc Lamshöft, F.-J. Marner, *Nat. Prod. Res.* **2004**, Freigabe für den Druck ist erfolgt