

Synthese von Retinoiden zur Untersuchung der
Zell-Zell-Kommunikation via *Gap Junctions*

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Ricarda Schügner
aus Langenfeld

Düsseldorf 2002

Gedruckt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H.-D. Martin

2. Berichterstatter: Prof. Dr. M. Braun

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Oktober 2002

Herrn Prof. Dr. H.-D. Martin danke ich für die Vergabe des Themas und für den mir gewährten Freiraum bei der Gestaltung der Arbeit. Seine Anregungen und seine stete Diskussionsbereitschaft haben diese Arbeit begleitet.

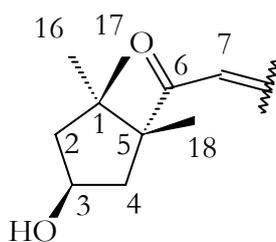
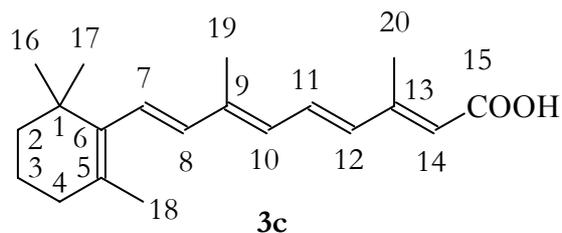
Herrn Prof. Dr. Sies und Herrn Prof. Dr. W. Stahl danke ich für die am Institut für Physiologische Chemie I der Heinrich-Heine-Universität durchgeführten Untersuchungen an meinen Substanzen, sowie die große Hilfsbereitschaft und Diskussionsbereitschaft.

Inhaltsverzeichnis

<u>1 EINLEITUNG</u>	1
1.1 CAROTINOIDE	1
1.2 RETINOIDE	3
1.2.1 PHOTOREZEPTION	4
1.2.2 ZELL-ZELL-KOMMUNIKATION	7
1.2.2.1 Allgemeines	7
1.2.2.2 Retinsäurerezeptoren	9
1.3 PROBLEMSTELLUNG	10
<u>2 HAUPTTEIL</u>	11
2.1 ALLGEMEINES	11
2.2 STRUKTURELLE EIGENSCHAFTEN DER RETINSÄURE- REZPTOREN	11
2.3.1 ARBEITEN VON HANUSCH	15
2.3.2 ARBEITEN VON TEICHER	19
2.3.3 ZUSAMMENFASSUNG	21
2.4 SYNTHESEPLANUNG	22
2.4.1 ALLGEMEINES	22
2.4.2 SYNTHESEPLANUNG	22
2.5 SYNTHESE DER ENDGRUPPEN	23
2.5.1 3,4,5,5-TETRAMETHYLCYCLOHEX-3-EN-1,2-DION-1-OXIM 22	23
2.5.1.1 Synthese nach ROSENBERGER et al.	23
2.5.1.2 Synthese ausgehend von β -Jonon 41	28
2.5.1.3 Synthese ausgehend von Cyclocitral 50, 51	32
2.5.2 2,3,5,5-TETRAMETHYLCYCLOHEX-2-EN-1-ON 58	34
2.5.2.1 Synthese nach COREY und ENDERS	35
2.5.2.2 Synthese nach STORK und PONARAS	36
2.5.3 DIE ISONORCANTHAXANTHINENDGRUPPE 63	38
2.5.3.1 Darstellung als C14-Phosphoniumsalz 73	39
2.5.3.2 Darstellung eines C9-Phosphoniumsalzes 83	41
2.5.4 DIE ISONORASTAXANTHINENDGRUPPE 84	42
2.5.5 DIE CAPSORUBINENDGRUPPE 93	45
2.5.6 DIE 1,2,2-TRIMETHYLCYCLOPENTENYL-ENDGRUPPE 104	48
2.5.7 DIE ACETONYLENDGRUPPE 106	49

2.6 SYNTHESE DER KETTENBAUSTEINE	50
2.6.1 C5-ALDEHYDESTER	50
2.6.2 C10-ALDEHYDESTER	51
2.6.3 PYRANONALDEHYD	53
2.7 DIE DARSTELLUNG DER RETINOIDE	55
2.7.1 RETINOIDE MIT ISONORCANTHAXANTHINENDGRUPPE	55
2.7.2 RETINOIDE MIT ISONORASTAXANTHINENDGRUPPE	58
2.7.2.1 Umsetzung von C14-Phosphoniumsalz	89
2.7.2.2 Umsetzung von C9-Phosphoniumsalz	92
2.7.3 RETINOIDE MIT ACTINIOERYTHROLENDGRUPPE	61
2.7.4 RETINOIDE MIT ZEAXANTHINENDGRUPPE	63
2.7.5 RETINOIDE MIT CAPSORUBINENDGRUPPE	65
2.7.6 RETINOIDE MIT 1,2,2-TRIMETHYLCYCLOPENTENYL- ENDGRUPPE	67
2.7.7 RETINOIDE MIT ACETONYLENDGRUPPE	69
2.8 MESSUNGEN ZUR INTERZELLULAREN KOMMUNIKATION	71
2.8.1 ALLGEMEINES	71
2.8.2 DER ZELL-ZELL-KOMMUNIKATIONSTEST	73
2.8.2.1 Allgemeines	73
2.8.2.2 Ergebnisse des Kommunikationstestes	73
2.8.3 MESSUNGEN AM RAR β 2-PROMOTOR	77
2.8.3.1 Allgemeines	77
2.8.3.2 Ergebnisse des F9-RAR β 2-lacZ-Testes	78
2.8.4 UNTERSUCHUNG DES CONNEXIN 43-GENS	80
2.8.4.1 Allgemeines	80
2.8.4.2 Ergebnisse der Untersuchungen des Connexin 43-Gens	82
2.8.5 DISKUSSION DER ERGEBNISSE	86
2.8.5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	86
2.8.5.2 Diskussion	87
<u>3 ZUSAMMENFASSUNG</u>	89
<u>4 EXPERIMENTELLER TEIL</u>	94
4.1 ALLGEMEINES	94
4.2 VERSUCHE	97
<u>5 LITERATUR</u>	174

Im Hauptteil der Arbeit werden die Kohlenstoffatome der beschriebenen Verbindungen in Anlehnung an die Carotinoid-Nomenklatur benannt. Die Darstellung erfolgt in 6-*s-cis*-Konformation. Es ergibt sich folgendes Schema:



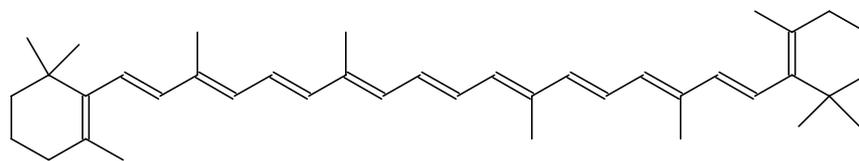
Im experimentellen Teil werden die Verbindungen nach IUPAC-Nomenklatur benannt. Die Angaben der NMR-Daten erfolgen in der gesamten Arbeit basierend auf die Carotinoid-Nomenklatur.

1 Einleitung

1.1 Carotinoide¹⁾²⁾

Carotinoide sind in der Natur weit verbreitete fettlösliche Farbstoffpigmente, die nur von Pflanzen oder photosynthesebetreibenden Mikroorganismen synthetisiert werden. Tierische Organismen, für die Carotinoide oder deren Spaltprodukte teilweise essentiell sind, müssen die Pigmente ausschließlich mit der Nahrung aufnehmen. Die gelben bis roten Farbstoffe findet man z. B. in Karotten, Mais, Paprika, Lachs oder im Gefieder von Flamingos.

Der Name der Verbindungsklasse ist vom β -Carotin **1** abgeleitet, das schon 1831 von WACKENRODER aus der Karotte isoliert wurde.³⁾



β -Carotin **1**

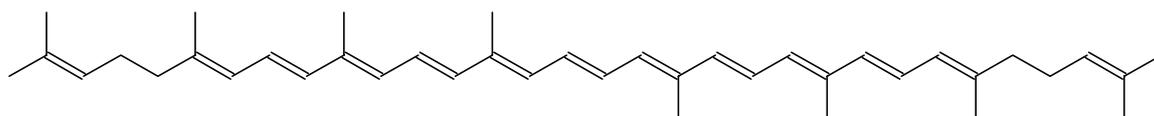
$$\lambda_{\max} (\text{Petrolether}) = 446, 479 \text{ nm}^1)$$

Erst etwa hundert Jahre nachdem das erste Carotinoid isoliert wurde, befaßten sich die Arbeitskreise von KARRER, KUHN, ZECHMEISTER und HEILBRON mit der Strukturaufklärung.³⁾ Eine allgemeine Struktur der Carotinoide läßt sich demnach folgendermaßen formulieren:

ENDGRUPPE	-	POLYENKETTE	-	ENDGRUPPE
-----------	---	-------------	---	-----------

Man unterscheidet zwischen zyklischen Endgruppen (z. B. β -Carotin **1**) und azyklischen, wie bei Lycopin **2**. Außerdem lassen sich die Carotinoide in zwei Klassen, *Carotine* und *Xanthophylle*, unterteilen. Die *Carotine*, bestehen ausschließlich aus Kohlenstoff und Wasserstoff, während die *Xanthophylle* noch zusätzlich mindestens ein Sauerstoffatom in ihrer Struktur aufweisen.

Die Farbigkeit der Pigmente beruht hauptsächlich auf der Polyenstruktur. Zum einen ist die Anzahl der konjugierten C-C-Doppelbindungen maßgeblich und zum anderen die Planarität des gesamten Polyensystems. Hierbei bietet sich der Vergleich von β -Carotin **1** mit Lycopin **2**, einem Farbstoff aus der Tomate, an.



Lycopin **2**

$$\lambda_{\max} (\text{Petrolether}) = 475, 508 \text{ nm}^{1)}$$

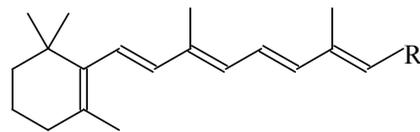
Im β -Carotin **1** sind die Ringe gegenüber der Polyenkette um etwa 40 bis 60° verdrillt, was gegenüber der offenkettigen Verbindung **2** zu einer Verminderung der Planarität des gesamten Polyensystems und damit zu einer hypsochromen Verschiebung des Absorptionsmaximums führt.

Neben den in das Auge fallenden Färbungen, nehmen Carotinoide eine Vielzahl von biologischen Funktionen wahr. Als Substanzen, die von Pflanzen biosynthetisch hergestellt werden, ist zunächst ihre Rolle in der Photosynthese hervorzuheben, bei der sie Licht absorbieren und Singulett-Sauerstoff quenchen.⁴⁾⁵⁾⁶⁾ Desweiteren ist die Wirkung der

Carotinoide als Antioxidantien zu nennen.⁷⁾⁸⁾ In tierischen Organismen ist neben der antioxidativen Wirkung ihre Provitamin A-Wirkung lebenswichtig, da die im Stoffwechsel als Abbauprodukte entstehenden Retinoide an einer Vielzahl von biochemischen Prozessen beteiligt sind.

1.2 Retinoide⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾

Vitamin A-Mangelerkrankungen sind zwar schon lange bekannt, allerdings erfolgte die Strukturaufklärung des fehlenden Stoffes (Retinol **3a**) erst zu Beginn des 20. Jahrhunderts. Da Retinoide meistens als Untergruppe der Carotinoide behandelt wurden, waren an der Aufklärung ihrer Struktur die schon erwähnten Arbeitskreise von KARRER, KUHN, ZECHMEISTER und HEILBRON³⁾ beteiligt. Die Diterpene werden in drei Klassen, die Retinolderivate (z. B. Retinol **3a**) die Retinalderivate (z. B. Retinal **3b**) und die Retinsäurederivate (z. B. Retinsäure **3c**), eingeteilt.



Retinol **3a** R=CH₂OH

Retinal **3b** R=CHO

Retinsäure **3c** R=COOH

Jede der drei Verbindungen hat spezifische biologische Funktionen. Einige der wichtigen Funktionen sollen im folgenden kurz dargestellt werden.¹²⁾

- ◆ Retinol **3a** ist wichtig für das Körperwachstum. Ein Mangel betrifft zunächst das Skelett und dann das Bindegewebe. Außerdem ist

Vitamin A wichtig für die Erhaltung der Integrität der Epithelzellen von Haut und Schleimhaut.

- ◆ Retinal **3b** spielt eine wichtige Rolle bei der Photorezeption (vgl. Kapitel 1.2.1)
- ◆ Retinsäuren **3c** beeinflussen eine große Zahl biologischer Vorgänge unter anderem Embryogenese, Morphogenese, Wachstum, Differenzierung und Fertilität. Die Grundlage für diese vielfältigen Effekte liegt in der Fähigkeit der Säuren **3c** die Transkription spezifischer Gene zu regulieren (vgl. Kapitel 1.2.2).

1.2.1 Photorezeption¹⁰⁾¹²⁾¹³⁾

Bei der Photorezeption absorbieren Retinalproteine Lichtquanten und setzen diese in elektrische Signale oder in chemische Energie um. Zu dieser Gruppe von Proteinen gehören das am Sehprozeß beteiligte Pigment Rhodopsin und das in halophilen Bakterien an der Energieerzeugung beteiligte Bacteriorhodopsin. Da beide Prozesse interessant sind, sollen sie kurz beschrieben werden.

Das Rhodopsin im Sehprozeß besteht aus dem Protein Opsin und 11-*cis*-Retinal **3b** als prosthetischer Gruppe. Die Sehzellen der Wirbeltiere, Stäbchen und Zapfen, sind morphologisch und funktionell in mehrere Abschnitte gegliedert (Abb. 1). Das Außensegment der Stäbchen und die Hüllmembran enthalten das Rhodopsin.

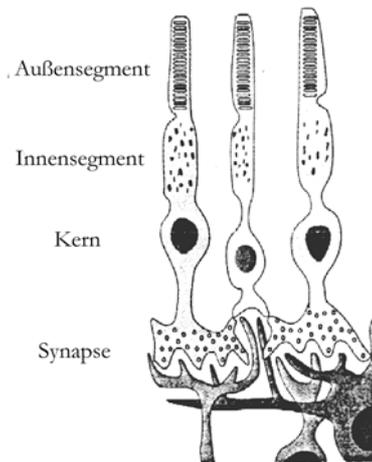


Abbildung 1: Schematisierte Darstellung der Sehzellen (Stäbchen)¹³⁾

Die Reaktionen, die während des Sehprozesses ablaufen, bilden einen Zyklus (Abb. 2).¹²⁾

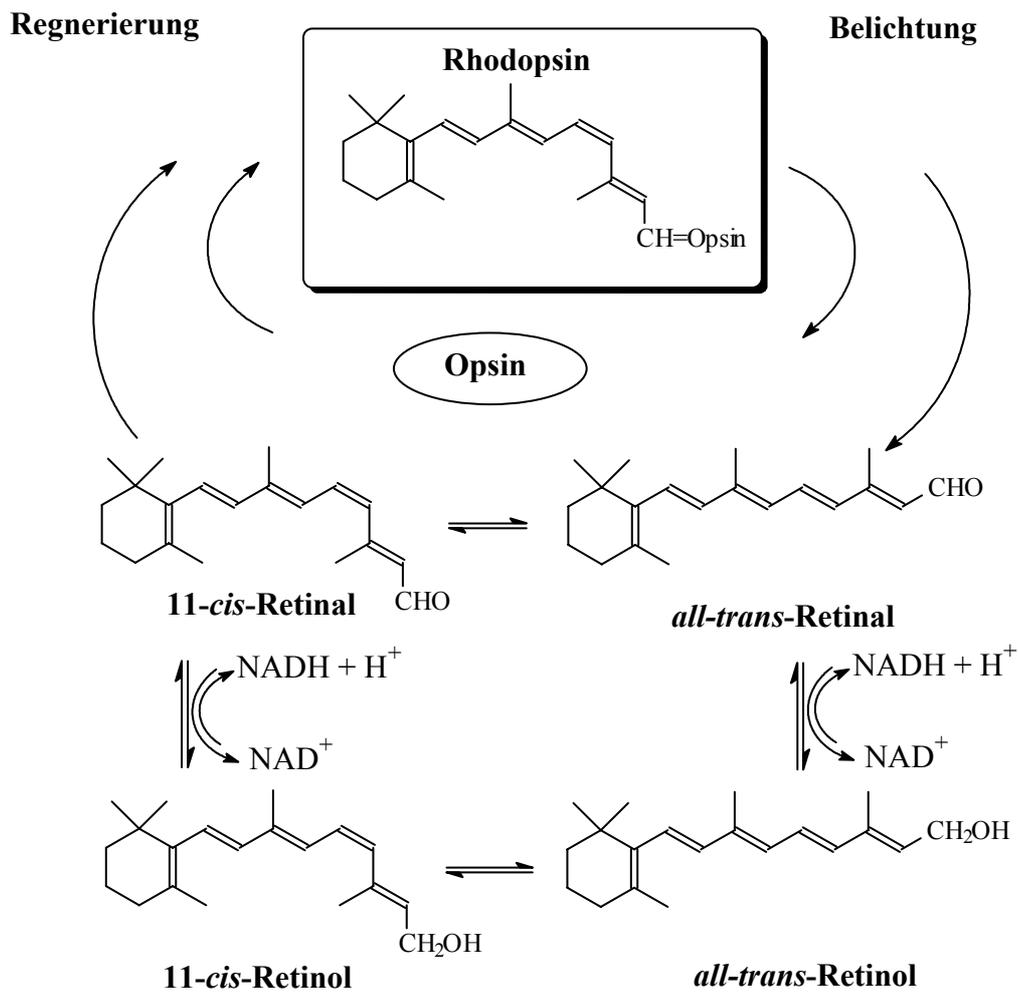


Abbildung 2: Zyklus des Retinals beim Sehprozeß¹²⁾

Im Ruhezustand, also im Dunkeln, liegt das Protein als Rhodopsin vor, d. h. als Opsin mit einem 11-*cis*-Retinal, das an einen Lysinrest des Proteins gebunden ist. Bei Belichtung erfolgt eine Photoisomerisierung des Retinals zur *all-trans*-Verbindung. Die Isomerisierung hat Konformationsänderungen im Opsin zur Folge, die zur Abspaltung von Retinal führen. Eine der Zwischenstufen wird als aktives Rhodopsin bezeichnet und ist für die Signalübermittlung verantwortlich. Zur Regeneration des Rhodopsins ist eine enzymatische Isomerisierung von *all-trans*-Retinal zur entsprechenden 11-*cis*-Verbindung notwendig, die sich dann wieder mit dem Opsin verbindet.

Das zweite erwähnte Retinalprotein das Bacteriorhodopsin zeigt ebenfalls einen Photozyklus (vgl. Abb. 3).¹⁴⁾¹⁵⁾ Der im folgenden beschriebene Zyklus dient dem Archaeobakterium *Halobacterium salinarium*, der Photosynthese vergleichbar, zum Energiegewinn mittels Sonnenlicht.

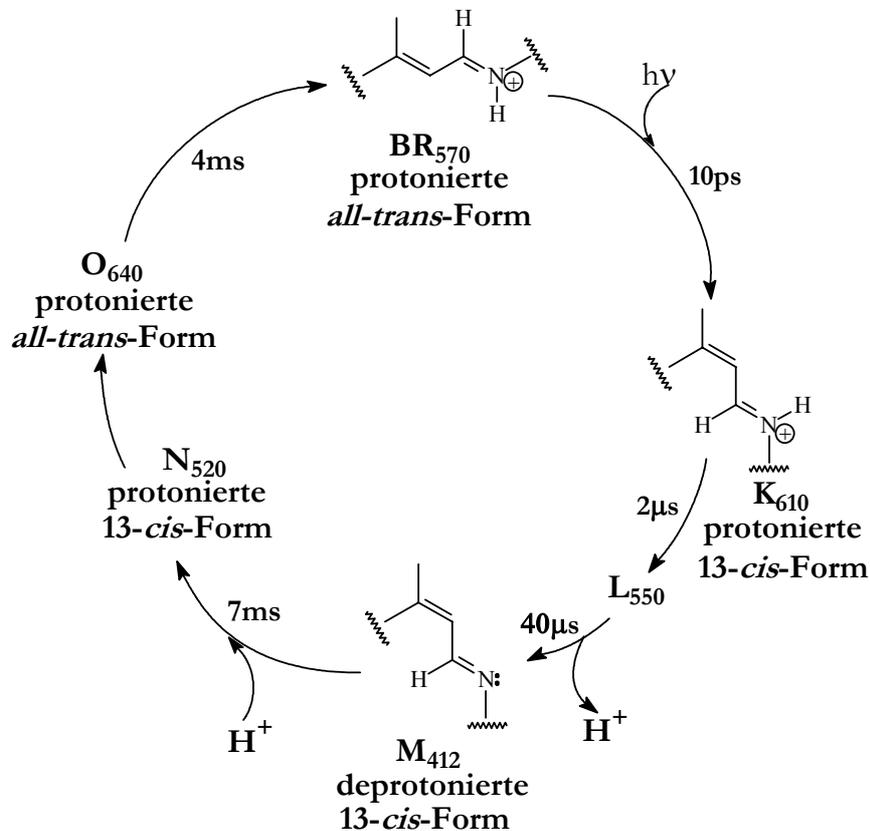


Abbildung 3: Photozyklus von Bacteriorhodopsin¹⁵⁾

Allerdings ist das Retinal **3b** im Bacterioopsin als *all-trans*-Verbindung an einen Lysinrest des Proteins gebunden und wird bei Belichtung zum 13-*cis*-Retinal isomerisiert. Auch hierbei erfolgt die Isomerisierung über verschiedene Stufen (K, L, M usw. jeweils mit der Absorptionswellenlänge indiziert), die eine unterschiedliche Lebensdauer haben. Der wichtige Schritt bei diesem Zyklus ist die Deprotonierung der Schiffsbasis, die zum M₄₁₂-Intermediat führt. Das Proton wird hierbei aus der Zelle heraus transportiert, wodurch ein transmembraler Protonengradient entsteht, der die ATP-Synthese betreibt und andere Ionenpumpen mit Energie versorgt.

Der Zyklus dieses Retinalproteins ist durch die verschiedenen Zeitkonstanten mit denen die einzelnen Intermediate ineinander übergehen besonders interessant, da durch Modifikationen des Zyklus die Möglichkeit besteht, das Bacteriorhodopsin als Informationsträger in optischen Prozessen einzusetzen.¹⁶⁾¹⁷⁾

1.2.2 Zell-Zell-Kommunikation

1.2.2.1 Allgemeines

Schon in den einfachsten vielzelligen Organismen gibt es interzelluläre Kommunikation. Eine Form dieser Kommunikation läuft über interzelluläre Kanäle, die *Gap Junctions*. Hierbei handelt es sich um wassergefüllte Kanäle, die zwei benachbarte Zellen verbinden und so einen unmittelbaren und schnellen Stoffaustausch ermöglichen. Diese Zell-Zell-Kanäle weisen in ihrer Struktur eine größere Komplexität als andere Ionenkanäle auf. Ein Halbkanal oder Connexon ist aus sechs Proteinuntereinheiten, den Connexinen, aufgebaut und liegt in der Zellwand einer Zelle. Er tritt über den Interzellularraum mit dem Connexon einer Nachbarzelle in Verbindung und bildet so einen Zell-Zell-Kanal¹⁸⁾ (vgl. Abbildung 4).

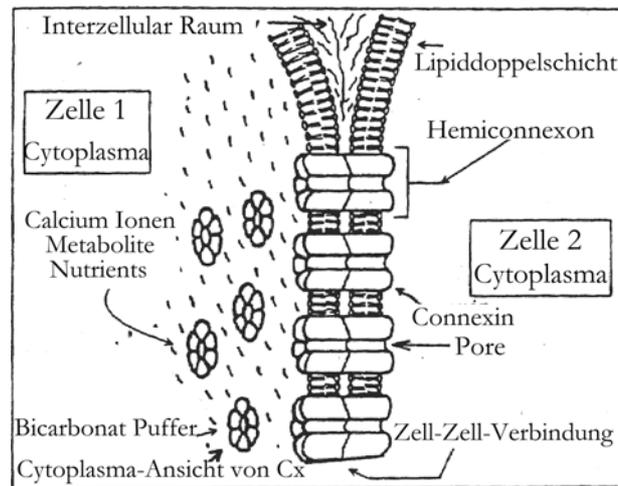


Abbildung 4: Schematischer Aufbau von *Gap Junctions*¹⁹⁾

Da eine große Vielfalt an biologisch aktiven Substanzen, wie Ca^{2+} , cAMP, Oligonucleotide und verschiedene Metabolite,²⁰⁾ diese interzellularen Kanäle passieren kann, ist die Kommunikation über *Gap Junctions* an nahezu allen lebenswichtigen Zellprozessen beteiligt. Besonders hervorzuheben ist die Wichtigkeit der Zell-Zell-Kommunikation bei der Regulation des Zellwachstums innerhalb eines Zellverbandes. Diese Kontrollfunktion ist von besonderem Interesse, da das Wachstum von Krebszellen u. a. auf eine gestörte Kommunikation der Zellen zurückzuführen ist. Drei experimentelle Beobachtungen unterstützen die These der Kommunikation über *Gap Junctions*:²¹⁾

- ◆ ein inverser Zusammenhang zwischen Kommunikations- und Wachstumseigenschaften in Tumor-/transformierten Zelllinien;
- ◆ die Wiederherstellung der interzellularen Kommunikation in Tumorzellen durch Transfektion von Connexingenen verhindert ihr Wachstum;
- ◆ Wachstumsstimulation durch verschiedene Mitogene erniedrigt die Kommunikation drastisch, während eine Wachstumshemmung eine Erhöhung der Zahl der *Gap Junctions* zur Folge hat.

Experimentelle Befunde haben gezeigt, daß Retinoide in der Lage sind die interzelluläre Kommunikation zu erhöhen und zu einer vermehrten Expression von mRNA führen.²²⁾

1.2.2.2 Retinsäurerezeptoren

Die vielfältigen Einflüsse von Retinsäuren auf Wachstum und Differenzierung werden vermutlich über Kernrezeptoren vermittelt. Bisher wurden zwei Klassen von Rezeptoren, die Retinsäurerezeptoren (RAR) und die Retinoid-X-Rezeptoren (RXR), identifiziert. Beide Klassen werden nochmals in je drei Unterklassen, alpha, beta und gamma, unterteilt.²³⁾ Die Retinsäure-Kernrezeptoren gehören mit den Steroid-, Thyroid-, und Vitamin D-Rezeptoren zu den ligandenabhängigen Kernrezeptoren.²⁴⁾ Für die Retinoid-X-Rezeptoren wurde *in vitro* nachgewiesen, daß sie mit anderen Rezeptoren Heterodimere bilden. Diese Heterodimere sind an einer Vielzahl von regulatorischen Prozessen beteiligt.

Beide Klassen (RAR und RXR) binden als ligandenabhängige Transkriptionsfaktoren an spezifische DNA-Sequenzen, den Retinoic Acid Responsive Elements (RARE) als Dimere und regulieren so die Genexpression (Abbildung 5).²⁵⁾

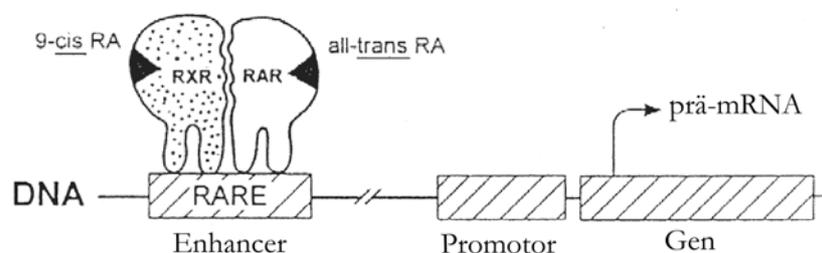


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Regulation der Genexpression durch ligandenabhängige Kernrezeptoren²⁵⁾

Beide Retinsäurerezeptorklassen unterscheiden sich, ebenso wie die Unterklassen, in der Affinität bei der Bindung unterschiedlicher Retinoid-derivate. Die Retinoid-X-Rezeptoren binden hochspezifisch 9-*cis*-Retinsäure, während die Retinsäure-Rezeptoren *all-trans*- und 9-*cis*-Retinsäure **3c** mit großer Affinität binden.²⁶⁾

1.3 Problemstellung

Neben der Retinsäure **3c** selbst, besitzen auch Retinsäurederivate, wie z. B. die 4-Oxo-Retinsäure **8**, die Fähigkeit zur Induktion der Zell-Zell-Kommunikation.²⁷⁾ Im Hinblick auf die Wichtigkeit der Zell-Zell-Kommunikation über die *Gap Junctions* bei Wachstum und Differenzierung, sowie Tumorerkrankungen, ist es von Interesse, weitere Retinoid-Analoga zu untersuchen, um so Struktur-Wirkungsbeziehungen aufstellen zu können. Unter Einbeziehung bisheriger Untersuchungen an Carotinoiden und Retinoiden von HANUSCH²⁷⁾²⁸⁾ und TEICHER³⁵⁾ sollen in dieser Arbeit Retinsäurederivate mit Endgruppen unterschiedlicher Geometrie und Polarität dargestellt werden. Die synthetisierten Retinoid-Derivate sollen am Institut für Physiologische Chemie der Heinrich-Heine-Universität auf ihre Fähigkeit zur Induktion der Gap Junctional Communication, der Transaktivierung des RAR β 2-Promotors und ihres Einflusses auf das Connexin 43-Gen untersucht werden.

2 Hauptteil

2.1 Allgemeines

Da in die Syntheseplanung für die Retinoide die Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen an Carotinoiden und Retinoiden von HANUSCH²⁷⁾²⁸⁾ und TEICHER³⁵⁾ mit einbezogen werden sollen, werden zusätzlich zu allgemeinen Informationen zu den Retinsäurerezeptoren die Ergebnisse beider Arbeiten vorgestellt.

2.2 Strukturelle Eigenschaften der Retinsäurerezeptoren²⁹⁾

Es war lange bekannt, daß die strukturell sehr einfach gebauten Retinsäuren vielfältige Effekte im Organismus zeigen. Allerdings konnte die Frage nach dem Wirkmechanismus dieser niedermolekularen Verbindungen erst relativ spät geklärt werden. Nach der Entdeckung des ersten Retinsäurerezeptors 1987 (RAR α_1), der zur Klasse der ligandenabhängigen Kernrezeptoren gehört, konnte ein Ansatz zur Erklärung der vielfältigen Wirkweise der Retinsäuren gefunden werden.³⁰⁾³¹⁾ Mittlerweile sind zu den Retinsäurerezeptoren drei Unterklassen (alpha, beta und gamma) bekannt, von denen jeweils noch verschiedene Untergruppen identifiziert wurden.

Die Aminosäuresequenz der Retinoidrezeptoren (RAR und RXR) läßt sich, basierend auf ihrer Homologität und der Ähnlichkeit mit anderen ligandenabhängigen Kernrezeptoren (vgl. Kapitel 1.2.2.2) in sechs unterschiedliche Regionen (A bis F) einteilen (Abbildung 6).²⁹⁾

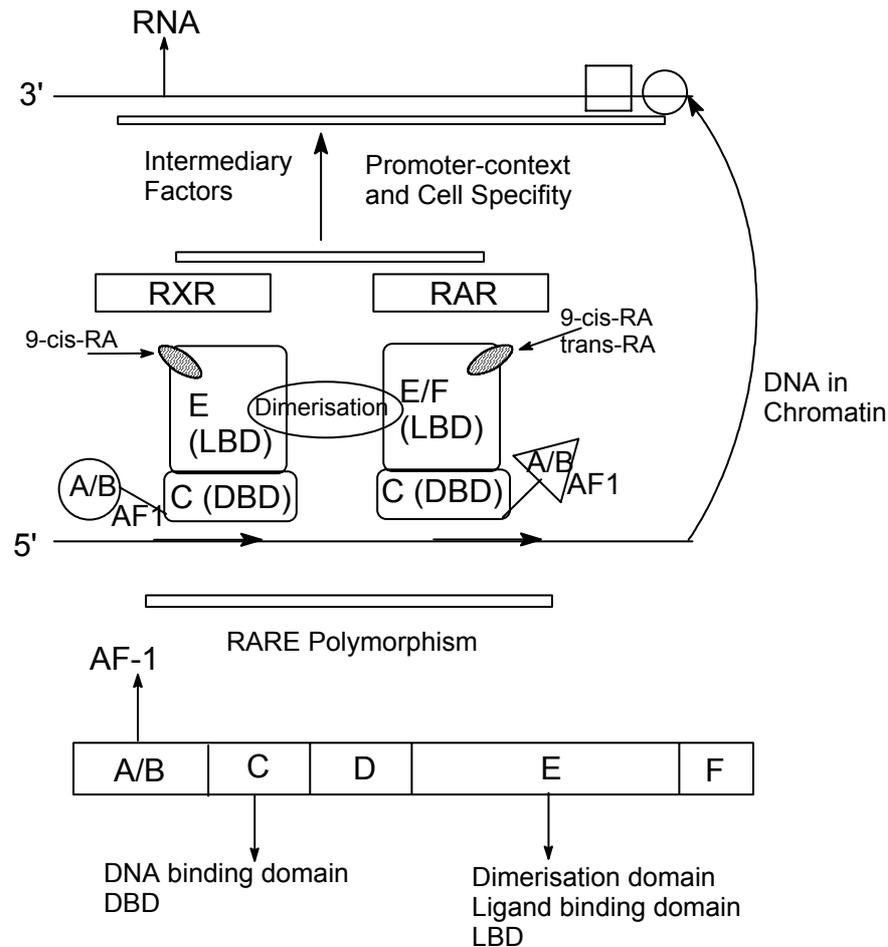


Abbildung 6: Struktur der RAR und RXR²⁹⁾ (vereinfacht)^[1]

Das Protein bindet in der 66 Aminosäuren langen Region C mit zwei Zinkfingern an die DNA (DNA binding domain [DBD]).³²⁾³³⁾ Innerhalb einer Spezies, wie den drei Retinsäurerezeptoren, ist die DBD (Region C) ähnlich (in diesem Fall 94-97%).

Die zweite wichtige Region des Proteins ist die Ligand binding domain (LBD) bzw. Region E, die 220 Aminosäuren lang ist. Bei allen Retinsäurerezeptoren besitzt die LBD ebenfalls eine große Ähnlichkeit. Insgesamt läßt sich für alle Rezeptoren sagen, daß die Bindung der Retinsäure über

^[1] Die Abbildung stellt eine schematische Übersicht über die Heterodimerenbildung und die Interaktion von RXR und RAR an spezifischen DNA-Bindungsstellen, (RARE) dar. Die Rezeptoren (RXR, RAR) werden in die Regionen A bis F unterteilt. In den Regionen A/B befinden sich ligandenunabhängige Transaktivierungsfunktionen. Region C stellt die DNA-Bindungsstelle (DBD) dar. Region E beinhaltet neben der Ligandenbindungsstelle (LBD) auch die ligandenabhängige Transaktivierungsfunktion und die Dimerisierungsoberfläche.

Coulomb-Wechselwirkungen am Carboxylat stattfindet und zum anderen die Polyenkette und der β -Jononring über van-der-Waals-Wechselwirkungen binden. Es ist bekannt, daß die Bindungsstelle des β -Jononringes zwar sehr hydrophob ist und für die Endgruppe in der Tasche auch sehr viel Raum vorhanden ist.³⁴⁾ Bei der Derivatisierung von Retinsäuren ist es folglich interessant, inwieweit polare Gruppen die Wechselwirkungen mit der Bindungstasche stören oder ob sie den entsprechenden Bindungsstellen ausweichen können und wie sterisch anspruchsvoll die jeweiligen Endgruppen sein können bzw. dürfen.

Sequenzvergleiche an RAR α , β und γ zeigen, daß in der ligandenbindenden Tasche nur drei Aminosäurereste variabel sind: Ala234 in γ (Ser232 in α ; Ala225 in β), Met272 in γ (Ile270 in α , Ile263 in β) und Ala397 in γ (Val395 in α , Val388 in β).³⁴⁾ Diese drei differierenden Reste scheinen für die unterschiedliche Fähigkeit zum Binden von Retinsäurederivaten an den drei Rezeptoren zumindest mitverantwortlich zu sein.

Abbildung 7 zeigt eine schematische Darstellung der Tasche, wobei in Teil a) die Bindung von *all-trans*-Retinsäure gezeigt wird und in Teil b) die Bindung von *9-cis*-Retinsäure dargestellt ist, da die RAR in der Lage sind beide Isomere zu binden.³⁴⁾ Die Bezeichnungen H3, H5, H11 und H12 stehen in der Darstellung für unterschiedliche α -helikale Bereiche innerhalb des RAR-Proteins. Für die Helices H3, H5 und H11 sind jeweils die bei den drei Rezeptoren ausgetauschten Aminosäuren angegeben. H12 scheint als 'Deckel', der die Tasche verschließt, zu fungieren.

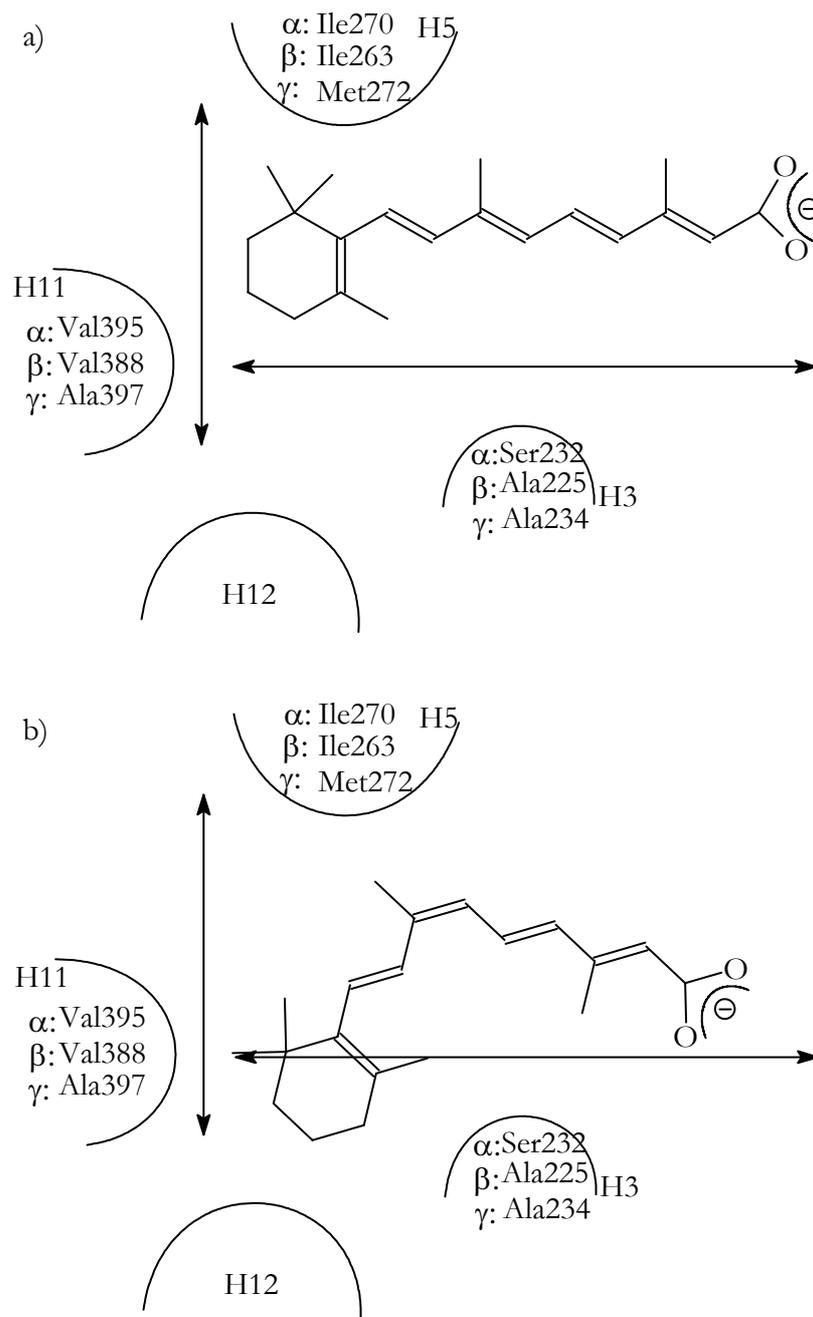


Abbildung 7: Wechselwirkungen unterschiedlicher Aminosäurereste mit Retinsäure in RAR α , β und γ ³⁴⁾

Die Informationen über die Retinsäurerezeptoren (RAR) lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

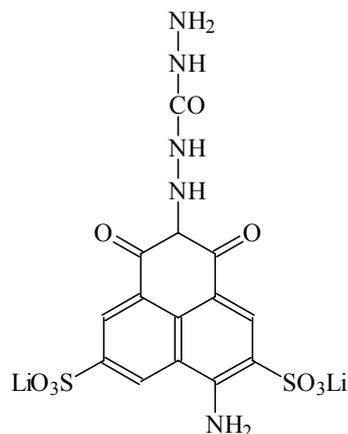
- ◆ RAR α , β und γ besitzen eine große strukturelle Ähnlichkeit und unterscheiden sich bei ihrer Tertiärstruktur an nur drei Stellen;

- ◆ die drei austauschbaren Aminosäurereste in RAR α , β und γ scheinen für die Fähigkeit verschiedene Retinoidderivate in unterschiedlicher Festigkeit zu binden mitverantwortlich zu sein;
- ◆ die Retinsäurederivate werden als Carboxylat gebunden;
- ◆ die Bindung von Kette und Endgruppe erfolgt über van-der-Waals-Wechselwirkungen;

2.3 Ergebnisse bisheriger Arbeiten zur Zell-Zell-Kommunikation

2.3.1 Arbeiten von HANUSCH

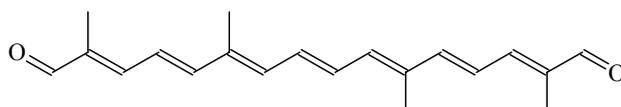
HANUSCH²⁸⁾ hat verschiedene Verbindungsklassen (Dialdehyde, Retinoide und Carotinoide) auf ihre Fähigkeit zur Induktion der Zell-Zell-Kommunikation bei Mausfibroblasten untersucht. Als Modell wird die Zelllinie C3H/10T1/2 verwendet. Die Inkubation mit den Testsubstanzen erfolgt, nachdem die Zellen auf den Kulturschalen konfluente Monoschichten ausgebildet haben. Die Bildung von Zell-Zell-Kanälen wird durch intrazelluläre Injektion des Fluoreszenzfarbstoffes Lucifer Yellow CH 4 gemessen.



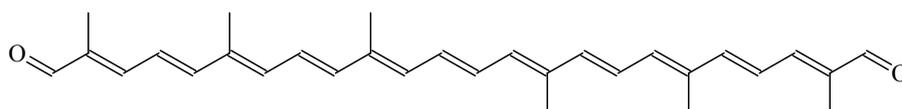
Lucifer Yellow CH 4

Die Anzahl benachbarter fluoreszierender Zellen nach Injektion in eine einzelne Zelle (Donorzelle) stellt ein direktes Maß für den Kopplungsgrad des Zellverbandes bzw. die relative Zahl geöffneter Zell-Zell-Kanäle (*Gap Junctions*) dar.

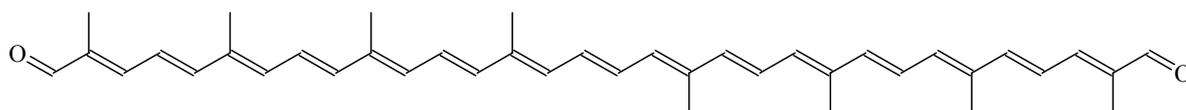
Die Dialdehyde **5**, **6** und **7** zeigten in diesem Kommunikationstest keine Wirkung.



C₂₀-Dialdehyd **5**

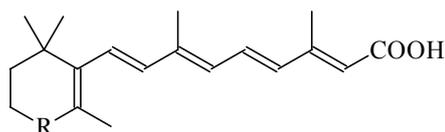


C₃₀-Dialdehyd **6**



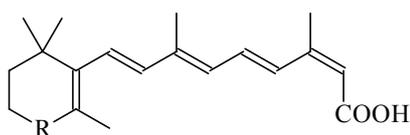
C₄₀-Dialdehyd **7**

All-trans-Retinsäure **3c** und *all-trans*-4-Oxo-Retinsäure **8** und deren 13-*cis*-Isomere **9** bzw. **10** bewirkten eine signifikante Änderung in der Zell-Zell-Kommunikation.



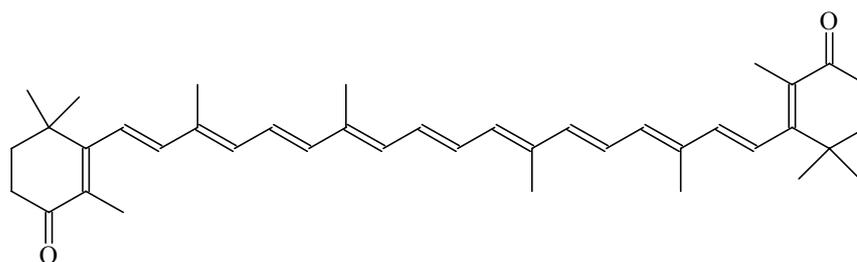
all-trans-Retinsäure **3c** R = CH₂

all-trans-4-Oxo-Retinsäure **8** R = C=O

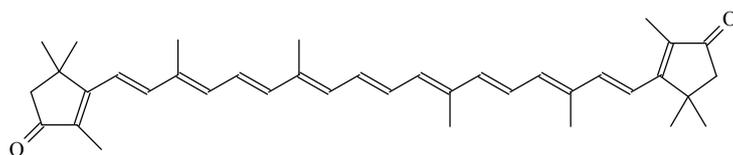
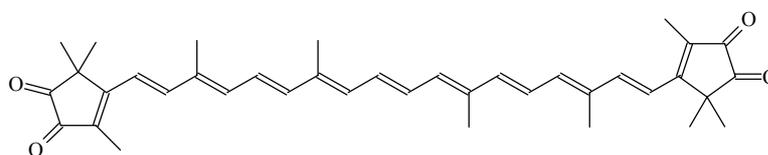
13-*cis*-Retinsäure **9** R = CH₂13-*cis*-4-Oxo-Retinsäure **10** R = C=O

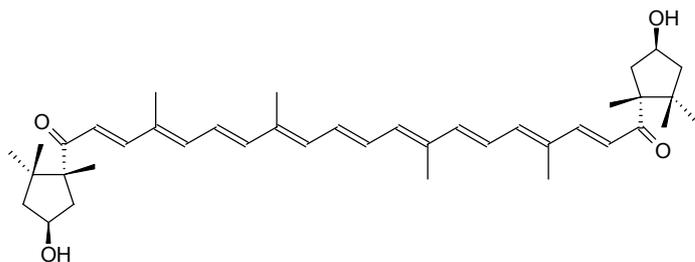
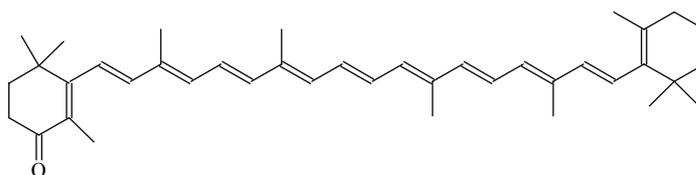
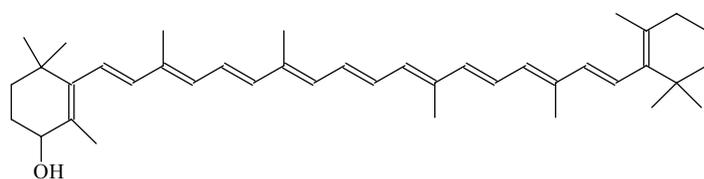
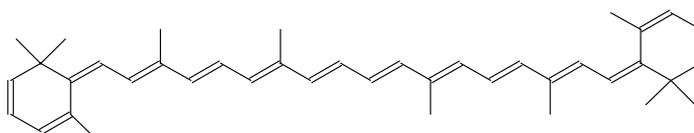
Die Aktivität aller vier Retinoide ist vergleichbar hoch und liegt über der Aktivität aller untersuchten Carotinoide.

HANUSCH²⁸⁾³⁴⁾ hat insgesamt sieben Carotinoide (**11** bis **17**) untersucht, wobei zusätzliche Untersuchungen von Canthaxanthin **11** weitere wesentliche Ergebnisse zum Verständnis der Zell-Zell-Kommunikation ergaben.

Canthaxanthin **11**

Zunächst sollen die Meßergebnisse der anderen sechs Verbindungen (**12** bis **17**) vorgestellt werden und erst danach die Ergebnisse von **11**, das bei allen Messungen als Referenz dient, ausführlicher dargestellt werden.

Dinorcanthaxanthin **12**Violerythrin **13**

Capsorubin **14**Echinenon **15**4-Hydroxy-Carotin **16**Retrodehydrocarotin **17**

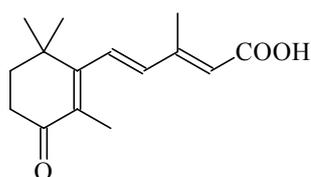
Die Aktivität der Verbindungen **15**, **16** und **17** war vergleichbar mit der von Canthaxanthin **11**, während **13** und **14** keine Aktivität zeigen. Dinorcanthaxanthin **12** zeigt zwar eine sichtbare, aber deutlich geringere Induktion der Zell-Zell-Kommunikation als **11**.

Da die Aktivität der Retinoide zehnfach höher lag, als die Aktivität der Carotinoide war es notwendig, weitere Untersuchungen vorzunehmen. HANUSCH untersuchte die Stabilität von Canthaxanthin **11** im Kulturmedium und analysierte einige Zerfallsprodukte. Die Konzentration von **11** nimmt im Kulturmedium (im Inkubator bei 37°C und 5% Kohlendioxid) innerhalb von fünf Tagen von 10 µM auf 4.4 µM ab. Nach fünf Tagen erfolgte eine erneute Zugabe der Testsubstanz. Die Oxidationsprodukte wurden mittels HPLC untersucht und gereinigt. HANUSCH konnte zwei

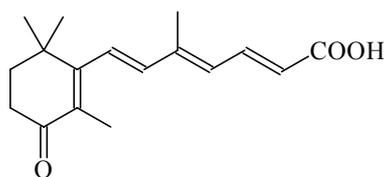
dieser Produkte als *all-trans*-4-Oxo-Retinsäure **8** und 13-*cis*-4-Oxo-Retinsäure **10** identifizieren, die wie die zuvor durchgeführten Kommunikationstests mit den Retinoiden gezeigt hatten, eine hohe Aktivität zeigen. Somit stellt sich die Frage, ob neben den bisher bekannten Verbindungen **8** und **10** bei dem Zerfall von Canthaxanthin **11** weitere aktive Oxidationsprodukte entstehen.

2.3.2 Arbeiten von Teicher³⁵⁾

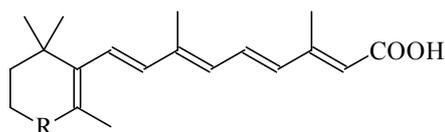
TEICHER³⁵⁾³⁶⁾ untersuchte unter anderem Apo-Carotinoide vom Canthaxanthin-Typ mit unterschiedlicher Länge der Polyenkette, die von KUCHARSKI¹⁷⁾³⁶⁾ (**18** bis **20**) synthetisiert wurden. Als Referenzsubstanzen für diese Reihenmessung dienen Retinsäure **3c** und 4-Oxo-Retinsäure **8**.



11-Apo-Canthaxanthinsäure **18**

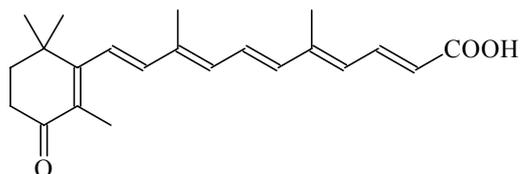


13-Apo-Canthaxanthinsäure **19**



all-trans-Retinsäure **3c** R = CH₂

all-trans-4-Oxo-Retinsäure **8** R = C=O

14'-Apo-Canthaxanthinsäure **20**

Die Verbindungen besitzen zwei (**18**), drei (**19**) und fünf (**20**) Doppelbindungen in der Seitenkette, während Retinsäure **3c** und 4-Oxo-Retinsäure **8** vier Doppelbindungen aufweisen. Im folgenden soll ein kurzer Auszug der Meßergebnisse vorgestellt werden.

Die Messungen erfolgen an einer menschlichen fötalen Hautzell-Linie HFFF2, die drei Tage mit einer 1 μ M Lösung der Substanzen inkubiert werden. Die Zell-Zell-Kommunikation wird mit der Farbstoff-Transfer-Methode (vgl. Kapitel 2.3.1) bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 aufgeführt.

	Prozent der Kontrolle ^[1]
Retinsäure 3c	163.7 \pm 13.3
11-Apo-Canthaxanthinsäure 18	96.8 \pm 12.5
13-Apo-Canthaxanthinsäure 19	106.1 \pm 8.5
4-Oxo-Retinsäure 8	161.9 \pm 23.5
14'-Apo-Canthaxanthinsäure 20	131.2 \pm 21.9

Tabelle 1: Induktion von Zell-Zell-Kommunikation in HFFF2 Zellen mit verschiedenen Apo-Canthaxanthinsäuren³⁶⁾

Anhand der in Tabelle 1 aufgeführten Ergebnisse zeigt sich, daß Verbindungen, die weniger als vier Doppelbindungen in der Seitenkette aufweisen, keinen sichtbaren Effekt auf die Kommunikation haben. Die Retinsäuren **3c** und **8**, die vier Doppelbindungen in der Seitenkette

^[1] Die Kontrolle ist eine 0.2 % ethanolische Lösung. Die gemessene Gap Junction Kommunikation betrug nach drei Tagen 20.0 \pm 2.5. Sie wurde auf 100 % gesetzt. Die Messungen wurden viermal (n=4) wiederholt.

besitzen zeigen ein Maximum an Gap Junction Kommunikation, während Apo-Canthaxanthinsäure **20** mit fünf Doppelbindungen in der Seitenkette zwar einen deutlichen aber geringeren Effekt aufweist als die beiden Retinsäuren. Vier Doppelbindungen in der Seitenkette scheinen folglich bevorzugt zu sein, da hier das Maximum an Aktivität sichtbar ist. Die Aktivität der kettenverlängerten Verbindung **20** kann einerseits eine Aktivität der Apo-Canthaxanthinsäure selbst sein, andererseits ist es nicht auszuschließen, daß ein oxidativer Abbau von **20** zur 4-Oxo-Retinsäure **8** stattfindet, die dann die entsprechende Aktivität bewirkt.

2.3.3 Zusammenfassung

Die in den Kapiteln 2.2 und 2.3 vorgestellten Ergebnisse zur Zell-Zell-Kommunikation sollen nun in Hinblick auf die Anforderungen an einen Agonisten für den Retinsäurerezeptor beta kurz zusammengefaßt werden.

- ◆ die Verbindungen sollen als Carbonsäure vorliegen, da die Bindung an das Protein über die Carboxylat-Funktion erfolgt;
- ◆ die Verbindungen sollen eine Seitenkette mit einer Länge von vier Doppelbindungen haben, da diese Kettenlänge im Vergleich zu einer verkürzten bzw. verlängerten Seitenkette die größte Aktivität gezeigt hat;
- ◆ die Verbindungen sollen Endgruppen unterschiedlicher Polarität besitzen, um weitere Informationen über den Rezeptor zu erhalten;

Nach diesen einleitenden Betrachtungen zu den Retinsäurerezeptoren und bisherigen Messungen zur Zell-Zell-Kommunikation folgen in den nächsten Kapiteln die Planung und Durchführung von Retinoidsynthesen unter Beachtung der oben genannten Punkte.

2.4 Syntheseplanung

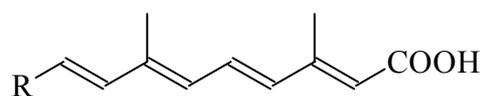
2.4.1 Allgemeines

Die Vorgehensweise bei den Retinoidsynthesen ist analog der der Carotinoïdsynthesen.¹⁾ Die Endgruppe und der Polykettenbaustein werden unabhängig voneinander aufgebaut und anschließend gekuppelt.

Zur Kupplung gibt es einige wichtige Verfahren, wie die Wittig-Reaktion, Varianten der Wittig-Horner-Reaktion, die Grignard-Reaktion und die Aldolkondensation, die sehr oft Verwendung finden.¹⁾ Die am häufigsten angewendeten Reaktionen sind jedoch die Wittig-Reaktion,³⁷⁾³⁸⁾ bei der Phosphoniumsalze eingesetzt werden und die Varianten der Wittig-Horner-Reaktion,³⁹⁾⁴⁰⁾⁴¹⁾ bei denen Phosphonate eingesetzt werden.

2.4.2 Syntheseplanung

Da die in Kapitel 2.3.3 genannten Anforderungen, Grundlage für die Auswahl der Zielmoleküle sind, wird die Seitenkette der Retinoide im Vergleich zu der natürlichen Vitamin-A-Säure **3c** nicht variiert. Somit können Derivate nur über eine Variation der Endgruppen erhalten werden. Die allgemeine Struktur der Verbindungen sieht also folgendermaßen aus:



21

R steht für die Endgruppe eines natürlichen Carotinoïds, wie z. B. des β -Jononringes bei **3c**, der der Endgruppe des β -Carotins **1** entspricht, oder auch eine nicht in der Natur vorkommende zyklische oder azyklische Endgruppe. Desweiteren soll bei der Auswahl der Verbindungen auf eine Zusammenstellung möglichst vieler unterschiedlich polarer Endgruppen

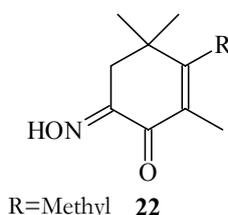
geachtet werden, da eine Variation der Polarität der Endgruppe wichtige Informationen über die Struktur-Wirkungsbeziehung bei der Zell-Zell-Kommunikation liefert. Als Ergebnis dieser Überlegungen werden neben im Arbeitskreis bekannten Endgruppen auch Synthesen zu neuartigen Endgruppen unternommen. Neben den Endgruppen werden Bausteine zum Aufbau der Polyenkette benötigt.

Zunächst werden die Synthesen der unterschiedlichen Endgruppen und danach die Darstellung der Kettenbausteine vorgestellt. Im dritten Teil wird die Kupplung der verschiedenen Endgruppen mit den entsprechenden Kettenbausteinen zu den Retinoiden besprochen.

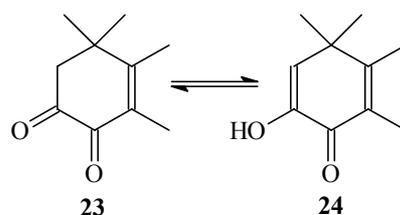
2.5 Synthese der Endgruppen

2.5.1 3,4,5,5 -Tetramethylcyclohex-3-en-1,2-dion-1-oxim (**22**)

Im folgenden werden die Synthesen von Endgruppe **22** dargestellt. Als Rest R können hierbei neben Methylgruppe (**22**) auch andere funktionelle Gruppen, wie z. B. eine Aldehydfunktion oder auch eine längere Seitenkette, verwendet werden.

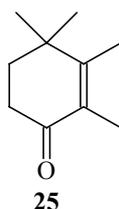


Die Endgruppe **22** entspricht dem Oxim der Astacinendgruppe (**23**, **24**), die Keto-Enol-Tautomerie aufweist und vorwiegend in der Enol-Form **24** vorliegt.



Da das Oxim diese Tautomerie voraussichtlich nicht zeigt, ist ein Vergleich beider Endgruppen einmal in Bezug auf die Aktivität zur Initiierung der Zell-Zell-Kommunikation und zum anderen auch in spektroskopischer Hinsicht interessant, da die bathochrome Verschiebung vom Canthaxanthin **11** zur Diketoverbindung Astacin durch die Bildung des Enols geringer ausfällt als bei anderen, von RÖVER und BALTSCHUN synthetisierten vergleichbaren Verbindungen der Isonorcanthaxanthin- bzw. Isonorastacin-Reihe, die nicht enolisieren können.⁴²⁾⁴³⁾

Grundsätzlich soll zunächst das Monoketon hergestellt und in einem weiteren Schritt zum Oxim **22** oxidiert werden. Im Fall der Tetramethylverbindung **25** kann sich dann nach Oxidation eine Aldolkondensation zum entsprechenden Retinoid anschließen.



Bisher gibt es nur wenige bekannte Synthesen zur Tetramethylverbindung **25**. Bei allen zur Zeit bekannten Synthesen ist die Gesamtausbeute gering. Als Beispiel soll eine vierstufige Synthese kurz vorgestellt werden. Sie geht von 2-Methylpropanal **26** und Ethylvinylketon **27** aus (vgl. Abbildung **8**)⁴⁴⁾.

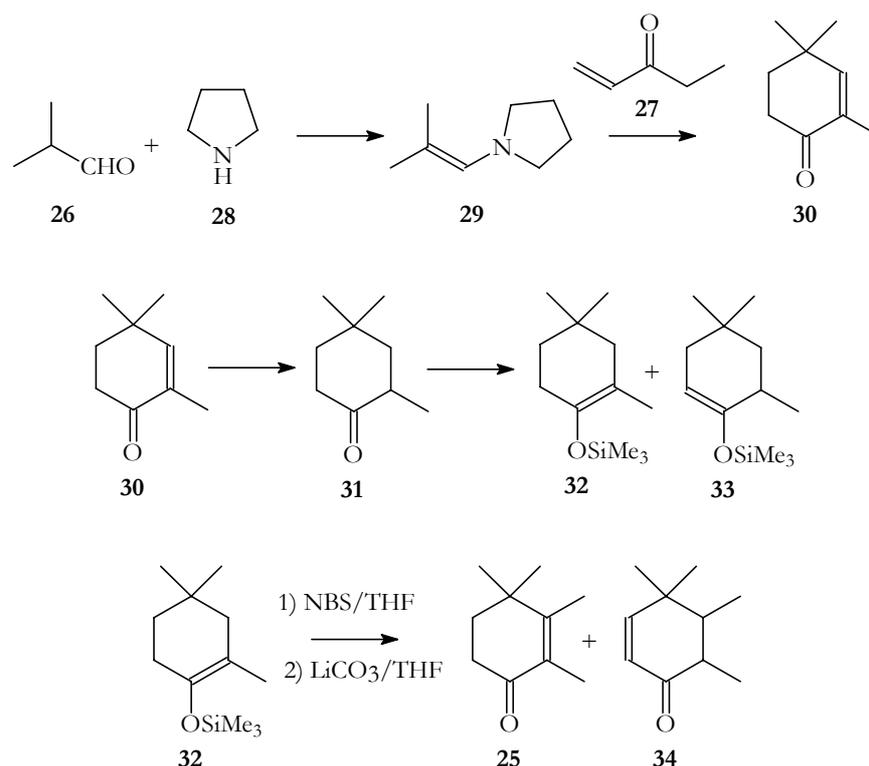


Abbildung 8: Synthese von Keton **25**⁴⁴⁾

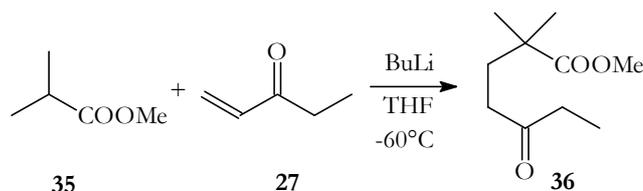
Da die Gesamtausbeute mit 1.5 % sehr gering ist und für die folgende Oxidation zum Oxim **22** ebenfalls nur eine Ausbeute zwischen 20 und 30% erwartet wird, werden andere Synthesewege zur Darstellung von **25** gesucht. Als Ansatzpunkt bieten sich hierbei Synthesebausteine der Canthaxanthinsynthese an.

2.5.1.1 Synthese nach ROSENBERGER et al.⁴⁵⁾

Die Totalsynthese des Canthaxanthins **11** nach ROSENBERGER et al.⁴⁵⁾ dient in diesem Fall als Ausgangspunkt für die Darstellung des Ketons **25**. Die Ausbeute der ersten Synthesestufen wird jeweils zwischen 80 und 90% angegeben, wodurch sie für weiterführende Synthesenschritte sehr interessant ist.

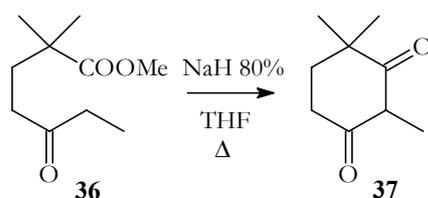
Die erste Stufe ist eine Michaeladdition von Methylisobutyrat mit Ethylvinylketon.

V1



Der Ester **36** wird in 85% Ausbeute erhalten. Im nächsten Schritt wird **36** unter Wirkung von Natriumhydrid (80% in Paraffin) zyklisiert. Im Gegensatz zu der Originalvorschrift, bei der die Reaktion in Diethylether durchgeführt wird, wird hier Tetrahydrofuran verwendet. Der Nachteil der Verwendung von Diethylether ist, daß hierfür das Natriumhydrid mit Hexan paraffinfrei gewaschen werden muß, was bei der Verwendung von Tetrahydrofuran entfällt.

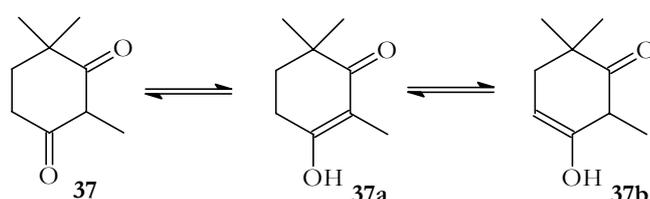
V2



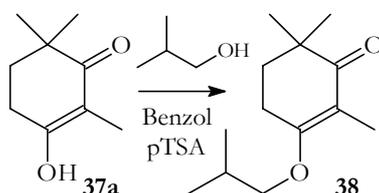
Das zyklisierte Produkt **37/37a** wird in 85% Ausbeute erhalten. Da die Literatursausbeute ebenfalls 85% beträgt, hat die Änderung des Lösungsmittels zwar keinen Einfluß auf die Ausbeute, allerdings ist die vereinfachte und somit auch sicherere Handhabung des Natriumhydrids hervorzuheben.

Spektroskopische Untersuchungen zeigen, daß Verbindung **37** überwiegend als Enol-Form **37a** vorliegt und nicht, wie von den Autoren angegeben, als Diketon **37**. Enol **37a** zeichnet sich durch die Konjugation der Doppelbindung zur zweiten Carbonylfunktion gegenüber dem anderen möglichen Enol **37b** aus. Ausgewählte IR und NMR-Daten der Verbindung **37a** sind in Tabelle 2 aufgeführt.

IR-Daten ($\tilde{\nu}$)		NMR ₃₀₀ -Daten (CDCl ₃ /TMS)	
3000 cm ⁻¹	OH-Valenzschwingung	$\delta=1.84$ ppm	t, ³ J=6.3Hz, 2H, C5-H
1600 cm ⁻¹	α - β -ungesättigte Ketone	2.60 ppm	br t, ³ J=6.3Hz, 2H, C4-H
1200 cm ⁻¹	OH-Deformations-schwingung	9.20 ppm	br s, 1H, C3-OH

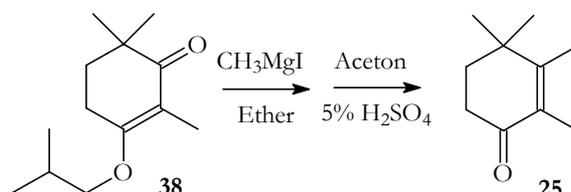
Tabelle 2: Ausgewählte IR- und NMR-Daten von **37a** (vgl. V2)

Im nächsten Schritt der Synthese wird das Enol **37a** mit Isobutylalkohol geschützt. Ether **38** wird in 86% Ausbeute erhalten.



V3

Der Ether **38** wird in einer Grignard-Reaktion mit Methylmagnesiumiodid umgesetzt, wobei die Schutzgruppe im gleichen Schritt nach beendeter Reaktion direkt entfernt werden soll.⁴⁶⁾



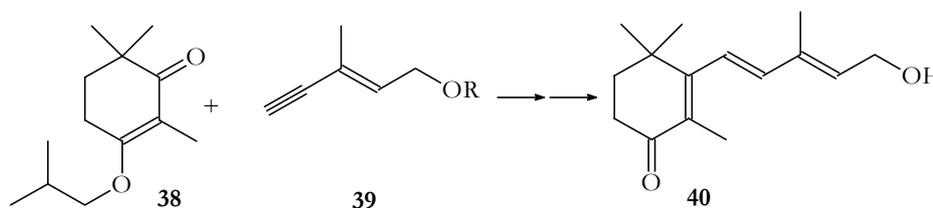
V4

Die gewünschte Verbindung läßt sich auf diesem Weg darstellen, jedoch nur in einer Ausbeute kleiner als 2% und auch Variationen bei der Versuchsdurchführung konnten die Ausbeute an Keton **25** nicht erhöhen. Wahrscheinlich ist die sterische Hinderung durch die benachbarten

Methylgruppen zu groß, um diese Reaktion mit besseren Ausbeuten durchzuführen.

Somit hat sich diese Route als ungeeignet erwiesen, die gewünschten Verbindungen herzustellen.^[1] Aufgrund dieses Ergebnisses werden weitere Möglichkeiten zur Synthese dieser Endgruppe untersucht, wobei jetzt eine weitere Funktionalisierung, z. B. als Aldehyd oder mit einem Teil der Seitenkette in den Vordergrund rücken.

Auch die Umsetzung von Verbindung **38** nach ROSENBERGER et al.⁴⁵⁾ mit einem geschützten C₆-Alkinol **39** ist nicht geeignet.



Zum einen trägt Verbindung **40** die Alkoholfunktion, deren Schützen durch weitere Reaktionsschritte mit Ausbeuteverlusten verbunden ist und zum anderen ist die ungesättigte Seitenkette für die Oxidation zum Oxim ungünstig, was die zu erwartende geringe Ausbeute noch weiter reduziert.

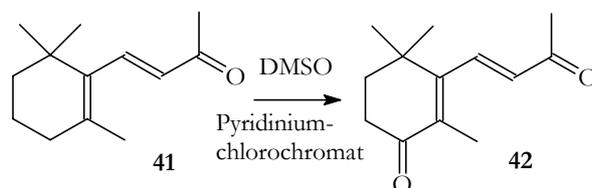
2.5.1.2 Synthesen ausgehend vom β -Jonon (**41**)

Eine günstige Ausgangsverbindung für die Synthesen zu Endgruppe **22** ist das β -Jonon **41**, da hier der Ring nicht aufgebaut werden muß und auch schon ein Teil der Seitenkette vorhanden ist. Der erste Schritt ist die Oxidation vom β -Jonon **41** zum 4-Oxo- β -Jonon **42**. Hierzu bieten sich zwei Möglichkeiten an. Zum einen kann **41** nach einer Patentvorschrift der BASF mit Natriumchlorat und Iod in einer schwefelsauren Chloro-

^[1] Erst vor kurzem wurde eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von Keton **25** veröffentlicht.⁴⁷⁾ Da diese Arbeit jedoch nach Beendigung der zuvor beschriebenen Synthesen stattfand, konnte diese neue Darstellungsweise nicht mehr berücksichtigt werden.

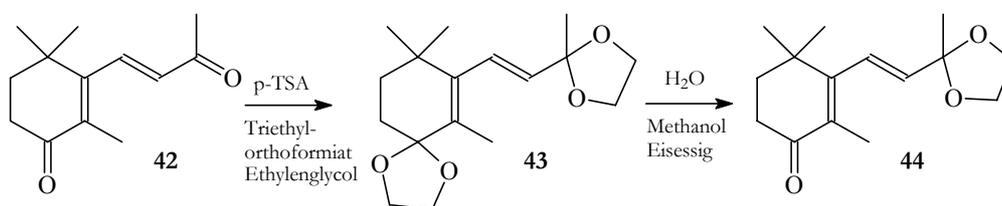
form/Wasser-Lösung oxidiert werden.⁴⁸⁾ Die zweite Variante ist eine Oxidation mittels Pyridiniumchlorochromat in Dimethylsulfoxid.⁴⁹⁾

Erste Versuche, Verbindung **41** mit Natriumchlorat/Iod zu oxidieren, waren nicht erfolversprechend. Eine Schwierigkeit bei dieser Methode liegt bei der Einstellung des genauen pH-Wertes.⁵⁰⁾ Aus diesem Grund wurde die einfach durchzuführende Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat bevorzugt. Allerdings fallen dadurch, daß mit einem dreifachen molaren Überschuß an Chromat gearbeitet wird, eine große Menge an Chromabfällen an. Zudem ist laut Literatur mit einer Ausbeute von nur 52% zu rechnen.



V5

Vor der Oxidation zum Oxim wird die Ketofunktion in der Seitenkette als Ketal geschützt. Hierbei werden BECHER et al. folgend zunächst beide Ketofunktionen geschützt und dann die Schutzgruppe am Ring wieder entfernt.⁴⁹⁾ Bei dieser Reaktionsfolge ist die Ausbeute höher, als bei dem Versuch die entsprechende Position in der Seitenkette separat zu schützen.

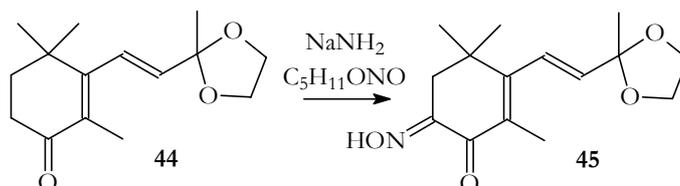


V6

Die Ausbeute liegt mit 66% deutlich unter der Literatursausbeute von 87%.⁴⁹⁾ Der Grund für die geringere Ausbeute ist wahrscheinlich der verkleinerte Ansatz von nur 0.05 mol im Vergleich zum Literaturansatz mit 1 mol.

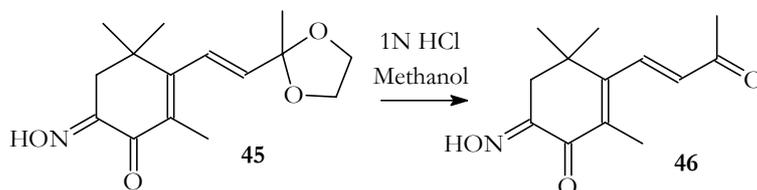
Im folgenden Schritt wird das Ketal **44** durch direkte Oximierung zum Oxim **45** oxidiert. Die Reaktion erfolgt in Anlehnung an von LANGENSIEPEN aus 2,3,4,4-Tetramethyl-2-cyclopenten-1-on dargestellten Oximen.⁵¹⁾⁵²⁾ Das erste mit dieser Cyclohexenon-Endgruppe hergestellte Oxim **45** wird in 17% Ausbeute als orangegelber Feststoff erhalten.

V7



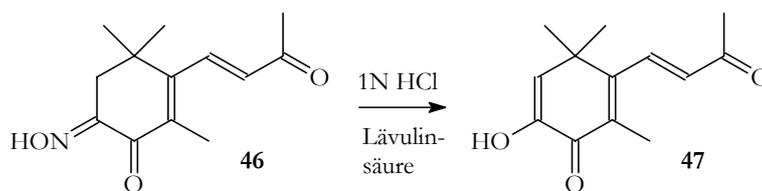
Das Entfernen der Schutzgruppe erfolgt in einem weiteren Schritt, wobei erste Versuche unter relativ milden Bedingungen mit einer Lösung aus Wasser/Methanol/Eisessig nach BECHER et al. keinen Erfolg hatten.⁴⁹⁾ Erst mit 1N Salzsäure konnte die Schutzgruppe entfernt und Oxim **46** in 73% Ausbeute erhalten werden.

V8



Nachdem erste Versuche zur Kettenverlängerung nicht erfolgreich verlaufen, wird diese Syntheseroute aufgegeben, da neben der bis zum Oxim **46** geringen Gesamtausbeute von 3.5% auch die große Menge an Chromabfällen keine effektive Synthese zum Zielmolekül zulassen.

Da auf dieser Route jedoch ein Oxim dargestellt werden konnte, ist ein Vergleich der Absorptionsmaxima von Oxim **46** und der entsprechenden Verbindung mit Astacin-Endgruppe **47** möglich. Um die Vergleichsverbindung zu erhalten wurde **46** mit 1N Salzsäure in Lävulinsäure umgesetzt.⁵³⁾



V9

Bei den UV/VIS-spektroskopischen Daten zeigt sich, daß das Oxim **46** tatsächlich bathochromer absorbiert als Verbindung **47**. Allerdings sind die Absorptionen von **47** und 4-Oxo- β -Jonon **42** interessanterweise nahezu identisch (vgl. Tabelle 3).

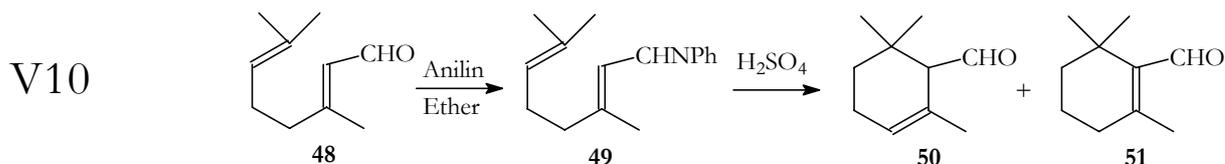
Verbindung	Absorptionsmaximum [nm]
<p style="text-align: center;"><chem>CC(C)C(=O)C=Cc1c(C)c(C)cc(C1=O)C</chem> 42</p>	$\lambda_{\text{max}}(\log\epsilon)=280.0$ (4.00) in CHCl_3 $\lambda_{\text{max}}(\log\epsilon)=275.2$ (4.00) in Ethanol
<p style="text-align: center;"><chem>CC(C)C(=O)C=Cc1c(C)c(C)cc(C1=O)N=O</chem> 46</p>	$\lambda_{\text{max}}(\log\epsilon)=291.2$ (4.12) in CHCl_3 $\lambda_{\text{max}}(\log\epsilon)=292.0$ (4.12) in Ethanol
<p style="text-align: center;"><chem>CC(C)C(=O)C=Cc1c(C)c(C)cc(C1=O)O</chem> 47</p>	$\lambda_{\text{max}}(\log\epsilon)=274.4$ (4.00) in CHCl_3 $\lambda_{\text{max}}(\log\epsilon)=271.2$ (4.02) in Ethanol

Tabelle 3: Absorptionsmaxima der Verbindungen **42**, **46** und **47**

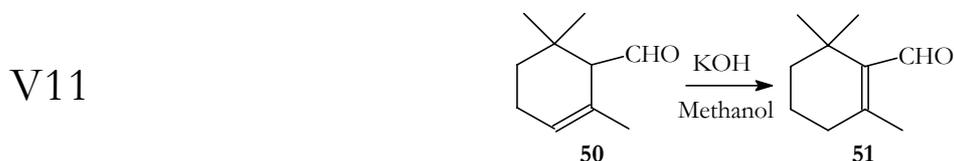
Obwohl auch auf dieser Syntheseroute die gewünschte Endgruppe nicht als Phosphoniumsalz erhalten wurde, so konnte jedoch gezeigt werden, daß das Oxim bathochromer absorbiert als die entsprechende enolisierte Diketoform.

2.5.1.3 Synthesen ausgehend von Cyclocitral (50, 51)

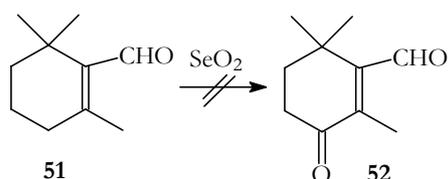
Da die bislang vorgestellten Synthesen keinen Zugang zur Endverbindung bieten, wird die Synthese einer bereits funktionalisierten Endgruppe mit Aldehydfunktion ausgehend von Cyclocitral angestrebt. Bei der Zyklisierung von Citral **48** entstehen zwei Cyclocitral-Isomere **50** und **51**.⁵⁴⁾⁵⁵⁾



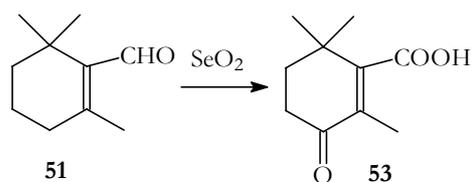
Aus Citral **48** wird zunächst das entsprechende Anil **49** hergestellt, das dann in Schwefelsäure zyklisiert, wobei α -Cyclocitral **50** und β -Cyclocitral **51** entstehen. Bei der Zyklisierung entsteht als Hauptprodukt **50**. Die α -Form **50** kann zu β -Cyclocitral **51** isomerisiert werden.



Im folgenden Syntheseschritt soll Cyclocitral nun in 3-Position oxidiert werden. Die ersten Versuche wurden ausgehend von β -Cyclocitral **51** unternommen. TER-SARKISYAN und MIKHAILOV zufolge lässt sich **51** direkt mit Selendioxid oxidieren.⁵⁶⁾

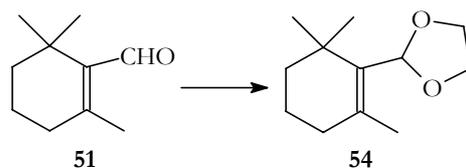


Die durchgeführte Oxidation mit Selendioxid führte jedoch nicht zu dem gewünschten Produkt **52**, sondern in geringer Ausbeute zu Säure **53**.



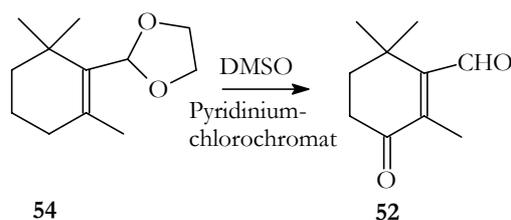
V12

Für weitere Oxidationsversuche wird die Aldehydfunktion von **51** als Acetal **54** geschützt.



V13

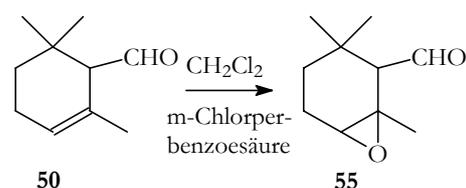
Acetal **54** wird nach der für das β -Jonon **41** bekannten Methode mit Pyridiniumchlorochromat in Dimethylsulfoxid oxidiert.⁴⁹⁾



V14

Nach saurem Aufarbeiten wird direkt Aldehyd **52** erhalten. Allerdings liegt die Ausbeute nur bei 20%.

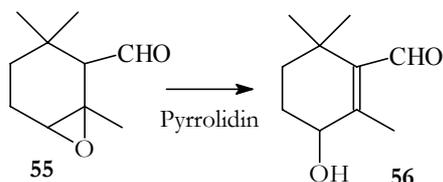
Da die Oxidation der 3-Position von β -Cyclocitral **51** nur in geringen Ausbeuten verläuft, wurde nach Alternativen gesucht. Eine weitere Möglichkeit bietet hier die Oxidation von α -Cyclocitral **50**. Im ersten Schritt wird die Doppelbindung mit m-Chlorperbenzoesäure zum Epoxid **55** oxidiert.⁵⁷⁾



V15

Der Epoxidring von Aldehyd **55** wird im folgenden Syntheseschritt geöffnet und Hydroxyaldehyd **56** erhalten.

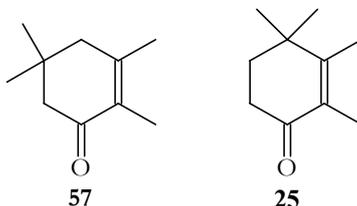
V16



Da Oxidationsversuche von Hydroxyaldehyd **56** zu Ketoaldehyd **52** nicht erfolgversprechend waren, wurden die Syntheseveruche zu Endgruppe **22** eingestellt.

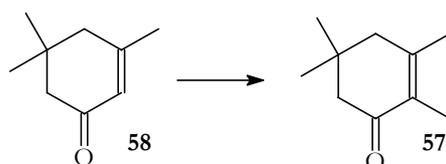
2.5.2 2,3,5,5-Tetramethylcyclohex-2-en-1-on (**58**)

Die folgenden Versuche gelten einer weiteren Cyclohexenonendgruppe **57**, die im Vergleich zu der Endgruppe des Canthaxanthins **25** zwei versetzte Methylgruppen aufweist.



Da Canthaxanthin **11** und die 4-Oxoretinsäure **8** bei der Induktion der Zell-Zell-Kommunikation eine sehr gute Wirksamkeit aufweisen, ist es interessant zu sehen, ob und wie sich das Verschieben der Methylgruppen um eine Position auswirkt.

Zur Synthese der Tetramethylverbindung **57** bieten sich, ausgehend von Isophoron **58**, zwei literaturbekannte Synthesen, von COREY und ENDERS⁵⁸⁾ sowie von STORK und PONARAS⁵⁹⁾, an.



Beide Syntheserouten verfolgen unterschiedliche Strategien zur Methylierung in α -Stellung zur Carbonylgruppe, um unerwünschte Nebenreaktionen, wie eine aldolartige Selbstkondensation oder Folgereaktionen der Produkte, zu vermeiden. Außerdem muß sichergestellt werden, daß die Methylierung in 2-Position und nicht in 6-Position erfolgt.

2.5.2.1 Synthese nach COREY und ENDERS⁵⁸⁾

Bei dieser Synthese wird zunächst aus der Carbonylkomponente mit N,N-Dimethylhydrazin das entsprechende Hydrazon hergestellt, das im folgenden Schritt mit Lithiumdiisopropylamid metalliert wird. Das so erhaltene Lithiumderivat ist ein hochreaktives Kohlenstoffnukleophil, das mit Alkylhalogeniden, wie Methyljodid, umgesetzt werden kann. In der folgenden Abbildung wird die elektrophile Substitution in α -Stellung zur Carbonylgruppe schematisch dargestellt.

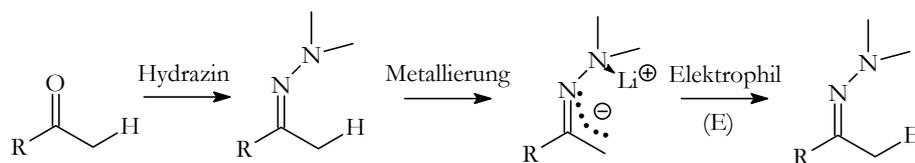
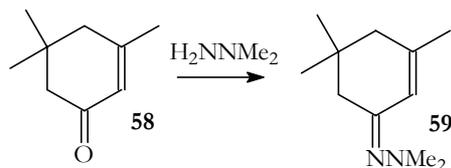


Abbildung 9: elektrophile Substitution in α -Stellung zur Carbonylgruppe

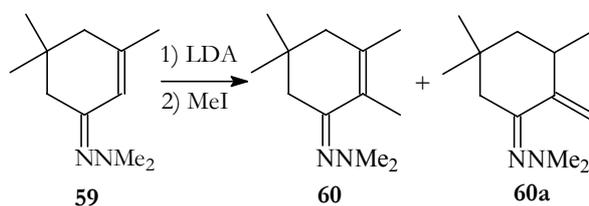
Im vorliegenden Fall wird das Keton Isophoron **58** zuerst mit N,N-Dimethylhydrazin zu Hydrazon **59** umgesetzt.

V17



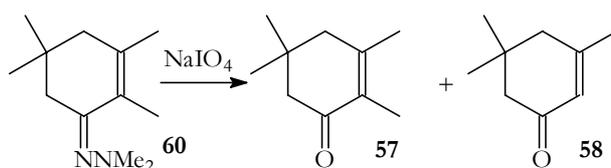
Im Anschluß an die Metallierung von Hydrazon **59** mit Lithiumdiisopropylamid, erfolgt eine Umsetzung mit Methyljodid. Nach Aufarbeitung wird so das Tetramethylhydrazon **60** erhalten. Vor der Destillation liegt hauptsächlich die Methylenverbindung **60a** vor, die durch das Erhitzen in **60** umlagert.

V18



Im abschließenden Schritt dieser Reaktionsfolge wird der Hydrazinrest abgespalten. Im Fall von Hydrazon **60** wird die Hydrolyse in gepufferter Natriumperiodatlösung durchgeführt. Es zeigte sich allerdings, daß neben dem gewünschten Produkt **57** immer noch Edukt **58** enthalten war.

V19

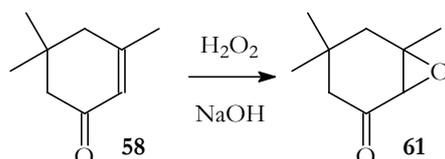


Vermutlich war die Umsetzung zu Hydrazon **60** schon nicht vollständig verlaufen. Das erhaltene Gemisch von **57** und **58** ließ sich nicht trennen, so daß die Darstellung der Tetramethylverbindung nach der zweiten Methode angestrebt wurde.

2.5.2.2 Synthese nach STORK und PONARAS⁵⁹⁾

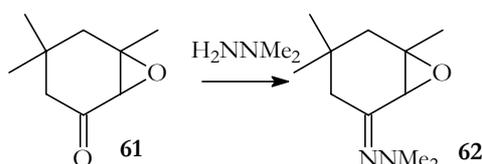
Bei dieser Synthese wird von Isophoronepoxid **61** ausgegangen, daß nach einer Vorschrift von HOUSE und WASSON durch die Umsetzung von

Isophoron **58** in alkalischer Wasserstoffperoxidlösung erhalten werden kann.⁶⁰⁾ Bei dieser Reaktion konnte gegenüber HOUSE und WASSON eine Ausbeuteverbesserung von 6% erzielt werden (77% gegenüber 71% Literatúrausbeute).⁶⁰⁾



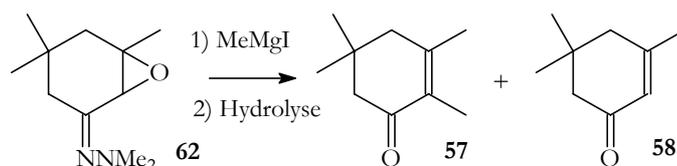
V20

Das Epoxid **61** wird nun mit N,N-Dimethylhydrazin zum Epoxyhydrazon **62** umgesetzt.



V21

Das Epoxyhydrazon **62** wird mit Methylmagnesiumiodid in einer Grignardreaktion methyliert und danach direkt zur Tetramethylverbindung **57** hydrolysiert.

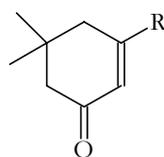


V22

Auch bei dieser Reaktionsfolge wurden sowohl das Edukt Isophoron **58**, als auch das methylierte Produkt **57** erhalten. Da sich dieses Edukt-Produktgemisch nicht trennen läßt, wurde kein weiterer Versuch zur Darstellung der Tetramethylverbindung **57** unternommen.

2.5.3 Die Isonorcanthaxanthinendgruppe (63)

Die Isonorcanthaxanthinendgruppe **63** ist aufgrund der versetzten Methylgruppen und der fehlenden Methylgruppe in 2-Position interessant.

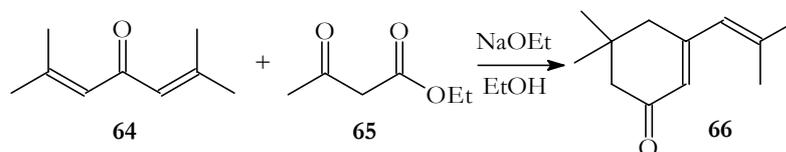


R=Methyl **63**

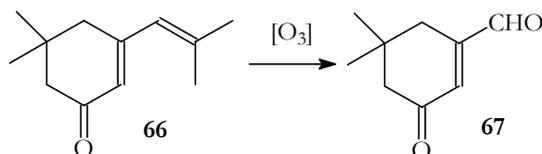
Spektroskopische Untersuchungen und Röntgenstrukturanalysen an Modellverbindungen haben gezeigt, daß Verbindungen mit der Isonorcanthaxanthinendgruppe im Gegensatz zu der „normalen“ β -Carotinendgruppe hauptsächlich in der *s-trans*-Anordnung vorliegen.⁴²⁾⁴³⁾⁶¹⁾ Bei dieser Endgruppe ist ebenfalls interessant, ob auch die veränderte Methylgruppenstellung einen Einfluß auf die Bildung von *gap junctions* hat.

Zur Darstellung funktionalisierter Endgruppen standen verschiedene Wege zur Wahl. Da jedoch jede der Syntheserouten Aldehyd **67** beinhaltet, soll zunächst dessen Synthese beschrieben werden. Der erste Syntheseschritt ist eine Knoevenagel-Kondensation von Phoron **64** mit Acetessigester **65**.⁴²⁾

V23

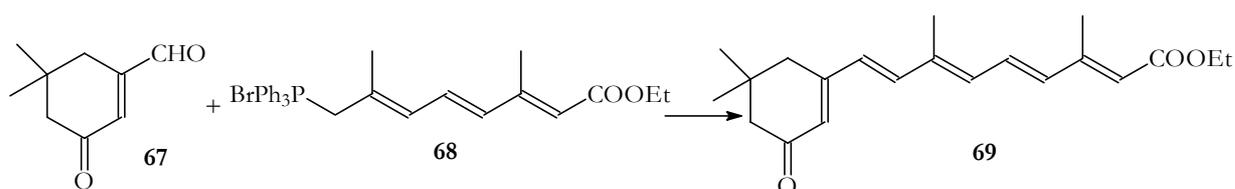


Die exozyklische Doppelbindung von Cyclohexenon **66** wird mittels Ozonolyse gespalten und nach Aufarbeitung der Aldehyd **67** erhalten. Die von mir erhaltene Ausbeute lag um 19% höher als die Literatursausbeute (67% gegenüber 48% Literatursausbeute).⁴²⁾



V24

Eine von BRÜCKER durchgeführte Synthese ist die Umsetzung von Aldehyd **67** mit einem Kettenbaustein **68**, der als C10-Phosphoniumsalz vorliegt.⁶²⁾



Da jedoch andere Kettenbausteine verwendet werden sollten, wurde dieser Weg nicht weiter verfolgt.

2.5.3.1 Darstellung als C14-Phosphoniumsalz (**73**)

Eine weitere Möglichkeit bietet die Umsetzung der Endgruppe zum C14-Phosphoniumsalz **73**, das dann mit einem C5-Kettenbaustein verlängert werden kann. BALTSCHUN bietet hierfür die folgende Synthese an.⁴³⁾

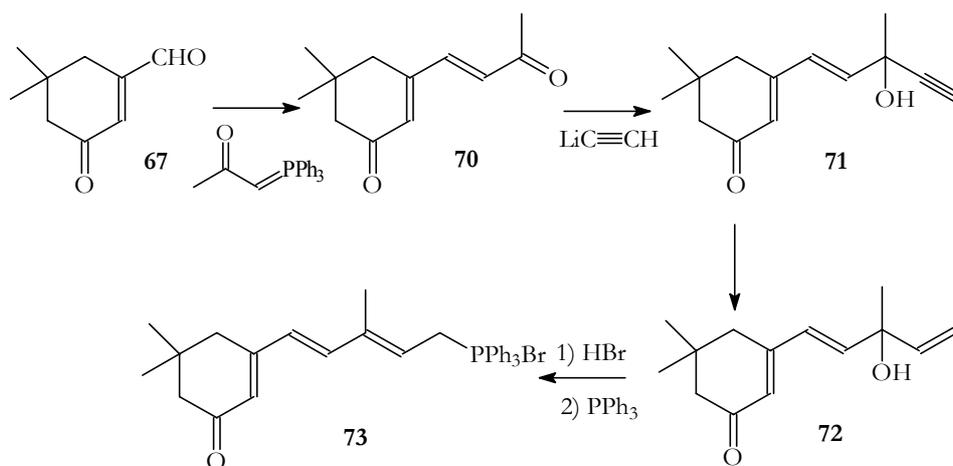
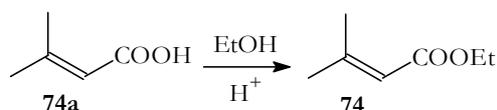


Abbildung 10: Synthese von Phosphoniumsalz **73** nach BALTSCHUN⁴³⁾

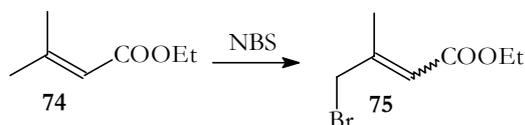
Da STENHORST allerdings an den entsprechenden Cyclopentenonen erfolgreich anstelle einer C3- und dann C2-Verlängerung direkt eine C5-Verlängerung mit einem Esterbaustein und anschließender Reduktion durchgeführt hat, wurde dieses auch für die Cyclohexenone versucht.⁶³⁾ Der C5-Baustein läßt sich einfach in einer dreistufigen Reaktion ausgehend von 3,3-Dimethylacrylsäure **74a** darstellen.⁶⁴⁾ Säure **74a** wird zunächst mit Ethanol verestert.

V25



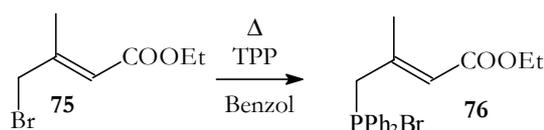
Im folgenden Schritt wird mit *n*-Bromsuccinimid in Allylstellung bromiert, wobei ein E/Z-Isomerengemisch entsteht.

V26

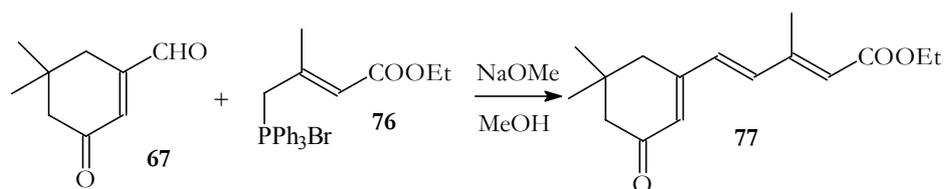


In der dritten Stufe wird das Phosphoniumsalz **76** durch Umsetzung des Bromides **75** mit Triphenylphosphin erhalten. Durch Erhitzen der Reaktionslösung konnte die Reaktionszeit von 24 Stunden bei Raumtemperatur auf 30 Minuten in siedendem Benzol gesenkt werden und die Ausbeute um 12% gesteigert werden (90% gegenüber 78% Literaturausbeute).⁴³⁾

V27



Im folgenden Schritt wird Phosphoniumsalz **76** mit Aldehyd **67** zu einem C14-Ester **77** umgesetzt und in 76% Ausbeute erhalten (RÖVER⁴²⁾ 49%).



V28

Erste Versuche Ester **77** nach dem Schützen der Carbonylfunktion am Ring zum Alkohol **79** zu reduzieren und anschließend zu entschützen verliefen erfolgversprechend.

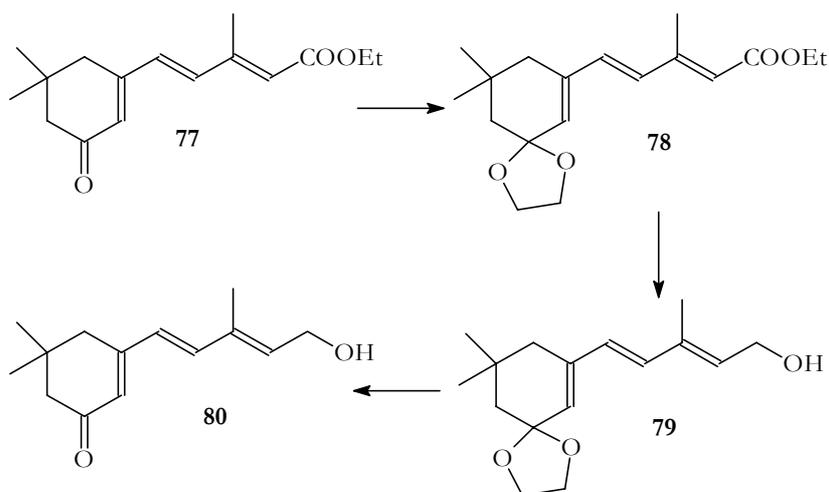


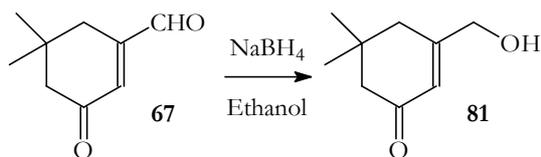
Abbildung 11: Reduktion von Ester **77** zu Alkohol **80**

Es zeigte sich, dass die Synthese von Alkohol **80** auf diesem Weg möglich ist. Dieser Weg wurde nicht weiter verfolgt, da die Synthese der C19-Retinsäure über ein C9-Phosphoniumsalz anstelle des C14-Phosphoniumsalzes sinnvoller erscheint.

2.5.3.2 Darstellung eines C9-Phosphoniumsalzes (**83**)

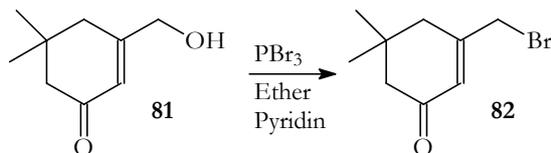
Auch die Synthese des C9-Phosphoniumsalzes **83** geht von Aldehyd **67** aus. In der ersten Stufe wird die Aldehydfunktion mit Natriumborhydrid zum Alkohol reduziert.

V29



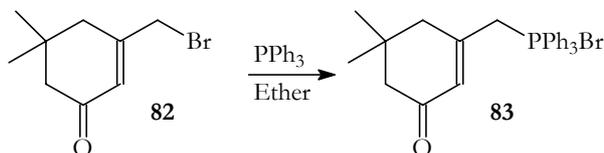
Alkohol **81** wird anschließend mit Phosphortribromid bromiert, wobei Bromid **82** in 58% Ausbeute erhalten wird (RÖVER 51%).⁴²⁾

V30



Das Bromid **82** wird ohne weitere Reinigung mit Triphenylphosphin zu Phosphoniumsalz **83** umgesetzt. Im Vergleich zu RÖVER wird diese Reaktion in Diethylether und nicht in Ethylacetat durchgeführt. Auch in dieser Stufe konnte eine Ausbeuteverbesserung erzielt werden (44% gegenüber 37% Literatursausbeute).⁴²⁾

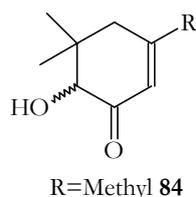
V31



Mit Phosphoniumsalz **83** ist es gelungen einen Kupplungsbaustein für die Umsetzung mit einem C10-Polyenkettenbaustein zu erhalten. Die Beschreibung dieser Kupplung erfolgt ab Kapitel 2.7.

2.5.4 Die Isonorastaxanthinendgruppe (84)

Die Isonorastaxanthinendgruppe **84**, die eine Hydroxygruppe in 6-Position besitzt, ist dadurch polarer als die Isonorcanthaxanthinendgruppe **63**. Eine Gegenüberstellung der Retinoide beider Endgruppen bezüglich ihrer Fähigkeit zur Induktion der Zell-Zell-Kommunikation ist sicherlich interessant.



Ein C14-Phosphoniumsalz mit dieser Endgruppe kann nach BALTSCHUN hergestellt werden.⁴³⁾ Ausgehend von Isophoron **58** kann das Phosphoniumsalz **89** in einer achtstufigen Synthese hergestellt werden (Abbildung 12).^[1]

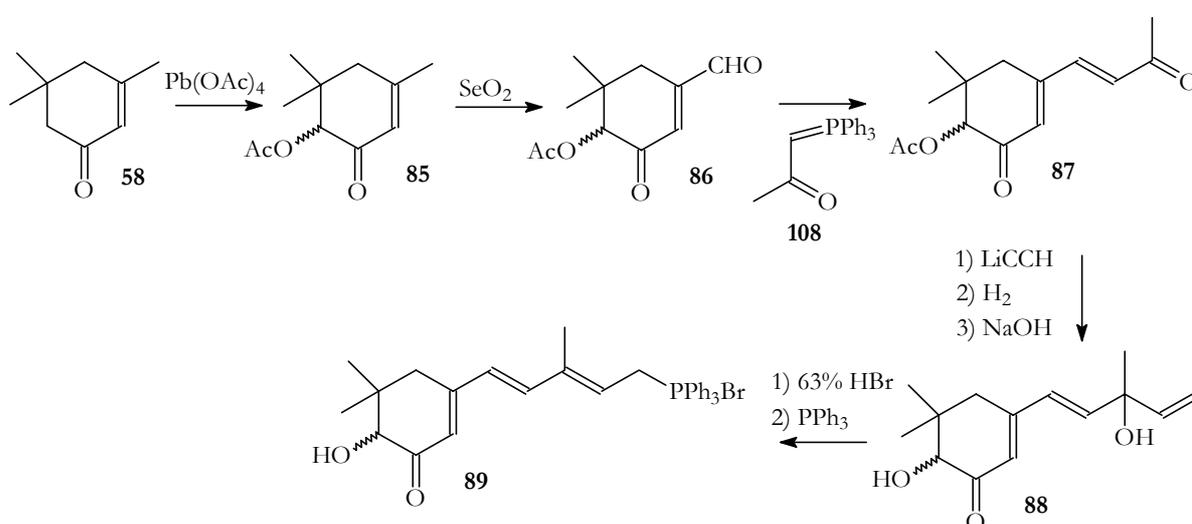


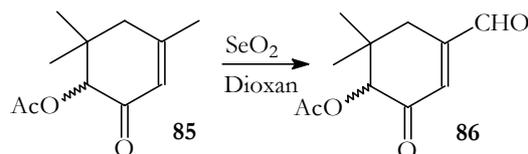
Abbildung 12: Synthese von Phosphoniumsalz **89** nach BALTSCHUN⁴³⁾

Da diese achtstufige Synthese sehr aufwendig ist, wird als Alternative die Darstellung des C9-Phosphoniumsalzes **92**, das mit einem C10-Kettenbaustein gekuppelt wird, angestrebt. Auch hier wird zunächst Isophoron **58** mit Bleitetraacetat zu Acyloinacetat **85** oxidiert.^[2] Im folgenden Schritt wird die Methylgruppe mit Selendioxid zu Aldehyd **86** oxidiert. Entstandene Nebenprodukte, durch Oxidation der Methylengruppe oder der veresterten Hydroxyfunktion, können durch Kochen in Diethylether entfernt werden.⁴³⁾

^[1] Phosphoniumsalz **89** wurde von ACKERMANN zur Verfügung gestellt.

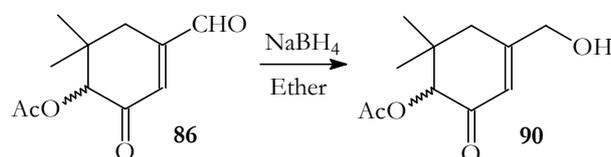
^[2] Acyloinacetat **85** wurde von KUCHARSKI zur Verfügung gestellt.

V32



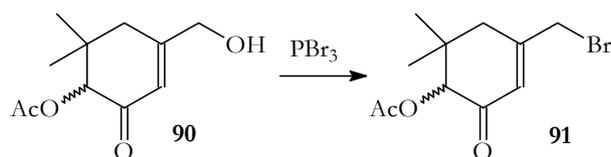
Die Aldehydfunktion von **86** wird nun mit Natriumborhydrid zu Alkohol **90** reduziert.⁴³⁾ Um Alkohol **90** für die folgenden Syntheseschritte möglichst rein zu erhalten, wird die Substanz säulenchromatographisch gereinigt. Trotz der aufwendigeren Reinigung konnte die Ausbeute gegenüber BALTSCHUN erhöht werden (48% gegenüber 43% Literatúrausbeute).⁴³⁾

V33



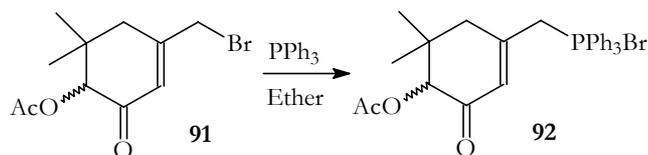
Alkohol **90** wird mit Phosphortribromid bromiert. Die Rohausbeute an Bromid **91** beträgt 59%. Eine weitere Reinigung erfolgt aufgrund der Instabilität des Bromides nicht.

V34



Durch eine Umsetzung von Bromid **91** mit Triphenylphosphin in Diethylether kann das Phosphoniumsalz **92** erstmals, entgegen bisherigen Versuchen im Arbeitskreis, in reiner Form erhalten werden.⁴³⁾⁶⁵⁾ Die Ausbeute beträgt 50%.

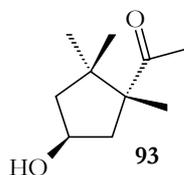
V35



Mit Verbindung **92** wird eine zweite Endgruppe als Phosphoniumsalz erhalten. Neben dem C9-Phosphoniumsalz **92** liegt auch das C14-Phosphoniumsalz **89** dieser Verbindung zur Kettenverlängerung zum Retinoid vor.

2.5.5 Die Capsorubinendgruppe (**93**)

Die Endgruppe des natürlich in der roten Paprika (*Capsicum annuum*) vorkommenden Carotinoids Capsorubin **14** ist im Vergleich zu der β -Carotin und den bisher synthetisierten Endgruppen strukturell sehr interessant, da sie sich stark von der β -Carotinendgruppe unterscheidet und stereochemisch sehr anspruchsvoll ist. Obwohl Endgruppe **93** kein Norcarotinoid ist, besitzt sie einen Fünfring. Desweiteren besitzt sie außerhalb des Ringes eine Ketofunktion, die zur Polyenkette konjugiert ist.



Ein von CAMARA beschriebener biogenetischer Stammbaum beschreibt, ausgehend vom Zeaxanthin **94**, die Verwandtschaft des Capsorubins **14** zu den bisher gezeigten Carotinoiden mit Sechsringendgruppe. Durch die Epoxydierung beider Ringdoppelbindungen entsteht zunächst das Violaxanthin **95** und daraus durch Pinakolumlagerung das Capsorubin **14** (Abbildung **13**).⁶⁶⁾

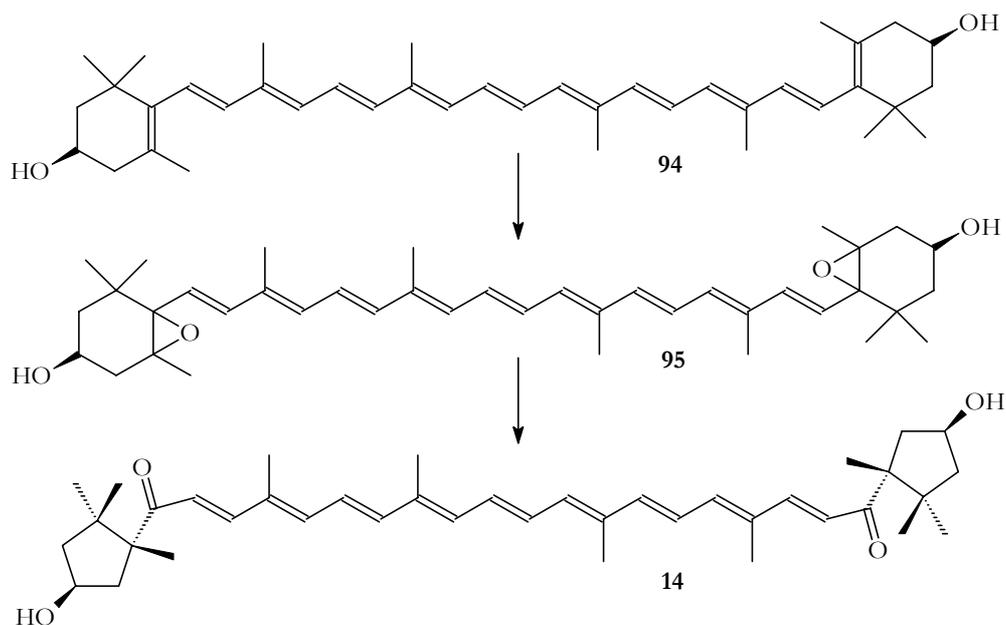


Abbildung 13: Biogenetischer Stammbaum nach CAMARA⁶⁶⁾

Die Capsorubinendgruppe **93** soll in Anlehnung der von WERNER entwickelten Synthese dargestellt werden.⁶⁷⁾ Da die Endgruppe zwei Stereozentren aufweist, ist der Ausgangspunkt der Synthese (+)-Campher-säure **96** (Abbildung 14).

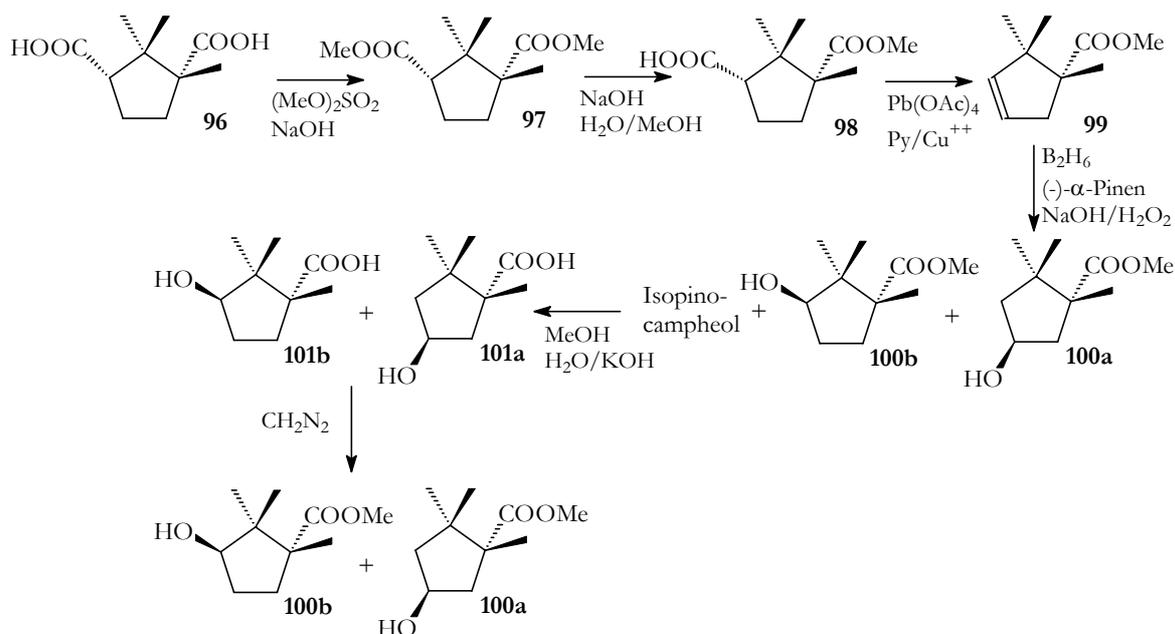
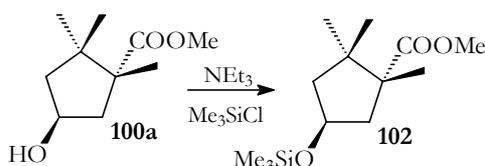


Abbildung 14: Synthese der Hydroxyester **100a** und **100b**

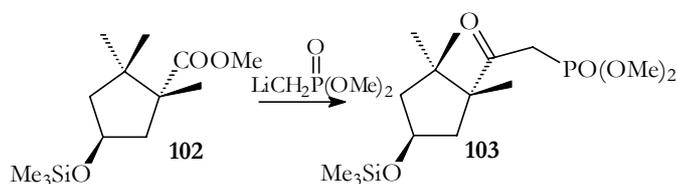
Aus der (+)-Camphersäure **96** wird nach einer Vorschrift von GOLDMANN et al. der optisch aktive Ester **99** synthetisiert.⁶⁸⁾ Um die Hydroxygruppe diastereoselektiv einzuführen verwendeten RÜTTIMANN et al. eine asymmetrische Hydroborierung mit nachfolgender Oxidation durch Wasserstoffperoxid, die erstmals von BROWN et al. beschrieben wurde.⁶⁹⁾⁷⁰⁾ Das als Nebenprodukt entstehende Isopinocampheol kann nur nach Verseifung der Hydroxyester **100a/b** entfernt werden. Die Säuren **101a/b** werden anschließend wieder verestert. Die isomeren Hydroxyester **100a/b** werden chromatographisch getrennt. Ausgehend von **100a**¹ wird die natürliche Capsorubinendgruppe **93** erhalten.

Im nächsten Schritt wird die Hydroxygruppe von **100a** als Silylether mit Trimethylchlorsilan/Triethylamin geschützt.



V36

Die geschützte Verbindung **102** wird mit einem fünffachen Überschuß des Lithiumsalzes des Methanphosphonsäuredimethylesters zum β -Keto-phosphonat **103** umgesetzt.



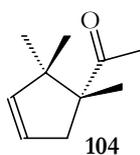
V37

Mit Phosphonat **103** steht eine weitere sterisch sehr interessante Endgruppe zur Retinsäuredarstellung zur Verfügung. Durch die Hydroxygruppe ist Endgruppe **93** allerdings sehr polar, so daß zusätzlich nach sterisch ähnlichen Verbindungen mit geringerer Polarität gesucht wurde und zwei weitere Endgruppen in dieser Reihe dargestellt wurden.

¹ Hydroxyester **100a** wurde von JÄGER zur Verfügung gestellt.

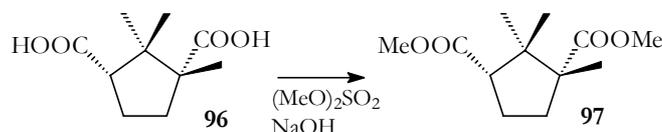
2.5.6 1,2,2-Trimethylcyclopentenyl-Endgruppe (104)

Das bei der Darstellung von Phosphonat **103** synthetisierte Intermediat **99** bietet sich zur Synthese einer modifizierten unpolaren Capsorubinendgruppe, die anstelle der Hydroxygruppe eine Doppelbindung im Ring trägt, an. Da die Synthese der Trimethylcyclopentenyl-Endgruppe **104** auf bekannten Syntheseschritten beruht, ist sie zudem leicht zugänglich.



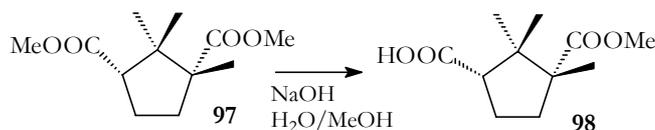
Wie in dem vorherigen Kapitel gezeigt ist das Edukt die (+)-Camphersäure **96**, die im ersten Schritt verestert wird.⁶⁸⁾

V38



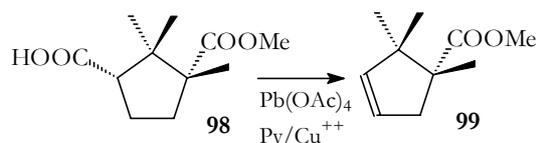
Der zweite Reaktionsschritt ist eine selektive Verseifung der Esterfunktion in 3-Position zu dem Monoester **98**.

V39

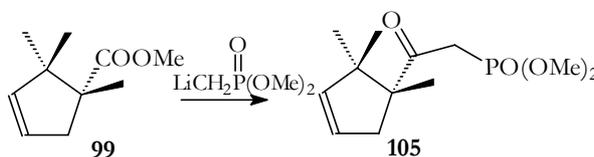


Eine Decarboxylierung mit Bleitetraacetat, Kupfer-(II)-acetat und Pyridin in Benzol liefert Cyclopenten **99**.

V40



Cyclopenten **99** läßt sich nun analog zu Hydroxyester **102** mit dem Lithiumsalze des Methanphosphonsäuredimethylesters zum β -Ketophosphonat **105** umsetzen.

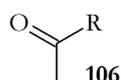


V41

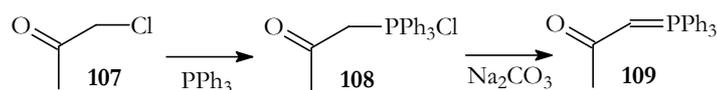
Durch die Darstellung von Phosphonat **105** konnte eine zweite Endgruppe mit einer ähnlichen Geometrie wie die Capsorubinendgruppe **93** dargestellt werden, so daß nun zwei Endgruppen mit unterschiedlicher Polarität vorliegen. Im folgenden Kapitel wird die Darstellung einer weiteren Endgruppe in dieser Reihe beschrieben

2.5.7 Die Acetonylendgruppe (106)

Bei dieser Endgruppe ist der Fünfring der Endgruppen **93** und **104** durch eine Methylgruppe ersetzt.



Zur Darstellung von **106** bietet sich eine bekannte zweistufige Synthese von RAMIREZ und DERSHOWITZ ausgehend von Chloraceton **107** an.⁷¹⁾ Im ersten Schritt wird Phosphoniumsalz **108** hergestellt, das in der zweiten Stufe zum Phosphoran **109** eliminiert.

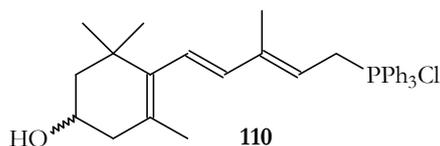


V42

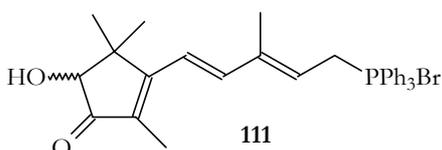
V43

Phosphoran **109** ist die letzte der zur Synthese von Retinsäurederivaten dargestellten Endgruppen.

Eine weitere Endgruppe wurde als C15-Phosphoniumsalz **110** von der BASF zur Verfügung gestellt. Es handelt sich hierbei um die Endgruppe des Carotinoids Zeaxanthin.



Die Endgruppe des Carotinoids Actinioerythrol wurde von STENHORST als C14-Phosphoniumsalz **111** zur Verfügung gestellt.



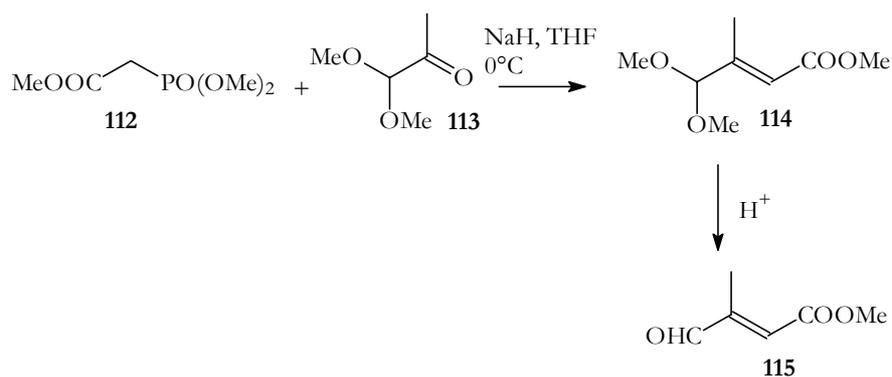
Insgesamt stehen somit sieben verschiedene Endgruppen zur Darstellung von Retinoidderivaten zur Verfügung.

2.6 Synthese der Kettenbausteine

Der Aufbau der Seitenkette bei der Synthese von Retinoidderivaten erfolgt durch eine Kettenverlängerung mit C5- bzw. C10-Polyenkettbausteine. In den folgenden Kapiteln werden die Synthesen der Kettenbausteine vorgestellt.

2.6.1 C5-Aldehydester (115)

Die Darstellung von Aldehydester **115** erfolgt in einer einstufigen Horner-Emmons-Reaktion ausgehend von Trimethylphosphonoacetat **112** und 1,1-Dimethoxyaceton **113** und anschließender Deacetalisierung.⁷³⁾⁷⁴⁾



V44

C5-Aldehydester **115** wird zum einen zur Verlängerung von C15-Phosphoniumsalzen verwendet und zum anderen zur Darstellung eines C10-Aldehydesters **116**.

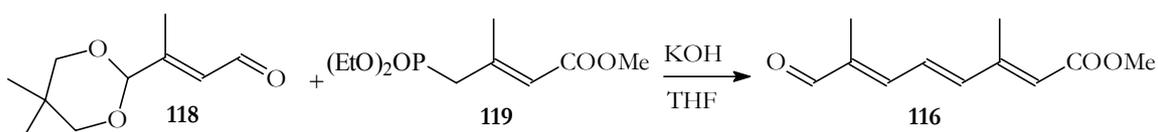
2.6.2 C10-Aldehydester (116)

Für die Synthese des C10-Kettenbausteins bietet sich der entsprechende C5-Aldehydester **115** an, da er auch für weitere Synthesen benötigt wird. C5-Aldehydester **115** wird mit C5-Phosphoniumsalz **117**¹ in einer Wittig-Reaktion mit anschließender Deacetalisierung umgesetzt.



V45

Bei einer literaturbekannten Darstellung von C10-Aldehydester **116** wird der Aldehyd als einseitig geschützter Dialdehyd **118** und der Ester als Phosphonat **119** eingesetzt.⁷⁵⁾



¹ Verbindung **117** wurde von der BASF, Ludwigshafen zur Verfügung gestellt.

Auf dem hier beschriebenen neuen Reaktionsweg konnte die Ausbeute an Aldehydester **116**, gegenüber der in der Literatur beschriebenen Darstellungsweise, mehr als verdoppelt werden (eigene Ausbeute: 86%; Literaturausbeute: 40%⁷⁵). Abbildung 15 zeigt das ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **116**.

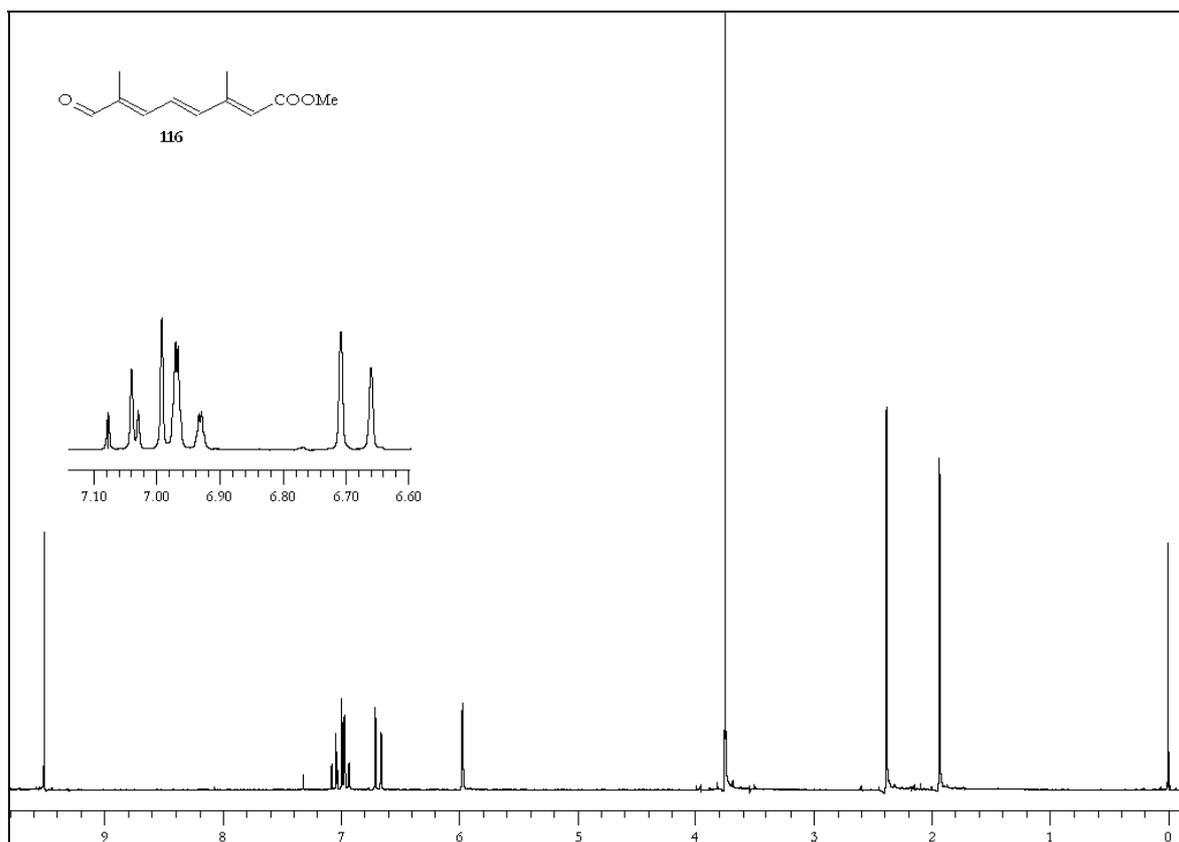


Abbildung 15: ¹H-NMR₃₀₀-Spektrum (CDCl₃/TMS) von **116**

δ [ppm]	Intensität	Multiplizität	J [Hz]	Zuordnung
1.96	3 H	d	1.0	3-CH ₃
2.38	3 H	d	1.2	7-CH ₃
3.75	3 H	s	-	-OCH ₃
5.97	1 H	s	-	2-H
6.69	1 H	d	14.6	4-H
6.93	1 H	m	-	5-H _{cis}

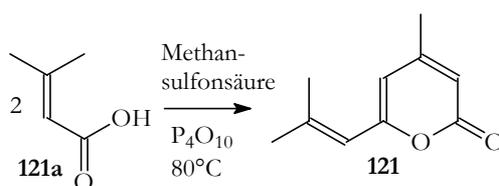
δ [ppm]	Intensität	Multiplizität	J [Hz]	Zuordnung
6.96	1 H	m	-	5-H _{trans}
7.02	1 H	d	14.4	6-H _{trans}
7.06	1 H	d	14.4	6-H _{cis}
9.51	1 H	s	-	7-CHO

Tabelle 4: ¹H-NMR-Daten von **116**

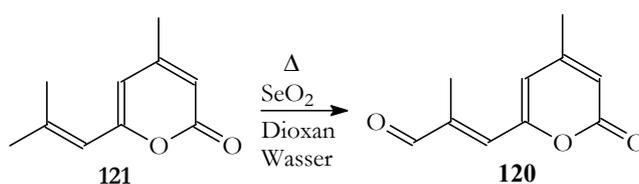
Obwohl Ester **116** auf dem beschriebenen Weg in guter Ausbeute erhalten wird, wurde parallel nach alternativen C10-Kettenbausteinen gesucht, um eine zusätzliche Möglichkeit zur Darstellung von Retinoiden zu erhalten.

2.6.3 Pyranonaldehyd (**120**)

Pyranonaldehyd **120** stellt eine interessante Alternative zu dem Esterbaustein **116** dar. **120** läßt sich in einer zweistufigen Synthese ausgehend von 3,3-Dimethylacrylsäure **121a** herstellen. In der ersten Stufe wird die Dimethylacrylsäure **121a** in Methansulfonsäure mit Phosphorpentoxid erhitzt und zu Pyranon **121** zyklisiert.⁷⁶⁾⁷⁷⁾



In der folgenden Stufe wird Pyranon **121** mit Selendioxid in Dioxan/Wasser zum Aldehyd **120** oxidiert.⁷⁸⁾

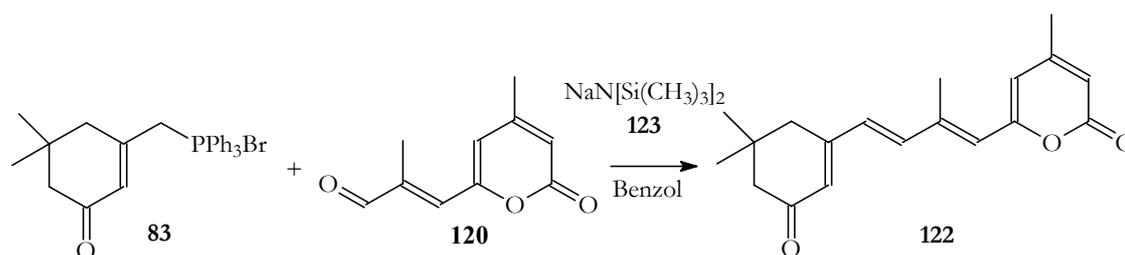


Mit der C5-Verbindung **115** und den beiden C10-Verbindungen **116** und **120** stehen nun drei Bausteine zum Aufbau der Retinoidseitenkette zur Verfügung.

2.7 Die Darstellung der Retinoide

2.7.1 Retinoide mit Isonorcanthaxanthinendgruppe

Das Phosphoniumsalz **83** wird mit Pyranon **120**, nach einer von BEST-MANN und ERMANN beschriebenen Methode, in einer Wittig-Reaktion mit Natrium-bis(trimethylsilyl)amid **123** umgesetzt.⁷⁸⁾



V48

Auf diesem Weg kann Pyranon **122** erstmals dargestellt werden. Die Abbildungen **16** und **17** zeigen die NMR-Spektren von **122**.

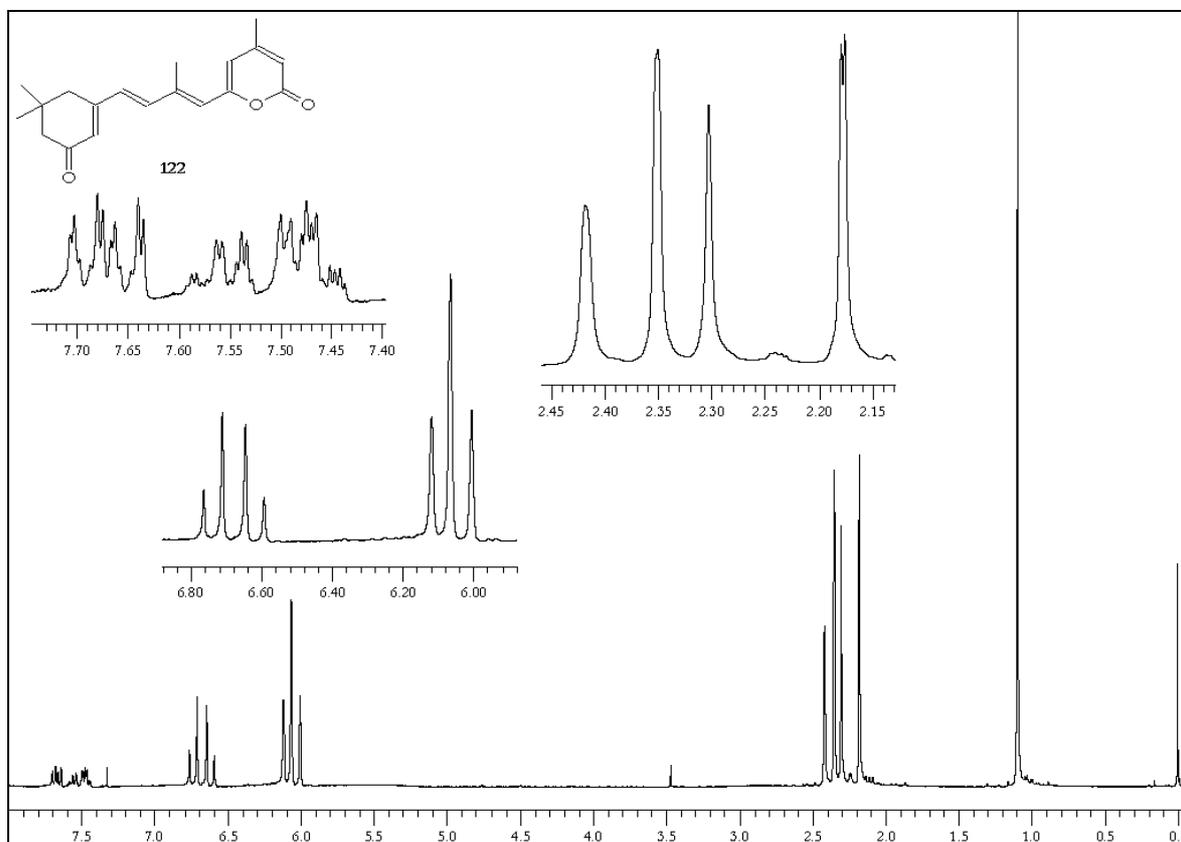
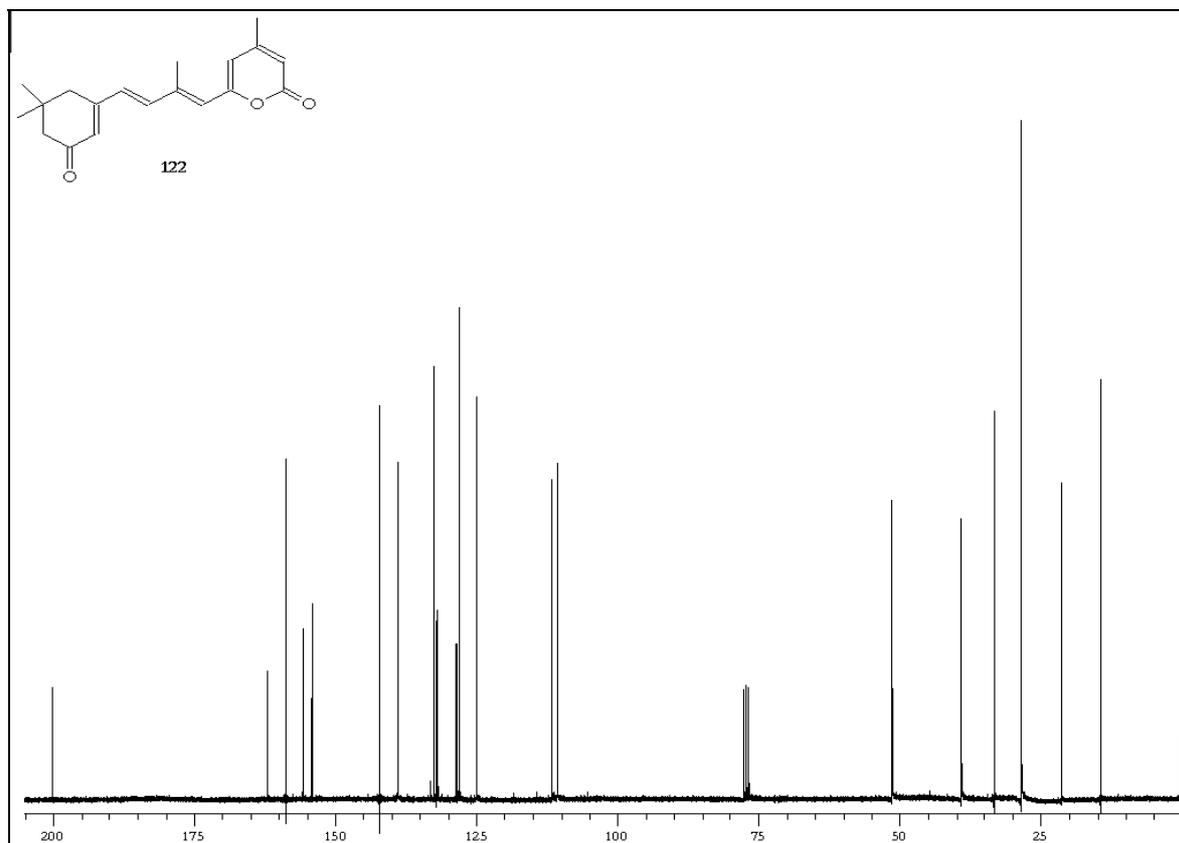


Abbildung 16: $^1\text{H-NMR}_{300}$ -Spektrum (CDCl_3/TMS) von **122**

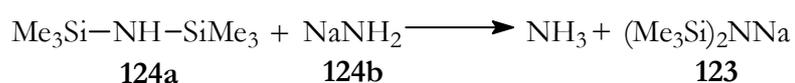
δ [ppm]	Intensität	Multiplizität	J [Hz]	Zuordnung
1.10	6 H	s	-	2-CH ₃
2.18	3 H	d	1.1	9-CH ₃
2.30	2 H	s	-	3-H
2.35	3 H	s	-	13-CH ₃
2.42	2 H	s	-	1-H
6.01	1 H	s	-	5-H
6.07	1 H	s	-	14-H
6.12	1 H	s	-	10-H
6.62	1 H	d	15.9	7-H
6.74	1 H	d	15.9	8-H
7.52	1 H	m	-	12-H

Tabelle 5: ¹H-NMR-Daten von **122**Abbildung 17: ¹³C-NMR₇₅-Spektrum (CDCl₃/TMS) von **122**

δ [ppm]	C-Atom	δ [ppm]	C-Atom
14.41	20	128.57	CH
21.39	19	131.95	CH
28.44	16/17	132.08	5
33.29	2	132.49	7
39.09	1	138.89	8
51.36	3	142.09	9
110.67	10	154.06	6
111.62	12	155.70	13
124.94	14	158.76	11
127.97	CH	161.89	15
128.40	CH	200.03	4

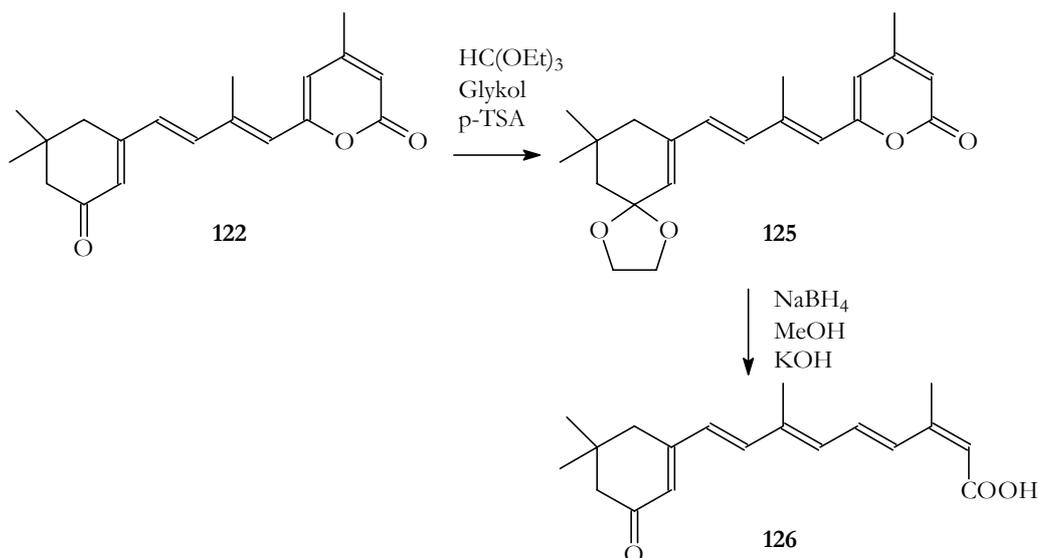
Tabelle 6: ^{13}C -NMR-Daten von **122**

Wie die Experimente zeigten, ist die Verwendung von kommerziell hergestelltem Natrium-bis(trimethylsilyl)amid **123** problematisch, da die Verbindung sehr hygroskopisch ist. Deshalb wird **123** *in situ* aus Hexamethyldisilazan **124a** und Natriumamid **124b** hergestellt.⁷⁹⁾



V49

Um aus Pyranon **122** die entsprechende Retinsäure **125** zu erhalten ist eine reduktive Ringöffnung mit überschüssigem Natriumtetrahydroborat notwendig.⁷⁸⁾ Da mit Natriumtetrahydroborat in großem Überschuß gearbeitet wird, wird die Carbonylfunktion in der Endgruppe zuvor als Ketal geschützt, um Nebenreaktionen zu vermeiden.

V50
a/b

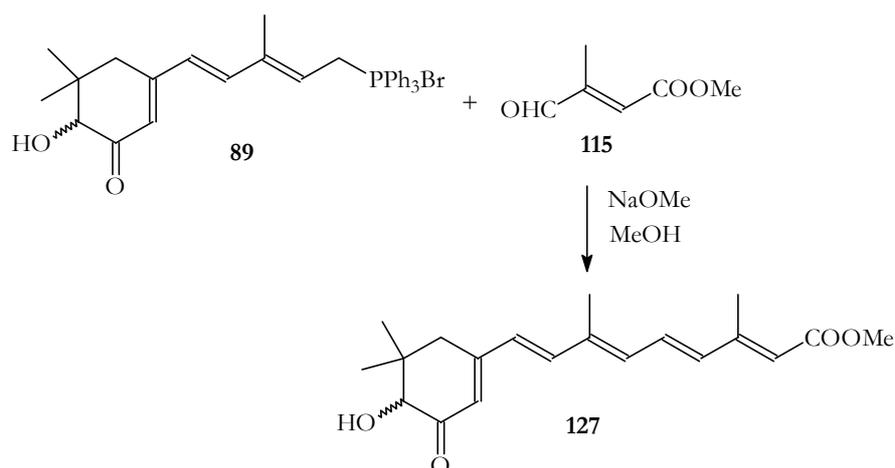
Aufgrund der geringen vorhandenen Substanzmenge von **122** konnte die Retinsäure **126** nur in geringer Ausbeute dargestellt werden. Bisherige Reinigungsversuche des Endproduktes waren nicht erfolgreich, so daß keine Retinsäure mit Isonorcanthaxanthinendgruppe zur Untersuchung zur Verfügung steht.

2.7.2 Retinoide mit Isonorastaxanthinendgruppe

Zur Darstellung von Retinoiden mit Isonorastaxanthinendgruppe stehen zwei Phosphoniumsalze, das C14-Phosphoniumsalz **89** und das C9-Phosphoniumsalz **92**, zur Verfügung.

2.7.2.1 Umsetzung von C14-Phosphoniumsalz (**89**)

Das C14-Phosphoniumsalz **89** wird mit dem C5-Aldehydester **115** in einer Wittig-Reaktion zum Retinoidester **127** umgesetzt.



V51

Der Vitamin-A-säureester **127** unterscheidet sich in dem bisher von BRÜCKER dargestellten Ester dadurch, daß die Hydroxygruppe im Ring nicht verestert ist und **127** als Methyl- und nicht als Ethylester vorliegt.⁶²⁾ Abbildung 18 zeigt das ¹H-NMR-Spektrum von Ester **127**.

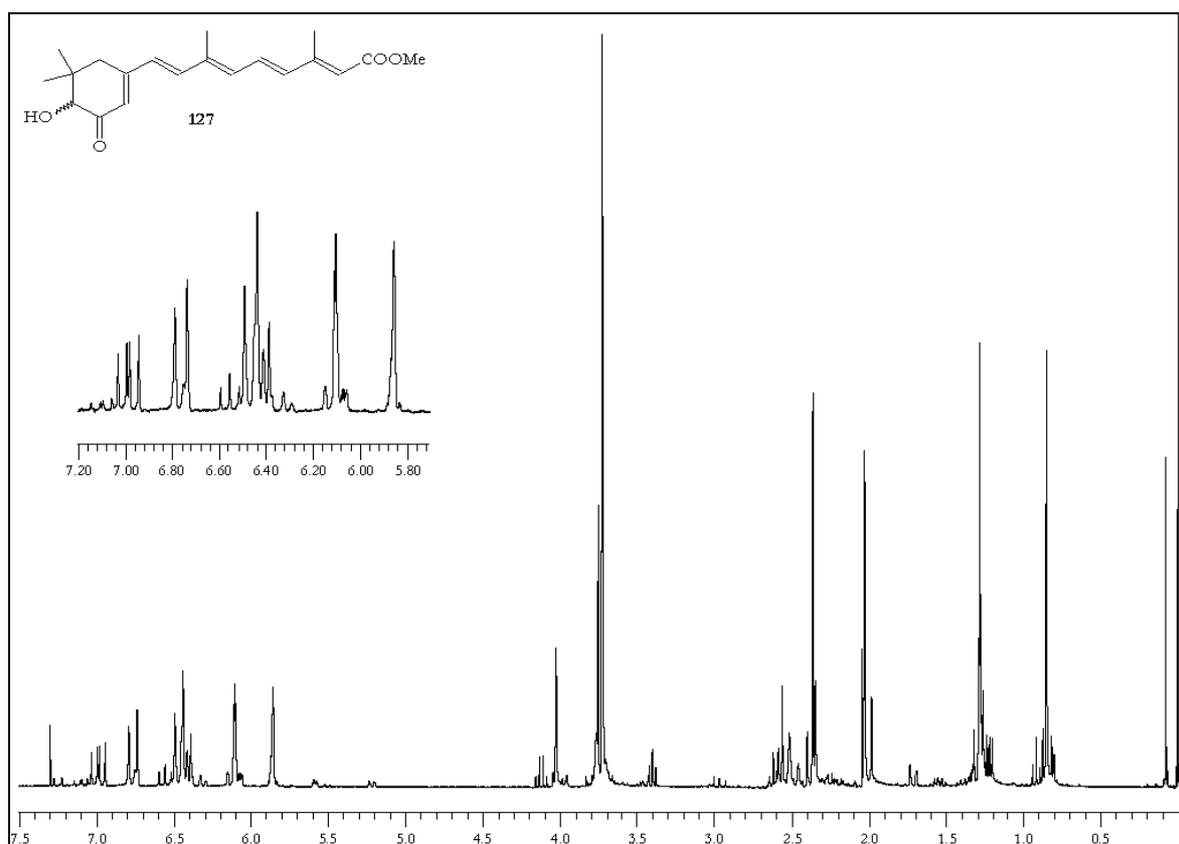


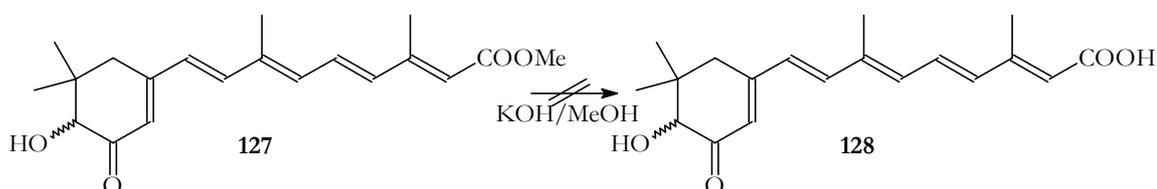
Abbildung 18: ¹H-NMR₃₀₀-Spektrum (CDCl₃/TMS) von **127**

δ [ppm]	Intensität	Multiplizität	J [Hz]	Zuordnung
0.85	3 H	s	-	2-CH ₃
1.28	3 H	s	-	2-CH ₃
2.03	3 H	s	-	9-CH ₃
2.36	3 H	d	1.1	13-CH ₃
2.40	1 H	d	1.1	1-H _a
2.51	1 H	d	2.1	1-H _b
3.73	3 H	s	-	O-CH ₃
3.75	1 H	s	-	3-H
4.02	1 H	s	-	3-OH
5.86	1 H	s	-	14-H
6.11	1 H	d	2.0	5-H
6.45	3 H	m	-	7-H; 10-H; 12-H;
6.76	1 H	d	15.9	8-H
6.99	1 H	dd	11.3; 15.1	11-H

Tabelle 7: ¹H-NMR-Daten von **127**

Ester **127** läßt sich jedoch nicht in methanolischer Kaliumhydroxidlösung zu Säure **128** verseifen. Dünnschichtchromatographisch zeigen sich eine Vielzahl von Produkten, so daß davon ausgegangen werden muß, daß sich der Ester zersetzt.

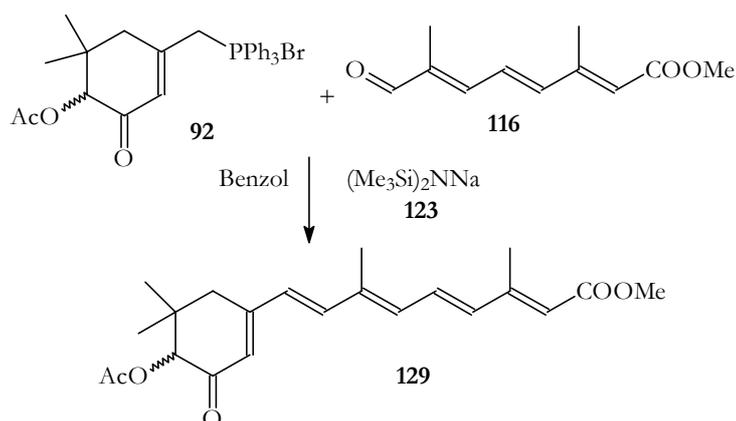
V52



Da für weitere Verseifungsversuche nicht genügend Substanz zur Verfügung stand, soll der Retinsäureester ausgehend von C9-Phosphoniumsalz **92** dargestellt werden.

2.7.2.2 Umsetzung von C9-Phosphoniumsalz (92)

Die Umsetzung des Isonorastaxanthinphosphoniumsalzes **92** soll ebenfalls nach der von BESTMANN und ERMANN beschriebenen Methode mit Natrium-bis(trimethylsilyl)amid **121** erfolgen.⁷⁸⁾ Als C10-Kettenbaustein wird Aldehydester **116** verwendet.

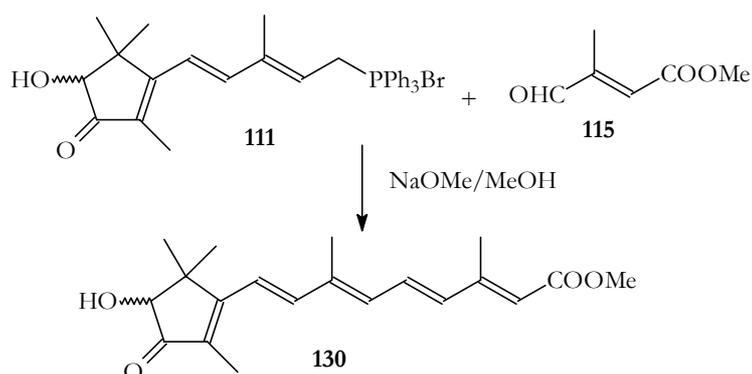


V53

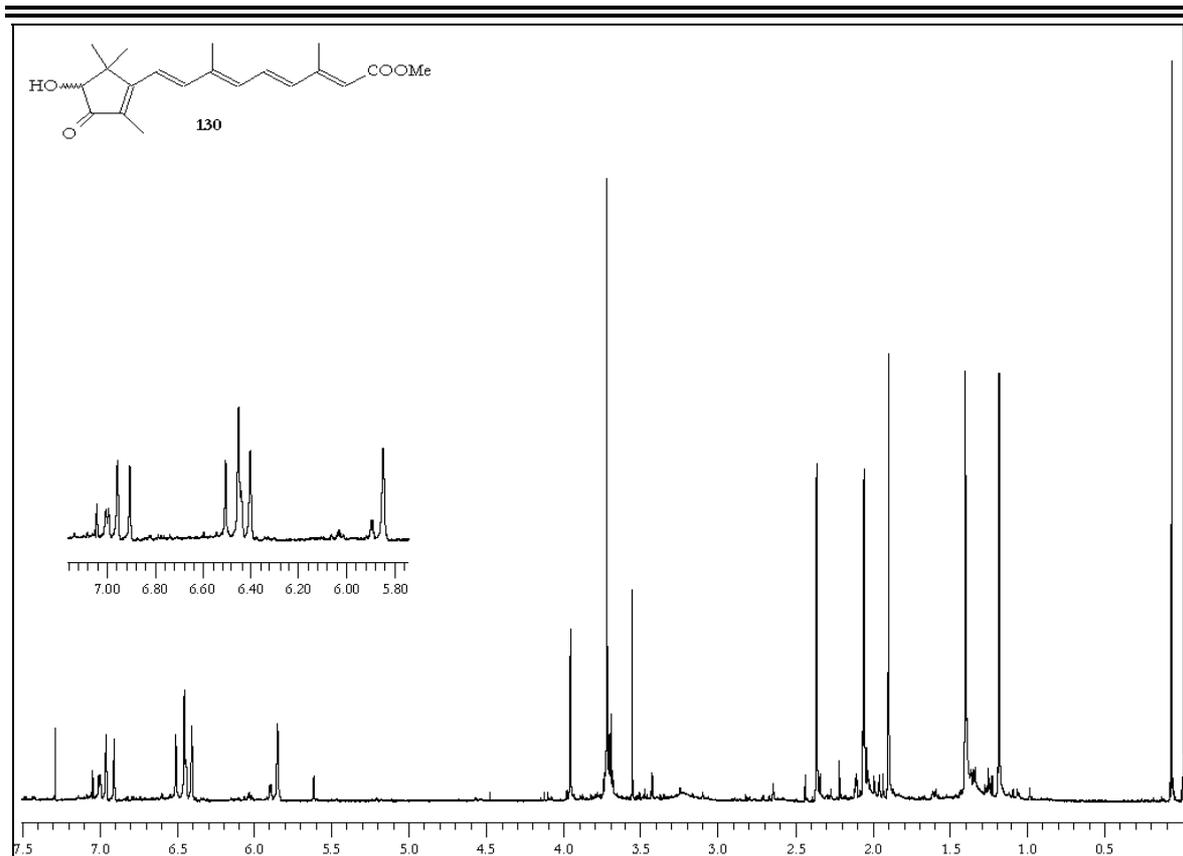
Trotz geringer Ausbeute konnte Ester **129** NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden. Die geringe Ausbeute bei dieser Reaktion könnte wie sich später herausstellte auf die Zersetzung der Base zurückzuführen sein.

2.7.3 Retinoide mit Actinioerythrolendgruppe

C14-Phosphoniumsalz **111** wird mit C5-Aldehydester **115** in einer Wittig-Reaktion zu Ester **130** umgesetzt. Abbildung 19 zeigt das ¹H-NMR-Spektrum von **130**.



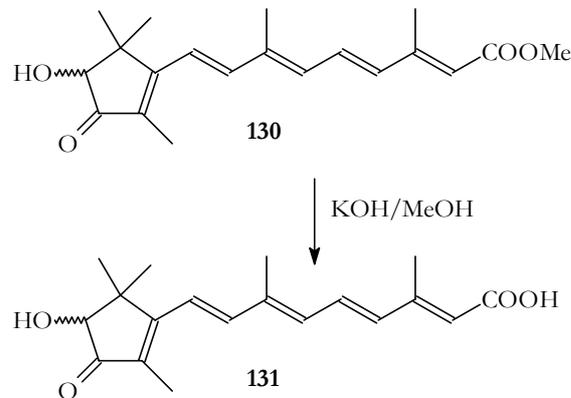
V54

Abbildung 19: $^1\text{H-NMR}_{300}$ -Spektrum (CDCl_3/TMS) von **130**

δ [ppm]	Intensität	Multiplizität	J [Hz]	Zuordnung
1.19	3 H	s	-	1- CH_3
1.14	3 H	s	-	1- CH_3
1.91	3 H	s	-	5- CH_3
2.07	3 H	s	-	9- CH_3
2.37	3 H	d	1.1	13- CH_3
3.26	1 H	s	-	3-OH
3.73	3 H	s	-	15- OCH_3
3.97	1 H	s	-	3-H
5.86	1 H	s	-	14-H
6.46	3 H	m	-	7-H; 10-H; 12-H;
6.94	1 H	d	15.7	8-H
7.01	1 H	dd	11.8	11-H

Tabelle 8: $^1\text{H-NMR}$ -Daten von **130**

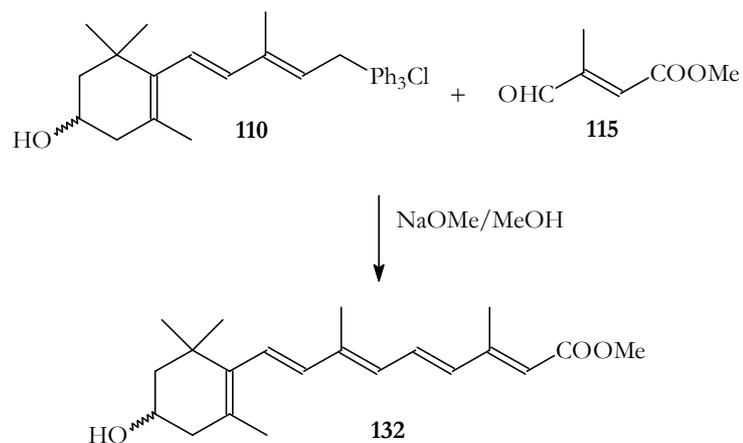
Ester **130** wird in methanolischer Kaliumhydroxidlösung zu Retinsäure **131** verseift.



V55

2.7.4 Retinoide mit Zeaxanthinendgruppe

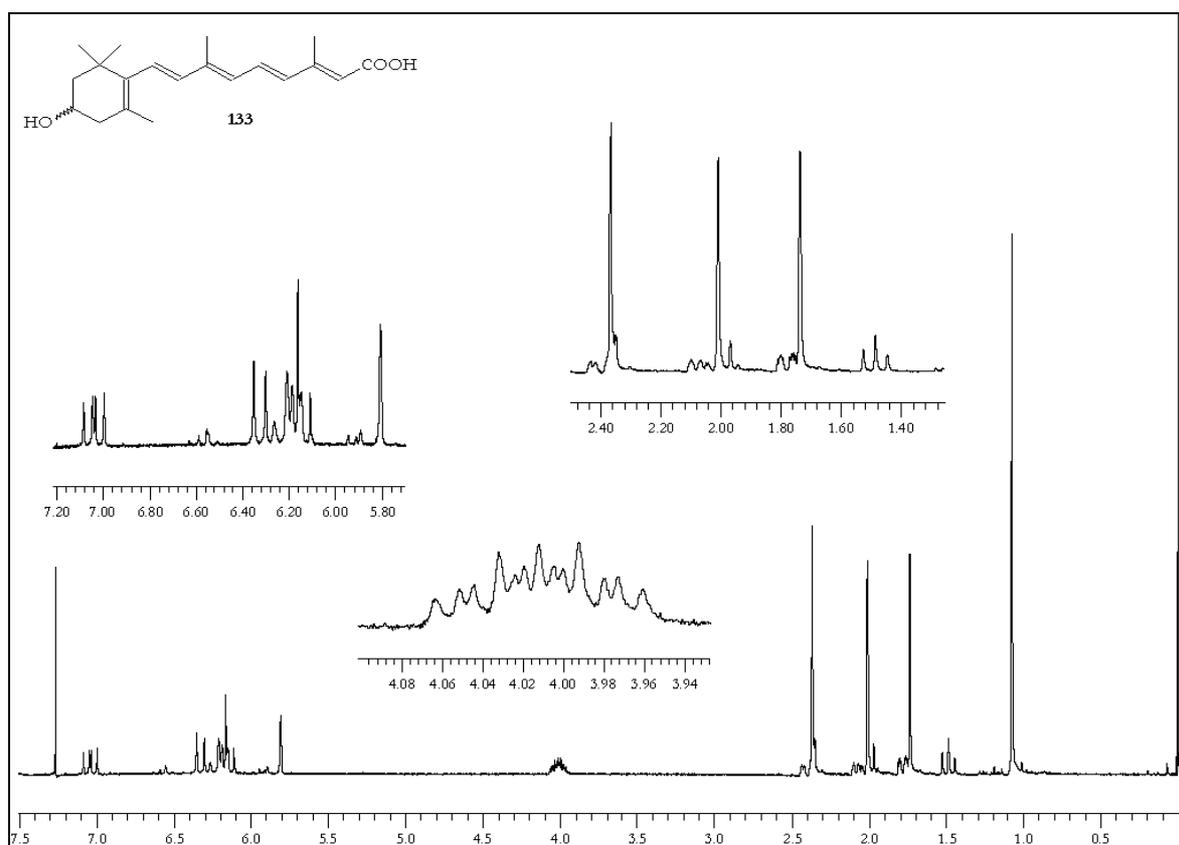
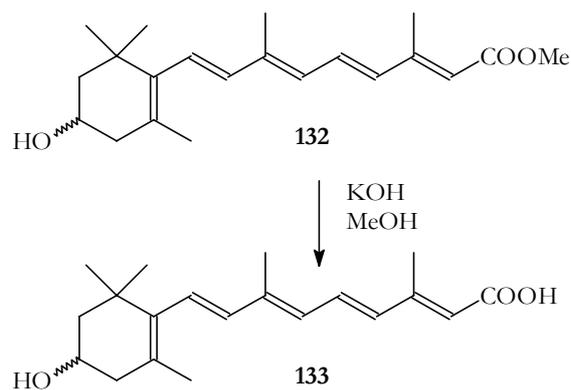
Phosphoniumsalz **110** wird mit dem C5-Aldehydester **115** in einer Wittigreaktion zu Ester **132** umgesetzt.



V56

Bei der Verseifung von Ester **132** fällt Retinsäure **133** in sehr reiner Form an, so daß sich die Kopplungen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sehr gut zuordnen lassen (Abbildung **20**; Tabelle **9**).⁸⁰⁾

V57

Abbildung 20: $^1\text{H-NMR}_{300}$ -Spektrum (CDCl_3/TMS) von **133**

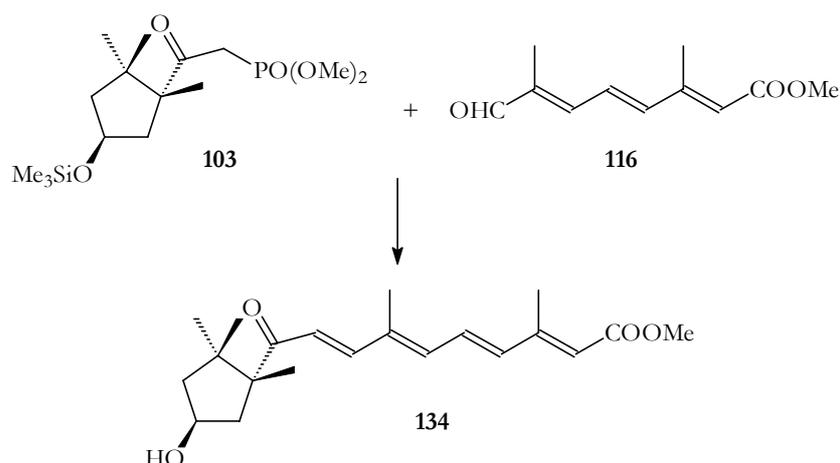
δ [ppm]	Intensität	Multiplizität	J [Hz]	Zuordnung
1.08	6 H	s	-	1- CH_3
1.48	1 H	dd	11.8; 11.8	2- H_{syn}
1.74	3 H	s	-	5- CH_3
1.78	1 H	ddd	2.1; 3.6; 12.1	2- H_{anti}
2.01	3 H	s	-	9- CH_3
2.07	1 H	m	-	4- H_{syn}

δ [ppm]	Intensität	Multiplizität	J [Hz]	Zuordnung
2.37	3 H	d	0.9	13-CH ₃
2.42	1 H	m	-	4-H _{anti}
4.01	1 H	dddd	3.5; 5.5; 10.0; 12.0	3-H
5.81	1 H	s	-	3-OH
5.89-6.26	3 H	m	-	7-H; 10-H; 12-H;
6.33	1 H	d	15.4	8-H
7.04	1 H	dd	11.8	11-H

Tabelle 9: ¹H-NMR-Daten von **133**

2.7.5 Retinoide mit Capsorubinendgruppe

Zur Darstellung des Esters **134** wird das Phosphonat der Endgruppe **103** mit dem C10-Aldehydester **116** in einer Wittig-Horner-Emmons-Reaktion umgesetzt. Nach dem Entfernen der Trimethylsilylschutzgruppe wird Ester **134** erstmals erhalten. Das ¹H-NMR-Spektrum von Ester **134** ist in Abbildung 21 (Tabelle 10) abgebildet.



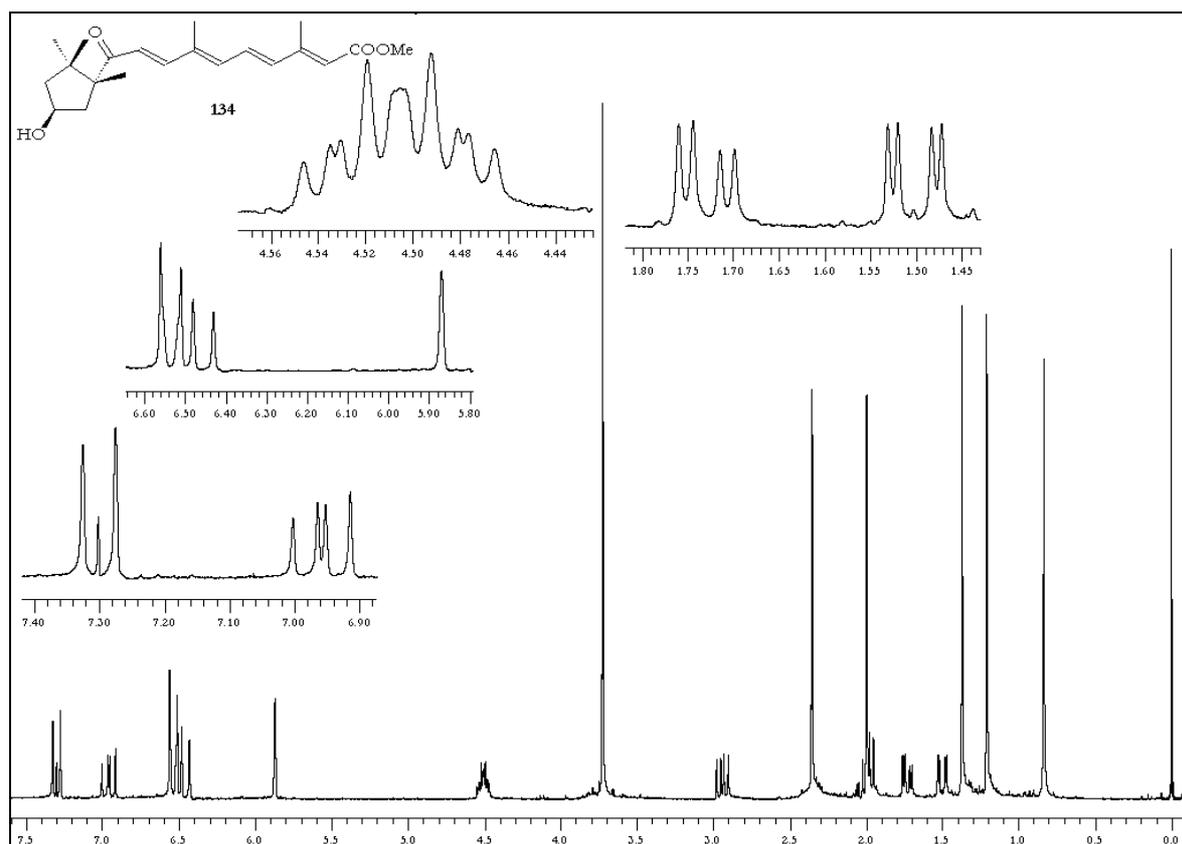


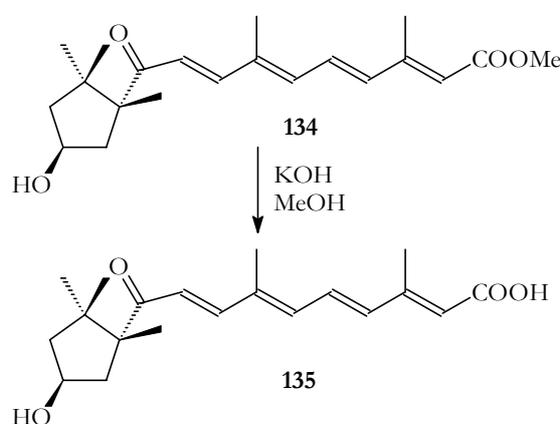
Abbildung 21: $^1\text{H-NMR}_{300}$ -Spektrum (CDCl_3/TMS) von **134**

δ [ppm]	Intensität	Multiplizität	J [Hz]	Zuordnung
0.84	3 H	s	-	2- CH_3
1.21	3 H	s	-	1- CH_3
1.37	3 H	s	-	1- CH_3
1.50	1 H	dd	14.6; 3.3	5- H_b
1.73	1 H	dd	13.6; 4.7	3- H_b
1.99	1 H	dd	13.5; 7.7	2- H_a
2.00	3 H	s	-	9- CH_3
2.36	3 H	d	1.0	13- CH_3
2.94	1 H	dd	14.4; 8.5	5- H_a
3.73	3 H	s	-	15- OCH_3
4.47-4.54	1 H	m	-	4-H
5.87	1 H	s	-	14-H

δ [ppm]	Intensität	Multiplizität	J [Hz]	Zuordnung
6.50	3 H	m	-	7-H; 10-H; 12-H
6.96	1 H	dd	15.1; 11.3	11-H
7.30	1 H	d	15.1	8-H

Tabelle 10: ^1H -NMR-Daten von **134**

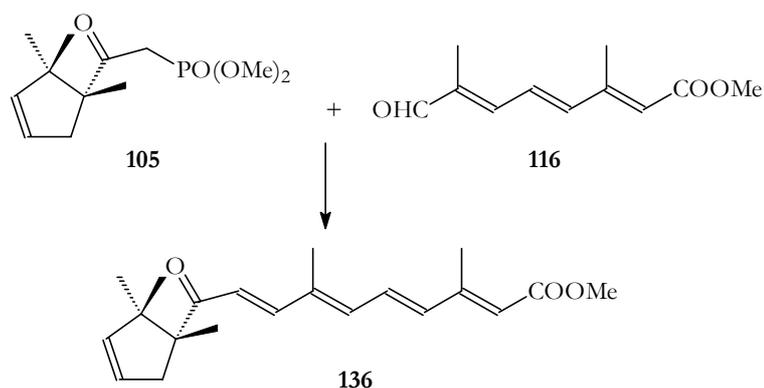
Ester **134** wird in Methanol mit Kaliumhydroxid verseift, so daß die Darstellung des Retinsäurederivates **135** erstmals gelingt.



V59

2.7.6 Retinoide mit 1,2,2-Trimethylcyclopentenyl-Endgruppe

Das Phosphonat der Cyclopentenylendgruppe **105** kann entsprechend dem Phosphonat der Capsorubinendgruppe **103** in einer Wittig-Horner-Emmons-Reaktion mit dem C10-Aldehydester **116** erstmals zum Retinsäureester **136** umgesetzt werden.



V60

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Esters **136** ist in Abbildung 22 gezeigt und die Daten in Tabelle 11.

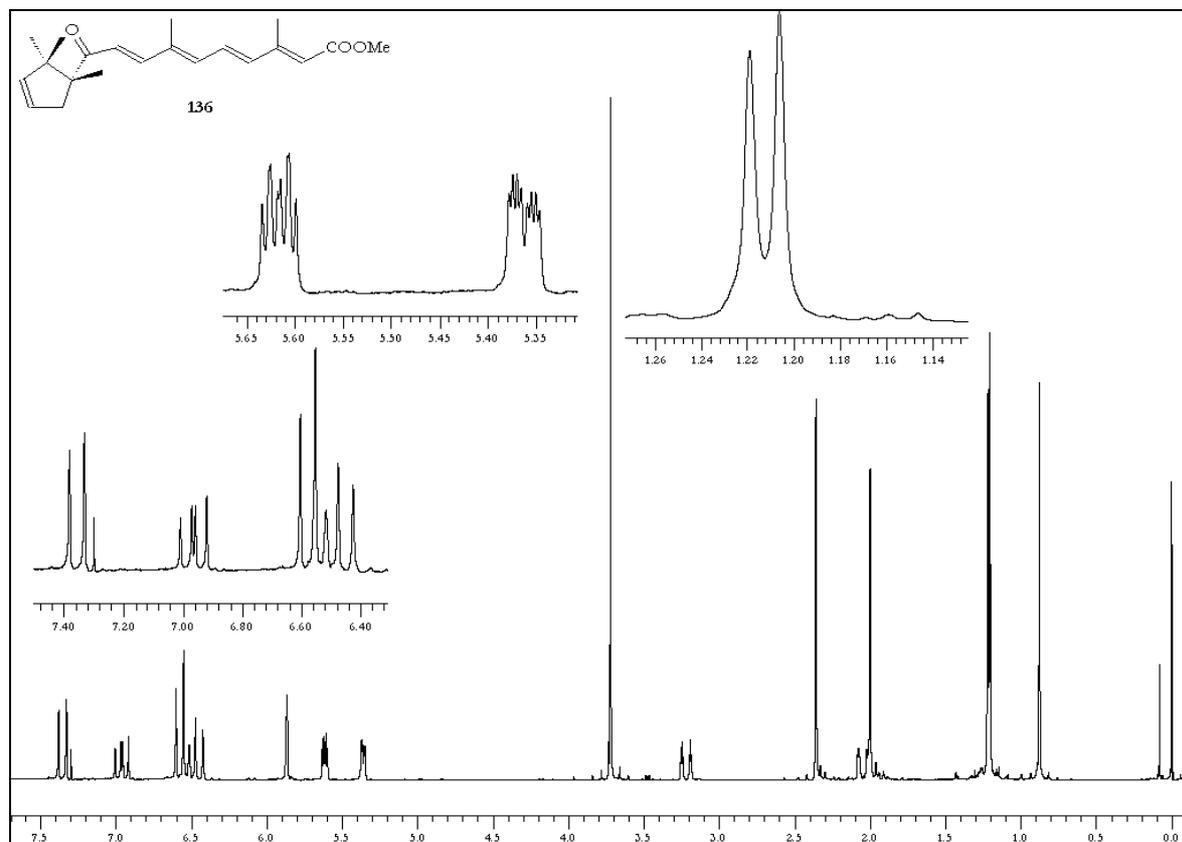


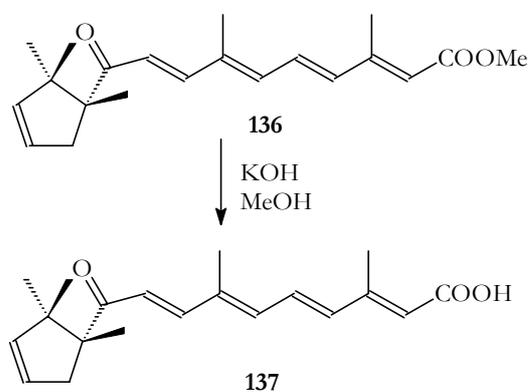
Abbildung 22: $^1\text{H-NMR}_{300}$ -Spektrum (CDCl_3/TMS) von **136**

δ [ppm]	Intensität	Multiplizität	J [Hz]	Zuordnung
0.88	3 H	s	-	5- CH_3
1.21	3 H	s	-	1- CH_3
1.22	3 H	s	-	1- CH_3
2.00	3 H	s	-	9- CH_3
2.05	1 H	ddd	16.7; 2.8; 1.2	4- H_a
2.36	3 H	d	1.1	13- CH_3
3.22	1 H	ddd	16.8; 2.2	4- H_b
3.72	3 H	s	-	- OCH_3
5.36	1 H	ddd	5.8; 2.6; 1.3	2-H
5.62	1 H	ddd	5.4; 2.7	3-H

δ [ppm]	Intensität	Multiplizität	J [Hz]	Zuordnung
5.87	1 H	s	-	14-H
6.51	3 H	m	-	7-H; 10-H; 12-H
6.96	1 H	dd	15.1; 11.3	11-H
7.36	1 H	d	14.8	8-H

Tabelle 11: ^1H -NMR-Daten von **136**

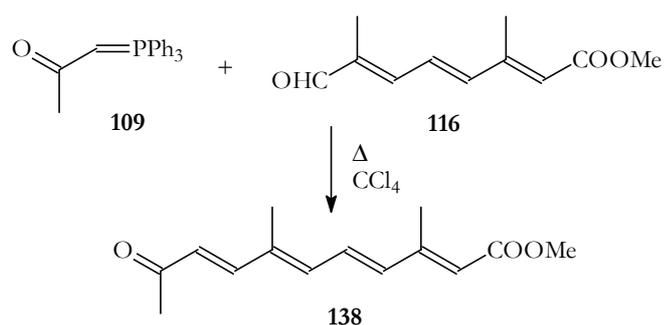
Der Ester **136** wird in methanolischer Kaliumhydroxidlösung zu Retinsäure **137** verseift, die auf diesem Weg erstmals dargestellt wird.



V61

2.7.7 Retinoide mit Acetylendgruppe

Das relativ reaktionsfähige Phosphoran **109** wird ohne Basenzugabe in Tetrachlorkohlenstoff mit dem C10-Aldehydester **116** zum Sieden erhitzt. Der erstmals erhaltene C13-Ester **138** entspricht Ester **135** bzw. **136** mit einer Methylgruppe anstelle des Fünfringes. Abbildung 23 zeigt das ^1H -NMR-Spektrum von Ester **138**.



V62

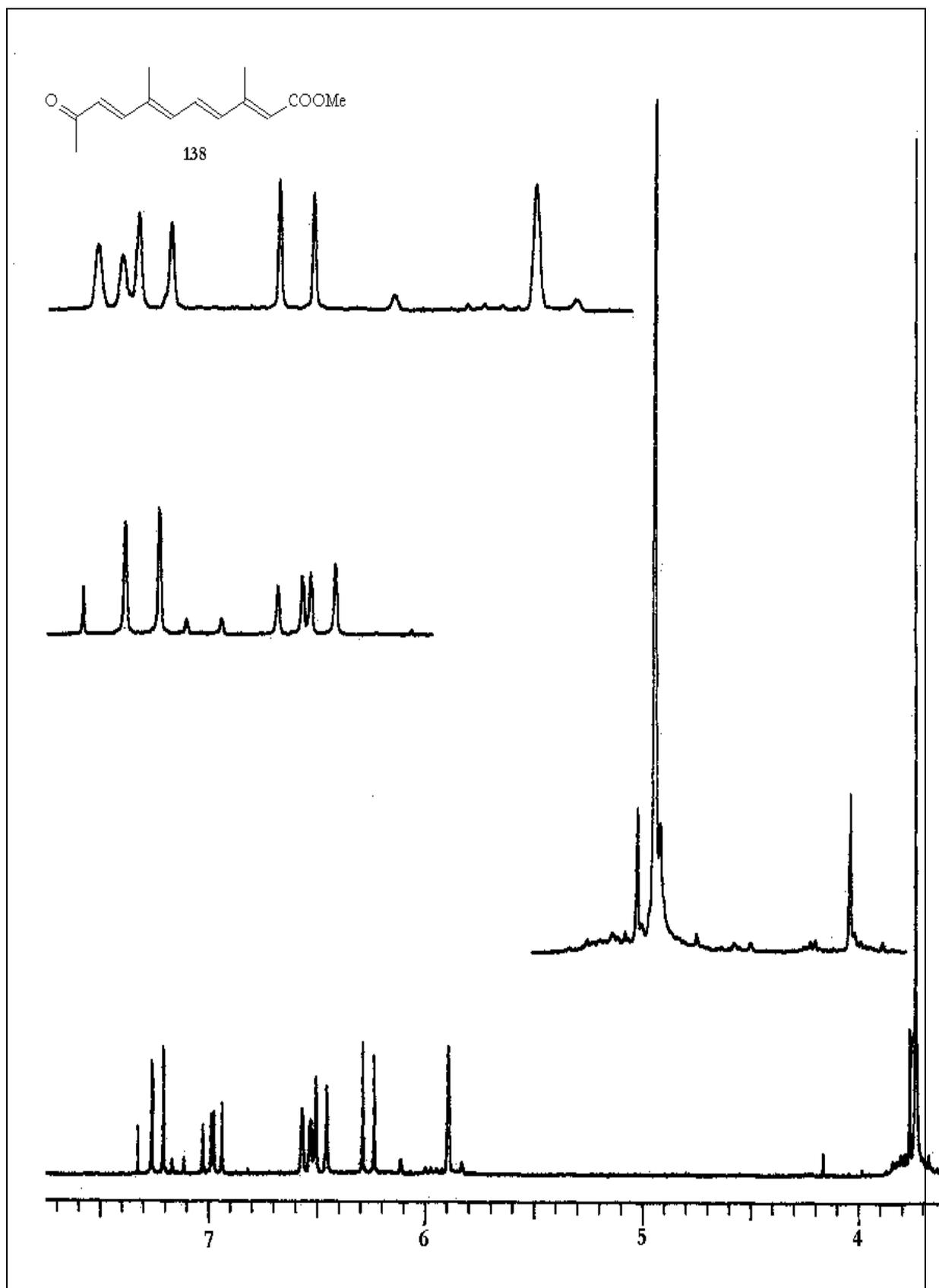
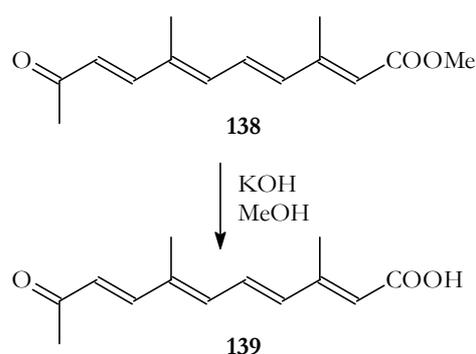


Abbildung 23: $^1\text{H-NMR}_{300}$ -Spektrum (CDCl_3/TMS) von **138**

δ [ppm]	Intensität	Multiplizität	J [Hz]	Zuordnung
1.99	3 H	s	-	9-CH ₃
2.32	3 H	s	-	6-CH ₃
2.36	3 H	d	1.1	13-CH ₃
3.73	3 H	s	-	-OCH ₃
5.90	1 H	s	-	14-H
6.2-6.6	3 H	m	-	7-H; 10-H; 12-H
6.97	1 H	dd	15.1; 11.3	11-H
7.22	1 H	d	15.8	8-H

Tabelle 12: ¹H-NMR-Daten von **138**

Durch die Verseifung von C13-Ester **138** in methanolischer Kaliumhydroxidlösung kann erstmals Säure **139** dargestellt werden.

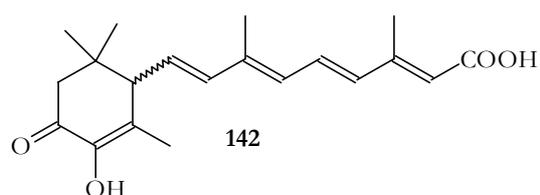
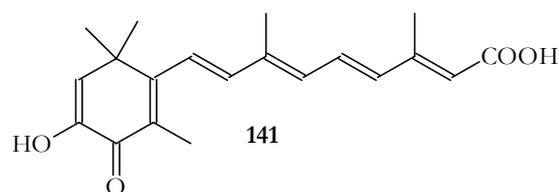
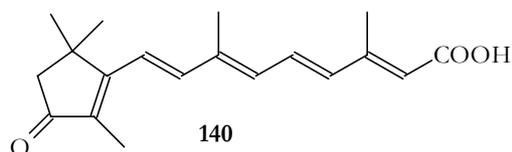
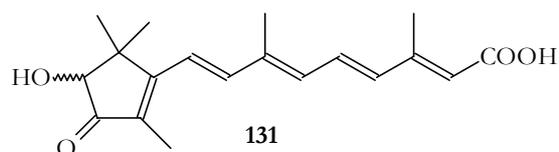
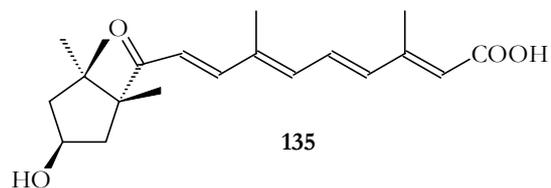
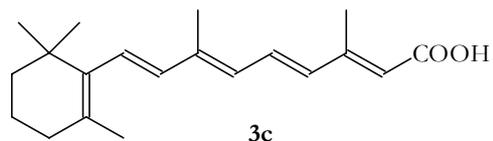


V63

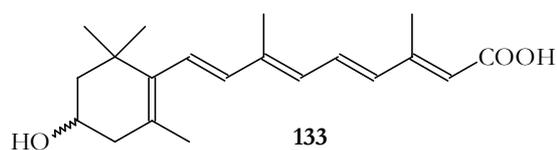
2.8 Messungen zur interzellularen Kommunikation

2.8.1 Allgemeines

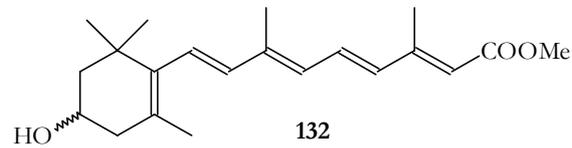
TEICHER hat neben Retinsäure **3c** als Referenzsubstanz und den in dieser Arbeit dargestellten Retinoiden mit Capsorubinendgruppe **135** und Actinioerythrolendgruppe **131** noch drei weitere Retinsäurederivate (**140-142**), die von der BASF zur Verfügung gestellt wurden, untersucht.³⁵⁾



Die sechs Verbindungen mit unterschiedlichen Endgruppen wurden in drei verschiedenen Tests untersucht. Weitere Untersuchungen wurden von ONAT⁸⁹⁾ und ALE-AGHA⁹⁰⁾ durchgeführt. ONAT untersuchte, die in dieser Arbeit hergestellte 3-Hydroxyretinsäure **133**.



ALE-AGHA hat für die Untersuchungen neben der Retinsäure mit Capsorubinendgruppe **135**, auch den Methylester der 3-Hydroxyretinsäure **132** untersucht.



Im folgenden wird zunächst die jeweilige Untersuchungsmethode kurz erläutert und anschließend werden die Ergebnisse dargestellt. Sodann erfolgt eine Diskussion aller Untersuchungsergebnisse.

2.8.2 Der Zell-Zell-Kommunikationstest

2.8.2.1 Allgemeines

Bei diesem Test handelt es sich um die in Kapitel 2.3 bereits beschriebene Methode der Mikroinjektion eines Fluoreszenzfarbstoffes. Die sechs Retinoide werden auf ihre Wirkung auf humane fötale Hautfibroblasten (HFFF2-Zellen) untersucht. Das retinoidhaltige Medium wird auf eine konfluente Monoschicht der HFFF2-Zellen gegeben. Einen Tag nach der Inkubation wird der Fluoreszenzfarbstoff Lucifer Yellow CH **4** in eine Zelle des Zellverbandes injiziert. Über das Ausmaß der Diffusion des Farbstoffes durch die Zell-Zell-Kanäle läßt sich die relative Zahl geöffneter *Gap Junctions* ableiten. Eine weitere Messung erfolgt nach drei Tagen. Zur Kontrolle dienen nur mit Lösungsmittel (Ethanol) behandelte Zellen, deren Kommunikation auf 100% gesetzt wird.

2.8.2.2 Ergebnisse des Kommunikationstestes

Die Konzentration der Retinoide in der Inkubationslösung beträgt 1 $\mu\text{M}/\text{l}$ und die Messungen werden jeweils viermal wiederholt.

Nach eintägiger Inkubation wurde bereits bei einigen Verbindungen eine Erhöhung der *Gap Junction Communication* (GJC) festgestellt. Nach drei Tagen zeigten fünf der sechs untersuchten Verbindungen eine signifikante Steigerung der GJC. Die Retinsäure **3c** als Referenzsubstanz liegt bei 173%. Nur die Dioxo-Retinsäure **141** liegt mit 176% im gleichen Bereich. Apo-Capsorubinsäure **135** (144%), 2-Nor-4-Oxo-retinsäure **140** (164%) und Dioxo-dihydro-Retinsäure **142** (156%) liegen unter der GJC von Retinsäure **3c**. Die 2-Nor-3-Hydroxy-Retinsäure **131** zeigte keine signifikante Erhöhung der GJC (Abbildung 24).

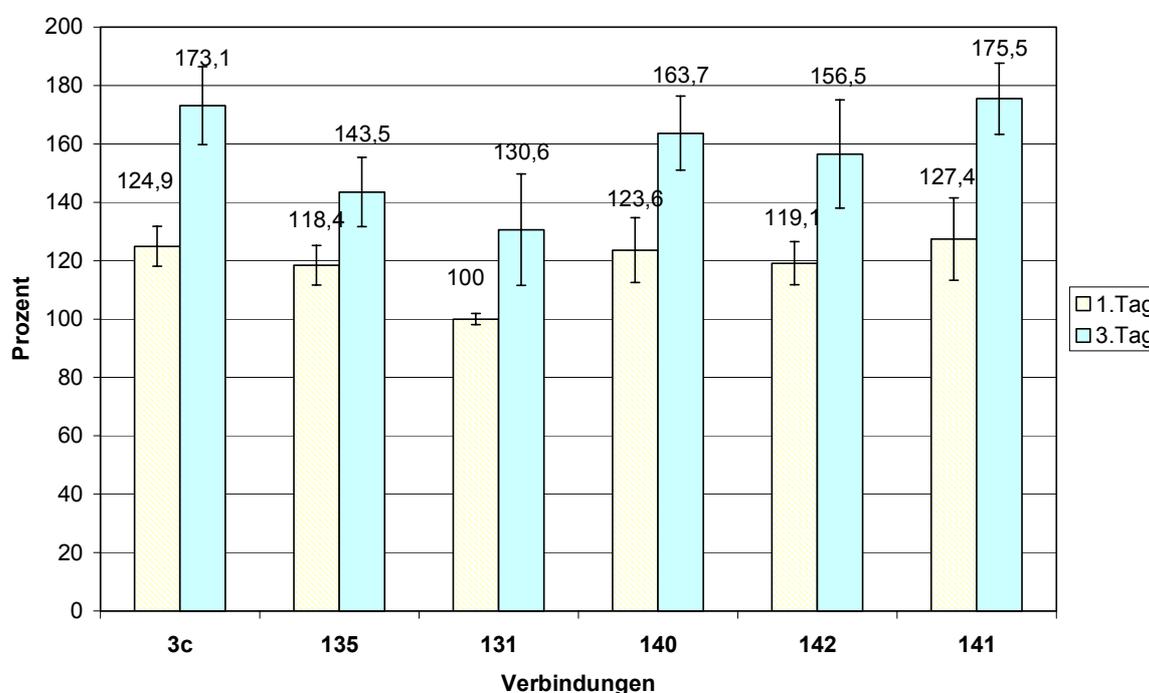


Abbildung 24: Prozent *Gap Junctional Communication*³⁵⁾

ONAT führte die Messungen an HFFF2-Zellen mit 3-Hydroxy-retinsäure **133** (1 $\mu\text{M}/\text{l}$) durch.⁸⁹⁾ Als Referenzsubstanz dient auch bei diesen Untersuchungen Retinsäure **3c** (1 $\mu\text{M}/\text{l}$). Die Steigerung der GJC des Enantiomerengemisches von Säure **133** ist signifikant und liegt im Bereich von Retinsäure **3c** (Abbildung 25).

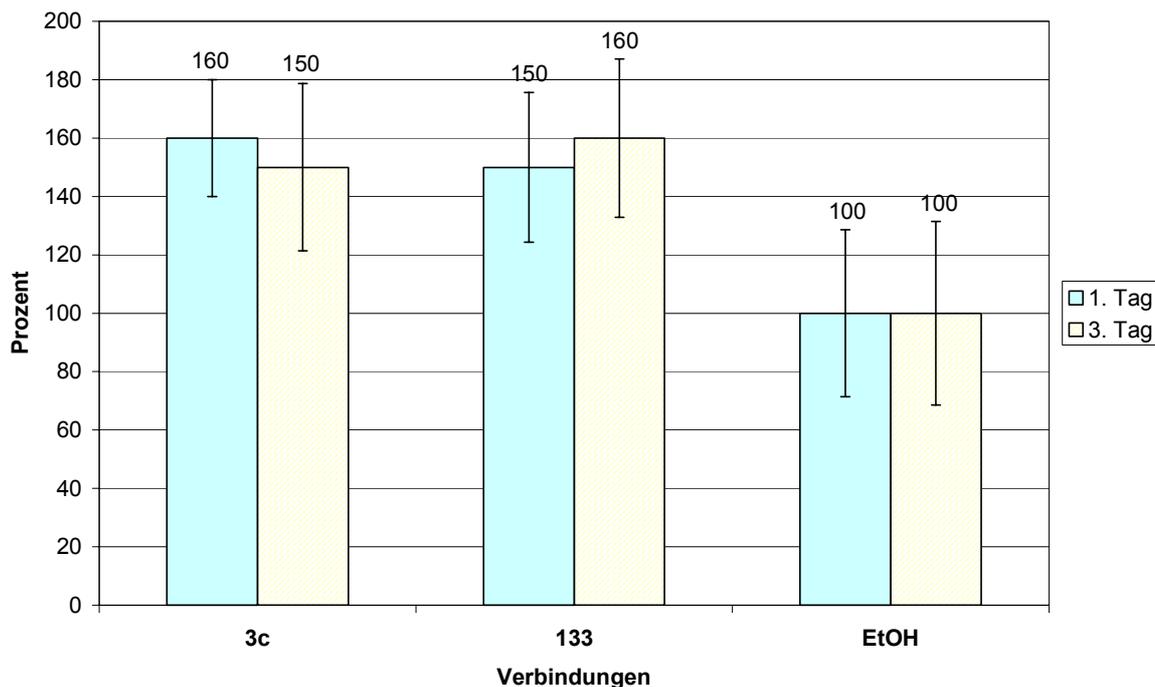


Abbildung 25: Prozent *Gap Junctional Communication*⁸⁹⁾

ALE-AGHA hat den Methyl ester der 3-Hydroxyretinsäure **132** mit dieser Methode untersucht.⁹⁰⁾ Die Retinsäure **3c** als Referenzsubstanz ist $0.1 \mu\text{M/l}$, Verbindung **132** wird in $0.1 \mu\text{M/l}$ und $1.0 \mu\text{M/l}$ Konzentration untersucht. Ester **132** zeigte bei dieser Untersuchung bei beiden Konzentrationen keine signifikante Erhöhung der GJC (Abbildung 26).⁹⁰⁾

ALE-AGHA hat eine weitere Testreihe mit der Capsorubinsäure **135** durchgeführt.⁹⁰⁾ Säure **135** liegt in $0.1 \mu\text{M/l}$ und $1.0 \mu\text{M/l}$ Konzentration vor, die Retinsäure **3c** dient als Referenz ($0.1 \mu\text{M/l}$). Die Untersuchungen bestätigen die Ergebnisse von TEICHER,³⁵⁾ daß **135** zwar eine signifikante Erhöhung der GJC bewirkt, aber in beiden Konzentrationen unterhalb der Wirkung der Retinsäure **3c** bleibt (Abbildung 27).

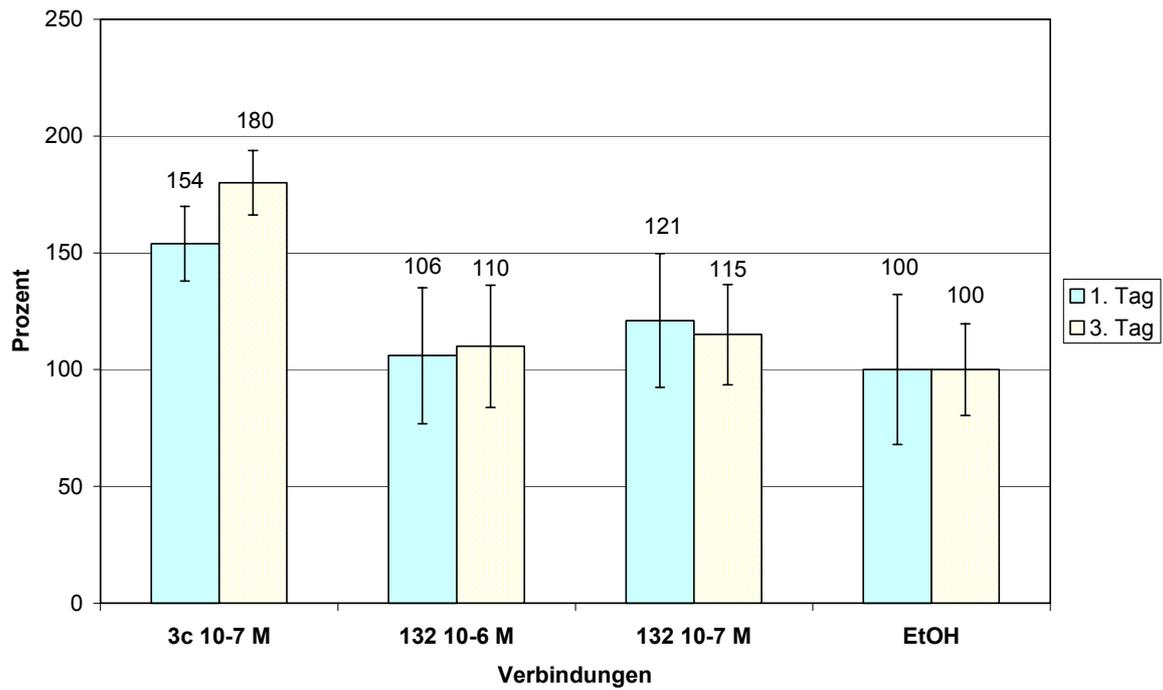


Abbildung 26: Prozent *Gap Junctional Communication*⁹⁰⁾

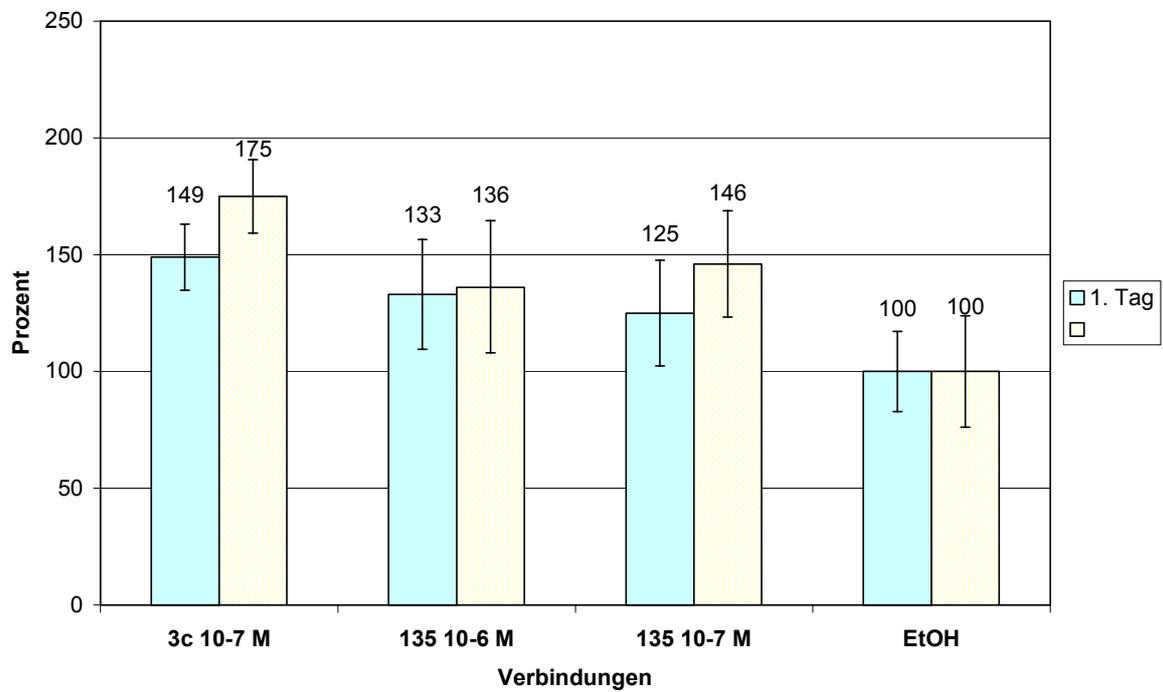


Abbildung 27: Prozent *Gap Junctional Communication*⁹⁰⁾

2.8.3 Messungen am RAR β 2-Promotor

2.8.3.1 Allgemeines

Für diese Untersuchungsmethode werden F9-RAR β -lacZ-Reporterzelllinien verwendet. F9-Zellen sind eine Teratokarzinomlinie aus der Maus. Sie werden aus einem 4 Tage alten Embryo des Inzuchtstammes 129/SV entnommen.⁸¹⁾ Teratokarzinome sind maligne Mischgeschwulste, die sowohl undifferenzierte Stammzellen als auch spontan differenzierte Zelltypen enthalten können. Die F9-Zellen haben eine sehr geringe spontane Differenzierungsrate, weshalb sie genutzt werden um frühe Vorgänge während der embryonalen Zelldifferenzierung der Säugetiere zu untersuchen.⁸²⁾ Die F9-RAR β -lacZ-Reporterzelllinie wird durch stabile Transfektion¹⁾ der F9-Zellen mit einem DNA-Stück, das den RAR β 2-Promotor der Ratte und das lacZ-Gen, das das Enzym β -Galaktosidase kodiert, hergestellt.⁸³⁾ NIKAWA et al. haben die Zellen mit Retinsäure **3c**, 4-Oxoretinsäure **8** und 9-cis-Retinsäure **143** inkubiert und konnten so einen Anstieg der β -Galaktosidaseaktivität feststellen. Die Aktivität korreliert mit der Fähigkeit der Verbindungen (**3c**, **8**, **143**) die Collagenexpression und morphologische Veränderungen zu induzieren. Die Expression von Collagen IV gilt als Marker für die Differenzierung der F9-Zellen, so daß es leicht möglich ist, Substanzen, die die Differenzierung in F9-Zellen induzieren zu identifizieren.

Die folgende Abbildung **28** zeigt die Funktionsweise des F9-RAR β -lacZ-Tests. Die Retinoide binden an Retinsäurezeptoren. Die Rezeptoren können sich dann an das retinsäurespezifische responsive Element (RARE) im Promotor anlagern, wodurch eine Transkription des lacZ-Gens ausgelöst wird. Die β -Galaktosidase kann als Produkt isoliert

¹⁾ Als Transfektion bezeichnet man das Einführen von DNA in höhere Zellen.

werden und ihre Aktivität bei der Spaltung von o-Nitrophenyl- β -D-galaktopyranosid vermessen werden (photometrische Bestimmung an freiem o-Nitrophenol).⁸⁴⁾⁸⁵⁾ Eine weitere Untersuchungsmethode ist die Proteinbestimmung nach BRADFORD.⁸⁶⁾

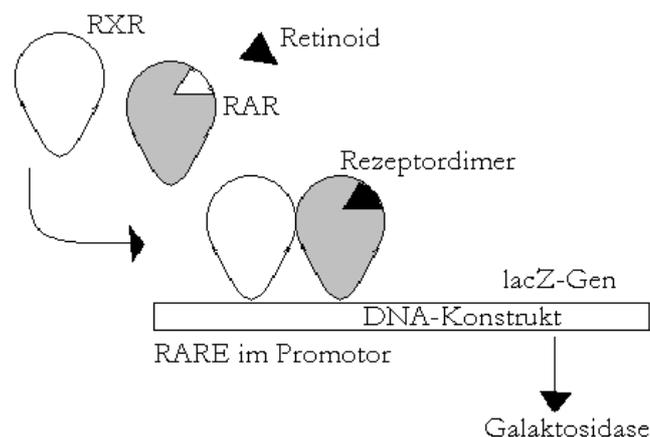


Abbildung 28: Funktionsweise des F9-RAR β -lacZ-Tests

2.8.3.2 Ergebnisse des F9-RAR β -lacZ-Tests

Die Inkubationszeit mit der Retinoidsuspension beträgt 24 Stunden. Retinsäure dient als Kontrollsubstanz und die Galaktosidaseaktivität einer 0.1 μ M-Lösung wird gleich 100% gesetzt. Die Lösungsmittelkontrolle zeigt eine Basisaktivität, die vermutlich auf im Serum vorhandene Retinoide, Vitamin D, Wachstumsfaktoren oder andere bisher nicht identifizierte Substanzen zurückzuführen ist.

Die beiden Retinoide (**135**, **131**), deren Wirkung nur schwach ausgeprägt ist, werden noch bei einer 10-fach höheren Konzentration 1 μ M untersucht. Bei der höheren Konzentration zeigt sich für die Apocapsorubinsäure **135** eine signifikante Erhöhung der Aktivität, während Säure **131** auch bei der höheren Konzentration keinen signifikanten Unterschied zur Lösungsmittelkontrolle aufweist. (Abbildung 29)

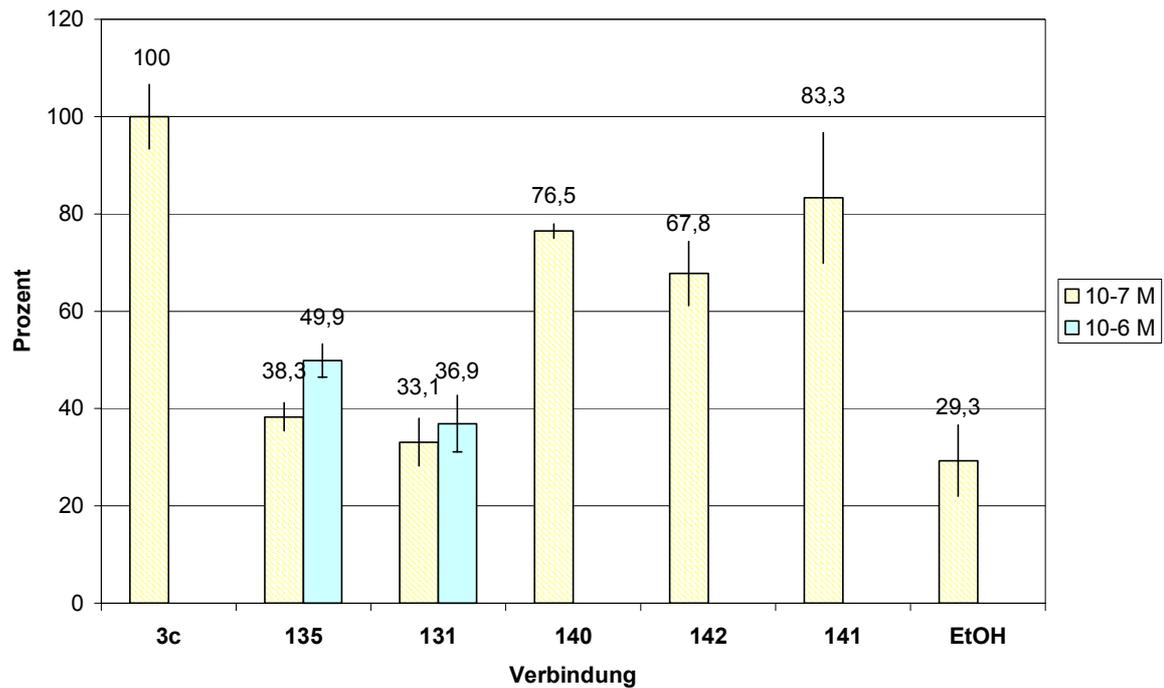


Abbildung 29: Fähigkeit der Retinoide zur Transaktivierung des RAR β 2-Promotors³⁵⁾

ONAT führte die Untersuchungen zur Transaktivierung des RAR β 2-Promotors mit der 3-Hydroxyretinsäure **133** mit Retinsäure **3c** ebenfalls durch. Die Konzentration der Retinoidlösungen beträgt 1 μ M/l (Abbildung 30).

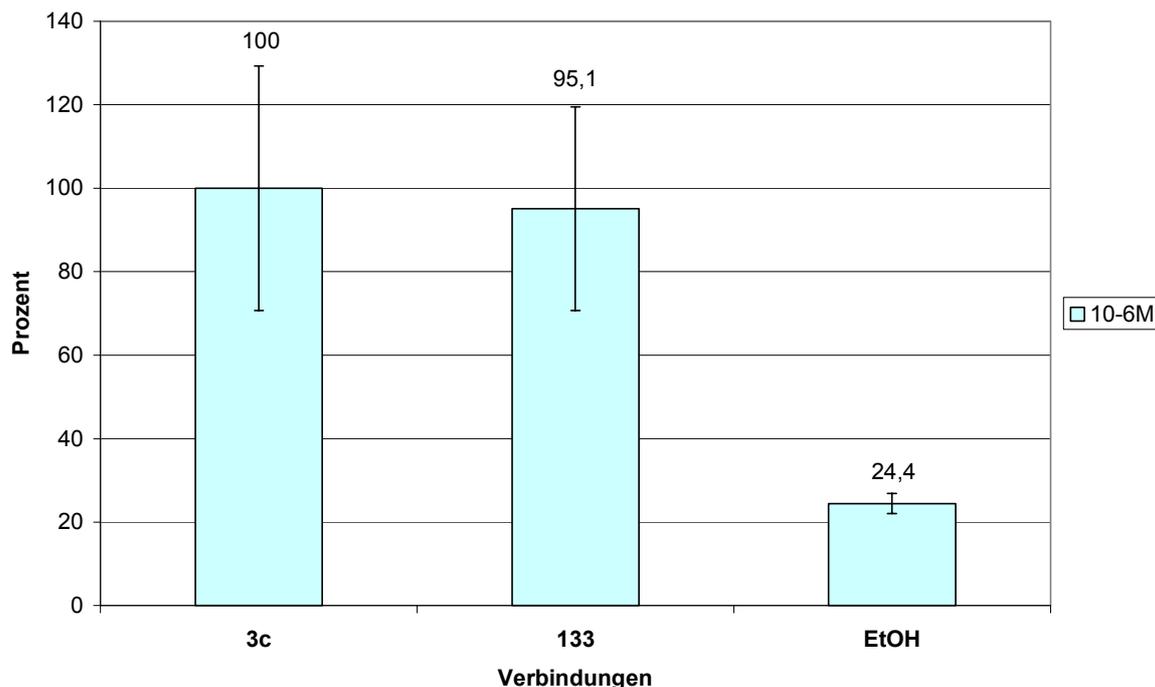


Abbildung 30: Fähigkeit der Retinoide zur Transaktivierung des RAR β 2-Promotors⁸⁹⁾

133 zeigt auch bei dieser Untersuchung eine Aktivität, die im Bereich der Retinsäure **3c** liegt.

2.8.4 Untersuchung des Connexin 43-Gens³⁵⁾

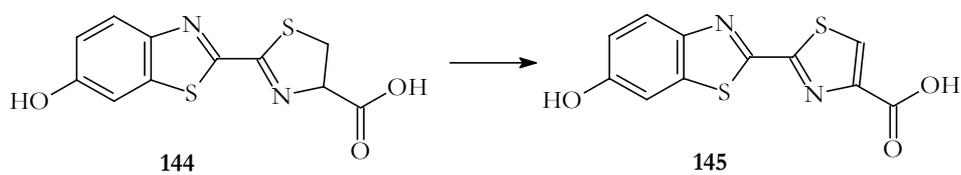
2.8.4.1 Allgemeines

Bei der Induktion der Gap Junctional Communication (GJC) durch Retinsäure **3c** in F9-Zellen erfolgt ein Anstieg des Connexin 43 mRNA-Spiegels. CLAIRMONT und SIES konnten zeigen, daß das auf stabilisierende Effekte der Cx43 mRNA beruht, die mit dem 3'-untranslatiertem Bereich in Verbindung gebracht werden, beruht.⁸⁸⁾

Die bei dieser Untersuchungsmethode verwendeten F9-Zellen (vgl. Kapitel 2.8.3.1), werden mit vier unterschiedlichen Plasmiden transfiziert. Im Gegensatz zu der F9-RAR β 2-lacZ-Reporterzelllinie (Kapitel 2.8.3) handelt es sich hier nicht um eine stabile Transfektion, da die

transfizierte DNA weder in das Chromosom des Rezipienten integriert, noch extrachromosomal vermehrt wird, so daß die DNA im Lauf der Zeit verloren geht. Das wird als transiente Transfektion bezeichnet, da es nur zu einer vorübergehenden Expression des fremden Gens kommt.

Jedes der verwendeten Plasmide beinhaltet das Luciferase-Gen. Die Messung findet über die Aktivität der Luciferase, die Luciferin **144** unter Lichtabgabe zu Dehydroluciferin **145** oxidiert, statt.



Die Quantifizierung erfolgt dann leicht und sensitiv über die Chemilumineszenz-Messung der Reaktion.⁸⁷⁾

Die vier folgenden Plasmide wurden für die Untersuchungen verwendet (Abbildung 31).

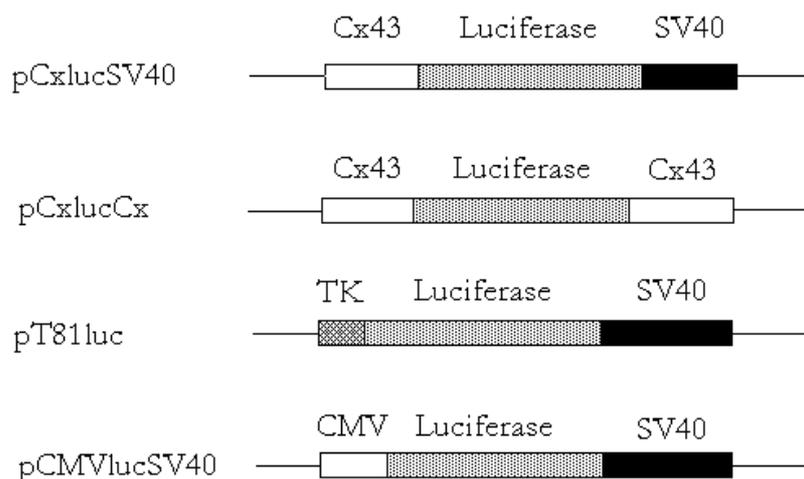


Abbildung 31: Bei der Untersuchung verwendete Plasmide

Neben der kodierten Sequenz des Luciferase-Gens wurden die Plasmide in der 5'-Region mit verschiedenen Promotoren gekoppelt. Das

Plasmid pT81luc enthält den Thymidinkinase-Promotor und dient als Negativkontrolle. PCMVlucSV40 enthält den Cytomegalievirus-Promoter, der bekannterweise retinsäurespezifische responsive Elemente enthält und somit als Positivkontrolle dient. Die Plasmide pCxlucSV40 und pCxlucCx verfügen über den Connexin 43-Promotor der Ratte. Der 3'-Bereich des pCxlucCx ist der 3'-untranslatierte Bereich des Connexin 43-Gens der Maus.⁸⁸⁾

Um die Effizienz der Transfektion mit den Luciferase-Plasmiden überprüfen zu können, wird eine Co-Transfektion mit dem Plasmid pCH110, das den early SV40-Promotor enthält, durchgeführt. Der early SV40-Promotor wird von den getesteten Substanzen nicht aktiviert. Für die Co-Transfektion gilt, daß 90% der transfizierten Zellen beide Gene enthalten.

2.8.4.2 Ergebnisse der Untersuchungen des Connexin 43-Gens

Bei dieser Untersuchung wird die vorübergehende Expression des fremden Genproduktes (das Enzym Luciferase) unter dem Einfluß der Testsubstanzen gemessen. Die Enzymaktivität wird über eine Chemilumineszenz-Messung bestimmt.

Zunächst werden die Ergebnisse der Wirkungen der Retinoide auf den Cytomegalievirus-Promotor, d.h. Zellen mit dem Plasmid pCMVlucSV40 untersucht. Der CMV-Promotor enthält drei retinsäurespezifische Elemente, die von den Retinoiden als Liganden aktiviert werden können.⁹¹⁾ Die Retinsäure **3c** zeigt die größte Steigerung der Luciferase-Aktivität (2.5-fach). Die Dioxoretinsäure **140** und die Retinsäure **141** steigern die Luciferase-Aktivität jeweils 2.1-fach. Die Dioxo-dihydroretinsäure **142** steigert die Aktivität noch 1.8-fach und die Capsorubinsäure **135** zeigt noch eine 1.6-fache Aktivitätssteigerung. Die Retinsäure mit Actinioerythrol-Endgruppe **131** zeigt auch bei dieser

Untersuchung keine signifikante Steigerung der Aktivität (Abbildung 32).

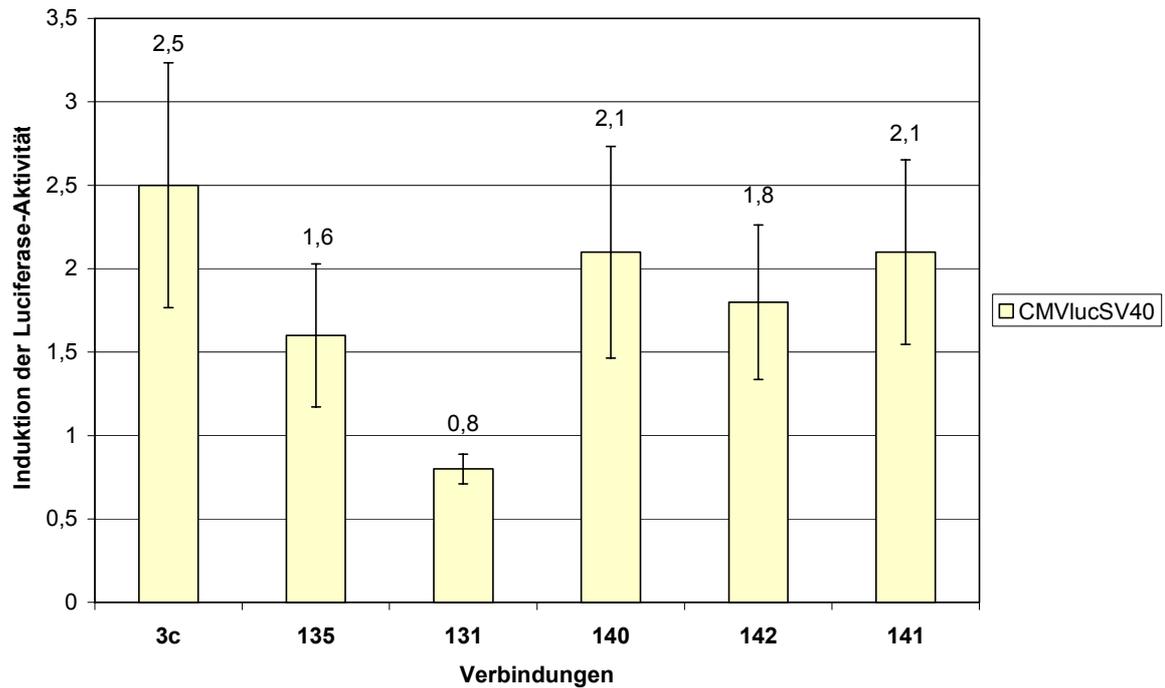


Abbildung 32: Induktion der Luciferase-Aktivität, der mit pCMVlucSV40 transfizierten Zellen, nach Inkubation mit den Retinoiden³⁵⁾

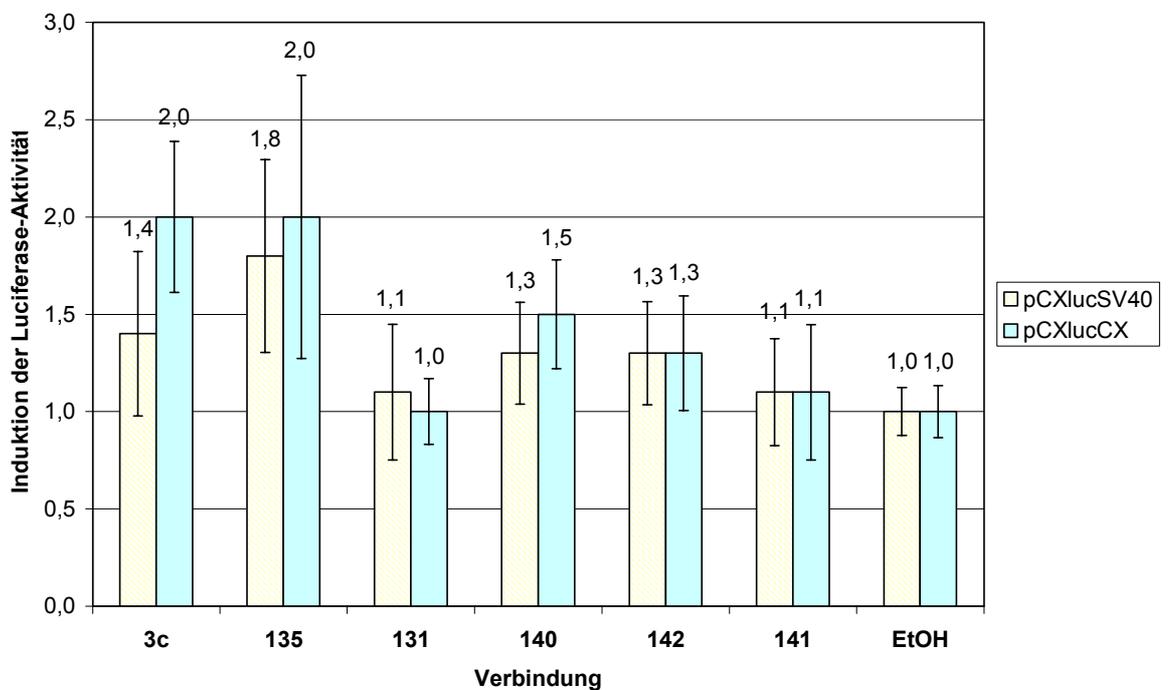


Abbildung 33: Induktion der Luciferase-Aktivität, der mit pCXlucSV40; pCXlucCx transfizierten Zellen, nach Inkubation mit den Retinoiden³⁵⁾

Abbildung **33** zeigt die Ergebnisse der Wirkung der Retinoide auf die mit pCxlucSV40 und pCxlucCx transfizierten F9-Zellen.

Die Retinsäure **3c** zeigt, mit einer 1.4-fachen Induktion der Luciferase-Aktivität, einen signifikanten Effekt auf den Connexin 43-Promotor (pCxlucSV40). Neben dem Einfluß auf den 3'-untranslatierten Bereich, der eine erhöhte Stabilität der Cx43 mRNA bewirkt (posttranskriptionaler Mechanismus), scheint auch ein direkter transkriptionaler Einfluß auf den Cx 43-Promotor vorhanden zu sein. Einen besonders deutlichen Effekt auf den Promotor zeigt die Capsorubinsäure **135**, bei der eine 1.8-fache Erhöhung der Luciferase-Aktivität gefunden wird (pCxlucSV40). Auf das Plasmid pCxlucCx ist kein weiterer Einfluß festzustellen, es scheint keine Regulation über den 3'-untranslatierten Bereich der mRNA vorzuliegen.

Retinsäure **131** zeigt bei beiden Plasmiden keine deutliche Induktion. Die Retinsäuren **140** und **142** bewirken eine Erhöhung der Luciferase-Aktivität um 1.3 (pCxlucSV40). Ein zusätzlicher Effekt auf die Luciferase-Expression bei mit pCxlucCx transfizierten F9-Zellen läßt sich nicht statistisch gesichert feststellen. Die Dioxoretinsäure **141** beeinflusst die Expression der Luciferase in den transfizierten Zellen nicht.

Einen Einfluß auf die Expression des Plasmids pT81luc, das als Negativkontrolle dient, ließ sich bei keiner der getesteten Substanzen feststellen.

ONAT⁸⁹⁾ untersuchte die 3-Hydroxyretinsäure **133** (1.0 µM/l) mit dieser Methode. Als Referenzsubstanz dient die Retinsäure **3c** (1.0 µM/l) und der Kontrollwert ist Ethanol, der gleich 1 gesetzt wird (Abbildung **34**).

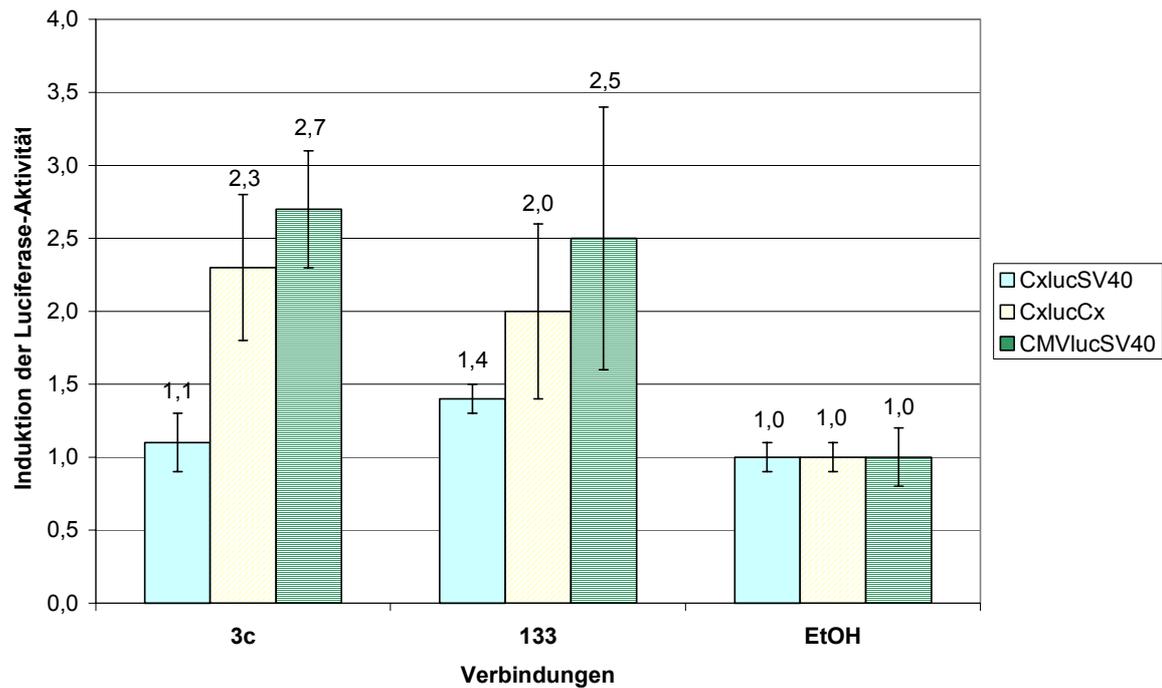


Abbildung 34: Induktion der Luciferase-Aktivität, der mit pCxLucSV40, pCxLucCx und pCMVlucSV40 transfizierten Zellen, nach Inkubation⁸⁹⁾

Die 3-Hydroxyretinsäure **133** zeigt einen signifikanten Effekt auf den Connexin 43-Promotor (pCxLucSV40), während auf das Plasmid CxLucCx nur ein minimaler zusätzlicher Einfluß festzustellen ist, so daß der Einfluß auf den 3'-untranslatierten Bereich der mRNA gering ist. Der Einfluß von **133** auf den CMV-Promotor (pCMVlucSV40) liegt im Bereich der Retinsäure **3c**.

2.8.5 Diskussion der Ergebnisse

2.8.5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Bei der Gap Junction Communication (GJC) zeigten außer 4-Oxo-Retinsäure **8** (vgl. Kapitel 2.3.2) und 3-Hydroxyretinsäure **133** alle untersuchten Retinoide eine geringere Aktivität als Retinsäure **3c**. Der Ester der 3-Hydroxyretinsäure **132** und die Säure mit Actinioerythrolendgruppe **131** zeigten keine Erhöhung der GJC.

Ein vergleichbares Ergebnis liefert die Untersuchung am RAR β 2-Promotor. Bis auf Retinsäure **131** zeigen alle untersuchten Retinoide eine signifikante Erhöhung der Transaktivierung gegenüber der Lösungsmittelkontrolle. Auch hier liegt die Aktivität der 3-Hydroxyretinsäure **133** im Bereich der Retinsäure **3c**. Die Säure mit Capsorubin-Endgruppe **135** zeigt erst bei der auf 1 μ M/l eine signifikante Aktivitätserhöhung.

Bei der Untersuchung am Plasmid pCMVlucSV40, das als Positivkontrolle dient, da der CMV-Promotor bekannterweise retinsäurespezifische responsive Elemente enthält, zeigt nur Säure **131** keine signifikante Erhöhung der Galaktosidaseaktivität. Außer Säure **133** zeigen alle anderen untersuchten Retinoide eine geringere Aktivität als Retinsäure **3c**.

Die Wirkung der Retinoide auf das Plasmid pCxLucSV40 ist unterschiedlich. Die Säuren **141** und **131** zeigen keine signifikanten Effekt. Die anderen untersuchten Retinoide zeigen eine mäßige Aktivität. Die Ausnahme bildet die, von mir dargestellte, 15-Apo-Capsorubinsäure **135**, die die höchste Aktivitätssteigerung aufweist.

Bei dem Plasmid pCxLucCx kann eine zusätzliche Wirkung der Retinoide durch eine Stabilisierung der mRNA über den 3'-untranslatierten Bereich vorliegen. Diesen zusätzlichen Effekt zeigen nur

die Retinsäure **3c** und die 3-Hydroxyretinsäure **133**, deren Aktivität dadurch im Bereich von Säure **135** liegt.

2.8.5.2 Diskussion

Die Ergebnisse der GJC und am RAR β 2-Promotor zeigen, daß eine Erhöhung der Polarität der Endgruppe in der Regel zu einer Verringerung der Aktivität des Retinoids führt. Das korreliert auch mit weiteren Untersuchungsergebnissen. So weist ein in der Therapie angewandtes Retinoid Acitretin ein aromatisches, das heißt planares Ringsystem auf und besitzt in 3-Stellung eine hydrophobe Methoxygruppe. Desweiteren verfügen neu entwickelte synthetische Retinoide stets über ein hydrophobes Ringsystem.⁹²⁾⁹³⁾

Allerdings hat bei den hier untersuchten Retinoiden in der Regel zusätzlich zu den polaren Gruppen eine Planarisierung des Ringsystems stattgefunden, entweder durch Ringverkleinerung (Sechsring/Fünfring) oder durch Einführung zusätzlicher sp²-Zentren. Dadurch werden die Endgruppen planarer und damit auch unbeweglicher. Das könnte der Grund sein, daß die 3-Hydroxyretinsäure **133** eine Aktivität im Bereich der Retinsäure **3c** aufweist. Die Endgruppe von **133** ist wesentlich beweglicher und liegt in Sesselkonformation vor, so daß die zusätzliche polare Gruppe nicht zu stören scheint.

Insgesamt scheint für die Wirkung der Retinoide auf die interzelluläre Kommunikation die molekulare Umgebung am Ring, also die Einführung von Substituenten, entscheidend zu sein.

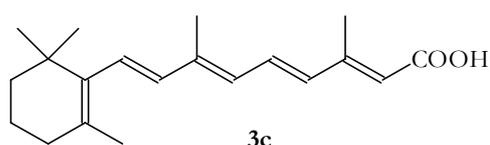
Der untersuchte Ester der 3-Hydroxyretinsäure **132** zeigte keinen Effekt, so daß die Carboxylgruppe für eine Aktivität notwendig ist.

Bei den Untersuchungen zum Connexin 43-Promotor zeigt sich ebenfalls, daß die Retinoide mit den polarsten und planarsten Endgruppen **141** und **131** keinen signifikanten Effekt zeigen.

Die 15-Apo-Capsorubinsäure **135**, deren Endgruppe im Vergleich mit den anderen untersuchten Retinoiden eine stark unterschiedliche Struktur aufweist, zeigt einen ausgeprägteren Effekt auf den Connexin 43-Promotor als Retinsäure **3c** und alle anderen Retinoide. Besonders interessant an diesem Ergebnis ist, daß **135** eine geringe Transaktivierungsaktivität bezüglich des RAR β 2-Promotors aufweist. Somit besteht zwischen beiden Effekten kein Zusammenhang. Deshalb wäre eine weitere pharmakologische Charakterisierung dieser Substanz interessant, um herauszufinden welcher Rezeptorsubtyp mit der Induktion des Connexin 43-Promotors zusammenhängt. Außerdem ist auch eine Untersuchung der dargestellten Retinsäuren **137** und **139** interessant, da die Polarität der Capsorubin-Endgruppe verändert wurde (fehlende Hydroxylgruppe **137**) bzw. der Fünfring durch eine Methylgruppe ersetzt wurde (**139**).

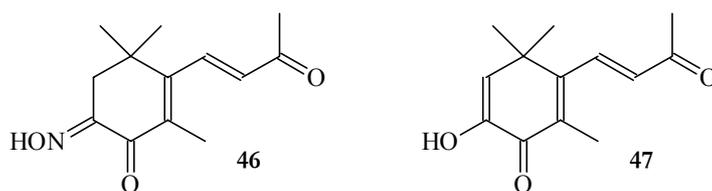
3 Zusammenfassung

Das Ziel der Dissertation war es Synthesen zur Darstellung von Retinoidderivaten zu erarbeiten. Diese Retinoide wurden bzw. werden auf ihre Fähigkeit der Induktion der Gap Junctional Communication, der Transaktivierung des RAR β 2-Promotors und ihres Einflusses auf das Connexin 43-Gen untersucht, um Struktur-Wirkungsbeziehungen aufstellen zu können. Als Vergleichsverbindung dient Retinsäure **3c**.



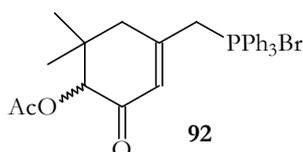
Bei den von mir dargestellten Retinoiden wurde die Polyenseitenkette mit den vier Doppelbindungen und der Methylgruppenstellung an C9 und C13 beibehalten. Dafür wurden verschiedene Endgruppen mit Variation der Ringgröße, der Methylgruppenstellung und der Polarität angestrebt.

Einige der angestrebten Endgruppen entsprechen in der Natur vorkommenden oder bereits synthetisch dargestellten Carotinoiden. Einige der Endgruppen sollten jedoch erstmals als C10- oder C15-Phosphoniumsalz bzw. -Phosphonat dargestellt werden. Obwohl sich die Synthese einiger Endgruppen nicht bis zu diesen Verbindungen durchführen ließ, konnten auf dem Syntheseweg interessante Erkenntnisse gewonnen werden. So konnte gezeigt werden, daß das Oxim der Astacin-Endgruppe **46** bathochromer absorbiert als die entsprechende Keto-Enol-Tautomerie zeigende Verbindung **47**.

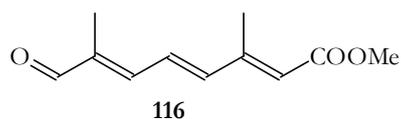


Ausgehend von β -Jonon **41** konnten die Verbindungen **46** und **47** erstmals erhalten werden. Das Oxim **46** absorbiert mit 292 nm (Ethanol) 20 nm bathochromer als die enolisierte Diketoverbindung **47** mit 271 nm (Ethanol). Das Absorptionsmaximum von **47** liegt damit im Bereich der Monoketoverbindung 4-Oxo- β -Jonon **42** (275 nm in Ethanol).

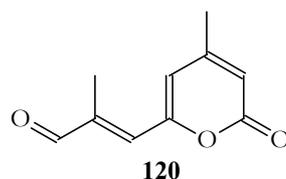
Außerdem konnte, nach bisher vergeblichen Versuchen, erstmals in diesem Arbeitskreis ein neues C9-Phosphoniumsalz der Isonorastaxanthin-Engruppe **92** dargestellt werden.



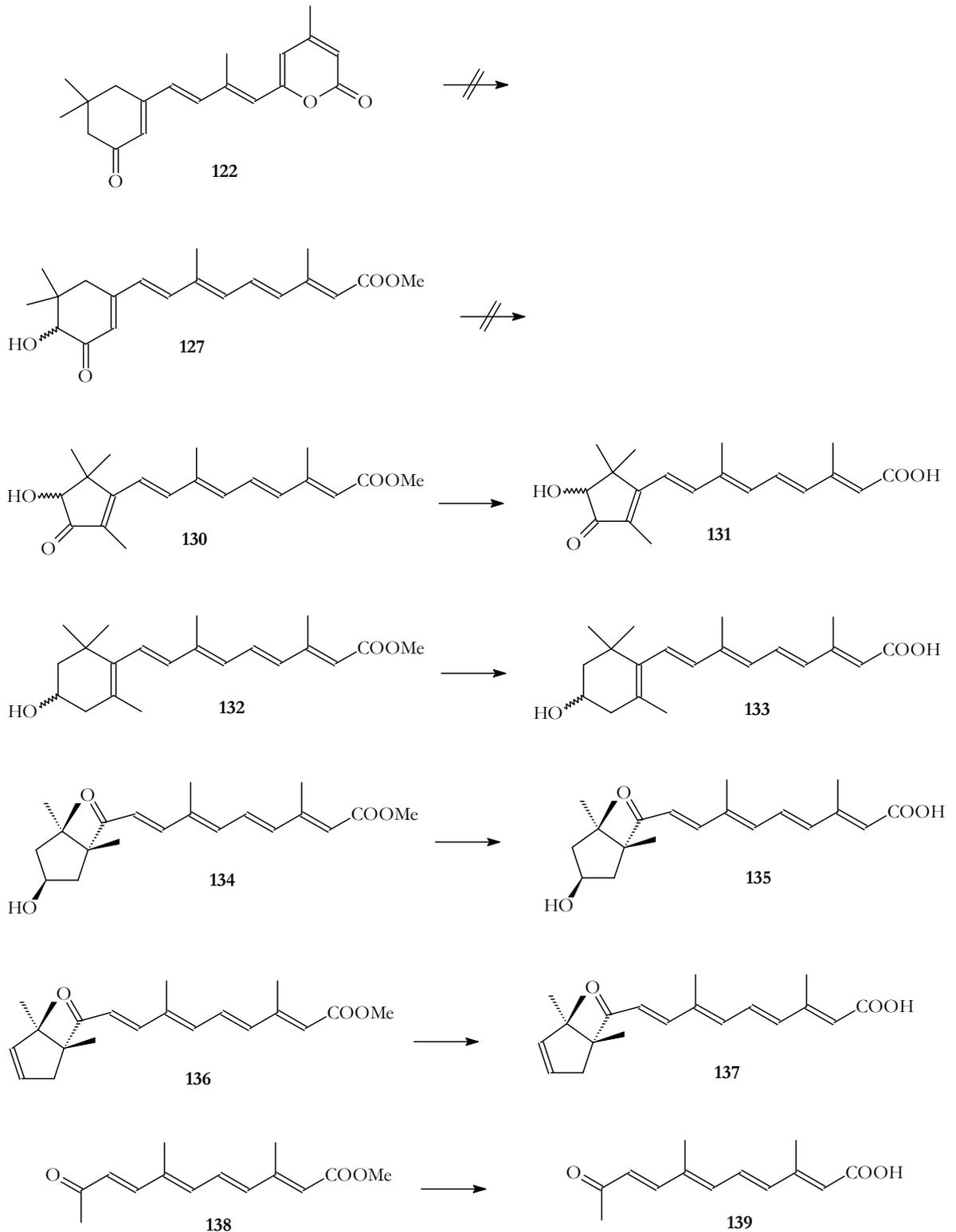
Die für die Kupplung benötigten C10-Kettenbausteine wurden in diesem Arbeitskreis erstmals dargestellt. Der C10-Aldehydester **116** wurde auf einem in der Literatur nicht beschriebenen Reaktionsweg mit einer Ausbeute von 86% erhalten. Die Literatúrausbeute betrug hier nur 40%.⁷⁵⁾



Ein weiterer interessanter C10-Kettenbaustein ist der Pyranonaldehyd **120**, der nach Ringöffnung 13-*cis*-Retinsäurederivate liefert.



Aus den zur Verfügung stehenden Endgruppen und Kettenbausteinen konnten die folgenden Retinoide dargestellt werden.



Die hier vorgestellten Retinoide konnten bis auf die Verbindungen mit Zeaxanthinendgruppe (**132** und **133**) erstmals synthetisiert werden.

Bisher wurden vier der dargestellten Retinsäurederivate am Institut für Physiologische Chemie der Heinrich-Heine-Universität in drei ver-

schiedenen Tests untersucht. TEICHER hat die Verbindungen **131** und **135** untersucht.³⁵⁾ ONAT hat in ihrer Arbeit Säure **133** für Untersuchungen verwendet.⁸⁹⁾ ALE-AGHA hat ebenfalls die Retinsäure mit Capsorubinendgruppe **135** und den Ester der 3-Hydroxyretinsäure **132** für ihre Tests verwendet.⁹⁰⁾ Die Untersuchungsergebnisse der dargestellten Verbindungen lassen sich in die Reihe bisheriger Untersuchungen, die gezeigt haben, daß eine Erhöhung der Polarität in der Regel zu einer Verringerung der Aktivität des Retinoids bei der Gap Junction Communication und am RAR β 2-Promotor führen, einordnen. So zeigt Säure **131** keinen signifikanten Effekt und die Aktivität von **135** liegt unter der von Retinsäure **3c**, die als Vergleichssubstanz dient. Die 3-Hydroxyretinsäure **133** bildet eine Ausnahme, da sie trotz der Hydroxygruppe eine Aktivität im Bereich der Retinsäure **3c** aufweist. Da bei dieser Endgruppe mit zunehmender Polarität keine weitere Planarisierung des Sechsrings erfolgt, scheint die OH-Gruppe durch die größere Beweglichkeit des Ringes nicht zu stören. Der Ester **132** zeigt keinen Effekt, so daß bei diesen Untersuchungen die Carbonsäurefunktion für eine Aktivität notwendig ist.

Bei den Untersuchungen zum Connexin 43-Promotor zeigt sich ein ähnliches Ergebnis bezüglich der Polarität der Endgruppen. Allerdings bildet die 15-Apo-Capsorubinsäure **135**, deren Endgruppe im Vergleich zu bisher untersuchten Retinoiden eine stark unterschiedliche Struktur aufweist, eine Ausnahme. Säure **135** zeigt auf den Connexin 43-Promotor einen ausgeprägteren Effekt als Retinsäure **3c** und alle anderen Retinoide. Da **135** bezüglich des RAR β 2-Promotors eine geringe Transaktivierungsaktivität aufweist, besteht zwischen beiden Effekten kein Zusammenhang. Um herauszufinden welcher Rezeptorsubtyp mit der Induktion des Connexin 43-Promotors zusammenhängt, wäre eine pharmakologische Charakterisierung dieser Substanz interessant. Außerdem sind die

Untersuchungsergebnisse der Säuren **137** und **139**, die eine ähnliche Struktur wie die 15-Apo-Capsorubinsäure **135** aufweisen, aber wesentlich unpolarer sind, interessant.

Neben den Säuren **137** und **139** stehen dem Institut für Physiologische Chemie der Heinrich-Heine-Universität auch die folgenden Ester (**130**, **132**, **134**, **136**, **138**) für Untersuchungen zur Verfügung.

Im Rahmen dieser Arbeit konnten neuartige Retinoide synthetisiert werden, die zum Teil schon am Institut für Physiologische Chemie untersucht wurden. Die bisher untersuchten Verbindungen lieferten interessante Erkenntnisse zu den Struktur-Wirkungsbeziehungen bei der Gap Junctional Communication, der Transaktivierung des RAR β 2-Promotors und des Einflusses auf das Connexin 43-Gen. Besonders die 15-Apo-Capsorubinsäure **135** lieferte bei der Untersuchung am Connexin 43-Promotor einen ausgeprägten Effekt, der sie für weitere Untersuchungen interessant erscheinen läßt. Außerdem stehen sechs weitere Verbindungen für die verschiedenen Tests zur Verfügung.

4 Experimenteller Teil

4.1 Allgemeines

Folgende Materialien und Geräte wurden zur Darstellung und Charakterisierung der Verbindungen eingesetzt:

Schmelzpunkte:	Thermovar, Fa. Reichert, Wien Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.
Dünnschichtchromatographie:	Merck-DC-Folie, Kieselgel 60 auf Aluminium, Fluoreszenzindikator F ₂₅₄ (0.2 mm)
Säulenchromatographie:	Kieselgel 60, 230-400 mesh, Merck
¹ H-NMR-Spektroskopie:	300 MHz: Varian VXR 300
¹³ C-NMR-Spektroskopie:	75 MHz: Varian VXR 300
IR-Spektroskopie:	Perkin-Elmer 710 B
UV/Vis-Spektroskopie:	Zeiss DMR 21, Mf Q III
Hochauflösende Massenspektroskopie:	Finnigan MAT 95, Ionisierungsenergie 70 eV
Elementaranalysen:	Institut für Pharmazeutische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Folgende Substanzen wurden von der BASF AG Ludwigshafen zur Verfügung gestellt:

- C5-Phosphoniumsalz **117**
- Zeaxanthinphosphoniumsalz **110**

An dieser Stelle möchte ich mich bei folgenden Damen und Herren bedanken, die Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

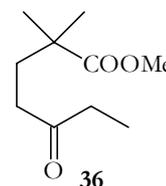
- Frau Beuer für die Aufnahme von NMR-Spektren und ihre stete Hilfsbereitschaft bei ‘Problemfällen’.
- Frau I. Menzel und H. Webers für die Aufnahme von IR- und UV/Vis-Spektren.
- Herrn Prof. Dr. M.W. Haenel und Herrn Dr. U. Richter für die unbürokratische Hilfe bei der Aufnahme der hochaufgelösten Massenspektren.
- Herrn Dr. J. Paust für die Bereitstellung der Phosphoniumsalze **110** und **117**.
- Frau Dr. N. Kucharski, Frau Dr. C. Jäger und Herrn Dipl.-Chem. R. Ackermann für die Bereitstellung von Synthesebausteinen.
- Herrn E. Schönstein für die Bereitstellung von Laborgeräten.
- Herrn Prof. Dr. W. Stahl für seine stete Diskussions- und Hilfsbereitschaft.
- Frau Dr. V. Teicher und Frau Dipl.-Chem. N. Ale-Agha für die Untersuchung meiner Substanzen und ihre Hilfsbereitschaft.
- Herrn Dr. K. Schaper, Frau Dr. D. Hoischen und Dipl.-Chem. N. Ale-Agha für die kritische Durchsicht des Manuskriptes und ihre Hilfe bei der Fertigstellung dieser Arbeit.
- Frau Dr. C. Jäger, Frau Dr. D. Hoischen, Frau Dr. K. Siepen, Frau Dr. D. Quadros, Frau Dr. N. Kucharski, Frau Dipl.-Chem. G. Domnick für ihre Freundschaft und stete Hilfsbereitschaft.

- Dem MR-Team für die Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.
- Allen ehemaligen und derzeitigen Institutsangehörigen für die angenehme Arbeitsatmosphäre.

4.2 Versuche

VERSUCH 1: 5-Oxo-2,2-dimethylheptansäuremethylester (36)

Unter Stickstoffatmosphäre wird 280 ml wasserfreies Tetrahydrofuran auf -60°C abgekühlt und mit 307 ml n-Butyllithium (1.6 M in n-Hexan; 0.49 mol) versetzt. Anschließend werden 52.4 g (0.520 mol) Diisopropylamin hinzu gegeben. Danach läßt man bis auf Raumtemperatur auftauen und rührt noch weitere fünf Minuten. Nun wird die Lösung auf -70°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden 51.0 g (0.499 mol) Methylisobutyrat **35** zugetropft und nach beendeter Zugabe 90 Minuten gerührt. Danach werden 42.2 g (0.502 mol) Ethylvinylketon **30** in 60 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran innerhalb von 10 min zugetropft. Die Lösung wird zunächst 30 min bei -60°C und danach noch zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt.



Anschließend wird mit einer Lösung aus verdünnter Essigsäure und gesättigter Natriumchloridlösung hydrolysiert bis der pH-Wert der Lösung 9 beträgt. Nach Diethyletherzugabe wird die organische Phase abgetrennt und dreimal mit je 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt mittels fraktionierter Destillation im Vakuum.

Sdp.: 1.33 mbar / 70°C

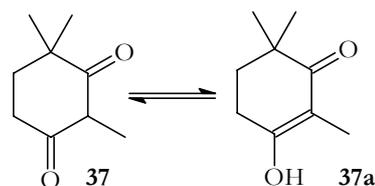
$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3$ $M = 186.251 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 77.6 g (85% der Theorie [Literatur⁴⁵⁾ 89%])

$^1\text{H-NMR}_{300}$ -Daten von **36** (CDCl_3/TMS): $\delta = 1.05$ (t, 3H, $J=7.3$ Hz, C7-H); 1.10 (s, 6H, C2- CH_3); 1.78-1.84 (m, 2H, C3-H); 2.35-2.41 (m, 2H, C4-H); 2.44 (q, 2H, $J=7.3$ Hz, C6-H); 3.67 (s, 1H, C1- OCH_3)

VERSUCH 2: 2,6,6-Trimethylcyclohexan-1,3-dion (**37**)

Unter Stickstoffatmosphäre werden 9.0 g (0.30 mol) Natriumhydrid (80% in Paraffin) in 240 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran suspendiert. Anschließend werden 41 g (0.22 mol) 5-Oxo-2,2-dimethylheptansäuremethylester **36** und 0.4 ml wasserfreies Methanol hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird drei Stunden zum Sieden erhitzt, wobei zu Beginn eine heftige Reaktion erfolgt. Es entsteht ein weißer Feststoff, der sich nach Zugabe von Wasser auflöst. Nach Abtrennung der wäßrigen Phase wird die organische Phase noch zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit konzentrierter Schwefelsäure auf einen pH-Wert von 1 gebracht und zweimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert.



Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 250 ml Diethylether aufgenommen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und der Ether am Rotationsverdampfer entfernt, wobei ein weißer Feststoff zurückbleibt, der ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wird.



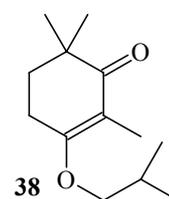
Ausbeute: 28.4 g (85% der Theorie [Literatur⁴⁵⁾ 85%])

$^1\text{H-NMR}_{300}$ -Daten von **37** (CDCl_3/TMS): $\delta = 1.15$ (s, 6H, C6- CH_3); 1.74 (s, 3H, C2- CH_3); 1.84 (t, 2H, $J=6.3$ Hz, C5-H); 2.60 (br t, 2H, $J=6.3$ Hz, C4-H); 9.2 (br s, 1H, C3-OH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3000 (OH); 1600 (C=C-C=O); 1200 (C-O)

VERSUCH 3: 2,6,6-Trimethyl-3-isobutoxy-2-cyclohexenon (38)

28.0 g (0.181 mol) Cyclohexandion **37** werden in 165 ml Benzol und 33 ml Isobutanol gelöst. Dann werden 0.3 g p-Toluolsulfonsäure zugegeben und die Lösung drei Stunden am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Die abgekühlte



Reaktionslösung wird einmal mit wässriger Natriumcarbonatlösung und zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Danach wird die Lösung über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird im Vakuum fraktioniert destilliert.

Sdp.: 0.01 mbar / 85°C

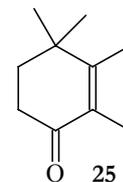
$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2$ $M = 210.31$ g/mol

Ausbeute: 34.1 g (86% der Theorie [Literatur⁴⁵⁾ 91%])

$^1\text{H-NMR}_{300}$ -Daten von **38** (CDCl_3/TMS): $\delta = 1.00$ (d, 6H, $J=6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.09 (s, 6H, C6- CH_3); 1.70 (t, 3H, $J=1.6$ Hz, C2- CH_3); 1.99 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.56 (br t, 2H, $J=6.3$ Hz, C4-H); 3.76 (d, 2H, $J=6.4$ Hz, C7- OCH_2)

VERSUCH 4: 2,3,4,4-Tetramethylcyclohex-2-en-1-on (25)

3.76 g (140 mmol) Magnesiumspäne werden unter Stickstoffatmosphäre in 10 ml trockenem Diethylether vorgelegt. Danach werden 8.75 ml (19.9 g, 140 mmol) Iodmethan in 40 ml trockenem Diethylether zugetropft. Die Lösung wird nach beendeter Zugabe noch 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann auf 0°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden 19.8 g (94.0 mmol) Isobutoxycyclohexenon **38** in 50 ml trockenem Diethylether zugetropft. Die Reaktionslösung wird anschließend noch 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Lösung auf 0°C abgekühlt wurde, wird vorsichtig mit einer Lösung aus 56 ml 3 N Salzsäure/25 ml Ethanol/5 ml Methanol hydrolysiert. Zum Entfernen der Schutzgruppe wird danach noch eine Stunde zum Sieden erhitzt. Die abgekühlte Reaktionslösung wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Abtrennen der organischen Phase wird die wässrig Phase noch dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung erfolgt durch fraktionierte Destillation im Vakuum.



Sdp.: 18 mbar / 100-105°C

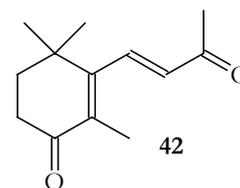
C₁₀H₁₆O M = 152.23 g/mol

Ausbeute: 100 mg < 1% der Theorie

¹H-NMR₃₀₀-Daten von **25** (CDCl₃/TMS): δ = 1.15 (s, 6H, C4-CH₃); 1.74 (d, 3H, J=0.9 Hz, C3-CH₃); 1.82 (t, 2H, J=6.8 Hz, C5-H); 1.88 (d, 3H, J=0.8 Hz, C2-CH₃); 2.46 (t, 3H, J=6.9 Hz, C6-H);

VERSUCH 5: 2,4,4-Trimethyl-3-(3-oxobut-1-enyl)-cyclohex-2-en-1-on (42)

19.3 g (0.100 mol) β -Jonon **41**, 64.9 g (0.310 mol) Pyridiniumchlorochromat werden unter Stickstoffatmosphäre in 300 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Die Reaktionslösung wird langsam auf 100°C erhitzt und anschließend 3.5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach dem Abkühlen auf 40°C wird die Reaktionslösung auf 200 ml gut gerührten Diethylether gegossen.



Nachdem sich zwei Phasen getrennt haben, wird die Etherphase abdekantiert und auf eine Mischung aus 1000 g Eis, 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung und 20 ml 3 N Salzsäure gegossen. Die Phasen werden im Scheidetrichter getrennt und die wäßrige Phase noch einmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit halbgesättigter und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und danach über Natriumsulfat getrocknet.

Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand ist ein dunkelgelbes Öl, das in 40 ml n-Hexan aufgenommen wird. Die Lösung wird auf -8°C gekühlt, wobei das 4-Oxo- β -Jonon auskristallisiert. Der Überstand wird abgesaugt und das Produkt in reiner Form erhalten.

Schmp.: 50-52°C

$C_{13}H_{18}O_2$ $M = 206.28 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 8.3 g (40% der Theorie [Literatur⁴⁵⁾ 52%])

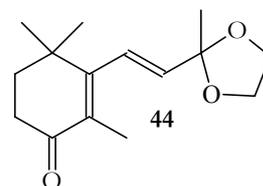
$^1\text{H-NMR}_{300}$ -Daten von **42** (CDCl_3/TMS): $\delta = 1.20$ (s, 6H, C4- CH_3); 1.80 (d, 3H, $J=1.1$ Hz, C2- CH_3); 1.90 (t, 2H, $J=6.9$ Hz, C5-H); 2.36 (s, 3H, C4'-H); 2.54 (t, 2H, $J=6.9$ Hz, C4-H); 6.19 (d, 1H, $J=16.5$ Hz, C2'-H), 7.25 (br d (Fernkopplung), 1H, $J=16.5$ Hz, C1'-H)

UV-VIS: λ_{max} ($\log \epsilon$) = 280.0 nm (4.00) in Chloroform

λ_{max} ($\log \epsilon$) = 275.2 nm (4.00) in Ethanol

VERSUCH 6: 2,4,4-Trimethyl-3-[(E,Z)-2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-ethyl]-cyclohex-2-en-1-on (44)

Zu einer Lösung von 5.15 g (25.0 mmol) 4-Oxo- β -Jonon, 12.6 g (85.0 mmol) Orthoameisensäuretriethyl-ester und 12.6 g (0.202 mol) Ethylenglycol werden



50.0 mg *p*-Toluolsulfonsäure gegeben und dann eine

Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Reaktionslösung auf ein Gemisch aus 25 g Eis, 2.5 ml 1 N Natronlauge und 12.5 ml gesättigte Natriumchloridlösung gegossen. Die wässrige Lösung wird nun dreimal mit Diethylether extrahiert. Die Etherphase wird ohne Trocknung im Vakuum eingedampft.

Das zurückbleibende Öl wird in 30 ml einer Lösung aus Wasser/Methanol/Eisessig (10:10:1) 7.5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Lösung auf 25 g Eis und 12.5 ml gesättigte Natriumchloridlösung gegossen und dann zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden zweimal mit je 12.5 ml einer Lösung aus 1 N Natronlauge/gesättigter Natriumchloridlösung (1:1)

gewaschen und anschließend über jeweils 1.25 g Natriumcarbonat und Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Der ölige Rückstand wird in 16 ml n-Pentan aufgenommen und bei -30°C unter Rühren auskristallisiert. Der Überstand wird abgesaugt und das Ketal in reiner Form erhalten.

Schmp.: $34\text{-}36^{\circ}\text{C}$

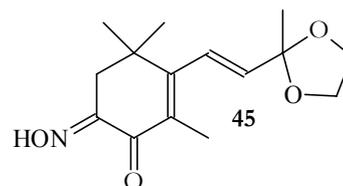
$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$ $M = 250.33 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 4.20 g (66% der Theorie [Literatur⁴⁵] 87%)

$^1\text{H-NMR}_{300}$ -Daten von **44** (CDCl_3/TMS): $\delta = 1.15$ (s, 6H, C4- CH_3); 1.54 (s, 3H, C4'-H); 1.78 (d, 3H, $J=1.1 \text{ Hz}$, C2- CH_3); 1.88 (t, 2H, $J=6.9 \text{ Hz}$, C5-H); 2.50 (t, 2H, $J=6.9 \text{ Hz}$, C6-H); 3.98 (m, 4H, $[\text{O-CH}_2]_2$); 5.56 (d, 1H, $J=16.5 \text{ Hz}$, C2'-H), 6.34 (br d (Fernkopplung), 1H, $J=16.5 \text{ Hz}$, C1'-H)

VERSUCH 7: 3,5,5-Trimethyl-4-[(E,Z)-2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-ethyl]-cyclohex-3-en-1,2-dion-1-oxim (45**)**

Unter Stickstoffatmosphäre werden 5.25 g (64.0 mmol) Natriumamid (50% in Toluol) in 100 ml trockenem Diethylether vorgelegt. Die Suspension wird auf 0°C abgekühlt. Bei dieser



Temperatur werden 8.14 g (32.5 mmol) Ketal **44** in 180 ml trockenem Diethylether zugetropft. Anschließend wird die Lösung 1.5 Stunden bei

Raumtemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf 0°C werden 4.30 g (36.6 mmol) Isoamylnitrit in 40 ml trockenem Diethylether zugetropft. Danach wird die Reaktionslösung 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt.

Die Reaktionslösung wird unter Rühren auf 240 ml Eiswasser gegeben. Anschließend wird die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase einmal mit Diethylether extrahiert. Dann wird die wäßrige Phase mit konzentrierter Essigsäure neutralisiert und fünfmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet.

Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird auf Kieselgel 60 mit Dichlormethan/Diethylether (5:1) chromatographisch gereinigt. Das Produkt ist ein orangefarbener Feststoff.

Schmp.: 158-160°C

$C_{15}H_{21}NO_4$ $M = 279.33 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 1.55 g (17% der Theorie)

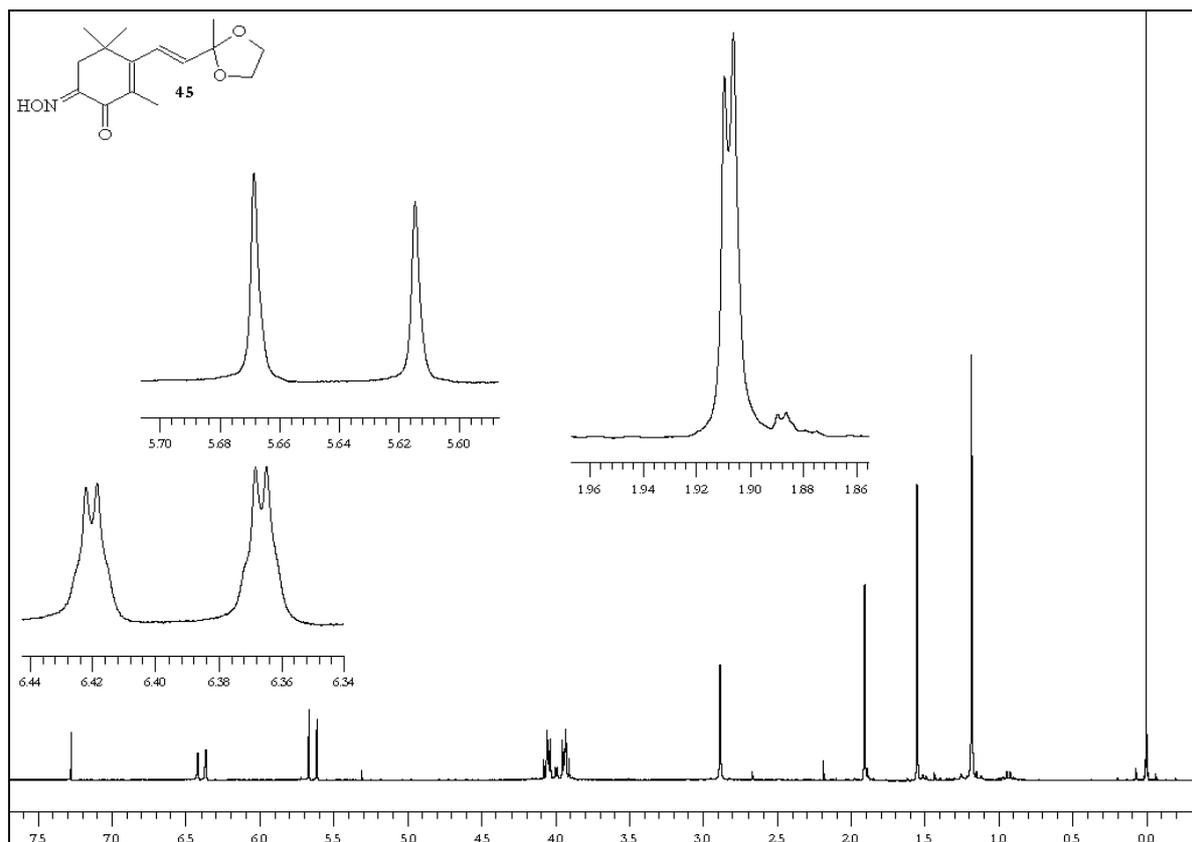


Abbildung 35: $^1\text{H-NMR}_{300}$ -Spektrum (CDCl_3/TMS) von **45**

$^1\text{H-NMR}_{300}$ -Daten von **45** (CDCl_3/TMS): $\delta = 1.18$ (s, 6H, C4- CH_3); 1.54 (s, 3H, C4'-H); 1.91 (d, 3H, $J=1.1$ Hz, C2- CH_3); 2.88 (s, 2H, C5-H); 3.99 (m, 4H, (O- CH_2) $_2$); 5.64 (d, 1H, $J=16.2$ Hz, C2'-H), 6.39 (br d (Fernkopplung), 1H, $J=16.2$ Hz, C1'-H); 10.6 (br s, 1H, NOH)

$^{13}\text{C-NMR}_{75}$ -Daten von **45** (CDCl_3/TMS): $\delta = 13.53$ (C2- CH_3); 25.09 (C4', CH_3); 28.98 (2C, C4-(CH_3) $_2$); 36.50 (C4); 38.02 (C5, CH_2); 64.73 (2C, (O- CH_2) $_2$); 107.09 (C3'); 126.07 (C1', CH); 131.79 (C2); 137.12 (C2', CH); 151.60 (C3); 162.45 (C6-NOH); 183.94 (C1)

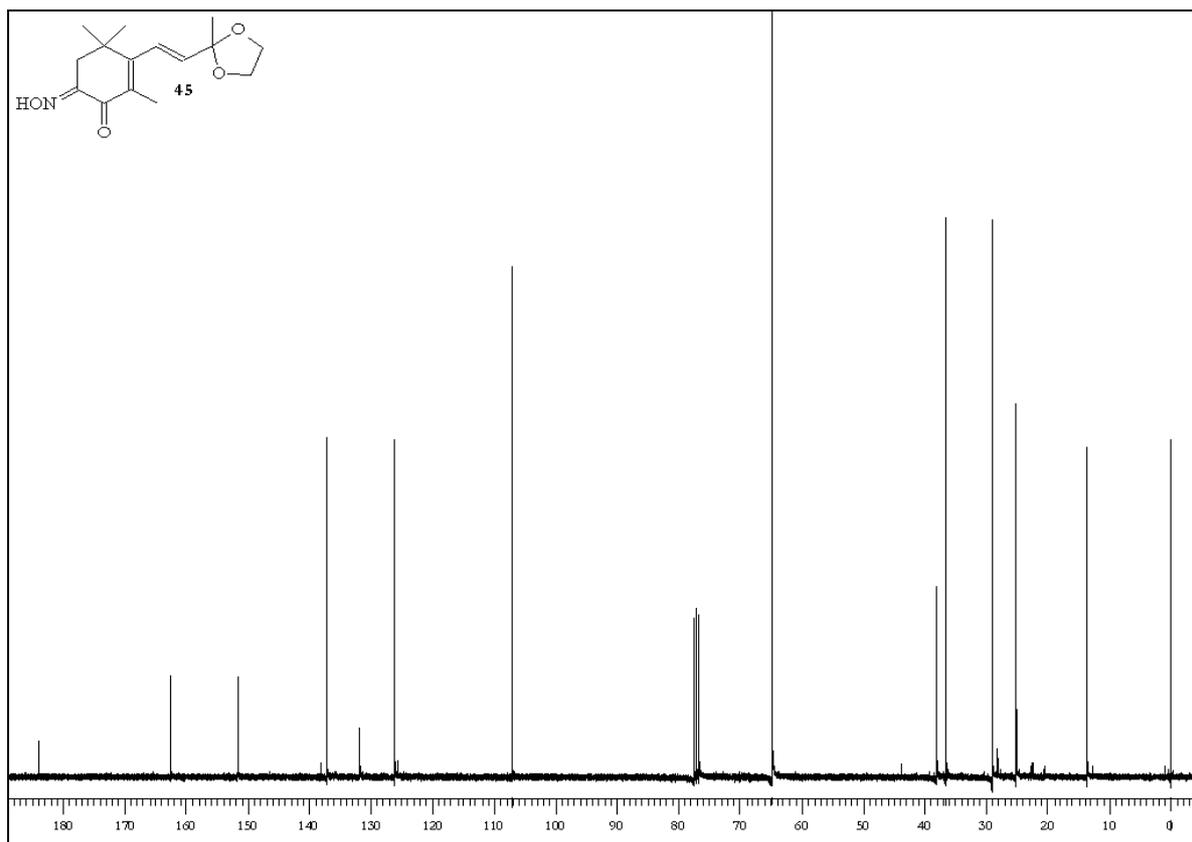
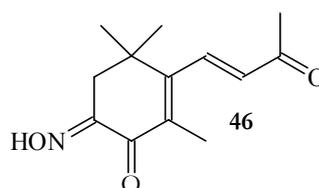


Abbildung 36: $^{13}\text{C-NMR}_{75}$ -Spektrum (CDCl_3/TMS) von **45**

MS (70eV) von **45**: m/z (%) = 279.5 (5.6) [M^+]; 278.5 (22.7); 263.4 (14.9); 250.3 (11.6); 204.7 (12.0); 87.1 (100.0); 73.1 (16.0); 42.9 (97.9);

VERSUCH 8: 3,5,5-Trimethyl-3-(3-oxobut-1-enyl)-cyclohex-3-en-1,2-on-1-oxim (46)

1.55 g (5.54 mmol) Ketal **45** werden mit 16.5 ml einer Lösung aus Methanol/1N Salzsäure (5:1) versetzt. Zum Lösen des Eduktes werden weitere 4.5 ml Methanol zugegeben. Anschließend



wird 3.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Reaktionslösung auf 40 ml Eiswasser gegeben und viermal mit Diethyl-

ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der orangefarbene Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel 60 gereinigt. Zunächst werden Verunreinigungen mit Dichlormethan eluiert und dann wird das Produkt mit Ethanol von der Säule gewaschen.

Schmp.: 128-130°C

$C_{13}H_{17}NO_3$ $M = 235.28 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 0.95 g (73% der Theorie)

$^1\text{H-NMR}_{300}$ -Daten von **46** (CDCl_3/TMS): $\delta = 1.23$ (s, 6H, C4- CH_3); 1.93 (d, 3H, $J=1.1 \text{ Hz}$, C2- CH_3); 2.38 (s, 3H, C4'-H); 2.92 (s, 2H, C5-H); 6.25 (d, 1H, $J=16.5 \text{ Hz}$, C2'-H), 7.27 (br d (Fernkopplung), 1H, $J=16.5 \text{ Hz}$, C1'-H); 11 (br s, 1H, NOH)

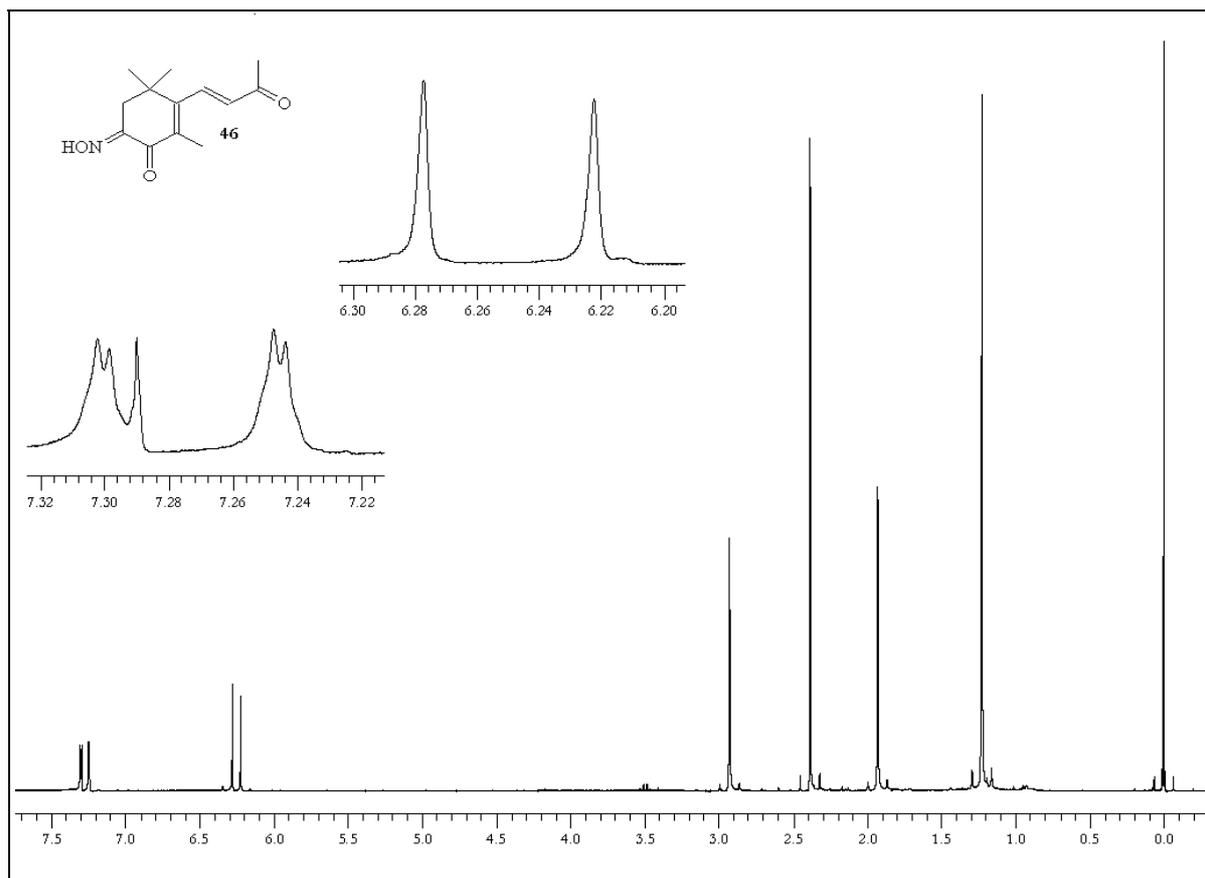


Abbildung 37: $^1\text{H-NMR}_{300}$ -Spektrum (CDCl_3/TMS) von **46**

$^{13}\text{C-NMR}_{75}$ -Daten von **46** (CDCl_3/TMS): $\delta = 13.63$ (C2, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 28.14 (C4', $\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 28.91 (2C, C4-($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₂); 36.58 (C4); 38.14 (C5, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 133.10 (C2); 133.68 (C2', $\underline{\text{C}}\text{H}$); 139.63 (C1', $\underline{\text{C}}\text{H}$); 151.20 (C3); 159.81 (C6-NOH); 183.52 (C3'); 197.49 (C1)

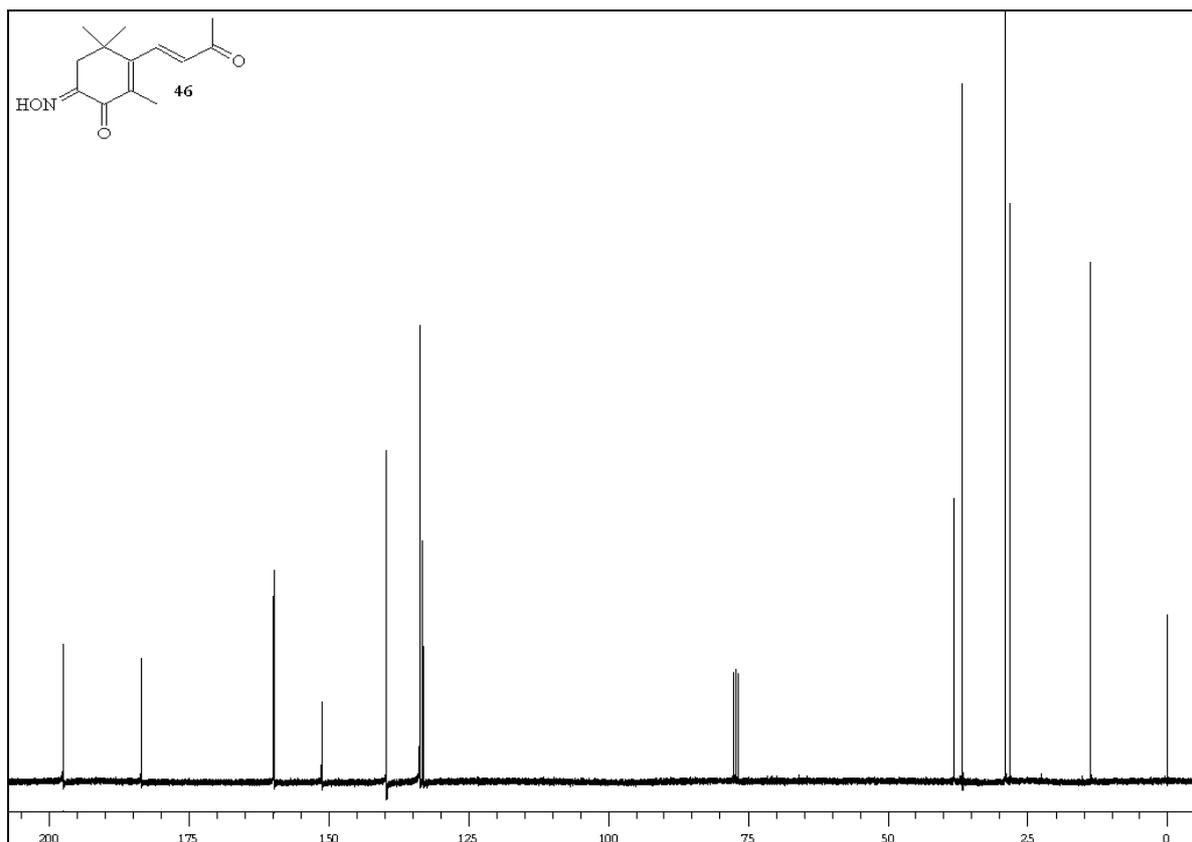


Abbildung 38: ^{13}C -NMR $_{75}$ -Spektrum (CDCl_3/TMS) von **46**

UV-VIS: λ_{max} ($\log \epsilon$) = 291.2 nm (4.12) in Chloroform

λ_{max} ($\log \epsilon$) = 292.0 nm (4.12) in Ethanol

MS (70eV) von 46: m/z [%] = 235.3 (4.48) [M^+];

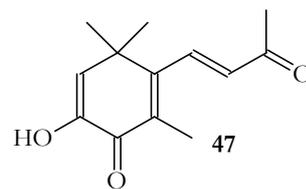
IR-Spektrum von 46 (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3240 (C=C); 2950; 2920 (CH_2);
1670 (C=O), 1600 (C=N)

Elementaranalyse: berechnet: %C 66.36; %H 7.28; %N 5.95

gefunden: %C 66.34; %H 7.50; %N 5.74

VERSUCH 9: 1,2-Dioxo-3,5,5-Trimethyl-3-(3-oxobut-1-enyl)-cyclohex-3-en (47)

0.97 g (4.1 mmol) Oxim **46** werden in 30 ml einer Lösung aus frisch destillierter Lävulin- säure/1 N Salzsäure (9:1) gelöst und drei Stunden



auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen werden 50 ml Wasser hinzugegeben und die Lösung mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden viermal mit halbgesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (insgesamt 100 ml) säurefrei gewaschen. Anschließend wird noch einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit Dichlormethan gereinigt.

Schmp.: 113°C

$C_{13}H_{16}O_3$ $M = 220.27 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 0.69 g (76% der Theorie)

MS (70eV) von **47**: m/z [%] = 220 (46.0) [M^+]; 205 (15.6) [M^+-15]; 177 (54.5) [M^+-43]; 149 (53.1) [M^+-71]; 135 (20.3) [M^+-85]; 91 (18.7) [M^+-129]; 43 (100.0) [M^+-177];

hochaufgelöstes MS (70eV) von **47**:

MG berechnet: 220.1099

MG gefunden: 220.1099 ± 0.00009

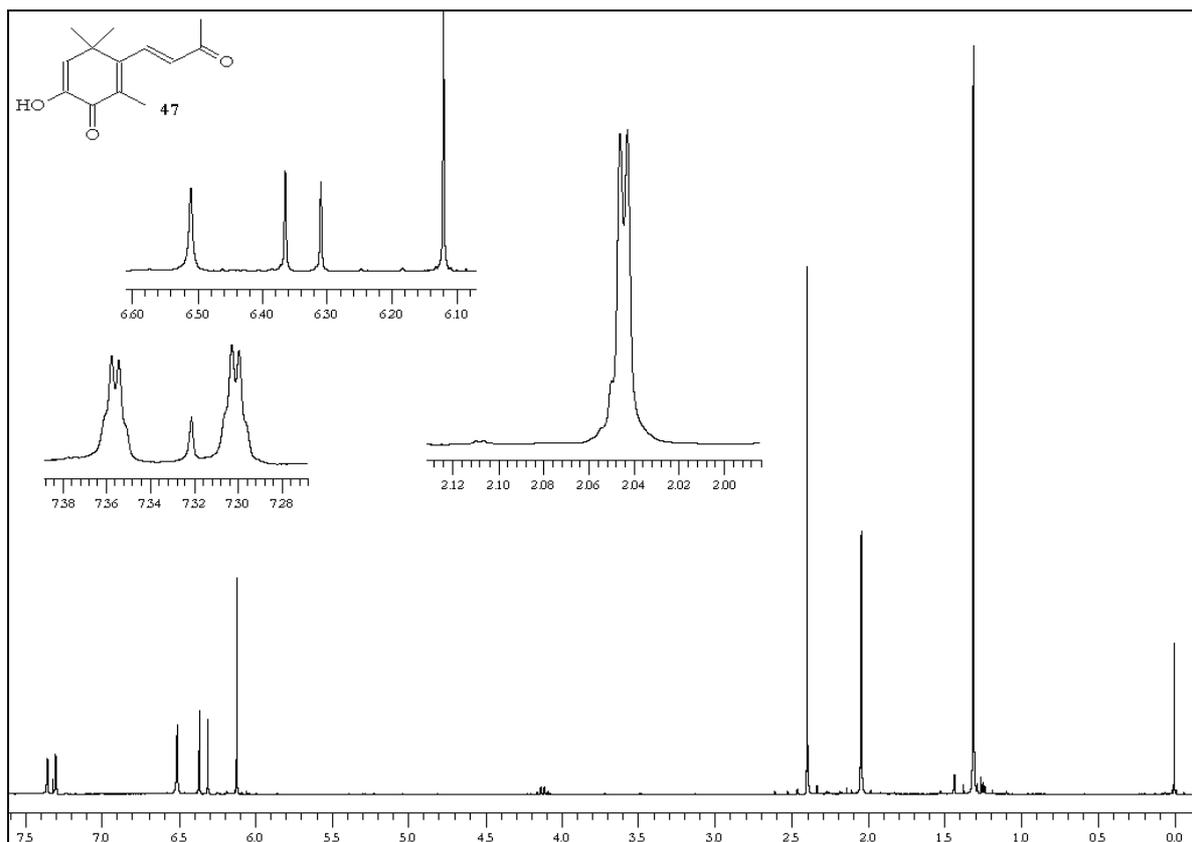


Abbildung 39: $^1\text{H-NMR}_{300}$ -Spektrum (CDCl_3/TMS) von **47**

$^1\text{H-NMR}_{300}$ -Daten von **47** (CDCl_3/TMS): $\delta = 1.31$ (s, 6H, C4-CH_3);

2.04 (d, 3H, $J = 1.0$ Hz, C2-CH_3); 2.40 (s, 3H, $\text{C4}'\text{-H}$); 6.12 (s, 1H,

C5); 6.34 (d, 1H $J = 16.4$ Hz, $\text{C2}'$); 6.51 (br s, 1H, C6-OH); 7.33 (br

d (Fernkopplung), 1H, $J = 16.5$ Hz, $\text{C1}'$)

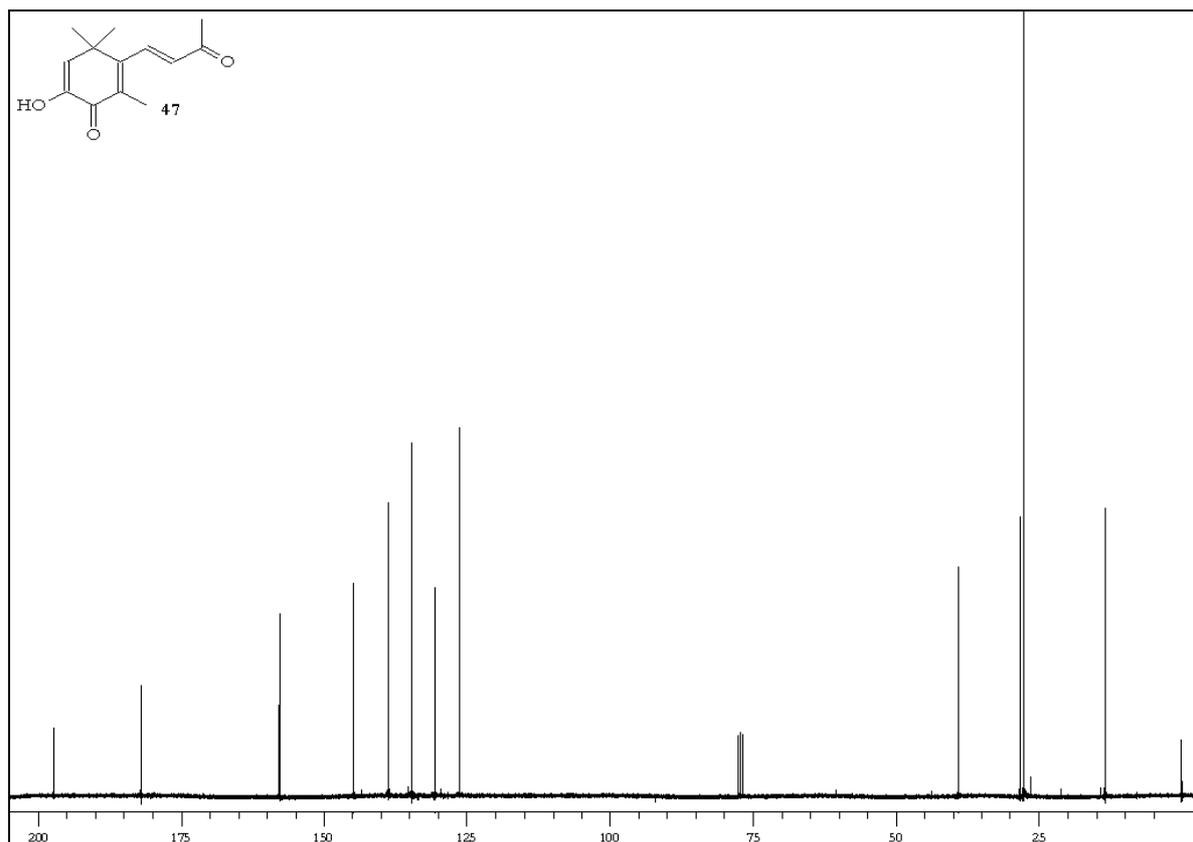


Abbildung 40: ^{13}C -NMR $_{75}$ -Spektrum (CDCl_3/TMS) von **47**

^{13}C -NMR $_{75}$ -Daten von **47** (CDCl_3/TMS): $\delta = 13.38$ (C2 , $\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 27.65 ($\text{C4}'$, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 28.25 (2C , $\text{C4}-(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 39.07 (C4); 126.32 ($\text{C2}'$, $\underline{\text{C}}\text{H}$); 130.61 (C3); 134.58 ($\text{C1}'$, $\underline{\text{C}}\text{H}$); 138.75 (C5 , $\underline{\text{C}}\text{H}$); 157.77 ($\text{C3}'$); 182.00 (C6); 197.30 (C1)

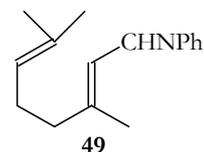
UV-VIS: $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 274 \text{ nm} (4.00)$ in CHCl_3

$\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 271 \text{ nm} (4.02)$ in Ethanol

IR-Spektrum von 47 (KBr): $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3337$ (OH); 2975 ; 2929 (CH); 1692 , 1638 (C=O)

VERSUCH 10: 2,6,6-Trimethyl-cyclohex-2-en-1-carbaldehyd**(50)****Citralanil (49):**

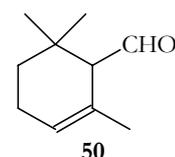
30.6 g (200 mmol) Citral **48** werden in 30 ml Diethylether vorgelegt. Nun werden 18.9 g (200 mmol) Anilin in 20 ml Diethylether zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.



Das entstandene Wasser wird anschließend im Scheidetrichter abgetrennt und die Etherphase ohne weitere Reinigung bei der folgenden Zyklisierung eingesetzt.

b) α -Cyclocitral (50) und β -Cyclocitral (51)

Unter Stickstoffatmosphäre werden bei -20°C 200 ml 96% Schwefelsäure vorgelegt. Das zuvor hergestellte Citralanil **49** wird innerhalb von 30 Minuten zugetropft.

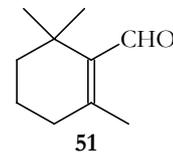


Nach beendeter Zugabe wird weitere 45 Minuten bei -15°C gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung auf 600 g Eis gegeben. Die wäßrige Phase wird fünfmal mit je 150 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Danach wird das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch fraktionierte Destillation gereinigt. Das Hauptprodukt ist α -Cyclocitral **50**.

Sdp.: 18 mbar / $88-90^{\circ}\text{C}$ $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$ $M = 152.23 \text{ g/mol}$ **Ausbeute:** 14.1 g (46% der Theorie [Literatur⁵⁵⁾ 57%])

VERSUCH 11: 2,6,6-Trimethyl-cyclohex-1-en-1-carbaldehyd**(51)**

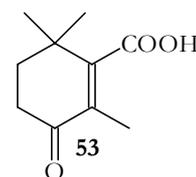
Unter Stickstoffatmosphäre werden 4.76 g (85.0 mmol) Kaliumhydroxid in 95 ml Methanol gelöst und auf 0°C gekühlt. Nun werden 14.0 g (92.0 mmol) rohes α -Cyclocitral **50** hinzugegeben und 5 Minuten bei 0°C gerührt. Die Lösung wird auf 240 ml Wasser gegeben und mit Natriumchlorid gesättigt. Anschließend wird viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird durch fraktionierte Destillation gereinigt.



Sdp.: 18 mbar / 90-94°C

 $C_{10}H_{16}O$ $M = 152.23 \text{ g/mol}$ **Ausbeute:** 11.7 g = 84% der Theorie (Literatur⁵⁵) 72%)**VERSUCH 12: 2,4,4-Trimethyl-cyclohex-2-en-1-on-3-****carbonsäure (53)**

Unter Stickstoffatmosphäre werden 95 ml Eisessig und 7.33 g (65.0 mmol) Selendioxid auf 60°C erwärmt. Danach werden 10.0 g (65.0 mmol) β -Cyclocitral **51** in 10 ml Eisessig zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird nach beendeter Zugabe auf 120°C erhitzt und 4.5 Stunden bei dieser Temperatur gehalten. Dann wird vom ausgefallenen schwarzen Selen heiß abfiltriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand fraktioniert destilliert. Eine dünnschichtchromatographische Kon-



trolle zeigte, daß die Fraktionen nicht einheitlich waren. Die Substanz wird auf Kieselgel 60 mit Dichlormethan chromatographisch gereinigt.

Sdp.: 0.13 mbar / 61-63°C

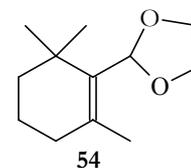
$C_{10}H_{14}O_3$ $M = 182.21 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 1.10 g (9% der Theorie)

$^1\text{H-NMR}_{300}$ -Daten von **53** (CDCl_3/TMS): $\delta = 1.31$ (s, 6H, C4- CH_3); 1.82 (s, 3H, C2- CH_3); 1.94 (t, 2H, $J=6.8 \text{ Hz}$, C5-H); 2.59 (t, 2H, $J=6.8 \text{ Hz}$, C6-H)

VERSUCH 13: 2-(2,6,6-Trimethyl-cyclohex-1-en-1-yl)-1,3-dioxolan (54)

28.9 g (19.0 mmol) β -Cyclocitral **51** werden in 96.8 g (65.0 mmol) Triethylorthoformiat und 47.3 g (76.0 mmol) Glycol gelöst und dann mit 200 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt. Die Lösung wird eine Stunde bei



Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wird die Lösung auf 190 g Eis / 18.8 ml 1 N Natronlauge / 100 ml gesättigte Natriumchloridlösung gegeben. Anschließend wird fünfmal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird zur Reinigung fraktioniert destilliert.

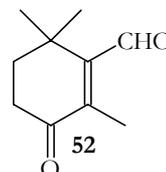
Sdp.: 16 mbar / 98-100°C

$C_{12}H_{20}O_2$ $M = 196.28 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 28.4 g (76% der Theorie)

VERSUCH 14: 2,4,4-Trimethyl-cyclohex-2-en-1-on-3-carbaldehyd (52)

Unter Stickstoffatmosphäre werden 42.6 g (195 mmol) Pyridiniumchlorochromat, 95 ml Dimethylsulfoxid und 12.8 g (65.0 mmol) Acetal **54** langsam auf 100°C (exotherme Reaktion!) erhitzt. Danach wird noch 2.5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung kühlt dann auf 35°C ab und wird in 150 ml Diethylether gegossen. Im Scheidetrichter wird Dimethylsulfoxid-Phase abgetrennt und die Etherphase anschließend auf 65 g Eis/65 ml gesättigte Natriumchloridlösung / 13 ml 1 N Salzsäure gegeben. Nach dem Trennen der Phasen wird die wäßrige Phase noch dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden zweimal mit halbgesättigter und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und danach über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird fraktioniert destilliert.



Sdp.: 0.01 mbar / 55°C

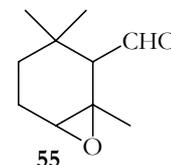
$C_{10}H_{14}O_2$ $M = 166.21$ g/mol

Ausbeute: 2.30 g (21% der Theorie)

1H -NMR₃₀₀-Daten von **52** (CDCl₃/TMS): $\delta = 1.33$ (s, 6H, C4-CH₃);
1.84-1.89 (m, 2H, C5-H); 2.06 (s, 3H, C2-CH₃); 2.55-2.60 (m, C6-H);
10.34 (s, 1H, CHO)

VERSUCH 15: 2,3-Epoxy-2,6,6-trimethylcyclohexan-1-carbaldehyd (55)

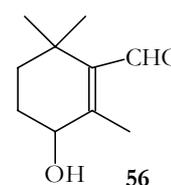
15.1 g (100 mmol) α -Cyclocitral **50** werden in 41 ml Dichlormethan gelöst und auf 10°C abgekühlt. Nun wird eine Lösung aus 25.9 g (150 mmol) technischer m-Chlorperbenzoesäure in 170 ml Dichlormethan innerhalb von 30 min zugetropft. Die Reaktionstemperatur soll hierbei 20-25°C nicht überschreiten. Die Reaktionslösung wird anschließend noch 2 Stunden bei 20°C gerührt. Danach werden 41 ml einer 10% Natriumhydrogensulfidlösung zugegeben. Die Lösung wird dann mit einer gesättigten Natriumcarbonatlösung versetzt bis sie alkalisch ist. Die organische Phase wird abgetrennt und je einmal mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.



Ausbeute: 15.3 g (91% der Theorie [Literatur⁵⁷⁾ 96%])

VERSUCH 16: 3-Hydroxy-2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-carbaldehyd (56)

Unter Stickstoffatmosphäre werden 9.8 g (58 mmol) Epoxid **55** in 46 ml Diethylether gelöst. Danach wird 1 ml Pyrrolidin zugegeben und 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung je einmal mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel



wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels fraktionierter Destillation gereinigt.

Sdp.: 0.01 mbar / 77-80°C (Literatur⁵⁷⁾ 1.3 mbar / 122-128°C)

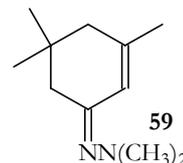
$C_{10}H_{16}O_2$ $M = 168.23 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 5.8 g (60% der Theorie)

$^1\text{H-NMR}_{300}$ -Daten von **56** (CDCl_3/TMS): $\delta = 1.17$ (s, 3H, C6- CH_3); 1.22 (s, 3H, C6- CH_3); 1.1-2.1 (m, 4H, C5-H und C4-H); 2.20 (breites s, 3H, C2- CH_3); 4.10 (t, 1H, $J=5.6 \text{ Hz}$, C3-H); 4.35 (s, 1H, OH); 10.13 (s, 1H, CHO)

VERSUCH 17: 3,5,5-Trimethylcyclohex-2-en-1-on-dimethylhydrazon (59)

20.0 g (0.15 mol) Isophoron **58** wird in 150 ml Benzol gelöst und mit 11.4 g (0.19 mol) 1,1-Dimethylhydrazin versetzt. Die Reaktionslösung wird mit Wasserabscheider 17 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen der



Lösung wird zum Trocken Magnesiumsulfat hinzugegeben. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird fraktioniert destilliert.

Sdp.: 1.3 mbar / 50-52°C

$C_{11}H_{20}N_2$ $M = 180.29 \text{ g/mol}$

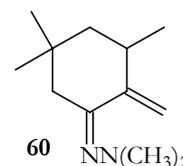
Ausbeute: 21.3 g (79% der Theorie [Literatur⁵⁷⁾ 95%])

$^1\text{H-NMR}_{300}$ -Daten von **59** (CDCl_3/TMS)*: $\delta = 0.96$ (s, 3H, C3- CH_3); 0.98 (s, 3H, C3- CH_3); 1.04 (s, 6H, C5- CH_3); 1.82 (m, 1H, C6- H_a); 1.86 (m, 1H, C6- H_a); 1.95 (~q, $J = 2.1, 0.8$ Hz, 3H, N- CH_3); 1.99 (m, 1H, C6- H_b); 2.01 (m, 1H, C6- H_b); 2.20 (s, 2H, C4-H); 2.48 (d, $^3J = 2.6$ Hz, 6H, N- CH_3); 5.88 (m, 1H, C2-H); 5.95 (m, 1H, C2-H);

* durch syn- und anti-Stellung der Methylgruppen am Stickstoff teilweise Verdoppelung der Signale

VERSUCH 18: 2,5,5-Trimethyl-3-methylcyclohexan-1-on-dimethylhydrazon (**60**)

Unter Stickstoffatmosphäre wird 4.1 g (0.04 mol) Diisopropylamin in 120 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Nach Abkühlen auf -5°C werden 25 ml (0.04 mol) 1.6 M Butyllithium in n-Hexan zugegeben. Nachdem die Lösung 5 min bei dieser Temperatur gerührt hat werden 7.5 g (0.04 mol) Dimethylhydrazon **59** zugetropft. Anschließend wird noch 75 min bei 0°C gerührt.



Nach beendeter Metallierung wird auf -78°C abgekühlt und dann 2.5 ml (0.04 mol) Iodmethan zugetropft. Die Lösung wird danach 3.5 Stunden bei -78°C gerührt.

Die auf Raumtemperatur aufgetaute Lösung wird mit 100 ml Wasser und 300 ml Diethylether versetzt. Nach dem Schütteln und Trennen der Phasen wird die wässrige Phase noch zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mittels fraktionierter Destillation gereinigt.

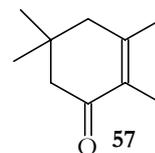
Sdp.: 8 mbar / 78-80°C

$C_{12}H_{22}N_2$ $M = 194.32 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 5.8 g (74% der Theorie [Literatur⁵⁷⁾ 90%])

VERSUCH 19: 2,3,5,5-Tetramethylcyclohex-2-en-1-on (57)

5.0 g (25.3 mmol) Hydrazon **60** werden in 380 ml Methanol und 75 ml 0.5 M Phosphatpufferlösung (pH = 7.4) gelöst. Danach wird eine Lösung aus 12.0 g (56.0 mmol) Natriumperodat in 130 ml Wasser zugetropft. Nach kurzer Zeit fällt Natriumiodat aus. Nach 3 Stunden wird die Reaktionslösung mit Wasser versetzt und anschließend mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird zur Reinigung fraktioniert destilliert.



Sdp.: 5.3 mbar / 70-75°C

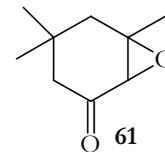
$C_{10}H_{16}O$ $M = 152.23 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 12.4 g (64% der Theorie [Literatur⁵⁷⁾ 100%])

Allerdings zeigte sich, daß es sich bei dem vorliegenden Destillat um ein Gemisch der Trimethylverbindung Isophoron **58** und der gewünschten Tetramethylverbindung **57** handelt. Eine Trennung beider Substanzen war nicht möglich.

VERSUCH 20: 2,3-Epoxy-3,5,5-trimethyl-cyclohexan-1-on (61)

Eine Lösung aus 27.6 g (0.20 mol) Isophoron **58** und 55 ml (0.6 mol) 30% Wasserstoffperoxidlösung in 200 ml Methanol wird auf 15°C (Innenthermometer) abgekühlt.



Innerhalb von 30 min tropft man bei dieser Temperatur 16.6 ml (0.10 mol) 6 N Natronlauge hinzu und rührt weitere 30 min bei 15°C. Anschließend wird weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird auf 250 ml Wasser gegeben und dann mehrfach mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird im Ölpumpenvakuum fraktioniert destilliert.

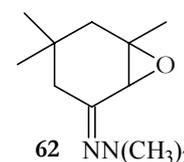
Sdp.: 6.7 mbar / 65-70°C

C₉H₁₄O₂ M = 154.20 g/mol

Ausbeute: 23.6 g (77% der Theorie [Literatur⁶⁰ 71%])

VERSUCH 21: 2,3-Epoxy-3,5,5-trimethyl-cyclohexan-1-on-dimethylhydrazon (62)

Bei 0°C werden 15.4 g (0.10 mol) Isophoron-Epoxid **61**, 12.0 g (0.20 mol) 1,1-Dimethylhydrazin und 3.7 g (50 mmol) Propansäure in 30 ml Ethylacetat gelöst. Die Lösung wird noch 40 min bei dieser Temperatur gerührt.



Anschließend wird die Reaktionslösung auf 150 ml 10% Natriumcarbonatlösung gegossen. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird die wäßrige Phase noch zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum

entfernt. Der Rückstand wird durch fraktionierte Destillation gereinigt.

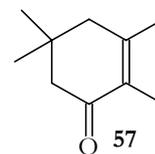
Sdp.: 5.3 mbar / 75-80°C

$C_{11}H_{20}N_2O$ $M = 196.29$ g/mol

Ausbeute: 18.1 g (92% der Theorie [Literatur⁵⁹⁾ 95%])

VERSUCH 22: 2,3,5,5-Tetramethylcyclohex-2-en-1-on (57)

Unter Stickstoffatmosphäre werden 2.5 g (102 mmol) Magnesiumspäne in 10 ml wasserfreiem Diethylether vorgelegt. Anschließend werden 5.9 ml (95 mmol) Iodmethan in 30 ml wasserfreiem Diethylether so zugetropft, daß der Ether siedet. Danach wird zunächst 15 min bei Raumtemperatur gerührt und dann 30 min zum Sieden erhitzt.



Die Reaktionslösung wird auf 0°C abgekühlt. Dann wird eine Lösung aus 13.1 g (67 mmol) Hydrazon **62** in 40 ml wasserfreiem Diethylether zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Hydrolyse wird die Lösung auf 0°C abgekühlt und 40 ml einer Lösung aus 3 N Salzsäure/15 ml Ethanol zugetropft. Anschließend wird eine Stunde zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird gesättigte Natriumchloridlösung zugegeben. Die wäßrige Phase wird fünfmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird im Ölpumpenvakuum fraktioniert destilliert.

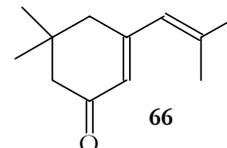
Sdp.: 2 mbar / 68-73°C

$C_{10}H_{16}O$ $M = 152.23 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 3.7 g (36% der Theorie)

**VERSUCH 23: 5,5-Dimethyl-3-(2'-methylprop-1'-en-1'-yl)-
cyclohex-2-en-1-on (66)**

Aus 1.6 g Natrium (66 mmol) und 20 ml trockenem Ethanol wird Natriumethanolat hergestellt. Dann werden 8.7 g (66 mmol) Acetessigester **65** zugetropft. Anschließend werden 9.2 g Phoron **64** zugegeben.



Nachdem die Mischung 6 Tage bei Raumtemperatur reagiert hat, wird sie noch 4 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen werden 600 ml 10% Schwefelsäure zugegeben. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mehrfach mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet.

Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels fraktionierter Destillation gereinigt.

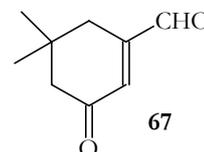
Sdp.: 16 mbar / 133-135°C (Literatur⁴³⁾ 16mbar / 132-134°C)

$C_{12}H_{18}O$ $M = 178.27 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 4.7 g (40% der Theorie [Literatur⁴³⁾ 51%])

VERSUCH 24: 5,5-Dimethylcyclohex-2-en-1-on-3-carbaldehyd**(67)**

In einem 1l-Ozonolyserrohr werden 50.0 g (0.27 mol) Cyclohexenon **66** in 800 ml trockenem Methanol gelöst und auf -78°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 1.3 Moläquivalente Ozon durch die Lösung geleitet. Das überschüssige Ozon wird danach durch Einleiten von Stickstoff (30 min) aus der Lösung ausgetrieben. Anschließend werden 30 ml Dimethylsulfid zugesetzt. Die Lösung erwärmt sich über Nacht auf Raumtemperatur. Überschüssiges Dimethylsulfid wird danach durch 3 stündiges Einleiten von Stickstoff vertrieben. Das Methanol und Reste des Dimethylsulfids werden im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in 100 ml Diethylether aufgenommen, zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet.



Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird im Ölpumpenvakuum fraktioniert destilliert.

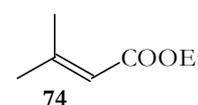
Sdp.: 0.01 mbar / $55-57^{\circ}\text{C}$ (Literatur⁴²⁾ 0.07 mbar / 60°C)

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2$ $M = 152.19 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 28.4 g (67% der Theorie [Literatur⁴²⁾ 48%])

VERSUCH 25: 3-Methyl-2-butensäureethylester (74)

25.0 g (0.25 mol) 3,3-Dimethylacrylsäure **73** werden in 20.1 g (0.44 mol) trockenem Ethanol und 75 ml Tetra-



chlorkohlenstoff gelöst. Anschließend werden 1.3 g p-Toluolsulfonsäure hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird bis zur beendeten Wasserabscheidung zum Sieden erhitzt.

Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung mit halbgesättigter Natriumcarbonatlösung säurefrei gewaschen. Die organische Phase wird danach über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird durch fraktionierte Destillation gereinigt.

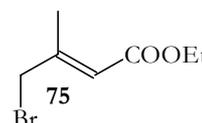
Sdp.: 16 mbar / 50-51°C (Literatur⁶⁴) 21 mbar / 52°C)

$C_7H_{12}O_2$ M = 128.17 g/mol

Ausbeute: 12.2 g (38% der Theorie [Literatur⁶⁴] 88%)

VERSUCH 26: 4-Brom-3-methyl-2-butensäureethylester (75)

16.9 g (95 mmol) N-Bromsuccinimid und 12.2 g (95 mmol) Dimethylacrylsäureester **74** werden in 65 ml Tetrachlorkohlenstoff suspendiert. Nach dem Zusatz von 0.2 g Azo-bis-isobutyronitril wird langsam auf 100°C erhitzt. Wenn die Reaktion abgeklungen ist, wird noch weitere 1.5 Stunden zum Sieden erhitzt. Nachdem das Reaktionsgemisch abgekühlt ist, wird das entstandene Succinimid abgesaugt und mehrfach mit Tetrachlorkohlenstoff gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird im Wasserstrahlvakuum zur Reinigung fraktioniert destilliert.



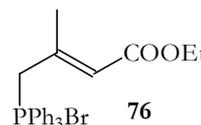
Sdp.: 18 mbar / 103°C (Literatur⁶⁴) 22 mbar / 118°C)

$C_7H_{11}O_2Br$ M = 207.06 g/mol

Ausbeute: 12.0 g (61% der Theorie [Literatur⁶⁴] 64%)

**VERSUCH 27: (2-Methyl-3-ethoxycarbonyl-2-propenyl)-
triphenylphosphoniumbromid (76)**

12.0 g (58 mmol) Bromid **75** in 15 ml Benzol lösen. Nach der Zugabe von 15.3 g (58 mmol) Triphenylphosphin wird 30 min zum Sieden erhitzt. Wenn die Reaktionsmischung abgekühlt ist, wird der Feststoff abgesaugt, mehrfach mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Das Produkt fällt als E/Z-Isomerengemisch an.



Schmp.: 186°C (Literatur⁴³) 187°C)

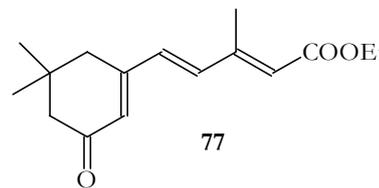
$C_{25}H_{26}O_2PBr$ $M = 469.35$ g/mol

Ausbeute: 24.5 g (90% der Theorie [Literatur⁴³) 78%])

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.

**VERSUCH 28: 5-(5,5-Dimethyl-3-oxo-1-cyclohexenyl)-3-
methyl-2,4-pentadiensäureethylester (77)**

Unter Argonatmosphäre werden 9.4 g (20 mmol) C5-Phosphoniumsalz **76** in 20 ml trockenem Methanol vorgelegt. Nun werden 1.4 g (26 mmol) Natriummethanolat zugegeben.



Die Suspension wird 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 2.3 g (15 mmol) Aldehyd **67** zugegeben und 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zum Aufarbeiten wird die Reaktionsmischung mit 20 ml Wasser versetzt und mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter

Natriumchloridlösung gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch auf Kieselgel 60 mit n-Hexan/Essigsäureethylester (1:1) gereinigt. Das Produkt fällt als E/Z-Isomerengemisch an.



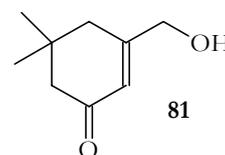
Ausbeute: 3.0 g (76% der Theorie [Literatur⁴²⁾ 49%])

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein

VERSUCH 29: 5,5-Dimethyl-3-hydroxymethyl-2-cyclohexenon

(81)

Unter Stickstoffatmosphäre werden 12.0 g (80 mmol) Aldehyd **67** in 280 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und auf 0°C gekühlt. Nun werden portionsweise 0.8 g (21 mmol) Natriumborhydrid zugesetzt. Nach beendeter Zugabe wird noch 2 Stunden bei 0°C gerührt. Danach wird mit 400 ml gesättigter Natriumchloridlösung hydrolysiert. Die Lösung wird viermal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die Etherphase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels fraktionierter Destillation gereinigt.



Sdp.: 0.05 mbar / 100°C (Literatur⁴²⁾ 0.01 mbar / 93°C)



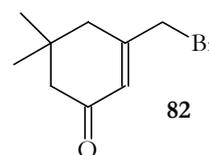
Ausbeute: 7.4 g (60% der Theorie [Literatur⁴²⁾ 69%])

$^1\text{H-NMR}_{300}$ -Daten von **81** (CDCl_3/TMS): $\delta = 1.04$ (s, 6H, C5- CH_3); 2.14 (s, 2H, C4); 2.26 (s, 2H, C6); 3.4 (1H, OH); 4.22 (br s, 2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$); 6.16 (t, Fernkopplung; 1H, $J=1.6$ Hz; C2)

VERSUCH 30: 5,5-Dimethyl-3-brommethyl-2-cyclohexenon

(82)

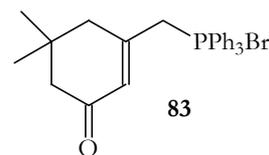
3.5 g (23 mmol) Alkohol **81** werden unter Stickstoffatmosphäre in 67 ml trockenem Diethylether gelöst und auf 0°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden 0.4 ml Pyridin und 0.94 ml (10 mmol) Phosphortribromid zugegeben. Die Reaktionslösung wird eine Stunde bei 0°C gerührt und anschließend auf 50 ml gesättigte Natriumchloridlösung gegeben. Die Etherphase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mehrfach mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit halbgesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird in der folgenden Stufe ohne weitere Reinigung sofort eingesetzt.



Ausbeute: 2.9 g (58% der Theorie [Literatur⁴²⁾ 51%])

VERSUCH 31: Triphenyl-[(5,5-dimethyl-3-oxo-1-cyclohexen-1-yl)-methyl]-phosphoniumbromid (83)

Unter Stickstoffatmosphäre werden 3.4 g (13 mmol) Triphenylphosphin in 10 ml trockenem Diethylether gelöst. Danach werden 2.8 g (13 mmol)



Bromid **82** zugegeben und 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, mehrfach mit Diethylether gewaschen und anschließend getrocknet.

Schmp.: 235°C (Literatur⁴²⁾ 237°C)

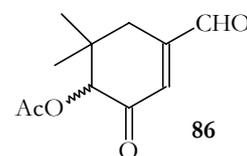
$C_{27}H_{28}OPBr$ $M = 479.39$ g/mol

Ausbeute: 2.8 g (44% der Theorie [Literatur⁴²⁾ 37%])

1H -NMR₃₀₀-Daten von **81** ($CDCl_3/TMS$): $\delta = 1.04$ (s, 6H, C5- CH_3); 2.02 (s, 2H, C4); 2.16 (s, 2H, C6); 5.14 (d, Kopplung zum Phosphor, 2H, $J=16.4$ Hz, CH_2-P); 5.72 (br s; 1H, C2); 7.31-7.92 (m, 15 H, Phenylprotonen)

VERSUCH 32: 6-Acetoxy-5,5-dimethyl-3-formyl-cyclohex-2-en-1-on (**86**)

40.0 g (205 mmol) Acyloinacetat **85** werden in 500 ml Dioxan gelöst. Anschließend werden 34.0 g (305 mmol) Selendioxyd zugegeben und 4 ml Wasser zugetropft. Die Reaktionslösung wird 10 Stunden zum



Sieden erhitzt. Nach beendeter Reaktionszeit wird das ausgefallene Selen heiß abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und über Kieselgel 60 filtriert. Das Kieselgel wird gründlich nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird nun in 50 ml Diethylether

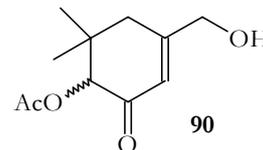
aufgenommen und 4 Stunden refluxiert. Danach kristallisiert das Produkt im Tiefkühlschrank aus. Nach beendeter Auskristallisation wird das Produkt abgesaugt und getrocknet.



Ausbeute: 16.4 g (38% der Theorie [Literatur⁴³⁾ 37%])

VERSUCH 33: 6-Acetoxy-5,5-dimethyl-3-hydroxymethyl-cyclohex-2-en-1-on (90)

Unter Stickstoffatmosphäre werden 8.3 g (40.0 mmol) Aldehyd **86** in 180 ml trockenem Ethanol gelöst. Die Reaktionslösung wird auf 0°C abgekühlt



und portionsweise mit 0.4 g (10.6 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Nach beendeter Zugabe wird 2 Stunden bei 0°C gerührt. Anschließend wird mit 200 ml gesättigter Natriumchloridlösung hydrolysiert. Die Reaktionslösung wird viermal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

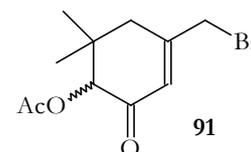
Der Rückstand wird mit 150 ml Diethylether versetzt und die Lösung über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und der Ether im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit Dichlormethan/Diethylether (5:1) gereinigt.



Ausbeute: 3.8 g (48% der Theorie [Literatur⁴³⁾ 43%])

VERSUCH 34: 6-Acetoxy-5,5-dimethyl-3-bromomethyl-cyclohex-2-en-1-on (91)

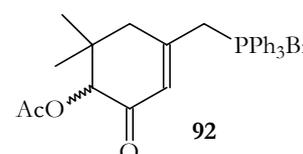
Unter Stickstoffatmosphäre werden 3.8 g (19 mmol) Alkohol **90** in 75 ml trockenem Diethylether gelöst. Die Lösung wird auf 0°C abgekühlt und mit 0.6 ml Pyridin und 0.8 ml Phosphortribromid versetzt. Danach wird eine Stunde bei 0°C gerührt. Die Reaktionslösung wird auf 50 ml gesättigte Natriumchloridlösung gegeben. Die Etherphase wird abgetrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit halbgesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiter eingesetzt.



Ausbeute: 3.1 g (59% der Theorie)

VERSUCH 35: Triphenyl [4-Acetoxy-5,5-dimethyl-3-oxocyclohex-1-en-1-yl] phosphoniumbromid (92)

Unter Stickstoffatmosphäre werden 3.1 g (12 mmol) rohes Bromid **91** zu einer Lösung von 3.1 g (12 mmol) Triphenylphosphin in 10 ml trockenem Diethylether getropft. Die Reaktionslösung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem entfernen des Ethers wird der



Rückstand in Dichlormethan gelöst und in 200 ml Diethylether ausgefällt. Die Fällung wird über Nacht im Kühlschrank vervollständigt. Das ausgefallene Phosphoniumsalz wird abfiltriert und getrocknet.

Schmp.: 214°C

$C_{29}H_{30}O_3PBr$ $M = 537.43$ g/mol

Ausbeute: 3.2 g (50% der Theorie)

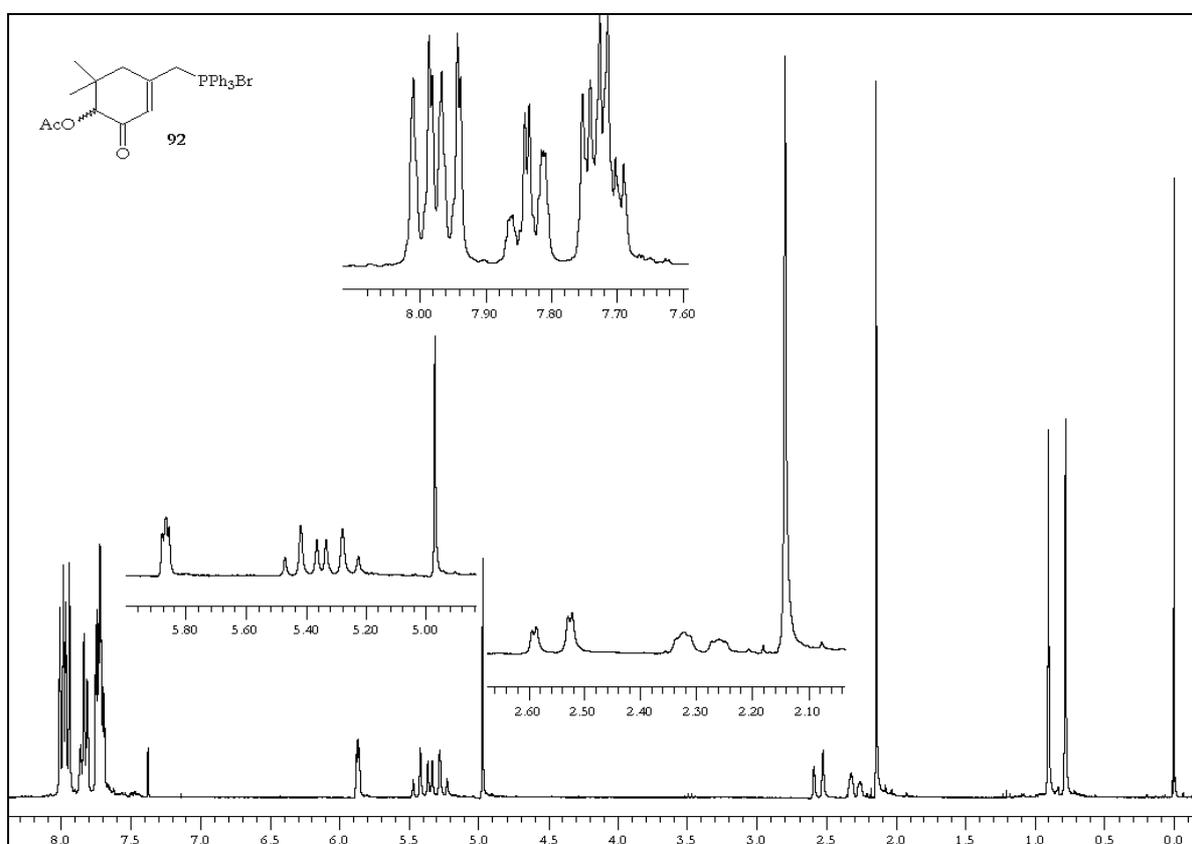


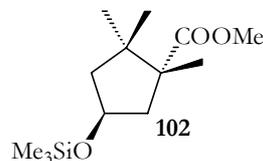
Abbildung 41: 1H -NMR₃₀₀-Spektrum ($CDCl_3$ /TMS) von **92**

1H -NMR₃₀₀-Daten von **92** ($CDCl_3$ /TMS): $\delta = 0.78$ (s, 3H, C2- CH_3);
 0.90 (s, 3H, C2- CH_3); 2.14 (s, 3H, CO- CH_3); 2.28 (m, 1H, C1- H_{syn});
 2.53 (m, 1H, C1- H_{anti}); 4.97 (s, 1H, C3-H); 5.28 (dd, 1H, $J=16.1$ Hz,
 C7- H_a); 5.37 (dd, 1H, $J=16.1$ Hz, C7- H_b); 5.87 (m, 1H, C5-H); 7.6-

8.1 (m, 15H, Ph-H)

VERSUCH 36: (1R,4S)-4-Trimethylsiloxy-1,2,2-trimethylcyclopentan-1-carbonsäuremethylester (102)

Unter Stickstoffatmosphäre werden 12.9 g (69 mmol) Alkohol **100a** in 128 ml trockenem Diethylether gelöst. Die Lösung wird mit 18.3 ml (132 mmol) frisch destilliertem Triethylamin versetzt und auf 0°C abgekühlt. Dann werden 12.5 ml (99 mmol) Trimethylchlorosilan zugetropft. Anschließend wird drei Stunden bei 5-10°C gerührt.



Zum Aufarbeiten wird die Reaktionslösung mit Ammoniakwasser versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und danach über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird mittels fraktionierter Destillation gereinigt.

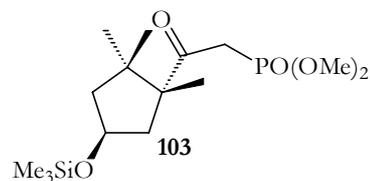
Sdp.: 0.01 mbar / 52°C (Literatur⁶⁷⁾ 2.7 mbar / 82°C)

$C_{13}H_{26}O_3Si$ $M = 258.43$ g/mol

Ausbeute: 16.6 g (93% der Theorie [Literatur⁶⁷⁾ 90%])

VERSUCH 37: Dimethyl-2-oxo-2-[(1R,4S)-4-trimethylsiloxy-1,2,2-trimethylcyclopent-1-yl]-ethylphosphonat (103)

Unter Stickstoffatmosphäre werden 26.2 g (211 mmol) Methanphosphonsäuredimethylester in 270 ml trockenem Tetrahydrofuran vorgelegt. Die Lösung wird auf -70°C abge-



kühlt. Innerhalb von 1.5 Stunden werden 128 ml Butyllithium (15% in

n-Hexan) bei -70 bis -65°C zugetropft. Danach werden noch 1.5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nun werden 10.5 g (40.0 mmol) Siloxyester **102** in 35 ml trockenem Tetrahydrofuran innerhalb von 30 Minuten zugetropft. Anschließend wird noch 2 Stunden bei dieser Temperatur weitergerührt und über Nacht langsam auf 0°C erwärmt.

Bei -10°C wird die Reaktionslösung mit 100 ml einer verdünnten Ammoniak-/Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die weitere Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch fraktionierte Destillation im Ölpumpenvakuum.

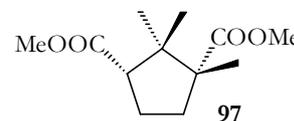
Sdp.: 0.01 mbar / 118-122°C (Literatur⁶⁷) 0.001 mbar / 110°C)

$C_{15}H_{31}O_5PSi$ M = 350.46 g/mol

Ausbeute: 12.8 g (90% der Theorie [Literatur⁶⁷] 94%)

VERSUCH 38: (+)-Camphersäuredimethylester (**97**)

20.0 g (100 mmol) (+)-Camphersäure **96** werden in 25 ml Natronlauge (8 mol/l) gelöst. Nach dem Abkühlen werden 14.2 ml (150 mmol) Dimethylsulfat zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eine Stunde auf 60°C erhitzt.



Die abgekühlte Lösung wird mit Diethylether extrahiert und die Etherphase mit verdünnter Natriumcarbonatlösung neutralgewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Roh-

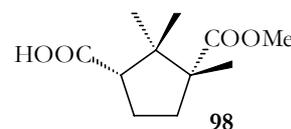
produkt wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.



Ausbeute: 20.5 g (90% der Theorie [Literatur⁶⁷⁾ 97%])

VERSUCH 39: (+)-Camphersäure-1-methylester (98)

20.5 g (90.0 mmol) Diester **97** werden in 130 ml Methanol gelöst und mit 3.60 g Natriumhydroxid in 67 ml Wasser versetzt. Anschließend wird 16



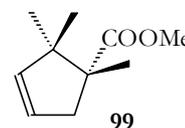
Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird danach noch eine Stunde zum Sieden erhitzt. Das Methanol wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mit 40 ml Wasser verdünnt und die wäßrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die wäßrige Phase wird nun mit konzentrierter Salzsäure angesäuert (pH = 1) und dann mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.



Ausbeute: 17.2 g (89% der Theorie [Literatur⁶⁷⁾ 94%])

VERSUCH 40: 1,2,2-Trimethylcyclopent-3-en-1-carbonsäuremethylester (99)

10.0 g (47.0 mmol) Monoester **98** werden in 100 ml Benzol gelöst. 1.53 g Kupfer-(II)-acetat (über Phosphor-pentoxid getrocknet), 2.34 g frisch destilliertes Pyridin



und 23.6 g Bleitetraacetat werden anschließend zugegeben. Die Lösung wird nun drei Stunden zum Sieden erhitzt (Gasentwicklung). Nach dem Erkalten wird die Lösung filtriert.

Danach wird die Lösung mit 10% Salpetersäure bis zur Gelbfärbung gewaschen und dann mit verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung neutral gewaschen. Die Benzolphase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels fraktionierter Destillation im Vakuum gereinigt.

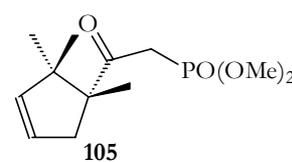
Sdp.: 20 mbar / 70-73°C (Literatur⁷³⁾ 21 mbar / 72°C)

$C_{10}H_{16}O_2$ $M = 168.23 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 4.60 g (58% der Theorie [Literatur⁷³⁾ 51%])

VERSUCH 41: **Dimethyl-2-oxo-2-[(R)-1,2,2-trimethylcyclopent-3-en-1-yl]-ethylphosphonat (105)**

Unter Stickstoffatmosphäre werden 21.1 g (210 mmol) Methanphosphonsäuredimethylester in 267.5 ml trockenem Tetrahydrofuran vorgelegt. Die



Lösung wird auf -70°C gekühlt. Dann wird innerhalb von 2 Stunden 130 ml Butyllithium (15% in n-Hexan) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird noch weitere 2 Stunden bei -70°C gerührt. Bei dieser Temperatur wird anschließend 6.80 g (40.0 mmol) Ester **99** in 35 ml trockenem Tetrahydrofuran zugetropft. Die Reaktionslösung wird 3 Stunden bei -70°C gerührt und dann läßt man über Nacht langsam erwärmen.

Die Reaktionslösung wird bei -10°C mit verdünnter Ammoniak-/Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die wäßrige Phase wird abgetrennt

und zweimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Danach wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zur weiteren Reinigung wird der Rückstand im Ölpumpenvakuum fraktioniert destilliert.

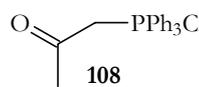
Sdp.: 0.01 mbar / 90-95°C (Literatur⁶⁷⁾ 0,001 mbar / 90°C)

$C_{12}H_{21}O_4P$ $M = 260.27$ g/mol

Ausbeute: 6.20 g (60% der Theorie [Literatur⁶⁷⁾ 95%])

VERSUCH 42: Acetonyltriphenylphosphoniumchlorid (108)

Zu einer Lösung von 100 g (380 mmol) Tri-
phenylphosphin in 300 ml Chloroform werden 35.2 g
(340 mmol) Chloraceton **107** gegeben. Anschließend wird die Mischung 6
Stunden zum Sieden erhitzt. Dann tropft man die erkaltete Lösung lang-
sam in 1.5 l Diethylether, filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab und
trocknet ihn.



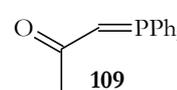
Schmp.: 235°C (Literatur⁷¹⁾ 237°C)

$C_{21}H_{20}OClP$ $M = 354.81$ g/mol

Ausbeute: 119 g (99% der Theorie)

VERSUCH 43: Acetonyltriphenylphosphoran (109)

259 g (720 mmol) Acetonylidetriphenylphospho-
niumchlorid **108** werden in 1.7 l destilliertem Wasser aufge-
schlämmt. Danach werden 763 ml einer 10% Natriumcarbonatlösung



zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

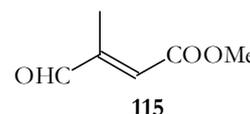
Schmp.: 201°C (Literatur⁷¹⁾ 199-202°C)

$C_{21}H_{19}OP$ $M = 318.35 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 197 g (86% der Theorie [Literatur⁷¹⁾ 82%])

VERSUCH 44: **E/Z-3-Formylcrotonsäuremethylester (115)**

Unter Stickstoffatmosphäre werden 6.96 g Natriumhydrid (80% in Paraffin) in 250 ml trockenem Tetrahydrofuran vorgelegt. Bei 0°C werden 42.6 g (223 mmol) Trimethylphosphonoacetat **112** in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran zugetropft. Nach 1 Stunde rühren bei 10°C wird das Reaktionsgemisch auf 0°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam 29.5 g (250 mmol) Brenztraubenaldehyddimethylacetal **113** in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran zugetropft. Danach wird die Reaktionslösung insgesamt 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.



Zur Reaktionslösung werden 100 ml Wasser zugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase wird zweimal mit etwa 50 ml Diethylether extrahiert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt wird zur Deacetalisierung mit 150 ml Aceton und 100 ml 5% Schwefelsäure versetzt und dann 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit 150 ml Wasser versetzt und fünfmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mehrfach mit insgesamt 100 ml 5% Natriumhydrogencarbonat-

lösung und dreimal mit gesättigter Natriumchloridlösung säurefrei gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird durch fraktionierte Destillation im Vakuum gereinigt.

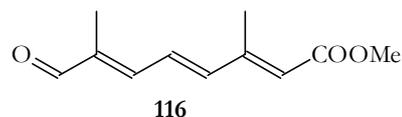
Sdp.: 17 mbar / 69-73°C (Literatur⁶⁷⁾ 20 mbar / 71-74°C)

$C_6H_8O_3$ $M = 128.12 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 18.8 g (66% der Theorie [Literatur⁶⁷⁾ 85%])

VERSUCH 45: 3-Methyl-7-formyl-2,4,5-oktatriensäuremethylester (116)

Eine Lösung von 47 g 4,4-Dimethoxy-3-methyl-but-2-en-1-yl-triphenylphosphoniumbromid **117** (0.10 mol) in 100 ml trockenem



Methanol wird unter Stickstoffatmosphäre mit 5.4 g Natriummethanolat (0.10 mol) versetzt. Die Reaktionslösung wird anschließend 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 7.8 g C5-Ester **115** (60 mmol) zutropft. Das Reaktionsgemisch wird 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Lösung mit 100 ml Wasser versetzt wurde, wird die Reaktionslösung mit insgesamt 400 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Das Rohprodukt wird in 100 ml Ethylacetat und 200 ml n-Hexan gelöst. Das Gemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und filtriert. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 75 ml Aceton und 50 ml 5% Schwefelsäure gelöst und eine

Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird 50 ml Wasser zugegeben und mit insgesamt 300 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel 60 mit Dichlormethan chromatographisch gereinigt. Das Produkt ist eine ölige Substanz, die im Kühlschrank zu einem gelblich-weißen Feststoff auskristallisiert.

Schmp.: 89°C (Literatur⁷⁵) 93.5-95°C für *all-trans*)

$C_{11}H_{14}O_3$ $M = 194.23 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 10 g (86% der Theorie)

UV-VIS: $\lambda_{\max} (\log \epsilon) = 316.0 \text{ nm} (4.57)$ in Ethanol

MS (70eV) von 116: m/z [%] = 194 (52.9) [M^+]; 163 (33.5) [$M^+ - 31$]; 162 (58.4) [$M^+ - 32$]; 134 (46.5) [$M^+ - 60$]; 105 (41.0) [$M^+ - 89$]; 91 (100.0) [$M^+ - 103$];

hochaufgelöstes MS (70eV) von 116:

MG berechnet: 194.0943

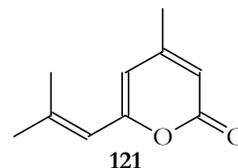
MG gefunden: 194.0940 ± 0.0003

IR-Spektrum von 116 (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3000-2800 (CH, CH_2 , CH_3); 1711, 1622 (C=O); 1390 (CH_3); 1158 (C-O);

$^1\text{H-NMR}_{300}$ -Daten von 116 (CDCl_3/TMS): δ [ppm]: 1.96 (d, 3H, $J=1.0 \text{ Hz}$, C3- CH_3); 2.38 (d, 3H, $J=1.2 \text{ Hz}$, C7- CH_3); 3.75 (s, 3H, C1- OCH_3); 5.97 (s, 1H, C2-H); 6.69 (d, 1H, $J=14.6 \text{ Hz}$, C4-H); 6.93 (m, 1H, C5- H_{cis}); 6.96 (m, 1H, C5- H_{trans}); 7.02 (d, 1H, $J=14.4 \text{ Hz}$, C6- H_{trans}); 7.06 (d, 1H, $J=14.4 \text{ Hz}$, C6- H_{cis}); 9.51 (s, 1H, C7-CHO)

VERSUCH 46: 4-Methyl-6-(2-methylpropenyl)-2H-pyran-2-on**(121)**

5.0 g (50 mmol) 3,3-Dimethylacrylsäure **121a** werden in 30 ml Methansulfonsäure gelöst und auf 80°C erhitzt. Bei dieser Temperatur werden 5.0 g Phosphor- pentoxid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird anschließend noch 30 Minuten bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch auf Eiswasser gegeben. Die wäßrige Phase wird mehrfach mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.



Zur weiteren Reinigung (für die Spektroskopie) wird das Rohprodukt in n-Hexan umkristallisiert und heiß abfiltriert.

Schmp.: 42-43°C (Literatur⁷⁶) 45-46°C)

C₁₀H₁₂O₂ M = 164.20 g/mol

Ausbeute: 3.4 g (83% der Theorie [Literatur⁷⁶) 83%/Rohprodukt])

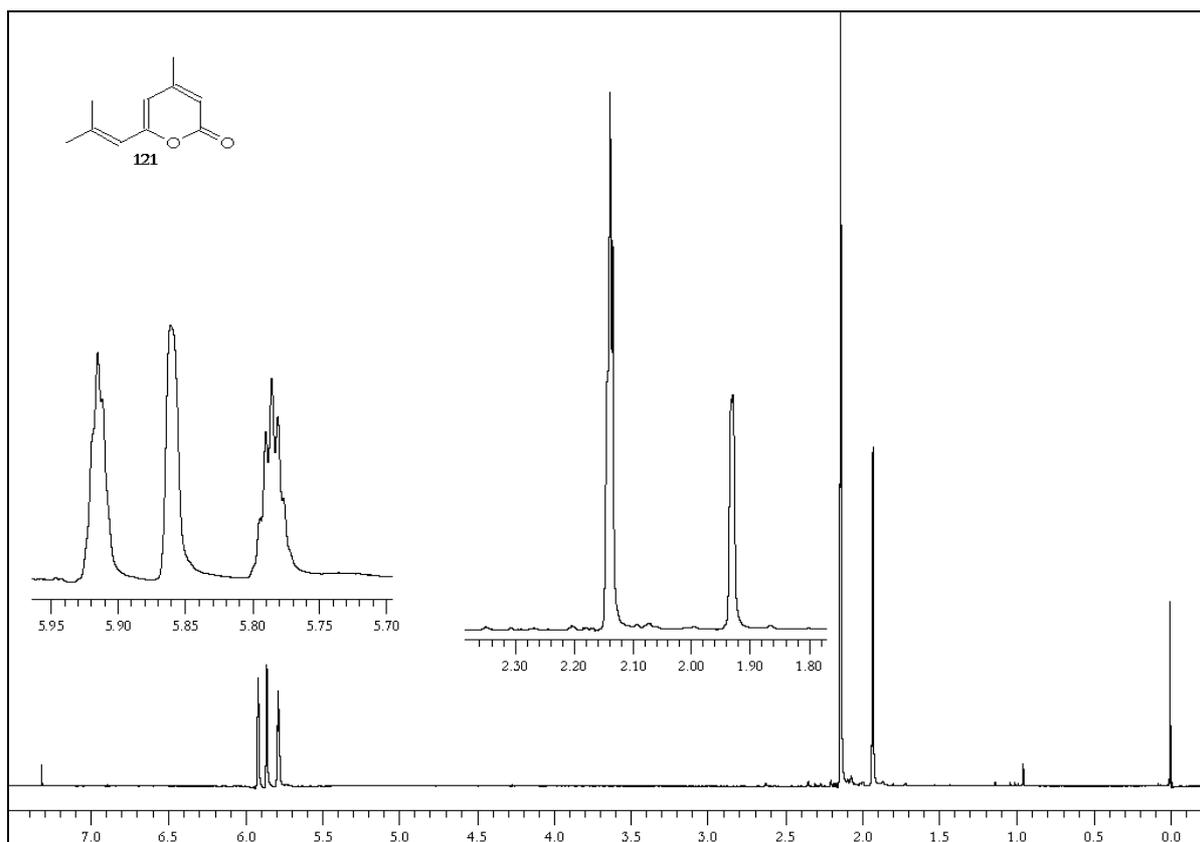
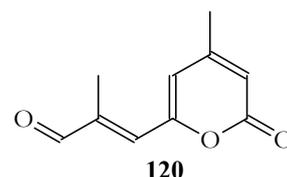


Abbildung 42: $^1\text{H-NMR}_{300}$ -Spektrum (CDCl_3/TMS) von **121**

$^1\text{H-NMR}_{300}$ -Daten von **121** (CDCl_3/TMS): $\delta[\text{ppm}]$: 1.92 (s, 3H, C4- CH_3); 2.13 (s, 6H, C2'- CH_3); 5.78 (t, 1H, C3-H); 5.86 (s, 1H, C1'/5-H); 5.92 (s, 1H, C1'/5-H)

VERSUCH 47: 2-Methyl-3-(4-methyl-2-oxo-2H-pyran-6-yl)-propenal (120)

3.0 g (18 mmol) Pyranon **121** werden in 18 ml Dioxan und 1.2 ml Wasser gelöst. Danach werden 2.2 g (20 mmol) Selendioxid zugegeben. Die Suspension wird 12 Stunden zum Sieden erhitzt.



Danach wird vom ausgefallenen Selen abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Feststoff wird in wenig Methanol umkristallisiert und über Nacht auskristallisiert. Das ockerfarbene Produkt wird abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Schmp.: 127-129°C (Literatur⁷⁸⁾ 134-135°C)

$C_{10}H_{10}O_3$ $M = 178.18 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 1.7 g (53% der Theorie [Literatur⁷⁶⁾ keine Angabe])

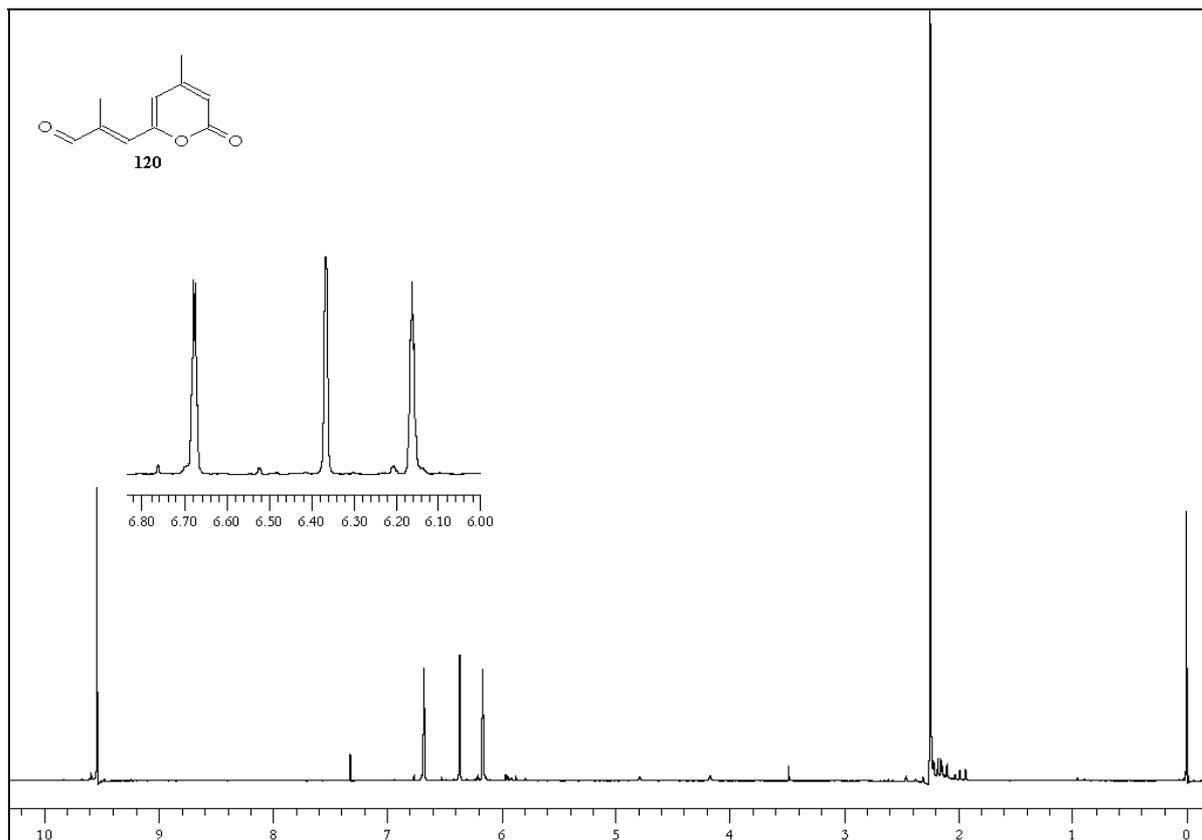
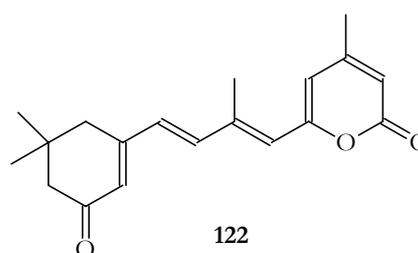


Abbildung 43: $^1\text{H-NMR}_{300}$ -Spektrum (CDCl_3/TMS) von **120**

$^1\text{H-NMR}_{300}$ -Daten von **120** (CDCl_3/TMS): δ [ppm]: 2.24 (s, 6H, C2-CH₃, C4'-CH₃); 6.16 (m, 1H, C3'-H); 6.37 (s, 1H, C3/5'-H); 6.68 (m, 1H, C3/5'-H); 10.70 (s, 1H, C2-CHO)

VERSUCH 48: 4-Methyl-6-[2-methyl-4-(5,5-dimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-1,3-butadien-1-yl]-2H-pyran-2-on (122)

Unter Stickstoffatmosphäre werden 0.90 g (5.0 mmol) Natriumbis(trimethylsilyl)amid **123** in 50 ml Benzol gelöst. 2.4 g (5.0 mmol) Phosphoniumsalz **83** werden zugegeben und die Lösung eine



Stunde zum Sieden erhitzt. Danach werden 0.9 g Pyranonaldehyd **120** in 38 ml warmem Benzol zugegeben. Die Lösung wird 12 Stunden bei

Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung filtriert und das Benzol im Vakuum entfernt. Zur Reinigung wird der Rückstand in trockenem Methanol umkristallisiert. Man erhält orange Blättchen.

Schmp.: 159°C

$C_{19}H_{22}O_3$ $M = 298.38 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 0.43 g (29% der Theorie)

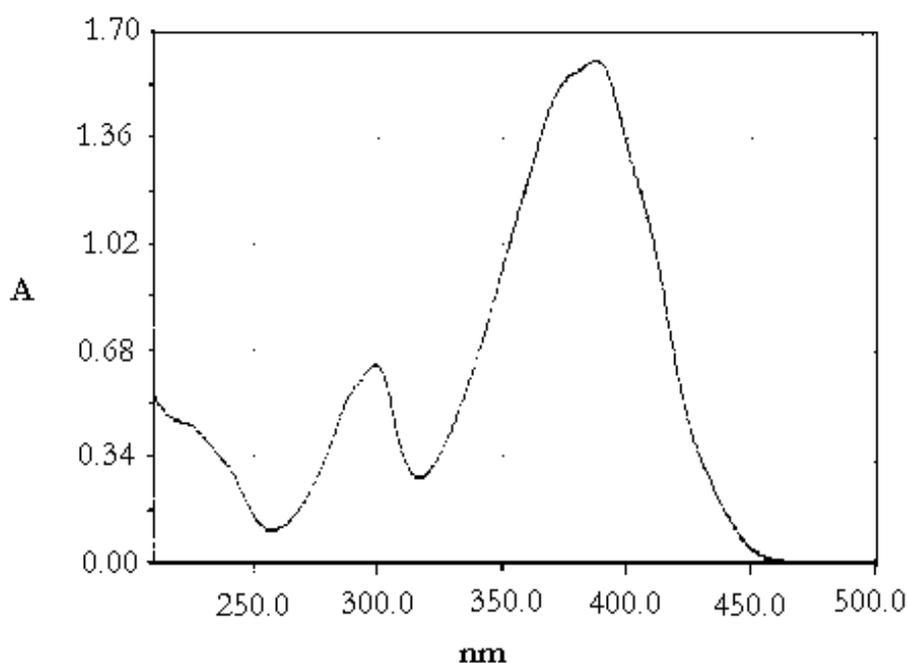


Abbildung 44: UV-VIS-Spektrum (Ethanol) von **122**

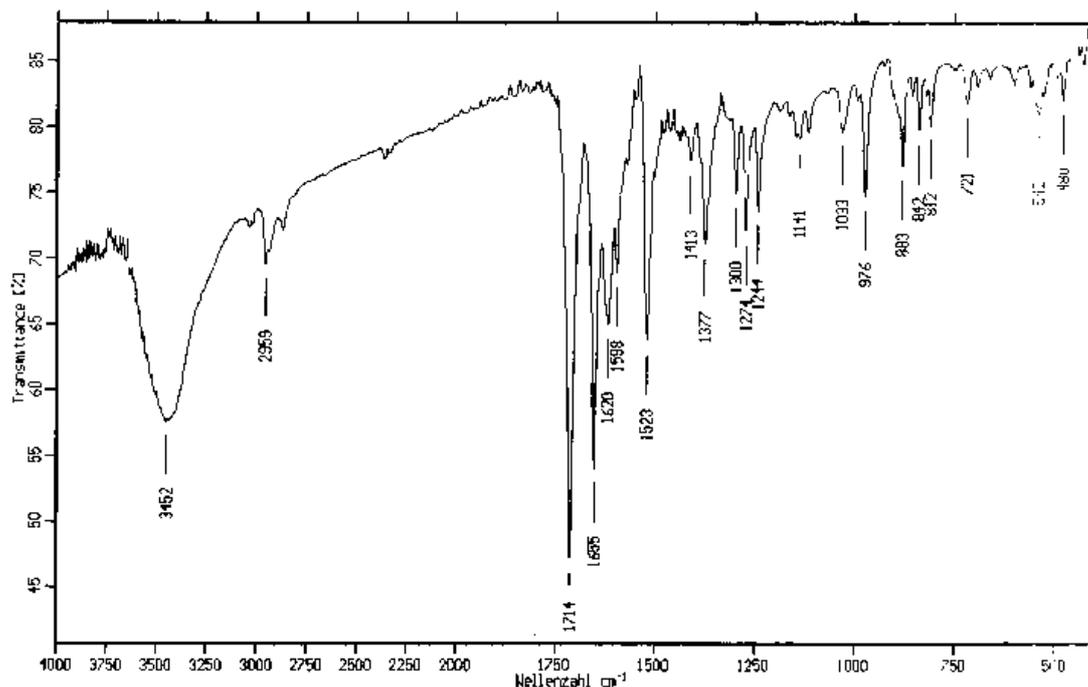
UV-VIS: $\lambda_{\max} (\log \epsilon) = 387 \text{ nm} (4.60); 298 \text{ nm} (4.20)$ in Ethanol

MS (70eV) von 122: $m/z [\%] = 298 (80) [M^+]; 189 (35) [M^+-109]; 109 (100) [M^+-189]; 53 (30) [M^+-245];$

hochaufgelöstes MS (70eV) von 122:

MG berechnet: 298.1569

MG gefunden: 298.1575 ± 0.0004

Abbildung 45: IR-Spektrum (KBr) von **122**

IR-Spektrum von **122** (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2959 (CH, CH₂, CH₃); 1714 (CO-O-C=C); 1655, 1620 (C=O); 1523 (CH₃);

¹H-NMR₃₀₀-Daten von **122** (CDCl₃/TMS): δ [ppm]: 1.10 (s, 6H, C2-CH₃); 2.18 (d, 3H, J=1.1 Hz, C9-CH₃); 2.30 (s, 2H, C3-H); 2.35 (s, 3H, C13-CH₃); 2.42 (s, 2H, C1-H); 6.01 (s, 1H, C5-H); 6.07 (s, 1H, C14-H); 6.12 (s, 1H, C10-H); 6.62 (d, 1H, J=15.9 Hz, C7-H); 6.74 (d, 1H, J=15.9 Hz, C8-H); 7.52 (m, 1H, C12-H)

Im Bereich von 7.4-7.7 ppm befinden sich Peaks, die Triphenylphosphin-oxid zugeordnet werden konnten.

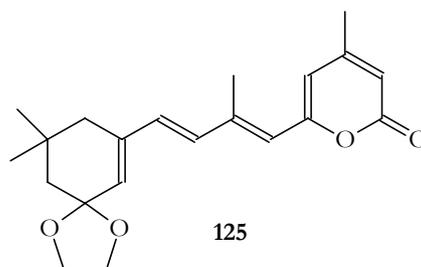
¹³C-NMR₇₅-Daten von **122** (CDCl₃/TMS): δ [ppm]: 14.41 (C-20); 21.39 (C-19); 28.44 (C-16/17); 33.29 (C-2); 39.09 (C-1); 51.36 (C-3); 110.67 (C-10); 111.62 (C-12); 124.94 (C-14); 132.08 (C-5); 132.49 (C-7); 138.89 (C-8); 142.09 (C-9); 154.06 (C-6); 155.70 (C-13); 158.76 (C-11); 161.89 (C-15); 200.03 (C-4)

VERSUCH 49: Natrium-bis(trimethylsilyl)amid (123)

Unter Stickstoffatmosphäre werden 2.4 g (15 mmol) $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NNa}$ Hexamethyldisilazan **124a** in 4 ml Benzol vorgelegt. 1.0 g **123** (13 mmol) einer 50% Natriumamid-Lösung **124b** in Toluol werden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 4.5 Stunden zum Sieden erhitzt (bis kein Ammoniak mehr entweicht). Das so entstandene Amid **123** wird direkt ohne weitere Aufarbeitung eingesetzt.

VERSUCH 50: 2-Z-3,7-Dimethyl-9-(5,5-dimethyl-3-oxo-1-cyclohexenyl)-nona-2,4,6,8-tetraensäure (126)a) Schutz der Carbonylfunktion

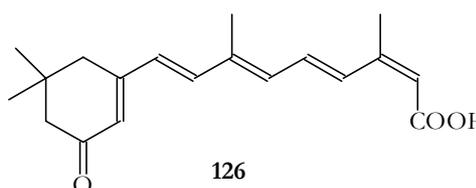
0.85 g (2.8 mmol) C19-Pyranon **122** werden in 3.4 ml Orthoameisensäuretriethylester und 3.4 ml Ethylenglykol gelöst und mit wenig p-Toluolsulfonsäure



versetzt. Danach wird 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung auf 25 ml gesättigte Natriumchloridlösung gegossen. Die wäßrige Phase wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung säurefrei gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

b) Reduktive Ringöffnung zu 126

Unter Stickstoffatmosphäre wird **125** in 82 ml trockenem Methanol gelöst



und mit 1.5 g (27 mmol) Kaliumhydroxid und 0.62 g (16 mmol) Natrium-

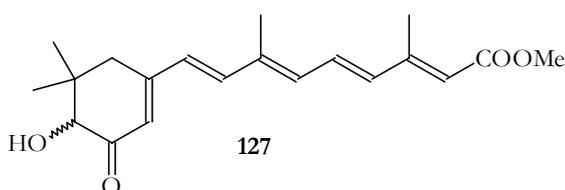
tetrahydroborat versetzt. Die Reaktionslösung wird 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Lösung filtriert und die Säure **126** durch Zugabe von etwa 100 ml 20% Essigsäure ausgefällt. Das Produkt fällt nur in geringer Menge an und bisherige Reinigungsversuche waren nicht erfolgreich.



Ausbeute: 80 mg (10% der Theorie)

VERSUCH 51: 3,7-Dimethyl-9-(4-(R,S)-hydroxy-5,5-dimethyl-3-oxo-1-cyclohexenyl)-2,4,6,8-nonatetraensäuremethylester (127)

Unter Stickstoffatmosphäre werden 4.0 g (7.0 mmol) Phosphoniumsalz **89** in 25 ml trockenem Methanol gelöst.



Danach werden 1.3 g (10 mmol) Formylester **115** zugegeben. Zu dieser Lösung werden 0.8 g (14 mmol) Natriummethanolat in 45 ml trockenem Methanol zugetropft. Danach wird die Reaktionslösung 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 100 ml Wasser zugegeben. Die wäßrige Lösung wird mit Dichlormethan extrahiert (bis CH_2Cl_2 farblos ist). Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieslegel 60 mit n-Hexan/Ethylacetat (3:1) gereinigt.

Schmp.: 132°C



Ausbeute: 0.58 g = 25% der Theorie

UV-VIS: λ_{max} (log ϵ) = 377 nm (4.03) in Ethanol

MS (70eV) von 127: m/z [%] = 331 (22.5) [$M^+ + 1$]; 330 (100.0) [M^+];
199 (35.5) [$M^+ - 131$]; 171 (66.3) [$M^+ - 159$]; 91 (50.6) [$M^+ - 239$];

hochaufgelöstes MS (70eV) von 127:

MG berechnet: 330.2195

MG gefunden: 330.2203 ± 0.0004

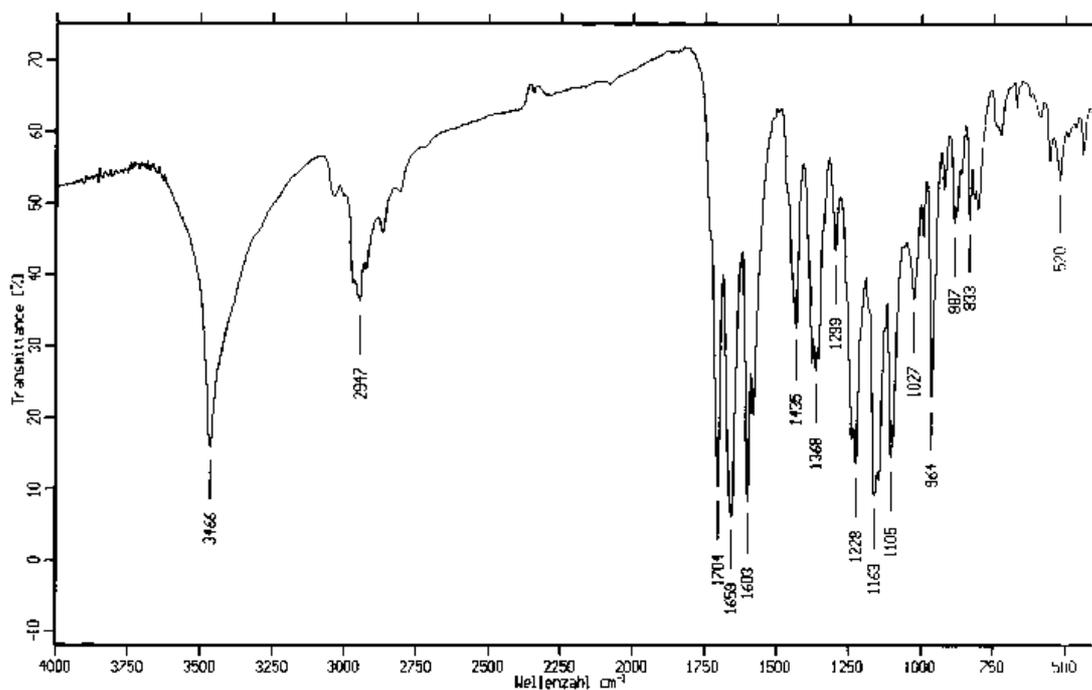


Abbildung 46: IR-Spektrum (KBr) von 127

IR-Spektrum von 127 (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3466 (OH); 2947 (CH, CH_2 , CH_3); 1704, 1659, 1602 (C=O); 1368 (CH_3);

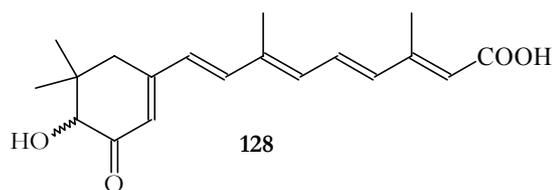
$^1\text{H-NMR}_{300}$ -Daten von 127 (CDCl_3/TMS): δ [ppm]: 0,85 (s, 3H, C2- CH_3);
1.28 (s 3H; C2- CH_3); 2.03 (s 3H; C9- CH_3); 2.36 (d, 3H, $J=1.1$ Hz, C13- CH_3);

2.40 (d, 1H, $J=1.1$ Hz, 1-H_a), 2.51 (d, 1H, $J=2.1$ Hz, 1-H_b); 3.73 (s, 3H, O-CH₃); 3.75 (s, 1H, 3-H); 4.02 (s, 1H, 3-OH); 5.86 (s, 1H, 14-H); 6.11 (d, 1H, $J=2.0$ Hz, 5-H); 6.45 (m, 3H, 7-H, 10-H, 12-H); 6.76 (d, 1H, $J=15.9$ Hz, 8-H); 6.99 (dd, 1H, $J=11.3$ Hz, 15.1 Hz, 11-H)

¹³C-NMR₇₅-Daten von **127** (CDCl₃/TMS): δ [ppm]: 12.89 (C-19); 13.20 (C-20); 18.21 (C-16/17_{ax}); 27.97 (C-16/17_{äq}); 39.23 (C-2); 39.65 (C-1); 51.12 (O-CH₃); 80.24 (C-3); 120.10 (C-14); 124.13 (C-5); 129.26 (C-7); 130.10 (C-11); 135.87 (C-9); 138.52 (C-12); 140.18 (C-8); 152.06 (C-13); 155.59 (C-6); 167.24 (C-15); 199.66 (C-4)

VERSUCH 52: 3,7-Dimethyl-9-(4-(R,S)-hydroxy-5,5-dimethyl-3-oxo-1-cyclohexenyl)-2,4,6,8-nonatetraensäure (128)

Unter Stickstoffatmosphäre werden 110 mg (0.33 mmol) C19-Ester **127** in 6 ml Methanol vorgelegt und mit 3 ml 20% Kaliumhydroxid-

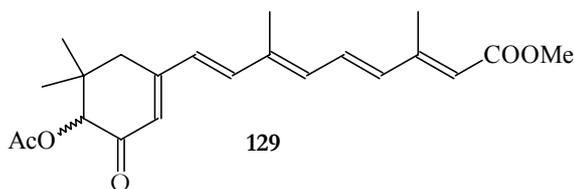


lösung versetzt. Dann wird 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit einer Ammoniumchlorid-/verdünnter Salzsäure-Lösung angesäuert. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es bleibt ein Feststoff zurück, der nicht einheitlich ist und sich auch nicht weiter reinigen ließ.



VERSUCH 53: 3,7-Dimethyl-9-(4-(R,S)-acetoxy-5,5-dimethyl-3-oxo-1-cyclohexenyl)-2,4,6,8-nonatetraensäuremethylester (129)

Unter Stickstoffatmosphäre werden 0.9 g (5.0 mmol) Natriumbis(trimethylsilyl)amid **123** in 50 ml Benzol gelöst. Danach wer-



den 2.6 g (5.0 mmol) C9-Phosphoniumsalz **92** dazugegeben und 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Anschließend werden 1.0 g (5.0 mmol) C10-Aldehydester **116** in 38 ml warmem Benzol zugegeben. Die Reaktionslösung wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wird die Lösung filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Kieselgel 60, n-Hexan/ Ethylacetat 2:1) gereinigt.

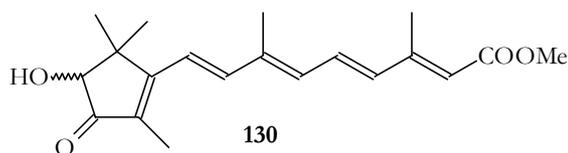


Ausbeute: 0.1 g = 5% der Theorie

VERSUCH 54: 3,7-Dimethyl-9-(5(R,S)-hydroxy-2,4,4-trimethyl-1-oxo-3-cyclopentenyl)-2,4,6,8-nonatetraensäuremethylester

(130)

Unter Stickstoffatmosphäre werden 3.6 g (6.4 mmol) Phosphoniumsalz **111** in 65 ml trockenem



Methanol gelöst. Dann werden 0.5 g (9.3 mmol) Natriummethanolat zu der Lösung gegeben und 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von Formylester **115** (1.3 g, 10.0 mmol) wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 150 ml Wasser/gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben. Die wässrige Phase wird mit Di-

chlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit n-Hexan/Ethylacetat 1:1 gereinigt.

Schmp.: 151°C

$C_{20}H_{26}O_4$ $M = 330.42 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 1.7 g (80% der Theorie)

UV-VIS: $\lambda_{\max} (\log \epsilon) = 380 \text{ nm (4.57)}$ in Ethanol

MS (70eV) von **130**: m/z [%] = 330 (100.0) [M^+]; 271 (74.2) [$M^+ - 59$];
177 (40.7) [$M^+ - 153$]; 171 (33.7) [$M^+ - 159$]; 91 (37.5) [$M^+ - 239$];

hochaufgelöstes MS (70eV) von **130**:

MG berechnet: 330.1831

MG gefunden: 330.1816 ± 0.0007

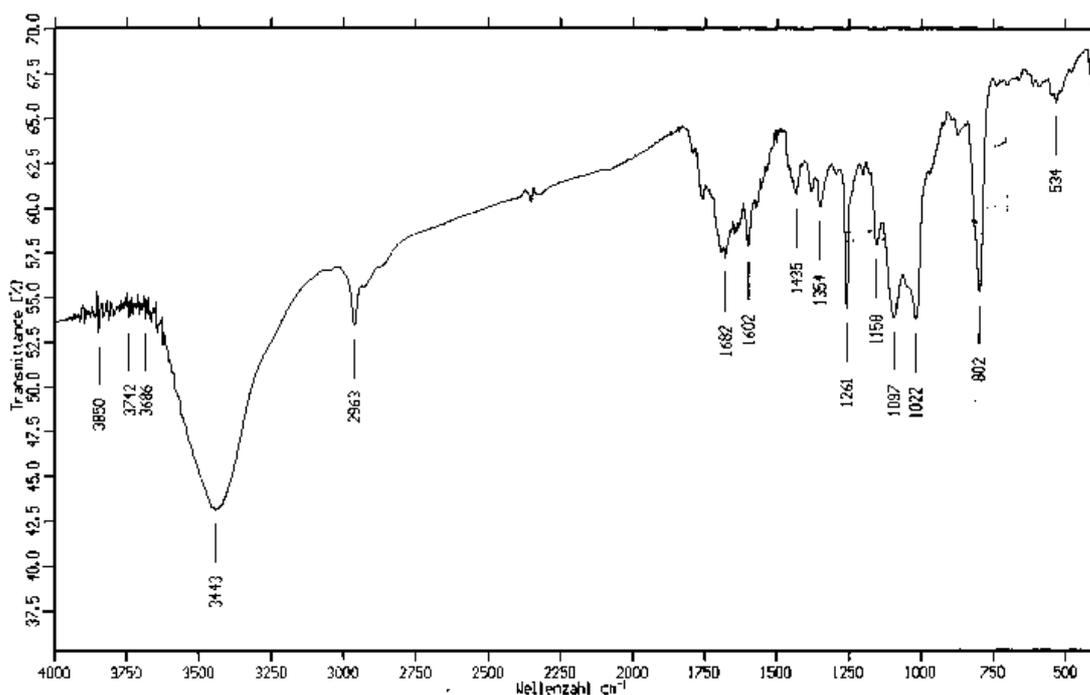


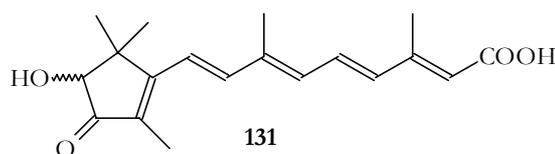
Abbildung 47: IR-Spektrum (KBr) von **130**

IR-Spektrum von **130** (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3443 (OH); 2963, 2800 (CH, CH₂, CH₃); 1682, 1602 (C=O); 1435 (CH₃);

¹H-NMR₃₀₀-Daten von **130** (CDCl₃/TMS): δ [ppm]: 1.19 (s, 3H, C1-CH₃); 1.41 (s, 3H, C1-CH₃); 2.07 (s, 1H, C9-CH₃); 2.37 (d, ³J=1.1 Hz, 3H, C13-CH₃); 3.26 (s, 1H, C3-OH); 3.73 (s, 3H, C15-OCH₃); 3.97 (s, 1H, C3-H); 5.86 (s, 1H, C14-H); 6.46 (m, 3H, C7-H, C10-H, C12-H); 6.94 (d, ³J=15.7 Hz, 1H, C8-H); 7.01 (dd, J=11.8 Hz, 1H, C11-H)

VERSUCH 55: 3,7-Dimethyl-9-(5(R,S)-hydroxy-2,4,4-trimethyl-1-oxo-3-cyclopentenyl)-2,4,6,8-nonatetraensäure (131)

Unter Stickstoffatmosphäre werden 1.6 g (4.8 mmol) Ester **130** in 90 ml Methanol gelöst. Anschließend



werden 47 ml 20% Kaliumhydroxidlösung zugegeben und 30 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird mit gesättigter

Ammoniumchloridlösung neutralisiert und dann mit wenig Eisessig angesäuert. Die wäßrige Phase wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in wenig Ethylacetat gelöst und in n-Hexan getropft. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet.

Schmp.: 109°C

$C_{19}H_{23}O_4$ $M = 315.38 \text{ g/mol}$

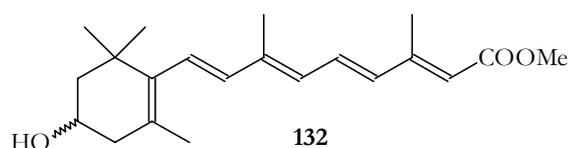
Ausbeute: 120 mg (8% der Theorie)

UV-VIS: $\lambda_{\max} (\log \epsilon) = 380 \text{ nm} (4.57)$ in Ethanol

$^1\text{H-NMR}_{300}$ -Daten von **131** (CDCl_3/TMS): $\delta[\text{ppm}]$: 1.18 (s, 3H, C1- CH_3); 1.40 (s, 3H, C1- CH_3); 2.08 (s, 1H, C9- CH_3); 2.37 (d, $^3J=1.1 \text{ Hz}$, 3H, C13- CH_3); 3.26 (s, 1H, C3-OH); 3.97 (s, 1H, C3-H); 5.86 (s, 1H, C14-H); 6.46 (m, 3H, C7-H, C10-H, C12-H); 6.94 (d, $^3J=15.7 \text{ Hz}$, 1H, C8-H); 7.01 (dd, $J=11.8 \text{ Hz}$, 1H, C11-H)

VERSUCH 56: 3,7-Dimethyl-9-(4(R,S)-hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexenyl)-2,4,6,8-nonatetraensäuremethylester (132)

Unter Stickstoffatmosphäre
werden 5.0 g (9.7 mmol)
Phosphoniumsalz **110** in 90 ml



trockenem Methanol gelöst. Nach der Zugabe von 1.04 g (19.3 mmol) Natriummethanolat wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann

werden 1.3 g (9.8 mmol) Formylester **115** zugetropft. Danach wird 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 150 ml Wasser zugegeben und die wäßrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und mit n-Hexan (1:6) versetzt. Dann wird über Nacht im Kühlschrank Triphenylphosphinoxid ausgefällt. Das Triphenylphosphinoxid wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit Ethylacetat/n-Hexan (1:1) gereinigt.

Schmp.: 71°C (Literatur⁸⁰) 122-123°C für den 3R-Ester)

$C_{21}H_{30}O_3$ M = 330.46 g/mol

Ausbeute: 1.8 g (56% der Theorie)

MS (70eV) von **132**: m/z [%] = 331 (23.5) [$M^+ + 1$]; 330 (100.0) [M^+];
271 (36.7) [$M^+ - 59$]; 197 (30.1) [$M^+ - 133$]; 177 (33.4) [$M^+ - 153$]; 131 (30.3)
[$M^+ - 199$]; 105 (41.8) [$M^+ - 225$];

hochaufgelöstes MS (70eV) von **132**:

MG berechnet: 330.1831

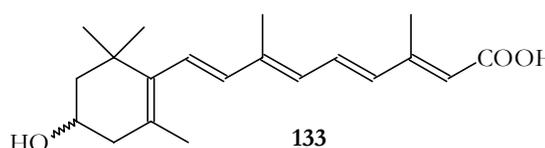
MG gefunden: 330.1832 ± 0.0007

1H -NMR₃₀₀-Daten von **132** (CDCl₃/TMS): δ [ppm]: 1.07 (s, 6H, C1-CH₃);
1.48 (dd, 1H, J=12.0 Hz, C2-H_{syn}); 1.73 (s, 3H, C5-CH₃); 1.78 (ddd, 1H,
J=2.1, 3.6, 12.1 Hz, C2-H_{anti}); 2.00 (s, 3H, C9-CH₃); 2.07 (m, 1 H, C4-

H_{syn}); 2.36 (d, 3H, J=0.9 Hz, C13-CH₃); 2.42 (m, 1H, C4-H_{anti}); 3.71 (d, 3H, J=1.9 Hz, COOCH₃); 3.95-4.09 (m, 1H, C3-H); 5.81 (s, 1H, C3-OH); 5.86-6.25 (m, 3H, C7-H, C10-H, C12-H); 6.30 (d, 1H, J=15.1 Hz, C8-H); 7.00 (dd, 1H, J=11.4, 15.0 Hz, C11-H);

VERSUCH 57: 3,7-Dimethyl-9-(4(R,S)-hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexenyl)-2,4,6,8-nonatetraensäure (133)

Unter Stickstoffatmosphäre werden 220 mg (0.7 mmol) Ester **132** in 10 ml Methanol gelöst. Dann



werden 12 ml 20% Kaliumhydroxidlösung zugegeben und dann 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit gesättigter Ammoniumchloridlösung neutralisiert und dann mit wenig Eisessig angesäuert. Die wäßrige Phase wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst und bis zur Trübung mit n-Hexan versetzt. Die Säure **132** wird im Kühlschrank ausgefällt. Der Feststoff wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet.

Schmp.: 158°C (Literatur⁸⁰) 187-188°C für die 3R-Säure)

C₂₀H₂₈O₃ M = 316.44 g/mol

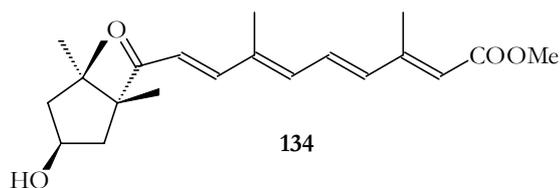
Ausbeute: 40 mg = 18% der Theorie

¹H-NMR₃₀₀-Daten von **133** (CDCl₃/TMS): δ[ppm]: 1.08 (s, 6H, C1-CH₃);

1.48 (dd, 1H, $J=11.8, 11.8$ Hz, C2-H_{syn}); 1.74 (s, 3H, C5-CH₃); 1.78 (ddd, 1H, $J=2.1, 3.6, 12.1$ Hz, C2-H_{anti}); 2.01 (s, 3H, C9-CH₃); 2.07 (m, 1H, C4-H_{syn}); 2.37 (d, 3H, $J=0.9$ Hz, C13-CH₃); 2.42 (m, 1H, C4-H_{anti}); 4.01 (dddd, 1H, $J=3.5, 5.5, 10.0, 12.0$ Hz, C3-H); 5.81 (s, 1H, C3-OH); 5.89-6.26 (m, 3H, C7-H, C10-H, C12-H); 6.33 (d, 1H, $J=15.4$ Hz, C8-H); 7.04 (dd, 1H, $J=11.8$ Hz, C11-H);

VERSUCH 58: 3,7-Dimethyl-10-[(1R,4S)-4-hydroxy-1,2,2-trimethylcyclopentan-1-yl]-10-oxo-2,4,6,8-decatetraensäuremethylester (134)

Unter Stickstoffatmosphäre werden 0.6 g (14.3 mmol) 80% Natriumhydrid zu 250 ml trockenem Tetrahydrofuran gegeben und auf -



60°C abgekühlt. Nach dem Zutropfen vom 5.0 g (14.3 mmol) Phosphonat **103** in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran wird die Lösung 1.5 Stunden bei -60°C gerührt. Dann werden 3.6 g (15.0 mmol) C10-Ester **116** in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran zugetropft. Die Lösung wird noch 5 Stunden bei -60°C gerührt. Während weiterer 12 Stunden langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Bei -5°C werden 100 ml Wasser zugetropft. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt.

Der ölige Rückstand wird mit 100 ml Aceton und 100 ml 5% Schwefelsäure eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 300 ml Wasser zugegeben und die Lösung mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit gesättigter

Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel 60 gereinigt (Laufmittel: 1. Dichlormethan (Entfernen von **116**), 2. Ethylacetat).

Schmp.: 109°C

$C_{21}H_{30}O_4$ $M = 346.46 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 2.5 g (51% der Theorie)

UV-VIS: $\lambda_{\max} (\log \epsilon) = 353 \text{ nm (4.57)}$ in Ethanol

MS (70eV) von **134**: m/z [%] = 346 (8.9) [M^+]; 219 (31.9) [$M^+ - 127$];
187 (29.5) [$M^+ - 159$]; 161 (40.0) [$M^+ - 185$]; 159 (100.0) [$M^+ - 187$]; 125 (50.4)
[$M^+ - 221$];

hochaufgelöstes MS (70eV) von **134**:

MG berechnet: 346.2144

MG gefunden: 346.2138 ± 0.0005

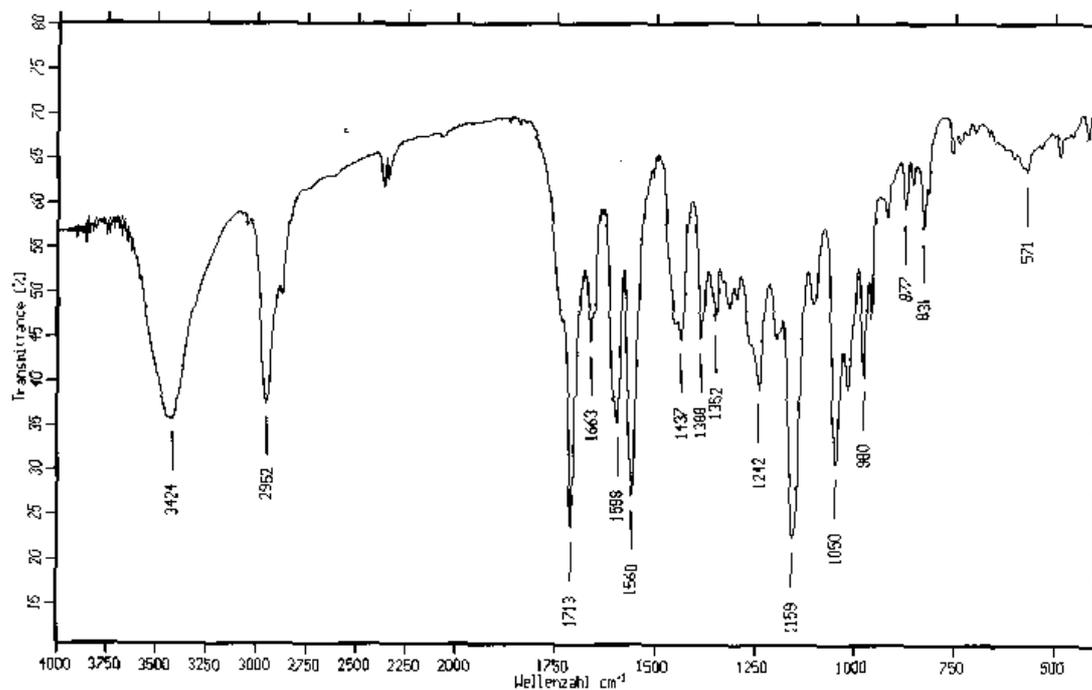


Abbildung 48: IR-Spektrum (KBr) von **134**

IR-Spektrum von **134** (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3424 (OH); 2952 (CH, CH_2 , CH_3); 1713, 1560 (C=C-C=O); 1159 (CH_3 -C-O);

$^1\text{H-NMR}_{300}$ -Daten von **134** (CDCl_3/TMS): δ [ppm]: 0.84 (s, 3H, C2- CH_3); 1.21 (s, 3H, C1- CH_3); 1.37 (s, 3H, C1- CH_3); 1.50 (dd, $J=14.6$; 3.3 Hz, C5- H_b); 1.73 (dd, 1H, $J=13.6$; 4.7 Hz, C3- H_b); 1.99 (dd, 1H, $J=13.5$; 7.7 Hz, C2- H_a); 2.00 (s, 3H, C9- CH_3); 2.36 (d, 3H, $J=1.0$ Hz, C13- CH_3); 2.94 (dd, 1H, $J=14.4$; 8.5 Hz, C5- H_a); 3.73 (s, 3H, C15- OCH_3); 4.47-4.54 (m, 1H, C4-H); 5.87 (s, 1H, C14-H); 6.50 (m, 3H, C7-H, C10-H, C12-H); 6.96 (dd, 1H, $J=15.1$; 11.3 Hz, C11-H); 7.30 (d, 1H, $J=15.1$ Hz, C8-H)

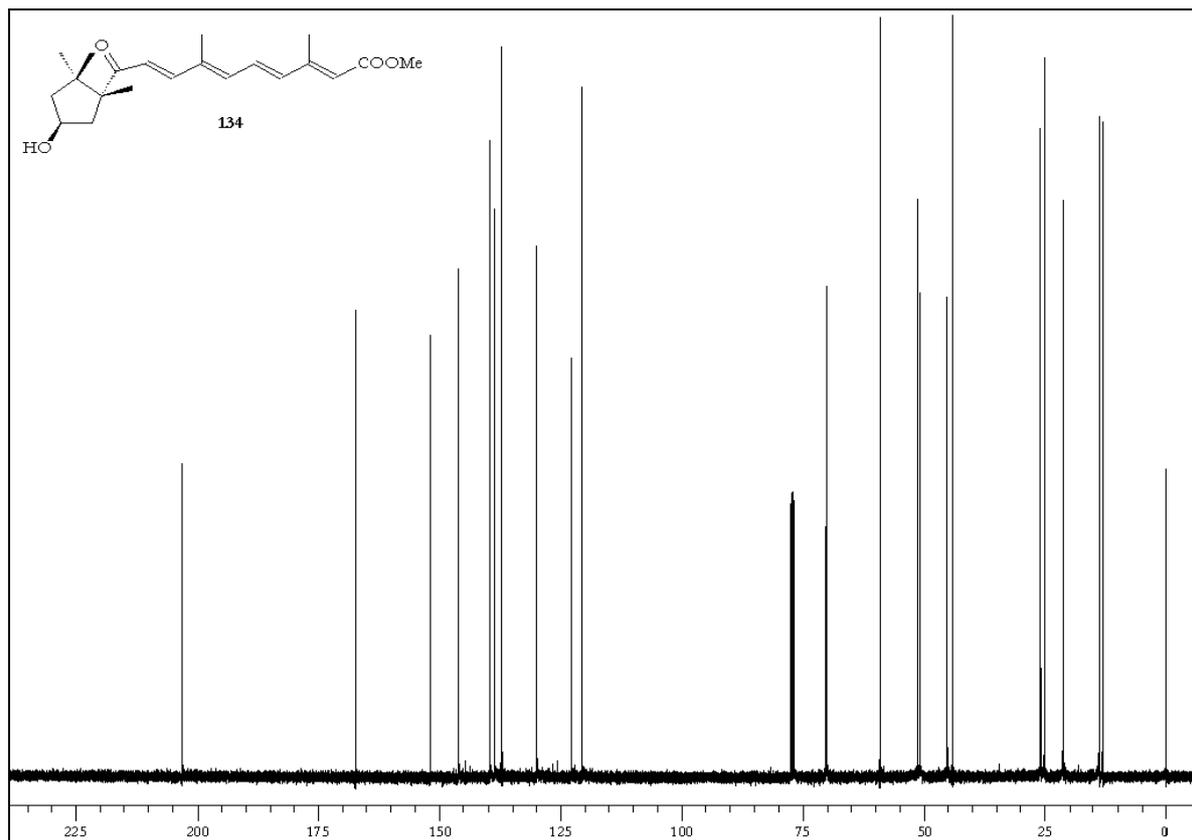
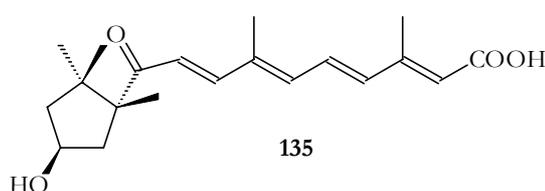


Abbildung 49: $^{13}\text{C-NMR}_{75}$ -Spektrum (CDCl_3/TMS) von **134**

$^{13}\text{C-NMR}_{75}$ -Daten von **134** (CDCl_3/TMS): $\delta[\text{ppm}]$: 13.02 (C-19); 13.76 (C-20); 21.19 (C-16/17_a); 25.06 (C-16/17_b); 25.85 (C-18); 43.95 (C-5); 45.11 (C-3); 50.73 (C-21); 51.16 (C-1); 58.98 (C-10); 70.08 (C-4); 120.52 (C-14); 122.72 (C-7); 129.83 (C-11); 137.03 (C-9); 138.58 (C-12); 139.50 (C-8); 146.07 (C-2); 151.91 (C-13); 167.26 (C-15); 203.06 (C-6)

VERSUCH 59: 3,7-Dimethyl-10-[(1R,4S)-4-hydroxy-1,2,2-trimethylcyclopentan-1-yl]-10-oxo-2,4,6,8-decatetraensäure (135)

Unter Stickstoffatmosphäre werden 1.7 g (4.9 mmol) Ester **134** in 90 ml Methanol gelöst. 45 ml 20% Kaliumhydroxidlösung werden



zugetropft. Anschließend wird 30 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die Lösung mit gesättigter Ammoniumchloridlösung neutralisiert und mit wenig Eisessig angesäuert. Die wäßrige Phase wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und in n-Hexan ausgefällt. Der Feststoff wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet.

Schmp.: 182°C

$C_{20}H_{28}O_4$ $M = 332.43 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 1.2 g (73% der Theorie)

UV-VIS: $\lambda_{\max} (\log \epsilon) = 352.0 \text{ nm (4.56)}$ in Ethanol

MS (70eV) von 135: $m/z [\%] = 332 (4.4) [M^+]; 205 (33.7) [M^+-127];$
 $161 (81.1) [M^+-171]; 159 (77.7) [M^+-173]; 125 (76.3) [M^+-207]; 109 (84.8)$
 $[M^+-223]; 83 (100.0) [M^+-249];$

hochaufgelöstes MS (70eV) von 135:

MG berechnet: 332.1988

MG gefunden: 332.1987 ± 0.0007

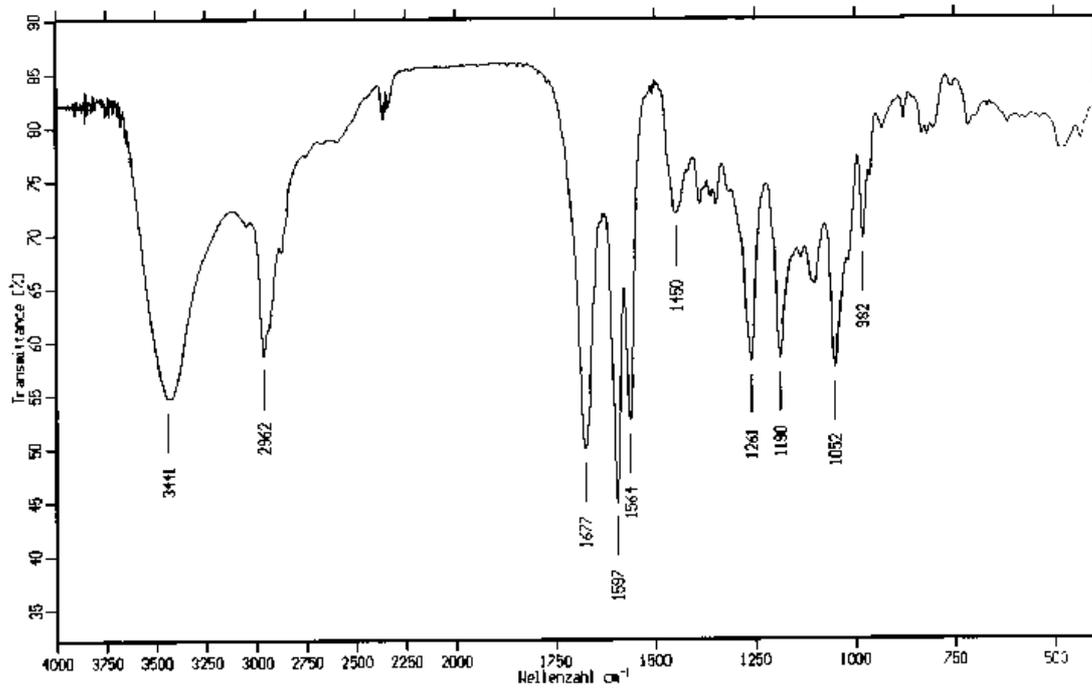


Abbildung 50: IR-Spektrum (KBr) von **135**

IR-Spektrum von **135** (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3441 (OH); 2962 (CH, CH₂, CH₃); 1677, 1564 (C=C-C=O); 1261 (CH₃);

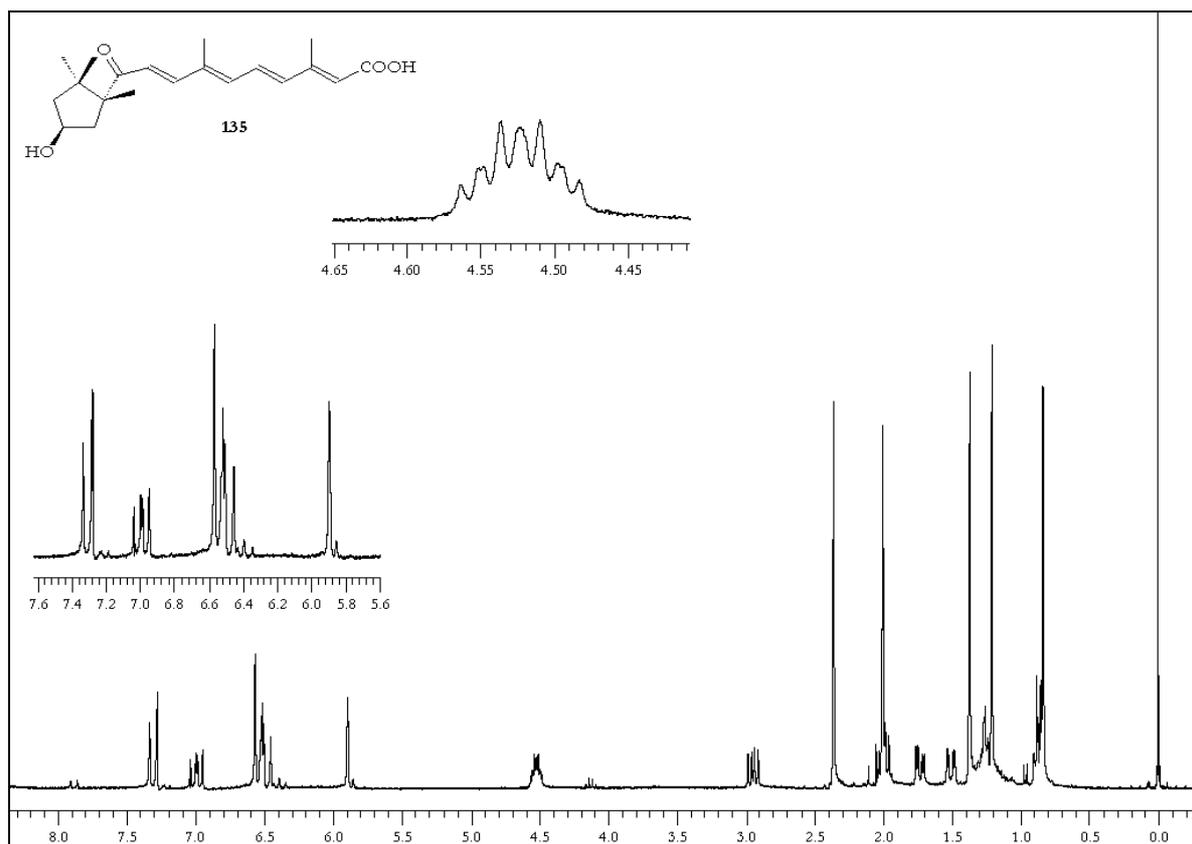


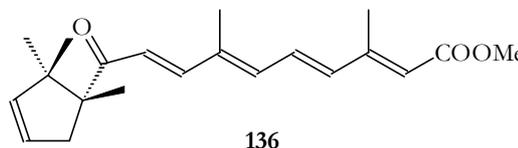
Abbildung 51: $^1\text{H-NMR}_{300}$ -Spektrum (CDCl_3/TMS) von **135**

$^1\text{H-NMR}_{300}$ -Daten von **135** (CDCl_3/TMS): δ [ppm]: 0.84 (s, 3H, C2- CH_3); 1.21 (s, 3H, C1- CH_3); 1.37 (s, 3H, C1- CH_3); 1.51 (dd, $J=14.3$; 3.3 Hz, C5- H_b); 1.73 (dd, 1H, $J=13.6$; 4.6 Hz, C3- H_b); 2.00 (s, 3H, C9- CH_3); 2.01 (dd, 1H, $J=20.6$; 7.7 Hz, C2- H_a); 2.36 (s, 3H, C13- CH_3); 2.95 (dd, 1H, $J=14.5$; 8.4 Hz, C5- H_a); 4.48-4.56 (m, 1H, C4-H); 5.89 (s, 1H, C14-H); 6.45-6.57 (m, 3H, C7-H, C10-H, C12-H); 6.99 (dd, 1H, $J=15.0$; 11.4 Hz, C11-H); 7.31 (d, 1H, $J=15.1$ Hz, C8-H)

$^{13}\text{C-NMR}_{75}$ -Daten von **135** (CDCl_3/TMS): δ [ppm]: 13.06 (C-19); 13.99 (C-20); 21.17 (C-16/17 $_a$); 25.07 (C-16/17 $_b$); 25.85 (C-18); 43.99 (C-5); 45.11 (C-3); 50.69 (C-18); 59.04 (C-10); 70.28 (C-4); 120.22 (C-14); 122.91 (C-7); 130.41 (C-11); 137.48 (C-9); 138.46 (C-12); 139.34 (C-8); 146.05 (C-2); 153.91 (C-13); 171.57 (C-15); 203.06 (C-6)

VERSUCH 60: 3,7-Dimethyl-10-[(1R)-1,2,2-trimethylcyclopent-3-en-1-yl]-10-oxo-2,4,6,8-decatetraensäuremethylester (136)

Unter Stickstoffatmosphäre werden 0.3 g (7.7 mmol) Natriumhydrid (80% in Paraffin) in 140 ml trockenem Tetrahydrofuran vorgelegt und auf -60°C abgekühlt. Dann werden 2.0 g (7.7 mmol) Phosphonat **105** in 12 ml trockenem Tetrahydrofuran zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird 1.5 Stunden bei -60°C gerührt. Danach werden 1.5 g (7.7 mmol) C10-Aldehydester **116** in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran zugetropft. Anschließend wird 6 Stunden bei -60°C gerührt und über Nacht langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Zu der Reaktionslösung werden 100 ml Wasser zugetropft. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit Dichlormethan gereinigt.



Schmp.: 85°C

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3$ $M = 328.45 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 0.5 g (20% der Theorie)

UV-VIS: $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 353 \text{ nm} (4.77)$ in Ethanol

MS (70eV) von 136: $m/z [\%] = 328 (30.7) [\text{M}^+]; 219 (27.4) [\text{M}^+-109];$
 $191 (10.7) [\text{M}^+-137]; 187 (29.9) [\text{M}^+-141]; 159 (100.0) [\text{M}^+-169]; 145 (14.9)$

$[M^+ - 183]$; 131 (30.8) $[M^+ - 197]$; 109 (70.1) $[M^+ - 219]$;

hochaufgelöstes MS (70eV) von **136**:

MG berechnet: 328.2038

MG gefunden: 328.2038 ± 0.00005

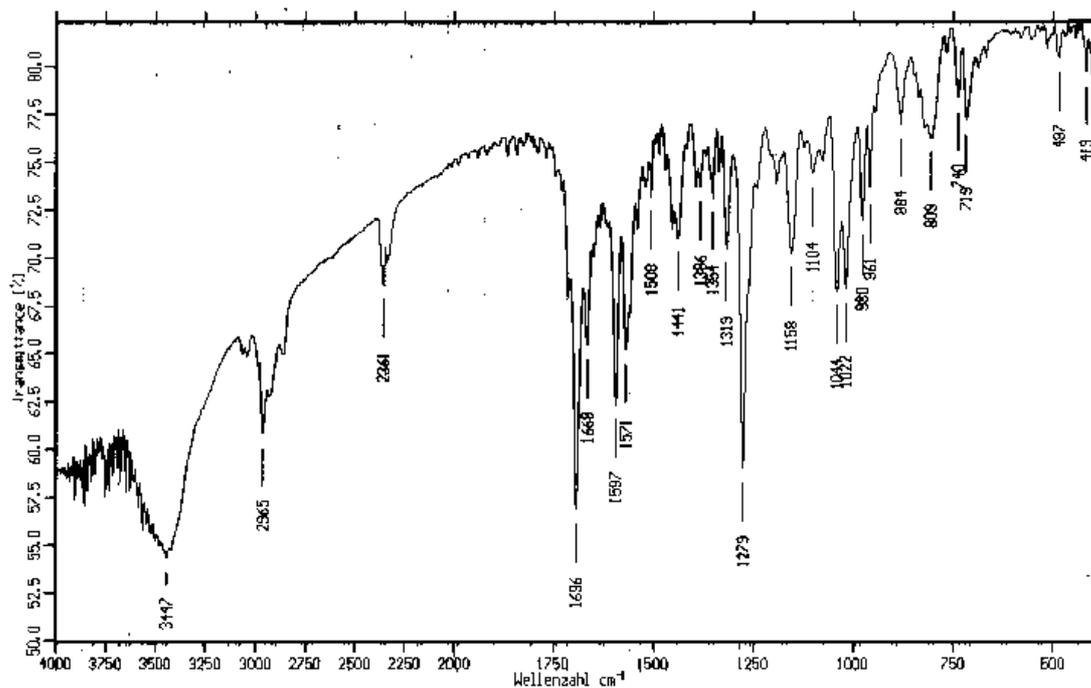


Abbildung 52: IR-Spektrum (KBr) von **136**

IR-Spektrum von **136** (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2970, 2800 (CH, CH₂, CH₃);

1696, 1668 (C=O); 1279 (CH₃); 1158 (C-O); 1022, 960 (C=CH);

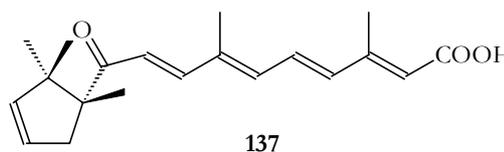
¹H-NMR₃₀₀-Daten von **136** (CDCl₃/TMS): δ [ppm]: 0.88 (s, 3H, C5-CH₃);

1.21 (s, 3H, C1-CH₃); 1.22 (s, 3H, C1-CH₃); 2.00 (s, C9-CH₃); 2.05 (ddd, 1H, J=16.7; 2.8; 1.2 Hz, C4-H_a); 2.36 (d, 3H, J=1.1 Hz, C13-CH₃); 3.22 (ddd, 1H, J=16.8; 2.2 Hz, C4-H_b); 3.72 (s, 3H, C15-OCH₃); 5.36 (ddd, 1H, J=5.8; 2.6; 1.3 Hz, C2-H); 5.62 (ddd, 1H, J=5.4; 2.7 Hz, C3-H); 5.87 (s, 1H, C14-H); 6.51 (m, 3H, C7-H, C10-H, C12-H); 6.96 (dd, 1H, J=15.1; 11.3 Hz, C11-H); 7.36 (d, 1H, J=14.8 Hz, C8-H)

^{13}C -NMR₇₅-Daten von **136** (CDCl_3/TMS): δ [ppm]: 13.02(C-19); 13.75 (C-20); 21.51 (C-16/17_a); 23.49 (C-16/17_b); 24.93 (C-18); 41.61 (C-3); 48.45 (C-1); 51.11 (C-21); 59.36 (C-2); 120.46 (C-14); 123.18 (C-7); 126.06 (C-11); 129.84 (C-12); 137.07 (C-9); 138.30 (C-10); 139.35 (C-8); 140.10 (C-5); 145.91 (C-4); 151.89 (C-13); 167.20 (C-6); 202.55 (C-15)

VERSUCH 61: 3,7-Dimethyl-10-[(1R)-1,2,2-trimethylcyclopent-3-en-1-yl]-10-oxo-2,4,6,8-decatetraensäure (137)

Unter Stickstoffatmosphäre werden 200 mg (0.6 mmol) Ester **136** in 12 ml Methanol gelöst.



Anschließend werden 6ml 20% Kaliumhydroxidlösung zugegeben und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird mit gesättigter Ammoniumchloridlösung neutralisiert und mit wenig Eisessig angesäuert. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert und vereinigten organischen Phasen einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die Etherphase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trocknungsmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und in n-Hexan ausgefällt. Der Feststoff wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet.

Schmp.: 116°C

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3$ $M = 314.42 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 70 mg (37% der Theorie)

UV-VIS: λ_{max} ($\log \epsilon$) = 351 nm (4.75); 362 nm (4.75) in Ethanol

MS (70eV) von 137: m/z [%] = 314 (30.9) [M^+]; 205 (35.4) [M^+-109];
187 (10.9) [M^+-127]; 159 (64.2) [M^+-155]; 124 (32.3) [M^+-190]; 109
(100.0) [M^+-205]; 91 (27.2) [M^+-223];

hochaufgelöstes MS (70eV) von 137:

MG berechnet: 314.1882

MG gefunden: 314.1883 ± 0.0001

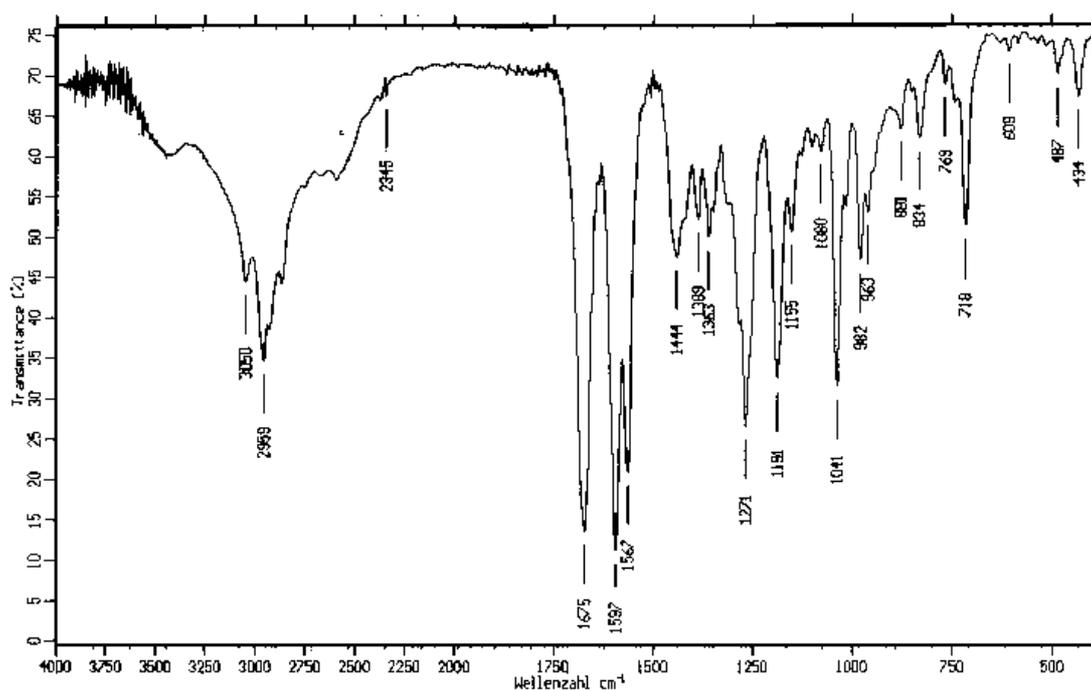


Abbildung 53: IR-Spektrum (KBr) von 137

IR-Spektrum von 137 (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3000-2800 (OH, CH, CH_2 , CH_3);
1675, 1567 (C=O); 1271 (CH_3); 1191 (C-O); 1080, 963 (C=CH);

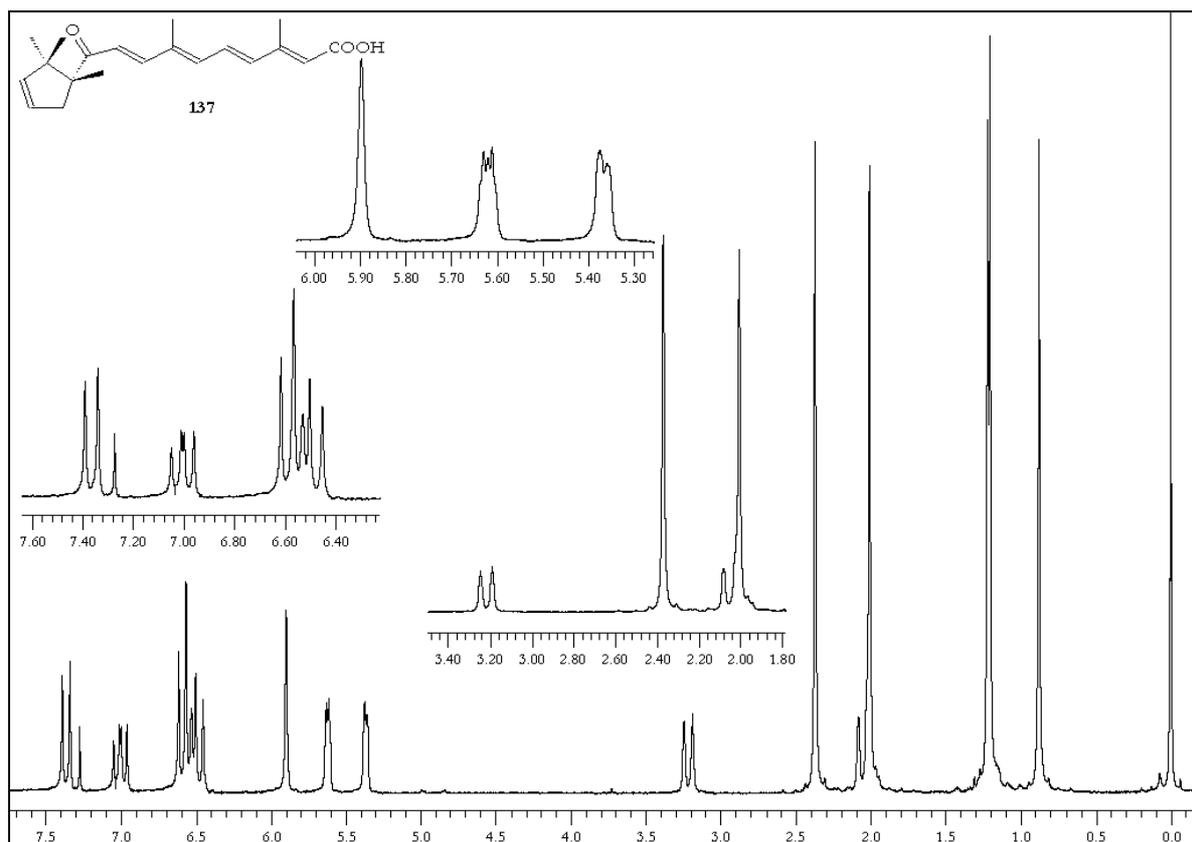


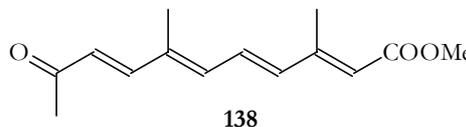
Abbildung 54: $^1\text{H-NMR}_{300}$ -Spektrum (CDCl_3/TMS) von **137**

$^1\text{H-NMR}_{300}$ -Daten von **137** (CDCl_3/TMS): δ [ppm]: 0.88 (s, 3H, C5- CH_3); 1.21 (s, 3H, C1- CH_3); 1.22 (s, 3H, C1- CH_3); 2.01 (s, C9- CH_3); 2.08 (s [d nicht sichtbar], 1H, C4- H_a); 2.37 (s, 3H, C13- CH_3); 3.22 (d, 1H, $J=16.7$ Hz, C4- H_b); 5.37 (d, 1H, $J=4.6$ Hz, C2-H); 5.62 (m, 1H, C3-H); 5.90 (s, 1H, C14-H); 6.45-6.62 (m, 3H, C7-H, C10-H, C12-H); 7.00 (dd, 1H, $J=15.0$; 11.4 Hz, C11-H); 7.37 (d, 1H, $J=15.0$ Hz, C8-H)

$^{13}\text{C-NMR}_{75}$ -Daten von **137** (CDCl_3/TMS): δ [ppm]: 13.06 (C-19); 14.01 (C-20); 21.50 (C-16/17 $_a$); 23.51 (C-16/17 $_b$); 24.93 (C-18); 41.61 (C-3); 48.48 (C-1); 59.39 (C-2); 120.08 (C-14); 123.40 (C-7); 126.07 (C-11); 130.54 (C-12); 137.60 (C-9); 138.16 (C-10); 139.13 (C-8); 140.12 (C-5); 145.89 (C-4); 154.14 (C-13); 172.14 (C-6); 202.73 (C-15)

VERSUCH 62: 3,7-Dimethyl-10-oxo-2,4,6,8-undecatetraensäuremethylester (138)

3.1 g (15.9 mmol) C10-Aldehydester **116** werden in 55 ml Tetrachlormethan vorgelegt und mit 6.4 g (20.1 mmol)



Acetonylidetriphenylphosphoran **109** versetzt. Die Reaktionslösung wird 14 Stunden zum Sieden erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit einer Lösung aus Ethylacetat/n-Hexan 1:6 versetzt und 30 Minuten zum Sieden erhitzt. Bei dem Abkühlen der Lösung fällt Triphenylphosphinoxid aus. Die Fällung wird im Kühlschrank vervollständigt. Das ausgefallene Triphenylphosphinoxid wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit n-Hexan/Ethylacetat 1:1 gereinigt.

Schmp.: 105°C

$C_{14}H_{18}O_3$ $M = 234.29 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 1.3 g (35% der Theorie)

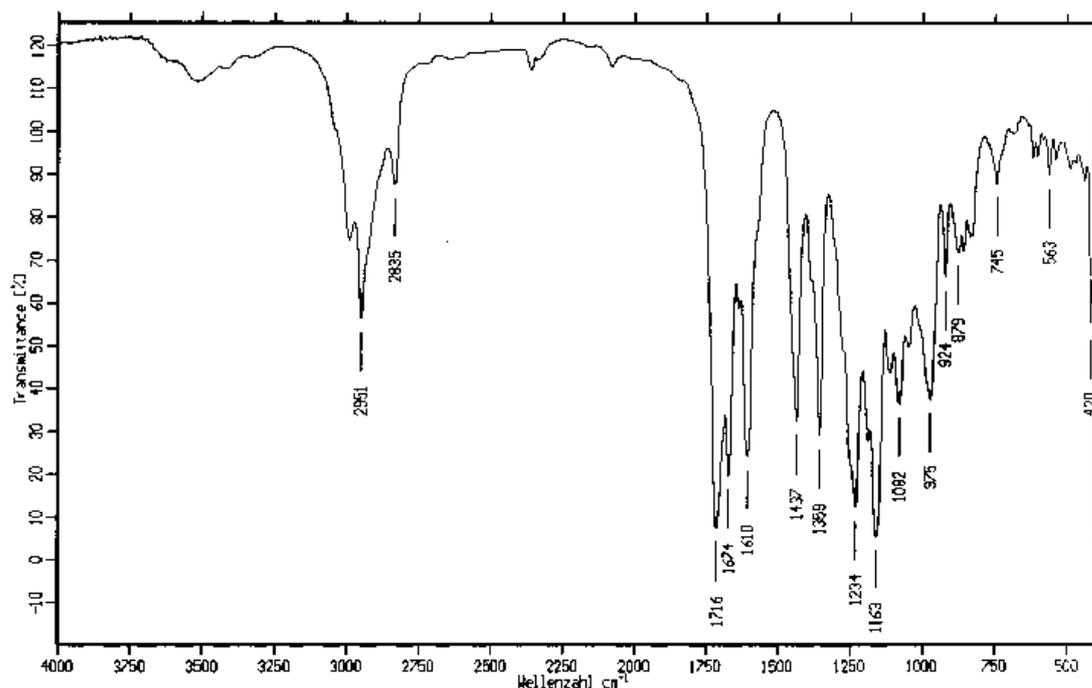
UV-VIS: $\lambda_{\max} (\log \epsilon) = 326 \text{ nm} (4.06)$ in Ethanol

MS (70eV) von 138: m/z [%] = 234 (32.6) [M^+]; 159 (41.9) [M^+-75]; 131 (45.6) [M^+-103]; 96 (34.9) [M^+-138]; 91 (32.7) [M^+-143]; 43 (100.0) [M^+-191];

hochaufgelöstes MS (70eV) von 138:

MG berechnet: 234.1256

MG gefunden: 234.1265 ± 0.0003

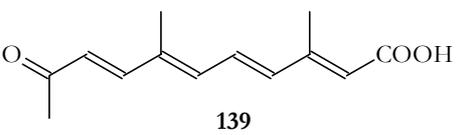
Abbildung 55: IR-Spektrum (KBr) von **138**

IR-Spektrum von **138** (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2951, 2853 (CH, CH₂, CH₃);
1716, 1674 (C=O); 1437 (CH₃); 1234 (C-O);

¹H-NMR₃₀₀-Daten von **138** (CDCl₃/TMS): δ [ppm]: 1.99 (s, 3H, C9-CH₃);
2.32 (s, 3H, C6-CH₃); 2.36 (d, 3H, J=1.1 Hz, C13-CH₃); 3.73 (s, 3H, C15-
OCH₃); 5.90 (s, 1H, C14-H); 6.2-6.6 (m, 3H, C7-H, C10-H, C12-H); 6.97
(dd, 1H, J=15.1; 11.3 Hz, C11-H); 7.22 (d, 1H, J=15.8 Hz, C8-H)

¹³C-NMR₇₅-Daten von **138** (CDCl₃/TMS): δ [ppm]: 12.86 (C-19); 13.71 (C-
20); 27.63 (C-5); 51.17 (C-21); 120.73 (C-14); 127.16 (C-11); 129.70 (C-
12); 136.92 (C-9); 138.45 (C-10); 139.82 (C-8); 147.07 (C-7); 151.79 (C-
13); 167.17 (C-6); 198.44 (C-15)

VERSUCH 63: 3,7-Dimethyl-10-oxo-2,4,6,8-undecatetraensäure**(139)**

Unter Stickstoffatmosphäre werden 200 mg (0.85 mmol) C13-Ester **138** in  **139** in 12 ml Methanol gelöst. Dann werden 6 ml 20% Kaliumhydroxidlösung zugegeben. Die Lösung wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird mit gesättigter Ammoniumchloridlösung neutralisiert und mit wenig Eisessig angesäuert. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Feststoff wird in Ethylacetat aufgenommen und in n-Hexan eingetropft. Die Fällung wird im Kühlschrank vervollständigt. Die Säure **139** wird abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Schmp.: 163°C

 $C_{13}H_{16}O_3$ $M = 220.26 \text{ g/mol}$ **Ausbeute:** 80 mg (43% der Theorie)UV-VIS: $\lambda_{\max} (\log \epsilon) = 348 \text{ nm} (4.62)$ in EthanolMS (70eV) von **139**: m/z [%] = 220 (38.8) [M^+]; 175 (26.3) [M^+-45]; 159 (31.1) [M^+-61]; 131 (32.1) [M^+-89]; 96 (44.9) [M^+-124]; 43 (100.0) [M^+-177];

hochaufgelöstes MS (70eV) von 139:

MG berechnet: 220.1099

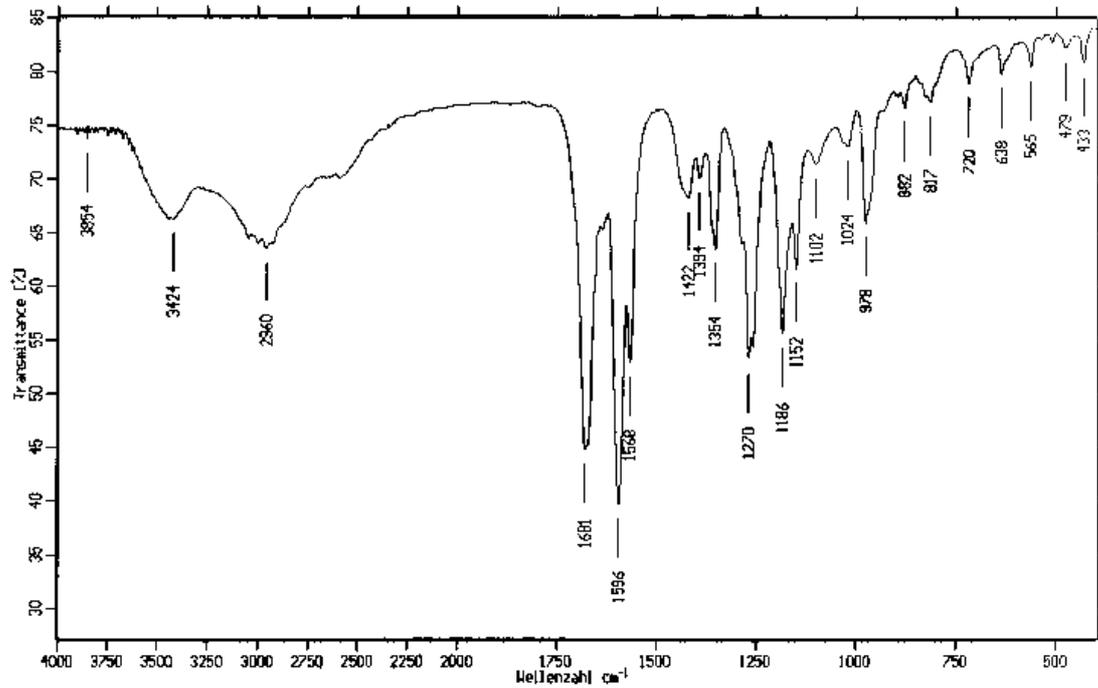
MG gefunden: 220.1105 ± 0.0003 

Abbildung 56: IR-Spektrum (KBr) von 138

IR-Spektrum von 139 (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3424 (OH); 2960 (CH_3); 1681, 1596 ($\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$), 1568 ($\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{C}$)

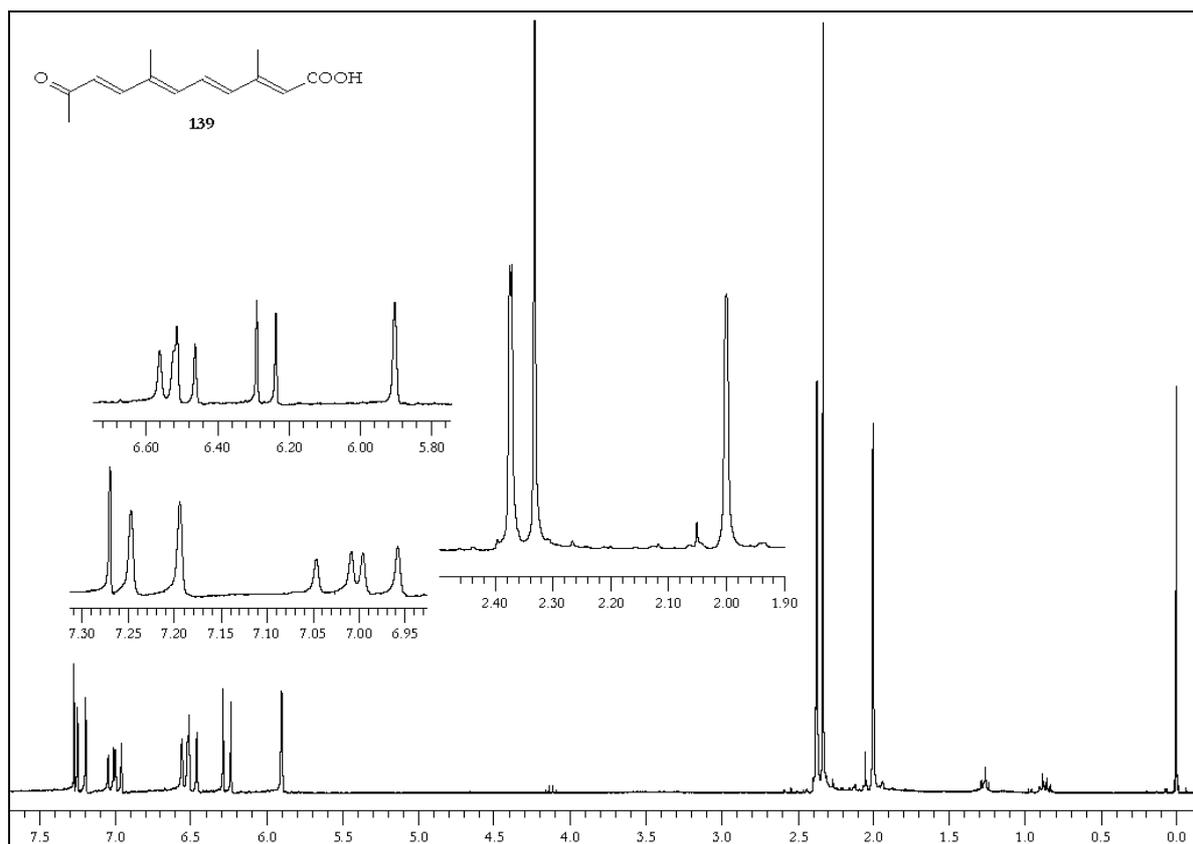


Abbildung 57: $^1\text{H-NMR}_{300}$ -Spektrum (CDCl_3/TMS) von **137**

$^1\text{H-NMR}_{300}$ -Daten von **139** (CDCl_3/TMS): δ [ppm]: 2.00 (s, 3H, C9- CH_3); 2.33 (s, 3H, C6- CH_3); 2.37 (d, 3H, $J=0.9$ Hz, C13- CH_3); 5.90 (s, 1H, C14-H); 6.2-6.6 (m, 3H, C7-H, C10-H, C12-H); 7.00 (dd, 1H, $J=15.1$; 11.3 Hz, C11-H); 7.22 (d, 1H, $J=15.9$ Hz, C8-H)

$^{13}\text{C-NMR}_{75}$ -Daten von **138** (CDCl_3/TMS): δ [ppm]: 12.91 (C-19); 13.99 (C-20); 27.62 (C-5); 120.30 (C-14); 127.38 (C-11); 130.38 (C-12); 137.46 (C-9); 138.29 (C-10); 139.58 (C-8); 147.04 (C-7); 154.03 (C-13); 171.89 (C-6); 198.60 (C-15)

5 Literatur

- 1) Isler (Hrsg.), Carotenoids, Birkhäuser Verlag, Basel **1971**
- 2) G. Britton, T.W. Goodwin (Hrsg.), Carotenoid Chemistry and Biochemistry, Pergamon Press **1982**
- 3) W. Karrer, Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzensstoffe, 2. Auflage, Birkhäuser Verlag, Basel **1976**
- 4) H.W. Heldt, Pflanzenbiochemie, Spektrum **1996**
- 5) E. Strasburger, Botanik, 34. Auflage, Fischer Verlag, Stuttgart **1998**
- 6) H.Y. Yamamoto, Pure Appl. Chem. **1979** 639
- 7) H.D. Martin, J. Paust, C. Ruck, M. Schmidt, H. Sies, W. Stahl, R. Walsh, Proceed. Pigments in Food Technology **1999**, 163-167
- 8) H.D. Martin, C. Jäger, C. Ruck, M. Schmidt, R. Walsh, J. Prakt. Chem. *341*, **1999** 302-308
- 9) M.B. Sporn, A.B. Roberts, D.S. Goodman, The Retinoids Volume 1, Academic Press inc. **1984**
- 10) M.B. Sporn, A.B. Roberts, D.S. Goodman, The Retinoids Volume 2, Academic Press inc. **1984**
- 11) M.I. Sherman, Retinoids and Cell Differentiation, CRC-Press **1986**
- 12) Löffler, Petrides, Biochemie und Pathobiochemie 5. Auflage
- 13) D.E. Metzler, Biochemistry, Academic Press **1977**
- 14) D. Voet, J.G. Voet, Biochemie, VCH **1994**
- 15) L. Stryer, Biochemie, Spektrum Akad. Verlag Heidelberg Berlin

Oxford **1994**

- 16) Dissertation D. Hoischen, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
1996
- 17) Dissertatation N. Kucharski, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
1997
- 18) R. Bruzzone, T.W. White, D.L. Paul, *Eur. J. Biochem.* **238**, **1996** 1-27
- 19) J.W. Holder, E. Elmore, J.C. Barrett, *Cancer Research* **53**, **1993** 3475-3485
- 20) J.C. Saez, J.A. Connor, D.C. Spray, M.V.L. Bannett, *Pros. Natl. Acad. Sci.* **86**, **1989** 2708-2712
- 21) V. Krutovskikh, H. Yamasaki, *Histol. Histopathol.* **12**, **1997** 761-768
- 22) P.P. Mehta, J.S. Bertram, W.R. Loewenstein, *J. Cell Biol.* **108**, **1989** 1053-1065
- 23) M. Petkovich, *Annu. Rev. Nutr.* **12**, **1992** 443-471
- 24) P.F. Johnson, S.L. McKnight, *Annu. Rev. Biochem.* **58**, **1989** 799-839
- 25) C.K. Glass, J. DiRenzo, R. Kurokava, Z. Han, *DNA Cell Biol.* **10**, **1991** 623-633
- 26) M. Pfahl, *Ann. Oncol.* **11**, **1994** 11
- 27) M. Hanusch, W. Stahl, W.A. Schulz, H. Sies, *Arch. Biochem. Biophys.* **317**, **1995** 423-428
- 28) Dissertation M. Hanusch, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
1995
- 29) P. Chambon, *The FASEB Journal*, **10**, **1996** 940-954

-
-
- 30) D. Benbrook, E. Lernhardt, M. Pfahl, *Nature*, *333*, **1988** 669-672
 - 31) V. Giguere, E.S. Ong, P. Segui, R.M. Evans, *Nature*, *333*, **1988** 624-629
 - 32) P.F. Johnson, S.L. McKnight, *Annu. Rev. Biochem.* *58*, **1989** 799-839
 - 33) M. Katahira, R.M.A. Knegt, R. Boelens, D. Eib, J.G. Schilthuis, P.T. van der Saag, R. Kaptein, *Biochemistry*, *31*, **1992** 6474-6480
 - 34) W. Stahl, S. Nicolai, K. Brivida, M. Hanusch, G. Broszeit, M. Peters, H.-D. Martin, H. Sies, *Carcinogenesis*, *18*, **1997** 89-92
 - 35) Dissertation V.B. Teicher, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1999**
 - 36) V.B. Teicher, N. Kucharski, H.-D. Martin, P. van der Saag, H. Sies, W. Stahl, *Arch. Biochem. Biophys.* *365*, **1999** 150-155
 - 37) A. Maerker, *Org. React.* *14*, **1965** 270
 - 38) H.J. Bestmann, *Pure Appl. Chem.* *35*, **1973** 113
 - 39) W.S. Wadsworth, W.D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* *83*, **1961** 1733
 - 40) W.S. Wadsworth, *Org. React.* *25*, **1977** 73
 - 41) J. Buddrus, *Angew. Chem.* *84*, **1972** 1173; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* *11*, **1972** 1041
 - 42) Dissertation S. Röver, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1988**
 - 43) Dissertation D. Baltschun, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1992**
 - 44) D.I. Schuster, J.M. Rao, *J. Org. Chem.* *46*, **1981** 1515-1521

-
-
- 45) M. Rosenberger, P. McDougal, J. Bahr, *J. Org. Chem.* **47**, **1982** 2130-2134
 - 46) Hünig, Märkel, Sauer, *Integriertes Organisches Praktikum*, Verlag Chemie, Weinheim **1986**
 - 47) B. Boulin, B. Arreguy-Syn Miguel, B. Delmond, *Tetrahedron* **54**, **1998** 2753-2762
 - 48) H. Jaedicke, J. Paust, BASF AG Ger. Offen. 2,704,406 (CI C07C175/00) / Auslegeschrift 25 34 805, BASF AG
 - 49) E. Becher, R. Albrecht, K. Bernhard, H.G.W. Leuenberger, H. Mayer, R.K. Müller, W. Schüep, H.P. Wagner, *Helv. Chim. Acta* **64**, **1981** 2419-2435
 - 50) Diplomarbeit S. Frixel, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1997**
 - 51) Dissertation W. Langensiepen, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1993**
 - 52) J. Bredt, W.H. Perkin, *J. Chem. Soc.* **103**, **1913** 2182-2225
 - 53) C.H. DePuy, B.W. Ponder, *Anal. Chem.* **29**, **1959** 4629-4631
 - 54) L. Colombi, A. Bosshard, H. Schinz, C.F. Seidel, *Helv. Chim. Acta* **34**, **1951** 265-273
 - 55) R.N. Gedye, P.C. Arora, K. Deck, *Cand. J. Chem.* **49**, **1971** 1764-1766
 - 56) G.S. Ter-Sarkisyan, B.M. Mikhailov, *Zh. Org. Khim.* **4**, **1968** 317-322
 - 57) J.B. Heather, R.S.D. Mittal, C.J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, **1976** 3661-3669

-
-
- 58) E.J. Corey, D. Enders, *Chem. Ber.* *111*,2, **1978** 1337-1361
- 59) G. Stork, A.A. Ponaras, *J. Org. Chem.* *41*, **1976** 2937-2939
- 60) H.O. House, R.L. Wasson, *J. Am. Chem. Soc.* *79*, **1957** 1488-1492
- 61) Dissertation R. Sturm, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1993**
- 62) Dissertation K. Brücker, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1992**
- 63) Dissertation F. Stenhorst, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1996**
- 64) E. Röder, H. Wiedenfeld, M. Risse, *Arch. Pharm.* *313*, **1980** 803-807
- 65) Diplomarbeit J. Benade, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1995**
- 66) B. Camara, *Pure Appl. Chem.* **1985** 675-681
- 67) Dissertation T. Werner, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1991**
- 68) J. Goldmann, R. Jacobsen, K. Torsell, *Acta Chim. Scand.* *B28*, **1974** 492-499
- 69) A. Rüttimann, G. Englert, H. Mayer, G.P. Moss, B.C.L. Weedon, *Helv. Chim. Acta* *66*, **1983** 1939-1945
- 70) H. Brown, *Organic Synthesis via Boranes*, John Wiley & Sons New York **1975**
- 71) F. Ramirez, S. Dershowitz, *J. Org. Chem.* *22*, **1957** 41-?
- 72) Diplomarbeit G. Broszeit, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1992**
- 73) G. Pattenden, B.C.L. Weedon, *J. Chem. Soc. C* **1968** 1984

-
-
- 74) G. Solladie, A. Girardin, *Tetrahedron Lett.* **29**, **1988** 213-215
- 75) A. Zumbrunn, P. Uebelhart, C.H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **68**, **1985** 1519-1539
- 76) F. Camps, J. Coll, O. Colomina, A. Messeguer, *J. Heterocycl. Chem.* **22**, **1985** 363-368
- 77) M. Rey, E. Dunkelblum, R. Allain, A.S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **53**, **1970** 2159-2175
- 78) H.J. Bestmann, P. Ermann, *Liebigs Ann. Chem.* **1984** 1740-1745
- 79) U. Wannagat, H. Niederprüm, *Angew. Chem.* **1961** 1540-1547
- 80) H. Mayer, J.-M. Santer, *Helv. Chim. Acta* **63**, **1980** 1467-1472
- 81) J.L. Guenet, H. Jacob, J.F. Nicolas, F. Jacob, *Ann. Microbiol. (Inst. Past.) 125A*, **1974** 135-140
- 82) H.F. Yang-Yen, R. Chiu, M. Karin, *The New Biologist* **2**, **1990** 351-361
- 83) T. Nikawa, W.A. Schulz, C.E. van den Brink, M. Hanusch, P. van der Saag, W. Stahl, H. Sies, *Arch. Biochem. Biophys.* **316**, **1995** 665-672
- 84) N. Rosenthal, *in* *Guide to Molecular Cloning Technics*, Academic Press London, 704-720
- 85) M.A. Wagner, *Methods in Enzymology* **282**, **1997** 98-107
- 86) M.M. Bradford, *Anal. Biochem.* **72**, **1976** 248-254
- 87) A.R. Brasier, J.E. Tate, J.F. Habener, *Bio Techniques* **7**, **1989** 1116-1122
- 88) A. Clairmont, H. Sies, *FEBS-Lett.* **419**, **1997** 268-270

-
-
- 89) Dissertation D. Onat, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2001**
- 90) Dissertation in Vorbereitung N. Ale-Agha, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- 91) A. Angulo, C. Suto, R.A. Heyman, P. Ghazal, *Molecular Endocrinology* *10*, **1996** 781-793
- 92) X.P. Lu, A. Fanjul, N. Picard, M. Pfahl, D. Rungta, K. Nared-Hood, B. Carter, J. Piedrafita, S. Tang, E. Fabbriozio, M. Pfahl, *Nature Medicine* *3*, **1997** 686-690
- 93) S.Y. Sun, P. Yue, M.I. Dawson, B. Shroot, S. Michel, W.W. Lamph, R.A. Heyman, M. Teng, R.A.S. Chandraratna, K. Shudo, W.K. Hong, R. Lotan, *Cancer Research* *57*, **1997** 4931-4939

