

- [1] J. Bredt, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1924**, 437, 1–13.  
 [2] Übersichtsartikel: a) G. Szeimies, *Reactive Intermediates Vol. 3*, Plenum, New York, **1983**, S. 299–366; b) K. J. Shea, *Tetrahedron* **1980**, 36, 1683–1715; c) R. Keese, *Angew. Chem.* **1975**, 87, 568–578; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, 14, 528–538; G. Köbrich, *ibid.* **1973**, 85, 494–503 bzw. **1973**, 12, 464–473.  
 [3] H. Meier, *Adv. Strain Org. Chem.* **1991**, 1, 215–272.  
 [4] C. B. Quinn, J. R. Wiseman, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 1342–1343.  
 [5] Vgl. Y. Chiang, A. J. Kresge, P. A. Walsh, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1309–1310.  
 [6] Vgl. H. Meier, H. Petersen, *Synthesis* **1978**, 596–598.  
 [7] 4-Cyclooctin-1-ol kann analog mit besseren Ausbeuten aus Cyclooctan-5-ol-1-on hergestellt werden [6].  
 [8] L. Ng, K. D. Jordan, A. Krebs, W. Rüger, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 7414–7416.  
 [9] A. Krebs, H. Colberg, *Chem. Ber.* **1980**, 113, 2007–2014.  
 [10] H. Spang, M. Hanack, *Chem. Ber.* **1980**, 113, 2025–2028.  
 [11] Vgl. W. J. Mijs, K. S. de Vries, J. G. Westra, H. A. Angad Gaur, J. Schmidt, J. Vriend, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1968**, 87, 580–584.  
 [12] M. Hanack, W. Spang, *Chem. Ber.* **1980**, 113, 2015–2024; M. Hanack, C. E. Harding, J. L. Deroque, *ibid.* **1972**, 105, 421–433.  
 [13] Vgl. die Daten der entsprechenden Carbocyclen: K. B. Becker, *Helv. Chim. Acta* **1977**, 60, 81–93.

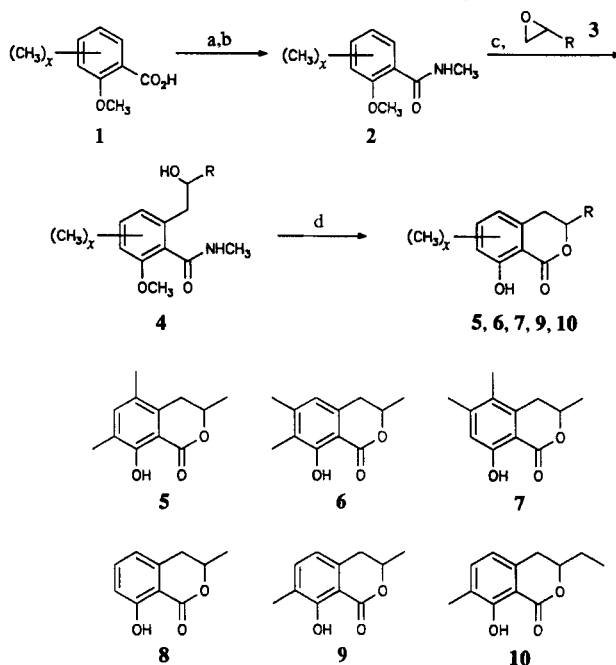
### 3,4-Dihydroisocumarine, eine neue Klasse von Spurpheromonen bei Ameisen\*\*

Von Hans Jürgen Bestmann\*, Friedrich Kern, Doris Schäfer und Matthias Christian Witschel

Spurpheromone von Ameisen dienen hauptsächlich zur Markierung des Weges vom Futterplatz zum Nest. Sie wurden bisher meist in den Gift- und Dufourdrüsen der Tiere gefunden und als Alkohole, Aldehyde, Ester, Stickstoffheterocyclen und terpenoide Verbindungen identifiziert<sup>[1]</sup>. Die Spurpheromone der in Deutschland am häufigsten vorkommenden Gattungen *Formica* und *Lasius*, die zur Unterfamilie der Formicinae (Hymenoptera; Formicidae) gehören, wurden bisher kaum untersucht<sup>[2, 3]</sup>. Sie sind jedoch von allgemeinem Interesse, da einerseits *Formica*-Arten aus entomologischer Sicht bedeutend für viele Biotope sind und andererseits einige Spezies von *Lasius* für den Menschen Schadinsekten darstellen.

Bei den von uns untersuchten Arten liegt, im Gegensatz zu denen der anderen Unterfamilien, das Spurpheromon im Enddarm (Rektalampulle) vor<sup>[1]</sup>, der von uns erstmals analysiert wurde. Da die biologisch aktive Substanz dort nur in pg-Mengen vorhanden ist, gelang die Identifizierung und Strukturaufklärung nur durch GC-MS-Analyse unter Verwendung eines Feststoffprobegebers<sup>[4]</sup> sowie durch Vergleich der Massenspektren und GC-Retentionszeiten mit synthetischem Material. Bei der schwarzen Wegameise *Lasius niger* ließen die GC-MS-Daten das Vorliegen eines 3,4-Dihydro-8-hydroxytrimethylisocumarins mit einer Methylgruppe in 3-Stellung des Lactonringes vermuten. Daraufhin wurden die Verbindungen **5**, **6** und **7** synthetisiert. Die Dar-

stellung der 3,4-Dihydroisocumarine erfolgte nach Schema 1 aus den leicht erhältlichen substituierten 2-Methoxybenzoesäuren **1**.



Schema 1. a)  $\text{SOCl}_2$ ; b)  $\text{NH}_2\text{CH}_3/\text{H}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; c) 2.4 Äquiv.  $s\text{BuLi}/\text{TMEDA}$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 4 h, dann Epoxid **3**/THF,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{Raumtemperatur}$ , 12 h; d) 5 Äquiv.  $\text{BBr}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{Raumtemperatur}$ , 12 h, HCl-Aufarbeitung,  $\text{SiO}_2$ -Säule,  $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$  (1/1).

Diese wurden in die *N*-Methylamide **2** überführt, die mit  $s\text{BuLi}/N,N,N',N'$ -Tetramethylethylendiamin (TMEDA) bei  $-78^\circ\text{C}$  in der *ortho*-Position lithiiert werden konnten<sup>[5, 6]</sup>. Umsetzung des Lithiierungsprodukts mit dem entsprechenden Epoxid **3** zum Addukt **4** sowie Etherspaltung und Lactonisierung mit  $\text{BBr}_3$ <sup>[7]</sup> ergaben nach Säulenchromatographie [ $\text{SiO}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}/\text{Petrolether}$  (PE) = 1/1] die 3,4-Dihydroisocumarine **5**, **6** und **7** (Reinheit GC > 98%) in 10–15% Gesamtausbeute. Durch den Einsatz enantiomerenreiner Epoxide waren auch die einzelnen Enantiomere racemisierungsfrei zugänglich ( $ee > 95\%$ ).

Beim Vergleich der Massenspektren (Tabelle 1) von **5**, **6** und **7** erhielten wir charakteristische Unterschiede durch *ortho*-Effekte<sup>[8]</sup> am Aren. Das Massenspektrum von syntheti-

Tabelle 1. Ausgewählte physikalische Daten von **5–7**, **9** und **10**.

( <i>R</i> )- <b>5</b> : $[\alpha]_D^{20} - 104$ ( $c = 1.35$ , $\text{CHCl}_3$ ); $R_F = 0.50$ ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE} = 1/1$ ); $F_p = 111 - 112^\circ\text{C}$ ; IR (GC): $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 1701$ (C=O); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , TMS): $\sigma = 1.54$ (d, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.69 (dd, 1 H), 2.91 (dd, 1 H), 4.66 (m, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 11.22 (s, 1 H); MS (70 eV): $m/z$ 206 ( $M^+$ , 100%), 188 ( $M^+ - \text{H}_2\text{O}$ , 19), 177 (23), 173 (188– $\text{CH}_3$ , 25), 162 ( $M^+ - \text{CH}_3\text{CHO}$ , 20), 145 (14), 134 (14).
<b>6</b> : Öl, MS (70 eV): $m/z$ 206 (100%), 188 (27), 177 (10), 173 (40), 162 (26), 145 (11), 134 (6).
<b>7</b> : Öl, MS (70 eV): $m/z$ 206 (100%), 188 (17), 177 (13), 173 (1), 162 (17), 145 (4), 134 (18).
<b>9</b> : $F_p = 84 - 86^\circ\text{C}$ ; MS (70 eV): $m/z$ 192 ( $M^+$ , 100%), 174 (41), 163 (18), 159 (23), 148 (35).
<b>10</b> : Öl, MS (70 eV): $m/z$ 206 ( $M^+$ , 100%), 188 (46), 173 (27), 159 (25), 149 (18), 148 (22).

schem **5** war identisch mit dem des Naturstoffes (IV in Abb. 1). **5** löste im Biotest<sup>[2]</sup> Spurfolgeverhalten bei Konzentrationen von 500 pg/Spur aus. Mit den beiden Enantiome-

[\*] Prof. Dr. H. J. Bestmann, Dipl.-Biol. F. Kern, Dipl.-Chem. D. Schäfer, Dipl.-Chem. M. C. Witschel  
 Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg  
 Henkestraße 42, W-8520 Erlangen

[\*\*] Pheromone, 86. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Volkswagen-Stiftung gefördert. D. S. und M. C. W. danken der Studienstiftung des Deutschen Volkes für ein Promotionsstipendium. Wir danken Prof. U. Maschwitz (Frankfurt) für die Überlassung einer Ameisenkolonie und Prof. I. Hasenfuß (Erlangen) für die Bestimmung der Ameisenarten. Dr. A. B. Attygalle danken wir für Diskussionen. – 85. Mitteilung: H. J. Bestmann, W. Caihong, C. Rehefeld, F. Kern, B. Leinemann, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 353–354; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 330–331.

ren von **5** wurden biologische Auswahltests durchgeführt, bei denen den Ameisen Spuren der beiden Enantiomere angeboten wurden. Hierbei bevorzugten die Tiere stets das (*R*)-Enantiomer, so daß wir dem Naturstoff die (*R*)-Konfiguration zuordnen. Weitere Isocumarine fanden wir in den Rektalampullen einiger *Formica*-Arten. Bei der roten Waldameise *Formica rufa* wurde die Monomethylverbindung **8** (Mellein)<sup>[9]</sup> identifiziert, die im Biotest Spurfolgeverhalten auslöste.

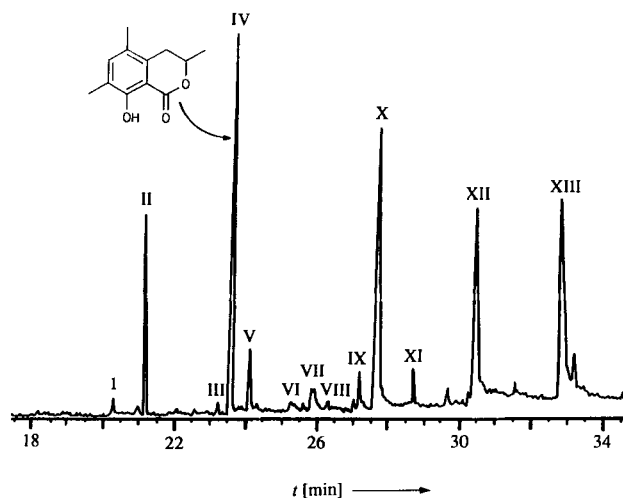


Abb. 1. Rekonstruiertes Totalionenstromchromatogramm von 40 Rektalampullen der Ameise *L. niger*. GC-MS-Kombination: Finnigan MAT 90 mit Varian GC 3400, Trägergas He 1 mL min<sup>-1</sup>, EI-Quelle 70 eV. Feststoffprobenaufgaben splitlos, Fused-Silica-Kapillarsäule (25 m × 0,22 mm) mit SE-52-Beschichtung, Temperaturprogramm: 4 min 60 °C, 6 °C min<sup>-1</sup> bis 260 °C. I Dodecansäure, II Dodecylacetat, III Heptadecan, IV 3,4-Dihydro-8-hydroxy-3,5,7-trimethylisocumarin, V Tetradecansäure, VI Tetradecansäureisopropylester, VII Octadecan, VIII Hexadecanol, IX Hexadecansäure, X Hexadecansäure, XI Hexadecansäureisopropylester, XII Octadecansäure, XIII Tricosan.

Mellein **8** und Verbindung **5** fanden wir außerdem bei *Formica fusca*. Allerdings konnte bei dieser Art weder mit Drüsenextrakten, noch mit synthetisierten Verbindungen Spurfolge ausgelöst werden. Bei *Formica sanguinea* kommt das Dimethylderivat **9** sowie die 3-Ethyl-7-methyldihydroisocumarin-Verbindung **10** vor. Auch hier stimulieren diese Verbindungen, genau wie die Drüsenextrakte, kein spezifisches Verhalten. Die Synthese von **9** und **10** wurde analog der von **5**, **6**, und **7** durchgeführt.

Über Elektroantennogramme (EAGs) von Ameisen wurde bisher nur vereinzelt berichtet<sup>[10, 11]</sup>, dabei nie in Verbindung mit chemisch-analytischen Arbeiten. Es gelang uns, an den beschriebenen Spezies elektrophysiologische Ableitun-

gen durchzuführen und sie mit den Ergebnissen der Verhaltenstests zu vergleichen (Tabelle 2).

Man sieht, daß im EAG alle in den Rektalampullen gefundenen Isocumarine bei den entsprechenden Tieren wirksam sind, auch bei *Formica fusca* und *Formica sanguinea*, bei denen die chemischen Signale allein kein Spurfolgeverhalten auslösten. Die in den verschiedenen Spezies gefundenen 8-Hydroxy-dihydroisocumarine sind im EAG interspezifisch aktiv, wobei die arteigenen Verbindungen die höchste biologische Aktivität haben. Im Biotest sind die artfremden Dihydroisocumarine dagegen nicht in der Lage, Spurfolgeverhalten auszulösen.

Bei *Lasius niger* zeigen sowohl (*R*)-**5** als auch (*S*)-**5** elektrophysiologische Aktivität, wobei diejenige des (*R*)-Enantiomers in Übereinstimmung mit dem Biotest größer ist als die des (*S*)-Enantiomers.

Der Vergleich zwischen EAG-Antworten und Verhaltensstest zeigt, daß im Bereich der biologisch relevanten Konzentration die auf der Antenne befindlichen Rezeptoren für die chemischen Signale in der Lage sind, selbst stereospezifische Differenzierungen zu treffen. Diese Stereospezifität im Primärprozeß der Signalaufnahme wird dadurch verstärkt, daß bei der Signalverarbeitung im zentralen Nervensystem nur die vom arteigenen Pheromon stammenden Signalmuster (Information) ein bestimmtes Verhalten auslösen. Wir nehmen an, daß das Ausbleiben von Verhaltensantworten auf die im EAG aktiven Verbindungen **9** und **10** bei *Formica fusca* und *Formica sanguinea* auf zusätzlich erforderliche Verhaltensriten<sup>[1]</sup>, oder fehlende chemische Komponenten aus anderen Drüsen zurückzuführen ist.

Eingegangen am 15. Januar 1992 [Z 5121]

CAS-Registry-Nummern:

**5**, 141249-37-8; (*R*)-**5**, 141249-38-9; (*S*)-**5**, 141249-39-0; **6**, 141249-40-3; **7**, 141249-41-4; **8**, 480-33-1; **9**, 139958-92-2; **10**, 141249-42-5.

- [1] B. Hölldobler, E. O. Wilson, *The Ants*, Springer, Berlin, **1990**, S. 266–276.
- [2] W. Hangartner, *Z. Vgl. Physiol.* **1967**, *57*, 103–136.
- [3] S. Huwyler, K. Grob, M. Visconti, *J. Insect Physiol.* **1975**, *21*, 299–304.
- [4] E. D. Morgan, L. J. Wadhams, *J. Chromatogr. Sci.* **1972**, *10*, 528–529.
- [5] N. S. Narasimhan, B. H. Bhide, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 6171–6176.
- [6] E. J. Corey, J. Kang, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1647–1650.
- [7] J. F. W. McOnie, M. L. Watts, D. E. West, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2289–2292.
- [8] H. Schwarz, *Top. Curr. Chem.* **1978**, *73*, 231–265.
- [9] Wir danken Prof. K. Mori (Univ. of Tokyo) für Substanzproben von Mellein.
- [10] T. L. Payne, M. S. Blum, R. M. Duffield, *Ann. Entomol. Soc. Am.* **1975**, *68* (2), 385–386.
- [11] N. A. Andryszak, T. L. Payne, J. C. Dickens, J. C. Moser, R. W. Fischer, *J. Entomol. Sci.* **1990**, *25* (4), 593–600.

## Synthese eines lipophilen Cyclodextrin-[2]-Rotaxans\*\*

Von Gerhard Wenz\*, Eva von der Bey und Lothar Schmidt

Die Cyclodextrine **1** sind seit langem dafür bekannt, kleinere Gastmoleküle in wäßriger Lösung einzuschließen<sup>[1]</sup>. Es hat nicht an Versuchen gefehlt, ihre wohldefinierte Topolo-

Tabelle 2. Inhaltsstoffe der Rektalampullen verschiedener Formicinen und ihre biologische Aktivität im EAG und Spurstest (+ bedeutet biologisch aktiv, – biologisch inaktiv).

Art	biologisch aktive Inhaltsstoffe der Rektalampulle	EAG	Spurstest
<i>Lasius niger</i>	3,4-Dihydro-8-hydroxy-3,5,7-trimethylisocumarin <b>5</b>	+	+
<i>Formica rufa</i>	3,4-Dihydro-8-hydroxy-3-methylisocumarin (Mellein) <b>8</b>	+	+
<i>Formica fusca</i>	3,4-Dihydro-8-hydroxy-3,5,7-trimethylisocumarin <b>5</b>	+	–
	3,4-Dihydro-8-hydroxy-3-methylisocumarin (Mellein) <b>8</b>	+	–
<i>Formica sanguinea</i>	3,4-Dihydro-8-hydroxy-3,7-dimethylisocumarin <b>9</b>	+	–
	3,4-Dihydro-8-hydroxy-3-ethyl-7-methylisocumarin <b>10</b>	+	–

[\*] Dr. G. Wenz, Dr. E. von der Bey  
Max-Planck-Institut für Polymerforschung  
Ackermannweg 10, W-6500 Mainz 1  
Dr. L. Schmidt [\*]  
Fachbereich Physikalische Chemie der Philipps-Universität Marburg  
[\*\*] <sup>252</sup>Cf-PD-Massenspektren.

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Bundesministerium für Forschung und Technologie (BEO/22/0319055A), von der Henkel KGaA und der Wacker-Chemie GmbH gefördert. Wir danken den Herren C. Lepilleur und J. Thiel für Syntheseoptimierungen und den Herren Prof. Dr. H. Jungclas und Prof. Dr. G. Wegner für Diskussionen.