

- [9] a) S. P. Bew, J. B. Sweeney, *Synthesis* **1994**, 698; b) S. P. Bew, J. B. Sweeney, *Synlett* **1997**, 1273–1274.
- [10] E. N. Jacobsen, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2023–2032.
- [11] Diese Reaktion liefert auch eine signifikante Menge an 3-Sulfolen, dem Produkt der Protiodestannylierung. Eine Ausbeuteverbesserung war weder mit $[\text{Pd}_2(\text{dba}_3)]/\text{Ph}_3\text{As}/\text{NMP}$ möglich (V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585–9595; dba = Dibenzylidenacetone, NMP = *N*-Methylpyrrolidin) noch mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3/\text{MeCN}$ (S. Torii, H. Okumoto, T. Tadokoro, A. Nishimura, M. Rashid, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2139–2142). Ein alternativer Weg wäre die Kupplung des Iodids **3** mit einem 1,1-Bis(trialkylstannyl)ethylen. Bis jetzt gelang uns die Synthese von 1,1-Bis(trimethylstannyl)ethylen allerdings nicht (T. N. Mitchell, A. Amamria, *J. Organomet. Chem.* **1983**, *252*, 47–56).
- [12] H. J. Reich, I. L. Reich, K. E. Yelm, J. E. Holladay, D. Gschneidner, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6625–6635.
- [13] Die Hintergrundinformationen enthalten ^1H -NMR-, ^{13}C -NMR- und UV/Vis-Spektren der $[n]$ Dendralene.
- [14] Elektronenbeugungs-Untersuchungen in der Gasphase sprechen dafür, dass $[3]$ Dendralen eine Konformation einnimmt, bei der eine planare *s-trans*-1,3-Butadien-Einheit vorliegt und die 2-Vinylgruppe um 40° aus dieser Ebene herausgedreht ist: A. Almenningen, A. Gatail, D. S. B. Grace, H. Hopf, P. Klæboe, F. Lehrich, C. J. Nielsen, D. L. Powell, M. Tratteberg, *Acta Chem. Scand.* **1988**, *A42*, 634–650. $[4]$ Dendralen verhält sich ähnlich; es nimmt eine *s-trans,s-trans*-*gauche*-Konformation ein.^[2]
- [15] Mögliche Anwendungen für Dendralene in molekularen elektronischen und ferromagnetischen Vorrichtungen: a) M. R. Bryce, M. A. Coffin, P. J. Skabara, A. J. Moore, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1955–1962; b) N. Tyutyulkov, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 345–352.
- [16] „Erweiterte Dendralene“, bei denen sich Ethinyl-Einheiten zwischen den „Etheno“-Gruppen^[1] befinden, wurden beschrieben: a) A. M. Boldi, J. Anthony, V. Gramlich, C. B. Knobler, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 779–796; b) Y. Zhao, R. R. Tykwinski, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 458–459; c) Y. Zhao, R. McDonald, R. R. Tykwinski, *Chem. Commun.* **2000**, 77–78.

Chemo-, regio- und stereoselektive Cyclisierung von 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen mit funktionalisierten Epoxiden**

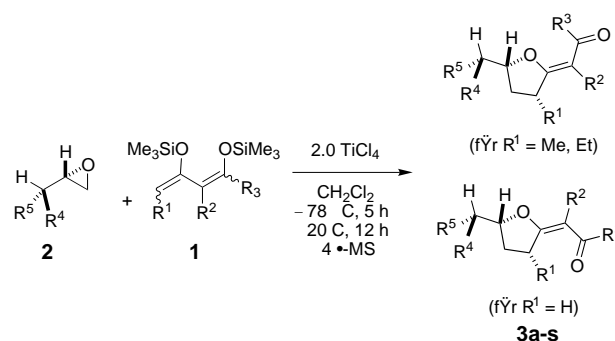
Peter Langer* und Tobias Eckardt

Dominoreaktionen sind in der Organischen Chemie von großer Bedeutung, da sie einen effizienten Aufbau komplexer Moleküle in Eintopfverfahren ermöglichen.^[1] Trotz der Einfachheit der Idee sind bisher nur wenige Cyclisierungen von 1,3-Dianionen und 1,3-Dianionäquivalenten mit 1,2-Dielektrophilen vorgestellt worden.^[2] Für Reaktionen dieses Typs bestehen einige prinzipielle Schwierigkeiten: Einerseits sind Dianionen sehr reaktive Bausteine, die sowohl als Nucleo-

phile als auch als Basen reagieren können; andererseits handelt es sich bei 1,2-Dielektrophilen häufig um labile Verbindungen, die eine Reihe von Nebenreaktionen (Bildung offenkettiger 2:1-Produkte, Single-Elektron-Transfer(SET)-Reaktionen, Eliminierung, Polymerisierung, Zersetzung, Fragmentierung) eingehen können. In Zusammenhang mit unseren Arbeiten^[3] zur Entwicklung von Dominoreaktionen von Dianionen und Dianionäquivalenten haben wir vor kurzem die ersten Cyclisierungen dilithierter 1,3-Dicarbonylverbindungen mit Oxalsäuredielektrophilen vorgestellt.^[4] Diese Reaktionen ermöglichen einen effizienten, regio- und stereoselektiven Zugang zur pharmakologisch wichtigen Substanzklasse der γ -Alkylidenbutenolide.

Wir möchten hier die unseres Wissens ersten Lewis-Säure-vermittelten Cyclisierungen von 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen, elektroneutralen 1,3-Dianionäquivalenten,^[5] mit Epoxiden vorstellen. Diese Reaktionen erlauben eine hocheffiziente Herstellung einer großen Bandbreite von 2-Alkylidentetrahydrofuranen mit unterschiedlichen Substituenten und funktionellen Gruppen.^[6, 7] Die neuen Cyclisierungen verlaufen nicht nur mit sehr guter Chemo-, sondern auch mit sehr guter Regio- und Stereoselektivität. Die Cyclisierungsprodukte sind wertvolle Vorstufen zur Synthese pharmakologisch relevanter Tetrahydrofuranerivate und Naturstoffe.^[8] Die präparative Nützlichkeit unserer Cyclisierungsreaktion wird durch die Synthese von Methylnonactat, einer bekannten Synthesevorstufe des Naturstoffs Nonactin, demonstriert.

Unsere ersten Versuche, eine Cyclisierung des ausgehend von Acetessigester hergestellten 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien **1a**^[5c] mit Propenoxid **2a** zu induzieren, verliefen enttäuschend (Schema 1, Tabelle 1). Die Verwendung von



Schema 1. Cyclisierung der Epoxide **2** mit den 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-dienen **1**.

Tabelle 1. Optimierung der Reaktion des Epoxids **2a** mit dem Dien **1a**.

| Nr. | Lewis-Säure (Äquiv.) | 2a [Äquiv.] | <i>t</i> [h] ^[a] | Ausb. [%] ^[b] |
|-----|---|--------------------|-----------------------------|--------------------------|
| 1 | $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2.0) | 1 | 5 + 12 | 0 |
| 2 | Me_3SiOTf (2.0) | 1 | 5 + 12 | 0 |
| 3 | ZnCl_2 (2.0) | 1 | 0 + 12 | 0 |
| 4 | TiCl_4 (2.0) | 1 | 0 + 12 ^[c] | 0 |
| 5 | TiCl_4 (2.0) | 1 | 5 + 0 | 12 |
| 6 | TiCl_4 (2.0) | 1 | 5 + 5 | 57 |
| 7 | TiCl_4 (2.0) | 1 | 5 + 12 | 70 |
| 8 | TiCl_4 (2.0) | 1.5 | 5 + 12 | 62 |
| 9 | TiCl_4 (1.0) | 1.0 | 5 + 12 | 24 |

[a] Reaktionszeit bei $-78 \rightarrow 20^\circ\text{C}$ + Reaktionszeit bei 20°C . [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Die Reaktion wurde bei 0°C gestartet.

[*] Dr. P. Langer, T. Eckardt
Institut für Organische Chemie der
Georg-August-Universität Göttingen
Tammannstraße 2, 37077 Göttingen (Deutschland)
Fax: (+49) 551-399475
E-mail: planger@uni-goettingen.de

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie (Liebig-Stipendium und Sachmittel für P.L.) und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. P.L. dankt Herrn Prof. Dr. Armin de Meijere für seine Unterstützung.

$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ als Lewis-Säure führte zur Bildung eines komplexen Gemisches. Bei Verwendung katalytischer Mengen von Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (Me_3SiOTf) konnten lediglich die Ausgangsverbindungen zurückgewonnen werden. Ähnlich enttäuschende Ergebnisse wurden bei Verwendung von ZnCl_2 bei einer Reaktionstemperatur von 20°C erhalten. Ein komplexes Gemisch wurde mit stöchiometrischen Mengen an TiCl_4 bei einer Reaktionstemperatur von $0 \rightarrow 20^\circ\text{C}$ gebildet (Nr. 4).

Durch Umsetzung des Diens **1a** mit dem Epoxid **2a** bei einer Reaktionstemperatur von $-78 \rightarrow 20^\circ\text{C}$ (5 h) konnte das 2-Alkylidentetrahydrofuran **3a** in geringer Ausbeute erhalten werden (Nr. 5). Optimale Ausbeuten (bis zu 70 %) konnten schließlich erzielt werden, wenn die Reaktionslösung 5 h bei $-78 \rightarrow 20^\circ\text{C}$ und 12 h bei 20°C gerührt wurde. Weiterhin erwies sich der Einsatz von 1.0 Äquivalenten des Epoxids und 2.0 Äquivalenten TiCl_4 als besonders günstig (Nr. 8). Die Bildung der Produkte kann durch regioselektiven Angriff des terminalen Kohlenstoffatoms des Diens auf das sterisch weniger gehinderte Kohlenstoffatom des Epoxids und anschließende regioselektive Cyclisierung über das Sauerstoffatom des Diens erklärt werden. Bemerkenswerterweise wurde eine exzellente Selektivität zugunsten der Bildung des Butenolids mit *E*-konfigurierter exocyclischer Doppelbindung beobachtet.

Das präparative Potential der neuen Reaktion wurde durch systematische Variation der Substituenten der 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadiene und der Epoxide untersucht (Schema 1, Tabelle 2). Die Reaktion des Diens **1a** mit 1,2-Butenoxid **2b** und 1-Benzoyloxy-2,3-propenoxid **2c** lieferte die *E*-konfigurierten 2-Alkylidentetrahydrofurane **3b** bzw. **3c** in guten Ausbeuten und mit sehr guten Stereoselektivitäten. Die Umsetzung von **1a** mit 1-Chlor- und 1-Brom-2,3-propenoxid **2d** bzw. **2e** gab die *E*-konfigurierten 2-Alkylidentetrahydrofurane **3d** bzw. **3e** in guten Ausbeuten und mit sehr guten Chemo-, Regio- und *E*-Selektivitäten. Aus der Reaktion des

Diens **1a** mit *threo*-3-Brom-1,2-butenoxid **2f** wurde das diastereomerenreine 2-Alkylidentetrahydrofuran **3f** in guter Ausbeute und mit sehr guter *E*-Selektivität erhalten. Es wurde keine Epimerisierung des am Bromatom gebundenen Kohlenstoffatoms beobachtet. Die Umsetzung des Diens **1a** mit 3,4-Epoxy-3-buttersäureethylester **2g** und 4,5-Epoxy-4-pentansäureethylester **2h** lieferte die 2-Alkylidentetrahydrofurane **3g** bzw. **3h**. Diese Verbindungen tragen Estergruppen in der Seitenkette, die an das Kohlenstoffatom C-5 gebunden ist. Es ist wichtig zu erwähnen, dass die Reaktion des Dianions des Acetessigesters mit den Epoxiden **2d–f** mit umgekehrter Chemo- und Regio-Selektivität verläuft und zu einem Angriff des Dianions auf die Alkylhalogenidfunktion statt auf das Epoxid führt.^[9] Komplexe Gemische wurden bei der Umsetzung des Dianions mit den Alkoxy-carbonyl-substituierten Epoxiden **2g** und **2h** erhalten. Die Cyclisierung von 1-Chlor-2,3-propenoxid mit dem 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-dien **1b**, das eine Methylgruppe am zentralen Kohlenstoffatom trägt, lieferte das 2-Alkylidentetrahydrofuran **3i** mit sehr guter Chemo-, Regio- und *E*-Selektivität. Durch Cyclisierung der Diene **1b** und **1c** mit 1-Brom-2,3-propenoxid **2e** und 3,4-Epoxy-3-buttersäureethylester **2g** konnten die funktionalisierten 2-Alkylidentetrahydrofurane **3j** bzw. **3k** in guten Ausbeuten und mit sehr guten Chemo-, Regio- und *E*-Selektivitäten hergestellt werden.

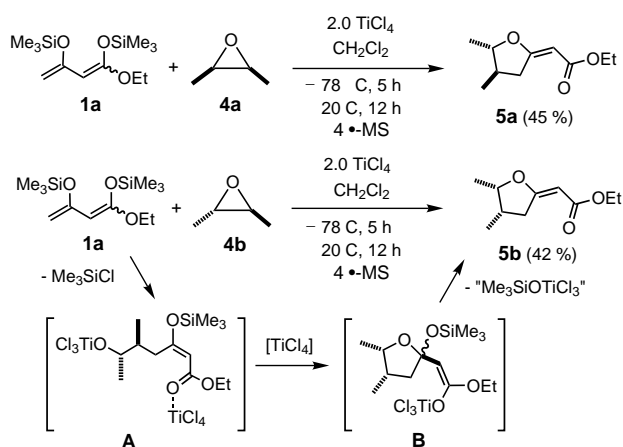
Die Umsetzung von 1,2-Butenoxid mit den Dienen **1d** und **1e**, die eine Methyl- bzw. Ethylgruppe am terminalen Kohlenstoffatom tragen, lieferte die 2-Alkylidentetrahydrofurane **3l** bzw. **3m** in guten Ausbeuten und mit guten 1,3-Diastereoselektivitäten. Der Wechsel der Geometrie der exocyclischen Doppelbindung von *E*- zu *Z*-Konfiguration für **3m** kann durch den sterischen Einfluss des Substituenten R^1 erklärt werden. Die Umsetzung von **2b** mit dem ausgehend von Benzoylacetone hergestellten Dien **1f** lieferte das 2-Alkylidentetrahydrofuran **3n** in guter Ausbeute und mit sehr guter Chemo-, Regio- und *E*-Selektivität. Durch Cyclisierung des Diens **1f** mit den Epoxiden **2d, e** und **g** konnten die Chlor-, Brom- und Alkoxy-carbonyl-substituierten 2-Alkylidentetrahydrofurane **3o–q** in guten Ausbeuten und mit sehr guten Regio- und *E*-Selektivitäten hergestellt werden. Die Reaktion des 1,2-Butenoxids und des 1-Chlor-2,3-propenoxids mit dem 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien **1g**, das ausgehend von 1-Methoxy-2,4-pentandion hergestellt wurde, lieferte die 2-Alkylidentetrahydrofurane **3r** bzw. **3s** mit sehr guten Chemo-, Regio- und *E*-Selektivitäten.

Zur Klärung des Mechanismus der Cyclisierungsreaktion wurde die Umsetzung des 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadiens **1a** mit den 1,2-disubstituierten Epoxiden **4a** und **4b** untersucht (Schema 2): Die Cyclisierung von **1a** mit *cis*-2,3-Butenoxid **4a** lieferte das *E*-konfigurierte 2-Alkylidentetrahydrofuran **5a**, das zwei *trans*-konfigurierte Methylgruppen enthält, die Umsetzung von **1a** mit *trans*-2,3-Butenoxid **4b** dagegen das *cis*-konfigurierte 2-Alkylidentetrahydrofuran **5b**. Die beobachtete Stereospezifität bei der Bildung der 2-Alkylidentetrahydrofurane **5a, b** kann durch folgende Arbeits-hypothese erklärt werden: Der regioselektive Angriff des terminalen Kohlenstoffatoms des Diens auf das Epoxid liefert das Intermediat **A** unter Inversion der Konfiguration. Für das Kohlenstoffatom, das an das Sauerstoffatom gebunden ist,

Tabelle 2. Synthese der 2-Alkylidentetrahydrofurane **3a–s**.

| 1 | 2 | 3 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | Ausb. [%] ^[a,b] | <i>E</i> : <i>Z</i> |
|----------|----------|----------|----------------|----------------|---------------------|------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------------|
| a | a | a | H | H | OEt | H | H | 70 | > 98:2 |
| a | b | b | H | H | OEt | Me | H | 62 | > 98:2 |
| a | c | c | H | H | OEt | OBn | H | 58 | > 98:2 |
| a | d | d | H | H | OEt | Cl | H | 52 | > 98:2 |
| a | e | e | H | H | OEt | Br | H | 48 | > 98:2 |
| a | f | f | H | H | OEt | Br | Me | 41 | > 98:2 |
| a | g | g | H | H | OEt | CO ₂ Et | H | 50 | > 98:2 |
| a | h | h | H | H | OEt | CH ₂ CO ₂ Et | H | 51 | > 98:2 |
| b | b | i | H | Me | OEt | Cl | H | 45 | > 98:2 |
| c | e | j | H | Et | OEt | Br | H | 50 | > 98:2 |
| b | g | k | H | Me | OEt | CO ₂ Et | H | 54 | > 98:2 |
| d | b | l | Me | H | OMe | Me | H | 46 | > 98:2 |
| e | b | m | Et | H | OMe | Me | H | 50 | > 98:2 |
| f | b | n | H | H | Ph | Me | H | 62 | > 98:2 |
| f | d | o | H | H | Ph | Cl | H | 51 | > 98:2 |
| f | e | p | H | H | Ph | Br | H | 44 | > 98:2 |
| f | g | q | H | H | Ph | CO ₂ Et | H | 41 | > 98:2 |
| g | b | r | H | H | CH ₂ OMe | Me | H | 51 | > 98:2 |
| g | d | s | H | H | CH ₂ OMe | Cl | H | 45 | > 98:2 |

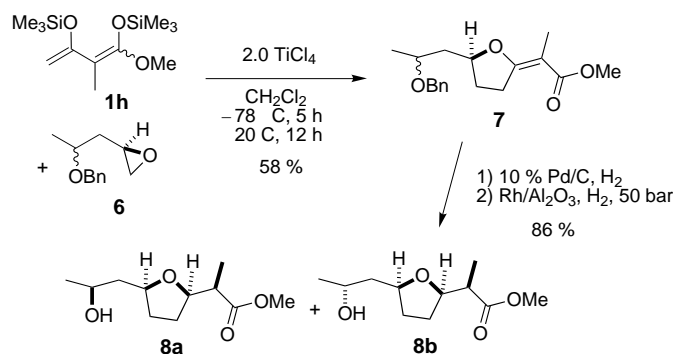
[a] Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] Die Diastereoselektivität für **3f** beträgt > 98:2 zugunsten des in Schema 1 abgebildeten Isomers. Im Falle von **3l** und **3m** beträgt die Diastereoselektivität 4:1.



Schema 2. Cyclisierung der Epoxide **4a,b** mit dem 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-dien **1a**.

wird dagegen Retention der Konfiguration beobachtet. Dies legt nahe, dass die Cyclisierung durch TiCl_4 -vermittelten Angriff der Hydroxygruppe, die durch Ringöffnung des Epoxids gebildet wird, auf die α,β -ungesättigte Esterfunktion unter Bildung des Intermediats **B** erfolgt.^[10] Dagegen hätte ein Angriff des Sauerstoffatoms des Silylenolethers (Intermediat **A**) auf die Hydroxygruppe zur Inversion der Konfiguration geführt. Die Eliminierung von Silanolat führt schließlich zur Bildung des Produkts. Die Lewis-Säure scheint sowohl für den ersten Kondensationsschritt als auch für die nachfolgende Cyclisierung wichtig zu sein. Die Stereoselektivität zugunsten der Produkte mit *E*-konfigurierter exocyclischer Doppelbindung kann durch die W-förmige Konfiguration des Intermediats **A** erklärt werden. In dieser Konfiguration ist die Dipol-Dipol-Abstoßung zwischen den Sauerstoffatomen am geringsten.^[11]

Zur Demonstration der präparativen Nützlichkeit unserer Cyclisierungsreaktion haben wir deren Anwendung auf die Synthese von Methylnonactat, einer Vorstufe des Naturstoffs Nonactin untersucht.^[7, 8a, 12] Diese Verbindung gehört zur Klasse der Nactine – makrotetrolider Antibiotika, die aus einer Reihe von *Streptomyces*-Kulturen isoliert worden sind.^[13] Durch Cyclisierung von **1h** mit dem Epoxid **6**, das als 1:1-Diastereomergemisch eingesetzt wurde, konnte das 2-Alkylidentetrahydrofuran **7** in 58% Ausbeute erhalten werden (Schema 3). Entschützung und anschließende stereo-selektive Hydrierung^[12c] lieferten einem bekannten Verfahren



Schema 3. Synthese von Methylnonactat und Methyl-8-*epi*-nonactat.

folgend^[7c] Methylnonactat **8a** und Methyl-8-*epi*-nonactat **8b** als Diastereomergemisch (1:1) in 86% Ausbeute.

Die hier vorgestellte erste Lewis-Säure-vermittelte Cyclisierung von 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienen – elektroneutralen Äquivalenten von 1,3-Dicarbonyldianionen – mit Epoxiden ermöglicht einen effizienten, chemo-, regio- und *E*-selektiven Zugang zu einer großen Bandbreite funktionalisierter 2-Alkylidentetrahydrofurane, die wertvolle Bausteine zur Synthese pharmakologisch relevanter Tetrahydrofuranerivate und Naturstoffe sind.

Experimentelles

3f: Zu einer CH_2Cl_2 -Lösung (30 mL) von *threo*-3-Brom-1,2-epoxybutan **2f** (1.5 mmol, 0.23 g), 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien **1a** (1.5 mmol, 0.40 g) und Molekularsieb (4 Å) wurde eine CH_2Cl_2 -Lösung (5 mL) von TiCl_4 (2 mmol, 0.38 g) bei -78°C gegeben. Die Temperatur der Reaktionslösung wurde innerhalb von 5 h auf 20°C erhöht. Nach 12 h Rühren der Lösung bei 20°C wurde eine gesättigte Lösung von NaCl zugegeben, die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige mehrfach mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4), filtriert und das Lösungsmittel des Filtrats wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Diethylether/Petrolether 1/10 \rightarrow 1/3), wobei **3f** als ein farbloses Öl erhalten wurde. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 1.18$ (t, 3 H, $J = 7$ Hz; CH_2CH_3), 1.70 (d, 3 H, $J = 8$ Hz; CHCH_3), 1.97, 2.30 (2 \times m, 2 \times 1 H; CH_2), 2.98, 3.30 (2 \times m, 2 \times 1 H; CH_2), 4.05 (q, 2 H, $J = 7$ Hz; OCH_2), 4.35, 4.58 (2 \times m, 2 \times 1 H; 2 \times CH), 5.21 (t, 1 H, $J = 1$ Hz; =CH); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz): $\delta_c = 13.94, 21.42, 26.80, 30.29, 51.06, 58.58, 86.43, 89.04, 167.44, 176.18$; MS (70 eV): m/z : 262 (100, $[M]^+$); Elementaranalyse (%): ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{Br}$: C 45.65, H 5.75; gef.: C 45.46, H 5.87. Die Geometrie der exocyclischen Doppelbindung aller Produkte, sowie die relative Konfiguration der Tetrahydrofurane **5a, b** wurden durch NOE-NMR-Messungen und basierend auf der Analogie chemischer Verschiebungen und Kopplungskonstanten zu Verbindungen mit bekannter Konfiguration bestimmt.^[14] Die relative Konfiguration der *Z*-konfigurierten Produkte **3l, m** ist noch unklar. Alle Verbindungen wurden spektroskopisch charakterisiert und gaben korrekte Elementaranalysen und/oder hochaufgelöste Massenspektren.

Eingegangen am 7. April 2000 [Z14954]

- [1] L. F. Fieser, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131.
- [2] Siehe zum Beispiel: a) G. A. Molander, D. C. Shubert, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4683; b) T. H. Al-Tel, W. Voelter, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 239, zit. Lit.
- [3] a) P. Langer, E. Holtz, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3208; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3086; b) P. Langer, T. Krummel, *Chem. Commun.* **2000**, 967; c) P. Langer, J. Wuckelt, M. Döring, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 729; d) P. Langer, J. Wuckelt, M. Döring, H. Görls, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3603; e) P. Langer, I. Karimé, *Synlett* **2000**, 743; f) P. Langer, V. Köhler, *Org. Lett.* **2000**, 1597; g) P. Langer, B. Kracke, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 4545; h) P. Langer, M. Döring, D. Seyferth, *Synlett* **1999**, 135; i) P. Langer, M. Döring, *Chem. Commun.* **1999**, 2439; j) P. Langer, *Chem. Commun.* **1999**, 1217; k) P. Langer, J. Wuckelt, M. Döring, R. Beckert, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1467; l) P. Langer, M. Döring, D. Seyferth, *Chem. Commun.* **1998**, 1927; m) P. Langer, M. Döring, *Synlett* **1998**, 396; n) P. Langer, M. Döring, *Synlett* **1998**, 399.
- [4] a) P. Langer, M. Stoll, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1919; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1803; b) P. Langer, T. Schneider, M. Stoll, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3204; c) P. Langer, T. Eckardt, *Synlett* **2000**, 844; d) P. Langer, T. Schneider, *Synlett* **2000**, 497.
- [5] a) T.-H. Chan, P. Brownbridge, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 578; b) T.-H. Chan, P. Brownbridge, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3534; c) G. A. Molander, K. O. Cameron, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 830.
- [6] Über intramolekulare Reaktionen von Silylenolethern mit Epoxiden ist bisher nur selten berichtet worden: a) M. F. Semmelhack, A. Zask,

- J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2034; für intermolekulare Reaktionen siehe: b) G. Lalic, Z. Petrovski, D. Galonic, R. Matovic, R. N. Saicic, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 763.
- [7] Für die Reaktion von Dianionen mit Epoxiden siehe: a) T. A. Bryson, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3428; b) M. Yamaguchi, I. Hirao, *Chem. Lett.* **1985**, 337; c) B. Lygo, N. O'Connor, P. R. Wilson, *Tetrahedron* **1988**, *22*, 6881.
- [8] a) A. G. M. Barrett, H. G. Sheth, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5017; b) Y. S. Rao, *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 625; c) G. Pattenden, *Prog. Chem. Nat. Prod.* **1978**, *35*, 133; d) D. W. Knight, *Contemp. Org. Synth.* **1994**, *1*, 287.
- [9] a) P. Langer, I. Freifeld, E. Holtz, *Synlett* **2000**, 501; b) P. Langer, I. Freifeld, *Chem. Eur. J.* **2000**, im Druck; c) M. Nakada, Y. Iwata, M. Takano, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 9077.
- [10] Für stereoelektronische Betrachtungen zur Regioselektivität von Cyclisierungen siehe: J. E. Baldwin, L. I. Kruse, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 233. Für TiCl_4 -vermittelte, intermolekulare Michael-Reaktionen von 3-Trimethylsilyloxybutenoaten siehe: T. H. Chan, P. Brownbridge, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 387.
- [11] Zur Konfiguration von Monoanionen von 1,3-Dicarbonylverbindungen siehe: a) S. J. Rhoads, R. W. Holder, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 5443; b) B. Miller, H. Margulies, T. Drabb, Jr., R. Wayne, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3801; c) B. Miller, H. Margulies, T. Drabb, Jr., R. Wayne, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3805; d) G. Entenmann, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4241; e) C. Cambillau, P. Sarthou, G. Bram, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 281; f) Übersicht: D. Seebach, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1685; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1624.
- [12] a) H. Gerlach, H. Wetter, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 2306; b) U. Schmidt, J. Gombos, E. Haslinger, H. Zak, *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 2628; c) P. A. Bartlett, J. D. Meadows, E. Ottow, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5304; d) Lit. [8a].
- [13] T. L. B. Oivin, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3309, zit. Lit.
- [14] Für die Korrelation zwischen der chemischen Verschiebung der CH-Wasserstoffatome und der Konfiguration der exocyclischen Doppelbindung von γ -Alkylidenbutenoliden siehe z.B.: a) K. Siegel, R. Brückner, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1116; für einen Vergleich der ^1H -NMR-Daten der Tetrahydrofurane **5a**, **b** mit den Daten verwandter Verbindungen mit bekannter Konfiguration siehe z. B.: b) S. Bystöm, H.-E. Högberg, T. Norin, *Tetrahedron* **1981**, 2249.

Verwundungsaktivierte chemische Verteidigung in einzelligen planktonischen Algen**

Georg Pohnert*

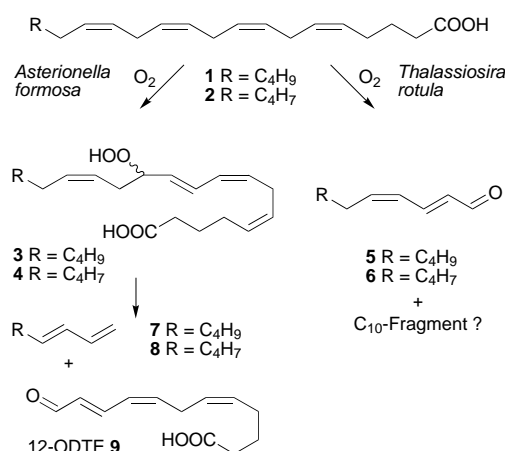
Diatomeen (Kieselalgen) sind im Süßwasser und im Meer weit verbreitete einzellige Algen. Sie bilden einen wichtigen Bestandteil des Phytoplanktons, kommen aber auch als Biofilm auf festen Substraten vor. Obwohl diese Klasse von Mikroalgen zu den bedeutendsten Primärproduzenten in der marinen Nahrungskette zählt, ist nicht viel über ihre chemische Verteidigung bekannt. Zu den wenigen beschriebenen Beispielen zählen die Aldehyde Decadienal **5** und Decatrienal **6** (siehe Schema 1), die aus der planktonischen Diatomee

Thalassiosira rotula isoliert wurden.^[1] In Gegenwart dieser Verbindungen wird der Fortpflanzungserfolg von Copepoden (herbivoren Zooplanktern) stark herabgesetzt, da weniger ihrer Larven schlüpfen. Damit kann das Paradox erklärt werden, dass diese Herbivoren weniger erfolgreich sind, wenn sie auf einer diatomeenreichen Diät leben, obwohl Diatomeen als hochwertige Futterquelle gelten.^[1]

Gegenstand dieser Arbeit ist die Biosynthese von Oxylinen (Metaboliten, die aus der oxidativen Umsetzung von Fettsäuren resultieren) wie **5** oder **6** in Diatomeen. Es wird gezeigt, dass die Bildung von $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Dienalen in planktonischen Algen weit verbreitet ist und dass die enzymatische Bildung dieser Metaboliten innerhalb von Sekunden nach Verwundung der Algen aktiviert wird. Dieser Mechanismus führt zum schnellen Aufbau von lokal erhöhten Konzentrationen der chemischen Verteidigungsmetaboliten **5** und **6** oder von strukturverwandten Dienalen wie **9**.

Wir konnten bereits in früheren Untersuchungen zeigen, dass die benthische Diatomee *Gomphonema parvulum* C_{20} -Fettsäuren oxidativ zu C_{11} -Kohlenwasserstoffen und (5Z,7E)-9-Oxonon-5,7-diensäure umsetzen kann.^[2,3] Diese Säure enthält bemerkenswerterweise das gleiche Strukturelement wie die $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Dienale **5** und **6** aus *T. rotula*, und es ist wahrscheinlich, dass sie eine wichtige Rolle in der Wehrchemie von *G. parvulum* spielt.^[2] Um zu überprüfen, ob die während Diatomeenblüten häufiger detektierten flüchtigen Kohlenwasserstoffe allgemein als Indikatoren für die simultane Produktion von konjugierten Dienalen gesehen werden können, wird hier die Biosynthese von C_8 -Kohlenwasserstoffen in der planktonischen Süßwasserdiatomee *Asterionella formosa* untersucht. In mechanisch oder durch osmotischen Schock beschädigten Zellsuspensionen dieser Alge lässt sich (3E,5Z)-Octa-1,3,5-trien **8** und (3E)-Octa-1,3-dien **7** nachweisen.^[4,5] In Analogie zur Biosynthese von C_{11} -Kohlenwasserstoffen in *G. parvulum*^[2] könnte (5Z,8Z,10E)-12-Oxododeca-5,8,10-triensäure **9** (12-ODTE) neben **7** und **8** als polares Fragment aus der oxidativen Spaltung der Fettsäuren **1** und **2** hervorgehen (Schema 1).

Durch HPLC/MS können Sekundärmetaboliten aus zellfreien *A. formosa*-Lösungen direkt und ohne aufwändige Extraktions- und Anreicherungs-schritte untersucht werden.^[6]



Schema 1. Vorgeschlagener Mechanismus für die oxidative Umsetzung von C_{20} -Fettsäuren durch mechanisch beschädigte Diatomeen.

[*] Dr. G. Pohnert
Max-Planck-Institut für Chemische Ökologie
Carl-Zeiss-Promenade 10, 07745 Jena (Deutschland)
Fax: (+49) 3641-643665
E-mail: pohnert@ice.mpg.de

[**] Ich danke Prof. S. Poulet (Roscoff, Frankreich) für die *T. rotula*-Kulturen, Prof. Dr. W. Boland für hilfreiche Diskussionen und J. Rechtenbach für die technische Assistenz.