

SYNTHESE UND PHYSIKOCHEMISCHE CHARAKTERISIERUNG VON
MODELLSUBSTANZEN DER ARCHAEBAKTERIENLIPIDE

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor rerum naturalium (Dr.rer.nat.)

vorgelegt der

Mathematisch-Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät
(mathematisch-naturwissenschaftlicher Bereich)
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von

Frau Dipl.-Chem. Friederike Ziethe
geboren am: 27. April 1971 in: Halle/Saale

Gutachter:

1. Prof. Dr. B. Dobner
2. Prof. Dr. P. Nuhn
3. Dr. habil. G. Brezesinski

Halle/Saale, im November 2002

verteidigt am 31.01.2003

urn:nbn:de:gbv:3-000004815

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000004815>]

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung und Problemstellung	1
2.	Theoretischer Teil	3
2.1.	Membranlipide der Archaeobakterien	3
2.1.1.	Strukturmerkmale archaeobakterieller Membranlipide	3
2.1.2.	Physikochemische Eigenschaften und Stabilität archaeobakterieller Membranlipide	4
2.1.3.	Auswahl der Zielstrukturen	7
2.2.	Darstellung der einkettigen symmetrischen Bolalipide	8
2.2.1.	Kupplungsstrategien zur Synthese der langkettigen Verbindungen	8
2.2.2.	Synthese von Docosan-1,1'-diyl-bis-[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] und Docosan-1,1'-diyl-bis-[2-(dimethylammonio)ethylphosphat]	10
2.2.3.	Synthese von Dotriacontan-1,1'-diyl-bis-[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] und Dotriacontan-1,1'-diyl-bis-[2-(dimethylammonio)ethylphosphat]	12
2.3.	Darstellung der unsymmetrischen Bolalipide	15
2.3.1.	Übersicht über bisherige Synthesen unsymmetrischer Bolalipide	15
2.3.2.	Darstellung der einkettigen unsymmetrischen Bolalipide	17
2.3.2.1.	Synthese von 22-Methoxydocos-1-yl-2-(trimethylammonio)ethylphosphat	17
2.3.2.2.	Synthese von 22-Hydroxydocosyl-1-trimethylammoniumbromid	18
2.3.2.3.	Synthese des 16-Hydroxyhexadecansäuremethylesters	19
2.3.3.	Darstellung der glycerolhaltigen unsymmetrischen Bolalipide	20
2.3.3.1.	Synthese von 22-(sn-Glycer-3-yl)docosan-1-ol	20
2.3.3.2.	Synthese von 22-(sn-Glycer-3-yl)docosyl-1-acetat	21
2.4.	Darstellung der symmetrischen glycerolhaltigen Modellverbindungen	24
2.4.1.	Übersicht über bisherige Synthesen symmetrischer glycerolhaltiger Bolalipide	24
2.4.2.	Lipide mit einer Ether-Ester-Struktur	27

2.4.3.	Synthese von Verbindungen mit einer Ether-Ester-Struktur	29
2.4.3.1.	Synthese von (1R,1R')-9,9'-Dimethyltriacontan-1,1'-dicarbonyloxy-bis-(((1R)-1-hexadecyl-oxymethyl-ethyl-2-yl-oxy)-2-(trimethylammonio)ethylphosphat]	29
2.4.3.1.1.	Synthese des 1-O-Benzyl-3-O-hexadecyl-sn-glycerols	29
2.4.3.1.2.	Synthese der 10,10'-Dimethyldotriacontan-1,1'-disäure	32
2.4.3.1.3.	Überführung des 1-O-Benzyl-3-O-hexadecyl-sn-glycerols in das acylierte Bisglycerolphosphocholin	33
2.4.3.2.	Synthese von (1R,1R')-9,9'-Dimethyltriacontan-1,1'-dicarbonyloxy-bis-(((2R)-2-hexadecyl-oxy-prop-3-yl-oxy)-2-(trimethylammonio)-ethylphosphat]	35
2.4.3.2.1.	Grundbaustein: 1-O-Benzyl-2-O-hexadecyl-sn-glycerol (Synthesestrategie 1)	35
2.4.3.2.2.	Grundbaustein: 2-O-Hexadecyl-sn-glycero-3-O-[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] (Synthesestrategie 2)	39
2.4.4.	Darstellung der Dietherverbindungen	40
2.4.4.1.	Synthese von 1,1'-Dibromdotriacontan und 1,1'-Dibrom-10,10'-dimethyldotriacontan	40
2.4.4.2.	Synthese von 1,1'-bis-(sn-Glycero-3-yl-)dotriacontan und 10,10'-Dimethyl-1,1'-bis-(sn-glycero-3-yl)dotriacontan	41
2.5.	Ergebnisse physikochemischer Untersuchungen an ausgewählten Modellverbindungen	44
2.5.1.	Strukturuntersuchungen am Dotriacontan-1,1'-diyl-bis-[2-(trimethylammonio)ethylphosphat]	44
2.5.1.1.	Allgemeines zum Aggregationsverhalten amphiphiler Moleküle	44
2.5.1.2.	Kalorimetrische Untersuchungen	47
2.5.1.3.	Röntgenographische und spektroskopische Untersuchungen	48
2.5.1.4.	Elektronenmikroskopische Untersuchungen	51
2.5.2.	Untersuchungen zum Monoschichtverhalten einiger unsymmetrischer Modellverbindungen	59
2.5.2.1.	Allgemeines zum Monoschichtverhalten bolaamphiphiler Verbindungen	59
2.5.2.2.	Monoschichtverhalten archaebakterieller Modelllipide	61
2.5.2.3.	Monoschichtverhalten des 16-Hydroxyhexadecansäuremethylesters	64

3.	Zusammenfassung und Ausblick	67
4.	Experimenteller Teil	70
4.1.	Geräte und Chemikalien	70
4.1.1.	Geräte und Chemikalien zur Analytik der Verbindungen	70
4.1.2.	Geräte der physikochemischen Meß- und Untersuchungsmethoden	72
4.2.	Ausgangskemikalien	73
4.3.	Synthese und Charakterisierung der einzelnen Zwischenstufen und Endverbindungen	74
4.3.1.	Allgemeine Synthesemethoden	74
4.3.1.1.	Alkylierungsreaktionen	74
4.3.1.2.	Hydroborierungsreaktionen	74
4.3.1.3.	Phosphorylierungsreaktionen	75
4.3.2.	Synthese der symmetrischen einkettigen Bolalipide	76
4.3.3.	Synthese der unsymmetrischen einkettigen Bolalipide	81
4.3.4.	Synthese der unsymmetrischen glycerolhaltigen Bolalipide	85
4.3.5.	Synthese der symmetrischen glycerolhaltigen Bolalipide	88
4.3.5.1.	Verbindungen mit einer Ether-Ester-Struktur	88
4.3.5.2.	Verbindungen mit einer Dietherstruktur	94
5.	Literaturverzeichnis	99
6.	Anhang	

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb	Abbildung
AcN	Acetonitril
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
ber.	berechnet (bei Elementaranalyse)
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DMAP	Dimethylaminopyridin
DHP	Dihydropyran
DPPC	Dipalmitoylphosphatidylcholin
DSC	Differential Scanning Calorimetry
DSPC	1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphatidylcholin
EA	Elementaranalyse
EI-MS	Elektronenstoß-Massenspektrometrie
ELMI	Elektronenmikroskopie
ESI-MS	Elektrospray-Massenspektrometrie
EtOH	Ethanol
GDGT	Glycerol-dialkyl-glyceryl-tetraether
GDNT	Glycerol-dialkyl-nonitol-tetraether
gef.	gefunden (bei Elementaranalyse)
h	Stunde
HLB	Hydrophilic-Lipophilic-Balance
HPLC	High Pressure Liquid Chromatographie
Ip-sn-Glycerol	Isopropyliden-sn-glycerol
LM	Laufmittel für chromatographische Untersuchungen
M	Molpeak (bei Massenspektroskopie)
MeOH	Methanol
min	Minute
PPTS	Pyridinium-para-toluolsulfonat
R _f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
Rz	Retentionszeit
Schmp.	Schmelzpunkt
SC	Säulenchromatographie

TEA	Triethylamin
THF	Tetrahydrofuran
THP	(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die Archaeobakterien bilden neben den Bakterien und Eukarioten eine dritte Domäne der Organismen ^[1, 2]. Bis vor kurzem wurden sie zusammen mit den Bakterien zur Gruppe der Prokarioten gerechnet. Dafür sprach vor allem das Fehlen eines Zellkerns. Neuere mikrobiologische Untersuchungen zeigten jedoch zum einen genetische Ähnlichkeiten mit den Eukarioten, zum anderen auch vollkommen einzigartige Gene, die weder bei den Bakterien noch den Eukarioten vorkommen. Dies wurde durch die vollständige Entschlüsselung des Erbgutes von *Methanococcus jannaschii* ^[3, 4] belegt und damit die Sonderstellung der Archaeobakterien als eigene Gruppe der Organismen bestätigt. Sie unterscheiden sich in drei wesentlichen Merkmalen von den beiden anderen Gruppen ^[5]: (I) der Sequenz der 16s-ribosomalen RNA, (II) der Zusammensetzung ihrer Zellwände sowie (III) der Struktur ihrer Membranlipide.

Bei den Archaeobakterien werden zwei Subspezies unterschieden - die Euearcheota und die Crenarcheota. Beide zeichnen sich durch die Anpassung an extreme Lebensbedingungen aus und umfassen einige Unterarten an Extremophilen. Dabei zählen die Halophilen und Methanogenen zu den Euearcheota und die Thermoacidophilen zu den Crenarcheota ^[2, 5, 6]. Die Membranen der Extremophilen weisen auch unter extremen Umweltbedingungen, wie hohen Salzkonzentrationen, einer anaeroben Umgebung sowie hohen Temperaturen und niedrigen pH-Werten, eine außerordentlich hohe Beständigkeit auf. Das erfordert eine Struktur der Zellmembranlipide, die sich wesentlich von denen der Bakterien und Eukarioten unterscheidet (Kap. 2.1.1. u. 2.1.2.).

In den letzten Jahren führte vor allem die hohe thermische Stabilität der thermoacidophilen Membranen auf dem Gebiet der Biotechnologie und der Materialwissenschaften zu einem stark gestiegenen Interesse an diesen Verbindungen. Weiterhin ist vor allem ihre Fähigkeit zur Bildung von Vesikeln zu erwähnen, die eine Anwendung für den therapeutischen Gebrauch im Sinne eines Wirkstofftransports (drug targeting) ermöglichen könnte. Außerdem ist die Möglichkeit der Entwicklung von Membranen zum Einsatz für Trennverfahren zu nennen ^[7, 8]. Weiteres Interesse gilt den entsprechend angepaßten Enzymen („Extremozyme“) ^[9]. Ein Beispiel dafür ist die aus *Thermophilus aquaticus* isolierte Taq-Polymerase. Durch diese wurde die Automatisierung der Polymerase-Kettenreaktion – ein Verfahren zur Erstellung des genetischen Fingerabdruckes sowie zum Nachweis von Krankheitserregern durch die gezielte Vervielfältigung bestimmter DNA-Abschnitte – realisierbar.

Für die weitere Aufklärung der physikochemischen Eigenschaften ist es von besonderem Interesse, den Einfluß einzelner Strukturmerkmale auf das physikochemische Verhalten zu unter-

suchen. Das ist allein anhand von natürlichem Material schwierig. Zum einen ist dabei die Gewinnung einer entsprechenden Substanzmenge nur durch aufwendige Fermentationsprozesse möglich, zum anderen ist, bedingt durch die große strukturelle Ähnlichkeit der Membranbestandteile, der Erhalt von reinen Substanzen recht aufwendig. Deshalb ist für derartige Untersuchungen die Synthese der bolaamphiphilen Modellverbindungen von großer Bedeutung. Sie bieten durch gezielte Synthesen die Möglichkeit, den Einfluß der unterschiedlichen Molekülfragmente in den Lipidstrukturen auf die physikochemischen Eigenschaften der Biomembranen zu untersuchen. Synthetische Bolaamphiphile stellen daher zweckmäßige Modelle für das Verständnis der biophysikalischen Eigenschaften der Membranlipide von Archaeobakterien dar. Dabei handelt es sich um amphiphile Verbindungen mit bipolarem Charakter, deren Molekül mindestens zwei hydrophile Gruppen enthält, die durch ein hydrophobes Molekülfragment miteinander verbunden sind.

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war – in Anknüpfung an frühere Ergebnisse^[10] – die Synthese von symmetrischen einkettigen bolaamphiphilen Modellverbindungen archaebakterieller Membranen (Kap. 2.2.) sowie deren physikochemische Strukturaufklärung unter Anwendung von DSC-, Röntgen- und gefrierbrüchelektronenmikroskopischen Messungen (Kap. 2.5.). Dadurch sollte das thermische Verhalten sowie die Anordnung der Moleküle in der Membran (Molekül-Form-Konzept) näher analysiert werden (Kap. 2.5.1.).

Des Weiteren sollten im Rahmen dieser Arbeit unsymmetrische Substanzen mit abgestufter Polarität an einem Ende für Strukturuntersuchungen an der Wasser-Luft-Grenzfläche synthetisiert werden (Kap. 2.3.), um Bedingungen für die Bildung stabiler kondensierter Phasen mit aufgerichteten Ketten zu finden. Dabei ausgebildete Schichten sind zur Zeit von großem Interesse für den Aufbau definierter Membranschichten sowie für das Studium von Wechselwirkungs- und Erkennungsprozessen in den Membranen.

2. THEORETISCHER TEIL

2.1. MEMBRANLIPIDE DER ARCHAEBAKTERIEN

2.1.1. STRUKTURMERKMALE ARCHAEBAKTERIELLER MEMBRANLIPIDE

Die Existenz der Archaeobakterien unter extremen Umweltbedingungen wird durch eine für die Extremophilen typische, besonders stabile bipolare Struktur ihrer Membranlipide ermöglicht. Kennzeichnend hierfür sind gesättigte, isoprenoidartig verzweigte Ketten unterschiedlicher Länge (C20 – C40), die über Etherbindungen mit einer sn-2,3-Konfiguration an das Glycerolgerüst gebunden sind. Als Hauptlipide werden dabei die Diphytanylglyceroldiether (Archaeol) und dessen Dimere, die Dibiphytanyldiglyceroltetraether (Caldarchaeol, Abb. 1), unterschieden ^[11, 12, 13]. Die Standardform des Diethers wurde zuerst von M. KATES aus *Halobacterium cutirubrum* isoliert und als 2,3-Di-O-Phytanyl-sn-glycerol charakterisiert ^[12, 13]. Variationen resultieren aus unterschiedlichen Kettenlängen (C20 oder C25), der Hydroxylierung einer der Ketten ^[16, 17] sowie der Bildung von Makrocyclen ^[11]. Bei den Tetraetherlipiden werden zwei Hauptlinien unterschieden: die Glycerol-dialkylglyceryl-tetraether (GDGT) und das Nonitolcaldarchaeol (GDNT, Glycerol-dialkyl-nonitol-tetraether). Dabei kann der Nonitolrest zum einen in offenkettiger Form, zum anderen in Ringform (als 2-Hydroxymethyl-1(2,3-dihydroxypropoxy)-2,3,4,5-cyclopentatetraol) vorkommen ^[16, 18]. Strukturabwandlungen innerhalb der Kette ergeben sich hier durch die Bildung einer unterschiedlichen Anzahl 1,3-verknüpfter Cyclopentanringe (0 – 8 pro Molekül). Weitere Modifikationen der Tetraether erfolgen durch die Substitution der sn-1-Position mit verschiedenen hydrophilen Kopfgruppen, wie Zuckerresten, Phosphatresten oder dem erwähnten Nonitolrest. Diese kann sowohl symmetrisch als auch asymmetrisch erfolgen. Aufgrund des bipolaren Charakters zählen diese Tetraetherlipide zu den bolaamphiphilen Verbindungen (Bollipide).

Die Gruppe der Halophilen enthält nur Lipide, die sich vom Archaeol ableiten, während die der Methanogenen sowohl Derivate des Archaeols als auch des Caldarchaeols umfassen. Die Thermoacidophilen weisen nur Derivate des Caldarchaeols auf. Somit können die Membranlipide zum einen zur Abgrenzung der Archaeobakterien von den Bakterien und den Eukarioten, zum anderen auch zur Klassifizierung der einzelnen Gruppen der Extremophilen dienen ^[11, 19].

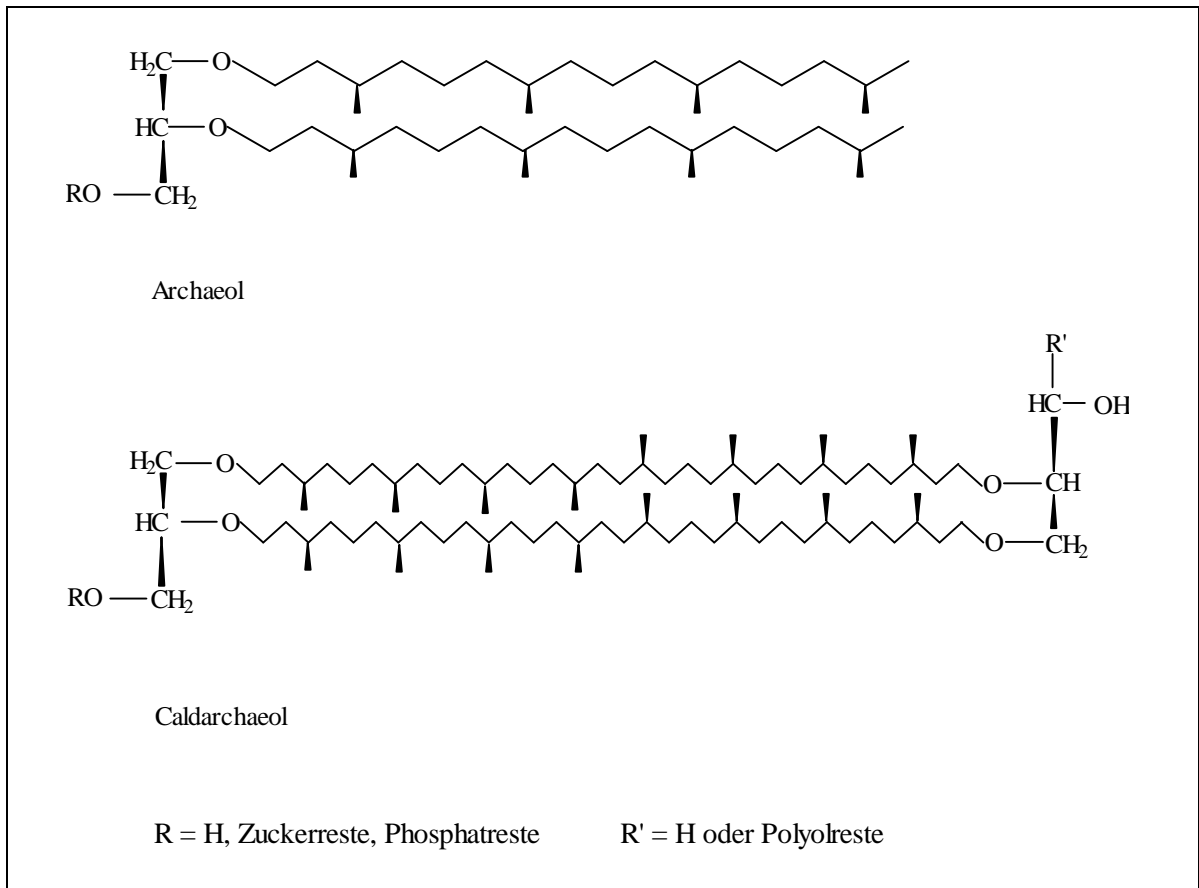


Abb. 1: Beispiele für Strukturen der natürlichen Archaeobakterienlipide ^[11]

2.1.2. PHYSIKOCHEMISCHE EIGENSCHAFTEN UND STABILITÄT ARCHAEBAKTERIELLER MEMBRANLIPIDE

Phospholipide sind neben den Proteinen wesentliche Bestandteile von Zellmembranen. Diese grenzen zum einen Zellen und Zellorganelle nach außen ab (Barrierewirkung), zum anderen haben sie wesentliche Funktionen beim Stoff-, Energie- und Informationsaustausch in den Zellen ^[20]. Um diese Austausch- und Lebensprozesse in den Zellen aufrecht zu erhalten, ist ein fluider Zustand der Membranlipide notwendig ^[21]. Nach dem Modell des „fluid mosaik“ von J. SINGER und G. NICHOLSON ^[22, 23, 24] zur Beschreibung des Aufbaus und der Funktionalität von Biomembranen wird deren Grundgerüst von einer Lipiddoppelschicht gebildet. In dieser sind verschiedene Proteine in unterschiedlicher Form eingebettet, wobei eine freie Beweglichkeit gewährleistet wird.

Die Erhaltung dieser allgemeinen Membranfunktionen erfordert die Anpassung der Lipidstrukturen von Archaeobakterien an deren – im Vergleich zu den Bakterien und Eukarioten – ungewöhnliche äußere Lebensbedingungen.

Die Membranen der Bakterien und Eukarioten bestehen im allgemeinen aus einer Bilschicht von Lipidmolekülen. Als eine Form der Anpassung kann die Anordnung der bipolaren Tetraetherlipide in archaeobakteriellen Membranen einerseits in einer U-förmigen Bilschicht, andererseits in Form gestreckter Moleküle unter Ausbildung einer Monoschicht erfolgen. Für letzteres sprechen die röntgenographisch ermittelte Übereinstimmung der Dimensionen von Membran und Lipid, das Fehlen von Querbrüchen in den Gefrierbruchaufnahmen, wie sie in der Bilschicht erfolgen, sowie die Rigidität der Kettenpackung ^[22, 24].

Die Akklimatisierung an die hohen Umgebungstemperaturen bedingt insbesondere bei den methanogenen und thermoacidophilen Membranlipiden eine Zunahme der Anzahl von Cyclopentanringen in den Ketten und den Übergang von Diether- zu Tetraetherstrukturen. Am temperaturbeständigsten sind dabei die Membranlipide des von K. A. STETTER ^[9, 26] isolierten *Pyrolobus fumarii*, dessen optimale Wachstumstemperatur zwischen 105 und 113 °C liegt. Die hohe thermische Stabilität der Lipide läßt sich dabei zum einen durch deren chemische Struktur (bipolare Tetraetherstruktur, gesättigte hydrophobe Ketten), zum anderen durch die bevorzugte Ausbildung einer Monoschicht begründen ^[27, 28].

Eine weitere Adaption im Bereich der Acidophilen ist die aus den isoprenoiden Verzweigungen resultierende geringe Permeabilität der Membranen für Protonen und andere Ionen. Dadurch kann ein großer Protonengradient aufrechterhalten und somit der pH-Wert im Zellinneren konstant gehalten werden ^[29, 30]. Die gesättigten apolaren Ketten, die Etherbindungen sowie die den bakteriellen und eukariotischen Membranlipiden entgegengesetzte sn-2,3-Konfiguration verleihen den archaeobakteriellen Membranen außerdem Beständigkeit gegenüber oxidativen sowie hydrolytischen und enzymatischen Einflüssen ^[16, 31].

Die Stabilität der Membranlipide und damit auch der daraus gewonnenen Liposomen (Archaeosomen) ^[27, 28], die zudem auch hohe Einschlußraten für Wirkstoffe aufweisen, machen sie interessant für den Einsatz auf dem Gebiet des drug targeting sowie der Gentherapie. Insbesondere ihre Beständigkeit im sauren pH-Bereich und gegenüber Enzymen (z. B. Lipasen, Proteasen, Amylasen) lassen sie für den Transport empfindlicher Wirkstoffe, wie z. B. Peptide und Proteine, durch den Magen-Darm-Trakt geeignet erscheinen ^[32, 33].

Ein weiterer wichtiger Punkt für den pharmazeutischen Einsatz ist die Sterilität der angewandten Verbindungen. Im Gegensatz zu den konventionellen Liposomen besteht bei den Archaeosomen die Möglichkeit der Sterilisierung im Autoklaven (121 °C bei 103.4 kPa).

Ihre Beständigkeit unter diesen Bedingungen wurde durch FAB-MS vor und nach dem Prozeß bestätigt ^[34].

Aus diesen Gründen erfolgten in den letzten Jahren Untersuchungen an Hauptphospholipidfraktionen thermoacidophiler Bakterien hinsichtlich der Cytotoxizität und Mutagenität archaebakterieller Lipide ^[31, 32, 35, 36]. Dabei konnte in verschiedenen Zell- und Tierversuchen deren Unbedenklichkeit bestätigt werden. Das Vorhandensein von Methanogenen, wie *Methanobrevibacter smithii* und *Methanosphaera stadtmanae*, im menschlichen Magen-Darm-Trakt spricht zusätzlich für die Verträglichkeit der entsprechenden Lipide ^[6, 32, 37].

Liposomen können als Adjuvantien wirken, das heißt, sie verstärken eine Immunantwort auf bestimmte Antigene, wodurch die erforderliche Dosis des entsprechenden Antigens verringert werden kann. Als solche sind außerdem z. B. Aluminiumhydroxid (Alum) oder Freund's Adjuvantien einzuordnen ^[38]. Letztgenannte Adjuvantien weisen jedoch toxische Eigenschaften auf und können deshalb für therapeutische Zwecke in der Human- und Veterinärmedizin nicht genutzt werden. Daher besteht ein begründetes Interesse an der Entwicklung neuartiger Adjuvantien. Sie sollten im Idealfall aus leicht zugänglichen, nicht immunogenen sowie untoxischen Materialien bestehen, außerdem stabil und biologisch leicht abbaubar sein. ALLISON und GREGORIADIS konnten derartige Eigenschaften bei Liposomen feststellen ^[39]. Eine erste Anwendung auf Liposomen basierender Impfstoffe ist das Epexal-Berna, welches zur Impfung gegen Hepatitis A eingesetzt wird ^[38]. Probleme bestehen bei den konventionellen Liposomen in ihrer Unbeständigkeit bei den niedrigen pH-Werten des Magen-Darm-Traktes sowie gegenüber verschiedenen Enzymen, wodurch eine orale Anwendung nicht möglich ist ^[37]. Versuche, die Stabilität beispielsweise durch Zusatz von Sterolen oder den Einsatz von Polymeren zu erhöhen, hatten nur einen geringen Erfolg. Kürzlich konnte auch bei Archaeosomen aus natürlichem Material, die von Natur aus auch unter diesen Bedingungen stabil sind, eine Adjuvanzwirkung nachgewiesen werden ^[40].

Die Stabilität der Archaeosomen kann durch den Zusatz konventioneller Esterlipide (z. B. DPPC) variiert werden ^[41]. In der Praxis ist somit eine schnelle Freisetzung der eingeschlossenen Wirkstoffe und letztendlich auch eine Kostenoptimierung möglich.

2.1.3. AUSWAHL DER ZIELSTRUKTUREN

Das Docosan-1,1'-diyl-bis-[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] („Irlbacholine“) konnte aus pflanzlichem Material – *Irlbachia Alata* und *Anthocleista djalonensis* – isoliert werden^[40]. Neben Anwendungen in der einheimischen Volksmedizin wurden antifungizide Eigenschaften gegen den Hautpilz *Trichophyton rubrum* und drei andere pathogene Pilzlinien nachgewiesen. In Anlehnung an die Irlbacholine-Struktur sollten zunächst fortführend zu früheren Arbeiten von DOBNER et al.^[10, 43] neue langkettige Verbindungen (**1 – 4**, Abb. 2) synthetisiert und deren Molekül-Form-Konzept im Vergleich zu bisher erhaltenen unsymmetrischen Modellverbindungen untersucht werden. Ein wesentliches Anliegen der vorliegenden Arbeit galt dabei der Entwicklung einer effizienteren Methode zur Synthese der langen Kohlenwasserstoffketten und davon abgeleiteten symmetrisch substituierten Verbindungen mit zwei verschiedenen Kettenlängen (C22; C32) und Kopfgruppen.

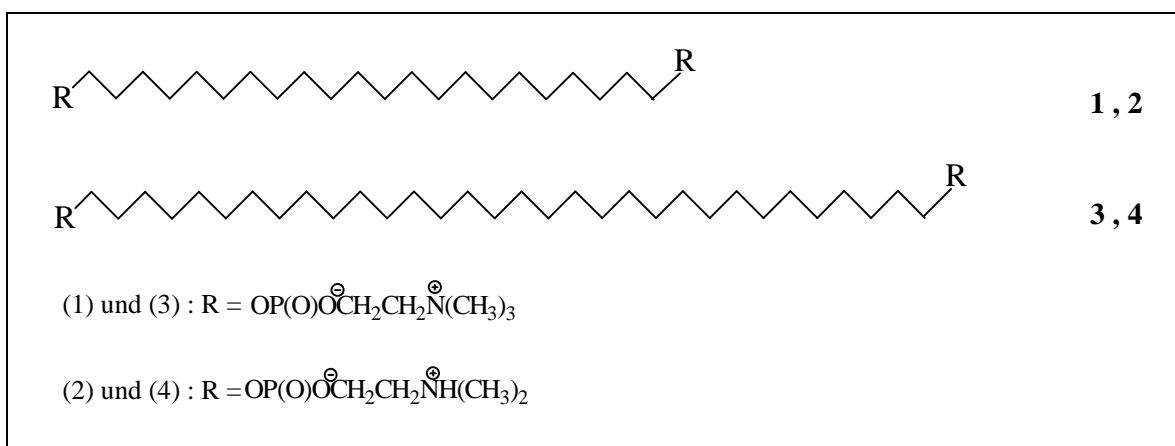


Abb. 2: Zielstrukturen der symmetrischen einkettigen Bolalipide

Außerdem sollten, aufbauend auf bereits entwickelte Synthesestrategien^[10], weitere langkettige Verbindungen erhalten werden, die als Ausgangspunkt zur Synthese der zweiten Verbindungsgruppe – asymmetrisch substituierte einkettige und glycerolhaltige Modelllipide – geeignet sind. Diese sollten für Untersuchungen an der Wasser-Luft-Grenzfläche hinsichtlich der Ausbildung aufgerichteter Ketten eingesetzt werden. Dabei lag das Interesse vor allem auf der Variation der Polarität durch verschiedene Kopfgruppen unter Beibehaltung der Kettenlänge (C22).

Eine dritte Substanzgruppe bestand in symmetrischen glycerolhaltigen Verbindungen (Abb. 3). Dabei sollte in Anlehnung an die Membranlipide des Bakteriums *Butyrovibrio* sp. ein Modelllipid synthetisiert werden, welches neben einer Ether- auch eine Esterbindung enthält (Abb. 3, Verbindung **5**), um dessen Verhalten hinsichtlich der Vesikelbildung

sowie Beständigkeit gegenüber enzymatischen Einflüssen zu untersuchen. Außerdem war die Synthese der Dietherverbindungen **6** und **7** (Abb. 3) von Interesse. Die so erhaltenen Tetrole dienten als Ausgangsverbindungen, um eine Möglichkeit der Optimierung zur Synthese der Tetraetherverbindungen analog HEISER^[10] zu testen.

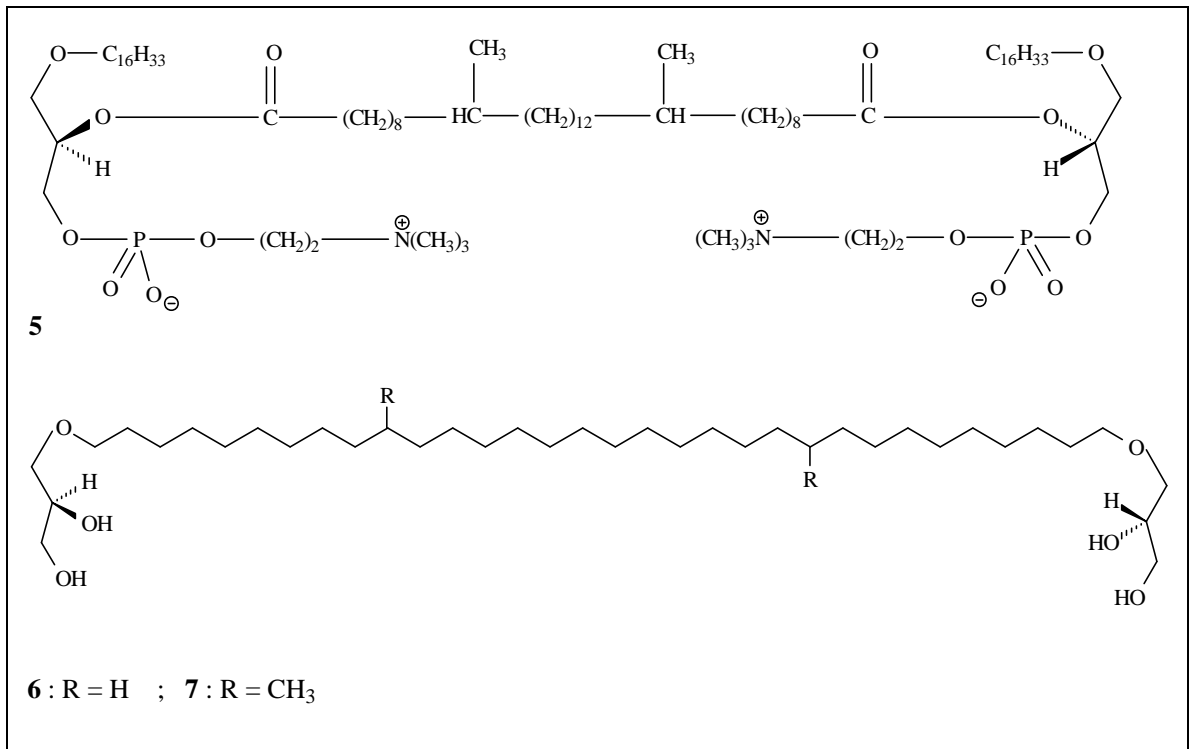


Abb. 3: Zielstrukturen der symmetrischen glycerolhaltigen Bolalipide

2.2. DARSTELLUNG DER EINKETTIGEN SYMMETRISCHEN BOLALIPIDE

2.2.1. KUPPLUNGSSTRATEGIEN ZUR SYNTHESE DER LANGKETTIGEN VERBINDUNGEN

Die Möglichkeit der Herstellung stabiler Liposomen aus den Lipidextrakten von Archaeobakterien^[6, 27, 44] hat großes Interesse an Verbindungen dieser Art geweckt. Aus den eingangs geschilderten Schwierigkeiten bei der Isolierung ausreichender Mengen natürlichen Materials ergibt sich der Bedarf an gleichartigen synthetischen Verbindungen. Im Vergleich zu den Ester- und Dietherlipiden sind dabei – bedingt durch deren hohe Stabilität – vor allem die Tetraetherlipide der Acidophilen und Methanogenen von Interesse. So gibt es mittlerweile eine Vielzahl von Arbeiten, die sich mit der Totalsynthese makrocyclischer archaebakterieller Lipide beschäftigen^[45 – 49]. Darüber hinaus sind zur Klärung der physi-

kochemischen Eigenschaften gerade solche Modellsubstanzen, wie die Bolalipide, erfolgversprechend, da sie eine gezielte Prüfung des Einflusses einzelner Strukturmerkmale, wie z. B. der isoprenoiden Verzweigungen oder des asymmetrischen Aufbaus, zulassen. Ziel solcher Untersuchungen ist es, Modellverbindungen zu entwickeln, die bei minimalem synthetischen und finanziellen Aufwand gleiche Eigenschaften und damit entsprechende Anwendungsmöglichkeiten, wie die natürlichen Archaeobakterienlipide, aufweisen.

Grundlage für die Synthese solcher Verbindungen sind die langen, membrandurchspannenden Ketten. Die Darstellung langer Kohlenwasserstoffketten ist insbesondere am Beispiel von Fettsäuren bereits anhand verschiedener Synthesewege beschrieben worden^[50]. Am gebräuchlichsten sind dabei die Reaktion von Carbonylverbindungen mit Alkyldenphosphoranen sowie die anodische Kupplung von Halbestern der Dicarbonsäuren nach KOLBE und die Acylierung von Enaminen nach HÜNIG et al. . Nachteile dieser Syntheserarianten liegen unter anderem in der langwierigen, mehrere Stufen umfassenden Reaktionsführung. Außerdem läßt sich die Strategie über die Halbestern nicht zur Darstellung unsymmetrisch substituierter Verbindungen anwenden.

Eine weitere Alternative für die C-C-Knüpfung langer Ketten ist eine durch verschiedene Übergangsmetallionen katalysierte Reaktion entsprechender Grignardreagentien mit Alkylhalogeniden^[51, 52, 53]. Die Wahl des Übergangsmetalls hängt dabei von der Reaktionsführung ab. So hat sich für die Homokupplung die Katalyse durch Silberverbindungen als günstig erwiesen. Bei der Kupplung von Alkylketten verschiedener Länge („cross-coupling“) sowie allylischer Komponenten wurden hingegen durch den Einsatz von Kupfersalzen gute Ergebnisse erzielt^[53]. Hierbei ist auch der stereoselektive Verlauf der Reaktion von Bedeutung. Dadurch wird die Synthese terpenoider Verbindungen mit substituierten cis-ständigen Doppelbindungen aus entsprechenden allylischen Ausgangskomponenten ermöglicht^[52]. Abgesehen von der äquimolaren Anwendung der Alkyl-Kupferverbindungen („Ate-Komplexe“) und hochkoordinierter Organo-Kupfer(I)-komplexe nach LIPSHUTZ^[54, 55], hat sich insbesondere der Einsatz von Lithiumchlorocupraten bewährt. Vorteilhaft ist hierbei die Verwendung lediglich katalytischer Mengen des Reagens, wodurch eine aufwendige Aufarbeitung und Abfallbeseitigung vermieden werden kann^[56]. Die katalytische Wirkung läßt sich durch das hohe Chelatisierungsvermögen der Übergangsmetallionen erklären, wodurch unter Beibehaltung der Nukleophilie die Basizität der metallorganischen Reagentien vermindert wird^[57].

2.2.2. SYNTHESE VON DOCOSAN-1,1'-DIYL-BIS-[2-(TRIMETHYLAMMONIO)ETHYLPHOSPHAT] UND DOCOSAN-1,1'-DIYL-BIS-[2-(DIMETHYLAMMONIO)ETHYLPHOSPHAT]

Zentrales Zwischenprodukt für den Zugang zum Docosan-1,1'-diyl-bis-[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] ist das Docosan-1,22-diol **8** (Abb. 4). Entsprechende Synthesen wurden bereits von BIERER et al. beschrieben^[42]. Dabei wurde ausgehend von der Docosandisäure durch Reduktion mit dem Boran-THF-Komplex der entsprechende Dialkohol mit einer Ausbeute von 87 % erhalten. Der größte Teil des Produkts (66 %) war allerdings erst nach zusätzlicher Aufarbeitung aus der Wasserphase isolierbar. Das Diol wurde dann durch Phosphoroxychlorid und anschließendem Zusatz von Cholintosylat zum gewünschten Endprodukt umgesetzt. Ein zweiter Reaktionsweg führte über die Monosilylierung des Diols zum monophosphorylierten Produkt. Nach einer analogen Reaktionsfolge konnte daraus das gewünschte bisphosphorylierte Endprodukt erhalten werden.

Erfahrungen unserer Arbeitsgruppe zeigten, daß für die Synthese der langkettigen Verbindungen der Weg über die Organokupfer-I-Komplexe von Grignardreagentien am effektivsten ist^[10, 43, 58]. Es handelt sich dabei um eine Methode, die an Arbeiten von WHITESIDES et al.^[50] anknüpft, der die Synthese langkettiger Fettsäureester auf kurzem Weg und in hohen Ausbeuten beschreibt. Nach dieser Strategie konnte das Docosan-1,22-diol **8** auf zwei verschiedenen Wegen erhalten werden (Abb. 4).

Analog zu früheren Arbeiten zur Synthese unsymmetrischer Verbindungen^[43] konnte ausgehend vom 11-Bromundecen **9** durch Umsetzung zum entsprechenden Grignardreagens und Kupplung mit dem 11-Brom-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)undecan **10** das 1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)docos-21-en **11** erhalten werden. Anschließende Hydroborierung mit 9-BBN und Abspaltung des THP-Restes führte zum gewünschten Diol **8** (Abb. 4). Bei der beschriebenen Reaktionsführung fiel das Docosan-1,21-dien **12** in geringen Mengen (< 10 %)^[10] als Nebenprodukt an.

Eine Optimierung des Zuganges zum Docosan-1,22-diol **8** und damit entsprechender symmetrisch substituierter Verbindungen beinhaltete die Kupplung des Grignardreagens von 11-Bromundecen mit 11-Bromundecen (Abb. 4). Dadurch konnte das Docosan-1,21-dien **12** in einer hohen Ausbeute (> 80 %) als Hauptprodukt erhalten und weiter umgesetzt werden. Um Schwierigkeiten bei der Reinigung zu vermeiden, wurde die Hydroborierung an dieser Stelle nicht mit 9-BBN, sondern mit Bis-(2-methyl-butyl)boran („Disiamylbo-

ran“) durchgeführt ^[10]. Nach anschließender Filtration konnte der gewünschte Dialkohol **8** isoliert werden. Die Reinigung erfolgte entweder durch Umkristallisation aus Heptan oder chromatographisch.

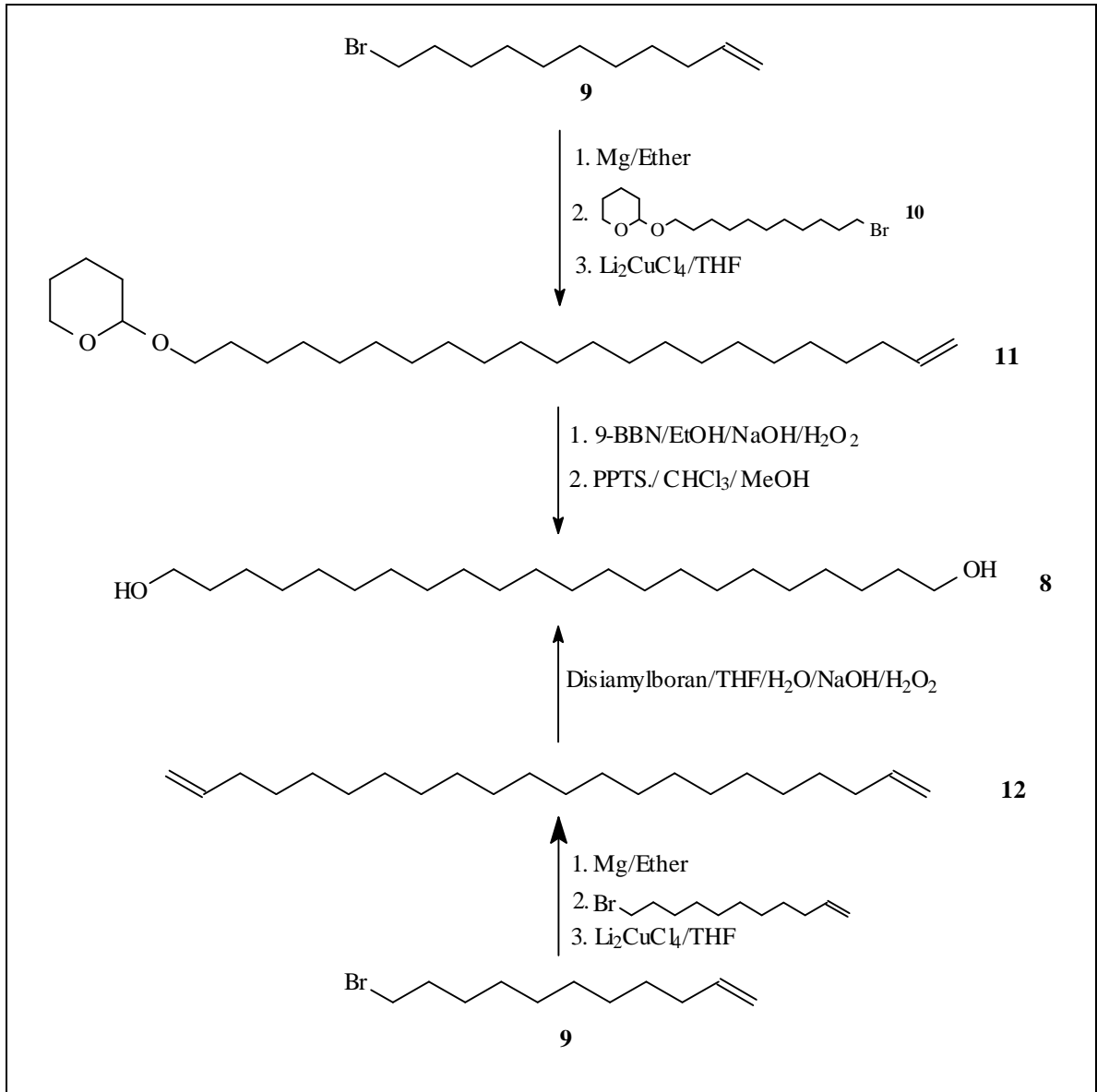


Abb. 4: Synthesewege zum Docosan-1,22-diol **8**

Durch nachfolgende Phosphorylierung mit Bromethylphosphorsäuredichlorid war zunächst der entsprechende Bis-(2-bromethylphosphorsäureethylester) zu gewinnen. Dieser konnte nach der Hydrolyse durch Filtration aus dem Reaktionsgemisch isoliert und als Rohprodukt zur gewünschten Zielverbindung weiter verarbeitet werden. Die Quaternierung erfolgte nach Lösung des Bromesters in einem CHCl₃/AcN-Gemisch mit ethanolischer Trimethylaminlösung und ergab das Docosan-1,1'-diyl-bis-[2-(trimethylammonio)ethyl-

phosphat] **1** (Abb. 5). Diese Substanz konnte durch chromatographische Reinigung an einem $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ -Gradienten mit einer Gesamtausbeute von 52 % isoliert werden. Um den Einfluß der Kopfgruppen auf das Packungsverhalten zu prüfen, wurde außerdem das entsprechende Dimethylkephalin **2** synthetisiert. Dies erfolgte analog zu der für die Verbindung **1** beschriebenen Synthesesequenz unter Verwendung von Dimethylamin als Quaternierungsmittel. Die Ausbeuten lagen in der gleichen Größenordnung wie für das Bisphosphocholin.

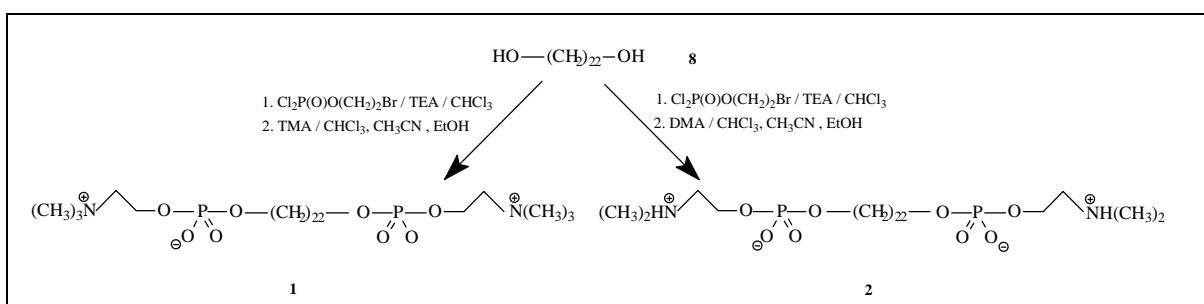


Abb. 5: Synthese von Docosan-1,1'-diyl-bis-[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] **1** und Docosan-1,1'-diyl-bis-[2-(dimethylammonio)ethylphosphat] **2**

2.2.3. SYNTHESE VON DOTRIACONTAN-1,1'-DIYL-BIS-[2-(TRIMETHYLAMMONIO)ETHYLPHOSPHAT] UND DOTRIACONTAN-1,1'-DIYL-BIS-[2-(DIMETHYLAMMONIO)ETHYLPHOSPHAT]

Für die Synthese der Dotriacontankette wurde ebenfalls auf die Methode der cupratkatalysierten Kupplung zurückgegriffen. In früheren Arbeiten wurden für die unsymmetrischen Verbindungen entsprechender Kettenlänge zwei Strategien entwickelt, die jeweils zwei aufeinanderfolgende Kupplungsschritte enthielten. In den Arbeiten von HEISER et al. ^[10, 43] war das 21-Jod-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)hencosan dabei ein zentrales Zwischenprodukt. Dieses wurde durch Kupplung des 11-Brom-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)undecans **10** bzw. der entsprechenden Chlorverbindung mit Dibromdecan und anschließender Umsetzung mit Lithiumiodid in Aceton erhalten. Die schlechte Überführung der Verbindung **10** in das entsprechende Grignardreagens bedingte eine mit 24 % unbefriedigende Ausbeute dieser Reaktion. Eine zweite Alternative war die Kupplung von 10-Brom-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)decan mit 11-Bromundecen **9** und nachfolgender

Hydroborierung sowie Umsetzung zum Iodid. Durch Kupplung des erhaltenen C21-Körpers mit 11-Bromundecen war das 1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)dotriacont-31-en erhältlich. Dabei konnte die Gesamtausbeute an C32-Körper über den zweiten Syntheseweg für das 21-Iod-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)hencosan auf mehr als das Doppelte gesteigert werden. Nach Hydroborierung der Doppelbindung wurde die Phosphocholin-kopfgruppe eingeführt. Nachfolgende Abspaltung der THP-Schutzgruppe ergab die Freisetzung der zweiten Alkoholgruppe, die nun zur Einführung weiterer Kopfgruppen zur Verfügung stand. Auf diesem Wege war neben unsymmetrisch substituierten Verbindungen auch das entsprechende Dotriacontan-1,1'-diyl-bisphosphocholin in mäßiger Ausbeute zugänglich ^[10].

Ähnlich wie bei der analogen C22-Verbindung sollte diese Reaktionsfolge für die Synthese des Dotriacontan-1,1'-diyl-bis-[2-(trimethylammonio)ethylphosphats] **3** optimiert werden. Ein wichtiger Schritt dazu war auch hier der Zugang zum entsprechenden Dialkohol **15**, der dann weiter zu den symmetrisch substituierten Verbindungen umgesetzt wurde. Das konnte durch die Kupplung von zwei Äquivalenten 11-Bromundecen **9** mit 1,10-Dibromdecan **13** erreicht werden (Abb. 6). Dabei wurde zunächst das Grignardreagens des 11-Bromundecens gebildet und dieses unter Li_2CuCl_4 -Katalyse mit Verbindung **13** umgesetzt. Wichtig war dabei ein Überschuß an 1,10-Dibromdecan **13**, um die Bildung der entsprechenden C22-Verbindung **12** zu vermeiden. Die Reinigung des isolierten Rohproduktes erfolgte entweder chromatographisch mit einem Heptan/Chloroform-Gradienten oder durch Umkristallisation aus Heptan. Bei diesem Schritt wurde das Dotriacontan-1,31-dien **14** mit Ausbeuten von 85 – 90 % erhalten. Die weitere Umsetzung verlief analog der C22-Verbindung durch Hydroborierung mit Disiamylboran zum Dotriacontan-1,32-diol **15** und nachfolgender Phosphorylierung sowie Quaternierung (Abb. 6). Für die Phosphorylierungsreaktionen wurde auf Erfahrungen aus der Arbeitsgruppe DOBNER ^[10, 43, 59] zurückgegriffen, die bei der Synthese verschiedener Phosphocholine gesammelt wurden. Für die Phosphorylierungsreaktionen konnten sowohl durch den Einsatz von 2-Bromethylphosphorsäuredichlorid nach HIRT und BERCHTHOLD ^[60] als auch nach dem Verfahren von EIBL ^[61] unter Anwendung des 2-Chlor-2-oxo-1,3,2-dioxaphospholan gute Ergebnisse erzielt werden. Im Rahmen dieser Arbeit kam nur die erste Variante zum Einsatz, welche wir aufgrund der einfacheren chromatographischen Reinigung des Reaktionsproduktes favorisierten. Sie wurde in der Hinsicht modifiziert, daß die Umsetzung mit dem 2-Bromethylphosphorsäuredichlorid zu Beginn bei 50 – 60 °C erfolgte. Dadurch konnte im Vergleich zu bisherigen Versuchen ^[10] eine Reaktion im heterogenen Gemisch vermieden

und ein vollständiger Umsatz zum Bis-(2-bromethylphosphorsäureethylester) des Diols erreicht werden. Im Gegensatz zur C22-Verbindung fiel dieser bei der Hydrolyse nicht aus, sondern mußte durch mehrfache Extraktion der Wasserphase isoliert werden. Nach Lösung des Zwischenprodukts in CHCl_3/AcN wurden durch Einsatz der Trimethylaminlösung die Bisphosphocholinverbindung **3** bzw. bei Verwendung der Dimethylaminlösung die Biscephalinverbindung **4** erhalten (Abb. 6).

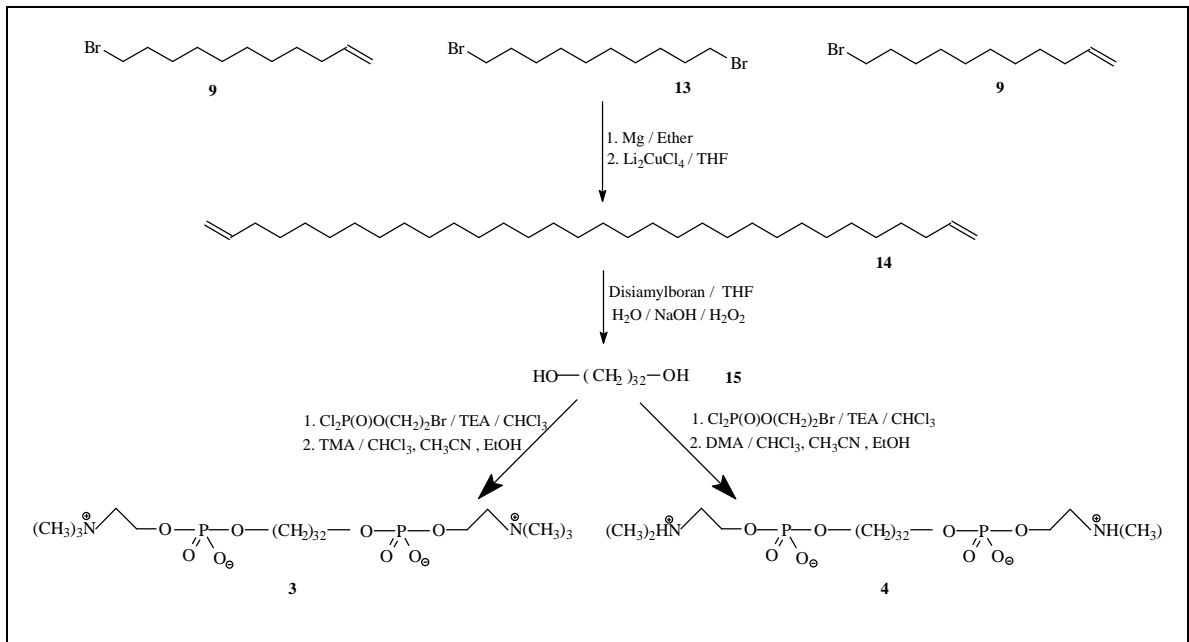


Abb. 6: Synthese der symmetrischen Phosphocholine **3** und **4**

Durch den einfachen Zugang zum Dotriacontan-1,32-diol **15** ist die Synthese entsprechender symmetrisch substituierter Verbindungen auf kürzerem Wege und mit wesentlich höheren Ausbeuten als bisher auch in großen Mengen möglich. Dieses Verfahren läßt sich auch auf andere Kettenlängen anwenden (siehe Kap. 2.2.2.).

2.3. DARSTELLUNG DER UNSYMMETRISCHEN BOLALIPIDE

2.3.1. ÜBERSICHT ÜBER BISHERIGE SYNTHESSEN UNSYMMETRISCHER BOLALIPIDE

Asymmetrische Bolalipide sind interessant, da durch die Induktion einer Membrankrümmung eine Erhöhung der Tendenz zur Liposombildung erhofft werden kann ^[62]. In den meisten früheren Arbeiten fielen derartige Verbindungen jedoch lediglich als Nebenprodukte (z. B. durch Monosubstitution) bei der Synthese entsprechender symmetrischer Substanzen an und konnten nach chromatographischer Reinigung nur in geringen Mengen isoliert werden ^[63, 64]. Aus diesem Grund war die Entwicklung eines effektiveren Zuganges zu den unsymmetrischen Modellverbindungen notwendig.

Arbeiten in dieser Richtung sind insbesondere von den Gruppen um FUHRHOP ^[65, 66] sowie DOBNER ^[10, 43, 58] und PLUSQUELLEC ^[67, 68, 69] bekannt. Die Asymmetrie kann dabei neben der unterschiedlichen Größe der Kopfgruppen durch eine ungleiche Ladungsverteilung bedingt sein (Abb. 7) ^[70]. Ein natürlicher Vertreter unsymmetrischer bipolarer Lipide ist das Bixin, welches aus den Samen von *Bixa orellana* isoliert wurde (Abb. 7) ^[70, 71]. Durch verschiedene Reaktionen kann die Asymmetrie des Bixins verstärkt oder beseitigt werden. Verbunden mit der guten Verfügbarkeit wird es dadurch zu einem vielseitig einsetzbaren Ausgangsmaterial für entsprechende Bolaamphiphile, allerdings mit rigiden Ketten ^[71].

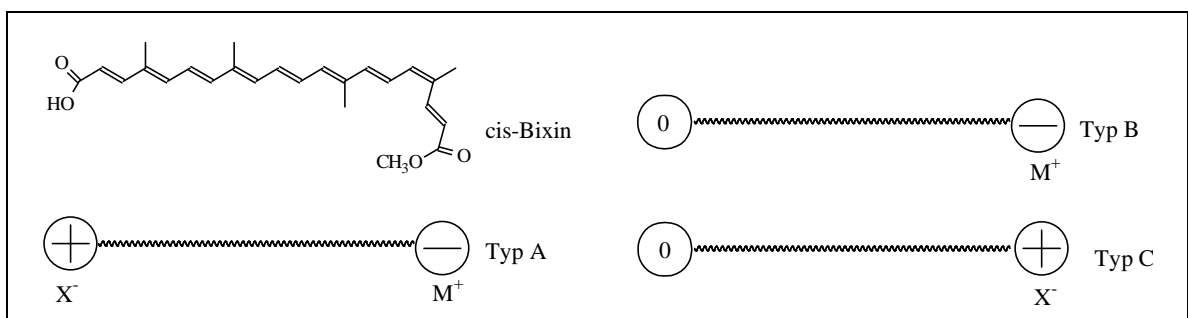


Abb. 7: Ladungsverteilungen bei unsymmetrischen Bolalipiden und cis-Bixin als Beispiel eines natürlichen unsymmetrischen Bolaamphiphils ^[70]

Weitere gebräuchliche Ausgangsverbindungen sind zum einen langkettige α,ω -Dicarbonsäuren ^[50, 70], zum anderen können durch die Umsetzung von Malonsäureesteranhydriden

mit α,ω -Diolen entsprechender Kettenlänge makrocyclische Verbindungen erhalten und substituiert werden ^[65, 66]. Der Zugang zu unsymmetrischen Verbindungen ist auf diesem Wege allerdings nur möglich, wenn das monosubstituierte Produkt während der Reaktion ausfällt und die zweite Kopfgruppe in einem polareren Lösungsmittel eingeführt werden kann.

Von FUHRHOP ^[62, 70] sind unsymmetrische Verbindungen vom Typ C mit verschiedenen Zuckerresten und einer Aminogruppe als Kopfgruppen bekannt.

Ausgehend vom 1,12-Diaminododecan erhielten PLUSQUELLEC et al. ^[68] eine Verbindung ähnlicher Struktur. Dabei werden die Kopfgruppen zum einen aus dem neutralen Glucoserest, zum anderen aus der positiven, von Glycinbetain abgeleiteten Ammoniumgruppe gebildet (Abb. 8). Zur Erhöhung der Asymmetrie wurde am anomeren Zentrum der Glucose eine zusätzliche Alkylgruppe unterschiedlicher Länge eingeführt. Das ermöglicht es, den HLB-Wert unabhängig von der Hauptkettenlänge zu variieren.

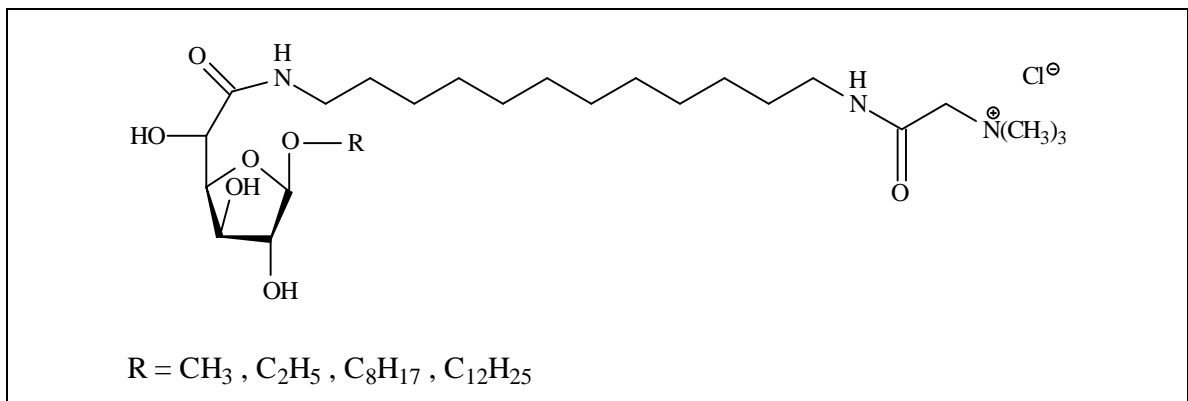


Abb. 8: unsymmetrische Modelllipide nach PLUSQUELLEC et al. ^[68]

DOBNER et al. ^[10, 43, 58] entwickelten eine Synthesesequenz für unsymmetrische Verbindungen (Abb. 9) unter Verwendung der cupratkatalysierten Kupplung. Unterschiede zu den bereits erwähnten Modellverbindungen liegen in der Hauptkettenlänge (C22, C32) und in der Art der beiden hydrophilen Kopfgruppen. So besteht eine Kopfgruppe aus dem Phosphocholinrest bzw. entsprechenden Kephalingruppen, während die zweite durch eine einfache Hydroxylgruppe gebildet wird. In Annäherung an das natürliche GDNT wurden weiterhin Glycerol und Arabitol als Alkohole mit mehreren freien Hydroxylgruppen genutzt.

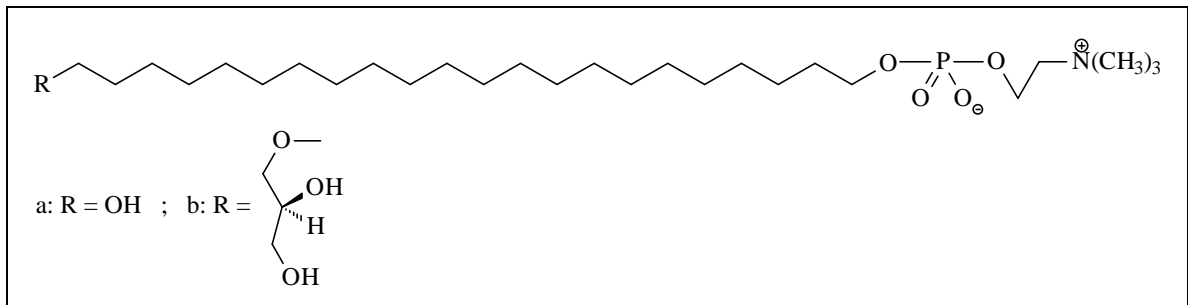


Abb. 9: (a) 22-Hydroxydocos-1-yl-2-(trimethylammonio)ethylphosphat und (b) 22-(sn-Glycer-3-yl)docos-1-yl-2-(trimethylammonio)ethylphosphat als Beispiel für ein asymmetrisches Bolalipid nach DOBNER et al. ^[58] und Ausgangspunkt für die unsymmetrischen einkettigen Modellipide

Im Rahmen dieser Arbeit wurden in Anlehnung an das 22-Hydroxydocos-1-yl-2-(trimethylammonio)ethylphosphat (Abb. 9a) und das 22-(sn-Glycer-3-yl)docos-1-yl-2-(trimethylammonio)ethylphosphat (Abb. 9b) weitere unsymmetrische Lipide gleicher Kettenlänge synthetisiert. Die erhaltenen Substanzen sollten zunächst für Untersuchungen an der Monoschicht zur Verfügung gestellt werden. Da für die erwähnten Substanzen keine stabile kondensierte Monoschichtphase festgestellt werden konnte, wurde durch die Einführung verschiedener Kopfgruppen deren Größe und Polarität variiert, um dann Untersuchungen an der Wasser–Luft–Grenzfläche durchzuführen (Kap. 2.5.2.).

2.3.2. DARSTELLUNG DER EINKETTIGEN UNSYMMETRISCHEN BOLALIPIDE

2.3.2.1. SYNTHESE VON 22-METHOXYDOCOS-1-YL-2-(TRIMETHYLAMMONIO)ETHYLPHOSPHAT

Die erste Strukturvariation bestand in der Einführung einer Methoxygruppe. Diese sollte im Vergleich zum 22-Hydroxydocos-1-yl-2-(trimethylammonio)ethylphosphat (Abb. 9a) sowohl die Hydroxylgruppe als auch den Phosphocholinrest ersetzen, um somit das Molekül hydrophober zu gestalten und das Verhältnis der Kopfgruppengrößen zu variieren. Die Kettenknüpfung erfolgte analog dem in Abb. 4 dargestellten Reaktionsschema. Die Verbindungen **9** und **10** ließen sich leicht aus dem kommerziell erhältlichen Undec-10-en-1-ol bzw. 1-Bromundecanol herstellen (Kap. 4.2.). Das dadurch erhaltene 1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)docos-21-en **11** wurde dann mit 9-BBN in das monogeschützte Dodecan-1,12-diol **16** überführt. Durch Methylierung der freien Hydroxylgruppe mit Methyljodid

und anschließender Abspaltung der THP-Schutzgruppe konnte das 22-Methoxydocosan-1-ol **18** erhalten werden (Abb. 10).

Die Phosphorylierung zum 22-Methoxydocosan-1-yl-2-[(trimethylammonio)ethylphosphat] **19** erfolgte analog der für die symmetrischen Bisphosphocholine beschriebenen Vorgehensweise. Bei der hydrolytischen Aufarbeitung der Zwischenverbindung verblieb ein Teil des Rohproduktes in der Wasserphase, welcher sich auch durch mehrfaches Ausschüteln nicht in die Chloroformphase überführen ließ. Um die Ausbeute zu optimieren, wurde die Wasserphase zusätzlich eingengt und dann, getrennt von dem Rückstand aus der organischen Phase, mit Trimethylamin umgesetzt. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie an einem $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_3$ -Gradienten.

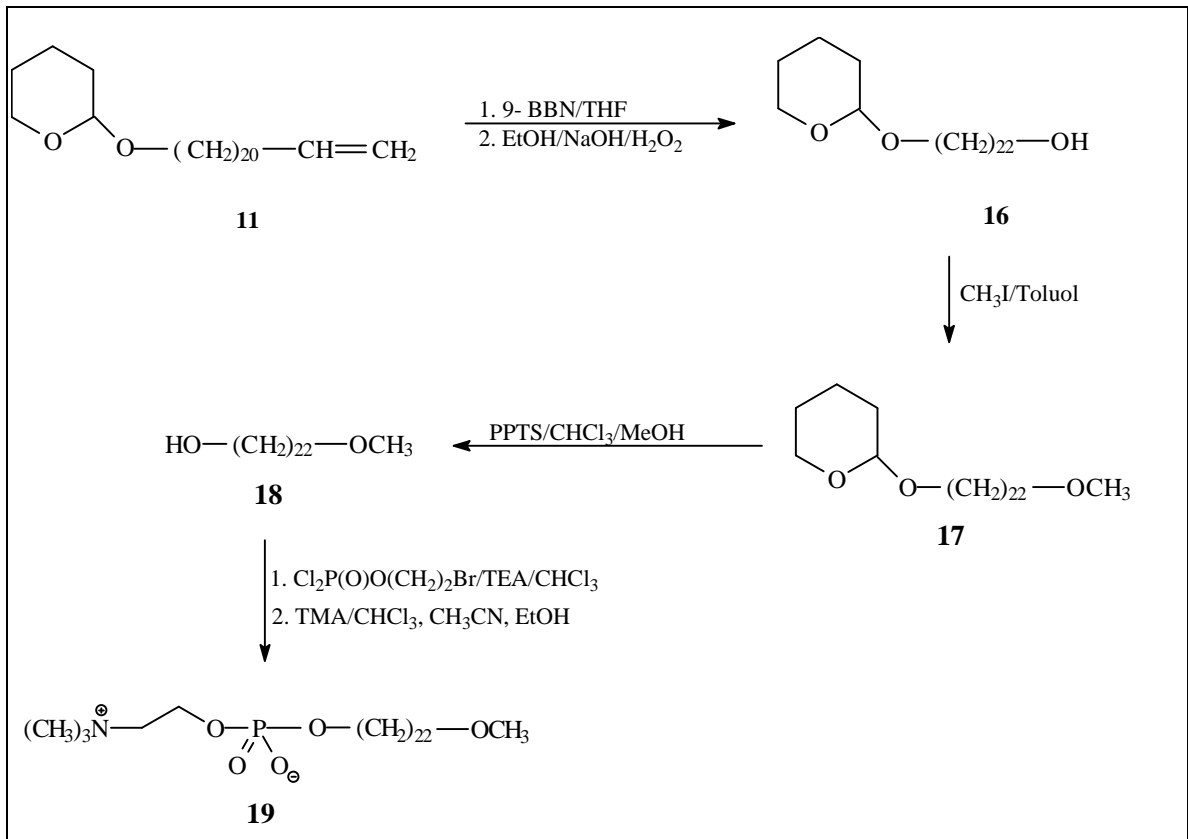


Abb. 10: Synthese von 22-Methoxydocosan-1-yl-2-[(trimethylammonio)ethylphosphat] **19**

2.3.2.2. SYNTHESE VON 22-HYDROXYDOCOSYL-1-TRIMETHYLAMMONIUMBROMID

Ausgangspunkt hierfür war die THP-geschützte Verbindung **16**, deren Synthese im vorigen Kapitel (Abb. 10) beschrieben wurde. Der Alkohol wurde über das Tosylat zum entspre-

chenden Bromid **20** umgesetzt (Abb. 11). Durch Quaternierung mit Trimethylamin konnte das 22-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-1-trimethylammoniumbromid **21** erhalten werden. Dabei wurde wegen der besseren Löslichkeit im Gegensatz zur Quaternierung der 2-Bromethylphosphorsäureethylester in einem EtOH/CHCl₃-Gemisch gearbeitet. Das Produkt konnte nach chromatographischer Reinigung (CHCl₃/MeOH/H₂O-Gradient) mit 73%iger Ausbeute isoliert werden.

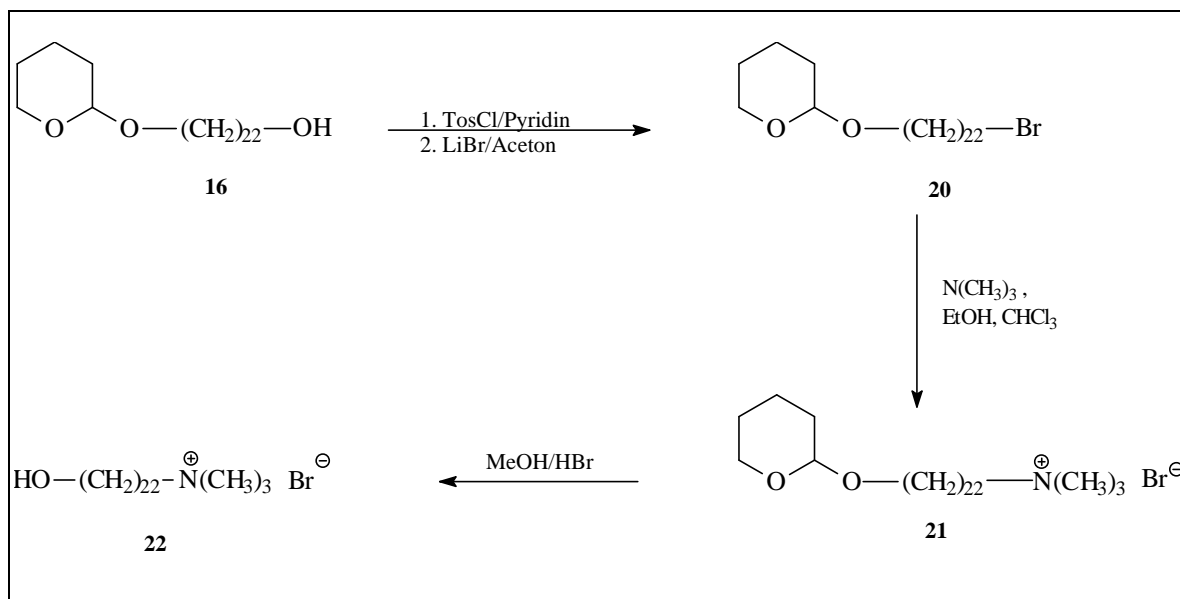


Abb. 11: Synthese des 22-Hydroxydocosyl-trimethylammoniumbromids **22**

Nächster Schritt war die Abspaltung der THP-Schutzgruppe. Um einen Austausch des Bromids zu vermeiden, wurde in diesem Falle nicht Toluolsulfonsäure, sondern verdünnte HBr als saurer Katalysator eingesetzt (Abb. 11). Nach der Reinigung durch Chromatographie analog der THP-geschützten Vorstufe konnte das gewünschte 22-Hydroxydocosyl-1-trimethylammoniumbromid **22** mit einer Ausbeute von 65 % isoliert werden.

2.3.2.3. SYNTHESE DES 16-HYDROXYHEXADECANSÄUREMETHYLESTERS

Eine weitere Strukturvariation bestand in der Einführung des Methylesters als zweite Kopfgruppe. Hierfür wurde zunächst auf die kürzerkettige, leicht verfügbare 16-Hydroxyhexadecansäure **23** zurückgegriffen. Die Methylierung der Carboxylgruppe konnte durch eine einfache Veresterung mit Diazomethan realisiert werden (Abb. 12). Die Reinigung

war problemlos über die Säulenchromatographie an einem CHCl_3 /Heptan-Gradienten möglich.

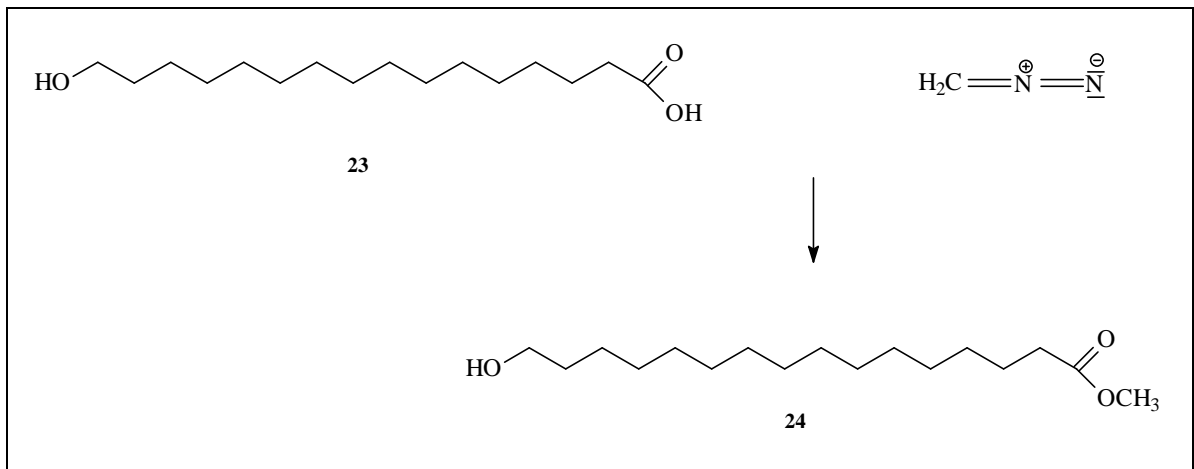


Abb. 12: Synthese des 16-Hydroxyhexadecansäuremethylesters **24**

2.3.3. DARSTELLUNG DER GLYCEROLHALTIGEN UNSYMMETRISCHEN BOLALIPIDE

In Anlehnung an das in unserer Arbeitsgruppe synthetisierte 22-(sn-Glycer-3-yl)docos-1-yl-2-(trimethylammonio)ethylphosphat (Abb. 9b) wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit zwei weitere unsymmetrische Modellipide mit einem Glycerolgerüst dargestellt. Dabei wurde die Phosphocholinkopfgruppe an der langen Kette durch die einfache Hydroxylgruppe (**27**) bzw. einen Acetatrest (**32**) ersetzt.

2.3.3.1. SYNTHESE VON 22-(sn-GLYCER-3-YL)DOCOSAN-1-OL

Erster Teilschritt für die Synthese der beiden eingangs erwähnten Verbindungen war die Alkylierung von 1,2-O-Isopropylidensn-glycerol **25a** mit einem Alkylhalogenid entsprechender Kettenlänge (Abb. 13). Um den Reaktionsschritt der Hydroborierung zu umgehen, wurde für das Triol das THP-geschützte Docosylbromid **20** als Alkylierungsreagens eingesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie an einem Heptan/Ether-Gradienten konnte die Verbindung **26** mit einer Ausbeute von 36,7 % isoliert werden. Die Anwendung von Toluol statt THF erbrachte ein ähnliches Ergebnis.

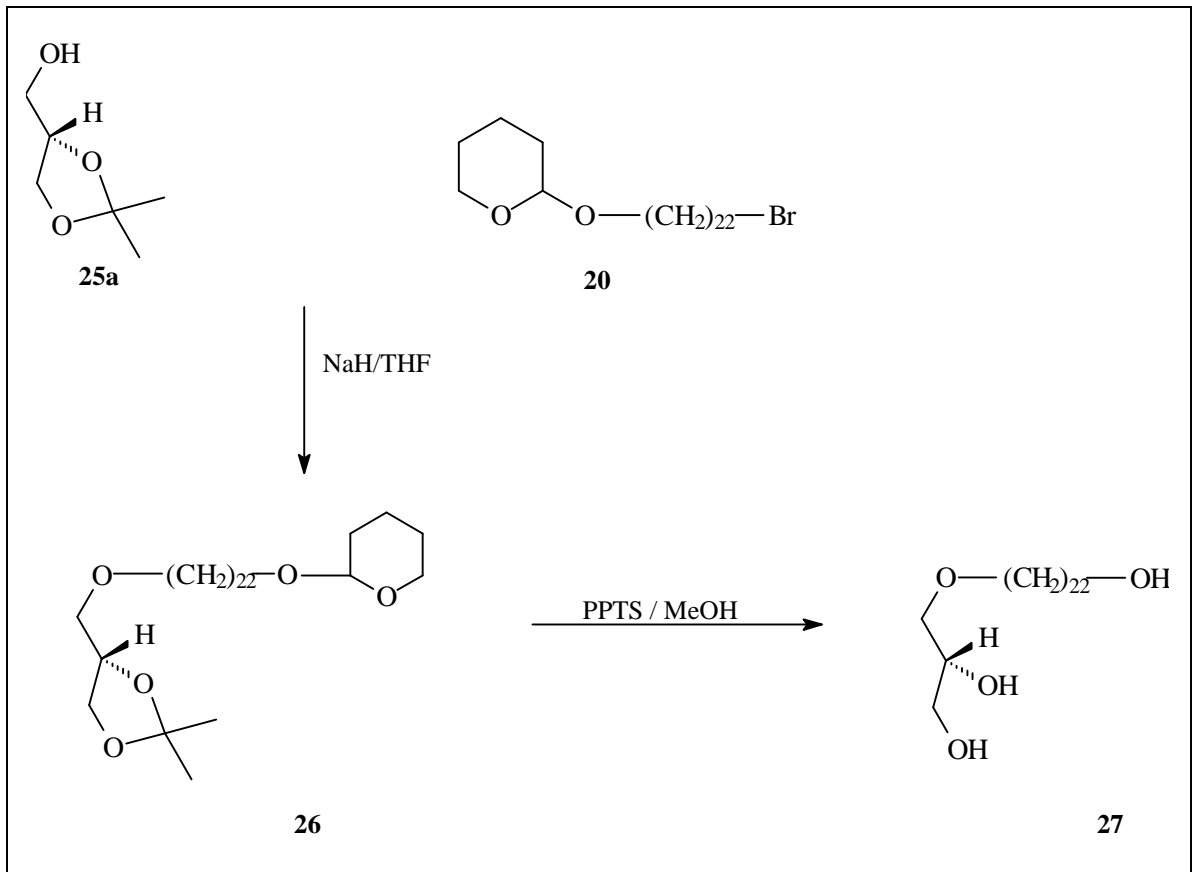


Abb. 13: Synthese von 22-(sn-Glycer-3-yl)docosan-1-ol **27**

Um das 22-(sn-Glycer-3-yl)docosan-1-ol **27** als gewünschtes Endprodukt zu erhalten, mußten jetzt nur noch die beiden Schutzgruppen abgespalten werden. Dies gelang in einem Reaktionsschritt durch die Umsetzung in Methanol mit Pyridiniumtosylat als sauren Katalysator (Abb. 13). Die Reaktion verlief nahezu quantitativ. Somit war das Endprodukt in einer Zweistufensynthese gut zugänglich.

2.3.3.2. SYNTHESE VON 22-(sn-GLYCER-3-YL)DOCOSYL-1-ACETAT

Im Gegensatz zur Synthesesequenz für **27** kam es an dieser Stelle darauf an, nach der Alkylierung zunächst eine freie Hydroxylgruppe zu erhalten, um die Acetylgruppe einführen zu können. Daher wurde hier das 22-Bromdocos-1-en **28** als Alkylierungsreagens eingesetzt. Dieses konnte aus der entsprechenden THP-geschützten Verbindung **11** nach einem Verfahren von SCHWARZ et al.^[72] durch die Umsetzung mit Triphenylphosphindibromid in Dichlormethan in quantitativer Ausbeute erhalten werden.

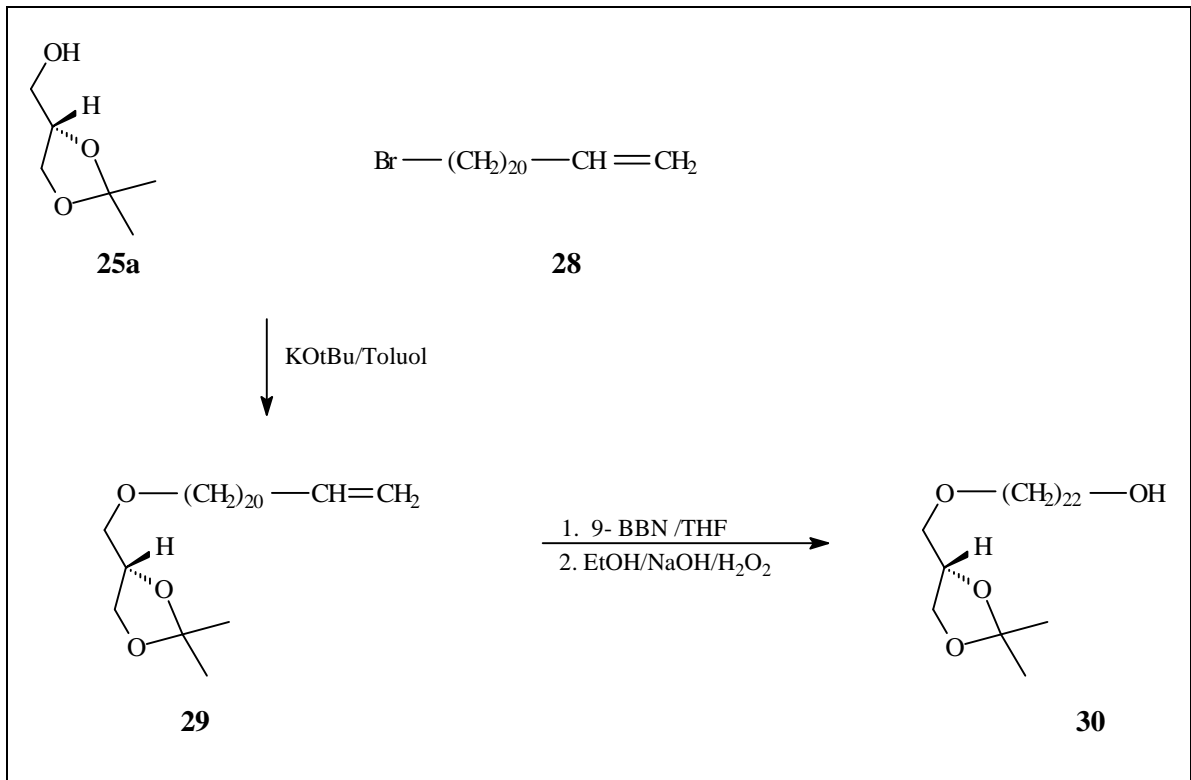


Abb. 14: Synthese von 1,2-Isopropyliden-3-O-(22-hydroxydocos-1-yl)-sn-glycerol **30**

Die Alkylierung wurde unter Verwendung von Kalium-tert.-butylat als Deprotonierungsreagens in Toluol durchgeführt. Bei dieser Reaktion konnten Ausbeuten von 52 % erzielt werden. Die Hydroborierung der Doppelbindung des Alkylierungsproduktes **29** zur Verbindung **30** erfolgte mit 9-BBN (Abb. 14).

Der so erhaltene Alkohol **30** stand nun für Acylierungsversuche zur Verfügung. Diese wurden nach der EINHORN-Variante unter Verwendung von Pyridin als Säurefänger sowohl mit Acetylchlorid als auch Acetanhydrid durchgeführt (Abb. 15). Die Ausbeuten für das 22-(1,2-O-Isopropyliden-sn-glycer-3-yl)docosyl-1-acetat **31** lagen bei der letzteren Variante mit 82 % um etwa 10 % höher als bei der Anwendung von Acetylchlorid.

Schwierigkeiten ergaben sich bei der anschließenden Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppe der Verbindung **31**. Hierfür waren möglichst milde Reaktionsbedingungen notwendig, um den Acetatrest zu erhalten. Die übliche Variante der Abspaltung mit Pyridiniumtosylat in Methanol konnte an dieser Stelle wegen der Gefahr der Umesterung nicht angewandt werden. Daher wurde die Reaktion mit 1N HCl in THF durchgeführt^[73, 74]. Es konnte allerdings kein vollständiger Umsatz erzielt werden. Die Reaktion wurde nach 3 bis 4 Stunden abgebrochen, da die dünnschichtchromatographische Kontrolle (LM 6) bei Versuchen mit einer längeren Reaktionsdauer eine polarere Verbindung zeigte, die aus der Abspaltung des Acetylrestes resultierte. Deshalb wurde auf die komplette Umsetzung des

Ausgangsstoffes verzichtet und dieser nach Rückgewinnung erneut eingesetzt. Die Ausbeuten für das 22-(sn-Glycer-3-yl)docosyl-1-acetat **32** lagen nach säulenchromatographischer Reinigung bei 30 – 35 %.

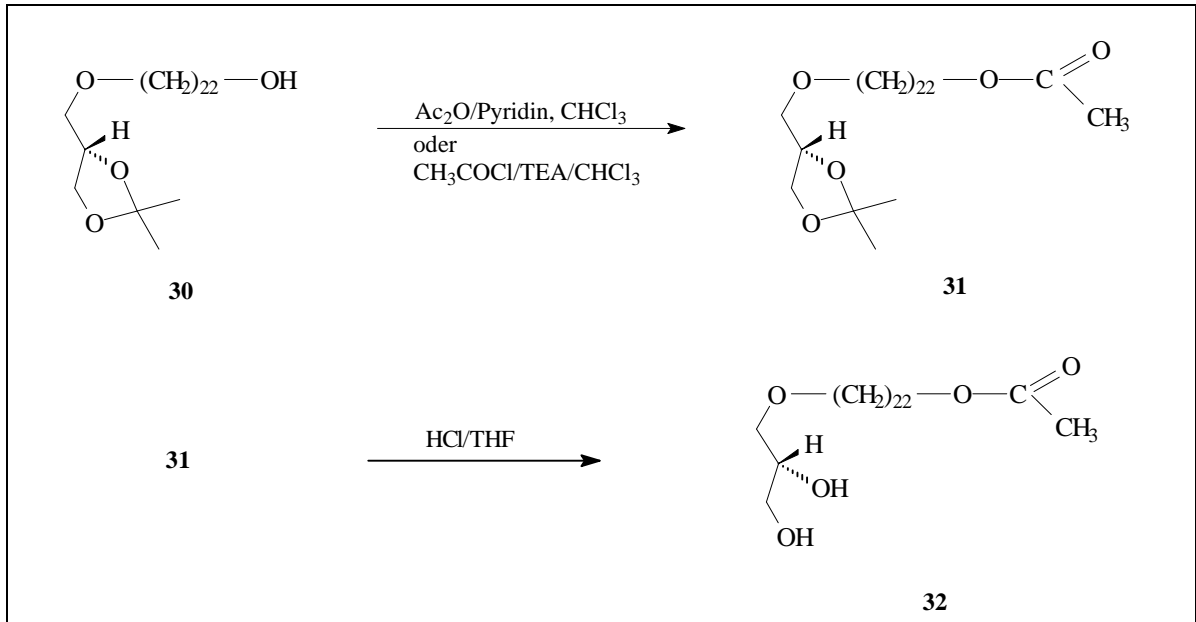


Abb. 15: Acylierung und Entschützung der Verbindung **29** zum 22-(sn-Glycer-3-yl)docosyl-1-acetat **32**

Die Identität des Produktes wurde durch Massen- und NMR-Spektroskopie bestätigt. Als unzureichend erwies sich das Ergebnis der Elementaranalyse. Diese wich für den Kohlenstoffwert um 3 % vom theoretischen Wert ab. Auch eine nochmalige Reinigung über fließkraftvermittelte Chromatographie sowie präparative Dünnschichtchromatographie brachte keine Verbesserung der Werte. Dies sprach für eine Verunreinigung in der dünnschichtchromatographisch reinen Substanz. Um auszuschließen, daß chromatographisch nicht sichtbare anorganische Verunreinigungen enthalten sind, wurde die Substanz abschließend in Ether bzw. Chloroform aufgenommen und die so erhaltene Lösung mit Wasser gewaschen. Auch danach wurden die gleichen analytischen Werte erhalten.

Deshalb wurde der Reinheitsgrad zusätzlich durch HPLC ermittelt. Diese Prüfung ergab eine Reinheit von 98,95 % (Abb. 16) und lieferte damit keine Erklärung für die obengenannte starke Abweichung.

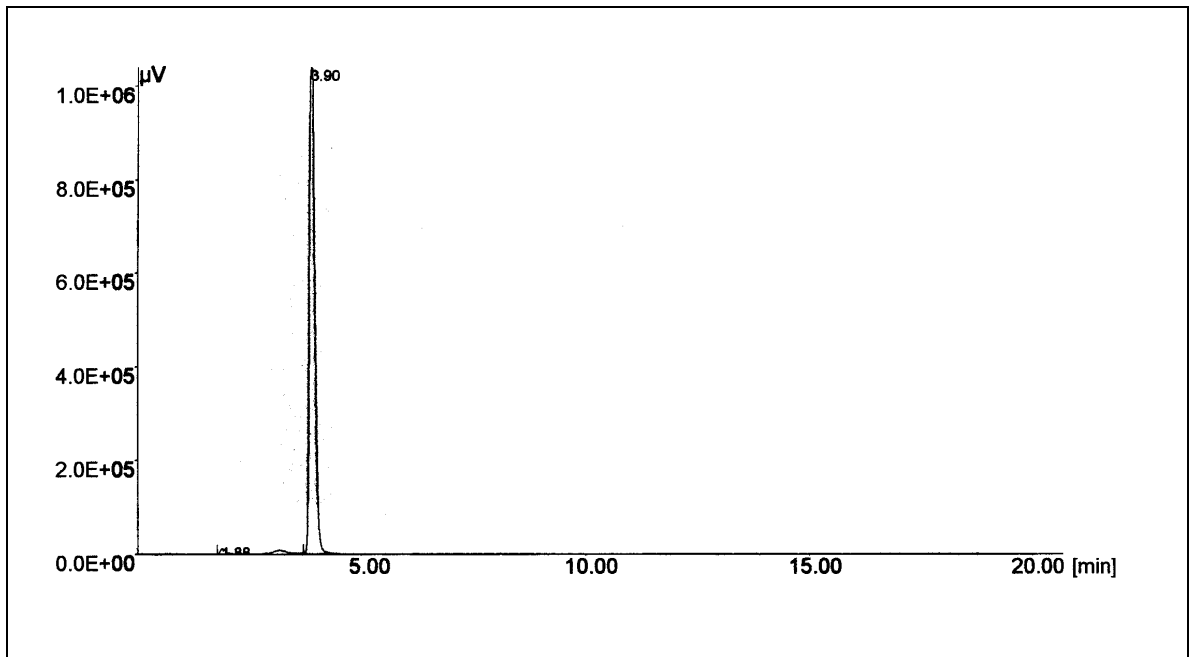


Abb. 16: HPLC-Untersuchung der Verbindung **32** (Säule: Kromasil 100, 5 mm, 250 x 4,6;
LM: CHCl₃/MeOH//90/ 10); Reinheit: 98.95 %

Versuche, die Schutzgruppe unter Verwendung von Toluolsulfonsäure in Dioxan abzuspalten, führten zum gleichen Ergebnis. Daher wurde von der erwähnten HPLC-Reinheit des erhaltenen 22-(sn-Glycer-3-yl)docosyl-1-acetats **32** ausgegangen und die Verbindung für erste Untersuchungen an der Wasser-Luft-Grenzfläche eingesetzt.

2.4. DARSTELLUNG DER SYMMETRISCHEN GLYCEROLHALTIGEN MODELLVERBINDUNGEN

2.4.1. ÜBERSICHT ÜBER BISHERIGE SYNTHESSEN SYMMETRISCHER GLYCEROLHALTIGER BOLALIPIDE

In Annäherung an die Struktur der natürlichen Membranlipide der Archaeobakterien wurden eine Reihe symmetrischer glycerolhaltiger Lipide synthetisiert. Zu erwähnen sind in diesem Zusammenhang vor allem Arbeiten von YAMAUCHI et al. ^[75, 76]. Nach Aktivierung der Hydroxylgruppen des 3-O-Benzylglycerols über die entsprechende Dibutylstannylene Verbindung und anschließende Umsetzung mit 1,1'-Dibromdotriacontan konnte das 1,1'-Dotriacontamethylen-bis-(3-benzyl-sn-glycerol) erhalten werden. Durch nachfolgende Al-

kylierung der sn-2-Position mit Hexadecylbromid sowie Debenzylierung und Phosphorylierung der sn-3-Position war das 1,1'-Dotriacontamethylen-bis-(2-hexadecyl-sn-glycerol-3-phosphocholin) zugänglich. Mit der Synthese dieser und einer analogen kürzerkettigen Verbindung (C20) ist hier erstmals ein Modelllipid mit der Grundstruktur natürlicher archaebakterieller Lipide beschrieben. Abweichungen bestehen dabei neben der nicht durchspannenden Kette der sn-2-Position und der nicht berücksichtigten natürlichen Konfiguration vor allem im Fehlen der Cyclopentanringe sowie der isoprenoiden Verzweigungen der hydrophoben Ketten, wie sie in natürlichem Material auftreten.

Ausgehend von DPPC war nach Umwandlung in lyso-DPPC und Acylierung eine analoge Acylverbindung mit der durchspannenden Kette in der sn-2-Position zugänglich^[75]. Diese Verbindungen bilden allerdings keine sphärischen Vesikel, sondern lediglich planare Membranen, sogenannte „sheet like membranes“^[75].

Eine weitere Syntheseroute benzylgeschützter Glyceroltetraether wurde von BERKOWITZ^[77] entwickelt. Die Reaktionsfolge führte ausgehend von Benzylglycidolethern zunächst zum 3-O-Benzyl-1-O-(16-chlorhexadecyl)-sn-glycerol, welches dann in 2-Position alkyliert wurde. Daraus konnte durch anschließende KOCHI-Kupplung der Grignardreagentien unter Silberkatalyse das gewünschte Endprodukt erhalten werden.

THOMPSON^[78-80] et al. synthetisierten Tetraetherlipide ähnlich denen von YAMACHI^[75, 76], allerdings mit kürzeren membrandurchspannenden Ketten (C20, C16). Dabei waren, ausgehend von dem 2,3-O-Isopropyliden-sn-glycerol, durch WILLIAMSONSCHE Ethersynthesen mit α,ω -Dihalogeniden entsprechender Kettenlänge, zwei isomere Verbindungen zugänglich, welche die membrandurchspannende Kette sowohl in der sn-2- als auch in der sn-3-Position enthielten^[78].

Eine zweite Synthesesequenz beinhaltete die säurekatalysierte Ringöffnung an Epoxidverbindungen, wie z. B. Benzylglycidolether, mit langkettigen α,ω -Diolen. Durch nachfolgende Alkylierung der sn-2-Position waren die benzylgeschützten Tetraether erhältlich, die weiter zu den Bisphosphocholinen umgesetzt werden konnten^[79, 80]. Bei diesen Verbindungen traten polydisperse, nichtsphärische Vesikel auf. Die Ausbildung stabiler sphärischer Vesikel konnte nur in Gegenwart von Cholesterol festgestellt werden^[81].

WANG und HOLLINGWORTH^[82] beschreiben die Synthese eines membrandurchspannenden Phosphatidylethanolamins. Die beiden hydrophoben Ketten (C30 und C14) sind hierbei über Esterbindungen an die sn-1- bzw. sn-2-Position des Glycerols gebunden. Diese Verbindung bildet Vesikel recht einheitlicher Größe aus. An der freien Aminogruppe

sollten dabei verschiedene Funktionalisierungen möglich sein, z. B. mit Peptiden oder Proteinen.

Synthesen makrocyclischer Verbindungen mit einer Ringgröße von bis zu 72 C-Atomen sind vor allem aus den Arbeitsgruppen um MENDER und KAKINUMA ^[83-87] bekannt. Schlüsselschritt der von 1,2-O-*Ip*-glycerol ausgehenden Synthesen nach MENDER ^[83, 84, 85] ist der Ringschluß durch eine Hochtemperatur-Glaser-Oxidation (140 °C). Dabei konnten reproduzierbare Ausbeuten von 70 – 85 % erzielt werden. Auf diesem Weg waren sowohl makrocyclische Diether- als auch Tetraetherlipide erhältlich.

KAKINUMA et al. synthetisierten, ausgehend von Benzylglycerol und langkettigen funktionalisierten α, ω - Diolen, zunächst Diether, die dann zu Tetraethern umgesetzt wurden. Im Gegensatz zu MENDER erfolgte der Ringschluß hier durch die McMurry-Kupplung. Nach dieser Synthesestrategie war die makrocyclische Verbindung in beiden regioisomeren Formen sowohl unverzweigt ^[48] als auch mit isoprenoiden Methylverzweigungen ^[86, 87] erhältlich.

Die nächste wichtige Annäherung an die natürlichen Strukturen der Archaeobakterien bestand in der Einführung von Methylverzweigungen. Wie frühere Arbeiten zeigten, werden die physikochemischen Eigenschaften der Verbindungen stark von der Anzahl und Position der Kettenverzweigungen beeinflusst. So geht aus Arbeiten von NUHN et al. ^[88] sowie MENDER et al. ^[89] an unipolaren Phospholipiden hervor, daß der Einbau von Verzweigungen in den Ketten eine Erniedrigung der Kettenschmelztemperatur bewirkt. So wurden verschiedene isomere Derivate des DSPC synthetisiert und das thermische Verhalten durch DSC-Messungen untersucht. Der größte Einfluß ist bei einer Verzweigung in den mittleren Kettenregionen zu verzeichnen. Während DSPC eine Phasenübergangstemperatur von 54,8 °C aufweist, konnte nach dem Einbau einer Methylverzweigung in beiden Ketten in den Positionen C8 bis C12 oberhalb –11 °C kein Phasenübergang festgestellt werden ^[89]. Das bedeutet, die Verbindungen liegen in diesem Temperaturbereich vermutlich generell in einem fluiden Zustand vor.

Von YAMAUCHI ^[90] ist, neben der bereits erwähnten, auch eine zweite Verbindung bekannt. Das Ersetzen der *n*-Hexadecan-Ketten der *sn*-2-Position des 1,1'-Dotriacontamethylen-bis-(2-hexadecyl-*sn*-glycero-3-phosphocholins) gegen Phytanylreste führt dabei zu einem Lipid, das Liposomen hoher thermischer Stabilität und Membrandichte ausbildet. DOBNER et al. entwickelten Modellverbindungen ähnlich denen von YAMAUCHI. Das Ziel war es hierbei, zu untersuchen, ob für die Erzeugung stabiler Vesikel isoprenoide Verzweigungen notwendig sind oder im Sinne der erwähnten Arbeiten ^[88, 89] die systematische

Einführung weniger Methylsubstituenten ausreicht. Dafür wurden sowohl in der durchspannenden Kette als auch der Hexadecylkette gezielt Methylverzweigungen in der Kettenmitte eingebaut ^[91] (Abb. 17). Das erhaltene 10,10'-Dimethyldotriacontan-1,1'-diyloxy-bis-[(2s)-2-(hexadecyl-oxy-prop-1-yl-oxy)phosphocholin] (Abb. 17a) weist gegenüber der Verbindung von YAMAUCHI (61.5 °C) ^[75] einen deutlich erniedrigten Hauptphasenübergang bei 15,5 °C auf und bildet in der wässrigen Phase Vesikel aus ^[10]. In elektronenmikroskopischen Aufnahmen ist die Bildung unilamellarer und multilamellarer Strukturen einheitlicher Größe sichtbar, die eine den natürlichen Strukturen ähnliche thermische Stabilität aufweisen ^[10].

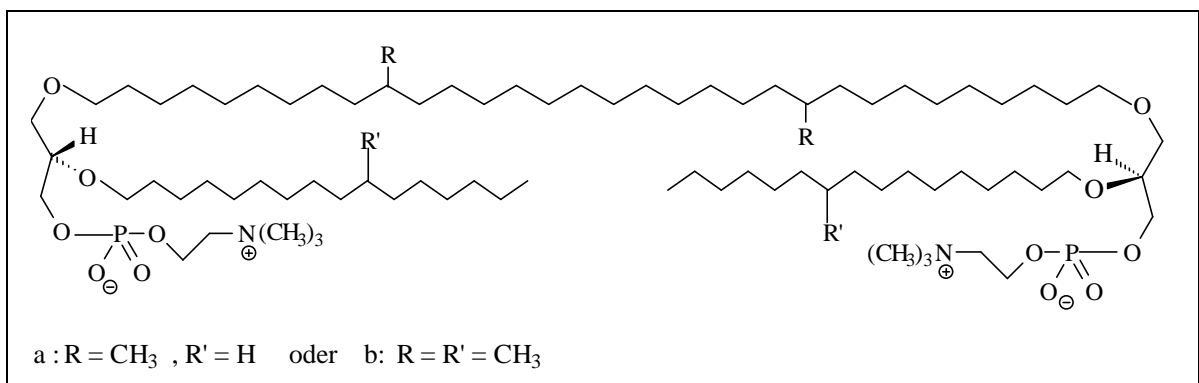


Abb. 17: Symmetrische glycerolhaltige Modelllipide nach DOBNER et al. ^[10]

Damit konnte bestätigt werden, daß die Membranfluidität eine grundlegende Voraussetzung für die Vesikelbildung ist. Diese wurde hierbei bereits durch den gezielten Einbau weniger Methylverzweigungen in der Kettenmitte gewährleistet.

2.4.2. LIPIDE MIT EINER ETHER-ESTER-STRUKTUR

Die Gruppe der Butyrovibriobakterien wurde aus dem Pansen von Wiederkäuern isoliert. Sie gehören zu den anaeroben, gramnegativen Bakterien. Für das Wachstum sind sie auf langkettige Fettsäuren bzw. deren Ester (z. B. die entsprechenden Galacto- oder Phospholipide) angewiesen. Die Entwicklung in Kulturen wird am besten durch den Zusatz gesättigter, unverzweigter Fettsäuren der Kettenlänge C13 bis C18 gefördert ^[92]. Mit Hilfe lipolytischer Enzyme sind diese Mikroorganismen in der Lage, aufgenommene pflanzliche Nährstoffe wie verschiedene Lipide oder Polysaccharide zu verwerten. Dabei wird unter

anderem Cellulose über Disaccharid- und freie Glucoseeinheiten zu Fettsäuren, vorrangig Essig-, Propion- und Buttersäure, abgebaut ^[93].

HAZLEWOOD et al. ^[92, 94] bestimmten die Struktur der Lipide von *Butyrovibrio sp.* (Abb. 18). Bei der Mehrheit handelt es sich um Phospholipide, die Galactoseeinheiten enthalten. Weitere typische Strukturmerkmale sind veresterte langkettige Fettsäuren sowie Buttersäure und in Form von Enolethern gebundene C16- Alkengruppierungen. Als langkettige Fettsäure tritt meist die 15,16-Dimethyltriacontansäure („diabolic acid“) auf. Vermutlich tragen die Verzweigungen der Fettsäure auch hier zum Erhalt der Membranfluidität bei.

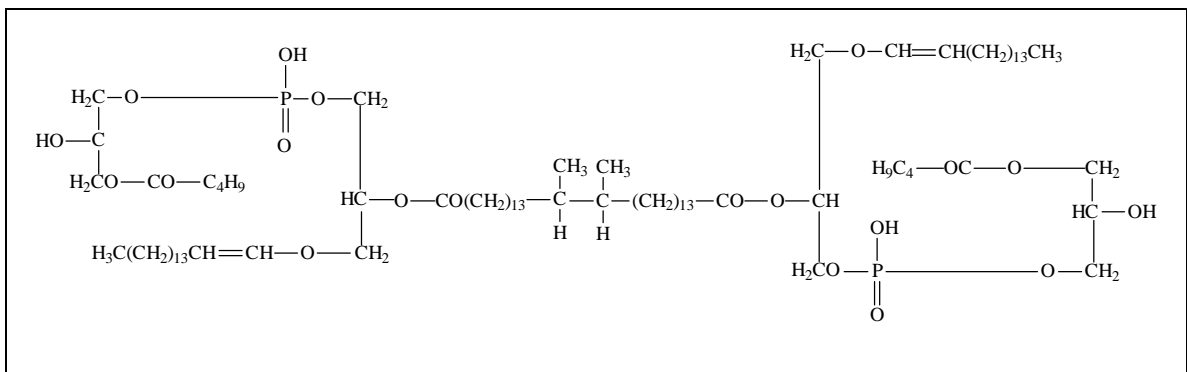


Abb. 18: Struktur eines Lipids von *Butyrovibrio sp.* ^[94]

Neben dem natürlichen Vorkommen in tierischen Zellen und denen anaerober Bakterien haben Lipide mit einer Ether-Ester-Struktur auch als biologisch wirksame Verbindungen Bedeutung. Ein bekanntes Beispiel dafür ist der „Platelet Activating Factor“ (PAF), ein 1-O-Alkyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphocholin mit einer Alkylkette von C16 oder C18. Dieser Faktor spielt als Mediator bei inflammatorischen sowie allergischen Reaktionen eine Rolle und hat außerdem blutdrucksenkende sowie thrombozytenaggregierende Eigenschaften. Durch das Fehlen des 1-O-Alkyl-spaltenden Enzyms in Tumorzellen sind derartige Verbindungen auch als potentielle Antitumormittel von Interesse ^[20, 95].

In dieser Richtung sind Synthesearbeiten für bipolare Modellipide bisher nur in Form von Tetraesternverbindungen bekannt ^[76, 82]. Ein Ziel dieser Arbeit war es daher, in Anlehnung an das beschriebene Lipid von *Butyrovibrio sp.*, neuartige Ether/Ester-Modellsubstanzen, ähnlich denen von DOBNER et al. (Abb. 17), zu erhalten, wobei die nicht durchspannende etherartig und die durchspannende Kette esterartig in der sn1- bzw. sn-2-Position gebunden sein sollte (Kap. 2.1.3., Abb. 3). Weiterhin wurden zwei Dietherverbindungen mit einer verzweigten bzw. unverzweigten durchspannenden Alkylkette in der sn-1-Position und vier freien Hydroxygruppen synthetisiert.

2.4.3. SYNTHESE VON VERBINDUNGEN MIT EINER ETHER-ESTER-STRUKTUR

2.4.3.1. SYNTHESE VON (1R,1'R)-9,9'-DIMETHYLTRIACONTAN-1,1'-DICARBONYLOXY-BIS-(((1R)-1-HEXADECYL-OXYMETHYL-ETHYL-2-YL-OXY)-2-(TRIMETHYLAMMONIO)ETHYLPHOSPHAT]

Die generelle Synthesestrategie war, zunächst den Glycerolbaustein 1-O-Benzyl-3-O-hexadecyl-sn-glycerol **36** und die 10,10'-Dimethyldotriacontan-1,1'-disäure **42** darzustellen. Anschließende Acylierung der sn-2-Position sowie Debenzylierung sollten dann die Phosphorylierung und Quaternierung zum gewünschten Endprodukt **5** (Kap. 2.1.3. , Abb. 3) ermöglichen.

2.4.3.1.1. SYNTHESE DES 1-O-BENZYL-3-O-HEXADECYL-sn-GLYCEROLS

Für die Synthese der beiden enantiomeren Alkyl-benzyl-glycerolverbindungen wurden ausgehend von D-Mannitol bzw. Benzylglycidolether zwei Synthesewege untersucht. Grundlage der ersten Variante war eine von LIEFLÄNDER et al. ^[96] entwickelte Strategie zur Darstellung von 2-O-Benzyl-1-O-hexadecyl-sn-glycerol. Als Ausgangsstoff setzten wir aus D-Mannitol gewonnenes 1,2-O-Isopropylidene-sn-glycerol **25a** ein, welches nach LIEFLÄNDER durch Benzylierung unter Phasentransferkatalyse und anschließender Entschützung zunächst in das 3-O-Benzyl-sn-Glycerol **33** zu überführen war. Die weitere Umsetzung erfolgte ebenfalls nach diesem Verfahren (Abb. 19). Dabei wurde, ähnlich wie bei YAMAUCHI ^[75], die Möglichkeit der Aktivierung primärer Hydroxylgruppen durch die Dibutylstannylene-Schutzgruppe ^[97] genutzt. In diesem Sinne wurde die Verbindung **33** zunächst mit Dibutylzinnoxid in das entsprechende Zinnderivat überführt, welches dann nach Umsetzung mit Hexadecylbromid das 3-O-Benzyl-1-O-hexadecyl-sn-glycerol **34** ergab (Abb. 19).

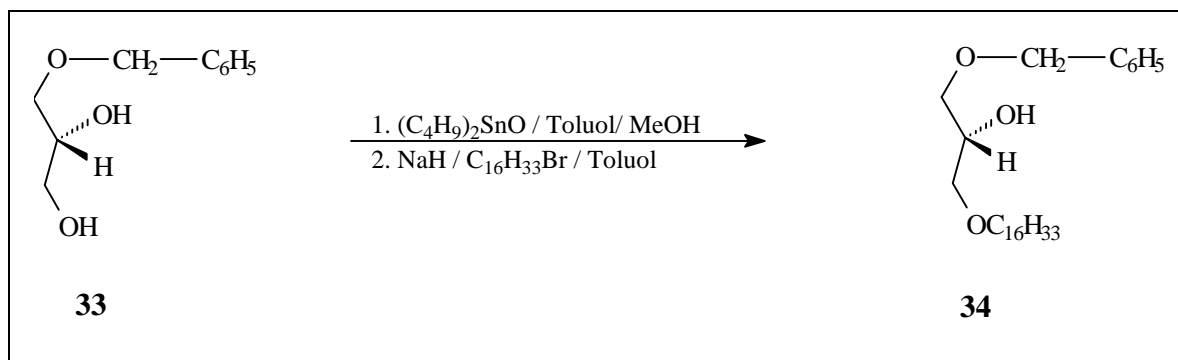


Abb. 19: Synthese des 3-O-Benzyl-1-O-hexadecyl-sn-glycerol **34** nach LIEFLÄNDER^[96]

Die Rohausbeute über beide Reaktionsschritte lag bei 18 %. Zudem konnte dünnschichtchromatographisch neben dem gewünschten Produkt auch die regioisomere Verbindung 3-O-Benzyl-2-O-Hexadecyl-sn-glycerol detektiert werden^[98]. Das bedeutet, die Reaktion verlief sowohl hinsichtlich der Ausbeute als auch der Regioselektivität nicht befriedigend. Änderungen des Lösungsmittels oder die Verwendung eines größeren Überschusses an Hexadecylbromid führten zu keiner Verbesserung der Ergebnisse. Daher mußte eine Optimierung der Reaktion angestrebt werden. Eine Chance dazu bestand am ehesten in einer Umkehr der Reaktionsschritte, wie es bereits frühere Arbeiten zur Synthese von 1-O-Alkyl-2-O-Benzyl-glycerolen gezeigt haben^[99]. Wiederum vom 1,2-O-Isopropylidene-sn-glycerol **25a** ausgehend, führten wir zunächst die Hexadecylkette ein (Abb. 20). Nach Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppe und Umkristallisation aus Heptan konnte das 3-O-Hexadecyl-sn-glycerol **35** mit einer Ausbeute von 60 % erhalten werden. Nach der bereits beschriebenen Methode wurde nun der Benzylrest über das Dibutylstannylderivat **35a** eingeführt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch an einem Heptan/Ether-Gradienten und ergab das 1-O-Benzyl-3-O-hexadecyl-sn-glycerol **36** in einer 36,8%igen Ausbeute^[98]. Durch die Modifizierung der LIEFLÄNDER-Methode konnte das Ergebnis somit auf das Doppelte gesteigert werden.

Das R-konfigurierte 3-O-Benzyl-1-O-hexadecyl-sn-glycerol konnte, ausgehend vom 2,3-O-Isopropylidene-sn-glycerol **25b**, nach dem modifizierten Verfahren mit gleicher Ausbeute erhalten werden^[98].

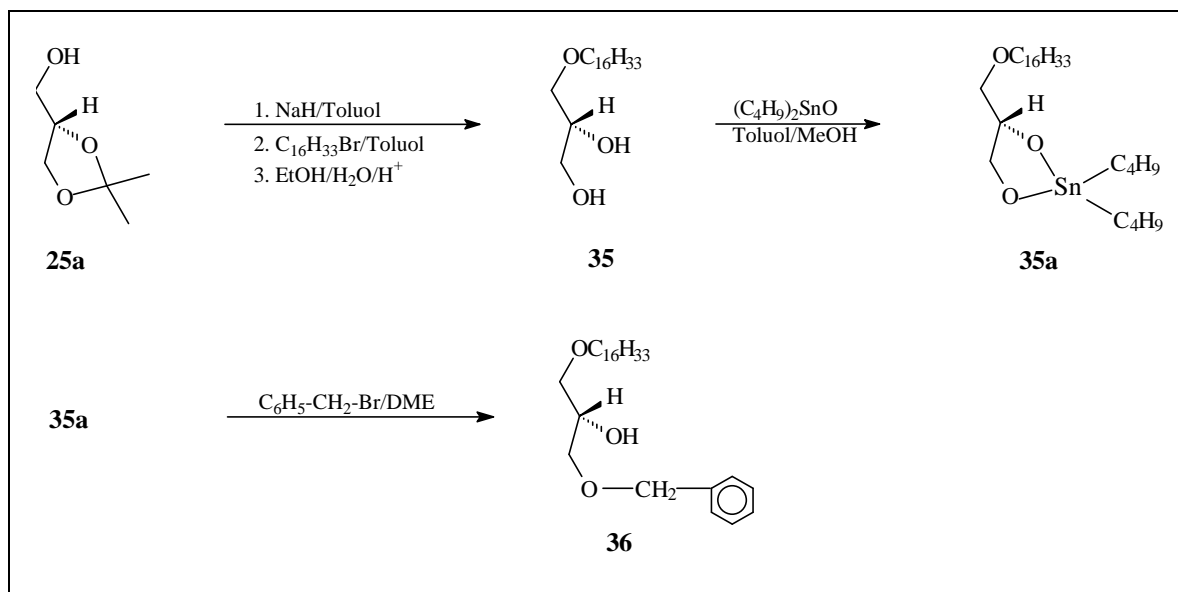


Abb. 20: Synthese des 1-O-Benzyl-3-O-hexadecyl-sn-glycerols **36** nach der modifizierten Vorschrift von LIEFLÄNDER

In Anlehnung an THOMPSON et al. ^[79] führte der zweite Weg über die Ringöffnung des (S)-Benzylglycidoethers **37** (Abb. 21). Dadurch sollte das 1-O-Benzyl-3-O-hexadecyl-sn-glycerol **36** als Glycerolbaustein in einem Schritt erhältlich sein. Nach Bildung des Kaliumsalzes von Hexadecanol wurde dieses mit (S)-Benzylglycidoether **37** bzw. dessen (R)-Enantiomer in THF unter Rückfluß umgesetzt, um auch auf diesem Weg die beiden enantiomeren Alkyl-benzyl-glycerole zu erhalten. Die dünnschichtchromatographische Kontrolle (LM 4) zeigte außer Hexadecanol und dem gewünschten Produkt in beiden Fällen eine Vielzahl von Nebenprodukten. Das 1-O-Benzyl-3-O-hexadecyl-sn-glycerol **36** ließ sich erst durch mehrfache chromatographische Trennung des Reaktionsgemisches in reiner Form erhalten. Die dabei auftretenden Mischfraktionen bedingten hohe Verluste, so daß lediglich Ausbeuten von 10 – 15 % erzielt wurden. Die Umsetzung des (R)-Benzylglycidoethers führte zu gleichen Ergebnissen. Eine Strukturaufklärung der Nebenprodukte wurde nicht vorgenommen.

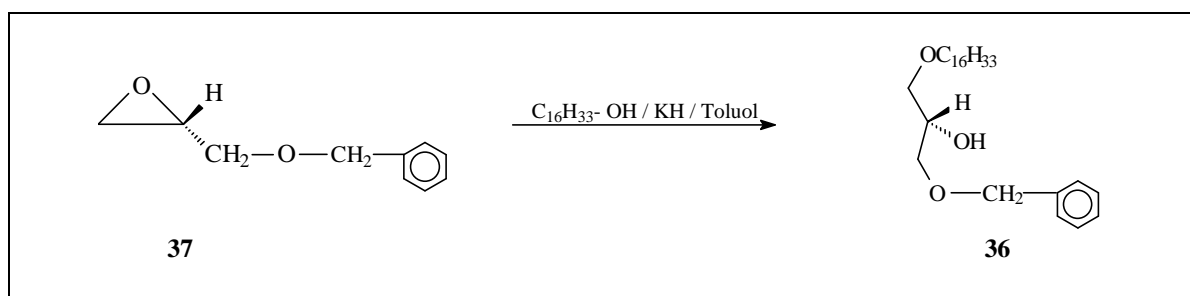


Abb. 21: Synthese von 1-O-Benzyl-3-O-hexadecyl-sn-glycerols **36** ausgehend vom (S)-Benzylglycidoether

Vergleichend läßt sich anhand der Ausbeuten hier feststellen, daß trotz der größeren Anzahl von Synthesestufen, der Weg nach LIELÄNDER über das Zinnderivat des 3-O-Hexadecyl-sn-glycerols **35** der effektivere ist. Vorteilhaft ist dabei außerdem, daß im Gegensatz zu früheren Arbeiten ^[10, 59] die Anwendung der schwer handhabbaren Tritylgruppe vermieden werden konnte.

2.4.3.1.2. SYNTHESE DER 10,10'-DIMETHYLDOTRIACONTAN-1,1'-DISÄURE

Nach der Synthese des Glycerolbausteins folgte die Darstellung der dimethylverzweigten Dotriacontansäure **42** als zweiter Grundbaustein für die Acylierung der sn-2-Position. Methylverzweigte Stearinsäuren wurden z. B. von MENGER et al. ^[100] synthetisiert. Dieser ging von Oxofettsäureestern aus, die er mit Methylmagnesiumbromid zunächst zu einem tertiären Alkohol umsetzte. Die nachfolgende Dehydratisierung, Hydrierung der Doppelbindung sowie Verseifung führte zu den gewünschten Produkten ^[100].

Eine weitere Variante zur Synthese verzweigter Verbindungen ist das Verfahren nach CREGER et al. ^[101]. Demzufolge lassen sich Carbonsäuren nach Deprotonierung zu den Dianionen in α -Stellung alkylieren. Nach dieser Methode konnten von DOBNER ^[59, 102] auch an den Methylverzweigungen deuterierte Verbindungen erhalten werden. Im Falle der 10,10'-Dimethyldotriacontan-1,1'-disäure erfolgte nach HEISER ^[10, 91] die Dianionenkupplung der Undecenylsäure **38** mit 1,12-Dibromdodecan (Abb. 22). Die dabei als mittelständige Verzweigungen resultierenden Carboxylgruppen der Verbindung **39** konnten durch Reduktions- und Mesylierungsschritte in die Methylgruppen des 10,10'-Dimethyldotriacontan-1,1'-diens **40** umgewandelt werden. Nach Hydroborierung mit Disiamylboran wurde der entsprechende Dialkohol **41** erhalten und mittels JONES-Reagens zur gewünschten Disäure **42** oxidiert (Abb. 22).

Eine Optimierung der Oxidation war durch die Erhöhung der Menge des Oxidationsmittels, eine Verminderung der Zutropfgeschwindigkeit des Diols zum Oxidationsgemisch sowie einer Verlängerung der Reaktionszeit möglich ^[98]. Auf diese Weise konnte die Bildung von Monocarbonsäuren und Estern vermindert werden. Eine weitere Modifizierung wurde bei der Isolierung der Substanz vorgenommen. Laut HEISER ^[10] wird das Rohprodukt als Kaliumsalz aus einer Etherlösung durch Extraktion mit 5%iger KOH isoliert. Dabei bilden sich drei Phasen aus, von denen die mittlere das gewünschte Produkt enthält. Nach der Phasentrennung konnte das Rohprodukt isoliert werden. Wir verwendeten eine

10%ige KOH-Lösung, da in unseren Versuchen die geforderte Dicarbonsäure erst bei dieser Konzentration vollständig in der Zwischenschicht enthalten war ^[98]. Die Ausbeute des Oxidationsschrittes lag bei 55 %.

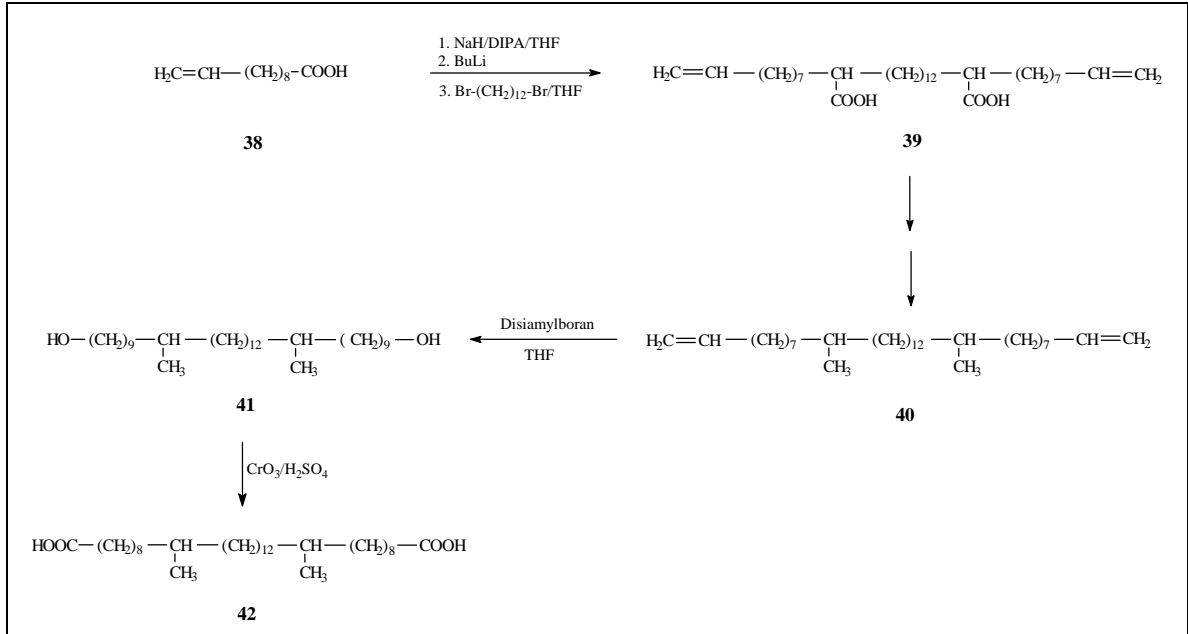


Abb. 22: Synthese der 10,10'-Dimethyldotriacontan-1,1'-disäure **42** nach HEISER et al. ^[10, 91]

2.4.3.1.3. ÜBERFÜHRUNG DES 1-O-BENZYL-3-O-HEXADECYL-sn-GLYCEROLS IN DAS ACYLIERTE BISGLYCEROLPHOSPHOCHOLIN

Nach Synthese des 1-O-Benzyl-3-O-hexadecyl-sn-glycerols **36** und der 10,10'-Dimethyldotriacontan-1,1'-disäure **42** konnte nun daran die Verknüpfung zur Verbindung **5** vorgenommen werden. Neben der Aktivierung der Dicarbonsäure **42** durch DCC analog YAMAUCHI et al. ^[76] sollte hier auch die Anwendung des Disäuredichlorids **42a** als Acylierungsmittel getestet werden (Abb. 23). Im Gegensatz zu HOLLINGWORTH ^[82] erfolgte die Umsetzung zum Dichlorid **42a** nicht unter Einsatz von Oxalylchlorid, sondern unter Verwendung von Thionylchlorid als Chlorierungsmittel. Zur Reinigung der acylierten Verbindung war in beiden Fällen eine Säulenchromatographie mit einem Heptan/Chloroform-Gradienten notwendig. Die Ausbeute lag bei der Aktivierung unter Anwendung von DCC mit 45,6 % um etwa 14 % höher als bei Einsatz des Säurechlorids. Berücksichtigt man dazu außerdem den Aufwand der vorherigen Reinigung und Entfernung überschüssigen Thionylchlorids, erweist sich die erste Variante als die eindeutig effektivere.

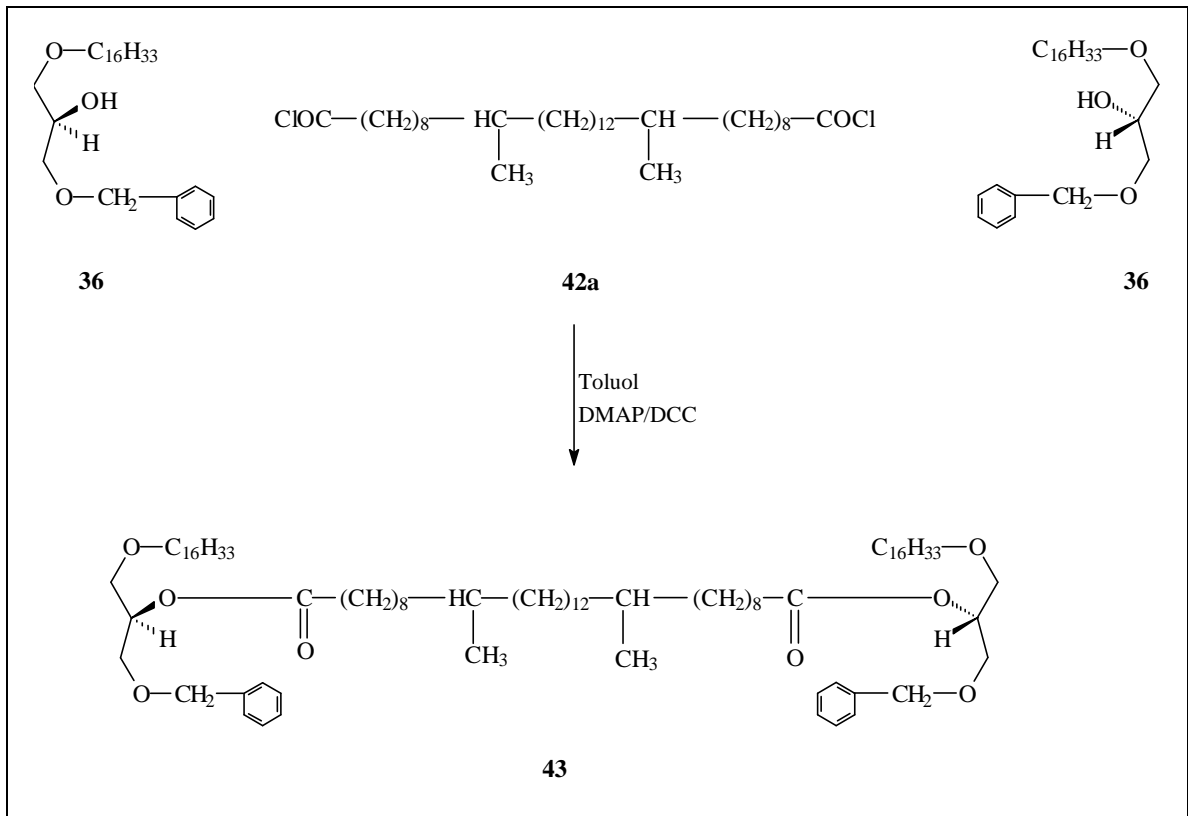


Abb. 23: Synthese des 10,10'-Dimethyldotriacontan-1,1'-disäure-bis(3-O-benzyl-1-O-hexadecyl-sn-glycer-2-yl)esters **43**

Nach Abspaltung der Benzylschutzgruppen wurde aus der Diesterverbindung **43** ein Diol erhalten, welches als Rohprodukt durch Phosphorylierung weiter zur gewünschten Zielstruktur **5** – dem (1R, 1R')-9,9'-Dimethyltriacontan-1,1'-dicarbonyloxy-bis(((1R)-1-hexadecyl-oxymethyl-ethyl-2-yl-oxy)-2-trimethylammonioethylphosphat) – umgesetzt wurde (Abb. 24) ^[98].

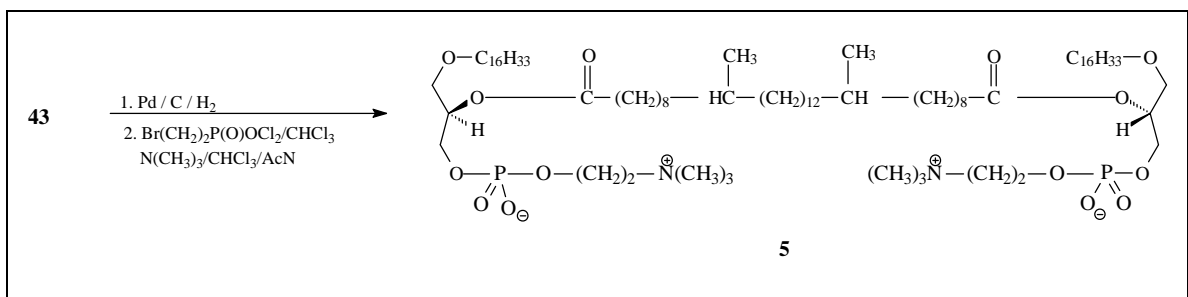


Abb. 24: Synthese des (1R, 1R')-9,9'-Dimethyltriacontan-1,1'-dicarbonyloxy-bis(((1R)-1-hexadecyl-oxymethyl-ethyl-2-yl-oxy)-2-trimethylammonioethylphosphat) **5**

2.4.3.2. SYNTHESE VON (1R,1R')-9,9'-DIMETHYLTRIACONTAN-1,1'-DICARBONYLOXY-BIS-[((2R)-2-HEXADECYL-OXY-PROP-3-YL-OXY)-2-(TRIMETHYLAMMONIO)ETHYLPHOSPHAT]

Nach erfolgreicher Synthese des Bisphosphocholins **5** galten weitere Versuche der Darstellung der isomeren Verbindung (1R,1R')-9,9'-Dimethyltriacontan-1,1'-dicarbonyl-oxy-bis-[((2R)-2-hexadecyl-oxy-prop-3-yl-oxy)-2-trimethylammonioethylphosphat]. Hierfür wurden zwei Synthesestrategien getestet, bei denen wiederum zwei verschiedene Glycerolbausteine eingesetzt wurden. Für die erste wurde – ausgehend von 3,4-O-Isopropyliden-D-mannitol **44** – das 1-O-Benzyl-2-O-hexadecyl-sn-glycerol **50** dargestellt. Als Ausgangspunkt der zweiten Synthesesequenz sollte das 2-O-Hexadecyl-sn-glycero-3-O-[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] **51** dienen.

2.4.3.2.1. GRUNDBAUSTEIN: 1-O-BENZYL-2-O-HEXADECYL-sn-GLYCEROL (SYNTHESESTRATEGIE 1)

Ausgehend vom 3,4-O-Isopropyliden-D-mannitol **44** konnte in einer sechsstufigen Synthesefolge das 1-O-Benzyl-2-O-hexadecyl-sn-glycerol **50** erhalten werden. Im Vergleich zum Ip-Glycerol liegen die Vorteile des Mannitderivates dabei in der größeren Beständigkeit gegenüber Racemisierungsprozessen und damit einer besseren Lagerfähigkeit^[20]. Außerdem sollten durch die Malapradespaltung zwei identische Moleküle des geschützten Glycerolderivates mit der natürlichen (R)-Konfiguration archaebakterieller Lipide erhalten werden.

Zunächst wurden die Hydroxygruppen in Position 1 sowie 6 tosyliert und die dabei erhaltene Verbindung **45** als Rohprodukt weiter umgesetzt (Abb. 25). Durch den anschließenden basisch katalysierten Ringschluß mit K_2CO_3 in MeOH war das Bisepoxid – 1,2;5,6-Dianhydro-3,4-O-isopropyliden-D-mannitol **46** – zugänglich^[103]. Die Isolierung der Epoxidverbindung erfolgte durch Vakuumdestillation mit einer Gesamtausbeute von 55 bis 60 %.

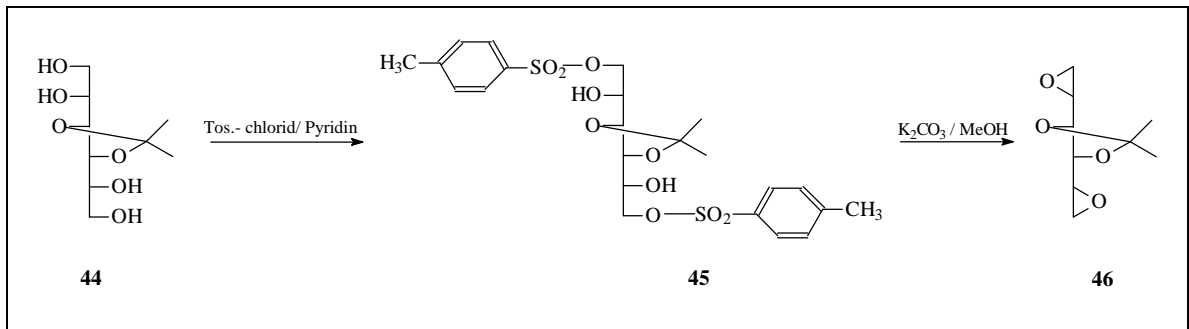


Abb. 25: Synthese des 1,2;5,6-Dianhydro-3,4-O-isopropyliden-mannitols **46**

Nächster Schritt war die Ringöffnung. Durch Umsetzung mit Natriumbenzylat wurden dabei zunächst die Positionen 1 und 6 mit der Benzylgruppe blockiert. Das Produkt **47** konnte durch Säulenchromatographie an einem Chloroform/Heptan-Gradienten mit 70%iger Ausbeute isoliert werden. Nachfolgende Alkylierung mit Hexadecylbromid führte zum 1,6-Dibenzyl-2,5-O-hexadecyl-3,4-O-isopropyliden-D-mannitol **48** (Abb. 26).

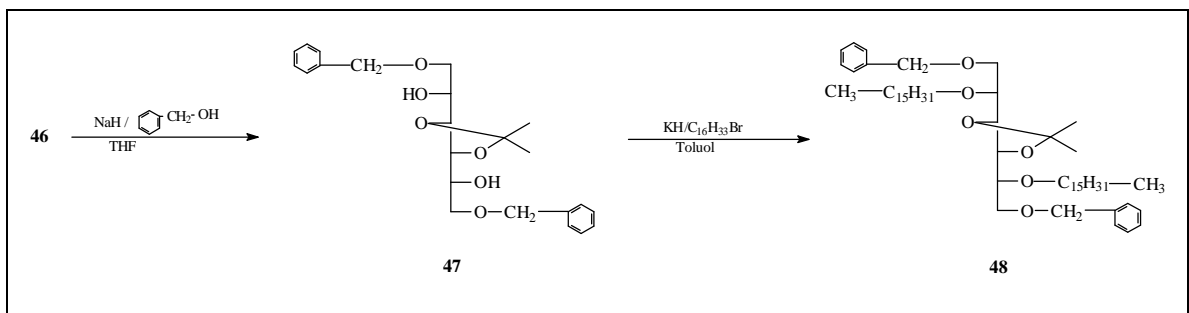


Abb. 26: Synthese des 1,6-Dibenzyl-2,5-O-dihexadecyl-3,4-O-isopropyliden-D-mannitols **48**

Durch die Deprotonierung mit Kaliumhydrid konnte im Vergleich zum bisher angewandten Natriumhydrid die Zeit der Salzbildung – und damit die gesamte Reaktionszeit – erheblich verkürzt werden. Der Einfluß auf die Ausbeute war an dieser Stelle allerdings gering. Die Isolierung erfolgte durch mehrfache säulenchromatographische Reinigung mit Ausbeuten zwischen 15 und 25 % als farbloses Öl.

Aufgrund der geringen Polarität war ein massenspektroskopischer Nachweis der Verbindung **48** unter Anwendung der ESI-MS-Technik nicht möglich. Auch durch den Einsatz der EI-Technik war, vermutlich aufgrund der hohen molaren Masse, kein Molpeak feststellbar. Daher mußten wir uns in diesem Fall auf die spektroskopische Charakterisierung durch NMR beschränken. Das 1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum wiesen die für das Mannitge-

rüst, die Benzyl- sowie Isopropyliden-Gruppe und den langkettigen Alkylrest typischen Signallagen auf.

Die weitere Umsetzung beinhaltete die säurekatalysierte Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppe zur Verbindung **49** und die Malapradespaltung zum 1-O-Benzyl-2-O-hexadecyl-sn-glycerol **50** (Abb. 27).

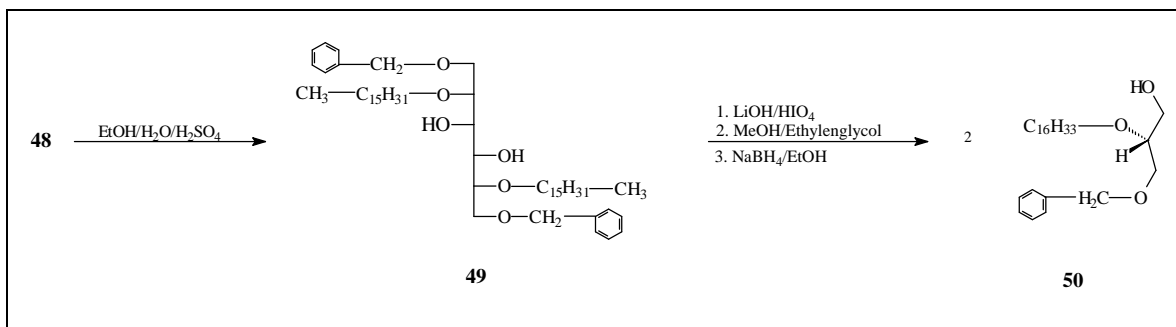


Abb. 27: Synthese des 1-O-Benzyl-2-O-hexadecyl-sn-glycerols **50**

Die Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppe verlief unproblematisch. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (Chloroform/Heptan) wurde das Produkt mit einer 82%igen Ausbeute erhalten. Hinsichtlich der massenspektroskopischen Analytik traten hier die gleichen Schwierigkeiten wie bei der Verbindung **48** auf. Das Fehlen der Signale für die Isopropylidengruppe im ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum bestätigt die erfolgreiche Abspaltung der Schutzgruppe. Die Signale des Mannitgerüsts sowie der Benzylgruppe und der Alkylkette blieben erhalten.

Bei der oxidativen Spaltung nach Malaprade konnte auf eine bereits entwickelte Synthesevorschrift zurückgegriffen werden ^[104]. Dabei erwies sich der Einsatz eines MeOH/THF-Gemisches als Lösungsmittel und ein Stoffmengenverhältnis von **49**:HIO₄/1:3 bzw. HIO₄:LiOH/5:4 als effektiv. Der intermediär entstehende Aldehyd wurde nicht isoliert, sondern gleich mit Natriumborant zum Endprodukt **50** reduziert. Die abschließende chromatographische Isolierung an einem Heptan/Ether-Gradienten ergab eine Ausbeute von 52 % . Durch die im Vergleich zu **48** und **49** höhere Polarität war hier eine Identifizierung durch ESI-MS möglich. Im Spektrum ist der [M+Na]-Peak bei m/z von 429 und ein weiterer bei 835, der [2M+Na] entspricht, zu erkennen. Dieses Ergebnis wurde durch die NMR-Spektren bestätigt. Im ¹H-Kernresonanzspektrum (Abb. 28) ist die Hexadecylkette durch ein Singulett und zwei Multipletts im Bereich von 0,7 bis 1,82 ppm erkennbar. Dem Glycerolgerüst und der Benzylgruppe lassen sich die typischen Verschiebungen bei 3,3 —

4 ppm sowie 4,4 — 4,9 ppm bzw. 7,2 — 7,6 ppm für die aromatischen Protonen zuordnen. Dadurch wurde im nachhinein auch das Vorliegen der Verbindungen **48** und **49** als Zwischenstufen nochmals belegt.

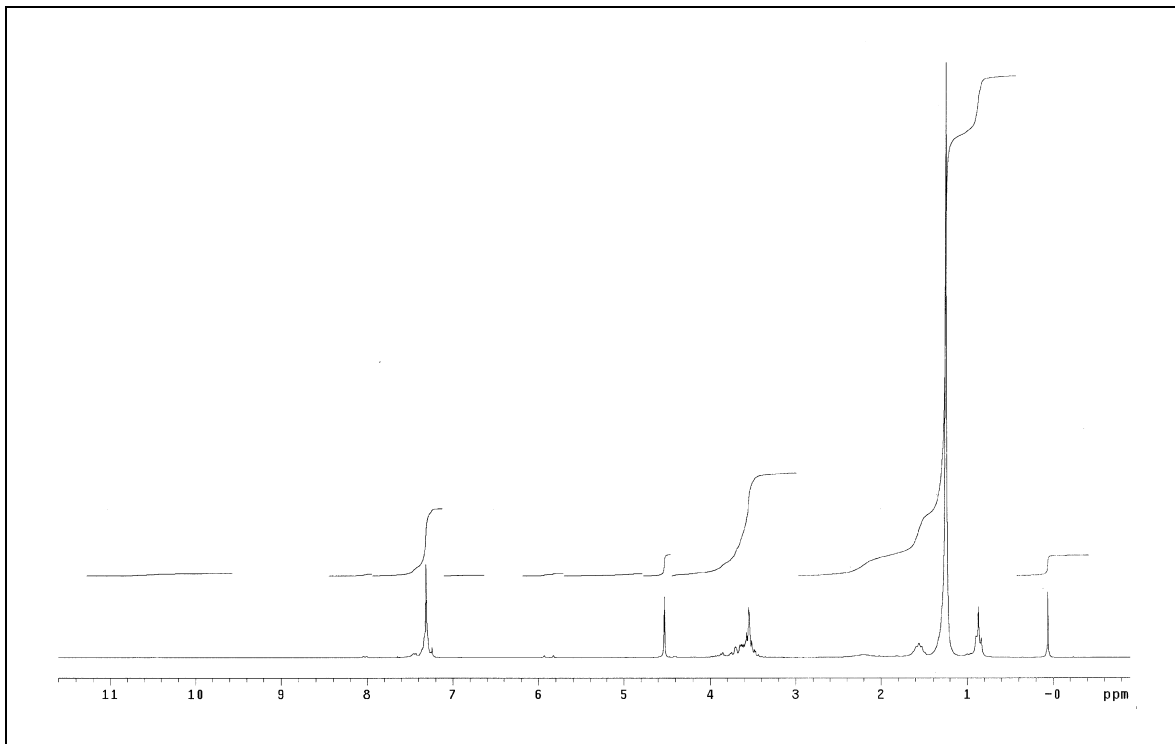


Abb. 28: ^1H -NMR-Spektrum von 1-O-Benzyl-2-O-hexadecyl-sn-glycerol **50**

Eine Weiterführung der Reaktionsfolge über die Acylierung sowie anschließende Debenzylierung und Phosphorylierung sollte letztendlich zum gewünschten Zielprodukt, dem (1R,1R')-9,9'-Dimethyltriacontan-1,1'-dicarbonyloxy-bis-(((2R)-2-hexadecyl-oxy-prop-3-yl-oxy)-2-trimethylammonioethylphosphat), führen. Die beschriebene Synthesesequenz bis zum 1-O-Benzyl-2-O-hexadecyl-sn-glycerol **50** hat allerdings zwei Nachteile: Sie ist aufwendig und führt aufgrund der großen Anzahl von Syntheseschritten bereits an dieser Stelle zu einer nur unbefriedigenden Gesamtausbeute für das Zwischenprodukt. Daher schien diese Strategie eher ungeeignet, und wir entschlossen uns, einen kürzeren und effizienteren Weg zu suchen. Ein Versuch dazu sollte über das 2-O-Hexadecyl-sn-glycero-3-O-[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] **51** führen.

2.4.3.2.2. GRUNDBAUSTEIN: 2-O-HEXADECYL-*sn*-GLYCERO-3-O-[2-(TRI-METHYLAMMONIO)ETHYLPHOSPHAT] (SYNTHESESTRATEGIE 2)

DOBNER ^[59] beschreibt die Synthese racemischer 1-Acyl-2-O-hexadecyl-glycero-3-phosphocholine mit verzweigten Acylresten verschiedener Kettenlängen. Als geeignete Zwischenverbindung erwies sich dabei das 2-O-Hexadecyl-*sn*-glycero-3-O-[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] **51**. Dieses ist nach einer modifizierten Methode von Arnold et al. ^[105], ausgehend vom 1,3-Benzylidenglycerol, durch eine 4-Stufen-Synthese über das 1-O-Benzyl-2-O-hexadecyl-*sn*-glycerol gut zugänglich. Die Acylierung mit der Disäure **42** sollte, entsprechend der bereits für die Verbindung **5** angewandten Vorschrift analog YAMAUCHI ^[76] (Kap. 2.4.3.1.3.), zum gewünschten Endprodukt **52** führen (Abb. 29).

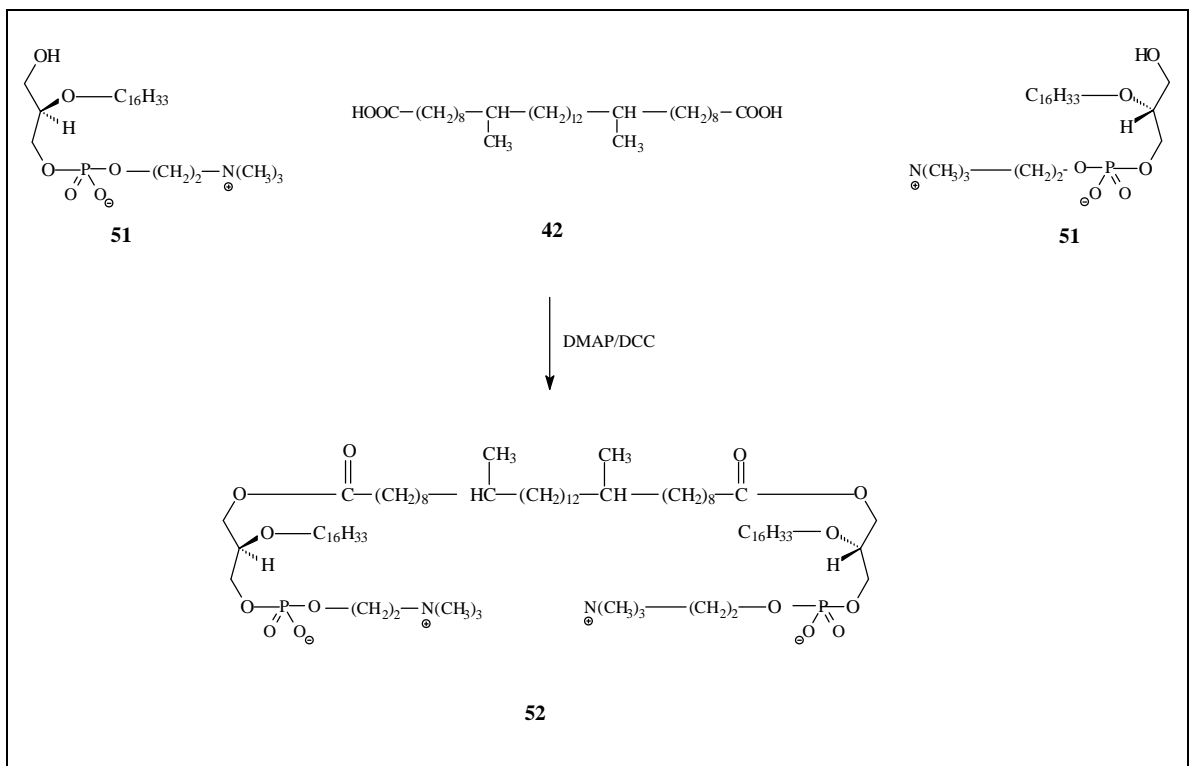


Abb. 29: Synthese von (1R,1R')-9,9'-Dimethyltriacontan-1,1'-dicarboxyloxy-bis[[(2R)-2-hexadecyl-oxy-prop-3-yl-oxy)-2-trimethylammonioethylphosphat] **52**

Anknüpfend an die bei der Synthese von Verbindung **5** erzielten Ergebnisse setzten wir auch hier die 10,10'-Dimethyldotriacontan-1,1'-disäure **42** als Acylierungsmittel ein. Die Aktivierung von **42** erfolgte dabei sowohl über die Reaktion mit DCC als auch über die Bildung des Mischanhydrids mit dem Chlorameisensäuremethylester. Die chromatographische Kontrolle der Reaktion (LM 3) zeigte in beiden Fällen neben der erwünschten Ver-

bindung **52** eine Reihe von Nebenprodukten. Die gesuchte Substanz ließ sich zwar massenspektroskopisch im Reaktionsgemisch nachweisen, konnte aber auch nach mehrfacher Chromatographie nicht DC-rein isoliert werden. Weitere Versuche zur Optimierung wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht vorgenommen.

2.4.4. DARSTELLUNG DER DIETHERVERBINDUNGEN

2.4.4.1. SYNTHESE VON 1,1'-DIBROMDOTRIACONTAN UND 1,1'-DIBROM-10,10'-DIMETHYLDOTRIACONTAN

Für die Synthese des 1,1'-Dibromdotriacontans **54** wurde zunächst, wie bereits beschrieben (Kap. 2.2.3. ; Abb. 6), die Kette geknüpft und zum entsprechenden Diol **15** umgesetzt. Die Umsetzung zum Dibromid erfolgte über das 1,1'-Bis-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-dotriacontan **53** als Zwischenstufe (Abb. 30).

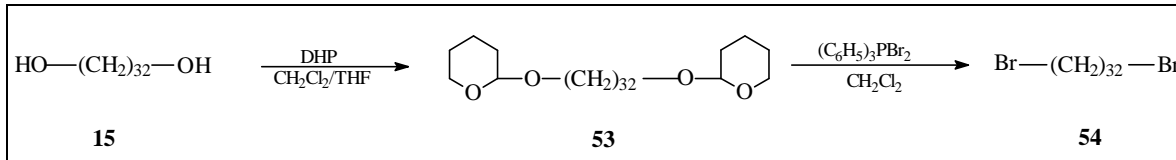


Abb. 30: Synthese des 1,1'-Dibromdotriacontans **54**

Da das Diol **15** sich in reinem Methylenchlorid nicht löste, kam für dessen Umsetzung zum 1,1'-Bis-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)dotriacontan **53** ein Gemisch aus Methylenchlorid und THF im Verhältnis 2:1 zum Einsatz. Die Bildung des Dibromids **54** erfolgte wiederum nach der Methode von SCHWARZ et al. ^[72] unter Verwendung von Triphenylphosphindibromid als Bromierungsreagens. Das 1,1'-Dibromdotriacontan **54** konnte auf diesem Wege mit einer Gesamtausbeute von 70 – 75 % erhalten werden (Abb. 30).

Für das verzweigte Dibromid wurde, ausgehend vom entsprechenden Diol **41** (Kap. 2.4.3.2 Abb. 22), durch die Reaktion mit Methansulfonsäurechlorid in Methylenchlorid zunächst der 10,10'-Dimethyldotriacontan-1,1'-diyl-bis-methansulfonsäureester **55** hergestellt (Abb. 31)^[10]. Im Unterschied zu früheren Arbeiten sollte hier allerdings nicht Verbindung **55**, sondern, analog der unverzweigten Verbindung, das entsprechende Dibromid **56** als Alkylierungsreagens eingesetzt werden. Dieses konnte aus dem Bismesylat durch Umsetzung

mit Lithiumbromid in Aceton unter Rückfluß erhalten werden (Abb. 31). Die Gesamtausbeute über beide Stufen lag bei 70 %.

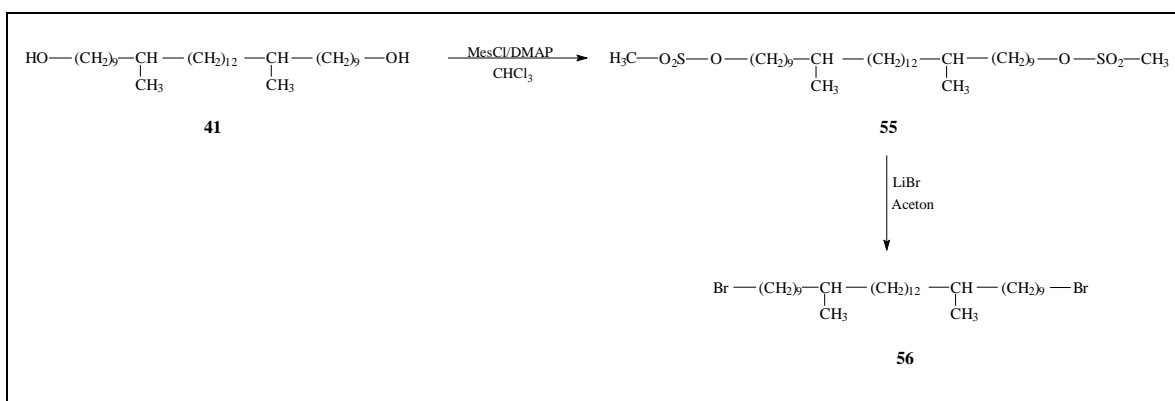


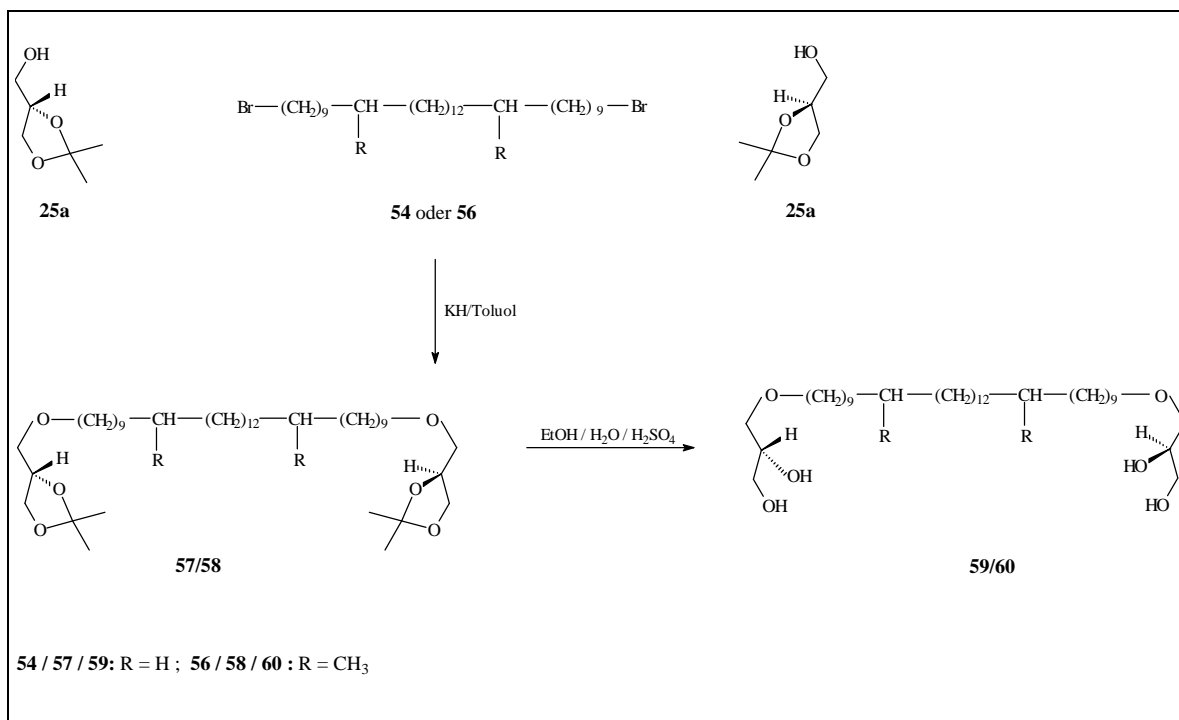
Abb. 31: Synthese des 1,1'-Dibrom-10,10'-dimethyldotriacontans **56**

2.4.4.2. SYNTHESE VON 1,1'-BIS-(sn-GLYCERO-3-YL)DOTRIACONTAN UND 10,10'-DIMETHYL-1,1'-BIS-(sn-GLYCERO-3-YL)DOTRIACONTAN

Nach Darstellung der beiden Dibromide bestanden die nächsten Schritte in der Alkylierung des 1,2-O-*Ip*-Glycerols **25a** und anschließender Hydrolyse zur Abspaltung der Schutzgruppe (Abb. 32).

Dafür wurde zunächst mit Kaliumhydrid das Kaliumsalz des 1,2-O-*Ip*-Glycerols **25a** hergestellt, welches dann mit den Dibromverbindungen **54** und **56** in Toluol unter Rückfluß umgesetzt wurde. Dabei setzten wir einen Überschuß an *Ip*-Glycerol ein, um die Bildung von monoalkyliertem Produkt zu vermeiden. Durch die Anwendung von Kalium- statt Natriumhydrid zur Deprotonierung konnte die Ausbeute des Alkylierungsschrittes von bisher maximal erreichten 40 % auf 67 bzw. 73 % gesteigert werden. Die anschließende Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppe der Verbindungen **57** bzw. **58** erfolgte problemlos durch die übliche saure Hydrolyse (Abb. 32). Die so erhaltene Substanz wurde jeweils durch Umkristallisation aus Toluol gereinigt und fiel mit Ausbeuten von 80 - 90 % an. Das entspricht einer Gesamtausbeute von 50 % (**59**) bzw. 70 % (**60**) über beide Stufen.

Aufgrund einer unzureichenden Löslichkeit der Verbindung **59** in den für die NMR-Spektroskopie gängigen Lösungsmitteln, konnte deren Identifizierung nur durch Massenspektroskopie und Elementaranalyse vorgenommen werden.

Abb. 32: Synthese der Dietherverbindungen **59** und **60**

Die so erhaltenen Verbindungen standen nun als Vorstufen für Testreaktionen zur Synthese der Tetraetherverbindungen zur Verfügung. Dafür wurden zunächst Benzylierungsversuche durchgeführt, um anschließend die 2-Position alkylieren zu können und so Tetraetherlipide analog den Verbindungen von HEISER et al. ^[10] zu erhalten.

In Fortsetzung dieser Arbeiten galt spezielles Interesse der Verbindung mit einer unverzweigten durchspannenden Kette in der sn-1- und verzweigten Hexadecylkette in der sn-2-Position. Unser Ziel war es dabei vor allem, auch hier einen Syntheseweg zu finden, der den Einsatz der Tritylschutzgruppe vermeidet. Eine Möglichkeit dafür schien die Methode über die Dibutylstannylenverbindung zu sein, wie sie bereits für die Synthese des 1-O-Benzyl-3-O-hexadecyl-sn-glycerols **36** (Kap. 2.4.3.2.1. ; Abb. 20) angewandt wurde. Daher setzten wir die Verbindungen **59** und **60** nach der von LIEFLÄNDER ^[96, 97] angewandten Methode zunächst zu den Dibutylstannylenderivaten um, die anschließend mit Benzylbromid zum 1,1'-Bis-(1-O-benzyl-sn-glycer-3-yl)dotriacontan **61** und dem 1,1'-Bis-(1-O-benzyl-sn-glycerol)-10,10'-dimethyldotriacontan **62** benzyliert wurden (Abb. 33).

Die Reaktion zu Verbindung **61** erbrachte ein Rohprodukt, aus dem die Zielverbindung nach zweifacher Chromatographie analysenrein isoliert werden konnte. Bei der Synthese von Verbindung **62** wurde ein Gemisch aus Verbindungen mit sehr ähnlichen R_f -Werten erhalten, dessen Trennung im Rahmen dieser Versuche nicht möglich war.

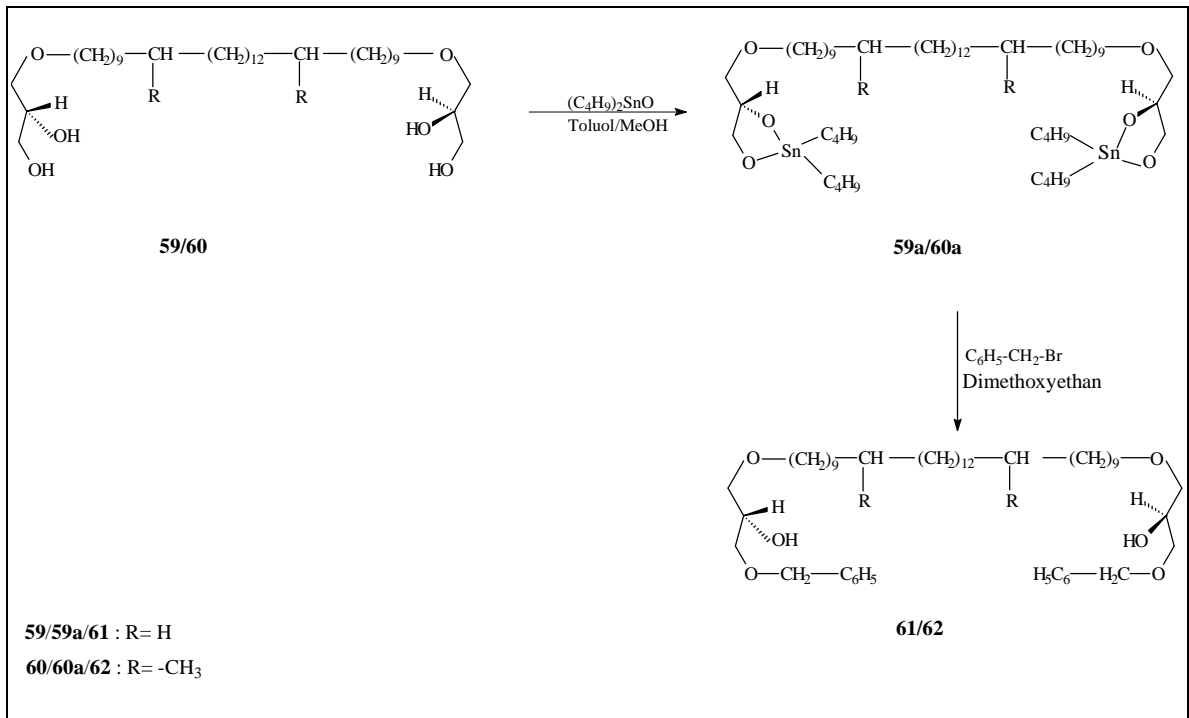


Abb. 33: Synthese von 1,32- Bis-(1-O-Benzyl-sn-glycer-3-yl)dotriacontan **61**

Nach der beschriebenen Synthesestrategie konnte die Verbindung **61** in 77%iger Ausbeute erhalten werden. Für die verzweigtkettige Verbindung **62** konnte durch die dünnschichtchromatographische Kontrolle und Massenspektroskopie ein Umsatz zum gewünschten Produkt festgestellt werden. Durch die Vielzahl der dabei entstehenden Nebenprodukte gelang es im Rahmen dieser Arbeit allerdings nicht, die Substanz in reiner Form zu isolieren. Daher war ein Zugang zu **62** nach der beschriebenen Methode nicht möglich, so daß an dieser Stelle weiterhin auf die Tritylschutzgruppe zurückgegriffen werden muß. Im Gegensatz zu den Arbeiten von HEISER^[10] sollte deren Einführung und die anschließende Alkylierung der 2-Position allerdings nicht auf der Stufe der Monoglycerolverbindung vorgenommen werden. Als eine bessere Variante ist in weiteren Versuchen der Weg über die Tritylierung der mit guten Ausbeuten zugänglichen Diglycerolverbindung **60** zu prüfen.

2.5. ERGEBNISSE PHYSIKOCHEMISCHER UNTERSUCHUNGEN AN AUSGEWÄHLTEN MODELLVERBINDUNGEN

2.5.1. STRUKTURUNTERSUCHUNGEN AM DOTRIACONTAN-1,1'-DIYL-BIS-[2-(TRIMETHYLAMMONIO)ETHYLPHOSPHAT]

2.5.1.1. ALLGEMEINES ZUM AGGREGATIONSVERHALTEN AMPHIPHILER MOLEKÜLE

Amphiphile Moleküle weisen aufgrund ihres Molekülaufbaus in wässriger Dispersion eine Tendenz zur Bildung geordneter Überstrukturen auf. Die treibende Kraft dieser Selbstaggregation ist der von den Kohlenwasserstoffketten ausgehende hydrophobe Effekt ^[20, 106-109].

Aus der Länge der Kohlenwasserstoffketten (l_c) sowie deren Volumenbedarf (v) und dem Flächenbedarfswert der Kopfgruppen (a_0) läßt sich der Packungsparameter ($v/a_0 \cdot l_c$) bestimmen. Dieser ermöglicht durch geometrische Betrachtungen der Molekülstruktur eine erste Prognose über die zu erwartende Art des Aggregats. Eine mögliche Form der Selbstaggregation sind die Mizellen, bei denen sich der apolare Lipidteil in der inneren Zone des Aggregats befindet und der polare Teil zum Wasser hin gerichtet ist (Abb. 34). Bei höherer Lipidkonzentration können diese in lamellare Doppelschichten oder hexagonale Strukturen übergehen (Abb. 34) ^[20, 106-109]. Dabei sind innerhalb der lamellaren Überstruktur Neigungen oder Verzahnungen der Kopfgruppen und Ketten möglich. Die Form der auftretenden Aggregate wird neben der Molekülstruktur und Lipidkonzentration auch von äußeren Faktoren, wie z. B. Temperatur, Ionenkonzentration und pH-Wert der Lösung, bestimmt ^[20, 106-109].

Röntgenographische Messungen ermöglichen Rückschlüsse auf die Art der Molekülanordnung ^[106]. Dabei gibt der Kleinwinkelbereich ($0.4^\circ = 2\vartheta = 10^\circ$) Aufschluß über die gebildeten periodischen Überstrukturen, während der Weitwinkelbereich ($10^\circ = 2\vartheta = 40.4^\circ$) Informationen zur Nahordnung und dem Platzbedarf der Kohlenwasserstoffketten liefert.

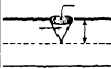

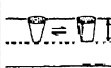

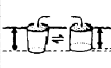



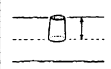

Packungsparameter $v/a_0^2 \cdot c$	maßgebliches Gestaltmodell	bevorzugte Aggregatstruktur
$< \frac{1}{3}$	Kegel 	Kugelmizelle 
$\frac{1}{3} - \frac{1}{2}$	Kegelstumpf oder Keil 	zylindrische Mizelle 
$\frac{1}{2} - 1$	Kegelstumpf 	flexible Doppel- schicht (Vesikel) 
~ 1	Zylinder 	planare Doppel- schicht 
> 1	Kegelstumpf mit entgegengesetz- ter Richtung 	inverse Mizellen 

Abb. 34: Typische Aggregatformen von Phospholipiden in wässriger Lösung ^[108, 109]

Die Synthese entsprechender Modellverbindungen ermöglicht es, den Einfluß molekularer Modifizierungen sowohl im hydrophoben (Kettenlänge, Kettenverzweigung, Kettenanzahl) als auch im hydrophilen (Art und Größe der Kopfgruppen) Molekülbereich auf deren Aggregationsverhalten herauszuarbeiten. Von HEISER ^[10] wurden daher verschiedene unsymmetrische einkettige Phosphocholine mit einer Hydroxylgruppe (HO-(CH₂)_n-PC) bzw. dem Glycerolrest (Gro-(CH₂)_n-PC) als zweite Kopfgruppe und Kettenlängen von n = 16, 22, 32 synthetisiert ^[10]. Das Verhalten dieser Lipide wurde kalorimetrisch, röntgenographisch sowie IR-spektroskopisch und durch Gefrierbrüchelektronenmikroskopie charakterisiert ^[110, 111]. Dabei konnte gezeigt werden, daß bei beiden Gruppen der bipolaren Verbindungen mit zunehmender Kettenlänge die Kettenschmelztemperatur (Hauptumwandlung) ansteigt und unterhalb dieser eine Vielzahl von Mesophasen auftritt. Als Tieftemperaturphase ist bei dem kurzkettigen HO-(CH₂)₁₆-PC eine kristalline Lcr_a-Phase zu beobachten, während die längerkettigen Homologen (n = 22, 32) im untersuchten Temperaturbereich (- 40 bis 80 °C) Gelphasen (Lp_a) ausbilden. Das zeigt, daß mit zunehmender Kettenlänge der ordnende Einfluß der Kopfgruppen abnimmt. Aufgrund der aus den Kleinwinkelreflexen bestimmten geringen Schichtabstände kann bei allen Verbindungen eine antiparallele Anordnung in Form lamellarer Monoschichten angenommen werden ^[110].

Durch den Vergleich mit dem monopolen Analogon Docosyl-oxy-[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] (C22-PC) wird deutlich, daß die Hydroxylgruppen der bipolaren Verbindungen HO-(CH₂)_n-PC über Wasserstoffbrückenbindungen Wechselwirkungen zur benachbarten PC-Kopfgruppe ausbilden^[110]. IR-spektroskopisch gibt es aber keinen Hinweis für die Ausbildung eines Wasserstoffbrückennetzes. Die Wellenzahlen der antisymmetrischen Phosphatstreckschwingungen $\nu_{as}^2(\text{PO}_2^-)$ von 1220 – 1225 cm⁻¹ deuten eher darauf hin, daß eine „normale“ Hydratation der Kopfgruppen vorliegt, ohne zusätzliche Wechselwirkungen im Kopfgruppenbereich^[111]. Das bedingt bei den Bolaamphiphilen eine höhere Kettenschmelztemperatur sowie eine Stabilisierung der Schichtstruktur. Im Gegensatz dazu bildet das monopolare C22-PC in wässriger Dispersion in der flüssigkristallinen Phase eine hexagonale Überstruktur aus. Eine Parallele zwischen den Verbindungen kommt dagegen in der gleichen Phasenfolge bei tiefen Temperaturen zum Ausdruck^[110].

Der Übergang von der Hydroxylgruppe zu dem größeren Glycerolrest als zweiter Kopfgruppe bedingt eine Verringerung der Phasenübergangstemperatur von der L β '_{a,HB}- in die fluide L α -Phase um etwa 10 K^[111]. Ursache dafür könnte der größere Platzbedarf des Glycerols sein, was sich auch in den größeren Kettenparametern widerspiegelt. Eine Änderung des Kettenneigungswinkels bezüglich der Schichtnormalen tritt nicht auf. Neben den sterischen Änderungen der Molekülgestalt kann dabei auch die IR-spektroskopisch nachgewiesene Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den benachbarten Glycerol- und Phosphatgruppen eine Rolle spielen.

Im Vergleich zu den beschriebenen Verbindungen steht nun mit dem im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten symmetrischen Dotriacontan-1,1'-diyl-bis-[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] (PC-C32-PC, **3**) hinsichtlich des Verhältnisses von Platzbedarf der Kopfgruppe an der Grenzfläche und dem Kettenquerschnitt eine Verbindung mit extremer Molekülarchitektur zur Verfügung. Dabei stellte sich die Frage, wie der große Platzbedarf der Phosphocholingupe an beiden Enden der Kette durch den hydrophoben Molekülteil in der hydrophil/hydrophoben Grenzschicht ausgeglichen werden kann und welche Überstrukturen dabei ausgebildet werden. Zur Beantwortung dieser Frage wurde das Lipid in verschiedenen Mengen Wasser dispergiert und durch DSC, Röntgenbeugung, FT-IR- und FT-Raman-Spektroskopie sowie Elektronenmikroskopie charakterisiert. Die elektronenmikroskopischen Untersuchungen erfolgten zusätzlich mit einer Lipiddispersion in einer Wasser/Glycerol-Mischung [4:1/v:v].

2.5.1.2. KALORIMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN

Die DSC-Messungen des PC-C32-PC (3) wurden im Hinblick auf die weiteren Strukturuntersuchungen in einer Dispersion mit 60 und 90 Gew.% Wasser bzw. einer Wasser/Glycerol-Mischung [4:1/v:v] mit einer Aufheizgeschwindigkeit von 3 K/min ausgeführt. Das erste Aufheizen diente dem Homogenisieren der Proben. Die aus der zweiten Aufheizkurve ermittelten Umwandlungstemperaturen und entsprechende Enthalpien sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

Tabelle 1: Kalorimetrisch ermittelte Umwandlungstemperaturen und –enthalpien der hydratisierten Proben von PC-C32-PC

	Umwandlungstemperaturen ϑ_{\max} [°C]			
	Umwandlungsenthalpien [kJ/mol]			
60 Gew.% H ₂ O		46.9	53.0	75.6
		13.9	4.3	6.0
60 Gew.% H ₂ O/Glycerol		45.2	52.7	61.6
		9.9	4.9	6.7
90 Gew.% H ₂ O	42.7	47.2	50.3	74.4
	1.3	13.4	2.9	6.7
90 Gew.% H ₂ O/Glycerol	46.2	49.0	54.0	68.4
	0.4	15.7	2.1	2.4

Als Beispiel sind die DSC-Kurven bei 90 Gew. % Wasser (Abb. 35a) bzw. Wasser/Glycerol (Abb. 35b) abgebildet. Die Unterschiede zwischen den Kurven des ersten und zweiten Aufheizens sind durch die Art der Probenvorbereitung vermutlich auf anfangs noch bestehende Inhomogenitäten in der Dispersion zurückzuführen. Daher wurden für weitere Betrachtungen die Umwandlungen des zweiten Aufheizens zugrunde gelegt.

Der Zusatz von Glycerol zum Lösungsmittel bewirkt im Vergleich zum Wasser eine Verschiebung der Umwandlungstemperaturen, hat aber ansonsten keinen Einfluß auf die Phasenpolymorphie.

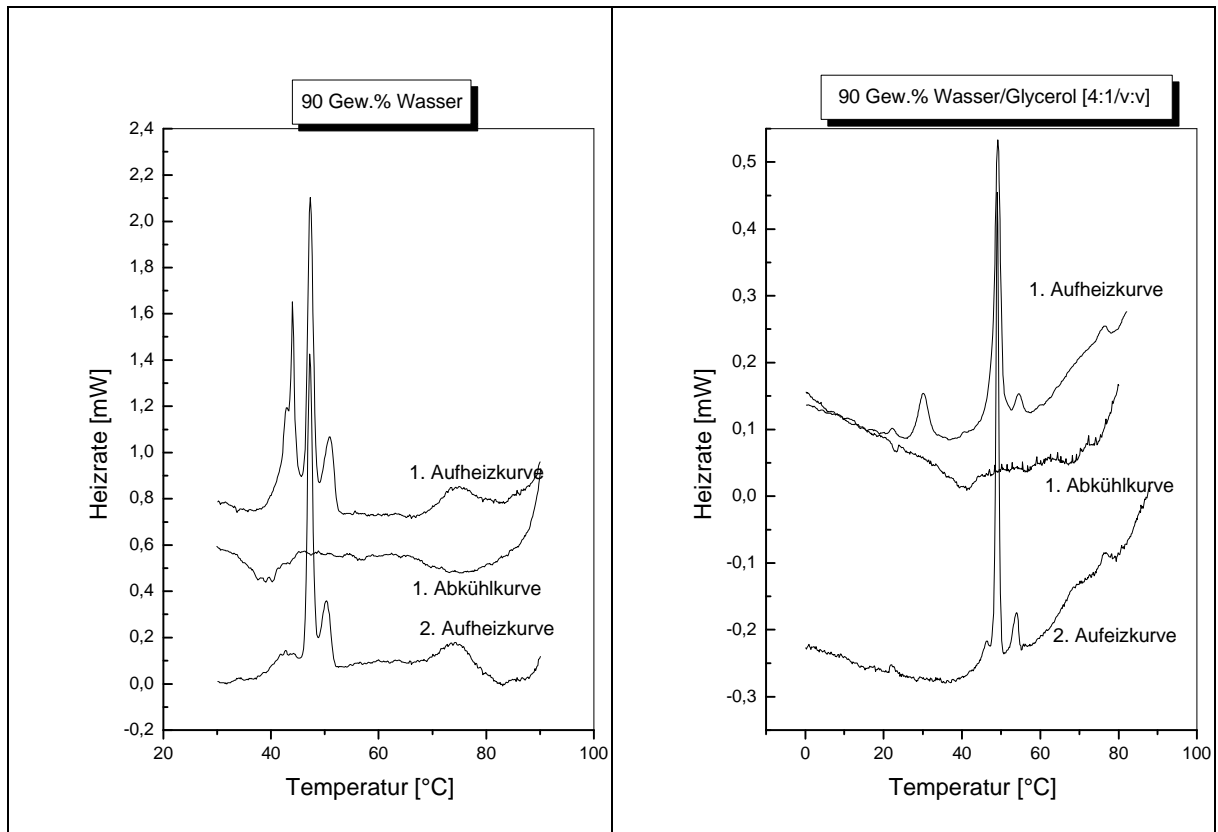


Abb. 35: DSC-Kurven der Dispersion von PC-C32-PC in 90 Gew. % Wasser (37a) bzw. 90 Gew. % einer Wasser/Glycerol-Mischung (4:1/v:v) (37b); Heizrate: 3K/min

2.5.1.3. RÖNTGENOGRAPHISCHE UND SPEKTROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN

Zur Strukturaufklärung wurden zunächst bei 60 Gew. % H₂O Röntgen- und FT-IR- sowie FT-Raman-spektroskopische Messungen durchgeführt^[111]. Die Probenpräparation erfolgte, indem das getrocknete Lipid (Hochvakuum von 10⁻³ Pa über P₂O₅ bei 73 °C für 2h) eingewogen und mit der entsprechenden Menge an bidestilliertem Wasser versetzt wurde. Die Dispersion wurde auf dem Wasserbad bei 60 – 65 °C erwärmt und mit einer Vortexing-Apparatur durchmischt. Beide Vorgänge wurden mehrfach wiederholt und die Probe anschließend in einer Glaskapillare eingeschmolzen^[111]. Für den Vergleich der Streukurven innerhalb einer Meßserie ist eine Normierung I/I_0 , die mit einem Vergleichsreflex erfolgt, erforderlich. Dessen Bestimmung ist durch die Messung der Primärintensität I_0 vor jeder Streukurve $I(s)$ mit $s = 1/d$ möglich. Aufgrund der besseren Übersichtlichkeit wurde für die Darstellung des Kleinwinkelbereiches der Streukurven der natürliche Logarithmus der normierten Intensität gegen den des reziproken Netzebenenabstandes s ($\ln I/I_0$ gegen $\ln s$) aufgetragen.

Im Weitwinkelbereich des Streuprofiles des PC-C32-PC (Abb. 36) zeigt sich unterhalb des kalorimetrisch gefundenen Phasenübergangs (46.9 °C) ein für Gelphasen typisches Bild mit einem scharfen Reflex ($s = 2.22 \text{ nm}^{-1}$) gefolgt von einem verbreiterten Peak. Bei 63 °C hingegen zeigt die Streukurve bei $s = 2.22 \text{ nm}^{-1}$ einen breiten Halo. Das entspricht nicht der für fluide Alkylketten charakteristischen Position. Daher kann von dem Übergang einer Gelphase mit steifen Ketten zu einer Phase mit „weichen“ Ketten ausgegangen werden. In beiden Phasen konnte ein Reflex bei $s = 1.3 \text{ nm}^{-1}$ nachgewiesen werden. Bei einer ähnlichen Packungsgeometrie von Ketten und Kopfgruppen könnte dieser von einem hexagonalen Gitter der Kopfgruppen stammen, was zu den Gitterparametern $a_H = 0.89 \text{ nm}$ und $S = 0.68 \text{ nm}^2$ führt. Im Kleinwinkelbereich konnten sowohl in der Gelphase als auch in der fluiden Phase keine Reflexe beobachtet werden (Abb. 36). Das läßt darauf schließen, daß entweder keine Überstrukturen ausgebildet werden oder diese röntgenamorph sind ^[111].

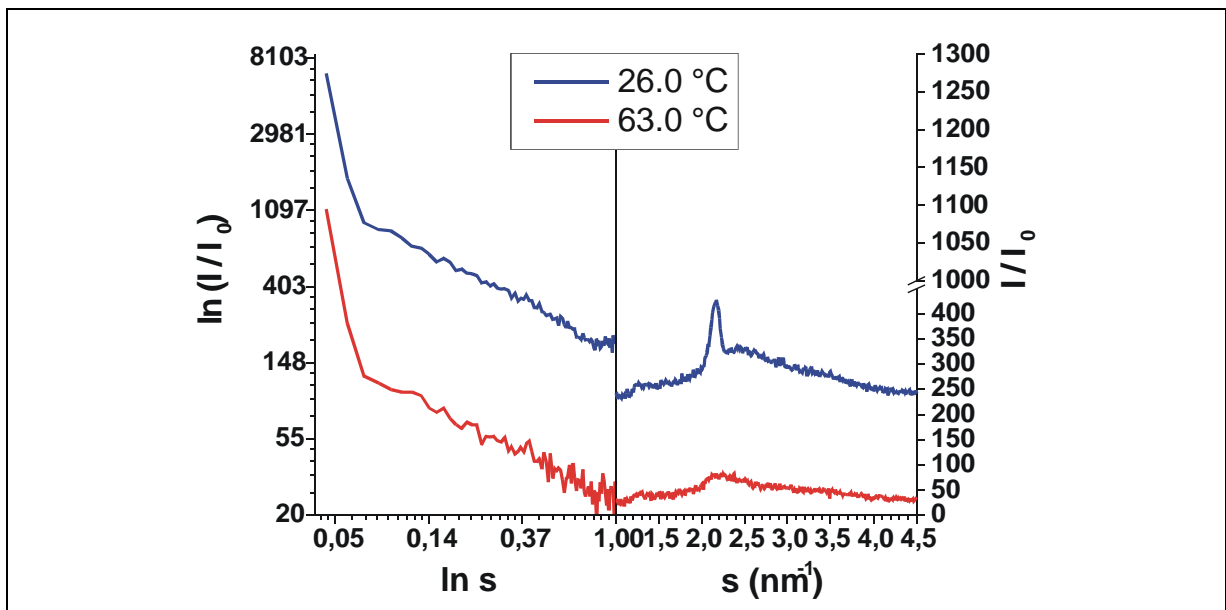


Abb. 36: Streuprofil der Dispersion des PC-C32-PC in 60 Gew-% Wasser: Gelphase (blaue Kurve); weniger geordnete Phase (rote Kurve) ^[110]

Aus infrarotspektroskopischen Messungen können Aussagen über die Struktur, Konformation und dynamische Eigenschaften von Molekülen gewonnen werden. Dabei sind besonders die signifikanten Gruppenschwingungen des mittleren Infrarotbereiches ($\nu = 4000 \text{ cm}^{-1}$ bis 200 cm^{-1}) von Interesse.

Die Verschiebung der Absorptionsmaxima im IR-Spektrum für die symmetrische CH_2 -Streckschwingung ($\nu_s(\text{CH}_2)$; Abb. 37a) und die Methylenschwingsbande ($\delta(\text{CH}_2)$; Abb. 37b) bei der kalorimetrisch ermittelten Umwandlungstemperatur von 53 °C bestätigen

den Übergang von einem geordneten in einen weniger geordneten Zustand (Abb. 37). Dabei läßt die Wellenzahl der Methylenscherschwingungen von 1472 cm^{-1} unterhalb des Phasenüberganges auf eine parallele (all-trans)-Anordnung der Ketten schließen, während oberhalb von $53\text{ }^{\circ}\text{C}$ die Verschiebung des Signals zu 1468 cm^{-1} auf eine hexagonale Kettenpackung hindeutet, wobei der Kontakt zu den nächsten Nachbarn abnimmt. Das bedeutet, der gauche-Anteil der Ketten und damit deren Beweglichkeit nimmt zu. Allerdings schließt der Wert für die symmetrische Streckerschwingungsbande ($\nu_s^{\sim}2851\text{ cm}^{-1}$) das Vorliegen vollständig fluider Ketten einer flüssigkristallinen Phase aus. Vielmehr deuten die C-C-Gerüstschwingungen im FT-Raman-Spektrum (Abb. 37c) darauf hin, daß auch oberhalb der Umwandlungstemperatur von $53\text{ }^{\circ}\text{C}$ neben der gauche-Konformation ($\nu_g^{\sim}1090\text{ cm}^{-1}$) mindestens drei benachbarte all-trans-Einheiten ($\nu_{as}^{\sim}1063\text{ cm}^{-1}$; $\nu_s^{\sim}1129\text{ cm}^{-1}$) erhalten bleiben und die Ketten nach partiellem Kettenschmelzen somit in einem Zwischenzustand von Gelphase und flüssigkristalliner Phase vorliegen ^[111, 112].

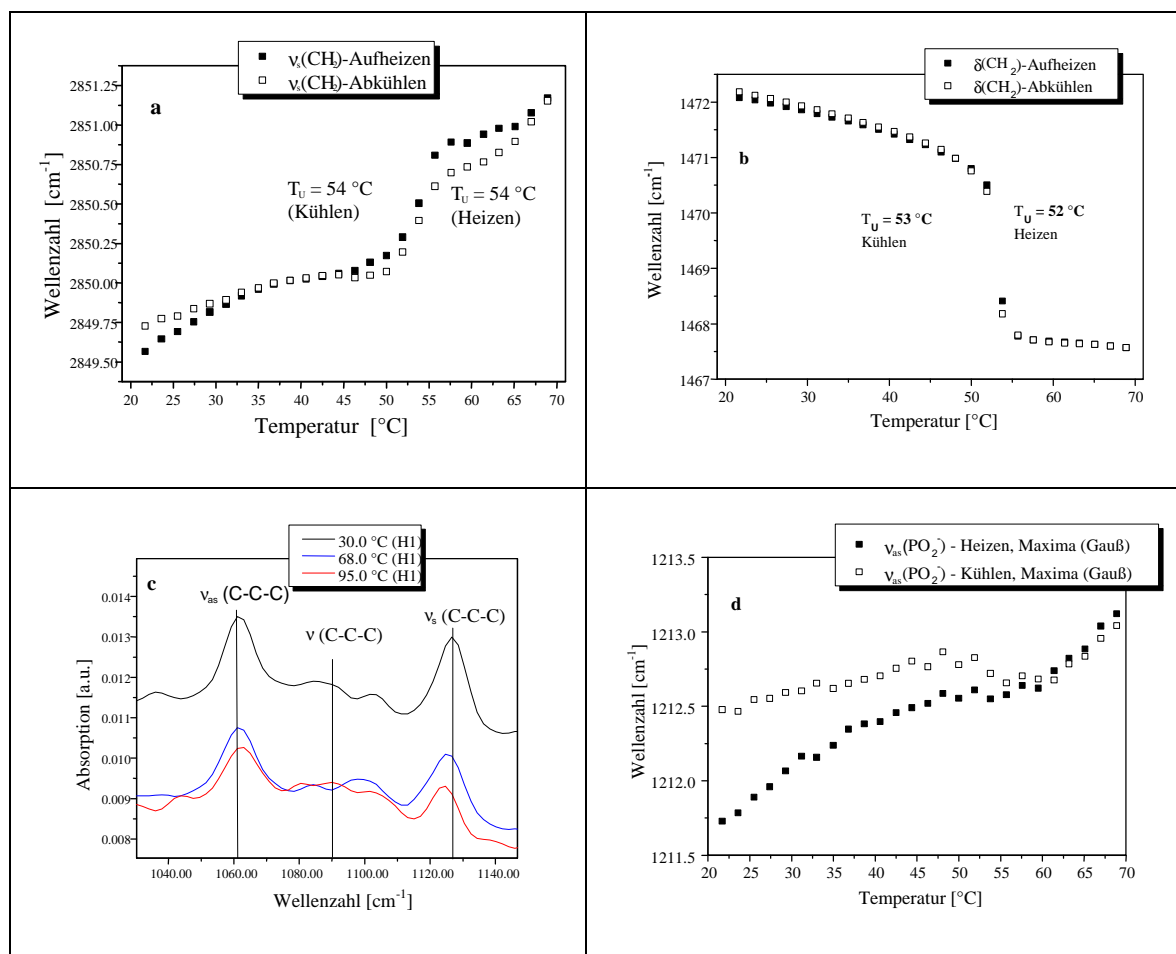


Abb. 37: Temperaturabhängigkeit FT-IR- und FT-Raman-aktiver Schwingungen der Dispersion von PC-C32-PC in 60 Gew.% Wasser: (a) IR-aktive symmetrische CH_2 -Streckerschwingungen; (b) IR-aktive antisymmetrische Methylenscherschwingungen; (c) ramanaktive C-C-Gerüstschwingungen (d); IR-aktive antisymmetrische (PO_2^-) -Bande ($\vartheta=21.7\text{ }^{\circ}\text{C}$) ^[111]

Die niedrigen Wellenzahlen der nicht aufgespaltenen antisymmetrischen Phosphatstreckschwingungsbanden ($\nu_{as}^2(\text{PO}_2^-) = 1211.7 \text{ cm}^{-1}$; Abb. 37d) lassen auf hydratisierte Phosphatkopfgruppen schließen, die in einer trans-trans-Konformation vorliegen und immobilisierte Wassermoleküle in den Zwischenräumen enthalten. Dabei treten zwischen den Phosphatkopfgruppen und den Wassermolekülen starke Wechselwirkungen auf^[111].

2.5.1.4. ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN

Zur genaueren Charakterisierung der Morphologie wurden außerdem Dispersionen des Lipids in 60, 90 und 98 Gew. % Wasser (Abb. 38), sowie 90 und 98 Gew. % einer Mischung von Wasser und Glycerol ([4:1/v:v]; Abb. 39 und 40) von verschiedenen Temperaturen aus eingefroren und gefrierbruchelektronenmikroskopische Aufnahmen angefertigt (vgl. Kap. 4.1.2.; S. 72). Makroskopisch ist dabei in allen Fällen eine sehr hohe Wasseraufnahme durch die Substanz zu verzeichnen, so daß bei Raumtemperatur ein zähes, kaum fließendes Gel resultiert.

Elektronenmikroskopische Aufnahmen der Probe mit 60 Gew. % Wasser zeigen oberhalb des Phasenüberganges (60 °C) Partikel kugelförmiger Gestalt mit der Größe von 6 bis 8 nm^[111].

In der gefrierbruchelektronenmikroskopischen Aufnahme mit 90 Gew. % Wasser, eingefroren von 45 °C aus (Abb. 38a), sind Multischichtstrukturen mit periodischen Streifenmustern zu erkennen. Die Wiederholabstände von ca. 6.7 nm (o) und 5 nm (Pfeilspitze) sprechen für hexagonale Strukturen oder eine deformiert hexagonale Phase. Dabei können die kleinen Perioden durch die Pt-Bedampfung während der Probenpräparation „verdeckt“ werden und so lamellare Phasenstrukturen vortäuschen (Pfeil).

Ein ähnliches Bild wird in der Aufnahme mit 98 Gew. % Wasser bei 55 °C erhalten (Abb. 38b). Auch hier treten trotz höheren Wassergehalts und höherer Temperatur ähnliche Strukturen auf wie bei 90 Gew. % Wasser (Abb. 38a) beschrieben. Eine mögliche Ursache dafür ist die unvollständige Durchmischung von Wasser und Lipid, welche bereits bei der Probenpräparation anhand makroskopisch sichtbarer Entmischungen zwischen Wasser und Probe zu erkennen ist. Bei den gebrochenen Aggregationsstrukturen (Abb. 38b, Pfeile) ist eine exakte Identifizierung der Morphologie nicht möglich. Es werden aber auch hier (deformiert) hexagonale Strukturen angenommen, wobei der Wiederholabstand der periodischen Streifung ca. 5.5 nm (o) beträgt.

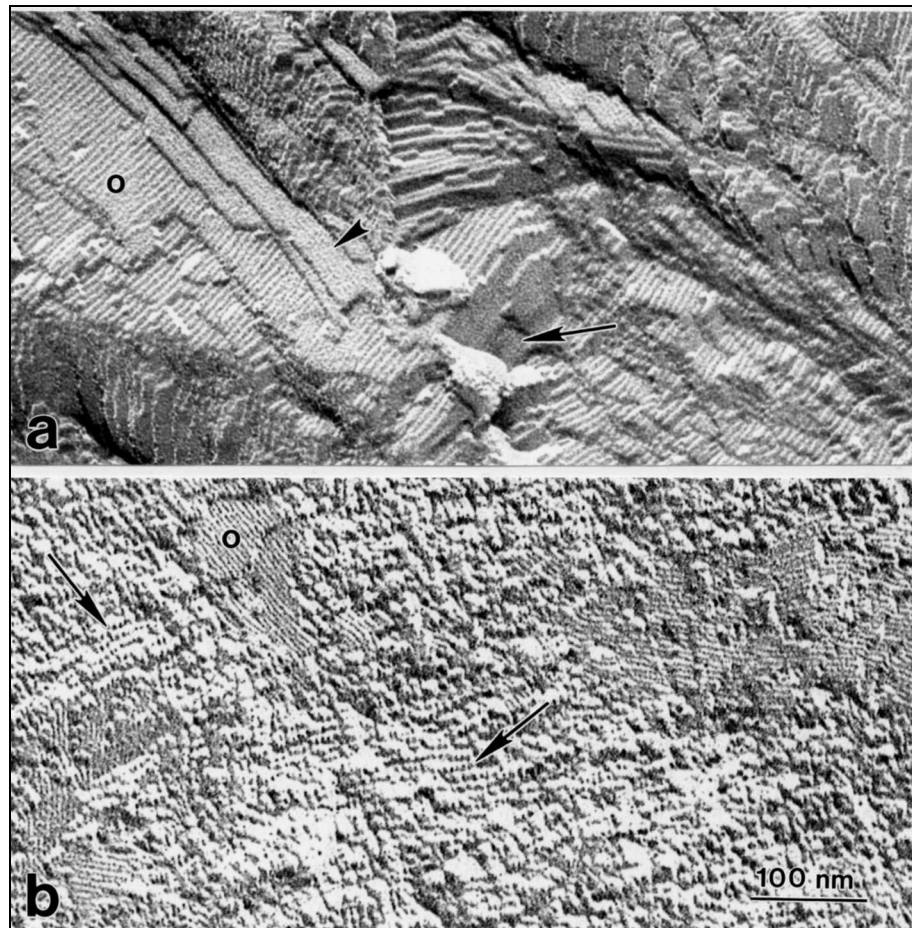


Abb. 38: Gefrierbruchelektronenmikroskopische Aufnahmen von PC-C32-PC: (a) in 90 Gew. % Wasser, einen Tag bei RT (23 °C) equilibriert, auf 45 °C erwärmt und von dieser Temperatur eingefroren; (b) in 98 Gew. % Wasser durch Verdünnung der Probe von (a); Durchmischung der Probe bei 60 °C mittels „Vortex“, abgekühlt auf 55 °C und von dieser Temperatur eingefroren

Um die einfrierbedingten Entmischungserscheinungen zu unterdrücken, wurde in weiteren Versuchen eine Mischung von Wasser und Glycerol [4:1/v:v] als Dispersionsmittel verwendet. Dadurch sollte die Entstehung der Eiskristalle beim Einfrierprozeß und die daraus resultierende Aufkonzentration der Substanz in den Korngrenzen verhindert werden. Dafür wurden Proben mit 90 (Abb. 39) und 98 Gew. % (Abb. 40) der Wasser/Glycerol-Mischung hergestellt.

Die elektronenmikroskopischen Aufnahmen mit 90 Gew. %, eingefroren bei 23 °C (Abb. 39a), zeigen neben partikulären Strukturen mit einem Durchmesser von etwa 10 – 14 nm auch langgestreckte fibrilläre bis bandförmige Elemente, welche einen minimalen Durchmesser von 5 bis 7 nm aufweisen. Dabei können sich die bandförmigen Elemente zu wenigzähligen Stapeln vereinigen (Pfeile). Diese Partikel sind vermutlich als Abrisse der Fibrillen, die quer zur Gefrierbruchebene verlaufen, zu interpretieren.

Auch nach Erwärmung der Probe auf 45 °C bleiben die fibrillären und bandförmigen Elemente erhalten (Abb. 39b). Lagert man die Probe dagegen zunächst für 4 Tage bei 4 °C und friert sie dann von 45 °C aus ein, ist eine parallele Ausrichtung der fibrillären Strukturen nachweisbar. Es sind Zonen parallel angeordneter fibrillärer und bandförmiger Elemente mit verschiedenen Vorzugsrichtungen zu erkennen (Abb. 39c, Bereiche 1 – 3). Die Strukturen der mittleren Zone (Abb. 39c, Bereich 2) verlaufen weitgehend quer zur Gefrierbruchebene.

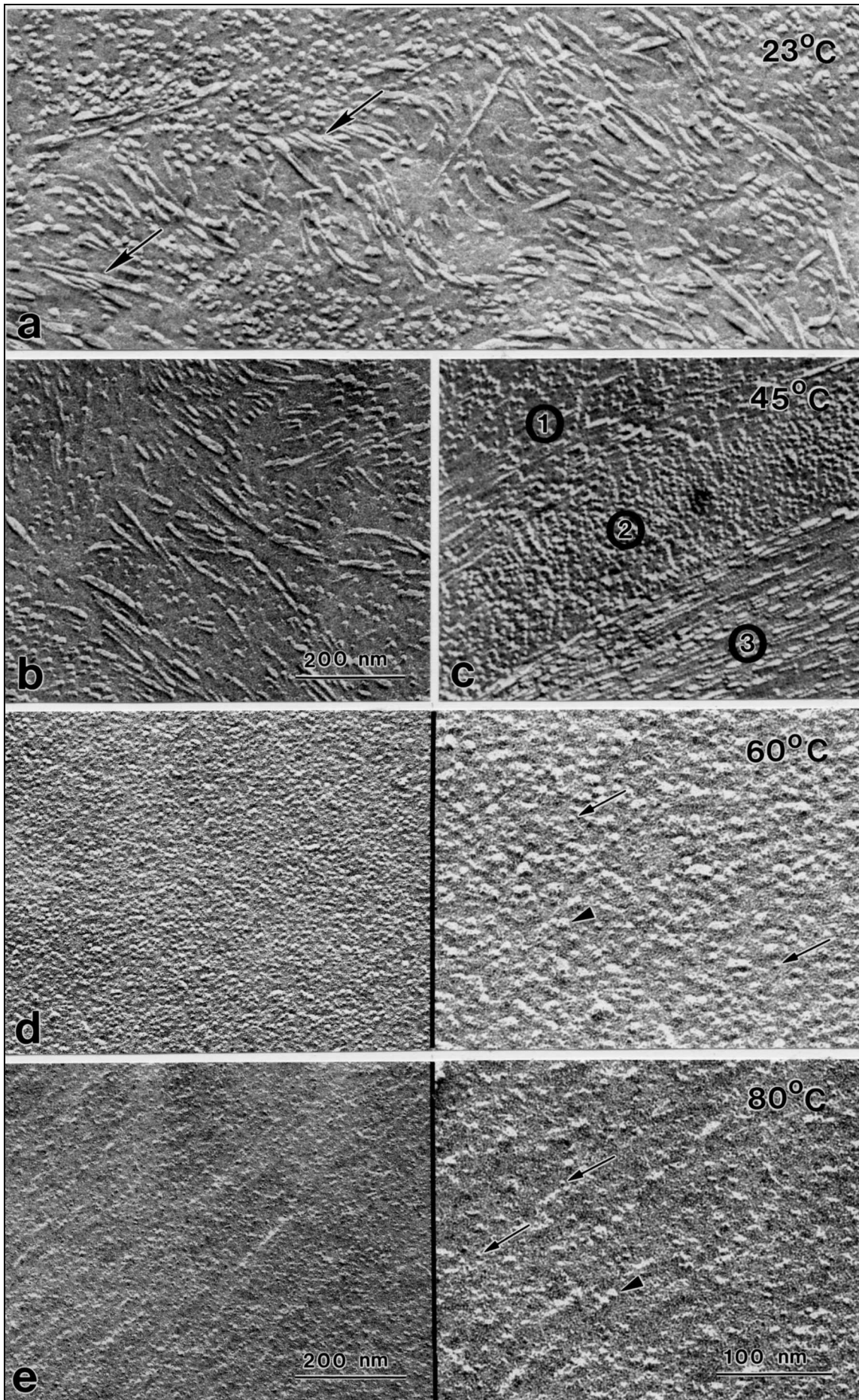
Nach Erwärmen und Einfrieren von 60 °C, und damit oberhalb der Phasenübergangstemperatur, zerfallen die Assoziate. Die fibrillären Strukturen sind nicht mehr vorhanden und es sind ausschließlich partikuläre Elemente feststellbar (Abb. 39d, linke Bildhälfte zur Übersicht). Bei stärkerer Vergrößerung (Abb. 39d, rechte Bildhälfte) lassen sich Partikeldurchmesser von minimal 4 nm (Pfeile) bis maximal 10 nm (Pfeilspitzen) bestimmen. Bei 80 °C geht der Anteil an größeren Partikeln deutlich zurück (Abb. 39e, linke Bildhälfte zur Übersicht). In der Vergrößerung (Abb. 39e, rechte Bildhälfte) sind Partikel von 4 nm (Pfeile) zu erkennen, die gegenüber denen von 10 nm (Pfeilspitze) überwiegen.

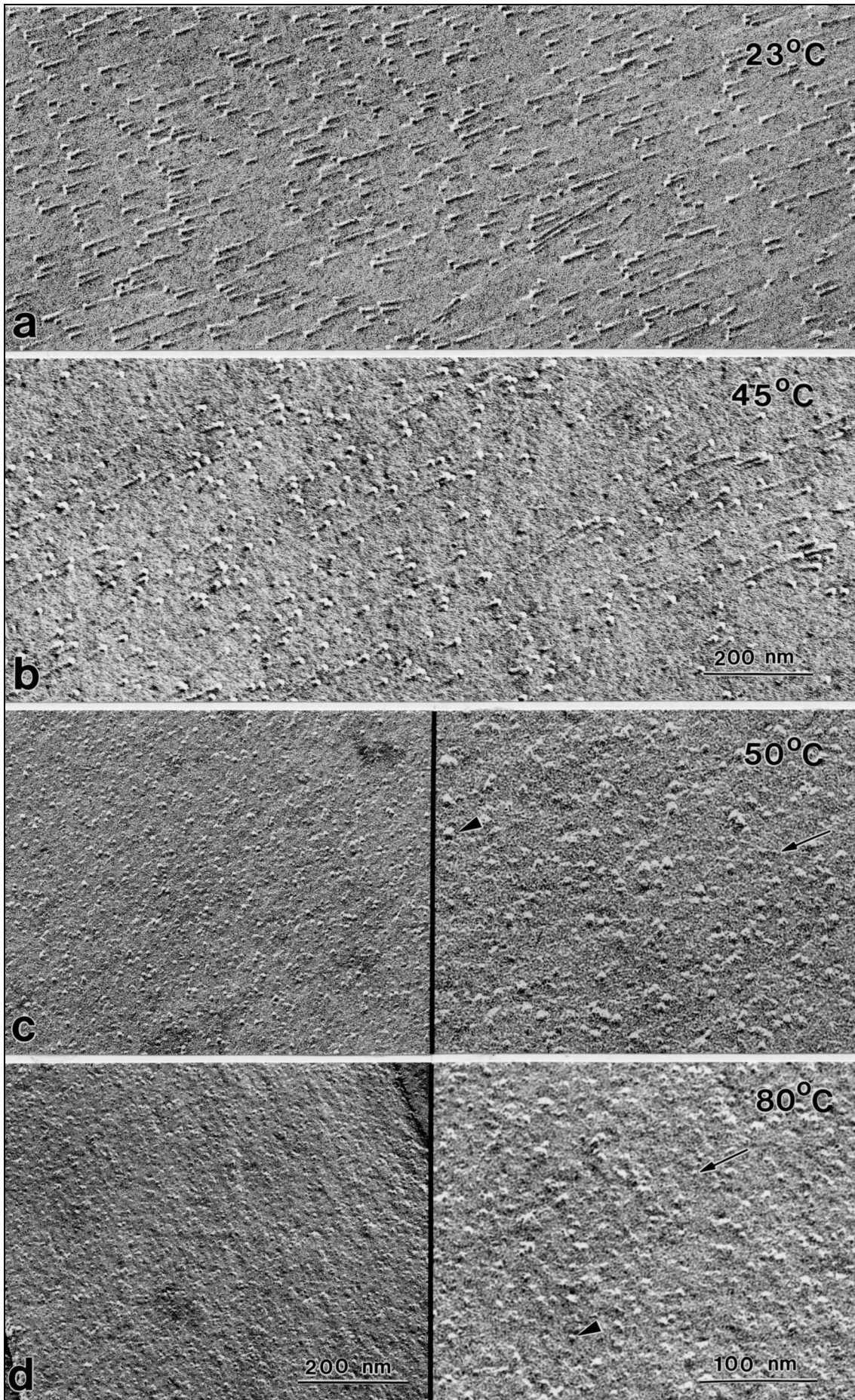
Auch bei 98 Gew. % zeigt die elektronenmikroskopische Aufnahme bei Raumtemperatur weitgehend parallel ausgerichtete fibrilläre Strukturelemente mit einem Durchmesser von etwa 7 nm (Abb. 40a). Dabei erscheint die Struktur gegenüber der höherkonzentrierten Mischung gelockerter. Die schräg zur Gefrierbruchebene verlaufenden Fibrillen sind wiederum durch partikuläre „Köpfe“ mit Durchmessern von 10 – 14 nm gekennzeichnet. Analog der vorherigen Mischung (vgl. Abb. 39a) stellen diese Aggregate offensichtlich Abrisstrukturen der Fibrillen dar. Die fibrillären Strukturen bleiben auch bei 45 °C erhalten (Abb. 40b).

Die von 50 °C aus eingefrorene Probe weist bereits ausschließlich partikuläre Strukturen auf (Abb. 40c, linke Bildhälfte zur Übersicht). Bei stärkerer Vergrößerung (Abb. 40c, rechte Bildhälfte) lassen sich Partikeldurchmesser mit 5.5 nm (Pfeil) bis 10 nm (Pfeilspitze) bestimmen. Die Erwärmung der Probe auf 80 °C bewirkt eine Abnahme der großen Partikel (Abb. 40d, linke Bildhälfte zur Übersicht). Es lassen lassen sich nach Vergrößerung Partikelgrößen von etwa 3 nm (Pfeil) bis 7 nm (Pfeilspitze) feststellen (Abb. 40d, rechte Bildhälfte).

Abb. 39: Gefrierbruchelektronenmikroskopische Aufnahmen von PC-C32-PC mit 90 Gew. % Wasser/Glycerol [4.1/v:v]: (a) Probe einen Tag bei 23 °C equilibriert und eingefroren; (b) wie (a), präpariert bei 45 °C; (c) Probe 4 Tage bei 4 °C aufbewahrt und von 45 °C eingefroren; (d) Probe einen Tag bei 23 °C equilibriert und bei 60 °C präpariert; (e) Probe einen Tag bei 4 °C aufbewahrt und bei 80 °C präpariert (S. 55).

Abb. 40: Gefrierbruchelektronenmikroskopische Aufnahmen von PC-C32-PC mit 98 Gew. % Wasser/Glycerol [4.1/v:v]: (a) Probe einen Tag bei 23 °C equilibriert und von dieser Temperatur eingefroren; (b) wie (a), auf 45 °C erwärmt und von dieser Temperatur eingefroren; (c) Probe einen Tag bei 4 °C gelagert, auf 50 °C erwärmt und von dieser Temperatur eingefroren; (d): Probe einen Tag bei 4 °C gelagert, auf 80 °C erwärmt und von dieser Temperatur aus eingefroren (S. 56).





Aus diesen Daten ergeben sich, in Anlehnung an einen von O' KEEFFE et al. ^[113] entwickelten Katalog für Packungen von Zylindern, zwei Modellvorschläge für die Anordnung der Moleküle in den Nanopartikeln (Abb. 41).

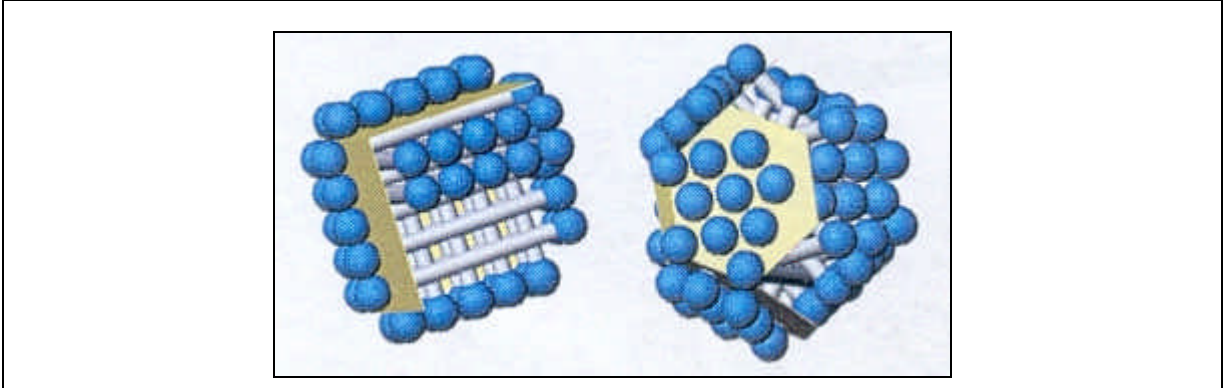


Abb. 41: Modellvorschläge zur Beschreibung der von PC-C32-PC mit 60 Gew. % Wasser gebildeten Nanopartikel

Dabei ist das rechte Modell besser zur Beschreibung der experimentellen Daten geeignet. Es sind Bereiche mit hexagonaler Anordnung der Kopfgruppen sichtbar, wie sie auch aus dem Reflex des Streudiagramms bei $s = 1.3 \text{ nm}^{-1}$ ermittelt werden konnten. Es wird ebenfalls deutlich, daß durch die räumliche Verzahnung der Moleküle beim Überschreiten der Umwandlungstemperatur ($\vartheta_{\text{max}} = 46.9 \text{ °C}$) eine höhere Partikelstabilität gewährleistet wird als bei der Schichtung parallel angeordneter Moleküle, wie sie im linken Bild zu sehen ist. Auch kann dadurch der große Platzbedarf der beiden Phosphocholinkopfgruppen durch die Alkylkette kompensiert werden.

Das Vorliegen von Partikeln im nm-Bereich wurde weiterhin durch die dynamische Lichtstreuung (DLS) bestätigt. Dafür wurden im Konzentrationsbereich von 3 bis 0.1 mol % Messungen bei verschiedenen Temperaturen durchgeführt. Die maximal erreichbare Temperatur lag gerätebedingt bei 55 °C. Das Beispiel in Abb. 42 zeigt, daß bereits bei dieser Temperatur – die noch im Phasenübergangsbereich liegt – der größte Teil der Partikel einen kleinen Durchmesser von etwa 3 nm aufweist und nur ein geringer Anteil über 100 nm liegt. Bei Abkühlung nimmt die Menge größerer Partikel unterhalb von 50 °C wieder zu. Nach ersten Messungen ist die Verteilung der Partikelgröße dabei nicht von der Konzentration, sondern nur von der Temperatur abhängig.

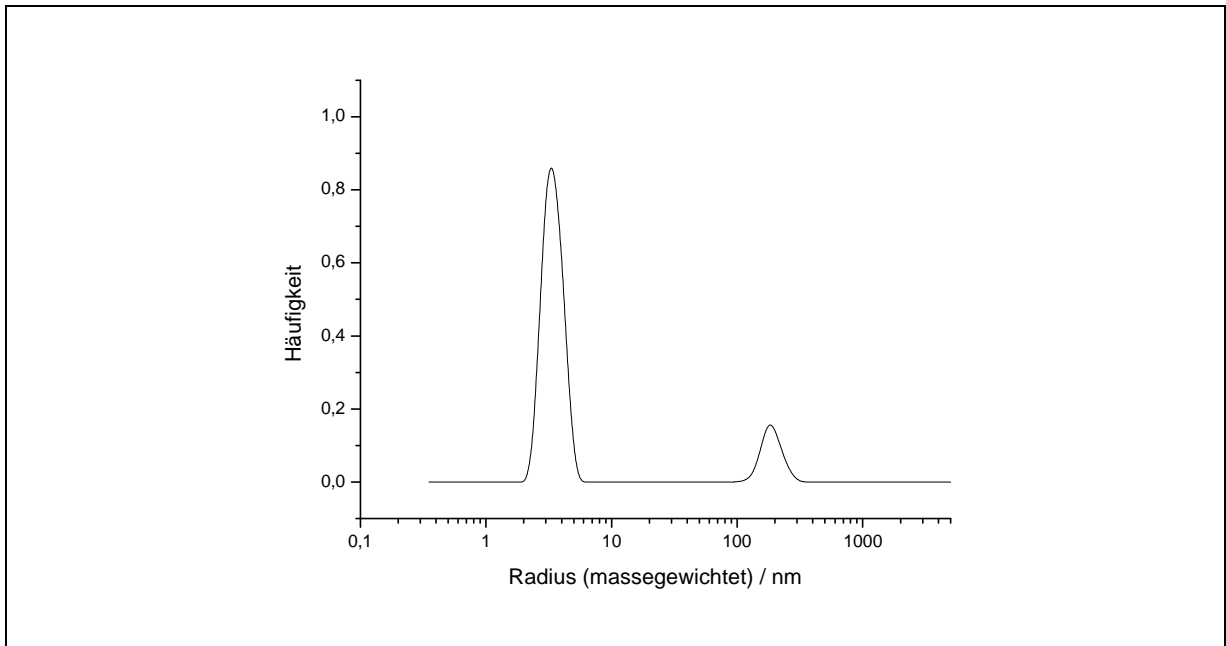


Abb. 42: DLS-Kurve von PC-C32-PC **3**: ca. 1 mg/ml, 54 °C

Zusammenfassend läßt sich anhand der Ergebnisse aus den physikochemischen Untersuchungen sagen, daß es durch den amphiphilen Charakter des PC-C32-PC in wässriger Dispersion auch hier zur Selbstaggregation der Lipidmoleküle kommt. Allerdings bilden sich dabei keine lamellaren Monoschichten aus wie bei den unsymmetrischen Verbindungen ^[110, 111]. Das ist damit zu erklären, daß der Platzbedarf der großen hydrophilen Phosphocholinkopfgruppen nicht durch eine Kettenneigung ausgeglichen werden kann, wie es beim Übergang von der Hydroxyl- zur Glycerolgruppe festgestellt wurde. Die hier gebildeten Nanopartikel und deren Assoziate stellen somit eine Strukturform dar, die wie folgt charakterisiert werden konnte ^[111]:

- (1) Die Nanopartikel sind durch die fehlende Selbstaggregation zu größeren Überstrukturen röntgenamorph, weshalb keine Reflexe im Kleinwinkelbereich des Streudiagramms auftreten. Trotzdem konnte anhand der Weitwinkelreflexe ein Übergang von geordneten zu ungeordneten Kohlenwasserstoffketten nachgewiesen werden (Abb. 36).
- (2) Die IR- und Raman-spektroskopischen Befunde deuten darauf hin, daß in der wenig geordneten Phase die Ketten nicht vollständig fluid vorliegen. Es sind auch bei hohen Temperaturen mindesten 3 all-trans-Einheiten in der Kette vorhanden (Kap. 2.5.1.2. ; Abb. 37a – c).

Gleichzeitig konnten im gesamten vermessenen Temperaturbereich starke Wechselwirkungen zwischen den Phosphatgruppen und dem Wasser der Umgebung festgestellt werden (Abb. 37d).

- (3) Bei Temperaturen oberhalb des Phasenübergangs bei 53 °C konnte das Vorliegen von Partikeln im Bereich von 3 – 10 nm durch gefrierbruchelektronenmikroskopische Aufnahmen (Abb. 38 – 40) und dynamische Lichtstreuung (Abb. 42) bestätigt werden.
- (4) Die Packungsverhältnisse im hydrophilen Kopfgruppenbereich werden gut durch das dargestellte Modell (Abb. 41, rechts) wiedergegeben.

2.5.2. UNTERSUCHUNGEN ZUM MONOSCHICHTVERHALTEN EINIGER UNSYMMETRISCHER MODELLVERBINDUNGEN

2.5.2.1. ALLGEMEINES ZUM MONOSCHICHTVERHALTEN BOLAAMPHIPHILER VERBINDUNGEN

Im Gegensatz zu den monopolen Lipiden der Eubakterien können bipolare Tetraetherlipide außer in Form einer Bilschicht, auch unter Ausbildung einer Monoschicht mit ihrem hydrophoben Molekülteil die gesamte Zellmembran thermophiler Archaeobakterien wie *Sulfolobus solfataricus* durchspannen^[16, 22, 114, 115]. Als amphiphile wasserunlösliche Verbindungen sind Bolalipide außerdem in der Lage, an der Wasser-Luft-Grenzfläche Monoschichten in Form unlöslicher Grenzflächenfilme (Langmuir-Monoschicht) auszubilden. Deren Charakterisierung kann unter anderem durch die Messung des Filmdrucks bei Veränderung der molekularen Fläche (Druck-Flächen-Isothermen) unter Anwendung der Filmwaagentchnik erfolgen^[116]. Dazu wird die entsprechende Substanz in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel gelöst und auf der Wasseroberfläche im Trog einer Filmwaage gespreitet. Durch eine Flächenverringerng kann man zweidimensionale Phasenübergänge induzieren (Abb. 43). Bei großer Fläche und geringem Druck zeigen die Moleküle keine Wechselwirkung untereinander und können sich, wie in einem idealen Gas, unabhängig voneinander bewegen (Abb. 43a). Mit zunehmender lateraler Kompression erhält man Phasenübergänge in die flüssigexpandierte (Abb. 43b) und kondensierte Monoschicht (Abb. 43d). Wenn das hydrophobe Molekülsegment sich dabei innerhalb der Monoschicht senkrecht zur Grenzfläche ausrichtet (Abb. 43d), kann diese als Modell natürlicher Zellmembranen (Langmuir-Membran) aufgefaßt und für die Betrachtung von Membranprozessen genutzt werden^[116, 117]. Wird nach Erreichen der dichtesten Molekülanordnung der Druck weiter erhöht, kommt es zum Kollaps der Monoschicht (Abb. 43c).

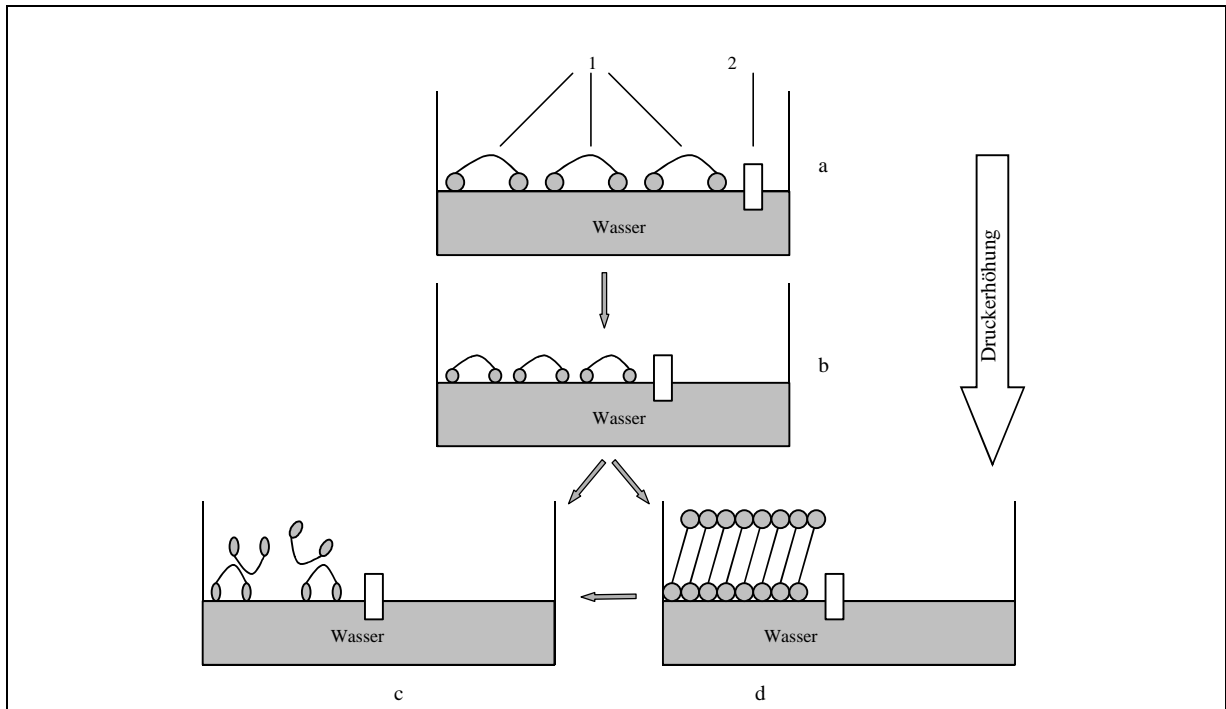


Abb. 43: Schematische Darstellung des Monoschichtverhaltens bipolarer Moleküle (1: bipolares Molekül, 2: Barriere zur Druckeinstellung); (a) gasanaloge Monoschichtphase; (b) flüssig-analoge Monoschichtphase; (c) Kollaps der Monoschicht; (d) kondensierte Monoschichtphase

Bei natürlichen Gemischen bipolarer Lipide der Archaeobakterien konnte bisher keine kondensierte Monoschicht festgestellt werden. Die Kompression der flüssig-expandierten Phase führt hier zum Kollaps der Monoschicht (Abb. 43c). Nach Übertragung von Monoschichten aus der flüssig-expandierten Phase auf feste Träger (Langmuir-Blodgett-Technik) sind durch Röntgenreflektionsmessungen Anzahl und Filmdicke der Schichten bestimmbar. Daraus läßt sich für diese Phase auf eine U-förmige Anordnung der Moleküle an der Wasseroberfläche schließen^[118, 119]. Hinweise für eine solche „Hufeisenkonformation“ konnten auch für ein zweikettiges glycerolhaltiges Modelllipid gefunden werden^[10, 117]. Daher wurden für Strukturuntersuchungen in der kondensierten Phase weitere einkettige Modellverbindungen synthetisiert. Dabei sollten hinsichtlich der Molekülgestalt Bedingungen gefunden werden, welche die Ausbildung einer kondensierten Phase mit aufgerichteten Molekülen ermöglichen (Abb. 43d), um somit Eigenschaften einer biologischen Membran simulieren zu können. Um die Eignung der Substanzen zu prüfen, wurden zunächst die Druck-Flächen-Isothermen der Verbindungen aufgenommen. Weitere Strukturuntersuchungen wurden mit Hilfe der Brewsterwinkel- und Rasterkraftmikroskopie sowie Röntgendiffraktion vorgenommen.

Die von uns bisher untersuchten einkettigen Verbindungen umfassen zwei Arten bipolarer Substanzen: einkettige unverzweigte Modellverbindungen der Archaeobakterienlipide^[10, 117] und hydroxylierte Fettsäuremethylester^[117, 120].

2.5.2.2. MONOSCHICHTVERHALTEN ARCHAEBAKTERIELLER MODELLIPIDE

Als Vertreter der ersten Substanzklasse wurden, in Anlehnung an die bereits synthetisierten einkettigen unsymmetrischen bipolaren Verbindungen **62** und **63**^[10], bei gleicher Kettenlänge (C22) durch die Einführung verschiedener hydrophiler Kopfgruppen Substanzen unterschiedlicher Größe und Polarität erhalten (Verbindungen **18**, **19**, **27**, **32**; Abb. 44; Kap. 2.3.). Aufgrund der unzureichenden Löslichkeit der Verbindungen in reinem Chloroform mußte für die Spreitung eine Mischung mit 20 Vol. % Methanol eingesetzt werden^[117].

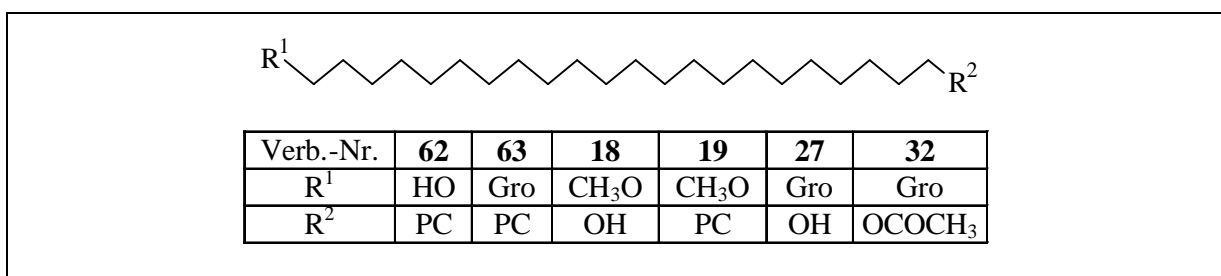


Abb. 44: Strukturen der untersuchten archaebakteriellen Modellipide

Als Beispiel sind die Druck-Flächen-Isothermen der Verbindungen **62** und **19** abgebildet (Abb. 45). Daraus wird deutlich, daß diese beiden Substanzen bereits bei großen molekularen Flächen eine flüssig-expandierte Phase bilden. Mit zunehmendem Filmdruck entsteht allerdings keine stabile kondensierte Phase. Vielmehr weisen die Isothermen im Bereich der dichtesten Kopfgruppenpackung (etwa 60 Å²/Molekül) einen scharfen Knick auf und gehen in ein Plateau konstanten lateralen Drucks ohne anschließenden Druckanstieg über. Dadurch wird ein isobarer Kollaps der Monoschicht und die gleichzeitige Keimbildung einer Volumenphase gekennzeichnet. Die Expansion des Films von einem beliebigen Punkt des Plateaus aus führt zu einem steilen Druckabfall, was die Irreversibilität der Vorgänge im Plateaubereich bestätigt. Durch brewsterwinkel- und rasterkraftelektronenmikroskopische Untersuchungen konnte die Dreidimensionalität der gebildeten Partikel belegt werden^[117]. Ein ähnliches Verhalten weisen die entsprechenden glycerolhaltigen Verbindungen **27** und **32** auf. Damit zeigen diese Verbindungen ein Verhalten, das mit den von YAMAUCHI untersuchten Modellsystemen vergleichbar ist^[75, 107].

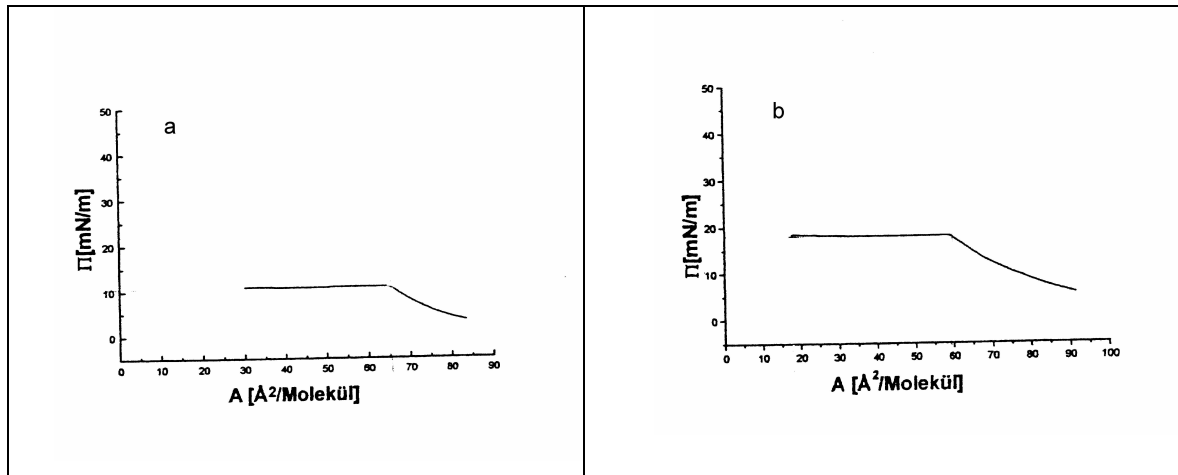


Abb. 45: Π -A-Isothermen der Verbindungen **62** (a) und **19** (b) ^[116]

Die Ausbildung einer kondensierten Phase erfolgt bei ähnlichem Platzbedarf der beiden polaren Kopfgruppen und des apolaren Molekülteils. Das Kollabieren der Monoschichten läßt darauf schließen, daß bei den untersuchten einkettigen Modellverbindungen die Kopfgruppen im Verhältnis zur Alkylkette zu groß sind, und daher die Bildung einer kondensierten Monoschicht nicht möglich ist. In der gasanalogen Phase werden beide polare Gruppen von der Subphase benetzt. Deshalb ist als eine weitere Voraussetzung für das Aufrichten der Ketten der Verlust des Kontaktes einer der beiden polaren Gruppen mit der Subphase anzusehen, weshalb deren Polarität nicht zu groß sein sollte. Daher wurden bei den weiteren Modellverbindungen kleinere und unpolare Kopfgruppen eingeführt, um Strukturuntersuchungen an der Wasser-Luft-Grenzfläche durchzuführen.

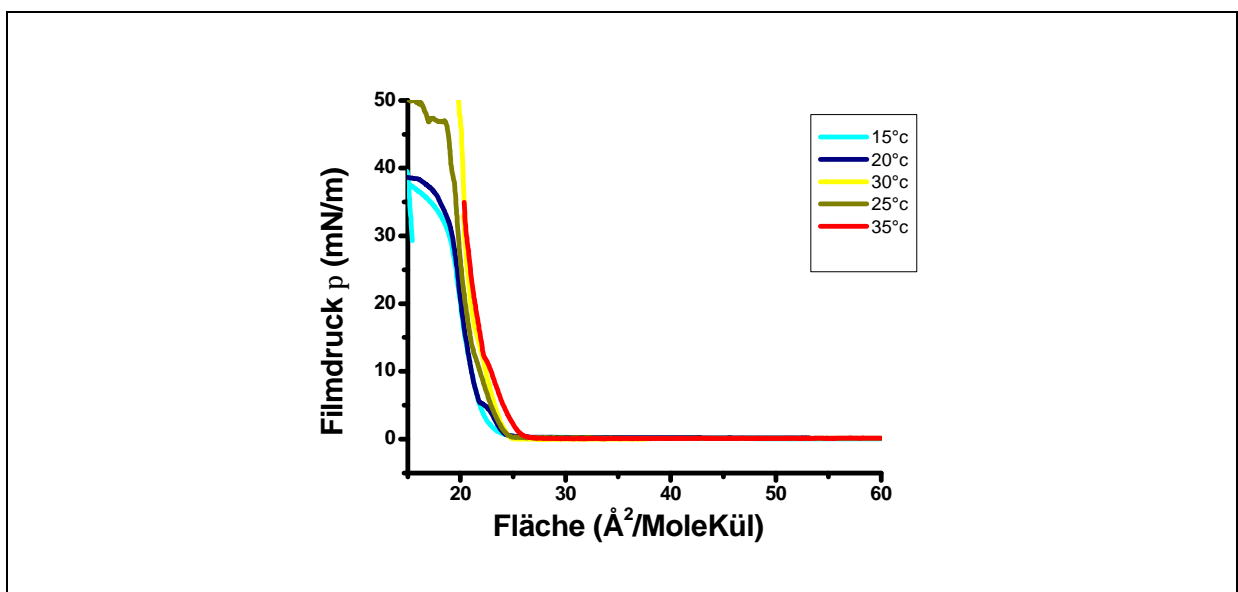


Abb. 46: Π -A-Isotherme von 1-Methoxy-22-hydroxydocosan **18**

Für das 22-Methoxy-docosan-1-ol **18** ergibt sich im untersuchten Temperaturbereich von 15 – 35 °C eine Π -A-Isotherme, in der die Ausbildung einer kondensierten Monoschicht zu erkennen ist (Abb. 46). Dabei weisen die Übergänge innerhalb der kondensierten Phase eine geringe Temperaturabhängigkeit auf.

Aussagen zur Struktur der kondensierten Phase lassen sich aus Röntgendiffraktionsmessungen unter streifendem Einfall treffen. Dabei läßt sich aus der Auftragung des Kehrwertes vom Cosinus des Neigungswinkels der Ketten ($1/\cos(t)$) gegen den lateralen Druck der hypothetische Druck ermitteln, bei dem aufgerichtete Ketten erwartet werden können. Aus der graphischen Darstellung der Gitterverzerrung gegenüber der hexagonalen Symmetrie gegen das Quadrat vom Sinus des Neigungswinkels lassen sich Informationen hinsichtlich der Ausbildung einer Rotator- oder Herringbone-Phase ableiten. Entscheidend dafür ist der Wert der Gitterverzerrung bei einem Neigungswinkel von Null Grad. Dieser sollte im Fall einer Herringbone-Phase von Null verschieden sein.

Im Falle der Verbindung **18** richten sich die Ketten bei einem relativ geringen Druck von 6.2 mN/m auf (Abb. 47a). Die Druckerhöhung führt neben dem Aufrichten der Ketten zu einem starken Anstieg der Verzerrung (Abb. 47b). Diese resultiert zum einen aus der Kettenneigung, zum anderen aus der Kettenpackung. Diese Beiträge bewirken jeweils eine Verzerrung in entgegengesetzter Richtung, wodurch sie sich bei kleinen Filmdrücken zunächst teilweise kompensieren. Durch das Aufrichten der Ketten wird dieser Anteil mit steigendem Druck geringer, so daß die Verzerrung insgesamt ansteigt. Dabei zeigen die geringen Werte für den Kettenquerschnitt ($18.6 = A_0 = 19.0$) die Ausbildung einer hochgeordneten kondensierten Phase in Form eines orthorhombischen Gitters an.

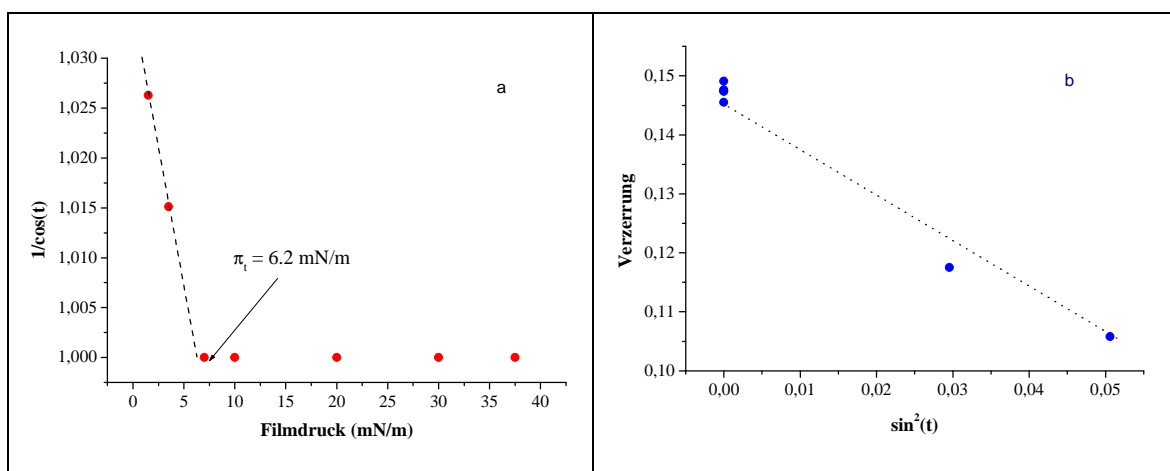


Abb. 47: Charakterisierung der Monoschicht von Verbindung **18**

2.5.2.3. MONOSCHICHTVERHALTEN DES 16-HYDROXYHEXADECANSÄURE-METHYLESTERS

Die Monoschichtuntersuchungen wurden auch auf einfachere bipolare Modellverbindungen ausgedehnt. Grundlage dieser Substanzklasse bildeten verschiedene ω -Hydroxyfettsäuren und hydroxylierte Fettsäuremethylester. Von PLATE et al. wurden Dihydroxystearinsäuremethylester mit vicinalen Hydroxylgruppen in unterschiedlicher Position und Stereochemie synthetisiert^[120], um deren Monoschichtverhalten zu untersuchen^[117, 121, 122]. Dabei konnte für alle Verbindungen die Ausbildung einer stabilen kondensierten Phase festgestellt werden.

Im Gegensatz dazu bildet die 16-Hydroxypalmitinsäure eine flüssig-expandierte Phase, die bei einer Fläche unterhalb $60 \text{ \AA}^2/\text{Molekül}$ kollabiert^[117, 123]. Unter Variation der Kopfgruppengröße und Polarität wurde als Vertreter der hydroxylierten Fettsäuremethylester im Rahmen dieser Arbeit der 16-Hydroxyhexadecansäuremethylester synthetisiert **24** (Kap. 2.3.2.3.). Damit stand ein kürzerkettiges Analogon des 18-Hydroxystearinsäuremethylesters zur Verfügung, bei dem eine kondensierte Monoschichtphase nachgewiesen wurde^[117]. Auch hier konnte anhand der Druck-Flächen-Isothermen die Ausbildung einer kondensierten Phase festgestellt werden (Abb. 48a).

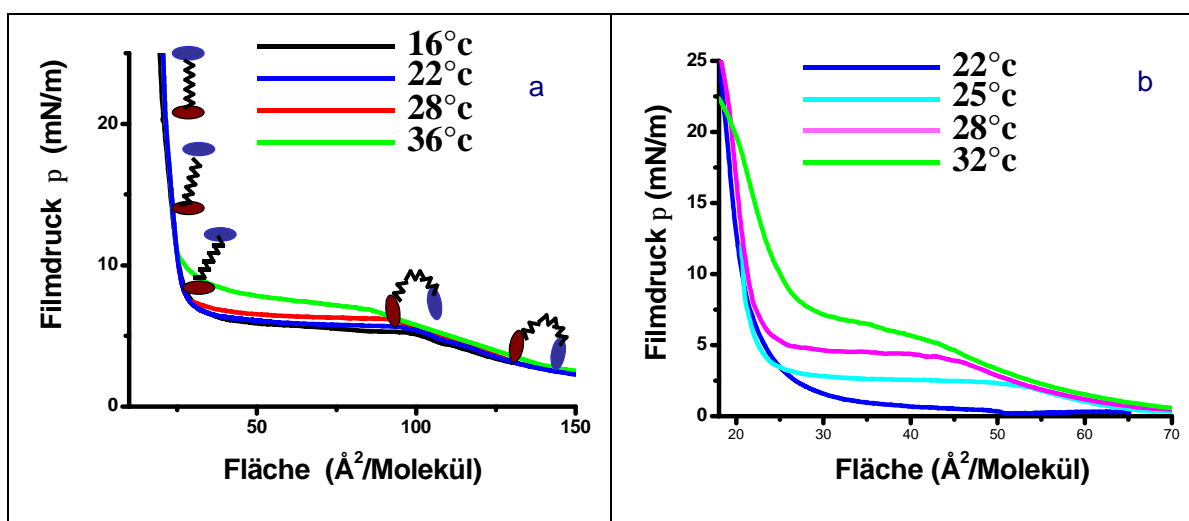


Abb. 48: Temperaturabhängige π -A-Isothermen von ω -Hydroxyhexadecansäuremethylester **24** (a) und Hexadecansäuremethylester (b)

Im Unterschied zum 18-Hydroxystearinsäuremethylester tritt hier ein Zweiphasengebiet zwischen flüssig-expandierter und kondensierter Phase auf. Im Vergleich zum monopolaren Palmitinsäuremethylester (Abb. 49b) verursacht die Hydroxylgruppe dabei eine Verschiebung des Phasenübergangs zu höheren Flächen und niedrigeren Temperaturen. Die zweite polare

Kopfgruppe bedingt einen größeren Platzbedarf des bipolaren Moleküls, weshalb es nicht so stark komprimierbar ist. Daher weisen die Isothermen bereits bei einer Fläche von etwa $90 \text{ \AA}^2/\text{Molekül}$ ein Zweiphasengebiet zwischen flüssig-expandierter und kondensierter Phase auf, was bei der monopolen Verbindung erst bei etwa $45 \text{ \AA}^2/\text{Molekül}$ der Fall ist (Abb. 48). Deren Verlauf macht außerdem die im Vergleich zum Palmitinsäuremethylester geringe Temperaturabhängigkeit der Übergänge in die kondensierte Phase deutlich. Für den Übergang in das Zweiphasengebiet wurden im untersuchten Temperaturbereich lediglich Druckunterschiede von etwa 1.5 mN/m festgestellt.

In der kondensierten Phase bildet sich ein verzerrt hexagonales Gitter mit Kettenneigung in NN-Richtung aus. Bei einem Filmdruck von 18.3 mN/m sind die Ketten aufgerichtet (Abb. 49a). Dadurch kommt es analog dem 18-Hydroxystearinsäuremethylester^[117] zur Ausbildung einer unverzerrten hexagonalen Phase (Abb. 49b). Enthalpiemessungen (Abb. 49c) ergaben nach Extrapolation auf $\Delta H = 0$ eine obere kritische Temperatur von etwa $254 \text{ }^\circ\text{C}$, ab welcher ein Übergang in die kondensierte Phase nicht mehr erreicht werden kann.

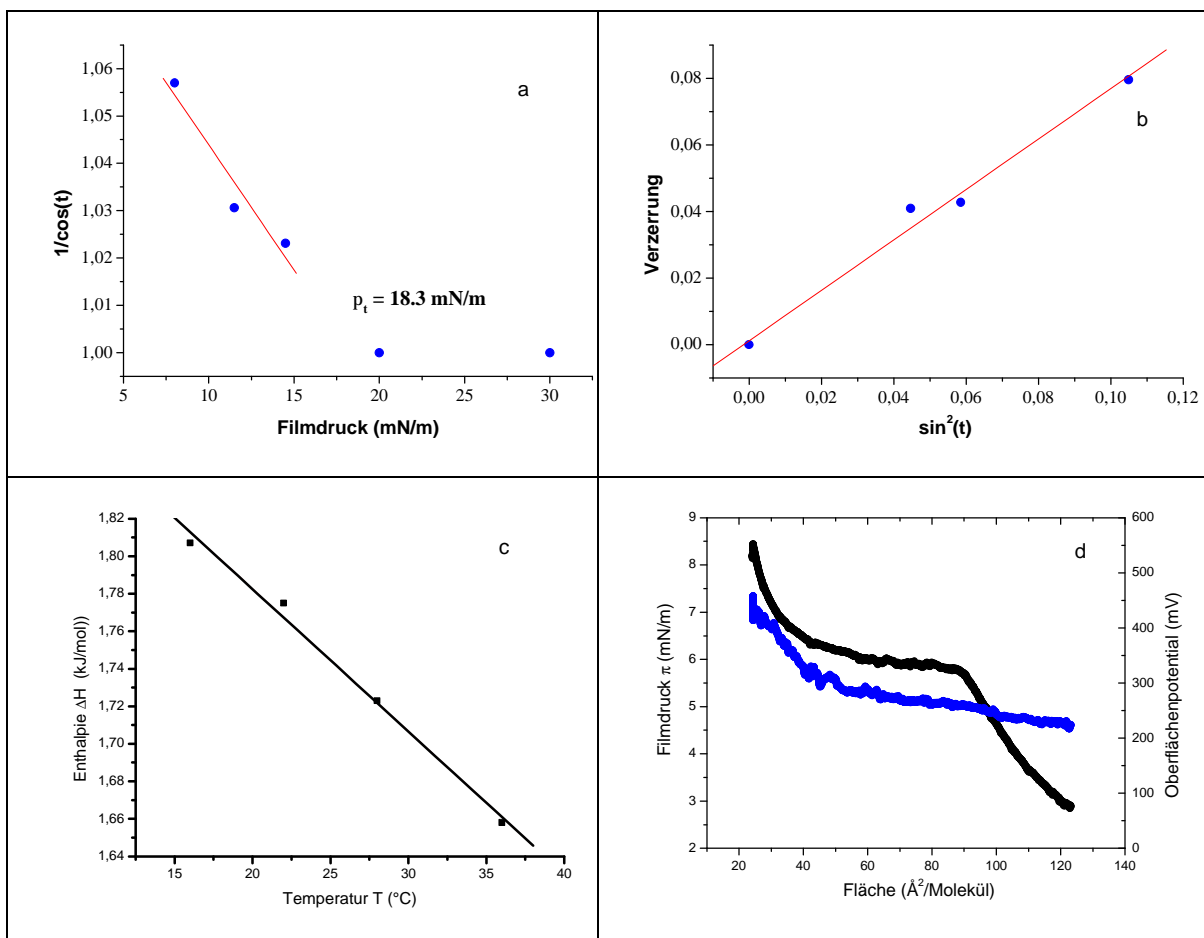


Abb. 49: Charakterisierung der Monoschicht von Verbindung 24

Messungen des Potentials ergaben mit zunehmendem Druck ein Ansteigen der Potentialwerte in der kondensierten Phase (Abb. 49d). Dadurch wird ein Wechsel der Kopfgruppenorientierung bestätigt. Dabei kann prinzipiell sowohl die Hydroxyl- als auch die Estergruppe von der Subphase benetzt werden. Der maximale Potentialwert liegt mit etwa 457 mV im Bereich des für den 18-Hydroxystearinsäuremethylester festgestellten Wertes ^[117]. Allerdings kann allein daraus zur Zeit noch keine definitive Aussage über die Orientierung der hydrophilen Gruppen zur Subphase abgeleitet werden. Für den 17,18-Dihydroxystearinsäuremethylester konnte durch fluoreszenzspektroskopische Messungen und Versuche zur Hydrolysekinetik gezeigt werden, daß bei 20 °C ausschließlich die Estergruppe zur Subphase hin orientiert ist ^[117]. Die strukturelle Ähnlichkeit der Verbindungen läßt vermuten, daß dies auch für den hier untersuchten 16-Hydroxyhexadecansäuremethylester zutrifft.

3. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Archaeobakteriellen Membranen und deren Lipiden wird in den letzten Jahren großes Interesse entgegengebracht. Sie zeichnen sich gegenüber den Membranlipiden der Eukarioten und Prokarioten durch ihre außergewöhnliche Stabilität aus, woraus verschiedene Anwendungsmöglichkeiten dieser Verbindungen resultieren könnten. Bolaamphiphile gelten als wichtige Modelle für diese Gruppe von Membranlipiden. Deren Synthese erlaubt es, gezielt den Einfluß einzelner Strukturmerkmale auf das physikochemische Verhalten zu untersuchen und so zu strukturell einfacheren Verbindungen mit gleichen Eigenschaften zu gelangen.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene symmetrische und unsymmetrische einkettige Lipide synthetisiert und deren physikochemisches Verhalten im Vergleich zu früher erhaltenen unsymmetrischen Substanzen untersucht. Zusammenfassend kann folgendes festgehalten werden:

- (1) Für die Synthese der langen Ketten als Ausgangsverbindung zur Darstellung der symmetrischen bipolaren Phospholipide konnte ein im Vergleich zu früheren Arbeiten^[10, 43, 58] wesentlich kürzeres und effizienteres Verfahren entwickelt werden. Unter Anwendung der Lithiumcuprat-katalysierten Kopplung wurde die Synthese großer Mengen dieser Verbindungen mit reproduzierbaren Ausbeuten von über 90 % bei einfacher Reaktionsführung ermöglicht.
- (2) Unter Einsatz dieser Methode wurden vier verschiedene symmetrische Bolalipide erhalten, die sich in der Kettenlänge (C22, C32) und Kopfgruppengröße (Phosphocholin bzw. -dimethylkephalin) unterscheiden (Kap. 2.2.2. und 2.2.3., Verbindungen **1 – 4**).
- (3) Unter Anwendung der DSC, Röntgenbeugung, FT-IR- und FT-Ramanspektroskopie sowie Gefrierbrüchelektronenmikroskopie und dynamischer Lichtstreuung wurden Untersuchungen zur Aggregatbildung des Dotriacontan-1,1'-diyl-bis-[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] (PC-C32-PC, **3**) in wässrigen Dispersionen durchgeführt (Kap. 2.5.1.). Im Vergleich mit den Ergebnissen früherer Arbeiten^[110, 111] an unsymmetrischen Verbindungen war bei den hier beschriebenen Untersuchungen festzustellen, daß nach der schrittweisen Vergrößerung der zweiten Kopfgruppe deren Platzbedarf an dieser Stelle nicht mehr durch eine antiparallele Molekülanordnung bzw. Kettenneigung ausgeglichen werden kann. Es kommt daher nicht zur Ausbildung geordneter Überstrukturen sondern zur Aggregation der Moleküle in Form von Nanopartikeln. Aus den ermittelten Daten konnte ein Modell für die Anordnung der Moleküle postuliert werden (Abb. 41).

Entsprechende Untersuchungen am Dotriacontan-1,1'-diyl-bis-[2-(dimethylammonio)ethylphosphat] **4** sowie den analogen C22-Verbindungen **1** und **2** sind im Rahmen eines künftigen Projektes geplant.

- (4) Weiterhin erfolgte die Synthese neuer unsymmetrischer Verbindungen mit abgestufter Polarität an einem Kettenende für Untersuchungen an der Wasser-Luft-Grenzfläche, wobei auf die Synthesestrategien früherer Arbeiten aufgebaut werden konnte ^[10]. Demnach erfolgte zunächst die Darstellung monogeschützter α,ω -Diole. Auf dieser Stufe war nachfolgend eine unabhängige Substitution der Hydroxylgruppen durch verschiedene polare Kopfgruppen möglich (Kap. 2.3.2.).
- (5) Bei Monoschichtuntersuchungen an der Wasser-Luft-Grenzfläche unter Anwendung der Filmwaagen-Technik konnte für das 22-Methoxydocosan-1-ol **18** sowie den 16-Hydroxyhexadecansäuremethylester **24** die Ausbildung einer stabilen kondensierten Monoschichtphase festgestellt und diese charakterisiert werden (Kap. 2.5.2.).
- (6) In Anlehnung an das Lipid des *Butyrovibrio sp.* wurde eine symmetrische glycerolhaltige Verbindung mit einer Ether-Ester-Struktur erhalten (Kap. 2.4.3.1.3.; Verbindung **5**) ^[98]. Dafür wurde der Glycerolbaustein auf zwei verschiedenen Wegen synthetisiert. Durch eine Abwandlung der Synthesesequenz war dabei eine wesentliche Ausbeutesteigerung möglich. Auch für die Synthese der 10,10'-Dimethyldotriacontan-1,1'-disäure konnte durch Modifizierungen der Vorschrift aus früheren Arbeiten ^[10] die Bildung von Nebenprodukten vermindert und so die Ausbeute erhöht werden (Kap. 2.4.3.1.2.) ^[98].
Untersuchungen dieser Verbindung hinsichtlich der Vesikelbildung und deren physikochemische Charakterisierung stehen noch aus.
Die analysenreine Synthese des isomeren (1R,1R')-9,9'-Dimethyltriacontan-1,1'-dicarbonyl-oxy-bis-(((2R)-2-hexadecyl-oxy-prop-3-yl-oxy)-2-trimethylammonioethylphosphats) gelang im Rahmen dieser Arbeit nicht (Kap. 2.4.3.2.). Hierfür sind insbesondere weitere Versuche zur Optimierung für die Synthese des 1-O-Benzyl-2-O-Hexadecyl-sn-glycerols sowie des Acylierungsschrittes erforderlich.
- (7) Weitere Versuche galten der Verbesserung des Syntheseweges für die glycerolhaltigen symmetrischen Tetraetherverbindungen ^[10]. Durch den Einsatz von Kaliumhydrid als Deprotonierungsmittel konnte die Ausbeute der Alkylierung des 1,2-O-Is-sn-Glycerols erheblich gesteigert werden. Durch Umsetzung zur Dibutylstannyletherverbindung ^[96, 97] sollte dabei im weiteren Reaktionsverlauf der Gebrauch der Tritylschutzgruppe umgan-

gen werden. Die hierfür durchgeführten Benzylierungsversuche waren allerdings nur im Falle des 1,1'-Bis-(sn-glycer-3-yl)dotriacontans erfolgreich. Die entsprechende verzweigte Verbindung konnte zwar chromatographisch und massenspektroskopisch nachgewiesen, aber nicht analysenrein erhalten werden. In diesem Zusammenhang sind weitere Versuche zur Optimierung des Reaktionsverlaufes notwendig.

4. EXPERIMENTELLER TEIL

4.1. GERÄTE UND CHEMIKALIEN

4.1.1. GERÄTE UND CHEMIKALIEN ZUR ANALYTIK DER VERBINDUNGEN

A: Chromatographie

Sämtliche Verbindungen wurden dünnschichtchromatographisch auf ihre Reinheit geprüft. Dafür wurden Chromatographieplatten der Firma MERCK (Darmstadt) verwendet (kieselgelbeschichtete Aluminiumplatten 5 x 10 cm, Kieselgel 60, F₂₅₄). Als Laufmittel kamen folgende Lösungsmittel zum Einsatz:

LM 1: Heptan; LM 2: CHCl₃/Heptan//60/40; LM 3: CHCl₃; LM 4: CHCl₃/Et₂O//80/20;
LM 5: CHCl₃/Et₂O//50/50; LM 6: CHCl₃/MeOH//95/5; LM 7: CHCl₃/MeOH/NH₃//65/35/5
LM 8: CHCl₃/MeOH/NH₃//50/50/10; LM 9: CHCl₃/MeOH/NH₃//50/50/15
LM 10: CHCl₃/MeOH/NH₃//50/50/20

Die verwendeten Lösungsmittel wurden durch Destillation gereinigt. Für Reaktionen, die in wasserfreien Medien verlaufen sollten, wurden die Lösungsmittel zusätzlich nach den üblichen Methoden getrocknet ^[124]. Die Detektion der Verbindungen erfolgte für aromatische Verbindungen durch UV bei 254 nm. Bei nicht UV-aktiven Substanzen kamen folgende Sprühreagenzien zum Einsatz: Bromthymolblau für die nichtphosphorhaltigen Verbindungen ^[125] und bei phosphorhaltigen Verbindungen Molybdänspray ^[126].

Für die chromatographische Reinigung der Verbindungen mittels Säulenchromatographie wurde Kieselgel der Korngröße 0.032 bis 0.062 mm (MERCK, Darmstadt) verwendet. Elutionsmittel waren Lösungsmittelgemische aus Heptan/CHCl₃, Heptan/Ether, CHCl₃/Ether, CHCl₃/MeOH sowie CHCl₃/MeOH/NH₃ bzw. CHCl₃/MeOH/H₂O mit steigender Polarität.

Für die fließkraftvermittelte Chromatographie wurde das CHROMATOTRON Modell 8294 der Firma HARRISON RESEARCH eingesetzt, welches zum Transport des Lösungsmittels mit einer Laborpumpe der Firma FLUID METERING INC. (Modell RHSY) ausgestattet war. Die Platten wurden aus gipshaltigem Kieselgel 60 PF254 von MERCK selbst hergestellt.

Die analytische HPLC wurde mit einem JASCO Chromatographen folgender Ausstattung durchgeführt: Säule: Kromasil Si100 (5 μm ; 250,0 x 0,46 mm); Pumpe: Jasco PU 980 Intelligent Pump; Detector ELSD IIA (Streulichtdetektor). Die Bedingungen wurden hinsichtlich Flußrate und Elutionsmittel dem jeweiligen Trennproblem angepasst. In den meisten Fällen entsprach das Laufmittel den obigen Zusammensetzungen.

B: Massenspektroskopie

Die ESI-Massenspektren wurden mit einem MAT SSQ 710C-Massenspektrometer der Firma FINNIGAN (USA) aufgenommen. Dabei wurde im „positive mode“ eine Spannung von 4,5kV verwendet. Die Kapillarentemperatur betrug 200 °C. Die Substanzen wurden in CHCl_3 oder einem $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ - Gemisch gelöst.

Die Aufnahme der EI-Massenspektren erfolgte an einem AMD 402 der Firma INTECTRA GmbH Harpstedt mit einer Spannung von 70 eV.

C: NMR-Spektroskopie

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren der Verbindungen wurden an einem BRUKER AC 500 mit SiMe_4 als internen Standard aufgenommen. Die jeweils verwendeten deuterierten Lösungsmittel sowie Frequenzen sind bei den einzelnen Verbindungen angegeben.

D: IR-Spektroskopie

Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte an einem SPEKTRUM BX mit FT-IR-System von PERKIN ELMER.

E: Elementaranalyse

Die quantitative Bestimmung des Gehaltes an C, H und N erfolgte mit einem CHNS-932-Analysenautomat der Firma LECO Corp. (Michigan/USA). Die Bestimmung des Bromgehaltes der Verbindungen erfolgte durch Titration. Die Proben wurden vor der Einwaage über P_2O_5 unter Vakuum getrocknet.

F: Schmelzpunkte

Zur Ermittlung des Schmelzpunktes bzw. des Schmelzbereiches wurde ein BOETIUS-Heiztischmikroskop verwendet. Die angegebenen Werte sind nicht korrigiert.

4.1.2. GERÄTE DER PHYSIKOCHEMISCHEN MEß- UND UNTERSUCHUNGSMETHODEN

A: Kalorimetrische Messungen

Die DSC-Untersuchungen wurden im Arbeitskreis von Dr. Rettig an einem DSC-7 (PERKIN ELMER) durchgeführt.

B: Röntgenographische und Spektroskopische Messungen

Diese Untersuchungen und deren Auswertung wurden im Arbeitskreis von Dr. Förster vorgenommen. Teile der Ergebnisse sind Bestandteil der Dissertation A von Dr. Th. Reih. Dabei wurde für die Röntgenbeugung ein Horizontalzählrohrgoniometer HZG 4 (Präzisionsmeßmechanik Freiberg GmbH) mit dem Röntgeneratore ID 3000 (Seifert FPM) im Durchstrahlverfahren eingesetzt. Für die spektroskopischen Messungen kam ein Infrarot-Spektrometer IFS 66-v (BRUKER, Karlsruhe) zum Einsatz.

C: ELMI-Untersuchungen

Die elektronenmikroskopischen Messungen wurden am Institut für Ultrastrukturforschung der Friedrich-Schiller-Universität Jena von Dr. W. Richter durchgeführt.

Die Gefrierbruchpräparation erfolgte nach dem Sandwichverfahren mit der Gefrierbruchanlage BAF-400T (Balzero/BAL-TEC Lichtenstein). Die Proben wurden dafür bei der gewünschten Temperatur equilibriert. Ein kleiner Teil davon wurde als Sandwich zwischen zwei Cu-Trägerplättchen eingeschlossen und von dieser Temperatur aus durch Eintauchen in eine Mischung aus Ethan und Propan [1:1/v:v], welches mit flüssigem Stickstoff gekühlt wurde, eingefroren. Die weitere Gefrierbruchpräparation erfolgte bei -140 °C mit Hilfe eines Doppelabdrucktisches. Für die Replikation wurde Platin ca. 2 nm dick unter einem Winkel von 35° und Kohlenstoff ca. 30 nm dick unter einem Winkel von 90° aufgedampft. Die Replikat wurden in einem Gemisch aus $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/[1:1/v:v]$ von Probenresten gereinigt, auf unbefilmte Trägerplättchen (Grids, Meste 300) aufgenommen und mit Zeiss-Elektronenmikroskopen (CEM 902A; EM 900) ausgewertet.

D: Monoschichtuntersuchungen

Diese Untersuchungen wurden am Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung Golm im Arbeitskreis von Dr. G. Brezesinski durchgeführt. Teile davon sind Bestandteil der Promotion A von Dr. R. Lauter.

4.2. AUSGANGSCHEMIKALIEN

11-Bromundec-1-en **9**; 1,10-Dibromdecan **13**, 11-Brom-undecan-1-ol, Undec-11-en-1-ol, Bromethanol, Dilithiumtetrachlorocuprat, (R)- bzw. (S)-Benzylglycidolether **37**, Methansulfonsäurechlorid, 9-BBN- sowie Boran-THF-Lösung und 2-Methylbuten-THF-Lösung wurden von ALDRICH CO. bezogen.

Die ethanolischen Lösungen von TMA bzw. DMA konnten von FLUKA, das 1,2- und 2,3-O-Isopropyliden-sn-glycerol **25** von LANCASTER erworben werden.

Neben dem kommerziellen Erwerb wurde 11-Brom-undec-1-en **9** aus Undec-11-en-1-ol entsprechend ^[127] hergestellt (k_{p1} : 98 – 100 °C; Lit.: $k_{p0,5}$: 95 – 98 °C).

Das 11-Brom-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)undecan **10** wurde aus 11-Brom-undecan-1-ol entsprechend ^[128] hergestellt. Nach chromatographischer Reinigung an einem CHCl₃/Heptan-Gradienten konnte das Produkt für die Grignardsynthesen eingesetzt werden (R_f : 0,6 in LM 2).

22-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)docosan-1-ol **16** sowie 1-Brom-docos-21-en **28** wurden nach der Lit. ^[10, 43] synthetisiert und entsprechend charakterisiert.

3,4-O-Isopropyliden-D-mannitol **44** und 1,2;5,6-Dianhydro-3,4-ip-D-Mannitol **46** wurden aus D-Mannitol entsprechend der Lit. ^[103] hergestellt.

2-Bromethylphosphorsäuredichlorid wurde aus Bromethanol und Phosphoroxychlorid entsprechend ^[60] hergestellt.

Das Hydroborierungsreagens Disiamylboran wurde als 0.5 M THF-Lösung aus der Boran- und 2-Methylbuten-Lösung in THF (Umsetzung im molaren Verhältnis 1:2 für 3 h bei 0 °C) gewonnen und anschließend sofort entsprechend der Methode 4 umgesetzt.

4.3. SYNTHESE UND CHARAKTERISIERUNG DER EINZELNEN ZWISCHENSTUFEN UND ENDVERBINDUNGEN

4.3.1. ALLGEMEINE SYNTHESEMETHODEN

4.3.1.1. ALKYLIERUNGSREAKTIONEN

METHODE 1

NaH wurde mit Ether gewaschen und in Toluol suspendiert. Der Alkohol wurde in Toluol gelöst und unter Kühlung zugegeben. Die Salzbildung erfolgte unter Rühren bei Raumtemperatur bzw. leichtem Erwärmen (40 – 50 °C) innerhalb von 12 – 24 h. Danach wurde das in Toluol gelöste Alkylans sowie katalytische Mengen an (Bu)₄Ni zugegeben und die Reaktion für 48 – 60 h unter Rückfluß fortgesetzt (dünnschichtchromatographische Kontrolle des Umsatzes, LM 2). Zur Aufarbeitung wurde Wasser zugesetzt und die Wasserphase mehrfach mit CHCl₃ extrahiert. Nach Trocknung (Na₂SO₄) und Einengen der organischen Phase folgte die säulenchromatographische Reinigung der Substanzen.

METHODE 2

Als Deprotonierungsmittel wurde mit trockenem Heptan gewaschenes KH eingesetzt. Die übliche Vorgehensweise war analog Methode 1.

METHODE 3

Statt NaH (siehe Methode 1) wurde KOtBu zur Deprotonierung eingesetzt.

4.3.1.2. HYDROBORIERUNGSREAKTIONEN

METHODE 4

Die Alkene wurden in THF gelöst vorgelegt und gekühlt (1 mmol in 3 – 5 ml THF). Über ein Septum wurde die 0.5 M Lösung von 9-BBN (1.2 mmol \equiv 2.4 ml) zugegeben und bei RT für etwa 12 h gerührt (dünnschichtchromatographische Kontrolle LM 4). Zur Oxidation wurde das Reaktionsgemisch anschließend unter Kühlung nacheinander mit EtOH (0.85 ml); 6N NaOH

(0.3 ml) und 30%iger H_2O_2 -Lsg. (0.6 ml) versetzt und für 4 h bei 40 – 50 °C gerührt. Danach wurde zur Sättigung der wässrigen Phase festes K_2CO_3 zugegeben und die Phasen getrennt. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit Ether wurde die organische Phase getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die Reinigung erfolgte durch SC an einem Heptan/Ether-Gradienten.

METHODE 5

Das Dien wurde in THF gelöst (1 mmol in 10 ml), unter Argon gerührt und gekühlt. Die 0.5 M Disiamylboranlösung (siehe Kap. 4.2., 12 ml \equiv 6 mmol) wurde innerhalb von 20 min zuge-
tropft. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei RT gerührt. Anschließend erfolgte zur Oxidati-
on unter guter Kühlung die Zugabe von H_2O (0.6 ml); 3N NaOH (4.5 ml) und 30%iger H_2O_2 -
Lsg. (68 ml). Diese Mischung wurde für 3 – 4 h bei 40 – 50 °C und weitere 12 h bei RT ge-
rührt. Es entstand ein weißer Niederschlag, der über eine Fritte vom Reaktionsgemisch abge-
trennt sowie mit verdünnter Schwefelsäure und Wasser bis zur Neutralität gewaschen wurde.
Nach Umkristallisation aus Heptan konnte das analysenreine Produkt erhalten werden.

4.3.1.3. PHOSPHORYLIERUNGSREAKTIONEN

METHODE 6

2-Bromethylphosphorsäuredichlorid (7.6 mmol \equiv 1.84 g) wurde in CHCl_3 (15 ml) vorgelegt
und gekühlt. Die Lösung wurde mit in CHCl_3 (25 ml) gelöstem TEA (12.8 mmol \equiv 1.3 g \equiv
1.8 ml) versetzt und für etwa 15 min gerührt. Danach wurde das Diol (1 mmol) in Festform zu-
gegeben und die Lösung mit CHCl_3 (20 ml) verdünnt. Die Suspension wurde für etwa 1 h auf
50 – 60 °C erwärmt und die dadurch erhaltene Lösung bei RT weitere 48 h nachgerührt (DC-
Kontrolle: LM 7). Danach wurde Eiswasser (60 ml) zugegeben und die Phasen getrennt. Die
organische Phase wurde nach Trocknung (Na_2SO_4) eingeeengt und der verbleibende Rückstand
zur Hydrolyse für 2 h mit THF/ H_2O (21 ml/ 3.5 ml) versetzt. Danach wurde Ether, H_2O (je
9 ml) sowie MeOH (6.8 ml) zugegeben. Der Bis-(2-bromethylphosphorsäureethylester) ließ
sich nach Phasentrennung aus der organischen Phase isolieren und wurde als Rohprodukt für
die folgende Quaternierung eingesetzt. Dafür wurde das ölige Produkt in CHCl_3/AcN (je 30
ml) aufgenommen und mit ethanolischer TMA-Lösung (20 ml) für 48 h in einem gut ver-
schlossenem Gefäß unter leichtem Erwärmen (40 – 45 °C) gerührt (DC-Kontrolle: LM 9 oder
10). Die Lösung wurde ohne weitere Aufarbeitung eingeeengt und das Produkt durch SC mit ei-
nem $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ - bzw. $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_3$ -Gradienten isoliert. Zur weiteren Rei-

nigung wurde das Produkt in wenig $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ gelöst und die resultierende Lösung mit Aceton versetzt. Das dabei entstehende weiße Precipitat wurde nach Zentrifugieren von der Lösung getrennt und getrocknet.

METHODE 7

Zur Darstellung der Dimethylkephaline wurde der Alkohol zunächst analog Methode 6 zum entsprechenden Bromester umgesetzt. Zur Quaternierung wurde Dimethylaminlösung verwendet.

4.3.2. SYNTHESE DER SYMMETRISCHEN EINKETTIGEN BOLALIPIDE

Docosan-1,21-dien (**12**, Methode 8)

11-Bromundecen **9** (0.075 mol \equiv 17.5 g) wurde zur Überführung in das Grignardreagens in 50 ml Ether gelöst, zu Mg-Spänen (0.12 mol \equiv 5.6 g) getropft und für 2 h am leichten Rückfluß gehalten. Die Vollständigkeit des Umsatzes wurde durch Wiegen bzw. Titration des Mg-Rückstandes überprüft. Der Ether wurde unter Vakuum entfernt, der Rückstand in THF (50 ml) aufgenommen und auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurde für die Kupplung bei gleichbleibender Temperatur 11-Bromundecen **9** (0.05 mol \equiv 11.6 g) in THF zugegeben. Danach wurde als Katalysator die Li_2CuCl_4 -Lösung (3.5 ml) zugefügt und für 3 h bei 0 °C gerührt. Das Fortschreiten der Reaktion war an der allmählichen dunklen Verfärbung der Lösung und dem Ausfallen des Lithiumsalzes erkennbar. Zur Aufarbeitung wurde die Lösung in kalte gesättigte NH_4Cl -Lösung gegossen und nach Phasentrennung die Wasserphase mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und eingengt. Die Reinigung erfolgte durch SC mit einem Heptan/Ether-Gradienten.

Ausbeute: 13.2 g (86 %), weißer wachsartiger Feststoff; Schmp.: 31 – 32 °C ;

$R_f = 0.64$ (LM 1)

EI-MS: 306 (M)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz):

δ (ppm): 1.19 – 1.52 (m, 32H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}_2-$); 1.99 – 2.05 (m, 4H, $\text{CH}_2=\text{CH}-\underline{\text{CH}}_2-$); 4.89 – 5.0 (m, 4H, $\underline{\text{CH}}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$); 5.75 – 5.85 (m, 2H, $\text{CH}_2=\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2-$)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 400 MHz):

δ (ppm): 28.99 – 29.7 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2$); 33.83 ($\text{CH}_2=\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 114.02 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$)
139.22 ($\text{CH}_2=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2$)

EA: gef.: C: 85.9 %; H: 13.58 % (ber.: C: 86.19 %; H: 13.81 %)

Docosan-1,22-diol (**8**)

Strategie 1:

Die Hydroborierung der Verbdg. **12** (17 mmol \equiv 5.2g) erfolgte nach der Methode 5

Ausbeute: 5.3g (91 %)

Strategie 2:

Die Synthese von 1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)docos-21-en **11** erfolgte entsprechend Lit. ^[10, 43], durch die cupratkatalysierte Kupplung des Grignardreagens von 11-Bromundecen **9** mit 11-Brom-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)undecan **10**. Durch Hydroborierung mit 9-BBN (Methode 4) erhält man den entsprechenden Alkohol **16**.

Verbindung **16** (4.6 g \equiv 10.8 mmol) wurde zur Abspaltung der THP-Schutzgruppe in MeOH suspendiert und mit einer Spatelspitze Pyridiniumtosylat versetzt. Die Mischung wurde für 3 – 4 h unter Rückfluß gerührt. Bei Abkühlung auf Raumtemperatur fiel ein weißer Feststoff aus, der über eine Fritte vom Reaktionsgemisch abgetrennt wurde. Der Niederschlag wurde mit verdünnter Schwefelsäure und Wasser bis zur Neutralität gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 3.2 g (86.7 %)

weißer Feststoff ; $R_f = 0.26$ (LM 4) ; Schmp.: 96 – 98 °C

ESI-MS: 707.3 [2M+Na] ; EI-MS: 306 [M- 2 H₂O]

^1H -NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, 200 MHz):

δ (ppm): 1.099 (s, 36H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$); 1.32 – 1.42 (m, 4H, $\text{HO}-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 3.2 (bs, 2H, $\underline{\text{H}}\text{O}-\text{CH}_2$); 3.38 – 3.44 (t, $J = 6,71$, 4H, $\text{HO}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$)

^{13}C -NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, 100 MHz):

δ (ppm): 25.5 ($\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2$); 29.33 ($\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2$);
29.49 – 29.53 ($\text{HO}-(\text{CH}_2)_4-(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_{14}-(\text{CH}_2)_4-\text{OH}$); 32.47 ($\text{HO}-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2$)
62.46 ($\text{HO}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2$)

EA: gef.: C: 76.7 %; H: 13.5 % (ber.: C: 77.13 %; H: 13.53 %)

Docosan-1,1'-diyl-bis-[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] (**1**)

Die Verbindung **8** (1 g \equiv 2.92 mmol) wurde nach der Methode 6 zum entsprechenden Bisphosphocholin umgesetzt. Eine Vereinfachung konnte bei der Isolierung des Bis-(2-bromethylphosphorsäureethylesters) vorgenommen werden. Dieser fiel nach der Hydrolyse aus und konnte über die Fritte vom Reaktionsgemisch abgetrennt werden. Die weitere Vorgehensweise war analog Methode 6.

Ausbeute: 1.07 g \equiv 1.58 mmol (54.3 %); weißer Feststoff; $R_f = 0.38$ (LM 8);

ESI-MS (positive mode): 673.6 [M+H]⁺; 695.6 [M+Na]⁺

ESI-MS (negative mode): 707.3 [M+Cl]⁻

¹H-NMR (CDCl₃/CD₃OD, 400 MHz):

δ (ppm): 1.17 – 1.31 (bs, 36H, -CH₂-CH₂-CH₂-); 1.54 – 1.62 (m, 4H, -CH₂-CH₂-CH₂-); 3.18 (s, 18H, (CH₃)₃N-); 3.55 – 3.57 (m, 4H, (CH₃)₂NH-CH₂-CH₂-); 3.79 – 3.84 (q, J = 6.64; 4H; -O-CH₂-CH₂-); 4.16 – 4.3 (m, 4H, (CH₃)₂NH-CH₂-CH₂-)

¹³C-NMR (CDCl₃/CD₃OD; 100 MHz):

δ (ppm): 26.2 (-O-CH₂-CH₂-CH₂-); 29.8 – 30.2 (-CH₂-CH₂-CH₂-); 31.2 – 31.4 (-CH₂-CH₂-CH₂-); 54.5 ((CH₃)₃N-CH₂-CH₂-); 54.7 (-N(CH₃)₃), 59.2 (OPO-CH₂-CH₂-); 66.8 – 76 ((CH₃)₃N-CH₂-CH₂-)

EA: gef.: C: 54.71 %; H: 10.53 %, N: 3.89 % (ber. für **1** * 2 H₂O: C: 54.22 %; H: 10.52 %; N: 3.95 %)

Docosan-1,1'-diyl-bis-[2-(dimethylammonio)ethylphosphat] (**2**)

Das Docosan-1,22-diol **8** (1 g = 2.92 mmol) wurde nach Methode 7 phosphoryliert.

Ausbeute: 1.06 g \equiv 1.64 mmol (56.2 %); weißer Feststoff; $R_f = 0.4$ (LM 8);

Schmp.: 172 – 173 °C

ESI-MS: 667.3 [M+Na]⁺

¹H-NMR (CDCl₃/CD₃OD, 400 MHz):

δ (ppm): 0.96 – 1.1 (bs, 36H, -CH₂-CH₂-CH₂-); 1.35 – 1.42 (m, 4H, -CH₂-CH₂-CH₂-); 2.65 (s, 12H, (CH₃)₂NH-CH₂-); 3.04 – 3.1 (m, 4H, (CH₃)₂NH-CH₂-CH₂-); 3.6 – 3.65 (q, J = 6.64; 4H; -O-CH₂-CH₂-); 3.87 – 3.92 (m, 4H, (CH₃)₂NH-CH₂-CH₂-);

¹³C-NMR (CDCl₃/CD₃OD; 100 MHz):

δ (ppm): 26.11 (-O-CH₂-CH₂-CH₂-); 29.69 – 29.96 (-CH₂-CH₂-CH₂-); 31.01 – 31.08 (-CH₂-CH₂-CH₂-); 43.46 ((CH₃)₂NH-CH₂-); 59.03 – 59.46 ((CH₃)₂NH-CH₂-CH₂-); 66.47 (-O-CH₂-CH₂-); 66.53 ((CH₃)₂NH-CH₂-CH₂-)

EA: gef.: C: 53.32 %; H: 9.83 %, N: 4.52 % (ber. für $2 * 2 \text{ H}_2\text{O}$: C: 52.92 %; H: 10.36 %; N: 4.11 %)

Dotriacontan-1,31-dien (**14**)

Die Synthese erfolgte wie in Methode 8 beschrieben mit folgenden Substanzmengen :

Mg (2.1 g \equiv 85 mmol); 11-Bromundecen **9** (14 g \equiv 60 mmol); Dibromdecan **13** (6 g \equiv 20 mmol); Li_2CuCl_4 -Lösung (3.52 ml)

Ausbeute : 7.8 g \equiv 17.5 mmol (87.3 %), weißer wachsartiger Feststoff, Schmp.: 59 – 61 °C

$R_f = 0.6$ (LM 1)

EI-MS: 446 [M]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz):

δ (ppm): 1.18 – 1.37 (m, 52H, $-\text{CH}_2-$); 1.99 – 2.05 (m, 4H, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$);

4.89 – 4.99 (m, 4H, $\text{CH}_2=\text{CH}-$); 5.75 – 5.85 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}-$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz):

δ (ppm): 28.98 ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 29.18 – 29.71 ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_{24}-$);

33.83 ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 114.05 ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$); 139.24 ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$)

EA: gef.: C: 85.7 %, H: 13.8 % (ber.: C: 86.01 %, H: 13.99 %)

Dotriacontan-1,32-diol (**15**)

Die Verbindung **14** (3.9 g \equiv 8.74 mmol) wurde entsprechend Methode 5 zum Diol **15** umgesetzt.

Ausbeute: 3.3 g \equiv 6.8 mmol (78.3 %) , weißer Feststoff, Schmp.: 115 – 116 °C ;

$R_f = 0.23$ (LM 4)

EI-MS: 446 [M-2 H_2O]

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, 400 MHz):

δ (ppm): 1.17 – 1.27 (s, 56H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 1.46 – 1.52 (m, 4H, $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 3.29 –

3.30 (bs, 2H, $\text{HO}-\text{CH}_2-$); 3.50 – 3.53 (t, $J = 6.74$, 4H, $\text{HO}-\text{CH}_2-$)

EA: gef.: C: 79.21 %; H: 13.76 % (ber.: C: 79.6 %; H: 13.78 %)

Dotriacontan-1,1'-diyl-bis-[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] (**3**)

Das Dotriacontan-1,1'-diol (1 g \equiv 2.07 mmol) **14** wurde nach der Methode 6 zum Bisphosphocholin **3** umgesetzt.

Ausbeute: 1 g = 1.23 mmol (59.4 %) ; weißer Feststoff; $R_f = 0.2$ (LM 10) ; R_z: 2.82 min (LM: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$: 55/45/5, Fluß: 1 ml/min, Reinheit: 97.7 %)

ESI-MS: 813.6 [M]; 836.5 [M+Na]

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz):

δ (ppm): 1.23 – 1.405 (m, 56H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-$); 1.59 – 1.66 (m, 4H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-$)
 3.21 (s, 18H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\underline{\text{CH}_3})_3$); 3.61 – 3.63 (m, 4H, $-\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 3.84 – 3.88
 (m, 4H, $(\text{CH}_3)_3\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-\text{O}-$); 4.22 – 4.25 (m, 4H, $(\text{CH}_3)_3\text{N}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{O}-$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 125 MHz) :

δ (ppm): 26.95 ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-$); 30.49 – 30.79 ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\underline{\text{CH}_2})_{26}-$); 31.88 –
 31.94 ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-$); 54.68 ($-\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_3$); 54.74 ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
 $\text{N}(\underline{\text{CH}_3})_3$); 60.35 ($\text{OPO}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 66.9 ($(\underline{\text{CH}_3})_3\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)

EA: gef.: C: 58.9 %; H: 11.23 %; N : 3.54 % (ber. für $2*2 \text{ H}_2\text{O}$: C: 59.41 % ; H: 11.16 % ; N:
 3.23 %)

Dotriacontan-1,1'-diyl-bis-[2-(dimethylammonio)ethylphosphat] (**4**)

Das Dotriacontan-1,32-diol **15** (1g = 2,07mmol) wurde nach Methode 7 phosphoryliert.

Ausbeute: 0.93 g \equiv 1.18 mmol (57 %); weißer Feststoff; $R_f = 0.4$ (LM 8);

Schmp.: 172 – 173 °C

ESI-MS: 808.7 [M+Na];

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, 500 MHz):

δ (ppm): 1.08 (s, 52H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-$); 1.17 (s, 4H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-$); 1.44 (s, 4H,
 $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-$); 2.55 (s, 12H, $\text{HN}(\underline{\text{CH}_3})_2$); 2.91 (s, 4H, $(\text{CH}_3)_2\text{NH}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{O}-$);
 3.69 (s, 4H, $-\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 3.89 (s, 4H, $(\text{CH}_3)_2\text{NH}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-\text{O}-$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 125 MHz):

δ (ppm): 25.45 ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-$); 29.05 – 29.34 ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\underline{\text{CH}_2})_{26}-$); 30.36 –
 30.42 ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-$); 43.3 ($(\underline{\text{CH}_3})_2\text{NH}-\text{CH}_2-$); 58.79 – 59.45 ($-\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-$
 $\text{HN}(\text{CH}_3)_2$); 65.79 ($\text{OPO}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 65.84 ($-\text{O}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{HN}(\text{CH}_3)_2$);

EA: gef.: C: 58.7 %; H: 10.61 %; N : 3.55 % (ber. für $4*2 \text{ H}_2\text{O}$: C: 58.51 %; H: 11.05 %;
 N: 3.41 %)

4.3.3. SYNTHESE DER UNSYMMETRISCHEN EINKETTIGEN BOLALIPIDE

22-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-1-methoxydocosan (**17**)

Die Methylierung der Verbindung **16** erfolgte nach Methode 1 unter Einsatz folgender Substanzmengen :

NaH (56.3 mg \equiv 2.3 mmol); **16** (1 g \equiv 2.3 mmol); Methyljodid (478.6 mg \equiv 3.3 mmol)

DC-Kontrolle: LM 2 und 4

Ausbeute: 530 mg \equiv 1.2 mmol (52.3 %); weißer Feststoff; Schmp.: 38 – 39 °C

R_f : 0,23 (LM 2) ,

EI-MS: 439 [M- H]

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ (ppm): 1.18 – 1.27 (m, 36H, -CH₂-); 1.47 – 1.60 (m, 8H, -CH₂-CH₂-CH₂-) 1.68 – 1.84 (m, 2H, -CH₂-CH₂-CH₂-); 3.3 (s, 3H, -OCH₃); 3.32 – 3.49 (m, 4H , -CH₂-CH₂-O-); 3.67 – 3.73 (m, 1H , -CH₂-O-CH-); 3.82 – 3.88 (m, 1H, -CH₂-O-CH-); 4.54 – 4.56 (m, 1H, -O-CH-O-)

¹³C-NMR (CDCl₃ , 100 MHz):

δ (ppm): 19.58 – 30.71 (-CH₂-CH₂-CH₂-); 58.46 (-O-CH₃-); 62.29 (-CH₂-O-CH-); 67.68 (-CH-O-CH₂-); 72.98 (-CH₂-O-CH₃); 98.88 (-O-CH-O-)

EA: gef.: C: 76.36 %, H: 12.48 % (ber.: C: 76.3 %, H: 12.11 %)

22-Methoxy-docosan-1-ol (**18**, Methode 9)

Die Verbindung **17** (830 mg \equiv 1.9 mmol) wurde in MeOH gelöst, mit Pyridiniumtosylat versetzt und für 5 – 6 h unter Rückfluß gerührt. Die Reaktionslösung wurde eingeeengt und der Rückstand in Ether aufgenommen. Die Etherphase wurde bis zur Neutralität mit Wasser gewaschen. Nach Extraktion der Wasserphase mit Ether wurde die organische Phase getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die Reinigung erfolgte mittels SC an einem Heptan/CHCl₃-Gradienten (50/50 ? 30/70).

Ausbeute: 560 mg \equiv 1.57 mmol (83.6 %) , weißer Feststoff, Schmp.: 66 – 68 °C

R_f: 0.26 (LM 4); R_z: 3.72 (LM: CHCl₃/MeOH // 98/2; Fluß: 1 ml/min)

ESI-MS: 379.4 [M+Na]

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ(ppm): 1.18 – 1.32 (m, 36H, -CH₂-CH₂-CH₂-); 1.5 – 1.57 (m, 4H -O-CH₂-CH₂-CH₂-);

3.305 (s, 3H, -OCH₃); 3.30 – 3.36 (t, J = 6.835, 2H, -CH₂-OCH₃); 3.59-3.63 (t, J = 6.64, 2H, HO-CH₂)

¹³C-NMR (CDCl₃; 100 MHz):

δ(ppm): 25.64 (HO-CH₂-CH₂-CH₂-); 26.03 (CH₃O-CH₂-CH₂-CH₂-); 29.34 – 29.58 (-CH₂-CH₂-CH₂-); 32.74 (HO-CH₂-CH₂-); 58.46 (CH₃-O-); 63.06 (HO-CH₂-CH₂-); 72.98 (CH₃-O-CH₂-CH₂-)

EA: gef.: C: 76.9 %; H: 13.0 % (ber.: C: 77.45 %, H: 13.57 %)

22-Methoxydocos-1-yl-2-[(trimethylammonio)ethylphosphat] (**19**):

Die Umsetzung der Verbindung **18** erfolgte nach Methode 6: **18** (360 mg ≡ 1 mmol); 2-Bromethylphosphorsäuredichlorid (604.6 mg ≡ 2.5 mmol); TMA-Lsg. (10ml)

Ausbeute: 320 mg ≡ 0.61 mmol (60.7 %); weißer Feststoff, R_f = 0.12 (LM 7)

ESI-MS: 522.3 [M+H]; 544.2 [M+Na]; 1043.5 [2M+H]; 1065.5 [2M+Na]

¹H-NMR (CD₃OD/CDCl₃; 400 MHz):

δ (ppm): 1.14 – 1.29 (m, 36H, -CH₂-CH₂-CH₂-); 1.44 – 1.56 (m, 4H, -O-CH₂-CH₂-CH₂-) 3.13 (s, 9H, -CH₂-N(CH₃)₃); 3.22 (s, 3H, CH₃O-CH₂-); 3.27 – 3.3 (t; J = 6,64; 2H; CH₃O-CH₂-CH₂-); 3.52 – 3.55 (m, 2H, -CH₂-OPO(O)O-CH₂-CH₂-N-); 3.75 – 3.8 (m, 2H, -OPO(O)O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₃); 4.14 – 4.17 (m, 2H, -OPO(O)O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₃)

¹³C-NMR (CD₃OD/CDCl₃; 125 MHz):

δ (ppm): 26.8 – 30.73 (-CH₂-CH₂-CH₂-); 31.82 – 31.88 (-CH₂-CH₂-OPO(O)O-); 54.68 (-OPO(O)O-CH₂-CH₂-N-); 54.74 (-CH₂-N(CH₃)₃); 58.7 (CH₃O-CH₂-); 60.18 (-CH₂-CH₂-OPO(O)O-CH₂-CH₂-N-); 66.9 (-OPO(O)O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₃); 73.89 (CH₃O-CH₂-)

EA: gef.: C: 61,9 %, H: 11,1 %, N: 2,8 % (ber. für **19*** H₂O: C: 62,3 %, H: 11,6 %, N: 2,59 %)

22-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-1-bromdocosan (**20**)

Zur Überführung in das entsprechende Bromid wurde der THP-geschützte Alkohol **16** (4.3g ≡ 10 mmol) in trockenem Pyridin gelöst und p-Toluolsulfonsäurechlorid (2.75 g ≡ 12 mmol) zugegeben. Die Mischung ließ man für 24 h bei RT rühren, danach wurde mit Wasser versetzt und die Lösung in gekühlte 3N H₂SO₄ (60 ml) gegossen. Die resultierende Mischung wurde mit Ether versetzt, die Phasen getrennt und die Wasserphase mehrfach mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄) und eingedunstet. Der Rückstand wurde in Aceton (100 ml) gelöst und LiBr (1.3 g ≡ 15 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde für 5 – 6 h am

Rückfluß gehalten. Danach wurde die Lösung eingengt und der Rückstand in Ether aufgenommen. Die Etherphase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und erneut eingengt. Die Reinigung erfolgte über SC an einem Heptan/ CHCl_3 -Gradienten.

Ausbeute: 4.1 g \equiv 84.6 mmol (84.6 %); weißer wachsartiger Feststoff; R_f : 0.22 (LM 2)

EI-MS: 489 [M]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz):

δ (ppm): 1.18 – 1.36 (m, 36H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2-$); 1.38 – 1.6 (m, 6H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2-$); 1.66 – 1.86 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2-$); 3.33 – 3.39 (m, 2H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{Br}$); 3.45 – 3.52 (m, 2H, $\text{CH}_2-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$); 3.67 – 3.88 (m, 2H, $-\text{CH}-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$); 3.67 – 3.88 (m, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{O}-\text{CH}_2-$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz):

δ (ppm): 36.4 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2-$); 25.43 – 30.71 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2-$); 32.58 ($\text{Br}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2-$); 32.77 ($\text{Br}-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 62.29 ($-\text{CH}-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$); 67.68 ($-\text{CH}_2-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$); 98.88 ($-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{O}-\text{CH}_2$)

22-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-1-trimethylammoniumbromid (**21**)

Verbindung **20** (800 mg \equiv 1.64 mmol) wurde in einem EtOH/AcN-Gemisch (je 20 ml) vorgelegt und mit 50 ml ethanolischer Trimethylaminlösung versetzt. Die Mischung wurde für 70 h bei 50 – 60 °C gerührt (DC-Kontrolle LM 2, 7) und ohne weitere Aufarbeitung eingengt. Die Reinigung erfolgte durch SC an einem $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ -Gradienten.

Ausbeute: 660 mg \equiv 1.2 mmol (73.4 %); weißer Feststoff; R_f : 0,14 (LM 7)

ESI-MS: 468.7 [M-Br]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz):

δ (ppm): 1.16 – 1.31 (m, 34H, $\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2-$); 1.46 – 1.56 (m, 6H, $\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2-$); 1.64 – 1.80 (m, 4H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$), 2.16 – 2.25 (bm, 2H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_3$); 3.42 (s, 9H, $-\text{N}-(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 3.49 – 3.53 (m, 4H, $-\text{CH}-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_3$); 3.65 – 3.72 (m, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{O}-\text{CH}-$); 3.80 – 3.85 (m, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{O}-\text{CH}-$); 4.52 – 4.53 (m, 1H, $-\text{CH}_2-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}-$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) :

δ (ppm): 19.7 – 29.74 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2-$); 30.78 ($-\text{O}-\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$); 53.32 ($-\text{N}(\text{CH}_3)_3$); 62.3 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{O}-\text{CH}-$); 66.99 ($\underline{\text{C}}\text{H}-\text{O}-\text{CH}_2-$); 67.65 ($-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_3$); 98.79 ($-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{O}-$)

EA: gef.: C: 65.6 %; H: 11.34 %; N: 2.46 %; Br: 14.8 % (ber. : C: 65.64 %; H: 11.39 %, N: 2.55 %; Br: 14.56 %)

22-Hydroxydocosyl-1-trimethylammoniumbromid (22)

Verbindung **21** (610 mg \equiv 1.1 mmol) wurde in MeOH gelöst, mit 5 Tropfen 40%iger HBr versetzt und für 5 h unter Rückfluß gerührt (DC-Kontrolle; LM 7, 9). Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit CHCl_3 sowie H_2O versetzt und in den Scheidetrichter überführt. Es setzte sich eine milchige Phase ab, aus der das Rohprodukt isoliert werden konnte. Das reine Produkt wurde durch SC an einem $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ -Gradienten gewonnen.

Ausbeute: 306 mg \equiv 0,67 mmol (60 %); weißer Feststoff; R_f : 0.18 (LM 9)

ESI-MS: 384.4 [M-Br]

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz):

δ (ppm): 1.22 – 1.53 (m, 38H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 1.76 – 1.78 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_3$); 3.11 (s, 9H, $-\text{N}(\text{CH}_3)_3$); 3.29 – 3.34 (m, 3H, $\text{HO-CH}_2\text{-}$, $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_3$); 3.51 – 3.54 (t, J = 6.64, 2H ; $\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 100 MHz):

δ (ppm): 23.95 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_3$); 26.96 – 30.75 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 33.68 ($\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 53.51 ($-\text{N}(\text{CH}_3)_3$); 63.01 ($\text{HO-CH}_2\text{-}$); 67.92 ($-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_3$)

EA: gef.: C: 65.1 %; H : 11.8 % (ber.: C: 64.6%; H: 11.71 %)

16-Hydroxyhexadecansäuremethylester (24)

16-Hydroxyhexadecansäure **23** (10 mmol \equiv 2.72 g) wurde in MeOH/Wasser (30 ml eines 10/1-Gemisches) gelöst und mit etherischer Diazomethanlösung versetzt, bis eine schwache Gelbfärbung bestehen blieb. Die Reaktionsmischung wurde eingengt und der Rückstand in Ether aufgenommen. Diese Lösung wurde mit 0.2N Natriumhydroxidlösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4) und eingengt. Die Reinigung erfolgte über SC mit einem $\text{CHCl}_3/\text{Heptan}$ -Gradienten.

Ausbeute: 1.92g \equiv 6.72 mmol \equiv 67.2 % ; weißer Feststoff; Schmp.: 39 – 41 °C

R_f -Wert: 0.16 (LM 4)

ESI-MS: 309.4 [M+Na]

EI-MS: 256 [M-H₂O-CH₃]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400 MHz):

δ (ppm): 1.11 – 1.24 (m, 22H, $-\text{CH}_2\text{-}$); 1.43 – 1.54 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{-}$); 2.18 – 2.22 (t, J = 7.52, 2H, $-\text{CH}_2\text{-COOCH}_3$); 3.52 – 3.57 (m, 6H , $\text{HO-CH}_2\text{-}$, $-\text{CH}_2\text{-COOCH}_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; 100 MHz):

δ (ppm): 24.98 – 32.84 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 34.14 ($-\text{CH}_2\text{-COOCH}_3$); 51.4 ($-\text{CH}_2\text{-COOCH}_3$); 63.08 ($\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 174.25 ($-\text{CH}_2\text{-COOCH}_3$)

EA: gef.: C: 71.28 %; H: 11.62 % (ber.: C: 71.04 %; H: 11.96 %)

4.3.4. SYNTHESE DER UNSYMMETRISCHEN GLYCEROLHALTIGEN BOLALIPDE

1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-22-(sn-glycer-3-yl)docosan (**26**)

Ip-Glycerol **25** (1.1 g \equiv 8.6 mmol) wurde nach Methode 1 (NaH: 206.4 mg \equiv 8.6 mmol) mit Verbindung **20** (2 g \equiv 4.08 mmol) umgesetzt.

Ausbeute: 810 mg \equiv 1.49 mmol (36.7 %); weißer wachsartiger Feststoff; R_f : 0.41 (LM 3)

ESI-MS: 563.5 [M+Na]

EA: gef.: C: 73.07 %; H: 11.79 % (ber.: C: 73.15 %; H: 12.09 %)

22-(sn- Glycer-3-yl)docosan-1-ol (**27**)

Die Schutzgruppenabspaltung von Verbindung **26** (500 mg \equiv 0.92 mmol) erfolgte nach Methode 9, die Reinigung durch SC an einem $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ -Gradienten.

Ausbeute: 360 mg \equiv 86.4mmol (93.8 %) ; weißer Feststoff , Schmp. : 99 – 100 °C ;

R_f : 0.34 (LM 4)

ESI-MS: 439.5 [M+Na]

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD ; 400 MHz):

δ (ppm): 1.23 – 1.48 (m, 38H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-$); 1.5 – 1.58 (m, 4H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-$); 3.3 (s; 3H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{OH}}$; $-\text{CH}-\underline{\text{OH}}$); 3.39 – 3.59 (m, 8H, $\text{HO}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-$, $-\underline{\text{CH}_2}-\text{O}-\text{CH}_2-$), 3.72 – 3.75 (m, 1H, $\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}-\text{OH}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 100 MHz) :

δ (ppm): 26.91 – 30.72 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-$); 33.65 ($\text{HO}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-$); 63.06 ($\text{HO}-\underline{\text{CH}_2}-$); 64.69 ($\text{HO}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}-$); 72.33 ($-\text{CH}_2-\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-$); 72.69 ($\text{HO}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}-$); 73.32 ($-\underline{\text{CH}_2}-\text{O}-\text{CH}_2-$)

EA: gef.: C: 71.89 %; H: 12.46 % (ber.: C: 72.05 %; H: 12.59 %)

1,2-O-Isopropyliden-3-O-(docos-21-en-1-yl)-sn-glycerol (**29**)

Die Alkylierung von 2,3-Isopropyliden-sn-glycerol **25** (1.3 g \equiv 10 mmol) mit 1-Bromdocos-21-en **28** (3.9 g \equiv 10 mmol) erfolgte wie in Methode 3 (KOtBu: 1.12 g \equiv 10 mmol) beschrieben.

Ausbeute: 2.3 g \equiv 5.2 mmol (52 %); weißer wachsartiger Feststoff; Schmp.: 60 – 61 °C

R_f : 0.23 (LM 2)

ESI-MS: 461.8 [M+Na]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz):

δ (ppm): 1.15 – 1.39 (m, 34H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 1.41 – 1.49 (2s, 6H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1.52 – 1.68 (m, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 1.91 – 2.04 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$); 3.36 – 3.51 (m, 2H, $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$); 3.62 – 3.72 (m, 2H, $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$); 4.01 – 4.05 (m, 1H, $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$); 4.2 – 4.26 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 4.88 – 4.99 (m, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.73 – 5.83 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz):

δ (ppm): 25.31 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 25.95 – 29.58 ($\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 33.71 ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$); 66.94 ($-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$); 71.81 ($-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-$); 71.87 ($-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$); 74.76 ($-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{O}-$); 109.38 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 114.12 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$); 139.34 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$)

EA: gef.: C: 76.1 %; H: 12.4 % (ber.: C: 76.65 %; H: 12.41 %)

1,2-O-Isopropyliden-3-O-(22-hydroxydocos-1-yl)-sn-glycerol (**30**)

Verbindung **29** (1 g \equiv 2.28 mmol) wurde nach Methode 4 zum entsprechenden Alkohol **30** umgesetzt.

Ausbeute: 880 mg \equiv 1.93 mmol (84.5 %); weißer wachsartiger Feststoff; Schmp.: 64 – 66 °C

R_f : 0.5 (LM 4)

ESI-MS: 480.0 [M+Na]; 495.9 [M+K]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 200 MHz):

δ (ppm): 1.16 – 1.28 (m, 36H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 1.34 – 1.39 (2s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1.50 – 1.57 (m, 4H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 3.39 – 3.74 (6H, $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{OH}$); 3.99 – 4.07 (m, $-\text{CH}_2-\text{OH}$); 4.21 – 4.27 (m, 1H, $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{O}-$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz):

δ (ppm): 25.42 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 25.74 – 29.68 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 32.82 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$); 63.08 ($-\text{CH}_2-\text{OH}$); 66.96 ($-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-$); 71.82 ($-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$); 71.89 ($-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$); 74.76 ($-\text{CH}-\text{O}-$)

EA: gef.: C: 73.2 %; H: 11.81 % (ber.: C: 73.63 %; H: 12.36 %)

22-(1,2-O-Isopropyliden-sn-glycer-3-yl)docosyl-1-acetat (**31**)

Strategie 1:

Die Verbindung **30** (500 mg \equiv 1.1 mmol) wurde in CHCl_3 gelöst und mit TEA (1.1 mmol) versetzt. Danach wurde Acetylchlorid (0.3 ml \equiv 3 mmol) zugefügt und die Mischung 60 – 72 h bei RT gerührt (DC-Kontrolle, LM 3). Zur Aufarbeitung wurde die Lösung mit Wasser versetzt

und die Wasserphase nach Phasentrennung mit CHCl_3 extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 394 mg \equiv 0.79 mmol (71.8 %)

Strategie 2 :

Verbindung **30** (500 mg \equiv 1.1 mmol) wurde in einem Pyridin/ CHCl_3 -Gemisch (je 20 ml) gelöst und unter Kühlung mit Acetanhydrid (0.3 ml \equiv 3.3 mmol) versetzt. Die Mischung wurde für 60 bis 72 h bei RT gerührt und die Aufarbeitung analog der Strategie 1 vorgenommen.

Die Reinigung erfolgte in beiden Fällen über SC an einem CHCl_3 /Heptan-Gradienten.

Ausbeute: 450 mg \equiv 0.9 mmol (82 %)

weißer Feststoff; Schmp.: 48 – 49 °C ; R_f : 0.35 (LM 4)

ESI-MS: 521.9 [M+Na]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz):

δ (ppm): 1.18 – 1.32 (m, 36H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 1.35 (s, 3H, $-\text{C}-\text{CH}_3$); 1.41 (s, 3H, $-\text{C}-\text{CH}_3$);
1.52 – 1.66 (m, 4H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 2.03 (s, 3H, $-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$); 3.38 – 3.52 (m, 4H,
 $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$); 3.7 – 3.73 (m, 1H, $\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$); 4.03 – 4.07 (m, 2H,
 $-\text{CH}_2-\text{COCH}_3$); 4.22 – 4.28 (m , 2H , $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}-$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz):

δ (ppm): 21.84 ($-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$); 26.31 – 30.57 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 65.6
($-\text{CH}_2-\text{O}-\text{COCH}_3$); 67.94 ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}-$); 72.81 ($-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$), 72.86
($-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$); 75.76 ($-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$); 110.37 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 172.33
($-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$)

EA: gef.: C: 72.27 % ; H: 11.65 % (ber. : C: 72.24 % ; 11.65 %)

22-(sn-Glycer-3-yl)docosyl-1-acetat (**32**)

Verbindung **31** (350 mg \equiv 0.7 mmol) wurde in THF (20 ml) gelöst, mit der gleichen Menge 1N HCl versetzt und die Mischung für 3 h bei 15 – 20 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde zunächst mit Ether verdünnt. Nach der Phasentrennung wurde die organische Phase bis zur Neutralität mit NaOAc-Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und eingeeengt. Die Reinigung erfolgte über SC an einem CHCl_3 /Heptan-Gradienten.

Ausbeute: 110 mg \equiv 0.24 mmol (34.2 %); weißer Feststoff; Schmp.: 72 – 73 °C ;

R_f : 0.11 (LM 5)

ESI-MS: 481.4 [M+Na]; 939.1 [2M+Na]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz):

δ (ppm): 1.24 (s, 36H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-$); 1.56 – 1.69 (m, 6H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-$); 2.02 (s, 3H $-\text{O}-\text{CO}-\underline{\text{CH}_3}$), 3.41 – 3.48 (m, 4H, $-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}(\text{OH})-\underline{\text{CH}_2}-$); 3.51 – 3.64 (m, 2H, $-\underline{\text{OH}}$); 3.66 – 3.84 (m, 1H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2-$); 3.99 – 4.06 (m, 2H, $-\underline{\text{CH}_2}-\text{O}-\text{COCH}_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz):

δ (ppm): 20.85 ($-\text{CO}-\underline{\text{CH}_3}$); 25.79 – 29.57 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 64.26 ($-\text{CH}-\underline{\text{CH}_2}-\text{OH}$) 64.63 ($-\underline{\text{CH}_2}-\text{OCOCH}_3$); 70.43 ($-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-$); 71.83 ($-\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{OH}$); 72.48 ($-\text{CH}-\underline{\text{CH}_2}-\text{O}-\text{CH}_2-$); 171.4 ($-\text{O}-\underline{\text{COCH}_3}$)

IR: ν (cm^{-1}): 1730 ($-\text{COCH}_3$ - Valenzschwingung); 2910 ($-\text{OH}$ - Valenzschwingung)

EA: gef.: C: 67.72 %; H: 11.32 % (ber.: C: 70.7 %; H: 11.87 %)

4.3.5. SYNTHESE DER SYMMETRISCHEN GLYCEROLHALTIGEN BOLALIPIDE

4.3.5.1. VERBINDUNGEN MIT EINER ETHER-ESTER-STRUKTUR

3-O-Hexadecyl-sn-glycerol (**35**)

Die Umsetzung von 1,2-O-*Ip*-Glycerol **25** (1.32 g \equiv 10 mmol) mit Hexadecylbromid (4.1 g \equiv 13.3 mmol) wurde nach Methode 1 (NaH : 240 mg \equiv 10 mmol) durchgeführt.

Das dabei erhaltene 3-O-Hexadecyl-1,2-O-isopropyliden-sn-glycerol wurde durch saure Hydrolyse (Methode 10) zur Verbindung **35** umgesetzt. Dafür wurde das Zwischenprodukt in einem EtOH/H₂O-Gemisch (60 ml/20 ml) gelöst, mit 5 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure versetzt und für 6 h unter Rückfluß gerührt. Die Mischung wurde in Wasser gegossen und mit Ether versetzt. Nach der Phasentrennung wurde die Etherphase bis zur Neutralität gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Die Reinigung erfolgte durch SC an einem CHCl₃/Heptan-Gradienten.

Ausbeute: 1.9 g = 6 mmol (60 %); weiße, kristalline Substanz; Schmp.: 64 – 65 °C ;

R_f : 0.26 (LM)

ESI-MS: 339 [M+ Na]; 655 [2M+Na]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz):

δ (ppm): 0.84 – 0.88 (m, 3H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_3}$); 1.19 – 1.29 (m, 26H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-$); 1.52 – 1.59

(m, 2H, -O-CH₂-CH₂-); 2.14 – 2.17 (m, 2H, -OH); 2.58 – 2.59 (m, 2H, -O-CH₂-CH₂-);
3.4 – 3.53 (m, 2H, -CH₂-CH-CH₂-O-); 3.6 – 3.73 (m, 2H, -CH₂-CH-CH₂); 3.81 – 3.86
(m, 1H, -CH₂-CH-CH₂-)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ (ppm): 14.24 (-CH₃); 22.81 (-CH₂-CH₃); 26.21 (-CH₂-); 29.46 – 29.8 (-CH₂-CH₂-CH₂); 32.03
(-CH₂-CH₂-CH₃); 64.36 (-CH₂-CH-CH₂-O-); 70.44 (-CH₂-O-CH₂-); 71.88
(-CH₂-CH-CH₂-O-); 72.54 (-CH₂-O-CH₂-)

EA: gef.: C: 72.08 %; H: 12.54 % (ber.: C: 72.1 %; H: 12.74 %)

1-O-Benzyl-3-O-hexadecyl-sn-glycerol (**36**)

Strategie 1 (Methode 11):

Verbindung **35** (3.16 g ≡ 10 mmol) wurde in einem Toluol/MeOH-Gemisch (insgesamt 40 ml, 9/1) gelöst, mit Molsieb (4 g) sowie Dibutylzinnoxid (2.7 g ≡ 11.6 mmol) versetzt und für 1 h unter Rückfluß gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung filtriert und eingeeengt. Die so gewonnene Verbindung **35a** wurde in Dimethoxyethan (10 ml) aufgenommen, Benzylbromid (3.9 ml ≡ 22.8 mmol in 7 ml Dimethoxyethan) zugefügt und die Mischung für 18 h am Rückfluß gehalten (DC-Kontrolle LM 4). Die Reaktionslösung wurde eingeeengt, der Rückstand in Toluol aufgenommen und mit gekühltem Phosphatpuffer (pH 6.5; 25 mmol) versetzt. Zur Vermeidung der Emulsionsbildung erfolgte die Zugabe von Ammoniumchlorid und Ether. Nach Trocknung und Einengen der organischen Phase erfolgte die Reinigung über SC an einem Heptan/Ether-Gradienten.

Ausbeute: 1.5 g ≡ 3.7 mmol (36.8 %)

Strategie 2:

Die Alkylierung des Benzylglycidolethers **37** erfolgte nach Methode 2 unter Verwendung von THF als Lösungsmittel und Einsatz folgender Mengen :

KH: 244.3 mg ≡ 6.09 mmol; Hexadecanol: 1.5 g ≡ 6.09 mmol; (S)-Benzylglycidolether **37**:

1 g ≡ 6.09 mmol

Ausbeute: 312 mg ≡ 0.76 mmol (12.6 %)

farbloses Öl, R_f: 0.39 (LM 4);

EI-MS: 406 [M]; 253 [M- (-CH₂-O-C₆H₅)]; 91 [-CH₂-C₆H₅];

ESI-MS: 429.4 [M+Na]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 200 MHz):

δ (ppm): 0.83 – 0.89 (m, 3H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_3$); 1.24 (s, 26H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}_2-$); 1.54 (s, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_2-$); 2.44 (d, 1H, $-\text{CH}-\underline{\text{OH}}$); 3.39 – 3.58 (m, 6H, $-\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}-\underline{\text{CH}}_2-\text{O}-\underline{\text{CH}}_2-$); 3.92 – 4.03 (m, 1H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2-$); 4.54 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$); 7.24 – 7.33 (m, 5H, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; 50 MHz):

δ (ppm): 14.09 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 22.68 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 26.09 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2-$); 29.0 – 29.68 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2-$); 31.89 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 69.56 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2-$); 71.39 ($-\text{CH}_2-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$); 71.69 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$); 71.77 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{C}_6\text{H}_5$); 73.45 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$); 127.71 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}_6\text{H}_5$); 128.41 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}_6\text{H}_5$); 138.04 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}_6\text{H}_5$)

EA: gef.: C: 76.37 %; H: 11.23 % (ber.: C: 76.79 %; H: 11.4 %)

10,10'-Dimethyldotriacontan-1,1'-disäure (**42**)

CrO_3 (1.6 g \equiv 16 mmol) wurde in 6 M Schwefelsäure (4 ml) vorgelegt. Unter Eiskühlung wurde innerhalb von 2 h in Aceton gelöstes 10,10'-Dimethyldotriacontan-1,1'-diol **41** (510 mg \equiv 1 mmol) zugegeben und die Mischung für 4 h bei RT gerührt, wonach es eingeeengt wurde. Der resultierende Rückstand wurde in Ether (120 ml) aufgenommen und mit 100 ml einer 10%igen KOH-Lösung ausgeschüttelt. Dabei entstanden drei Phasen. Nach der Phasentrennung konnte das Rohprodukt durch Ansäuern mit 3 M Schwefelsäure (pH 2) und Extraktion mit Ether aus der mittleren Schicht isoliert werden. Die Reinigung erfolgte durch SC.

Ausbeute: 300 mg \equiv 0.56 mmol (55.6 %); weißer Feststoff; Schmp.: 116 °C;

R_f : 0.26 (LM 5)

ESI-MS: 537.5 [M-H]; 561.8 [M+Na]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz):

δ (ppm): 0.8 – 0.86 (m, 6H, $-\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)-$); 1.06 – 1.24 (m, 50H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2-$, $-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)-$); 1.58 – 1.65 (t, 4H, $J = 6,96$, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$); 2.29 – 2.37 (t, 4H, $J = 7,33$, $-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{COOH}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz):

δ (ppm): 19.83 ($-\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)-$); 24.63 – 29.9 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2-$); 32.58 ($-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)-$); 33.93 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$); 36.86 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{COOH}$)

IR ν (cm^{-1}): 2930 ($-\text{CH}_2-$ Valenzschwingung); 1710 ($-\text{C}=\text{O}$ – Valenzschwingung); 1470 ($-\text{COOH}$ – Deformationsschwingung)

EA: gef.: C: 76.29 %; H: 12.59 % (ber.: C: 75.84 %; H: 12.27 %)

10,10'-Dimethyldotriacontan-1,1'-disäure-bis(1-O-benzyl-3-O-hexadecyl-sn-glycer-2-yl)-ester (**43**)

Die Umsetzung erfolgte durch Aktivierung der Dicarbonsäure **42** mittels DCC und DMAP unter Einsatz folgender Mengen:

42: 300 mg \equiv 0.5 mmol ; DCC: 206 mg \equiv 1 mmol; DMAP: 122 mg \equiv 1 mmol ;

36: 406 mg = 1 mmol

Das isolierte Rohprodukt konnte durch SC mit einem Heptan/ CHCl_3 -Gradienten gereinigt werden.

Ausbeute: 300 mg \equiv 0.23 mmol (45.7 %); farbloses Öl; R_f : 0.59 (LM 3)

ESI-MS: 1339 [M+Na]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz):

δ (ppm): 0.8 – 0.88 (m, 12H, $-\text{CH}(\underline{\text{CH}}_3)-$, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_3$); 1.06 – 1.47 (m, 102H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}_2-$, $-\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)-$); 1.49 – 1.62 (m, 8H, $-\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}_2-\text{COO}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_2-$); 2.29 – 2.33 (m, 4H, $-\underline{\text{CH}}_2-\text{COO}-$); 3.35 – 3.44 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{O}-\underline{\text{CH}}_2-$); 3.53 – 3.62 (m, 8H, $-\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}-\underline{\text{CH}}_2-\text{O}-$); 4.48 – 4.56 (m, 4H, $-\text{O}-\underline{\text{CH}}_2-\text{C}_6\text{H}_5$); 5.14 – 5.17 (t, 2H, $J = 5.08$, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2-$); 7.18 – 7.33 (m, 10H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz):

δ (ppm): 14.13 ($\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_3$); 19.73 ($-\text{CH}(\underline{\text{CH}}_3)-$); 22.71 ($-\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}_3$); 25.06 – 30.02 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}_2-$); 31.95 ($-\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)-$); 34.51 ($-\underline{\text{CH}}_2-\text{COO}-$); 37.16 ($-\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\underline{\text{CH}}_2-$); 71.3 ($-\underline{\text{CH}}_2-\text{O}-\underline{\text{CH}}_2-$); 71.63 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2-$); 127.53 – 128.31 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}_6\text{H}_5$); 173.72 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{COO}}-$)

IR ν (cm^{-1}): 1466 ($-\text{COO}-$ Deformationsschwingungen); 1738 ($-\text{COO}-$ Valenzschwingungen); 3031 ($-\text{C}_6\text{H}_5$ -Valenzschwingungen)

EA: gef.: C: 78.61 %; H: 11.83 % (ber.: C: 78.48 %; H: 11.79 %)

(1R,1R') - 9,9'-Dimethyltriacontan-1,1'-dicarbonyl-oxy-bis-(((1R)-1-hexadecyl-oxymethyl-ethyl-2-yl-oxy)-2-trimethylammonioethylphosphat] (**5**)

Die Verbindung **43** (300 mg \equiv 0.23 mmol) wurde zunächst an einem Pd/C-Kontakt hydriert, um die Benzylschutzgruppe abzuspalten. Der dabei erhaltene Dialkohol wurde ohne weitere Charakterisierung nach der Methode 5 zum entsprechenden Bisphosphocholin **5** umgesetzt.

Ausbeute: 114 mg \equiv 0.078 mmol (34 %); weißer Feststoff; R_f : 0.35 (LM 10)

ESI-MS: 1488.8 [M+Na]; 1466.9 [M]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz):

δ (ppm): 0.66 – 0.96 (m, 12H, $-\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})-$, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_3}$); 1.09 – 1.24 (m, 102H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-$, $-\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)-$); 1.29 – 1.44 (m, 8H, $-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-\text{COO}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-$); 2.08 – 2.19 (m, 4H, $-\underline{\text{CH}_2}-\text{COO}-$); 3.03 – 3.19 (m, 18H, $-\text{N}(\underline{\text{CH}_3})_3$); 3.22 – 3.43 (m, 8H, $-\underline{\text{CH}_2}-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}(\text{O})-\text{CH}_2-$); 3.57 – 3.83 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{N}(\text{CH}_3)_3$); 3.93 – 4.14 (m, 8H, $-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{O})-\underline{\text{CH}_2}-$); 4.97 (2H, $\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz):

δ (ppm): 13.88 ($\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_3}-$); 19.54 ($-\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})-$); 22.57 ($-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3$); 24.91 – 31.95 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-$); 32.62 ($-\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)-$); 34.31 ($-\underline{\text{CH}_2}-\text{COO}-$); 36.98 ($-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\underline{\text{CH}_2}-$); 49.33 ($-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_3$); 54.24 ($-\text{N}(\underline{\text{CH}_3})_3$); 64.2 ($-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}-\text{CH}_2$); 68.94 ($-\underline{\text{CH}_2}-\text{N}(\text{CH}_3)_3$); 71.74 ($-\underline{\text{CH}_2}-\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-$); 77.32 ($\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2-$); 173.72 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{COO}}-$)

EA: war aufgrund einer zu geringen Substanzmenge nicht möglich

1,6-Dibenzyl-3,4-O-isopropyliden-D-mannitol (**47**)

Das 1,2;5,6-Dianhydro-3,4-ip-D-mannitol **46** (4 g \equiv 21.5 mmol) wurde nach der Methode 1 mit Benzylalkohol (11.6 g \equiv 107.5 mmol; NaH: 2.06 g \equiv 86 mmol) umgesetzt.

Ausbeute: 6.1 g \equiv 15.22 mmol (70.8 %) ; farbloses bis leicht gelbliches Öl;

R_f : 0.14 (LM 2); 0.23 (LM 4)

ESI-MS: 425.3 [$\text{M}+\text{Na}$]; 441.2 [$\text{M}+\text{K}$]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400 MHz):

δ (ppm): 1.34 (s, 6H, $-\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$); 3.55 – 3.59 (m, 2H, $-\text{CH}-\underline{\text{OH}}$); 3.73 – 3.80 (m, 6H, $-\text{O}-\underline{\text{CH}}-\underline{\text{CH}_2}-$); 3.89 – 3.91 (m, 2H, $-\text{O}-\underline{\text{CH}}-\underline{\text{CH}}-\text{O}-$); 4.54 – 4.61 (q, $J = 12.11$, 4H, $-\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{C}_6\text{H}_5$); 7.27 – 7.34 (m, 10H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz):

δ (ppm): 26.73 ($-\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$); 71.59 – 76.68 ($-\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}-$); 71.93 ($-\text{O}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}-$); 73.4 ($-\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{C}_6\text{H}_5$); 76.68 ($-\text{CH}_2-\text{CH}-\underline{\text{CH}}-$); 109.33 ($-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$); 127.67 – 138.13 ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$)

EA: gef.: C: 68.19 %; H: 7.48 % (ber.: C: 68.6 % ; H: 7.51 %)

1,6-Dibenzyl-2,5-O-dihexadecyl-3,4-O-isopropyliden-D-mannitol (**48**)

Die Alkylierung der Verbindung **47** (2.4 g \equiv 6.04 mmol) mit Hexadecylbromid (74 g \equiv 24.16 mmol) erfolgte nach der Methode 2 (KH: 483 mg \equiv 12.08 mmol).

Ausbeute: 1.3 g \equiv 1.53 mmol (25.3 %) ; farbloses Öl; R_f : 0.24 (LM 3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz):

δ (ppm): 0.85 – 0.89 (t, 6H, $J = 6.83$, $-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$); 1.19 – 1.25 (m, 52H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-\text{CH}_2-$); 1.29 – 1.39 (m, 6H, $-\text{C}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_2$); 1.53 – 1.58 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-\text{CH}_2-$); 3.46 – 3.61 (m, 4H, $-\text{CH}-\text{O}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-\text{CH}_2-$); 3.7 – 3.82 (m, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{O}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-$); 3.93 – 4.03 (m, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}-\text{CH}-$); 4.55 – 4.67 (m, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_5-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-\text{O}-$; 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}-$); 7.23 – 7.38 (m, 10H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz):

δ (ppm): 14.11 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$); 22.69 ($-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-\text{CH}_3$); 25.98 – 31.92 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_2$); 70.05 ($-\text{CH}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-\text{O}-$); 71.11 ($-\text{CH}-\text{O}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-\text{CH}_2-$); 71.69 ($-\text{O}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-\text{C}_6\text{H}_5$); 72.55 ($-\text{O}-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}-\text{CH}-$); 73.42 ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}-$); 109.32 ($-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$); 127.4 – 138.3 ($-\text{O}-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}_6\text{H}_5$)

EA: gef.: C: 77.2 %; H: 10.9 % (ber.: C: 77.6 %; H: 11.13 %)

1,6-Dibenzyl-2,5-O-dihexadecyl-D-mannitol (**49**)

Die Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppe von **48** (640 mg \equiv 0.75 mmol) erfolgte nach der Methode 10.

Ausbeute: 480 mg \equiv 0.59 mmol (78.9 %); farbloses Öl; R_f : 0.12 (LM 4)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz):

δ (ppm): 0.84 – 0.88 (t, 6H, $J = 6.73$, $-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$); 1.20 – 1.28 (m, 52H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-\text{CH}_2-$); 1.51 – 1.67 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-\text{CH}_2-$); 2.67 – 2.89 (m, 2H, $-\text{CH}-\text{CH}-\text{OH}$); 3.03 – 3.23 (m, 4H, $-\text{CH}-\text{O}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-\text{CH}_2-$); 3.44 – 4.02 (m; 8H, $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}-$); 4.43 – 4.66 (m, 4H, $\text{C}_6\text{H}_5-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-\text{O}-$); 7.29 – 7.57 (m, 10H, $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz):

δ (ppm): 14.28 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$); 20.02 ($-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-\text{CH}_3$); 21.75 – 32.09 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-\text{CH}_2-$); 70.13 ($-\text{CH}-\text{CH}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-$); 70.76 ($-\text{CH}-\text{O}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-\text{CH}_2-$); 71.43 ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}-$); 71.55 ($\text{C}_6\text{H}_5-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-\text{O}-$); 73.75 ($-\text{O}-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}-\text{CH}-$); 127.79 – 138.87 ($\underline{\text{C}}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$)

1-O-Benzyl-2-O-hexadecyl-sn-glycerol (**50**)

Periodsäure (240 mg \equiv 1.05 mmol) und LiOH (20 mg \equiv 0.83 mmol) wurden in MeOH suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Mischung wurde innerhalb von 30 min unter pH-Kontrolle (pH > 6) eine Lösung der Verbindung **49** (280 mg \equiv 0.35 mmol) in MeOH/THF (18 ml/2 ml) gegeben. Bei einem Absinken des pH-Wertes wurde dieser durch tropfenweise Zugabe von TEA erneut eingestellt. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf RT erwärmt und für 3 h gerührt (DC-Kontrolle in LM 4), wobei auch in dieser Zeit der pH-Wert kontrol-

liert wurde. Danach wurde Ethylenglycol (43.5 mg \equiv 0.7 mmol) zugegeben und die Mischung für weitere 30 min gerührt. Die Reaktionslösung wurde filtriert und ohne weitere Aufarbeitung für den Reduktionsschritt eingesetzt.

Die aus der oxidativen Spaltung resultierende Lösung wurde zu einer eisgekühlten Lösung von NaBH₄ (26.5 mg \equiv 0.7 mmol) in absolutem Ethanol gegeben und gerührt. Nach 2 h erfolgte nochmals die Zugabe der gleichen Menge NaBH₄ und die Lösung wurde für weitere 2 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingengt, der entstehende Rückstand in Ether aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die Reinigung erfolgte über SC an einem Heptan/Ether-Gradienten.

Ausbeute: 150 mg \equiv 0.37 mmol (52.7 %) ; farbloses Öl; R_f : 0.47 (LM 4)

ESI-MS: 429.5 [M+Na]; 835.2 [2M+Na]

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz):

δ (ppm): 0.73 – 0.99 (m, 3H, -CH₂-CH₃); 1.24 (s, 24H, -CH₂-CH₂-CH₂-); 1.52 – 1.82 (m, 4H, -CH₂-CH₂-CH₂-); 2.02 – 2.2 (bs, 1H, -CH₂-OH); 3.35 – 3.98 (m, 7H; -CH₂-CH-CH₂-; -CH-O-CH₂-CH₂-); 4.41 – 4.88 (m, 2H, C₆H₅-CH₂-O-); 7.24 – 7.52 (m, 5H, C₆H₅-CH₂-O-)

¹³C-NMR (CDCl₃, 200 MHz):

δ (ppm): 14.07 (-CH₂-CH₃); 22.65 – 31.89 (CH₂-CH₂-CH₂-); 62.84 (-CH-CH₂-OH); 69.98 (-CH-O-CH₂-); 70.42 (-CH-CH₂-O-); 73.49 (-O-CH₂-C₆H₅); 78.44 (-CH₂-CH-CH₂-OH); 127.59 – 128.37 (-O-CH₂-C₆H₅); 137.99 (-O-CH₂-C₆H₅)

EA: gef.: C: 76.52 %; H: 11.59 % (ber.: C: 76.79 %; H: 11.4 %)

4.3.5.2. VERBINDUNGEN MIT EINER DIETHERSTRUKTUR

1,1'-Bis-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)dotriacontan (**53**)

Dotriacontan-1,32-diol **15** (1 g \equiv 2.07 mmol) wurde in CH₂Cl₂ suspendiert, mit Dihydropyran (0.7 g \equiv 0.77 ml \equiv 8.29 mmol) versetzt und zunächst bei RT gerührt. Um eine klare Lösung zu erhalten, wurde THF zugegeben und die Mischung für eine Stunde unter Rückfluß gerührt. Nach langsamen Abkühlen auf RT wurde für 6 – 8 h bei dieser weitergerührt (DC-Kontrolle LM 2 und 4). Zur Aufarbeitung wurde H₂O sowie CHCl₃ zugesetzt, die Phasen getrennt und die Wasserphase mit CHCl₃ extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄) und eingengt. Die Reinigung erfolgte mittels SC an einem Heptan/CHCl₃-Gradienten.

Ausbeute: 1.1 g \equiv 1.69 mmol (81.6 %) ; weißer Feststoff; R_f : 0.32 (LM 2); 0.64 (LM 3)

EI-MS: 651 [M]; 566 [M-THP]

ESI-MS: 673 [M+Na]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz):

δ (ppm): 1.19 – 1.32 (m, 68H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-$); 1.49 – 1.67 (m, 4H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 3.35 – 3.51 (m, 4H, $-\underline{\text{CH}_2}-\text{O}-\text{CH}-$); 3.69 – 3.88 (m, 4H, $-\text{CH}-\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-$); 4.55 – 4.57 (m, 2H, $-\text{O}-\underline{\text{CH}}-\text{O}-$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz):

δ (ppm): 22.82 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-$); 25.67 – 32.0 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-$); 62.35 ($-\text{CH}-\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-$); 67.73 ($-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}-$); 98.77 ($-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{O}-$)

EA: gef.: C: 77.12 %; H: 12,59 %; (ber.: C: 77,4 %; H: 12,69 %)

1,1'-Dibromdotriacontan (**54**)

Durch Zutropfen von Brom (1.08 g \equiv 6.8 mmol) unter Rühren zu einer gekühlten Lösung von Triphenylphosphin (1.78 g \equiv 6.8 mmol) in CHCl_2 (30 ml) wurde zunächst eine Lösung des Triphenylphosphindibromids hergestellt. Diese wurde bei 10 °C gehalten und die Verbindung **53** (1.1 g \equiv 1.69 mmol) in CH_2Cl_2 (15 – 20 ml) gelöst zugegeben. Die Lösung wurde für etwa 36 h bei RT gerührt. Zur Isolierung des Rohprodukts wurde mit Wasser versetzt, die organische Phase getrocknet und eingengt. Die Reinigung erfolgte durch SC mit Heptan.

Ausbeute: 940 mg \equiv 1.55 mmol (91.7 %) ; weißer Feststoff; R_f : 0.18 (LM 1);

EI-MS: 530 [M-Br]

EA: gef.: C: 62.69 %; H: 10.6 %; Br: 25.58 (ber.: C: 63.15 %; H: 10.6 %; Br: 26.2 %)

1,1'-Dibrom-10,10'-dimethyldotriacontan (**56**)

Zunächst wurde aus dem 10,10'-Dimethyldotriacontan-1,1'-diol **41** entsprechend Lit. ^[10] der 10,10'-Dimethyldotriacontan-1,1'-diyl-bis-methansulfonsäureester **55** hergestellt (Ausbeute 91.4 %) und analog charakterisiert.

Zur Synthese des Dibromids wurde Verbindung **55** (6.1 g \equiv 9.1 mmol) in Aceton (50ml) gelöst, mit LiBr (5 g \equiv 57.58 mmol) versetzt und die Reaktionslösung für 5 – 6 h unter Rückfluß gerührt (DC-Kontrolle LM 2). Danach erfolgte die Zugabe von Wasser und Ether. Nach der Phasentrennung wurde die Wasserphase mit Ether extrahiert, die organische Phase getrocknet und eingengt. Die Reinigung erfolgte über SC mit Heptan als Elutionsmittel, wonach die Verbindung ohne weitere Charakterisierung für die Alkylierungsreaktionen eingesetzt wurde.

Ausbeute: 3.9 g \equiv 6.12 mmol (67.56 %) weißer Feststoff; R_f : 0.2 (LM 1);

1,1'-Bis-(1,2-isopropyliden-sn-glycero-3-yl)dotriacontan (57)

Die Alkylierung des 1,2-*Ip*-sn-Glycerols **25** (1.06 g \equiv 8 mmol) mit 1,1'-Dibromdotriacontan **54** (1.25 g \equiv 2 mmol) wurde nach der Methode 2 (KH: 320 mg \equiv 8 mmol) durchgeführt. Die Reinigung erfolgte durch fliehkraftvermittelte Chromatographie mit einem Heptan/CHCl₃-Gradienten.

Ausbeute: 0.95 g \equiv 1.33 mmol (66.8 %); weißer Feststoff; Schmp.: 73 – 74 °C

R_f : 0.21 (LM 2)

ESI-MS: 734.2 [M+Na]

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ (ppm): 1.23 (m, 56H, -CH₂-CH₂-CH₂-); 1.34 – 1.39 (2s, 12H, -C(CH₃)₂); 1.52 – 1.56 (m, 4H, -CH₂-O-CH₂-CH₂-); 3.37 – 3.51 (m, 8H, -CH-CH₂-O-CH₂-); 3.69 – 3.72 (m, 2H, -CH₂-CH-CH₂-); 4.01 – 4.05 (m, 2H, -CH₂-CH-CH₂-); 4.22 – 4.55 (m, 2H, -CH₂-CH-CH₂)

¹³C-NMR (CDCl₃; 100 MHz):

δ (ppm): 25.33 (-C(CH₃)₂); 25.96 – 29.61 (-CH₂-CH₂-CH₂-); 66.96 (-CH₂-CH-CH₂-); 71.83 (-CH₂-CH-CH₂); 71.89 (-CH₂-O-CH₂-); 74.78 (-CH₂-CH-CH₂-); 1094 (-C(CH₃)₃)

EA: gef.: C: 74.09 %; H: 12.04 % (ber.: C: 74.31 %; H: 12.19 %)

1,1'-Bis-(sn-glycer-3-yl)dotriacontan (59)

Die Abspaltung der *Ip*-Schutzgruppe von Verbindung **57** (900 mg \equiv 1.26 mmol) wurde entsprechend der Methode 10 durchgeführt. Die Reinigung erfolgte durch Umkristallisation aus Toluol.

Ausbeute: 630 mg \equiv 1 mmol (79.3 %); weißer Feststoff; Schmp.: 119 – 120 °C ;

R_f : 0.23 (LM 6)

ESI-MS: 653.6 [M+Na]; 669.6 [M+K]

EA: C: 71.85 %; H: 12.14 (ber.: C: 72.33 %; H: 12.46 %)

10,10'-Dimethyl-1,1'-bis-(1,2-isopropyliden-sn-glycero-3-yl)dotriacontan (58)

Die Alkylierung des 1,2-*O*-*Ip*-sn-Glycerols **23** (1.2 g \equiv 9 mmol) mit 1,1'-Dibrom-10,10'-dimethyldotriacontan **56** (1.91 g \equiv 3 mmol) wurde nach der Methode 2 (KH: 360 mg \equiv 9 mmol) durchgeführt. Die Reinigung erfolgte durch fliehkraftvermittelte Chromatographie an einem Heptan/CHCl₃-Gradienten.

Ausbeute: 1.63 g \equiv 2.2 mmol (73.3 %); farbloses Öl; R_f : 0.22 (LM 3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz):

δ (ppm): 0.76 – 0.90 (m, 6H, $-\text{CH}(\underline{\text{CH}}_3)-\text{CH}_2-$); 1.04 – 1.32 (m, 54H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}_2-$); 1.34 – 1.40 (2s, 12H, $-\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_2$); 1.5 – 1.63 (m, 4H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_2-$); 3.37 – 3.51 (m, 8H, $-\text{CH}_2-\text{O}-\underline{\text{CH}}_2-$); 4.02 – 4.25 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2-$); 4.88 – 4.99 (m, 4H, $-\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}-\text{CH}_2$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz):

δ (ppm): 19.85 ($-\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)\text{CH}_2-$); 25.55 – 32.87 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2-$); 33.9 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2$); 37.21 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$); 67.0 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$); 71.84 ($-\text{CH}_2-\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$); 71.90 ($-\text{CH}_2-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$); 74.78 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2$); 109.24 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2$)

10,10'-Dimethyl-1,1'-bis-(sn-glycero-3-yl)-dotriacontan (**60**)

Die Abspaltung der Ip-Schutzgruppe von **58** wurde entsprechend der Methode 10 durchgeführt. Die Reinigung erfolgte durch SC an einem $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ -Gradienten.

58: 1.63 g \equiv 2.2 mmol

Ausbeute: 1.41 g \equiv 2.13 mmol (97 %); weißer Feststoff; Schmp.: 55 – 57 °C

R_f : 0.28 (LM 6)

ESI-MS: 681.9 [M+Na]; 1339.3 [2M+Na]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400 MHz):

δ (ppm): 0.80 – 0.82 (2s; 6H, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)-\text{CH}_2-$); 1.24 – 1.32 (m, 54H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2$); 1.52 – 1.59 (m, 4H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$); 2.19 (s, 2H, $-\text{O}\underline{\text{H}}$); 2.61 – 2.62 (bs, 2H, $-\text{O}\underline{\text{H}}$); 3.42 – 3.51 (m, 8H, $-\text{CH}_2-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$); 3.52 – 3.54 (m, 4H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}$); 3.61 – 3.84 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2-$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz):

δ (ppm): 19.75 ($-\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)-$); 26.12 – 30.06 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2-$); 32.79 ($-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)-$); 37.13 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$); 64.33 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$); 70.44 ($-\text{CH}_2-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$); 71.87 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2-$); 72.52 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$)

EA: gef.: C: 72.35 %; H: 12.43 % (ber.: C: 72.89 %, H: 12.54 %)

1,1'-Bis-(1-O-benzyl-sn-glycer-3-yl)-dotriacontan **61**

Die Umsetzung der Verbindung **59** erfolgte nach Methode 11:

59 (800 mg \equiv 1.26 mmol); $(\text{C}_4\text{H}_9)_2\text{SnO}$ (726 mg \equiv 2.92 mmol); Molsieb (1 g); Toluol/MeOH (9/1; 10ml)

Isoliertes **59a** wird in Dimethoxyethan (10ml) aufgenommen und Benzylbromid (1.04 g \equiv 3 mmol \equiv 0.72 ml) sowie Phosphatpuffer (1.89 g K_2HPO_4 und 1.92 g KH_2PO_4 in 50 ml H_2O)

zugegeben. Die Reinigung erfolgte über fließkraftvermittelte Chromatographie an einem CHCl_3 /Ether-Gradienten.

Ausbeute: 800 mg \equiv 0.98 mmol (77.7 %); weißer Feststoff; R_f : 0.42 (LM 4)

ESI-MS: 835 [M+Na]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz):

δ (ppm): 1.23 (s, 52H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-$); 1.34 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-$); 1.41 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-$); 1.51 – 1.56 (m, 4H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-$); 2.01 – 2.03 (m, 2H, $-\text{CH}-\underline{\text{OH}}$)
3.37 – 3.48 (m, 4H, $-\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-$); 3.69 – 3.73 (m, 8H, $-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}-\underline{\text{CH}_2}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$)
4.02 – 4.06 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2-$); 4.22 – 4.26 (m, 4H, $-\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{C}_6\text{H}_5$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz):

δ (ppm): 25.57 – 29.83 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-$); 67.02 ($-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2-$); 71.86 ($-\text{O}-\text{CH}_2-$); 71.92 ($-\underline{\text{CH}_2}-\text{O}-$); 74.79 ($-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}-\text{CH}_2-$)

EA: gef.: C: 76.77 %; H: 11.25 % (ber.: C: 76.99 %, H: 11.18 %)

5. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] C. R. Woese, O. Kandler, M. L. Wheelis: Proc. Natl. Acad. Sci. USA **1990**, 87, 4576 – 4579
- [2] O. Kandler: Biochem. Soc. Symp. **1992**, 58, 195 – 207
- [3] C. J. Bult, O. White, G. J. Olsen et. al. : Science **1996**, 273, 1058 – 1073
- [4] D. R. Smith, L. A. Doucette-Stamm: J. of Bacteriology **1997**, 7135 – 7155
- [5] M. Kates: Biochem. Soc. Symp. **1992**, 58, 51 – 72
- [6] A. Gliozzi, A. Relini: in: Handbook of nonmedical Applications of Liposomes Bd. II; Y. Barenholz, D. D. Lasic (Eds.); CRC Press, New York **1996**, 329 – 348
- [7] S. Bauer, K. Heckmann, L. Six, C. Strobl: Desalination **1983**, 46, 369 – 378
- [8] K. Ring, B. Henkel, A. Valenteijn, R. Gutmann: Liposomes as Drug Carriers, K. H. Schmidt (Ed.), Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart **1986**, 100 – 123
- [9] M. T. Madigan, B. L. Marrs: Scientific American **1997**, 66 – 71
- [10] U. F. Heiser: Dissertation A **1998**, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
- [11] G. D. Sprott: J. of Bioenerg. and Biomembr. **1992**, 24, 555 – 566
- [12] M. Kates: The Biochemistry of Archaea; M. Kates, D. J. Kushner, A.T. Matheson (Eds.) ; Elsevier, Amsterdam, London, New York, Tokyo **1993**, 261 – 295
- [13] M. Nishihara, H. Morii, Y. Koga: J. of Biochemistry **1987**, 101, 1007 – 1015
- [14] M. Kates: Ether Lipids: Chemistry and Biology; Academic Press, New York **1972**, 351 – 398
- [15] M. Kates: in: Glycolipids, Phospholipids and Sulfoglycolipids; Plenum Press, New York **1990**, 1 – 22
- [16] A. Gambacorta, A. Gliozzi, M. de Rosa: World J. of Microbiol. and Biotechn. **1995**, 11, 115 – 131
- [17] G. D. Sprott, L. Ekiel, C. J. Dicaire: J. of Biolog. Chem. **1990**, 265, 13735 – 13740
- [18] A. Sugai, R. Sakuma, I. Fukuda, N. Kurosawa, Y. H. Itoh, K. Kon, S. Ando, T. Itoh: International Workshop for Molecular Biology and Biotechnology of Extremophiles and Archaeobacteria **1993**; 29 – 30
- [19] M. Kates: in: Molecular Markers in Environmental Geochemistry; American Chemical Society; **1997**; 35 – 48
- [20] H. Eibl. : Angew. Chemie **1984**, 96, 247 – 261

- [21] J. L. C. van de Vossenberg, A. J.M. Driessen, W. N. Konings: *Extremophiles* **1998**, 2, 63 – 70
- [22] M. de Rosa, A. Gambacorta, A. Gliozzi: *Microbiolog. Reviews* **1986**, 50, 70 – 80
- [23] S. J. Singer, G. L. Nicholson: *Science* **1972**, 175, 720 – 731
- [24] A. L. Lehninger: in: *Prinzipien der Biochemie*; Walter de Gruyter, New York **1987**, 335 – 366
- [25] M. de Rosa: *Thin Solid Films* **1996**, 284 – 285, 13 – 17
- [26] E. Blöchl, R. Rachel, S. Burga, D. Hafenbradl, H. W. Jannasch, K. O. Stetter: *Extremophiles* **1997**, 1, 14 – 21
- [27] E. L. Chang: *Biochem. and Biophys. Res. Comm.* **1994**, 202, 673 – 679
- [28] Q. Fan, A. Relini, D. Cassinadri, A. Gambacorta, A. Gliozzi: *Biochim. Biophys. Acta* **1995**, 1240, 83 – 88
- [29] K. Yamauchi, K. Doi, Y. Yoshida, M. Kinoshita: *Biochim Biophys. Acta* **1993**, 1146, 178 – 182
- [30] M. G. L. Elferink, J. G. de Wit, A. J. M. Driessen, D. R. Smith, W. N. Konings: *Biochim. Biophys. Acta* **1994**, 1193, 247 – 254
- [31] D. L. Tolson, R. K. Latta, G. B. Patel, G. D. Sprott: *J. Liposome Res.* **1996**, 6, 755 – 776
- [32] H. J. Freisleben, C. Neisser, H. Hartmann, P. Rudolph, P. Gech, K. Ring, W. E. G. Müller: *J. Liposome Res.* **1993**, 3, 817 – 833
- [33] G. P. Patel, B. W. Agnew, L. Deschatelets, L. P. Fleming, G. D. Sprott: *Int. J. Pharmaceutics* **2000**, 194, 39 – 49
- [34] C. G. Choquet, G. P. Patel, G. D. Sprott: *Can. J. of Microbiol.* **1996**, 42, 183 – 186
- [35] G. D. Sprott, D. L. Tolson, G. B. Patel: *FEMS Microbiol. Letters* **1997**, 154, 17 – 22
- [36] H.- J. Freisleben, J. Bormann, D. L. Litzinger, F. Lehr, P. Rudolph, W. Schatton, L. Huang: *J. Liposome Res.* **1995**, 5, 215 – 223
- [37] G. B. Patel, G. D. Sprott: *Critical Rev. in Biotechn.* **1999**, 19, 317 – 357
- [38] G. Gregoriadis, I. Gursel, M. Gursel, B. McCormack: *J. of contr. Release* **1996**, 41, 49 – 56
- [39] A. C. Allison, G. Gregoriadis: *Nature* **1974**, 252, 252
- [40] L. Krishnan, S. Sad, G. B. Patel, G. D. Sprott: *J. of Immunology* **2000**, 165, 5177 – 5185
- [41] G. D. Sprott, C. J. Dicaire, L. P. Fleming, G. B. Patel: *Cells and Materials* **1996**, 6, 143 – 155

- [42] D. E. Bierer, R. E. Gerber, S. D. Jolad, R. P. Ubillas, J. Randle, E. Nauka, J. Latour, J. M. Dener, D. M. Fort, J. E. Kuo, W. D. Inman, L. G. Dubenko, F. Ayala, A. Ozioko, C. Obialor, E. Elisabetsky, T. Carlson, T. V. Truong, R. C. Bruening: *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7022 – 7026
- [43] U. F. Heiser, B. Dobner: *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1997**, 809 – 815
- [44] C. G. Choquet, G. B. Patel, G. D. Sprott: in: *Advances in Bacterial and Paracrystalline Surface Layers*; T. J. Beveridge, S. F. Koval (Eds.); Plenum Press, New York **1993**; 257 – 268
- [45] T. Eguchi, T. Terachi, K. Kakinuma: *Tetrahedron Letters* **1993**, 34, 2185 – 2178
- [46] T. Eguchi, T. Terachi, K. Kakinuma: *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1994**, 137 – 138
- [47] T. Eguchi, H. Kano, K. Kakinuma: *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1996**, 365 – 366
- [48] T. Eguchi, H. Kano, K. Arakawa, K. Kakinuma: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, 70, 2545 – 2554
- [49] K. Arakawa, H. Kano, T. Eguchi, Y. Nishiyami: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, 72, 1575 – 1581
- [50] D. E. Bergbreiter, G. M. Whitesides: *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 779 – 782
- [51] M. Tamura, J. Kochi: *Synthesis* **1971**, 303 – 305
- [52] S. Suzuki, M. Shioni, Y. Fujiko: *Synthesis* **1983**, 804 – 806
- [53] S. B. Mirviss: *Org. Chem.* **1983**, 54, 1948 – 1951
- [54] B. H. Lipshutz, J. A. Kozlowski, R. S. Wilhelm: *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 546 – 550
- [55] B. Lipshutz, R. S. Wilhelm, J. A. Kozlowski: *Tetrahedron* **1984**, 40, 5005 – 5038
- [56] G. Cahiez, C. Chaboche, M. Jezequell: *Tetrahedron* **2000**, 56, 2733 – 2737
- [57] J. F. Normant: *Synthesis* **1972**, 63 – 80
- [58] U. F. Heiser, B. Dobner: *Chem. Comm.* **1996**, 2025 – 2026
- [59] B. Dobner: *Dissertation B* **1990**, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
- [60] G. Hirt, R. Berchthold: *Pharm. Acta Helv.* **1958**, 33, 349 – 356
- [61] H. Eibl: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1987**, 74, 4074 – 4077
- [62] J.-H. Fuhrhop, D. Fritsch: *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 130 – 137
- [63] P. Goueth, A. Ramiz, G. Ronco, G. Mackenzie, P. Villa: *Carbohydr. Res.* **1995**, 266, 171 – 189
- [64] W. V. Dahlhoff: *Zeitschrift für Naturforschung* **1988**, 43b, 1367 – 1369
- [65] J.-H. Fuhrhop, J. Mathieu: *J. Chem. Comm.* **1983**, 144 – 145
- [66] J.-H. Fuhrhop, H. H. David, J. Mathieu, U. Liman, H.-J. Winkler, E. Boekema: *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 1785 – 1791

- [67] G. Lecollinet, R. Auzely-Velty, T. Benvegna, J. W. Goodby, D. Plusquellec: *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3139 – 3150
- [68] J. Guilbot, T. Benvegna, N. Legros, D. Plusquellec: *Langmuir* **2001**, 17, 613 – 618
- [69] G. Lecollinet, R. Auzely-Velty, T. Benvegna, G. Mackenzie, J. W. Goodby, D. Plusquellec: *Chem. Comm* **1998**, 1571 – 1572
- [70] J.-H. Fuhrhop, R. Bach: *Adv. Supramol. Chem.* **1992**, 2, 25 – 63
- [71] J.-H. Fuhrhop; M. Krull; A. Schulz, D. Möbius: *Langmuir* **1990**, 6, 497 – 505
- [72] M. Schwarz, P. S. J. Oliver: *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2410 – 2411
- [73] T. W. Greene, P. G. M. Wuts: in: *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. Auflage; John Wiley and Sons, New York **1991**; S. 123 – 126
- [74] S. J. Angyal, R. J. Beveridge: *Carbohydr. Res.* **1978**, 65, 235 – 243
- [75] K. Yamauchi, A. Moriya, M. Kinoshita: *Biochim. Biophys. Acta* **1989**, 1003, 151 – 160
- [76] K. Yamauchi, K. Togawa, M. Kinoshita: *J. Biochem.* **1996**, 119, 115 – 119
- [77] W. F. Berkowitz, D. Pan, R. Bitman: *Tetrahedron Letters* **1993**, 34, 4297 - 4300
- [78] J. M. Kim, D. H. Thompson: *Langmuir* **1992**, 8, 637 – 644
- [79] S. Svenson, D. H. Thompson: *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7180 – 7182
- [80] D. H. Thompson, C. B. Svendsen, C. Di Meglio, V. C. Anderson: *J. Org. Chem* **1994**, 59, 2945 – 2955
- [81] C. Di Meglio, S. B. Rananavare, S. Svenson, D. H. Thompson: *Langmuir* **2000**, 16, 128 – 133
- [82] G. Wang, R. I. Hollingworth: *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4140 – 4147
- [83] F. M. Menger, S. Brocchini, X. Y. Chen: *Angew. Chemie* **1992**, 104, 1542 – 1543
- [84] F. M. Menger, X. Y. Chen, S. Brocchini, H. P. Hopkins, D. Hamilton: *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 6600 – 6608
- [85] F. M. Menger, X. Y. Chen: *Tetrahedron Letters* **1996**, 37, 323 – 326
- [86] T. Eguchi, K. Ibaragi, K. Kakinuma: *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2689 – 2698
- [87] K. Arakawa, H. Kano, T. Eguchi, Y. Nishiyama, K. Kakinuma: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, 72, 1575 – 1581
- [88] P. Nuhn, G. Brezesinski, B. Dobner, G. Förster, M. Gutheil, H.- D. Dörfler: *Chem. Phys. Lipids* **1986**, 39, 221 – 236
- [89] F. M. Menger, M. C. Wood, Q. Z. Zhou, H. P. Hopkins, J. Fumero: *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6804 – 6810
- [90] K. Yamauchi, Y. Sakamoto, A. Moriya, K. Yamada, T. Hosokawa, T. Higuchi, M. Kinoshita: *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3188 – 3191

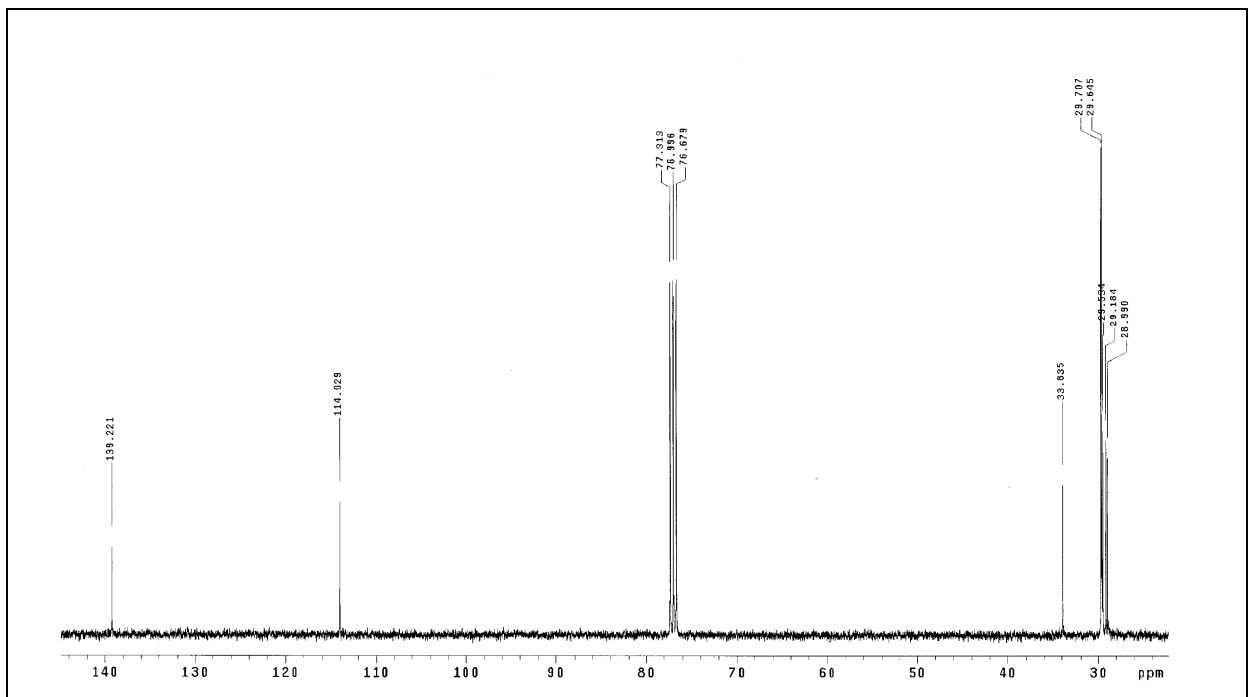
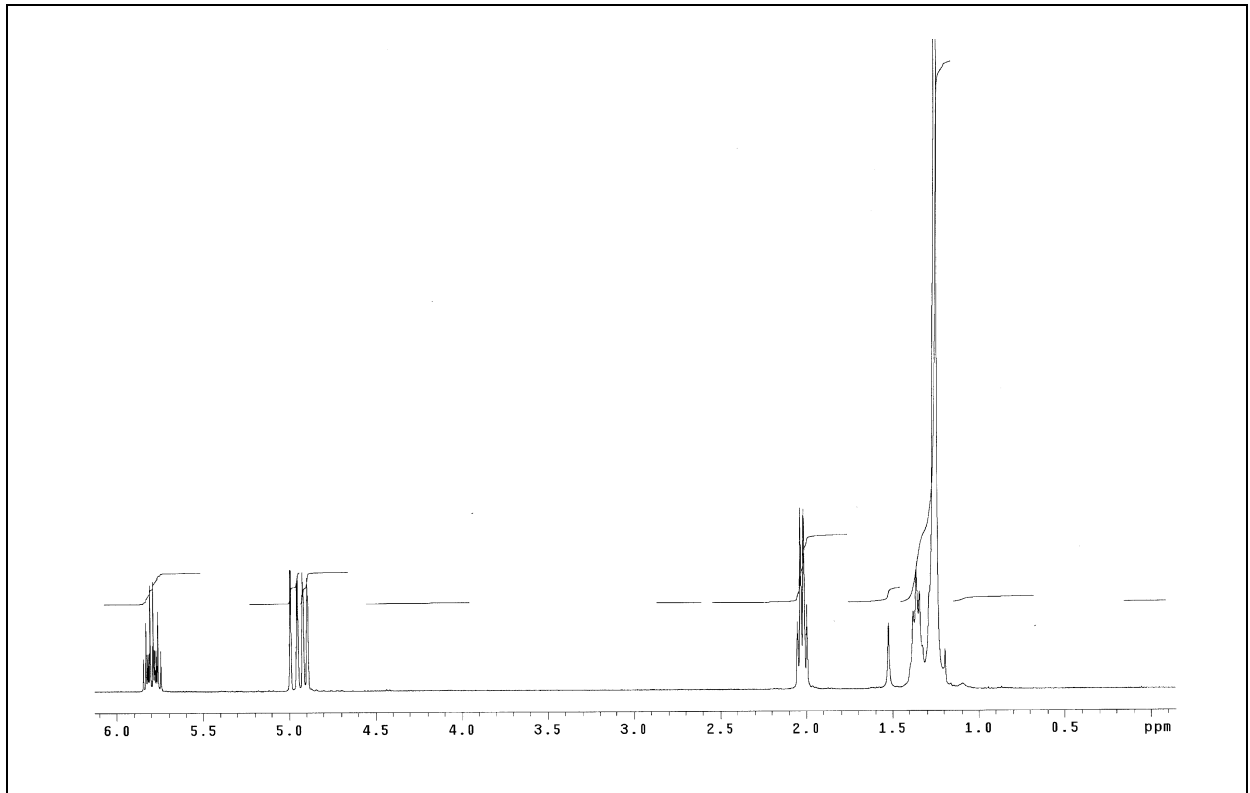
- [91] U. F. Heiser, R. Wolf, B. Dobner: Chem. Phys. Lipids **1997**, 90, 25 – 30
- [92] G. P. Hazlewood, N. G. Clarke, R. M. C. Dawson: Biochem. J. **1980**, 191, 555 – 560
- [93] T. D. Brock, M. T. Madigan, J. M. Martinko, J. Parker: in: Biology of Microorganisms; Prentice-Hall Intern. ; London **1994**; 7. Auflage; 653 – 655
- [94] N. G. Clarke, G. P. Hazlewood, R. M. C. Dawson: Biochem. J. **1980**, 191, 561 – 569
- [95] J. F. Soordsma, C. Piantadosi, F. Snyder: Cancer Research **1970**, 30, 309 – 311
- [96] F. Bauer, K.-P. Rueß, M. Liefländer: Lieb. Ann. Chem. **1992**, 47 – 50
- [97] M. Pereyre, J.-P. Quintard, A. Rahm: Tin in Organic Synthesis, Butterworth; London, Boston, Durban, Singapore, Sydney, Toronto, Wellington **1986**
- [98] A. Eidam: Diplomarbeit **2001**, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
- [99] B. Rattay: Dissertation A **1990**, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
- [100] F. M. Menger, M. G. Wood, S. Richardson, Q. Zhou, A. R. Elrington, M.J. Sherrod: J. Am. Chem. Soc. **1988**, 110, 6797 – 6803
- [101] P. L. Creger: J. Am. Chem. Soc. **1970**, 92, 1397 – 1398
- [102] B. Dobner, P. Nuhn: Chem. Phys. Lipids **1991**, 60, 21 – 28
- [103] Y. Le Merrer, A. Dureault, C. Creck, D. Micas-Languin, C. Gravier, J.-C. Depezay: Heterocycles **1987**, 25, 541 – 548
- [104] J. Jakob: Dissertation A **1998**, Martin-Luther-Universität Halle- Wittenberg
- [105] D. Arnold, H. U. Weltzien, O. Westphal: Liebigs Ann. Chem. **1967**, 70, 234 – 239
- [106] J. N. Israelachvill, S. Marcelja, R. G. Horn: Quater. Rev. Biophys. **1980**, 13, 121 – 200
- [107] K. Yamauchi, M. Kinoshita: Progr. Polym. Science **1993**, 18, 763 – 804
- [108] T. Ackermann: in: Physikalische Biochemie; Springer Verlag; Berlin Heidelberg **1992**, 150 – 184
- [109] J. N. Isrealachvilli: in: Intermolecular and surface forces; H. B. Jovanovich (Ed.); Academic Press Limited, London **1994**; 2. Auflage; 341 – 389
- [110] I. Zimmermann: Dissertation A **1997**, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
- [111] Th. Reih: Dissertation A **2002**, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
- [112] D. Lin-Vien, N. B. Colthup, W. G. Faterly, J. K. Grasselle: The Handbook of Infrared and Raman Characteristic Frequencies of Organic Molecules; Academic Press; Boston **1991**
- [113] M. O' Keeffe; S. Andersson: Acta Cryst. **1977**, A33, 914 – 923
- [114] L. Fittabile, M. Robello, A. Relini, M. De Rosa, A. Gliozzi: Thin Solid Films **1996**, 284-285, 735 – 738

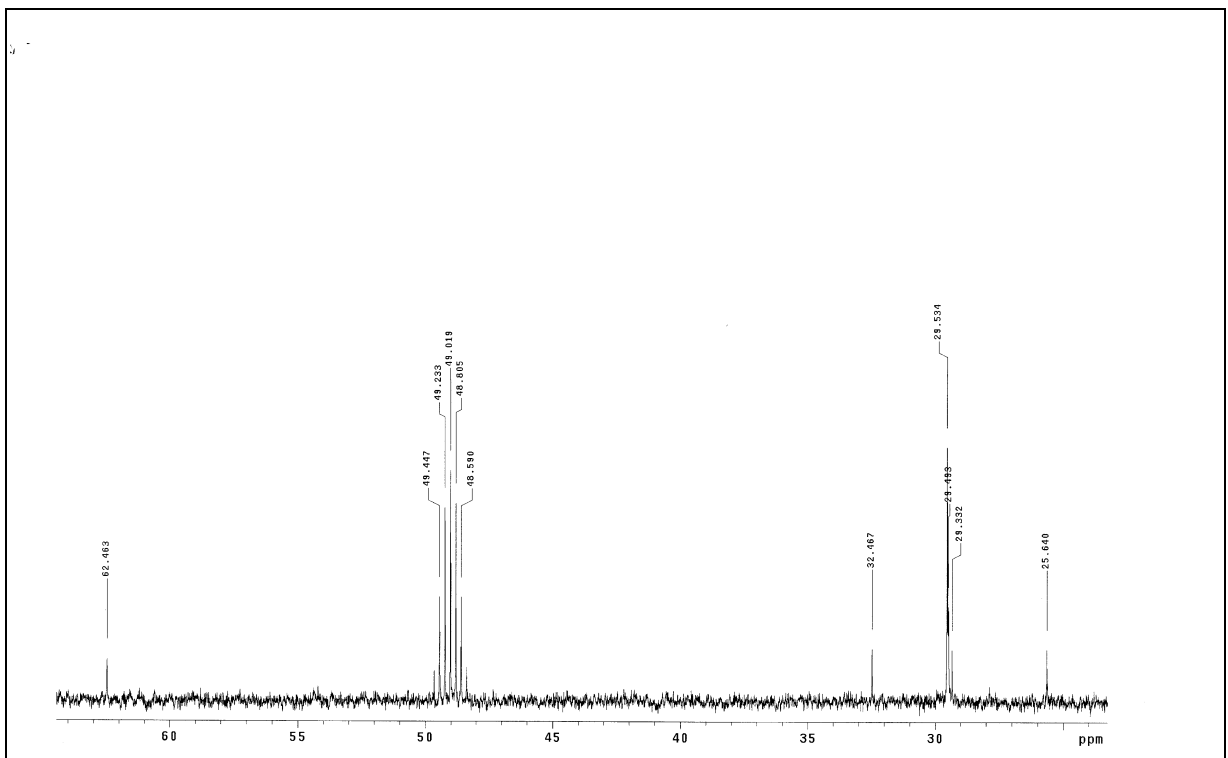
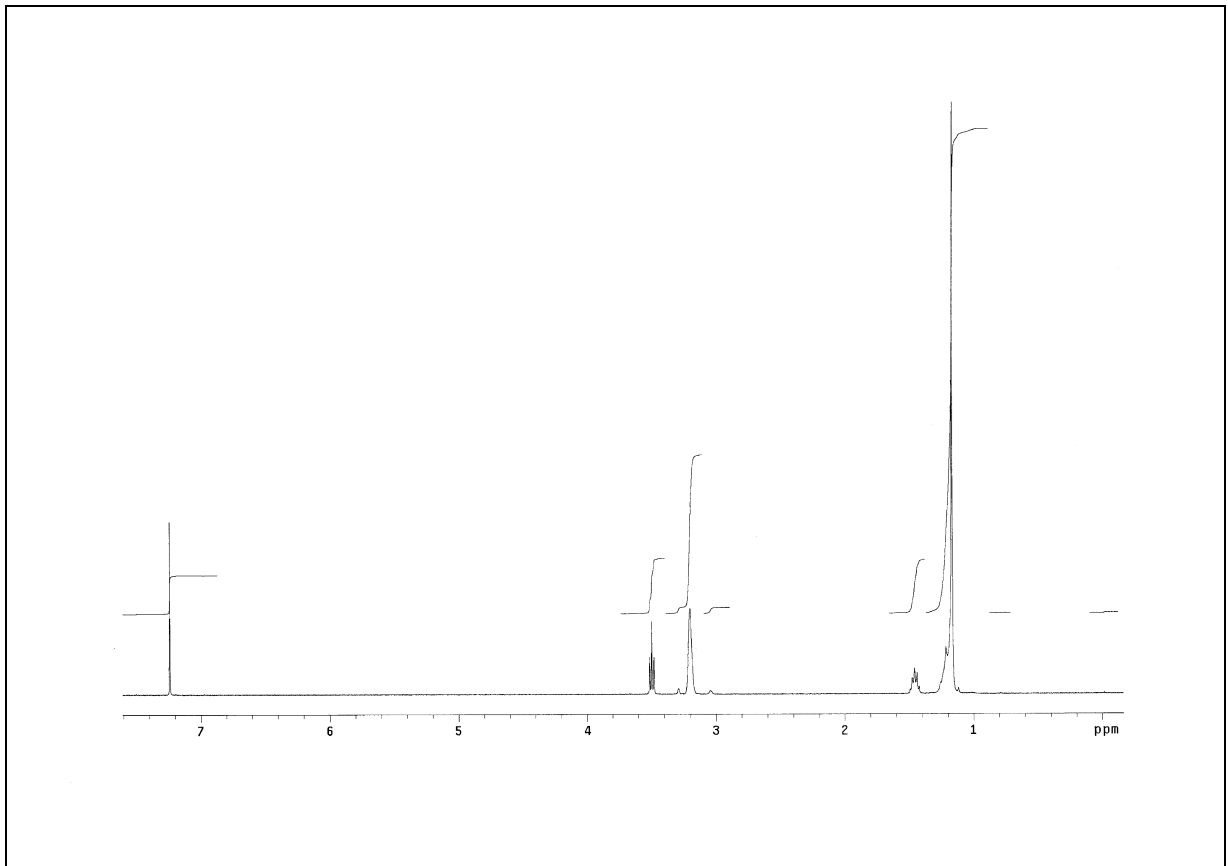
- [115] D. Blöcher, R. Gutermann, B. Henkel, K. Ring: *Biochim. Biophys. Acta* **1984**, 778, 74 – 80
- [116] G. Brezesinski, H.-J. Mögel: in: *Grenzflächen und Kolloide*; Spektrum Akademischer Verlag GmbH; Heidelberg, Berlin, Oxford **1993** ; S. 63 – 75
- [117] R. Lauter: Dissertation A **2001**, Universität Potsdam
- [118] S. Dante, M. De Rosa, O. Francesangeli, C. Nicolini, F. Rustichelli, V. I. Troitsky: *Thin Solid Films* **1996**, 284-285, 459 – 463
- [119] S. Dante, M. G. Ponzi-Bossi, F. Rustichelli: *Electrical and Related Properties of Organic Solids* **1997**, 431 – 442
- [120] M. Plate, M. Overs, H. J. Schäfer: *Synthesis* **1998**, 9, 1255 – 1258
- [121] M. Fix, M. Sieber, M. Overs, H.-J. Schäfer, H.-J. Galla: *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2000**, 2, 4515 – 4520
- [122] S. Jacobi, L. F. Chi, M. Overs, H.-J. Schäfer, H. Fuchs: *Thin Solid Films* **1998**, 327-329, 180 – 184
- [123] B. M. J. Kellner, D. A. Cadenhead: *J. Coll. Interf. Sci* **1978**, 63, 452 – 460
- [124] *Organikum: Autorenkollektiv*; Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin **1990**; 638 – 659
- [125] H. Jatzkewitz, E. Mehl: *Z. physiol. Chemie* **1960**, 320, 251 – 257
- [126] J. C. Dittmer, R. L. Lester: *J. Lipid Research* **1964**, 5, 126 – 127
- [127] F. Campen, V. Gasol, A. Guerro: *Synthesis* **1987**, 511 – 512
- [128] M. Miyashita, A. Yoshikoshi, P. A. Greco: *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3772 – 3774

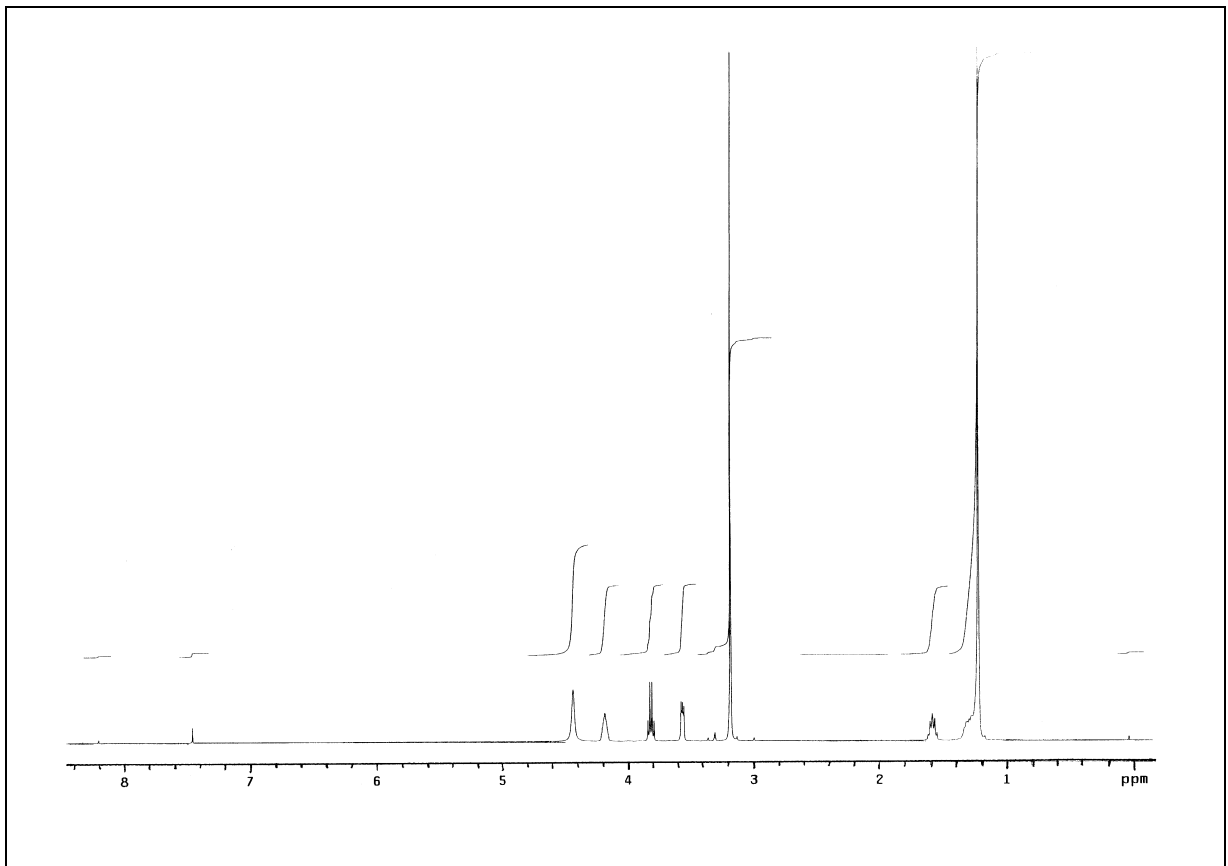
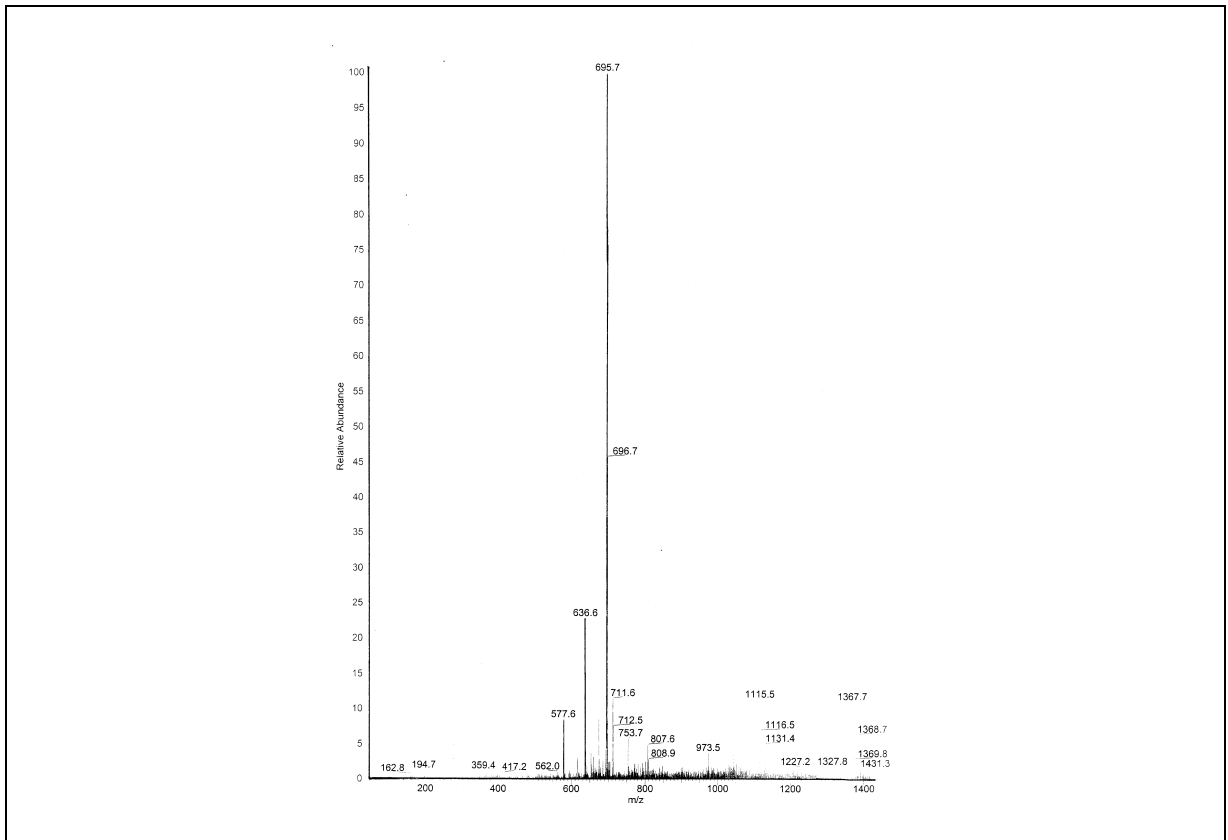
6. ANHANG

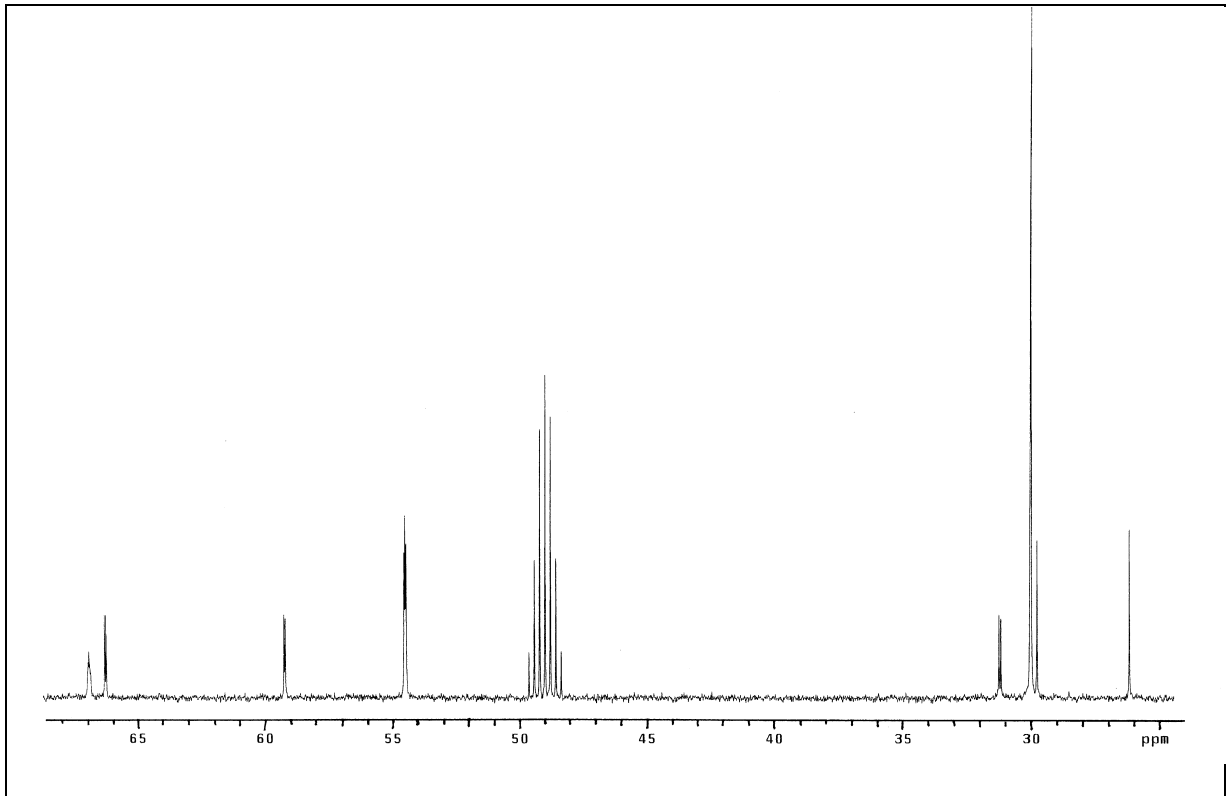
ESI-Massen- ; ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren ausgewählter Verbindungen

Docosan-1,21-dien (12)

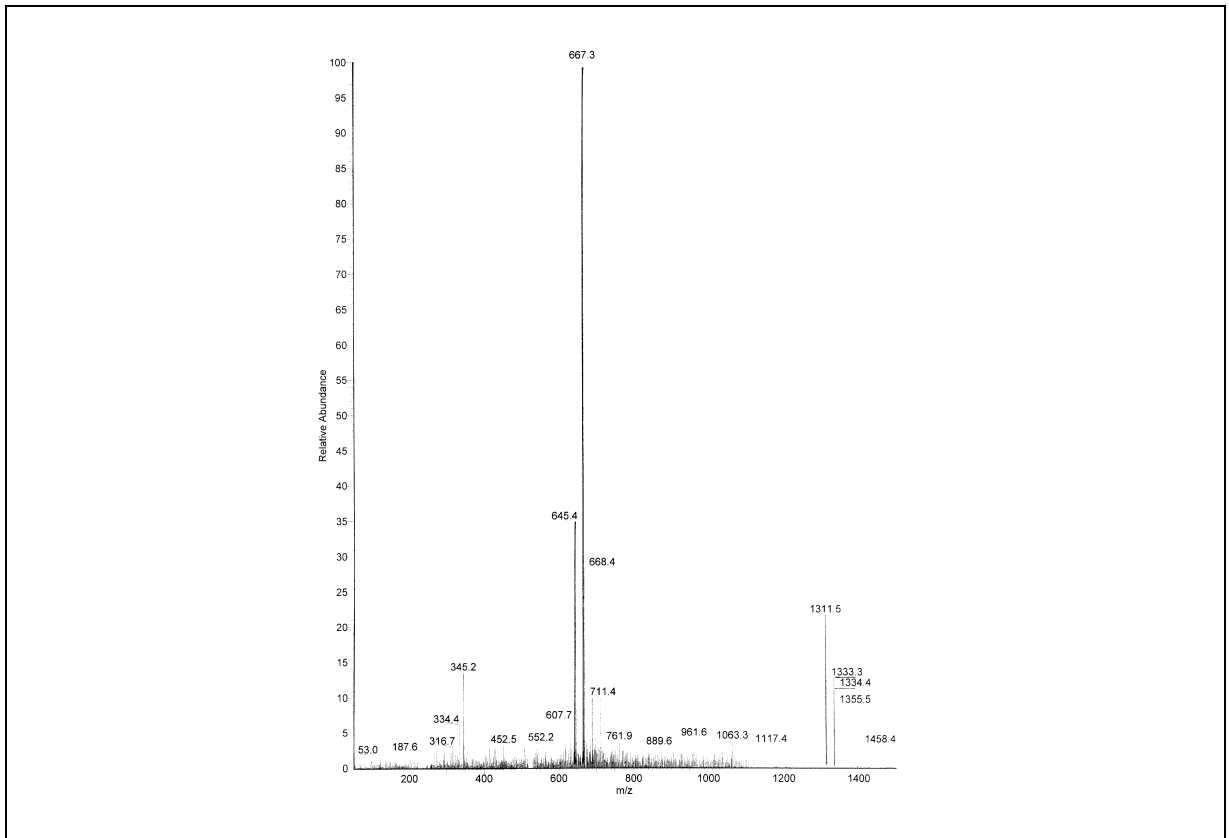


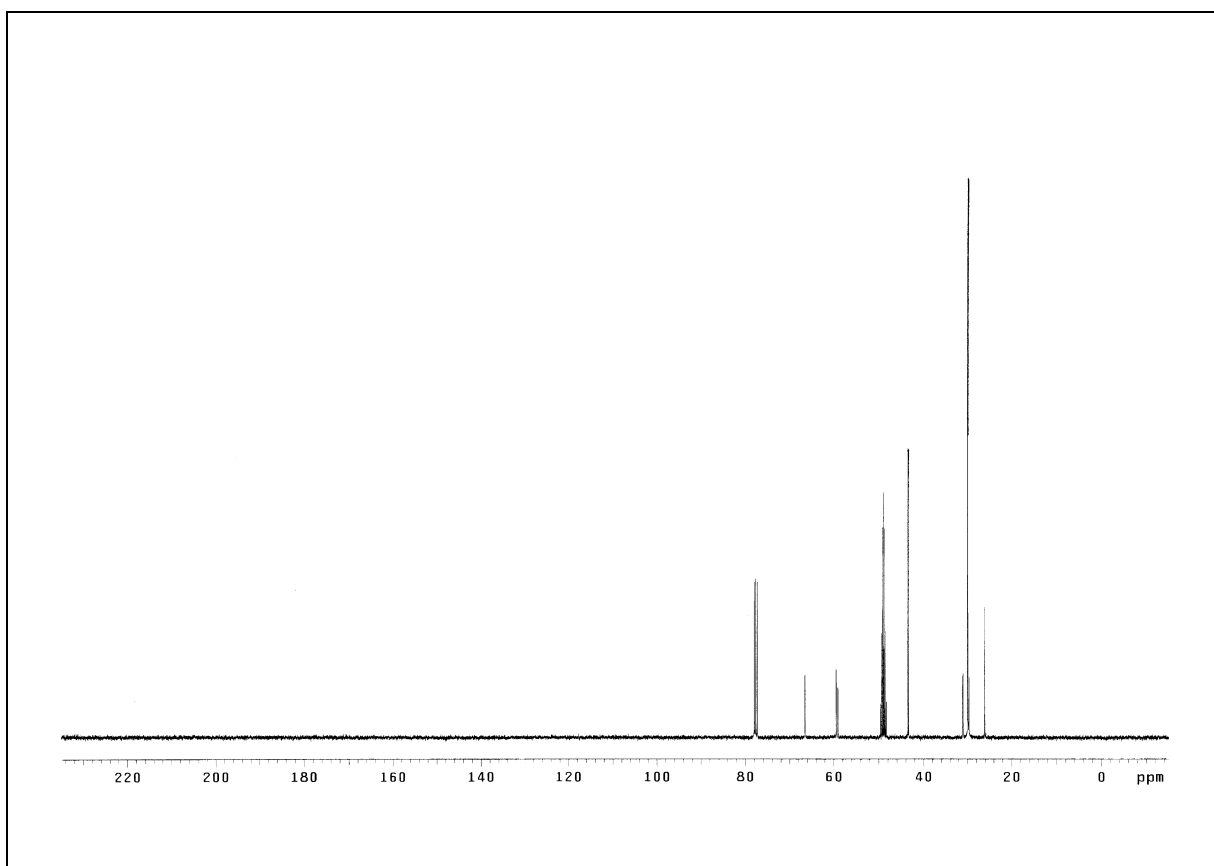
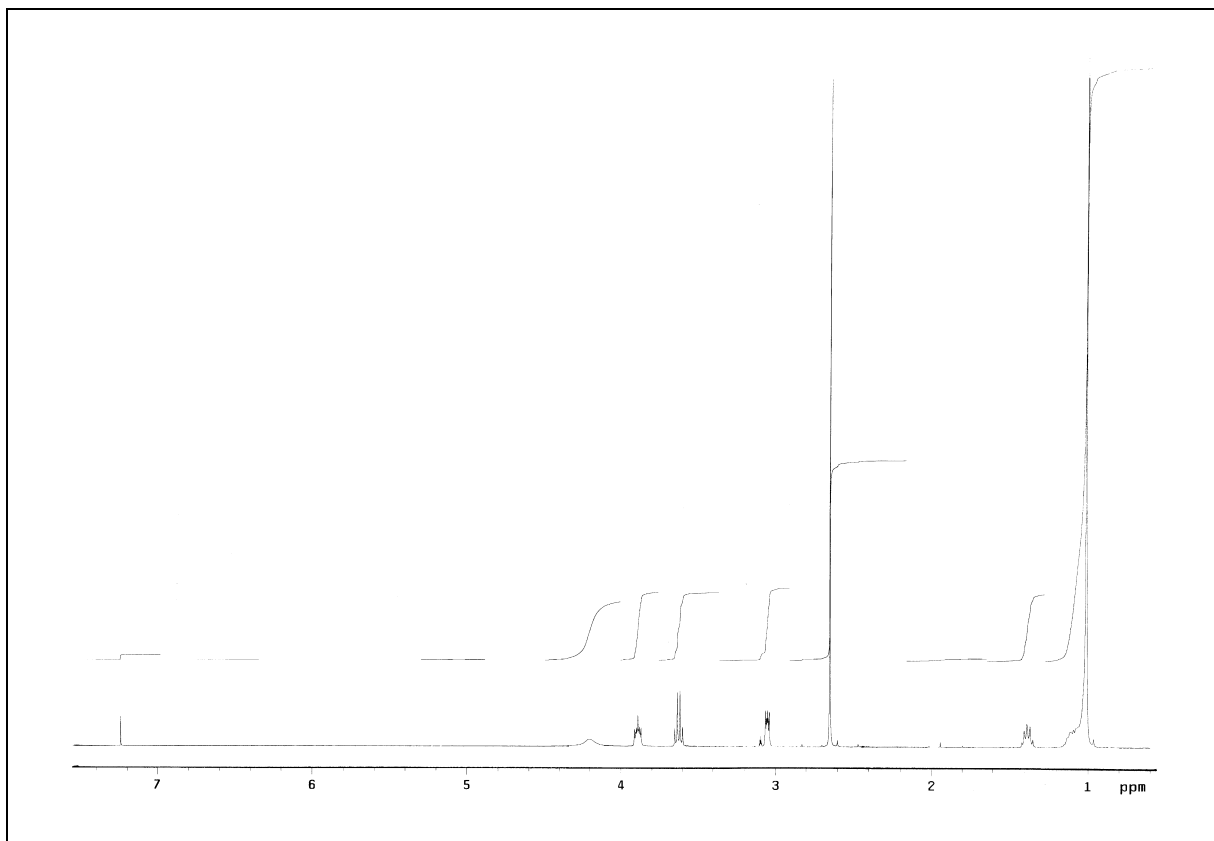
Docosan-1,21-diol (**8**)

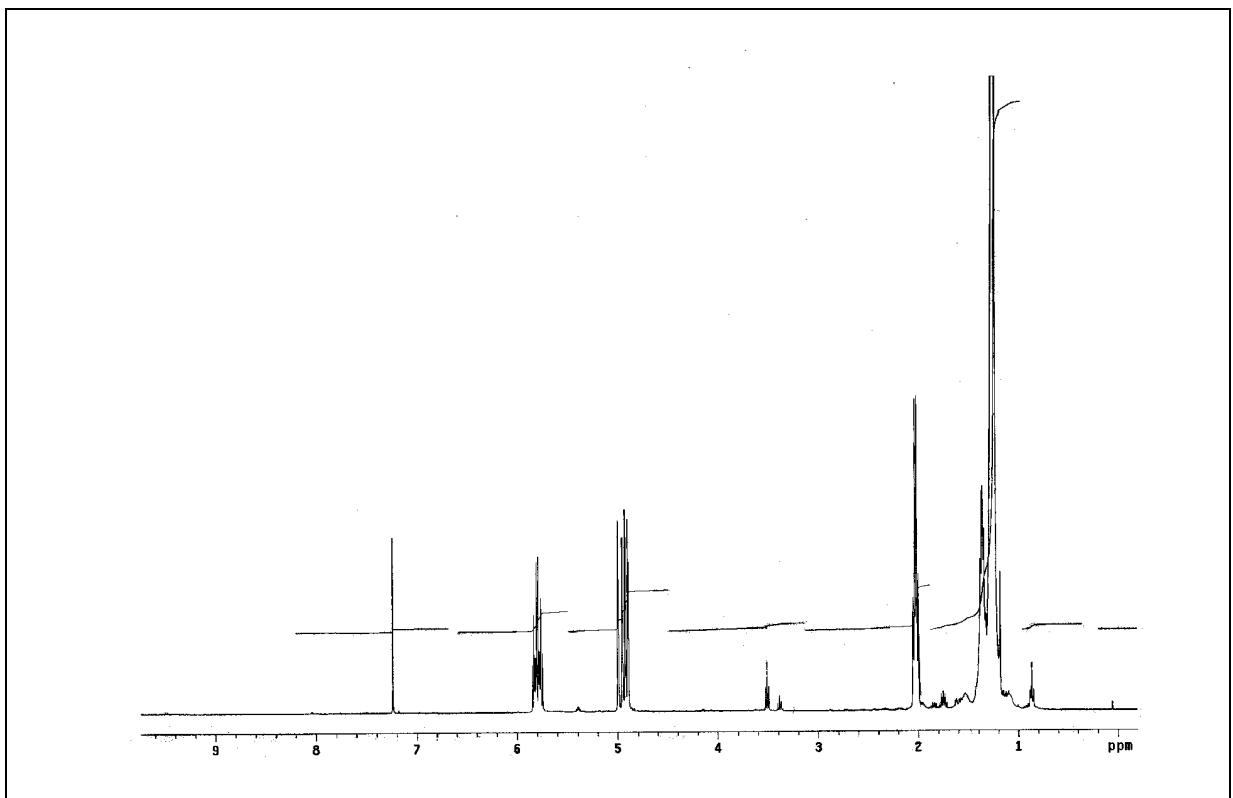
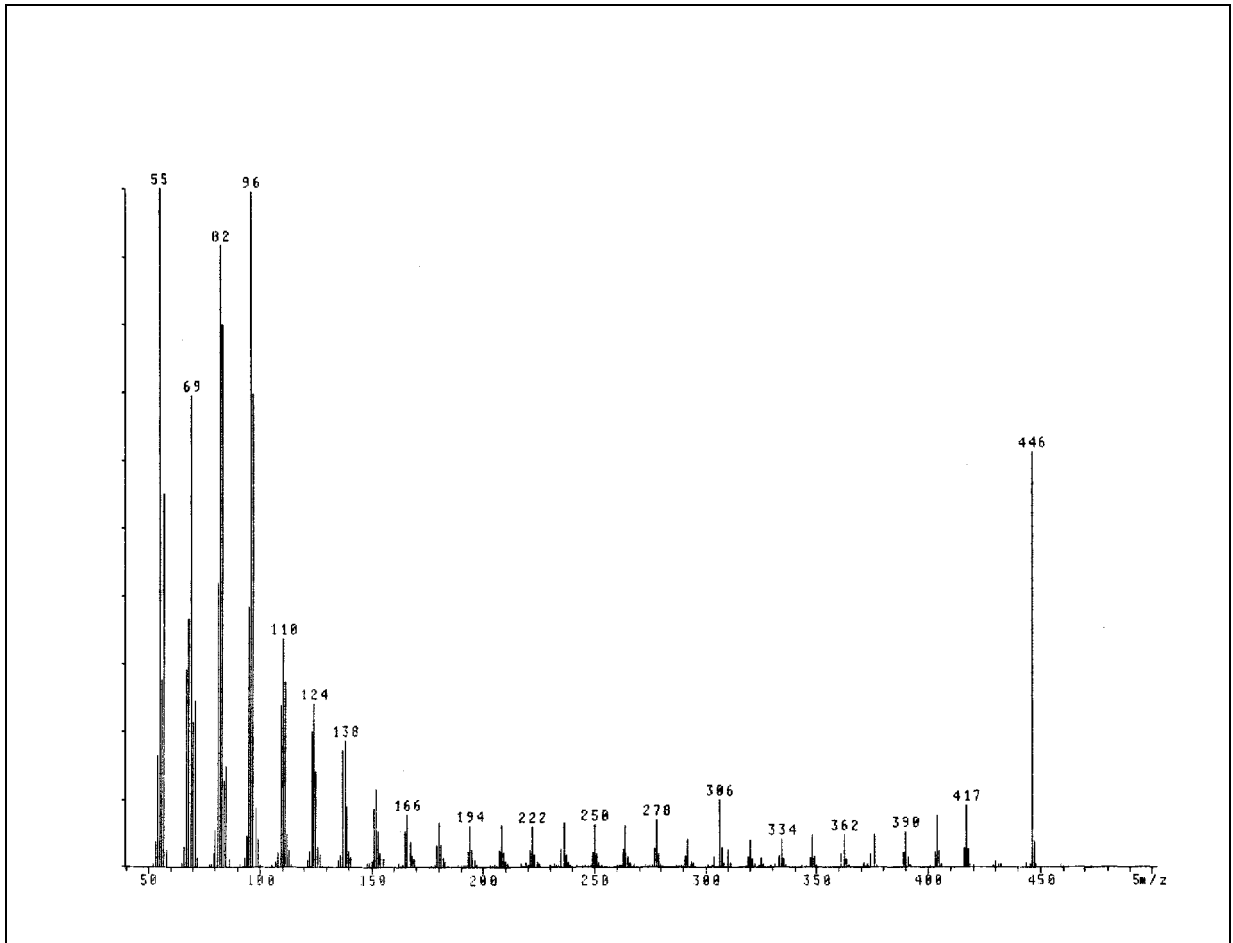
Docosan-1,1'-diyl-bis-[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] (**1**)

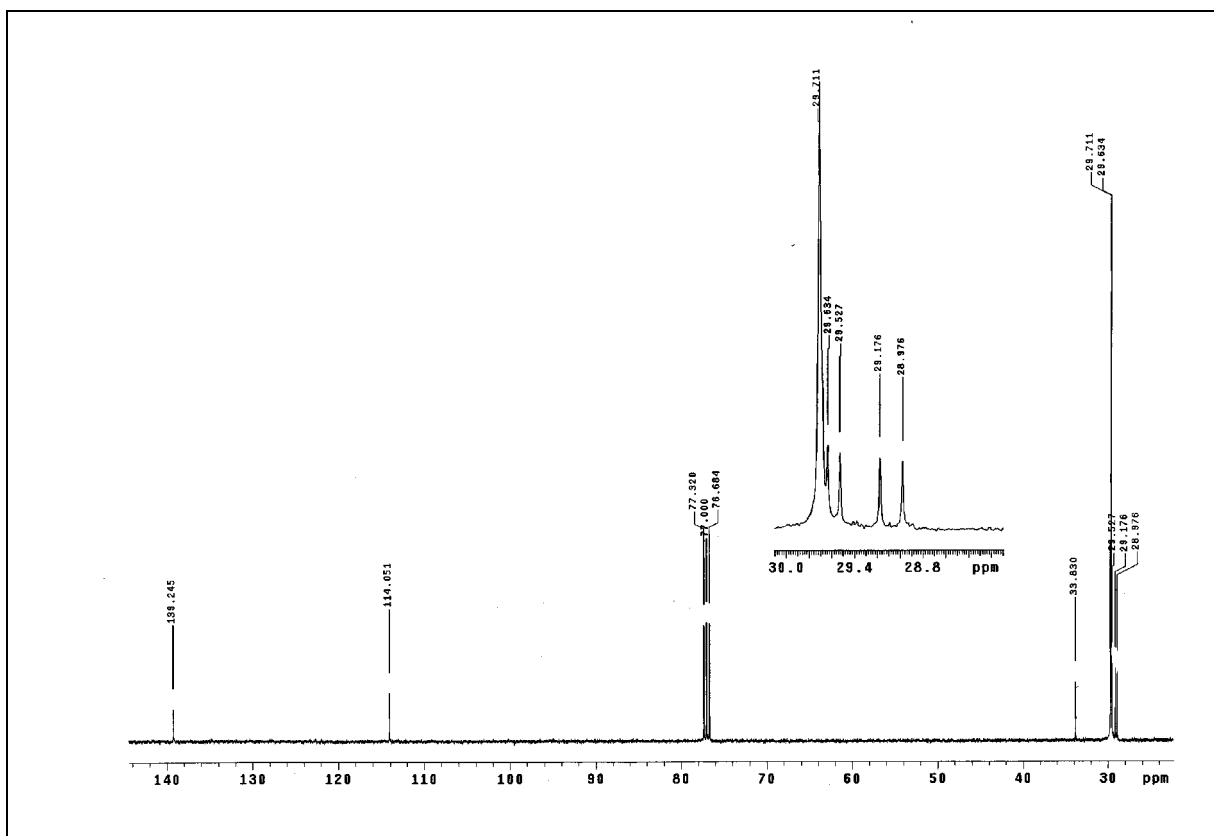


Docosan-1,1'-diyl-bis-[2-(dimethylammonio)-ethylphosphat] (2)

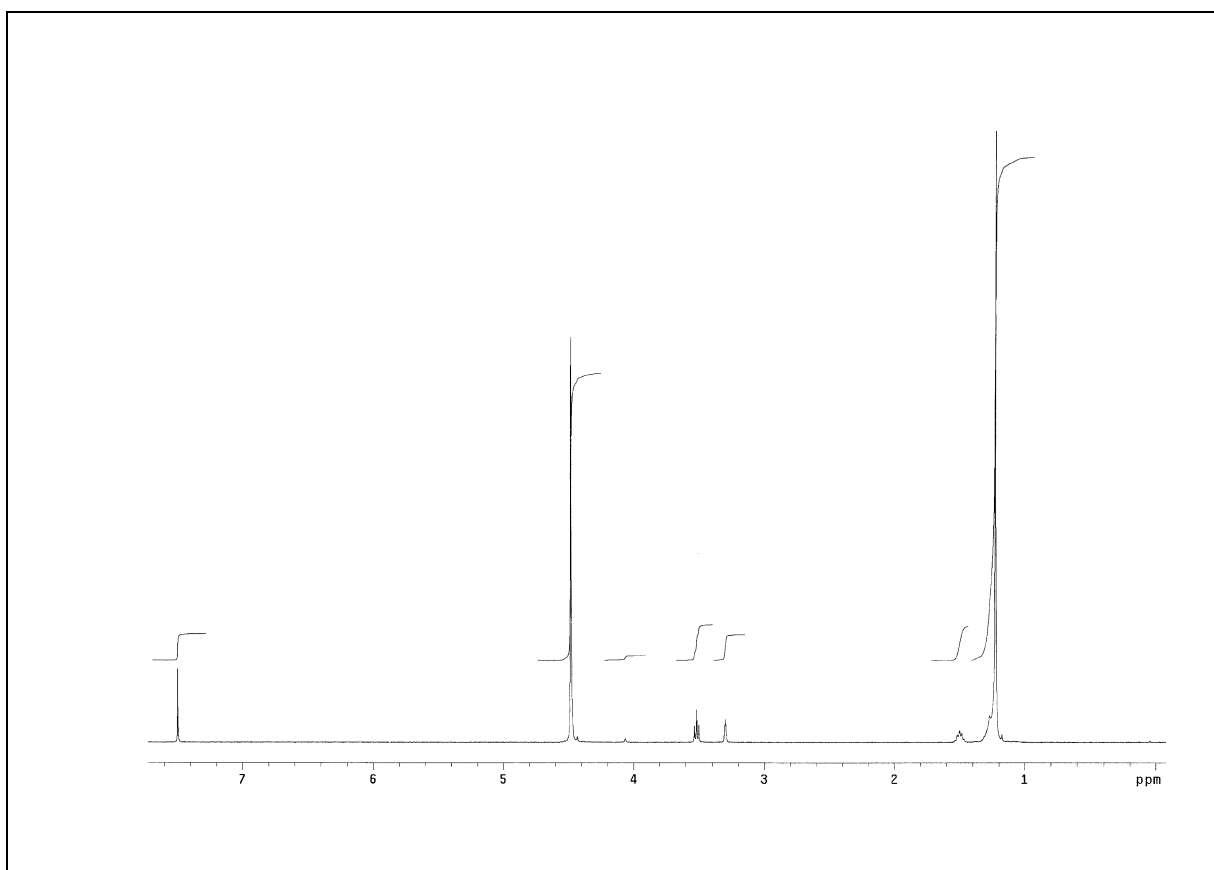




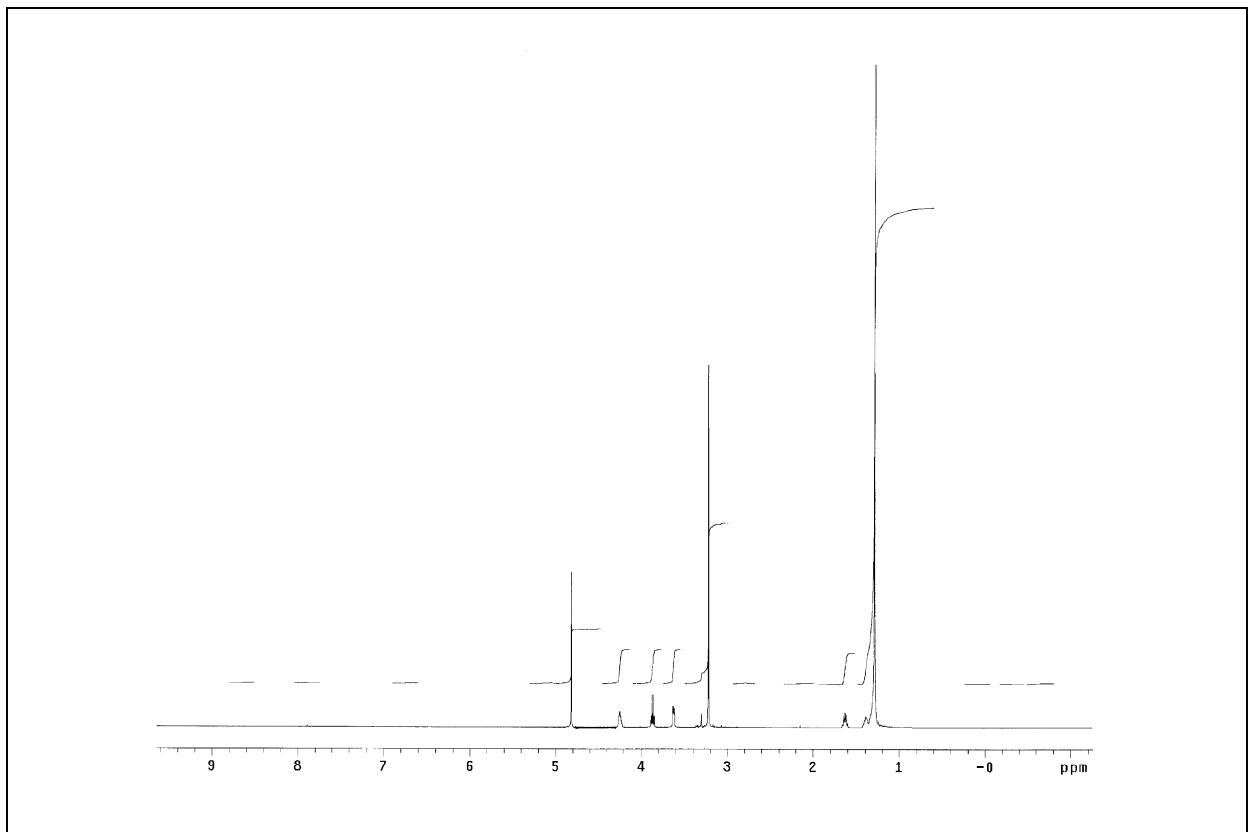
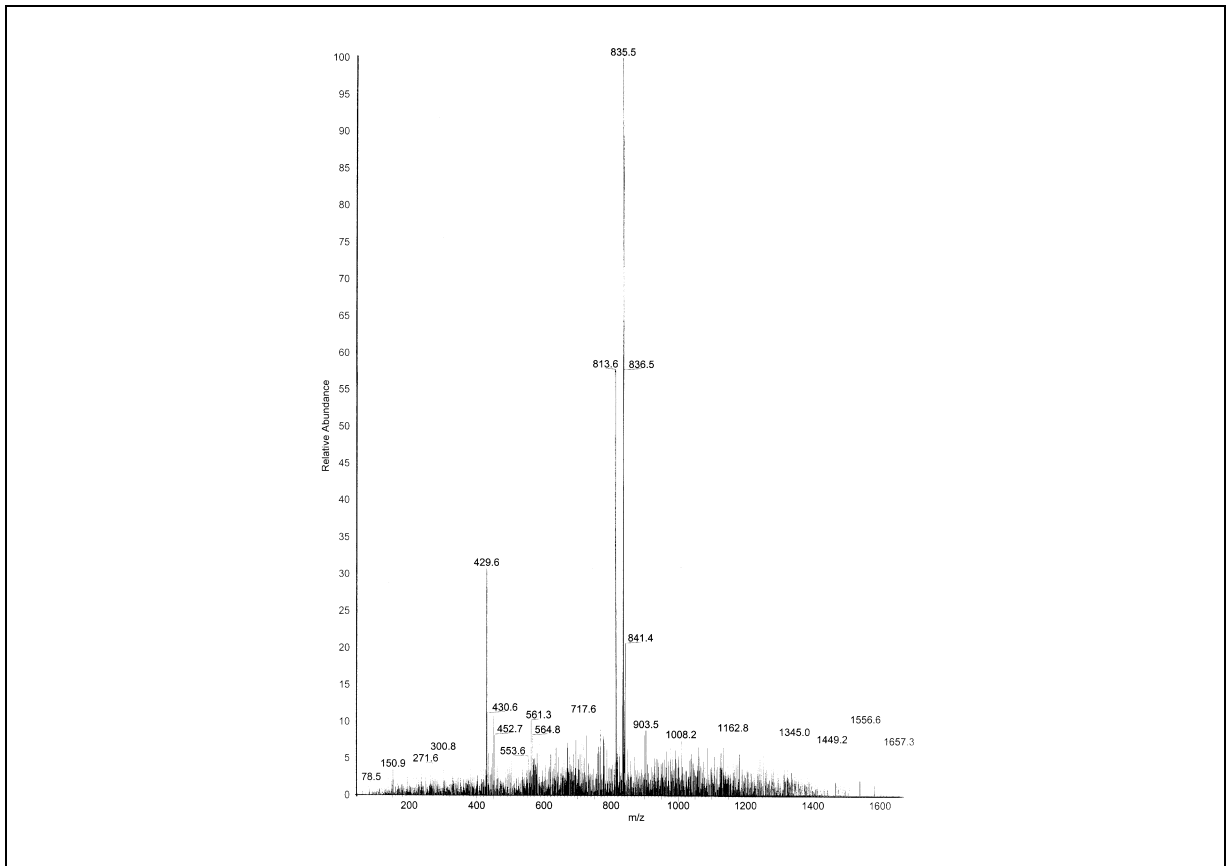
Dotriacontan-1,21-dien (**14**)

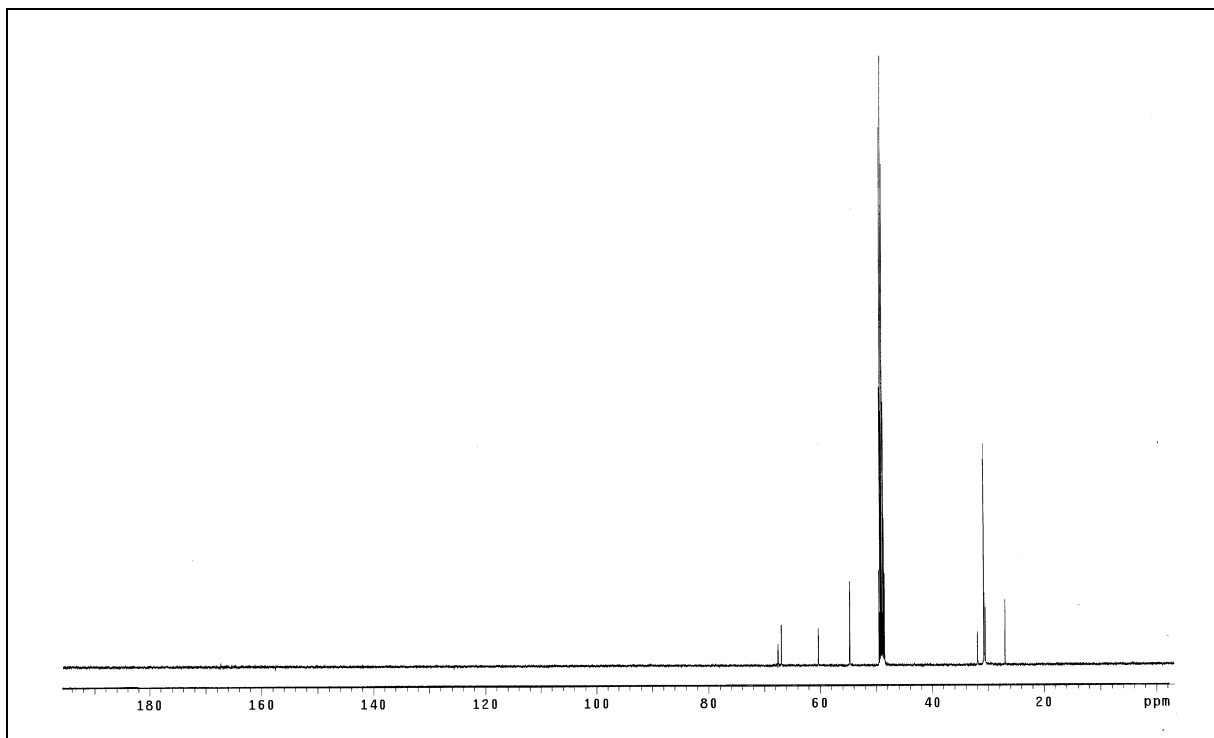


Dotriacontan-1,32-diol (15)

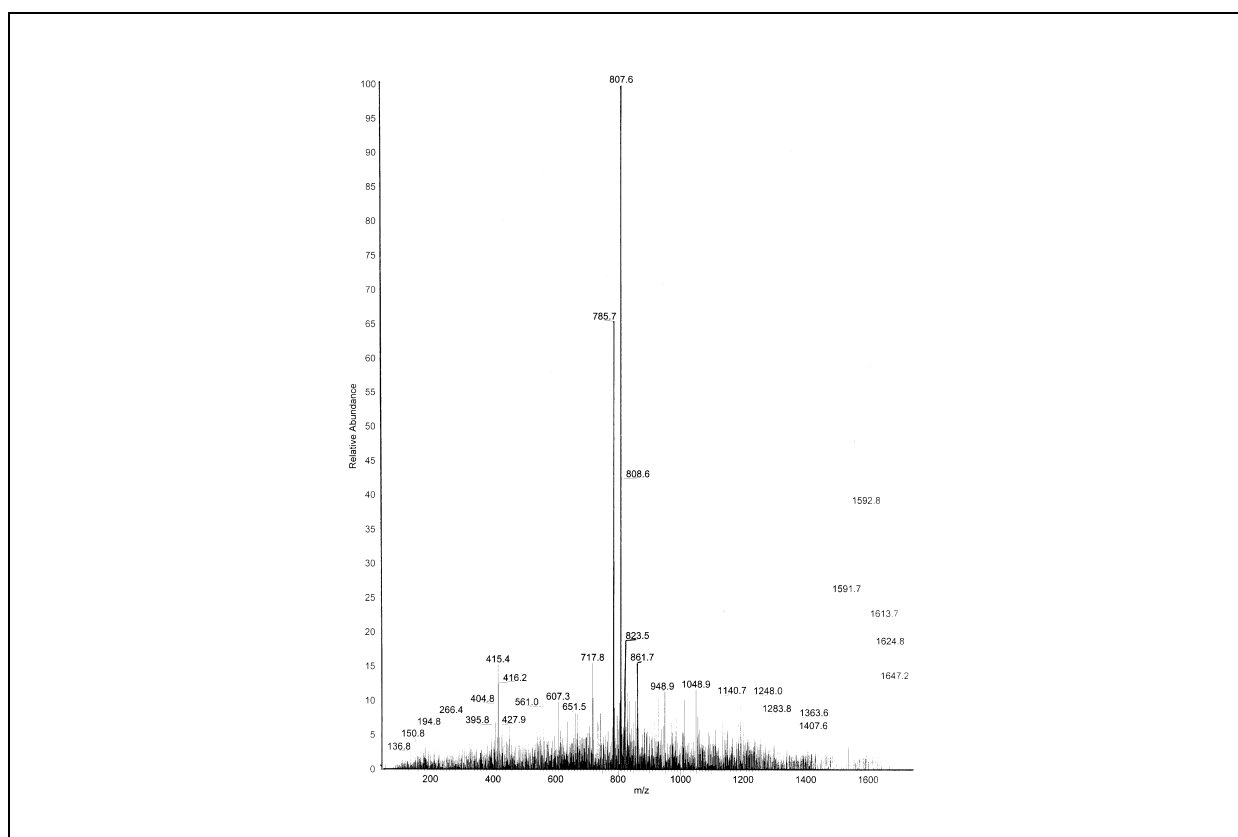


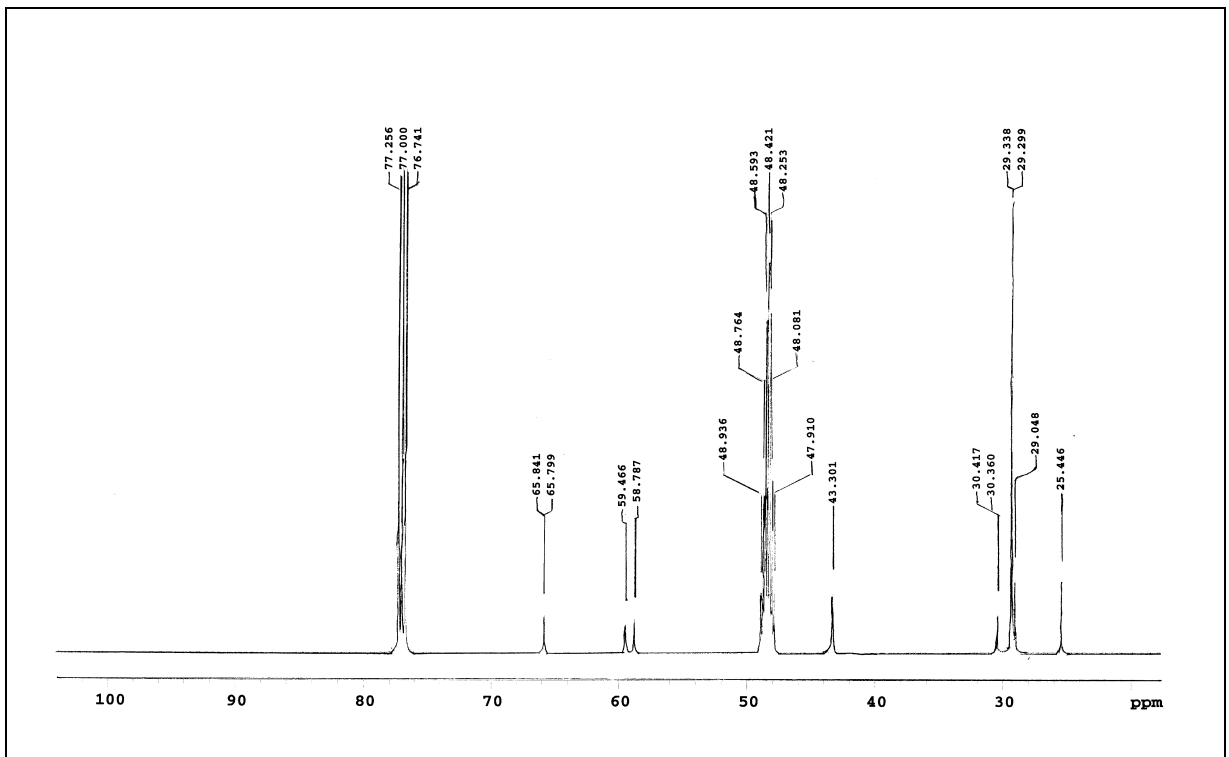
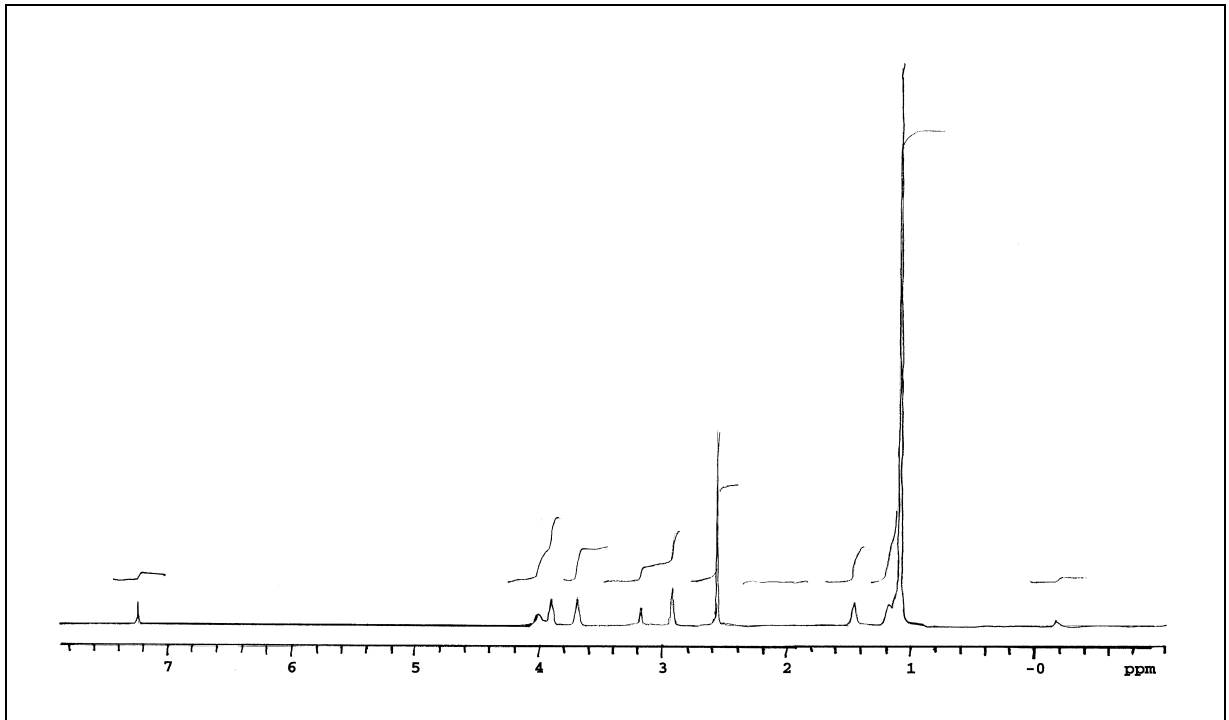
Dotriacontan-1,1'-diyl-bis-[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] (3)

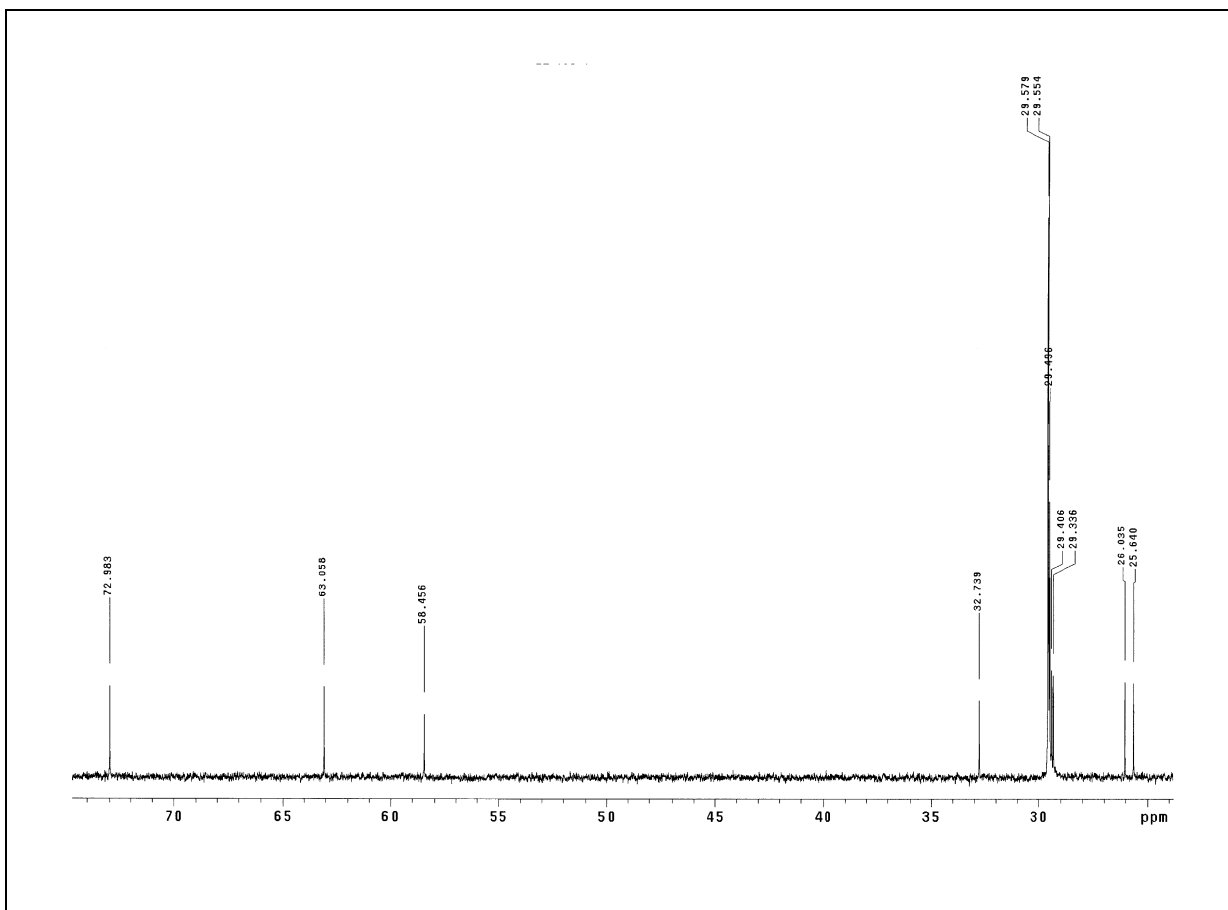
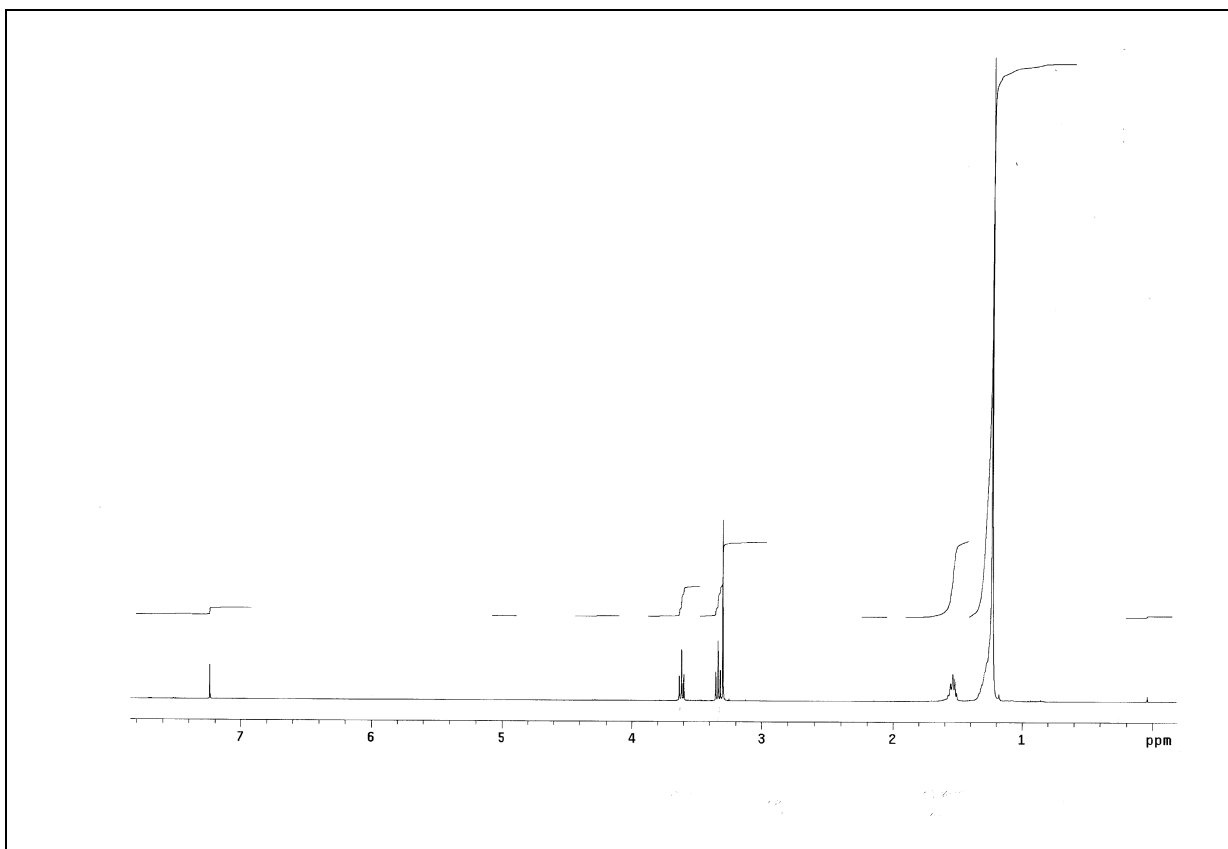




Dotriacontan-1,1'-diyl-bis-[2-(dimethylammonio)ethylphosphat] (4)



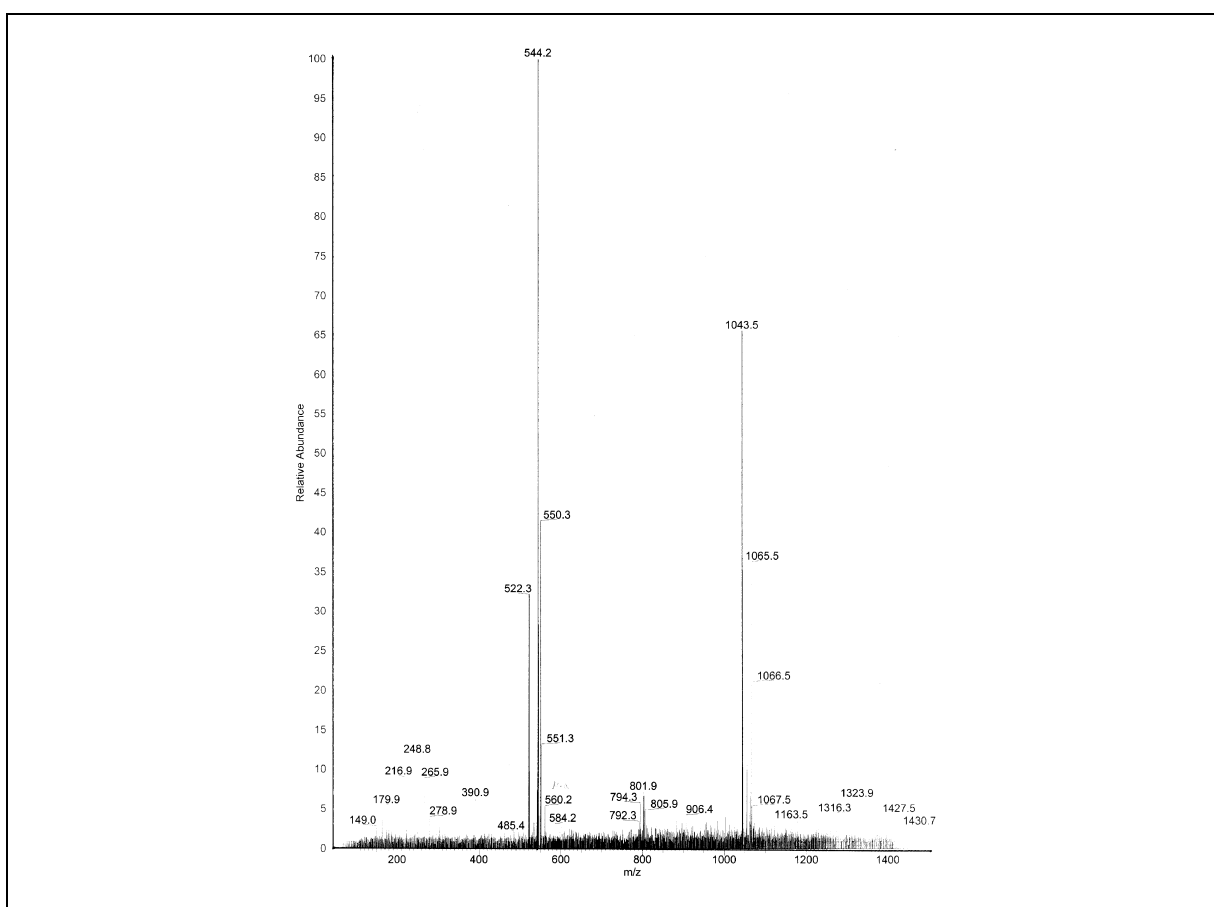


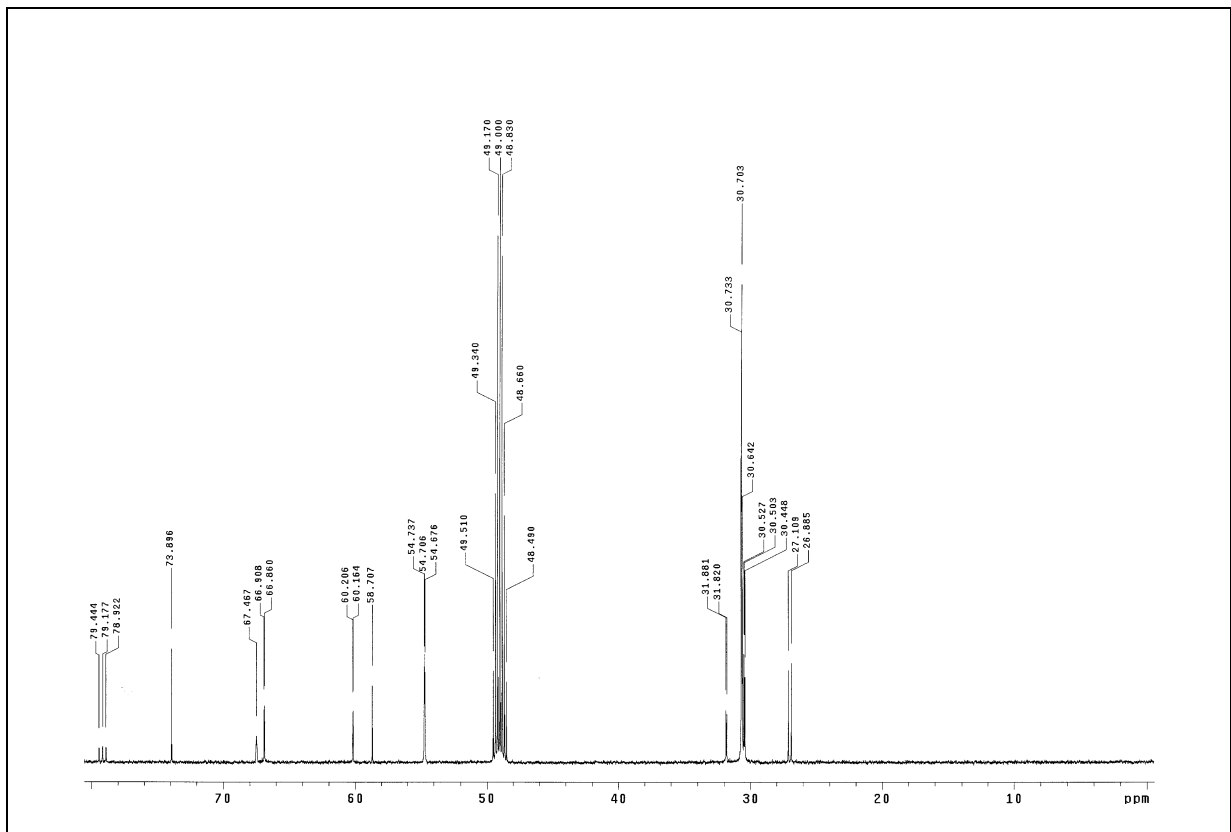
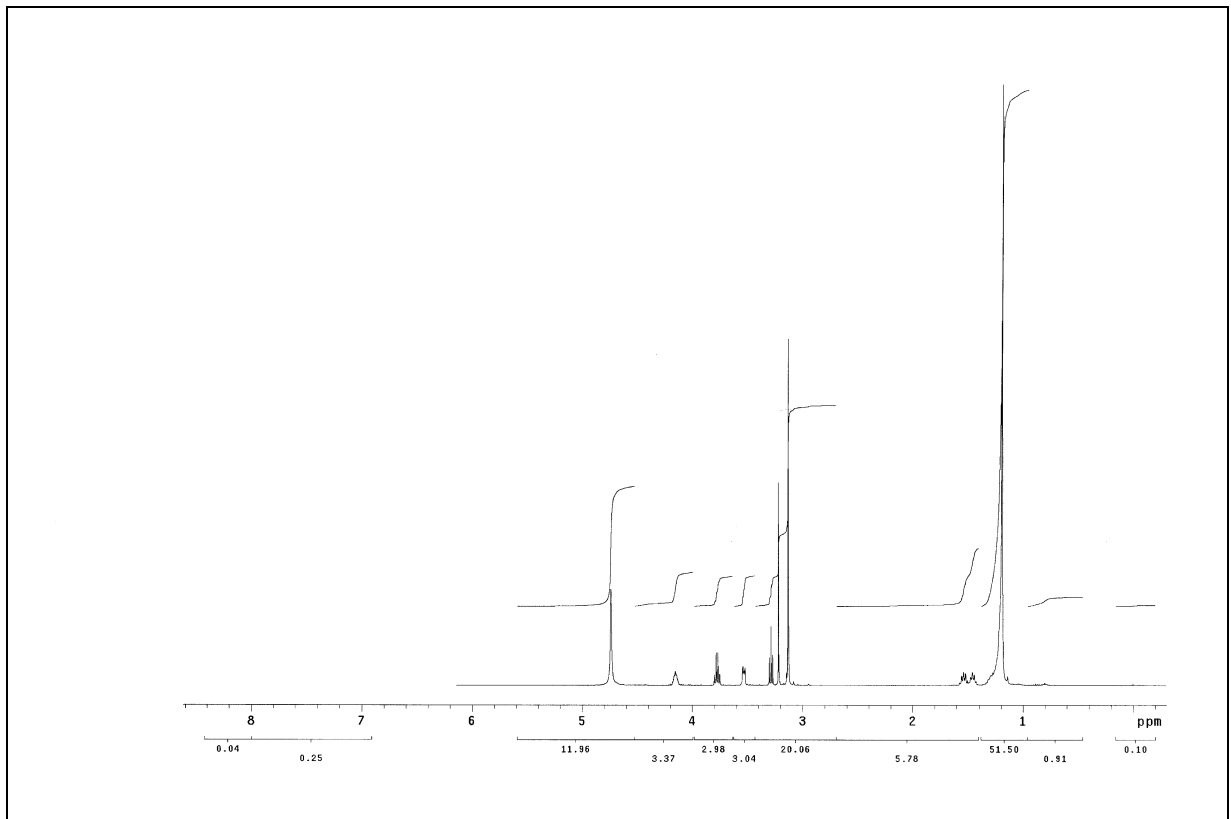
22-Methoxy-docosan-1-ol (**18**)

Strukturdaten aus Monoschichtuntersuchungen des 1-Methoxy-22-hydroxydocosan

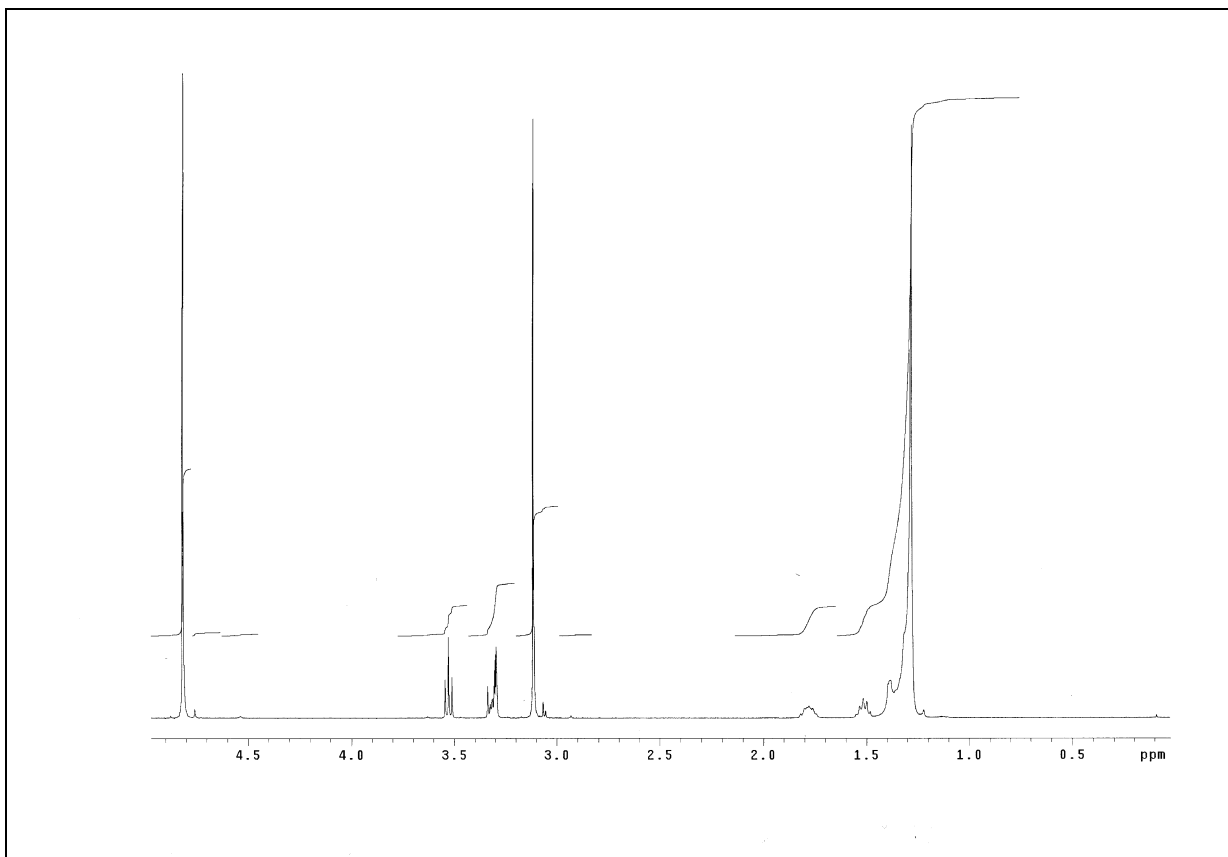
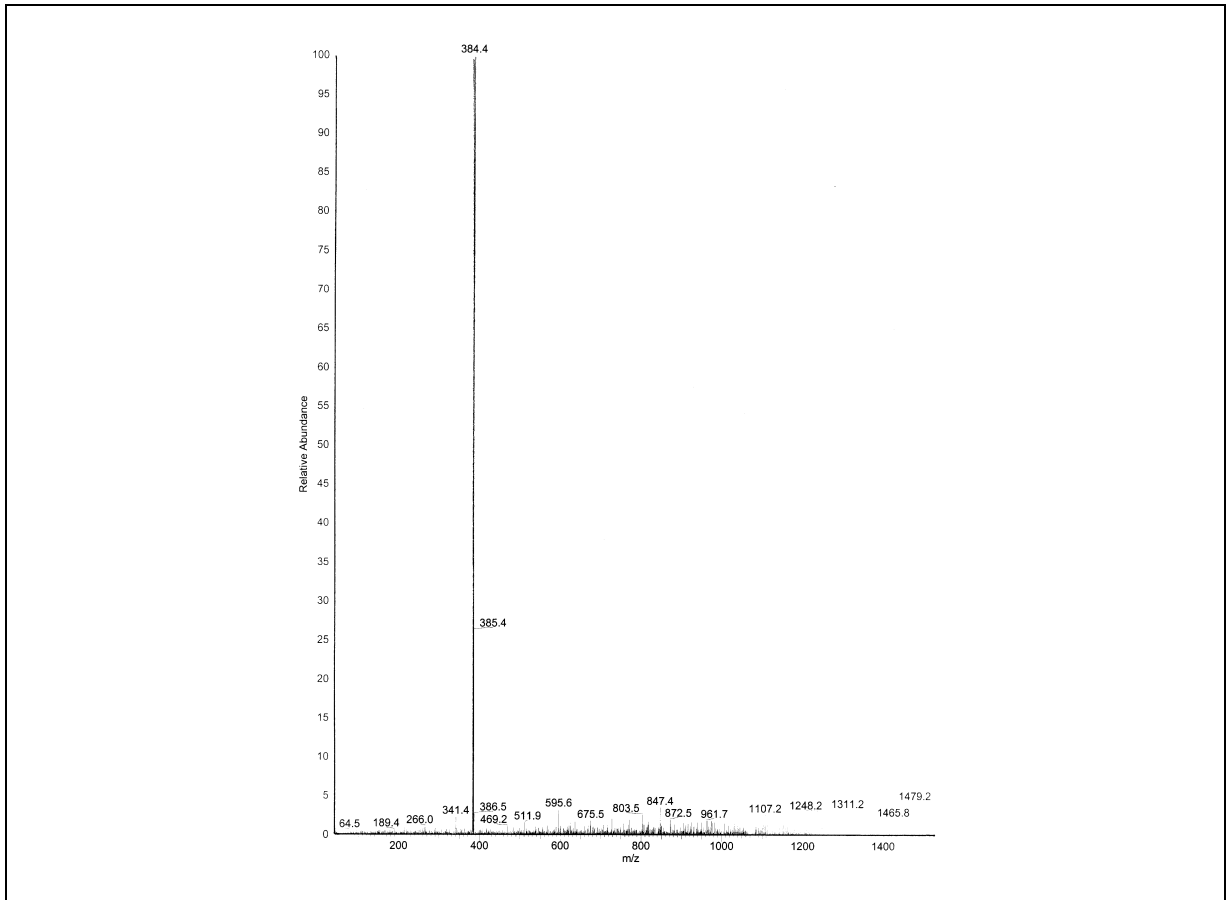
p	Q_{xy}	Q_z	a	b	g	A_0	t
1	1.610 1.490	0.372 0.186	5.011	4.638	122.7	19.0	13.0
4	1.629 1.495	0.284 0.142	5.012	4.600	123.0	19.0	9.9
7	1.674 1.505	0 0	5.023	4.516	123.8	18.9	0
10	1.675 1.505	0 0	5.025	4.515	123.8	18.8	0
20	1.682 1.511	0 0	5.005	4.496	123.8	18.7	0
30	1.684 1.513	0 0	4.998	4.491	123.8	18.6	0
37.5	1.685 1.516	0 0	4.985	4.485	123.8	18.6	0

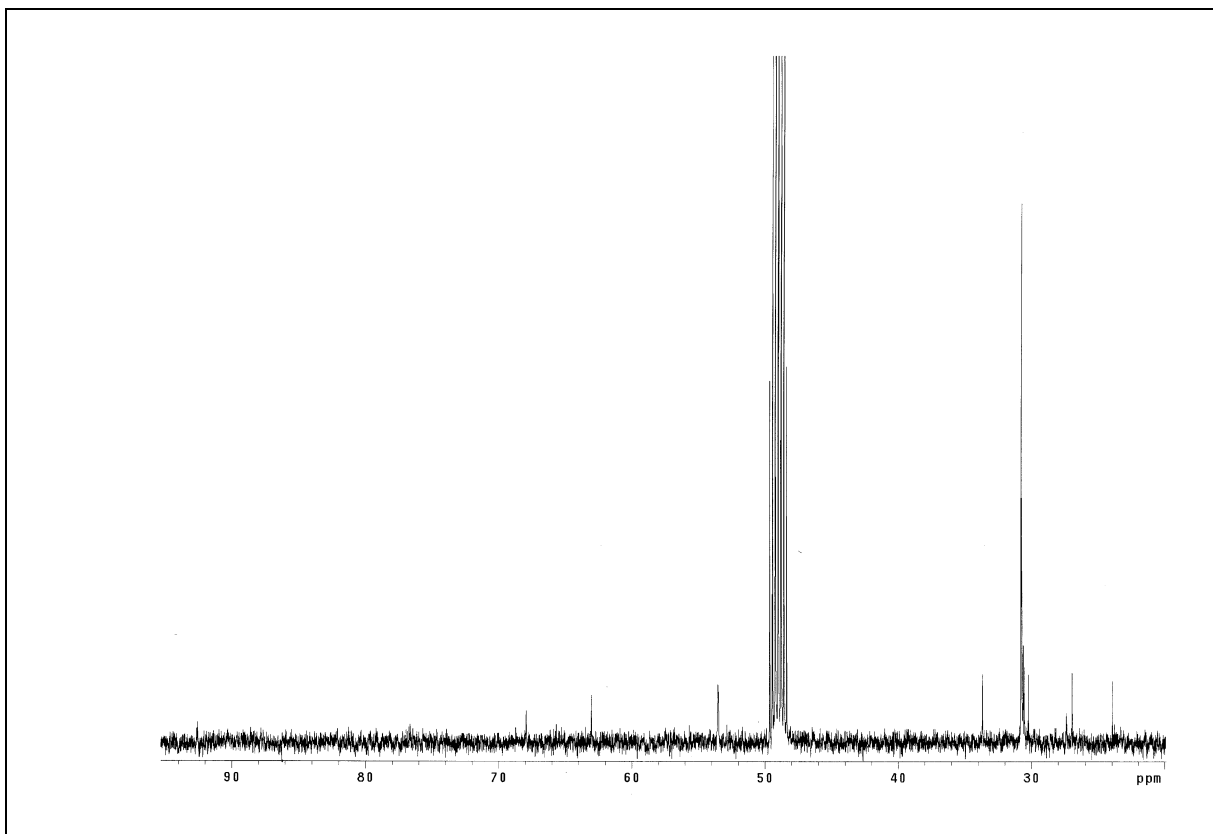
1-Methoxy-22-[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] (**19**)



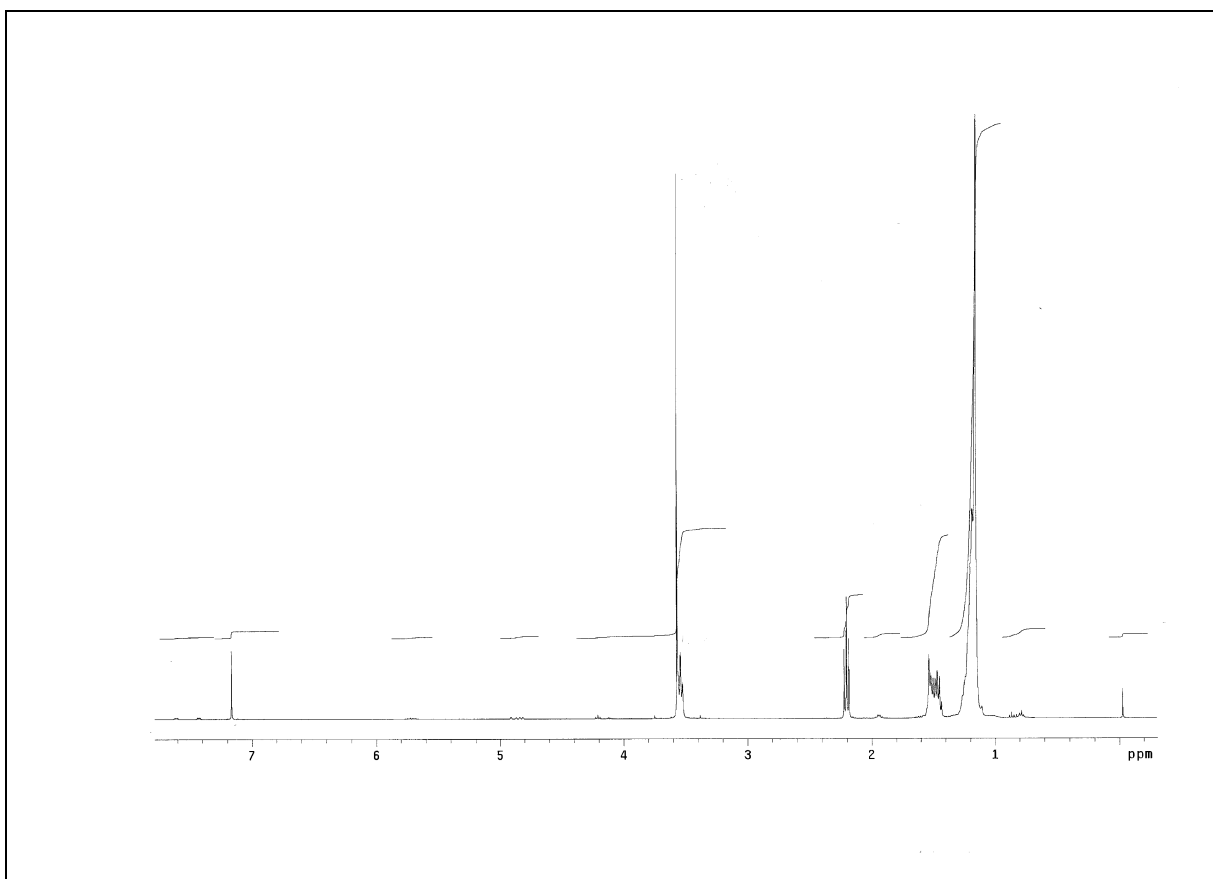


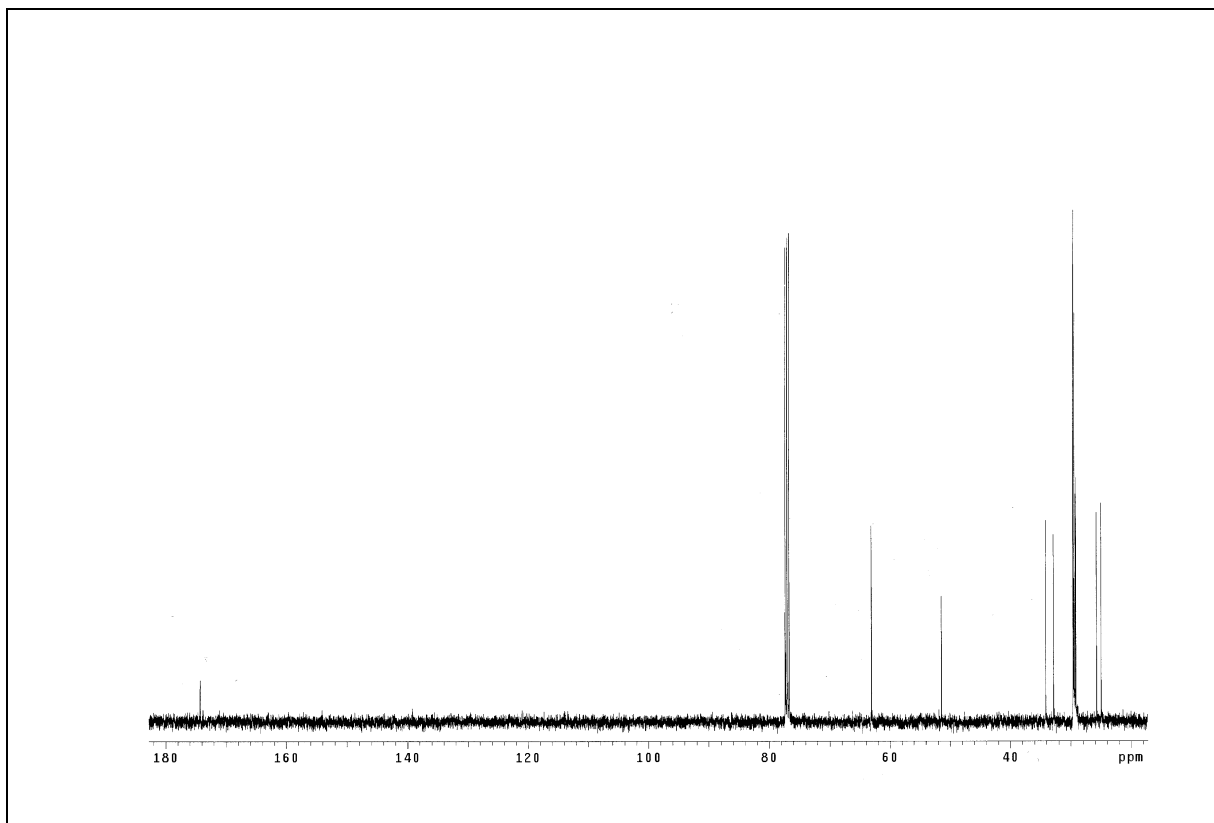
22-Hydroxy-docosyl-1-trimethylammoniumbromid (22)





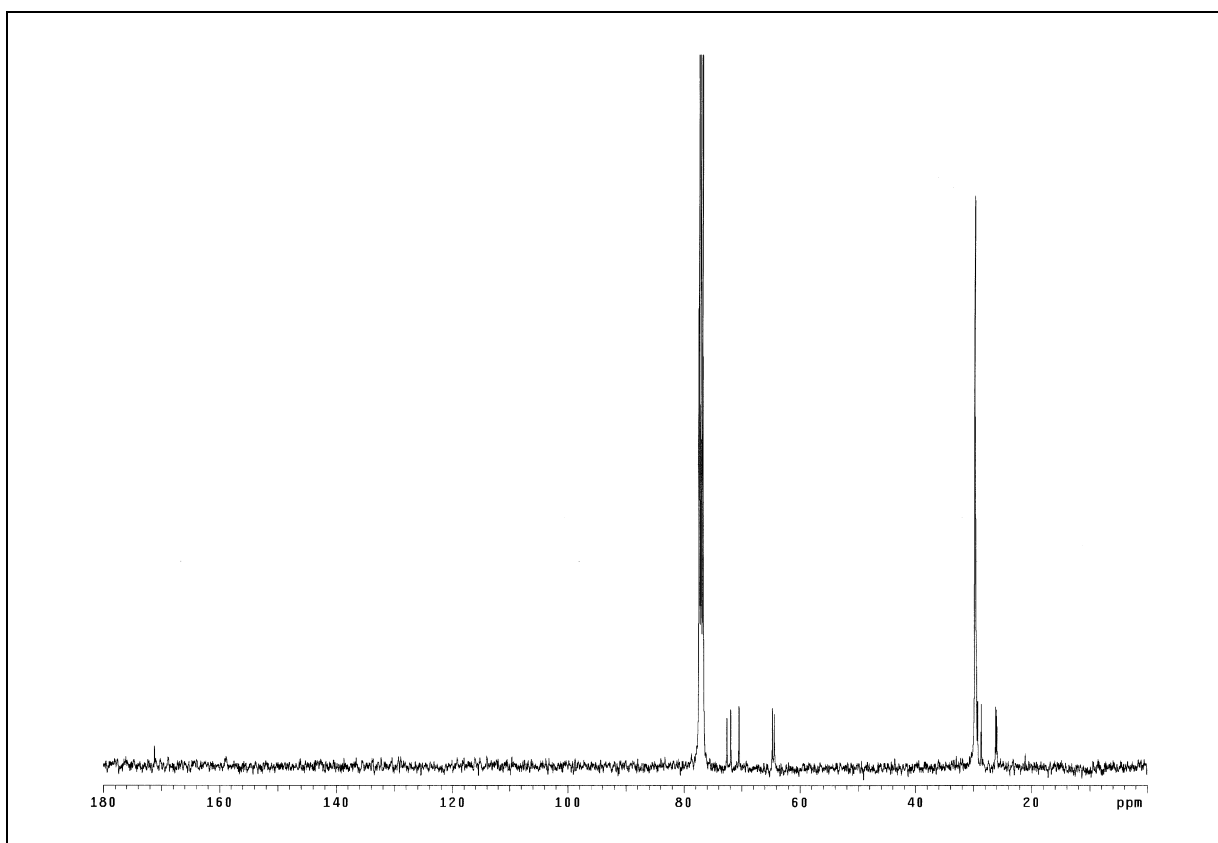
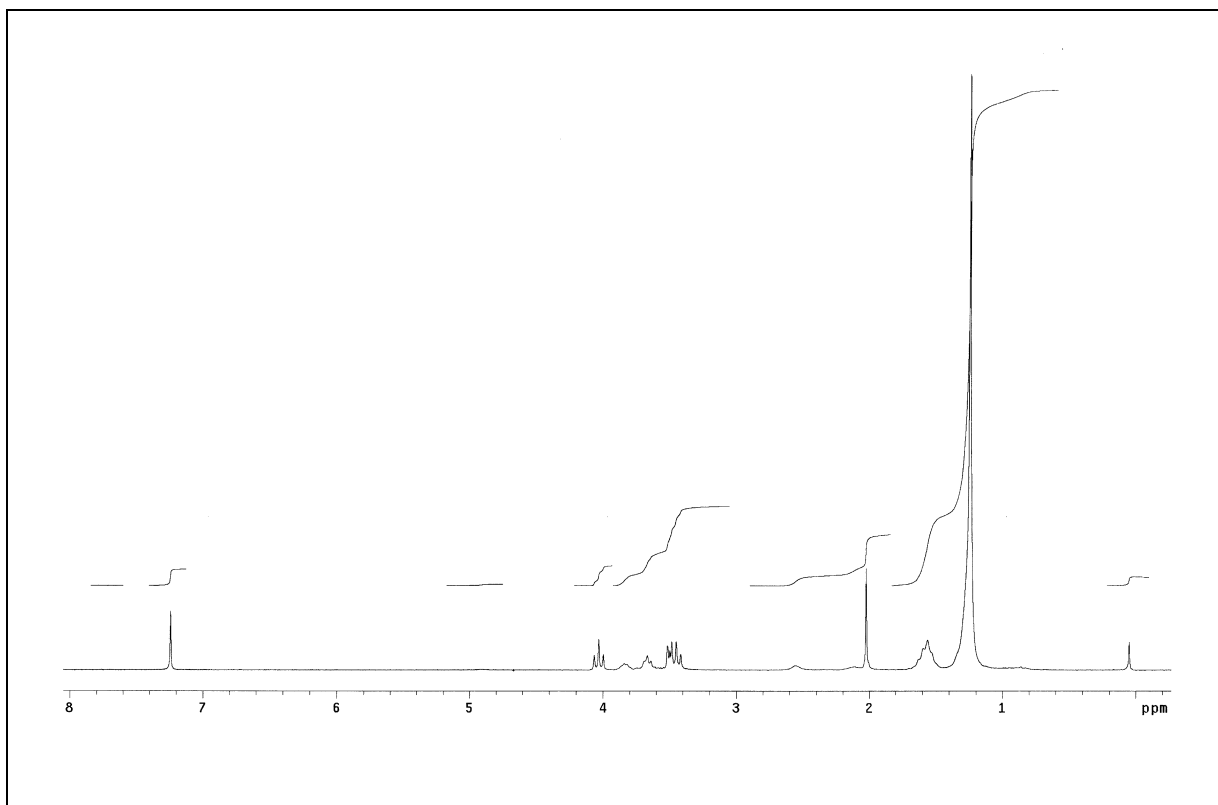
16-Hydroxyhexadecansäuremethylester (24)

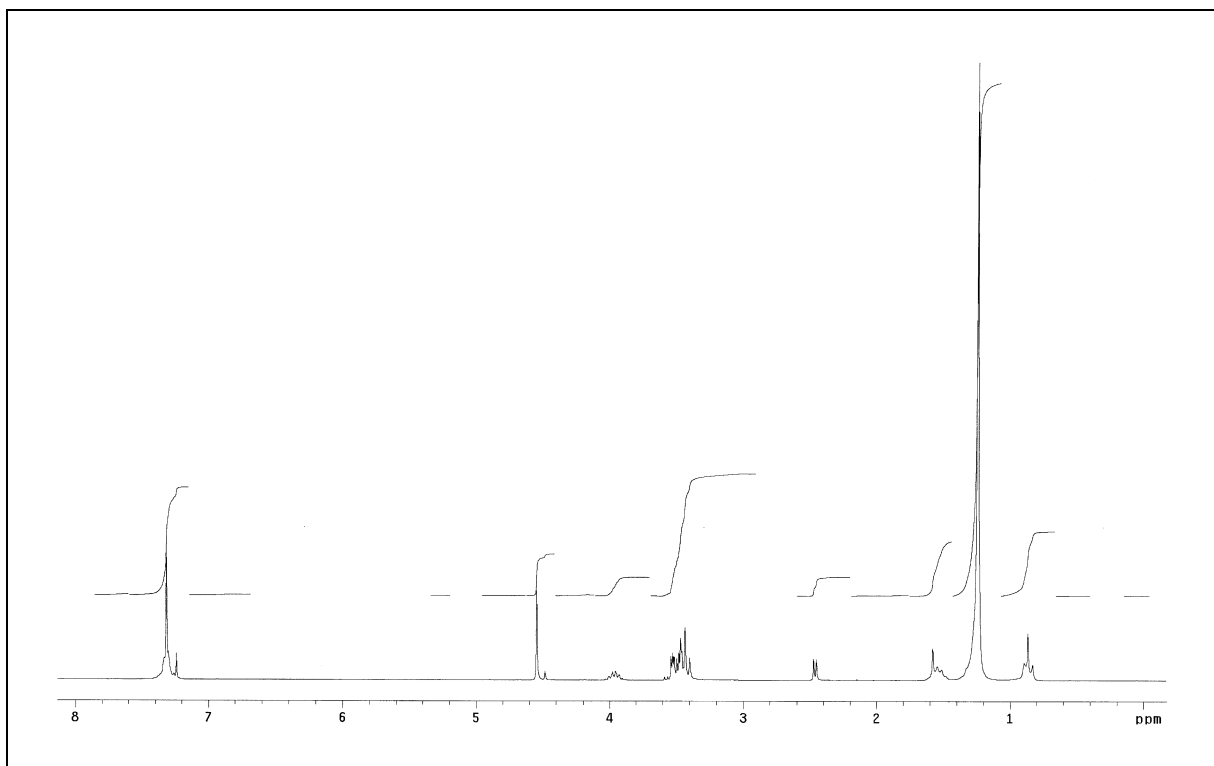
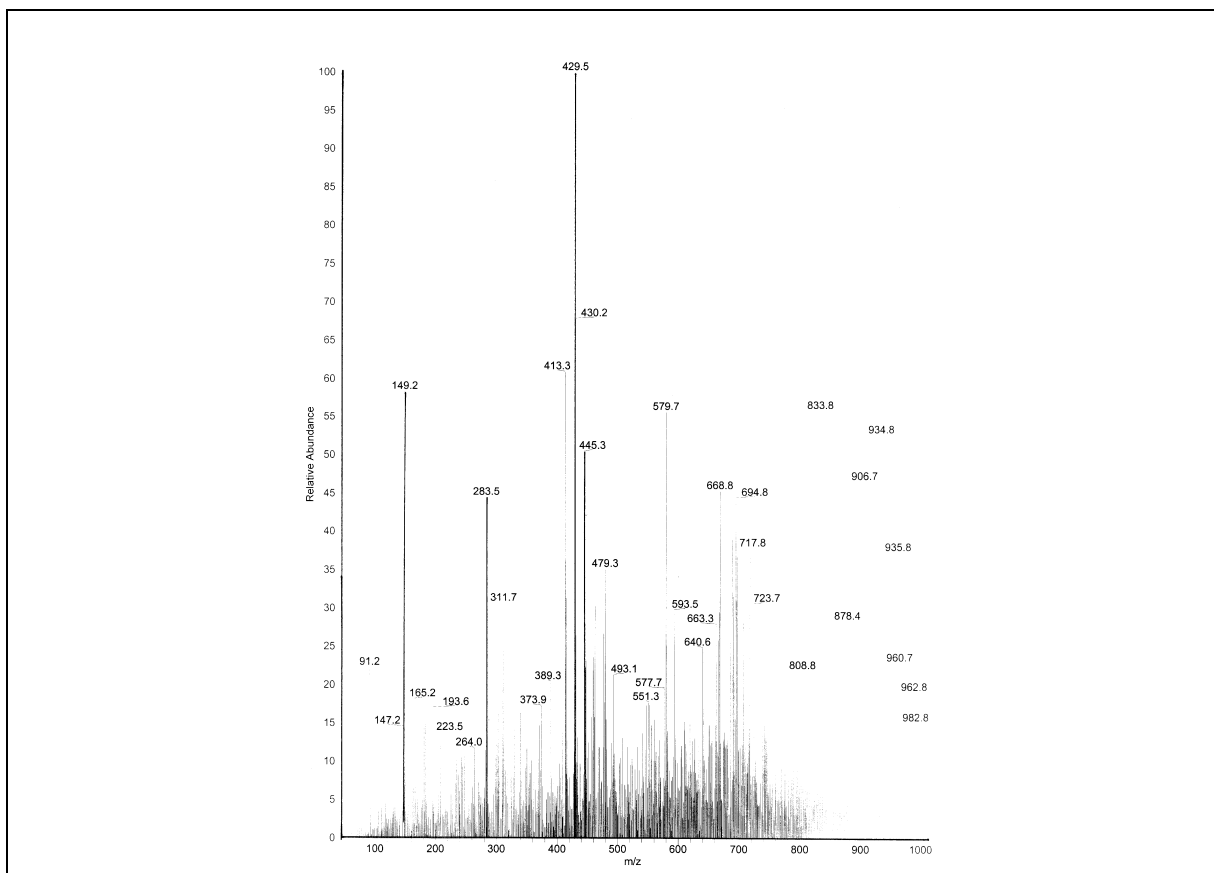


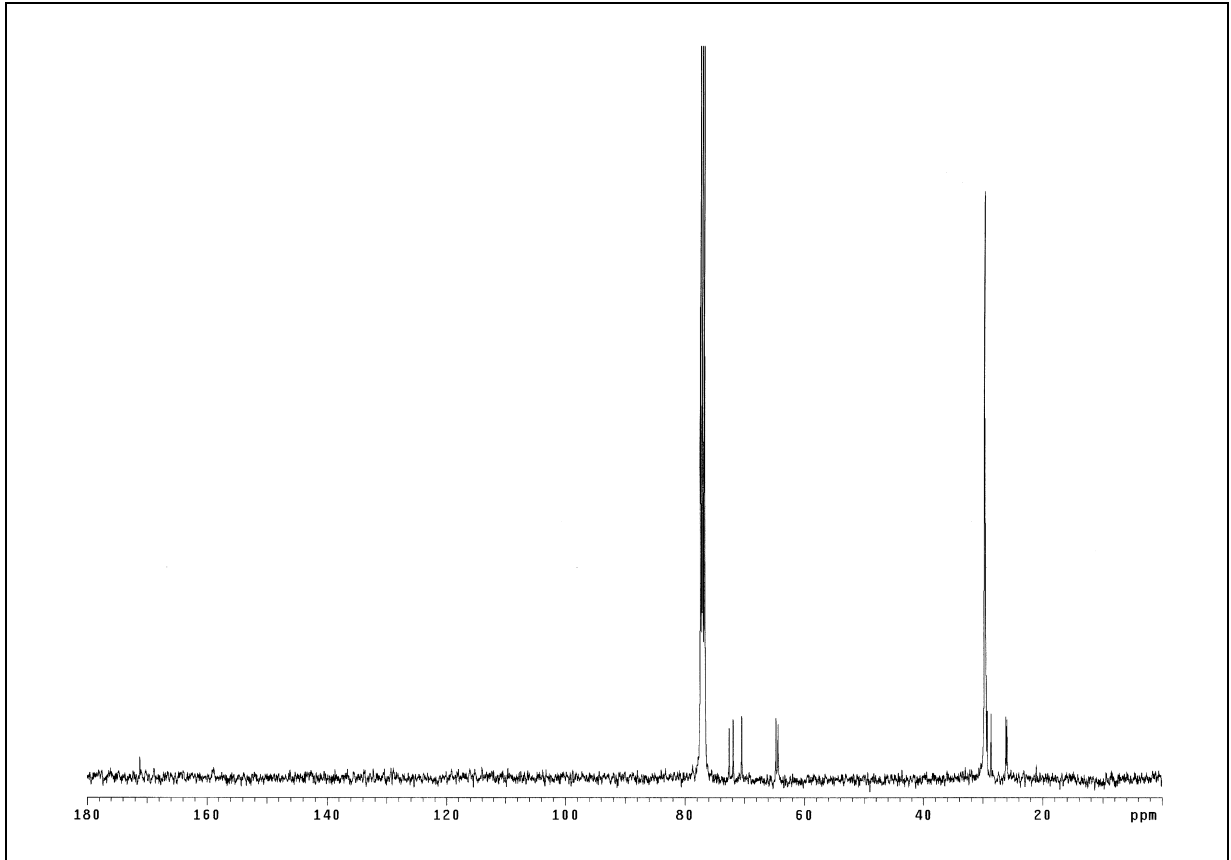


Strukturdaten aus Monoschichtuntersuchungen des 1-Hydroxy-hexadecansäuremethylester (24)

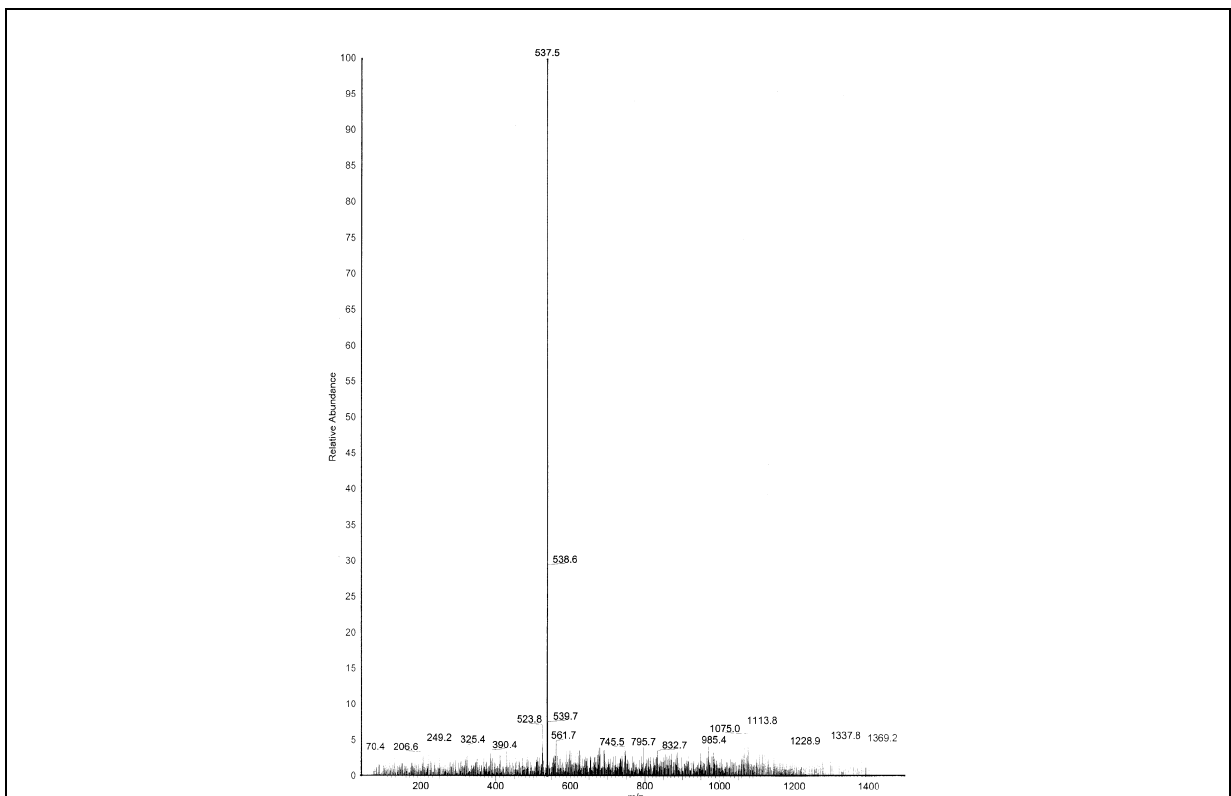
p	Q_{xy}	Q_z	a	b	g	A_0	t
8	1.545 1.458	0 0.423	5.083	4.793	122.0	19.5	18.9 (NN)
11.5	1.538 1.490	0 0.318	4.923	4.770	121.1	19.5	14.0 (NN)
14.5	1.537 1.491	0 0.276	4.918	4.770	121.0	19.6	12.2 (NN)
20	1.529	0	4.745	4.745	120	19.5	0
30	1.531	0	4.739	4.739	120	19.4	0

22-(sn-Glycer-3-yl)docosyl-1-acetat (**32**)

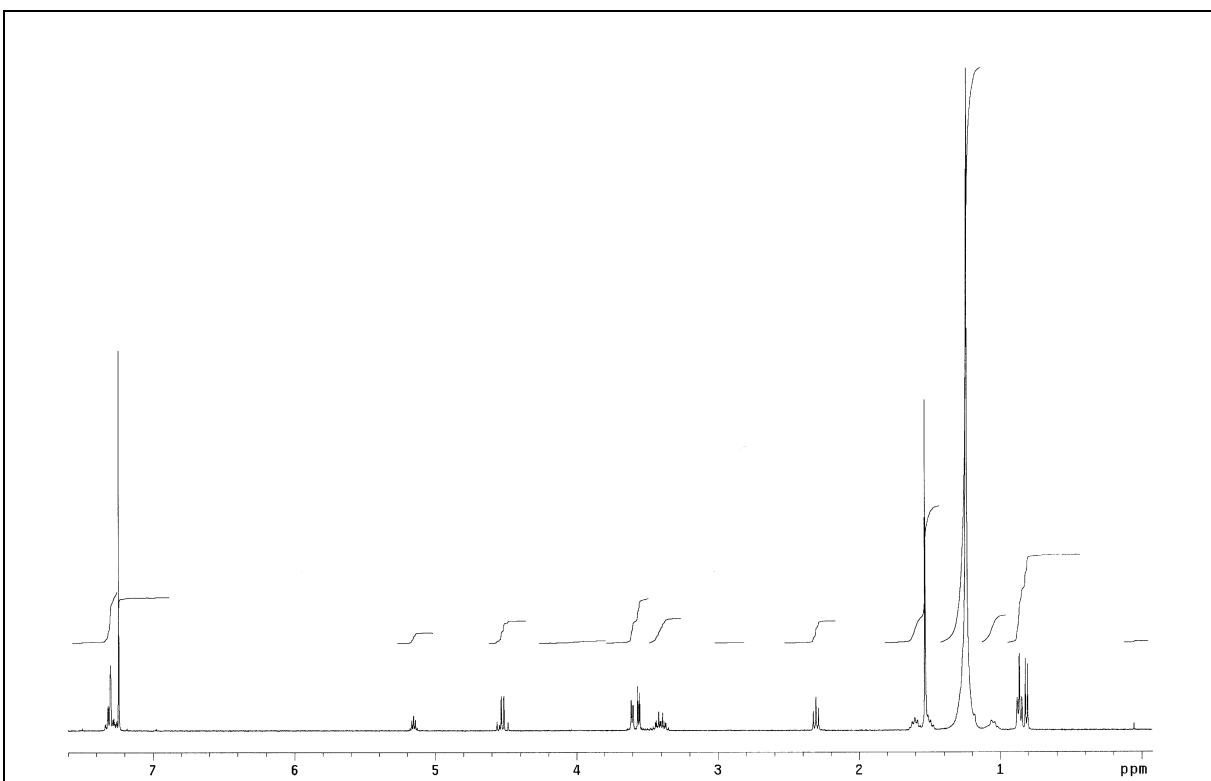
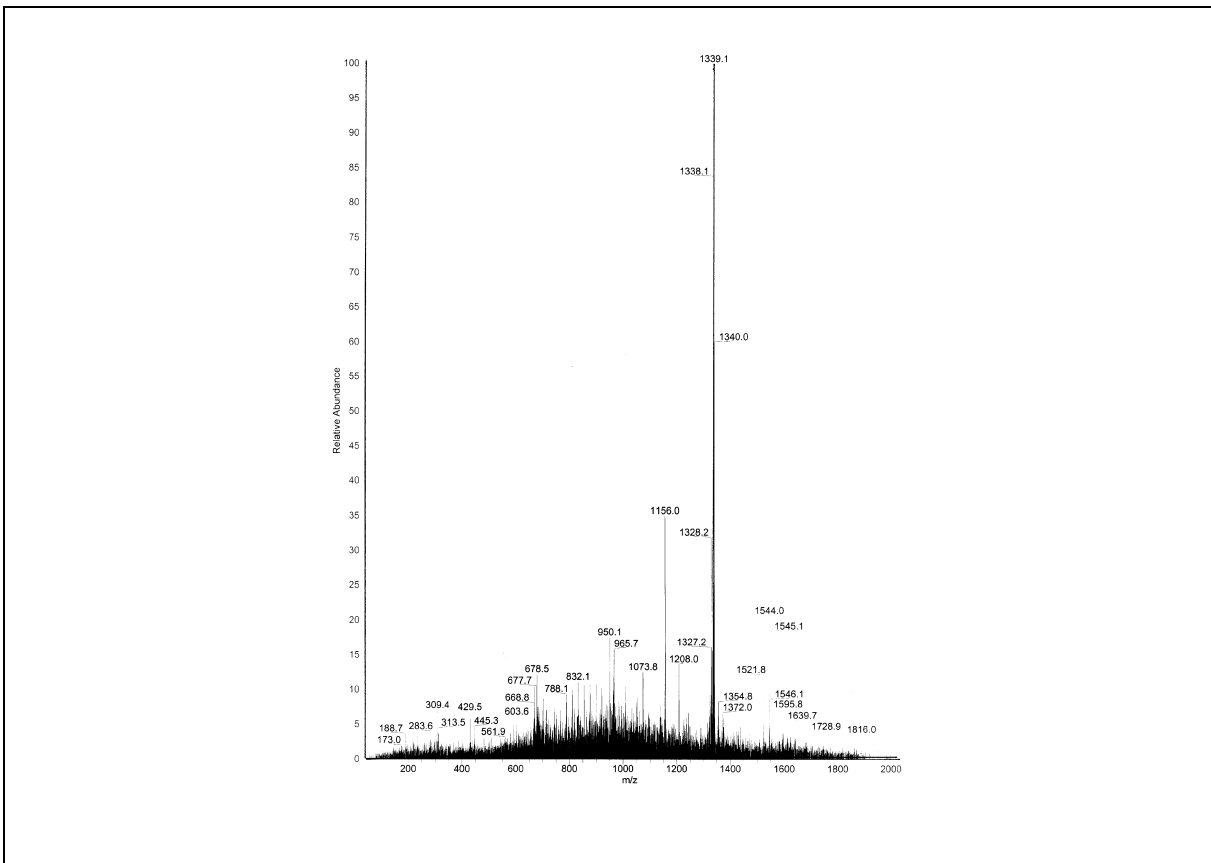
1-O-Benzyl-3-O-hexadecyl-sn-glycerol (**36**)

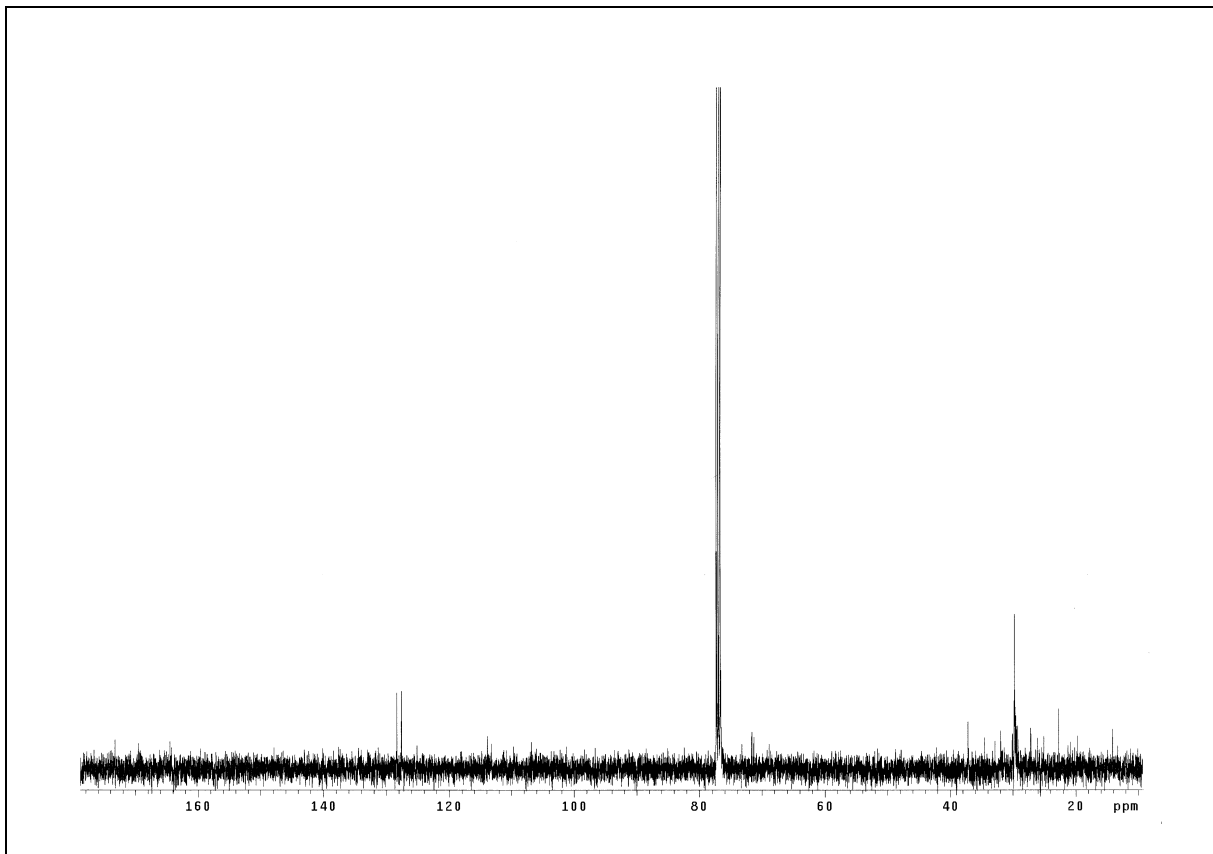


10,10'-Dimethyldotriacontan-1,1'-disäure (42)

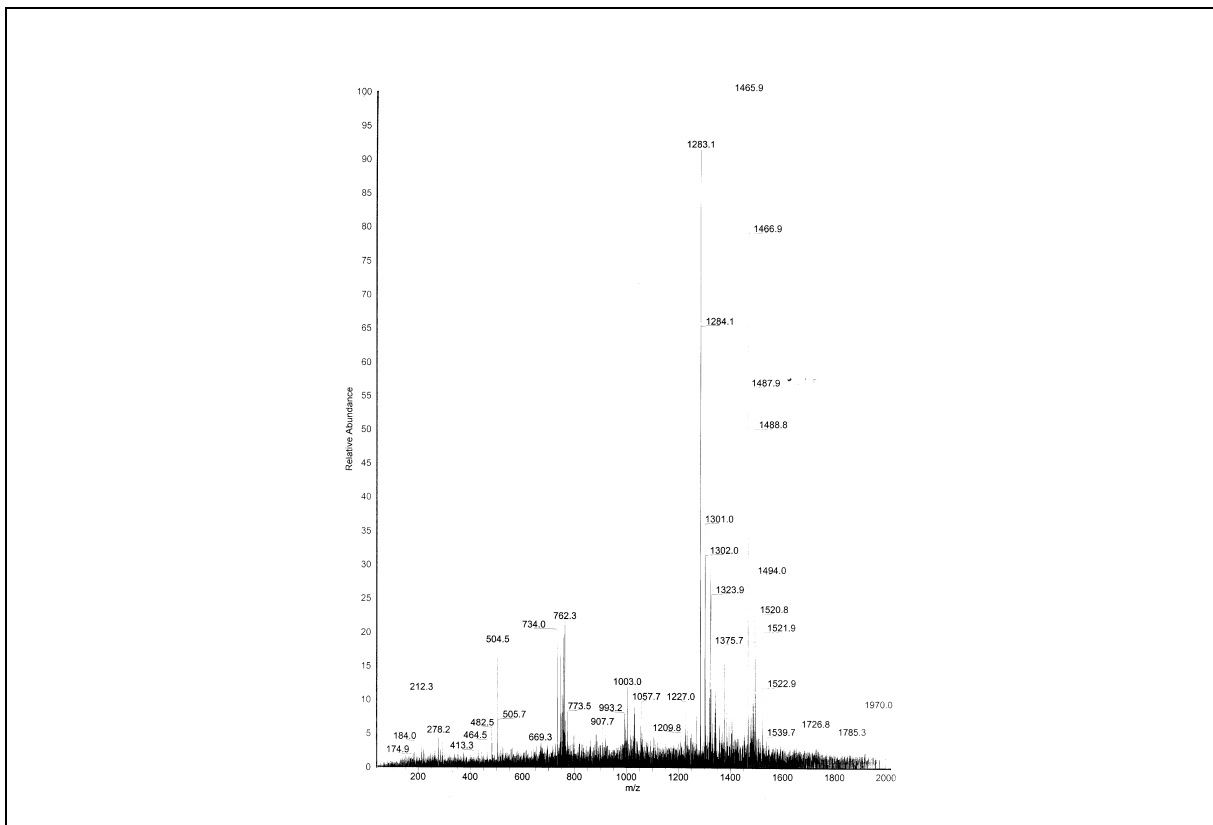


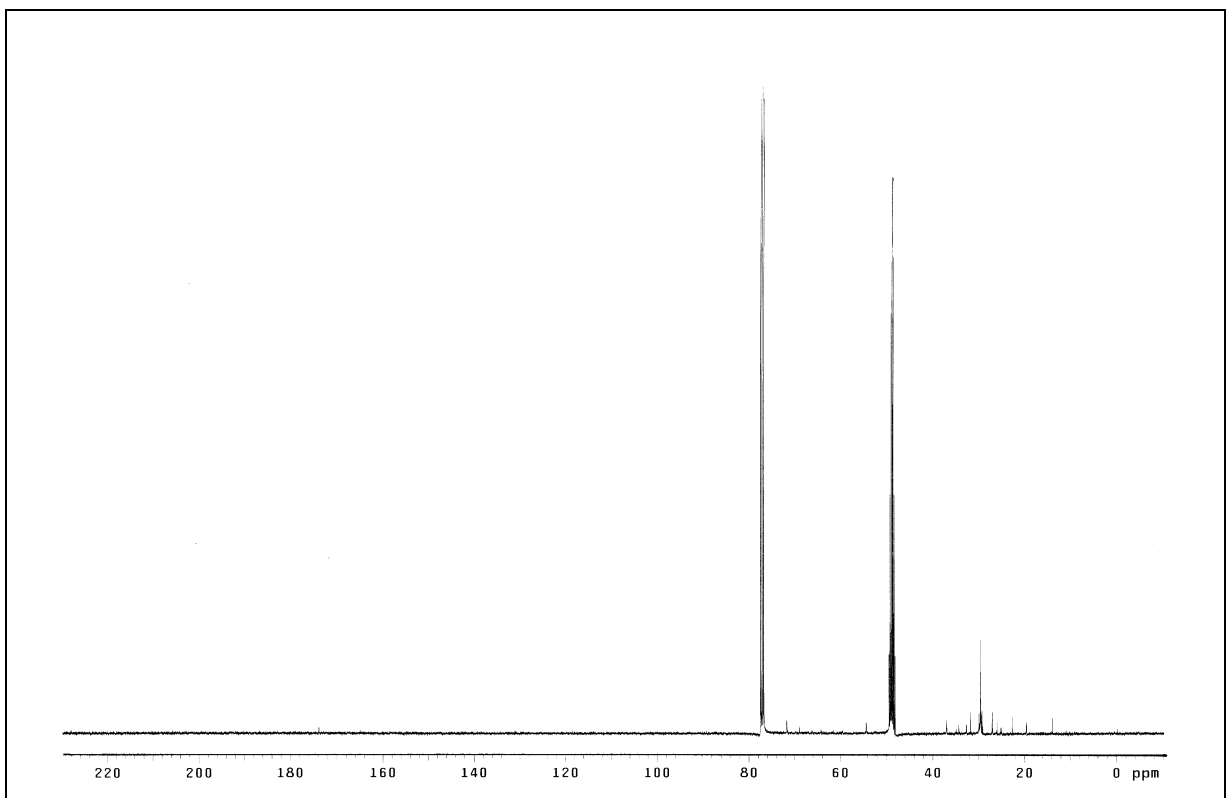
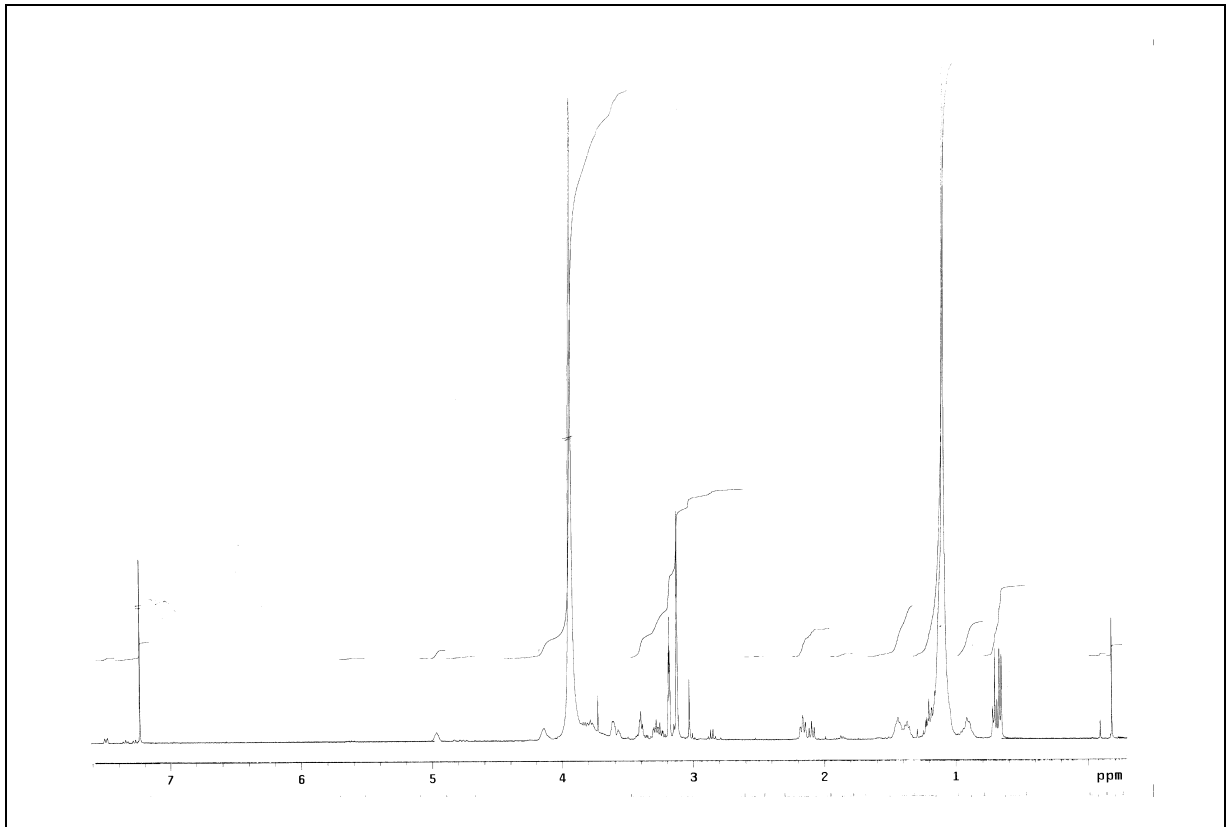
10,10'-Dimethyldotriacontan-1,1'-disäure-bis(1-O-benzyl-3-O-hexadecyl-sn-glycer-2-yl)-
ester (**43**)

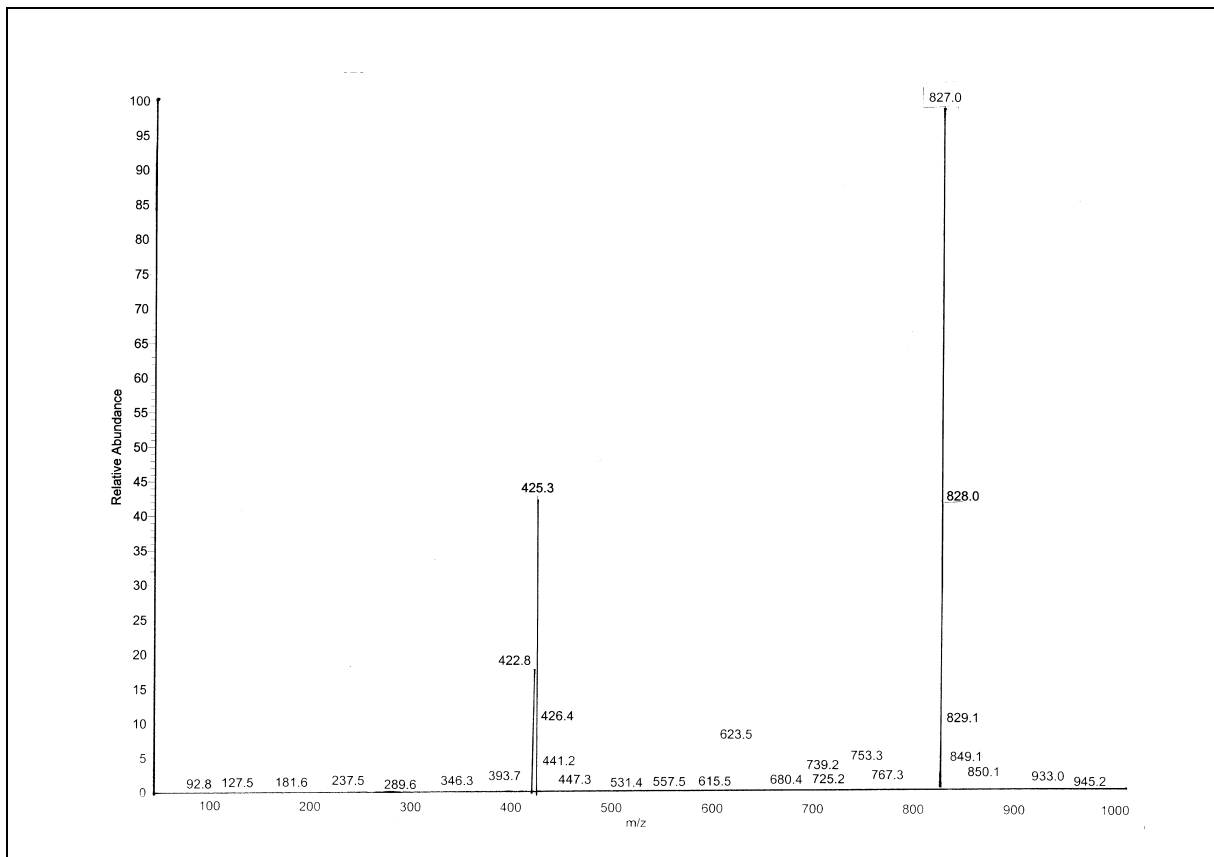
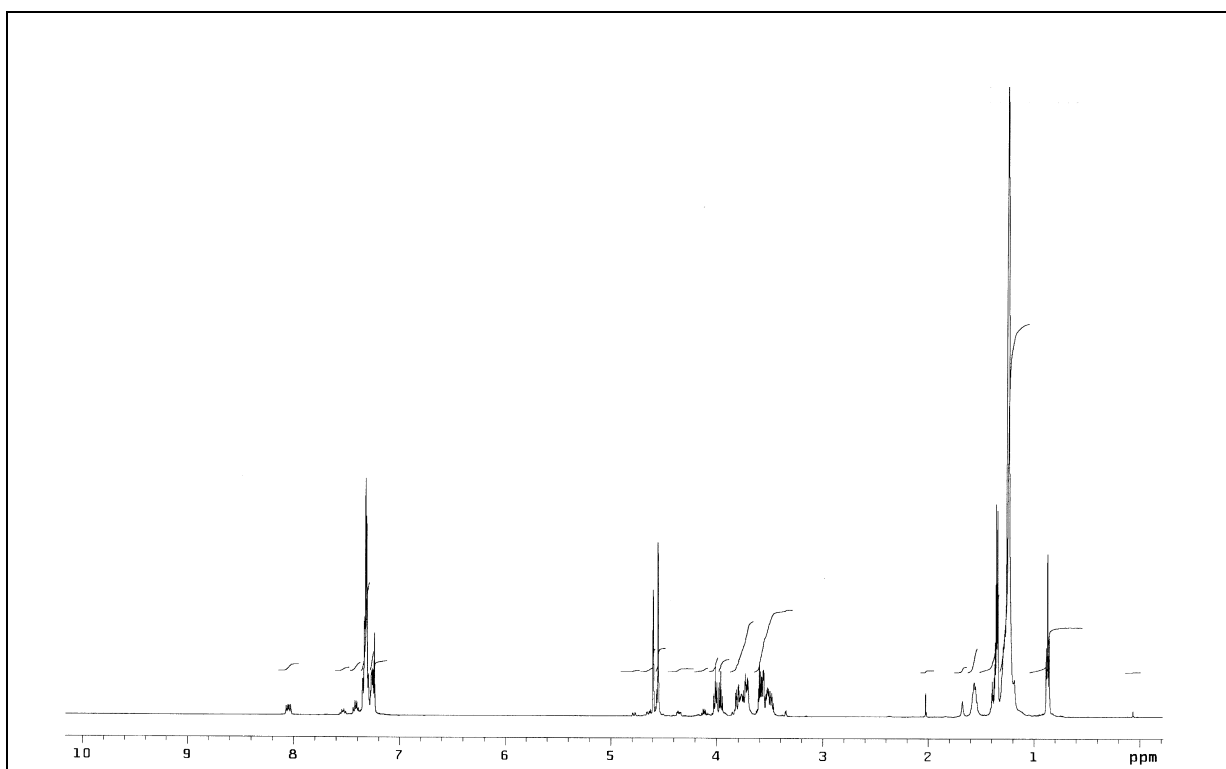


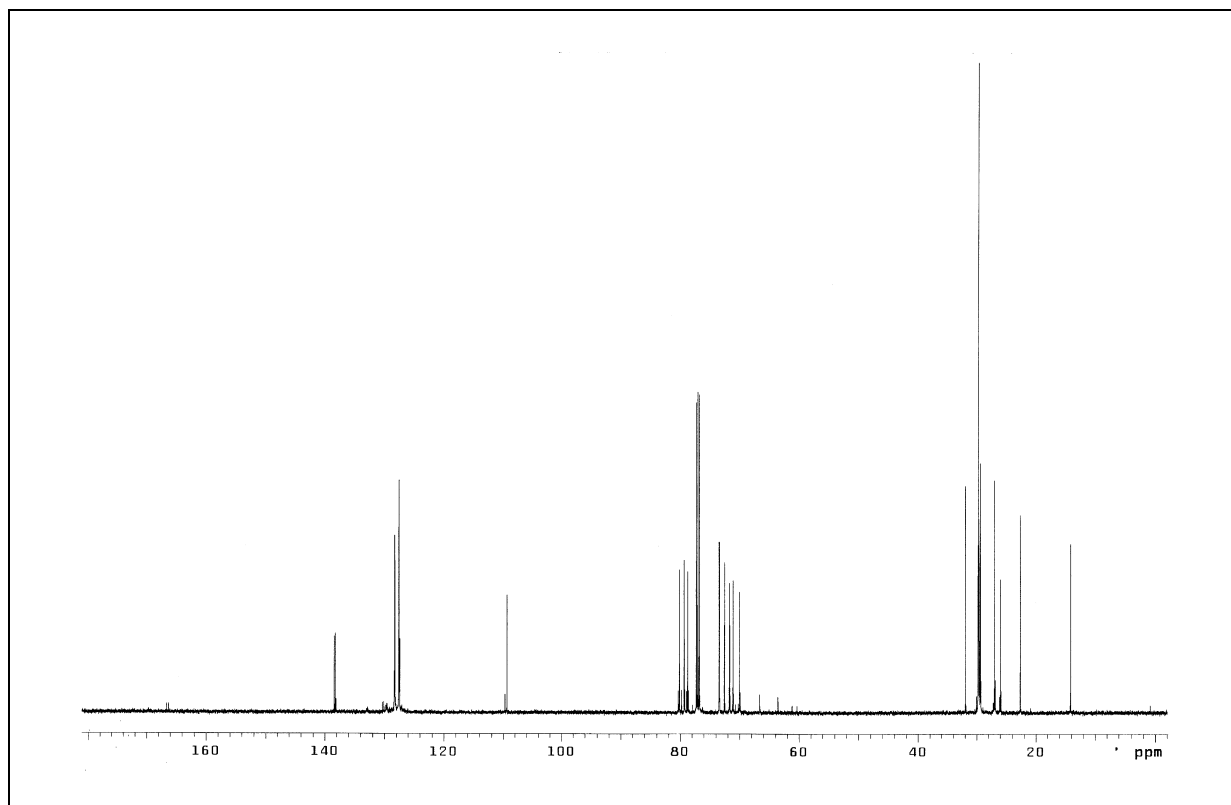


(1R,1R') - 9,9'-Dimethyltriacontan-1,1'-dicarbonyl-oxy-bis-[[((1R)-1-hexadecyl-oxymethyl-ethyl-2-yl-oxy)-2-trimethylammonioethyl]phosphat] (5)

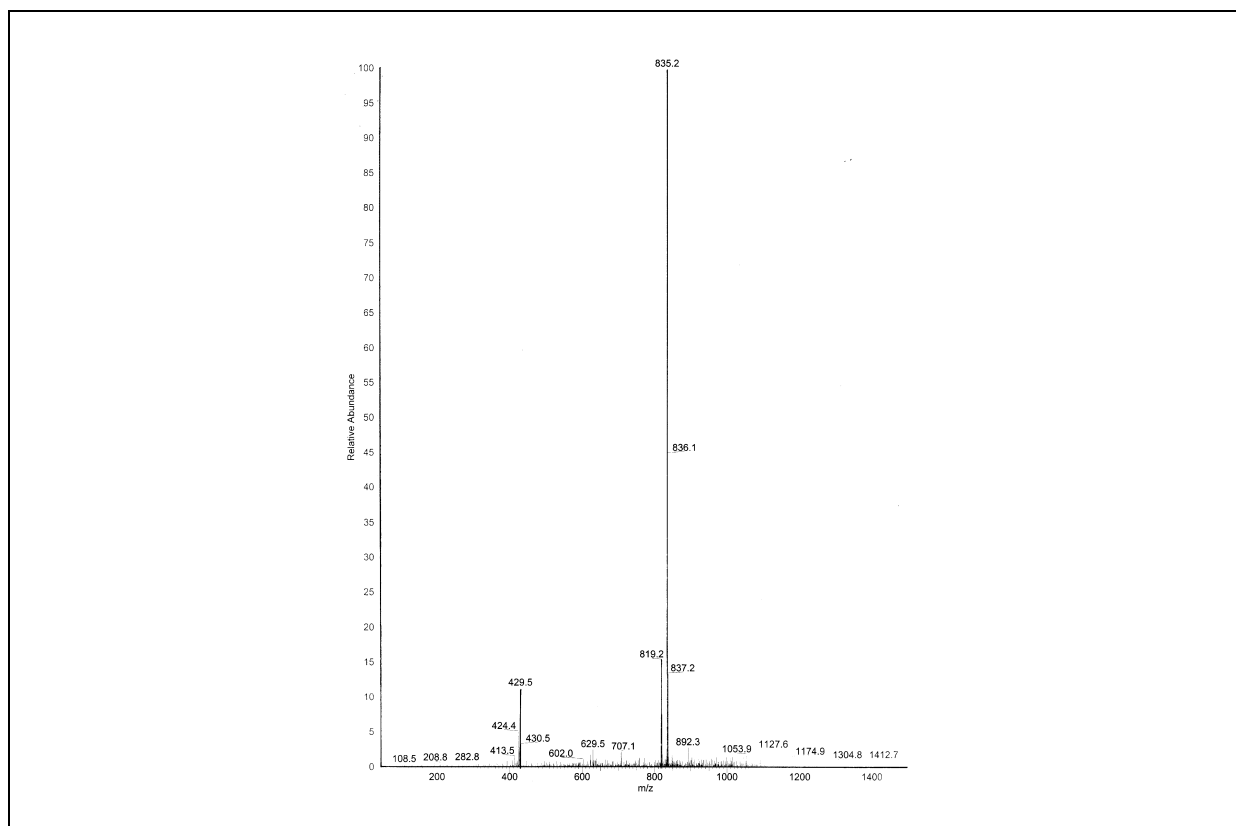


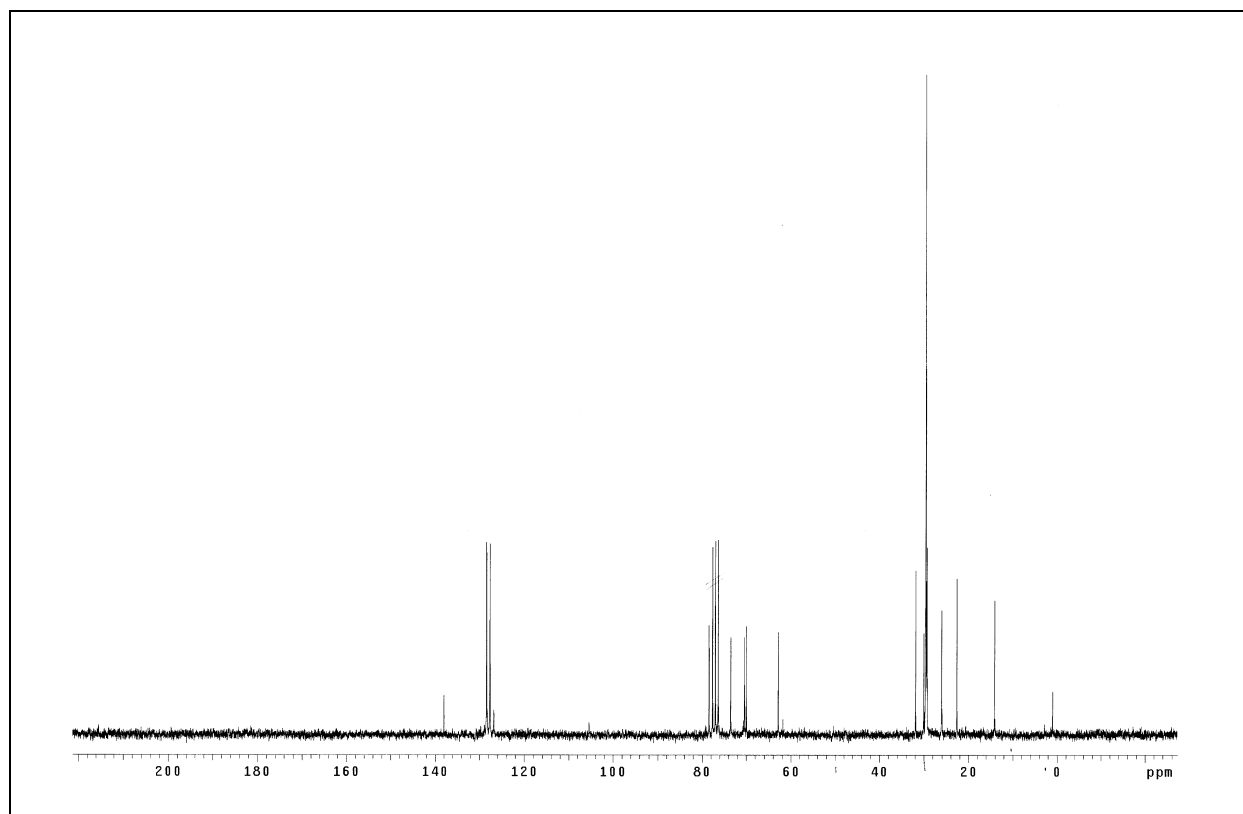
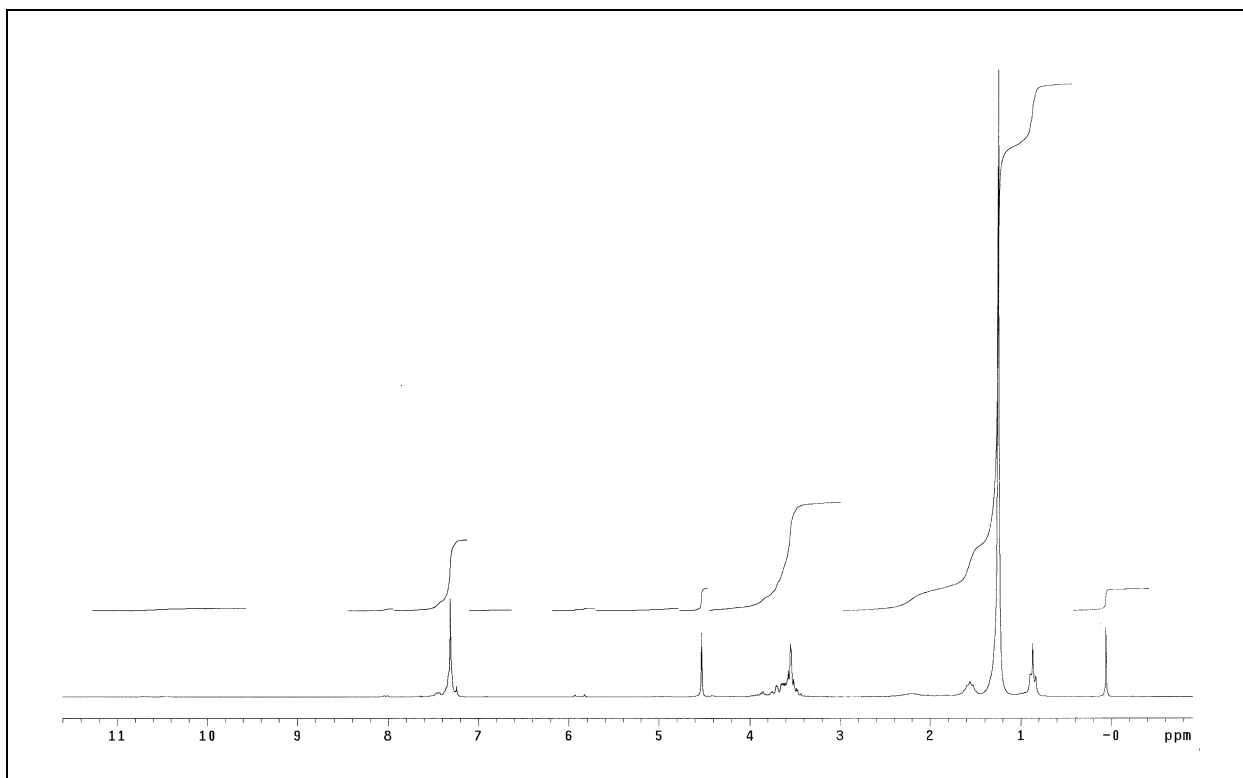


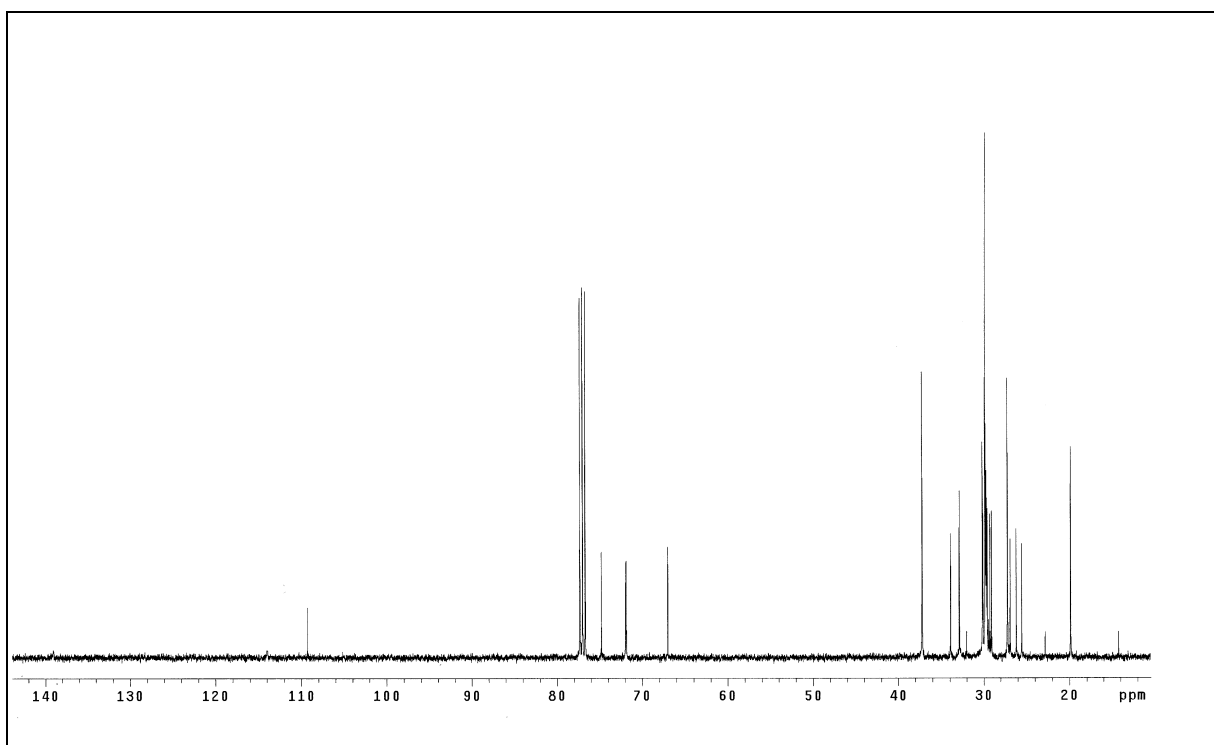
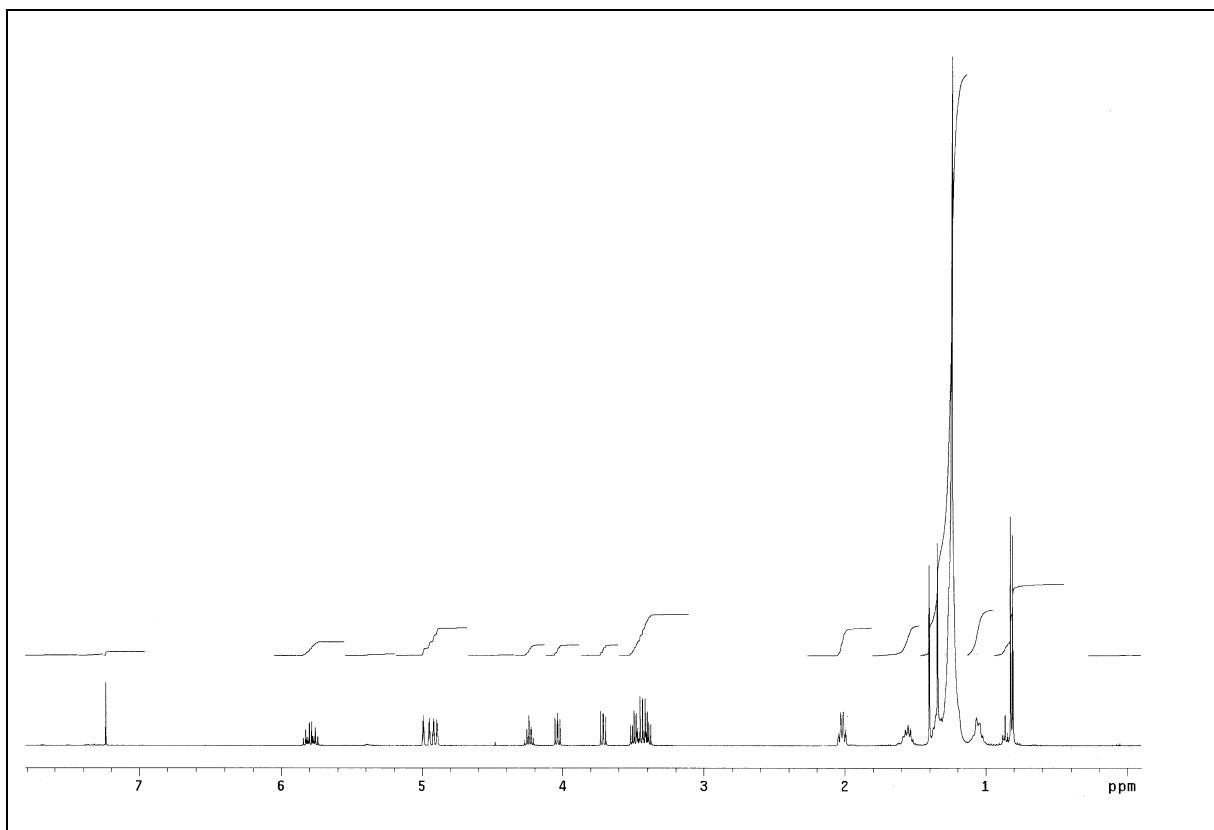
1,6-Dibenzyl-3,4-O-isopropyliden-D-mannitol (**47**)1,6-Dibenzyl-2,5-O-dihexadecyl-3,4-O-isopropyliden-D-mannitol (**48**)

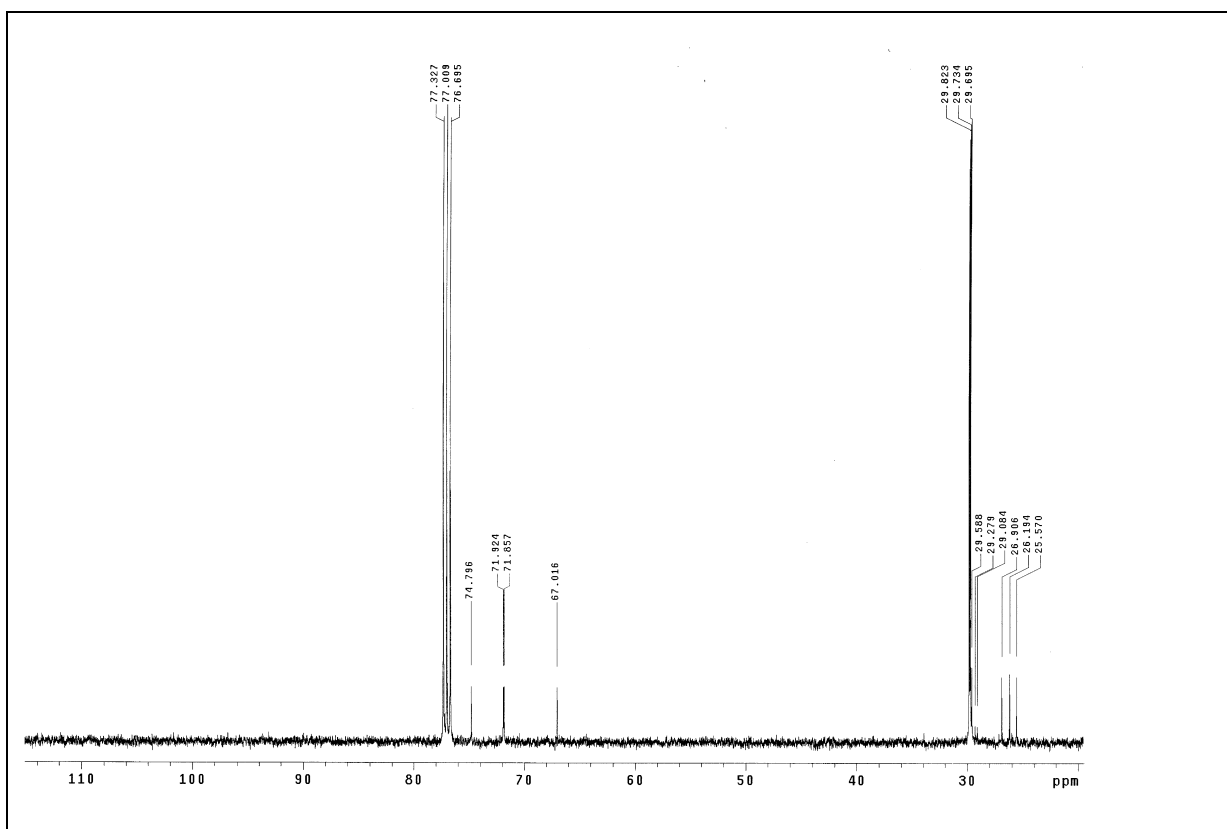
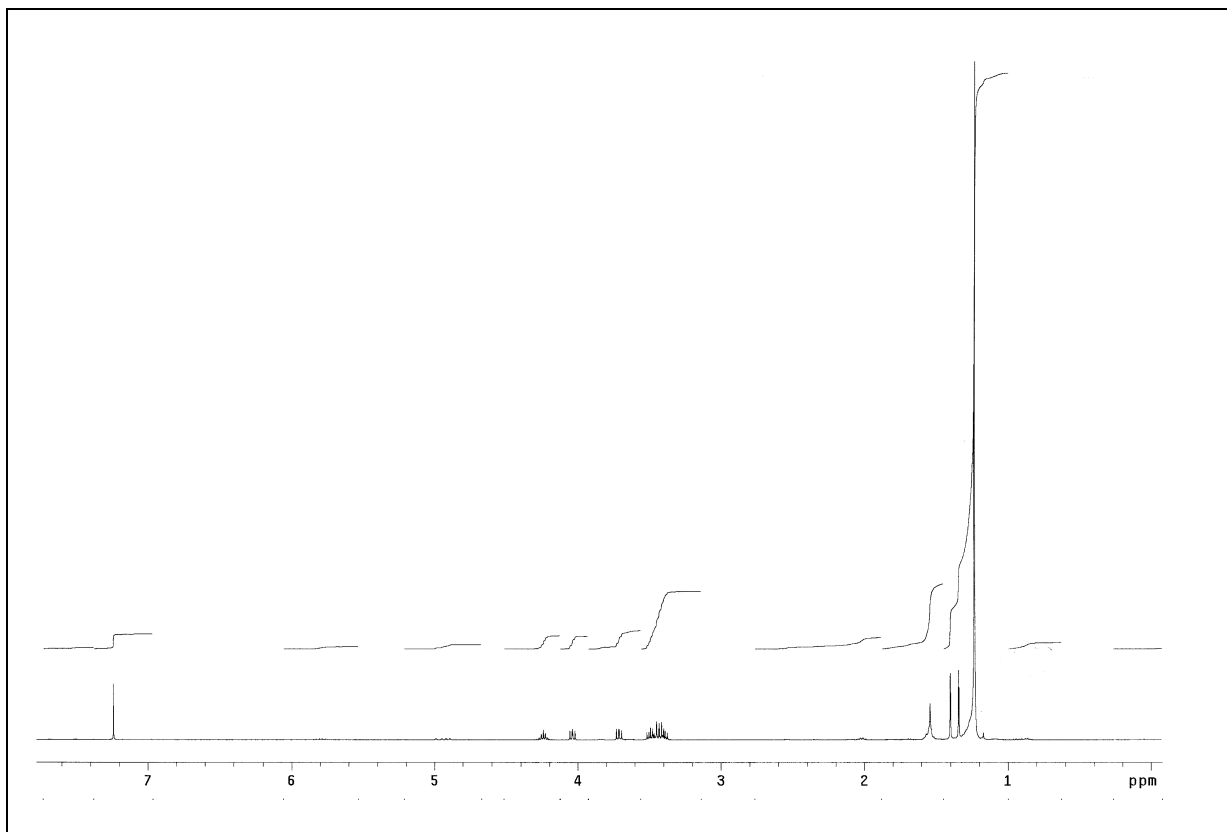


1-O-Benzyl-2-O-hexadecyl-sn-glycerol (**50**)





10,10'-Dimethyl-1,1'-bis-(1,2-isopropyliden-sn-glycero-3-yl)dotriacontan (**58**)

1,1'-Bis-(1-O-benzyl-sn-glycer-3-yl)-dotriacontan (**61**)

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich abschließend meinen Dank aussprechen:

Herrn Prof. Dr. sc. P. Nuhn für die eingeräumte Möglichkeit zur Anfertigung der experimentellen Arbeiten am Institut für Pharmazeutische Chemie sowie die gewährte Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. habil B. Dobner für die interessante Themenwahl sowie die fachliche und methodische Betreuung während der gesamten Zeit. Seine ständige Diskussionsbereitschaft und großzügige Unterstützung haben im besonderen Maße zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Herrn Dr. W. Rettig und Frau M. Manndt für die Anfertigung der DSC-Messungen und deren Diskussion.

Herrn Dr. G. Förster und Herrn Dr. T. Reihls aus dem Arbeitskreis von Prof. Dr. A. Blume für die Durchführung der röntgenographischen und spektroskopischen Untersuchungen sowie deren Auswertung.

Herrn Dr. W. Richter aus dem Institut für Ultrastrukturforschung der Friedrich-Schiller-Universität Jena für die Anfertigung und Begutachtung der gefrierbruchelektronenmikroskopischen Aufnahmen.

Herrn Dr. habil. G. Brezesinski aus dem MPI für Kolloid- und Grenzflächenforschung Golm und seinem Arbeitskreis für die Durchführung der Monoschichtuntersuchungen und die Diskussion der Ergebnisse.

Frau B. Elsner für die Durchführung der HPLC-Untersuchungen und ihre Unterstützung in organisatorischen Angelegenheiten.

Frau M. Woigk, Frau G. Beyer und Frau B. Brandt sowie Herrn Dr. D. Ströhl und seinen Mitarbeitern für die Anfertigung der Massenspektren sowie Elementaranalysen und NMR-Spektren.

Frau Dipl.- Pharm. A. Eidam, deren synthetische Arbeiten Eingang in diese Arbeit fanden.

Meiner Familie und zahlreichen Freunden für die in mancher Hinsicht gewährte Unterstützung in der Promotionszeit.

ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich an Eides statt, daß ich die vorliegende Dissertation nur unter Verwendung der angegebenen Quellen und Hilfsmitteln angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht.

Ich versichere, daß ich diese Arbeit nur an der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Martin-Luther-Universität vorgelegt und mich zu keinem früheren Zeitpunkt um den Doktorgrad beworben habe.

Halle/Saale im November 2002

Lebenslauf

Friederike Ziethe
Geiststraße 25
06108 Halle/Saale
Tel.: 0345/3881541

geboren: 27. 04. 1971 in Halle/Saale (Sachsen/Anhalt)

Familienstand: ledig

Schulbildung:
09/1978 – 08/1986 Besuch der Polytechnischen Oberschule in Halle/Saale
09/1986 – 08/1990 Besuch der Erweiterten Oberschule "August Hermann Francke"
in Halle/Saale (Altsprachenweig: Latein und Griechisch)
08/1990 Abiturabschluß mit Prädikat „Gut“

Hochschulstudium:
09/1990 – 07/1995 Studiengang: Chemie-Diplom
an der Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg
09/1992 Vordiplom Gesamtnote: „Gut“
07/1993 – 08/1993 Praktikum als Werkstudent bei der CASELLA AG in
Frankfurt/Main
10/1994 Diplomhauptprüfung Gesamtnote: „Gut“
10/1994 – 07/1995 Diplomarbeit am Institut für Pflanzenbiochemie in Halle/ Saale
bei Herrn Prof. Adam
(Thema: Synthese von Gibberellin-[6-²H₂]glucopyranosylestem)

weitere berufliche Entwicklung :

09/1995 – 12/1995 wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Biochemie und
Biotechnologie der Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg
01/1996 – 14.04.1997 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Organische Chemie
des Fachbereiches Chemie der Martin-Luther-Universität
Halle/Wittenberg
15.04. 97 – 30.04. 2001 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Pharmazeutische
Chemie des Fachbereiches Pharmazie der Martin-Luther-
Universität Halle-Wittenberg
seit 09/2001 wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung für Natur- und
Wirkstoffchemie (Prof. Dr. L. A. Wessjohann) am Institut für
Pflanzenbiochemie Halle/Saale