

Synthese und physikochemische Charakterisierung neuartiger siliziumorganischer Vesikelbildner

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 Herrn Dipl. Pharm. Björn Michael Uhr
geboren am 6.2.1975 in Düsseldorf

Gutachter

1. Prof. Dr. Heinrich Richter
2. Prof. Dr. Siegfried Wartewig
3. Prof. Dr. Udo Bakowsky

Halle (Saale), 3. Februar 2005

urn:nbn:de:gbv:3-000007874

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000007874>]

0.	Liste der Abkürzungen	5
1.	Einleitung	7
2.	Theoretischer Teil.....	9
2.1.	Vesikel.....	9
2.2.	Glykolipide.....	11
2.3.	Glykoside.....	12
2.4.	Flüssigkristalline Zustände.....	13
2.5.	Differential Scanning Calorimetrie	15
2.6.	Fourier Transformations Raman-Spektroskopie	15
2.7.	Röntgendiffraktometrie	15
2.8.	Polarisationsmikroskopie	16
2.9.	Elektronenmikroskopie.....	16
3.	Präparativer Teil	17
3.1.	Syntheseweg: Diskussion und Ergebnisse.....	17
3.1.1	Si-C-Bindungsbildung.....	18
3.1.1.1	Darstellung Si-C-gebundener Ester.....	20
3.1.1.2	Die Reformatsky Reaktion	21
3.1.1.3	Homo-Reformatsky Reaktion	28
3.1.1.4	Stabilität Si-C-gebundener Ester.....	29
3.1.2	Reduktion zum primären Alkohol.....	30
3.1.3	Glykosylierungsverfahren	31
3.1.3.1	Die Lewis-Säure-Methode	32
3.1.3.2	Die Königs-Knorr Reaktion	33
3.1.4	Deprotektion.....	35
3.1.5	Verlängerung des Spacers	36
3.2.	Die dargestellten Verbindungen	38
4.	Analytischer Teil	40
4.1.	2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl- β -D-glucopyranosid (SiGlu12).....	40
4.1.1	DSC Messungen.....	40
4.1.2	FT-Raman-spektroskopische Untersuchungen	41
4.1.3	Röntgendiffraktometrie	47
4.2.	2-(Dimethyloctadecylsilyl)ethyl- β -D-glucopyranosid (SiGlu18).....	49
4.2.1	DSC Messungen.....	49
4.2.2	FT-Raman-spektroskopische Untersuchungen	50
4.2.3	Röntgendiffraktometrie	53
4.3.	2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl- β -D-galaktopyranosid (SiGal12).....	55
4.3.1	DSC Messungen.....	55
4.3.2	FT-Raman-spektroskopische Untersuchungen	56
4.3.3	Röntgendiffraktometrie	58
4.4.	2-(Dimethyloctadecylsilyl)ethyl- β -D-galaktopyranosid (SiGal18).....	59
4.4.1	DSC Messungen.....	59
4.4.2	FT-Raman-spektroskopische Untersuchungen	60
4.4.3	Röntgendiffraktometrie	62
4.5.	2-(Dimethyldecylsilyl)ethyl- β -D-glucopyranosid (SiGlu10).....	64
4.5.1	DSC Messungen.....	64
4.5.2	FT-Raman-spektroskopische Untersuchungen	65
4.5.3	Röntgendiffraktometrie	68
4.6.	2-(Dimethyloctylsilyl)ethyl- β -D-glucopyranosid (SiGlu8).....	69
4.6.1	DSC Messungen.....	69
4.6.2	FT-Raman-spektroskopische Untersuchungen	71
4.6.3	Röntgendiffraktometrie	73

4.7. 1-O-(Dimethyldodecylsilyl)-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid] (SiAG12)	74
4.7.1 DSC Messungen	74
4.7.2 FT-Raman-spektroskopische Untersuchungen	75
4.7.3 Röntgendiffraktometrie	77
4.8. 1-O-(Dimethyloctadecylsilyl)-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid] (SiAG18)	78
4.8.1 DSC Messungen	78
4.8.2 FT-Raman-spektroskopische Untersuchungen	79
4.8.3 Röntgendiffraktometrie	81
4.9. Polarisationsmikroskopische Untersuchungen der Verbindungen	82
4.10. Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Verbindungen	84
4.11. Vergleichende Betrachtung der charakterisierten Verbindungen	85
5. Ausblick	90
6. Experimenteller Teil	91
6.1. Probenpräparation und Methoden	91
6.1.1 Differential Scanning Calorimetrie (DSC)	91
6.1.2 Fourier Transformations Raman-Spektroskopie (FT-Raman)	91
6.1.3 Röntgendiffraktometrie	91
6.1.4 Polarisationsmikroskopie	92
6.1.5 Elektronenmikroskopie	93
6.1.6 Massenspektrometrie	93
6.2. Synthesevorschriften	94
6.2.1 Synthese von Dimethyldodecylsilylessigsäureethylester	94
6.2.2 Reduktion von Dimethyldodecylsilylessigsäureethylester zu Dimethyldodecylsilylethanol	94
6.2.3 Synthese von 2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]- β -D-glucopyranosid	95
6.2.4 Synthese von 2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl- β -D-glucopyranosid	96
6.2.5 Synthese von 2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]- β -D-galaktopyranosid	97
6.2.6 Synthese von 2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl- β -D-galaktopyranosid	98
6.2.7 Darstellung von Natriumdimethyldodecylsilylethanolat	98
6.2.8 Synthese von 2-O-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl-essigsäureethylester	99
6.2.9 Reduktion von 2-O-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl-essigsäureethylester zum Alkohol	99
6.2.10 Synthese von Dimethyldodecylsilyl-diethoxy-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl)- β -D-glucopyranosid	100
6.2.11 Synthese von Dimethyldodecylsilyl-diethoxy- β -D-glucopyranosid	101
6.2.12 Synthese von 2-(Dimethyloctadecylsilyl)essigsäureethylester	101
6.2.13 Reduktion von 2-(Dimethyloctadecylsilyl)essigsäureethylester zum Alkohol	102
6.2.14 Synthese von 2-(Dimethyloctadecylsilyl)ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]- β -D-glucopyranosid	102
6.2.15 Synthese von 2-(Dimethyloctadecylsilyl)ethyl- β -D-glucopyranosid	103
6.2.16 Synthese von 2-(Dimethyloctadecylsilyl)ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]- β -D-galaktopyranosid	103
6.2.17 Synthese von 2-(Dimethyloctadecylsilyl)ethyl- β -D-galaktopyranosid	104
6.2.18 Synthese von Dimethyldecylsilylessigsäureethylester	104
6.2.19 Reduktion von Dimethyldecylsilylessigsäureethylester zu Dimethyldecylsilylethanol	105

6.2.20	Synthese von 2-(Dimethyldecylsilyl)ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]- β -D-glucopyranosid.....	105
6.2.21	Synthese von 2-(Dimethyldecylsilyl)ethyl- β -D-glucopyranosid.....	106
6.2.22	Synthese von Dimethyloctylsilylessigsäureethylester	106
6.2.23	Reduktion von Dimethyloctylsilylessigsäureethylester zu Dimethyloctylsilylethanol	107
6.2.24	Synthese von 2-(Dimethyloctylsilyl)ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]- β -D-glucopyranosid.....	107
6.2.25	Synthese von 2-(Dimethyloctylsilyl)ethyl- β -D-glucopyranosid.....	108
6.2.26	Synthese von (2-Bromethyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid.....	108
6.3.	Vesikelpräparation.....	109
6.4.	Verwendete Materialien und Chemikalien.....	109
6.4.1	Kommerziell erworbene Chemikalien und Materialien.....	109
6.4.2	Trocknung von Lösungsmitteln	110
6.4.3	Sprühreagenzien und Detektion	111
7.	Zusammenfassung	112
8.	Literaturverzeichnis.....	115
9.	Anhang	126
9.1.	NMR-Daten der synthetisierten Verbindungen.....	126
9.2.	NMR-Spektren ausgewählter Verbindungen	133
9.3.	Raman- und IR-Spektren ausgewählter Verbindungen.....	138

0. Liste der Abkürzungen

α	in plane Deformationsschwingung
δ	Deformationsschwingung (Beugungsschwingung)
ν	Valenzschwingung (Streckschwingung)
ω	Nickschwingung (wagging)
arbitr	beliebig (arbitrary)
as	antisymmetrisch
DBU	1,8-Diazobicyclo[5,4,0]undec-7-en
DSC	Differential Scanning Calorimetrie
FT	Fourier Transformation
HDL	high density lipoproteine
IR	Infrarot
LAM	longitudinal akustische Mode
LMLV	große multilamellare Vesikel (large multilamellar vesicles)
LUV	große unilamellare Vesikel (large unilamellar vesicles)
m	mittel
MLV	multilamellare Vesikel (multilamellar vesicles)
MSTFA	N-Methyl-N-trimethylsilyl-trifluoracetamid
MVL	multivesikuläre Liposomen (multivesicular liposomes)
OLV	oligolamellare Vesikel (oligolamellar vesicles)
r	Schaukelschwingung (rocking)
s	symmetrisch
SiAG12	1-O-(Dimethyldodecylsilyl)-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid]
SiAG18	1-O-(Dimethyloctadecylsilyl)-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid]
SiGlu8	2-(Dimethyloctylsilyl)ethyl- β -D-glucopyranosid
SiGlu10	2-(Dimethyldecylsilyl)ethyl- β -D-glucopyranosid
SiGlu12	2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl- β -D-glucopyranosid
SiGlu18	2-(Dimethyloctadecylsilyl)ethyl- β -D-glucopyranosid
SiGal12	2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl- β -D-galaktopyranosid
SiGal18	2-(Dimethyloctadecylsilyl)ethyl- β -D-galaktopyranosid
st	stark
SUV	kleine unilamellare Vesikel (small unilamellar vesicles)
t	trans-strukturierte Alkylketteneinheit

<i>t</i>	Torsionsschwingung (twisting)
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin
TMS	Trimethylchlorsilan
TMSOTf	Trimethylsilyltrifluormethansulfonat
vs	sehr stark
w	schwach

1. Einleitung

Schon Anfang des letzten Jahrhunderts hatte der Chemiker Paul Ehrlich die Vision, dass sich Nebenwirkungen von Arzneistoffen reduzieren lassen, wenn man diese im Körper stabil, sicher und zielgerichtet an ihren Wirkort bringen kann. Diese Aufgabe soll von etwas erledigt werden, dass er als „Zauberkekeln“ bezeichnet hat. Ihrer Entdeckung schien man vor etwa 40 Jahren einen großen Schritt näher gekommen zu sein, als sich die in Mischungen von Phospholipiden (vor allem Lecithin) und Wasser entstehenden Strukturen in elektronenmikroskopischen Untersuchungen als geschlossene Vesikel herausgestellt haben. Seit einiger Zeit sind nun die ersten Formulierungen auf dem Markt, bei denen Arzneistoffe in Vesikeln eingeschlossen sind. Diese Vesikel bestehen aus einem wässrigen Kern und einer oder mehreren Hüllen aus Phospholipiddoppelmembranen und werden als Liposomen bezeichnet. Das Problem von solchen Liposomen besteht allerdings häufig darin, dass sie nur über ungenügende Stabilität, verbunden mit Arzneistoffverlust verfügen. Außerdem erweisen sie sich häufig als thermisch instabil, was der Autoklavierung, beispielsweise von parenteralen Arzneistoffzubereitungen, entgegensteht. Aus diesem Grund wird versucht, zu vehikulären Arzneistoffträgersystemen zu gelangen, die sowohl eine verbesserte Lagerstabilität als auch erhöhte thermische Stabilität aufweisen. Dieses Ziel kann möglicherweise durch die Entwicklung solcher Systeme auf Siliziumbasis erreicht werden. Viele Siliziumverbindungen, wie z.B. Silikone, erweisen sich im Vergleich zu herkömmlichen Materialien als bedeutend stabiler gegenüber thermischen Einflüssen. Ferner sind mit Ausnahme der Silatrane bisher keine toxischen Siliziumverbindungen bekannt, so dass gute physiologische Verträglichkeiten zu erwarten sind. Amphiphile siliziumorganische Verbindungen wie z.B. Diacyloxysilane haben bereits gezeigt, dass sie dazu in der Lage sind, stabile Lipid Vehikel zu bilden (Richter et al., 1992a, b; Pallas et al., 2000). Eine neue Substanzklasse, die als Drug-Delivery-System eingesetzt werden könnte, sind siliziumhaltige Glykolipide. Bisher wurden siliziumhaltige Glykolipide dargestellt, welche über eine peracetylierte Zuckerkopfgruppe verfügen, die über eine Si-O-Bindung an den unpolaren Rest gebunden ist. Die Deacetylierung dieser Verbindungen ist jedoch problematisch und gelang bisher nur mit sehr geringen Ausbeuten. Allerdings haben auch diese acetylierten Verbindungen gezeigt, dass sie zu Strukturbildungen in der Lage sind, weshalb ihre physikochemische Charakterisierung Teil dieser Arbeit ist. Die Anwesenheit von freien OH-Gruppen ist jedoch für biologische Erkennungsprozesse von entscheidender Bedeutung. Erste Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe haben gezeigt, dass der Austausch der Si-O-Bindung durch eine Si-C-Bindung zu Verbindungen führt, die leichter einer Deacetylierung zugänglich sind (Al Ardah et al., 2000). Gegenstand der vorliegenden

Arbeit ist nun, basierend auf diesen vorangegangenen Untersuchungen, einen Routine-Syntheseweg zu entwickeln, durch den siliziumhaltige Glykolipide mit freien OH-Gruppen in einem Reinheitsgrad und in Mengen darstellbar sind, die nachfolgende Untersuchungen zulassen. Das Verhältnis zwischen Hydrophilie und Lipophilie besitzt großen Einfluss auf die Ausbildung vesikulärer Strukturen. Daher soll zunächst bei Verwendung von Glukose als Kopfgruppe, dieses Verhältnis durch Veränderung der Kettenlängen (C8, C10, C12 und C18) variiert werden. Im Anschluss daran soll die Kopfgruppe gegen einen Zucker mit potenzieller Targetstruktur ausgetauscht werden. Hierzu bietet sich Galaktose an, da es für Galaktose spezifische Lektine gibt (S-Typ-Lektine). Die siliziumhaltigen Galaktoside sollen nur mit einer kürzeren und einer relativ langen Kohlenwasserstoffkette dargestellt werden (C12, C18). Anschließend sollen die im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Verbindungen ebenfalls physikochemisch charakterisiert werden. In den Doppelschichten von Lipidmolekülen der Vesikel variieren die Moleküle in Ordnung und Beweglichkeit zwischen flüssigen, flüssigkristallinen und kristallinen Phasen. Die molekulare Ordnung der Moleküle in der Doppelschicht muss, obwohl sie dann über keine Fernordnung verfügen, denen der reinen Lipide ähneln. Um die Struktur der Doppelschicht zu verstehen, ist daher die Untersuchung der reinen Lipide und dabei insbesondere ihr thermotropes Phasenverhalten von Bedeutung. Um dieses zu untersuchen, kommt eine Kombination aus Differential Scanning Calorimetrie (DSC), FT-Raman-Spektroskopie und Röntgendiffraktometrie zur Anwendung. Mit Hilfe der DSC können zunächst die Temperaturbereiche ermittelt werden, in denen temperaturabhängige Veränderungen der Substanzen erfolgen, die dann mittels der anderen Verfahren genauer charakterisiert werden können. Durch die FT-Raman-Spektroskopie ist es möglich, an Hand von konformationssensitiven Banden den Ordnungszustand von Kohlenwasserstoffketten und dessen Änderung in Abhängigkeit von der Temperatur zu untersuchen. Mit der Röntgendiffraktometrie können nicht nur die lamellaren Abstände sowie deren Änderungen bei Phasenübergängen bestimmt werden, sondern auch Aussagen zur Reversibilität dieser Übergänge getroffen werden. Außerdem kann man kristalline und flüssigkristalline Zustände charakterisieren sowie Berechnungen zum Platzbedarf und Volumen der Lipide in flüssigkristallinen Phasen durchführen. Durch anschließende polarisationsmikroskopische Untersuchungen sollen weitere Informationen über flüssigkristalline Phasen gesammelt und an Hand von elektronenmikroskopischen Aufnahmen die Fähigkeit zur Vesikelbildung untersucht werden.

2. Theoretischer Teil

2.1. Vesikel

Bei Vesikeln handelt es sich um geschlossene, flüssigkeitsgefüllte Assoziate aus amphiphilen Molekülen, die meist spontan, durch Rühren oder durch Ultraschallbehandlung in Wasser entstehen. Teilweise bilden sie sich auch bei gleichzeitiger Anwesenheit von anionen- oder kationenaktiven Verbindungen wie z. B. Natriumdodecylbenzolsulfonat (Baumgartner et al., 1980). Vesikel bestehen aus konzentrisch angeordneten bimolekularen Membranen, die sich mit wässrigen Zwischenschichten abwechseln. Je nach verwendeter Substanz und angewendeten Bedingungen entstehen Vesikel, die sowohl hinsichtlich ihrer Größe als auch nach der Anzahl an bimolekularen Membranen unterschieden werden können. Die kleinsten Vesikel sind die „small unilamellar vesicles“ (SUV), die nur aus einer Doppelschicht bestehen und Größen zwischen 20 nm und 50 nm aufweisen. „Multilamellar vesicles“ (MLV) bestehen aus mehreren zwiebelschalenartig ineinander angeordneten bimolekularen Membranen und haben einen Durchmesser von über 400 nm. Besitzen sie nur eine Doppelschicht, so bezeichnet man sie als „large unilamellar vesicles“ (LUV). Ferner gibt es „large multilamellar vesicles“ (LMLV), die Größenordnungen zwischen 1 µm und 10 µm erreichen (Hunnius, 1998). Es wurden aber auch sogenannte Riesenliposomen mit Durchmessern von über 20 µm beschrieben (Ringsdorf et al., 1988). Weiterhin sind auch „oligolamellar vesicles“ (OLV) mit nur wenigen Doppelschichten sowie „multivesicular Liposomes“ (MVL) bekannt, die aus mehreren ineinanderliegenden Vesikeln bestehen (Müller-Goymann, 2004). Die Art der sich ausbildenden Überstruktur ist maßgeblich von der Beschaffenheit der Lipide und hier vor allem vom Verhältnis zwischen apolarem Kohlenwasserstoffanteil und polarer Kopfgruppe abhängig. Im Gegensatz zu Mizellen, die nur für wenige Millisekunden stabil sind, da sie ständig zerfallen und sich neu bilden, erweisen sich Vesikel über längere Zeiträume als stabil (Hoffmann und Ulbricht, 1995). In lebenden Organismen dienen Vesikel zum Transport von aktiven Substanzen. Beispielsweise erfolgt in Nervenzellen der Transport von Neurotransmittern wie Serotonin und Noradrenalin zu ihrem Wirkort, dem synaptischen Spalt, in Vesikeln (Schubert-Zsilavec und Stark, 2004). Vesikel bilden daher ideale Voraussetzungen, um als Drug-Delivery-Systeme Anwendung zu finden. In ihnen können Verbindungen eingeschlossen und diese dann gezielt zu ihrem Wirkort gebracht werden. Dabei ist nicht nur der Einschluss von Arzneistoffen sondern ebenso von Peptiden, Proteinen, Enzymen oder Impfstoffen vorstellbar. Proteine können beispielsweise durch den Organismus geschleust werden, ohne Antigen-Antikörper Reaktionen auszulösen. Sie stellen auch eine Alternative zu viralen Vektoren bei der

Genstransfektion dar (Kayser und Kiderlen, 2004). Im Gegensatz etwa zur Mizelle, deren Inneres aus Kohlenwasserstoffketten besteht, bildet Wasser die innere Phase eines Vesikels. Neben der Inkorporation von hydrophilen Substanzen in die wässrige Phase kommt aber auch die Einlagerung von lipophilen Stoffen zwischen die lipophilen Bereiche der bimolekularen Membranen in Betracht. Bekannt ist eine ganze Reihe verschiedener Vesikel. Als Liposomen bezeichnet man Vesikel, die aus Phospholipiden bestehen. Kommen statt Phospholipiden nichtionogene oberflächenaktive Substanzen zum Einsatz, so bezeichnet man die daraus gebildeten Vesikel als Niosomen. Es gibt aber noch weitere Beispiele für Vesikel wie etwa Cubosomen, Novosomen, Sphingosomen, Galaktosomen und Transferosomen.

In einem als „passivem drug targeting“ bezeichneten Prozess können Vesikel in Abhängigkeit von ihrer Größe und Ladung eine Immunantwort provozieren, indem sie mit dem Retikulo-Endothelialen System interagieren. Diese führt zu ihrer Aufnahme in Leber, Milz und Knochenmark, wobei sie die in ihnen eingeschlossenen Wirkstoffe direkt an diese Zielorte bringen (Schubert, 1998). Beim passiven Tumortargeting macht man sich zu Nutze, dass bestimmte Tumoren besser durchlässig sind als andere. Diese vaskuläre Permeabilität kann z.B. bei Metastasen höher sein als beim Primärtumor, wodurch bei liposomaler Inkorporation eines Zytostatikums, wie etwa Vincristin, eine hohe antimetastatische Wirksamkeit erzielt werden kann (Günthlein et al., 2002). Gegenüber anderen Gefäßen verfügen tumorversorgende Gefäße über sogenannte „gaps“ (Lücken). Durch diese „gaps“ können Vesikel aus dem Blutstrom in den Tumor gelangen. Da im Tumorgewebe keine Lymphgefäße zu ihrer Elimination vorhanden sind, werden sie im Tumorgewebe akkumuliert. Der Einschluss von Arzneistoffen in Vesikeln kann aber auch zur Veränderung von Intensität und Dauer des therapeutischen Effektes führen. Dafür müssen sie aber so lange wie möglich im vaskulären System verbleiben und dürfen nicht phagozytiert werden (Müller-Goymann, 2004). Der gleiche therapeutische Effekt eines Arzneistoffes kann dann bei einer deutlich niedrigeren Dosis erzielt werden. Der beim fortgeschrittenen oder metastasierenden Pankreaskarzinom als Zytostatikum eingesetzte Nucleosid-Antimetabolit Gemcitabin besitzt nur eine sehr kurze Serumhalbwertszeit, da er sehr schnell durch Desaminasen inaktiviert wird. Daher ist bisher die Gabe von sehr hohen Dosen erforderlich, welche bei einer vesikulären Gemcitabin Formulierung reduziert werden kann (Moog et al., 2000). Auf diese Weise lassen sich unerwünschte Nebenwirkungen reduzieren. Allerdings führt nicht nur die Reduktion der Dosis allein zu einem Rückgang der Nebenwirkungen sondern auch der Faktor, dass die vesikulär eingeschlossenen Arzneistoffe gar nicht mehr an die Organe oder Gewebe gelangen, an denen sie sonst die unerwünschten Wirkungen hervorrufen könnten. Bei den

Zytostatika vom Anthrazyklin-Typ, Doxorubicin und Daunorubicin (DaunoXome[®]), konnte durch die vesikuläre Formulierung eine starke Reduktion der sonst hohen Kardiotoxizität der Arzneistoffe erreicht werden. Die eingeschlossenen Arzneistoffe zirkulieren in der Blutbahn und können sich nicht im Myokard anreichern. Schließlich können Vesikel zusätzlich die Möglichkeit einer verzögerten Wirkstofffreisetzung trotz parenteraler Applikation bieten, da sie bei geeigneter Formulierung auch die Möglichkeit der Diffusion des Wirkstoffes durch die multilamellaren Schichten zulassen. Weitere Beispiele für Arzneistoffe, die sich bereits in vesikulären Formulierungen am Markt befinden, sind Econazol (Ecosom[®]), Heparin (Hepaplus Liposom[®], Heparin Pur Ratiopharm Sprühgel[®]), Amphotericin B (AmBisome[®]), und Verteporfin (Visudyne[®]). Die meisten dieser Darreichungsformen sind liposomale Darreichungsformen. Liposomen können jedoch auf Grund einiger mit ihrer Phospholipid-Grundstruktur verbundenen Probleme nicht allgemein eingesetzt werden. Phospholipide erweisen sich in vielerlei Hinsicht sowohl chemisch als auch thermisch als instabil. Ferner können auch pharmakokinetische Probleme einer Anwendung entgegenstehen. Außerdem weisen liposomale Zubereitungen häufig ungenügende Lagerstabilität auf. In den meisten Fällen kann diese allerdings dadurch umgangen werden, dass gefriergetrocknete Liposomen erst unmittelbar vor der Anwendung in einer wässrigen Komponente resuspendiert werden. Beim topisch angewendetem Ecosom[®] Liposomengel wird eine mechanische Stabilisation der Liposomen durch Immobilisation in einem Gel Netzwerk erreicht. Durch die thermische Instabilität der Phospholipide werden aufwendigere Herstellungsverfahren notwendig, da liposomale Zubereitungen nicht autoklavierbar sind. Eine weitere Schwierigkeit ergibt sich aus dem vorzeitigen Verlust der Arzneistoffe aus den Liposomen, dem sogenannten „leakage“ (Auslaufen). Ein Grund für das „leakage“ ist beispielsweise, dass Phospholipidmoleküle durch „plasma high density lipoproteine“ (HDL) aus den Vesikeln entfernt werden, was zu einer Art Porenbildung verbunden mit dem Verlust der eingeschlossenen Verbindungen führen kann (Ghyczy, 1998). Viele Probleme werden aber auch schon durch die chemische Instabilität der Phospholipide hervorgerufen. Als Ester sind sie für hydrolytische Zersetzung anfällig. Diese kann z.B. in Abhängigkeit von pH-Wert, Temperatur oder Puffer erfolgen, aber auch durch den Arzneistoff selbst hervorgerufen werden. Außerdem werden Phospholipide in vivo durch Phospholipase D abgebaut (Ringsdorf et al., 1988).

2.2. Glykolipide

Glykolipide sind amphiphile Moleküle, die in allen Zellen vorkommen. Sie sind in der Lage, zwischen hydrophiler und lipophiler Umgebung zu vermitteln. Der lipophile Teil des

Glykolipides ist in die Membran eingelagert und kann deren Eigenschaften stark beeinflussen. Der Kohlenhydrateil wird wie eine molekulare Antenne an der Zelloberfläche exponiert. Dort kann er Liganden bilden, die von verschiedensten Molekülen wie Lektinen, Selektinen, Enzymen, Hormonen aber auch von Toxinen oder Antikörpern erkannt werden (Wiegand, 1985). Die meisten natürlich vorkommenden Glykolipide sind sehr komplex. Je nach lipophilem Teil unterscheidet man zwischen Glykoglycerolipiden, die 1,2-Di-O-diacylglycerol enthalten, und Glykosphingolipiden mit N-Acetylsphingosin als apolarem Rest (Lindhorst, 2000). Diese können weiterhin nach ihrer Zuckerstruktur in Cerebroside und Ganglioside unterteilt werden. Bei Cerebroside besteht der Kohlenhydrateil nur aus einem Monosaccharid (Glukose oder Galaktose). Sie machen 11 % der Trockenmasse des menschlichen Gehirns aus (Hunnius, 1998). Ganglioside sind in einer Vielzahl von Organen verbreitet und verfügen über eine komplexere Kohlenhydratstruktur, welche immer auch Sialinsäure (N-Acetylneuraminsäure) enthält. Dieser wird eine wichtige Rolle bei organspezifischen Erkennungsprozessen zugeschrieben (Lowe, 1994). Durch die bisweilen sehr komplexe Struktur der Kohlenhydrate werden hoch spezialisierte Wechselwirkungen ermöglicht.

2.3. Glykoside

Die Glykolipide gehören zu den Glykosiden, da bei ihnen ein apolarer Rest als Aglykon durch eine glykosidische Bindung am anomeren Zentrum an ein Glykon gebunden ist. Den allgemeinen Aufbau von Glykosiden zeigt Abbildung 2.3.1:

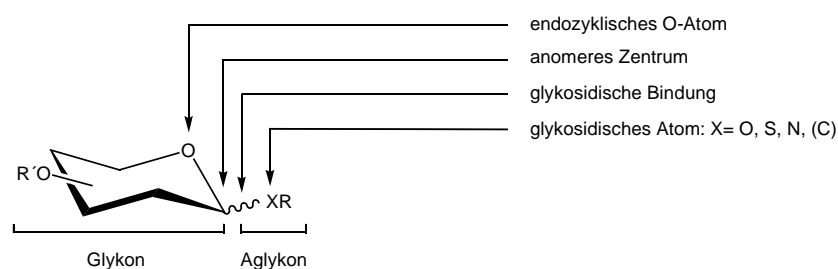


Abbildung 2.3.1: Allgemeine Struktur von Glykosiden.

Glykoside haben große biochemische Bedeutung und kommen in den verschiedensten Naturstoffen vor. Als Acetale sind sie gegen Basen stabil, werden jedoch von heißen verdünnten Mineralsäuren oder enzymatisch in Glykon und Aglykon gespalten (Beyer und Walter, 1991). In Abhängigkeit von der Art des glykosidischen Bindungsatoms kommen in der Natur O-Glykoside, N-Glykoside oder S-Glykoside vor. Verbindungen mit

entsprechender C-C-Bindung bezeichnet man zwar als C-Glykoside, jedoch stellen diese keine echten Acetale dar. Von glykosidischen Bindungen können jeweils zwei anomere Formen (α und β) auftreten. Hexopyranosen mit Sesselkonformation nehmen bevorzugt die Konformation ein, in der möglichst wenig Substituenten axial stehen. Dies hängt damit zusammen, dass der freie Energieinhalt ΔG der Sesselform vor allem durch axiale Wechselwirkungen bestimmt wird. Die axiale Stellung ist auf Grund der van der Waals Interaktionen der Ringsubstituenten energetisch ungünstig. Da sich bei Glukose in der β -Form neben allen sekundären auch die primäre Hydroxylgruppe in der bevorzugten äquatorialen Lage befinden, ist diese thermodynamisch wesentlich stabiler als die α -Konfiguration. Elektronegative Gruppen, wie Halogene, nehmen hingegen vorwiegend die axiale Position ein. Diesen stereoelektronischen Effekt bezeichnet man als anomeren Effekt. Dabei wird, wie beispielsweise bei α -D-Acetobromglukose, eine elektronegative Gruppe durch die elektrostatische Abstoßung der freien Elektronen am benachbarten endozyklischen Ringsauerstoff in die axiale Position gedrängt, wobei sich die beiden Dipole gegenseitig abschwächen. Der anomere Effekt wird aber auch sehr stark durch den Substituenten am C2 beeinflusst. Wenn dieser Substituent, wie bei Glukose und Galaktose, äquatorial steht, so wird er abgeschwächt. Steht der Substituent jedoch, wie beispielsweise bei Mannose, axial, so wird er verstärkt (Lindhorst, 2000). Glykosidische Bindungen von Glukose und Galaktose treten daher bevorzugt in der β -Konfiguration auf, während solche von Mannose bevorzugt in der α -Konfiguration auftreten (Fukuda und Hindsgaul, 1994).

2.4. Flüssigkristalline Zustände

Betrachtet man Ordnung und Beweglichkeit auf molekularer Ebene, so zeigen sich zunächst zwei Gegensätze. In einem perfekt geordneten Kristall ist zwar die Ordnung der Moleküle sehr hoch, sie verfügen dafür aber über praktisch keine Beweglichkeit. Eine hohe Beweglichkeit besitzen die Moleküle hingegen in Flüssigkeiten und Gasen, wobei sie aber keine Fernordnung mehr aufweisen. Zwischen diesen beiden Extremen können manche Substanzen allerdings auch Zustände annehmen, in denen sie sowohl Eigenschaften fester, kristalliner Phasen als auch flüssiger Phasen aufweisen. Solche Zustände bezeichnet man als mesomorphen bzw. flüssigkristallinen Zustand und die zugehörige Phase als Mesophase (Rades und Müller-Goymann, 1994). Beim Übergang vom kristallinen in den flüssigkristallinen Zustand verlieren die Moleküle die Positionsordnung in allen Raumrichtungen, wodurch sich die Mobilität der Moleküle erhöht und die Substanz dann teilweise die Eigenschaften einer Flüssigkeit aufweist. Die Moleküle sind allerdings noch

nicht so ungeordnet, wie dies in einer Flüssigkeit der Fall wäre, sondern besitzen immer noch eine Fernordnung, wodurch die Ähnlichkeit zum kristallinen Zustand gegeben ist. Durch die Kombination dieser beiden Zustände ergeben sich in Mesophasen richtungsabhängige, sogenannte anisotrope physikalische Eigenschaften, die polarisationsmikroskopisch erfasst werden können (siehe auch 2.8) (Demus und Richter, 1978). Mesophasen können entweder beim temperaturabhängigen Übergang vom kristallinen Zustand zur Schmelze (thermotrope Mesophasen) oder lösungsmittelabhängig beim Übergang zur Lösung (lyotrope Mesophasen) entstehen. Bei den thermotropen Mesophasen unterscheidet man nematische, cholesterische und verschiedene smektische Phasen. Sowohl bei nematischen als auch bei smektischen Phasen sind die Moleküllängsachsen parallel angeordnet, wobei bei smektischen im Gegensatz zur nematischen Phase, bei der die Molekülschwerpunkte isotrop verteilt sind, diese in Schichten mit oder ohne Neigung (Tilt) angeordnet sind. Bei der cholesterischen Phase sind die Moleküle ebenfalls in Schichten angeordnet, wobei sich jedoch ihre Orientierung von Schicht zu Schicht leicht ändert. Als lyotrope Mesophasen bilden sich lamellare, columnare (z.B. hexagonale) und kubische Phasen aus (Rades und Müller-Goymann, 1994). Die lamellare Phase ist dabei mit der smektischen Phase vergleichbar (siehe unten). Kolumnare und kubischen Phasen zeichnen sich zusätzlich durch eine zwei- bzw. dreidimensionale Positionsfernordnung der Aggregate aus. Ob eine Substanz in der Lage ist, Mesophasen auszubilden, ist vor allem von ihrer molekularen Architektur abhängig. Thermotrope Mesophasen werden vorwiegend von Verbindungen mit stäbchenförmigen Molekülen wie z.B. p-Azoxyanisol gebildet, die meist über zwei aromatische Zentren verfügen, welche über eine polare Gruppe verbunden sind (Atkins, 1990; Hunnius, 1998). Lyotrope Mesophasen werden dagegen von Substanzen mit amphiphilem Molekülaufbau gebildet. Für mehrere Phospholipide und alkylierte Monosaccharide ist bekannt, dass sie in der Lage sind, sowohl lyotrope als auch thermotrope Mesophasen auszubilden. Sie zeigen amphotropes Verhalten (Ringsdorf et al., 1988). Treten bei amphiphilen Molekülen als thermotrope Mesophasen smektische Phasen auf, so werden diese Günstigerweise ebenfalls als lamellare Phasen bezeichnet, da die Moleküle nicht alle die gleiche Orientierung haben, sondern sich jeweils hydrophile und lipophile Bereiche zusammenlagern. Der Aufbau der Schichten gleicht daher dem bei lyotrop lamellaren Phasen (Jeffrey, 1986; Balzer et al., 2000; Ringsdorf et al., 1988). Im Rahmen dieser Arbeit werden daher auch die bei amphiphilen Molekülen auftretenden smektischen Phasen als lamellare Phasen bezeichnet.

2.5. Differential Scanning Calorimetrie

Bei der Differential Scanning Calorimetrie (DSC) handelt es sich um ein thermoanalytisches Verfahren, mit dem thermische Eigenschaften von Substanzen ermittelt werden können. Allgemeines zum Verfahren findet sich in der Literatur (Rücker, 1992; Burger, 1982; Höhne et al. 1996; Hemminger und Cammenga, 1989). Läuft in einer Probe ein thermischer Effekt ab, so wird entweder mehr oder weniger Heizleistung benötigt, um die Probe und eine Referenz auf gleicher Temperatur zu halten. Durch Messung der Heizleistung wird der thermische Effekt im Thermogramm in Form einer Kurve (Peak) sichtbar. Die Umwandlungstemperatur wird durch die Onset-Temperatur beschrieben. Zu ihrer Bestimmung dient der Schnittpunkt der extrapolierten Wendetangente der Kurve, die durch den thermischen Effekt hervorgerufen wird, mit der Basislinie. Durch die Integration des Wärmestroms über die Zeit erhält man die Enthalpieänderung.

2.6. Fourier Transformations Raman-Spektroskopie

Die Raman-Spektroskopie ist eine Methode zur Beobachtung von Molekülschwingungen, wobei sich zur Entstehung von Raman-Banden die Polarisierbarkeit des Moleküls ändern muss. Näheres zur Theorie der Raman-Spektroskopie kann der Literatur entnommen werden (Gottwald und Wachter, 1997; Günzler und Heise, 1996; Stuart et al., 1998). Durch die Raman-Spektroskopie können vor allem Aussagen über unpolare, kovalente Bindungen, wie sie beispielsweise in Alkylketten vorkommen, getroffen werden (Wegener et al., 1997; Pallas et al., 2000; Hesse, 1997; Rabolt et al., 1986; Uhr, 1999).

2.7. Röntgendiffraktometrie

Die Röntgendiffraktometrie ist ein Verfahren, mit dem die Strukturen kristalliner Substanzen untersucht werden können, da die Wellenlängen der Röntgenstrahlen in etwa den Abständen der Atome in Kristallgittern entsprechen. Nähere Informationen zur Röntgenstrukturanalyse sowie zur Entstehung und Eigenschaft von Röntgenstrahlen können in der Literatur gefunden werden (Krischner, 1990; Glusker, 1994; Beyer und Maasz, 1987; Atkins, 1990; Hunnius, 1998). Damit an verschiedenen Netzebenen (Atomlagen) eines Kristalls reflektierte (gebeugte) Röntgenstrahlen in Phase schwingen und sich verstärken können, müssen geometrische Bedingungen erfüllt sein, die sich mit der Braggschen Reflexionsbedingung beschreiben lassen:

$$n\lambda = 2d_{hkl} \sin \vartheta$$

Gleichung 1: Braggsche Reflexionsbedingung.

Dabei ist ϑ der Winkel zwischen Primärstrahl und gebeugtem Strahl (Braggwinkel), n die Beugungsordnung, λ die Wellenlänge der Strahlung und d_{hkl} der Abstand der Netzebenen. Wenn die Braggsche Reflexionsbedingung erfüllt ist, tritt für jede ganze Zahl n Verstärkung der reflektierten Strahlung auf. Ist λ konstant, so wird der Beugungswinkel ϑ nur von den Netzebenenabständen und damit vom Aufbau des Gitters bestimmt (Krischner, 1990).

2.8. Polarisationsmikroskopie

Bei der Polarisationsmikroskopie werden unter Verwendung eines Mikroskops, in das zwei Polarisatoren eingebaut wurden, Proben im polarisierten Licht betrachtet. Dadurch können Strukturen unterschiedlichen Drehvermögens sichtbar gemacht werden, die bei normaler Transmissionsbetrachtung nicht zu erkennen sind (Hellenthal, 1984). Auf Grund der optischen Anisotropie der meisten Mesophasen ist die Polarisationsmikroskopie ein Verfahren, das zur Charakterisierung flüssigkristalliner Substanzen besonders gut geeignet ist. Die Bereiche, die optisch anisotrop sind, erscheinen bei polarisationsmikroskopischer Betrachtung hell. Bei zusätzlichem Einführen eines Lambda Kompensators in den Strahlengang werden sie farbig. Die optisch isotropen Bereiche erscheinen demgegenüber dunkel bzw. schwarz. Bei eingeführtem Lambda Kompensator sind sie rot (Gerlach, 1985).

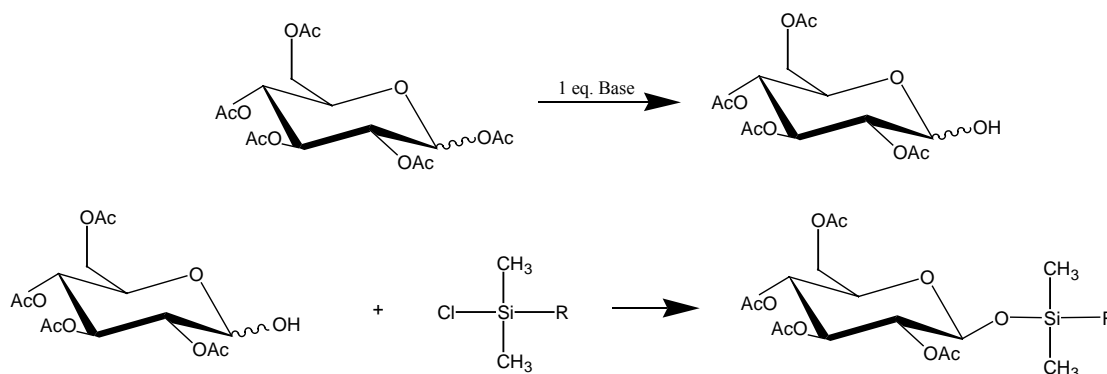
2.9. Elektronenmikroskopie

Um so kleine Objekte, wie Vesikel, betrachten zu können, wird die Elektronenmikroskopie als bildgebendes Verfahren verwendet. Das Auflösungsvermögen eines Elektronenmikroskops ist etwa um drei Zehnerpotenzen höher als das eines Lichtmikroskops (Gerlach, 1985; Fleger et al., 1995; Dykstra, 1992). Zur Betrachtung werden die Proben mittels Gefrierbruch-Ätzverfahren präpariert. Dies ist für Vesikel besonders geeignet, da die Strukturen gut erhalten bleiben. Bei dieser Präparation wird die Probe zunächst schockgefroren und dann gebrochen. Die Bruchflächen können dabei entlang der Doppelschichten oder auch zwischen ihnen verlaufen. Als Nächstes wird ein Teil des Wasser durch Gefriertrocknung entfernt (Ätzung). Anschließend wird die Oberfläche der Probe mittels Platin und Kohlenstoff in einem schrägen Winkel bedampft. Der dabei entstehende Abdruck wird anschließend abgezogen und mikroskopiert (Robinson et al., 1987; Willison und Rowe, 1980; Fujikawa, 1991).

3. Präparativer Teil

3.1. Syntheseweg: Diskussion und Ergebnisse

Wenn neuartige siliziumhaltige Glykolipide dargestellt werden sollen, so ist die Wahl der Ausgangsmaterialien sowie die Synthesestrategie von entscheidender Bedeutung. Bei der bisher angewandten Methode zur Darstellung solcher Glykolipide (Aisa und Richter, 1999) wurde durch die Umsetzung von peracetylierter Glukose mit einem Äquivalent einer Base (z.B. Ammoniak) das anomere Kohlenstoffatom selektiv deacetyliert und anschließend mit Dimethylalkylchlorsilanen zu den entsprechenden peracetylierten Alkylsilylglukopyranosiden umgesetzt (Reaktionsschema 1).



Reaktionsschema 1. Darstellung von acetylierten Alkylsilylglukopyranosiden.

Das Problem der auf diese Weise dargestellten Verbindungen liegt jedoch darin, dass sie sich bisher nur schwer und mit sehr geringen Ausbeuten deacetylieren lassen. Die verbreitetste Methode zur Entfernung von Acetyl-Schutzgruppen ist die Deacetylierung nach Zemplén mittels Alkalimethanolat-Lösungen in absolutem Methanol. Diese Methode führt jedoch bei den beschriebenen Verbindungen vor einer Abspaltung der Acetylgruppen zu einer Spaltung der Si-O-Bindung. In der Literatur finden Silyl-Ether, wie beispielsweise Trimethylsilyl-Ether, Verwendung als Schutzgruppen zur orthogonalen Protektion von Hydroxylfunktionen bei Kohlenhydraten (Lindhorst, 1999). Diese Si-O-Bindungen werden jedoch lediglich als säurelabil bzw. instabil gegenüber dem Einfluss von Fluorid-Ionen, wie sie etwa bei einigen Reaktionen aus Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) stammen können, beschrieben, so dass die Empfindlichkeit gegenüber Alkalimethanolat-Lösungen überrascht. Auch die enzymatische Entfernung der Schutzgruppen gelingt bisher nur in unbefriedigenden Ausbeuten, was auch auf die schlechte Wasserlöslichkeit der Verbindungen zurückzuführen ist (Hennen et al., 1988; Tomic et al., 1993).

Obwohl freie Hydroxylfunktionen für biologische Erkennungsprozesse notwendig sind, haben die dargestellten acetylierten Verbindungen gezeigt, dass sie zu Strukturbildungen in der Lage sind (Aisa und Richter, 1999). Aus diesem Grund werden im Rahmen dieser Arbeit Si-O-gebundene Glykolipide, die als Kopfgruppe peracetylierte Glukose enthalten, einer genauen physikochemischen Charakterisierung unterzogen (siehe Kapitel 4.7 und 4.8). Auf dem in Reaktionsschema 1 beschriebenen Reaktionsweg sind neben Silylalkylderivaten von peracetylierter Glukose auch solche von Galaktose und Mannose darstellbar, die erstmalig beschrieben und gegenwärtig ebenfalls physikochemisch charakterisiert werden.

Um zu siliziumhaltigen Glykolipiden zu gelangen, deren zuckerhaltige Kopfgruppen über freie Hydroxylfunktionen verfügen, erscheint es sinnvoll, die unter den genannten Bedingungen instabilen Si-O-Bindungen durch Si-C-Bindungen zu ersetzen, um die gebildeten Verbindungen einer leichteren Deacetylierung zugänglich zu machen. Erste Untersuchungen in unserer Arbeitsgruppe haben bereits gezeigt, dass die Deacetylierung von Zuckern ohne Spaltung von Si-C-Bindungen möglich ist (Al Ardah et al., 2000). Gegenstand der vorliegenden Arbeit soll es sein, basierend auf diesen vorangegangenen Untersuchungen, zu einem Routine-Syntheseweg zu gelangen, durch den siliziumhaltige Glykolipide mit freien OH-Gruppen sowohl in einem Reinheitsgrad als auch in Mengen darstellbar sind, die nachfolgende Untersuchungen zulassen. Die Synthesestrategie muss dabei so gewählt werden, dass zunächst eine Verbindung mit Si-C-Bindung entsteht, die der anschließenden Glykosylierung zugänglich ist. Limitierender Faktor ist dabei die begrenzte Eignung von Siliziumverbindungen zur Verwendung als Ausgangsmaterialien. Die Bedingung an eine solche Ausgangsverbindung ist daran geknüpft, dass sie, um den lipophilen Teil der Zielverbindung stellen zu können, über eine ausreichende Kettenlänge verfügen muss. Viele solcher langkettigen siliziumhaltigen Verbindungen verfügen jedoch entweder über gar keine funktionellen Gruppen oder nur über solche, die zu wenig reaktiv sind. Die größte Eignung weisen Siliziumverbindungen auf, die neben zwei Methylgruppen und einer langen Kette zusätzlich über ein am Siliziumatom gebundenes Halogenatom als funktionelle Gruppe verfügen. Als solche Verbindungen werden Dimethylalkylchlorsilane eingesetzt, die Kohlenwasserstoffketten mit verschiedenen Längen (C8, C10, C12, C18) aufweisen.

3.1.1 Si-C-Bindungsbildung

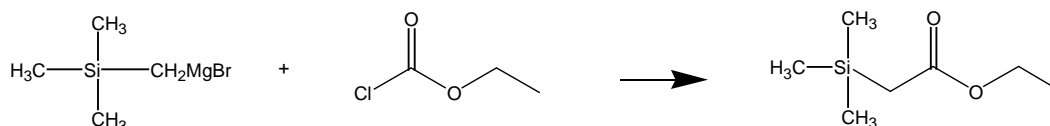
Eine weitere Bedingung, die die Synthesestrategie beeinflusst, ist, dass im Hinblick auf eine mögliche spätere Anwendung der Verbindungen in Drug-Delivery-Systemen, siliziumhaltige Glykolipide dargestellt werden sollen, bei denen die Zuckerkopfgruppe O-glykosidisch gebunden ist. Damit O-Glykoside dargestellt werden können, ist die Anwesenheit einer

primären OH-Gruppe erforderlich. Die darzustellende Verbindung muss also neben einer Si-C-Bindung auch noch über mindestens eine freie primäre OH-Gruppe verfügen. Dabei tritt das Problem auf, dass es keine Möglichkeit gibt, die Dimethylalkylchlorsilane direkt mit einer hydroxylgruppenhaltigen Verbindung unter Ausbildung einer Si-C-Bindung umzusetzen, da die Hydroxylgruppe sehr anfällig ist, selber silyliert zu werden (Siloxanbildung). Aus der Literatur sind viele verschiedene Silylierungsreagenzien zur Silylierung von Hydroxylgruppen bekannt. N-Methyl-N-trimethylsilyl-trifluoracetamid (MSTFA) dient beispielsweise zur Silylierung der phenolischen OH-Gruppe. Auch Trimethylchlorsilan (TMS) und andere Dimethylsilylhalogenide, die neben Ethyl- oder Isopropylresten auch über Bromidreste verfügen, finden verbreitet Anwendung zur Silylierung von OH-Gruppen. Wichtig für diese Umsetzung sind dementsprechend die beiden Methylgruppen am Siliziumatom und ein Halogenatom. Da diese Bedingungen auch bei den langkettigen Dimethylalkylchlorsilanen angetroffen werden, reagieren diese Verbindungen ebenfalls mit ungeschützten Hydroxylgruppen. Dies würde dann dazu führen, dass sie einerseits nicht mehr der Glykosylierung zur Verfügung stehen, und sich andererseits wieder unerwünschte Si-O-Bindungen ausbilden würden. Aus diesem Grund muss eine geeignete Möglichkeit zum Schutz einer solchen primären OH-Gruppe gefunden werden, wobei die entstehende Verbindung mit geschützter OH-Gruppe überhaupt die Möglichkeit aufweisen muss, eine Reaktion unter Ausbildung einer Si-C-Bindung einzugehen. Außerdem muss die Entfernung der Schutzgruppe dann ohne Weiteres möglich sein, wobei die Verbindung insbesondere nicht der Gefahr der Si-C-Bindungsspaltung ausgesetzt werden darf. Acylierungsreaktionen gehören mit zu den am häufigsten verwendeten Reaktionen, um die Polarität von Hydroxylgruppen herabzusetzen. Aus diesem Grund sind vielseitige Möglichkeiten zur Acylierung von OH-Gruppen bekannt, die jeweils auch im Hinblick auf die anschließende Entfernung der Schutzgruppe aussichtsreich zu sein scheinen. Hierzu gehören etwa die Umsetzungen mit Trifluoressigsäureanhydrid oder mit N-Fluoracylimidazol. Die Problematik liegt dann jedoch darin, die auf diese Weise dargestellten hydroxylgeschützten Verbindungen unter Ausbildung einer Si-C-Bindung mit Dimethylalkylchlorsilanen umzusetzen. Auch die Möglichkeit der Protektion mit Hilfe von Alkylierungsreaktionen, wobei ein Schutz der Hydroxylfunktion z.B. durch Umsetzung mit Diazoalkanen oder in Form des 1,1-Dimethylethers durch Umsetzung mit einem tertiären Halogenalkan möglich wäre, scheidet letztlich aus, da, abgesehen von der relativen Toxizität von Diazoalkanen, die Regeneration der Hydroxylgruppe nur durch Hydrolyse mit Säuren möglich ist. Diese erscheint sowohl im Hinblick auf eine vorzeitige Abspaltung der Schutzgruppe bei intermediärer Freisetzung von

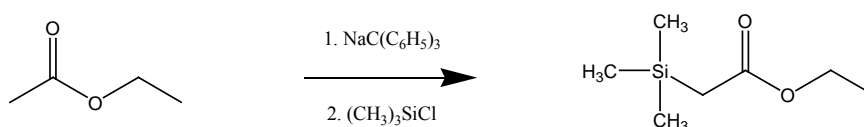
Protonen während der Reaktion (Bildung von HCl) als auch auf eine mögliche Spaltung der Si-C-Bindung als riskant. Eine weitere Möglichkeit zur Protektion ist die Esterbildung, die meistens dazu eingesetzt wird, Carboxylgruppen zu derivatisieren. Sie kann natürlich auch im umgekehrten Fall zum Schutz von OH-Gruppen dienen. Diese Möglichkeit ist aus zwei Gründen am aussichtsreichsten. Erstens ist von Carbonsäureestern bekannt, dass sie sich mit Hilfe von komplexen Metallhydriden gut bis auf die Stufe des primären Alkohols reduzieren lassen, und zweitens zeichnen sich Si-C-gebundene Ester durch gute Stabilität aus, auf die an späterer Stelle noch genauer eingegangen wird (siehe Kapitel 3.1.1.4). Es existieren mehrere Möglichkeiten zur Darstellung von Si-C-gebundenen Estern, von denen nachfolgend einige im Bezug auf ihre mögliche Eignung als Syntheseverfahren diskutiert werden sollen.

3.1.1.1 Darstellung Si-C-gebundener Ester

In der Literatur werden verschiedene Verfahren zur Darstellung Si-C-gebundener Ester beschrieben. Das älteste Verfahren ist dabei die Darstellung von Trimethylsilylacetat aus Chlorameisensäureethylester und der Grignard Verbindung von Chlormethyltrimethylsilan (Gold et al., 1948):

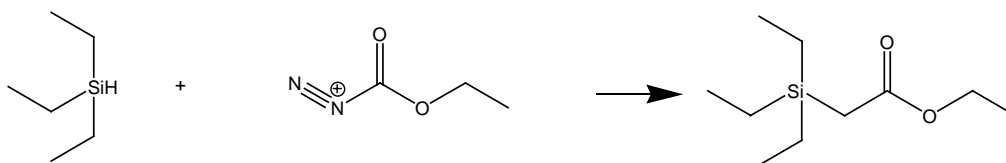


Bei dieser Reaktion handelt es sich zwar um eine Reaktion, bei der ein Si-C-gebundener Ester entsteht, jedoch ohne dass dabei eine Si-C-Bindungsbildung erfolgt, da diese bereits in der Grignard Verbindung enthalten ist. Der Anwendung dieser Reaktion müsste also die Herstellung entsprechender Verbindungen vorangehen, was den Aufwand zusätzlich vergrößern würde. Eine andere Synthesemöglichkeit geht von Essigsäureethylester aus, welcher zunächst mittels Natriumtriphenylmethan in sein Natriumderivat umgewandelt wird, welches anschließend mit dem Chlorsilan kondensiert wird (Hance et al., 1952):

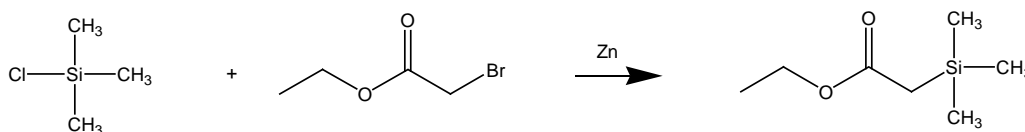


Der Vorteil dieser Synthesestrategie liegt zwar darin, dass Dimethylalkylchlorsilane eingesetzt werden könnten, jedoch muss die Reaktion in zwei Stufen durchgeführt werden

und erscheint daher aufwendig. Außerdem spricht die in der Literatur angegebene Ausbeute von 27 % gegen den Einsatz dieser Reaktionsbedingungen. Rijekens gelang 1964 die kupferkatalysierte Darstellung des Triethylsilylessigsäureethylesters aus Triethylsilan und Diazoessigsäureethylester, welche sich als Basis für eine Synthesestrategie erweisen könnte:



Bei dieser Reaktion erweist sich die Wahl eines Silans als Ausgangsverbindung allerdings als wenig geeignet, da diese nicht mit einer Vielzahl verschiedener Kettenlängen zur Verfügung stehen. Auch die in der Literatur angegebene Ausbeute von 40 % überzeugt nicht, die Reaktion zur Darstellung Si-C-gebundener Ester zu verwenden. Einen wesentlich besseren Ansatz liefert die von Fessenden und Fessenden 1967 gewonnene Erkenntnis, dass Chlorsilane mit α -Bromestern und Zink unter Reformatsky Bedingungen zu α -Silylestern reagieren:



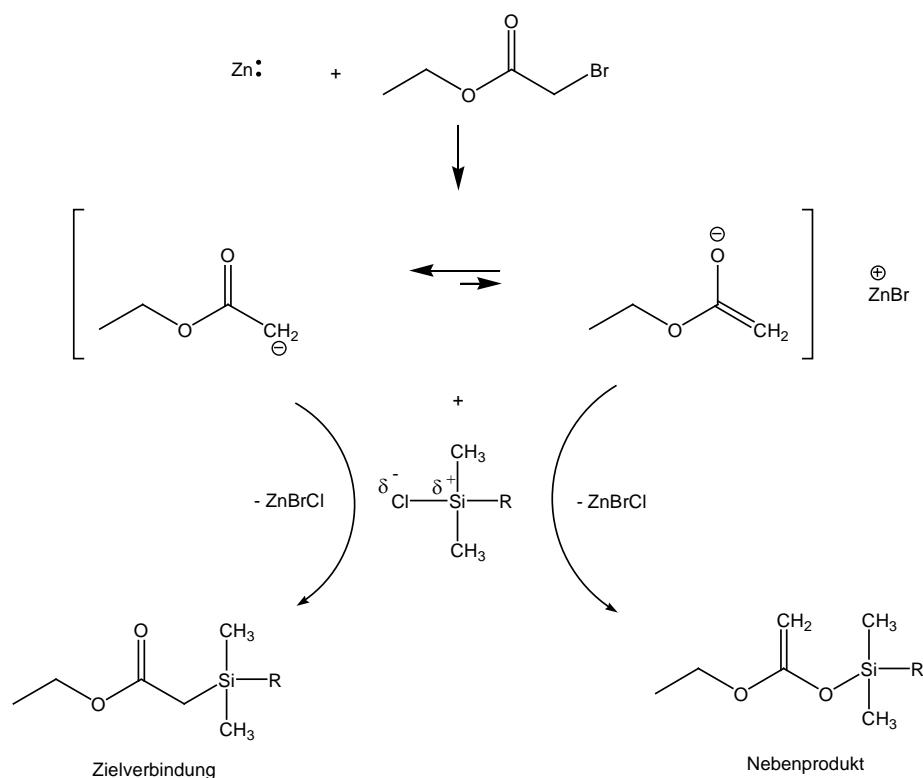
Basierend auf dieser Reaktion wird die Synthesestrategie in der vorliegenden Arbeit aufgebaut, da diese in mehrfacher Hinsicht als geeignet erscheint. Zum einen sind die erzielbaren Ausbeuten mit einem publizierten Wert von 72 % für TMS im Vergleich zu den zuvor genannten Reaktionen vielversprechend. Zum Anderen scheint der Austausch einer Methylgruppe gegen eine Kohlenwasserstoffkette und damit die Übertragung auf die oben genannten Dimethylalkylchlorsilane verschiedener Kettenlängen aussichtsreich.

Da der erster Schritt der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten siliziumhaltigen Glykolipide auf der Reformatsky Reaktion basiert, wird diese sowie die im Verlauf der Arbeit gewonnenen Resultate im Folgenden diskutiert.

3.1.1.2 Die Reformatsky Reaktion

Bei der klassischen Form der Reformatsky Reaktion (Reformatsky, 1935) handelt es sich um eine metallorganische Variante der Aldol-Addition, bei der Halogenessigsäureester mit

Aldehyden oder Ketonen in Gegenwart von aktiviertem Zink zu β -Hydroxycarbonsäureestern umgesetzt werden. Die Reaktion verläuft im Sinne einer normalen Addition metallorganischer Verbindungen an Carbonylgruppen und besitzt Ähnlichkeit mit der Grignard-Reaktion, da, analog zu dieser, Zink-organische Verbindungen als Zwischenstufen durchlaufen werden. Das etwas reaktionsträgere Zink reagiert aber im Gegensatz zum Magnesium nicht mit dem Ausgangsester (Krauch und Kunz, 1997; Römpf, 1995). Im vorliegenden Fall kommt statt einer Carbonylverbindung das entsprechende Chlorsilan zur Anwendung. Wie im Reaktionsschema 2 gezeigt wird verläuft die Reaktion aber analog über eine Zink-organische Zwischenverbindung. Bei der Addition des Silans wird neben dem Produkt zusätzlich ein Nebenprodukt gebildet, welches säulenchromatographisch abtrennbar ist (Toluol/Petrolether 2:1; $R_f = 0,42$ bei $R = C_{12}H_{25}$) und NMR-spektroskopisch identifiziert wurde. An dieser Stelle sei erwähnt, dass bei den meisten in der Literatur beschriebenen Reaktionen, bei denen ein Chlorsilan an Stelle einer Carbonylverbindung eingesetzt wird, Verbindungen entstehen sollen, die zu dem hier gezeigten Nebenprodukt analog sind. Bei diesen Reaktionen werden O-silylierte Zwischenprodukte dargestellt, aus denen nachfolgend die Silylgruppe durch hydrolytische Spaltung wieder eliminiert wird, wobei sich die eigentliche Zielverbindung ausbildet (Kitagawa, et al., 1988; Greuter et al., 1988; Kuwajima et al., 1990).



Reaktionsschema 2. Die Reformatsky Reaktion; $R=C_8H_{17}$, $C_{10}H_{21}$, $C_{12}H_{25}$, $C_{18}H_{37}$.

Für die klassische Reformatsky Reaktion ist bekannt, dass der Reaktionsverlauf und die erzielbaren Resultate von einer Reihe von Faktoren abhängig sind. Dies sind etwa die Art des verwendeten Metalls und dessen Aktivierung, die eingesetzten Lösungsmittel, die Reaktionstemperatur sowie die Verwendung unterschiedlicher Katalysatoren. Für die klassische Form der Reaktion wurde der Einfluss einer Vielzahl dieser Faktoren untersucht (Fürstner, 1989). Diese Untersuchungen hinsichtlich der genannten Faktoren beschränken sich allerdings weitestgehend auf die Reaktionen mit Carbonylverbindungen. Untersuchungen über den Einsatz von Silylhalogeniden an Stelle der Carbonylverbindungen liegen nur wenige vor. Zudem treten bei den in der Literatur beschriebenen Reaktionen, bei denen Silylhalogenide angewendet werden, zwei wesentliche Probleme in den Vordergrund. Zum einen ist, wie zuvor bereits erwähnt, bei einer Vielzahl dieser Reaktionen das im obigen Reaktionsschema gezeigte Nebenprodukt die gewünschte Zielverbindung. Dies bedeutet, dass sich die beschriebenen Reaktionsbedingungen im Wesentlichen als ungeeignet erweisen. Die Reaktion muss daher im vorliegenden Fall vom Verlauf her so beeinflusst werden, dass sie in Richtung des gewünschten Hauptproduktes verläuft. Zum anderen handelt es sich bei den eingesetzten Silylhalogeniden fast ausschließlich um Trimethylsilylchloride. Daher fehlen Informationen über Reaktionsbedingungen beim Einsatz von Silylhalogeniden mit veränderten Kettenlängen bis auf die von Al Ardah et al. (2000) durchgeführten Arbeiten völlig. Aus diesen Gründen war es im Rahmen dieser Arbeit nötig, den Einfluss der genannten Reaktionsbedingungen beim Einsatz von Dimethylsilylalkylhalogeniden mit verschiedenen Kettenlängen zu untersuchen, um möglichst ideale Bedingungen zur Darstellung der gewünschten Verbindungen zu finden. Die dafür entscheidenden Faktoren sowie die daraus gewonnen Resultate sollen im Folgenden diskutiert werden.

- Art des Metalls:

Die Reformatsky Reaktion ist im weitesten Sinne nicht auf den Einsatz von Zink als Metallkomponente beschränkt. So wurde die Reaktion im Laufe der Zeit mit vielen unterschiedlichen Metallen durchgeführt, wobei neben Elementen wie Chrom, Nickel, Titan und Cadmium auch Seltenerdmetalle wie Cer und Samarium zum Einsatz kamen. Die Notwendigkeit des Einsatzes solcher Metalle bleibt aber letztlich auf einige wenige Spezialfälle beschränkt und ist daher eher von untergeordneter Bedeutung.

- Metallaktivierung:

Bei bestimmten Anwendungen von Zink, zu denen die Reformatsky Reaktion gehört, ist es erforderlich, dass das Metall in einer aktivierten Form vorliegt. Die Problematik bei Zink liegt darin, dass es an der Metalloberfläche von einer deaktivierenden Zinkoxidschicht überzogen ist. Im aktivierten Zustand fehlt diese Schicht, so dass das Zink der Reaktion zugänglich ist. Anwendung finden eine ganz Reihe von Aktivierungsverfahren, die entweder auf einer chemischen oder mechanischen Entfernung der Zinkoxidschicht oder auf einer feinen Verteilung des Metalls beruhen. Die mechanischen Verfahren basieren im einfachsten Fall auf einer der Reaktion unmittelbar vorhergehenden Entfernung der Zinkoxidschicht von Zinkstreifen mittels Sandpapier (Fessenden und Fessenden, 1967). Neuere Verfahren hingegen entfernen die Zinkoxidschicht durch den Einsatz von Ultraschall (Han und Boudjouk, 1982; Ross et al., 2003). Zu den effektivsten chemischen Methoden der Zinkaktivierung gehört die Reduktion eines wasserfreien Zinksalzes, meist Zink(II)chlorid, mittels Kalium oder Lithium-Naphtalid (Rieke et al. 1975, 1981), wodurch sogar Reaktionen mit den sonst sehr trägen Chloressigsäureethylestern möglich werden. Eine weitere Aktivierungsmethode, die ebenfalls diese Reaktion ermöglicht, ist die Kopplung von Kupfer an Zink (Santianiello und Manzocchi, 1977), die entweder *in situ* (Le Goff, 1964) erfolgen kann oder durch den Einsatz von kommerziell erhältlichen Zink-Kupfer-Kopplungen möglich ist. Es wurde auch darüber berichtet, dass bei Reaktionen mit Trimethylchlorsilan dieses selbst zu einer chemischen Aktivierung von Zink beitragen könnte, was dazu führte, dass es in geringer Konzentration bei Reformatsky Reaktionen mit Carbonylverbindungen zugesetzt wurde (Picotin und Miginiac, 1987). Die Aktivierung von Zink kann aber letztlich auch durch Mikronisierung erreicht werden.

- Verwendung unterschiedlicher Katalysatoren:

In den meisten Fällen wird bei Reformatsky Reaktionen eine geringe Menge Iod als Katalysator verwendet (Fürstner, 1989; Ross et al., 2003). Auch bei der Umsetzung von siliziumhaltigen Verbindungen unter Reformatsky Bedingungen wurden daher katalytische Mengen Iod zugesetzt, um eine Initialisierung der Reaktion zu erreichen (Fessenden und Fessenden, 1967; Al Ardah et al. 2000). Es wurde aber auch über die Verwendung von anderen Katalysatoren, wie Kupfer(I)halogeniden und Kupfer(II)acetylacetonat, berichtet (Fürstner, 1989; Picotin und Miginiac, 1987; Kuwajima et al. 1990). Dabei soll sich besonders der Einsatz von Kupfer(I)chlorid bei Umsetzungen mit Trimethylsilylchlorid als vorteilhaft erweisen (Kuwajima et al., 1990).

- Lösungsmiteleinfluss:

Das klassische Lösungsmittel für die Reformatsky Reaktion ist Benzol. Die Reaktion verläuft aber auch in Ether oder Toluol und in anderen inerten Lösungsmitteln wie THF, Dioxan oder Dimethoximethan (Krauch und Kunz, 1997). Es wurden auch komplett lösungsmittelfreie Varianten, die unter Zusatz von Ammoniumchlorid verlaufen, beschrieben (Tanaka et al., 1991). Auch die Reaktion in wässrigem Medium unter Ultraschalleinsatz wurde diskutiert (Pétrier und Luche, 1985). Die Wahl des richtigen Lösungsmittels ist besonders beim Einsatz von Chlorsilanen für den Verlauf der Reaktion von entscheidender Bedeutung, da hiervon maßgeblich abhängt, ob vorwiegend das gewünschte Hauptprodukt oder das Nebenprodukt (Reaktionsschema 2) gebildet wird. So wird beim Einsatz von TMS in einer Mischung aus Ether und TMEDA das Reaktionsgleichgewicht so verschoben, dass zu 80 % das O-silylierte Produkt gebildet wird (Fürstner, 1989). Hingegen bildet sich unter analogen Reaktionsbedingungen bei Verwendung einer Benzol/Ether Mischung zu 72 % das Hauptprodukt (Fessenden und Fessenden, 1967). Die Verwendung einer Mischung aus Ether und Benzol soll dabei gegenüber der Verwendung von reinem Benzol als Lösungsmittel auch den Vorteil haben, dass es zu einem verminderten Ausfall von Zinksalzen, die ihrerseits zu einer Umhüllung der Zinkoberfläche führen, kommen soll. Der Ether Zusatz führt demnach zu einer verstärkten Solubilisierung des Zinksalzes. Auch die Durchführung der Reaktion in Acetonitril führt in so starkem Maß zur O-Silylierung, dass dieses Lösungsmittel in mehreren Reaktionen verwendet wird, bei denen die Zielverbindung unter Eliminierung der Trimethylsilylgruppe aus einem O-silylierten Zwischenprodukt gebildet wird (Kitagawa et al., 1988; Greuter et al., 1988).

- Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur:

Weiteren Einfluss auf die Reaktion besitzt die Reaktionstemperatur. Für gewöhnlich ist es erforderlich, das Reaktionsgemisch am Rückfluss zu kochen. Es wurde aber auch beschrieben, dass die Reaktion beim Einsatz bestimmter Edukte so exotherm verlief, dass sogar die Kühlung des Reaktionsgemisches notwendig werden konnte (Fessenden und Fessenden 1967). Auch über die Durchführung der Reaktion bei Raumtemperatur unter Zusatz von Trimethylborat wurde berichtet (Rathke und Lindert, 1970). Die einzigen bisher in der Literatur beschriebenen Umsetzungen von Silylhalogeniden mit veränderten Kettenlängen wurden in unserer Arbeitsgruppe bei Raumtemperatur durchgeführt (Al Ardah et al., 2000).

Es war also im Rahmen der vorliegenden Arbeit nötig, unter Berücksichtigung dieser Vielzahl an verschiedenen Faktoren, die Reaktionsbedingungen so weit zu optimieren, dass Reaktionserträge in vertretbarer Größe erzielt werden können. Außerdem müssen die Reaktionsbedingungen für alle zur Anwendung kommenden Kettenlängen anwendbar sein. Die verschiedenen Reaktionsbedingungen wurden daher zunächst für die Umsetzung von Dimethyldodecylchlorsilan mit Bromessigsäureethylester standardisiert und dann das Verfahren auf die Chlorsilane mit anderen Kettenlängen (C8, C10, C18) übertragen. Um die Gefahr der Siloxanbildung auszuschließen, wurden sämtliche Reaktionen in sekurierten Gefäßen unter Argonstrom durchgeführt. Die Reaktionszeiten lagen in der Regel so, dass drei Mal für je acht Stunden am Rückfluss gekocht und über Nacht gerührt bzw. drei Tage bei Raumtemperatur gerührt wurde. Die Reaktionskontrolle erfolgte dabei mittels Dünnschichtchromatographie (Toluol/Petrolether 2:1). Bei Reaktionen ohne Ausbeute wurde die Reaktionszeit auch auf bis zu zehn Tage erhöht. Das eingesetzte Zinkpulver wurde, um einen weiteren Überzug mit einer Zinkoxidschicht zu vermeiden, unter Argon aufbewahrt und die verwendeten Lösungsmittel mittels literaturüblicher Verfahren getrocknet (siehe Kapitel 6.4.2). Da sich bei der Durchführung der Reaktion Zink als Metall der Wahl herausgestellt hat, blieben im vorliegenden Fall die Reaktionen auf den Einsatz von Zink beschränkt. Zunächst wurde versucht die Reaktion analog zu den von Al Ardah et. al (2000) beschriebenen Reaktionsbedingungen durchzuführen. Dabei wurde die Reaktion iodkatalysiert in einem Lösungsmittelgemisch von Benzol/Ether im Verhältnis 5:1 bei Raumtemperatur durchgeführt. Jedoch konnten die beschriebenen Ergebnisse auf diese Weise nicht reproduziert werden und der Versuch verlief ohne Erhalt der Zielverbindung. Dies bedeutet aber nicht, dass stattdessen eine Reaktion abgelaufen wäre, die die O-silylierte Verbindung als Hauptprodukt hervorgebracht hätte und die Bedingungen nur zur Bildung des Si-C-gebundenen Esters ungünstig gewesen wären. Es konnte vielmehr gar keine Initialisierung der Reaktion erreicht werden, so dass nach Ablauf der Reaktionszeit die Edukte noch nahezu unverändert vorlagen. Dies führte weiterhin dazu, dass das bei der dennoch erfolgten Aufarbeitung des Reaktionsgemisches aus dem Chlorsilan unter Abspaltung von Salzsäure gebildete dimere Siloxan als einzige Reaktionsverbindung nachgewiesen werden konnte. Auch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur durch kochen des Reaktionsgemisches am Rückfluss brachte keine Verbesserung und verlief mit dem selben Resultat. Nachfolgend wurde versucht, die Reaktionsbedingungen bezüglich der Aktivierung der Zinkkomponente zu verändern. Es wäre zwar möglich, dass bei der Verwendung eines Chlorsilanes, wie bereits bei der Metallaktivierung beschrieben (s.o.), eine

in situ Aktivierung des Zinks erfolgt, was dann eine weitere Aktivierung überflüssig macht. Da aber die Zinkaktivierung eine wichtige Variationsmöglichkeit der Reaktion darstellt, wurde das eingesetzte Zinkpulver gegen aktiviertes (mikronisiertes) Zink ausgetauscht. Allerdings brachte auch diese Veränderung keine wesentlichen Verbesserungen. Die gewünschte Zielverbindung konnte nun zwar neben dem dimeren Siloxan nachgewiesen werden, jedoch wurde dieses immer noch als Hauptkomponente und die Zielverbindung nur in untergeordneter Menge gebildet. So ließen auch diese Reaktionsbedingungen keine vertretbare Reaktion zu. Als Nächstes wurden die Reaktionsbedingungen daher bezüglich des Katalysators verändert. Da sich der Einsatz von Kupfer(I)chlorid als vorteilhaft erwiesen hatte (s.o.), wurde die Reaktion anschließend unter sonst gleichen Bedingungen (mikronisiertes Zink, Benzol/Ether-Gemisch, kochen am Rückfluss) mit Kupfer(I)chlorid an Stelle von Iod durchgeführt. Die Anwendung dieser Reaktionsbedingungen führte dazu, dass sich das Gemisch innerhalb von ca. 60 Minuten nach Beendigung des Zutropfens tief schwarz verfärbte. Nach Beendigung der Reaktion und erfolgter Aufarbeitung, sowie säulenchromatographischer Reinigung der entstandenen Produkte, konnte die Zielverbindung mit überaus guter Ausbeute erhalten werden. Die Reaktion verlief so, dass das Gleichgewicht weit auf der Seite des Si-C-gebundenen Esters lag. Das O-silylierte Nebenprodukt konnte nachgewiesen werden, wurde aber nur in geringer Menge erhalten. Über die Schwarzfärbung von Reaktionsgemischen wurde bei ähnlichen Reaktionen berichtet (Wang et al. 2003), wobei sie sich als Indikator für die Initialisierung der Reaktion herausgestellt hat, wovon auch im vorliegenden Fall ausgegangen werden kann. Die Zielverbindung konnte nun reproduzierbar und mit sehr viel höheren Ausbeuten dargestellt werden. Dennoch konnten diese Bedingungen nicht als Standardverfahren angewendet werden, da weltweit keine Bezugsquelle für mikronisiertes Zink mehr zur Verfügung steht. Aus diesem Grund wurde als Nächstes ein erneuter Versuch mit nicht aktiviertem Zinkpulver durchgeführt, wobei jetzt die veränderten Katalysationsbedingungen zur Anwendung kamen. Auch unter diesen Bedingungen konnte eine Initialisierung der Reaktion durch Schwarzfärbung des Reaktionsgemisches beobachtet werden. Die Reaktion verschob sich etwas stärker in Richtung der O-silylierten Verbindung, aber die gewünschte Zielverbindung konnte auch in diesem Fall mit befriedigenden Ausbeuten dargestellt werden. Es bleibt dennoch unklar, ob bei diesen Reaktionsbedingungen nun eine *in situ* Aktivierung des Zinks durch das Chlorsilan erfolgt oder ob die Oberfläche des verwendeten Zinkpulvers weitestgehend frei von einer deaktivierenden Zinkoxidschicht ist, so dass eine spezielle Aktivierung hier nicht erforderlich wird. In jedem Fall ist der katalytische Einsatz von Kupfer(I)chlorid als Schlüssel zur

Initialisierung der Reaktion und somit zur Darstellung der Zielverbindung anzusehen. Es wurde weiterhin noch der Versuch unternommen, eine Verbesserung der Ausbeute durch Einsatz einer Zink-Kupfer-Kopplung zu erreichen. Die dabei erzielbaren Ausbeuten liegen aber im selben Bereich, wie bei der Verwendung von reinem Zinkpulver, so dass keine Rechtfertigung für deren Anwendung vorliegt. Letztlich wurde untersucht, ob der Einsatz der Benzol/Ether-Mischung als Lösungsmittel gerechtfertigt ist oder ob sich mit reinem Benzol die gleichen, wenn nicht evtl. sogar durch die erhöhte Reaktionstemperatur höhere Erträge erzielen lassen. Es zeigte sich jedoch, dass die Ausbeuten bei reinem Benzol hinter denen der Mischung zurückbleiben, so dass deren Einsatz als positiv zu bewerten ist. In Tabelle 1 sind diese Ergebnisse mit den dazugehörigen Ausbeuten noch einmal zusammengefasst.

Zink	Katalysator	Temperatur [°C]	Lösungsmittel	Ausbeute [%]
Zinkpulver	Iod	22	Benzol/Ether	0
Zinkpulver	Iod	76	Benzol/Ether	0
Micron. Zink	Iod	76	Benzol/Ether	1-2
Micron. Zink	Kupfer(I)chlorid	76	Benzol/Ether	72
Zinkpulver	Kupfer(I)chlorid	76	Benzol/Ether	51
Zn/Cu-Kopplung	Kupfer(I)chlorid	76	Benzol/Ether	49
Zinkpulver	Kupfer(I)chlorid	81	Benzol	42

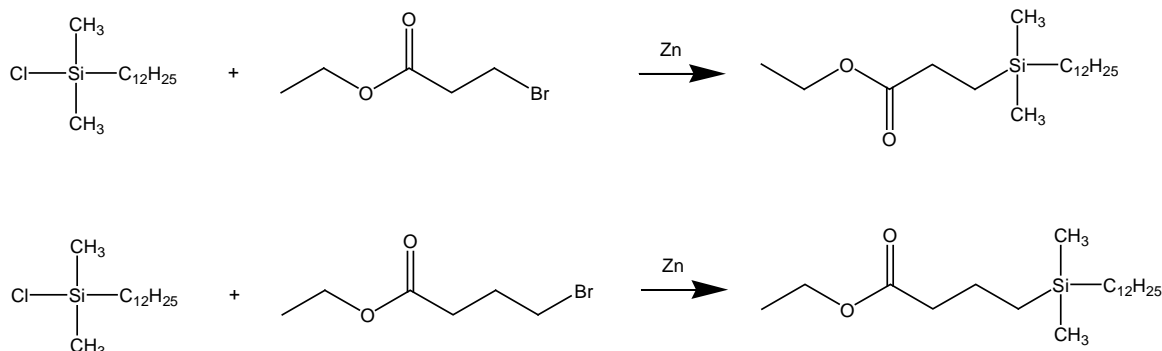
Tabelle 1.

Die auf diese Weise entwickelten Reaktionsbedingungen ließen sich ohne Probleme auf die Chlorsilane mit veränderten Kettenlängen (C8, C10, C18) übertragen, wobei die entsprechenden Verbindungen, ggf. noch unter Variation der Reaktionszeiten, mit Ausbeuten von bis zu 62 % dargestellt werden konnten (siehe Kapitel 6.2).

3.1.1.3 Homo-Reformatsky Reaktion

Aus der Literatur ist bekannt, dass die Reformatsky Reaktion generell nicht auf den Einsatz von Bromessigsäureethylester beschränkt ist, sondern auch als Homo-Reformatsky Reaktion mit Brompropionsäureethylester abläuft (Fukuzawa et al., 1990; Fessenden und Fessenden, 1967). Es wurde daher der Versuch unternommen die Reaktion unter Berücksichtigung der unter 3.1.1.2 genannten Ergebnisse auf Brompropionsäure- bzw. auf

Brombuttersäureethylester zu übertragen, um die entsprechenden Si-C-gebundenen Ester darzustellen (Reaktionsschema 3).



Reaktionsschema 3. Homo-Reformatsky Reaktionen mit Brompropionsäure- und Brombuttersäureethylester.

Bei der Reaktion mit Brompropionsäureethylester konnte noch eine Ausbeute von etwa 10 % erzielt werden, wohingegen mit Brombuttersäureethylester keine Umsetzung mehr möglich war. Die Darstellung von Glykolipiden mit diesen Verbindungen wurde daher nicht weiter verfolgt.

3.1.1.4 Stabilität Si-C-gebundener Ester

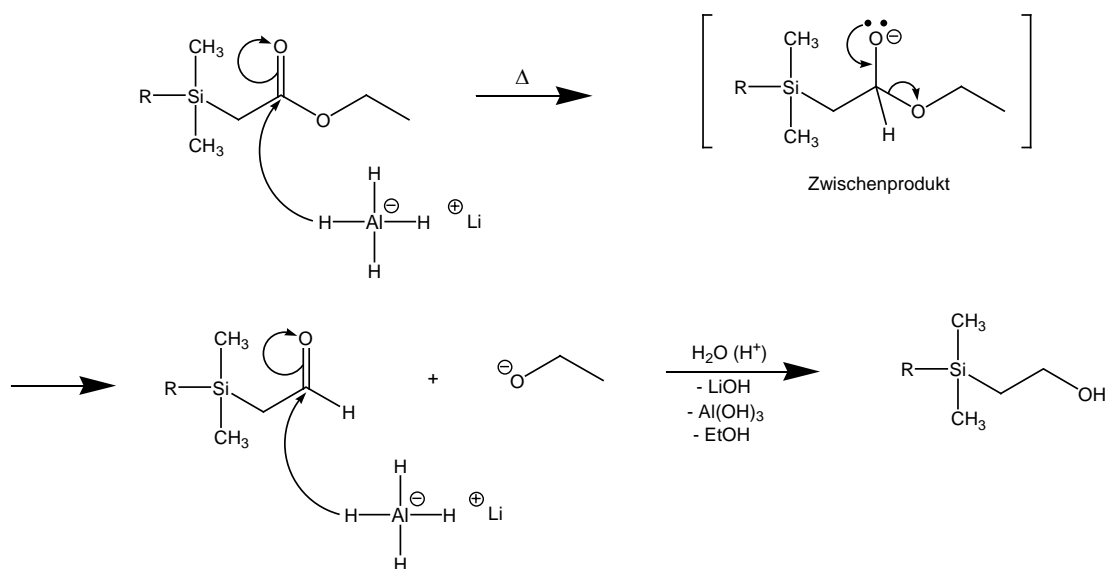
Einen wesentlichen Gesichtspunkt sowohl bezüglich anwendbarer Aufarbeitungsmöglichkeiten als auch im Hinblick auf die nachfolgenden Umsetzungen liefert die Frage nach der Stabilität der gebildeten Si-C-gebundenen Ester gegenüber Säuren und Basen. Aus vorliegenden Literaturdaten (Gold et al., 1948) geht hervor, dass die Si-C-Bindung von Trimethylsilylessigsäureethylester bei 20-stündigem Kochen mit 5%-iger Salzsäure bzw. 24-stündigem Kochen mit 5%-iger Natronlauge gespalten wird. Dabei werden das entsprechende Siloxan (Hexamethyldisiloxan) sowie Essigsäureethylester gebildet.

Entscheidend ist aber, dass die Verbindung bis zur Spaltung der Bindung für relativ lange Zeit gemeinsam mit der Säure bzw. Base am Rückfluss gekocht werden muss. Wird sie bei Raumtemperatur mit 5%-iger Salzsäure geschüttelt, so erweist sie sich als stabil. Auch 15-minütiges Schütteln des Esters mit 10%-iger Salzsäure führt zu keinerlei Veränderung der Verbindung. Ähnlich verhält es sich bei Kontakt mit Natronlauge, wobei es hierbei nach längerer Zeit allerdings auch bei Raumtemperatur zur Spaltung der Bindung kommt. Daraus lässt sich schließen, dass die während dieser Arbeit dargestellten Ester sowohl gegenüber milden sauren als auch milden basischen Aufarbeitungs- bzw. Reaktionsbedingungen stabil sind. Diese Vermutung konnte sowohl bezüglich der Verwendung von verdünnter Salzsäure sowie gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung zur Aufarbeitung als auch bezüglich der

weiteren Reaktionsbedingungen bestätigt werden, da sich die synthetisierten Verbindungen unter den genannten Bedingungen als vollständig stabil erwiesen haben.

3.1.2 Reduktion zum primären Alkohol

Von komplexen Metallhydriden wie Lithiumaluminiumhydrid ist bekannt, dass sie besonders leicht Hydridionen (H^-) auf Carbonylgruppen übertragen können. Sie sind daher in der Lage, relativ reaktionsträge Säurecarbonylderivate, wie z.B. Ester, bis auf die Stufe des Alkohols zu reduzieren. Die Reduktionen mit komplexen Metallhydriden verlaufen im Allgemeinen unter sehr milden Bedingungen und mit hohen Ausbeuten (Organikum, 1993; Beier und Walter, 1991; Peter und Vollhardt, 1990). Der Reaktionsmechanismus ähnelt dabei dem der Grignard-Reaktion. Lithiumaluminiumhydrid fungiert als extrem starkes Nucleophil als Hydrid-Donor. Wasserstoff wird als Hydrid-Ion nucleophil an das Kohlenstoff-Atom der Carbonylgruppe addiert, wobei zunächst der entsprechende Aldehyd und nach weiterer Reaktion mit Lithiumaluminiumhydrid der primäre Alkohol gebildet wird. Das entstehende komplexe Lithiumaluminiumalkoholat wird hydrolytisch gespalten (Reaktionsschema 4). Bei der Reduktion von Carbonsäureestern zu Alkoholen werden für jede Esterfunktion 0,5 Äquivalente Lithiumaluminiumhydrid benötigt. Die Reaktion verläuft in Diethylether. Dieser muss absolut wasserfrei sein, um die Zersetzung des Hydrids unter Bildung von molekularem Wasserstoff zu vermeiden. Die anschließende hydrolytische Spaltung kann im Säuren mit Salzsäure erfolgen, da Chlorid ein zu schwaches Nucleophil darstellt, um mit dem entstehenden Alkohol zur entsprechenden Chloralkylverbindung weiterzureagieren.



Reaktionsschema 4. Reduktion zum Dimethylalkylsilylethanol; $R = \text{C}_8\text{H}_{17}, \text{C}_{10}\text{H}_{21}, \text{C}_{12}\text{H}_{25}, \text{C}_{18}\text{H}_{37}$.

Die Aufarbeitung nach der Reduktion kann bei Verbindungen, die sich als instabil gegenüber dem sauren Milieu erweisen, prinzipiell auch im Alkalischen erfolgen. Dies ist jedoch mit dem Problem verbunden, dass die gebildeten Hydroxide im Alkalischen unlöslich sind, und so die weiteren Aufarbeitungsschritte extrem erschwert werden. Dies wurde jedoch nicht nötig, da sich die hier dargestellten Dimethylalkylsilylethanoole als ausgesprochen stabil gegenüber den sauren Aufarbeitungsbedingungen erwiesen haben und auf diese Weise mit Ausbeuten, die durchweg über 95% lagen, dargestellt werden konnten.

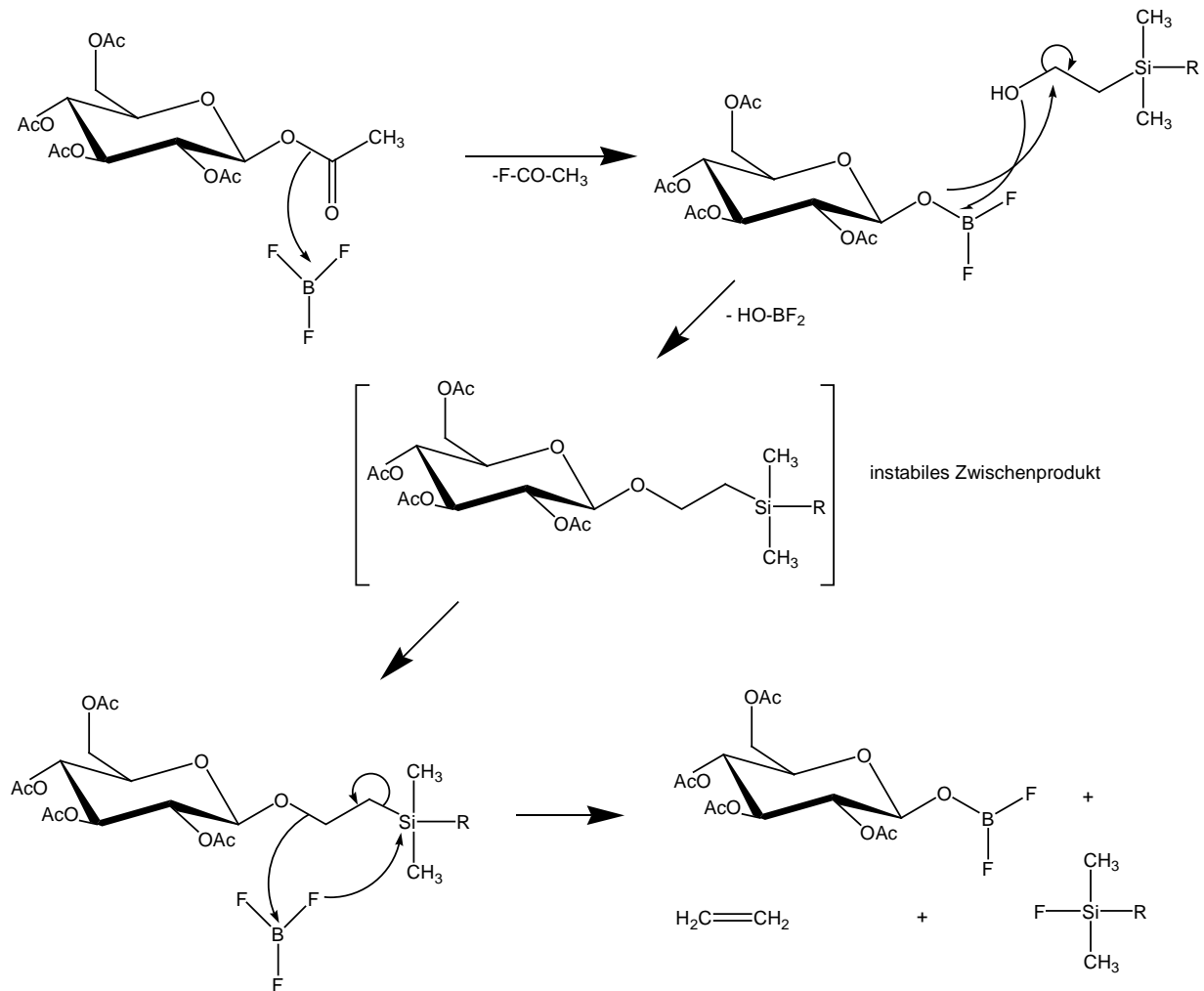
3.1.3 Glykosylierungsverfahren

In der Kohlenhydratchemie stellt die Bildung von O-glykosidischen Bindungen häufig einen der wichtigsten Reaktionsschritte dar. Aus der Literatur sind daher eine ganze Reihe von Glykosylierungsreaktionen bekannt, die sowohl zur Darstellung von Monosacchariden als auch von Oligosacchariden Anwendung finden. Zu den wichtigsten Methoden gehören hierbei die Trichloracetimidat-Methode, der Einsatz von Thioglykosiden und Pentenylglykosiden, die Lewis-Säure-Methode sowie die Königs-Knorr Reaktion. Bei der Trichloracetimidat-Methode wird der anomere Sauerstoff mit einer leichten Abgangsgruppe derivatisiert. Die Darstellung von Trichloracetimidat Glykosiden kann nach vorangegangener basischer Behandlung des in 1 Position ungeschützten Glykosides mittels Kaliumcarbonat, Natriumhydrid oder DBU durch Umsetzung mit Trichloracetonitril erfolgen. Trichloracetimidat Glykoside sind stabiler als Glykosylbromide und stellen gute Glykosyl Donoren dar, die leicht mittels Lewis Säuren wie Bortrifluorid-Etherat oder mittels TMSOTf aktiviert werden können (Lindhorst, 1999). Der Einsatz von Lewis Säuren bei der Darstellung der siliziumhaltigen Glykolipide bringt allerdings Probleme mit sich (s.u.) und die Anwendung von siliziumhaltigen Reaktionspartnern wie TMSOTf bei der Darstellung siliziumhaltiger Zielverbindungen ist durchaus kritisch zu bewerten. Thioglykoside und n-Pentenylglykoside stellen gute Glykosyldonoren dar, werden aber mehr in der Synthese von Oligosacchariden verwendet (Lindhorst, 1999). Die Königs-Knorr Reaktion (Königs und Knorr, 1901) ist eine der ersten Reaktionen zur Darstellung von Glykosiden, die überhaupt beschrieben wurde und stellt bis heute eine der wichtigsten dieser Reaktionen dar. Sie ermöglicht die stereospezifische Synthese von 1,2-trans Glykosiden, wobei Glykosylbromide (seltener Chloride) als Glykosyldonoren dienen und mit Alkoholen in Gegenwart von Silbersalzen, die als Promotoren fungieren, umgesetzt werden. Einen komfortableren Zugang zu Alkylglykosiden als die Königs-Knorr Reaktion liefert die Lewis-Säure-Methode (Balzer und Lüders, 2000). Die Umsetzung erfolgt ausgehend von peracetyliertem Zucker entweder in

Gegenwart von Bortrifluorid-Etherat oder von Zinn(IV)chlorid mit einer Alkoholkomponente, wobei sowohl in Abhängigkeit von der verwendeten Lewis-Säure als auch von der Reaktionszeit die entsprechenden α - oder β -konfigurierten Glykoside erhalten werden können (Vill et al., 2000). Bei der Verwendung von Zinn(IV)chlorid wird zunächst die β -glykosidische Bindung ausgebildet, die dann zeitabhängig in die α -glykosidische Bindung konvertiert wird (Balzer und Luders, 2000). Aus der Literatur ist bekannt, dass die Verwendung von Zinn(IV)chlorid und TMSOTf zu komplexen Mischungen führt, die schwierig zu reinigen und nicht zur Synthese von einheitlichen Verbindungen geeignet sind (Six et al., 1983). Im Rahmen dieser Arbeit wurden zur Darstellung der gewünschten siliziumhaltigen Glykolipide sowohl die Lewis-Säure-Methode als auch die Königs-Knorr Reaktion herangezogen.

3.1.3.1 Die Lewis-Säure-Methode

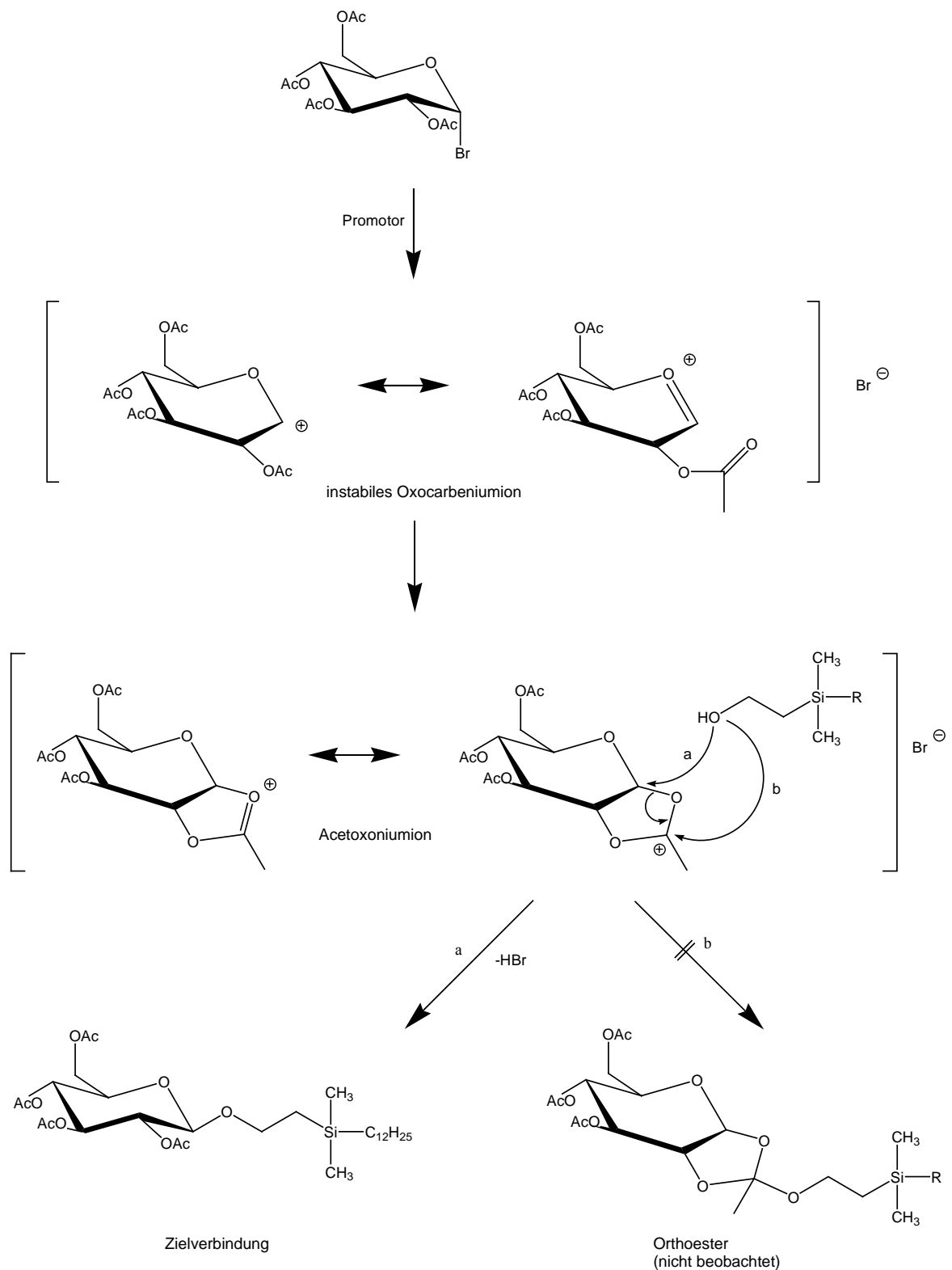
Wie bereits erwähnt, stellt die Lewis-Säure Methode eine sehr komfortable Methode zur Darstellung von Alkylglykosiden dar. Sie wurde daher zur Darstellung einer großen Zahl von langkettigen Alkylglykosiden mit Mono- und Oligosacharidkopfgruppen herangezogen (Vill et al., 2000; von Minden et al., 2000). Auch wenn bei der Reaktion von Trimethylsilyl-Derivaten mit Bortrifluorid-Etherat über Zersetzungsreaktionen berichtet wurde (Jansson et al., 1988), wurde in dieser Arbeit der Versuch unternommen, langkettige 2-(Dimethylalkylsilyl)ethyl-Glykoside durch direkte Umsetzung von peracetylierter Glukose mit Dimethyldodecylsilylethanol in Gegenwart von Bortrifluorid-Etherat darzustellen. Obwohl diese Methode mit anderen Alkoholkomponenten in sehr guten Ausbeuten zum gewünschten Produkt führt (s.a. 6.2.26), erwies sich die Reaktion zur Darstellung von 2-(Dimethylalkylsilyl)ethyl-Glykosiden als unbrauchbar. Das Glykosid kann wenn überhaupt nur als instabiles Zwischenprodukt erhalten werden. Wahrscheinlich greift die Lewis-Säure nucleophil am Silizium-Atom an, wobei es zur Fragmentierung der Verbindung unter Freisetzung von Ethylen kommen könnte (Reaktionsschema 5).



Reaktionsschema 5. Die Lewis-Säure-Methode; $R=C_{12}H_{25}$.

3.1.3.2 Die Königs-Knorr Reaktion

Bei der Königs-Knorr Reaktion handelt es sich um eine Reaktion, bei der die Acetylschutzgruppe in Position 2 des Glykons an der Reaktion partizipiert. Die Reaktion geht vom Glykosylhalogenid aus, wobei dieses zunächst durch einen Promotor in ein instabiles Oxocarbeniumion umgewandelt wird. Unter Einbeziehung des Acetylsauerstoffes der Schutzgruppe am C-2 bildet sich daraus ein Acetoxoniumion mit einem Dioxolanring. Nach einem S_N2 Reaktionsmechanismus können nun unter Abspaltung von Bromwasserstoff zwei mögliche Produkte gebildet werden. Zum Einen kann der Ring am C-1 nucleophil gespalten werden. Diese Spaltung kann nur als trans Spaltung erfolgen und führt daher zur 1,2-trans orientierten O-glykosidischen Bindung. Zum Anderen werden durch den nucleophilen Angriff der Alkoholkomponente am Dioxolanringkohlenstoff des Oxocarbeniumions die entsprechenden Orthoester gebildet (Reaktionsschema 6).



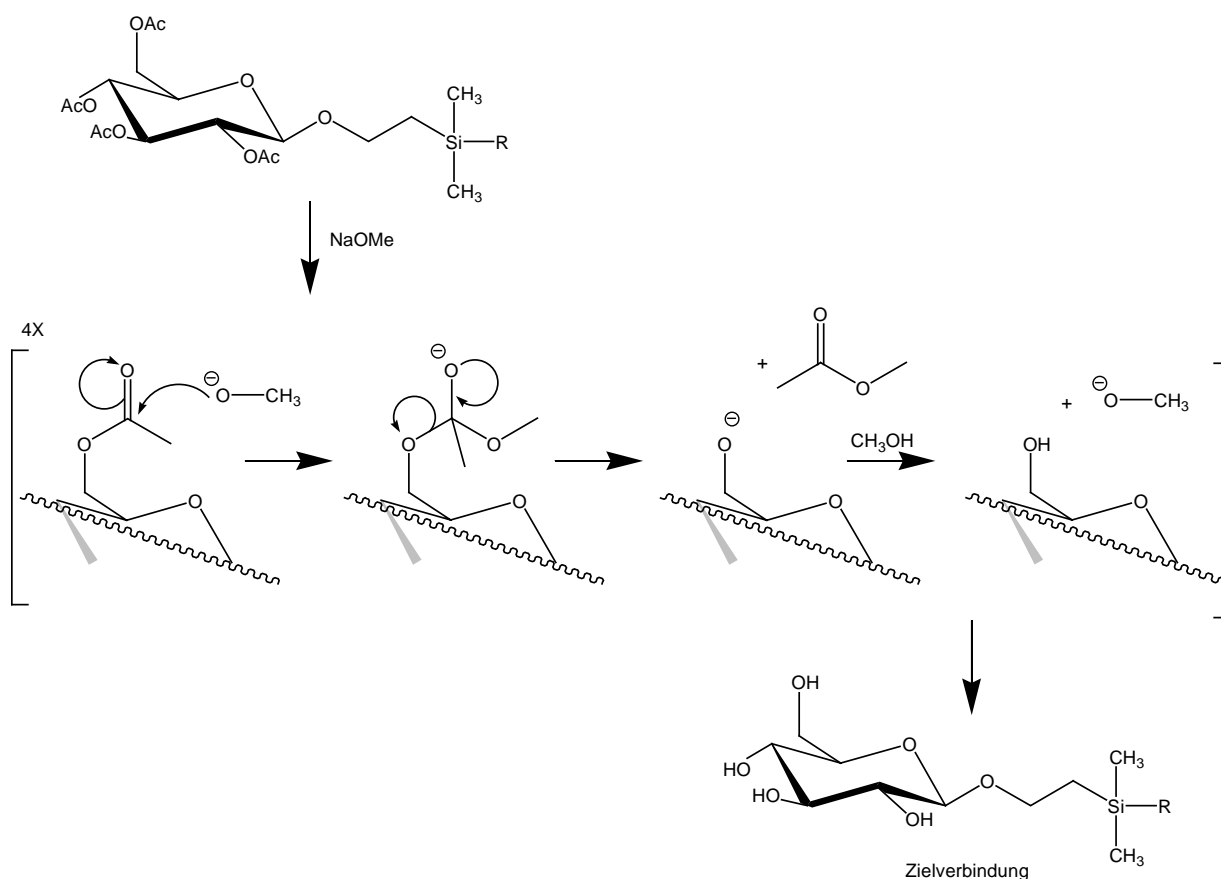
Reaktionsschema 6. Die Königs-Knorr Reaktion am Beispiel von Acetobromglukose; $R = C_8H_{17}, C_{10}H_{21}, C_{12}H_{25}, C_{18}H_{37}$.

1,2-Orthoester von acetylierten Zuckern können ggf. in Gegenwart von Quecksilber(II)-bromid und p-Toluensulfonsäure zu 1,2-trans Glykosiden isomerisiert werden. Bei keiner der

im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Verbindungen konnte jedoch die Bildung von Orthoestern beobachtet werden. Es wurden ausnahmslos die 1,2-trans orientierten O-glykosidischen Bindungen erhalten. Als Promotor dient bei der klassischen Königs-Knorr Reaktion Silbercarbonat. Dieses hat den Vorteil, dass durch das bei der Reaktion frei werdende Proton Kohlensäure entsteht, welche durch den Zerfall zu Kohlendioxid und Wasser keine stark saure Reaktion hervorruft, die ansonsten zur Hydrolyse der glykosidischen Bindung führen könnte. Im Laufe der Zeit sind eine Vielzahl weiterer Schwermetallsalze, die über eine ganze Reihe verschiedener Silber- und Quecksilberverbindungen bis hin zu Cadmiumsalzen reichen, in die Reaktion eingeführt worden (Helferich et al., 1962; Conrow und Bernstein, 1971). Die katalytischen Verhältnisse bei der Reaktion müssen für jedes individuelle Problem optimiert werden. Alle Substanzen in dieser Arbeit wurden mittels der modifizierten Königs-Knorr Reaktion nach Helferich (1962) durchgeführt, wobei Quecksilber(II)bromid als Promotor verwendet wurde. Zusätzlich wurde Quecksilber(II)oxid als Säurefänger eingesetzt, wobei neben Wasser auch wieder Quecksilber(II)bromid gebildet wurde. Dennoch hat es sich bezüglich der erzielbaren Ausbeuten als sinnvoll herausgestellt, Quecksilber(II)bromid, statt nur in katalytischer Menge, in stöchiometrischer Menge zuzusetzen. Das gebildete Wasser konnte mittels wasserfreiem Calciumsulfat abgefangen werden. Auf diese Weise konnten die gewünschten Verbindungen bei Reaktionszeiten von vier bis sieben Tagen in Ausbeuten zwischen 45 % und 75 % erhalten werden.

3.1.4 Deprotektion

Die Hydrolyse der Acetylreste kann nun nach der allgemeinen Vorschrift von Zemplén mit einem Alkalialkoholat in absolutem Methanol erfolgen. Dabei handelt es sich um eine Umesterung, bei der die Konfiguration des C-Atoms, an dem die acetylierte OH-Gruppe steht, nicht verändert wird. Die Zugabe einer katalytischen Menge Natrium zur methanolischen Lösung der zu deacetylierenden Substanz ist dabei ausreichend, da das Alkoholat während der Deacetylierung immer wieder regeneriert wird. Die C-O-glykosidische Bindung wird unter diesen Bedingungen nicht angegriffen, so dass sämtliche Zielverbindungen auf diese Weise darstellbar waren (Reaktionsschema 7).

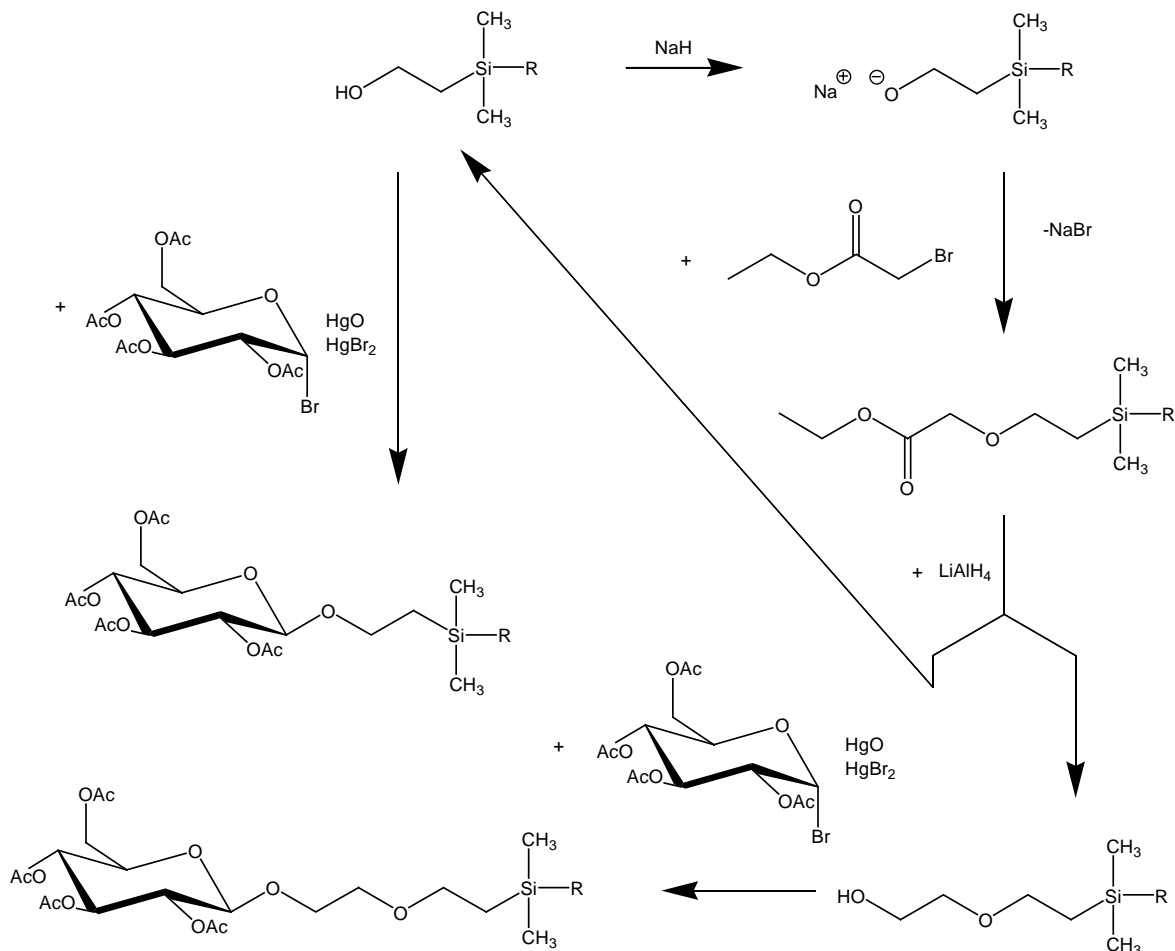


Reaktionsschema 7. Deacetylierung nach Zemplén am Beispiel der Glucopyranoside; $R = C_8H_{17}$, $C_{10}H_{21}$, $C_{12}H_{25}$, $C_{18}H_{37}$.

3.1.5 Verlängerung des Spacers

Da sich nun mit der beschriebenen Methode siliziumhaltige Glykolipide darstellen lassen, die über freie OH-Gruppen verfügen und deren Zuckerkopfgruppe sowie apolare Reste variierbar sind, erscheint es sinnvoll, auch zu versuchen, die dritte Variationsmöglichkeit zu nutzen und Veränderungen am Ethylspacer vorzunehmen. Wie bereits in Kapitel 3.1.1.3 berichtet wurde, sind Einführungen von Butyl-, bzw. Propylspacern nicht möglich oder nicht aussichtsreich. Es bestehen jedoch noch Variationsmöglichkeiten durch die Einführung weiterer Ethylenoxigruppen. Über die Darstellung und den Einsatz von Ethylenoxispacern bei Glykolipiden wurde berichtet (Wilhelm et al., 1995). Bei diesen Verbindungen konnte vor allem ein Zusammenhang zwischen den verwendeten Spacern und der Vesikelbildung in Mischungen mit Phosphatidylcholin hergestellt werden. Neben einer potenziellen Kryoprotektivität haben Glykolipide mit Ethylenoxispacern auch eine besondere Bedeutung bei Zellerkennungsprozessen. Es wird daher in dieser Arbeit versucht, den Spacer der siliziumhaltigen Glykolipide durch Einführung einer Ethylenoxigruppe zu verlängern. Dazu wird zunächst der entsprechende Dimethylalkylsilylethanol mittels Natriumhydrid in das

Natriumalkoholat überführt und anschließend mit Bromessigsäureethylester im Sinne einer Williamson'schen-Ethersynthese umgesetzt. Die entstehende Verbindung soll dann erneut mittels Lithiumaluminiumhydrid zum primären Alkohol reduziert werden, damit dieser dann wiederum der Umsetzung mittels Glykosylbromiden nach der Königs-Knorr Methode zugänglich ist. Allerdings erweist sich der gebildete Ether als instabil gegenüber den Reduktionsbedingungen, was zu dessen Spaltung führt. Dabei bildet sich erneut der als Ausgangsverbindung eingesetzte Dimethylalkylsilylethanol. Dieser wird dann nachfolgend unter den Königs-Knorr Bedingungen ebenfalls glykosyliert, wobei eine Mischung aus der Zielverbindung und 2-(Dimethyldodecylsilyl)-ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]- β -D-glucopyranosid entsteht (Reaktionsschema 8).



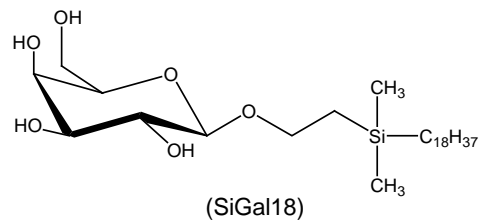
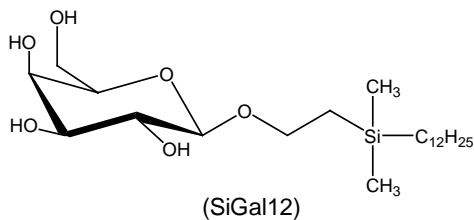
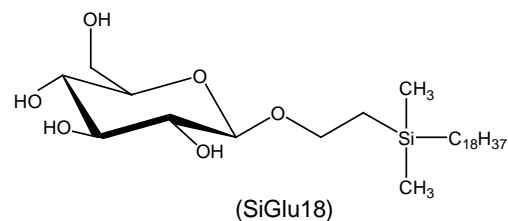
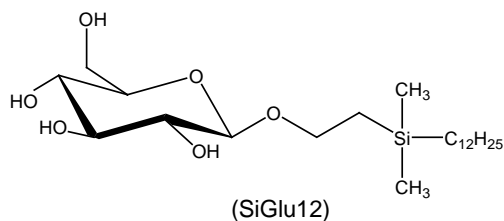
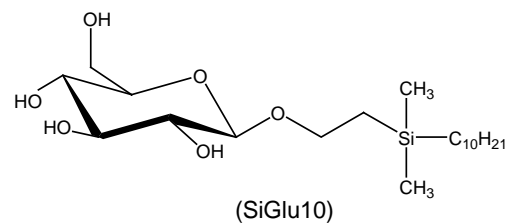
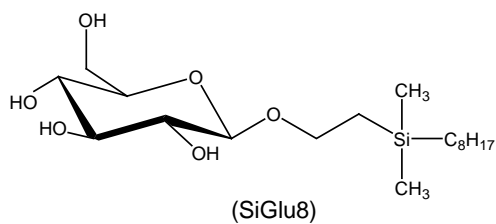
Reaktionsschema 8. Verlängerung des Spacers um eine Ethylenoxieinheit; $R=C_{12}H_{25}$.

Auch durch die Veränderung der Reduktionsbedingungen dahingehend, die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches statt im Sauren im Basischen durchzuführen, konnte keine Verbesserung erreicht werden. Auf Grund der großen Ähnlichkeit der gebildeten Verbindungen war eine Trennung der beiden Reaktionsprodukte sowohl vor als auch nach der Deacetylierung nicht

möglich. Auch eine Bestimmung des genauen Mengenverhältnisses der gebildeten Verbindungen gelang nicht. Massenspektrometrisch konnten beide Verbindungen nachgewiesen werden

3.2. Die dargestellten Verbindungen

Auf die in der vorliegenden Arbeit beschriebene Weise konnten folgende Zielverbindungen sowohl in solchen Mengen als auch in einem so hohen Reinheitsgrad dargestellt werden, dass eine nachfolgende physikochemische Charakterisierung möglich wurde:



- 2-(Dimethyloctylsilyl)ethyl- β -D-glucopyranosid (SiGlu8)
- 2-(Dimethyldecylsilyl)ethyl- β -D-glucopyranosid (SiGlu10)
- 2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl- β -D-glucopyranosid (SiGlu12)
- 2-(Dimethyloctadecylsilyl)ethyl- β -D-glucopyranosid (SiGlu18)
- 2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl- β -D-galaktopyranosid (SiGal12)
- 2-(Dimethyloctadecylsilyl)ethyl- β -D-galaktopyranosid (SiGal18)

Alle hergestellten Verbindungen wurden durch $^1\text{H-NMR}$ -, $^{13}\text{C-NMR}$ - und $^{29}\text{Si-NMR}$ -Spektroskopie, Massenspektrometrie sowie durch IR- und Raman-Spektroskopie identifiziert

und charakterisiert. Stellvertretend für alle Zielverbindungen zeigt Abb. 3.2.1 das $^1\text{H-NMR}$ - und das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von 2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl- β -D-glucopyranosid.

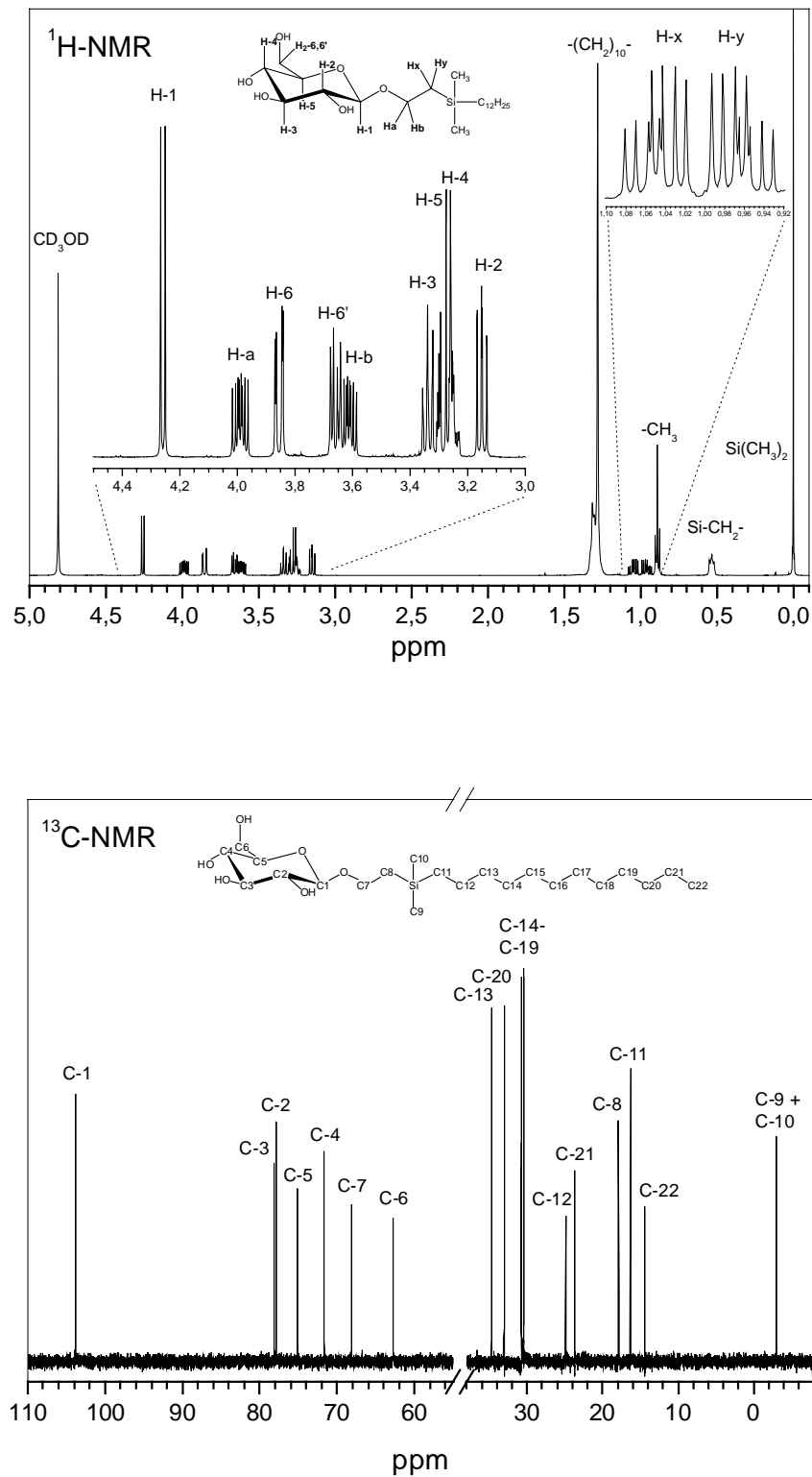


Abbildung 3.2.1: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von 2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl- β -D-glucopyranosid. Der Lösungsmittelbereich beim ^{13}C -NMR-Spektrum wurde entfernt.

4. Analytischer Teil

4.1. 2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl- β -D-glucoopyranosid (SiGlu12)

4.1.1 DSC Messungen

Abbildung 4.1.1 zeigt die DSC Aufheiz- und Abkühlkurven der Substanz SiGlu12. Beim ersten Aufheizen können zwei endotherme Phasenübergänge beobachtet werden. Die Onset-Temperaturen dieser Phasenübergänge liegen bei 52,5 °C und 80,4 °C (Enthalpieänderungen $\Delta H = 11,3 \text{ kJmol}^{-1}$ und $\Delta H = 25,0 \text{ kJmol}^{-1}$). An Hand der Abkühlkurve, die unmittelbar nach dem ersten Aufheizen erhalten wurde, ist die starke Unterkühlbarkeit der Substanz ersichtlich, da sich keine Umwandlungspeaks zeigen, was bedeutet, dass keine Rekristallisation auftritt. Erst wenn die Substanz unmittelbar nach dem Abkühlen erneut aufgeheizt wird, tritt die Rekristallisation ein, was aus dem exothermen Umwandlungspeak mit der Onset-Temperatur von 52,5 °C (Enthalpieänderung $\Delta H = -25,0 \text{ kJmol}^{-1}$) zu erkennen ist. Aus diesem Grund wurde die Substanz nach dem zweiten Aufheizen für 10 Stunden bei 40 °C temperiert und anschließend erneut aufgeheizt. Die Aufheizkurve nach dieser Temperierung zeigt zwei endotherme Phasenübergänge mit den Onset-Temperaturen 43,9 °C und 79,6 °C (Enthalpieänderungen $\Delta H = 4,3 \text{ kJmol}^{-1}$ und $\Delta H = 29,5 \text{ kJmol}^{-1}$).

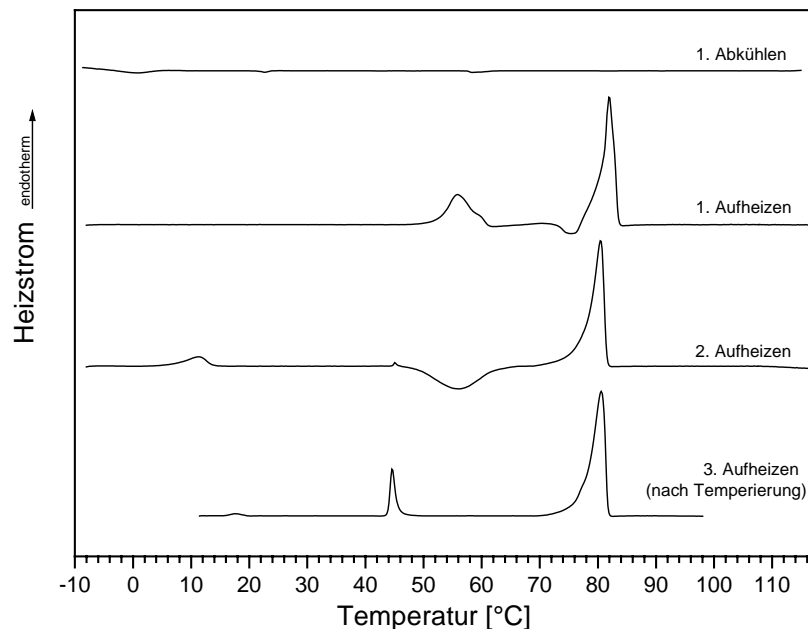


Abbildung 4.1.1: DSC-Aufheiz- und Abkühlkurven von SiGlu12.

Wie zuvor schon für andere strukturbildende Substanzen, wie beispielsweise Gluconamide, gezeigt wurde, ist es wichtig, Informationen über die Hydratisierbarkeit einer Substanz zu

erlangen, um ihre potenzielle Fähigkeit zum Einsatz als Drug-Delivery-System einschätzen zu können (Fuhrhop et al., 1987, 1991; Messerschmidt et al., 2000). Um die Hydratisierbarkeit der Substanz zu untersuchen, wurden die gleichen kalorimetrischen Messungen mit einem Überschuss an Wasser (50 % m/m) durchgeführt. Aus der Auswertung des Eispeaks konnte eine Aufnahme von 7 Mol Wasser pro Mol Substanz ermittelt werden. Alle anderen untersuchten Verbindungen mit freien OH-Gruppen haben unter diesen Bedingungen ebenfalls gezeigt, dass sie in der Lage sind, Wasser aufzunehmen.

4.1.2 FT-Raman-spektroskopische Untersuchungen

Die Raman-Spektren der Substanz SiGlu12 sind in Abbildung 4.1.2 für einige ausgewählte Temperaturen dargestellt. Durch das Auftreten verschiedener Raman-Banden wird der hoch geordnete Zustand der Kohlenwasserstoffkette deutlich. Tabelle 2 enthält eine Zuordnung der wichtigsten Raman-Banden gemäß Literaturangaben (Lin-Vien et al., 1991; Minoni und Zerbi, 1982; Dollish et al., 1973). In der Tabelle sind auch die Wellenzahlen für die nachfolgend physikochemisch charakterisierten Verbindungen enthalten. Die Positionen der Wellenzahlen beziehen sich jeweils auf den kristallinen Zustand der Verbindungen und sind bei Raumtemperatur vor dem ersten Aufheizen gemessen.

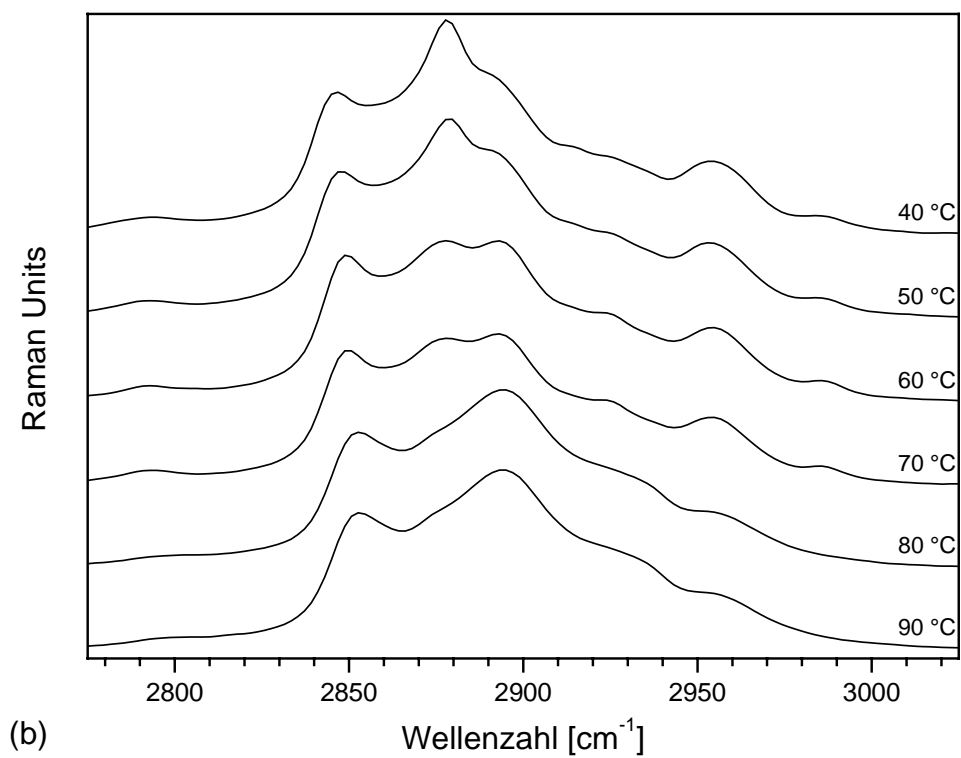
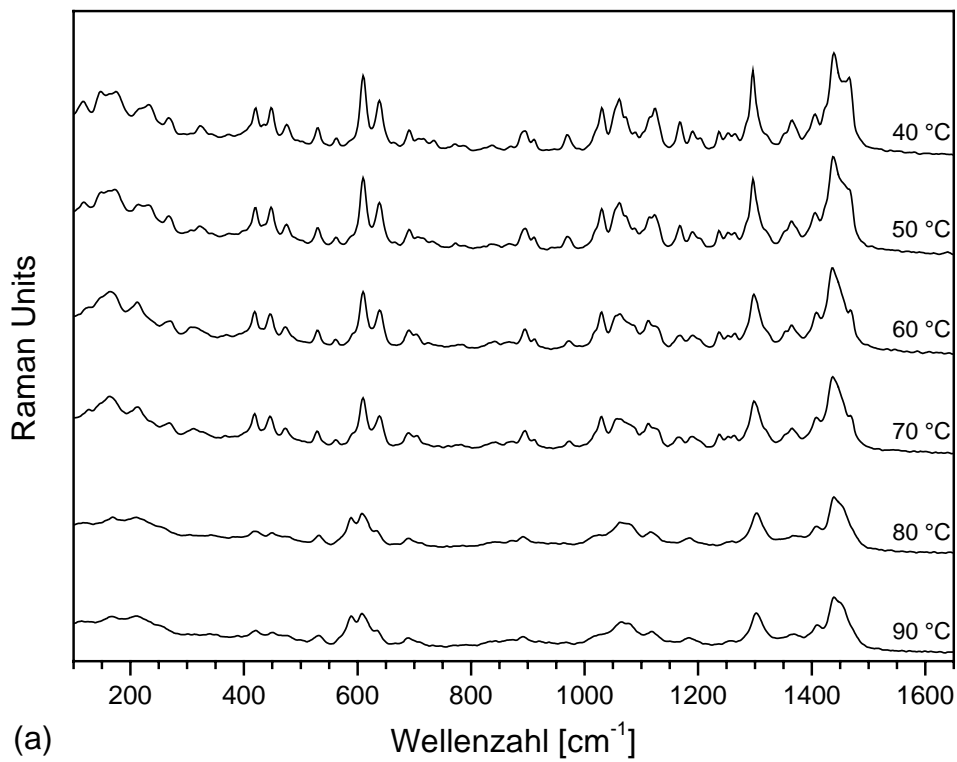


Abbildung 4.1.2: Raman-Spektren von SiGlu12 bei ausgewählten Temperaturen in den Spektralbereichen (a) 100-1650 cm^{-1} und (b) 2775-3025 cm^{-1} .

Zuordnung	SiGlu12		SiGlu18		SiGal12		SiGal18		SiGlu10		SiGlu8		SiAG12		SiAG18			
	P (cm ⁻¹)	I	P (cm ⁻¹)	I	P (cm ⁻¹)	I	P (cm ⁻¹)	I	P (cm ⁻¹)	I	P (cm ⁻¹)	I	P (cm ⁻¹)	I	P (cm ⁻¹)	I		
LAM 3	116	w	107	w	–	w	–	w	–	w	–	w	–	–	–	–		
α (O-C=O)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	635	m	635	m	
ν_s (C-Si)	638	m	639	m	633	m	627	m	640	m	640	m	640	m	652	m	654	m
ν_s (C-C) Kopf	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	843	m	843	m	
r (CH ₃) Kettenende μ	895	m	893	m	889	m	889	m	895	m	895	m	895	m	890	m	889	m
ν_{as} (C-C)	1061	m	1061	m	1063	m	1063	m	1056	m	1055	m	1055	m	1065	m	1063	m
ν_s (C-C)	1125	m	1128	m	1123	m	1128	m	1129	m	1130	m	1130	m	1123	m	1129	m
r (CH ₂)	1167	w	1167	w	1168	w	1167	w	1169	w	1174	w	1174	w	1171	w	1171	w
μ (CH ₂)	1296	st	1296	st	1296	st	1295	st	1298	st	1300	st	1300	st	1296	st	1296	st
ω (CH ₂)	1366	w	1366	w	1370	w	1369	w	1366	m	1365	m	1365	m	1370	w	1371	w
CH ₂ Scherenschwingung	1439 1466	st m	1439 1466	st st	1437 1457	s m	1435 1456	st m	1437 1468	st m	1437 1470	st m	1437 1456	s m	1439 1456	st m	1439 1456	st m
ν (C=O)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1744	st	1742	st	
ν_s (CH ₂)	2846	vs	2845	vs	2848	vs	2847	vs	2849	vs	2850	vs	2847	vs	2847	vs	2845	vs
ν_{as} (CH ₂)	2878	vs	2878	vs	2881	vs	2882	vs	2878	vs	2876	vs	2882	vs	2882	vs	2882	vs
ν_{as} (CH ₃) Kopf	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	2939	vs	2939	vs	
ν_{as} (CH ₃) Silizium	2954	st	2953	st	2955	st	2853	st	2955	st	2955	st	2955	st	2961	st	2963	st
ν_{as} (CH ₃) Kette	2985	m	2985	m	2987	w	2888	w	2986	m	2986	m	–	–	–	–	–	–

Tabelle 2: Zuordnung der wichtigsten Raman-Banden und deren Position (P) bei Raumtemperatur gemäß Literaturangaben. Intensität (I): vs=sehr stark, st=stark, m=mittel, w=schwach.

Zur Beurteilung des Ordnungszustands einer Kohlenwasserstoffkette besitzt die Bande der symmetrischen Valenzschwingung der Methylengruppen eine besondere Bedeutung, da ihre Position ein Maß für den Ordnungszustand von Alkylketten darstellt. Die Ordnung solcher Ketten ist umso größer, je niedriger diese Bandenposition ist (Mendelsohn und Moore, 1998; Raudenkolb et al., 2003). Die Änderung der Kettenordnung kann an Hand der Positionsänderung der Bande verfolgt werden. In Abbildung 4.1.3 ist der Verlauf der Bandenposition bei SiGlu12 in Abhängigkeit von der Temperatur dargestellt.

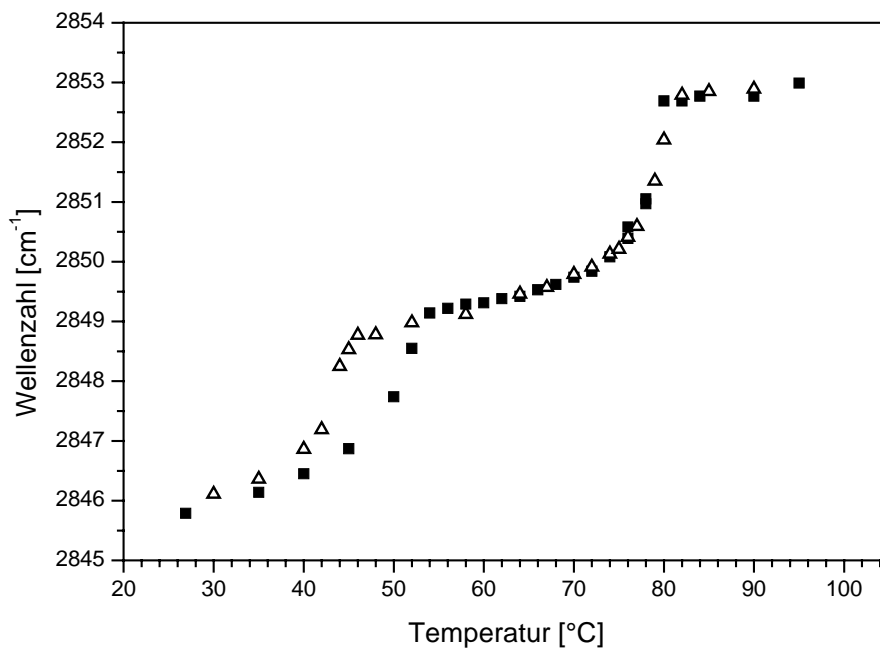


Abbildung 4.1.3: Temperaturabhängige Änderung der Bandenposition der symmetrischen Valenzschwingung der Methylengruppen bei SiGlu12; (■) erstes Aufheizen, (Δ) erneutes Aufheizen nach Temperierung (10h, 40°C).

Zu Beginn der Messung, also vor dem ersten Aufheizen der Substanz, beträgt die Position der symmetrischen Valenzschwingungsbande $2845,8 \text{ cm}^{-1}$. Aus diesem niedrigen Wert lässt sich eine hohe Ordnung der Kohlenwasserstoffketten im festen Zustand ableiten (MacPhail et al., 1984). Beim ersten Aufheizen der Substanz zeigen sich zwei Temperaturbereiche, bei denen die Wellenzahl der Bande sprunghaft abnimmt. Diese liegen in etwa den gleichen Temperaturbereichen wie die beiden Umwandlungen in der DSC-Kurve des ersten Aufheizens (Abbildung 4.1.1). Die leichten Differenzen, die sich zwischen den Umwandlungstemperaturen bei den DSC- und Raman-Messungen ergeben, sind durch die unterschiedlichen Temperaturregime bei den beiden Methoden zu erklären. Durch die Temperierungen nach jedem Temperaturwechsel bei den Raman-Messungen erfolgt ein wesentlich langsames Aufheizen der Substanz als bei den DSC-Messungen, bei denen die Probe mit einer konstanten Rate von 5 K/min aufgeheizt wird.

Bei der Umwandlung zwischen 45 °C und 54 °C verschiebt sich die Bande um 2,3 cm⁻¹ zu höheren Wellenzahlen. Daraus ist ersichtlich, dass die Kettenordnung während dieses Phasenübergangs deutlich abnimmt. Bei der Umwandlung zwischen 76 °C und 80 °C findet eine weitere Verschiebung der Bandenposition auf 2852,7 cm⁻¹ statt. Eine so hohe Position der symmetrischen Valenzschwingungsbande ist Ausdruck für den geschmolzenen Zustand der Substanz, die mit dem Verlust jeglicher Ordnung der Alkylkette einhergeht (Snyder et al., 1982). Bei der zweiten Umwandlung findet also das Schmelzen der Alkylkette statt. Unmittelbar nach dem ersten Aufheizen wurde die Substanz für 10 Stunden bei 40 °C temperiert und erneut aufgeheizt. Auch bei diesem Aufheizen zeigen sich wieder zwei sprunghafte Verschiebungen der Position der Bande zu höheren Wellenzahlen. Dabei stimmen auch hier die Temperaturbereiche, bei denen diese Positionsänderungen stattfinden, im Wesentlichen mit den aus der DSC-Kurve nach dem Temperieren der Substanz ersichtlichen Phasenübergängen überein. Beim Vergleich des Positionsverlaufs der Bande während der beiden Aufheizvorgänge fällt auf, dass die Wellenzahlverschiebung bei der ersten Umwandlung beim Aufheizen nach dem Temperieren schon um 8 °C früher einsetzt als beim ersten Aufheizen. Dieser Sachverhalt wird auch beim Vergleich der aus den DSC-Kurven ermittelten Onset-Temperaturen deutlich, da sich daraus eine Temperaturdifferenz von 8,6 °C ergibt. Die Position auf die sich die Bande nach der ersten Umwandlung verschiebt, ist jedoch bei beiden Aufheizvorgängen identisch, so dass diese zwischen den beiden Umwandlungen jeweils bei den gleichen Wellenzahlen liegt. Auch die zweite Umwandlung findet in den gleichen Temperaturbereichen statt.

An Hand der Valenzschwingungen der Methylengruppen können noch weitere Aussagen zur Konformation der Kohlenwasserstoffketten getroffen werden, da das Verhältnis zwischen antisymmetrischer und symmetrischer Valenzschwingung von der Konformation der Alkylkette abhängig ist (Wang et al., 2000). Zur Berechnung dient der Quotient aus den beiden nach Kurvenanpassung erhaltenen Flächen der Banden (Gleichung 2), der auf 1 normiert wird:

$$I = \frac{\int v_{as}(CH_2)}{\int v_s(CH_2)}$$

Gleichung 2: Flächenvergleich der Valenzschwingungsbanden.

Auf diese Weise lassen sich Aussagen über die statistische Verteilung von trans- und gauche-Konformeren treffen, da eine Abnahme von trans-Konformeren mit einer Flächenabnahme

der antisymmetrischen Valenzschwingungsbande der Methylengruppen verbunden ist. Abbildung 4.1.4 zeigt das temperaturabhängige Verhältnis zwischen antisymmetrischer und symmetrischer Valenzschwingung für SiGlu12.

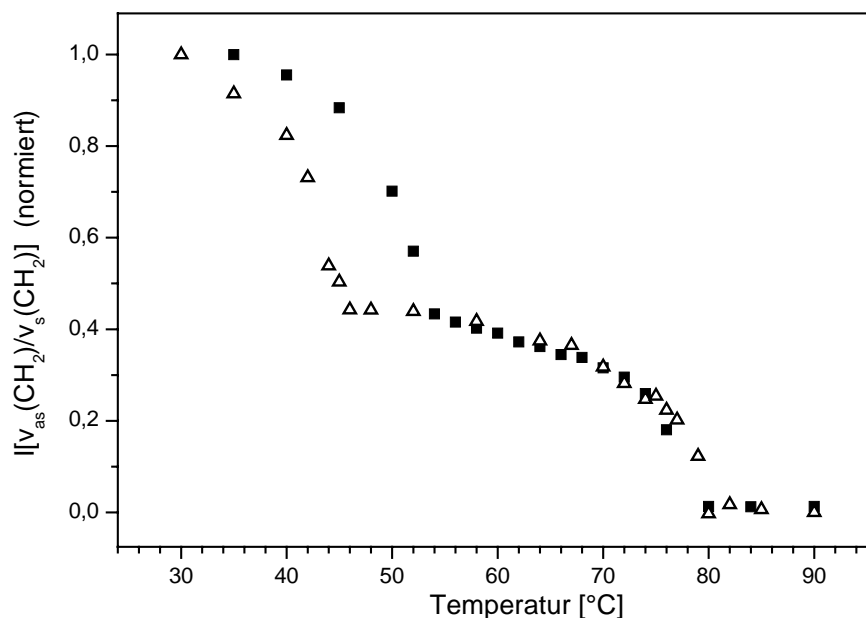


Abbildung 4.1.4: Temperaturabhängige Abnahme der trans-Konformere durch Flächenvergleich der $\nu_{as}(\text{CH}_2)$ - und $\nu_s(\text{CH}_2)$ -Banden bei SiGlu12; (■) erstes Aufheizen, (Δ) erneutes Aufheizen nach Temperierung (10h, 40 °C).

Beim ersten Aufheizen ist in dem Temperaturbereich der ersten Umwandlung, in dem die Kettenordnung abnimmt, auch das Auftreten von gauche-Konformeren zu beobachten. Bis zu einer Temperatur von 54 °C hat die ursprüngliche Anzahl von jeweils drei oder mehr zusammenhängenden trans-konfigurierten Methylengruppen schon um 60 % abgenommen. Im Bereich des Kettenschmelzens nimmt sie noch weiter ab und tendiert am Schmelzpunkt gegen 0 %. Beim zweiten Aufheizen nach der Temperierung ist das Ergebnis ähnlich. Der hauptsächliche Unterschied besteht auch hier wieder darin, dass die mit der ersten Umwandlung verbundene Abnahme von trans-Konformeren bereits bei einer Temperatur stattfindet, die um etwa 8 °C unter der bei dem ersten Aufheizen liegt. Die komplette Abnahme von trans-Konformeren findet dann aber wieder bei der gleichen Temperatur wie beim ersten Aufheizen statt. Die Anzahl an trans-Konformeren zwischen den beiden Umwandlungen nimmt bei beiden Aufheizvorgängen den gleichen Wert an. Zusammen mit der Tatsache, dass auch die Position der symmetrischen Valenzschwingungsbande zwischen den beiden Phasenumwandlungen bei beiden Aufheizvorgängen die gleiche ist (s.o.), deutet dies darauf hin, dass die Phasen, die jeweils bei Temperaturen zwischen den Umwandlung durchlaufen werden, bei beiden Aufheizvorgängen identisch sind. Dies bedeutet, dass

zumindest ein Teil der Phasenumwandlungen vollständig reversibel sein könnte, was später röntgendiffraktometrisch belegt werden kann (s.u.).

4.1.3 Röntgendiffraktometrie

Die Röntgendiffraktogramme der Substanz SiGlu12 sind in Abbildung 4.1.5 als Konturplot dargestellt.

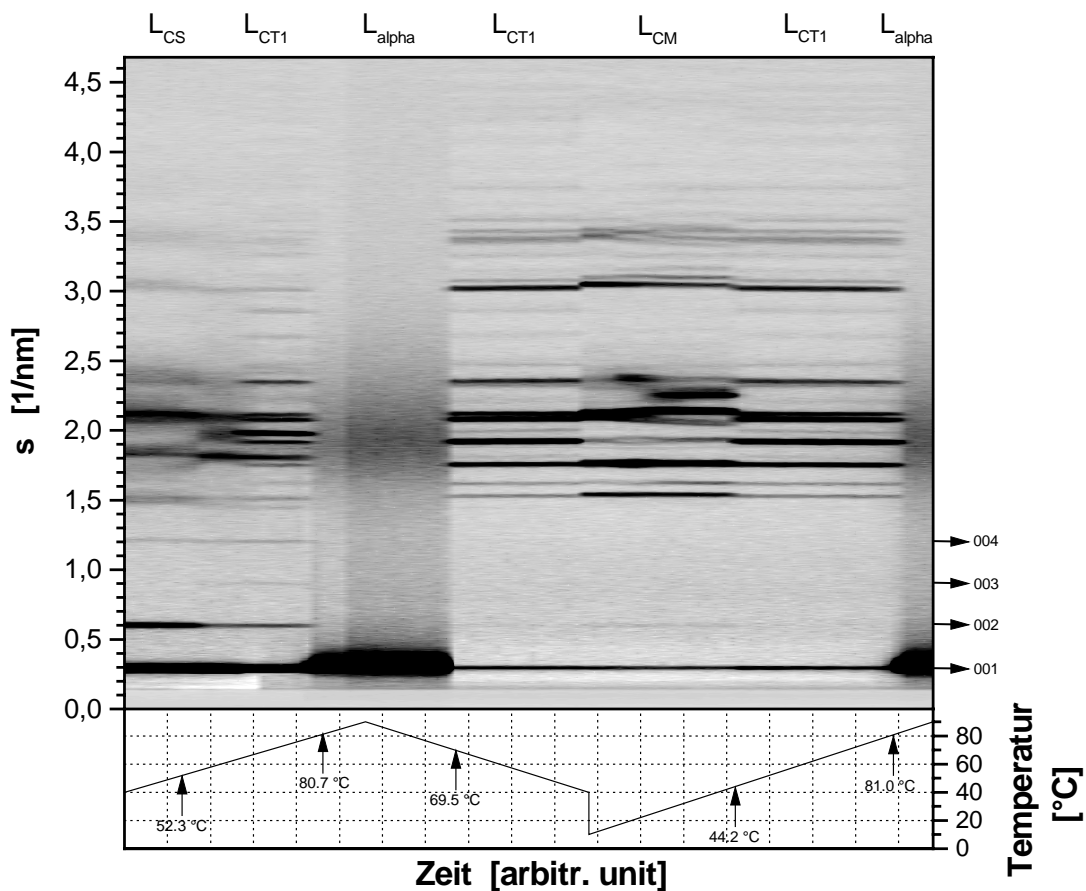


Abbildung 4.1.5: Die als Konturplot dargestellten Röntgendiffraktogramme von SiGlu12. Nach dem ersten Aufheiz- und Abkühlzyklus wurde für 10h bei 40 °C temperiert und erneut aufgeheizt.

Im unteren Temperaturbereich des ersten Aufheizens zeigen die Diffraktogramme den Zustand der Substanz so, wie sie nach der Synthese aus dem Lösungsmittel auskristallisiert wurde. Im Kleinwinkelbereich ist ein sehr intensiver Reflex erster Ordnung zu erkennen. Man sieht aber auch weitere Reflexe bis zur vierten Ordnung. Da die Abstände der Reflexe in der Relation $1, 1/\sqrt{4}, 1/\sqrt{9}$ usw. zueinander stehen, kann diese Phase als lamellare Phase bestimmt werden (Waninge et al., 2003). Aus den Braggwinkeln der Reflexe im Kleinwinkelbereich kann der korrespondierende Abstand der Schichten zu $d = 3,26$ nm bestimmt werden. Der

Weitwinkelbereich in dieser Phase zeigt eine so große Anzahl an Reflexen, wie sie charakteristisch für kristalline Substanzen sind. Auf Grund dieser Tatsachen kann diese Phase als lamellar kristalline Phase (L_C) bezeichnet werden, die wegen der Kristallisation aus dem Lösungsmittel L_{CS} genannt wird (Schneider et al., 2003). Diese Phase bleibt bis zum ersten Phasenübergang bei $T_1 = 52,3$ °C erhalten. An Hand der Reflexe im Weitwinkelbereich ist zu erkennen, dass die Substanz auch oberhalb der Phasenübergangstemperatur immer noch kristallin ist. Es handelt sich also bei diesem Phasenübergang um eine fest/fest Umwandlung. Der Kleinwinkelbereich in der nach dieser Umwandlung als L_{CT1} bezeichneten Phase zeigt immer noch den starken Reflex erster Ordnung und die schwächeren Reflexe höherer Ordnung. Auch kann während der Umwandlung keine Veränderung des Schichtabstandes von $d = 3,26$ nm beobachtet werden, da der Betrag der Abstände zwischen den Reflexen unverändert bleibt. Bei weiterer Erhöhung der Temperatur auf $T_2 = 80,7$ °C geht die Substanz einen Phasenübergang zwischen der kristallinen L_{CT1} Phase und einer flüssigkristallinen Phase ein. Dies ist daran zu erkennen, dass sich im Weitwinkelbereich an Stelle der vorher durch den kristallinen Zustand hervorgerufenen scharfen Reflexe nun durch die fluiden Kohlenwasserstoffketten ein breiter Halo ausbildet, der durch die nicht kohärent gestreute Röntgenstrahlung hervorgerufen wird (Beyer und Maasz, 1987). Dieser Halo besitzt sein Maximum bei $d_c = 0,51$ nm. Gegenüber einer völlig ungeordneten isotropen Schmelze zeigt sich aber im Kleinwinkelbereich zusätzlich ein Reflex erster Ordnung, der die immer noch vorhandene Anordnung der Moleküle in Schichten anzeigt. Bei dieser Phase handelt es sich um eine flüssigkristalline L_α Phase (s.a. 2.4) (Jeffrey, 1986; Balzer et al., 2000; Ringsdorf et al., 1988). Wie es für eine L_α Phase typisch ist, nimmt der Abstand zwischen den Schichten gegenüber dem kristallinen Zustand ab (Garidel et al., 2000), wobei er sich hier auf $d = 3,03$ nm ändert. Beim Abkühlen aus der L_α Phase tritt Rekristallisation ein und die Weitwinkelreflexe erscheinen wieder an den gleichen Stellen wie vor dem Schmelzen (L_{CT1} Phase). Die Phasenumwandlung zwischen der L_{CT1} Phase und der L_α Phase erweist sich daher als reversibel, was auch an den Reflexen im Kleinwinkelbereich zu erkennen ist. Der Abstand der lamellaren Schichten steigt wieder auf genau den gleichen Wert wie vor dem Schmelzen. Während der Temperierung bildet die Substanz eine neue lamellar kristalline Phase aus, die nun wegen ihrer Kristallisation aus der Schmelze als L_{CM} Phase bezeichnet wird. Von dieser Phase geht die Substanz die fest/fest Umwandlung in die lamellar kristalline L_{CT1} Phase bei einer Temperatur ein, die um $8,1$ °C unter der Phasenübergangstemperatur zwischen der L_{CM} Phase und der L_{CT1} Phase beim ersten Aufheizen liegt. Die Umwandlungstemperatur

zwischen der L_{CT1} Phase und der L_{α} Phase ist hingegen bei beiden Aufheizvorgängen identisch.

Der laterale Platzbedarf eines Lipid-Moleküls kann in der L_{α} Phase mit folgender Formel berechnet werden (Köberl et al., 1998; Seddon et al., 1984):

$$S_c = 2j \frac{(d_c)^2}{\sqrt{3}}$$

Gleichung 3: Lateraler Platzbedarf eines Moleküls in der L_{α} Phase.

Dabei ist j die Anzahl der Kohlenwasserstoffketten pro Molekül und d_c die Haloposition im Weitwinkelbereich (Köberl et al., 1998; Seddon et al., 1984). Für SiGlu12 beträgt diese $d_c = 0,51$ nm (s.o.), so dass der Platzbedarf pro Molekül zu $S_c = 0,30$ nm² berechnet werden kann. Nutzt man auch noch den lamellaren Reflex erster Ordnung d_{001} , so kann nach folgender Formel auch das Lipid Volumen berechnet werden (Köberl et al., 1998):

$$V_L = \frac{1}{2} d_{001} S_c$$

Gleichung 4: Lipid Volumen in der L_{α} Phase.

Das Lipid Volumen, das man so für die L_{α} Phase berechnen kann, beträgt $V_L = 0,45$ nm³. Auf diese Weise können nur der Platzbedarf eines Moleküls und das Lipid Volumen in flüssigkristallinen Phasen berechnet werden. Die Berechnung dieser Größen in den kristallinen Phasen ist auf diese Weise nicht möglich (Schneider et al., 2003; Köberl et al., 1998).

4.2. 2-(Dimethyloctadecylsilyl)ethyl- β -D-glucoopyranosid (SiGlu18)

4.2.1 DSC Messungen

Die verschiedenen Aufheiz- und Abkühlkurven der Substanz SiGlu18 sind in Abbildung 4.2.1. dargestellt. Beim ersten Aufheizen zeigt sich ein großer endothermer Umwandelungspeak mit einer Onset-Temperatur von 78,8 °C und der Enthalpieänderung von $\Delta H = 43,2$ kJmol⁻¹. Unmittelbar nach dieser Umwandlung ist noch eine kleine Umwandlung mit einer Onset-Temperatur von 83,2 °C und einer Enthalpieänderung von $\Delta H = 0,8$ kJmol⁻¹ zu erkennen. Beim Abkühlen tritt eine exotherme Umwandlung bei der Onset-Temperatur von 56,0 °C und einer Enthalpieänderung von $\Delta H = 30,6$ kJmol⁻¹ auf.

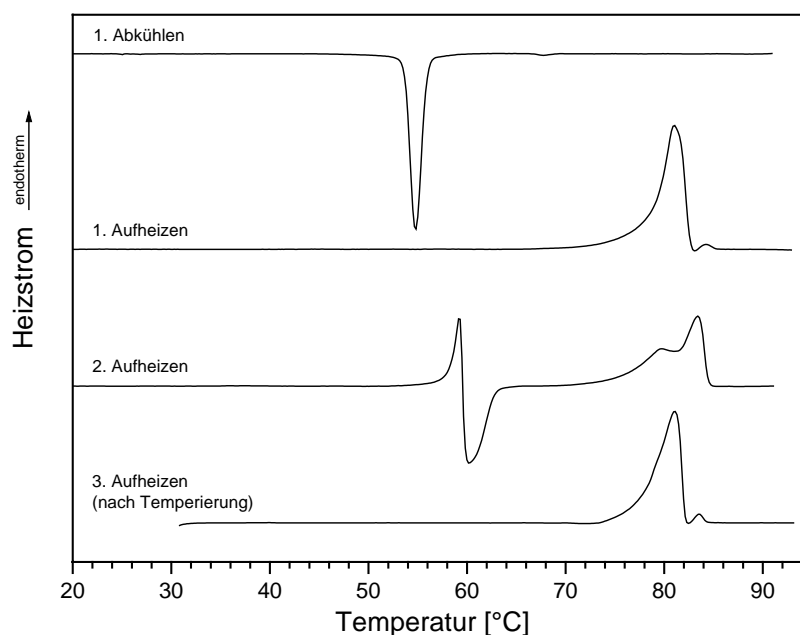


Abbildung 4.2.1.: DSC-Kurven vom Aufheizen und Abkühlen der Substanz SiGlu18. Vor dem 3. Aufheizen wurde für 19 h bei 40 °C temperiert.

Wird die Substanz unmittelbar nach dem Abkühlen erneut aufgeheizt, so zeigt sich im Temperaturbereich zwischen 55 °C und 65 °C ein schneller Wechsel zwischen einer endothermen und einer exothermen Umwandlung. Dieses deutet darauf hin, dass die Substanz nach dem vorausgegangenen Abkühlen zunächst in einem metastabilen Zustand vorliegt. Beim weiteren Aufheizen beginnt bei der Onset-Temperatur von 80,4 °C ein endothermer Umwandlungsbereich mit einer Umwandlungsenthalpie von $\Delta H = 37,3 \text{ kJmol}^{-1}$, der ebenfalls aus zwei Umwandlungspeaks besteht. Nach diesem Aufheizen wird die Substanz für 19 Stunden bei 40 °C temperiert und erneut aufgeheizt. Das Thermogramm dieses Aufheizens zeigt wieder das gleiche Bild wie beim erstem Aufheizen. Es ist ein großer Umwandlungspeak mit einer Onset-Temperatur von 78,6 °C und einer Enthalpieänderung von $\Delta H = 43,7 \text{ kJmol}^{-1}$ zu erkennen, auf die nochmals eine kleine Umwandlung mit einer Onset-Temperatur von 82,6 °C und einer Enthalpieänderung von $\Delta H = 0,9 \text{ kJmol}^{-1}$ folgt.

4.2.2 FT-Raman-spektroskopische Untersuchungen

Um auch bei dieser Substanz wieder die temperaturabhängige Veränderung der Kettenordnung verfolgen zu können, ist in Abbildung 4.2.2. die Position der symmetrischen Valenzschwingungsbande der Methylengruppen in Abhängigkeit von der Temperatur dargestellt.

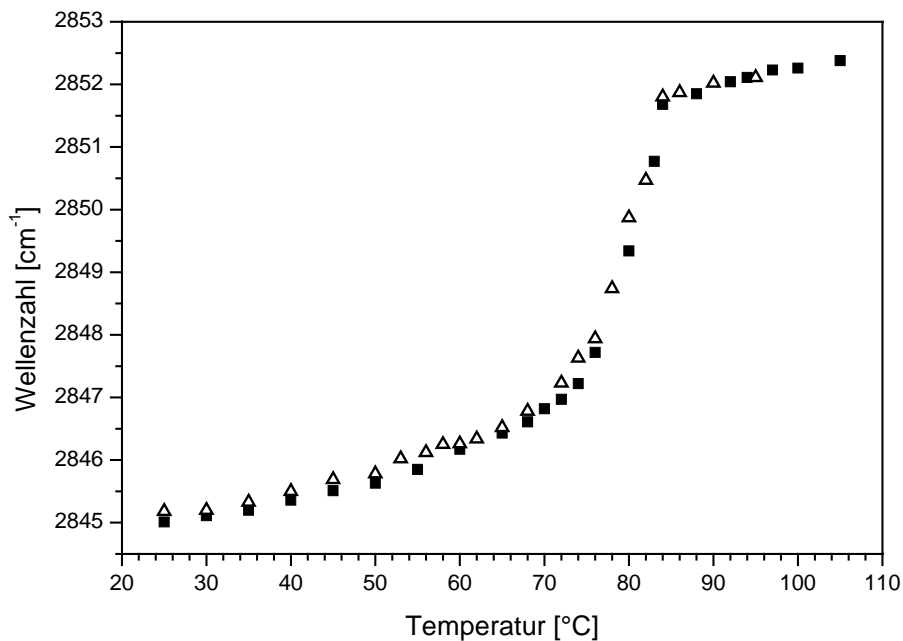


Abbildung 4.2.2.: Temperaturabhängiger Verlauf der $\nu_s(\text{CH}_2)$ -Bande von SiGlu18; (■) erstes Aufheizen, (Δ) erneutes Aufheizen nach Temperierung (19h, 40 °C).

Vor dem ersten Aufheizen verfügt die Substanz bei Raumtemperatur über eine hoch geordnete Kohlenwasserstoffkette, da die Bande mit einer Wellenzahl von $2845,0 \text{ cm}^{-1}$ bei einer sehr niedrigen Position liegt. Ab etwa 76 °C verschiebt sich die Position der Bande sprunghaft zu höheren Wellenzahlen, wobei sie bis zur Temperatur von 84 °C einen Wert von $2851,8 \text{ cm}^{-1}$ einnimmt. Dieser zeigt den geschmolzenen Zustand der Kohlenwasserstoffkette, welcher mit dem vollständigen Verlust der Kettenordnung verbunden ist, an. Damit liegt die Wellenzahlzunahme in dem Bereich der in der DSC-Kurve gezeigten Umwandlungen, wobei festzustellen ist, dass der vollständige Verlust der Kettenordnung erst bei einer Temperatur, die oberhalb des zweiten, kleineren Umwandlungsbereiches liegt, eintritt.

Nach dem Temperieren nimmt die Bande wieder fast die gleiche Position wie vor dem ersten Aufheizen ein, und auch der temperaturabhängige Verlauf bei diesem Aufheizvorgang gleicht dem Verlauf beim ersten Aufheizen. Die sprunghafte Abnahme der Wellenzahl auf den Wert, der mit dem geschmolzenen Zustand verbunden ist und den vollständigen Verlust der Kettenordnung repräsentiert, erfolgt zwischen 76 °C und 84 °C . Damit liegt auch hier erst im Temperaturbereich oberhalb der zweiten Umwandlung die Kette in vollständig ungeordnetem Zustand vor.

Um Aussagen zur statistischen Verteilung von trans- und gauche-Konformeren zu treffen und deren temperaturabhängige Veränderung darzustellen, wird wieder der Quotient der Flächen der angepassten antisymmetrischen und symmetrischen Valenzschwingungsbanden der Methylengruppen betrachtet, welcher in seiner normierten Form in Abbildung 4.2.3. dargestellt ist.

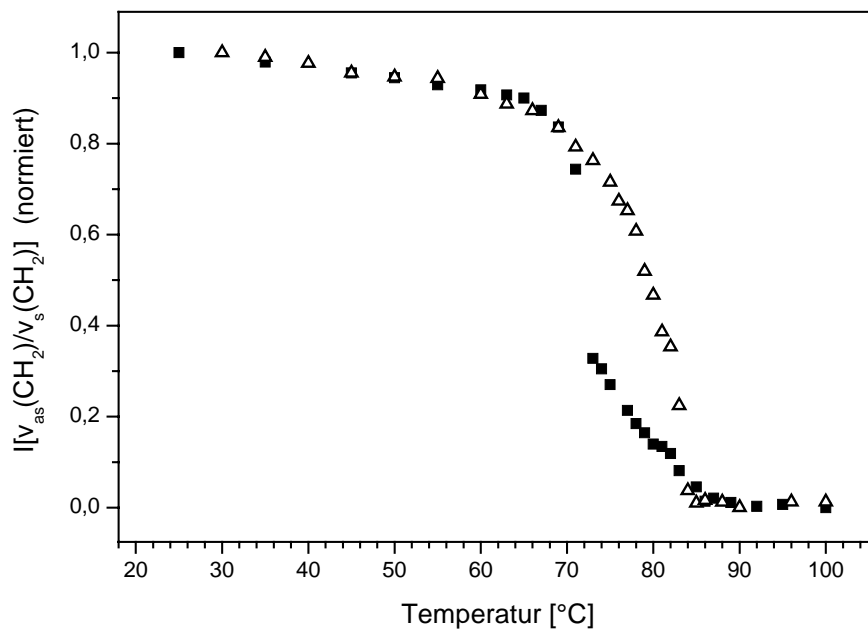


Abbildung 4.2.3.: Temperaturabhängige Abnahme der trans-Konformere durch Flächenvergleich von $v_{as}(CH_2)$ und $v_s(CH_2)$ bei SiGlu18; (■) erstes Aufheizen, (Δ) erneutes Aufheizen nach Temperierung (19h, 40 °C).

Beim ersten Aufheizen zeigt sich ab etwa 70 °C eine sprunghafte Abnahme der ursprünglich vorhandenen trans-konfigurierten Methylengruppen. Bis zur Temperatur von 84°C sind diese dann vollständig in die gauche-Konfiguration übergegangen. Hier ist ein ähnliches Verhalten wie bei der Positionsverschiebung der symmetrischen Valenzschwingungsbande zu beobachten, da auch hier erst bei Temperaturen oberhalb der zweiten Umwandlung der vollständige Verlust der trans-Konformere erreicht ist. Beim Aufheizen nach dem Temperieren kommt es ebenfalls im Temperaturbereich zwischen 70 °C und 84 °C zur sprunghaften Zunahme von gauche-Konformeren. Damit ist der Temperaturbereich, in dem die trans-Konformere verloren gehen, bei beiden Aufheizvorgängen identisch. Jedoch ist der Kurvenverlauf innerhalb dieses Temperaturbereiches bei den beiden Vorgängen verschieden. Beim ersten Aufheizen fällt die Kurve oberhalb von 70 °C schon sehr schnell ab und wird dann zwischen 73 °C und 84°C etwas flacher, während sie beim Aufheizen nach dem Temperieren zwischen 70 °C und 84 °C stetig fällt. Bei der Wiederholung der Messreihen erwies sich dieses Ergebnis als reproduzierbar.

Aus der Tatsache, dass die Position der symmetrischen Valenzschwingungsbande erst ab etwa 84 °C ihren höchsten Wert erreicht (s.o.) und auch erst oberhalb dieser Temperatur alle trans-Konformere in die gauche-Konfiguration übergegangen sind, wird deutlich, dass die Substanz erst nach der zweiten aus der DSC-Kurve ersichtlichen Umwandlung im geschmolzenen Zustand und ohne jegliche Kettenordnung vorliegt. Dies legt die Vermutung nahe, dass in dem endothermen Umwandlungsbereich neben dem Schmelzen der Substanz noch eine weitere Umwandlung abläuft. Diese kann durch die röntgendiffraktometrischen Untersuchungen bestätigt werden.

4.2.3 Röntgendiffraktometrie

Ein Konturplot der in Abhängigkeit von der Temperatur aufgenommenen Röntgendiffraktogramme von SiGlu18 ist in Abbildung 4.2.4. dargestellt.

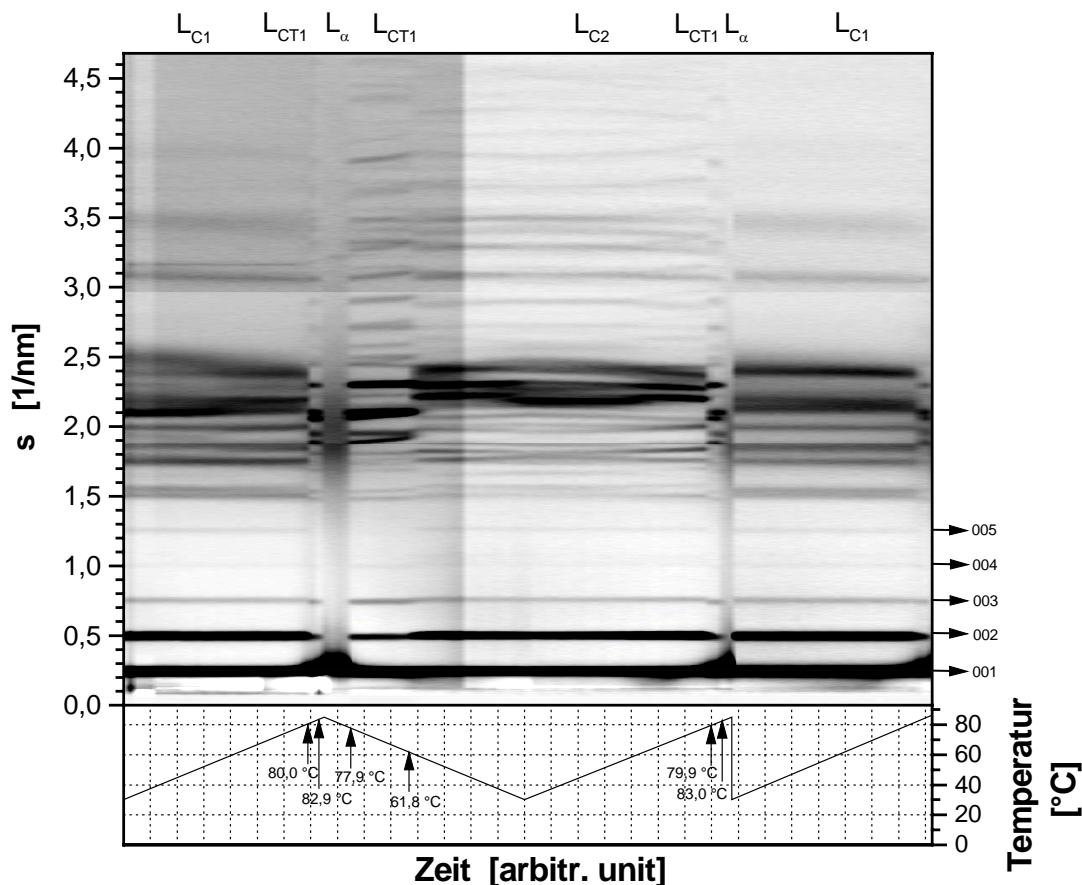


Abbildung 4.2.4: Die als Konturplot dargestellten Röntgendiffraktogramme von SiGlu18. Nach dem zweiten Aufheizen wurde für 19h bei 40 °C temperiert und erneut aufgeheizt.

Zu Beginn der Messungen befindet sich die Substanz in dem Zustand, in dem sie nach der Synthese aus dem Lösungsmittel auskristallisiert wurde. Bei der Phase, in der sie dann

vorliegt, handelt es sich um eine lamellar kristalline Phase (L_{C1}), da die Reflexe im Kleinwinkelbereich, die bis zur fünften Ordnung zu erkennen sind, das für lamellare Schichtungen typische Muster zeigen. Aus den Braggwinkeln der Reflexe kann die Schichtdicke zu $d = 3,98$ nm berechnet werden. Im Weitwinkelbereich wird aus der Vielzahl der Reflexe der kristalline Charakter der Substanz deutlich. Beim Aufheizen wird die bereits aus der Auswertung der Raman-Spektren gewonnene Vermutung bestätigt, dass es sich in dem aus der DSC-Kurve ersichtlichen Umwandlungsbereich tatsächlich nicht nur um einen Schmelzpeak handelt, sondern dass in diesem Temperaturbereich nacheinander zwei Umwandlungen ablaufen. Bei $80,0$ °C ist im Weitwinkelbereich eine Änderung der Position und der Anzahl der Reflexe zu erkennen, wobei der kristalline Charakter jedoch erhalten bleibt. Es handelt sich daher um eine noch unmittelbar vor dem Schmelzen ablaufende fest/fest Umwandlung von der L_{C1} Phase zu einer weiteren lamellar kristallinen Phase (L_{CT1}). Der Schichtabstand ändert sich bei dieser Phasenumwandlung leicht auf $d = 3,86$ nm. Erst bei $82,9$ °C erfolgt das Schmelzen der Substanz, was am Verlust der Weitwinkelreflexe zu Gunsten eines breiten Halos mit einem Maximum bei $d_c = 0,49$ nm zu erkennen ist. Im Kleinwinkelbereich zeigt sich, dass trotz des geschmolzenen Zustands der Substanz noch immer die Orientierung der Moleküle in Schichten erhalten bleibt, da der Reflex erster Ordnung immer noch vorhanden ist. Somit liegt die Substanz oberhalb dieser Temperatur in der flüssigkristallinen L_α Phase vor. Die Schichtdicke der molekularen Doppelschicht geht auf $d = 3,54$ nm zurück.

Beim Abkühlen setzt schon ab $77,9$ °C Rekristallisation ein, wobei zunächst wieder die L_{CT1} Phase durchlaufen wird. Die Umwandlung zwischen der L_{CT1} und der L_α Phase erweist sich damit als vollständig reversibel. Im weiteren Abkühlverlauf zeigt sich bei $61,8$ °C eine fest/fest Umwandlung zwischen dieser L_{CT1} Phase und einer lamellar kristallinen L_{C2} Phase. Diese zeigt schon wieder eine große Ähnlichkeit mit der L_{C1} Phase, besonders da die Schichtdicke wieder den ursprünglichen Wert einnimmt. Der Weitwinkelbereich in den beiden Phasen ähnelt sich zwar, zeigt aber noch signifikante Unterschiede. Unter den Bedingungen dieses Temperaturregimes kann allerdings nicht die in der DSC-Kurve beim zweiten Aufheizen aufgetretene metastabile Modifikation beobachtet werden, da beim erneuten Aufheizen bis zur fest/fest Umwandlung in die L_{CT1} Phase keine entsprechenden Umwandlungen gefunden werden. Sowohl diese Umwandlung als auch der nachfolgende Übergang in die L_α Phase finden bei den gleichen Temperaturen wie beim ersten Aufheizen statt. In den Diffraktogrammen nach der daraufhin folgenden Temperierung der Substanz finden sich sowohl die Klein- als auch die Weitwinkelreflexe wieder bei den gleichen Werten

wie vor dem ersten Aufheizen. So konnte durch die Temperierung eine Umwandlung in die L_{C1} Phase erreicht werden, welche sich damit ebenfalls als reversibel erweist. Auch beim erneuten Aufheizen finden die Phasenumwandlungen wieder bei den gleichen Temperaturen statt und zeigen auch sonst keinerlei Abweichungen (äußerer Bildrand). Es lassen sich daher auch aus den Röntgendaten keine Gründe ableiten, warum die aus den Raman-Spektren erkennbare Abnahme der trans-Konformere (Abbildung 4.2.3) bei den beiden Aufheizvorgängen trotz gleicher Anfangs- und Endtemperaturen während der Phasenumwandlungen einen unterschiedlichen Verlauf zeigen.

Mit Hilfe der Gleichung 3 kann der laterale Platzbedarf für ein Molekül der Substanz SiGlu18 in der L_{α} Phase zu $S_c = 0,28 \text{ nm}^2$ berechnet werden. Unter Verwendung von Gleichung 4 folgt daraus das Lipidvolumen zu $V_L = 0,50 \text{ nm}^3$.

4.3. 2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl- β -D-galaktopyranosid (SiGal12)

4.3.1 DSC Messungen

Die Aufheiz- und Abkühlkurven der Substanz SiGal12 sind in Abbildung 4.3.1 dargestellt.

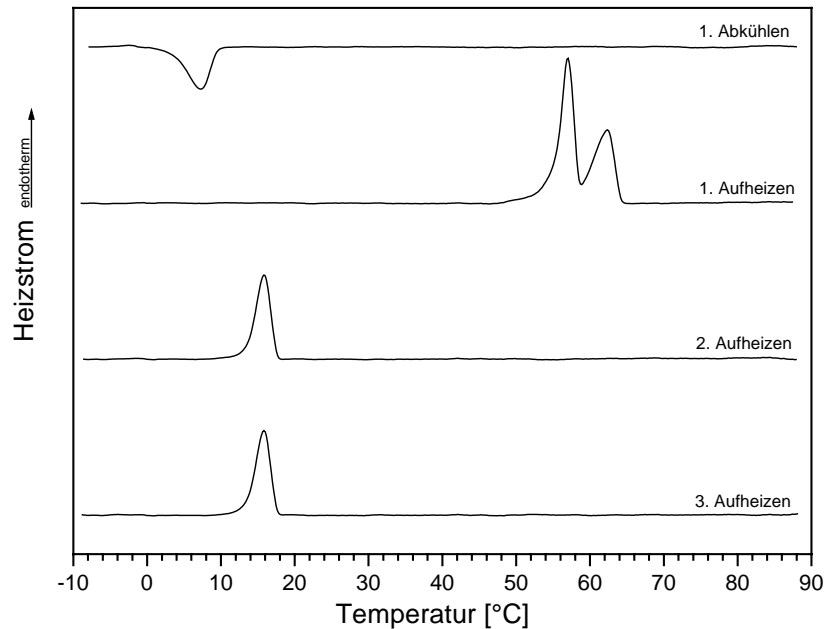


Abbildung 4.3.1: Die beim Aufheizen und Abkühlen erhaltenen DSC-Thermogramme der Substanz SiGal12.

Beim ersten Aufheizen zeigt sich bei Temperaturen zwischen 50 °C und 65 °C ein endothermer Umwandlungsbereich, der aus zwei unmittelbar aufeinander folgenden Umwandlungspeaks besteht. Der erste Peak besitzt eine Onset-Temperatur von 56,6 °C und

eine Enthalpieänderung von $\Delta H = 11,3 \text{ kJmol}^{-1}$. Die zweite Umwandlung liegt bei einer Onset-Temperatur von $62,6 \text{ }^\circ\text{C}$ und läuft mit einer Enthalpieänderung von $\Delta H = 7,0 \text{ kJmol}^{-1}$ ab. Beim Abkühlen zeigt sich bei einer Onset-Temperatur von $9,2 \text{ }^\circ\text{C}$ eine exotherme Umwandlung mit einer Enthalpieänderung von $\Delta H = -7,3 \text{ kJmol}^{-1}$. Beim erneuten Aufheizen ist nur noch eine endotherme Umwandlung zu erkennen, die mit einer Onset-Temperatur von $14,4 \text{ }^\circ\text{C}$ (Enthalpieänderung $\Delta H = 9,2 \text{ kJmol}^{-1}$) deutlich unter dem Umwandlungsbereich beim ersten Aufheizen liegt. Bei erneutem Aufheizen zeigt sich nur noch diese Umwandlung. Auch nach unterschiedlichen Temperierungen wird bei wiederholtem Aufheizen jeweils nur diese Umwandlung erhalten. Die beim ersten Aufheizen beobachteten Umwandlungen treten nicht mehr auf.

4.3.2 FT-Raman-spektroskopische Untersuchungen

In Abbildung 4.3.2 ist der temperaturabhängige Positionsverlauf der symmetrischen Valenzschwingungsbande der Methylengruppen sowohl beim ersten als auch beim zweiten Aufheizen der Substanz dargestellt.

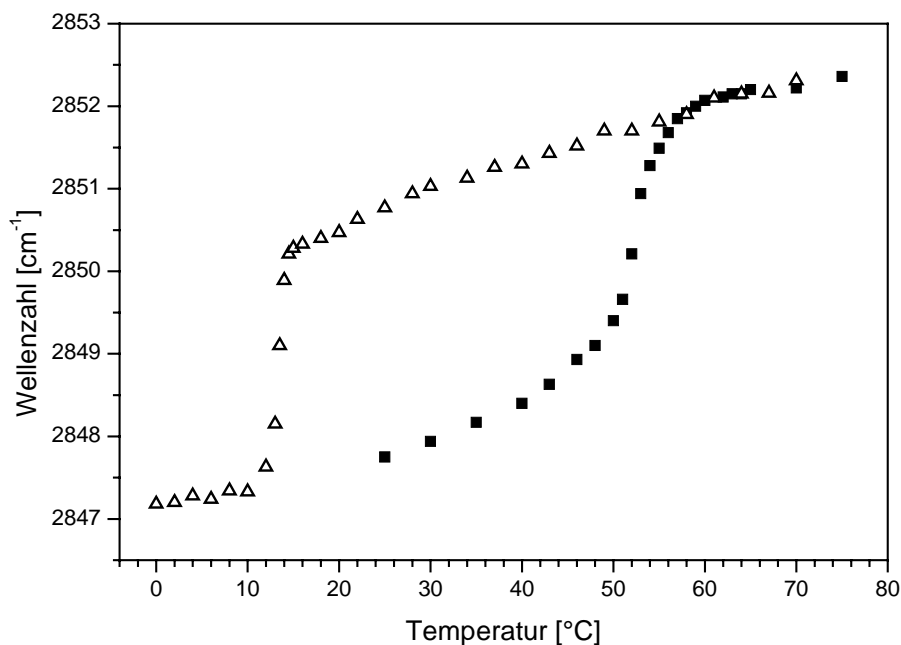


Abbildung 4.3.2: Temperaturabhängiger Verlauf der $\nu_s(\text{CH}_2)$ -Bande bei der Substanz SiGal12; (■) erstes Aufheizen, (△) zweites Aufheizen.

Vor dem ersten Aufheizen liegt die Position der Bande bei Raumtemperatur bei $2847,7 \text{ cm}^{-1}$ und damit schon bei einem relativ hohen Wert. Die Kohlenwasserstoffkette weist also im Vergleich zu den anderen Substanzen unter diesen Bedingungen eine niedrigere Ordnung auf.

Beim Aufheizen nimmt die vorhandene Ordnung ab einer Temperatur von 51 °C sprunghaft ab und die Position der Bande erreicht bis 62 °C den Wert von 2852,1 cm⁻¹, was den vollständigen Verlust der Kettenordnung anzeigt. Beim zweiten Aufheizen tritt der Verlust der Kettenordnung schon wesentlich früher auf. Die sprunghafte Positionsverschiebung der Valenzschwingungsbande vollzieht sich hier schon zwischen 10 °C und 15 °C.

Ein ähnliches Bild ergibt sich bei der Betrachtung des normierten Flächenquotienten der angepassten antisymmetrischen und symmetrischen Valenzschwingungsbanden bei den beiden Aufheizvorgängen, die in Abbildung 4.3.3 dargestellt sind.

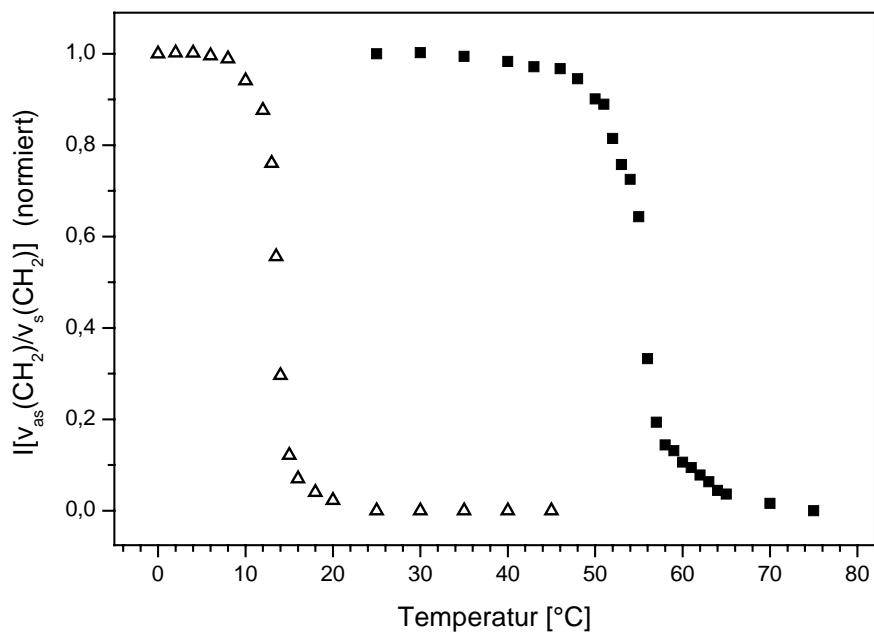


Abbildung 4.3.3: Temperaturabhängige Abnahme der trans-Konformere durch Flächenvergleich von $\nu_{as}(CH_2)$ und $\nu_s(CH_2)$; (■) erstes Aufheizen, (Δ) erneutes Aufheizen nach Temperierung (19h, 40 °C).

Beim ersten Aufheizen fällt die Anzahl der ursprünglich vorhandenen zusammenhängenden trans-Konformere ab etwa 50 °C rapide ab. Bis 57 °C sind schon 80 % dieser Konformere in die gauche-Konfiguration übergegangen. Danach verlangsamt sich die Abnahme, aber bis zur Temperatur von 65 °C strebt die Anzahl der trans-Konformere gegen 0 %. Im Verlauf der Kurve beim zweiten Aufheizen zeigt sich, dass die trans-konfigurierte Methylengruppen ab 10 °C in die gauche-Konfiguration übergehen, was am rapiden Abfall der Kurve zu erkennen ist. Bereits bei etwa 18 °C sind dann keine zusammenhängenden trans-Konformere mehr vorhanden.

4.3.3 Röntgendiffraktometrie

Um die temperaturabhängigen Veränderungen der Röntgendiffraktogramme der Substanz SiGal12 beobachten zu können, wurden diese wieder als temperaturlöser Konturplot dargestellt (Abbildung 4.3.4).

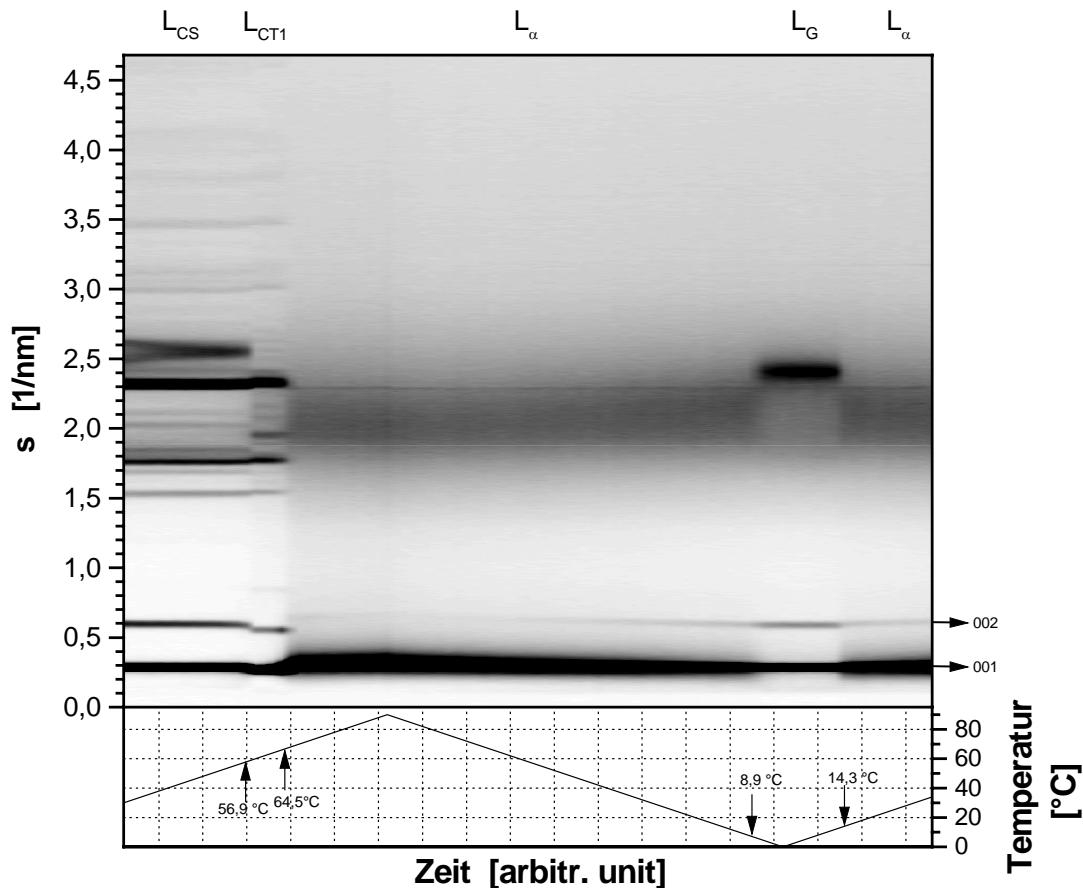


Abbildung 4.3.4: Die als Konturplot dargestellten Röntgendiffraktogramme von SiGal12.

Am Anfang der Röntgenmessungen liegt die Substanz in ihrer lösungsmittelkristallisierten Form vor. Im Kleinwinkelbereich sind die Reflexe erster und zweiter Ordnung zu erkennen, deren Abstände vom Nullpunkt das Vorliegen einer lamellaren Schichtung der Moleküle anzeigen. Im Weitwinkelbereich ist eine Vielzahl an Reflexen zu erkennen, so dass die Existenz einer lamellar kristallinen Phase (L_{CS}) bestätigt wird. Die aus den Braggwinkeln der Reflexe berechnete Dicke einer molekularen Doppelschicht beträgt in dieser Phase $d = 3,36$ nm. Im Temperaturbereich des ersten in der DSC-Kurve zu sehenden Umwandelungspeaks tritt eine fest/fest Umwandlung zu einer weiteren lamellar kristallinen Phase (L_{CT1}) auf. Der Schichtabstand vergrößert sich dabei auf $d = 3,61$ nm. Bei der zweiten beim Aufheizen zu beobachtenden Umwandlung handelt es sich um das Schmelzen der Verbindung und dabei

um einen Übergang in die flüssigkristalline L_α Phase. Diese ist am Vorliegen des Halos im Weitwinkelbereich ($d_c = 0,48$ nm) sowie an der immer noch vorhandenen molekularen Schichtordnung zu erkennen. Im Kleinwinkelbereich ist dabei auch der Reflex zweiter Ordnung noch schwach zu sehen. In der L_α Phase nimmt die Schichtdicke auf $d = 3,13$ nm ab. Beim Abkühlen erstarrt die Substanz glasartig, was einerseits polarisationsmikroskopisch zu sehen ist (s.a. Kapitel 4.9) und andererseits an der fehlenden Ausprägung kristalliner Reflexe im Weitwinkelbereich. Dort bildet sich statt des Halos nur ein einzelner Reflex aus, der von der Streuung der Moleküle innerhalb der Schicht hervorgerufen wird. Der lamellare Schichtabstand in dieser als L_G bezeichneten Phase erhöht sich wieder auf $d = 3,40$ nm und nimmt damit den gleichen Wert wie in der L_{CS} Phase ein. Von der L_G Phase erfolgt dann bei $14,3$ °C direkt der Phasenübergang in die flüssigkristalline L_α Phase.

Nach Gleichung 3 kann der laterale Platzbedarf eines Moleküls der Substanz SiGal12 in der L_α Phase zu $S_c = 0,27$ nm² berechnet werden. Das daraus folgende Lipidvolumen beträgt nach Gleichung 4 $V_L = 0,43$ nm³.

4.4. 2-(Dimethyloctadecylsilyl)ethyl- β -D-galaktopyranosid (SiGal18)

4.4.1 DSC Messungen

Abbildung 4.4.1 zeigt die beim Aufheizen und Abkühlen der Substanz SiGal18 erhaltenen DSC-Kurven.

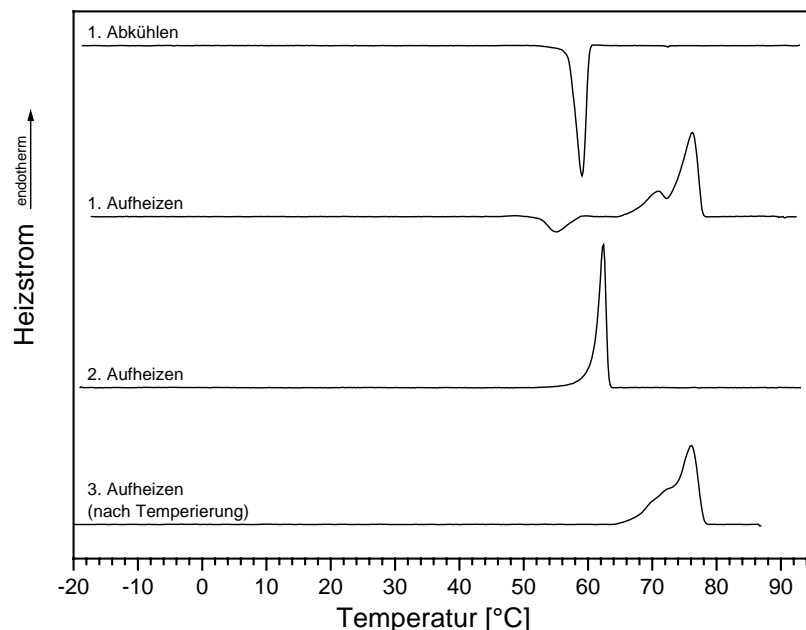


Abbildung 4.4.1: DSC-Thermogramme der Substanz SiGal18. Nach dem zweiten Aufheizen wurde für 20 Stunden bei Raumtemperatur temperiert.

Beim ersten Aufheizen der Substanz ist zunächst eine exotherme Umwandlung mit einer Onset-Temperatur von 51,8 °C und einer Enthalpieänderung von $\Delta H = 45,1 \text{ kJmol}^{-1}$ zu erkennen. Auf diese folgt mit einer Onset-Temperatur von 72,5 °C ein endothermer Umwandlungsbereich, der mit einer Enthalpieänderung von $\Delta H = 45,1 \text{ kJmol}^{-1}$ verbunden ist und aus zwei Umwandlungen zu bestehen scheint. Beim darauf folgenden Abkühlen zeigt sich eine exotherme Umwandlung mit einer Onset-Temperatur von 60,1 °C und einer Enthalpieänderung von $\Delta H = -30,2 \text{ kJmol}^{-1}$. Beim erneuten Aufheizen ist dann nur eine endotherme Umwandlung mit einer Onset-Temperatur von 60,9 °C und einer Enthalpieänderung von $\Delta H = 29,8 \text{ kJmol}^{-1}$ zu sehen. Daraufhin wird die Substanz für 20 Stunden bei Raumtemperatur temperiert und erneut aufgeheizt. Es zeigt sich nun wieder ein Umwandlungsbereich wie beim ersten Aufheizen, dessen Onset-Temperatur 72,6 °C bei einer Enthalpieänderung von $\Delta H = 46,0 \text{ kJmol}^{-1}$ beträgt und der auch wieder aus zwei Umwandlungen zu bestehen scheint.

4.4.2 FT-Raman-spektroskopische Untersuchungen

Abbildung 4.4.2 zeigt die aus den Raman-Spektren der Substanz SiGal18 gewonnene Positionsverschiebung der symmetrischen Valenzschwingungsbande in Abhängigkeit von der Temperatur.

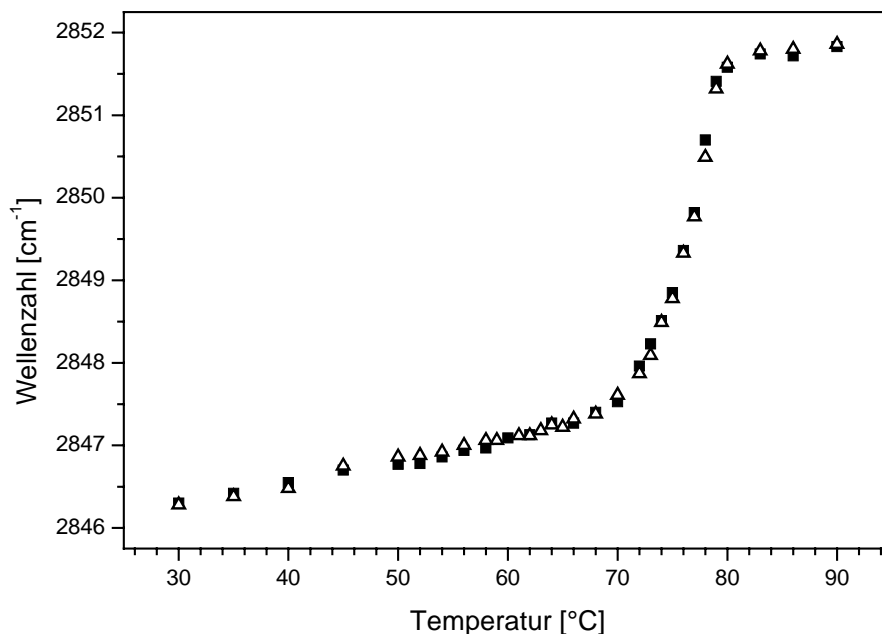


Abbildung 4.4.2: Verlauf der $\nu_s(\text{CH}_2)$ -Bande bei der Substanz SiGal18 in Abhängigkeit von der Temperatur; (■) erstes Aufheizen, (Δ) Aufheizen nach Temperierung für 20 h bei Raumtemperatur.

Aus der Abbildung ist zu erkennen, dass im Temperaturbereich der exothermen Umwandlung aus der DSC-Kurve für das erste Aufheizen keine Veränderung der Bandenposition und somit keine Änderung der Kettenordnung detektierbar ist. Zu Beginn der Messung beträgt die Bandenposition $2846,3 \text{ cm}^{-1}$. Damit liegt die Kette zwar hoch geordnet vor, jedoch ist die Position etwas höher als bei vergleichbaren Verbindungen (siehe Tabelle 2), und somit ist die Kettenordnung etwas niedriger. Beim Aufheizen vollzieht sich im Bereich zwischen 70 °C und 80 °C eine schnelle Verschiebung der Bandenposition bis auf $2851,6 \text{ cm}^{-1}$, wodurch der Verlust der Kettenordnung in diesem Temperaturbereich angezeigt wird. Nach der Temperierung bei Raumtemperatur für 20 Stunden befindet sich die Bande wieder in der gleichen Position wie vor dem ersten Aufheizen. Auch der Positionsverlauf der Bande ist bei erneutem Aufheizen identisch. Auch hier kommt es wieder zwischen 70 °C und 80 °C zum Verlust der Kettenordnung.

Um den Verlauf der Abnahme von trans-konfigurierten Methylengruppen verfolgen zu können, zeigt Abbildung 4.4.3 den normierten Flächenquotienten der angepassten antisymmetrischen und symmetrischen Valenzschwingungsbanden der Methylengruppen.

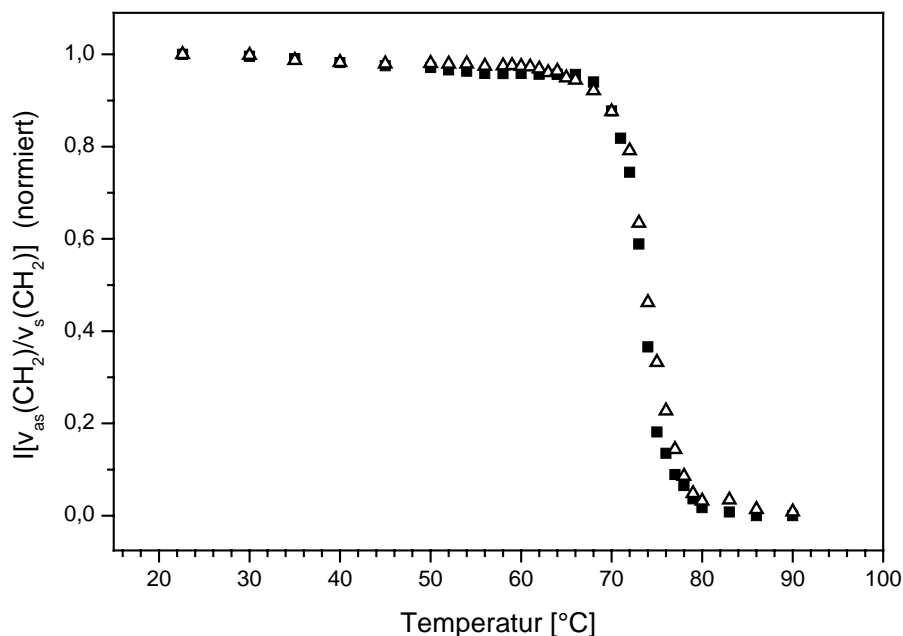


Abbildung 4.4.3: Die Abnahme von trans-Konformeren bei SiGal18 durch Temperaturerhöhung; (■) erstes Aufheizen, (Δ) erneutes Aufheizen nach Temperierung (19h, 40 °C).

Wie aus der Abbildung zu ersehen ist, vollzieht sich der Verlust der trans-Konformere sowohl beim ersten Aufheizen als auch beim Aufheizen nach dem Temperieren im Temperaturbereich der aus den DSC-Kurven ersichtlichen Umwandlungen zwischen 70 °C

und 80 °C. Auch bei der Anzahl der trans-Konformere zeigen sich im Bereich der exothermen Umwandlung beim ersten Aufheizen keine Veränderungen.

4.4.3 Röntgendiffraktometrie

Abbildung 4.4.4 zeigt die Röntgendiffraktogramme der Substanz SiGal18 als Konturplot.

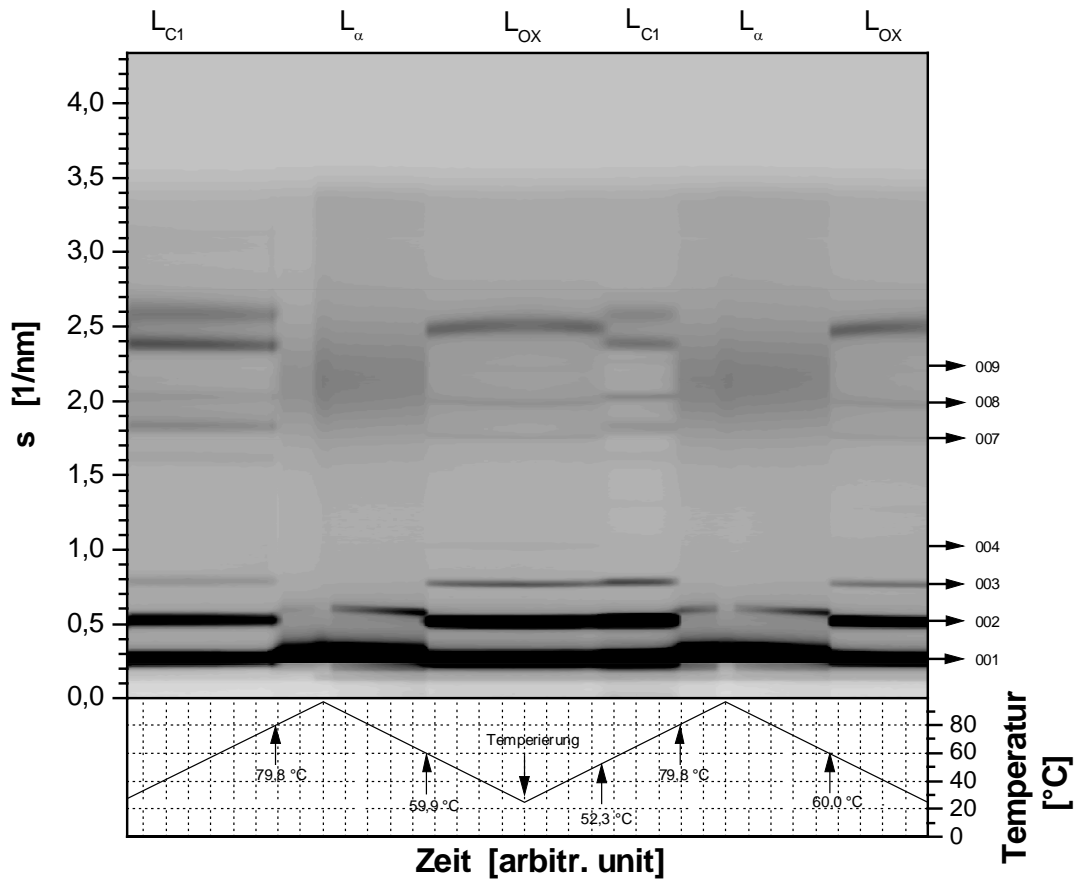


Abbildung 4.4.4: Konturplot der Röntgendiffraktogramme der Substanz SiGal18. Nach dem ersten Aufheizen und Abkühlen wurde für 20 Stunden temperiert.

Vor dem ersten Aufheizen befindet sich die Substanz bei Raumtemperatur in einer lamellaren kristallinen Phase (L_{C1}). Im Kleinwinkelbereich sind in dieser Phase äquidistante Reflexe bis zur dritten Ordnung zu erkennen. Aus den Braggwinkeln dieser Reflexe kann der lamellare Schichtabstand zu $d = 3,47$ nm berechnet werden. Beim Aufheizen sind bis zu einer Temperatur von 79,6 $^{\circ}\text{C}$ keine Phasenübergänge zu erkennen. Bei dieser Temperatur geht die Substanz in die L_{α} Phase über, wobei sich im Weitwinkelbereich ein breiter Halo mit einem Maximum bei $d_c = 0,43$ nm ausbildet. Der Schichtabstand nimmt beim Übergang in diese Phase auf $d = 3,03$ nm ab. Beim Abkühlen tritt bei 59,9 $^{\circ}\text{C}$ eine Phasenumwandlung in eine lamellare Phase auf, in der sich die Schichtdicke wieder auf ihren ursprünglichen Wert erhöht.

Dabei handelt es sich aber nicht um Rekristallisation sondern um den Übergang in eine höhergeordnete lamellare Phase, die nachfolgend als L_{OX} Phase bezeichnet wird. In dieser weisen, wie später noch gezeigt wird (s.u.), die Alkylketten der Moleküle eine orthogonale Orientierung auf. Das bedeutet, dass die Alkylketten jeweils senkrecht zu den Schichtebenen stehen und nicht geneigt sind. In dieser Phase sind Vielfache des 001 Reflexes bis zur neunten Ordnung zu erkennen (s.a. Abbildung 4.4.5). Es ist festzustellen, dass an Hand der aus den Raman-Spektren gewonnenen Ergebnisse gezeigt werden konnte, dass die Kohlenwasserstoffketten in dieser L_{OX} Phase genauso hoch geordnet vorliegen wie in der kristallinen Phase vor dem Aufheizen (siehe Kapitel 4.4.2). Beim weiteren Abkühlen und bei der Temperierung treten keine Veränderungen der L_{OX} Phase auf. Interessanterweise tritt beim Aufheizen nach dem Temperieren bei 52,3 °C Rekristallisation ein, die mit einer vollständigen Wiederherstellung der L_{C1} Phase verbunden ist. Die Phasenumwandlung zwischen dieser Phase und der L_{α} Phase erweist sich damit als vollständig reversibel. Die Rekristallisation tritt etwa bei der gleichen Temperatur wie die aus der DSC-Kurve beim ersten Aufheizen ersichtlichen exothermen Umwandlung auf. Unklar ist aber, warum einerseits beim ersten Aufheizen keine Veränderungen aus den Röntgendaten zu entnehmen sind und andererseits beim Aufheizen nach dem Temperieren keine exotherme Umwandlung mittels DSC detektiert werden kann. Die Rekristallisation beim Aufheizen könnte unter Umständen dadurch erklärt werden, dass die Substanz in der L_{OX} Phase glasartig erstarrt, und durch die damit verbundene Viskositätserhöhung die Kristallisation stark gehindert wird. Erst beim erneuten Aufheizen wird die Viskosität wieder erniedrigt, so dass die Rekristallisation eintreten kann. Der Übergang von der L_{C1} Phase zur L_{α} Phase erfolgt im Verlauf des weiteren Aufheizens wieder bei 79,8 °C. Beim Abkühlen bildet sich bei 60 °C wieder die L_{OX} Phase aus. Der zweidimensionale Plot eines in der L_{OX} Phase bei 45 °C aufgenommenen Röntgendiffraktogrammes ist in Abbildung 4.4.5 dargestellt.

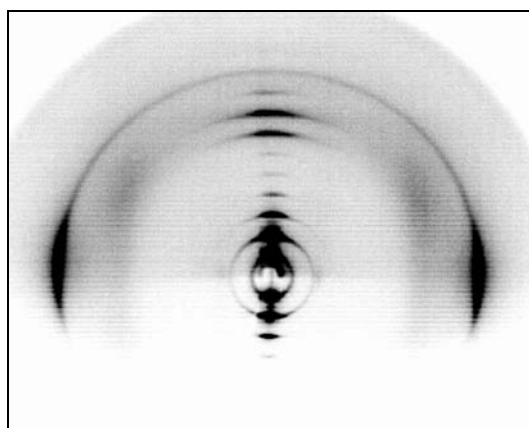


Abbildung 4.4.5: Zweidimensionaler Röntgen-Plot in der L_{OX} Phase bei 45 °C.

In diesem Plot sind deutlich die äquidistanten Reflexe bis zur neunten Ordnung zu erkennen. Statt des Halos bildet sich im Weitwinkelbereich nur ein einzelner Reflex aus, der von der Streuung der Moleküle innerhalb der Schicht hervorgerufen wird. Aus diesem Plot kann die Information über den Neigungswinkel der Alkylketten gegenüber den Schichtebenen erhalten werden. Wird jeweils eine Gerade durch die horizontal und vertikal liegenden Maxima der Reflexe gezogen, so schneiden sich die beiden Geraden im Zentrum und stehen dort senkrecht aufeinander. Die Richtung des Reflexes, der durch die Moleküle in der Schicht hervorgerufen wird, steht also senkrecht zur Richtung der Schichtreflexe. Von diesem Umstand lässt sich ableiten, dass innerhalb der molekularen Doppelschichten die Alkylketten der Moleküle jeweils senkrecht zu den Schichtebenen stehen und nicht geneigt sind.

Auch für die Substanz SiGal18 war es wieder möglich, den lateralen Platzbedarf eines Moleküls in der L_α Phase zu berechnen. Er beträgt $S_c = 0,22 \text{ nm}^2$. Nach Gleichung 4 folgt dann das Lipidvolumen zu $V_L = 0,32 \text{ nm}^3$.

4.5. 2-(Dimethyldecylsilyl)ethyl- β -D-glucoopyranosid (SiGlu10)

4.5.1 DSC Messungen

In Abbildung 4.5.1 sind die DSC-Kurven der Verbindung SiGlu10 dargestellt. Beim ersten Aufheizen sind zwei endotherme Umwandlungen zu erkennen, von denen die erste eine Onset-Temperatur von $23,9 \text{ }^\circ\text{C}$ aufweist und mit einer Enthalpieänderung von $\Delta H = 10,6 \text{ kJmol}^{-1}$ abläuft. Die Onset-Temperatur der zweiten Umwandlung liegt bei $77,8 \text{ }^\circ\text{C}$ und ihre Enthalpieänderung beträgt $\Delta H = 24,4 \text{ kJmol}^{-1}$. Beim Abkühlen sind zwei sehr kleine Umwandlungen mit den Onset-Temperaturen $56,3 \text{ }^\circ\text{C}$ und $12,4 \text{ }^\circ\text{C}$ zu erkennen (Enthalpieänderungen $\Delta H = -0,3 \text{ kJmol}^{-1}$ und $\Delta H = -0,9 \text{ kJmol}^{-1}$). Unmittelbar nach dem Abkühlen wird die Substanz erneut aufgeheizt. Dabei läuft die erste Umwandlung bei einer Onset-Temperatur von $24,3 \text{ }^\circ\text{C}$ mit einer Enthalpieänderung von $\Delta H = 1,0 \text{ kJmol}^{-1}$ ab. Darauf folgt bei einer Onset-Temperatur von $47,7 \text{ }^\circ\text{C}$ eine exotherme Umwandlung (Enthalpieänderung $\Delta H = -11,9 \text{ kJmol}^{-1}$). Schließlich ist bei einer Onset-Temperatur von $77,4 \text{ }^\circ\text{C}$ dann eine zweite endotherme Umwandlung mit der Enthalpieänderung von $\Delta H = 21,4 \text{ kJmol}^{-1}$ zu sehen. Nach diesem Aufheizen wird die Substanz für 20 Stunden bei $40 \text{ }^\circ\text{C}$ temperiert und erneut von $0 \text{ }^\circ\text{C}$ an aufgeheizt. Es zeigen sich nun, wie beim ersten Aufheizen, zwei endotherme Umwandlungen, die die Onset-Temperaturen von $24,5 \text{ }^\circ\text{C}$ und $77,3 \text{ }^\circ\text{C}$ besitzen und deren Enthalpieänderungen $\Delta H = 5,7 \text{ kJmol}^{-1}$ bzw. $\Delta H = 24,1 \text{ kJmol}^{-1}$ betragen.

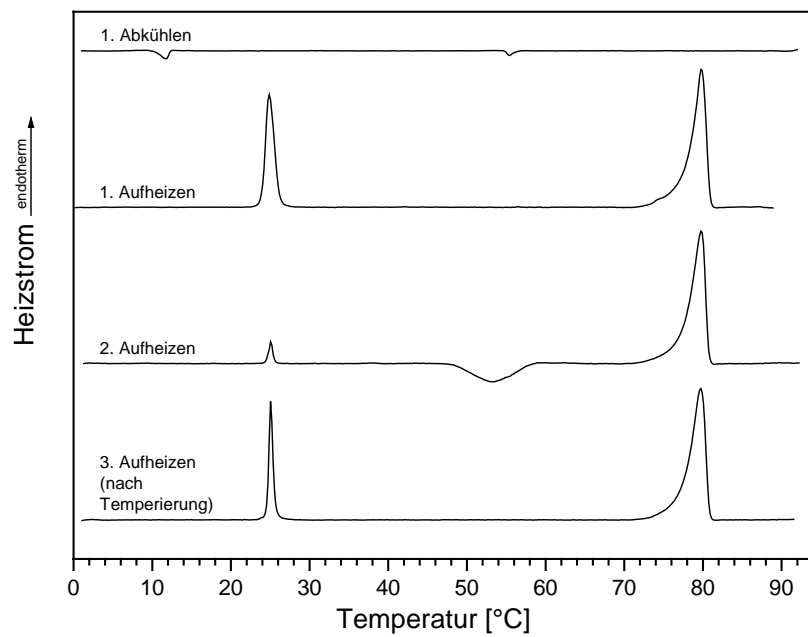


Abbildung 4.5.1: DSC-Kurven vom Aufheizen und Abkühlen der Substanz SiGlu10. Vor dem 3. Aufheizen wurde für 20 h bei 40 °C temperiert.

4.5.2 FT-Raman-spektroskopische Untersuchungen

Um Aussagen über den Ordnungsgrad der Kohlenwasserstoffketten der Moleküle zu treffen und dessen Veränderung in Abhängigkeit von der Temperatur zu verfolgen, ist in Abbildung 4.5.2 wieder die aus den Raman-Spektren ermittelte Position der symmetrischen Valenzschwingungsbande gegen die Temperatur aufgetragen. Da die erste Umwandlung im Vergleich zu den anderen Substanzen schon bei einer relativ niedrigen Temperatur liegt, beginnen die Messungen bereits bei tieferen Temperaturen als bei den anderen Substanzen.

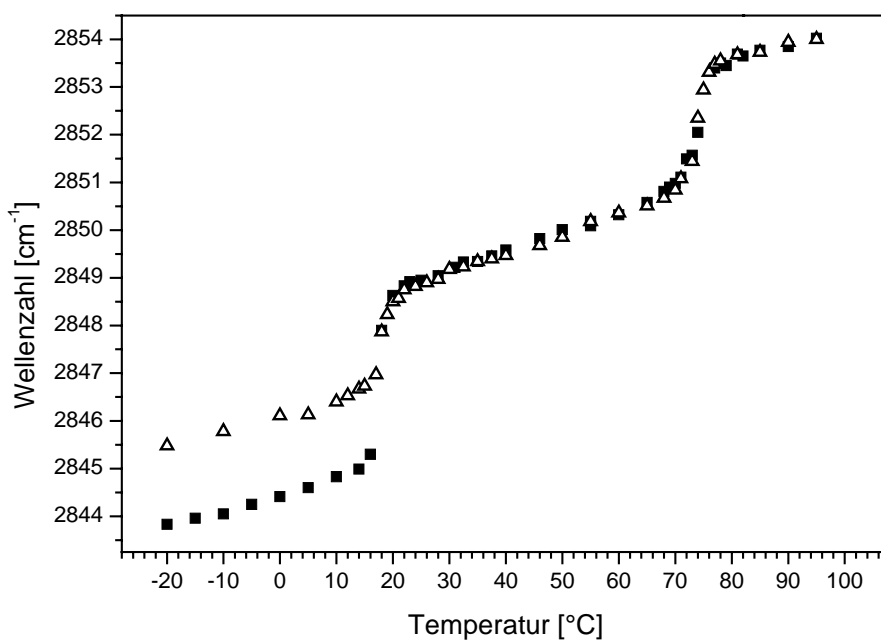


Abbildung 4.5.2: Temperaturabhängiger Verlauf der $\nu_s(\text{CH}_2)$ -Bande von SiGlu10; (■) erstes Aufheizen, (△) erneutes Aufheizen nach Temperierung (20h, 40 °C).

Bei -20 °C beträgt die Position der Bande $2843,8$ cm^{-1} . Damit liegt die Kohlenwasserstoffkette bei dieser Temperatur in einem hoch geordneten Zustand vor. Beim Aufheizen verschiebt sich die Position der Bande bereits ab 17 °C sprunghaft zu höheren Wellenzahlen. Damit beginnt die Verschiebung schon bei einer Temperatur, die etwas unterhalb des aus der DSC-Kurve ersichtlichen Temperaturbereichs der entsprechenden Umwandlung liegt. Bis 24 °C hat sich die Bande auf $2848,9$ cm^{-1} verschoben, was den deutlich geringeren Ordnungsgrad der Alkylkette bei dieser Temperatur anzeigt. Die zweite sprunghafte Positionsverschiebung der Bande findet dann zwischen 71 °C und 81 °C statt, wo sie sich noch einmal um $2,6$ cm^{-1} zu höheren Wellenzahlen verschiebt, was den vollständigen Ordnungsverlust der Kette in diesem Temperaturbereich zum Ausdruck bringt.

Vor dem zweiten in Abbildung 4.5.2 gezeigten Aufheizen wurde die Substanz für 20 Stunden bei 40 °C temperiert und dann direkt auf -20 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur liegt die Position der Bande bei $2845,8$ cm^{-1} und damit bei einem Wert, der zwar ebenfalls für einen hohen Ordnungszustand steht, aber oberhalb des Wertes vor dem ersten Aufheizen liegt. Die ursprünglich vorhandene Ordnung kehrt also unter diesen Bedingungen nicht vollständig zurück. Allerdings zeigt dann beim Aufheizen die Positionsveränderung der Bande den gleichen Verlauf wie beim ersten Aufheizen. Ab ihrer schnellen Verschiebung bei etwa 17 °C nimmt sie die gleichen Werte wie beim ersten Aufheizen ein. Im Temperaturbereich der zweiten Phasenumwandlung macht sie dann ebenfalls bis 81 °C einen Sprung auf $2853,7$ cm^{-1} ,

was auch hier wieder den vollständigen Ordnungsverlust der Alkylkette in Verbindung mit dem geschmolzenen Zustand anzeigt.

Auch bei der Verbindung SiGlu10 kann durch den Integralvergleich der antisymmetrischen und symmetrischen Valenzschwingungsbande der Methylengruppen nach Kurvenanpassung die Veränderung der statistischen Verteilung von trans- und gauche-Konformeren bei Temperaturänderungen verfolgt werden. Dieser Integralvergleich ist in Abbildung 4.5.3 sowohl für das erste Aufheizen als auch für das Aufheizen nach der Temperierung dargestellt.

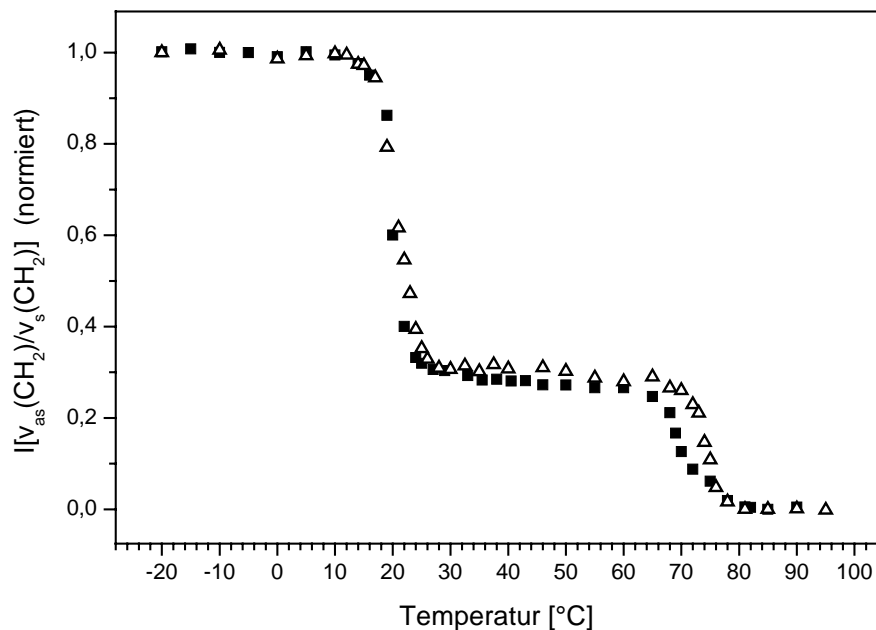


Abbildung 4.5.3: Temperaturabhängige Abnahme der trans-Konformere durch Flächenvergleich der $v_{as}(CH_2)$ - und $v_s(CH_2)$ -Banden bei SiGlu10; (■) erstes Aufheizen, (Δ) erneutes Aufheizen nach Temperierung (20h, 40 °C).

Auch hier beginnt bei 17 °C eine Abnahme der bei -20 °C vorhandenen trans-Konformere, die bis 27 °C bereits auf 30 % des ursprünglichen Wertes abgenommen haben. Bei weiterer Temperaturerhöhung bleibt ihre Anzahl zunächst bis 68 °C konstant, um dann bis zu einer Temperatur von 81 °C vollständig zurück zu gehen. Beim Aufheizen nach dem Temperieren zeigt sich ein nahezu identisches Verhalten. Die ursprünglich vorhandene Anzahl von trans-Konformeren geht ebenfalls zwischen 17 °C und 27 °C auf etwa 30 % und zwischen 68 °C und 81 °C vollständig zurück. Der prozentuale Anteil an trans-Konformeren zwischen den beiden Phasenumwandlung liegt beim Aufheizen nach der Temperierung etwas über dem beim ersten Aufheizen. Da jeweils die Anzahl der trans-Konformere zu Beginn des jeweiligen

Aufheizvorgangs auf 1 normiert wurde, bedeutet dies, dass diese Anzahl vor dem Aufheizen nach dem Temperieren geringfügig unter der vor dem ersten Aufheizen liegt.

4.5.3 Röntgendiffraktometrie

Um die Veränderungen der Kristallstrukturen bei den Aufheiz- und Abkühlvorgängen beobachten zu können, wurden die bei den unterschiedlichen Temperaturen erhaltenen Röntgendiffraktogramme der Substanz in Abbildung 5.3.4 als Konturplot dargestellt.

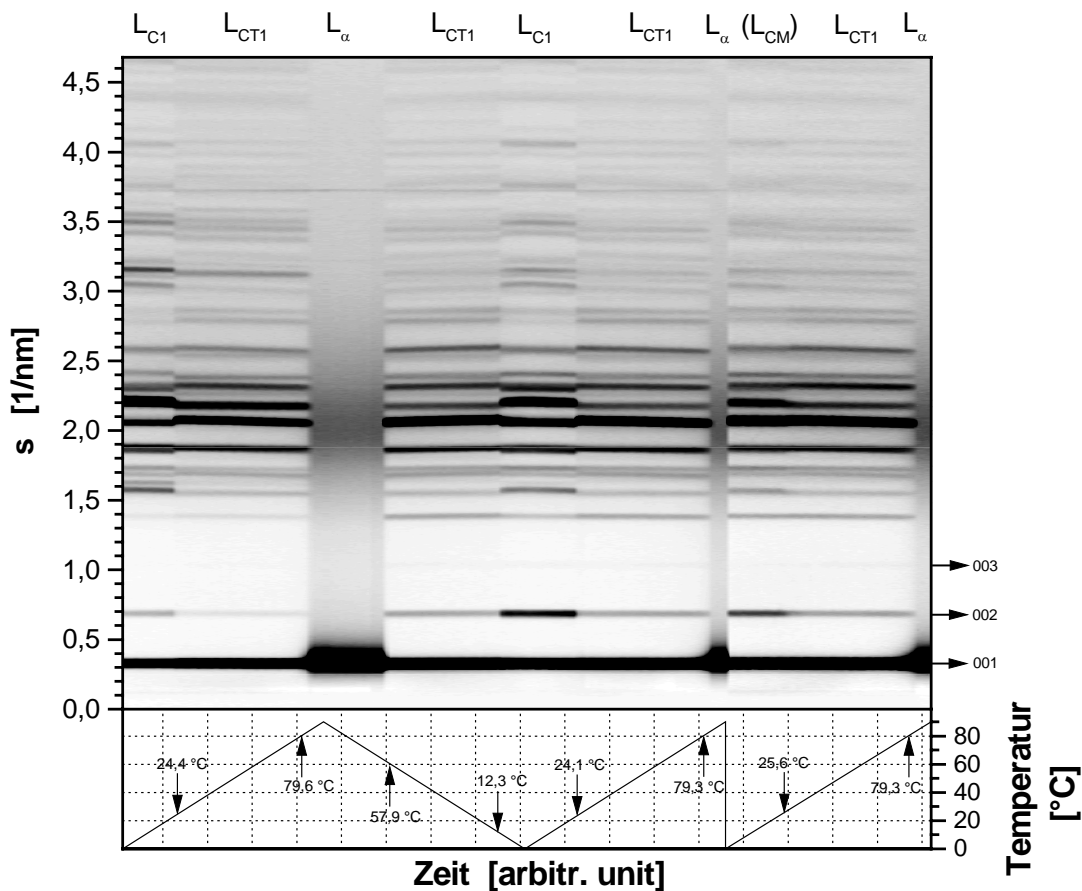


Abbildung 4.5.4: Die als Konturplot dargestellten Röntgendiffraktogramme von SiGlu10. Nach dem zweiten Aufheizen wurde für 20h bei 40 °C temperiert und erneut aufgeheizt.

Bei den niedrigen Temperaturen zu Beginn der Messung zeigt sich die Kristallinität der Verbindung an der ausgeprägten Zahl von Reflexen im Weitwinkelbereich. Im Kleinwinkelbereich sind äquidistante Reflexe bis zur dritten Ordnung zu erkennen, wodurch gezeigt ist, dass auch bei dieser Substanz eine lamellar kristalline Phase (L_{C1}) vorliegt. Die Dicke der molekularen Doppelschicht lässt sich aus den Braggwinkeln der Reflexe berechnen und beträgt in dieser Phase $d = 2,93$ nm. Die nach der Umwandlung bei 24,4 °C immer noch

vorhandene Kristallinität der Verbindung lässt sich an Hand der Reflexe im Weitwinkelbereich der Diffraktogramme oberhalb dieser Temperatur erkennen. Daraus und aus dem Kleinwinkelbereich, der immer noch die lamellare Anordnung der Moleküle anzeigt, wird deutlich, dass es sich auch hier wieder um eine fest/fest Umwandlung zwischen zwei lamellar kristallinen Phasen (L_{C1}/L_{CT1}) handelt. Bei dieser Phasenumwandlung ändert sich die Dicke der molekularen Doppelschicht nicht. Oberhalb von 79,6 °C ist ein Übergang in die L_α Phase zu erkennen, in der sich statt der Reflexe im Weitwinkelbereich ein breiter Halo mit einem Maximum bei $d_c = 0,49$ nm ausbildet. In der L_α Phase nimmt die Schichtdicke auf $d = 2,76$ nm ab. Beim Abkühlen zeigt sich bei etwa den gleichen Temperaturen, wie bei den exothermen Umwandlungen in der DSC-Abkühlkurve, zunächst die Rekristallisation, wobei die Reflexe wieder in den gleichen Positionen wie vor dem Übergang in die L_α Phase auftreten. Dadurch wird die vollständige Reversibilität dieser Phasenumwandlung deutlich. Auch die Umwandlung zwischen L_{C1} und L_{CT1} Phase erweist sich als vollständig reversibel, da bei der zweiten endothermen Umwandlung eine fest/fest Umwandlung zwischen diesen beiden Phasen abläuft. Beim zweiten Aufheizen zeigt sich das gleiche Verhalten wie beim ersten Aufheizen. Die Phase, die nach dem Temperieren vorliegt, zeigt zwar im Wesentlichen die gleichen Reflexe wie die L_{C1} Phase, aber auch noch einige der L_{CT1} Phase. Hieran wird deutlich, dass sich unter den Abkühlbedingungen der Röntgenmessung nach dem ersten Aufheizen die L_{C1} Phase wesentlich besser ausbilden kann als durch die Temperierung gefolgt von schnellem Abkühlen. Dies erklärt auch, warum bei der Raman-spektroskopischen Messung nach der Temperierung die Position der symmetrischen Valenzschwingungsbande nicht wieder den gleichen Wert einnimmt wie vor dem ersten Aufheizen (siehe Abbildung 4.5.2). Die vollständige Umwandlung in die L_{CT1} Phase und die nachfolgende Umwandlung in die L_α Phase finden dann aber wieder bei den gleichen Temperaturen wie bei den vorigen Aufheizvorgängen statt. Mit Hilfe von Gleichung 3 kann auch bei SiGlu10 der laterale Platzbedarf eines Moleküls in der L_α Phase bestimmt werden. Er beträgt $S_c = 0,28$ nm². Daraus folgt nach Gleichung 4 das Lipidvolumen zu $V_L = 0,38$ nm³.

4.6. 2-(Dimethyloctylsilyl)ethyl- β -D-glucopyranosid (SiGlu8)

4.6.1 DSC Messungen

Die beim Aufheizen und Abkühlen der Substanz SiGlu8 erhaltenen DSC-Thermogramme sind in Abbildung 4.6.1 dargestellt.

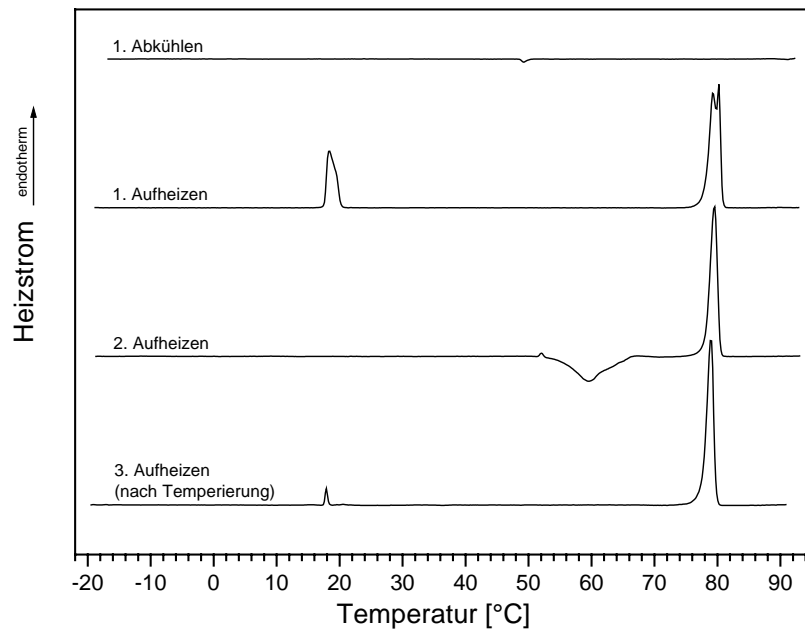


Abbildung 4.6.1: DSC Aufheiz- und Abkühlkurven der Substanz SiGlu8. Vor dem 3. Aufheizen wurde für 20 Stunden bei 40 °C temperiert.

In der DSC-Kurve vom ersten Aufheizen sind zwei endotherme Umwandlungen zu sehen. Die erste besitzt eine Onset-Temperatur von 17,6 °C und eine Enthalpieänderung von $\Delta H = 10,1 \text{ kJmol}^{-1}$. Die Onset-Temperatur der zweiten Umwandlung beträgt 78,1 °C und die Enthalpieänderung $\Delta H = 25,4 \text{ kJmol}^{-1}$. Bei der zweiten Umwandlung scheint es sich um einen Umwandlungsbereich zu handeln, der aus zwei kurz nacheinander ablaufenden Umwandlungen besteht. Beim Abkühlen ist außer einer sehr kleinen Umwandlung mit der Onset-Temperatur von 50,1 °C und einer Enthalpieänderung von $\Delta H = -0,3 \text{ kJmol}^{-1}$ keine weitere Umwandlung zu erkennen, was auf die starke Unterkühlbarkeit der Substanz hindeutet. Erst beim erneuten Aufheizen tritt eine exotherme Umwandlung mit einer Onset-Temperatur von 54,9 °C und einer Enthalpieänderung von $\Delta H = -19,1 \text{ kJmol}^{-1}$ auf. Darauf folgt mit der Onset-Temperatur von 78,1 °C eine endotherme Umwandlung mit einer Enthalpieänderung von $\Delta H = 23,4 \text{ kJmol}^{-1}$. Danach wird die Substanz für 20 Stunden bei 40 °C temperiert und erneut von -20 °C an aufgeheizt. Mit einer Onset-Temperatur von 17,5 °C ist nun wieder eine endotherme Umwandlung (Enthalpieänderung $\Delta H = 0,9 \text{ kJmol}^{-1}$) zu erkennen, auf die mit einer Onset-Temperatur von 77,7 °C eine weitere endotherme Umwandlung folgt (Enthalpieänderung $\Delta H = 25,1 \text{ kJmol}^{-1}$).

4.6.2 FT-Raman-spektroskopische Untersuchungen

Die Positionsveränderung der symmetrischen Valenzschwingungsbande der Methylengruppen bei der Substanz SiGlu8 ist in Abbildung 4.6.2 dargestellt.

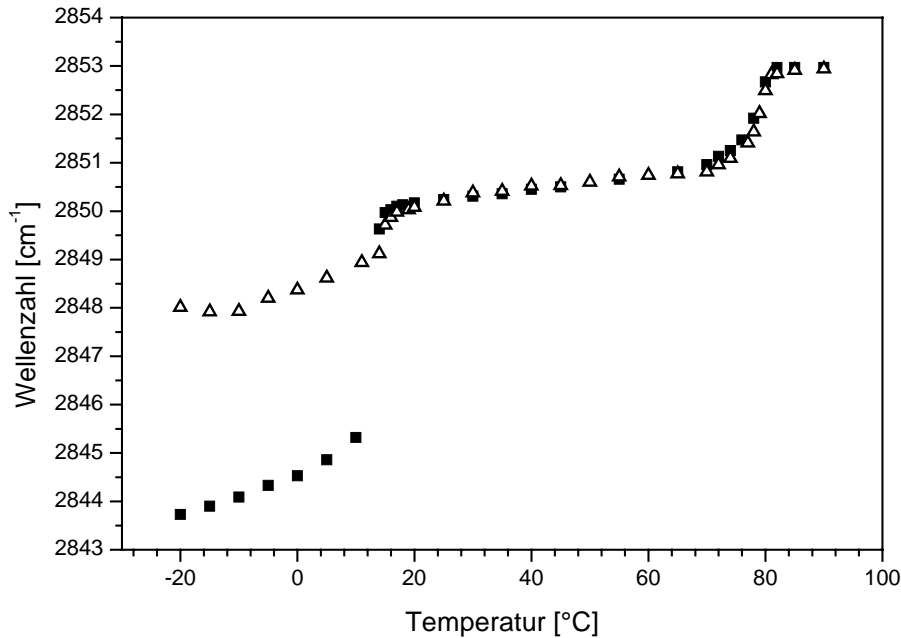


Abbildung 4.6.2: Positionsveränderung der $\nu_s(\text{CH}_2)$ -Bande von SiGlu8 in Abhängigkeit von der Temperatur; (■) erstes Aufheizen, (Δ) erneutes Aufheizen nach Temperierung (20h, 40 °C).

Da bei dieser Substanz die erste Umwandlung bereits bei Temperaturen abläuft, die etwas unterhalb der Raumtemperatur liegen, beginnt auch hier, wie bei SiGlu10, die Messung bereits bei -20 °C. Bei Raumtemperatur liegt die Position der symmetrischen Valenzschwingungsbande bereits bei $2849,5$ cm^{-1} und damit bei einem Wert, der für einen relativ geringen Ordnungsgrad der Alkylkette bei dieser Temperatur spricht.

Im Verlauf der Kurve beim ersten Aufheizen der Substanz sind deutlich zwei sprunghafte Verschiebungen zu höheren Wellenzahlen zu erkennen, wobei die erste zwischen 10 °C und 18 °C und die zweite zwischen 74 °C und 82 °C abläuft. Damit beginnt die erste Abnahme der Kettenordnung schon bei einer Temperatur, die etwas unter der aus der DSC-Kurve ersichtlichen Umwandlungstemperatur liegt. Die vollständige Abnahme der Ordnung erfolgt dann genau im Temperaturbereich der zweiten Umwandlung. Bei dem zweiten in Abbildung 4.6.2 dargestellten Kurvenverlauf zeigt sich ein ähnliches Verhalten, wie es bereits für die Substanz SiGlu10 beschrieben wurde (siehe Kapitel 4.5.2). Die Temperierung bei 40 °C für 20 Stunden und das darauf folgende schnelle Abkühlen auf -20 °C führt nicht zu einer vollständigen Wiederherstellung der ursprünglich vorliegenden Phase bei dieser Temperatur.

Dies ist daran zu erkennen, dass die Bandenpositionen in dieser Phase deutlich über den Positionen beim ersten Aufheizen liegen. Dennoch ist die Abnahme der Kettenordnung an der Positionsverschiebung der Bande zwischen 14 °C und 18 °C zu erkennen. Der vollständige Verlust der Kettenordnung erfolgt auch hier wieder im Bereich der zweiten Umwandlung zwischen 74 °C und 81 °C.

Die Beobachtung, dass sich durch Temperieren und nachfolgendes Abkühlen nicht wieder der Zustand vor dem ersten Aufheizen herstellen lässt, wird auch bei der Betrachtung der in Abbildung 4.6.3 dargestellten normierten Flächenquotienten der angepassten antisymmetrischen und symmetrischen Valenzschwingungsbanden deutlich.

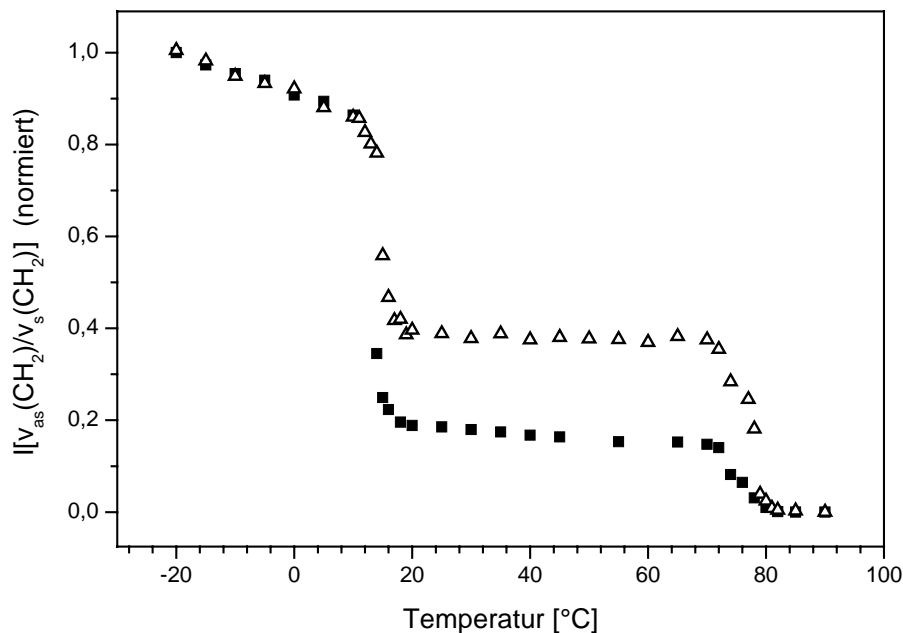


Abbildung 4.6.3: Temperaturabhängige Abnahme der trans-Konformere bei SiGlu8 durch Flächenvergleich von $v_{as}(CH_2)$ und $v_s(CH_2)$; (■) erstes Aufheizen, (Δ) erneutes Aufheizen nach Temperieren (10h, 40 °C).

Beim ersten Aufheizen erfolgt zwischen 10 °C und 18 °C eine Abnahme auf unter 20 % der ursprünglich bei -20 °C vorhandenen trans-Konformere. Dieser restliche Anteil geht dann zwischen 71 °C und 81 °C in die gauche-Konfiguration über. Beim Aufheizen nach dem Temperieren erfolgen die Umwandlungen der trans-Konformere in die gauche-Konfiguration in den gleichen Temperaturbereichen wie beim ersten Aufheizen. Jedoch geht im Bereich der ersten Phasenumwandlung die Anzahl der trans-Konformere nur um 60 % zurück. Unter der Annahme, dass zwischen den beiden Phasenumwandlungen bei beiden Aufheizvorgängen die gleiche Anzahl an trans-Konformeren vorliegt, bedeutet dies, dass durch die Temperierung

gefolgt von Abkühlen nicht wieder die gleiche Anzahl an trans-Konformeren zurückgebildet werden konnte, wie vor dem ersten Aufheizen vorhanden waren.

4.6.3 Röntgendiffraktometrie

In Abbildung 4.6.4 sind die Röntgendiffraktogramme der Substanz SiGlu8 als Konturplot dargestellt. Wegen der Verwendung einer anderen Messapparatur konnten nur Messungen oberhalb von 30 °C durchgeführt werden.

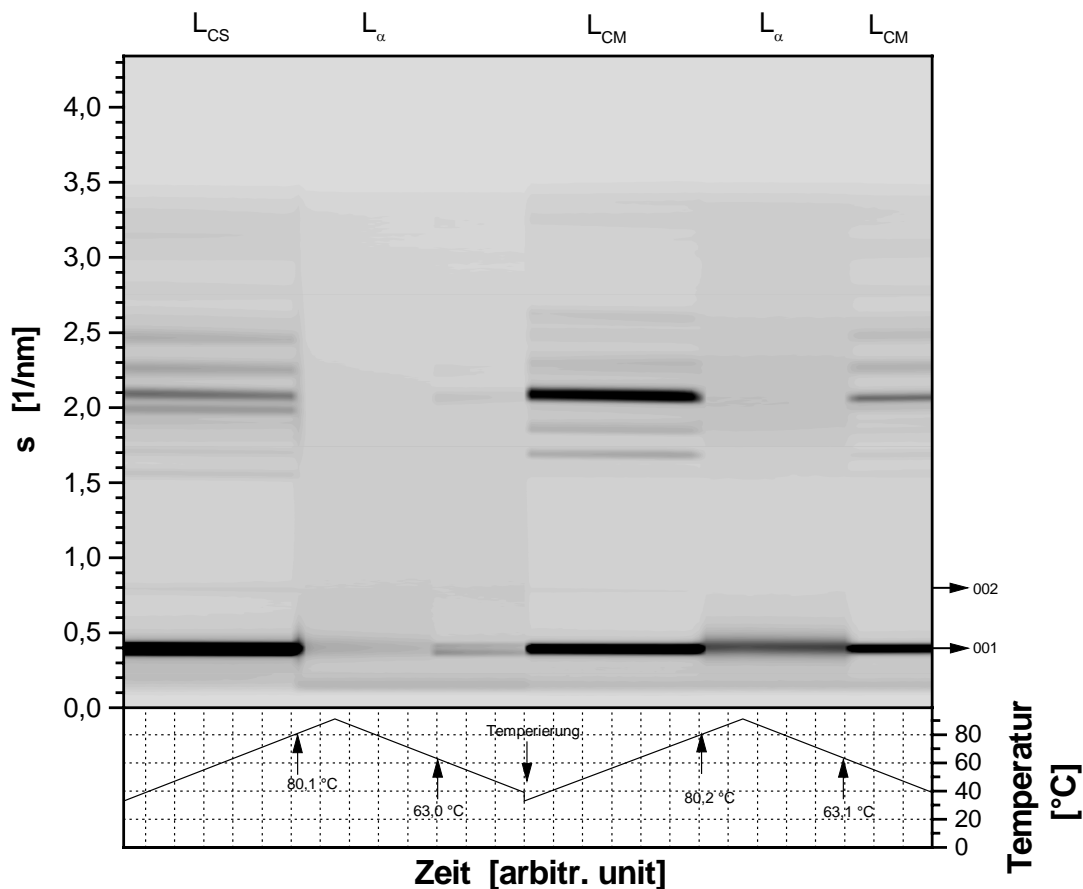


Abbildung 4.6.4: Röntgendiffraktogramme von SiGlu8 als temperatur aufgelöster Konturplot. Nach dem ersten Aufheizen und Abkühlen wurde für 36 Stunden bei 40°C temperiert.

Wie aus dem Konturplot zu erkennen ist, liegt die Substanz bei 33°C in einem lamellar kristallinen Zustand (L_{CS}) vor. Im Kleinwinkelbereich ist ein sehr breiter Reflex erster neben einem relativ schwachen Reflex zweiter Ordnung zu erkennen. Aus ihren Braggwinkeln lässt sich die Dicke der molekularen Doppelschicht zu $d = 2,24 \text{ nm}$ berechnen. Bei $80,1^{\circ}\text{C}$ erfolgt der Übergang in die L_{α} Phase, wobei die schwache Intensität des 001-Reflexes sowie des Halos im Weitwinkelbereich auf ein auseinander Fließen der Substanz in der Schmelze

zurückzuführen sind. Das Maximum des Halos kann gerade noch bei einer Position von $d_c = 0,48$ nm detektiert werden. Die Schichtdicke nimmt bei diesem Phasenübergang geringfügig auf $d = 2,21$ nm ab. Ab etwa 66 °C setzt Rekristallisation ein. Bei der Phase, die sich während der Temperierung ausbildet, handelt es sich ebenfalls um eine lamellar kristalline Phase (L_{CM}). In dieser Phase treten die Hauptreflexe inklusive der Reflexe im Kleinwinkelbereich wieder in den gleichen Positionen wie vor dem Übergang in die L_α Phase auf, jedoch sind die Intensitäten einiger Reflexe unterschiedlich. Der Übergang in die L_α Phase erfolgt aus beiden Phasen bei der gleichen Temperatur. Der Platzbedarf eines Moleküls in der L_α Phase kann mittels Gleichung 3 zu $S_c = 0,27$ nm² bestimmt werden. Nach Gleichung 4 beträgt dann das Lipidvolumen $V_L = 0,30$ nm³.

4.7. 1-O-(Dimethyldodecylsilyl)-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosid] (SiAG12)

4.7.1 DSC Messungen

Wie in Abbildung 4.7.1 zu sehen ist, zeigt die DSC-Kurve des ersten Aufheizens der Substanz zwei endotherme Phasenübergänge. Die Onset-Temperaturen dieser Übergänge liegen bei $42,0$ °C und $68,0$ °C (Enthalpieänderungen $\Delta H = 6,6$ kJmol⁻¹ und $\Delta H = 55,9$ kJmol⁻¹). An Hand der unmittelbar nach dem ersten Aufheizen aufgenommenen Abkühlkurve ist die Unterkühlbarkeit der Substanz zu erkennen. Bei erneutem Aufheizen zeigen sich wieder die gleichen Umwandlungen wie beim ersten Aufheizen (nicht abgebildet).

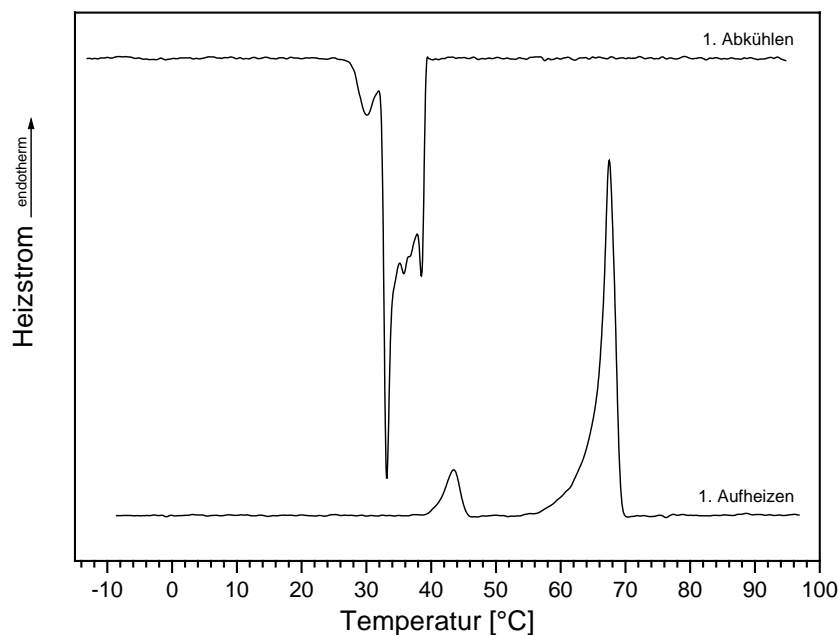


Abbildung 4.7.1: DSC Kurve vom ersten Aufheizen und ersten Abkühlen von SiAG12.

Um auch bei den Substanzen mit acetylierter Kopfgruppe die Hydratisierbarkeit zu untersuchen, wurden die gleichen kalorimetrischen Messungen mit einem Überschuss an Wasser (50 % m/m) durchgeführt. Die Auswertung des Eispeaks ergab eine Enthalpieänderung von $\Delta H = 333,55 \text{ Jg}^{-1}$, was der Schmelzenthalpie von Wasser entspricht. Dies bedeutet, dass kein Wasser aufgenommen wurde. Das Gleiche ergab sich bei der Substanz SiAG18.

4.7.2 FT-Raman-spektroskopische Untersuchungen

Abbildung 4.7.2 zeigt die Temperaturabhängigkeit der antisymmetrischen Valenzschwingungsbande der Methylengruppen bei der Substanz SiAG12:

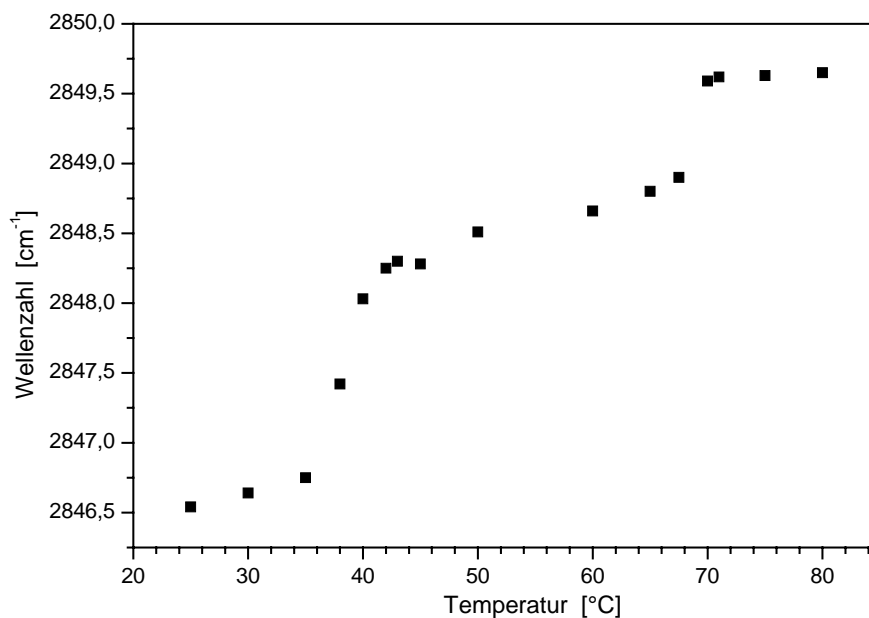


Abbildung 4.7.2: Temperaturabhängige Änderung der Bandenposition der symmetrischen Valenzschwingung der Methylengruppen bei SiAG12.

Die Temperaturabhängigkeit der Bande wird auch hier an Hand der beiden sprunghaften Wellenzahlverschiebungen deutlich. Diese liegen in den gleichen Temperaturbereichen, wie die beiden aus der DSC-Kurve ersichtlichen Umwandlungen. Vor dem Aufheizen liegt die Bande mit einer Position von $2846,5 \text{ cm}^{-1}$ in einem Bereich, der zwar auch noch für eine hohe Ordnung der Kette spricht, jedoch besitzt sie damit gegenüber vergleichbaren Verbindungen schon eine etwas niedrigere Wellenzahl (siehe Tabelle 2). Dies spricht für einen etwas geringeren Ordnungsgrad der Kohlenwasserstoffkette. Eine deutliche Abnahme der Kettenordnung ist mit dem ersten Phasenübergang verbunden, da sich in diesem

Temperaturbereich die Position der Bande um $1,5 \text{ cm}^{-1}$ zu niedrigeren Wellenzahlen verschiebt. Damit weist die Kohlenwasserstoffkette nach dieser Umwandlung schon einen relativ hohen Grad der Unordnung auf, der nur im Temperaturbereich der zweiten Umwandlung noch einmal sprunghaft abnimmt. An Hand des Wellenzahlbetrages von $0,8 \text{ cm}^{-1}$ um den sich die Position der Bande bei dieser Umwandlung ändert, ist ebenfalls zu erkennen, dass die Kette nach der ersten Umwandlung schon in einem überwiegend ungeordneten Zustand vorliegt. Denn bereits diese relativ geringe Verschiebung reicht aus, um die restliche Ordnung zu verlieren. Nach der zweiten Umwandlung liegen die Ketten im fluiden Zustand vor und sind vollständig geschmolzen.

Um noch mehr Informationen über die temperaturabhängige Veränderung der Kettenordnung zu erhalten, kann auch hier wieder das Flächenverhältnis der antisymmetrischen zur symmetrischen Valenzschwingungsbande der Methylengruppen nach Kurvenanpassung herangezogen werden, um Aussagen zur statistischen Verteilung von trans- und gauche-Konformeren zu treffen. In Abbildung 4.7.3 ist die temperaturabhängige Abnahme von trans-Konformeren dargestellt.

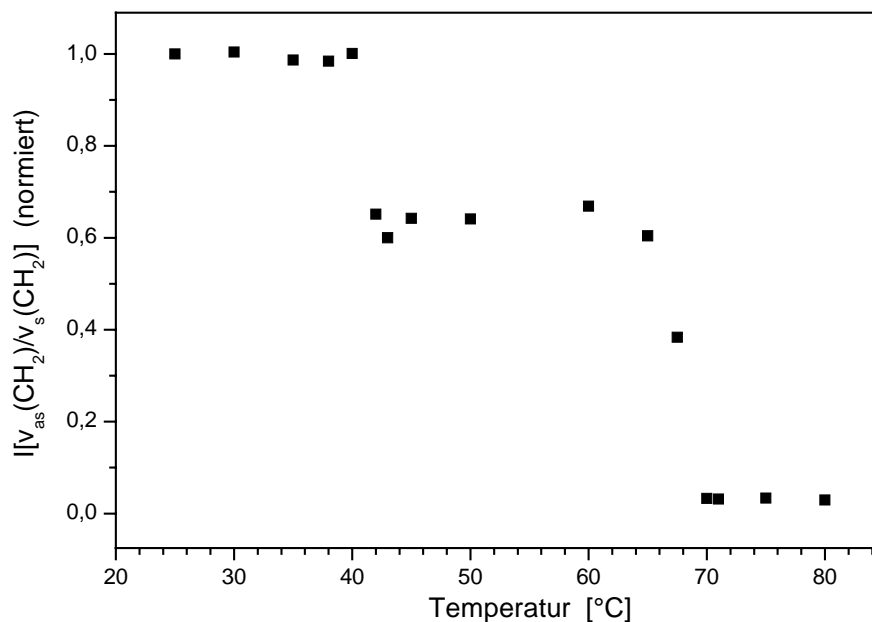


Abbildung 4.7.3: Temperaturabhängige Abnahme der trans-Konformere bei SiAG12 durch Flächenvergleich der $v_{as}(CH_2)$ - und $v_s(CH_2)$ -Banden.

An Hand der Abbildung ist zu erkennen, dass die Abnahme der trans-Konformere in zwei Stufen erfolgt. Diese beiden Stufen liegen auch wieder in den selben Temperaturbereichen wie die Phasenumwandlungen in der DSC-Kurve. Obwohl die Kettenordnung bei der ersten

Umwandlung schon fast vollständig abnimmt (s.o.), sind nach dieser Umwandlung immer noch 60 % der ursprünglichen trans-Konformere vorhanden. Diese gehen erst mit dem Kettenschmelzen bei der zweiten Umwandlung in die gauche-Konfiguration über.

4.7.3 Röntgendiffraktometrie

Abbildung 4.7.4 zeigt die Röntgendiffraktogramme von SiAG12 als temperaturo aufgelösten Konturplot.

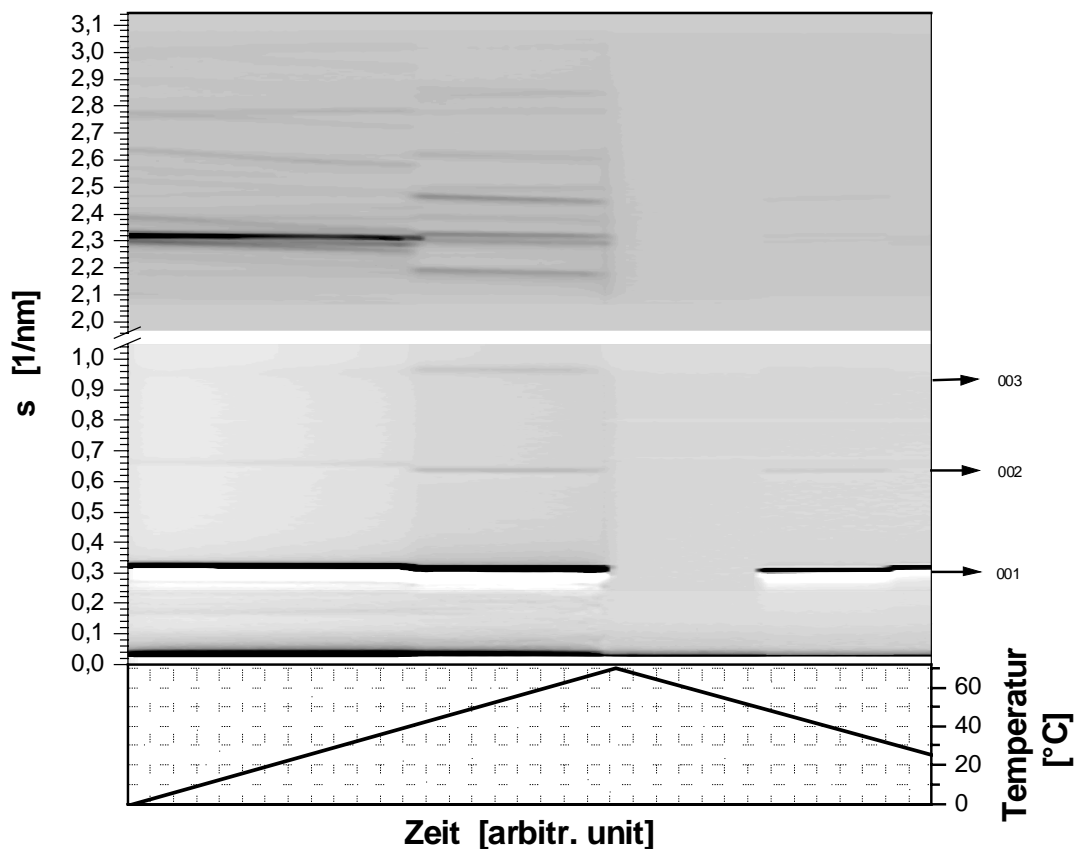


Abbildung 4.7.4: Die als Konturplot dargestellten Röntgendiffraktogramme von SiAG12.

Die Anordnung der Moleküle in Schichten ist auch hier im Kleinwinkelbereich an dem starken Reflex erster Ordnung und den etwas schwächeren Reflexen der zweiten und dritten Ordnung zu erkennen, die den für lamellare Phasen charakteristischen Wiederholabstand besitzen. Aus den Braggwinkeln kann der Schichtabstand zu $d = 3,03$ nm berechnet werden. Im Temperaturbereich vor der ersten Phasenumwandlung wird auch bei dieser Substanz durch die Vielzahl der Reflexe im Weitwinkelbereich deutlich, dass sie im kristallinen Zustand vorliegt. Es handelt sich also um eine lamellar kristalline Phase (L_C). Da die Anzahl der Weitwinkelreflexe nach der ersten Umwandlung immer noch sehr hoch ist, wird deutlich,

dass es sich auch hier wieder um eine fest/fest Umwandlung zwischen zwei kristallinen Phasen handelt. Oberhalb der Phaseübergangstemperatur liegt noch immer eine lamellar kristalline Phase vor, jedoch ändert sich der Abstand der Schichten auf $d = 3,15$ nm. Oberhalb der zweiten Umwandlung liegt die Substanz im isotrop geschmolzenen Zustand vor. Die Reflexe im Weitwinkelbereich, die den kristallinen Zustand angezeigt haben, sind verschwunden. Als besonderes Anzeichen für die isotrope Schmelze ist aber die Tatsache zu sehen, dass im Kleinwinkelbereich keine Reflexe mehr zu erkennen sind und somit keine Schichtung der Moleküle mehr vorliegt. Es liegt also auch keine flüssigkristalline Phase vor. Das Fehlen einer flüssigkristallinen Phase kann auf die durch die Peracetylierung bedingte Abwesenheit von Wasserstoffbrückenbindungen zurückgeführt werden. Während der Rekristallisation erscheinen die Reflexe wieder an den gleichen Stellen wie vor dem Schmelzen. Im Weitwinkelbereich sind sie zwar sehr schwach, allerdings kann für den Intensitätsverlust auch das teilweise Entweichen aus dem Strahlengang durch auseinander Fließen während der Schmelze verantwortlich gemacht werden. Besonders im Kleinwinkelbereich wird allerdings deutlich, dass die Schichtabstände der Moleküle wieder die gleichen Werte wie vor der Schmelze und vor den fest/fest Umwandlung einnehmen. Dies deutet darauf hin, dass beide Phasenumwandlungen vollständig reversibel sind.

4.8. 1-O-(Dimethyloctadecylsilyl)-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid] (SiAG18)

4.8.1 DSC Messungen

Auch die DSC-Kurve des ersten Aufheizens der Substanz SiAG18 zeigt zwei endotherme Umwandelungspeaks (Abbildung 4.8.1). Die Onset-Temperaturen liegen bei $52,3$ °C und $77,5$ °C (Enthalpieänderungen $\Delta H = 6,3$ kJmol⁻¹ und $\Delta H = 88,6$ kJmol⁻¹). An Hand der Abkühlkurve ist zu erkennen, dass die Rekristallisation erst bei einer Temperatur, die deutlich unter der Umwandlungstemperatur der zweiten Umwandlung beim Aufheizen liegt, eintritt, so dass auch hier eine Unterkühlbarkeit der Substanz gegeben ist. Beim erneuten Aufheizen zeigen sich wieder die gleichen Umwandlungen wie beim ersten Aufheizen (nicht abgebildet).

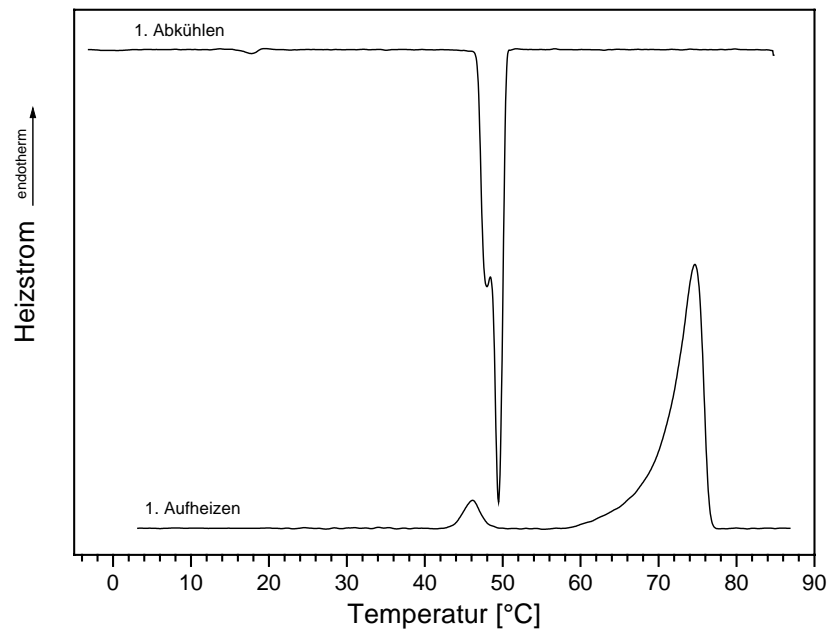


Abbildung 4.8.1: DSC Kurve vom ersten Aufheizen und ersten Abkühlen von SiAG18.

4.8.2 FT-Raman-spektroskopische Untersuchungen

Für die Substanz SiAG18 ist die Verschiebung der antisymmetrischen Valenzschwingungsbande der Methylengruppen in Abbildung 4.8.2 gezeigt.

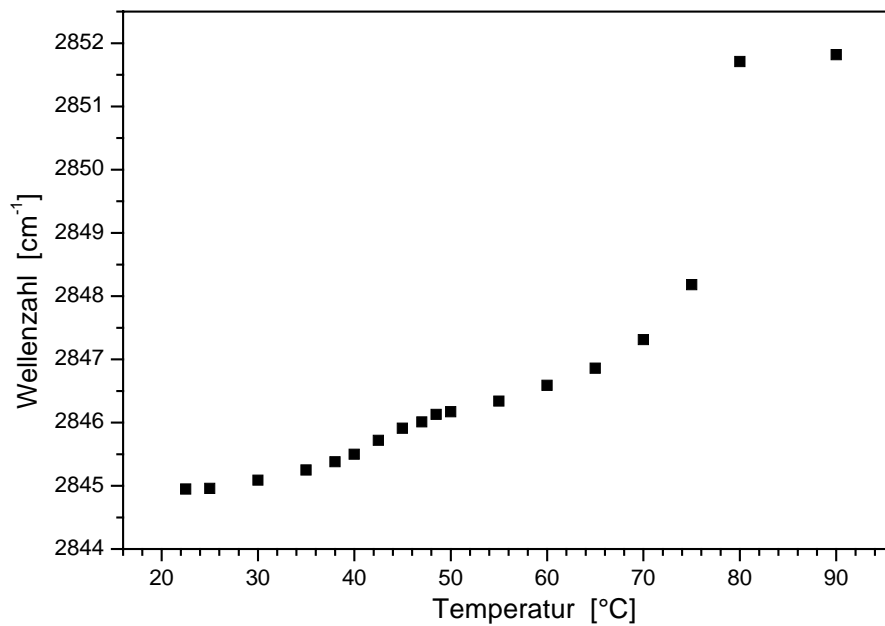


Abbildung 4.8.2: Temperaturabhängige Änderung der Bandenposition der symmetrischen Valenzschwingung der Methylengruppen bei SiAG18.

An Hand der Position der symmetrischen Valenzschwingungsbande der Methylengruppen bei $2845,0\text{ cm}^{-1}$ ist zu erkennen, dass die Substanz im festen Zustand vor dem ersten Aufheizen über eine hoch geordnete Kohlenwasserstoffkette verfügt. Der temperaturabhängige Positionsverlauf der Bande bei SiAG18 zeigt ein ganz ähnliches Verhalten wie bei SiAG12 (s.o.). Auch hier verschiebt sich die Bande in den beiden Temperaturbereichen der Umwandlungen, die in der DSC-Kurve der Substanz zu erkennen sind. Allerdings sind die Beträge, um die sich die Wellenzahlen verändern, bei den beiden Substanzen deutlich verschieden. Bei SiAG18 nimmt die Kettenordnung während der ersten Umwandlung nur leicht ab, da sich die Position der Bande nur um $0,7\text{ cm}^{-1}$ zu höheren Wellenzahlen verschiebt. Die vollständige Abnahme der Kettenordnung erfolgt erst bei der mit dem Kettenschmelzen verbundenen zweiten Umwandlung, bei der die Position der Bande um $4,8\text{ cm}^{-1}$ zunimmt.

Auch aus den Raman-Spektren dieser Substanz lassen sich wieder durch den Integralvergleich der antisymmetrischen und symmetrischen Valenzschwingungsbanden der Methylengruppen nach Kurvenanpassung Aussagen über die statistische Verteilung von trans- und gauche-Konformeren treffen. Die temperaturabhängige Abnahme der trans-Konformere ist in Abbildung 4.8.3 dargestellt.

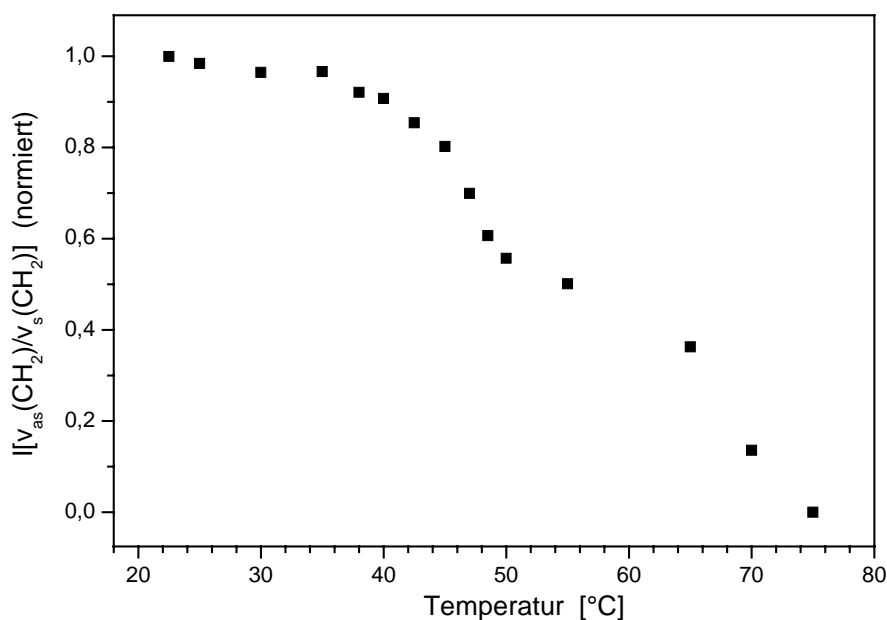


Abbildung 4.8.3: Temperaturabhängige Abnahme der trans-Konformere durch Flächenvergleich von $v_{as}(CH_2)$ und $v_s(CH_2)$ bei SiAG18.

Bereits im Temperaturbereich der ersten Umwandlung ist eine deutliche Zunahme von gauche-Konformeren zu erkennen. Der vollständige Verlust von trans-Konformeren erfolgt dann beim Kettenschmelzen während der zweiten Umwandlung.

4.8.3 Röntgendiffraktometrie

In Abbildung 4.8.4 sind die Röntgendiffraktogramme von SiAG18 als Konturplot dargestellt.

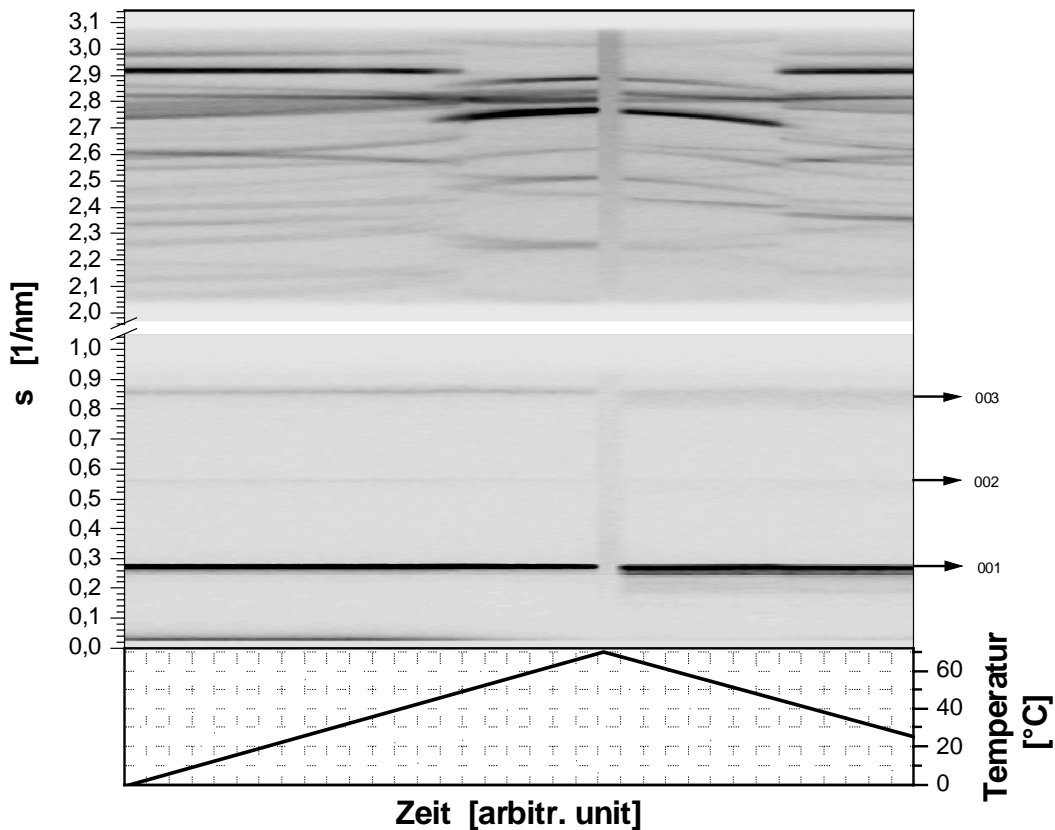


Abbildung 4.8.4. Konturplot der Röntgendiffraktogramme von SiAG 18.

Im Kleinwinkelbereich der Röntgendiffraktogramme von SiAG18 sind Reflexe erster bis dritter Ordnung zu erkennen, die auf Grund ihres Wiederholabstandes die lamellar geschichtete Anordnung der Moleküle anzeigen. Der aus den Braggwinkeln berechnete Abstand dieser Schichten beträgt $d = 3,55$ nm. Sowohl bei Temperaturen unterhalb als auch oberhalb der ersten Umwandlung zeigen sich im Weitwinkelbereich so viele Reflexe, dass beide Phasen als kristallin identifiziert werden können. Bei dieser Umwandlung handelt es sich also auch hier wieder um eine fest/fest Umwandlung zwischen zwei lamellar kristallinen Phasen. Allerdings bleiben im Gegensatz zu SiAG12 die Positionen der Reflexe im Kleinwinkelbereich und damit der Schichtabstand durch die fest/fest Umwandlung unverändert. Auch bei SiAG18 bilden sich oberhalb des Schmelzpunktes keine

flüssigkristallinen Phasen aus und die Substanz liegt isotrop geschmolzen vor. An Hand der Tatsache, dass beim Abkühlen und der damit verbundenen Rekristallisation sämtliche Reflexe wieder an den gleichen Positionen erscheinen, die sie sowohl vor dem Schmelzen als auch vor der fest/fest Umwandlungen hatten, wird deutlich, dass beide Phasen vollständig reversibel sind.

4.9. Polarisationsmikroskopische Untersuchungen der Verbindungen

Wie in den vorigen Abschnitten gezeigt wurde, weisen alle untersuchten Verbindungen, deren Kopfgruppe über freie Hydroxylfunktionen verfügt, oberhalb ihrer mit dem Kettenschmelzen verbundenen Umwandlungstemperatur, flüssigkristalline Phasen auf. Diese können polarisationsmikroskopisch erfasst werden. In Abbildung 4.9.1 sind einige polarisationsmikroskopische Aufnahmen dargestellt.

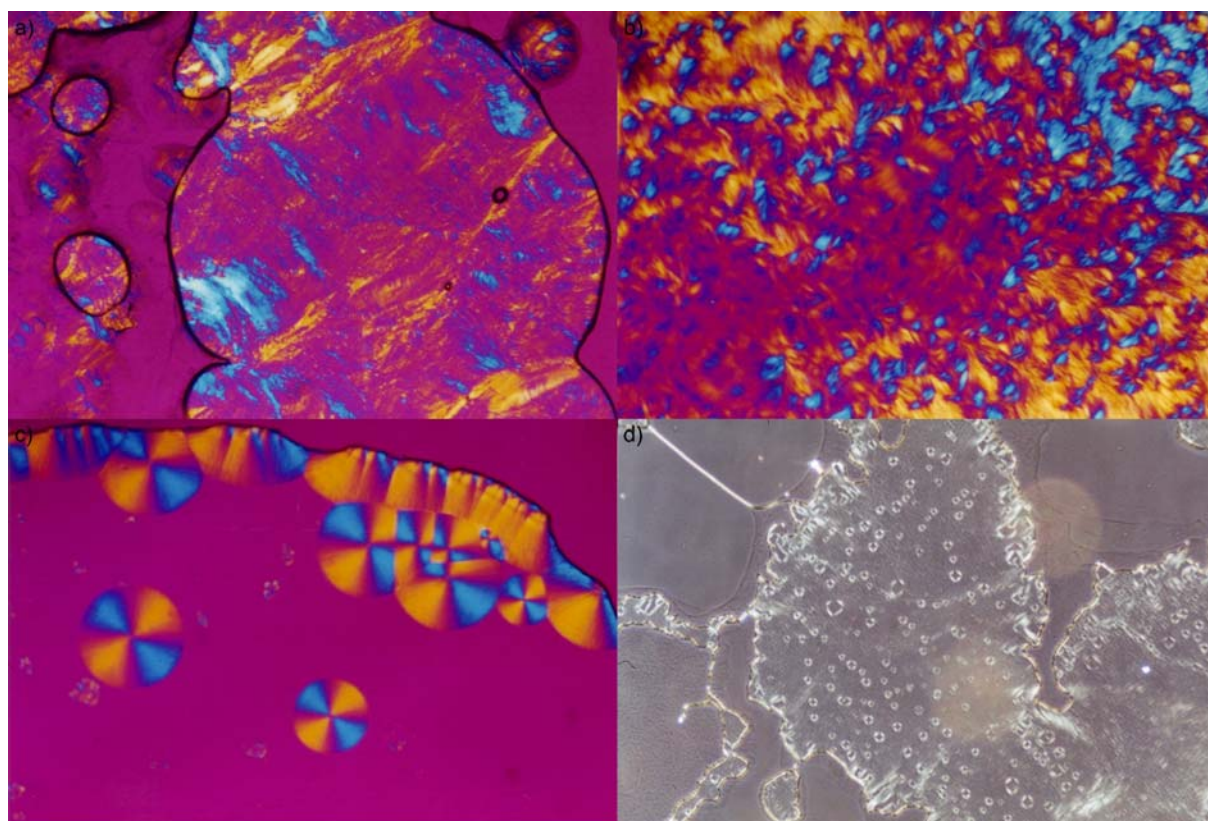


Abbildung 4.9.1: Polarisationsmikroskopische Aufnahmen. a) Streifentextur, b) Fächertextur aufheizen, c) abkühlen aus der isotropen Schmelze d) Malteserkreuze. Vergrößerungen 100-fach.

Im Ausschnitt (a) der Abbildung ist eine polarisationsmikroskopische Aufnahme von SiGal12 bei einer Temperatur von 68 °C zu sehen. Die Mesophase weist eine Streifentextur auf, welche für Lamellarphasen typisch ist (Müller-Goymann, 1998). Ausschnitt (b) zeigt die Substanz SiGlu18 oberhalb ihrer zweiten Umwandlung bei 86,3 °C, wobei eine Fächertextur

auftritt. Bei der in Ausschnitt (c) dargestellten polarisationsmikroskopischen Aufnahme handelt es sich um die selbe Substanz, nur dass die Mesophase hier beim Abkühlen aus der isotropen Schmelze auftritt. Die in Ausschnitt (d) gezeigte Aufnahme stellt die polarisationsmikroskopische Betrachtung der wässrigen Vesikeldispersion der Substanz SiGlu12 dar, wobei bei der Aufnahme kein Lambda-Kompensator verwendet wurde. Man erkennt deutlich eine Vielzahl an sogenannten „Malteserkreuzen“. Diese werden dadurch hervorgerufen, dass sich ursprünglich horizontale Doppelschichten zu gewölbten Strukturen umorientieren. Dadurch entstehen Strukturdefekte, welche auch als konfokale Domänen bezeichnet werden (Boulingand, 1999). Das Auftreten von Malteserkreuzen stellt ein eindeutiges Zeichen für das Vorhandensein von multilamellaren Vesikeln dar (Rades und Müller-Goymann, 1994). Bei allen Substanzen, von denen im Rahmen dieser Arbeit Vesikeldispersionen hergestellt wurden, konnten Malteserkreuze gefunden werden.

Durch die Polarisationsmikroskopie ist es ebenfalls möglich, die Temperatur eines weiteren Phasenübergangs zu ermitteln. Dabei handelt es sich um die Temperatur, bei der die Substanzen aus ihren Mesophasen in die isotrope Schmelze übergehen. Diese Temperatur wird als Klarschmelzpunkt bezeichnet. In Tabelle 3 sind die Klarschmelzpunkte der charakterisierten Substanzen, bei denen flüssigkristalline Phasen auftreten, zusammengefasst.

Substanz	Klarschmelzpunkt
SiGlu8	91,0 °C
SiGlu10	89,4 °C
SiGlu12	94,2 °C
SiGlu18	92,2 °C
SiGal12	97,7 °C
SiGal18	94,5 °C

Tabelle 3: Klarschmelzpunkte der Mesophasen aufweisenden Verbindungen.

Typisch für fest/fest Umwandlungen ist, dass sie ohne polarisationsmikroskopisch erfassbare Änderungen ablaufen. Auch bei allen untersuchten Verbindungen, die fest/fest Umwandlungen aufweisen, lassen sich in den Temperaturbereichen, in denen diese auftreten, keine polarisationsmikroskopischen Änderungen verfolgen.

Ferner ist noch festzustellen, dass die beiden untersuchten Substanzen mit Galaktosid-Kopfgruppen aus ihren Schmelzen glasartig erstarren, während bei den Substanzen mit Glukosid- und Tetraacetylglukosid-Kopfgruppen Rekrystallisation zu erkennen ist.

4.10. Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Verbindungen

Durch die Filmbildungsmethode (siehe Kapitel 6.3) konnten von sämtlichen in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen wässrige Vesikeldispersionen hergestellt und von diesen elektronenmikroskopische Aufnahmen angefertigt werden. Dabei konnte der Beweis erbracht werden, dass alle diese Verbindungen tatsächlich in der Lage sind, stabile Vesikel zu bilden. Eine für alle Verbindungen stellvertretende Auswahl aus den elektronenmikroskopischen Aufnahmen ist in Abbildung 4.10.1 dargestellt.

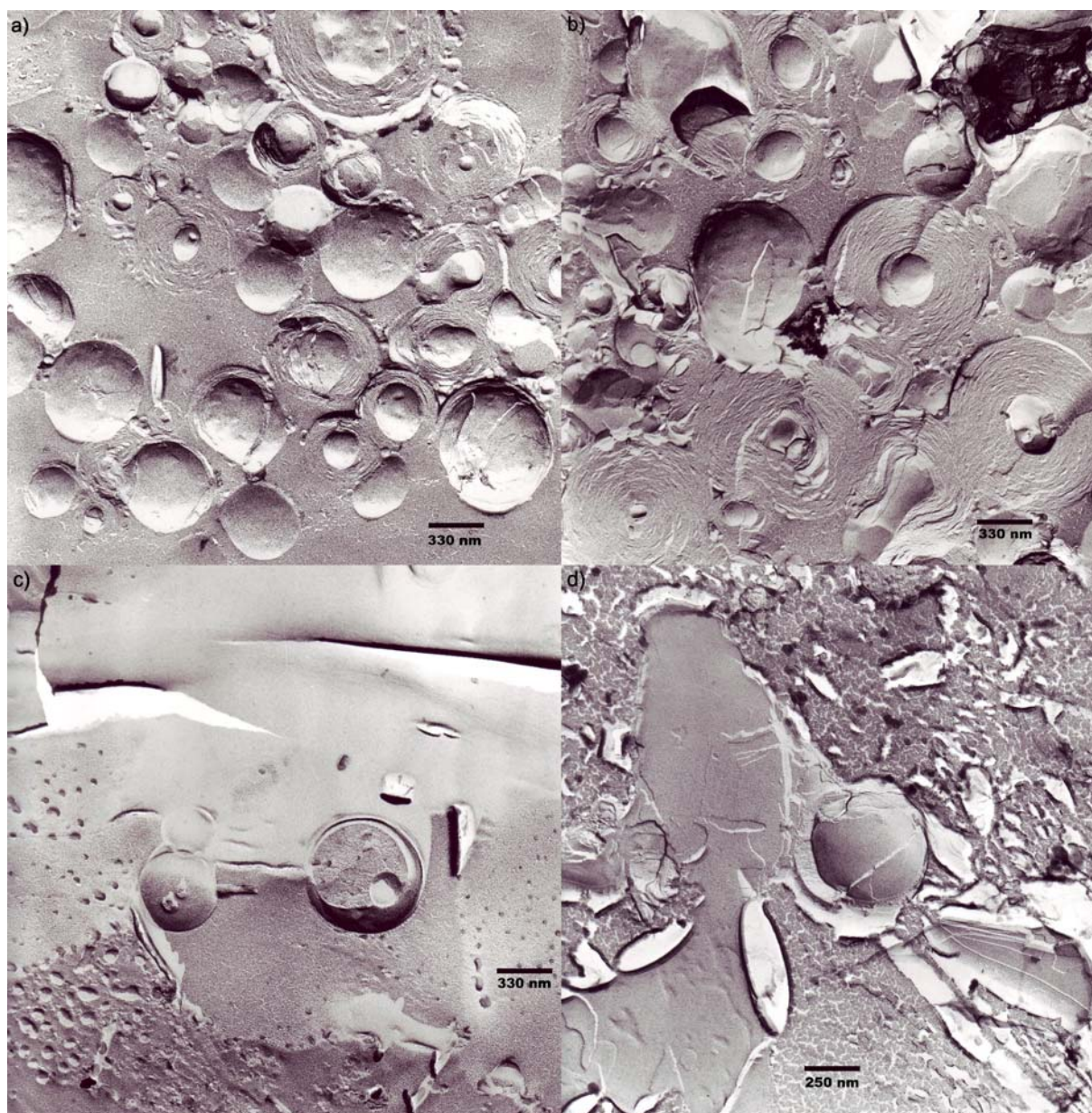


Abbildung 4.10.1: Elektronenmikroskopische Aufnahmen ausgewählter Vesikeldispersionen. a)-c) 54000-fache, d) 69250-fache Vergrößerung.

Der Ausschnitt (a) der Abbildung zeigt multilamellare Vesikel der Substanz SiGlu12. Mit diesem Ausschnitt vergleichbare Aufnahmen konnten ebenfalls sowohl bei den Verbindungen

mit Galaktosidkopfgruppe als auch bei den anderen Kettenlängen gemacht werden. Die gefundenen Vesikel liegen etwa in Größenordnungen zwischen 300 nm und 1 μm . Bei den multilamellaren Vesikeln in Ausschnitt (b) ist die zwiebelschalenartige Anordnung der MLV besonders gut zu erkennen (hier bei SiGal12). Es konnten allerdings nicht nur multilamellare sondern auch unilamellare Vesikel (ULV) gefunden werden, wie im Ausschnitt (c) am Beispiel der Vesikeldispersion von SiGlu10 zu sehen ist. Es ist festzustellen, dass die beste Fähigkeit zur Vesikelbildung bei den Substanzen mit Octyl-, Decyl- und Dodecylketten besteht. Offenbar liegt bei diesen Substanzen das beste Verhältnis zwischen hydrophilem Kopf und apolarem Rest vor. Ausschnitt (d) von Abbildung 4.10.1 zeigt eine Aufnahme der Dispersion der Substanz SiGlu18. Bei den Substanzen mit Octadecylketten nimmt die Tendenz zur Vesikelbildung ab. Dafür findet man eher lamellar kristalline Bereiche. Dennoch ist auch hier noch die Fähigkeit zur Vesikelbildung vorhanden, wenngleich sie im Vergleich mit den kürzerkettigen Verbindungen weniger stark ausgeprägt ist. Daraus kann auf ein zur Vesikelbildung weniger günstiges Verhältnis zwischen Hydrophilie und Lipophilie bei den Molekülen mit Octadecylketten geschlossen werden.

4.11. Vergleichende Betrachtung der charakterisierten Verbindungen

Im Anschluss an die Diskussionen der einzelnen Verbindungen sollen noch einmal ausgewählte Aspekte der Substanzen untereinander verglichen werden, um bestimmte Einflüsse und Zusammenhänge deutlich zu machen. Mit den synthetisierten und charakterisierten Substanzen liegen Informationen über Verbindungen vor, die sich entweder bei gleicher Kopfgruppe in der Länge ihrer Alkylkette oder bei gleicher Kettenlänge in der Art ihrer Kopfgruppe unterscheiden. Um die Auswirkungen dieser Einflüsse auf den Ordnungszustand der Kohlenwasserstoffketten deutlich zu machen, sind in Abbildung 4.11.1 noch einmal alle Positionen der symmetrischen Valenzschwingungsbande der Methylengruppen aufgetragen. Die Werte beziehen sich jeweils auf den Zustand der Substanzen bei Raumtemperatur vor dem ersten Aufheizen.

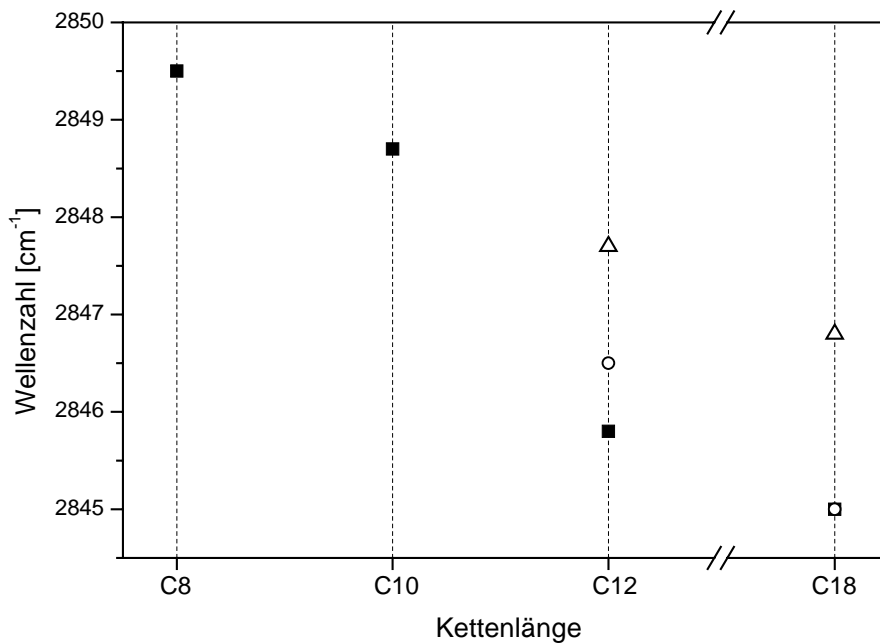


Abbildung 4.11.1: Positionen der $\nu_s(\text{CH}_2)$ -Banden der untersuchten Verbindungen bei Raumtemperatur; (■) Glukoside, (△) Galaktoside, (○) Tetraacetylglucoside.

Zunächst ist festzustellen, dass unabhängig von der Kopfgruppe generell die Positionen der Banden umso niedriger liegen, je länger die Kohlenwasserstoffkette ist. Damit nimmt der Ordnungsgrad der Ketten in Abhängigkeit von ihrer Länge zu. Bei den Verbindungen mit C12- und C18-Ketten wird der Einfluss der unterschiedlichen Kopfgruppen auf die Ordnung der Ketten deutlich. Während die Ketten bei Tetraacetylglukose- und Glukose-Kopfgruppen bei einer C12-Kette fast und bei einer C18-Kette genau den gleichen Ordnungszustand aufweisen, liegt bei den entsprechenden Galaktosiden bereits eine deutlich größere Unordnung vor. Die Positionen der Banden liegen um $1,9 \text{ cm}^{-1}$ (C12) bzw. $1,8 \text{ cm}^{-1}$ (C18) unter denen der Glukoside mit entsprechender Kettenlänge.

Ein weiterer Punkt ist die vergleichende Betrachtung der Umwandlungstemperaturen der untersuchten Verbindungen, die in Abbildung 4.11.2 dargestellt ist. Bei den Glukosiden ist mit steigender Kettenlänge jeweils nur ein geringfügiger Anstieg der mit dem Kettenschmelzen verbundenen Umwandlungstemperaturen festzustellen, wobei diese bei SiGlu8 und SiGlu10 fast gleich liegen. Bei den Galaktosiden und Tetraacetylglukosiden liegen diese Umwandlungen bei gleichen Kettenlängen unter den Umwandlungstemperaturen der Glukoside. Jedoch erhöhen sich bei diesen Verbindungen die Umwandlungstemperaturen mit steigender Kettenlänge deutlicher als bei den Glukosiden. Daraus ist ersichtlich, dass bei gleicher Kopfgruppe bei den Substanzen mit geringerer Ordnung der Kohlenwasserstoffkette (s.a. Abbildung 4.11.1) das Kettenschmelzen früher erfolgt als bei den Substanzen mit einer

höheren Ordnung. Alle Verbindungen mit Ausnahme von SiGal18 zeigen bei Temperaturen unterhalb dieser Umwandlung eine weitere Umwandlung, die sich in allen Fällen als fest/fest Umwandlung zwischen lamellar kristallinen Phasen herausgestellt hat. Bei den Glukosiden verringert sich die Temperaturdifferenz zwischen den beiden Umwandlungen in Abhängigkeit vom Anstieg der Kettenlänge deutlich. Die Tetraacetylglukoside weisen dagegen bei unterschiedlichen Kettenlängen die gleiche Temperaturdifferenz zwischen den beiden Umwandlungen auf.

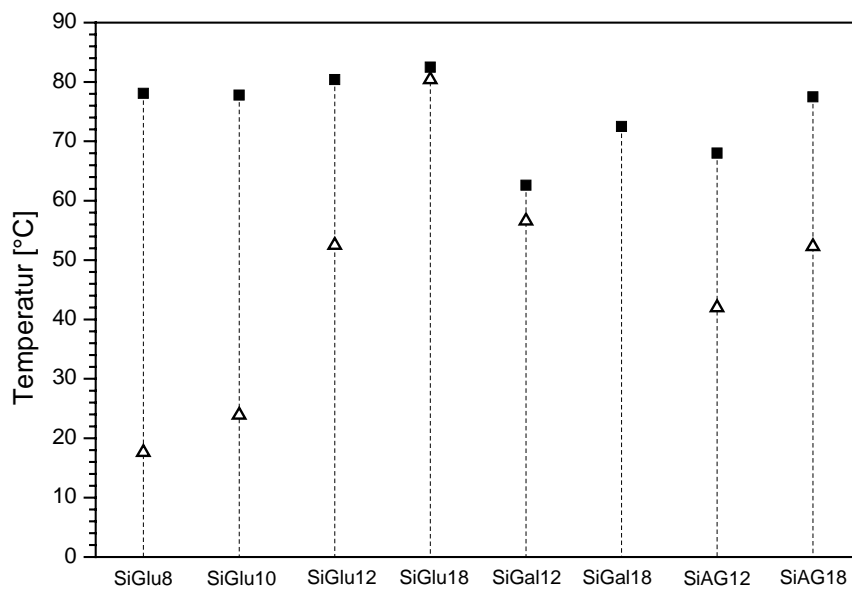


Abbildung 4.11.2: Umwandlungstemperaturen der charakterisierten Verbindungen; (Δ) fest/fest Umwandlungen, (■) Kettenschmelzen.

Abbildung 4.11.3 zeigt die aus den Ergebnissen der Röntgenmessungen gewonnenen Informationen über die Dimensionen der molekularen Doppelschichten und deren Änderungen beim Übergang in die L_α Phase.

An Hand der Abbildung ist zu erkennen, wie die Schichtdicke mit steigender Kettenlänge zunimmt. Bei allen Substanzen, die mit dem Kettenschmelzen in eine L_α Phase übergehen, nimmt die Schichtdicke bei diesem Übergang ab. Die Schichtdicke verringert sich umso stärker, je länger die Alkylkette ist. Dabei nimmt der Betrag, um den die Schichtdicke abnimmt, fast linear mit der ansteigenden Kettenlänge zu (Abbildung 4.11.4).

Es ist festzustellen, dass bei den Glukosiden und den Galaktosiden mit gleicher Kettenlänge die Schichtdicke um jeweils den gleichen Betrag abnimmt. Dies sind bei einer Kettenlänge von 12 Kohlenstoffatomen 0,23 nm und bei einer Länge von 18 Kohlenstoffatomen 0,44 nm.

Das bedeutet, dass das Maß, um das die Schichtdicke bei dem Übergang in die L_α Phase abnimmt, ausschließlich von der Kettenlänge und nicht von der Kopfgruppe bestimmt wird.

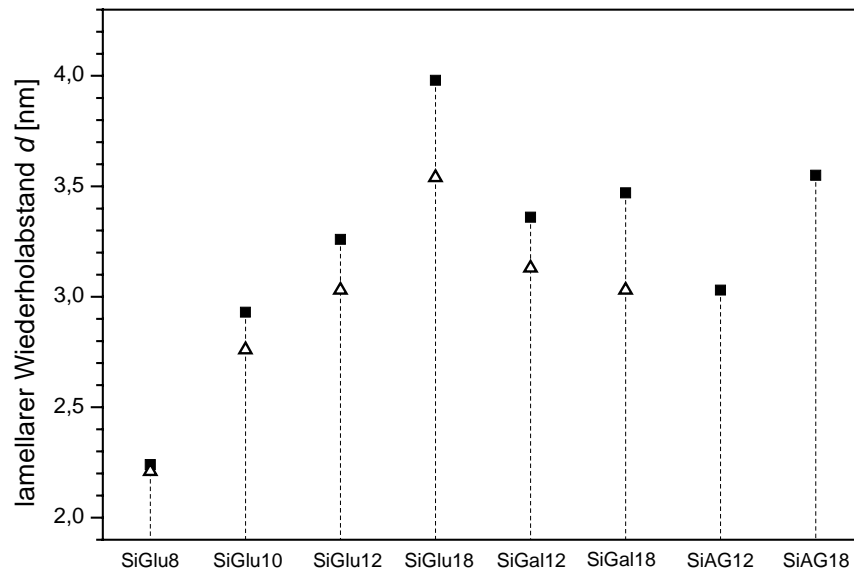


Abbildung 4.11.3: Dimensionen der bimolekularen Schichten in den L_C Phasen (■) und in den L_α Phasen (△).

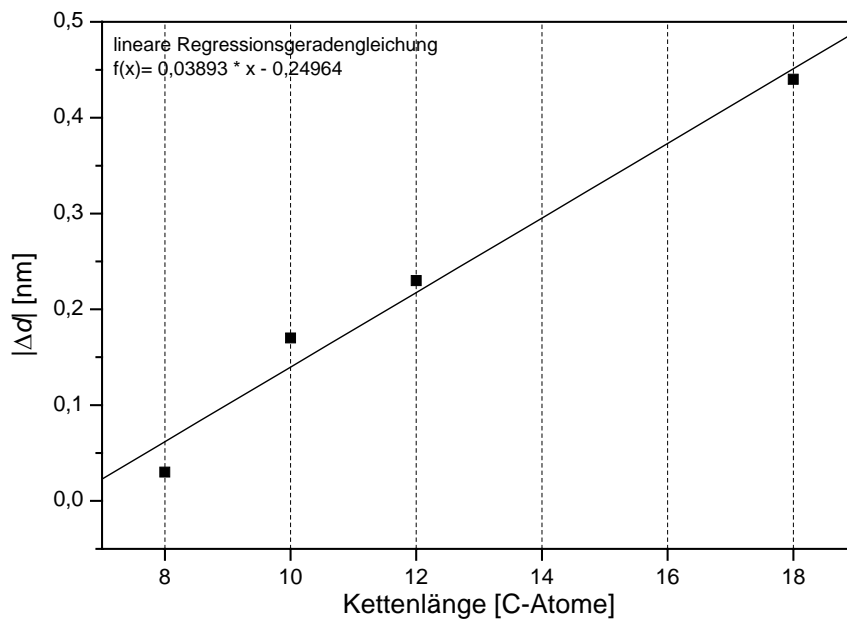


Abbildung 4.11.3: Betrag der Abnahme des lamellaren Wiederholabstandes beim Übergang in die L_α Phase in Abhängigkeit von der Kettenlänge. Bestimmungskoeffizient der linearen Regressionsgeraden: $r^2 = 0,98722$.

Ein ähnlicher Zusammenhang bezüglich des lateralen Platzbedarfs und des Lipidvolumens konnte nicht festgestellt werden. Während das Lipidvolumen bei den Glukosiden mit steigender Kettenlänge ansteigt, liegt es bei SiGal12 höher als bei SiGal18. Der laterale

Platzbedarf der Alkylketten in der L_α Phase ist sowohl bei den Glukosiden als auch bei den Galaktosiden bei den Verbindungen mit C12-Kette höher als bei denen mit C18-Kette. Bei SiGlu8 und SiGlu10 liegt dieser allerdings in der gleichen Größenordnung wie bei SiGlu18.

Bei den Klarschmelzpunkten der Verbindungen ist zunächst kein eindeutiger Zusammenhang zwischen ihnen und der Kettenlänge bzw. der Kopfgruppe zu erkennen. Es fällt aber auf, dass die Klarschmelzpunkte der Galaktoside bei gleicher Kettenlänge über denen der Glukoside liegen. Die Temperaturen, bei denen die Substanzen in die L_α Phasen übergehen, liegen allerdings bei den Galaktosiden deutlich niedriger als bei den Glukosiden. Die Temperaturbereiche, über die sich die L_α Phasen erstrecken, sind also bei den Galaktosiden größer als bei den Glukosiden. Die Ursache dafür könnte möglicherweise darin begründet sein, dass durch eine Galaktosid-Kopfgruppe zum einen der Abstand der Moleküle zueinander erhöht wird, wodurch sich die Schmelztemperatur erniedrigt. Zum anderen könnte durch die gegenüber den Glukosid-Kopfgruppen veränderte Anordnung der OH-Gruppen mehr Platz zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zur Verfügung stehen, was dann dazu führen könnte, dass sich die Klarschmelzpunkte und damit die Temperaturbereiche, über den sich die L_α Phasen erstrecken, erhöhen.

Ein wesentlicher Unterschied bei der Verwendung von unterschiedlichen Kopfgruppen zeigt sich auch in dem unterschiedlichen Verhalten der Substanzen, wenn sie aus dem geschmolzenen Zustand abgekühlt werden. Bei den Verbindungen mit Glukosid- und Tetraacetylglukosid-Kopfgruppen kommt es dabei im Wesentlichen zur Rekrystallisation. Auch wenn sich die Substanzen bisweilen als stark unterkühlbar erweisen, führt zumindest die Temperierung bei einer bestimmten Temperatur entweder zu einer reversiblen Wiederherstellung der ursprünglichen kristallinen Phase oder zumindest dazu, dass sich eine neue kristalline Phase ausbildet. Im Unterschied dazu erstarren die Galaktoside glasartig. Selbst durch Temperierungen lassen sich keine Rekrystallisationen hervorrufen. Einzig bei der Substanz SiGal18 kann Rekrystallisation durch erneutes Aufheizen herbeigeführt werden. Dies kann möglicherweise dadurch erklärt werden, dass sich bei der glasartigen Erstarrung der Substanz die Viskosität soweit erhöht, dass die Kristallisation stark gehindert wird. Erst bei erneutem Aufheizen erniedrigt sich die Viskosität wieder, so dass die Rekrystallisation eintreten kann. Bei der Substanz SiGal12 hingegen kann durch Temperaturerhöhung keine Rekrystallisation erreicht werden. SiGal18 ist ebenfalls die einzige Verbindung, bei der eine nichtkristalline lamellare Phase gefunden werden konnte, in der die Alkylketten der Moleküle eine orthogonale Orientierung aufweisen. In dieser Phase stehen die Alkylketten jeweils senkrecht zu den Schichtebenen und sind nicht geneigt.

5. Ausblick

Das Ziel zukünftiger Arbeiten sollte sein, durch vesikuläre Formulierungen, der in dieser Arbeit dargestellten siliziumhaltigen Glykolipide, Lösungen für die mit Liposomen verbundenen Probleme zu finden. Die Erkenntnisse, die aus den hier durchgeführten physikochemischen Charakterisierungen gewonnenen wurden, sind dabei von besonderer Bedeutung. Es liegen nun wichtige Informationen vor, um die Herstellungsbedingungen für vesikuläre Formulierungen zu optimieren und Untersuchungen zum Einschluss von Arzneistoffen durchzuführen. Daneben gibt es eine ganze Reihe weiterer Aspekte, die noch zu untersuchen sind. Durch zukünftige Arbeiten wird zu klären sein, ob sich durch diese neuen vesikulären Formulierungen Vorteile gegenüber liposomalen Zubereitungen erzielen lassen. Dies sind neben der Verbesserung der thermischen Stabilität und der Lagerstabilität auch die Erhöhung der Inkorporationsrate bzw. der Einschlusseffizienz. Ebenso ist die Gewährleistung der Stabilität der eingeschlossenen Arzneistoffe von entscheidender Bedeutung. Des Weiteren müssen Möglichkeiten zur kontrollierten oder gezielten Freisetzung des Arzneistoffes sowie zum passiven targeting geprüft werden. Vom physiologischen Standpunkt aus spielt die Verträglichkeit eine besondere Rolle. Daher gilt es zukünftig auch die Frage nach dem in vivo Schicksal der siliziumhaltigen vesikelbildenden Substanzen und einer damit verbundenen möglichen Toxizität zu beantworten.

Es besteht aber auch die Möglichkeit, die molekulare Struktur der Verbindungen weiter zu variieren. Dabei ist beispielsweise auch die Darstellung von Verbindungen mit einer ungeraden Zahl an Kohlenstoffatomen in der Alkylkette möglich. Außerdem können auch Verbindungen mit mehreren Kohlenwasserstoffresten dargestellt werden. Ferner bietet die Veränderung der Zuckerkopfgruppe eine weitere Variationsmöglichkeit, die auch bezüglich der Einführung potenzieller Targetstrukturen besonders interessant ist.

6. Experimenteller Teil

6.1. Probenpräparation und Methoden

6.1.1 Differential Scanning Calorimetrie (DSC)

Zur Messung wurde jeweils etwa 1 mg der Substanz mit einer Präzisionswaage (Autobalance AD 4 Perkin Elmer, Genauigkeit $\pm 0,0006$ mg/10 mg) in Aluminiumkapseln (Perkin Elmer 0219-0062) eingewogen und diese dann kalt verschweißt. Die Thermogramme wurden mit einem Leistungskompensations Kalorimeter DSC 7 (Perkin Elmer Corp., Norwalk, USA) aufgenommen.

Insgesamt wurden die Untersuchungen in einem Temperaturbereich von -40 °C bis 125 °C durchgeführt, wobei eine Heizrate von 5 K/min verwendet wurde. Zur Basislinienkorrektur wurde als Blindprobe eine Leerkapsel verwendet. Die absolute Genauigkeit der Onset-Temperaturen beträgt $\pm 0,1$ °C und die Abweichungen bei den Enthalpieänderungen maximal $\pm 0,4$ kJ/mol.

6.1.2 Fourier Transformations Raman-Spektroskopie (FT-Raman)

Verwendet wurde das FT-Raman-Spektrometer RFS 100/S der Firma Bruker (Ettlingen). Als Anregungsquelle diente ein Nd:Yag Laser mit einer Wellenlänge von 1064 nm. Durch Apodisation mittels Blackman-Harris Funktion und Fourier Transformation wurden Spektren mit einer Auflösung von 4 cm^{-1} erhalten. Zur Messung wurde die Substanz in einem NMR-Röhrchen in ein Dewargefäß eingebracht. Darin befand es sich in einem temperierbaren Gasstrom. Zur Temperierung unterhalb der Raumtemperatur wurde flüssiger Stickstoff verdampft. Bei Raumtemperatur erfolgte ein Umbau auf Druckluft, die zum Aufheizen der Probe dient.

Für jedes Raman-Spektrum wurden bei einer Ausgangslaserleistung von 500 mW 200 scans durchgeführt. Bei einer Dauer von $1,5$ s pro scan ergab sich eine Messzeit von 5 Minuten pro Spektrum. Bei den temperaturabhängigen Messungen wurden die Proben nach jeder Temperaturänderung für 15 Minuten temperiert. Die absolute Temperaturgenauigkeit betrug $\pm 0,2$ °C. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit dem Programm OPUS der Firma Bruker.

6.1.3 Röntgendiffraktometrie

Die Röntgendiffraktogramme der Substanzen SiAG12 und SiAG18 wurden am Institut für Pharmazeutische Technologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena mit einer Kratky

Kamera (Hecus M. Braun, X-ray Systems, Graz) aufgenommen. Die Röntgenstrahlung stammte aus einer konventionellen Röntgenquelle (Seifert Generator ID3003) die $\text{CuK}_{\alpha 1,2}$ Strahlung (50 kV, 40 mA, Ni-Filter) liefert. Der Standard K-PR Probenhalter der Kamera wurde modifiziert und mit einer Temperiereinheit ausgestattet, die mit einer absoluten Genauigkeit von $\pm 0,07$ °C arbeitet. Die automatische Aufnahme der Proben temperatur, sowie die Möglichkeit temperaturabhängige Messungen durchzuführen, wurden in die Gerätesoftware integriert ^{(*)1}. Die Röntgen Daten wurden entschmiert und unter Verwendung einer direkten Methode zur Strahlhöhenkorrektur bearbeitet (Singh et al., 1993).

Die röntgendiffraktometrischen Messungen der Substanzen SiGlu10, SiGlu12, SiGlu18 und SiGal12 wurden mit einer rotierenden Kupfer-Anode (M18XHF-SRA, MacScience Co, Ltd) bei 45 kV und 120 mA an der TU München (FRMII, Garching) durchgeführt. Bei einem Winkel von 6° betrug die Querschnittsfläche des Strahls $0,3 \text{ mm} * 0,3 \text{ mm}$. Ein Primärstrahlmonochromator (Ge (111), unsymmetrische ($7,5^\circ$) Johanson Geometrie im hinteren Brennpunkt, Radius: 926 mm) wurde so eingestellt, dass $\text{CuK}_{\alpha 1}$ Strahlung erhalten wurde. Die Querschnittsfläche des Röntgenstrahls auf der Probe betrug etwa 1 mm^2 . Die Diffraktogramme wurden mit dem gebogenem, gasgefüllten, ortssensitiven Detektor CPS 120 (Inel, Frankreich) aufgenommen. Die Kalibrierung erfolgte auf Tripalmitin als Referenzsubstanz und die Belichtungszeit betrug 900 s.

Die beiden Substanzen SiGal18 und SiGlu8 wurden mittels Ni-Folie gefilterter Cu-K_{α} -Röntgenstrahlung (40 kV, 35 mA, $\lambda=1,54$ Angström) belichtet. Die Detektion erfolgte mittels zweidimensionalem Detektor HI-STAR, Siemens AG; Probenhalter: Glasplättchen auf Alu-Platte, beheizt mit Heizfolie, in Teflon-Konstruktion (Selbstbau des Instituts für Physikalische Chemie, MLU Halle); Probe-Detektor-Abstand 90 mm.

6.1.4 Polarisationsmikroskopie

Die polarisationsmikroskopischen Untersuchungen wurden mit einem Axioplan 2 Mikroskop (Carl Zeiss GmbH, Jena) durchgeführt. Das Mikroskop ist mit einer Linkam THMS 600 Heiz- und Kühlkammer ausgestattet, die mittels Linkam TP 93 Heiztisch Regler temperiert wird. Die absolute Temperaturgenauigkeit beträgt $\pm 0,1$ °C.

^{(*)1} Sowohl die Programme zur Daten Aufnahme („MTX“ und „ASAX“) als auch das Programm zur Daten Bearbeitung („swax2xy“) sind frei von Herrn Dr. Tobias Unruh erhältlich.

6.1.5 Elektronenmikroskopie

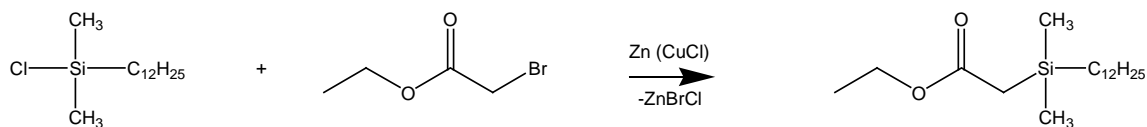
Die elektronenmikroskopischen Bilder wurden am elektronenmikroskopischen Zentrum der Friedrich-Schiller-Universität aufgenommen. Vor der elektronenmikroskopischen Betrachtung wurden die vesikulären Dispersionen mittels Gefrierbruch-Ätztechnik präpariert. Dazu wurden sie zwischen zwei Kupferplättchen verteilt und durch Eintauchen in flüssiges Propan, welches mit flüssigem Stickstoff gekühlt wurde, bei einer Abkühlrate von 3000-5000 K/s schockgefroren. Gefrierbruch und Ätzung erfolgten mit der BAF 400 T (Balzers, Liechtenstein) Gefrierbrucharanlage. Anschließend wurden sie unter einem Winkel von 35° mit Platin und Kohlenstoff bis zu einer Schichtdicke von 2 nm bedampft. Die entstandenen Abdrücke wurden mit heißer Salpetersäure gereinigt und mit bidestilliertem Wasser gewaschen. Anschließend erfolgt die Betrachtung mit dem Transmissions-Elektronenmikroskop EM 900 (Carl Zeiss GmbH, Jena).

6.1.6 Massenspektrometrie

Die massenspektrometrischen Untersuchungen wurden an einem Finnigan LCQ Classic Ionenfallen Massenspektrometer der Firma Thermo Electron Company (San José, Kalifornien, USA) mittel Elektrospray-Ionisation (ESI) durchgeführt. Die in Chloroform oder Methanol gelösten Proben wurden direkt mittels Spritzenpumpe bei einem Fluss von 20 µl/min injiziert.

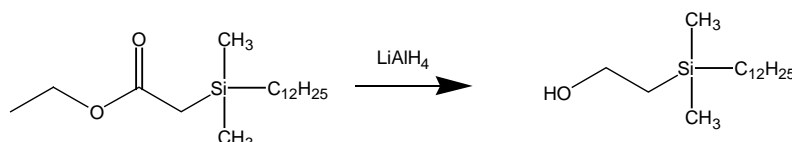
6.2. Synthesevorschriften

6.2.1 Synthese von Dimethyldodecylsilylessigsäureethylester



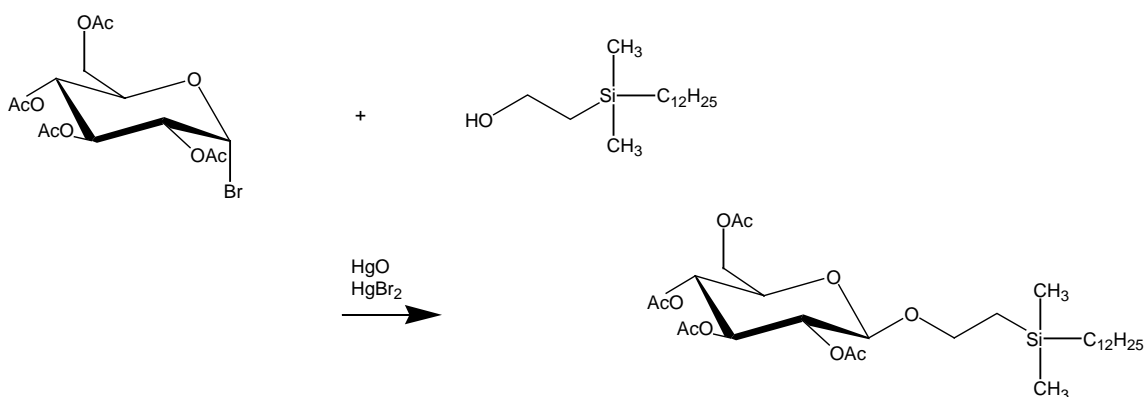
In einem 500 ml Dreihalskolben mit Magnetrührer, 250 ml Schlenk-Tropftrichter und Rückflusskühler werden 10,0 g (150 mmol) Zinkstaub zusammen mit 1,5 g (15 mmol) wasserfreiem Kupfer(I)chlorid eingewogen und die gesamte Apparatur mit Argon sekuriert. Anschließend werden 30,4 ml (100 mmol) Dimethyldodecylchlorosilan und 16,92 ml (150 mmol) Bromessigsäureethylester in einer Mischung aus 100 ml trockenem Benzol und 40 ml absolutem Diethylether im Schlenk-Tropftrichter gelöst. Die Mischung aus Kupfer(I)chlorid und Zinkstaub wird in 100 ml trockenem Benzol suspendiert und unter Rühren bis zum leichten Rückfluss erhitzt. Nun wird die Mischung aus Dimethyldodecylchlorosilan und Bromessigsäureethylester über einen Zeitraum von ca. 60 min so zugetropft, dass die Reaktion unter Kontrolle gehalten werden kann. Es wird zwei Mal für je acht Stunden unter Argonstrom am Rückfluss gekocht, wobei über Nacht bei Raumtemperatur gerührt wird. Anschließend wird noch 24 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. DC-Kontrolle (Toluol/Petrolether 2:1) zeigt die Bildung der Zielverbindung ($R_f = 0,24$) an. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch unter Rühren in einem Eisbad abgekühlt und es werden 150 ml 0,75 N Salzsäure über einen Zeitraum vom 15 min zugetropft. Daraufhin wird die Mischung abgesaugt und das gelb gefärbte Filtrat mit 0,5 N Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird danach über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen im Vakuum werden 34,04 g gelb gefärbte Flüssigkeit erhalten, die anschließend säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Toluol/Petrolether 2:1) gereinigt wird. Es werden 15,62 g (49,65 mmol) Dimethyldodecylsilylessigsäureethylester als farblose Flüssigkeit erhalten, die bei $-35\text{ }^\circ\text{C}$ fest wird (Ausbeute 49,7 %).

6.2.2 Reduktion von Dimethyldodecylsilylessigsäureethylester zu Dimethyldodecylsilylethanol



In einem 500 ml Dreihalskolben mit Magnetrührer, 100 ml Schlenk-Tropftrichter und Rückflusskühler mit Argonaufsatz werden nach Sekurierung mit Argon, 30 mmol Lithiumaluminiumhydrid (30 ml 1M LiAlH₄-Lösung in Diethylether) zusammen mit 70 ml absolutem Diethylether vorgelegt. 15,73 g (50 mmol) Dimethyldodecylsilylessigsäureethylester werden in 60 ml absolutem Diethylether gelöst und so zugetropft, dass der Diethylether mäßig siedet. Nach Beendigung des Zutropfens wird die Mischung eine Stunde lang am Rückfluss gekocht. Danach werden noch mal 3 ml 1M LiAlH₄-Lösung zusammen mit 10 ml Diethylether zugetropft und die Mischung 2-3 weitere Stunden gekocht und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann kühlt man das Reaktionsgemisch mit einem Eisbad ab und tropft so lange Wasser zu, wie noch Wasserstoff entwickelt wird. Nun wird so lange 1N Salzsäure langsam zugetropft, bis sich der gebildete Aluminiumhydroxidniederschlag gerade auflöst (Bildung von löslichem Aluminiumchlorid). Die wässrige Phase wird abgetrennt und noch zwei Mal ausgeethert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abzug des Lösungsmittels verbleiben 13,37 g (49,06 mmol) Dimethyldodecylsilylethanol als leicht gelbliche Flüssigkeit mit einem R_F-Wert von 0,24 (Heptan/Essigsäureethylester 3:2), die bei 1,4 °C zu einem Wachs erstarrt (Ausbeute: 98,0 %).

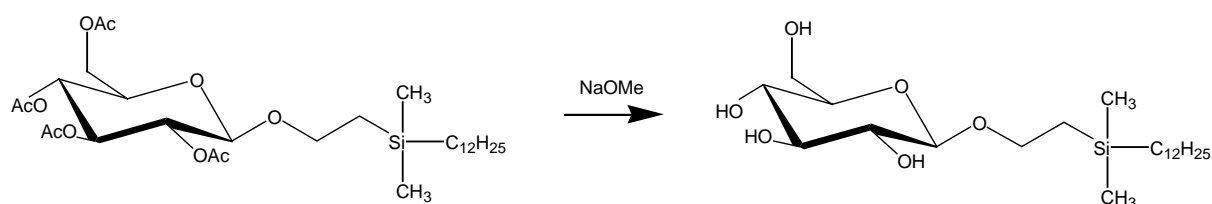
6.2.3 Synthese von 2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]-β-D-glucopyranosid



4,0 g (9,43 mmol) α -D-Acetobromoglucose, 2,04 g (9,43 mmol) Quecksilber(II)oxid, 3,4 g (9,43 mmol) Quecksilberbromid und 2,57 g (18,86 mmol) Calciumsulfat werden in einen abgedunkelten 250 ml Zweihalskolben mit Magnetrührer eingewogen und der Kolben mit Argon sekuriert. 3,86 g (14,15 mmol) Dimethyldodecylsilylethanol werden in 70 ml getrocknetem Chloroform gelöst und zugegeben. Die Mischung wird vier Tage bei Raumtemperatur unter Argonstrom gerührt. DC-Kontrolle (Heptan/Essigsäureethylester 2:1)

zeigt die Abwesenheit der α -D-Acetobromglukose zu Gunsten eines höher laufenden Produktes ($R_f = 0,25$). Es werden ca. 2 g Filter Cel zugegeben und eine Stunde lang gerührt. Nach anschließender Filtration wird das Filtrat sowohl mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung als auch mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abzug des Lösungsmittels verbleiben 7,95 g leicht gelbliche Flüssigkeit, die anschließend säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Heptan/Essigsäureethylester 2:1) gereinigt wird. Dabei ist eine reine Abtrennung der Zielverbindung nicht möglich. Es können zunächst nur 5,37 g einer Mischung aus der Zielverbindung und dem nicht umgesetzten Ausgangsstoff Dimethyldodecylsilylethanol in Form einer leicht gelblichen Flüssigkeit isoliert werden. Die Abtrennung des Ausgangsstoffes erfolgt erst nach anschließender Deacetylierung. Auf Grund der dabei zurückgewonnenen Menge an Dimethyldodecylsilylethanol kann die Menge an dargestelltem 2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]- β -D-glucopyranosid zu 3,97 g (6,58 mmol) bestimmt werden (Ausbeute: 69,8 %).

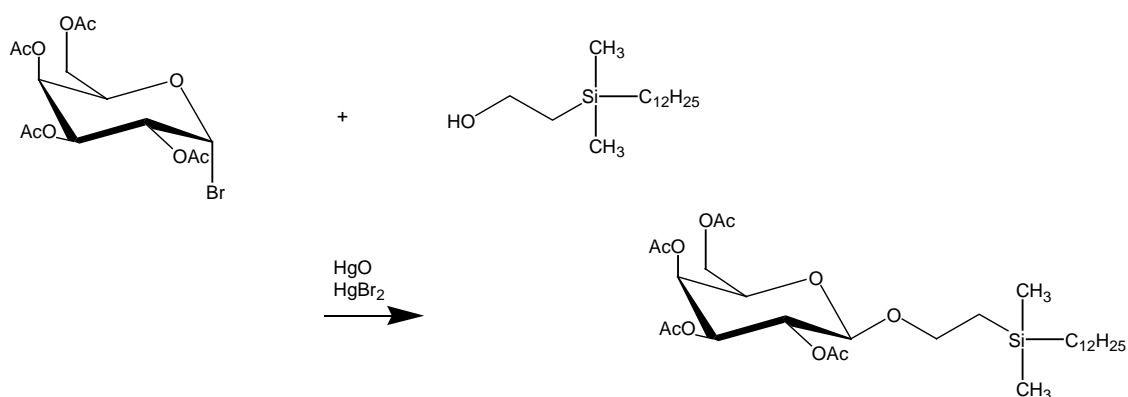
6.2.4 Synthese von 2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl- β -D-glucopyranosid



In einem 100 ml Kolben werden unter Argonstrom 5 g der Mischung aus 2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]- β -D-glucopyranosid und Dimethyldodecylsilylethanol in 60 ml absolutem Methanol gelöst und mit 1 ml einer frisch hergestellten 1 molaren Natriummethanolat-Lösung (230 mg Natrium gelöst in 10 ml absolutem Methanol) versetzt. Die Mischung wird so lange bei Raumtemperatur gerührt, bis DC-Kontrolle (Chloroform/Methanol 9:1; $R_f = 0,21$) die Vollständigkeit der Reaktion anzeigt. Nun wird zur Neutralisation schwach saures Ionenaustauscherharz zugegeben und die Mischung für einige Minuten gerührt. Nach vollständiger Neutralisation wird das Ionenaustauscherharz abfiltriert, mit Methanol gewaschen und das Filtrat eingeeengt. Es verbleiben 3,84 g gelbliche, zähe Flüssigkeit, die nachfolgend säulenchromatographisch gereinigt wird (Kieselgel 60). Dabei wird eine Chloroform/Methanol-Mischung zunächst im Verhältnis 95:5 solange verwendet, bis Dimethyldodecylsilylethanol vollständig eluiert wurde. Die weitere säulenchromatographische Reinigung erfolgt mit Chloroform/Methanol im Verhältnis 9:1.

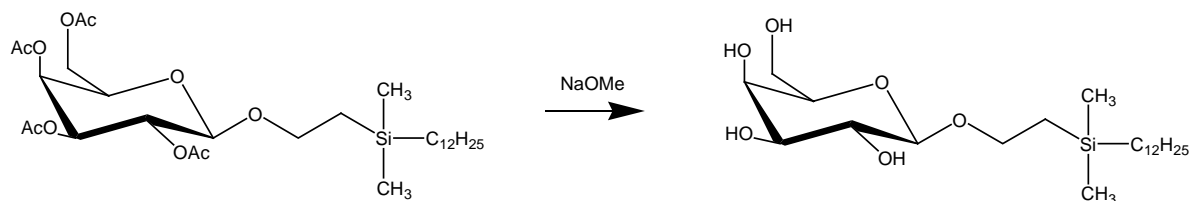
Zuletzt wird die Substanz nach Abzug des Laufmittels zur Umkristallisation in wenig warmen Aceton gelöst und mit der 20-fachen Menge niedrig siedendem Petrolether versetzt. Im Kalten fällt das Produkt aus, das mittels G3-Fritte abgesaugt wird. Die Umkristallisation wird ggf. wiederholt, bis die vollständige Reinheit der Substanz erreicht ist. Die vollständige Trocknung erfolgt im Exsikkator. Es werden 1448,2 mg (3,33 mmol) Zielverbindung in Form von rein weißem, fein kristallinem Pulver erhalten (Ausbeute 54,3 %, berechnet auf die reine Ausgangsverbindung).

6.2.5 Synthese von 2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]- β -D-galaktopyranosid



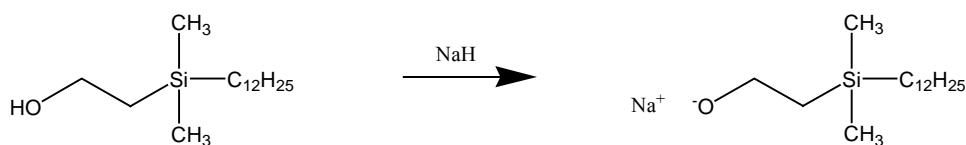
Die Synthese erfolgt analog zu den unter 6.2.3 beschriebenen Bedingungen. Vorgelegt werden 6,35 g (14,68 mmol) α -D-Acetobromgalaktose, 3,18 g (14,68 mmol) Quecksilber(II)oxid, 5,29 g (14,68 mmol) Quecksilberbromid und 4,00 g (29,36 mmol) Calciumsulfat. 6,00 g (22,02 mmol) Dimethyldodecylsilylethanol werden in 85 ml getrocknetem Chloroform gelöst und zugegeben. Die Mischung wird fünf Tage bei Raumtemperatur unter Argonstrom gerührt. DC-Kontrolle (Heptan/Essigsäureethylester 3:2) zeigt die Abwesenheit der α -D-Acetobromgalaktose zu Gunsten eines höher laufenden Produktes ($R_f = 0,31$). Es werden ca. 3 g Filter Cel zugegeben und eine Stunde lang gerührt. Nach Aufarbeitung verbleiben 11,43 g klare, farblose Flüssigkeit. Nach säulenchromatographischer Reinigung werden 8,62 g einer Mischung aus der Zielverbindung und dem nicht umgesetzten Dimethyldodecylsilylethanol in Form einer farblosen Flüssigkeit isoliert. Auf Grund der nach der Deacetylierung zurückgewonnenen Menge Dimethyldodecylsilylethanol kann die Menge an dargestelltem 2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]- β -D-galaktopyranosid zu 6,34 g (10,51 mmol) bestimmt werden (Ausbeute: 71,6 %).

6.2.6 Synthese von 2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl- β -D-galaktopyranosid



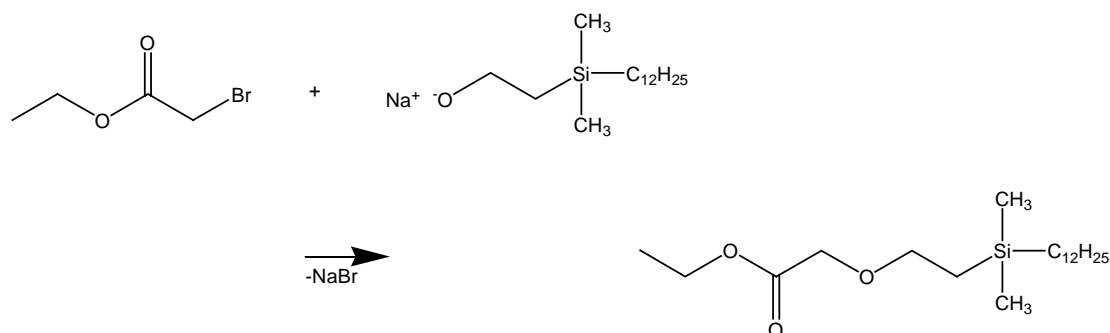
Die Deacetylierung erfolgt zunächst unter den in Kapitel 6.2.4 beschriebenen Bedingungen. Es werden 8,27 g der Mischung aus 2-(Dimethyldodecylsilyl)-ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]- β -D-galaktopyranosid und Dimethyldodecylsilylethanol in einem 250 ml 2-Halskolben in 80 ml absolutem Methanol gelöst und mit 2,0 ml der frisch hergestellten 1 molaren Natriummethanolat-Lösung versetzt. DC-Kontrolle ($R_f = 0,21$) zeigt die Vollständigkeit der Reaktion an. Es verbleiben nach Aufarbeitung 6,45 g gelbliche, sirupöse Substanz, die säulenchromatographisch (Gradientensäule) gereinigt wird. Anschließend wird die Substanz nach Abzug des Laufmittels zur Umkristallisation in wenig warmen Aceton gelöst und mit der 20-fachen Menge Hexan versetzt. Im Kalten fällt das Produkt aus. Dieses wird in Zentrifugengläser umgefüllt und je 10 min bei 3000 * g und 4 °C zentrifugiert. Der Rückstand wird drei Mal mit frischem Hexan resuspendiert und erneut zentrifugiert. Die Umkristallisation wird ggf. bis zur vollständigen Reinheit wiederholt. Die Trocknung erfolgt im Exsikkator. Es werden 2927,5 mg (6,73 mmol) rein weißes, sehr fein kristallines Pulver erhalten (Ausbeute 64,1 %, berechnet auf die reine Ausgangsverbindung).

6.2.7 Darstellung von Natriumdimethyldodecylsilylethanolat



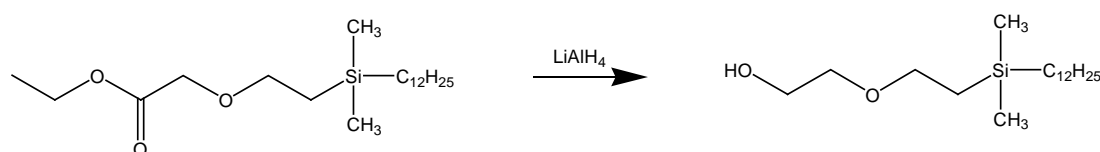
In einem 250 ml Dreihalskolben mit Schlenk-Tropftrichter und Rückflusskühler werden nach Sekurieren mit Argon 0,93 g Natriumhydrid 60% in Paraffin (= 0,56 g Natriumhydrid = 23,15 mmol) in 50 ml trockenem Toluol suspendiert. 6,31 g 2-(Dimethyldodecylsilyl)ethanol (23,15 mmol) werden ebenfalls in 50 ml Toluol gelöst und über den Tropftrichter bei 40-50 °C eine Stunde lang zugetropft. Anschließend wird noch zwei Stunden bei 50-60 °C weitergerührt.

6.2.8 Synthese von 2-O-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl-essigsäureethylester



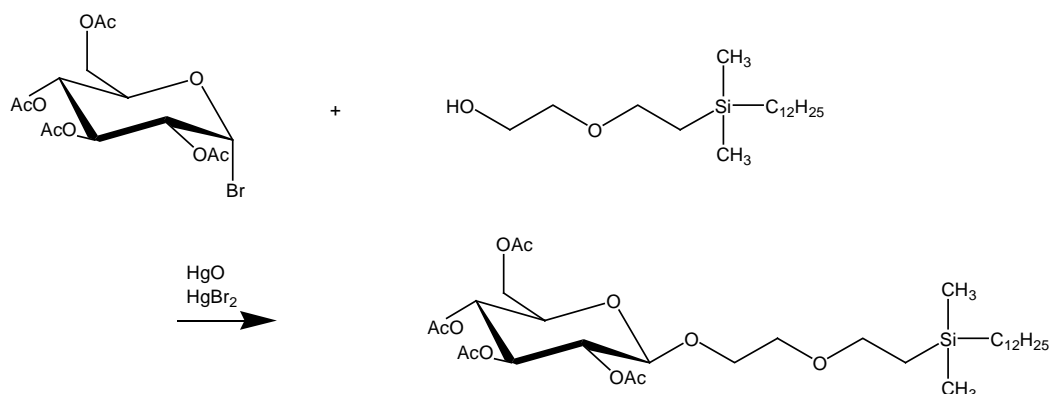
Nachdem das Reaktionsgemisch, welches das Natriumsilylalkylethanolat enthält (6.2.7), zwei Stunden gerührt wurde, werden 2,56 ml (23,15 mmol) Bromessigsäureethylester, gelöst in 50 ml Toluol, über 15 min zugetropft und die Mischung unter Rühren auf 100 °C erhitzt, so dass sich ein leichter Rückfluss einstellt. Die Reaktionsmischung wird zwei Mal für jeweils sieben Stunden gekocht, wobei über Nacht gerührt wird. Die Vollständigkeit der Reaktion zeigt sich bei DC-Kontrolle (Heptan/Essigsäureethylester 3:2) durch die Abwesenheit der Ausgangsverbindung zu Gunsten eines höher laufenden Produktes ($R_f = 0,61$). Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 0,25 N Salzsäure gewaschen. Nach Abzug des Lösungsmittels verbleiben 8,88 g rötlich-gelbe Flüssigkeit, die säulenchromatographisch gereinigt wird. Es werden 6,79 g (18,93 mmol) Zielverbindung in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten, die auch bei -40 °C nicht fest wird (Ausbeute 81,8 %).

6.2.9 Reduktion von 2-O-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl-essigsäureethylester zum Alkohol



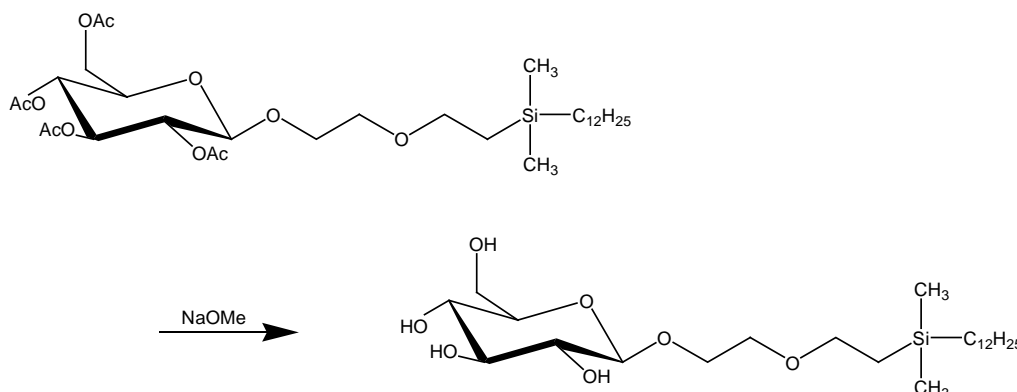
Die Reduktion erfolgt analog zu der unter 6.2.2 beschriebenen Vorschrift. Eingesetzt werden 6,79 g (18,93 mmol) 2-O-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl-essigsäureethylester. Zur Reduktion werden zunächst 14 ml und nach einstündigem Kochen nochmals 1,5 ml 1N Lithiumaluminiumhydrid-Lösung verwendet. Erhalten werden 4,76 g einer Mischung aus 2-O-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl-ethanol und Dimethyldodecylsilylethanol als gelbliche Flüssigkeit, die bei Lagerung im Tiefkühlschrank zu einem leicht gelblichen Wachs erstarrt, welches bei -15,0 °C schmilzt.

6.2.10 Synthese von Dimethyldodecylsilyl-diethoxy-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl)- β -D-glucopyranosid



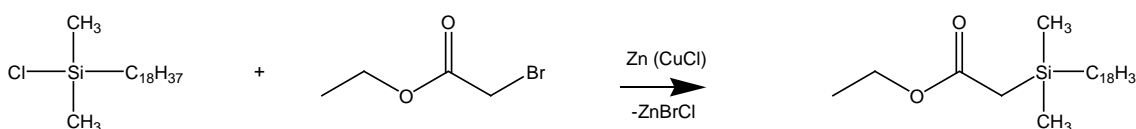
Die Darstellung erfolgt analog zu der unter 6.2.3 beschriebenen Vorschrift. Eingesetzt werden 4,0 g (9,42 mmol) α -D-Acetobromglukose, 2,04 g (9,42 mmol) Quecksilber(II)oxid, 3,4 g (9,42 mmol) Quecksilberbromid und 2,53 g (18,56 mmol) Calciumsulfat. 4,48 g (ca. 14,6 mmol) der Mischung aus 2-O-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl-ethanol und Dimethyldodecylsilylethanol werden in 70 ml getrocknetem Chloroform gelöst und zugegeben. Die Reaktionszeit beträgt vier Tage. DC-Kontrolle zeigt die Abwesenheit der α -D-Acetobromglukose zu Gunsten eines höher laufenden Produktes ($R_f = 0,25$) an. Es werden ca. 2 g Filter Cel zugegeben und eine Stunde lang gerührt. Nach der Aufarbeitung verbleiben 7,74 g gelbliche Flüssigkeit. Nach säulenchromatographischer Reinigung werden 4,54 g einer Mischung, die sowohl aus der Zielverbindung als auch aus 2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]- β -D-glucopyranosid sowie der nicht umgesetzten Ausgangsstoffmischung aus 2-O-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl-ethanol und Dimethyldodecylsilylethanol besteht, isoliert. Auf Grund der nach der Deacetylierung zurückgewonnenen Menge an Ausgangsstoffmischung kann die Menge an dargestellter Mischung aus Dimethyldodecylsilyl-diethoxy-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl)- β -D-glucopyranosid und 2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]- β -D-glucopyranosid zu 2,75 g bestimmt werden.

6.2.11 Synthese von Dimethyldodecylsilyl-diethoxy- β -D-glucoopyranosid



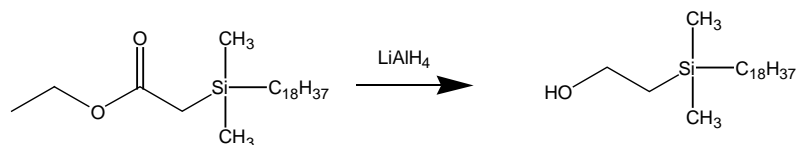
Die Deacetylierung verläuft analog zu Vorschrift 6.2.4. Eingesetzt werden 4,3 g der säulenchromatographisch gereinigten Mischung aus 6.2.10, die in 50 ml absolutem Methanol gelöst wird, und 1 ml einer frisch hergestellten 1 molaren Natriummethanolat-Lösung. DC-Kontrolle ($R_f=0,21$) zeigt die Vollständigkeit der Reaktion an. Die säulenchromatographische Reinigung mittels Gradientensäule erfolgt von 3,55 g gelblicher, zäher Flüssigkeit. Nach Umkristallisation und Trocknung werden 576,4 mg einer Mischung aus der Zielverbindung und 2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl- β -D-glucoopyranosid in Form von rein weißem, fein kristallinem Pulver erhalten.

6.2.12 Synthese von 2-(Dimethyloctadecylsilyl)essigsäureethylester



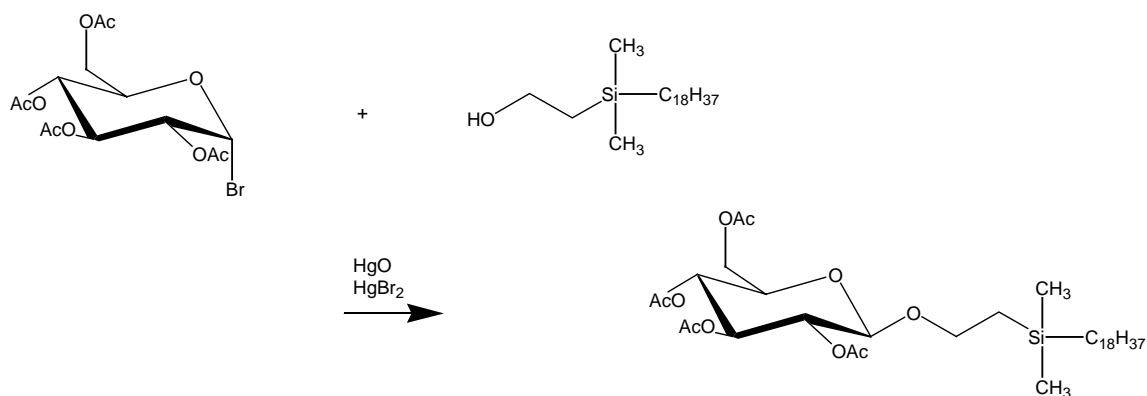
Die Darstellung erfolgt analog zu den unter 6.2.1 beschriebenen Bedingungen. Es werden 34,71 g (100 mmol) Dimethyloctadecylchlorosilan eingesetzt. Die Zutropfzeit beträgt 45 min. Es wird drei Mal für je acht Stunden am Rückfluss gekocht, wobei jeweils über Nacht gerührt wird. DC-Kontrolle zeigt die Bildung der Zielverbindung an ($R_f = 0,24$). Nach dem Einengen im Vakuum verbleiben 46,45 g gelb gefärbte Flüssigkeit, die säulenchromatographisch gereinigt wird. Danach werden 11,2 g (28,08 mmol) Zielverbindung als klare Flüssigkeit erhalten, die im Kühlschrank zu einem weißen Wachs erstarrt, das bei 5,1 °C schmilzt (Ausbeute 28,1%).

6.2.13 Reduktion von 2-(Dimethyloctadecylsilyl)essigsäureethylester zum Alkohol



Die Reduktion erfolgt analog zu der unter 6.2.2 beschriebenen Vorschrift. Eingesetzt werden 10,41 g (26,1 mmol) Dimethyloctadecylsilylessigsäureethylester. Zur Reduktion werden zunächst 17 ml und nach einstündigem Kochen nochmals 2 ml 1N Lithiumaluminiumhydrid-Lösung verwendet. Erhalten werden 8,87 g (24,87 mmol) Dimethyloctadecylsilylethanol (Ausbeute 95,3 %).

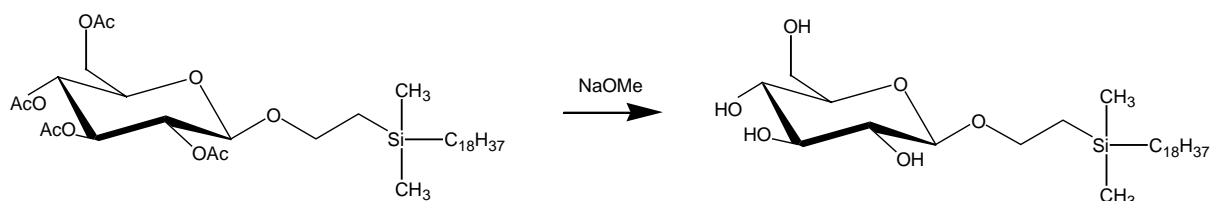
6.2.14 Synthese von 2-(Dimethyloctadecylsilyl)ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]- β -D-glucopyranosid



Die Darstellung erfolgt analog zu der unter 6.2.3 beschriebenen Vorschrift. Eingesetzt werden 5,46 g (12,9 mmol) α -D-Acetobromglucose, 2,79 g (12,9 mmol) Quecksilber(II)oxid, 4,64 g (12,9 mmol) Quecksilberbromid und 3,51 g (25,8 mmol) Calciumsulfat. 6,9 g (19,35 mmol) Dimethyloctadecylsilylethanol werden in 85 ml getrocknetem Chloroform gelöst und zugegeben. Die Reaktionszeit beträgt sieben Tage. DC-Kontrolle zeigt die Abwesenheit der α -D-Acetobromglucose zu Gunsten eines höher laufenden Produktes ($R_f = 0,31$). Es werden ca. 3,5 g Filter Cel zugegeben und eine Stunde lang gerührt. Nach der Aufarbeitung verbleiben 12,93 g leicht gelbliche Flüssigkeit, die anschließend säulenchromatographisch gereinigt wird. Dabei werden 8,67 g einer Mischung aus der Zielverbindung und dem nicht umgesetzten Ausgangsstoff Dimethyldodecylsilylethanol in Form einer leicht gelblichen Flüssigkeit, die bei Raumtemperatur fest wird, isoliert. Auf Grund der nach der Deacetylierung zurückgewonnenen Menge an Dimethyloctadecylsilylethanol kann die Menge

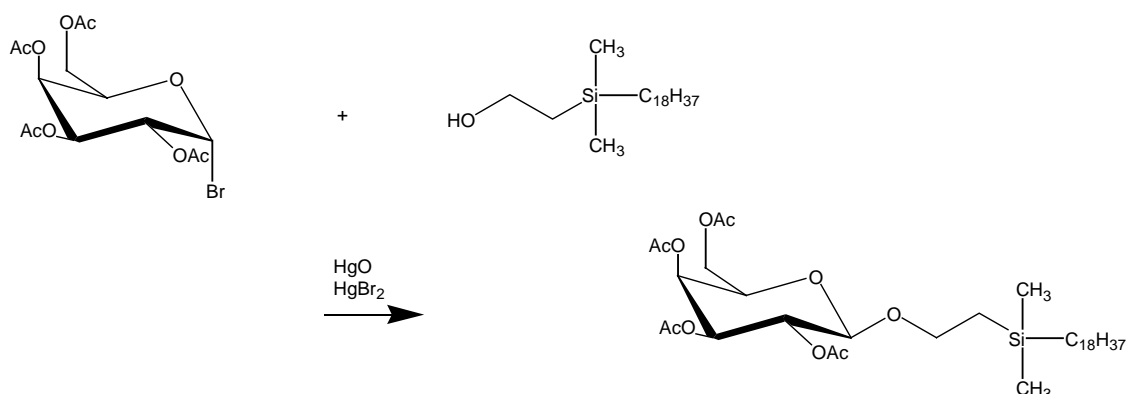
an dargestelltem 2-(Dimethyloctadecylsilyl)ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]- β -D-glucopyranosid zu 6,06 g (8,82 mmol) bestimmt werden (Ausbeute: 45,6 %).

6.2.15 Synthese von 2-(Dimethyloctadecylsilyl)ethyl- β -D-glucopyranosid



Die Deprotektion erfolgt analog zu der unter 6.2.4 beschriebenen Vorschrift. Eingesetzt werden 8,6 g der Mischung aus 2-(Dimethyloctadecylsilyl)ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]- β -D-glucopyranosid und Dimethyloctadecylsilylethanol, gelöst in einem 250 ml Kolben in 90 ml absolutem Methanol. Zugegeben werden 2 ml der frisch hergestellten 1 molaren Natriummethanolat-Lösung. Zunächst unvollständig gelöste Substanz löst sich nach Zugabe der Natriummethanolat-Lösung innerhalb weniger Minuten. Die Vollständigkeit der Reaktion wird durch DC-Kontrolle ($R_f = 0,17$) angezeigt. Es verbleiben 7,6 g gelbliche, zähe Flüssigkeit, die nachfolgend säulenchromatographisch mittels Gradientensäule gereinigt, umkristallisiert (lösen in wenig warmen Chloroform) und getrocknet wird. Es werden 2695,4 mg (5,2 mmol) Zielverbindung in Form von reinem, weißen, fein kristallinem Pulver erhalten (Ausbeute 59,0%, berechnet auf die reine Ausgangsverbindung).

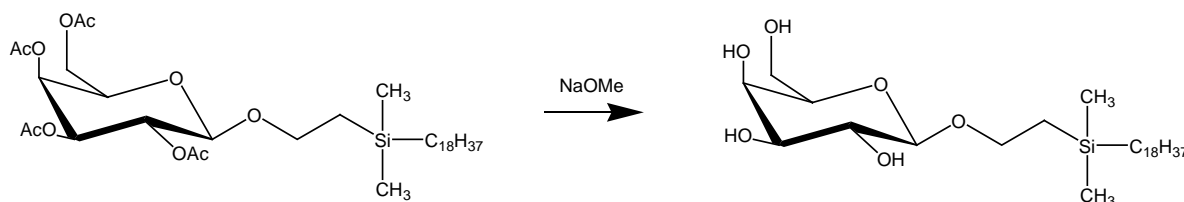
6.2.16 Synthese von 2-(Dimethyloctadecylsilyl)ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]- β -D-galaktopyranosid



Die Darstellung erfolgt analog zu der unter 6.2.3 beschriebenen Vorschrift. Eingesetzt werden 7,11 g (16,45 mmol) α -D-Acetobromgalaktose, 3,56 g (16,45 mmol) Quecksilber(II)oxid, 5,93 g (16,45 mmol) Quecksilberbromid und 4,48 g (32,9 mmol) Calciumsulfat. 8,8 g (24,65 mmol) Dimethyloctadecylsilylethanol werden in 90 ml getrocknetem Chloroform gelöst und

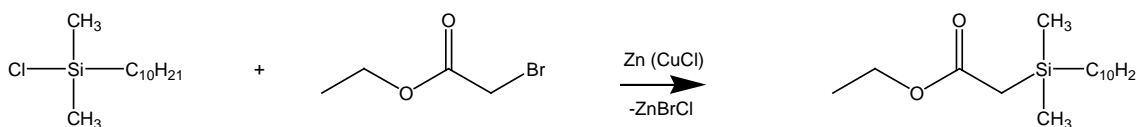
zugegeben. Die Reaktionszeit beträgt sieben Tage. DC-Kontrolle zeigt die Abwesenheit der α -D-Acetobromgalaktose zu Gunsten eines höher laufenden Produktes ($R_f = 0,26$) an. Es werden ca. 3,5 g Filter Cel zugegeben und eine Stunde lang gerührt. Nach der Aufarbeitung verbleiben 14,76 g leicht gelbliche Flüssigkeit. Nach säulenchromatographischer Reinigung werden 9,49 g einer Mischung aus der Zielverbindung und dem nicht umgesetzten Dimethyloctadecylsilylethanol isoliert. Auf Grund der nach der Deacetylierung zurückgewonnenen Menge an Dimethyloctadecylsilylethanol kann die Menge an dargestelltem 2-(Dimethyloctadecylsilyl)ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]- β -D-galaktopyranosid zu 7,42 g (10,8 mmol) bestimmt werden (Ausbeute: 65,7 %).

6.2.17 Synthese von 2-(Dimethyloctadecylsilyl)ethyl- β -D-galaktopyranosid



Die Deacetylierung verläuft analog zu Vorschrift 6.2.4. Eingesetzt werden 8,8 g der Mischung aus 2-(Dimethyloctadecylsilyl)ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]- β -D-galaktopyranosid und Dimethyloctadecylsilylethanol, die in 100 ml absolutem Methanol in einem 250 ml Kolben gelöst werden, und 2 ml der frisch hergestellten 1 molaren Natriummethanolat-Lösung. Zunächst unvollständig gelöste Substanz löst sich nach Zugabe der Natriummethanolat-Lösung innerhalb weniger Minuten. DC-Kontrolle ($R_f = 0,17$) zeigt die Vollständigkeit der Reaktion an. Die säulenchromatographische Reinigung mittels Gradientensäule erfolgt von 8,1 g gelblich, zäher Flüssigkeit. Zur Umkristallisation wird in wenig warmen Chloroform gelöst. Nach Trocknung werden 4288,3 mg (8,26 mmol) Zielverbindung in Form von rein weißem, fein kristallinem Pulver erhalten (Ausbeute 80,0 %, berechnet auf die reine Ausgangsverbindung).

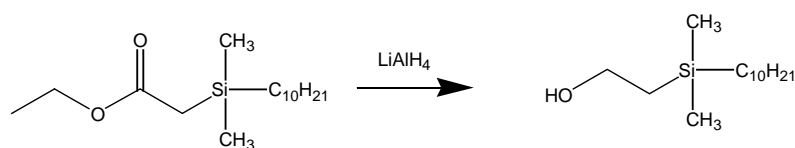
6.2.18 Synthese von Dimethyldecylsilylessigsäureethylester



Die Darstellung erfolgt analog zu den unter 6.2.1 beschriebenen Bedingungen. Es werden 10,65 g (161,79 mmol) Zinkstaub, 1,6 g (16,2 mmol) wasserfreies Kupfer(I)chlorid, 25,0 g

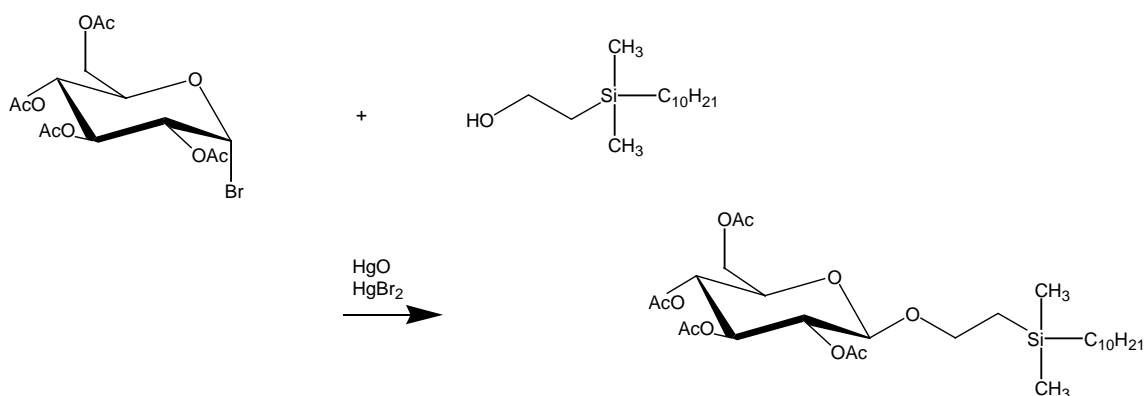
(106,44 mmol) Dimethyldecylchlorosilan und 18,0 ml (161,79 mmol) Bromessigsäureethylester eingesetzt. Die Zutropfzeit beträgt 60 min. Es wird zwei Mal für je acht Stunden am Rückfluss gekocht, wobei jeweils über Nacht gerührt wird. DC-Kontrolle zeigt die Bildung der Zielverbindung an ($R_f = 0,24$). Nach dem Einengen im Vakuum verbleiben 40,3 g rötlich braun gefärbte Flüssigkeit, die säulenchromatographisch gereinigt wird. Danach werden 19,32 g (64,28 mmol) Dimethyldecylsilylessigsäureethylester als farblose Flüssigkeit erhalten, die bei $-29,9\text{ }^\circ\text{C}$ fest wird (Ausbeute 62,3 %).

6.2.19 Reduktion von Dimethyldecylsilylessigsäureethylester zu Dimethyldecylsilylethanol



Die Reduktion erfolgt analog zu der unter 6.2.2 beschriebenen Vorschrift. Eingesetzt werden 15,6 g (51,9 mmol) Dimethyldecylsilylessigsäureethylester. Zur Reduktion werden zunächst 33 ml und nach einstündigem Kochen nochmals 3 ml 1N Lithiumaluminiumhydrid-Lösung verwendet. Erhalten werden 12,45 g (50,91 mmol) Dimethyldecylsilylethanol als leicht gelbliche Flüssigkeit, die bei Lagerung im Tiefkühlschrank zu einem weißen Wachs erstarrt, welches bei $-14,3\text{ }^\circ\text{C}$ schmilzt (Ausbeute 98,1 %).

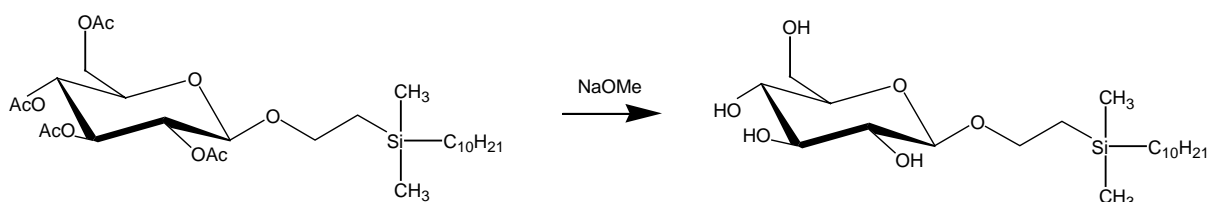
6.2.20 Synthese von 2-(Dimethyldecylsilyl)ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]- β -D-glucopyranosid



Die Darstellung erfolgt analog zu der unter 6.2.3 beschriebenen Vorschrift. Eingesetzt werden 8,09 g (19,1 mmol) α -D-Acetobromglukose, 4,15 g (19,1 mmol) Quecksilber(II)oxid, 6,88 g (19,1 mmol) Quecksilberbromid und 5,2 g (38,2 mmol) Calciumsulfat. 7,00 g (28,63 mmol) Dimethyldecylsilylethanol werden in 100 ml getrocknetem Chloroform gelöst und zugegeben.

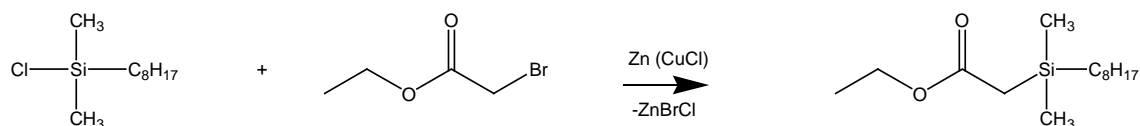
Die Reaktionszeit beträgt fünf Tage. DC-Kontrolle zeigt die Abwesenheit der α -D-Acetobromglukose zu Gunsten eines höher laufenden Produktes ($R_f = 0,20$) an. Es werden ca. 4 g Filter Cel zugegeben und eine Stunde lang gerührt. Nach der Aufarbeitung verbleiben 13,1 g farblose Flüssigkeit. Nach säulenchromatographischer Reinigung werden 8,84 g einer Mischung aus der Zielverbindung und dem nicht umgesetzten Dimethyldecylsilylethanol isoliert. Auf Grund der nach der Deacetylierung zurückgewonnenen Menge an Dimethyldecylsilylethanol kann die Menge an dargestelltem 2-(Dimethyldecylsilyl)ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]- β -D-glucopyranosid zu 6,84 g (11,9 mmol) bestimmt werden (Ausbeute: 62,3 %).

6.2.21 Synthese von 2-(Dimethyldecylsilyl)ethyl- β -D-glucopyranosid



Die Deacetylierung verläuft analog zu Vorschrift 6.2.4. Eingesetzt werden 8,71 g der Mischung aus 2-(Dimethyldecylsilyl)ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]- β -D-glucopyranosid und Dimethyl-decylsilylethanol, die in 90 ml absolutem Methanol in einem 250 ml Kolben gelöst werden, und 2 ml einer frisch hergestellten 1 molaren Natriummethanolat-Lösung. DC-Kontrolle ($R_f = 0,21$) zeigt die Vollständigkeit der Reaktion an. Die säulenchromatographische Reinigung mittels Gradientensäule erfolgt von 8,16 g gelblicher Flüssigkeit. Nach Umkristallisation und Trocknung werden 3318,2 mg (8,16 mmol) Zielverbindung in Form von rein weißem, fein kristallinem Pulver erhalten (Ausbeute 69,6 %, berechnet auf die reine Ausgangsverbindung).

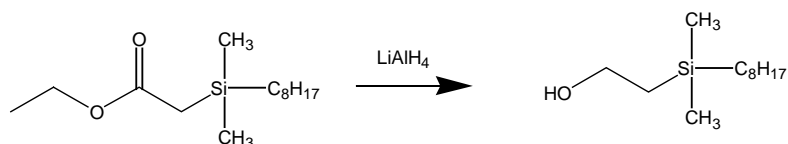
6.2.22 Synthese von Dimethyloctylsilylessigsäureethylester



Die Darstellung erfolgt analog zu den unter 6.2.1 beschriebenen Bedingungen. Es werden 24,56 ml (100 mmol) Dimethyloctylchlorsilan eingesetzt. Die Zutropfzeit beträgt 60 min. Es wird zwei Mal für je acht Stunden am Rückfluss gekocht, wobei jeweils über Nacht gerührt wird. DC-Kontrolle zeigt die Bildung der Zielverbindung an ($R_f = 0,24$). Nach dem Einengen

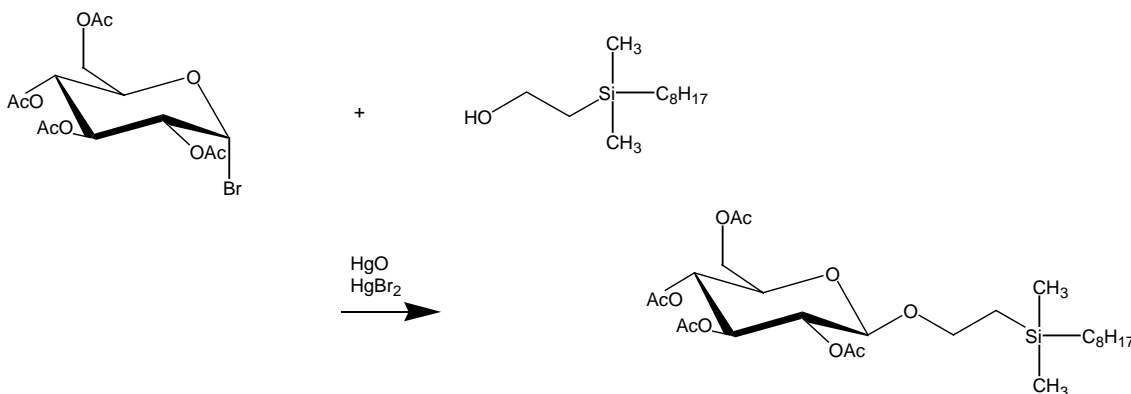
verbleiben 31,47 g orange gefärbte Flüssigkeit, die säulenchromatographisch gereinigt wird. Danach werden 12,66 g (46,46 mmol) Dimethyloctylsilylessigsäureethylester als farblose Flüssigkeit erhalten, die auch bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ nicht fest wird (Ausbeute 46,5 %).

6.2.23 Reduktion von Dimethyloctylsilylessigsäureethylester zu Dimethyloctylsilylethanol



Die Reduktion erfolgt analog zu der unter 6.2.2 beschriebenen Vorschrift. Eingesetzt werden 12,26 g (45,0 mmol) Dimethyloctylsilylessigsäureethylester. Zur Reduktion werden zunächst 28 ml und nach einstündigem Kochen nochmals 3 ml 1N Lithiumaluminiumhydrid-Lösung verwendet. Erhalten werden 9,63 g (44,49 mmol) Dimethyloctylsilylethanol (Ausbeute 98,9%).

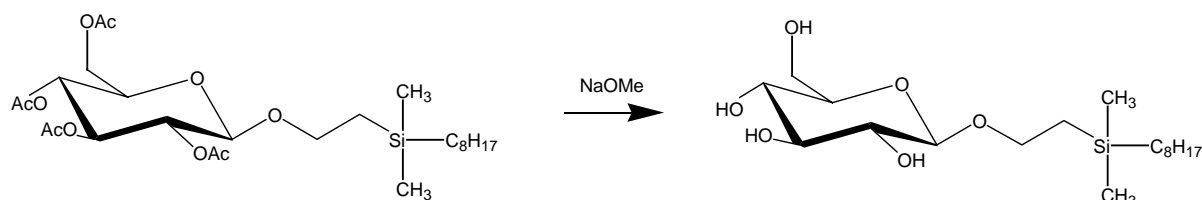
6.2.24 Synthese von 2-(Dimethyloctylsilyl)ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]- β -D-glucopyranosid



Die Darstellung erfolgt analog zu der unter 6.2.3 beschriebenen Vorschrift. Eingesetzt werden 10,0 g (23,83 mmol) α -D-Acetobromglukose, 5,16 g (23,83 mmol) Quecksilber(II)oxid, 8,6 g (23,83 mmol) Quecksilberbromid und 6,49 g (47,66 mmol) Calciumsulfat. 7,74 g (35,74 mmol) Dimethyloctylsilylethanol werden in 120 ml getrocknetem Chloroform gelöst und zugegeben. Die Reaktionszeit beträgt vier Tage. DC-Kontrolle zeigt die Abwesenheit der α -D-Acetobromglukose zu Gunsten eines höher laufenden Produktes ($R_f = 0,25$) an. Es werden ca. 5,5 g Filter Cel zugegeben und eine Stunde lang gerührt. Nach der Aufarbeitung verbleiben 16,3 g schwach gelbliche Flüssigkeit. Nach säulenchromatographischer Reinigung werden 12,93 g einer Mischung aus der Zielverbindung und dem nicht umgesetzten

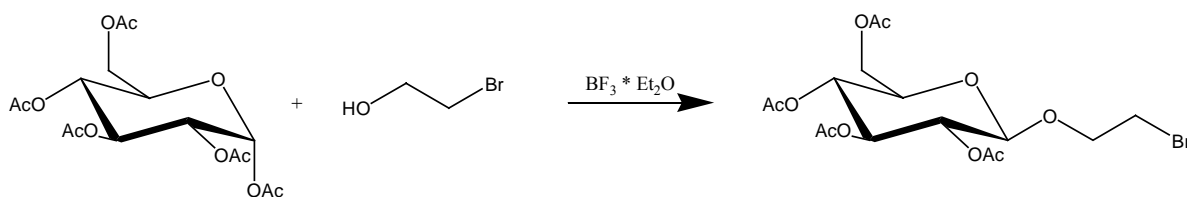
Dimethyloctylsilylethanol isoliert. Auf Grund der nach der Deacetylierung zurückgewonnenen Menge an Dimethyloctylsilylethanol kann die Menge an dargestelltem 2-(Dimethyloctylsilyl)ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]- β -D-glucopyranosid zu 10,29 g (17,84 mmol) bestimmt werden (Ausbeute: 74,9 %).

6.2.25 Synthese von 2-(Dimethyloctylsilyl)ethyl- β -D-glucopyranosid



Die Deacetylierung verläuft analog zu Vorschrift 6.2.4. Eingesetzt werden 11,04 g der Mischung aus 2-(Dimethyloctylsilyl)ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]- β -D-glucopyranosid und Dimethyl-octylsilylethanol, die in 110 ml absolutem Methanol in einem 250 ml Kolben gelöst werden, und 2 ml einer frisch hergestellten 1 molaren Natriummethanolat-Lösung. DC-Kontrolle ($R_f = 0,21$) zeigt die Vollständigkeit der Reaktion an. Die säulenchromatographische Reinigung mittels Gradientensäule erfolgt von 8,64 g farbloser, zäher Flüssigkeit. Nach Umkristallisation und Trocknung werden 3751,6 mg (9,91 mmol) Zielverbindung in Form von rein weißem, fein kristallinem Pulver erhalten (Ausbeute 61,6 %, berechnet auf die reine Ausgangsverbindung).

6.2.26 Synthese von (2-Bromethyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid



10,0 g (25,6 mmol) Pentaacetyl- β -D-Glukose und 2,17 ml (30,7 mmol) 2-Bromethanol werden in 100 ml trockenem Methylenchlorid in einem abgedunkelten 250 ml Zweihalskolben mit Tropftrichter gelöst. Bei 0 °C werden 18,16 ml (128 mmol) Bortrifluorid-Etherat über einen Zeitraum von 25 min zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird dann für eine Stunde bei 0 °C und weitere zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Endpunktsanzeige der Reaktion erfolgt durch DC-Kontrolle (Ethylacetat/Petrolether 1:1; $R_f=0,6$). Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 20 ml Methylenchlorid verdünnt und unter Rühren auf 100 ml Eiswasser gegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und mit

Wasser, gesättigter Natriumcarbonat-Lösung sowie gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Daraufhin wird die organische Schicht über Natriumsulfat getrocknet und im Rotationsverdampfer eingengt. Es folgt säulenchromatographische Reinigung (Ethylacetat/Petrolether, 1:1). Es werden 9,22 g (20,26 mmol) Produkt als kristalliner Feststoff erhalten (Ausbeute 79,1 %).

6.3. Vesikelpräparation

Die Präparation der vesikulären Dispersionen erfolgte nach der Filmbildungsmethode (Woodle und Papahadjopoulos, 1997; Struckmeyer, 2001). Dazu wurden von den vesikelbildenden Substanzen Stammlösungen der Konzentration 5 mmol/l in einer Mischung aus HPLC Chloroform und trockenem Methanol im Verhältnis 9:1 hergestellt. Von diesen Stammlösungen wurde jeweils 1 ml in einen 10 ml Spitzkolben verbracht und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen, so dass sich an der Gefäßwand ein dünner Film der Substanz bildet. Auf diesen Film wurden je 2 ml bidestilliertes Wasser gegeben und der Kolben dann für 30 min bei 50 °C im Ultraschallbad beschallt, wobei sich die Vesikeldispersionen bildeten.

6.4. Verwendete Materialien und Chemikalien

6.4.1 Kommerziell erworbene Chemikalien und Materialien

α -D-Acetobromgalaktose	Sigma-Aldrich
α -D-Acetobromglukose	Merck
aktiviertes Zink in Hexan	Sigma-Aldrich
Anilin	Merck
Argon 5.0	Messer Griesheim
Benzophenon	VEB Laborchemie Apolda
Bortifluorid-Etherat	Merck
Brombuttersäureethylester	Lancaster
Bromessigsäureethylester	Lancaster
2-Bromethanol	Fluka
Brompropionsäureethylester	Fluka
Bromthymolblau	Chemapol
Calciumsulfat	Merck
Celite Filter Cel	Fluka

DC-Platten Kieselgel 60, F ₂₅₄	Merck
Dimethyldecylchlorsilan	ABCR
Dimethyldodecylchlorsilan	Fluka
Dimethyloctadecylchlorsilan	ABCR
Dimethyloctylchlorsilan	ABCR
Diphenylamin	Merck
Diphosphorpentoxid	Diagonal
Duolite C433	Fluka
HPLC Chloroform	Baker
Iod	Lancaster
Ionentauscherharz Duolite C433	Merck
Kieselgel 60	Merck
Kupfer(I)chlorid	Riedel-de-Haen
Lithiumaluminiumhydrid 1N-Lösung in Ether	Sigma-Aldrich
Molekularsieb 3 Å	VEB Laborchemie Apolda
Natrium	Riedel-de-Haen
Natriumcarbonat	Riedel-de-Haen
Natriumchlorid	Grüssing
Natriumhydrid 60 % in Paraffin	Lancaster
Natriumcarbonat	Riedel-de-Haen
Natriumhydrogencarbonat	Merck
Natriumsulfat	Grüssing
niedrig siedender Petrolether (Siedebereich 30-50 °C)	Grüssing
Orthophosphorsäure 85 %	Grüssing
Pentaacetyl-β-D-Glukose	Sigma-Aldrich
Quecksilber(II)oxid	Merck
Quecksilberbromid	Riedel-de-Haen
Salzsäure 37 %	Grüssing
Zinkstaub	Lancaster

6.4.2 Trocknung von Lösungsmitteln

Chloroform, Methylenchlorid:

Die beiden Lösungsmittel werden zur Trocknung mit reichlich Diphosphorpentoxid (etwa 20g pro 500 ml) versetzt und 3-4 Stunden am Rückfluss gekocht. Anschließend werden sie abdestilliert und unter Lichtausschluss für höchstens drei Tage aufbewahrt.

Ether:

Zur Herstellung von absolutem Ether werden pro 500 ml etwa 20-30 g frisch klein geschnittenes Natrium zugesetzt und die Mischung gemeinsam mit einer Spatelspitze Benzophenon bis zur tief blauen Farbreaktion gekocht. Vor jeder Verwendung wird der Ether wieder ggf. unter Zugabe von frischem Natrium bis zu dieser Farbreaktion gekocht, anschließend abdestilliert und sofort verwendet.

Methanol:

Pro Liter Methanol werden 10 g Natrium zugesetzt. Nach Abklingen der Reaktion wird abdestilliert. Das Destillat wird über Molekularsieb 3 Å, welches zuvor für acht Stunden bei 400 °C getrocknet wurde, aufbewahrt.

Benzol, Toluol:

Beide Lösungsmittel werden mit Natrium und Benzophenon bis zur tief blauen Farbreaktion am Rückfluss gekocht, anschließend abdestilliert und über gepresstem Natriumdraht aufbewahrt.

6.4.3 Sprühreagenzien und Detektion

Bromthymolblau Sprühreagenz:

200 mg Bromthymolblau werden in wenig Ethanol gelöst und anschl. 400 mg KOH zugegeben. Die Mischung wird mit Wasser auf 1L aufgefüllt. Die besprühten DC-Platten werden im Trockenschrank auf 120 °C erwärmt.

Anilin-Diphenylamin-Phosphorsäure-Reagenz (Zucker-Reagenz):

Zur Herstellung einer Stammlösung werden 2 g Diphenylamin zusammen mit 2 ml Anilin in 200 ml Aceton gelöst. Vor der Verwendung werden 10 ml dieser Stammlösung mit 1 ml Orthophosphorsäure (85 %) versetzt und die DC-Platten damit besprüht. Anschließend werden sie auf einer Heizplatte bis zur Farbreaktion erhitzt (Jork et al., 1989).

7. Zusammenfassung

Siliziumhaltige Glykolipide stellen eine neue Substanzklasse dar, die unter anderem als Drug-Delivery-System eingesetzt werden könnte. Bisher wurden siliziumhaltige Glykolipide mit peracetylierter Zuckerkopfgruppe dargestellt, die über eine Si-O-Bindung an den unpolaren Rest gebunden ist. Die Deacetylierung dieser Verbindungen ist jedoch problematisch und gelang bisher nur mit geringen Ausbeuten. Erste Untersuchungen in unserer Arbeitsgruppe haben gezeigt, dass der Austausch der Si-O-Bindung durch eine Si-C-Bindung zu Verbindungen führt, die leichter einer Deacetylierung zugänglich sind. Gegenstand der vorliegenden Arbeit war, basierend auf diesen Untersuchungen, einen Routine-Syntheseweg zu entwickeln, durch den siliziumhaltige Glykolipide mit freien OH-Gruppen in einem Reinheitsgrad und in Mengen darstellbar sind, die nachfolgende Untersuchungen zulassen. Zunächst wurden dazu aus langkettigen Dimethylalkylchlorsilanen (C8, C10, C12, C18) Si-C-gebundene Ester dargestellt. Dafür wurden die Chlorsilane mit α -Bromestern und Zink unter Reformatsky Bedingungen zu α -Silylestern umgesetzt. Die Reaktion musste dabei so beeinflusst werden, dass sie in Richtung des gewünschten Produktes und nicht in Richtung eines Si-O-gebundenen Nebenproduktes verläuft. Um dies zu erreichen wurde der Einfluss verschiedener Faktoren wie der Art des verwendeten Metalls und dessen Aktivierung, die eingesetzten Lösungsmittel, die Reaktionstemperatur sowie unterschiedliche Katalysatoren untersucht. Der katalytische Einsatz von Kupfer(I)chlorid hat sich dabei als Schlüssel zur Initialisierung der Reaktion und zur Darstellung der Si-C-gebundenen Ester herausgestellt. Anschließend ließen sich die gebildeten Carbonsäureester mit Hilfe von komplexen Metallhydriden gut bis auf die Stufe des primären Alkohols reduzieren. Zur Glykosylierung dieser Alkohole hat sich die Königs-Knorr Reaktion als geeignetste Methode herausgestellt. Die Deprotektion der so dargestellten siliziumhaltigen Glykoside konnte nachfolgend durch Hydrolyse der Acetylreste mit einem Alkalialkoholat in absolutem Methanol erfolgen. Auf diese Weise wurden folgende Zielverbindungen mit durchweg guten Ausbeuten dargestellt:

- 2-(Dimethyloctylsilyl)ethyl- β -D-glucoopyranosid (SiGlu8)
- 2-(Dimethyldecylsilyl)ethyl- β -D-glucoopyranosid (SiGlu10)
- 2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl- β -D-glucoopyranosid (SiGlu12)
- 2-(Dimethyloctadecylsilyl)ethyl- β -D-glucoopyranosid (SiGlu18)
- 2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl- β -D-galaktopyranosid (SiGal12)
- 2-(Dimethyloctadecylsilyl)ethyl- β -D-galaktopyranosid (SiGal18)

Alle hergestellten Verbindungen wurden durch ^1H -NMR-, ^{13}C -NMR- und ^{29}Si -NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie sowie durch IR- und Raman-Spektroskopie identifiziert und charakterisiert.

Anschließend wurden die im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Verbindungen physikochemisch charakterisiert, wozu eine Kombination aus Differential Scanning Calorimetrie (DSC), FT-Raman-Spektroskopie und Röntgendiffraktometrie zur Anwendung kam. Da auch die acetylierten Verbindungen mit Si-O-Bindung gezeigt haben, dass sie zu Strukturbildungen in der Lage sind, wurden folgende Verbindungen ebenfalls physikochemisch charakterisiert:

- 1-O-(Dimethyldodecylsilyl)-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid] (SiAG12)
- 1-O-(Dimethyloctadecylsilyl)-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid] (SiAG18)

Durch die Raman-Spektroskopie wurde an Hand von konformationssensitiven Banden der Ordnungszustand der Kohlenwasserstoffketten und dessen Änderung in Abhängigkeit von der Temperatur untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass der Ordnungsgrad der Alkylketten in Abhängigkeit von ihrer Länge zunimmt. Ebenso konnte der Einfluss der unterschiedlichen Kopfgruppen auf die Ordnung der Ketten deutlich gemacht werden. Während die Ketten bei Tetraacetylglukose- und Glukose-Kopfgruppen bei einer C12-Kette fast und bei einer C18-Kette genau den gleichen Ordnungszustand aufweisen, liegt bei den entsprechenden Galaktosiden bereits eine deutlich größere Unordnung vor. Bei den Glukosiden ist mit steigender Kettenlänge jeweils nur ein geringfügiger Anstieg der mit dem Kettenschmelzen verbundenen Umwandlungstemperaturen festzustellen. Bei den Galaktosiden und Tetraacetylglukosiden liegen diese Umwandlungen bei gleichen Kettenlängen unter den Umwandlungstemperaturen der Glukoside. Bei gleicher Kopfgruppe erfolgt bei den Substanzen mit geringerer Ordnung der Kohlenwasserstoffkette das Kettenschmelzen früher als bei den Substanzen mit höherer Ordnung. Alle Verbindungen mit Ausnahme von SiGal18 zeigen bei Temperaturen unterhalb dieser Umwandlung eine weitere Umwandlung. Diese konnte in allen Fällen durch die Röntgendiffraktometrie als fest/fest Umwandlung zwischen lamellar kristallinen Phasen charakterisiert werden. Bei den Glukosiden verringert sich die Temperaturdifferenz zwischen den beiden Umwandlungen in Abhängigkeit vom Anstieg der Kettenlänge deutlich. Die Tetraacetylglukoside weisen dagegen bei unterschiedlichen Kettenlängen die gleiche Temperaturdifferenz zwischen den beiden Umwandlungen auf. Alle Substanzen, die über freie OH-Gruppen verfügen, gehen mit dem Kettenschmelzen in eine

flüssigkristalline L_{α} Phase über. Aus den Röntgenmessungen konnten außerdem Informationen über die Dimensionen der molekularen Doppelschichten und deren temperaturabhängige Änderungen gewonnen werden. Dabei hat sich herausgestellt, dass die Dicke dieser Schicht beim Übergang in die L_{α} Phase abnimmt. Sie verringert sich umso stärker, je länger die Alkylkette ist. Der Betrag, um den sie abnimmt, nimmt dabei fast linear mit der ansteigenden Kettenlänge zu. Bei den Glukosiden und den Galaktosiden mit gleicher Kettenlänge nimmt die Schichtdicke um jeweils den gleichen Betrag ab. Das Maß, um das die Schichtdicke bei dem Übergang in die L_{α} Phase abnimmt, wird daher ausschließlich von der Kettenlänge und nicht von der Kopfgruppe bestimmt. An Hand der röntgendiffraktometrischen Untersuchungen konnten die Phasenübergänge bezüglich ihrer Reversibilität untersucht werden. Verbindungen mit Glukosid- und Tetraacetylglukosid-Kopfgruppen zeigen beim Abkühlen im Wesentlichen Rekrystallisation. Teilweise sind die Substanzen zwar stark unterkühlbar, allerdings können dann durch Temperierung entweder die ursprünglichen kristallinen Phase reversibel wiederhergestellt werden oder es kommt zur Ausbildung einer neuen kristallinen Phase. Die Galaktoside hingegen erstarren glasartig und können nicht durch Temperierungen rekrystallisiert werden. Bei SiGal18 kann erneutes Aufheizen eine Rekrystallisation herbeiführen. Bei SiGal12 hingegen kann auch durch Temperaturerhöhung keine Rekrystallisation erreicht werden. Bei SiGal18 konnte durch röntgendiffraktometrische Untersuchungen eine nichtkristalline lamellare Phase gefunden werden, in der die Alkylketten der Moleküle eine zur Schichtebene orthogonale Orientierung aufweisen und nicht geneigt sind. Mit Hilfe der Röntgendiffraktometrie wurden ferner Berechnungen zum Platzbedarf sowie zum Volumen der Lipide in den flüssigkristallinen Phasen durchgeführt.

Durch polarisationsmikroskopische Untersuchungen wurden schließlich weitere Informationen über die flüssigkristallinen Phasen gesammelt und die Klarschmelzpunkte bestimmt. Die Temperaturbereiche, über die sich die L_{α} Phasen erstrecken, erweisen sich bei den Galaktosiden gegenüber den Glukosiden als größer.

Letztendlich konnte an Hand von elektronenmikroskopischen Aufnahmen die Fähigkeit der Substanzen zur Vesikelbildung bewiesen werden.

8. Literaturverzeichnis

Aisa, A.M.A., Richter, H., **1999**. Synthese und Charakterisierung von langkettigen siliziumhaltigen Hydroxy- und Methoxyverbindungen und Glucopyranosiden. *Carbohydr. Res.* 321, 168-175.

Al Ardah, A., Aisa, A.M.A., Richter, H., **2000**. Darstellung von langkettigen 2-(Dimethylalkylsilyl)ethylsacchariden. *Pharmazie*, 55, 741-746.

Atkins, P.W., **1990**. Physikalische Chemie. VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim.

Balzer, D., Luders, H., **2000**. Nonionic surfactants: alkyl polyglycosides. In: Balzer, D., Luders, H., Dekker, M. (Hrsg.), *Surfactant Science Series Vol. 91*.

Baumgartner, E., Fuhrhop, J.H., **1980**. Vesikeln mit einer einschichtigen und redoxaktiven Membran. *Angew. Chem.*, 92, 7, 564-565.

Bayer, C., Maasz, J., **1987**. Röntgendiffraktometrie in der Pharmazie. *Pharm. Unserer Zeit*, 16,1, 12-29.

Beyer, H., Walter, W., **1991**. Lehrbuch der organischen Chemie. S. Hirzel Verlag, Stuttgart.

Bouligand, Y., **1999**. Defects and Textures. In: Demus, D., Goodby, J., Gray, G.W., Spiess, H.W., Vill, V. (Hrsg.), *Physical properties of liquid crystals*, 304-351. Wiley-VCH, Weinheim.

Burger, A., **1982**. DTA und DSC: Grundlagen, Methodik und Anwendung. *Pharm. Unserer Zeit* 6, 177-189.

Conrow, R.B., Bernstein, S., **1971**. Steroid conjugates. VI. An improved Königs-Knorr synthesis of aryl glucuronides using cadmium carbonate, a new and effective catalyst. *J. Org. Chem.*, 36, 7, 863-870

Demus, D., Richter, L., **1978**. Textures of liquid crystals. VEB Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig.

Dollish, F.R., Fateley, W.G., Bentley, F.F., **1973**. Characteristic Raman frequencies of organic compounds. Wiley, New York.

Dykstra, M.J., **1992**. Biological electron microscopy – theory, techniques and troubleshooting. Plenum Press, New York.

Fessenden, R.J., Fessenden, J.S., **1967**. A convenient synthesis of α -silyl esters. *J. Org. Chem.* 32 (11), 3535-3537.

Fleger, S.L., Heckman, J.W.Jr., Klomparens, K.L., **1995**. Elektronenmikroskopie – Grundlagen, Methoden, Anwendungen. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg.

Fürstner, A., **1989**. Recent advancements in the Reformatsky reaction. *Synthesis*, 8, 571-590.

Fuhrhop, J.H., Blumtritt, P., Lehmann, C., Luger, P., **1991**. Supramolecular assemblies, a crystal structure, and a polymer of N-diacetylenic gluconamides. *J. Am. Chem. Soc.* 113, 7437-7439.

Fuhrhop, J.H., Schnieder, P., Rosenberg, J., Boekema, E., **1987**. The chiral bilayer effect stabilizes micellar fibers. *J. Am. Chem. Soc.* 109, 3387-3390.

Fujikawa, S., **1991**. Freeze-fracture techniques. In: Harris, J.R. (Hrsg.), Electron microscopy in biology – a practical approach, 173-203. OIRL Press, Oxford.

Lowe, J.B., **1994**. Carbohydrate recognition in cell-cell interaction. In Fukuda, M., Hindsgaul, O., (Hrsg.), Molecular glycobiology, 163-205. Oxford University Press, Oxford.

Fukuzawa, S., Sumimoto, N., Fucinami, T., Shizuyoshi, S., **1990**. Direct preparation of lanthanoid ester homoenolates from 3-halo esters and lanthanoid metals: their homo-Reformatsky-type reaction with carbonyl compounds. *J. Org. Chem.* 55, 1628-1631.

Garidel, P., Förster, G., Richter, W., Kunst, B.H., Rapp, G., Blume, A., **2000**. 2-Dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphoglycerol (DMPG) divalent cation complexes: an X-ray scattering and freeze-fracture electron microscopy study. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2, 4537-4544.

- Gerlach, D., **1985**. Das Lichtmikroskop. 2. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- Ghyczy, **1998**. Arzneimittel mit Phosphatidylcholin und Liposomen: Entwicklung, Bewertung, Perspektiven. In: Müller, R.H., Hildebrand, G.E. (Hrsg.), Pharmazeutische Technologie: moderne Arzneiformen, 207-218. 2. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
- Glusker, J.P., **1994**. Crystal structure analysis for chemists and biologists. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim.
- Gold, J., Sommer, L., Whitmore, F., **1948**. Synthesis and Cleavage of Ethyl Trimethylsilylacetate. *J. Am. Chem. Soc.* 70, 2874-2876.
- Gottwald und Wachter, **1997**. IR-Spektroskopie für Anwender. Wiley-VCH, Weinheim.
- Greuter, H., Lang, R.W., Romann, A.J., **1988**. Fluorine-containing organozinc reagents. V. The Reformatsky-Claisen reaction of chlorodifluoroacetic acid derivatives. *Tetrahedron Letters*, 29, 27, 3291-3294.
- Günzler, H., Heise, H.M., **1996**. IR-Spektroskopie Eine Einführung. 3.Aufl., VCH, Weinheim.
- Guthlein, F., Burger, A., Brandl, M., Fiebig, H.H., Schubert, R., Unger, C., Massing, U., **2002**. Pharmacokinetics and antitumor activity of vincristine entrapped in vesicular phospholipid gels. *Anticancer Drugs*, 13, 8, 797-805.
- Han, B.H., Boudjouk, P., **1982**. Organic sonochemistry. Sonic acceleration of the Reformatsky reaction. *J. Org. Chem.*, 47, 5030-5032.
- Hance, C.R., Hauser, C.R., **1952**. Silico-alkylation of sodio esters with trimethylchlorosilane to form silyl esters. *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 994-995.

Hauser, H., Pascher, I., Pearson, R.H., Sundel, S., **1981**. Preferred conformation and molecular packing of phosphatidylethanolamine and phosphatidylcholine. *Biochim. Biophys. Acta*, 650, 21-51.

Helferich, B., Weis, K., **1956**. Zur Synthese von Glucosiden und von nicht reduzierenden Disacchariden. *Ber. D. Chem. Gesell.*, 89, 314-321.

Hellenthal, W., **1984**. Physik und ihre Anwendung in der Praxis für Pharmazeuten, Mediziner und Biologen. 3. Aufl, Georg Thime Verlag, Stuttgart.

Hemminger, W.F., Camenga, H.K., **1989**. Methoden der thermischen Analyse. Springer Verlag, Berlin.

Hendra, H.P., Jobic, E.P., Marden, E.P., Bloor, D., **1977**. The vibrational spectrum of polyethylene. III. Polarized Raman spectrum of single crystal texture polyethylene and a single crystal of C₂₃H₄₈. *Spectrochim. Acta*, 33A, 445-452.

Hennen, W.J., Sweers, H.M., Wang, Y.F., Wong, C.H., **1988**. Enzymes in carbohydrate synthesis. Lipase catalyzed selective acylation and deacylation of furanose and pyranose derivatives. *J. Org. Chem.*, 53, 4939-4945.

Hesse, K., **1997**. Strukturuntersuchungen an ausgewählten Stratum Corneum Lipiden mit Hilfe der DSC und FT-Raman-Spektroskopie: Ölsäure und Ceramide. Diplomarbeit, Fachbereich Pharmazie, Martin-Luther-Universität Halle.

Hoehne, G.W.H, Hemminger, W., Flammersheim, H.J., **2003**. Differential scanning calorimetry 2. Auflage, Springer Verlag, Berlin.

Hoffmann, H., Ulbricht, W., **1995**. Faszinierende Phänomene in Tensidlösungen. *Chem. Unserer Zeit*, 29 Nr. 2, 76-86.

Hunnius, **1998**. Pharmazeutisches Wörterbuch, 8. Auflage. Walter de Gruyter, New York, Berlin.

Jansson, K., Ahlfors, S., Torbjörn, F., Kihlberg, J., Magnusson, G., **1988**. 2-(Trimethylsilyl)ethyl glycosides. Synthesis, anomeric deblocking and transformation into 1,2-trans 1-O-acyl sugars. *J. Org. Chem.* 53, 5629-5647.

Jeffrey, G.A., **1986**. Carbohydrate liquid crystals. *Acc. Chem. Res.*, 19, 168-173

Jork, H., Funk, W., Fischer, W., Wimmer, H., **1989**. Dünnschicht-Chromatographie, Reagenzien und Nachweismethoden, Band 1a, Physikalische und chemische Nachweismethoden: Grundlagen, Reagenzien, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim.

Kayser, O., Kiderlen A.F., **2004**. Nonviral gene transfer systems in somatic gene therapy. In: Kayser, O., Müller, R.H. (Hrsg.), Pharmaceutical biotechnology – drug discovery and clinical applications. Wiley-VCH, Weinheim.

Kim, Y., Strauss, H.L., Snyder, R.G., **1989**. Conformational disorder in the binary mixture n-C₅₀H₁₀₂/n-C₄₆H₉₄: a vibrational spectroscopic studie. *J. Phys. Chem.* 93, 485-490.

Kim, Y., Strauss, H.L., Snyder, R.G., **1988**. Raman evidence for premelting in the α and β Phases of oleic acid. *J. Phys. Chem.* 92, 5080-5082.

Kitagawa, O., Taguchi, T., Kobayashi, Y., **1988**. Aldol reaction of iododifluoroacetate-Zn and 2,2-difluoroketene silyl acetal. *Tetrahedron Letters*, 29, 15, 1803-1806.

Kobayashi, M., Kobayashi, T., Itoh, Y., **1983**. Polytypism in n-fatty acids and low frequency Raman spectra. *J.Chem. Phys.* 80, 2897-2903.

Köberl, M., Hinz, H.J. and Rapp, G., **1998**. Temperature scanning simultaneous small- and wide-angle X-ray scattering studies on glycolipid vesicles: areas, expansion coefficients and hydration. *Chem. Phys. Lipids*, 91, 13-37.

Koenigs, W., Knorr, E., **1901**. Synthese von Tetraacetyl- β -methylglucosid. *Ber. D. Chem. Gesell. zu Berlin*, 34, 957-981.

Krauch, H., Kunz, W., **1997**. Reaktionen der organischen Chemie. 6. Auflage. Hünthig GmbH, Heidelberg.

Krischner, H., **1990**. Einführung in die Röntgenfeinstrukturanalyse. 4. Auflage. Friedr. Vieweg & Sohn Verlagsgesellschaft mbH, Braunschweig.

Kuwajima, I., Nakamura, E., Hashimoto, K., **1990**. Silylation of ketones with ethyl trimethylsilylacetate: (Z)-3-trimethylsiloxy-2-pentene. In: Freeman, J.P. (Hrsg.), Organic syntheses. Collective Volume 7. 512-517. Wiley, New York.

Le Goff, E., **1964**. Cyclopropanes from an easily prepared highly active zinc-copper couple, dibromomethane and olefins. *J. Org. Chem.*, 29, 2048-2050.

Lindhorst, T.K., **2000**. Essentials of carbohydrate chemistry and biochemistry. Wiley-VCH, Weinheim.

Lin-Vien, D., Colthup, N.B., Fateley, W.G., Grasselli, J.K., **1991**. The handbook of infrared and Raman characteristic frequencies of organic molecules, Academic Press, Boston, MA.

MacPhail, R.A., Strauss, H.L., Snyder, R.G. and Elliger, C.A., **1984**. C-H stretching modes and the structure of n-alkyl chains. 2. Long, all-trans chains. *J. Phys. Chem.*, 88, 334-341.

Mendelsohn, R., Moore, J.D., **1998**. Vibrational spectroscopic studies of lipid domains in biomembranes and model systems. *Chem. Phys. Lipids*, 96, 141-157.

Messerschmidt, C., Svenson, S., Stocker, W., Fuhrhop, J.H., **2000**. Rearrangement of N-octyl-D-gluconamide fibers and bilayers on gold and silicon surfaces. *Langmuir*, 16, 7445-7448.

Minoni, G., Zerbi, G., **1982**. End effects on longitudinal accordion modes: fatty acid and layered systems. *J. Phys. Chem.*, 86, 4791-4798.

Moog, R., Brandl, M., Schubert, R., Unger, C., Massing, U., **2000**. Effect of nucleoside analogues and oligonucleotides on hydrolysis of liposomal phospholipids. *Int. J. Pharm.*, 206, 43-53.

Müller-Goymann, C.C., **1998**. Arzneimittel mit Flüssigkristallen. In: Müller, R.H., Hildebrand, G.E. (Hrsg.), Pharmazeutische Technologie: moderne Arzneiformen, 121-132. 2. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

Müller-Goymann, C.C., **2004**. Physicochemical Characterization of colloidal drug delivery systems such as reverse micells, vesicles, liquid crystals and nanoparticles for topical administration. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 58, 2, 343-356.

Organikum, Autorenkollektiv, **1993**. Organisch-chemisches Grundpraktikum Johann Ambrosius Barth Verlagsgesellschaft, Leipzig.

Pallas, P., Wartewig, S., Zimmermann, I., Richter, H., **2000**. Characterization of dimethyldiacetyloxysilanes by differential scanning calorimetry, Raman scattering and X-ray diffraction. *Pharmazie*, 55, 503-507.

Peter, K., Vollhardt, C., **1990**. Organische Chemie. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim.

Petrier, C., Luche, J.L., **1985**. Allylzink reagent additions in aqueous media. *J. Org. Chem.*, 50, 910-912.

Picotin, G., Miginiac, P., **1987**. Activation of zinc by trimethylchlorosilane: an improved procedure for the preparation of β -hydroxy esters from ethylbromoacetate and aldehydes or ketones (Reformatsky reaction). *J. Org. Chem.*, 52, 4796-4798.

Rabolt, J.F., Hofer, D., Miller, R.D., Fickes, G.N., **1986**. Studies of chain conformational kinetics in Poly(di-n-alkylsilanes) by spectroscopic methods. 1. Poly(di-n-hexylsilane), Poly(di-n-heptylsilane) and Poly(di-n-octylsilane). *Macromolecules*; 19, 3, 611-616.

Rades, T., Müller-Goymann, C.C., **1994**. Fenoprofen-Natrium – flüssigkristalline Zustände. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 134, 14, 1268-1273.

Rathke, M.W., Lindert, A., **1970**. The Reformatsky reaction at room temperature and in the presence of trimethyl borate. Improved procedures for the preparation of β -hydroxy esters. *J. Org. Chem.*, 35 (10), 3966-3967.

Raudenkolb, S., Wartewig, S., and Neubert, R.H.H., **2003**. Polymorphism of ceramide 3. Part 2: a vibrational spectroscopic and X-ray powder diffraction investigation of N-octadecanoyl phytosphingosine and the analogous specifically deuterated d_{35} derivative. *Chem. Phys. Lipids*, 124, 89-101.

Reformatsky, S., **1935**. *Ber. D. Chem. Gesell.*, 68A, 61.

Richter, H., Kunath, U., Salama, Z.B., Nuhn, P., Nindel, H., **1992a**. Di(acyloxy)dialkyl- und Di(acyloxy)diphenylsilane – neuartige Vesikelbildner Teil 1: Synthese von Di(acyloxy)dialkyl- und Di(acyloxy)diphenylsilanen. *Pharmazie*, 47, 300-302.

Richter, H., Salama, Z.B., Kunath, U., Meyer, H. W., Nindel, H., Nuhn, P., **1992b**. Di(acyloxy)dialkyl- und Di(acyloxy)diphenylsilane – neuartige Vesikelbildner Teil 2: Siosomen aus Di(acyloxy)dialkyl- und Di(acyloxy)diphenylsilanen. *Pharmazie*, 47, 385-388.

Rieke, R.D., Uhm, S.J., **1975**. Activated metals XI. An improved procedure for the preparation of β -hydroxy esters using activated zinc. *Synthesis*, 7, 452-453.

Rieke, R.D., Li, P.T.J., Burns, T.P., Uhm, S.T., **1981**. Preparation of highly reactive metal powders. A new procedure for the preparation of highly reactive zinc and magnesium metal powders. *J. Org. Chem.*, 46, 4323-4324.

Rijkens, F., Janssen, M.J., Drenth, W., van der Kerk, G.J.M., **1964**. Studies in the IVth group organometallic chemistry XV. Base-catalysed hydrolysis of a series of IVth group organometallic esters. *J. Organometal. Chem.*, 2, 347-356.

Ringsdorf, H., Schlarb, B., Venzmer, J., **1988**. Molekulare Architektur und Funktion von polymeren orientierten Systemen – Modelle für das Studium von Organisation, Oberflächenerkennung und Dynamik bei Biomembranen. *Angew. Chem.* 117-162.

Robinson, D.G., Ehlers, U., Herken, R., Herrmann, B., Mayer, F., Schürmann, F.W., **1987**. Methods of preparation for electron microscopy. Springer-Verlag, Berlin.

Römpp, **1995**. CD Chemie Lexikon. Version 1.0. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Ross, N.A., Bartsch, R.A., **2003**. High-intensity ultrasound-promoted Reformatsky reactions. *J. Org. Chem.*, 68, 360-366.

Rücker, G., Neugebauer, M., Willems, G., **1992**. Instrumentelle pharmazeutische Analytik, 2. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

Santaniello, E., Manzocchi, A., **1977**. Use of the Zn-Cu couple in the Reformatsky reaction. *Synthesis*, 10, 698-699.

Schneider, M.F., Zantl, R., Gege, C., Schmidt, R.R. and Rappolt, M., **2003**. Hydrophilic/hydrophobic balance determines morphology of glycolipids with oligolactose headgroups. *Biophys. J.*, 84, 306-313.

Schubert, R. **1998**. Liposomen in Arzneimitteln. In: Pharmazeutische Technologie: neue Arzneiformen, Müller, R.H., Hildebrandt, G.E. (Hrsg.), Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 219-242.

Schubert-Zsilavec, M., Stark, H., **2004**. Medizinische Chemie moderner Antidepressiva – Targets und Arzneistoffe. *Pharm. Unserer Zeit*, 33, 4, 282-287.

Seddon, J.M., Cevc, G., Kaye, R.D., and Marsh, D., **1984** X-ray diffraction study of the polymorphism of hydrated diacyl- and dialkylphosphatidylethanolamines. *Biochemistry*, 23, 2634-2644.

Sigh, M.A., Gosh, S.S., Shannon, R.F.Jr., **1993**. A direct method of beam-height correction in small-angle X-ray scattering. *J. Appl. Crystallogr.* 26, 787-794.

Six, L., Ruess, K., Liefländer, M., **1983**. An efficient and stereoselective synthesis of 1,2-O-dialkyl-3-O- β -D-glycosyl-*sn*-glycerols. *Tetrahedron Letters*, 24, 12, 1229-1232.

Snyder, R.G., Strauss, H.L. and Elliger, C.A., **1982**. C-H stretching modes and the structure of n-alkyl chains. 1. Long, disordered chains. *J. Phys. Chem.*, 86, 5145-5150.

Struckmeyer, G., **2001**. Probiophile, siliziumhaltige Glykolipide als kolloidale Carriersysteme. Diplomarbeit, Fachbereich Pharmazie, Martin-Luther-Universität Halle.

Stuart, B., George, B., McIntyre, P., **1998**. Modern Infrared Spectroscopy. Wiley, Chichester.

Tanaka, K., Kishigami, S., Toda, F., **1991**. Reformatsky and Luche reaction in the absence of solvent. *J. Org. Chem.* 56, 4333-4334.

Tandon, P., Raudenkolb, S., Neubert, R., Rettig, W., Wartewig, S., **2001**. X-ray diffraction and spectroscopic studies of oleic acid – sodium oleate. *Chem. Phys. Lipids*, 109, 37-45.

Tomic, S., Ljevakovic, D., Tomasic, J., **1993**. Esterase catalysed regioselective hydrolyses of acetylated monosaccharides. *Tetrahedron*, 49, 47, 10977-10986.

Uhr, M., **1999**. Physikochemische Charakterisierung von potentiellen siliziumorganischen Vesikelbildnern. Diplomarbeit, Fachbereich Pharmazie, Martin-Luther-Universität Halle.

Vand, V., Bell, I.P., **1951**. A direct determination of the crystal structure of the β form of trilaurin. *Acta Cryst.*, 4, 465-469.

Vill, V., von Minden, H.M., Koch, M.H.J., Seydel, U., Brandenburg, K., **2000**. Thermotropic and lyotropic properties of long chain alkyl glycopyranosides Part I: monosaccharide headgroups. *Chem. Phys. Lipids*, 104, 75-91.

Von Minden, H.M., Brandenburg, K., Seydel, U., Koch, M.H.J., Garamus, V., Willimeit, R., Vill, V., **2000**. Thermotropic and lyotropic properties of long chain alkyl glycopyranosides. Part II. Disaccharide headgroups. *Chem. Phys. Lipids*, 106, 157-179.

Wang, R., Guo, J., Baran, G., und Wunder, S.L., **2000**. Characterization of the state of order of octadecylsilane chains on fumed silica. *Langmuir*, 16, 568-576.

Wang, Z., Meier, M.S., **2003**. Monoalkylation of C₆₀ and C₇₀ with Zn and active alkyl bromides. *J. Org. Chem.*, 68, 3043-3048.

Waninge, R., Nylander, T., Paulsson, M., und Bergenstahl, B., **2003**. Phase equilibria of model milk membrane lipid systems. *Chem. Phys. Lipids*, 125, 59-68.

Wegener, M., Neubert, R., Rettig, W., Wartewig, S., **1997**. Structure of stratum corneum lipids characterized by FT-Raman spectroscopy and DSC. III. Mixtures of ceramides and cholesterol. *Chem. Phys. Lipids*, 88, 73-82.

Wong, P.T.T., Siminovitch, D.J., Mantsch, H.N., **1988**. Structure and properties of model membranes: new knowledge from high-pressure vibrational spectroscopy. *Biochim. Biophys. Acta*, 947, 139-171.

Woodle, M.C., Papahadjopoulos, D., **1997**. Liposome preparation and size characterization. In: Packer, L., Fleischer, S., (Hrsg.), *Biomembranes*, 431-455. Academic Press, San Diego.

Wiegand, H., **1985**. Glycolipids. In: Neuberger, A., Van Deenen L.L.M (Hrsg.), *new comprehensive biochemistry Vol. 10*. Elsevier, Amsterdam.

Wilhelm, F., Chatterjee, S.K., Rattay, B., Nuhn, P., Benecke, R., Ortwein, J., **1995**. Synthesis of glycolipids as membrane-bound stabilizing carbohydrates. *Liebigs. Ann.*, 1673-1679.

Willison, J.H.M., Rowe, A.J., **1980**. Replica, shadowing and freeze-etching techniques. In: Glaudert, A.M. (Hrsg.), *Practical methods in electron microscopy, Volume 8*. North-Holland Publishing Company, Amsterdam.

9. Anhang

9.1. NMR-Daten der synthetisierten Verbindungen

Dimethyldodecylsilylessigsäureethylester (Synthese siehe Kapitel 6.2.1.): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 4,06$ (q, $J = 7,06$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1,85 (s, 2H, OCCH_2Si); 1,32-1,23 (m, 20H, $(\text{CH}_2)_{10}$); 1,21 (t, $J = 7,06$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 0,86 (t, $J = 6,64$ Hz, 3H, CH_2CH_3); 0,57 (t, $J = 7,47$ Hz, 2H, SiCH_2CH_2); 0,07 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 172,96$ (COCH_2); 59,77 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 33,47-29,32 (8 Linien $(\text{CH}_2)_8$); 25,65 (SiCH_2CH_2); 23,49 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 22,7 (OCCH_2Si); 15,34 (SiCH_2CH_2); 14,47 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 14,1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); -3,06 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{29}\text{Si-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 3,845$.

Dimethyldodecylsilylethanol (Synthese siehe Kapitel 6.2.2.): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 3,71$ (t, $J = 8,71$ Hz, 2H, HOCH_2); 1,36-1,17 (m, 20H, $(\text{CH}_2)_{10}$); 0,94 (t, $J = 8,72$ Hz, 2H, HOCH_2CH_2); 0,86 (t, $J = 6,64$ Hz, 3H, CH_2CH_3); 0,49 (t, $J = 7,47$ Hz, 2H, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); -0,02 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 60,20$ (HOCH_2); 33,64-29,37 (8 Linien $(\text{CH}_2)_8$); 23,82 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 22,71 (CH_2CH_3); 21,05 (HOCH_2CH_2); 15,51 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 14,11 (CH_2CH_3); -3,06 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{29}\text{Si-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 0,327$.

2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]- β -D-glucopyranosid (Synthese siehe Kapitel 6.2.3.): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 5,18$ (t, $J = 9,55$ Hz, 1H, CHCHCHOCH); 5,06 (t, $J = 9,55$ Hz, 1H, $\text{CHH}'\text{CHCH}$); 4,95 (dd \approx t, $J = 7,89$ Hz, 1H, $\text{CHCHOCH}_a\text{H}_b$); 4,49 (d, $J = 7,89$ Hz, 1H, OCHO); 4,25 (dd, $J = 4,98$ Hz, 1H, $\text{C}(\text{O})\text{OCHH}'$); 4,11 (dd, $J = 2,49$ Hz, 1H, $\text{C}(\text{O})\text{OCHH}'$); 3,97-3,90 (m, 1H, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{H}_x\text{H}_y\text{Si}$); 3,67 (o, $J = 2,49$ Hz, 1H, $\text{CHH}'\text{CHO}$); 3,57-3,50 (m, 1H, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{H}_x\text{H}_y\text{Si}$); 2,06; 2,01; 2,00; 1,98 (jeweils s, 12H, $4\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 1,30-1,19 (m, 20H, $(\text{CH}_2)_{10}$); 0,98-0,89 (m, 2H, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{H}_x\text{H}_y\text{Si}$); 0,86 (t, $J = 7,06$ Hz, 3H, CH_2CH_3); 0,49 (t, $J = 7,47$ Hz, 2H, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); -0,03 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 170,47$; 170,14; 169,20; 169,08 (4 $\text{C}=\text{O}$); 100,17 (OCHO); 73,07 (CH_2CHCHCH); 71,71 (CHCHOCH_2); 71,46 (CH_2CH); 68,45 (CH_2CHCH); 67,58 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$); 62,07 (CH_2CH); 33,69-29,08 (8 Linien $(\text{CH}_2)_8$); 23,85 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 22,76 (CH_2CH_3); 21,06; 20,78; 20,69; 20,67 (4 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 16,79 (OCH_2CH_2); 15,53 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 14,19 (CH_2CH_3); -3,00 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{29}\text{Si-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 0,871$.

2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl- β -D-glucopyranosid (Synthese siehe Kapitel 6.2.4.): $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): $\delta(\text{ppm}) = 4,26$ (d, $J = 7,79$ Hz, 1H, OCHO); 4,02-3,96 (m, 1H, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{H}_x\text{H}_y\text{Si}$); 3,87-3,86 (m, 1H, HOCHH'); 3,68-3,64 (m, 1H, HOCHH); 3,63-3,59 (m, 1H, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{H}_x\text{H}_y\text{Si}$); 3,40 (t, $J = 8,71$ Hz, 1H, CHCHCHO); 3,31-3,23 (m, 1H, $\text{CHH}'\text{CHO}$); 3,28-3,24 (m, 1H, $\text{CHH}'\text{CHCH}$); 3,15 (t, $J = 7,79$ Hz, 1H, $\text{CHCHOCH}_a\text{H}_b$); 1,32-1,28 (m, 20H, $(\text{CH}_2)_{10}$); 1,08-1,02 (m, 1H, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{H}_x\text{H}_y\text{Si}$); 0,99-0,93 (m, 1H, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{H}_x\text{H}_y\text{Si}$); 0,89 (t, $J = 6,88$ Hz, 3H, CH_2CH_3); 0,54 (t, $J = 7,79$ Hz, 2H, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 0,00 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): $\delta(\text{ppm}) = 103,81$ (OCHO); 78,17 (CH_2CHCHCH); 77,87 (CHCHOCH_2); 75,11 (CH_2CH); 71,65 (CH_2CHCH); 68,10 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$); 62,76 (CH_2CH); 34,76-30,44 (8 Linien $(\text{CH}_2)_8$); 24,90 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 23,71 (CH_2CH_3); 17,88 (OCH_2CH_2); 16,31 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 14,45 (CH_2CH_3); -3,05 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{29}\text{Si-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): $\delta(\text{ppm}) = 0,542$.

2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]- β -D-galaktopyranosid (Synthese siehe Kapitel 6.2.5.): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 5,36$ (dd, $J = 0,92$ Hz, 1H, CHCHCHOCH); 5,17 (dd, $J = 7,79$ Hz, 1H, $\text{CHH}'\text{CHCH}$); 4,99 (dd, $J = 3,67$ Hz, 1H, $\text{CHCHOCH}_a\text{H}_b$); 4,45 (d, $J = 7,79$ Hz, 1H, OCHO); 4,17 (dd, $J = 6,88$ Hz, 1H, $\text{C(O)OCHH}'$), 4,1 (dd, $J = 6,88$ Hz, 1H, C(O)OCHH); 3,97-3,91 (m, 1H, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{H}_x\text{H}_y\text{Si}$); 3,90-3,86 (m, 1H, $\text{CHH}'\text{CHO}$); 3,56-3,50 (m, 1H, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{H}_x\text{H}_y\text{Si}$); 2,12; 2,02; 2,01; 1,95 (jeweils s, 12H, 4C(O)CH_3); 1,29-1,23 (m, 20H, $(\text{CH}_2)_{10}$); 0,98-0,87 (m, 2H, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{H}_x\text{H}_y\text{Si}$); 0,85 (t, $J = 6,87$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 0,46 (dd \approx t, $J = 6,42$ Hz, 2H, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); -0,04 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 170,32$; 170,24; 170,14; 169,27 (4 C=O); 100,71 (OCHO); 71,08 (CH_2CHCHCH); 70,51 (CHCHOCH_2); 68,99 (CH_2CH); 67,60 (CH_2CHCH); 67,06 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$); 61,23 (CH_2CH); 33,60-28,98 (8 Linien $(\text{CH}_2)_8$); 23,72 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 22,65 (CH_2CH_3); 20,78; 20,64; 20,62; 20,55 (4 C(O)CH_3); 16,75 (OCH_2CH_2); 15,34 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 14,07 (CH_2CH_3); -3,25; -3,175 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{29}\text{Si-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 0,792$.

2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl- β -D-galaktopyranosid (Synthese siehe Kapitel 6.2.6.): $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): $\delta(\text{ppm}) = 4,21$ (d, $J = 7,32$ Hz, 1H, OCHO); 4,01-3,96 (m, 1H, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{H}_x\text{H}_y\text{Si}$); 3,82 (d, $J = 3,05$ Hz, 1H, HOCHH'); 3,76-3,70 (m, 1H, HOCHH); 3,64-3,59 (m, 1H, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{H}_x\text{H}_y\text{Si}$); 3,50 (t, $J = 8,71$ Hz, 1H, CHCHCHO); 3,49-3,47 (m, 1H, $\text{CHH}'\text{CHO}$); 3,45 (dd, $J = 3,05$ Hz, 1H, $\text{CHH}'\text{CHCH}$); 3,31-3,29 (m, 1H, $\text{CHCHOCH}_a\text{H}_b$); 1,33-1,28 (m, 20H, $(\text{CH}_2)_{10}$); 1,08-1,02 (m, 1H, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{H}_x\text{H}_y\text{Si}$); 1,00-0,84 (m, 1H, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{H}_x\text{H}_y\text{Si}$); 0,89 (t, $J = 6,71$ Hz, 3H, CH_2CH_3); 0,53 (t, $J = 7,94$ Hz, 2H,

SiCH₂CH₂CH₂); 0,00 (s, 6H, Si(CH₃)₂). ¹³C-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ(ppm) = 104,42 (OCHO); 76,55 (CH₂CHCHCH); 75,09 (CHCHOCH₂); 72,56 (CH₂CH); 70,27 (CH₂CHCH); 68,00 (OCH₂CH₂Si); 62,44 (CH₂CH); 34,76-30,44 (8 Linien (CH₂)₈); 24,91 (SiCH₂CH₂CH₂); 23,72 (CH₂CH₃); 17,90 (OCH₂CH₂); 16,31 (SiCH₂CH₂CH₂); 14,45 (CH₂CH₃); -3,05 (Si(CH₃)₂). ²⁹Si-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ(ppm) = 0,528.

2-O-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl-essigsäureethylester (Synthese siehe Kapitel 6.2.8.): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 4,25-4,17 (m, 2H, CH₃CH₂O); 4,02 (s, 2H, OCCH₂O); 3,60-3,55 (m, 2H, OCH₂CH₂Si); 1,29-1,24 (m, 20H, (CH₂)₁₀); 1,22-1,20 (m, 3H, CH₃CH₂O); 1,02-0,96 (m, 2H, OCH₂CH₂Si); 0,862 (t; *J* = 6,64 Hz, 3H; CH₂CH₂CH₃); 0,503 (t, *J* = 7,89 Hz, 2H, SiCH₂CH₂CH₂); 0,00 (s, 6H, Si(CH₃)₂). ¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 170,55 (OCCH₂O); 69,06 (OCCH₂O); 68,25 (OCH₂CH₂Si); 67,78 (CH₃CH₂O); 33,61-29,36 (8 Linien (CH₂)₈); 23,71 (SiCH₂CH₂CH₂); 22,69 (CH₂CH₂CH₃); 16,89 (OCH₂CH₂Si); 16,18 (SiCH₂CH₂CH₂); 15,31 (CH₂CH₂CH₃); 14,1 (CH₃CH₂O); -3,14; 3,19 (Si(CH₃)₂). ²⁹Si-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 0,858.

2-(Dimethyloctadecylsilyl)essigsäureethylester (Synthese siehe Kapitel 6.2.12.): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 4,06 (q, *J* = 7,06 Hz, 2H, CH₃CH₂O); 1,85 (s, 2H, OCCH₂Si); 1,30-1,23 (m, 32H, (CH₂)₁₆); 1,21 (t, *J* = 7,06 Hz, 3H, CH₃CH₂O); 0,86 (t, *J* = 6,64 Hz, 3H, CH₂CH₃); 0,57 (t, *J* = 7,89 Hz, 2H, SiCH₂CH₂); 0,07 (s, 6H, Si(CH₃)₂). ¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 172,88 (COCH₂); 59,80 (CH₃CH₂O); 33,54-29,40 ((CH₂)₁₄); 25,71 (SiCH₂CH₂); 23,57 (CH₂CH₂CH₃); 22,78 (OCCH₂Si); 15,42 (SiCH₂CH₂); 14,55 (CH₃CH₂O); 14,19 (CH₂CH₂CH₃); -2,96 (Si(CH₃)₂). ²⁹Si-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 3,835.

2-(Dimethyloctadecylsilyl)ethanol (Synthese siehe Kapitel 6.2.13.): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 3,70 (t, *J* = 8,71 Hz, 2H, HOCH₂); 1,26-1,24 (m, 32H, (CH₂)₁₆); 0,94 (t, *J* = 8,72 Hz, 2H, HOCH₂CH₂); 0,86 (t, *J* = 6,64 Hz, 3H, CH₂CH₃); 0,49 (t, *J* = 7,89 Hz, 2H, SiCH₂CH₂CH₂); -0,03 (s, 6H, Si(CH₃)₂). ¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 60,15 (HOCH₂); 33,65-29,38 ((CH₂)₁₄); 23,81 (SiCH₂CH₂CH₂); 22,72 (CH₂CH₃); 21,01 (HOCH₂CH₂); 15,50 (SiCH₂CH₂CH₂); 14,12 (CH₂CH₃); -3,08 (Si(CH₃)₂). ²⁹Si-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 0,327.

2-(Dimethyloctadecylsilyl)ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]-β-D-glucopyranosid (Synthese siehe Kapitel 6.2.14.): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 5,17 (t, *J* = 9,63 Hz, 1H, CHCHCHOCH); 5,06 (t, *J* = 9,63 Hz, 1H, CHH'CHCH); 4,94 (dd, *J* = 7,79 Hz, 1H,

CHCHOCH_aH_b); 4,49 (d, $J = 7,79$ Hz, 1H, OCHO); 4,24 (dd, $J = 4,58$ Hz, 1H, C(O)OCHH'), 4,11 (dd, $J = 2,75$ Hz, 1H, C(O)OCHH'); 3,96-3,90 (m, 1H, OCH_aH_bH_xH_ySi); 3,68-3,64 (m, 1H, CHH'CHO); 3,56-3,50 (m, 1H, OCH_aH_bH_xH_ySi); 2,05; 2,01; 1,99; 1,97 (jeweils s, 12H, 4C(O)CH₃); 1,29-1,23 (m, 32H, (CH₂)₁₆); 0,96-0,87 (m, 2H, OCH_aH_bH_xH_ySi); 0,85 (t, $J = 6,88$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 0,46 (t, $J = 6,42$ Hz, 2H, SiCH₂CH₂CH₂); -0,05 (s, 6H, Si(CH₃)₂). ¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170,61; 170,23; 169,34; 169,21 (4 C=O); 100,20 (OCHO); 73,01 (CH₂CHCHCH); 71,69 (CHCHOCH₂); 71,43 (CH₂CH); 68,56 (CH₂CHCH); 67,55 (OCH₂CH₂Si); 62,03 (CH₂CH); 33,61-28,99 (14 Linien (CH₂)₁₄); 23,74 (SiCH₂CH₂CH₂); 22,66 (CH₂CH₃); 20,69; 20,68; 20,58; 20,57 (4 C(O)CH₃); 16,68 (OCH₂CH₂); 15,37 (SiCH₂CH₂CH₂); 14,07 (CH₂CH₃); -3,17; -3,22 (Si(CH₃)₂). ²⁹Si-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0,876.

2-(Dimethyloctadecylsilyl)ethyl- β -D-glucopyranosid (Synthese siehe Kapitel 6.2.15.): ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4,28 (d, $J = 7,32$ Hz, 1H, OCHO); 4,03-3,98 (m, 1H, OCH_aH_bH_xH_ySi); 3,89-3,86 (m, 1H, HOCHH'); 3,70-3,67 (m, 1H, HOCHH'); 3,65-3,60 (m, 1H, OCH_aH_bH_xH_ySi); 3,36 (t, $J = 8,55$ Hz, 1H, CHCHCHO); 3,32-3,27 (m, 1H, CHH'CHO); 3,26 (t, $J = 3,05$ Hz, 1H, CHH'CHCH); 3,18 (dd \approx t, $J = 7,94$ Hz, 1H, CHCHOCH_aH_b); 1,34-1,29 (m, 32H, (CH₂)₁₆); 1,10-1,04 (m, 1H, OCH_aH_bH_xH_ySi); 1,01-0,95 (m, 1H, OCH_aH_bH_xH_ySi); 0,90 (t, $J = 6,71$ Hz, 3H, CH₂CH₃); 0,55 (t, $J = 7,93$ Hz, 2H, SiCH₂CH₂CH₂); 0,02 (s, 6H, Si(CH₃)₂). ¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 102,23 (OCHO); 76,40 (CH₂CHCHCH); 75,47 (CHCHOCH₂); 73,35 (CH₂CH); 69,40 (CH₂CHCH); 67,77 (OCH₂CH₂Si); 61,48 (CH₂CH); 33,70-29,36 (14 Linien (CH₂)₁₄); 23,79 (SiCH₂CH₂CH₂); 22,69 (CH₂CH₃); 17,13 (OCH₂CH₂); 15,37 (SiCH₂CH₂CH₂); 14,10 (CH₂CH₃); -3,16 (Si(CH₃)₂). ²⁹Si-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0,528

2-(Dimethyloctadecylsilyl)ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]- β -D-galaktopyranosid (Synthese siehe Kapitel 6.2.16.): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5,35 (dd, $J = 0,83$ Hz, 1H, CHCHCHOCH); 5,16 (dd, $J = 7,80$ Hz, 1H, CHH'CHCH); 4,98 (dd, $J = 3,32$ Hz, 1H, CHCHOCH_aH_b); 4,45 (d, $J = 7,89$ Hz, 1H, OCHO); 4,17 (dd, $J = 6,64$ Hz, 1H, C(O)OCHH'), 4,10 (dd, $J = 7,05$ Hz, 1H, C(O)OCHH'); 3,97-3,90 (m, 1H, OCH_aH_bH_xH_ySi); 3,89-3,85 (m, 1H, CHH'CHO); 3,56-3,49 (m, 1H, OCH_aH_bH_xH_ySi); 2,12; 2,02; 2,01; 1,95 (jeweils s, 12H, 4C(O)CH₃); 1,29-1,18 (m, 32H, (CH₂)₁₆); 0,99-0,88 (m, 2H, OCH_aH_bH_xH_ySi); 0,85 (t, $J = 7,05$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 0,46 (dd \approx t, $J = 7,05$ Hz, 2H, SiCH₂CH₂CH₂); -0,05 (s, 6H, Si(CH₃)₂). ¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170,15; 170,09; 170,97; 169,12 (4 C=O); 100,73 (OCHO); 71,15 (CH₂CHCHCH); 70,59 (CHCHOCH₂); 69,08 (CH₂CH); 67,62

(CH₂CHCH); 67,15 (OCH₂CH₂Si); 61,30 (CH₂CH); 33,72-29,10 (14 Linien (CH₂)₈); 23,88 (SiCH₂CH₂CH₂); 22,79 (CH₂CH₃); 22,89; 20,75; 20,73; 20,66 (4 C(O)CH₃); 16,91 (OCH₂CH₂); 15,58 (SiCH₂CH₂CH₂); 14,20 (CH₂CH₃); -3,00; -3,07 (Si(CH₃)₂). ²⁹Si-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 0,803.

2-(Dimethyloctadecylsilyl)ethyl-β-D-galaktopyranosid (Synthese siehe Kapitel 6.2.17.):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 4,21 (d, *J* = 7,32 Hz, 1H, OCHO); 4,00-3,95 (m, 1H, OCH_aH_bH_xH_ySi); 3,84 (d, *J* = 3,05 Hz, 1H, HOCHH'); 3,76-3,70 (m, 1H, HOCHH'); 3,63-3,57 (m, 1H, OCH_aH_bH_xH_ySi); 3,51-3,49 (m, 1H, CHCHCHO); 3,49-3,47 (m, 1H, CHH'CHO); 3,46-3,43 (m, 1H, CHH'CHCH); 3,31-3,29 (m, 1H, CHCHOCH_aH_b); 1,29-1,26 (m, 32H, (CH₂)₁₆); 1,07-1,01 (m, 1H, OCH_aH_bH_xH_ySi); 0,99-0,93 (m, 1H, OCH_aH_bH_xH_ySi); 0,87 (t, *J* = 6,71 Hz, 3H, CH₂CH₃); 0,51 (t, *J* = 7,32 Hz, 2H, SiCH₂CH₂CH₂); -0,01 (s, 6H, Si(CH₃)₂). ¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 104,08 (OCHO); 76,15 (CH₂CHCHCH); 74,80 (CHCHOCH₂); 72,30 (CH₂CH); 69,91 (CH₂CHCH); 67,93 (OCH₂CH₂Si); 62,12 (CH₂CH); 34,55-30,25 (14 Linien (CH₂)₁₄); 24,69 (SiCH₂CH₂CH₂); 23,51 (CH₂CH₃); 17,75 (OCH₂CH₂); 16,15 (SiCH₂CH₂CH₂); 14,43 (CH₂CH₃); -3,02 (Si(CH₃)₂). ²⁹Si-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 0,488.

Dimethyldecylsilylessigsäureethylester (Synthese siehe Kapitel 6.2.18.):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 4,05 (q, *J* = 7,04 Hz, 2H, CH₃CH₂O); 1,84 (s, 2H, OCCH₂Si); 1,27-1,23 (m, 16H, (CH₂)₈); 1,20 (t, *J* = 7,04 Hz, 3H, CH₃CH₂O); 0,85 (t, *J* = 6,63 Hz, 3H, CH₂CH₃); 0,56 (t, *J* = 7,45 Hz, 2H, SiCH₂CH₂); 0,06 (s, 6H, Si(CH₃)₂). ¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 173,02 (COCH₂); 59,75 (CH₃CH₂O); 33,45-29,28 (6 Linien (CH₂)₆); 25,58 (SiCH₂CH₂); 23,45 (CH₂CH₂CH₃); 22,65 (OCCH₂Si); 15,26 (SiCH₂CH₂); 14,42 (CH₃CH₂O); 14,07 (CH₂CH₂CH₃); -3,14 (Si(CH₃)₂). ²⁹Si-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 3,826.

Dimethyldecylsilylethanol (Synthese siehe Kapitel 6.2.19.):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 3,70 (t, *J* = 8,70 Hz, 2H, HOCH₂); 1,33-1,16 (m, 16H, (CH₂)₈); 0,93 (t, *J* = 8,70 Hz, 2H, HOCH₂CH₂); 0,86 (t, *J* = 6,63 Hz, 3H, CH₂CH₃); 0,48 (t, *J* = 7,46 Hz, 2H, SiCH₂CH₂CH₂); -0,03 (s, 6H, Si(CH₃)₂). ¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 60,18 (HOCH₂); 33,70-29,42 (6 Linien (CH₂)₆); 23,87 (SiCH₂CH₂CH₂); 22,77 (CH₂CH₃); 21,08 (HOCH₂CH₂); 15,56 (SiCH₂CH₂CH₂); 14,19 (CH₂CH₃); -2,99 (Si(CH₃)₂). ²⁹Si-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 0,314.

2-(Dimethyldecylsilyl)ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]-β-D-glucopyranosid (Synthese siehe

Kapitel 6.2.20.): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 5,17 (t, *J* = 9,55 Hz, 1H,

CHCHCHOCH); 5,05 (t, $J = 9,55$ Hz, 1H, CHH'CHCH); 4,94 (dd, $J = 7,89$ Hz, 1H, CHCHOCH_aH_b); 4,48 (d, $J = 8,30$ Hz, 1H, OCHO); 4,24 (dd, $J = 4,98$ Hz, 1H, C(O)OCHH'), 4,10 (dd, $J = 2,49$ Hz, 1H, C(O)OCHH'); 3,96-3,89 (m, 1H, OCH_aH_bH_xH_ySi); 3,68-3,64 (m, 1H, CHH'CHO); 3,56-3,50 (m, 1H, OCH_aH_bH_xH_ySi); 2,05; 2,00; 1,99; 1,97 (jeweils s, 12H, 4C(O)CH₃); 1,29-1,23 (m, 16H, (CH₂)₈); 0,97-0,87 (m, 2H, OCH_aH_bH_xH_ySi); 0,85 (t, $J = 7,06$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 0,46 (t, $J = 6,64$ Hz, 2H, SiCH₂CH₂CH₂); -0,05 (s, 6H, Si(CH₃)₂). ¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 170,85; 170,52; 169,59; 169,49 (4 C=O); 100,44 (OCHO); 73,25 (CH₂CHCHCH); 71,93 (CHCHOCH₂); 71,68 (CH₂CH); 68,76 (CH₂CHCH); 67,80 (OCH₂CH₂Si); 62,24 (CH₂CH); 33,83-28,22 (6 Linien (CH₂)₆); 23,97 (SiCH₂CH₂CH₂); 22,89 (CH₂CH₃); 21,18; 20,92; 20,82; 20,80 (4 C(O)CH₃); 16,92 (OCH₂CH₂); 15,60 (SiCH₂CH₂CH₂); 14,32 (CH₂CH₃); -2,92; -2,98 (Si(CH₃)₂). ²⁹Si-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 0,876.

2-(Dimethyldecylsilyl)ethyl-β-D-glucopyranosid (Synthese siehe Kapitel 6.2.21.): ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 4,26 (d, $J = 7,94$ Hz, 1H, OCHO); 4,02-3,96 (m, 1H, OCH_aH_bH_xH_ySi); 3,87-3,84 (m, 1H, HOCHH'); 3,68-3,64 (m, 1H, HOCHH'); 3,63-3,59 (m, 1H, OCH_aH_bH_xH_ySi); 3,34 (t, $J = 8,55$ Hz, 1H, CHCHCHO); 3,31-3,25 (m, 1H, CHH'CHO); 3,23 (t, $J = 8,55$ Hz, 1H, CHH'CHCH); 3,15 (dd ≈ t, $J = 7,94$ Hz, 1H, CHCHOCH_aH_b); 1,33-1,28 (m, 16H, (CH₂)₈); 1,08-1,02 (m, 1H, OCH_aH_bH_xH_ySi); 0,99-0,93 (m, 1H, OCH_aH_bH_xH_ySi); 0,89 (t, $J = 6,71$ Hz, 3H, CH₂CH₃); 0,54 (t, $J = 7,32$ Hz, 2H, SiCH₂CH₂CH₂); 0,00 (s, 6H, Si(CH₃)₂). ¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 103,83 (OCHO); 78,18 (CH₂CHCHCH); 77,89 (CHCHOCH₂); 75,13 (CH₂CH); 71,67 (CH₂CHCH); 68,11 (OCH₂CH₂Si); 62,78 (CH₂CH); 34,76-30,44 (6 Linien (CH₂)₆); 24,90 (SiCH₂CH₂CH₂); 23,72 (CH₂CH₃); 17,88 (OCH₂CH₂); 16,30 (SiCH₂CH₂CH₂); 14,44 (CH₂CH₃); -3,07 (Si(CH₃)₂). ²⁹Si-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 0,538.

Dimethyloctylsilylessigsäureethylester (Synthese siehe Kapitel 6.2.22.): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 4,05 (q, $J = 7,06$ Hz, 2H, CH₃CH₂O); 1,85 (s, 2H, OCCH₂Si); 1,30-1,23 (m, 12H, (CH₂)₆); 1,21 (t, $J = 7,06$ Hz, 3H, CH₃CH₂O); 0,85 (t, $J = 6,64$ Hz, 3H, CH₂CH₃); 0,57 (t, $J = 7,89$ Hz, 2H, SiCH₂CH₂); 0,06 (s, 6H, Si(CH₃)₂). ¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 173,03 (COCH₂); 59,75 (CH₃CH₂O); 33,45-29,21 (4 Linien (CH₂)₄); 25,59 (SiCH₂CH₂); 23,44 (CH₂CH₂CH₃); 22,64 (OCCH₂Si); 15,27 (SiCH₂CH₂); 14,42 (CH₃CH₂O); 14,06 (CH₂CH₂CH₃); -3,12 (Si(CH₃)₂). ²⁹Si-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 3,821.

Dimethyloctylsilylethanol (Synthese siehe Kapitel 6.2.23.): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 3,69$ (t, $J = 8,72$ Hz, 2H, HOCH_2); 1,29-1,16 (m, 12H, $(\text{CH}_2)_6$); 0,93 (t, $J = 8,72$ Hz, 2H, HOCH_2CH_2); 0,85 (t, $J = 6,64$ Hz, 3H, CH_2CH_3); 0,48 (t, $J = 7,89$ Hz, 2H, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); -0,04 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 60,07$ (HOCH_2); 33,64-29,28 (4 Linien $(\text{CH}_2)_4$); 23,81 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 22,69 (CH_2CH_3); 20,96 (HOCH_2CH_2); 15,47 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 14,11 (CH_2CH_3); -3,08 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{29}\text{Si-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 0,291$.

2-(Dimethyloctylsilyl)ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]- β -D-glucopyranosid (Synthese siehe Kapitel 6.2.24.): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 5,17$ (t, $J = 9,55$ Hz, 1H, CHCHCHOCH); 5,05 (t, $J = 9,55$ Hz, 1H, $\text{CHH}'\text{CHCH}$); 4,94 (dd, $J = 7,89$ Hz, 1H, $\text{CHCHOCH}_a\text{H}_b$); 4,48 (d, $J = 7,89$ Hz, 1H, OCHO); 4,24 (dd, $J = 4,98$ Hz, 1H, $\text{C}(\text{O})\text{OCHH}'$), 4,10 (dd, $J = 2,49$ Hz, 1H, $\text{C}(\text{O})\text{OCHH}'$); 3,96-3,89 (m, 1H, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{H}_x\text{H}_y\text{Si}$); 3,68-3,64 (m, 1H, $\text{CHH}'\text{CHO}$); 3,56-3,50 (m, 1H, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{H}_x\text{H}_y\text{Si}$); 2,05; 2,00; 1,99; 1,97 (jeweils s, 12H, $4\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 1,31-1,23 (m, 12H, $(\text{CH}_2)_6$); 0,97-0,88 (m, 2H, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{H}_x\text{H}_y\text{Si}$); 0,85 (t, $J = 6,64$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 0,46 (t, $J = 6,64$ Hz, 2H, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); -0,05 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 170,48$; 170,15; 169,23; 169,09 (4 $\text{C}=\text{O}$); 100,17 (OCHO); 73,02 (CH_2CHCHCH); 71,70 (CHCHOCH_2); 71,46 (CH_2CH); 68,56 (CH_2CHCH); 67,53 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$); 62,07 (CH_2CH); 33,60-29,26 (4 Linien $(\text{CH}_2)_4$); 23,76 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 22,67 (CH_2CH_3); 20,78; 20,71; 20,61; 20,60 (4 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 16,73 (OCH_2CH_2); 15,41 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 14,12 (CH_2CH_3); -3,09; -3,15 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{29}\text{Si-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 0,933$.

2-(Dimethyloctylsilyl)ethyl- β -D-glucopyranosid (Synthese siehe Kapitel 6.2.25.): $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): $\delta(\text{ppm}) = 4,26$ (d, $J = 7,94$ Hz, 1H, OCHO); 4,02-3,96 (m, 1H, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{H}_x\text{H}_y\text{Si}$); 3,87-3,84 (m, 1H, HOCHH'); 3,68-3,64 (m, 1H, HOCHH'); 3,64-3,59 (m, 1H, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{H}_x\text{H}_y\text{Si}$); 3,34 (t, $J = 9,16$ Hz, 1H, CHCHCHO); 3,31-3,23 (m, 1H, $\text{CHH}'\text{CHO}$); 3,24 (t, $J = 3,05$ Hz, 1H, $\text{CHH}'\text{CHCH}$); 3,15 (dd \approx t, $J = 7,32$ Hz, 1H, $\text{CHCHOCH}_a\text{H}_b$); 1,33-1,28 (m, 12H, $(\text{CH}_2)_6$); 1,08-1,02 (m, 1H, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{H}_x\text{H}_y\text{Si}$); 0,99-0,93 (m, 1H, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{H}_x\text{H}_y\text{Si}$); 0,89 (t, $J = 6,71$ Hz, 3H, CH_2CH_3); 0,53 (t, $J = 7,94$ Hz, 2H, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 0,00 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): $\delta(\text{ppm}) = 103,80$ (OCHO); 78,14 (CH_2CHCHCH); 77,86 (CHCHOCH_2); 75,10 (CH_2CH); 71,64 (CH_2CHCH); 68,09 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$); 62,77 (CH_2CH); 34,75-30,37 (4 Linien $(\text{CH}_2)_4$); 24,89 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 23,71 (CH_2CH_3); 17,86 (OCH_2CH_2); 16,29 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 14,44 (CH_2CH_3); -3,06 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). $^{29}\text{Si-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): $\delta(\text{ppm}) = 0,547$.

9.2. NMR-Spektren ausgewählter Verbindungen

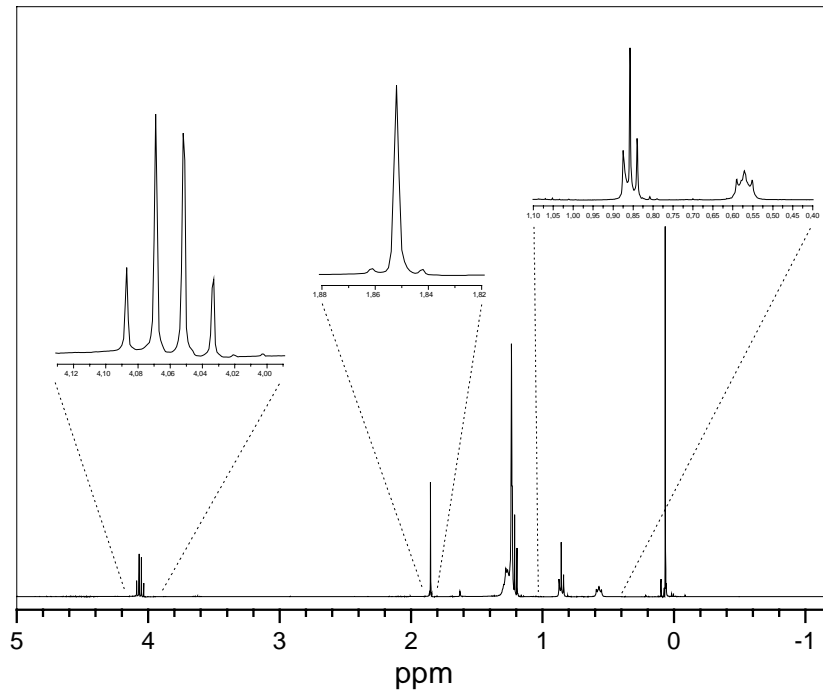


Abbildung 9.2.1: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Dimethyldodecylsilylessigsäureethylester

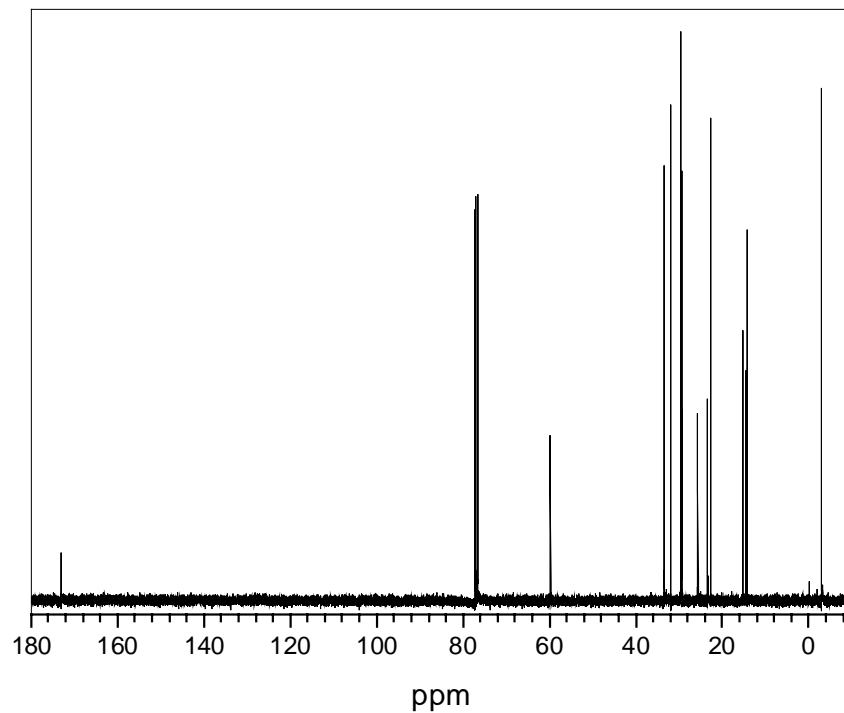


Abbildung 9.2.2: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Dimethyldodecylsilylessigsäureethylester

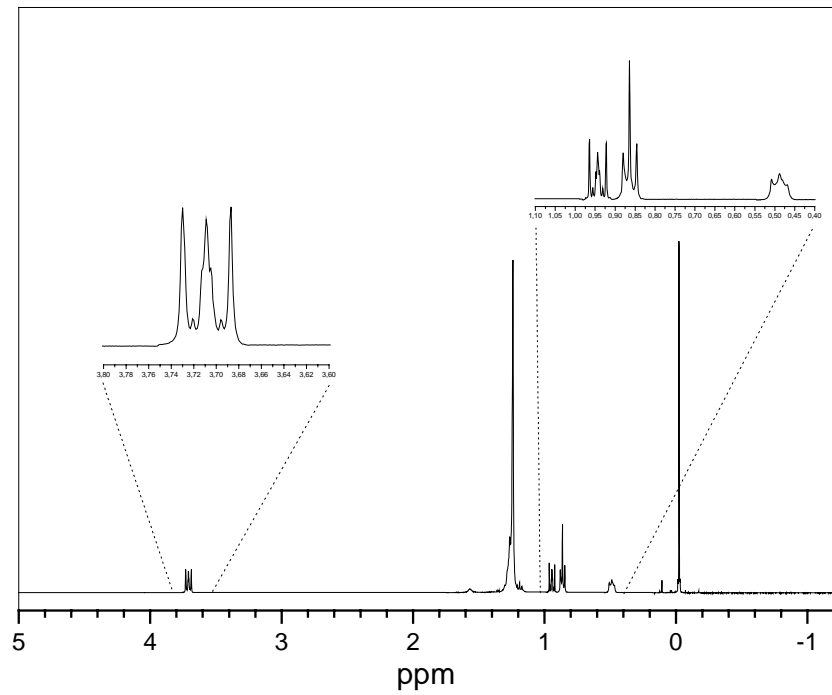


Abbildung 9.2.3: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Dimethyldodecylsilylethanol

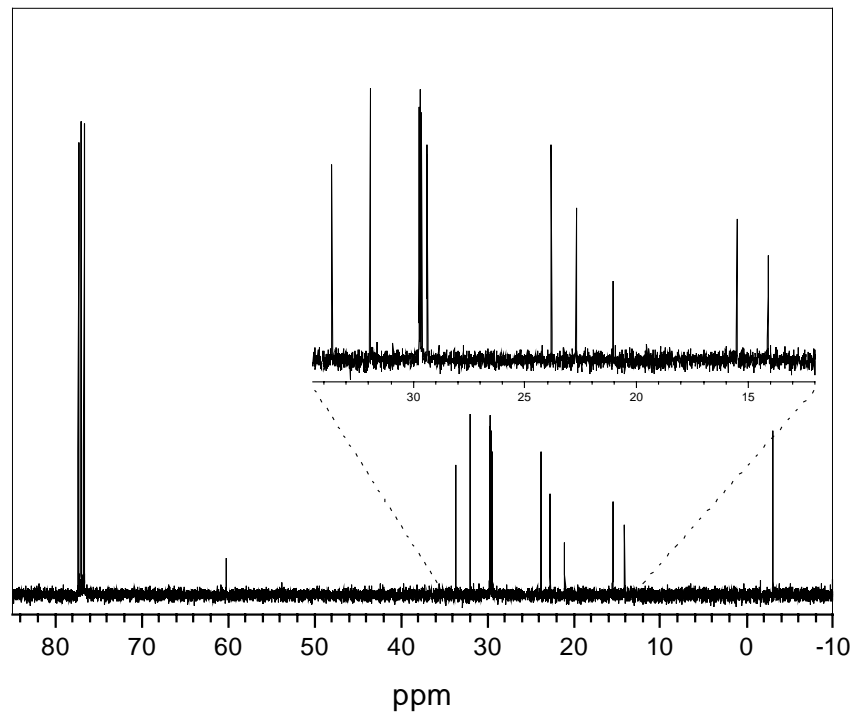


Abbildung 9.2.4: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Dimethyldodecylsilylethanol

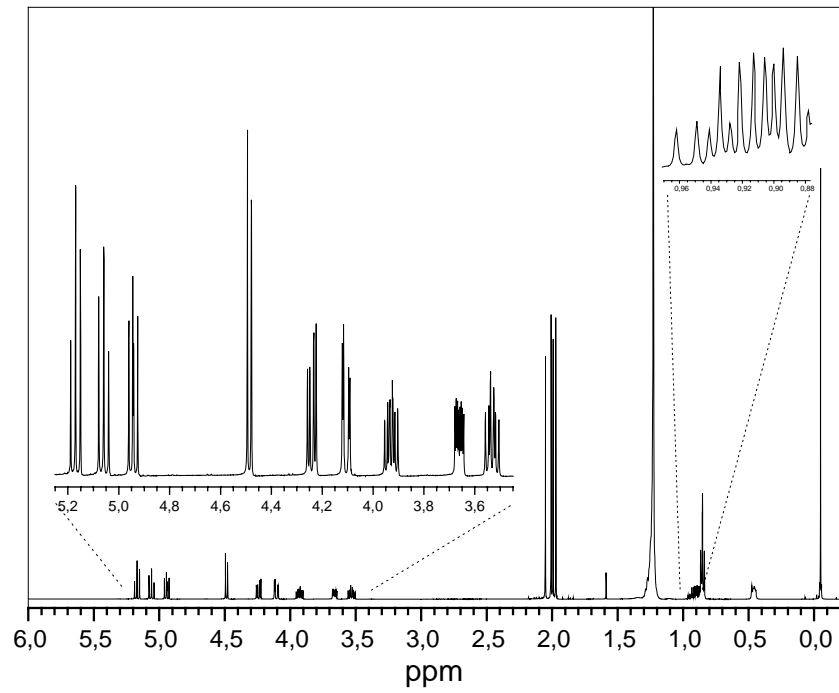


Abbildung 9.2.5: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]- β -D-glucopyranosid

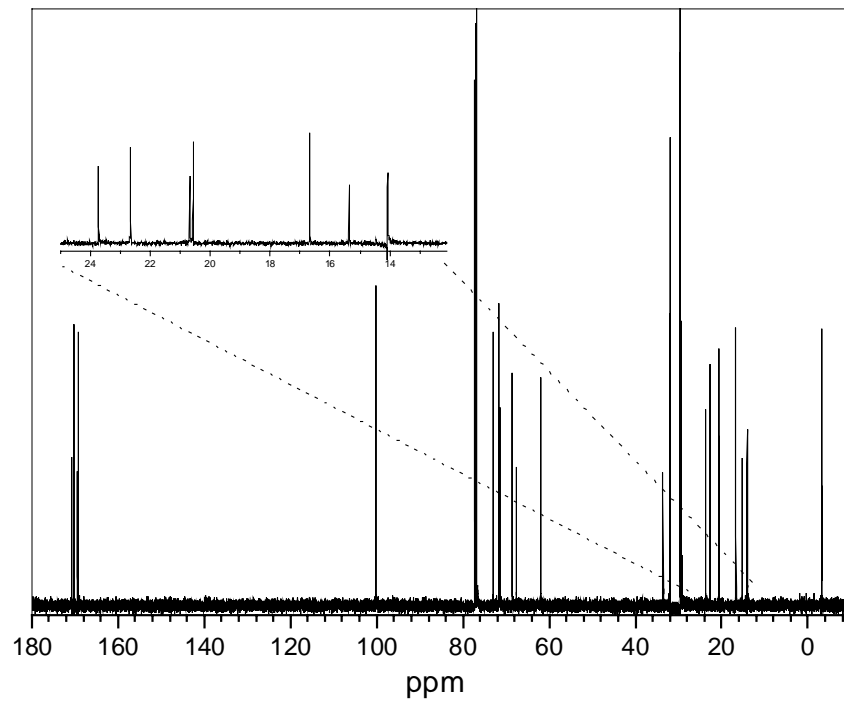


Abbildung 9.2.6: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von 2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]- β -D-glucopyranosid.

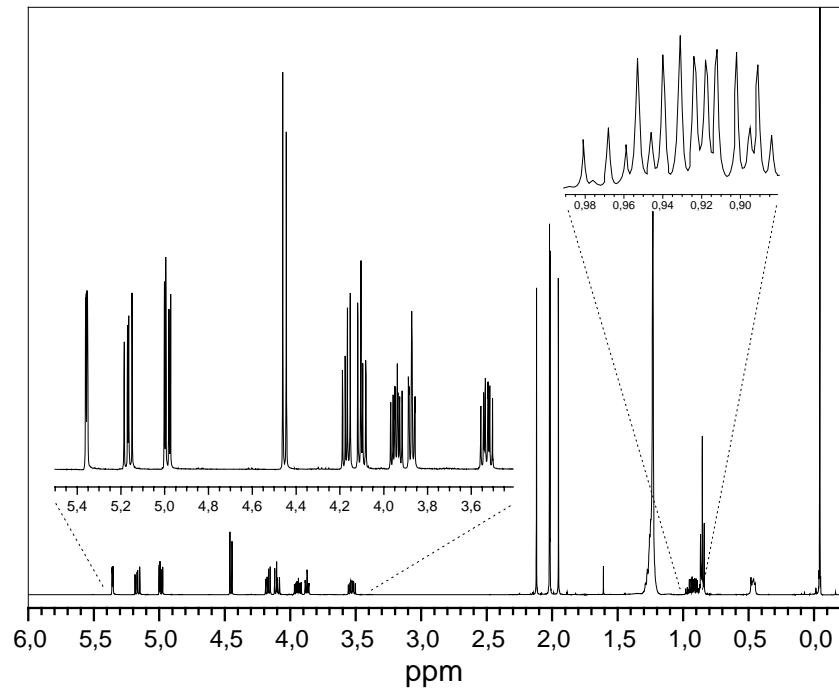


Abbildung 9.2.7: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]- β -D-galaktopyranosid.

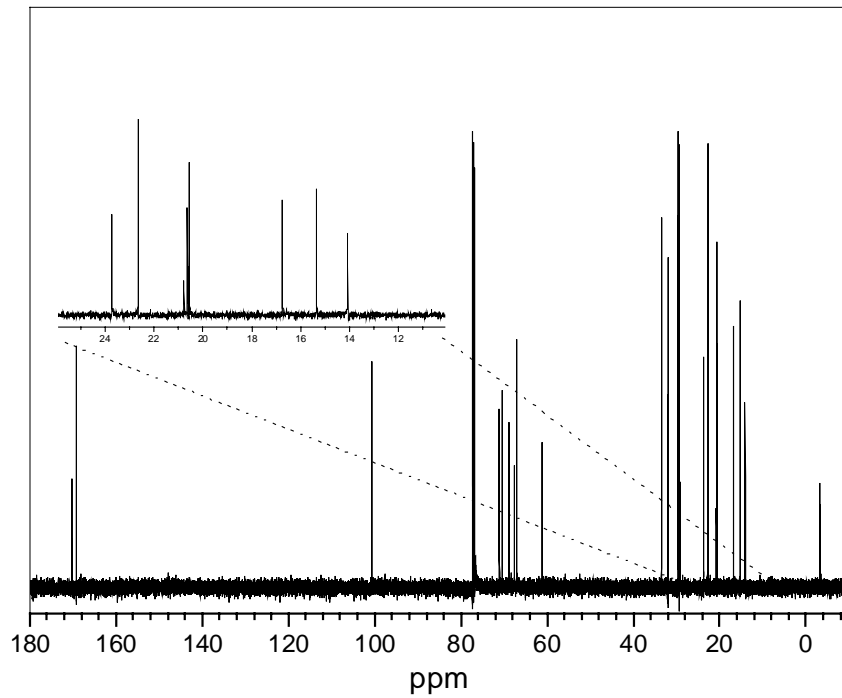


Abbildung 9.2.8: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von 2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]- β -D-galaktopyranosid.

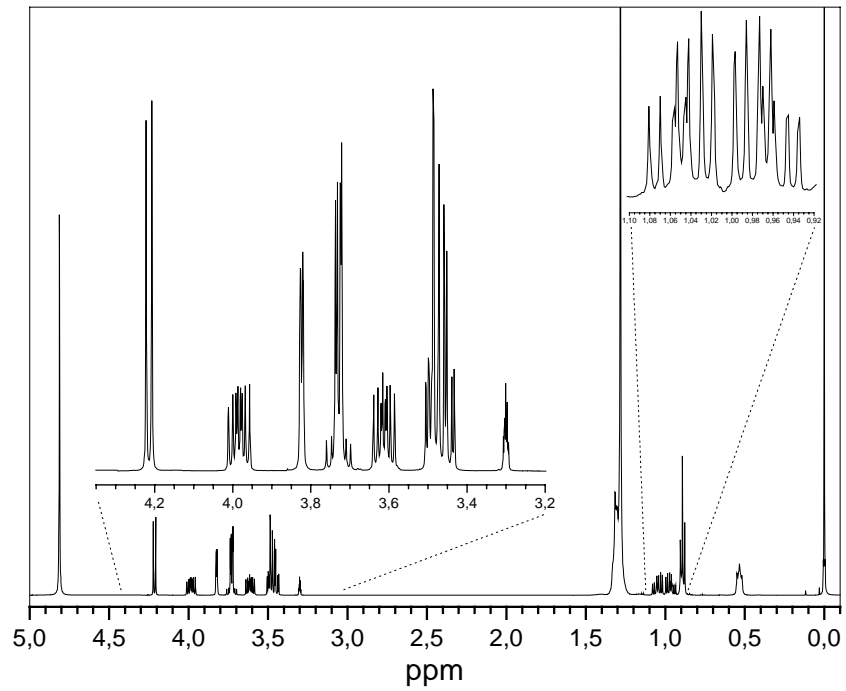


Abbildung 9.2.9: ^1H -NMR-Spektrum von 2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl- β -D-galaktopyranosid.

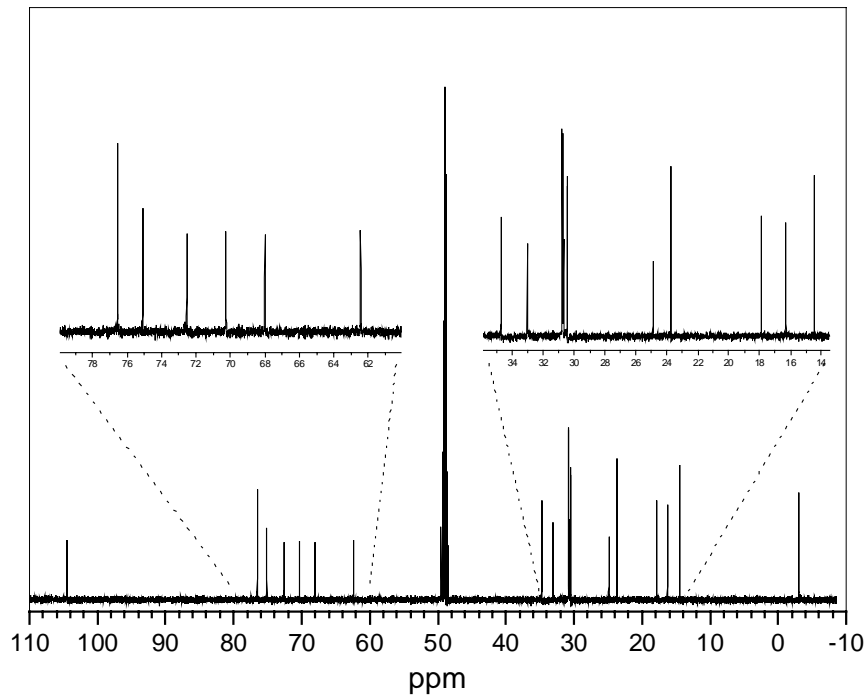


Abbildung 9.2.10: ^{13}C -NMR-Spektrum -Spektrum von 2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl- β -D-galaktopyranosid.

9.3. Raman- und IR-Spektren ausgewählter Verbindungen

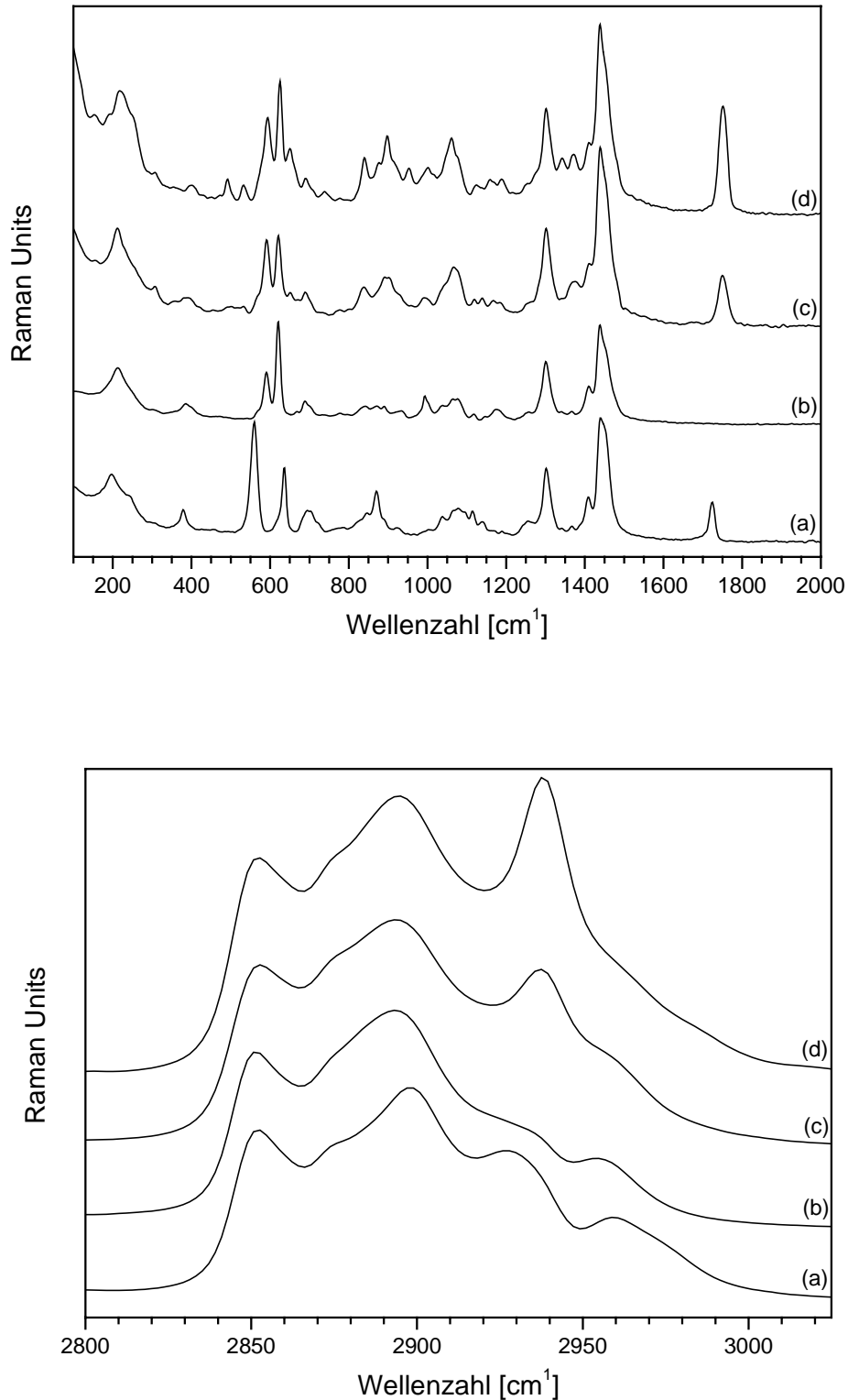


Abbildung 9.2.11. Raman-Spektren der Verbindungen Dimethyldodecylsilylessigsäureethylester (a); Dimethyldodecylsilylethanol (b); 2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]- β -D-glucopyranosid (c) und 2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]- β -D-galaktopyranosid (d) bei Raumtemperatur in den Spektralbereichen 100-2000 cm⁻¹ (oben) und 2800-3100 cm⁻¹ (unten).

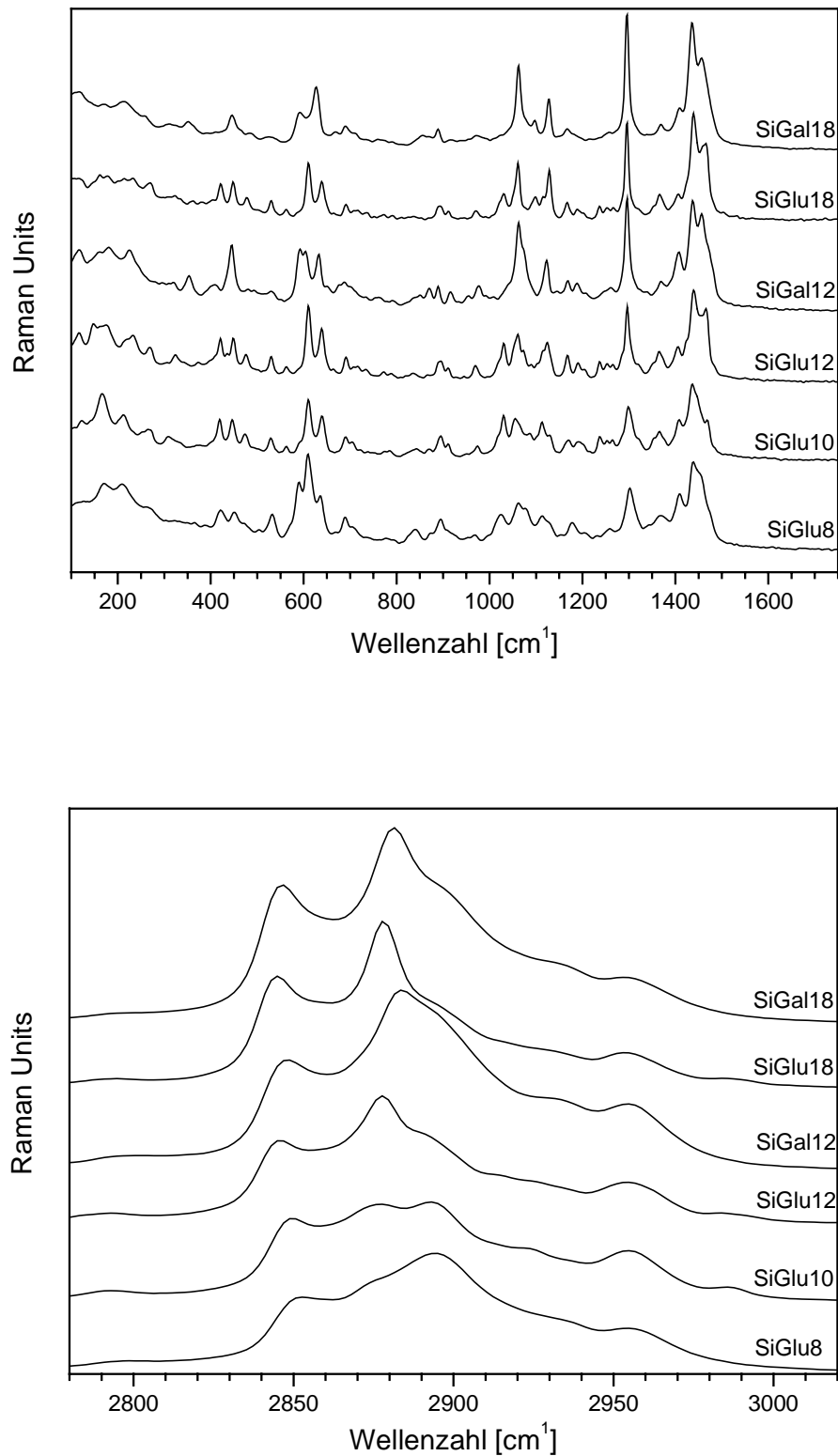


Abbildung 9.2.12. Raman-Spektren der Zielverbindungen bei Raumtemperatur in den Spektralbereichen 100-1750 cm⁻¹ (oben) und 2780-3020 cm⁻¹ (unten).

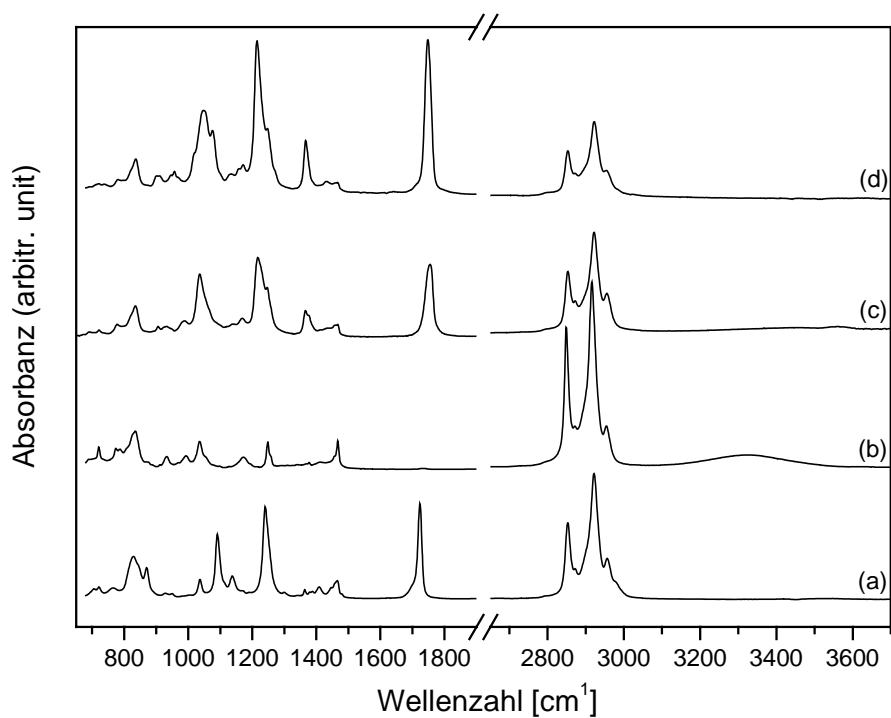


Abbildung 9.2.13. ATR FT-IR-Spektren der Verbindungen Dimethyldodecylsilylessigsäureethylester (a); Dimethyldodecylsilylethanol (b); 2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]- β -D-glucopyranosid (c) und 2-(Dimethyldodecylsilyl)ethyl-[2,3,4,6-tetra-O-acetyl]- β -D-galaktopyranosid (d) bei Raumtemperatur.

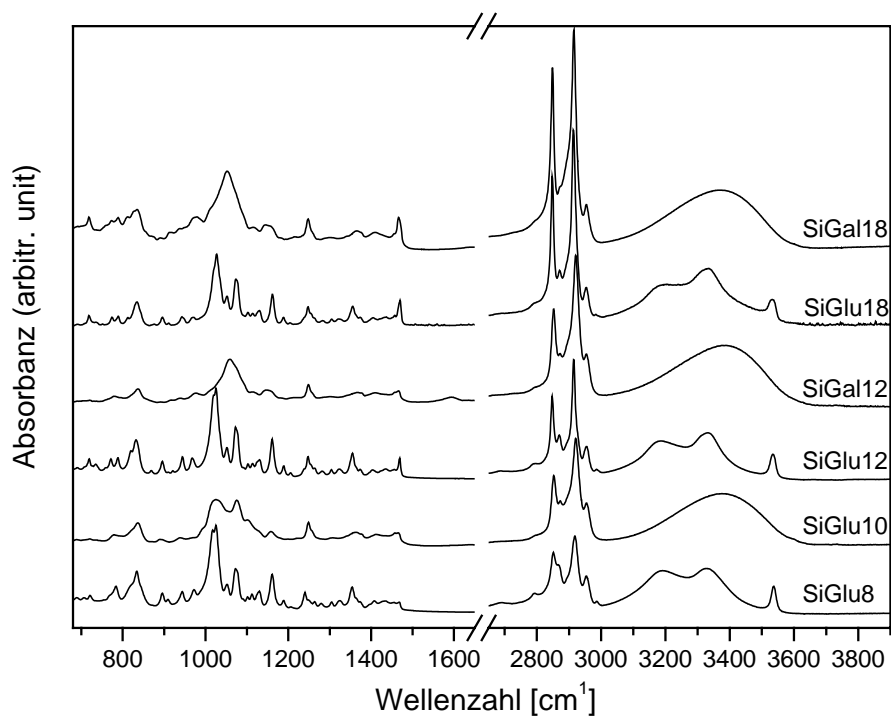


Abbildung 9.2.14. ATR FT-IR-Spektren der Zielverbindungen bei Raumtemperatur. Die Positionen der $\nu_s(\text{CH}_2)$ -Banden liegen zwischen 2 cm^{-1} und 4 cm^{-1} über den entsprechenden Banden in den Raman-Spektren und die der $\nu_{as}(\text{CH}_2)$ -Banden zwischen 5 cm^{-1} und 11 cm^{-1} unter den der entsprechenden Raman-Banden.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Richter, der mir dieses interessante Thema zur Anfertigung einer Dissertation überlassen hat und der mir stets hilfreich zur Seite stand.

Herrn Prof. Dr. Wartewig möchte ich für die ständige Diskussionsbereitschaft bei allen analytischen Fragestellungen danken. Gleichzeitig danke ich Frau Rudolf für die Aufnahme der Raman- und IR-Spektren.

Für die Diskussionen über Probleme, die beim präparativen Arbeiten auftraten, danke ich ganz besonders Herrn Dr. Altmann.

Herrn Dr. Unruh von der TU München sowie Herrn Pelz vom Institut für Physikalische Chemie der Martin-Luther-Universität Halle danke ich für die Aufnahme der Röntgendiffraktogramme.

Besonders möchte ich Frau Mann für die Durchführung der DSC-Messungen und Herrn Dr. Rettig für seine Diskussionsbereitschaft danken.

Bei Herrn Dr. Raith bedanke ich mich für die Möglichkeit, massenspektrometrische Untersuchungen vornehmen zu können, wobei ich mich besonders bei Frau Woigk für die Durchführung dieser Messungen bedanken möchte.

Herrn Dr. Richter vom elektronenmikroskopischen Zentrum der Friedrich-Schiller-Universität Jena danke ich für die elektronenmikroskopischen Aufnahmen.

Herrn Dr. Ströhl und seiner Arbeitsgruppe sei für die Aufnahme der NMR-Spektren gedankt.

Ferner möchte ich mich bei all denen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Lebenslauf

Name: Björn Michael Uhr

Geburtsdatum: 6.2.1975

Geburtsort: Düsseldorf

August 1985-Mai 1994	Städtisches Gymnasium Haan
Mai 1994	Abitur
Oktober 1994-März 1999	Pharmaziestudium an der Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg
März 1999	Zweiter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
April-Oktober 1999	Anfertigung einer Diplomarbeit an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg bei Herrn Prof. Dr. H. Richter
Oktober 1999	Diplomprüfung zum Diplompharmazeuten (Dipl. Pharm.)
Okt. 1999-April 2000	Hirsch-Apotheke Düsseldorf (zweite Hälfte des praktischen Jahres)
April 2000	Dritter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung und Erhalt der Approbation als Apotheker
Mai-Oktober 2000	Hirsch-Apotheke Düsseldorf als Apotheker
Nov. 2000-Okt. 2004	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Pharmazeutische Chemie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg bei Herrn Prof. Dr. H. Richter

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen habe ich als solche kenntlich gemacht.

Ich versichere, dass ich die Arbeit nur der mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg vorgelegt und mich zu keinem früheren Zeitpunkt um den Doktorgrad beworben habe.

Halle, November 2004

B. Michael Uhr
