

**Synthese und physikalisch-chemische Charakterisierung
bipolarer Amphiphile**

Dissertation

zur Erlangung des
Doktorgrades der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

vorgelegt der

Naturwissenschaftlichen Fakultät I
– Biowissenschaften –

der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg,

von Herrn Dipl. Pharm. Kai Gruhle

Gutachter:

1. Herr PD Dr. habil. Simon Drescher
2. Herr Prof. Dr. Peter Imming
3. Herr Dr. Andreas Zumbühl

Halle (Saale), Juli 2024

verteidigt am: 06.11.2024

Kai Gruhle (Dipl. Pharm.)

Synthese und physikalisch-chemische Charakterisierung bipolarer Amphiphile

Dissertation, 2024

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Institut für Pharmazie,

Institutsbereich Pharmazeutische Chemie und Klinische Pharmazie,

Arbeitsgruppe Biophysikalische Pharmazie

182 Seiten, 48 Abbildungen, 5 Tabellen

Gewidmet meinen Eltern!

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungs- und Symbolverzeichnis	IV
Abbildungverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	XII
1 Einleitung und Zielstellung	1
2 Synthetisch-präparative Arbeiten	8
2.1 Darstellung symmetrischer, bolaamphiphiler Verbindungen – Ein Überblick	8
2.1.1 Design total-synthetischer archaealer Lipide – die Entwicklung vom makrozyklischen zu azyklischen Verbindungen	8
2.1.2 Kupplungsstrategien zur Darstellung langkettiger, 1,ω-funktionalisierter Polymethylene als Ausgangspunkt für die Darstellung von Bolalipiden	11
2.2 Synthese langkettiger, alkylverzweigter 1,ω-Diole als Vorstufe zur Darstellung von Bolaamphiphilen	15
2.2.1 Darstellung mittig-alkylverzweigter Diole über GRIGNARD-Bis-Kupplung	16
2.2.1.1 Synthese eines langkettigen 1,ω-Dibromides als Mittelstück der GRIGNARD- Bis-Kupplung	16
2.2.1.2 Darstellung 1-O-funktionalisierter Alkyl-5-(pseudo)halogenide als Seitenstück für die GRIGNARD-Bis-Kupplung	19
2.2.1.3 Synthese von 1-Hexyl-[(12RS)-12-(trityloxy)dodecyl]-4- methylbenzenesulfonat ausgehend von 12-Hydroxystearinsäure als Seitenstück für die GRIGNARD-Bis-Kupplung	25
2.2.1.4 Darstellung mittig alkylverzweigter 1,ω-Bis(tetrahydropyranylether) über die GRIGNARD-Bis-Kupplung	26
2.2.2 Darstellung von langkettigen 1,ω-Diolen mit Alkylverzweigungen in 1,ω- Position über die GRIGNARD-Bis-Kupplung	32
2.2.2.1 Darstellung von endständig-funktionalisierten Bromalkoholen über die Verwendung von 1,x-Diolen als Seitenstück für die GRIGNARD-Bis- Kupplung	32
2.2.2.2 Darstellung von endständig-funktionalisierten Bromalkoholen über eine GRIGNARD-Mono-Kupplung von Alkylmagnesiumbromiden an 5- Bromvaleriansäurechlorid	36
2.2.2.3 Synthese 1,32-alkylverzweigter 1,ω-Diole über die GRIGNARD-Bis- Kupplung THP-geschützter α-Bromalkanole und nachfolgender Schutzgruppenabspaltung	40

2.2.2.3	Darstellung der 1,32-alkylverzweigten Bis(phosphocholine) PC-C32(1,32Cn)-PC	43
2.3	Synthese alkylverzweigter 1,ω-Diole auf Basis der Malonsäurechemie	47
2.3.1	Darstellung von langkettigen 1,ω-Diolen mit Alkylverzweigungen in 2,31-Position über die GRIGNARD-Mono-Kupplung eines THP-geschützten α-alkylierten ω-Bromalkanols.....	48
2.3.2	Darstellung von langkettigen 1,32-Diolen mit Alkylverzweigungen in 2,31-Position über die Bisalkylierung von 1,32-Dibromiden an monoalkylierten Malonsäurediethylesterderivaten.....	49
2.3.3	Synthese langkettiger 1,ω-Diole mit mittelständiger Alkylverzweigungen über GRIGNARD-Bis-Kupplung an alkylverzweigten 1,3-Dibrompropan-Derivaten	51
2.4	Darstellung eines Bis(phosphocholin) mit isoprenoider Alkylkettenstruktur auf Basis der Dicarbonsäure Crocetin.....	53
3	Physiko-chemische Charakterisierung.....	60
3.1	Aggregationsverhalten von Amphiphilen	60
3.1.1	Grundregeln der Selbstaggregation amphiphiler Moleküle	60
3.1.2	Aggregationsverhalten artifizierter, einkettiger Bolaamphiphile – ein Rückblick64	
3.2	DSC-Untersuchungen der dargestellten Bolalipide zum Aggregationsverhalten in wässriger Volumenphase	66
3.3	Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Bolalipide	73
3.4	Makroskopisches Verhalten und UV/Vis-Transmissions-Spektroskopie der dargestellten Bolalipide	78
4	Anwendung der Bolalipide zur Stabilisierung liposomaler Formulierungen	84
4.1	Mischungsstudien der PC-C32(1,32Cn)-PC -Lipide mit konventionellen Phospholipiden.....	84
4.2	Freisetzungsstudien an liposomalen Bolalipid-Formulierungen	87
5	Zusammenfassung und Ausblick.....	90
6	Experimenteller Teil	95
6.1	Analysemethoden und Reinigungsverfahren	95
6.1.1	Chromatographische Methoden	95
6.1.2	Massenspektrometrie	98
6.1.3	NMR-Spektroskopie	99
6.1.4	Elementaranalyse	99
6.1.5	Schmelzpunktbestimmung	100
6.2	Physiko-chemische Methoden.....	100

6.2.1	Probenpräparation	100
6.2.2	Differential Scanning Calorimetry (DSC)	100
6.2.3	UV/Vis-Transmissions-Messungen.....	100
6.2.4	Transmission Electron Microscopy (TEM)	101
6.2.5	cryo-Transmission Electron Microscopy (cryo-TEM).....	101
6.2.6	Freeze-fracture Electron Microscopy (FFEM)	102
6.3	Verwendete Chemikalien.....	102
6.4	Synthese und analytische Charakterisierung der Verbindungen.....	103
6.4.1	Synthese der Ausgangsverbindungen.....	108
6.4.1.1	Synthese der 1-Bromalkane	108
6.4.1.2	Synthese der ω -Brom-1-[(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl)oxy]alkane.....	109
6.4.2	Synthese langkettiger 1, ω -Dibromalkane als bifunktionalisierte Kupplungspartner.....	110
6.4.2.1	Darstellung langkettiger 1, ω -Bis(tetrahydropyranylether)	110
6.4.2.2	Darstellung langkettiger 1, ω -Dibromide.....	110
6.4.3	Synthese funktionalisierter (Pseudo)halogenalkanole als Seitenstücke der GRIGNARD-Bis-Kupplung	111
6.4.3.1	Darstellung von 2-[[<i>(5RS)</i> -5-Bromnonyl]oxy]tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran	111
6.4.3.2	Darstellung alkylverzweigter Alkan-1, <i>x</i> -dirole	114
6.4.3.3	Darstellung alkylverzweigter (Trityloxy)alkyl-4-methylbenzol-1- sulfonylchloride	117
6.4.3.4	Darstellung alkylverzweigter 1-Bromalkan-5-one.....	119
6.4.3.5	Darstellung alkylverzweigter Bromalkohole	123
6.4.3.6	Darstellung alkylverzweigter, Brom-substituierter Tetrahydropyranyl-ether	130
6.4.4	Synthese der 1, ω -Dirole	138
6.4.4.1	Darstellung der langkettigen 1, ω -Bis(tetrahydropyranylether) über GRIGNARD-Bis-Kupplung	138
6.4.4.2	Darstellung der langkettigen 1, ω -Dirole über THP-Abspaltung	145
6.4.5	Darstellung der Bis(phosphocholine).....	151
6.4.6	Darstellung von Vorstufen alkylverzweigter 1, ω -Dirole auf Basis der Malonsäurechemie.....	160
6.4.7	Synthese eines Bis(phosphocholin)s mit isoprenoider Alkylketten-struktur auf Basis der Dicarbonsäure Crocetin	163
7	Literaturverzeichnis	170
8	Anhang.....	i

Abkürzungs- und Symbolverzeichnis

Abb.	Abbildung
abs.	absolut
ACN	Acetonitril
ber.	berechnet (theoretische Werte für EA)
<i>tert</i> -BuOH	<i>tert</i> -Butanol
¹³ C-NMR	¹³ Carbon Nuclear Magnetic Resonance (¹³ C-Kernspinresonanz)
D	Dublett (NMR)
DC	Dünnschichtchromatographie
Dd	doppeltes Dublett (NMR)
dest.	destilliert
DHP	3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyran
DLS	<i>Dynamic Light Scattering</i> (dynamische Lichtstreuung)
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DOPC	1,2-Dioleoyl- <i>sn</i> -glycero-3-phosphocholin
DPPC	1,2-Dipalmitoyl- <i>sn</i> -glycero-3-phosphocholin
DSC	Differential Scanning Calorimetry (dynamische Differenzkalorimetrie)
EA	Elementaranalyse
ESI-MS	Elektronenspray-Ionisation-Massenspektrometrie
Et	Ethyl
EtAc	Ethylacetat
Et ₂ O	Diethylether
EtOH	Ethanol
Fp	Schmelztemperatur (Schmelzbereich oder Schmelzpunkt)
gef.	gefunden (gemessene Werte für EA)
ges.	gesättigt
¹ H-NMR	<i>Proton Nuclear Magnetic Resonance</i> (¹ H-Kernspinresonanz)
Hept	Heptett (auch als Septett bezeichnet)

HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i> (Hochleistungsflüssigchromatographie)
HR-MS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i> (hochauflösende Massenspektrometrie)
LM	Laufmittel
M	Multipllett
m/z	Massezahl pro Ladung (MS)
M^+	Molpeak (MS)
MeOH	Methanol
M_G	Molekulargewicht
MPLC	<i>Middle Pressure Liquid Chromatography</i> (Mitteldruck-Flüssigchromatographie)
MS	Massenspektrometrie
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i> (Kernmagnetresonanz)
POPC	1-Palmitoyl-2-oleoyl- <i>sn</i> -glycero-3-phosphocholin
PPh_3	Triphenylphosphin
Ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
Quar	Quartett (NMR)
Quin	Quintett (NMR)
R_f	Retentionsfaktor
R_t	Retentionszeit
S	Singulett (NMR)
SAXS	<i>Small-Angle X-ray Scattering</i> (Kleinwinkel-Röntgen-Streuung)
Sol	Lösungsmittel (Solvens)
T	Tripllett (NMR)
Tab.	Tabelle
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran
Thp	Tetrahydro-2 <i>H</i> -pyranyl-Rest
TEA	Triethylamin
TEL	Tetraetherlipid

TEM	Transmissionselektronenmikroskopie
TMA	Trimethylamin
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethyldiamin
TosCl	<i>p</i> -Toluolsulfonsäurechlorid (Tosylchlorid)
Tos	Tosylat-Rest
Tr	Trityl-Rest
TrCl	Tritylchlorid
TrOH	Triphenylmethanol
<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
UV	ultravioletter Spektralbereich
VIS	sichtbarer Spektralbereich
Δ	Chemische Verschiebung (NMR)
C	Konzentration
M	Masse
N	Stoffmenge
T	Temperatur
T_m	Hauptphasenumwandlungstemperatur

Abbildungverzeichnis

Abbildung 1: Archaeale Lipide vom Diether- und Tetraethertyp - a) Archaeol und b) Caldarchaeol.	1
Abbildung 2: Beispiele für strukturelle Modifikationen der TEL innerhalb der Alkylketten und der Kopfgruppen. PC Phosphatidylcholin, PI Phosphatidylinositol, PS Phosphatidylserin, PG Phosphatidylglycerol, Glc Glucose, Gal Galactose, Ino Inositol, Glc-NAc <i>N</i> -Acetylglucosamin, Sul Sulfat oder Sulfon, APT un-, di- oder trimethyliertes Aminopentantetrol (2-Aminopentan-1,1,1,2-tetrol).	2
Abbildung 3: Strukturelle Modifikationen archaealer Lipide innerhalb des Linkers zwischen den Alkylketten und den Kopfgruppen.	3
Abbildung 4: Schematische Darstellung eines Tetraetherlipid-haltigen Liposomen (Archaeosom, links) im Vergleich zu einem Liposomen aus Vesikel-bildenden Phospholipiden (rechts). Abbildung nicht maßstabsgetreu.	4
Abbildung 5: Chemische Struktur des bipolaren Modelllipides PC-C32-PC.	5
Abbildung 6: Chemische Struktur archaealer Modelllipide. Ausgehend vom makrozyklischen Caldarchaeol (Totalsynthese 1998, EGUCHI et al.) lässt sich die schrittweise Vereinfachung der chemischen Strukturen über verschiedene Modelllipide hin zu azyklischen, einkettigen Bolalipiden (LU und HEISER) nachvollziehen.	9
Abbildung 7: Übersicht einiger wichtiger C-C-Kupplungsreaktionen bei der Synthese von Bolaamphiphilen: a) McMURRY-Kupplung, ⁸⁷ b) KOLBE-Elektrolyse, ⁹⁰ c) GRIGNARD-Kupplung, ⁹¹ d) WITTIG-Olefinierung ⁹² und e) Bis-Alkylierung. ⁵³ Die dargestellten Syntheseschritte entsprechen der jeweiligen Originalliteratur und geben die beschriebenen Ausgangs- und Endprodukte, sowie Reagenzien wieder (die Abbildungen wurden modifiziert nach der entsprechenden Originalliteratur).	12
Abbildung 8: Darstellung des 1,ω-Dibromides 4 über eine GRIGNARD-Homo-Kupplung.	17
Abbildung 9: Darstellung des Seitenstückes 2-[[<i>(5RS)</i> -5-Bromnonyl]oxy}tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran.	20
Abbildung 10: Syntheseroute der verschiedenen Seitenstücke ausgehend von der Diol-Route. Zum besseren Vergleich der Einzel- und One-Pot-Synthesen sind die jeweiligen Ausbeuten mit angegeben.	22
Abbildung 11: Eliminationsreaktion der Tosylate 23 und 24 im basischen Milieu und die daraus resultierenden Nebenprodukte.	24

Abbildung 12: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung 23 (links) und dessen Eliminierungsproduktes (rechts). Im rechten Spektrum sind deutlich die fehlenden Signale der Protonen des Tosylat-Restes (linkes Spektrum, Signal 3 und 10) und die des fehlenden, sekundären Alkohols (linkes S., Signal 5) zu erkennen. Gleichzeitig sind im rechten Spektrum die Protonen der gebildeten Doppelbindung (rechtes S., Signal 5) identifizierbar. (Für der Zuordnung der Protonen-Signale ist im rechten Spektrum beispielhaft die chemische Struktur des (4 <i>E/Z</i>)-Non-4-en-1-tritylether dargestellt).....	24
Abbildung 13: Darstellung von 1-Hexyl-[(12 <i>RS</i>)-12-(trityloxy)dodecyl]-4-methylbenzenesulfonat.....	25
Abbildung 14: Übersicht der verschiedenen Reaktionswege zur Darstellung mittig alkylverzweigter, 1, ω -funktionalisierter Polymethylene mittels GRIGNARD-Kupplung.....	26
Abbildung 15: Syntheschema der GRIGNARD-Bis-Kupplungen des sekundären Bromid-Derivates 12 und des Dibromides 4 zur Darstellung mittig verzweigter 1,- Bis(tetrahydropyranylether). Für die Angaben der jeweiligen Reaktionsbedingungen sei auf Tabelle 3 verwiesen.	27
Abbildung 16: Syntheschema der GRIGNARD-Mono-Kupplung (c) und -Bis-Kupplungen (d) der sekundären Tosylate 23 , 24 und 27 mit deren jeweiligen Kupplungspartnern. Für die Angaben der jeweiligen Reaktionsbedingungen sei auf Tabelle 3 verwiesen.	30
Abbildung 17: Darstellung der THP-geschützten 1-Bromalkohole 44-49	35
Abbildung 18: Ausschnitt aus den ^{13}C -NMR-Spektren von (5 <i>RS</i>)-5-Bromnonan-1-ol 11 (links) und dessen „Inversion“ (5 <i>RS</i>)-1-Bromnonan-5-ol 39 (rechts). Im Vergleich beider Spektren ist deutlich ein Unterschied in der chemische Verschiebung der Kohlenstoffsignale in 1- und 5-Position zu erkennen. Am deutlichsten zeigt dies die chemische Verschiebung der Kohlenstoffatome, welche in beiden Verbindungen den Bromsubstituenten tragen. Während dem sekundären Bromsubstituenten von Verbindung 11 (linkes Spektrum, Signal 7) eine chemische Verschiebung von $\delta = 58,52$ ppm zuzuordnen ist, liegt diese für den primären Bromsubstituent von Verbindung 39 bei $\delta = 33,71$ ppm (rechtes Spektrum, Signal 6). Einen ähnlichen Shift weisen auch die Kohlenstoffatome mit Alkoholsubstituenten auf, wengleich hier der Shift der chemischen Verschiebung nicht so deutlich ausfällt.	36
Abbildung 19: Alternative Route zur Darstellung von Thp-geschützten 1-Bromalkanolen 69-74 über eine selektive GRIGNARD-Mono-Kupplung von Alkylbromiden 50-55 an 5-Bromvaleriansäurechlorid 56 . Für die Ausbeuten der GRIGNARD-Mono-Kupplung sei auf Tabelle 4 verwiesen.	38

Abbildung 20: Synthese der 1,32-alkylverzweigten 1,ω-Diole 87-98 über die GRIGNARD-Bis-Kupplung nach MOHR. Für die Molverhältnisse der Kupplungspartner, die Reaktionsbedingungen und die Ausbeuten der einzelnen GRIGNARD-Bis-Kupplungen sei auf Tabelle 5 verwiesen.	40
Abbildung 21: Schematische Darstellung der identifizierten Haupt- und Nebenprodukte der GRIGNARD-Bis-Kupplung. Das Schema demonstriert außerdem deren Retentionsverhalten in der Dünnschichtchromatographie (LM2 = Heptan/Diethylether 19/1 (V/V)) und die Abtrennung der Nebenprodukte durch mehrmalige Umkristallisation.....	42
Abbildung 22: Syntheserouten für die Darstellung der Bis(phosphocholine) 99-110 mit lateralen Alkylverzweigungen in 1,32-Position. Die Phosphorylierung erfolgte nach einer modifizierten Vorschrift von DRESCHER und ZIETHE mit β-Bromethylphosphorsäuredichlorid oder nach RAVILY und LUKAC mit Phosphortrichloridoxid und Cholintosylat.	44
Abbildung 23: MPLC-Gradient zur Reinigung der Bis(phosphocholine) 99-110 . Als stationäre Phase diente eine NP-Kieselgelsäule. Zusammensetzung der LM A: Chloroform/Methanol (1/1, V/V), LM B: destilliertes Wasser. Flussrate: 20 ml/min.....	46
Abbildung 24: Darstellung des monomeren GRIGNARD-Bausteines 2-[(16-Bromo-2-tetradecyl-hexadecyl)oxy]tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran 117	48
Abbildung 25: GRIGNARD-Mono-Kupplung des primären Bromides 117	49
Abbildung 26: Darstellung des Tetracarbonsäureesters 121 über die Bisalkylierung des Tetradecylmalonsäurediethylester 113 mit dem Dibromid 120	50
Abbildung 27: Darstellung der GRIGNARD-Bis-Kupplung von 14-Brom-1-[(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl)oxy]pentadecan 114 an 1-Brom-2-(brommethyl)hexadecan 125	52
Abbildung 28: Charakteristische Mono- und diterpenoide Inhaltsstoffe von <i>Krokus</i> -Arten: Crocetin, Crocin, Picocrocin und Safranal. Die Abbildung wurde modifiziert nach ALAVIZADEH. ¹⁵⁷	54
Abbildung 29: Darstellung von 16-Brom-2,6,11,15-tetramethylhexadecan-1-ol 133	56
Abbildung 30: Syntheschema zur GRIGNARD-Homo-Kupplung von 2-[(16-Brom-2,6,11,15-tetramethylhexadecyl)oxy]tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran 135	57
Abbildung 31: Synthese des Bolalipides PC-C32(10,14,19,23Me)-PC 140 über die GRIGNARD-Bis-Kupplung von 8-Brom-1-[(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl)oxy]octan 137 an 1,16-Brom-2,6,11,15-tetramethylhexadecan 134	58

Abbildung 32: Polymorphie von Phospholipiden in der lamellaren Mesophase mit Subgel- und Hauptphasenumwandlungstemperatur (T_s und T_m). Die Abbildung wurde modifiziert nach KULKARNI. ¹⁸⁰	63
Abbildung 33: DSC-Heizkurve von PC-C32-PC ($c = 1$ mg/ml, Heizrate 20 K/h) mit den zugehörigen Aggregationsformen und Übergangstemperaturen. Die Abbildung wurde modifiziert nach DRESCHER et al. ⁵³	65
Abbildung 34: DSC-Heizkurven (links) und DSC-Kühlkurven (rechts) wässriger Suspensionen der Bolalipide 99-107 ($c = 1$ mg/ml, Heizrate 60 K/h). Zur besseren Übersicht wurden jeweils die einzelnen Graphen auf der y-Achse versetzt angeordnet.	67
Abbildung 35: Darstellung der Hysterese als Temperaturdifferenz zwischen T_m (Heizen) und T_m (Kühlen) in Abhängigkeit der lateralen Alkylkettenlänge.	68
Abbildung 36: DSC-Heizkurven wässriger Suspensionen der Bolalipide 108-110 ($c = 1$ mg/ml, Heizrate 60 K/h). Zur besseren Übersicht wurden die einzelnen Graphen auf der y-Achse versetzt angeordnet.	70
Abbildung 37: DSC-Heizkurve einer wässrigen Suspensionen des Bolalipides 140 ($c = 1$ mg/ml, Heizrate 60 K/h).	72
Abbildung 38: TEM-Aufnahmen wässriger Suspensionen (0,05 mg/ml) der Bolalipide mit der jeweiligen Präparationstemperatur: (A) PC-C32(1,32C3)-PC , 22 °C, (B) PC-C32(1,32C4)-PC , 22 °C, (C) PC-C32(1,32C5)-PC , 22 °C, (D) PC-C32(1,32C6)-PC , 4 - 7 °C, (E) PC-C32(1,32C6)-PC , 22 °C, (F) PC-C32(1,32C7)-PC , 22 °C, (G) PC-C32(1,32C7)-PC , 50 °C, (H) PC-C32(1,32C8)-PC , 22 °C, (I) PC-C32(1,32C8)-PC , 50 °C, (J) PC-C32(1,32C9)-PC , 4 - 7 °C, (K) PC-C32(1,32C9)-PC , 35 °C, (L) PC-C32(1,32C12)-PC , 22 °C und (M) PC-C32(1,32C15)-PC , 22 °C. Alle Proben wurden vor dem Trocknen mit Uranylacetat kontrastiert.	74
Abbildung 39: Dargestellt ist die intensitätsgewichtete Partikel-größenverteilung einer wässrigen Suspensionen (1 mg/ml) des Bolalipides PC-C32(1,32C3)-PC bei 80 °C.	75
Abbildung 40: TEM-Aufnahmen wässriger Suspensionen (0,05 mg/ml) der Bolalipide mit der jeweiligen Präparationstemperatur: (A) PC-C32(1,32Amyl)-PC , 22 °C, (B) PC-C32(1,32Amyl)-PC , 50 °C, (C) PC-C32(1,32Geranyl)-PC , 22 °C, (D) PC-C32(1,32Geranyl)-PC , 50 °C und (E) PC-C32(1,32Phytanyl)-PC , 22 °C. Alle Proben wurden vor dem Trocknen mit Uranylacetat kontrastiert.	77
Abbildung 41: TEM-Aufnahmen einer wässrigen Suspensionen (0,05 mg/ml) des Bolalipides PC-C32(10,14,19,23-Me)-PC bei 22 °C. Die Probe wurde vor dem Trocknen mit Uranylacetat kontrastiert.	78

Abbildung 42: Darstellung der temperaturabhängigen UV/Vis-Transmissionsmessung (roter Graph) der wässrigen Bolalipid-Suspensionen (1 mg/ml): (A) **PC-C32(1,32C3)-PC**, (B) **PC-C32(1,32C4)-PC**, (C) **PC-C32(1,32C5)-PC**, (D) **PC-C32(1,32C6)-PC**, (E) **PC-C32(1,32C7)-PC**, (F) **PC-C32(1,32C8)-PC**, (G) **PC-C32(1,32C9)-PC**, (H) **PC-C32(1,32C12)-PC** und (I) **PC-C32(1,32C15)-PC**. Zum Vergleich ist die DSC-Heizkurve (schwarzer Graph) der jeweiligen Bolalipid-Suspension (1mg/ml, Heizrate 60 K/h) dargestellt.....81

Abbildung 43: Darstellung der temperaturabhängigen UV/Vis-Transmissionsmessung (roter Graph) der wässrigen Bolalipid-Suspensionen (1 mg/ml): (A) **PC-C32(1,32Amyl)-PC**, (B) **PC-C32(1,32Geranyl)-PC** und (C) **PC-C32(1,32Phytanyl)-PC**. Zum Vergleich ist die DSC-Heizkurve (schwarzer Graph) der jeweiligen Bolalipid-Suspension (1mg/ml, Heizrate 60 K/h) dargestellt.....82

Abbildung 44: Darstellung der temperaturabhängigen UV/Vis-Transmissionsmessung (roter Graph) der wässrigen Bolalipid-Suspensionen (1 mg/ml) von **PC-C32(10,14,19,23-Me)-PC**. Zum Vergleich ist die DSC-Heizkurve (schwarzer Graph) der jeweiligen Bolalipid-Suspension (1mg/ml, Heizrate 60 K/h) dargestellt.83

Abbildung 45: DSC-Heizkurven der drei Bolalipide PC-C32(1,32C3)-PC, PC-C32(1,32C6)-PC und PC-C32(1,32C9)-PC in Mischungen (c = 3 mmol/l in Phosphatpuffer pH = 7,4) mit DOPC. Die Heizkurven der beiden reinen Lipide sind zu Vergleichszwecken mit abgebildet (schwarzer und roter Graph). Zur besseren Übersicht wurden die einzelnen Graphen auf der y-Achse versetzt angeordnet. Die Abbildung wurde modifiziert nach MÜLLER et al.²⁰⁴85

Abbildung 46: Cryo-EM-Aufnahmen (A-D) extrudierter wässriger Suspensionen (c = 3 mmol/l in PBS pH = 7,4) von Bolalipid:Phospholipid-Mischungen (1:4): (A) **PC-C32(1,32C6)-PC**, (B) **PC-C32(1,32C6)-PC**, (C) **PC-C32(1,32C9)-PC**, (D) **PC-C32(1,32C9)-PC** mit POPC (A und C) bzw. DOPC (B und D). FFEM-Aufnahmen (E und F) extrudierter wässriger Suspensionen (c = 6 mmol/l in PBS pH = 7,4) von Bolalipid:Phospholipid-Mischungen (1:4): (E) **PC-C32(1,32C6)-PC**, (F) **PC-C32(1,32C9)-PC** mit POPC (E) bzw. DOPC (F).²⁰⁴86

Abbildung 47: Calcein-Freisetzung von Bolalipid-haltigen Vesikeln (farbige Graphen) während der Inkubation in verschiedenen Verdauungsmedien: (A) PBS, (B) SGF und (C) SIF. Als Referenzen ist die Calcein-Freisetzung aus Vesikeln, bestehend aus den konventionellen Lipiden DOPC und Soja-PC, dargestellt (schwarze Graphen).²⁰⁷88

Abbildung 48: HPLC-Gradient nach „Dior“ zur quantitativen Analyse der mittels MPLC-Technik aufgereinigten Bis(phosphocholine) **99-110** und **140** unter Detektion mittels Lichtstredetektor.²¹¹ Als stationäre Phase diente eine NP-Kieselgelsäule.....98

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Ausbeuten der O-Alkylierung von Fettsäuresalzen mit 2-Brompropan.	21
Tabelle 2: Gradientenzusammensetzung zur Reinigung der Tosylate 23 und 24 mittels MPLC.	23
Tabelle 3: Reaktionsansätze zur Darstellung mittig alkylverzweigter 1,ω-Bis(tetrahydropyranylether) über die GRIGNARD-Bis-Kupplung. Einen Überblick über die verwendeten Methoden (a - d) liefern die Abbildung 14 - 16. Li ₂ CuCl ₄ (Dilithiumtetrachlorocuprat(II)), CuI (Kupfer(I)-iodid), LiOMe (Lithiummethanolat), TMEDA (<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethane-1,2-diamin), RT (Raumtemperatur).	31
Tabelle 4: Übersicht der Edukte und Produkte, sowie der Reaktionsbedingungen für die selektive GRIGNARD-Mono-Kupplung von Alkylbromiden an 5-Bromvaleriansäure.....	37
Tabelle 5: Reaktionsansätze zur Darstellung 1,32-alkylverzweigter 1,ω-Bis(tetrahydropyranylether) über die GRIGNARD-Bis-Kupplung.	41

1 Einleitung und Zielstellung

Die Beschreibung der Archaeen als die dritte Domäne zellulären Lebens im Jahr 1977 durch Carl Woese begründete die Existenz einer neuen Einheit von Mikroorganismen,¹ die unter anderem durch die Besiedlung außergewöhnlicher ökologischer Nischen auffallen.² So lassen sich viele der bisher bekannten Archaeen den Extremophilen zurechnen. Hierunter versteht man Organismen, die sich an extreme Lebensbedingungen gewöhnt haben. Unterteilt man die Extremophilen nach Habitaten, so finden sich viele Archaeen in Gruppen, wie den *Halophilen*, welche sich an das Leben bei hohen Salzkonzentration angepasst haben,³ den *Acidophilen* und *Thermoacidophilen*, welche sich an einen niedrigen pH-Wert und hohe Temperaturen angepasst haben⁴ oder den *Methanogenen*, welche unter streng anaeroben Bedingungen leben, wieder.⁵⁻⁷

Gerade im Hinblick auf die Phylogenetik rückt die Frage in den Vordergrund, durch welche Art der molekularen Anpassungen die Archaeen in der Lage sind, in ihren extremen Umgebungen zu überleben und zu wachsen. Als ein Anpassungsmerkmal weisen viele Vertreter mehrschichtige Zellwände auf, welche im Vergleich zu den bakteriellen Zellwänden aus Pseudomurein, einem β -1,3-glycosidisch verknüpften Polysaccharid aus *N*-Acetylglucosamin- und *N*-Acetyltalosaminuronsäure-Einheiten, bestehen.^{8,9}

Ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal im Vergleich zu den Bakterien und Eukaryoten, welche die beiden anderen Domänen des zellulären Lebens bilden, stellt zudem die Struktur der archaealen Membranlipide dar. So bilden diese häufig bipolare, amphiphile Strukturen aus, bei denen zwei hydrophile Kopfgruppen über einen lipophilen Spacer miteinander verbunden sind (Abb. 1, b). In Anlehnung an die als *Bola* (spanisch für Kugel) bezeichnete Wurfwanne südamerikanischer Jäger, welcher in ihrer einfachsten Ausführung aus einem Seil mit jeweils einer Kugel am Ende besteht, werden diese Lipidstrukturen auch als Bolaamphiphile oder Bolalipide bezeichnet.

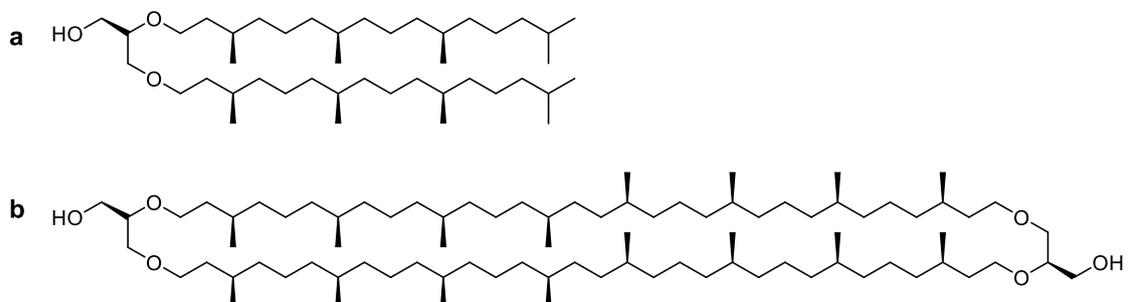


Abbildung 1: Archaeale Lipide vom Diether- und Tetraethertyp - a) Archaeol und b) Caldarchaeol.

Der lipophile Molekülteil archaealer Bolalipide besteht aus gesättigten Kohlenstoffketten, welche durch Methylverzweigungen isoprenoide Strukturen ausbilden. Die Enden der Ketten

sind hierbei häufig über Etherbindungen an einen Polyollinker, vorrangig Glycerol, in *sn*-2,3-Konfiguration gebunden.¹⁰ Besonders kennzeichnend ist dieser Aufbau in den beiden hydrophoben Hauptkomponenten Diphytanylglyceroldiether („Archaeol“, Abb. 1, a) und dessen Dimer, dem Di(biphytanyl)diglyceroltetraether („Caldarchaeol“, Abb. 1, b).¹¹

Die Tetraetherlipide (TEL), welche vor allem in der Membran von methanogenen und thermoacidophilen Spezies vorkommen, weisen zudem häufig strukturelle Abwandlungen auf. So bestehen die TEL meist aus einem Makrozyklus zweier membran-durchspannender Alkylketten, wobei auch azyklische Formen in der Literatur erwähnt sind.¹² Innerhalb des lipophilen Kernteils können zudem weitere Abwandlungen auftreten. Neben kovalenten Crosslinks zwischen den beiden Ketten (Abb. 2, a) stellt der Einbau von 1,3-verknüpften Cyclopentan- oder Cyclohexanringen eine weitere Modifikation dar, welche sich auf Umwelteinflüsse zurückführen lässt (Abb. 2, a und b).^{13, 14} Der Zusammenhang, dass mit steigender Umgebungstemperatur auch die Zahl der eingebauten Cyclopentanringe innerhalb der Biphytanylketten und damit die Packungsdichte, Rigidität und Stabilität der Membran steigt, konnte von JENSEN für die thermoacidophilen Arten *Sulfolobus islandicus* und *Sulfolobus tokodaii*,¹⁵ sowie von DE ROSA für *Caldariella acidophila* erbracht werden.¹⁶

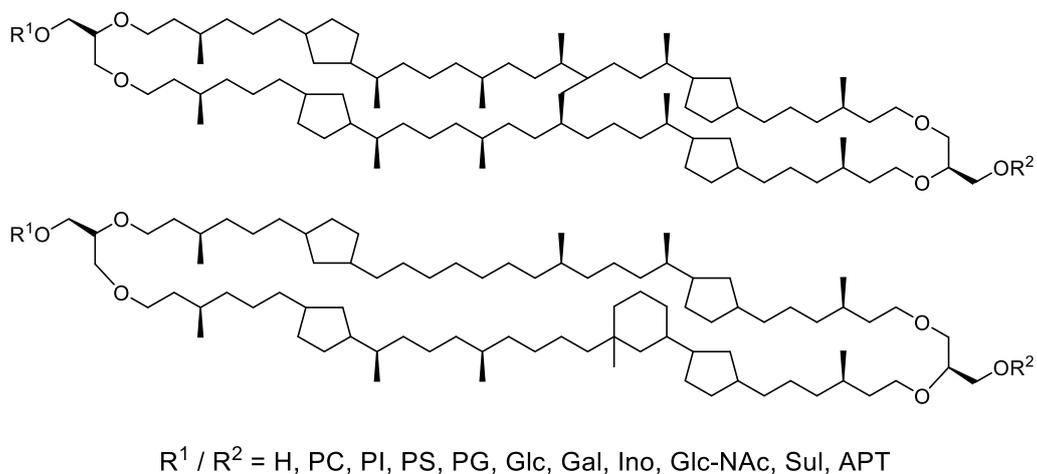


Abbildung 2: Beispiele für strukturelle Modifikationen der TEL innerhalb der Alkylketten und der Kopfgruppen. PC Phosphatidylcholin, PI Phosphatidylinositol, PS Phosphatidylserin, PG Phosphatidylglycerol, Glc Glucose, Gal Galactose, Ino Inositol, Glc-NAc *N*-Acetylglucosamin, Sul Sulfat oder Sulfon, APT un-, di- oder trimethyliertes Aminopentantetrol (2-Aminopentan-1,1,1,2-tetrol).

Eine weitere Modifikation der TEL ist innerhalb der Kopfgruppen möglich, welche sich an der *sn*-1-Position des Glycerollinkers befinden. Die bipolaren TEL tragen in der Regel zwei verschiedene Kopfgruppen an den Enden des lipophilen Rückrates, was zu unsymmetrischen Bolalipiden führt. Zudem weisen die Archaeen eine große Variabilität im Bereich der Kopfgruppen auf. So treten neben unsubstituierten TEL vorrangig Derivate mit Phospholipid-, Glycolipid-, Phosphoglycolipid-, Sulpholipid- oder Aminolipidkopfgruppe auf (Abb. 2).^{12, 17} Wie für die Modifikationen in den lipophilen Molekülteil, konnte auch für die

Kopfgruppen ein Zusammenhang der Struktur zum Lebensraum der Archaeen hergestellt werden. So ließ sich für die Art *Thermoplasma acidophilum* ein erhöhter Anteil an Zuckerresten bei gestiegenen Umgebungstemperaturen und niedrigeren pH-Wert nachweisen.^{18, 19} CHONG erklärt diesen Schutzeffekt damit, dass eine erhöhte Anzahl der Zucker- und Phosphatreste im Kopfgruppenbereich zu einem stärkeren Netzwerk an Wasserstoffbrücken an der Membranoberfläche führe und damit eine geringere Protonenpermeabilität der Membran einhergeht.¹⁹

Zusätzlich zu den Abwandlungen im Bereich der Alkylketten und Kopfgruppen unterliegt auch der Linker-Bereich der TEL weiteren Abwandlungen. Neben Glycerol als Linker zwischen den hydrophoben Ketten und den hydrophilen Kopfgruppen können auch weitere Polyalkohole vorkommen. Häufig auftretende Derivate stellen hierbei die Polyalkohole Nonitol,²⁰ welcher in der offenkettig oder geschlossen Form (als 2-Hydroxymethyl-1(2,3-dihydroxypropoxy)-2,3,4,5-cyclo-pentatetraol) vorkommt, und Calditol dar (Abb. 3).^{21, 22} Daraus resultierend findet sich in der Literatur häufig auch die Einteilung der TEL in die beiden Gruppen *Glycerol-dialkyl-glycerol-tetraether* (GDGT) und *Glycerol-dialkyl-nonitol-tetraether* (GDNT), da beide Linker auch nebeneinander in einem Tetraetherlipid vorkommen können.²³ Die Abgrenzung der GDNT ist dabei in der Literatur nicht ausschließlich auf das Vorhandensein von Nonitol als Linker beschränkt, sondern schließt auch andere Nicht-glycerole, wie das Calditol mit ein.¹²

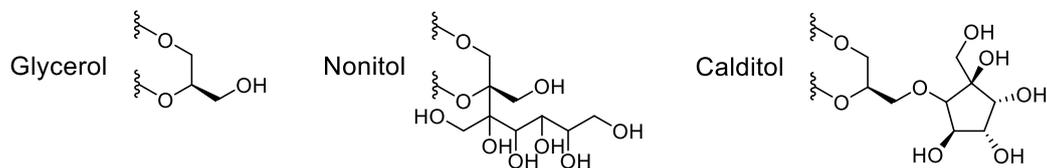


Abbildung 3: Strukturelle Modifikationen archaealer Lipide innerhalb des Linkers zwischen den Alkylketten und den Kopfgruppen.

Die große Vielfalt an verschiedenen TEL spiegelt den Bedarf der Archaeen wieder, sich mit ihrer Lipidstruktur an die unterschiedlichen harschen Lebensumgebungen, mit ihren häufig Membran-destabilisierenden Eigenschaften, anzupassen. Folglich besitzen die TEL viele Eigenschaften, die gerade auf den Gebieten der pharmazeutischen Technologie, der Biotechnologie und der Materialwissenschaften von großem Interesse sind.²⁴ So zeigen sie aufgrund der Etherbindungen anstelle der Esterbindungen bakterieller, bzw. eukaryotischer Membranlipide eine höhere chemische und thermische Stabilität,^{25, 26} was unter pharmazeutischen Aspekten eine Hitzesterilisation möglich macht.²⁷ YAMAUCHI konnte bereits 1990 für Vesikel aus Modelllipiden mit Phytanylketten eine niedrigere Freisetzung bei hohen Temperaturen gegenüber Vesikeln aus Diestern nachweisen.²⁸ Eine ebenso höhere enzymatische Stabilität gegenüber Phospholipasen lässt sich auf die *sn*-2,3-Konfiguration

des Glycerollinkers zurückführen.²⁹ Zusätzlich führen die isoprenoid-verzweigten Alkylketten dazu, dass die TEL bei entsprechender Umgebungstemperatur in einem flüssigkristallinen Zustand vorliegen und nicht kristallisieren.¹⁰ Zeitgleich führt die sterische Hinderung durch den Einbau der Methylgruppen auch zu einer niedrigeren Membranpermeabilität.²⁹ Da des Weiteren fast alle Alkylketten gesättigt sind, sind TEL auch nicht sehr oxidationsanfällig.¹⁷

Neben diesen Merkmalen weist das Aggregationsverhalten der TEL eine weitere Besonderheit auf. Verschiedene Autoren konnten aufzeigen, dass sich die Strukturen der archaealen TEL in einer Membran von der inneren zur äußeren Seite erstrecken und damit untereinander Monoschichtmembranen ausbilden.³⁰ GLIOZZI prägte dabei den Begriff der *black lipid membranes*, in welcher die TEL gestreckt vorliegen, die Membran in ihrer gesamten Stärke durchspannen und damit zusätzlich eine erhöhte mechanische und thermische Stabilität schaffen.³¹

Von weiterem pharmazeutischem Interesse ist die Eigenschaft der TEL, alleine³² oder in Mischungen mit klassischen Phospholipiden Liposomen, auch bezeichnet als *Archaeosomen* (ein Kofferwort aus archaeal und Liposomen) zu bilden.^{33, 34} In diesen Mischungen sind die bipolaren TEL in der Lage, sich durchspannend in den Bilayer der klassischen Phospholipide einzubauen und diesen als eine Art „Niete“ zu stabilisieren,³⁵ wodurch die Rigidität der Bilayer verbessert wird und die Archaeosomen eine geringere Durchlässigkeit als herkömmliche Liposomen aufweisen (Abb. 4). Im Vergleich zu diesen konnte für archaeale Lipidformulierungen zudem eine verbesserte Stabilität gegenüber hohen Temperaturen, sauren pH-Werten, enzymatischen Abbau durch Phospholipasen und gegenüber Gallensalzen nachgewiesen werden.³⁶

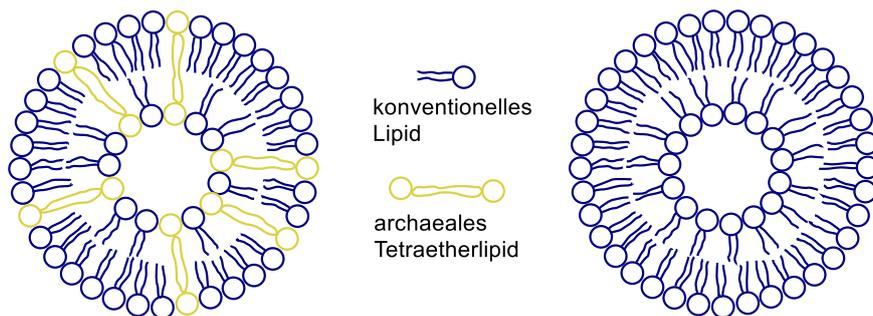


Abbildung 4: Schematische Darstellung eines Tetraetherlipid-haltigen Liposomen (Archaeosom, links) im Vergleich zu einem Liposomen aus Vesikel-bildenden Phospholipiden (rechts). Abbildung nicht maßstabsgetreu.

Die aufgeführten Eigenschaften führten dazu, dass archaeale TEL nach ihrer Entdeckung in den 70er und 80er Jahren zunehmend als Träger für Drug Delivery Systeme in den Fokus der Wissenschaft und Forschung rückten.^{24, 34}

In Folge des gesteigerten Interesses stieg auch die Nachfrage an TEL. Da die Kultivierung von Archaeen und die nachfolgende Gewinnung von TEL aus den Membranen

zeitaufwändig ist und die Extraktionen von natürlichen Lipiden nur zu Lipidmischungen führt, stieg auch die Nachfrage nach einem synthetischen Zugang zu archaealen Lipiden.³⁷ In Anbetracht der sehr zeitaufwändigen Totalsynthese archaealer Membranlipide wurde frühzeitig nach möglichen Vereinfachungen der Strukturen geforscht, immer unter dem Gesichtspunkt, dass diese durch vereinfachte Strukturen ihre besonderen Eigenschaften nicht verlieren würden. Beispielhaft sei hier auf die von EGUCHI, YAMAUCHI und MENGER publizierten Arbeiten verwiesen, in welchen die isoprenoiden Alkylketten schrittweise durch unverzweigte Polymethylenketten ersetzt wurden.³⁸⁻⁴⁰ Weiterhin wurden die schwierig darzustellenden Makrozyklen durch eine durchspannende und zwei kürzere Alkylketten ersetzt.^{28, 41, 42} Außerdem zeigte sich bei den Kopfgruppen die Tendenz, vorrangig und in Adaption zu den bakteriellen und eukaryotischen Lipiden, Phosphocholine, bzw. Bis(phosphocholine) zu verwenden.⁴³ Durch weitere strukturelle Vereinfachungen wurden auch die beiden Glycerolreste ersetzt, sodass die Kopfgruppen ohne Linker direkt mit dem hydrophoben Molekülteil verbunden waren. Für diese einkettigen Bolalipide konnte gezeigt werden, dass sie, abhängig vom Verhältnis zwischen den Kopfgruppen und dem Alkylkettenquerschnitt, ebenfalls in der Lage sind, Strukturen wie stabile Monoschichten, aber auch Vesikel, Stäbchen oder Fasern auszubilden.^{44, 45}

Eine weitere strukturelle Vereinfachung resultierte in der Synthese des Dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat], kurz PC-C32-PC (Abb. 5).^{46, 47} Dieses bipolare Modelllipid besteht im lipophilen Molekülteil aus einer 32 Kohlenstoffatome langen, unverzweigten Polymethylenkette, an deren Enden die Phosphocholin (PC)-Kopfgruppen direkt gebunden sind. Interessanter Weise neigen einkettige, bipolare Amphiphile in wässriger Lösung dazu, thermisch reversible Hydrogele zu bilden. Die Ursache liegt in der Ausbildung eines dreidimensionalen Fasernetzwerkes begründet.⁴⁸ Hierbei wird aufgrund des Zusammenlagerns der Alkylketten die Oberfläche des hydrophoben Molekülteils zu Wassermolekülen verringert. Diese Triebkraft des Entropiegewinns wird auch als hydrophober Effekt bezeichnet.⁴⁹ Dabei führt das Missverhältnis zwischen den großvolumigen Kopfgruppen und dem geringen Querschnitt der Alkylkette zu einer Verdrillung der Moleküle zueinander, wodurch eine helikale Überstruktur entsteht.⁵⁰

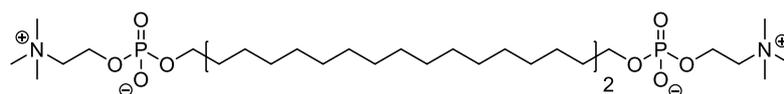


Abbildung 5: Chemische Struktur des bipolaren Modelllipides PC-C32-PC.

Für PC-C32-PC konnte in Mischungen mit konventionellen Phospholipiden, wie 1,2-Dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholin (DPPC) nur eine sehr begrenzte Mischbarkeit der beiden Lipide gezeigt werden. Als Ursache werden dabei Packungsprobleme definiert,

welche durch die große Querschnittsfläche der Phosphatidylcholins im Vergleich zu dem kleineren Querschnitt der Alkylkette, resultieren.⁵¹ Dabei kann dieses Leervolumen in Mischungen nicht von den Alkylketten der DPPC-Moleküle gefüllt werden, was in einer Entmischung resultiert. Gerade die im Vergleich zu archaealen Lipiden ungewöhnlich hohe Hauptphasenumwandlungstemperatur des PC-C32-PC bei $T_m = 48,7 \text{ °C}$ verdeutlicht, dass Störungen der Kettenpackung, bzw. ein erhöhter Querschnitt innerhalb der Polymethylenkette notwendig sind.⁵² Daher waren Modifikationen innerhalb der Alkylketten der einkettigen Bolalipide, wie auch ihrer Kopfgruppen unumgänglich. Neben Abwandlungen in der Kopfgruppe, wie der Verkleinerung des Kopfgruppenquerschnitts⁵³ oder der Einführung einer Molekülasymmetrie,^{44, 54, 55} stellen Modifikationen der Alkylkette eine weitere Möglichkeit dar. Beispielsweise soll an dieser Stelle die Einführung von Heteroatomen,⁵³ Diacetylenen,⁵⁶ Phenyl- und Biphenylringen,^{57, 58} sowie von Cyclopentanringen erwähnt sein.⁵⁹

Letztlich konnte auch durch die meisten dieser Modifikationen keine bessere Mischbarkeit oder Inkorporation von Bolalipiden in Bilayer konventioneller Phospholipiden erreicht werden. Gleichzeitig stellt liposomales Drug Delivery einen wachsenden Fokus der Wissenschaft dar.^{60, 61} Da Liposomen aus konventionellen Phospholipiden aber Nachteile wie eine chemische Instabilität gegenüber Säuren aufweisen, bieten sich zur Stabilisierung dieser Systeme Bolalipide an, welche jedoch über eine hinreichende Mischbarkeit verfügen müssen. Die Idee der Stabilisierung von Liposomen unter der Zugabe von natürlichen oder synthetischen Bolalipiden konnte dabei bereits durch mehrere Arbeitsgruppen belegt werden.^{12, 34, 62}

Da sich bisher noch kein Extraktionsverfahren oder synthetisches Bolalipid als breiter Standard in der pharmazeutisch-technologischen Entwicklung durchgesetzt hat, ist hier noch Forschungsbedarf geboten, auch um eine Art Struktur-Aggregationsverhalten-Beziehung neuer Bolalipide vorhersagen zu können.

Die vorliegende Arbeit hat ihr Ziel - bezugnehmend auf den vorherigen Abschnitt - in der Synthese von einkettigen, leicht zu synthetisierende Bolalipiden, welche sich stabilisierend in Bilayer-Membranen klassischer Phospholipide einbauen sollen. Dabei richtet sich der Fokus der synthetischen Arbeit auf den Einbau von Alkylverzweigungen innerhalb der Polymethylenkette einkettiger Bolaamphiphile:

- In Anlehnung an die aufgetretenen Packungsprobleme des PC-C32-PC sollte ein synthetischer Zugang zu Analoga gefunden werden, bei welchen durch die Einführung variabler Alkylketten der Querschnitt des hydrophoben Molekülteils vergrößert wird.

- Des Weiteren galt es Derivate mit unterschiedlicher Position der lateralen Alkylketten zu synthetisieren, anhand derer eine mögliche Beziehung zwischen der chemischen Struktur und dem Aggregationsverhalten in wässriger Lösung erörtert werden kann.
- Wie im vorherigen Abschnitt erwähnt, hatte es sich gezeigt, dass bereits einfache Methylverzweigungen innerhalb der Polymethylenkette einen starken Einfluss auf die Hauptphasenumwandlung und damit auf die Fluidität der Lipide haben. Gleichzeitig ist bisher ein effektiver Zugang (für industrielle Scale-up-Prozesse) zu langkettigen, isoprenoid-verzweigten 1,ω-Diole noch nicht gefunden worden. Daher sollte ein Zugang zu einem möglichst einfachen Grundbaustein gefunden werden, welcher der isoprenoiden Struktur archaer Lipide nachempfunden ist und einen einfach(er)en Syntheseweg ermöglicht.
- Zusätzlich sollten die neuen Bolaalipide neben der analytischen Charakterisierung auch einer ersten physikochemischen Charakterisierung der Reinsubstanzen mittels Transmissionsmessungen, *Differential scanning calorimetry* (DSC) und Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) unterzogen werden, um mit Hilfe dieser Daten Beziehungen zwischen der Struktur und dem Aggregationsverhalten ableiten zu können.

Die in dieser Arbeit synthetisierten Bolaamphiphilen wurden zudem innerhalb der Arbeitsgruppe *Biophysikalische Pharmazie* (MLU, Halle-Wittenberg) fortführend untersucht. Auf die Ergebnisse aus diesen Untersuchungen, wie das Mischungsverhalten, Permeabilitätstestungen oder In-vitro-Stabilität gebildeter Liposomen aus Mischungen mit monopolen Phosphocholinen, soll an dieser Stelle nur zusammenfassend eingegangen werden. Für detaillierte Ergebnisse sei hier auf die Arbeiten von Frau Dr. SINDY MÜLLER hingewiesen.⁶³

2 Synthetisch-präparative Arbeiten

Die besonderen Eigenschaften der archaealen Di- und Tetraetherlipide haben nach ihrem Bekanntwerden in der wissenschaftlichen Welt zu einem gesteigerten Interesse an ihren Strukturen und den daraus ableitenden Eigenschaften geführt. Da Lipidextrakte aus Archaeen keine Einzelsubstanzen liefern sondern nur Mischungen verschiedener Bolalipide beinhalten, ist eine systematische Untersuchung der Rolle einzelner, spezieller Merkmale, wie der isoprenoiden Verzweigungen oder asymmetrischer Kopfgruppen schwierig. Aufgrund dessen stellt die Darstellung einzelner synthetischer Analoga der Etherlipide eine hinreichende Notwendigkeit dar. Dabei stand zunächst die Totalsynthese der archaealen Lipide im Vordergrund, welche sich aufgrund der im vorherigen Abschnitt genannten chemischen Merkmale, wie Etherbindungen oder isoprenoide Alkylketten, als aufwendig erwies. Unabhängig von der Suche nach totalsynthetischen Zugängen, stellte auch die Suche nach strukturell vereinfachten (artifizialen) Bolalipiden ein Forschungsthema dar. Gleichwohl muss hierbei beachtet werden, dass in der Literatur vielfach bipolare Strukturen beschrieben sind, die nur noch wenig mit den strukturellen Hauptmerkmalen der natürlichen archaealen TEL gemeinsam haben.^{64, 65}

Die synthetischen Derivate der TEL lassen sich dabei vielfach untergliedern. Neben der Unterscheidung zwischen symmetrischen oder asymmetrischen Etherlipiden lässt sich auch eine Differenzierung zwischen makrozyklischen und azyklischen Derivaten treffen.¹²

2.1 Darstellung symmetrischer, bolaamphiphiler Verbindungen – Ein Überblick

2.1.1 Design total-synthetischer archaealer Lipide – die Entwicklung vom makrozyklischen zu azyklischen Verbindungen

Die Pionierarbeit für die erste total-synthetische Darstellung archaealer Makrozyklen leisteten Anfang der 90er Jahre die Forschungsgruppen um KAKINUMA und EGUCHI, bzw. MENDER und CHEN. Dabei erfolgte zunächst die Synthese eines kleineren Makrozyklus in Anlehnung an das Dietherlipid (DEL) Archaeol. So beschrieb EGUCHI 1993 die Darstellung eines 36-gliedrigeren DEL auf Basis einer intramolekularen Titan(III)-chlorid-katalysierten McMURRY-Kupplung an einem Dialdehyd.³⁹ Im selben Jahr publizierte MENDER das entsprechende Phospholipid-Derivat 1,2-O-(Hexatriacontan-1,36-diyl)-sn-glycero-3-phosphatidylcholin, wobei die entscheidende C-C-Verknüpfung hier über eine intramolekulare Kupfer(I)-chlorid katalysierte GLASER-Kupplung an einem Dialkin stattfand.⁶⁶ Nur ein Jahr

später konnte EGUCHI erstmalig die Totalsynthese des 36-gliedrigen Makrozyklus mit Methylverzweigungen – und damit des Archaeols – auf Basis von (*R*)-3-Hydroxy-2-methylpropionsäuremethylester-Bausteinen beschreiben.⁶⁷ 1996 publizierten EGUCHI und KAKINUMA erstmalig die Totalsynthese eines 72-gliedrigen, Tetraether-haltigen Makrozyklus zunächst noch ohne Methylverzweigungen (Abb. 6, EGUCHI 1996).⁶⁸ Die synthetische Grundlage der C-C-Verknüpfung bildete hierbei neben der McMURRY-Kupplung die basen-katalysierte JULIA-Kupplung/Olefinierung zweier 2,3-O-dialkylierter Glycerolderivate mit endständiger Aldehyd- bzw. Phenylsulfongruppe. Wiederum im selben Jahr beschrieb MENDER die Synthese des Bis(phosphocholin)derivates.⁴⁰ 1998 erfolgte dann die Totalsynthese eines 72-gliedrigen Makrozyklus in optisch reiner Konfiguration (und damit des Caldarchaeol) auf Grundlage der Arbeiten von EGUCHI (Abb. 6, EGUCHI 1998).⁶⁹ Für dieses Diol konnte in einer ersten DSC-Untersuchung eine Hauptphasenumwandlungstemperatur von $T_m \approx -53 \text{ }^\circ\text{C}$ aufgezeigt werden; dessen Diphosphat-Derivat bildet zudem stabile Vesikel aus.⁷⁰

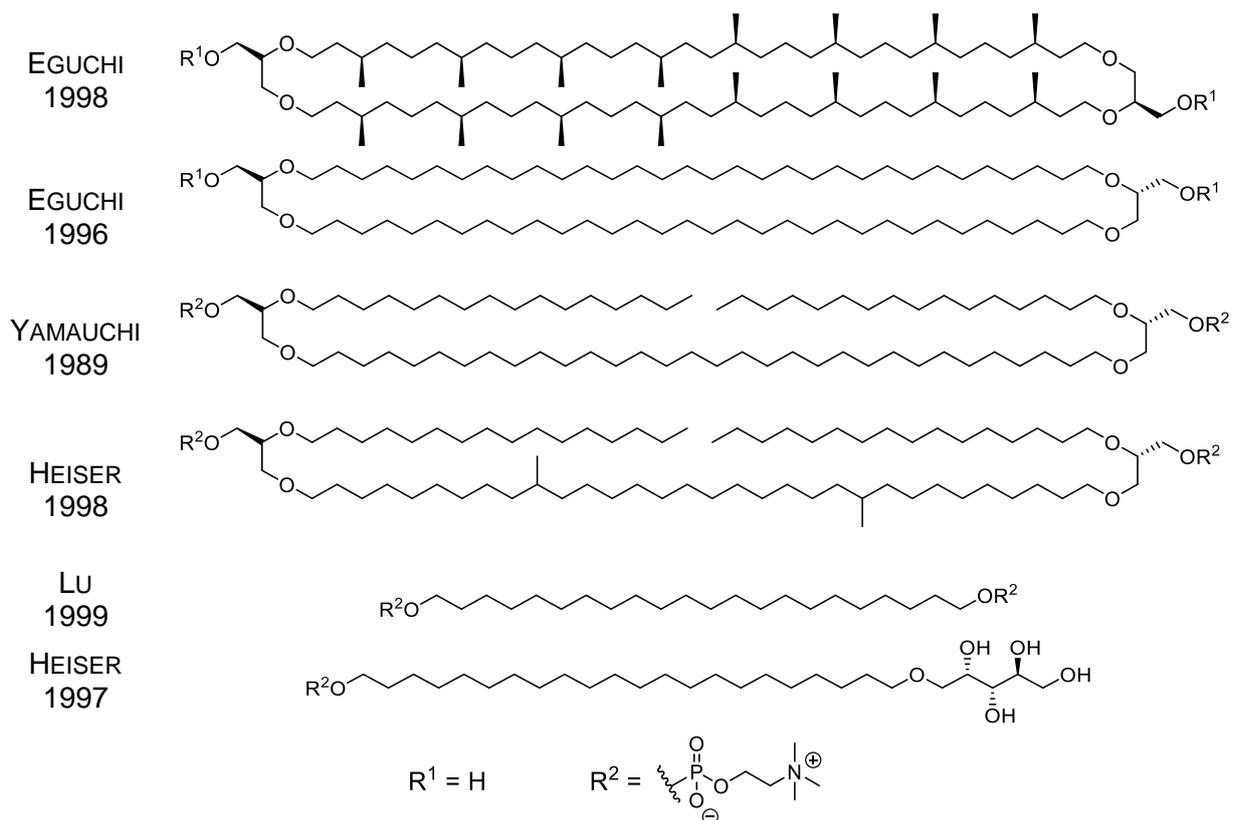


Abbildung 6: Chemische Struktur archaealer Modelllipide. Ausgehend vom makrozyklischen Caldarchaeol (Totalsynthese 1998, EGUCHI et al.) lässt sich die schrittweise Vereinfachung der chemischen Strukturen über verschiedene Modelllipide hin zu azyklischen, einkettigen Bolalipiden (LU und HEISER) nachvollziehen.

Neben den beiden Hauptlipidklassen beschrieb DE ROSA bereits 1980 weitere Etherlipidderivate aus archaealen Membranen.⁷¹⁻⁷³ Eine Lipidkomponente des untersuchten

thermophilen Archaeon *Sulfolobus solfataricus* stellen die *Glycerol-trialkyl-glycerol-tetraether* (GTGT) dar. Bei diesen handelt es sich um offenkettige, also azyklische Derivate der Glycerol-dialkyl-glycerol-tetraether. Hierbei ist eine der beiden (Bi)phytanylketten durchbrochen, sodass nur noch eine Alkylkette membrandurchspannend vorliegt. Im Vergleich zur Totalsynthese der makrozyklischen Etherlipide lassen sich deren azyklische Formen wesentlich einfacher darstellen und sind daher in der heutigen Forschung präsenter, wenngleich sie in den natürlichen Membranen der Archaeen eher die Minderheit darstellen.^{12, 72} Erste synthetische Arbeiten auf dem Gebiet ringoffener TEL leistete YAMAUCHI mit der Darstellung eines azyklischen TEL mit PC-Kopfgruppen.²⁸ Dabei substituierte er die durchspannende (Bi)phytanylkette mit einer C32-Polymethylenkette; die beiden kurzkettingen Fragmente an *sn*-2-Position des Glycerols beließ er analog dem natürlichen Phytanyl-Vorbild. Für das resultierende Lipid ist eine Hauptphasenumwandlung bei $T_m = 8 \text{ °C}$ sowie die Bildung liposomaler Strukturen beschrieben. Eine weitere Vereinfachung durch Substitution der Phytanylreste mit unverzweigten Hexadecylresten (Abb. 6, YAMAUCHI 1989) resultierte in einer deutlich höheren Phasenumwandlungstemperatur zwischen Gel- und flüssig-kristalliner Phase bei $T_m = 61,5 \text{ °C}$ und der Aggregation zu langgestreckten Partikel (*sheet-like membranes*).⁷⁴

War bereits aus Arbeiten mit monopolaren Lipiden wie DPPC bekannt, dass der Einbau von einzelnen Alkylverzweigungen in der Kettenmitte die Phasenübergangstemperatur T_m deutlich senken kann, so konnte diese Hypothese durch Arbeiten von HEISER auch für azyklische TEL bewiesen werden.⁷⁵ Bereits der Einbau von zwei Methylverzweigungen in die durchspannende C32-Kette des Lipides nach YAMAUCHI (Abb. 6, HEISER 1998) führte zu einer Senkung der Phasenumwandlung auf $T_m = 15,5 \text{ °C}$ und somit zum Kettenschmelzen, bzw. Vorliegen der flüssig-kristallinen Phase bei Raumtemperatur.⁷⁶ Eine Bestätigung des Einflusses bereits kleiner Alkylverzweigungen in der Mitte der durchspannenden Kette auf die Phasenumwandlung von GTGT und ihren Derivaten konnte auch von anderen Arbeitsgruppen erbracht werden.^{59, 77-79}

Neben der Darstellung von Glycerol-haltigen, azyklischen TEL erfolgte durch weitere Vereinfachung der Strukturen und damit einem einfacheren synthetischen Zugang die Darstellung von einkettigen, bipolaren Amphiphilen. Hierbei wurden die beiden Glycerolreste durch andere hydrophile Kopfgruppen ersetzt, was dazu führte, dass der einkettige, lipophile Molekülteil direkt an seinen beiden Enden mit je einer Kopfgruppe verbunden ist.^{80, 81} Die Basis des lipophilen Molekülteils stellen dabei häufig langkettige und 1, ω -funktionalisierte Polymethylene dar. Als eine Leitstruktur dieser Lipidklasse kann dabei das Docosan-1,22-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] (Irlbacholin, PC-C22-PC; Abb. 6, LU 1999) angesehen werden, welches aus dem Enziangewächs *Irlbachia Alata* isoliert werden kann und antifungizide Eigenschaften aufweist.⁸² In Anlehnung an dessen Struktur wurden in

mehreren Arbeiten in der Gruppe von NUHN und DOBNER eine Vielzahl langkettiger Derivate synthetisiert und deren Beziehungen zwischen Struktur und Aggregationsverhalten untersucht. Die dargestellten Verbindungen reichen dabei von einfachen einkettigen 1, ω -Bis(phosphocholinen)⁵² und ihren, teils asymmetrischen Kopfgruppenderivaten^{54, 83, 84} bis zu Strukturen mit höher substituierten Polymethylenketten (Abb. 6, HEISER 1997).^{53, 54, 57, 85}

2.1.2 Kupplungsstrategien zur Darstellung langkettiger, 1, ω -funktionalisierter Polymethylene als Ausgangspunkt für die Darstellung von Bolalipiden

Die Grundlage für die Synthese der im vorherigen Abschnitt beschriebenen Verbindungen stellen insbesondere lange, membrandurchspannendene Polymethylenketten dar. In der Literatur ist die Synthese langkettiger, 1, ω -funktionalisierter Polymethylene vorrangig für entsprechenden Dicarbonsäuren und ω -Hydroxyfettsäuren beschrieben.⁸⁶ Über eine Substitution der endständigen, funktionellen Gruppen bestand die Möglichkeit, diese Verbindungen in die gewünschten Polymethylen-derivate zum Aufbau der archaealen Di- und Tetraether zu überführen.

Rückblickend sind an dieser Stelle zunächst die in den Pionierarbeiten von EGUCHI und KAKINUMA verwendeten C-C-Kupplungen nach MCMURRY und nach JULIA zu benennen.⁸⁷ Die MCMURRY-Kupplung verläuft dabei zweiphasig: im ersten Schritt erfolgt zunächst eine Elektronenübertragung des Titan-(III)-salzes auf die Carbonylfunktion der Aldehyde unter Bildung eines Radikalanions, welches über eine PINAKOL-Umlagerung schnell zu Titan-(II)-stabilisierten 1,2-Diolen („*Pinakole*“) dimerisiert (Abb. 7, a). Im zweiten Schritt erfolgt dann die Desoxygenierung des 1,2-Diols zum Alken. Der Nachteil der MCMURRY-Kupplung, dass bei eben dieser Alkenbildung ein *cis/trans*-(*Z/E*)-Gemisch entsteht, spielt dabei im Bereich der Synthese artifizierender Bolalipide mit ihren vollständig gesättigten Alkylketten keine nennenswerte Rolle, da die Doppelbindungen meist problemlos katalytisch hydriert werden können. Selbiges gilt auch für die bei der JULIA-Olefinierung – einer Umsetzung von Aldehyden mit Phenylsulfonen – vorrangig gebildeten *trans*-Isomere.

Ein alternativer Ansatz nach KOYANAGI verwendet als Kupplungsschritt eine zweifache Wittig-Olefinierung zwischen einem 1, ω -Dialdehyd und einem ω -substituierten Ylid.⁷⁸ Aus dem erhaltenen Diendiol erfolgte über eine katalytische Hydrierung die Darstellung des langkettigen Diols. Das gespiegelte Synthesebild dieser Wittig-Olefinierung mit einem ω -funktionalisierten Aldehyd und einem 1, ω -Phosphordiylid ist in der Literatur ebenfalls beschrieben.⁸⁸

Einen weiteren Zugang zu langkettigen, 1, ω -funktionalisierter Polymethylenen bietet auch die elektrochemische KOLBE-Elektrolyse. Für deren Spezialfall der BROWN-WALKER-Kupplung ist die Darstellung langkettiger Dicarbonsäureester beschrieben.⁸⁹ Dabei handelt

es sich um eine anodische Kupplung von Dicarbonsäuremonoestern. Die Reaktion verläuft über die Oxidation von Carbonsäuren bzw. Carboxylaten zu einer radikalischen Zwischenstufe, gefolgt von der Decarboxylierung des Carboxylatradikals wodurch letztlich die Dimerisierung des Edukts stattfindet. Eine Bedeutung, bezogen auf die Synthese von Bolaalipiden, spielt die elektrochemische Darstellung nach KOLBE vor allem für die Synthese 1,ω-substituierter Alkylketten. So verläuft z.B. die zentrale Darstellung der durchspannenden Alkylkette bei CECCACCI über eine elektrochemische Umsetzung von 11-Bromundecan-säure im alkalischen Milieu zu 1,20-Dibromeicosan, welches später den lipophilen Molekülteil der dargestellten Bolaalipide bildet (Abb. 7, b).⁹⁰

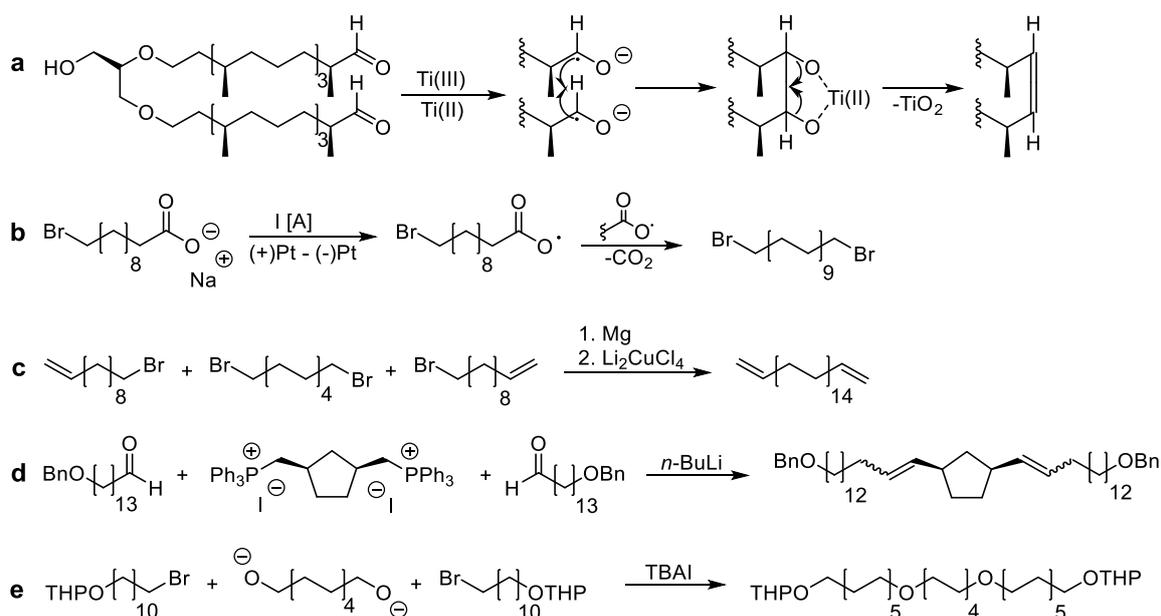


Abbildung 7: Übersicht einiger wichtiger C-C-Kupplungsreaktionen bei der Synthese von Bolaamphiphilen: **a)** McMURRY-Kupplung,⁸⁷ **b)** KOLBE-Elektrolyse,⁹⁰ **c)** GRIGNARD-Kupplung,⁹¹ **d)** WITTIG-Olefinierung⁹² und **e)** Bis-Alkylierung.⁵³ Die dargestellten Syntheseschritte entsprechen der jeweiligen Originalliteratur und geben die beschriebenen Ausgangs- und Endprodukte, sowie Reagenzien wieder (die Abbildungen wurden modifiziert nach der entsprechenden Originalliteratur).

Eine weitere, in den Arbeiten von HEISER aufgegriffene Möglichkeit, stellt die Reaktion von Dicarbonsäuredichloriden mit Enaminen, wie 1-Morpholino-1-cyclohexen nach HÜNIG dar.⁹³ Die nach der Zweifachacylierung erhaltenen Tetraketone gehen dabei in einer Ringerweiterung durch alkalische Spaltung zu Dioxodicarbonsäuren über, welche nach reduktiver Aufarbeitung mittels WOLFF-KISHNER-Reaktion die entsprechenden 1,ω-Dicarbonsäuren liefern.⁹⁴

Alternativ stellt auch die Übergangsmetall-katalysierte GRIGNARD-Kupplung von metallorganischen Verbindungen und Alkylhalogeniden eine Methode zur C-C-Knüpfung langer Ketten dar.⁹⁵ Als Übergangsmetalle finden dabei vorrangig Magnesium oder Mangan Anwendung. Für den Fall, dass beide Reaktionspartner die gleichen Alkylreste aufweisen

(sogenannte *Homo-Kupplung*), stellen nach TAMURA Silber(I)-salze die besten Katalysatoren dar. Bei dieser Kupplung ist zudem immer nur ein Produkt zu erwarten. Umgekehrt, katalysieren vorrangig Kupfer(I)-salze die GRIGNARD-*cross-Kupplung* zwischen GRIGNARD-Reagenz und Alkylhalogenid mit verschiedenen Alkylresten R1 und R2. Dabei ist für Kupfer(I)-verbindungen die Insertion in die metallorganischen Verbindung zu dem Kation $[R-Cu-MeX]^+$ (R = organischer Rest; X = Halogenid) beschrieben.⁹⁶ Neben den häufig genutzten Kupfer(I)-iodid und Kupfer(I)-cyanid haben auch GILLMAN-Reagenzien^{97, 98} (R_2CuLi , R = Alkyl/Aryl) und Lithiumchlorocuprate⁹⁹ an Bedeutung im Bereich der Kupfer-katalysierten GRIGNARD-Kupplung gewonnen. Der Besonderheit von Kupferverbindungen liegt in ihrem hohen Chelatisierungs- und Koordinationsvermögen begründet, wodurch unter Beibehalten der Nukleophilie die Basizität der metallorganischen Reagenzien vermindert wird.⁹⁵ Ein besonderer Vorteil der Lithiumchlorocuprate, wie Dilithiumtetrachlorocuprat(II) (Li_2CuCl_4) stellt zudem ihre Wirksamkeit in bereits katalytischen Menge von 1 bis 5 Mol-% dar, wodurch eine aufwendige Aufarbeitung und Abfallbeseitigung vermieden wird.¹⁰⁰

Anders als bei der Homo-Kupplung sind für die cross-Kupplung häufig mehrere Reaktionsprodukte (R1-R2, R1-R1 und R2-R2) zu erwarten.^{57, 95} Als eine Ursache hierfür wird die Transmetallierung, also eine (teilweise) Übertragung des Metallatoms, meist Magnesium, vom GRIGNARD-Reagenz $RMeX$ auf den Kupplungspartner diskutiert. Je nach Art der organischen Reste beider Reaktionspartner kann dies zu einer problematischen Aufarbeitung und Separation der Produkte führen, besonders dann, wenn sich die Reste R1 und R2 strukturell kaum unterscheiden und damit ähnliche chemische (chromatographische) Eigenschaften aufweisen.^{57, 101} Auf dieses Problem soll im weiteren Verlauf dieser Arbeit noch eingegangen werden. Als eine weitere Ursache für die höhere Zahl der Reaktionsprodukte kann zudem eine Nebenreaktion, die Reaktion nach WURTZ, angesehen werden.¹⁰² Durch eine entsprechende Reaktionsführung, wie der Verwendung „reaktionsträgerer“ Alkylbromide, statt den korrespondierenden Iodiden und niedrigeren Temperaturen, kann diese Nebenreaktion jedoch in tolerierbaren Grenzen gehalten werden.

Bereits in früheren Arbeiten der AG DOBNER konnten positive Erfahrungen mit GRIGNARD-Kupplung gewonnen werden. So basierte die Synthese des Dotriacontan-1,32-diol (der Vorstufe des PC-C32-PC) nach ZIETHE auf einer GRIGNARD-Bis-Kupplung zwischen einem 1, ω -Dibromid als Mittelstück und einem zweifach stöchiometrischen Überschuss eines ω -funktionalisierten Alkenylbromid als Seitenstück (Abb. 7, c).⁹¹ Der GRIGNARD-Bis-Kupplung soll dabei in dieser Arbeit eine Schlüsselrolle bei der Synthese alkylverzweigter 1, ω -Dirole, bzw. deren Bis(phosphocholin)-Derivaten zukommen.

Aufbauend auf den Arbeiten von ZIETHE beschrieb DRESCHER eine weitere Methode⁵² zur Darstellung langkettiger 1, ω -Dirole ausgehend von einer GRIGNARD-Reaktion auf Basis der Arbeiten von MOHR.¹⁰³ Die Grundlage dieser Synthese stellte die Kupplung vom THP-

geschützten ω -Bromalkoholen mit einem homologen Molekül im Sinne einer GRIGNARD-Mono-Kupplung oder mit einem 1, ω -Dibromid im Sinne einer GRIGNARD-Bis-Kupplung dar. Auf diesem Weg konnte eine breite Substanzbibliothek langkettiger 1, ω -Dirole mit variabler Kettenlänge erhalten werden. Durch den Einsatz ungeradzahliger 1, ω -Dibromide war außerdem die Darstellung von entsprechenden ungeradzahligen Diol-Analoga und damit die Untersuchung eines möglichen even-odd-Effektes zwischen Alkylkettenlänge und Aggregationsverhalten der späteren Bis(phosphocholine) möglich.^{104, 105}

Neben den dargelegten Synthesen zur Darstellung 1, ω -funktionalisierter Polymethylene stellt die im vorherigen Abschnitt angesprochene Einführung von Substitutionen in der Alkylkette eine weitere Möglichkeit zum Aufbau langer Alkylketten dar. So bot z.B. die Einführung von 1,3-substituierten Cyclopentanringen in der durchspannende Alkylkette BENVEGNI die Möglichkeit für die Darstellung seiner Bolalipide auf die Doppel-WITTIG-Olefinierung zurückzugreifen (Abb. 7, d). Als Edukte dienten dabei im Überschuss zugesetztes 14-Benzoyloxy-tetradecan-1-al und das Bis(phosphonium)salz von *cis*-1,3-Diformylcyclopentan.⁹² Eine ähnliche Möglichkeit bot DRESCHER die Einführung von Heteroatomen in der Alkylkette seiner publizierten, einkettigen Bolalipide.⁵³ Für die Darstellung der entsprechenden Dithia- und Dioxo-Derivate des PC-C32-PC konnte hier auf eine Bis-Alkylierung (WILLIAMSON-Ethersynthese) 1, ω -substituierter Dithiole, bzw. Dirole mit THP-geschützten ω -Bromalkoholen zurückgegriffen werden (Abb. 7, e).⁵³

Für weitere Methoden, wie die Kupfer(II)-katalysierte, oxidative Kupplung nach EGLINTON zur Synthese Diactylen-haltiger Polymethylene⁸⁵ oder die Bis-SONOGASHIRA-Kupplung terminaler Alkine an Dibrombenzenen zur Darstellung Phenyl-substituierter Polymethylene^{57, 58, 106-108} sei an dieser Stelle auf die angegebene Fachliteratur verwiesen.

2.2 Synthese langkettiger, alkylverzweigter 1, ω -Diole als Vorstufe zur Darstellung von Bolaamphiphilen

Aufbauend auf der Synthese und den physikochemischen Untersuchungen der PC-*C_n*-PC-Serie und der Erkenntnis, dass diese einsträngigen Bolalipide nicht für Mischungen mit monopolen Lipiden, wie DPPC, geeignet sind, sollte in einem ersten Ziel dieser Arbeit der Einfluss zusätzlicher lateraler Alkylverzweigungen in der durchspannenden Kette untersucht werden. Diesem Leitgedanken folgend, stellten sich dabei drei Fragen:

- In wie fern kann eine zusätzliche Alkylverzweigung das Leervolumen zwischen den Alkylketten füllen, bzw. den Querschnitt des hydrophoben Molekülteils insofern vergrößern, dass eine Mischbarkeit zwischen Bolalipid und monopolen Lipid resultiert?
- Welchen Einfluss hat dabei die Größe der lateralen Alkylverzweigungen, bzw. ab welcher Länge der lateralen Alkylkette ist eine Mischbarkeit mit monopolen Lipiden gegeben?
- Welchen Einfluss hat die Position der lateralen Alkylverzweigung entlang der langen Alkylkette des Bolalipides?

Resultierend aus diesen Fragestellungen galt es im Folgenden, Synthesestrategien für die Darstellung einer Substanzbibliothek von Bolalipiden mit variablen Alkylverzweigungen zu entwickeln. Dabei sollte auf verschiedene Erkenntnisse der bisherigen Forschungen aufgebaut werden:

- Bereits mit den ersten total-synthetischen Arbeiten von EGUCHI und MENDER wurde die Kettenlänge von 32 C-Atomen der makrozyklischen TEL der natürlichen, archaealen Vorbilder adaptiert. Da für diese Kettenlänge der membrandurchspannende Effekt für Bilayer monopolarer Lipide belegt ist,³⁵ soll diese Kettenlänge auch für die durchspannende Alkylkette Eingang in diese Arbeit finden.
- Den Arbeiten von MENDER, YAMAUCHI und HEISER folgend, welche für Bolalipide mit symmetrisch substituierten Kopfgruppen vesikelformende Eigenschaften nachweisen konnten, sollten auch die bipolaren Lipide dieser Arbeit über symmetrische Kopfgruppen verfügen. Als Kopfgruppe diente die in den beschriebenen Arbeiten verwendete PC-Gruppe, für deren Einführung in der Arbeitsgruppe NUHN und DOBNER bereits ein effektiver Weg bekannt war.^{109, 110}

- Aufbauend auf den Erfahrungen im Bereich der C-C-Kupplungen in der Arbeitsgruppe DOBNER und DRESCHER sollte auch in dieser Arbeit die Kupfer-katalysierte GRIGNARD-Kupplung die Methode der Wahl zum Aufbau der langen Polymethylenkette darstellen.

Aus diesen Erkenntnissen resultierend, erfolgte die Entwicklung einer Synthesestrategie zur Darstellung zweier verschiedener Klassen alkylverzweigter, einkettiger Bis(phosphocholine) auf Basis der GRIGNARD-Kupplung. Neben einkettigen Bolalipiden mit einer Alkylverzweigung in mittelständiger Position der durchspannenden Polymethylenkette (Kapitel 2.2.1), sollte auch die Darstellung von Bolalipiden mit lateralen Alkylketten, also in unmittelbarer Nähe zu den Kopfgruppen, erfolgen (Kapitel 2.2.2).

2.2.1 Darstellung mittig-alkylverzweigter Diole über GRIGNARD-Bis-Kupplung

Die Basis für die C-C-Knüpfung der langkettigen Diole mit einer mittigen Alkylverzweigung sollte die von MOHR beschriebene GRIGNARD-Bis-Kupplung dienen.¹⁰³ Als Edukte fanden hierbei mit Tetrahydropyran (THP) geschützte ω -Bromalkohole (als Seitenstück „A“) und 1, ω -substituierte Dibromide (als Mittelstück „B“) Eingang. Dabei sollten letztere mit je einem Molekül A pro Bromsubstituent im Sinne einer doppelten GRIGNARD-Kupplung umgesetzt werden (A-B-A). Die Schwierigkeit bestand nun darin, in diesem Syntheseweg, der nach MOHR bereits für unsubstituierte einkettige Diole beschrieben ist, laterale Alkylverzweigungen einzuführen. Die Wahl fiel dabei auf δ -alkylsubstituierte Lactone, welche kommerziell mit einem breiten Spektrum an Alkylsubstituenten verfügbar waren. Da δ -Lactone nach der Ringöffnung einen 1,5-funktionalisierten C5-Baustein darstellen und als Seitenstück Eingang in die GRIGNARD-Bis-Kupplung finden sollten, musste das Mittelstück B bei einer Gesamtkettenlänge der durchspannenden Kette von 32 C-Atomen eine Länge von 22 C-Atomen aufweisen. Somit stellte der erste Syntheseschritt die Darstellung des 1,22-Dibromdocosan **4** dar.

2.2.1.1 Synthese eines langkettigen 1, ω -Dibromides als Mittelstück der GRIGNARD-Bis-Kupplung

Die Darstellung des Mittelstücks erfolgte abgewandelt nach einer Vorschrift von MOHR. Dabei fand die C-C-Kupplung über eine GRIGNARD-Mono-Kupplung (in diesem Fall sogar Homo-Kupplung) statt, welche bereits von DRESCHER zum Aufbau langkettiger, unverzweigter 1, ω -Diole genutzt wurde.⁵² Als Ausgangssubstanz diente der kommerziell erhältliche 11-Bromundecan-1-ol **1**, welcher in Methylenchlorid nach MIYASHITA unter Verwendung von 3,4-

Dihydro-2*H*-pyran (DHP) und unter saurer Katalyse von 10 Mol-% Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (PPTS) zum basenstabilen THP-Ether umgesetzt wurde (Abb. 8).¹¹¹ Ein Nachteil der Verwendung einer THP-Schutzgruppe stellt die Einführung eines zusätzlichen Stereozentrums dar, was für den Fall eines bereits vorhandenen Stereozentrums, zur Bildung von Diastereomeren führt. Ist dies wegen fehlender Stereozentren für 1,ω-funktionalisierte Bromalkohole, wie dem verwendeten 11-Bromundecan-1-ol nicht relevant, wird auf dieses Problem für Bromalkohole mit sekundärer Alkoholfunktion im Kapitel 2.2.2.1 noch genauer eingegangen. Nachdem die Schutzgruppeneinführung laut einer Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (DC; Laufmittel: Heptan/Diethylether, 8/2, V/V) abgeschlossen war, wurde das Rohprodukt chromatographisch aufgereinigt. Da das entstandene zyklische Acetal des THP-Ethers säureinstabil ist, mussten die schwach sauren Silanolgruppen des Kieselgels ($pK_s \approx 6,8$)^{112, 113} durch Basenzusatz zum Laufmittel abgepuffert werden. Den Erfahrungen nach DOBNER folgend, wurde dies durch Zusatz von 0,5 Volumen-% Triethylamin (TEA) zum Laufmittel (Heptan/Diethylether-Gradient mit steigender Polarität) erreicht.

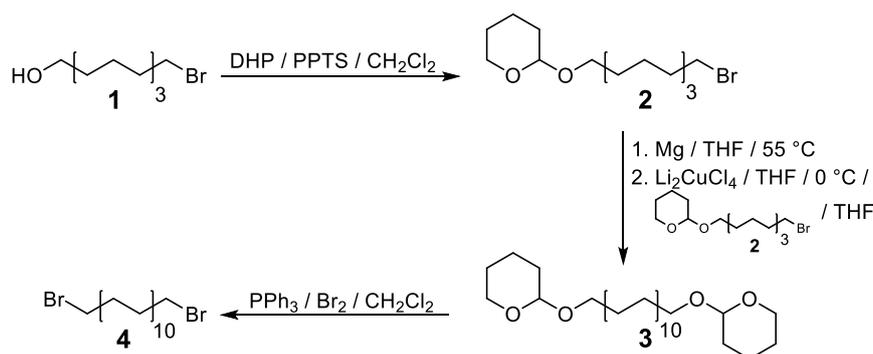


Abbildung 8: Darstellung des 1,ω-Dibromides **4** über eine GRIGNARD-Homo-Kupplung.

Das auf diesem Weg in sehr guter Ausbeute (97 %) erhaltene 11-Brom-1-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]undecan **2** wurde im nächsten Reaktionsschritt mit Hilfe einer GRIGNARD-Mono-Kupplung zu dem Bis(tetrahydropyranylether) **3** verknüpft. Dieser wurde nachfolgend durch eine Substitution der THP-Ether mittels Triphenylphosphindibromid zum 1,22-Dibromdocosan **4** umgesetzt (Abb. 8). Hierzu wurde im ersten Syntheseschritt auf die von TAMURA und MOHR beschriebene GRIGNARD-Mono-Kupplung, welche in diesem Fall eine Homo-Kupplung darstellte, zurückgegriffen. Dafür wurde der THP-geschützte ω-Bromalkohol **3** zunächst THF gelöst und unter Argonatmosphäre langsam zu einem Überschuss Magnesiumspänen zugetropft. Eine auftretende exotherme Reaktion sowie eine leichte Farbveränderung der Lösung ins bräunliche zeigte dabei die Bildung des GRIGNARD-Reagenz an. Da die Reaktion an der Metalloberfläche stattfindet, verhindert eine mögliche Metalloxidschicht ein Starten der Reaktion. Durch Zugabe von Iod konnte ggf.

„nachgebessert“ und die Oxidschicht abgebaut werden. Nach dem Abklingen der exothermen Reaktion wurde der Ansatz zur vollständigen Umsetzung des Eduktes noch für drei Stunden bei 55 °C im Ölbad gerührt, ehe durch eine inerte Filtration mit einer Glasfritte das nicht umgesetzte Magnesium abgetrennt wurde. Hierbei konnte durch Zurückwiegen des Magnesiums die Umsetzungsrate des THP-geschützten Bromalkohols zum GRIGNARD-Reagenz bestimmt und bei einer geringen Umsetzung die Reaktion ggf. abgebrochen werden. Da die Umsetzung von 11-Brom-1-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]undecan **2** jedoch sehr gute Ausbeuten an dem GRIGNARD-Reagenz lieferte, wurde dieses anschließend auf 0 bis -10 °C abgekühlt und durch Zugabe einer 0,1 M Lösung von Dilithiumtetrachlorocuprat(II) in THF bebrütet. Die tiefrote Katalysatorlösung wurde dafür vorab aus zwei Äquivalenten Lithiumchlorid und einem Äquivalent Kupfer(II)chlorid frisch hergestellt. Anschließend wurde ein 1,2-facher Überschuss des THP-geschützten ω -Bromalkohols **2** in trockenem THF gelöst, zum Ansatz zugetropft und dieser für drei Stunden bei 0 °C gerührt.

In der Literatur werden dabei unterschiedliche Zeitpunkte für die Katalysatorzugabe diskutiert. FOUQUET und SCHLOSSER befürworteten einen frühen Zeitpunkt der Zugabe (vor dem Kupplungspartner), da sie so die Bildung des monomeren Cuprates R-Cu-MgBr (R = Alkyl/Aryl) bevorzugt sahen.⁹⁶ Demgegenüber konnte DRESCHER keinen direkten Zusammenhang zwischen Zugabezeitpunkt, Reaktionsverlauf und Ausbeute nachweisen.¹⁰⁴ Durch mehrere Ansätze in dieser Arbeit konnte die letzte Hypothese bestätigt werden.

Einen eindeutigen Einfluss auf die Ausbeute konnte jedoch der vorherigen Reinigung des Eduktes **2** zugewiesen werden, wobei der freie Alkohol **1** und der Katalysator PPTS abgetrennt wurden. Da sich GRIGNARD-Reagenzien mit H-aciden Verbindungen, wie dem Alkohol **1** oder PPTS unter Bildung des korrespondierenden Alkans umsetzen, war eine chromatographische Reinigung des THP-Ethers **2** einer gesteigerten Ausbeute förderlich.

Der erhaltene Bis(tetrahydropyranylether) **3** wurde anschließend durch eine chromatographische Reinigung mit einem Heptan/Diethylether-Gradienten und unter TEA-Zusatz (0,5 %) erhalten.

Im letzten Teilschritt wurde der Bis(tetrahydropyranylether) **3** durch Reaktion mit Triphenylphosphindibromid zum Dibromid **4** umgesetzt. Hierfür musste zunächst das Bromierungsreagenz *in-situ* aus äquimolaren Mengen Triphenylphosphin (PPh₃) und Brom hergestellt werden, da das entstehende Bromierungsreagenz hydrolyseempfindlich ist und mit Wasser zum Triphenylphosphinoxid abreagiert.¹¹⁴ Nach Zugabe des Bis(tetrahydropyranylether) **3** wurde der Ansatz unter DC-Kontrolle bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Das bei der wässrigen Aufarbeitung gebildete Hydrolyseprodukt Triphenylphosphinoxid wurde durch mehrmalige Extraktion des evaporierten Rohproduktes mit Heptan abgetrennt, da das Hydrolyse- und Endprodukt ähnliche Retentionsverhalten

aufwiesen. Durch chromatographische Reinigung mit Heptan wurde so das 1,22-Dibromdocosan in einer Ausbeute zwischen 85 und 93 % in hoher Reinheit erhalten.

2.2.1.2 Darstellung 1-O-funktionalisierter Alkyl-5-(pseudo)halogenide als Seitenstück für die GRIGNARD-Bis-Kupplung

Für die Darstellung der Seitenstücke im Multigramm-Maßstab war ein effektiver Zugang zu THP-geschützten (Pseudo)halogenalkanen mit variabler Alkylkettenverzweigung nötig. Als Ausgangsverbindungen wurde auf δ -alkylverzweigte Lactone zurückgegriffen, da diese kommerziell mit guter Reinheit sowie der nötigen Bandbreite an variablen Alkylverzweigungen erhältlich waren. Nach einer Ringöffnung stellen diese Lactone 1,5-funktionalisierte C5-Bausteine mit einem Alkylsubstituent in 5-Position dar. Da die Darstellung von mittig alkylverzweigten 1, ω -Diolen über die GRIGNARD-Bis-Kupplung anvisiert war, musste für die hier als Seitenstück Eingang findenden C5-Bausteine eine Synthesestrategie gefunden werden, welche eine selektive Funktionalisierung in 1,5-Position erlaubte. Abhängig von den gewählten Reaktionsstufen wurden im Verlauf der Arbeit zwei verschiedene Syntheserouten erschlossen. Zur besseren Übersicht im Rahmen dieser Niederschrift sind beide Routen nach einer jeweiligen charakteristischen Zwischenverbindung benannt. Beiden gemein ist im ersten Syntheseschritt die Lactonöffnung, sowie die Einführung einer (Pseudo)halogengruppe in 5-Position und die Maskierung der 1-O-Position durch eine im späteren Verlauf wieder leicht abspaltbare Schutzgruppe.

Die Bromester-Route

In Adaption zur Darstellung von ω -Hydroxyfettsäuren aus großgliedrigen Lactonen⁵² bot sich eine Reaktion nach CUNDY an, die durch eine säurekatalysierte Umesterung mit PPTS in alkoholischen Lösungsmitteln die entsprechenden ω -Hydroxyfettsäureester bildet.¹¹⁵ Im Fall des untersuchten δ -Nonalacton **5** zeigte sich aber, dass die bei der Umesterung als Intermediat entstandene 5-Hydroxycarbonsäure nicht nur mit Methanol zum entsprechenden Methylester **6** reagierte, sondern auch über Reaktion mit dem frei gewordenen sekundären Alkohol in 5-Position zu einer Oligomerisierung neigte. Da sich diese intermolekular gebildeten Ester nur schlecht mittels Säulenchromatographie oder Vakuumdestillation von dem Methylester **6** abtrennen ließen, mussten andere Methoden zur Ringöffnung favorisiert werden.

Da, wie in der Literatur berichtet,¹⁰⁴ die Umsetzung der δ -Lactone mit Bromwasserstoffsäure unter schwefelsaurer Katalyse zu den entsprechenden 5-Bromcarbonsäuren **7**

nicht möglich war, wurde eine alternative Lactonspaltung unter Basenzusatz und anschließender O-Alkylierung untersucht. Das durch Zugabe einer 5%igen methanolischen Kaliumhydroxidlösung erhaltenen Kaliumsalze der 5-Hydroxycarbonsäure wurde dabei mittels 2-Brompropan zum entsprechenden Isopropylester **8** alkyliert (Abb. 9).^{116, 117}

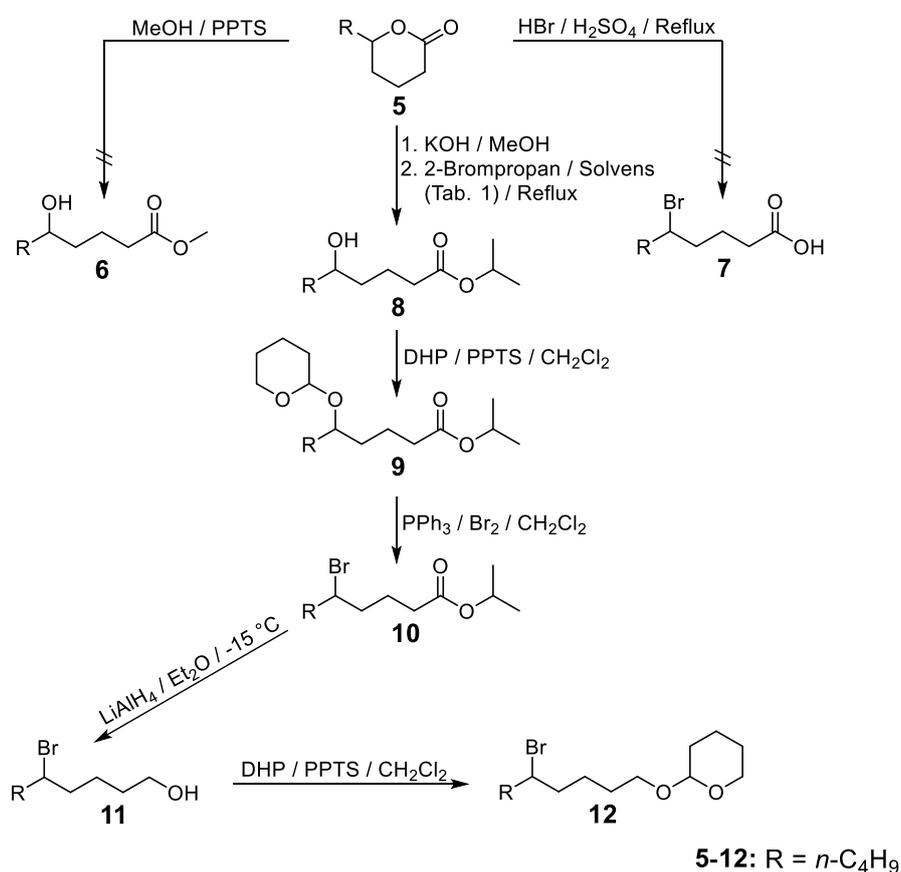


Abbildung 9: Darstellung des Seitenstückes 2-[(5RS)-5-Bromonyl]oxytetrahydro-2H-pyran.

Als Vorteil zeigte sich, dass die bei der säurekatalysierten Umesterung beobachtete Di- und Trimerbildung umgangen werden konnte. Als Grund lässt sich die höhere Nukleophilie des Carboxylat im Vergleich zu dem sekundären Alkohol benennen, wodurch die nukleophile Substitution des Bromsubstituenten durch das Carboxylat favorisiert ist. Als limitierender Faktor dieser Reaktion zeigte sich jedoch die schlechte Löslichkeit der Fettsäuresalze, welche sich in den meisten, der S_N2-Reaktion bedingenden, aprotisch-polaren Lösungsmitteln nur schlecht lösten. PFEFFER beschrieb anschaulich die Faktoren, wie Lösungsmittel, Art der Alkalisalze oder Art der Alkylhalogenide, und ihre Einflüsse auf die Reaktionskinetik der Alkylierung von Carbonsäuresalzen.¹¹⁷ Da das von ihm favorisierte Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT) aufgrund seiner karzinogenen Eigenschaften als Lösungsmittel möglichst vermieden werden sollte, wurde die O-Alkylierung in alternativen aprotisch-polaren Lösungsmitteln getestet. Zur Optimierung der Ausbeute wurde die

Löslichkeit der Fettsäuresalze durch Zugabe sterisch-anspruchsvoller Alkohole, wie *iso*-Propanol oder *tert*-Butanol erhöht (Tab. 1). Die höchste Ausbeute konnte durch ein Lösungsmittelgemisch aus gleichen Volumenteilen *N,N*-Dimethylformamid (DMF) und *tert*-Butanol erhalten werden.

Tabelle 1: Übersicht der Ausbeuten der *O*-Alkylierung von Fettsäuresalzen mit 2-Brompropan.

Lösungsmittel	Ausbeuten [%]
DMF	39
DMF/ <i>tert</i> -Butanol (1/1) (V/V)	70
DMF/ <i>iso</i> -Propanol (1/1) (V/V)	25
DMF/Acetonitril/Nitromethan (4/3/3) (V/V/V)	6

Nachdem auf diesem Weg die 1-*O*-Position des erhaltenen 5-Hydroxycarbonsäureisopropylester maskiert war, konnte im nächsten Schritt der freie sekundäre Alkohol in 5-Position über eine zweistufige Synthese zum Alkylbromid umgesetzt werden. Hierfür wurde zunächst an dem Isopropylester-Derivat **8** eine THP-Schutzgruppe nach MIYASHITA hin zum Propan-2-yl-5-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]alkanoat **9** eingeführt¹¹¹ und diese im zweiten Schritt mittels Triphenylphosphindibromid zum resultierenden Bromcarbonsäureester **10** substituiert (Abb. 9).¹¹⁴

Da nun zwar beide Teilziele der Syntheseführung, die Substitution des sekundären Alkohols in 5-Position gegen ein Bromrest, wie auch die Maskierung der 1-*O*-Position erfüllt waren, war der Bromester **10** trotzdem einer GRIGNARD-Reaktion noch nicht zugänglich, da das partial positiv-geladene C-Atom der Carbonylfunktion des Esters bei einer GRIGNARD-Reaktion über eine nukleophile Addition reagieren würde. Daher wurde der Bromcarbonsäureester **10** über eine Reduktion mittels Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether in den entsprechenden Bromalkohol **11** überführt und dieser mit DHP nach MIYASHITA zum 2-{{(5*RS*)-5-Bromalkyl[oxy]}tetrahydro-2*H*-pyran **12** umgesetzt. Um eine reduktive Bromabspaltung möglichst gering zu halten, wurde bei der Reduktion eine Reaktionstemperatur von -15 °C nicht überschritten.¹¹⁸

Die Diol-Route

Parallel zu den Arbeiten an der Bromester-Route hatte sich gezeigt, dass eine reduktive Spaltung der δ -Lactone **5**, respektive **13** und **14** mit Lithiumaluminiumhydrid zu den entsprechenden (5*RS*)-1,5-Diolen **15** - **17** mit sehr guten Ausbeuten ablief. Problematisch stellte sich das Vorhandensein zweier Alkoholfunktionen in 1- und 5-Position dar. Allerdings bot sich für die selektive Blockierung des primären Alkohols die Einführung einer sterisch

anspruchsvollen Schutzgruppe, wie einer Triisopropylsilyl- oder Tritylgruppe an, welche aufgrund ihrer Raumgröße nur sehr begrenzt mit dem sekundären Alkohol reagieren. Die Darstellung der 1-(Trityloxy)alkan-(5*RS*)-5-ole **18** - **20** erfolgt dabei zum einen alkalischen (**18** und **20**) mittels Pyridin oder 4-(Dimethylamino)-pyridin (4-DMAP) und durch Umsetzung mit Tritylchlorid (bis zu 90 % Ausbeute) oder säurekatalysiert (**19**) mit Triphenylmethanol (bis zu 43 % Ausbeute).¹¹⁹ Vorteilhaft war es, dass sich für beide Reaktionen weiterführende Eintopfsynthesen anboten. So wurde nach der säurekatalysierten Tritylierung des primären Alkohols direkt an der sekundären Alkoholfunktion eine THP-Schutzgruppe eingeführt. Der so erhaltene THP-geschützte (5*RS*)-1-(Trityloxy)alkan-5-ol **21** sollte im nächsten Schritt mittels Triphenylphosphindibromid in ein sekundäres Alkylbromid **22** überführt werden (Abb. 10). Es zeigte sich jedoch, dass das Bromierungsreagenz, im Gegensatz zur Reaktion am Ester **9**, mit Verbindung **21** nicht selektiv zum Trityl-geschützten Bromalkohol **22** reagierte, sondern beide Schutzgruppen gegenüber dem Reagenz labil waren, was in der Formierung des unerwünschten 1,5-Dibromides resultierte.

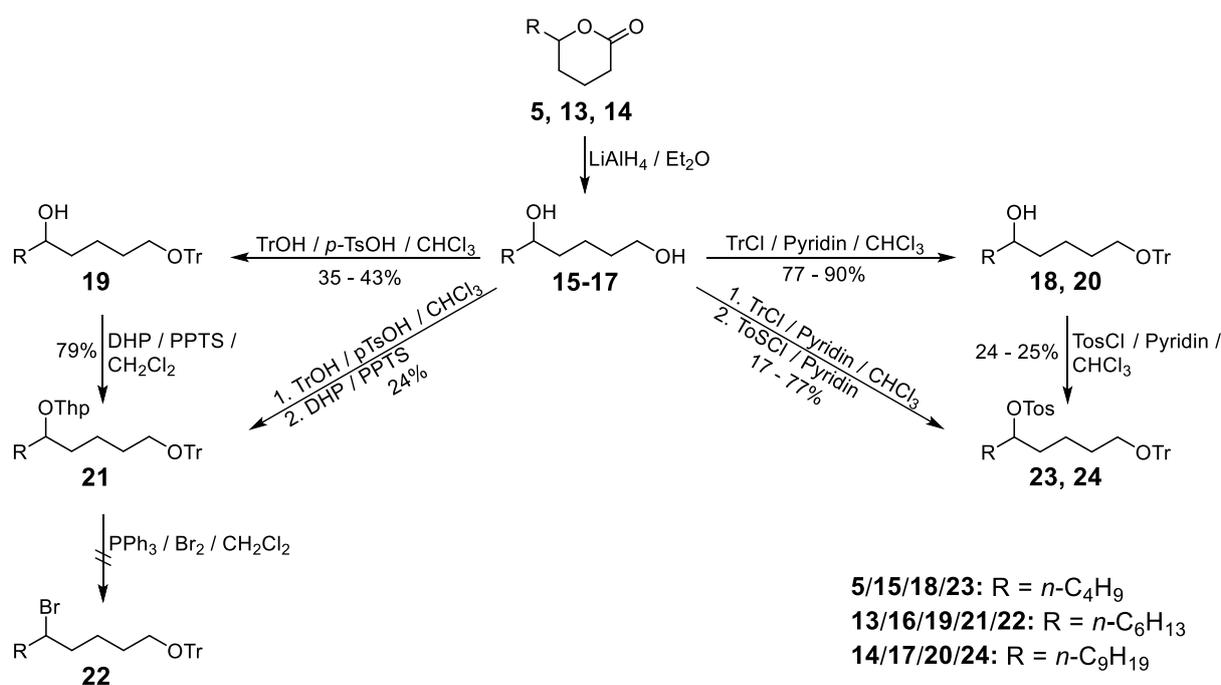


Abbildung 10: Syntheseroute der verschiedenen Seitenstücke ausgehend von der Diol-Route. Zum besseren Vergleich der Einzel- und One-Pot-Synthesen sind die jeweiligen Ausbeuten mit angegeben.

Als weitere Syntheseroute wurde daher die Tritylierung im basischen Medium favorisiert, zumal diese auch mit besseren Ausbeuten verbunden war. Ohne weitere Aufarbeitung des Zwischenproduktes bot sich hier eine Eintopfsynthese durch anschließende Tosylierung mittels *p*-Toluolsulfonylchlorid an. Die Einführung eines Pseudohalogenides lag darin begründet, dass auch für diese analog zu Halogeniden Kupplungsreaktionen mit GRIGNARD-

Reagenzien beschrieben sind.^{96, 120} Dafür wurden die Diole **15** und **17** in einer Chloroform-Pyridin-Mischung (verschiedene Volumenzusammensetzungen) gelöst und mit einer 1,2 moläquivalenten Menge Tritylchlorid versetzt. Nachdem laut DC-Kontrolle kein Diol mehr zu erkennen war, wurde durch Zugabe einer 1,2 moläquivalente Menge Tosylchlorid das Pseudohalogenid eingeführt.¹²¹ Die chromatographische Reinigung der resultierenden 1-[(4*RS*)-4-(Trityloxy)butyl]alkyl-4-methylbenzensulfonate **23** und **24** erfolgte mit Hilfe einer MPLC-Anlage (*Middle Pressure Liquid Chromatography*, Mitteldruckflüssigchromatographie) der Firma *Büchi*. Die Vorzüge dieser Chromatographie liegen im Vergleich zur präparativen HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*, Hochleistungsflüssigchromatographie) in der hohen Probenbeladung und im Vergleich zur herkömmlichen Säulenchromatographie in einem geringen Zeit- und Materialaufwand. Als Säulen dienten Polypropylenkartuschen mit einer Probenkapazität von 5 g, welche über einen Cartriger mit Kieselgel einer Korngröße von 0.040 bis 0.063 mm unter Stickstoffatmosphäre befüllt wurden. Vor der Injektion des Reaktionsansatzes wurde dieser wässrig aufgearbeitet und das evaporierte Rohprodukt mehrmals mit kaltem Heptan extrahiert, wodurch überschüssiger Tritylalkohol und Tosylchlorid durch Filtration abgetrennt werden konnte.

Tabelle 2: Gradientenzusammensetzung zur Reinigung der Tosylate **23** und **24** mittels MPLC.

Zeit [min]	Gradient A [V _{Heptan + 0,5 % TEA}] / B [V _{Chloroform}]
0 - 20	100 % A
21 - 75	100 % A → 92 % A, 0 % B → 8 % B

Anschließend wurde das erneut evaporierte Rohprodukt in 5 - 10 ml Heptan/Chloroform (1/1, V/V) aufgenommen und unter leichtem Erwärmen über die Injektionsspule auf die vorkonditionierte Säule gegeben. Als Elutionsmittel diente ein Heptan/Chloroform-Gradient mit 0,5%igen TEA-Zusatz, um eine Abspaltung der säurelabilen Tritylschutzgruppe zu verhindern (Tab. 2). Durch die Verwendung eines UV-Detektors konnte die Elution des Haupt- und verschiedener Nebenprodukte nachverfolgt werden. Das Hauptprodukt konnte so in Ausbeuten zwischen 17 und 77 %, bezogen auf das Diol, erhalten werden. Neben den als Reagenzien Eingang gefundenen Tosylchlorid und dem durch Hydrolyse gebildeten Tritylalkohol konnte bei der Reinigung der Verbindungen **23** und **24** ein weiteres Nebenprodukt identifiziert werden. Durch Kernspinresonanzspektroskopie (NMR) und massenspektrometrische Untersuchungen des isolierten Nebenproduktes konnte die Verbindung genauer untersucht und die ablaufende Nebenreaktion aufgeklärt werden (Abb. 11). Die in den ¹H/¹³C-Spektren fehlenden Signale der Tosylatgruppe und das Auftreten eines neuen Signals (Multipllett bei einer chemischen Verschiebung $\delta = 5,38 - 5,40$ ppm) gaben dabei den Aufschluss, dass es sich bei der ablaufenden Nebenreaktion um eine H,X-

β -Eliminierung des Pseudohalogenides handelt, wobei H und X die beiden abgespaltenen Molekülfragmente darstellen (Abb. 12).¹⁰¹

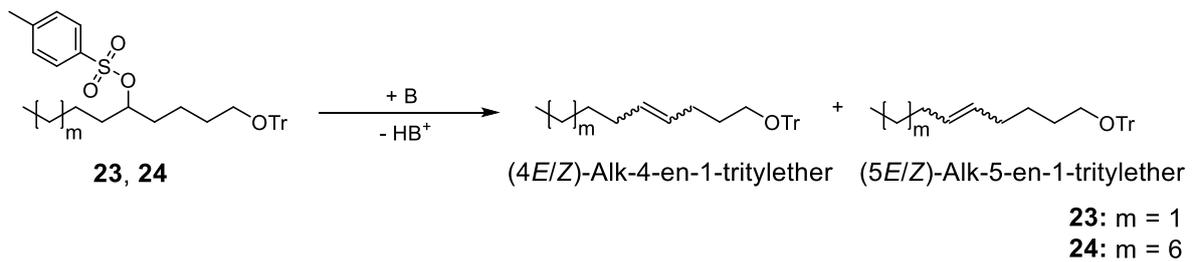


Abbildung 11: Eliminierungsreaktion der Tosylate **23** und **24** im basischen Milieu und die daraus resultierenden Nebenprodukte.

Die Reaktionsbedingungen, wie die zusätzliche Base und die Verwendung eines aprotisch-polaren Lösungsmittels, lassen dabei auf einen E_2 -Mechanismus schließen. In dieser konzertierten Reaktion wird durch die Base ein Proton der Methylengruppe in 4- oder 6-Position, also in vicinaler Stellung zum Tosylatrest entfernt und zeitgleich die Tosylatfunktion abgespalten. Folglich stellt sich das Nebenprodukt als ein Gemisch aus dem (4E/Z)-Alk-4-en-1-tritylether und dem (5E/Z)-Alk-5-en-1-tritylether dar, da bei der Eliminierungsreaktion beide Produkte denkbar sind und keines favorisiert ist (Abb. 11).

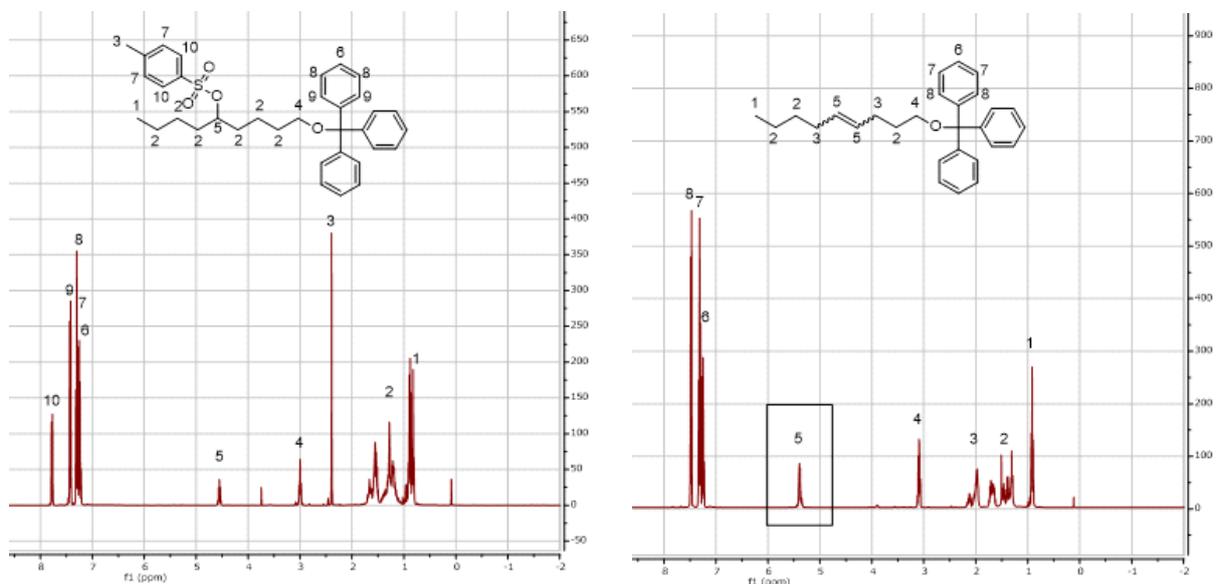


Abbildung 12: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **23** (links) und dessen Eliminierungsproduktes (rechts). Im rechten Spektrum sind deutlich die fehlenden Signale der Protonen des Tosylat-Restes (linkes Spektrum, Signal 3 und 10) und die des fehlenden, sekundären Alkohols (linkes S., Signal 5) zu erkennen. Gleichzeitig sind im rechten Spektrum die Protonen der gebildeten Doppelbindung (rechtes S., Signal 5) identifizierbar. (Für der Zuordnung der Protonen-Signale ist im rechten Spektrum beispielhaft die chemische Struktur des (4E/Z)-Non-4-en-1-tritylether dargestellt).

Für die β -Eliminierung der Tosylatgruppe, welche aufgrund ihrer stark elektronenziehenden Eigenschaften eine gute Abgangsgruppe darstellt, konnte zudem ein Einfluss der verwendeten Basenmenge und Basenart nachgewiesen werden. Eine Reduktion des Pyridinanteils von 50 % (Chloroform/Pyridin, 1/1, V/V, $V_{\text{ges}} > 100\text{ml}$) auf die stöchiometrisch notwendige Menge von 2,4 Moläquivalenten (bezogen auf das Diol) zum Abfangen der bei der Tritylierung und Tosylierung gebildeten Chlorwasserstoffsäure erhöhte die Ausbeute deutlich von 17 bzw. 21 % auf 77 %. Diese Beobachtung bestätigt, dass es sich bei dem Mechanismus um eine E_2 -Reaktion handeln muss, da bei dieser die Reaktionsgeschwindigkeit proportional zum Produkt aus Substratkonzentration und Konzentration der angreifenden Base ist. Die Basenkonzentration stellt sich daher indirekt proportional zur Ausbeute der favorisierten Darstellung der sekundären Tosylate dar.

Gleichzeitig führte die Substitution des Pyridins gegen DMAP zu einer signifikanten Reduktion der Ausbeute auf weniger als fünf Prozent. Dieser Effekt lässt sich auf die höhere Basizität des DMAP zurückführen, wodurch die Ausbeute-mindernde β -Elimination zusätzlich begünstigt wird – ein Fakt, der zusätzlich für den E_2 -Mechanismus spricht.

2.2.1.3 Synthese von 1-Hexyl-[(12RS)-12-(trityloxy)dodecyl]-4-methylbenzenesulfonat ausgehend von 12-Hydroxystearinsäure als Seitenstück für die GRIGNARD-Bis-Kupplung

Als alternative Ausgangssubstanzen zur Darstellung der Seitenstücke über den im vorigen Kapitel beschriebenen Syntheseweg boten sich auch substituierte Fettsäuren, wie z.B. Hydroxy- oder Ketocarbonsäuren, an. Die Wahl fiel dabei auf 12-Hydroxystearinsäure **25**, welche aufgrund ihrer großtechnischen Darstellung durch Hydrolyse und Hydrierung von Ricinusöl in hoher Reinheit und großen Gebinden kommerziell erhältlich ist. Die Funktionalisierung der Fettsäure in 1- und 12-Position erfolgte analog der in Kapitel 2.2.1.2 beschriebenen *Diol-Route*. Hierfür wurde die Fettsäure zunächst mittels Lithiumaluminiumhydrid zum (12RS)-Oktadecan-1,12-diol **26** reduziert und anschließend mittels beschriebener One-Pot-Synthese die Trityl- und Tosylatsubstituenten eingefügt (Abb. 13).

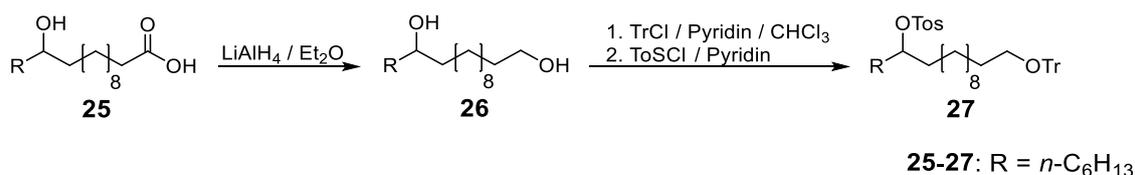


Abbildung 13: Darstellung von 1-Hexyl-[(12RS)-12-(trityloxy)dodecyl]-4-methylbenzenesulfonat.

Das erhaltene 1-Hexyl-[(12*RS*)-12-(trityloxy)dodecyl]-4-methylbenzenesulfonat **27** wurde anschließend analog den Verbindungen **23** und **24** mittels MPLC aufgereinigt. Die als β -Elimination beschriebene Nebenreaktion konnte auch für dieses sekundäre Pseudohalogenid beobachtet werden.

2.2.1.4 Darstellung mittig alkylverzweigter 1, ω -Bis(tetrahydropyranylether) über die GRIGNARD-Bis-Kupplung

Die dargestellten THP-geschützten Alkohole mit sekundärem Bromrest **12**, respektive sekundären *p*-Toluolsulfonsäureestern **23**, **24** und **27** sollten im nächsten Schritt im Sinne einer GRIGNARD-Kupplung als Seitenstücke mit einem entsprechenden Mittelstück zu den Bis(tetrahydropyranylethern) **29**, **30a/b** und **31** verknüpft werden. Aus diesen sollten durch nachfolgende Schutzgruppenabspaltung die entsprechenden 1, ω -Diole mit mittelständigen Alkylverzweigungen gewonnen werden. Aufgrund der verschiedenen Edukte erfolgte die Schrittfolge nach unterschiedlichen Methoden (Abb. 14).

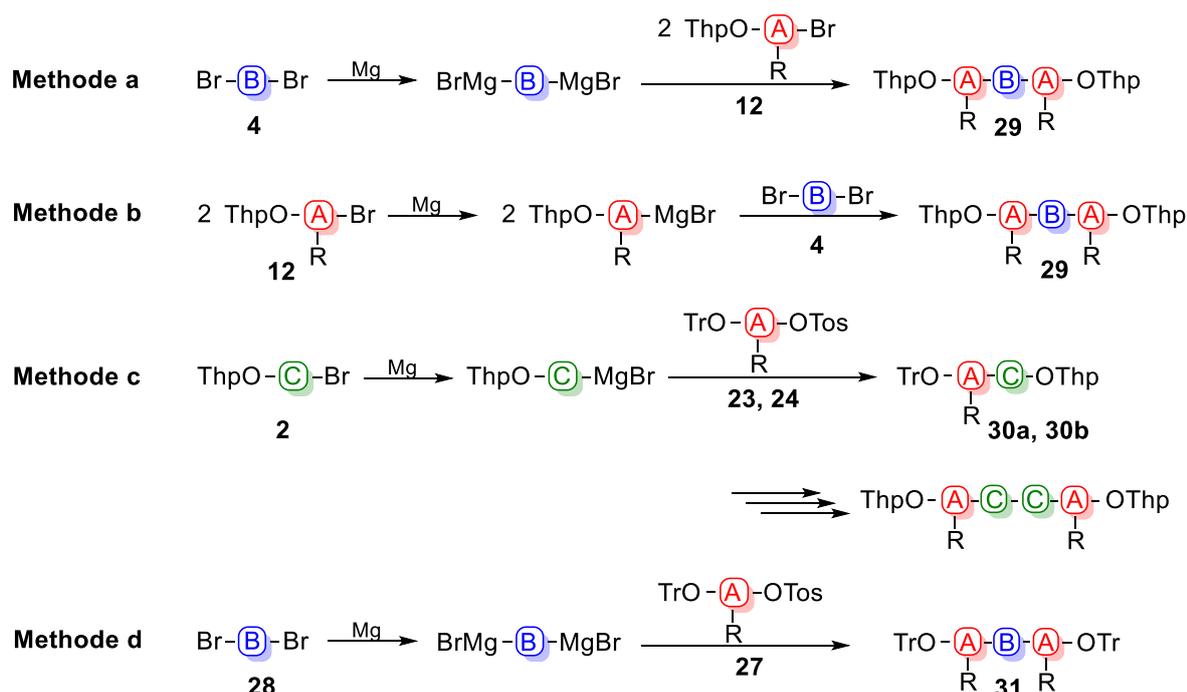


Abbildung 14: Übersicht der verschiedenen Reaktionswege zur Darstellung mittig alkylverzweigter, 1, ω -funktionalisierter Polymethylene mittels GRIGNARD-Kupplung.

Zunächst sollte der Eingang in die Synthese mit dem sekundären Bromderivat **12** erfolgen. Hierbei boten sich zur Darstellung des metallorganischen GRIGNARD-Reagenz zwei Möglichkeiten an - zum einen die beidseitige Umsetzung des Dibromides **4** mit Magnesium zur metallorganischen Verbindung oder zum anderen die Darstellung eines sekundären GRIGNARD-Reagenz aus dem Seitenstück **12**. Hierbei wurde die erste Variante (Tab. 3,

Ansatz 1; Abb. 15, a) favorisiert, da aus den bisherigen Erfahrungen in der Arbeitsgruppe die Erkenntnis bestand, dass bei einer Bis-Kupplung vorrangig das GRIGNARD-Reagenz zur Dimerbildung neigte. Da sich das langkettige Dimer des Dibromides **4** gegenüber dem Dimer des Seitenstückes wesentlich leichter abzutrennen schien, wurde dieser Ansatz bevorzugt gewählt. Dafür wurde das Dibromid **4** in trockenem THF gelöst und unter Argonatmosphäre zu Magnesiumspänen hinzugegeben. Es zeigte sich jedoch, dass die Umsetzung mit Magnesium nicht erfolgreich war und auch eine exotherme Reaktion, die typischerweise bei der Umsetzung zu GRIGNARD-Reagenzien beobachtet wird, blieb aus. Ebenso zeigte eine verlängerte Reaktionszeit oder die Zugabe von elementarem Jod, bzw. 1,2-Dibromethan zur Aktivierung der Oberfläche des Magnesiums keine befriedigenden Ergebnisse. Es war daher nicht möglich das langkettige Dibromid **4** in eine metallorganische Verbindung zu überführen, was vermutlich an der schlechten Löslichkeit des Mittelstücks in etherischen Lösungsmitteln lag. Eine starke Erhöhung der Temperatur und die Verwendung höher siedender Ether zur Löslichkeitsverbesserung hätten an dieser Stelle nur Nebenreaktionen wie die WURTZ-Reaktion gefördert und wurden daher nicht in Betracht gezogen.¹⁰²

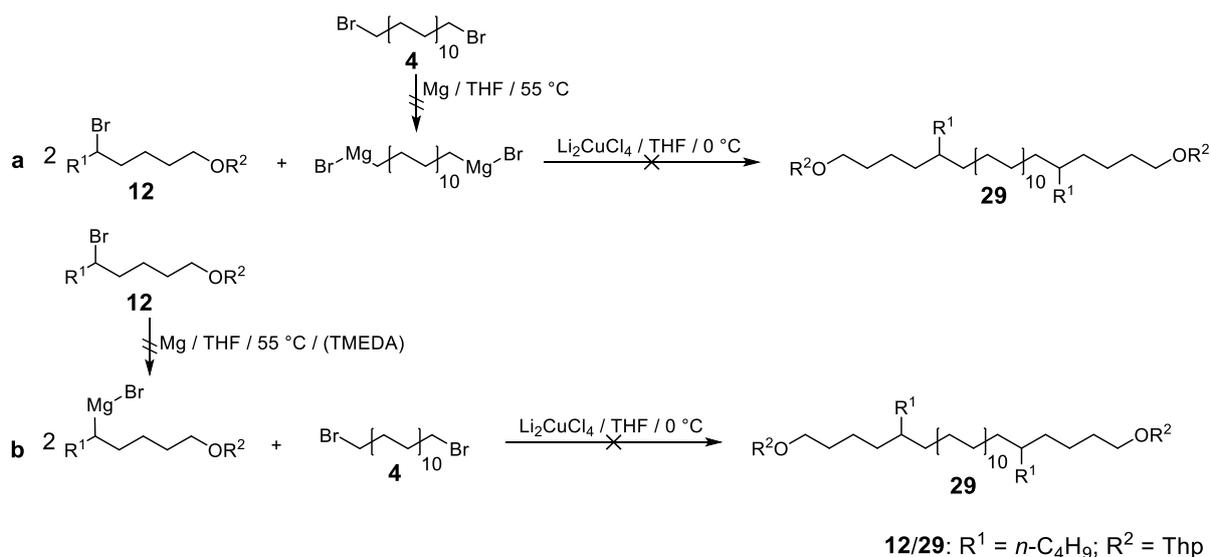


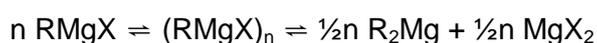
Abbildung 15: Syntheschema der GRIGNARD-Bis-Kupplungen des sekundären Bromid-Derivates **12** und des Dibromides **4** zur Darstellung mittig verzweigter 1,-Bis(tetrahydropyranylether). Für die Angaben der jeweiligen Reaktionsbedingungen sei auf Tabelle 3 verwiesen.

Als Alternative musste somit auf die Umsetzung des Seitenstückes **12** zum GRIGNARD-Reagenz zurückgegriffen werden. Auch MOHR praktizierte bei der Synthese langkettiger Bis(tetrahydropyranylether) diese Methode, wenngleich er die Reinigung der Produkte, bzw. deren Reinheit zum Teil als unbefriedigend angab.¹⁰³ Für die Umsetzung zur metallorganischen Verbindung wurde das sekundäre Bromid **12** in trockenem THF gelöst und analog dem ersten Ansatz zu Magnesiumspänen hinzugegeben (Tab. 3, Ansatz 2; Abb.

15, b). Es zeigte sich, dass auch diese Umsetzung – ebenso unter Zugabe von Iod oder 1,2-Dibromethan zur Aktivierung des Magnesiums – nicht erfolgreich war.

Betrachtet man für die Umsetzung sekundärer oder tertiärer Alkylhalide mit Magnesium die Literatur, so sind nur wenige Beispiele für sekundäre Alkylmagnesiumhalide und noch weniger für die tertiären Derivate beschrieben. Nach über 100-jähriger Kenntnis¹²² von GRIGNARD-Reagenzien scheint dieser Zustand somit auf eine Limitierung der Umsetzbarkeit von höhersubstituierten Alkylhaliden mit Metallen, wie Magnesium, hinzudeuten. Ausschließlich handelt es sich bei den publizierten Beispielen um einfache sekundäre/tertiäre Alkylhalide ohne weitere Funktionalisierung¹²³ und mit einer maximalen Kettenlänge von 12 C-Atomen.¹²⁴ Es ist folglich davon auszugehen, dass sekundäre Alkylhalide mit großer Polymethylenzahl, wie das sekundäre Bromid **12** nicht zur Umsetzung zu GRIGNARD-Reagenzien geeignet sind. Der Frage, inwieweit die räumliche Nähe des THP-Ethers zum Bromsubstituent eine Rolle bei der Umsetzung spielt und man daher Rückschlüsse auf eine sterische Hinderung der Magnesiuminsertion in Abhängigkeit zu der Position der THP-Gruppe ziehen kann, konnte in dieser Arbeit nicht weiter nachgegangen werden.

In einer Arbeit von YANG *et al.* ist zur Optimierung von GRIGNARD-Kupplungen die Verwendung eines Additives, namentlich *N,N,N',N'*-Tetramethylethane-1,2-diamin (TMEDA) publiziert.¹²⁰ Dabei wird diesem eine Rolle als Chelator nachgesagt, wodurch eine räumliche Annäherung zwischen dem Alkylhalid und dem Magnesiumatom beschrieben ist. Neben einer Unterdrückung von Nebenreaktionen, wie einer Olefinierung durch β -Elimination des GRIGNARD-Reagenz,¹²⁰ ist des Weiteren für TMEDA ein direkter Einfluss auf das SCHLENK-Gleichgewicht nachgewiesen, welches das lösungsmittelabhängige Verhalten von GRIGNARD-Reagenzien beschreibt.¹²⁵ In Abhängigkeit von Lösungsmiteleigenschaften, wie Löslichkeit- oder Koordinationsvermögen kommt es dabei zu einer unterschiedlichen Komplexierung des GRIGNARD-Reagenz. Die Lösungsmittel koordinieren dabei als Lewis-Basen an dem Magnesiumatom des GRIGNARD-Reagenz. So konnte SCHLENK in einer GRIGNARD-Reagenzlösung ein Gleichgewicht zwischen dem verwendeten Alkylmagnesiumhalid, dem Dialkylmagnesium und dem Magnesiumhalid nachweisen, welche zudem häufig als Assoziat gemeinsam nebeneinander vorliegen:



Für Diethylether und THF liegt das beschriebene SCHLENK-Gleichgewicht auf der linken Seite, da durch Koordination von zwei Ether- oder THF-Molekülen ein stabiles Elektronenoktett am Magnesium ausgebildet wird. Die Zugabe von TMEDA als Additiv führt

zu einer Änderung dieses Zustandes, wobei das Gleichgewicht zu Gunsten der rechten Seite verschoben wird und das dabei vorliegende Dialkylmagnesium gegenüber dem Alkylmagnesiumhalid die potentere Alkylierungsform darstellt.¹²⁶ Daher wurde in einem weiteren Ansatz (Tab. 3, Ansatz 3; Abb. 15, b) ein 20 Mol-%iger Zusatz von TMEDA zum in THF gelösten Seitenstück **12** zugegeben und diese Mischung unter Argonatmosphäre zu Magnesiumspänen hinzugegeben. Da auch bei diesem Ansatz keine Umsetzung beobachtet werden konnte, wurde die GRIGNARD-Bis-Kupplung mit oder an sekundären Alkylbromiden verworfen und der Fokus auf die Kupplung von GRIGNARD-Reagenzien an den sekundären Tosylaten **23**, **24** und **27** gelegt.

In der Literatur ist die Umsetzung von Pseudohalogeniden mit GRIGNARD-Reagenzien weitreichend belegt. Dabei ist diese meist auf den Einsatz primärer Tosylate beschränkt, wobei gleichzeitig die Verwendung höher substituierter Tosylate umstritten ist.^{120, 127} FOUQUET begründet dies mit einer sterisch gehinderten Insertion des Kupfer-Katalysator in das Mischassoziat $[\text{TosO-Cu}(\text{R}^1)(\text{R}^2)\text{-MgBr}]$ zwischen GRIGNARD-Reagenz (R^1MgBr) und Tosylat (R^2OTos).⁹⁶ Dem gegenüber stehen nur wenige Publikationen in denen auch sekundäre Tosylate als Kupplungspartner von GRIGNARD-Reagenzien unter Einsatz spezieller Katalysatoren zum Einsatz kommen.¹²⁸

In einem ersten Ansatz sollte zunächst die Umsetzung der Tosylate unter den bisher praktizierten Bedingungen nach MOHR getestet werden. Da aus dem ersten Ansatz (Tab. 3, Ansatz 1) die Erkenntnis bestand, dass eine Umsetzung des Dibromides **4** zum Bis(Grignard-Reagenz) nicht möglich war, musste an dieser Stelle die Idee einer Bis-Kupplung für die aus Lactonen gewonnenen Tosylate **23** und **24** verworfen werden. Stattdessen sollte die Kupplung mit dem THP-geschützten 11-Bromundecan-1-ol **2** erfolgen. Der resultierende C16-Baustein mit je einem THP- und Trityl-geschützten Alkohol sollte anschließend nach Substitution der THP-Schutzgruppe gegen ein Bromrest über eine GRIGNARD-Homo-Kupplung zum C32-Baustein umgesetzt werden. Daher wurde im ersten Schritt der THP-Ether **2** unter Argonatmosphäre zu Magnesiumspänen hinzugegeben. Nach erfolgreicher Darstellung der metallorganischen Verbindung und deren inerte Filtration zur Abtrennung des überschüssigen Magnesiums wurde unter Li_2CuCl_4 -Katalyse (10 Mol-%) mit den Tosylaten **23** und **24** bei 0 °C gekuppelt. Eine Formierung des C16-Bausteines und damit eine erfolgreiche Kupplung konnte jedoch nicht beobachtet werden (Tab. 3, Ansatz 4 und 5; Abb. 16, c). Eine Erhöhung der Temperatur auf Raumtemperatur während der Kupplung erzielte ebenso keinen positiven Effekt (Tab. 3, Ansatz 6). In Analogie dazu erfolgte auch ein Ansatz mit dem Tosylat **27**, welches ein C12-Baustein darstellt. Für dieses war es möglich, dass zur Kupplung resultierende Dibromid 1,8-Dibromoctan **28** in das Bis(Grignard-Reagenz) zu überführen. Eine Kupplung zwischen diesem und dem Tosylat **27** unter den Bedingungen nach MOHR schlug jedoch ebenfalls fehl (Tab. 3, Ansatz 7; Abb.

16, d), wodurch für die nächsten Ansätze ein komplexerer Katalysator nach YANG *et al.* Anwendung finden sollte.

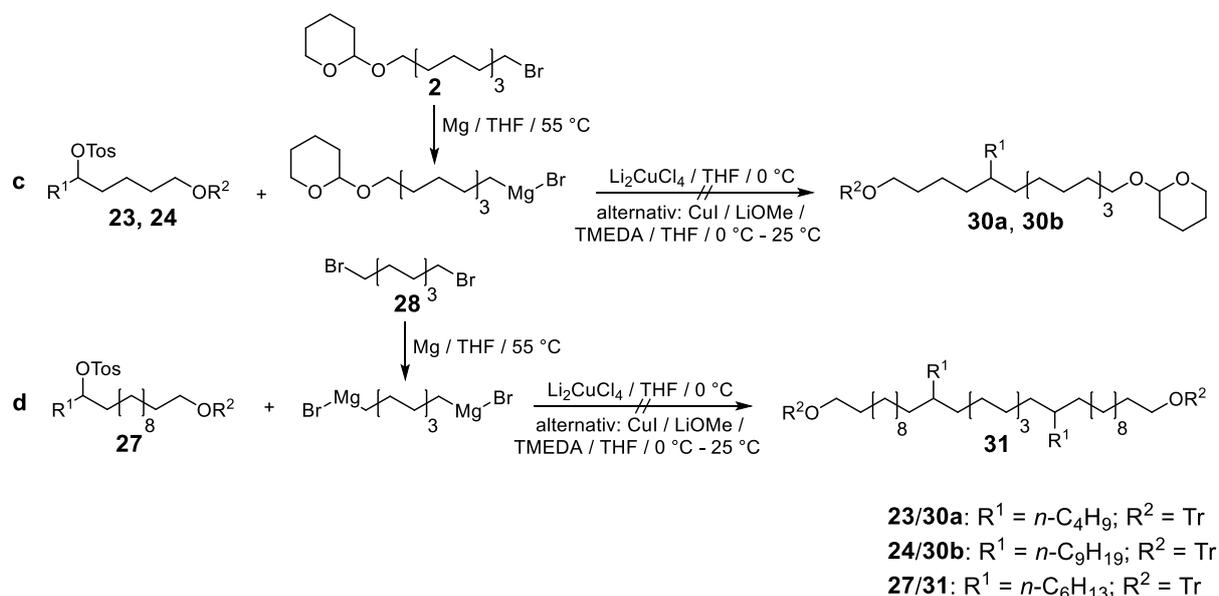


Abbildung 16: Syntheschema der GRIGNARD-Mono-Kupplung (c) und -Bis-Kupplungen (d) der sekundären Tosylate **23**, **24** und **27** mit deren jeweiligen Kupplungspartnern. Für die Angaben der jeweiligen Reaktionsbedingungen sei auf Tabelle 3 verwiesen.

Von entscheidender Rolle bei der Kupfer-katalysierten GRIGNARD-Kupplung ist das Vorliegen des Kupfers in der Oxidationsstufe +1, welche die aktivere Kupplungsform darstellt.¹²⁸ Häufig eingesetzte Cu(II)-Salze, wie das von MOHR verwendete Li_2CuCl_4 werden dabei zunächst in-situ zu Cu(I)-Verbindungen reduziert, durch welche die anschließende Cupratbildung $[\text{R-Cu-MeX}]^+$ über eine Insertion stattfindet. Die Optimierung der Kupferkatalyse durch die Zugabe von Additiven, welche als stabilisierende Liganden die Cu(I)-Verbindung länger in Lösung halten, ist bereits von verschiedenen Autoren beschrieben wurden.^{100, 129-131} Hierbei kommt eine besondere Bedeutung als Liganden verschiedenen Lithium-Salzen, wie Lithiumthiophenolat oder Lithiummethanolat zu, die eine reduzierende Wirkung auf Cu(II)-Verbindungen haben.¹³⁰ Eine weitere Stabilisierung der Cu(I)-Form ist zudem durch Zugabe von komplexierenden Dienen oder Diaminen möglich.¹³¹ BURNS und YANG kombinierten daher die genannten Stoffklassen zu komplexen Katalysatoren, wobei die von letzteren beschriebene Katalyse unter Zugabe von Kupfer(I)-iodid (CuI), Lithiummethanolat (LiOMe) und dem bereits bekannten TMEDA Eingang in die Kupplung der sekundären Tosylate **24** und **27** finden sollte. Hierfür wurden unter Beimischen der einzelnen Katalysatorkomponenten die beiden Tosylate zu den GRIGNARD-Reagenzien aus den entsprechenden Verbindungen **2**, respektive **28** zugegeben und der Ansatz für mehrere Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Aber auch für diese Ansätze konnte keine Produkt-

Tabelle 3: Reaktionsansätze zur Darstellung mittig alkylverzweigter 1,ω-Bis(tetrahydropyranylether) über die GRIGNARD-Bis-Kupplung. Einen Überblick über die verwendeten Methoden (a - d) liefern die Abbildung 14 - 16. Li₂CuCl₄ (Dilithiumtetrachlorocuprat(II)), CuI (Kupfer(I)-iodid), LiOMe (Lithiummethanolat), TMEDA (N,N,N',N'-Tetramethylethane-1,2-diamin), RT (Raumtemperatur).

Ansatz	Methode	Edukt 1 (GRIGNARD-Reagenz)	Ausbeute GRIGNARD-Reagenz [%]	Edukt 2 (Kupplungs-Reagenz)	Verhältnis E1:E2	Katalysator	Additiv	Temp [°C]	Ausbeute	Bemerkung
1	a	4	< 5	12	1:2	Li ₂ CuCl ₄	-	0	-	Keine Formierung des GRIGNARD-Reagenz
2	b	12	< 5	4	2,1:1	Li ₂ CuCl ₄	-	0	-	Keine Formierung des GRIGNARD-Reagenz
3	b	12	< 5	4	2,1:1	Li ₂ CuCl ₄	TMEDA	0	-	Keine Formierung des GRIGNARD-Reagenz
4	c	2	79	23	1,1:1	Li ₂ CuCl ₄	-	0	-	Keine Kupplung des GRIGNARD-Reagenz
5	c	2	73	24	1,1:1	Li ₂ CuCl ₄	-	0	-	Keine Kupplung des GRIGNARD-Reagenz
6	c	2	75	24	1,3:1	Li ₂ CuCl ₄	-	0 → RT	-	Keine Kupplung des GRIGNARD-Reagenz
7	d	28	70	27	1:2,2	Li ₂ CuCl ₄	-	0	-	Keine Kupplung des GRIGNARD-Reagenz
8	c	2	76	24	2:1	CuI, LiOMe	TMEDA	0 → RT	-	Keine Kupplung des GRIGNARD-Reagenz
9	d	28	75	27	1:2,2	CuI, LiOMe	TMEDA	0 → RT	-	Keine Kupplung des GRIGNARD-Reagenz

bildung beobachtet werden (Tab. 3, Ansatz 8 und 9; Abb. 16, c und d), sodass davon auszugehen ist, dass eine GRIGNARD-Kupplung zwischen den dargestellten sekundären Tosylaten **23**, **24** und **27** und GRIGNARD-Reagenzien nicht möglich ist.

Da somit die Darstellung mittelständig alkylverzweigter 1,ω-Diole auf diesem Syntheseweg nicht möglich war, sollte sich die weitere Arbeit nun auf Möglichkeiten zur Einführung von Alkylverzweigungen in unmittelbarer Nähe der Kopfgruppen fokussieren.

2.2.2 Darstellung von langkettigen 1,ω-Diolen mit Alkylverzweigungen in 1,ω-Position über die GRIGNARD-Bis-Kupplung

Nachdem die Darstellung der mittelständig alkylverzweigten Bis(tetrahydropyranylether) über die GRIGNARD-Kupplung von sekundären Bromiden bzw. Tosylaten mit GRIGNARD-Reagenzien nicht erfolgreich war, musste eine neue Reaktionsführung zur C-C-Kupplung gefunden werden. Da mit der Verknüpfung des primären Bromides **2** über eine Homo-Kupplung, also letztlich mit einem weiteren primären Bromid, gute Erfahrungen gewonnen wurden, sollte die C-C-Verknüpfung über eine GRIGNARD-Bis-Kupplung (A-B-A) zwischen Mittel- und Seitenstücken mit primären Bromsubstituenten Eingang in die Arbeit finden. Da das langkettige 1,22-Dibromdocosan **4** als Mittelstück „B“ im Multigramm-Maßstab vorhanden war, musste eine Synthesestrategie zur Darstellung von Seitenstücken „A“ mit primärem Bromsubstituenten und zusätzlicher Alkylverzweigung entwickelt werden.

2.2.2.1 Darstellung von endständig-funktionalisierten Bromalkoholen über die Verwendung von 1,x-Diolen als Seitenstück für die GRIGNARD-Bis-Kupplung

Da mit der reduktiven Ringöffnung bereits in der Synthese der sekundäre Tosylate **23** und **24** gute Erfahrungen zur Darstellung der entsprechenden Diole **13** und **15** gewonnen wurden, sollten auch auf diesem Weg die Arbeiten zur Synthese primärer Bromide fortgeführt werden. Eine Möglichkeit zur Darstellung von Seitenstücken mit primärem Bromrest bot eine ausgearbeitete Schutzgruppenstrategie an, die zunächst über die Einführung eines Tritylether am primären Alkohol verlief. Aufgrund der schlechten Ausbeute der im nächsten Schritt erfolgten Benzylierung des sekundären Alkohols – die Ausbeute für diese Reaktion lag unter 20 % – wurde diese aber nicht weiter verfolgt. Im letzten Schritt hätte hier über eine Substitutionsreaktion der Tritylether gegen einen Bromrest ersetzt werden sollen, sodass insgesamt eine 4-Schritt-Synthese vom Lacton zum fertigen Seitenstück resultiert hätte.

Eine bessere Möglichkeit wurde daher in einer 3-stufigen Synthese ausgehend von einer reduktiver Spaltung der Lactone mit LiAlH_4 , der Monobromierung und einer abschließenden Maskierung des sekundären Alkohols, z.B. als THP-Ether, gesehen. Dafür mussten eine Strategie entwickelt werden, die es ermöglichte, die zunächst erhaltenen (5*RS*)-Alkandi-1,5-ole über eine Monobromierung in die primären Bromderivate (5*RS*)-1-Bromalkan-5-ole zu überführen. Da die verwendeten Diole über einen primären und einen sekundären Alkoholrest verfügten, musste eine Reaktion Anwendung finden, die eine ausreichend hohe Selektivität am primären Alkohol lieferte. Eine von CHONG beschriebene Methode zur Monobromierung von 1, ω -Diole mit zwei primären Alkoholgruppen wurde als erste Möglichkeit untersucht.¹³² Hierfür wurden die Diole in trockenem Toluol suspendiert und unter Zugabe einer 1,3-moläquivalenten Menge von 48%iger Bromwasserstoffsäure refluxiert. Das Ergebnis war jedoch mit einer 20%igen Ausbeute an (5*RS*)-1-Bromalkan-5-olen ernüchternd und nicht als selektiv zu betrachten. Auch die Verwendung eines Wasserabscheiders brachte kein zufriedenstellendes Ergebnis, da dabei nur ein erhöhter Anteil des Dibromides beobachtet wurde. Eine mögliche Ursache liegt darin begründet, dass durch den Einsatz des Wasserabscheiders auch vermehrt das Diol abgeschieden wird, welches somit der weiteren Reaktion nicht mehr zur Verfügung steht. Zusätzlich führt die Anreicherung des Diols in der abgeschiedenen Wasserphase zu einem höheren molaren Verhältnis des Bromierungsreagenz im Vergleich zu dem im Reaktionsgefäß ebenfalls zurückgebliebenen Diol. Durch den höheren Anteil der Bromwasserstoffsäure steigt in letzter Konsequenz auch die Ausbeute des dibromierten Nebenproduktes an.

Eine weitere Möglichkeit zur selektiven Halogenierung bot eine von DE LUCA beschriebene Umsetzung von Alkoholen mithilfe eines Komplexes aus 2,4,6-Trichlor-1,3,5-triazin (TCT oder auch Cyanurchlorid) und DMF zu den entsprechenden Chloriden an.^{133, 134} Durch eine anschließende nukleophile Substitution mit Lithium- oder Natriumbromid (FINKELSTEIN-Halogen austausch) wäre so die Darstellung eines primären Bromidsubstituenten möglich. In der Publikation beschrieb DE LUCA insbesondere eine selektive Monochlorierung an der primären Position eines Diols mit primärer und sekundärer Alkoholfunktion. Die Ausbeute dieser Monochlorierung ist bei einer 1:1-Umsetzung ($n_{\text{Diol}}:n_{\text{TCT}}$) mit 98 % publiziert und bei einer 1:2-Umsetzung ($n_{\text{Diol}}:n_{\text{TCT}}$) auf eine vollständige Dichloridbildung hingewiesen. Aufgrund der einfachen Reaktionsführung und publizierten Selektivität sollte diese Synthese daher testweise für eine Monobromierung des (5*RS*)-Tetradecan-1,5-diol **17** Anwendung finden. Zur Umsetzung wurde TCT (1,05 Moläquivalente) bei Raumtemperatur in DMF gelöst, wobei nach 5 Minuten ein in der Literatur beschriebener weißer Niederschlag (TCT-DMF-Addukt) auftrat. Der Reaktionsmechanismus verläuft dabei über die Bildung eines Chloriminium-Ions analog einer VILSMEIER-HAACK-Reaktion ab.¹³⁴ Nachdem mittels DC-Kontrolle die komplette Umsetzung des TCT ersichtlich war, wurde

nacheinander Methylenchlorid, das Diol **17** (1 Äquivalent) und 3 Äquivalente Natriumbromid zugegeben und für 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hierbei fungiert das Chloriminium-Ion nun als eigentliches Chlorierungsreagenz.

Leider zeigte sich auch für diese Reaktion nach der Reinigung, dass die erzielte Ausbeute an monobromierten Produkt recht gering war (< 30 %). Vorrangig konnte stattdessen abermals das 1,5-Dibromid isoliert werden. Betrachtet man in der Publikation die Reaktionszeiten und -ausbeuten der verwendeten Alkohole, dann fällt auf, dass sich die Ausbeuten zwischen einzelnen primären und sekundären Alkoholen bei gleicher Reaktionszeit kaum unterscheiden. Ein Hinweis auf eine sterische Hinderung ließ sich somit also nicht finden und erklärt folglich, warum für das verwendete Diol **17** vorrangig das Dibromid als Produkt auftrat.

Als zielführende Reaktion zur selektiven Monobromierung mit zufriedenstellenden Ausbeuten stellte sich letztlich die APPEL-Reaktion heraus. Bei dieser nukleophilen Reaktion vom S_N2 -Typ wird der Alkohol mit Hilfe von Triphenylphosphin und einem Tetrahalogenmethan in das entsprechende Halogenid überführt. Aufgrund der raumgreifenden Reagenzien sind für diese Halogenierung vor allem primäre Alkohole zugänglich, wohingegen sekundäre Alkohole nur träge reagieren.¹³⁵ Der Reaktionsmechanismus verläuft dabei über eine Aktivierung des Triphenylphosphins durch Umsetzung mit dem Tetrahalogenmethan, wobei das Triphenylphosphinhalogenid entsteht. Durch das ebenfalls gebildete Trihalogenmethan-Anion kommt es anschließend zur Deprotonierung des Alkohols, wobei als Nebenprodukt das Trihalogenmethan entsteht. Über einen Angriff des Alkoholates an das Phosphor-Atom des Triphenylphosphinhalogenides entsteht unter Halogenidabspaltung ein Oxyphosphonium-Intermediat, welches letztlich in einer nukleophilen Substitution mit dem Halogenid das gewünschte Halogenderivat liefert.¹³⁶ Da ROLF APPEL hauptsächlich in deutschsprachigen Journalen publizierte, findet die nach ihm benannte Synthese in der internationalen Fachwelt eher wenig Verbreitung. Folglich ist auch über Limitierungen und Selektivität der APPEL-Reaktion nur wenig bekannt. 2002 konnte OISHI die Selektivität der Reaktion für primäre gegenüber sekundären Alkoholen nachweisen.¹³⁵ Entscheidend für eine selektive Monobromierung des primären Alkohols in Anwesenheit eines Sekundären ist dabei nach OISHI eine möglichst niedrige Reaktionstemperatur.

Zur Reaktion wurden daher die (5*RS*)-Alkandi-1,5-ole **15** und **17**, sowie **35-37** und das (12*RS*)-Octadecan-1,12-diol **26** zunächst in Methylenchlorid gelöst und soweit möglich auf -15 °C abgekühlt, sodass eine klare Lösung vorlag (Abb. 17). Für die langkettigen Derivate **17**, **26** und **37** musste die Temperatur auf 10 °C leicht erhöht werden, damit auch diese Diole gelöst vorlagen. Da mit der Erhöhung auf 10 °C eine stark verbesserte Ausbeute gegenüber

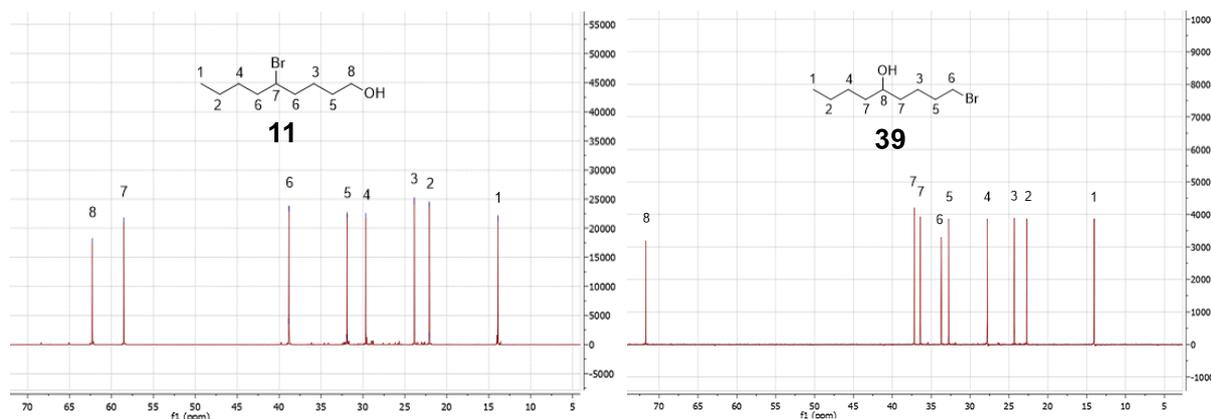


Abbildung 18: Ausschnitt aus den ^{13}C -NMR-Spektren von (5*RS*)-5-Bromnonan-1-ol **11** (links) und dessen Konstitutionsisomer (5*RS*)-1-Bromnonan-5-ol **39** (rechts). Im Vergleich beider Spektren ist deutlich ein Unterschied in der chemische Verschiebung der Kohlenstoffsignale in 1- und 5-Position zu erkennen. Am deutlichsten zeigt dies die chemische Verschiebung der Kohlenstoffatome, welche in beiden Verbindungen den Bromsubstituenten tragen. Während dem sekundären Bromsubstituenten von Verbindung **11** (linkes Spektrum, Signal 7) eine chemische Verschiebung von $\delta = 58,52$ ppm zuzuordnen ist, liegt diese für den primären Bromsubstituent von Verbindung **39** bei $\delta = 33,71$ ppm (rechtes Spektrum, Signal 6). Einen ähnlichen Shift weisen auch die Kohlenstoffatome mit Alkoholsubstituenten auf, wengleich hier der Shift der chemischen Verschiebung nicht so deutlich ausfällt.

Die Einführung eines weiteren Stereozentrums an den enantiomeren Bromalkoholen durch den THP-Ether resultierte dabei in der Ausbildung eines Racemates (*RR/SS* und *RS/SR*-Diastereomere), was in den C-NMR-Spektren zu einer Aufteilung der Signale führte. Da die THP-Schutzgruppe im weiteren Verlauf der Synthese wieder abgespalten wurde, spielte diese Diastereomerenbildung an dieser Stelle keine Rolle.

2.2.2.2 Darstellung von endständig-funktionalisierten Bromalkoholen über eine GRIGNARD-Mono-Kupplung von Alkylmagnesiumbromiden an 5-Bromvaleriansäurechlorid

Da die im vorigen Kapitel beschriebene Darstellung der Seitenstücke mit primären Bromsubstituenten auf die kommerzielle Verfügbarkeit der Lactone beschränkt war, konnten mit dieser Methodik nur die Verbindungen mit *n*-Propyl-, *n*-Butyl-, *n*-Pentyl-, *n*-Heptyl- und *n*-Nonyl-Seitenkette dargestellt werden. Die Darstellung der analogen Verbindung mit *n*-Hexyl-Verzweigung erfolgte, wie beschrieben, über 12-Hydroxystearinsäure als Ausgangssubstanz. Zum Aufbau einer Substanzbibliothek mit weiteren Alkylverzweigungen musste nun ein alternativer Syntheseweg zur Darstellung der Seitenstücke gefunden werden.

Als Methode der Wahl stellte sich dabei eine auf früheren Arbeiten aufbauende Umsetzung von Carbonsäurechloriden mit GRIGNARD-Reagenzien dar. So setzte HEISER die erhöhte Reaktivität von GRIGNARD-Reagenzien gegenüber Säurechloriden bei gleichzeitigem

Vorhandensein weiterer elektrophiler Gruppen ein.⁷⁵ In seinem Fall beschrieb er die Umsetzung eines Bis(GRIGNARD-Reagenz) mit einem Dicarbonsäuremethylesterchlorid im Sinne einer GRIGNARD-Bis-Kupplung. Ausschlaggebend für die erhöhte Reaktivität gegenüber dem Carbonyl-C-Atom des Esters ist dabei die erhöhte Elektrophilie des Carbonylkohlenstoffes des Carbonsäurechlorides. Für das beschriebene Beispiel gab HEISER die Ausbeute mit 70 % an. Ein ähnliches Beispiel beschrieb BERGBREITER anhand der selektiven Umsetzung eines GRIGNARD-Reagenz mit einem ω -Iodcarbonsäureester, sowohl als Mono-, wie auch als Bis-Kupplung.¹³⁷ Da beide Beispiele die Verwendung von Organo-Cadmium-Verbindungen oder speziellen Kupfer-Katalysatoren gemein hatten, wurde als zielführende Literatur auf andere Publikationen zurückgegriffen. Dabei stellte sich eine von JURBERG und MACHINAGA publizierte Umsetzung von Alkylmagnesiumbromiden an ω -Bromcarbonsäurechloriden unter der Bildung von Bromketonen als besonders günstig heraus.^{138, 139} Ein weiterer Vorteil dieser Reaktion liegt in der größtmöglichen Variabilität an einfühbaren Alkylverzweigungen begründet. Da diese als GRIGNARD-Reagenz an das ω -Bromsäurechlorid geknüpft werden, stellt lediglich deren Überführung in eine metallorganische Verbindung den limitierenden Faktor der Synthese dar. Daher konnten mit Hilfe dieser Synthese neben der Einführung eines *n*-Oktylrestes auch langkettigere Derivate, wie *n*-Dodecyl- und *n*-Pentadecylreste an das Säurechlorid geknüpft werden (Tab. 4). Laut DOBNER ist dabei die Überführung von *n*-Alkylbromiden in die analogen GRIGNARD-Reagenzien bis zu *n*-Octadecylbromid möglich; längere Derivate scheiden aufgrund der schlechten Löslichkeit in etherischen Lösungsmittel aus.¹⁴⁰

Tabelle 4: Übersicht der Edukte und Produkte, sowie der Reaktionsbedingungen für die selektive GRIGNARD-Mono-Kupplung von Alkylbromiden an 5-Bromvaleriansäure.

Ansatz	Laterale Alkylkette	Edukt 1 (GRIGNARD-Reagenz)	Ausbeute GRIGNARD-Reagenz [%]	Verhältnis E1:E2	Produkt	Ausbeute [%]
1	<i>n</i> -C8	50	99	1,05:1	57	78
2	<i>n</i> -C12	51	98	1:1,1	58	76
3	<i>n</i> -C15	52	94	1:1,1	59	77
4	Amyl	53	96	1:1,1	60	77
5	Geranyl	54	99	1:1,1	61	76
6	Phytanyl	55	94	1:1,1	62	72

Da in den physikochemischen Untersuchungen auch der Einfluss von Methylverzweigungen innerhalb der lateralen Alkylketten untersucht werden sollte, wurden neben den unverzweigten *n*-Alkylbromiden **50-52** (Tab. 4, Ansatz 1 - 3) auch Alkylbromide mit isoprenoider Struktur **53-55** umgesetzt (Tab. 4, Ansatz 4 - 6). Hierfür wurden diese Alkylbromide zunächst aus Vorstufen aufgebaut (siehe Kapitel 6.4.1.1). Ausgehend von der im Kapitel 2.2.2.1 aufgezeigten Syntheseroute sollten die Seitenstücke der nun beschriebenen GRIGNARD-Mono-Kupplung ebenfalls C5-Baustein darstellen. Hierfür wurde als Kupplungspartner der Alkylmagnesiumbromide ein ω -Bromcarbonsäurechlorid, genauer das kommerziell erhältliche 5-Bromvaleriansäurechlorid **56**, verwendet.

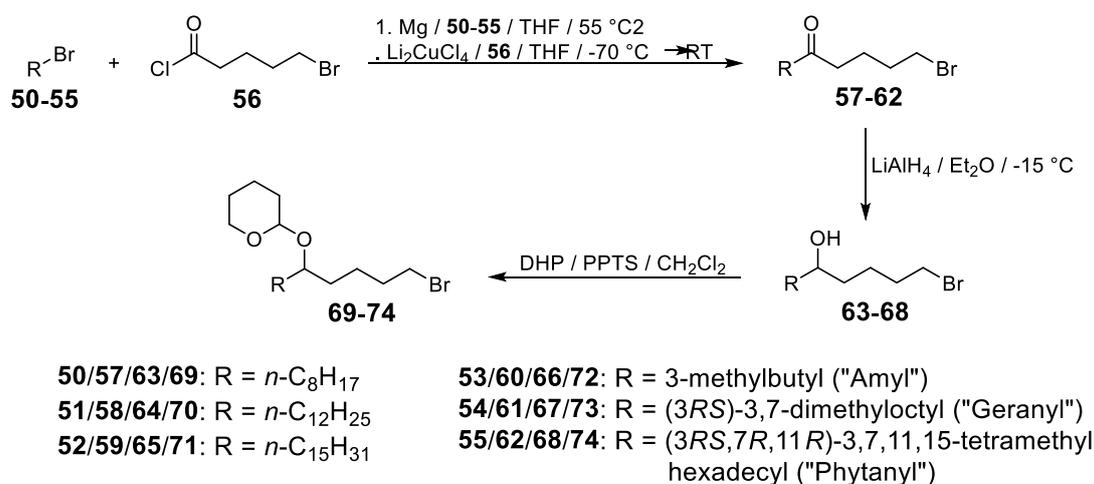


Abbildung 19: Alternative Route zur Darstellung von Thp-geschützten 1-Bromalkanolen **69-74** über eine selektive GRIGNARD-Mono-Kupplung von Alkylbromiden **50-55** an 5-Bromvaleriansäurechlorid **56**. Für die Ausbeuten der GRIGNARD-Mono-Kupplung sei auf Tabelle 4 verwiesen.

Für die Synthese der Bromketone **57-62** wurden zunächst die Alkylbromide (1 Moläquivalente) durch Reaktion mit Magnesium (1,5 Moläquivalente) in die GRIGNARD-Reagenzien überführt. Die nachfolgende Reaktionsführung stellte sich als entscheidendes Kriterium für die gesamte GRIGNARD-Kupplung und die Ausbeute dar. Zunächst wurde das 5-Bromvaleriansäurechlorid **56** (Moläquivalente siehe Tab. 4) unter Schutzgasatmosphäre in THF vorgelegt, auf -70°C abgekühlt und mit einer frisch hergestellten Li_2CuCl_4 -Lösung (0,1 molar) für kurze Zeit bebrütet. Nach der tropfenweisen Zugabe des GRIGNARD-Reagenz zur Lösung des Säurechlorides wurde der Ansatz noch für eine Stunde auf -70°C gehalten, ehe er über 20 Stunden auf Raumtemperatur langsam erwärmen konnte. Nach wässriger Aufarbeitung ergab eine Säulenchromatographie mittels Heptan/Diethylether-Gradienten die Bromketone **57-62** in Ausbeuten zwischen 72 % und 78 % (Abb. 19).

Als entscheidendes Kriterium stellte sich neben einer möglichst tiefen Temperatur die Reihenfolge der Reagenzienzugabe dar. Der Umstand liegt in der Reaktion des GRIGNARD-Reagenz als Nukleophil mit elektrophilen Verbindungen begründet. So zeigte es sich, dass

eine veränderte Reihenfolge, wie die langsame Zugabe des 5-Bromvaleriansäurechlorides zum vorgelegten GRIGNARD-Reagenz, mit einer Vielzahl von Nebenprodukten und einer geringen Ausbeute (< 20 %) der Bromketone einherging. Dies lässt sich erklären, da bei der Zugabe des GRIGNARD-Reagenz zu einem Überschuss des ω -Brom-funktionalisierten Säurechlorides zunächst das Carbonyl-C-Atom des Säurechlorides als stärkeres Elektrophil mit dem metallorganischen Reagenz reagiert. Bei Vorliegen des GRIGNARD-Reagenz im Überschuss reagiert dieses jedoch auch mit dem dabei gebildeten Bromketon unter Bildung eines tertiären Alkohols weiter. Zusätzlich zeigte sich, dass trotz der niedrigen Temperaturen bei einem Überschuss des GRIGNARD-Reagenz dieses auch mit dem C-Atom in 5-Position des Säurechlorides (und auch des entstandenen Bromketons, respektive tertiären Alkohols) unter Alkylkettenverlängerung reagierte. Um diese Nebenreaktionen bestmöglich zu vermeiden, wurde für alle Ansätze nach der oben beschriebenen Reaktionsführung verfahren und stets das GRIGNARD-Reagenz zu einem Überschuss des Säurechlorides zugegeben. Ein leichter Unterschied im Verhältnis zwischen den beiden Kupplungspartnern hatte dabei keinen großen Einfluss auf die Ausbeute der Bromketone (Tab. 4, Vgl. Ansatz 1 und Ansatz 2 - 6).

Nach dem nun ein effektiver Zugang zu den 1-Bromalkan-5-one gefunden wurde, mussten diese im nächsten Schritt zu den entsprechenden Bromalkoholen reduziert werden. Da es dabei gleichzeitig galt, eine mögliche reduktive Eliminierung des primären Bromsubstituenten zu verhindern, wurde die Reaktion mit LiAlH_4 nur im leichten Überschuss des Reduktionsmittels und bei einer möglichst niedrigen Temperatur von ca. $-10\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt. Das Organikum gibt dabei für die Reduktion von Ketonen mit LiAlH_4 eine notwendige Stoffmenge von 0,25 Moläquivalenten des Reduktionsmittels pro Keton an.¹⁴¹ Ursache hierfür ist, dass nacheinander alle vier Hydridwasserstoffatome mit den Ketonmolekülen in Reaktion treten. Da LiAlH_4 jedoch metastabil ist und sich auch durch Reaktion mit Wasser (Luftfeuchtigkeit) zersetzt, wurde ein leichter Überschuss (0,3 Moläquivalente) des Reduktionsmittels gewählt. Trotz der reduktiv anfälligen primären Bromsubstituenten konnten so die (5*RS*)-1-Bromalkan-5-ole **63-68** in guten Ausbeuten zw. 46 bis 82 % erhalten wurden (Abb. 19).

Im letzten Reaktionsschritt wurden diese, analog zu dem Bromalkoholen **38-43**, durch säurekatalysierte Reaktion mit DHP in die THP-Ether **69-74** überführt.¹¹¹ Mit Ausbeuten zwischen 81 und 99 % lief diese Reaktion nahezu quantitativ ab.

Durch die Verwendung der beiden unterschiedlichen Syntheserouten mit den Schlüsselreaktionen der GRIGNARD-Mono-Kupplung, bzw. der APPEL-Synthese konnte so eine Substanzbibliothek an THP-geschützten Bromalkanolen mit variablen Alkylketten dargestellt werden.

2.2.2.3 Synthese 1,32-alkylverzweigter 1,ω-Diole über die GRIGNARD-Bis-Kupplung THP-geschützter α-Bromalkanole und nachfolgender Schutzgruppenabspaltung

Die THP-geschützten α-Bromalkohole **44-49** und **69-74** sollten fortführend mit Hilfe der GRIGNARD-Bis-Kupplung zu langkettigen 1,32-alkylverzweigten Bis(tetrahydropyranylethern) umgesetzt werden, aus welchen unter Schutzgruppenabspaltung die entsprechenden 1,ω-Diole darstellbar sind. Analog der GRIGNARD-Bis-Kupplung aus Kapitel 2.2.1.4 wurde hierfür nach der beschriebenen Synthese von MOHR verfahren.

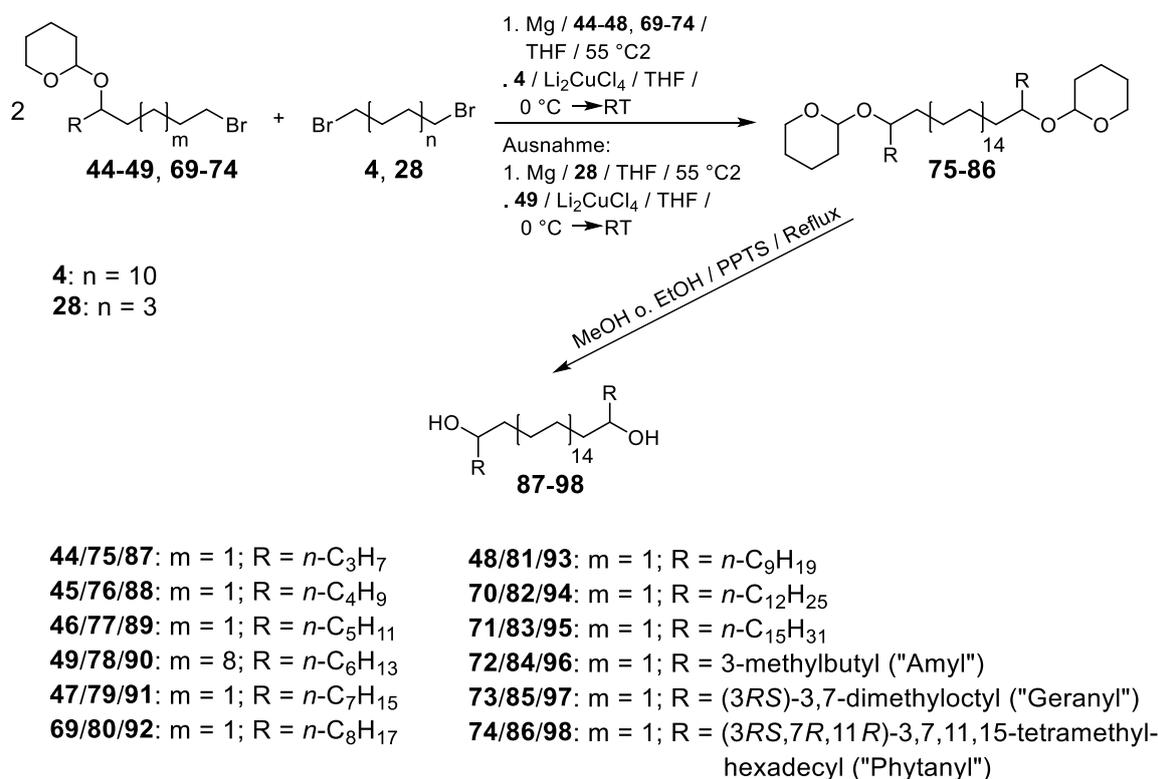


Abbildung 20: Synthese der 1,32-alkylverzweigten 1,ω-Diole **87-98** über die GRIGNARD-Bis-Kupplung nach MOHR. Für die Molverhältnisse der Kupplungspartner, die Reaktionsbedingungen und die Ausbeuten der einzelnen GRIGNARD-Bis-Kupplungen sei auf Tabelle 5 verwiesen.

Dafür wurden die als Seitenstücke „A“ verwendeten THP-Ether mit primären Bromsubstituenten **44-48** und **69-74** (1 Moläquivalente) durch Reaktion mit Magnesium (1,5 Moläquivalente) in die GRIGNARD-Reagenzien überführt (Abb. 20). Es zeigte sich dabei, dass auch die langkettigen THP-Ether mit einer lateralen C12- oder C15-Alkylerzweigung ohne größere Ausbeuteverluste in ihre metallorganischen Derivate überführbar waren (Tab. 5,

Tabelle 5: Reaktionsansätze zur Darstellung 1,32-alkylverzweigter 1,ω-Bis(tetrahydropyranylether) über die GRIGNARD-Bis-Kupplung.

Ansatz	Laterale Alkylkette	Edukt 1 (GRIGNARD-Reagenz)	Ausbeute GRIGNARD-Reagenz [%]	Edukt 2 (Kupplungs-Reagenz)	Verhältnis E1:E2	Temperatur [°C]	Produkt	Ausbeute* [%]
1	C ₃	44	98	4	1:0,35	0 → RT	75	44
2	C ₄	45	90	4	1:0,3	0 → RT	76	22
3	C ₅	46	92	4	1:0,2	0 → RT	77	54
4	C ₆	28	98	49	1:2,1	0	78	14
5	C ₆	28	98	49	1:2,5	0 → RT	78	59
6	C ₇	47	92	4	1:0,25	0 → RT	79	61
7	C ₈	69	93	4	1:0,2	0 → RT	80	45
8	C ₉	48	89	4	1:0,5	0	81	13
9	C ₉	48	95	4	1:0,27	0 → RT	81	39
10	C ₁₂	70	89	4	1:0,35	0 → RT	82	22
11	C ₁₅	71	87	4	1:0,35	0 → RT	83	18
12	Amyl	72	94	4	1:0,2	0 → RT	84	48
13	Geranyl	73	95	4	1:0,25	0 → RT	85	45
14	Phytanyl	74	83	4	1:0,35	0 → RT	86	18

*Ausbeute nach chromatographischer Reinigung. Die Ausbeuten beziehen sich auf die Stoffmenge des jeweils eingesetzten Mittelstücks.

Ansatz 10 und 11). Nach erfolgter Umsetzung wurde das GRIGNARD-Reagenz von dem überschüssigen Magnesium durch eine inerte Filtration entfernt. Anschließend wurde eine frisch hergestellte Dilithiumtetrachlorocuprat(II)-lösung dem GRIGNARD-Reagenz zugesetzt und der Ansatz auf 0 °C abgekühlt. Nach fünf-minütiger Bebrütungszeit erfolgte die Zugabe des in THF gelösten Dibromides **4** für alle C5-Bausteine. Für die GRIGNARD-Kupplung des Seitenstück **49** (12-Hydroxystearinsäurederivat) wurde entsprechend „Spiegelverkehrt“ verfahren. In diesem Fall wurde 1,8-Dibromoctan **28** in ein Bis(GRIGNARD-Reagenz) überführt und dieses mit einem Überschuss des Seitenstückes **49** im Sinne einer Bis-Kupplung umgesetzt (Tab. 5, Ansatz 4 und 5).

Eine in der Literatur beschriebene Grünfärbung des Ansatz nach Katalysatorzugabe, welche auf eine Deaktivierung bzw. Zersetzung des Kupferkatalysators hindeutet, konnte bei den durchgeführten Ansätzen nicht beobachtet werden.¹⁰⁴

Im Gegensatz zu früheren Arbeiten^{52, 57} resultierte eine Erhöhung der Reaktionstemperatur nach Zugabe des Dibromides von 0 °C auf Raumtemperatur und eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 20 Stunden in einer gesteigerten Ausbeute (Tab. 5, Vgl. Ansatz 4 und 5, bzw. 8 und 9). Des Weiteren zeigte sich, dass auch das Molverhältnis zwischen den Seiten „A“- und Mittelstücken „B“ einen eindeutigen Einfluss auf die Ausbeute aufwies. Die besten Ausbeuten konnten dabei bei vierfachem Überschuss des Seitenstückes bezogen auf das Mittelstück erzielt werden. Ein noch höherer Überschuss resultierte in keiner weiteren Optimierung der Ausbeute (Tab. 5, Ansatz 12 und 13).

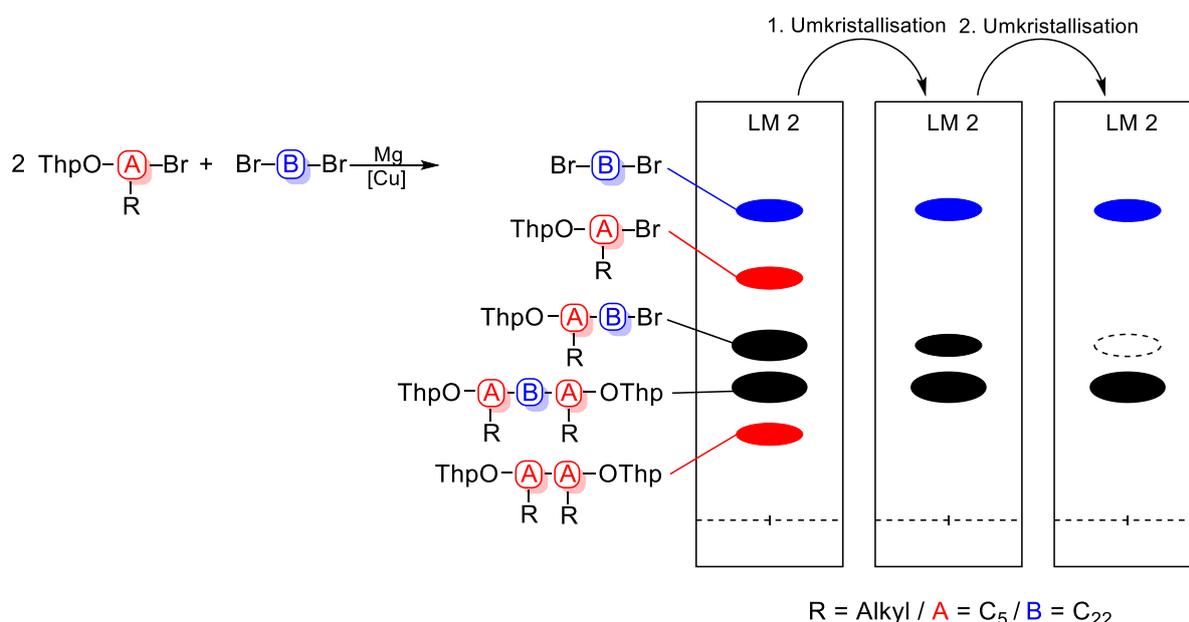


Abbildung 21: Schematische Darstellung der identifizierten Haupt- und Nebenprodukte der GRIGNARD-Bis-Kupplung. Das Schema demonstriert außerdem deren Retentionsverhalten in der Dünnschichtchromatographie (LM2 = Heptan/Diethylether 19/1 (V/V)) und die Abtrennung der Nebenprodukte durch mehrmalige Umkristallisation.

Als schwierigster Schritt erwies sich die anschließende säulenchromatographische Auftrennung des Rohproduktes. Bei dieser wurde neben den Bis(tetrahydropyranylethern) „A-B-A“ **75-86** auch eine Vielzahl von Nebenprodukten isoliert (Abb. 21). Hierbei konnte neben den Edukten auch das mono-gekuppelte Produkt (A-B), das hydrolysierte GRIGNARD-Reagenz und das durch eine Homo-Kupplung resultierende Dimer (A-A) des GRIGNARD-Reagenz identifiziert werden. Gerade die Abtrennung des Dimers, strukturell ebenfalls ein Bis(tetrahydropyranylether), von dem korrespondierenden langkettigen Produkt war dabei selbst nach mehrmaliger Chromatographie schwierig und häufig mit Mischfraktionen beider Substanzen verbunden. Eindeutig förderlich zur Abtrennung der Nebenprodukte stellte sich eine von ZIETHE beschriebene Umkristallisierung langkettiger Bis(tetrahydropyranylethern) heraus.⁴⁷ Hierfür wurden diese in Diethylether/THF (V/V, 1/1) aufgenommen und unter Acetonzugabe im Kalten gefällt. Nach zwei- bis dreimaliger Wiederholung konnte so ein Großteil der Nebenprodukte im Überstand entfernt werden, sodass ein mehrmaliges Chromatographieren umgangen werden konnte (Abb. 21).

Die aus der GRIGNARD-Bis-Kupplung dargestellten Bis(tetrahydropyranylether) **75-86** konnten nun abschließend durch Erhitzen in Methanol (im Fall der langkettigen C12- und C15-Derivate **82** und **83** in Ethanol) mit katalytischen Mengen an PPTS in die Diole **87-98** überführt werden (Abb. 20). Die in den Alkoholen unlöslichen Diole konnten so als Niederschlag abgetrennt werden. Der Niederschlag wurde anschließend mit einer Mischung aus Heptan und fünf Volumenprozent Diethylether gewaschen um den Katalysator und noch vorhandenes Edukt zu entfernen. Da eine Umkristallisation in Heptan aufgrund der hohen Siedetemperatur zu einer Alkenbildung (β -Elimination) führte (die Diole waren ansonsten lagerstabil), wurde auf diese verzichtet.

Letztlich konnten auf diesem Syntheseweg, ausgehend von δ -Lactonen oder Alkylbromiden, die 1,32-alkylverzweigte 1, ω -Diole **87-98** im Gramm-Maßstab gewonnen werden. Nachfolgend sollten an diesen nun mehr die polare Kopfgruppen eingeführt werden.

2.2.2.3 Darstellung der 1,32-alkylverzweigten Bis(phosphocholine) PC-C32(1,32C n)-PC

Die gewonnenen 1, ω -Diole sollten nun in einem letzten Schritt in die entsprechenden Bis(phosphocholine) **99-110** mit der allgemeinen Strukturformel PC-C32(1,32C n)-PC überführt werden. Zur Einführung von PC-Kopfgruppen lassen sich in der Literatur verschiedene Synthesen finden.¹⁴² Die von EIBL und HIRT publizierte Phosphorylierungen verwendeten als Phosphorylierungsmittel das β -Bromethylphosphorsäuredichlorid¹⁴³ oder das zyklische Phosphorsäurechlorid 2-Chlor-2-oxo-1,3,2-dioxaphospholan¹⁴⁴ und waren in der Arbeitsgruppe DOBNER und DRESCHER hinreichend erprobt. Da das β -Bromethyl-

phosphorsäuredichlorid als Phosphorsäuredichlorid laut Literatur eine effizientere Phosphorylierungsrate aufweist,¹⁰⁴ stellt dieses bei bipolaren Verbindungen, wie den Diolen, das Mittel der Wahl dar.

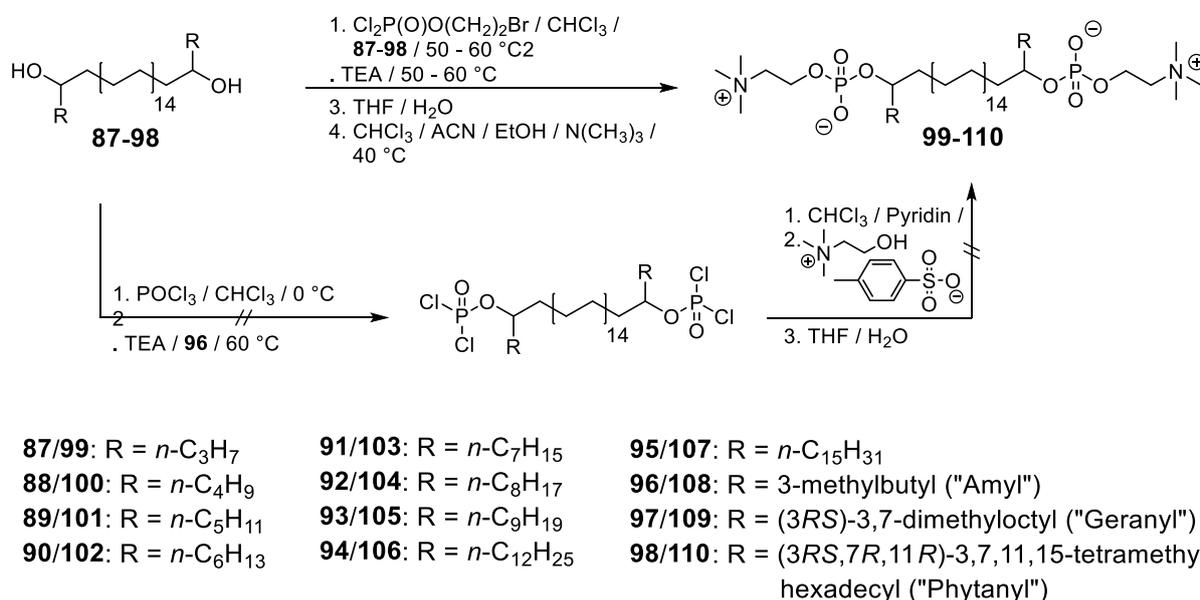


Abbildung 22: Syntheserouten für die Darstellung der Bis(phosphocholine) **99-110** mit lateralen Alkylverzweigungen in 1,32-Position. Die Phosphorylierung erfolgte nach einer modifizierten Vorschrift von DRESCHER und ZIETHE mit β -Bromethylphosphorsäuredichlorid oder nach RAVILY und LUKAC mit Phosphortrichloridoxid und Cholintosylat.

Als problematisch für die Phosphorylierung zeigte sich bei den 1,32-alkylverzweigten Diolen deren sekundäre Alkohole, welche gegenüber primären Alkoholen eine deutlich schlechtere Phosphorylierungsrate aufweisen.¹⁴⁵ Daher sollte neben der von HIRT beschriebenen Methode das noch reaktivere Phosphorochlorid zur Einführung der Phosphorsäureester nach einer Methode von RAVILY und LUKAC untersucht werden (Abb. 22).^{146, 147} Beispielhaft für das Diol **96** wurde Phosphorochlorid in trockenem Chloroform vorgelegt und der Ansatz im Eisbad gekühlt. Nach dem Zutropfen von TEA zur Bindung des bei der Reaktion entstehenden Chlorwasserstoffes erfolgte die Zugabe des Diols in einer Portion und der Ansatz wurde bis zum vollständigen Lösen des Diols erwärmt. Analog zu der später beschriebenen Methode nach HIRT war es generell nötig, die Phosphorylierungsansätze der Diole **87-98** für einige Zeit zu erwärmen, wobei sich Grad und Dauer der Erwärmung nach der lateralen Kettenlänge der Diole unterschieden. So ließen sich die Derivate mit langkettigen und unverzweigten, lateralen Alkylketten (C₁₂ und C₁₅) erst bei 60 °C lösen, wohingegen kurzkettigere Derivate (C₃ und C₄) oder solche mit isoprenoider Seitenkette teilweise schon bei Raumtemperatur in Lösung gingen. Da die Diole nach kurzer Erwärmungszeit bei anschließender Abkühlung wieder ausfielen, musste entgegen der Literatur häufig für mindestens 24 Stunden bei der entsprechend hohen Temperatur gerührt

werden, wenngleich so eine thermische Zersetzung der Phosphorylierungsmittel und eine erhöhte β -Eliminierung der sekundären Alkohole in Kauf genommen wurde. Weiterführend wurde bei der Methode nach RAVILY und LUKAC das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer evaporiert und das Rohprodukt in Chloroform aufgenommen. Abschließend erfolgten die Zugabe von Pyridin und die Substitution eines Chlorsubstituenten durch Zugabe von frisch präparierten Cholintosylat (Abb. 22).¹⁴⁸ DC-Untersuchungen nach der Hydrolyse des Ansatzes zeigten jedoch keine Bildung der Bis(phosphocholine) an. Da selbst die Bildung des einfachen Phosphorsäuremonoesters nicht beobachtet werden konnte, wurde dieser synthetische Ansatz nicht weiter verfolgt.

Für die Darstellung mittels β -Bromethylphosphorsäuredichlorid wurde nach einer modifizierten Variante nach ZIETHE und DRESCHER verfahren (Abb. 22).^{91, 104} Hierfür wurde das frisch destillierte Phosphorylierungsmittel in trockenem Chloroform vorgelegt, im Eisbad abgekühlt und mit einem Überschuss TEA tropfenweise versetzt. APCI-MS-Untersuchungen der frisch versetzten Lösung zeigten, dass die TEA-Zugabe zu einer raschen Umsetzung und somit zu einer Aktivierung des Phosphorylierungsmittels führte. Im Fall der Methode von DRESCHER und ZIETHE konnte nur eine schlechte Phosphorylierung mit Ausbeuten unter 5 % beobachtet werden. Zielführender stellte sich eine Modifizierung der Variante dar, in der das Phosphorylierungsmittel direkt und ohne vorherige Aktivierung durch TEA mit dem Diol in trockenem Chloroform für 24 h erwärmt wurde. Erst danach erfolgte die Zugabe einer im direkten Vergleich reduzierten Stoffmenge TEA. Das nach DRESCHER und ZIETHE beschriebene Verhältnis Alkohol/Phosphorylierungsmittel/TEA von 1/4/7 (n/n/n) wurde in der modifizierten Vorschrift auf 1/7/4 (n/n/n) abgeändert um einen höheren Anteil des Phosphorylierungsmittels zu erhalten. Der Reaktionsansatz wurde anschließend für weitere 48 h erwärmt und erst, als nach dem Abkühlen des Ansatzes eine klare Lösung verblieb, erfolgte die wässrige Aufarbeitung der Phosphorylierungsreaktion durch Zugabe von Eis. Nach mehrfacher Extraktion der wässrigen Phase mit Chloroform unter Zusatz von Natriumchlorid zur Vermeidung einer Emulsionsbildung wurden die vereinigten organischen Phasen eingeeengt und anschließend zur vollständigen Hydrolyse in einer THF/Wasser-Mischung (9/1, V/V) aufgenommen und für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vorsichtigem Abdampfen des Lösungsmittels erfolgte der nukleophile Austausch (Quaternisierung) eines Bromsubstituenten des Bis(2-bromethylphosphorsäureesters) gegen Trimethylamin. Hierfür wurde der Ansatz in einer Mischung aus trockenem Chloroform und Acetonitril aufgenommen und mit einer ethanolischen Trimethylaminlösung versetzt. Abschließend wurde der Ansatz für drei Tage auf 40 °C im verschlossenen Kolben erhitzt und weitere sieben Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen.

Die Reinigung der Bis(phosphocholine) **99-110** erfolgte mit Hilfe der bereits in Kapitel 2.2.1.2 beschriebenen MPLC-Technik. Als Laufmittel diente ein Gradient aus Chloroform/Methanol (1/1, V/V, Laufmittel „A“) und Wasser („B“). Die Kieselgelsäule wurde zunächst mit dem annähernd dreifachen Säulenvolumen des Laufmittels A konditioniert. Das Rohprodukt wurde in einem geringen Volumen des Laufmittels A (max. 12 ml) unter erwärmen gelöst und über einen Einspritzport auf die Probenschleife der MPLC-Anlage aufgegeben. Die anschließende Chromatographie erfolgte mit einer Flussrate von 20 ml/min und nach einem standardisierten Laufmittelgradienten (Abb. 23).

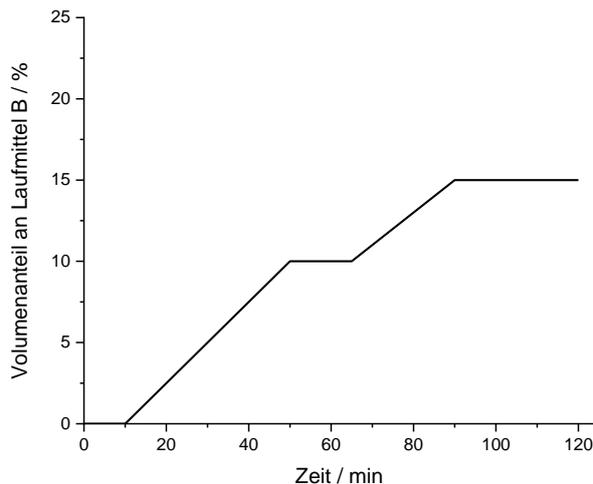


Abbildung 23: MPLC-Gradient zur Reinigung der Bis(phosphocholine) **99-110**. Als stationäre Phase diente eine NP-Kieselgelsäule. Zusammensetzung der LM A: Chloroform/Methanol (1/1, V/V), LM B: destilliertes Wasser. Flussrate: 20 ml/min.

Die erhaltenen Fraktionen wurden mittels DC auf die Bis(phosphocholine) untersucht (Laufmittel Chloroform/Methanol/Ammoniak, 50/50/9, V/V/V) und diese mit Phosphatspray detektiert. Nach dem Einengen wurden die Bis(phosphocholine) in einem geringen Volumen Chloroform/Methanol (1/1, V/V) aufgenommen und mit Aceton unter Kühlung gefällt. Der bis auf die Geranyl- und Phytanylderivate entstandene weiße Niederschlag wurde anschließend bei 5 °C zentrifugiert und der Niederschlag getrocknet. Mit Hilfe der modifizierten Phosphorylierung/Quaternisierung nach DRESCHER und ZIETHE und der MPLC-Technik konnten so die Bis(phosphocholine) in moderaten Ausbeuten um 10 % für die beidseitige Reaktion erhalten werden.

Verglichen mit der Ausbeute von Phosphorylierung und Quaternisierung an Diolen mit primären Alkoholstrukturen, wie etwa nach ZIETHE und DRESCHER (ca. 60 % Ausbeute), ist dieser Wert jedoch ernüchternd. Dennoch konnte durch die Optimierung aller vorherigen Reaktionen des Syntheseweges eine ausreichende Substanzmenge für die weiterführenden physikochemischen und galenischen Untersuchungen aller Bis(phosphocholine) **99-110** erhalten werden. Dies ist insbesondere darauf zurückzuführen, dass die Phosphorylierungen der Dirole meist von niederen Grammansätzen ausgingen.

Interessanterweise wurden neben den Bis(phosphocholinen) noch weitere Nebenprodukte isoliert und identifiziert, von denen vor allem die unsymmetrisch substituierten Derivate mit der allgemeinen Strukturformel $PC-C_{32}(1,32C_n)-Me_2PE$ aufgrund ihrer hohen Ausbeute hervorstachen. Über die Ursache dieses hohen Anteils kann bisher nur spekuliert werden. Da dieses Nebenprodukt auch bei Verwendung frischer Trimethylamin-Lösungen auftrat, ist eine industrielle Verunreinigung der kommerziell erworbenen Trimethylamin-Lösungen mit Dimethylamin nur schwer vorstellbar.

2.3 Synthese alkylverzweigter 1,ω-Diole auf Basis der Malonsäurechemie

Da die im vorigen Kapitel beschriebene Darstellung 1,32-alkylverzweigter Bis(phosphocholine) grundsätzlich erfolgreich, aber aufgrund der Überführung der sekundären Alkoholgruppen in Phosphocholine im letzten Reaktionsschritt mit schlechten Ausbeuten verbunden war, sollte im Folgenden ein Zugang zu alkylverzweigten Bis(phosphocholinen) gefunden werden, deren korrespondierende 1,32-Diole über primäre Alkoholfunktionen verfügen. Gleichzeitig sollte die Idee der lateralen Alkylverzweigung in der Nähe der Kopfgruppen aufrechterhalten werden, sodass dies in einer Synthesestrategie zur Darstellung von 2,31-alkylverzweigter Bis(phosphocholine) resultierte.

Grundsätzlich wurden dabei zwei verschiedene Herangehensweisen verwendet. Beiden gemein war der Aufbau eines α -substituierten Alkohols. Als eine der gängigsten Methoden zum Aufbau dieser Verbindungen dient die auch in dieser Arbeit verwendete Malonsäurechemie. Unter Ausnutzung der C-H-aciden Eigenschaften in der α -Position von Malonsäureestern, kann an der Methylengruppe mit starken Basen deprotoniert und anschließend am α -Kohlenstoff durch (Pseudo)halogenalkane mono- und dialkyliert werden. Eine nachfolgende Esterhydrolyse führt zu der α -(di)alkylierten Propandisäure, aus welcher über eine Decarboxylierung das Essigsäurederivat resultiert. Über eine abschließende Reduktion und unter Einführung entsprechender Alkylreste ist dabei die Darstellung von α -substituierten Alkoholen möglich.

Entscheidend war nun eine Synthesestrategie, die es erlaubte, α -substituierten Alkohole oder eine deren Vorstufen über eine C-C-Kupplung in die entsprechenden α,α' -disubstituierten Diole zu überführen. Hierfür wurden in der Arbeit zwei verschiedene Reaktionswege via GRIGNARD-Mono-Kupplung (Kapitel 2.3.1) und mittels Bisalkylierung an Malonsäurederivaten (Kapitel 2.3.2) untersucht, die in den folgenden Kapiteln genauer beschrieben werden.

2.3.1 Darstellung von langkettigen 1,ω-Diolen mit Alkylverzweigungen in 2,31-Position über die GRIGNARD-Mono-Kupplung eines THP-geschützten α-alkylierten ω-Bromalkanols

Aufbauend auf den synthetischen Erfahrungen der vorherigen Kapiteln, bei denen sich die C-C-Kupplung als entscheidender Reaktionsschritt darstellte, wurde zunächst versucht, das darzustellenden 2,31-dialkylierte 1,32-Diol retrosynthetisch in zwei homologe Monomere zu zerlegen. Da bisher mit der GRIGNARD-Mono-Kupplung gute Erfahrungen in der C-C-Kupplung zweier primärer Alkylbromide erzielt wurden, sollte auch für diese Kupplung wieder auf diese Reaktion zurückgegriffen werden. Gleichzeitig galt es zu berücksichtigen, dass von dem erarbeiteten Syntheseweg über die Malonsäurechemie nach deren Decarboxylierung und Reduktion nur eine Alkoholfunktion zur Verfügung steht, diese aber für die spätere Einführung der polaren Kopfgruppen noch wichtig war. Folglich musste für die anvisierte GRIGNARD-Kupplung zunächst eine Halogensubstituent in den Malonsäurediethylester eingeführt werden. Als Methode der Wahl bot sich hierfür die Einführung eines Bromsubstituent, zunächst maskiert als THP-Ether, über eine Alkylierung an der α-Position des Malonsäureesters an. Die direkte Einführung eines Bromsubstituenten über die Alkylierung mit einem Dibromid wurde umgangen, da mit einer Vielzahl an Nebenprodukten, wie einem zyklisch-alkylierten Malonsäurediethylester oder eine Bis-Alkylierung, gerechnet werden musste. Die Idee der Bisalkylierung mit einem Dibromid wird allerdings im folgenden Kapitel noch weiter erläutert.

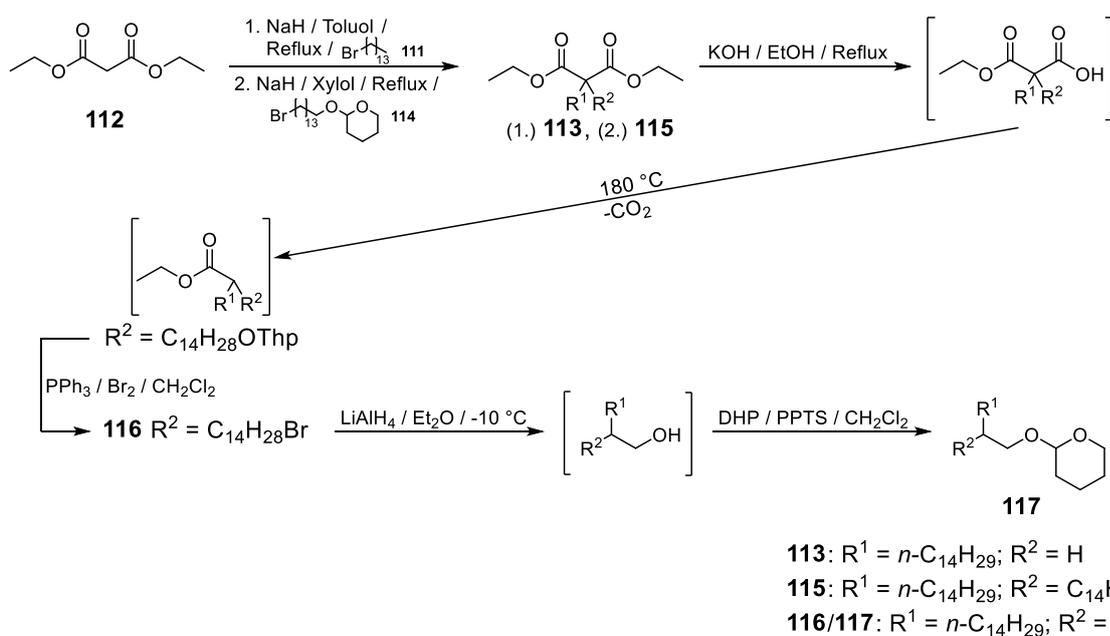


Abbildung 24: Darstellung des monomeren GRIGNARD-Bausteines 2-[(16-Bromo-2-tetradecylhexadecyl)oxy]tetrahydro-2H-pyran **117**.

Hierfür wurde zunächst der monoalkylierte Malonsäureester Tetradecylmalonsäurediethylester **113** dargestellt, welcher durch Deprotonierung mittels Natriumhydrid und Alkylierung mit 1-Bromtetradecan **111** am Malonsäurediethylester **112** in siedendem Toluol erhalten wurde (Abb. 24). Dieser wurde im Anschluss zweitalkyliert. Eine Deprotonierung mit Natriumhydrid erwies sich trotz der erhöhten räumlichen Abschirmung der α -Position von Verbindung **113** als ausreichend. Durch Zugabe des aus einer Vorschrift von DRESCHER dargestellten 14-Brom-1-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tetradecan⁵² **114** konnte unter Refluxieren in Xylol mit einer guten Ausbeute (56 %) zweitalkyliert werden. Der aufgereinigte, α -dialkylierte Malonsäurediethylester **115** wurde anschließend verseift und decarboxyliert. Eine nachgeschaltete Überführung des THP-Ethers nach SCHWARZ ergab den Bromsubstituierten Essigsäureethylester **116**, welcher abschließend durch Reduktion mit LiAlH_4 und nachfolgender THP-Einführung zum 16-Brom-[2-tetradecyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexadecan **117** umgesetzt wurde.

In der nun anschließenden GRIGNARD-Mono-Kupplung zeigte sich jedoch, dass sich das verwendete Monomer **117** aufgrund der schlechten Löslichkeit in etherischen Lösungsmitteln nicht in die entsprechende metallorganische Verbindung umsetzen ließ und somit die C-C-Knüpfung zum Bis(tetrahydropyranylether) **118** nicht möglich war (Abb. 25).

Da sich der gesamte Reaktionsweg für die Einführung von variablen Alkylverzweigungen aufgrund der vielen reinigungsintensiven Reaktionsschritte zudem als recht zeitaufwendig darstellte, wurde im weiteren Verlauf die Idee der Bisalkylierung für eine effizientere Darstellungsweise aufgegriffen.

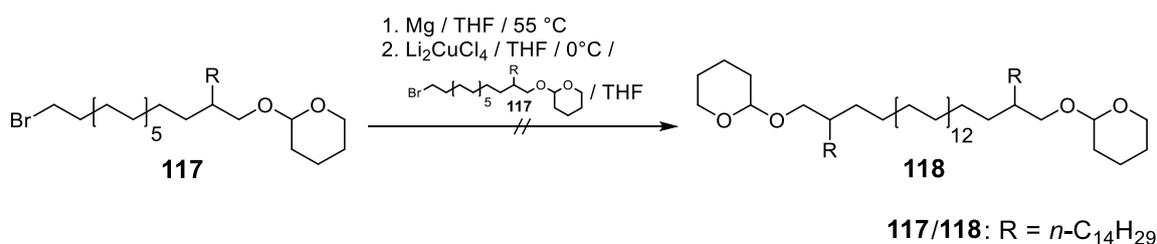


Abbildung 25: GRIGNARD-Mono-Kupplung des primären Bromides **117**.

2.3.2 Darstellung von langkettigen 1,32-Diolen mit Alkylverzweigungen in 2,31-Position über die Bisalkylierung von 1,32-Dibromiden an monoalkylierten Malonsäurediethylesterderivaten

Nachdem die Überführung des Brom-funktionalisierten Monomers **117** in das entsprechende GRIGNARD-Reagenz aufgrund der langen Alkylketten und der damit verbundenen schlechten Löslichkeit in etherischen Lösungsmitteln nicht möglich war, sollte in einer neuen

Synthesestrategie die C-C-Kupplung mit Hilfe der GRIGNARD-Kupplung in einer früheren Vorstufe erfolgen. Als besonders effektiv wurde dabei der Gedanke einer Bis-Alkylierung eines monoalkylierten Malonsäurediethylesters mit einem langkettigen Dibromid angesehen. Hierfür wurde auf den bereits vorhandenen Tetradecylmalonsäurediethylester **113** zurückgegriffen.

Da unabhängig von den Substituenten in α -Position die Malonsäure nach erfolgter Decarboxylierung nur noch einen C2-Baustein darstellt, sollte als Dibromid für die Bisalkylierung 1,28-Dibromoctadocosan **120** Verwendung finden, welches über eine zweistufige Syntheseführung aus dem 14-Brom-1-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]tetradecan **114** gewonnen werden konnte.⁵² Hierfür wurde dieses zunächst in einer GRIGNARD-Homo-Kupplung zum Bis(tetrahydropyranylether) **119** umgesetzt und anschließend nach SCHWARZ mittels Triphenylphosphindibromid zum Dibromid **120** substituiert.¹¹⁴

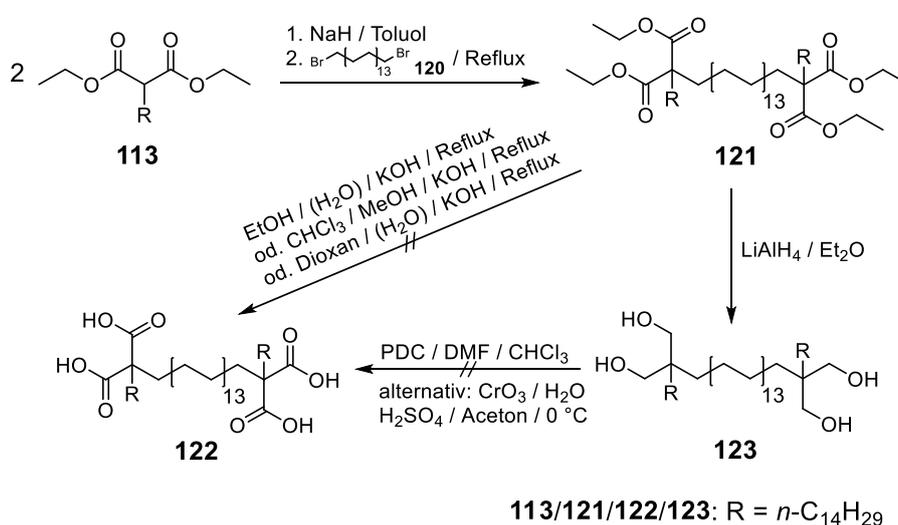


Abbildung 26: Darstellung des Tetracarbonsäureesters **121** über die Bisalkylierung des Tetradecylmalonsäurediethylester **113** mit dem Dibromid **120**.

Für die nachfolgende Bisalkylierung wurde der monoalkylierte Tetradecylmalonsäurediethylester **113** zur Erhöhung der Ausbeute in einem hohen Überschuss (10 Moläquivalente, entspricht 5 Moläquivalente pro Bromsubstituent des Dibromides) verwendet.^{149, 150} Dabei wurde dieser zunächst mit Natriumhydrid versetzt, in Toluol suspendiert und anschließend zur vollständigen Deprotonierung auf 50 °C erwärmt. Ein Aufklaren der Lösung durch Salzbildung zeigte dabei das Voranschreiten der Deprotonierung an. Zu der nach 72 h fast klaren Lösung wurde nun das Dibromid **120** zugegeben und der Ansatz unter Reflux erhitzt. Durch chromatographische Aufarbeitung mit Hilfe eines Heptan/Diethylether-Gradienten wurde der Tetraester **121** in einer Ausbeute von 45 % bezogen auf das Dibromid **120** erhalten (Abb. 26).

Als problematisch erwies sich jedoch die nachfolgende Umsetzung zur Tetracarbonsäure **122**. Da der Tetraester in den meisten polaren Lösungsmitteln unlöslich war, gestaltete sich eine Verseifung als äußerst schwierig. So schlugen alle Versuche einer basischen Esterhydrolyse in alkoholischen oder etherischen Lösungsmitteln fehl. Auch die Verwendung höherer Alkohole oder Ether, wie Octanol oder Dioxan zeigte keinen Erfolg. Da in der Literatur eine mangelnde Umsetzung der Esterhydrolyse bereits für Dicarbonsäurediester beschrieben ist,¹⁵¹ ist ein ähnlicher Effekt auch für den hier dargestellten Tetraester denkbar.

Alternativ wurde daher zur Darstellung der Tetracarbonsäure eine zweistufige Reaktionsführung über eine Reduktion mit anschließender Oxidation zur Tetracarbonsäure **122** untersucht. Hierbei ließ sich der Tetracarbonsäureester **121** mittels LiAlH_4 in Diethylether problemlos zum Tetraalkohol **123** umsetzen (Abb. 26). Da die anschließende Oxidation mit Pyridiniumdichromat in DMF oder die schwefelsaure Oxidation mit Chrom(VI)-oxid (JONES-Oxidation)¹⁵² jedoch keinen Erfolg brachten, wurde die weitere Arbeit an diesem Syntheseweg eingestellt.

Zusammenfassend zeigte sich aus den beiden Syntheserouten, dass die Darstellung eines 1,32-Diols mit Alkylverzweigung in 2,31-Position über die verwendete Malonsäurechemie nicht möglich war. Maßgeblich war hierbei die schlechte Löslichkeit des Monomerbausteines (**117**), respektive die reduktive Stabilität des Alkylierungsproduktes (**121**) zu nennen. Um dennoch einen Einfluss der Position der Alkylverzweigungen in Bolalipiden zu studieren, wurde versucht die Idee der Bisalkylierung aus Kapitel 2.3.1 aufzugreifen, um mit deren Hilfe ein mittelständig-verzweigtes Bolalipid zu synthetisieren.

2.3.3 Synthese langkettiger 1, ω -Diole mit mittelständiger Alkylverzweigungen über GRIGNARD-Bis-Kupplung an alkyverzweigten 1,3-Dibrompropan-Derivaten

Da sich die Einführung von mittelständigen Alkylverzweigungen über die in Kapitel 2.2.1.4 beschriebene GRIGNARD-Bis-Kupplung sekundärer (Pseudo)halogenide an ein 1, ω -Dibromalkan als nicht erfolgreich darstellte, wurde über die Malonsäurechemie ein weiterer Ansatz zur Darstellung von mittelständig alkyverzweigten 1, ω -Diole gesucht. Die für diese Reaktion als notwendig erachteten Bedingungen, zum einen die Überführbarkeit eines Bromalkans in das korrespondierende GRIGNARD-Reagenz und zum anderen die Löslichkeit des Kupplungspartners in etherischen Lösungsmitteln, stellten dabei für die Erarbeitung des Syntheseweges die entscheidenden Gesichtspunkte dar. Als Möglichkeit zur Einführung der Alkylverzweigungen wurde wiederum auf die Alkylierung am Malonsäurediethylester nach beschriebenen Verfahren zurückgegriffen. Der bereits bekannte Tetradecylmalonsäure-

diethylester **113** wurde anschließend reduktiv zum 2-Tetradecyl-propan-1,3-diol **124** umgesetzt. Als beste Bedingung für die Reduktion des Diesters erwies sich die Verwendung von LiAlH_4 im leichten Überschuss (0,6 Moläquivalente pro Ester) in Diethylether. Die notwendige stöchiometrische Menge gibt das Organikum dabei mit 0,5 Moläquivalenten pro Ester an.¹⁴¹ Im nachfolgenden Schritt wurde das aufgereinigte 2-Tetradecylpropan-1,3-diol **124** in das entsprechende Dibromid-Derivat durch Substitution der Alkohole überführt. Aufgrund der einfachen Durchführbarkeit wurde dabei auf die APPEL-Reaktion zurückgegriffen, wengleich es sich bei dieser Substitution um eine Reaktion mit schlechter Atomökonomie handelt.¹³⁵ Als vorteilhaft erwies sich jedoch die sehr kurze Reaktionszeit, wodurch das Dibromid 1-Brom-2-(brommethyl)hexadecan **125** bereits nach zweistündiger Reaktionsdauer und säulenchromatographischer Aufarbeitung als Frontchromatographie mit Heptan in 81%iger Ausbeute erhalten wurde.

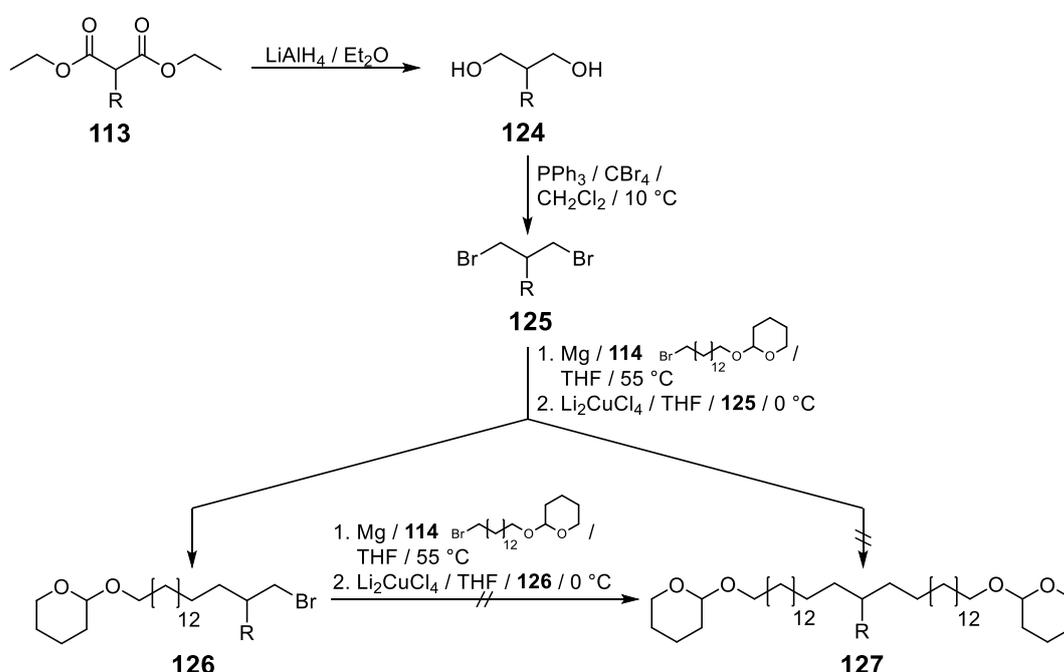


Abbildung 27: Darstellung der GRIGNARD-Bis-Kupplung von 14-Brom-1-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]pentadecan **114** an 1-Brom-2-(brommethyl)hexadecan **125**.

Da es sich bei dem Dibromid formal gesehen um einen C3-Baustein handelte, sollte als Kupplungspartner ein langkettiger THP-geschützter ω -Bromalkohol dienen. Da dieser über die Bis-Kupplung einen doppelten Eingang als C-Baustein in die Darstellung des Diols fand, wurde hierfür das 14-Brom-1-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]pentadecan **114** verwendet, sodass die durchspannende Alkylkette mit einer Länge von 31 C-Atomen konzipiert wurde.

Für GRIGNARD-Bis-Kupplung wurde der als Seitenstück (2,2 Moläquivalente) Eingang findende THP-geschützte Bromalkohol **114** durch Reaktion mit Magnesium (3,3

Moläquivalente) in THF und bei 55 °C in seine korrespondierende metallorganische Verbindung überführt. Nach deren inerter Filtration erfolgte die Kupplung mit dem 1-Brom-2-(brommethyl)hexadecan **125** (1 Moläquivalente) unter Li_2CuCl_4 -Katalyse. In der chromatographischen Reinigung des Reaktionsansatzes konnte allerdings nur das mono-gekoppelte Produkt **126** identifiziert und isoliert werden, wenngleich dieses in sehr guter Ausbeute (78 %) erhalten wurde (Abb. 27).

Gerade diese hohe Ausbeute liefert einen Hinweis darauf, dass das eigentlich anvisierte bis-gekoppelte Produkt **127** über das verwendete Dibromid **125** kaum zugänglich zu sein scheint. Vermutlich lässt sich dieser Effekt über die sterische Hinderung der Alkylverzweigung in 2-Position erklären. Zudem könnte, da es sich formal um ein 1,3-Propandibromid handelt, der geringe Abstand zwischen den Bromsubstituenten einen Einfluss haben, da die eigentlich Kupplung in der Koordinationsphäre des Kupfer-Komplexes stattfindet und dieser sterische Kupplungskomplex erst durch die wässrige Aufarbeitung wieder abgespalten wird, wodurch auch das überschüssige GRIGNARD-Reagenz abreagiert.

Für eine weitere Bestätigung der sterischen Hinderung spricht, dass bei einer erneuten Kupplung an dem monogekoppelten Produkt **126** durch das GRIGNARD-Reagenz des Seitenstückes **114** ebenfalls kein Bis-Produkt **127** beobachtet wurde.

Da somit mittels klassischer (Malonsäure)Chemie keine weiteren Bolalipide mit unterschiedlichen Alkylierungsmustern darstellbar waren, soll im nächsten Ansatz der Fokus auf semisynthetische Arbeiten gelegt werden.

2.4 Darstellung eines Bis(phosphocholin) mit isoprenoider Alkylkettenstruktur auf Basis der Dicarbonsäure Crocetin

Neben den bisher beschriebenen totalsynthetischen Zugängen zu einkettigen Bolalipiden sollte im Weiteren ein semisynthetischer Ansatz zur einfacheren Darstellung alkylverzweigter, einkettiger Bolaamphiphiler gefunden werden. Das Ziel war es dabei, eine natürliche Ausgangssubstanz zu finden, die über eine hinreichende Kettenlänge verfügt und zugleich Alkylverzweigungen in dieser ausweist. Da bereits für eine einfache Methylverzweigung innerhalb der durchspannenden Kette ein großer Einfluss auf die Phasenumwandlungstemperatur T_m nachgewiesen wurde,^{74, 75} ergab sich die Verwendung isoprenoider, bzw. terpenoider Strukturen als logische Schlussfolgerung. Das Hauptaugenmerk bei dem anschließenden Screening bekannter isoprenoider Verbindungen bestand darin, 1, ω -difunktionalisierte Substanzen zu identifizieren, um über deren endständige Funktionen die Kopfgruppeneinführung zu ermöglichen. Als Leitstruktur diente hierbei das Tetraterpen und Carotinoid *Lycopin*, auch als ψ,ψ -Carotin bezeichnet, dem eine

antiproliferative Wirkung bescheinigt wird.¹⁵³ Dessen endständig oxidierte Derivate *Lycoxanthin* (ψ,ψ -Carotin-16-ol) und vor allem *Lycophyll* (ψ,ψ -Carotin-16,16'-diol) stellten dabei interessante Zielstrukturen dar, da sie über eine entsprechende Kettenlänge, sowie isoprenoide Methylverzweigungen und endständige Alkoholfunktionen verfügen.¹⁵⁴ Für *Lycophyll*, u.a. Inhaltsstoff des *Bittersüßen Nachtschatten* (*Solanum dulcamara*) wurde bereits durch KJOSEN und später durch JACKSON ein totalsynthetischer Zugang beschrieben.^{155, 156} Letzterer verwendete dabei die bereits in Kapitel 2.1.2 beschriebene Doppel-Wittig-Olefinierung nach KOYANAGI zwischen einem 1, ω -Dialdehyd (in diesem Fall Crocetindialdehyd) und einem Ylid-Derivat des Geranyls als Seitenstück.⁷⁸

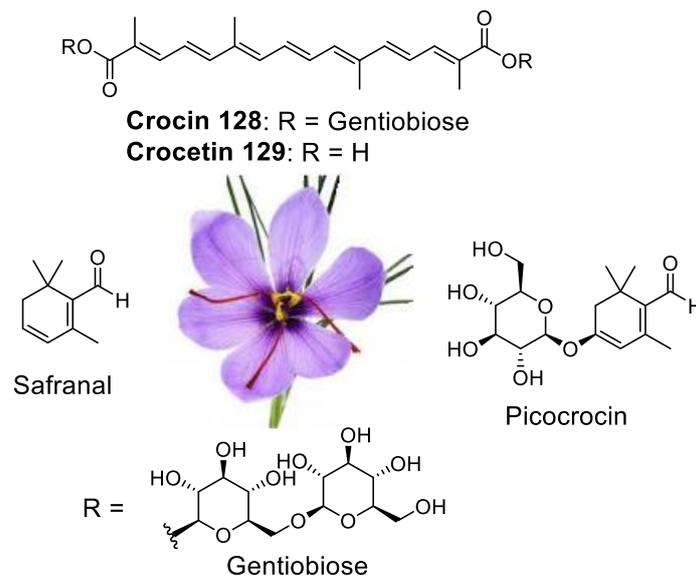


Abbildung 28: Charakteristische Mono- und diterpenoide Inhaltsstoffe von *Krokus*-Arten: Crocetin, Crocin, Picocrocine und Safranal. Die Abbildung wurde modifiziert nach ALAVIZADEH.¹⁵⁷

Weil es sich bei den Synthesewegen beider Autoren um vielstufige Reaktionswege handelt, rückte ein anderer Syntheseansatz in den Vordergrund. Da es sich in der Datenbanksuche abzeichnete, dass isoprenoide Strukturen mit einer hinreichend membrandurchspannenden Alkylkette nur über eine Alkylkettenverlängerung synthetisch dargestellt werden können, erwies sich das Carotinoid und Diterpen *Crocin 128* als geeigneter Synthesebaustein (Abb. 28). Bei diesem Inhaltsstoff einiger *Gardenia*- und *Krokus*-Arten handelt es sich formal gesehen um einen Zuckerester zwischen dem Disaccharid Gentiobiose und der Dicarbonsäure *Crocetin 129*. Dem tiefroten Inhaltsstoff werden in der Literatur vielfältige Effekte, wie eine antiproliferative^{158, 159} oder neuroprotektive¹⁶⁰ Wirkung zugeschrieben werden. Die isoprenoide Struktur der Hexadecandisäure Crocetin stellt dabei den Ausgangspunkt für die Synthese eines mehrfach methylverzweigten 1,32-Diols dar. Da diese allerdings kommerziell nur in analytischen Mengen und somit nicht im Synthesemaßstab verfügbar war, musste diese zunächst aus

ihrem Zuckerester Crocin dargestellt werden. Dabei zeigte sich, dass kommerziell erhältliches Crocin als Isolat der o.g. Pflanzen einen hohen Anteil an Verunreinigung aufwies. Diese konnten mittels verschiedener Analytik als die auch in der Literatur beschriebenen Nebenprodukte Safranal und Picocrocin, sowie der Monogentiobiosylcroctinester identifiziert werden (Abb. 28).¹⁶¹

In der Synthesplanung musste des Weiteren eine Oxidationsanfälligkeit der Isopreneinheiten in Betracht gezogen werden. Daher wurde vor der notwendig erachteten Reinigung des Crocins testweise eine katalytische Hydrierung durchgeführt. Die direkte Hydrierung des Crocins mittels Palladium/Aktivkohle-Katalysator unter erhöhtem Druck schlug jedoch fehl. Als Ursache hierfür kann zum einen die schlechte Löslichkeit der Ausgangsverbindung in organischen Lösungsmitteln angesehen werden. Zudem ist eine mögliche Vergiftung des Katalysators durch die Alkoholgruppen der Zuckersubstituenten denkbar.

Da somit eine vorgeschaltete Hydrierung nicht möglich war, wurde zunächst nach einer Möglichkeit zur Isolierung des Crocin oder Croctin von den Verunreinigungen gesucht. Probeweise wurde auf eine von HADIZADEH beschriebene Extraktion zurückgegriffen, bei der die Grundsubstanz mehrmals mit 80%igem Ethanol extrahiert und gevortext wird.¹⁶² Die alkoholischen Überstände wurden anschließend vereinigt und bei 0 °C für mehrere Tage gekühlt. Da bei dieser Methode auch nach 30 Tagen noch kein Niederschlag beobachtet werden konnte und in dem Extrakt alle Nebenprodukte nachweisbar waren, wurde eine alternative Isolierungsmethode gesucht. Da aus den bisherigen Versuchen die Erkenntnis bestand, dass vor allem die Zuckerreste des Crocins einen störenden Einfluss auf die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln und somit auf weiterführende Reaktionen haben, wurde zunächst deren Abspaltung in Betracht gezogen.

Da aber auch langkettige Dicarbonsäuren nur schlecht in organischen Lösungsmitteln löslich sind, war eine Umesterung zum Crocetindimethylester **130** das Mittel der Wahl. Hierfür wurden verschiedene Möglichkeiten getestet. Eine schrittweise saure Umesterung nach FISCHER bei der zunächst die Zuckerreste unter Säurekatalyse abgespalten wurden und anschließend in Methanol reacyliert wurde, stellte sich in der Ausbeute gegenüber einer basischen Umesterung als schlechter heraus. Für letztere wurde zunächst durch Zugabe von Natrium zu einem Überschuss Methanol dessen Methanolat geformt, welches anschließend im Sinne einer nukleophilen Substitution am positiv polarisierten Carbonyl-C-Atom des Crocins angreift (Abb. 29). Der entstandene Crocetindimethylester **130** wurde anschließend durch Extraktion mit Diethylether aus dem Reaktionsgemisch gewonnen.

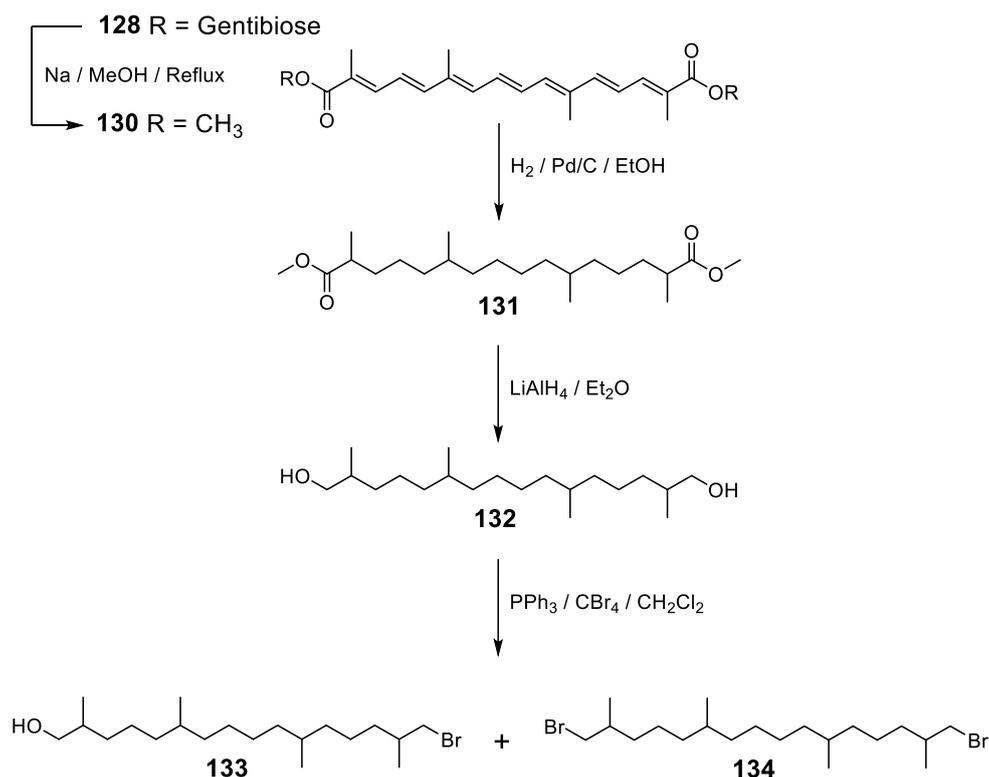


Abbildung 29: Darstellung von 16-Brom-2,6,11,15-tetramethylhexadecan-1-ol **133**.

Ein direkter DC-Vergleich der beiden Methoden ergab, dass die saure Umesterung kaum zielführend war (Ausbeute < 10 %) und deshalb die basische Umesterung die Methode der Wahl darstellte (18 - 25 %), bei welcher sich jedoch auch Schwierigkeiten einstellten. Die basische Umesterung mit Hilfe eines Alkoholats hat zwar den Vorteil einer einstufigen, Reaktionsführung. Dem stand jedoch als Nachteil die schlechte Löslichkeit des Crocins im verwendeten Reaktanten und Reaktionsmedium Methanol gegenüber. So konnte man auch unter Erwärmen nur geringe Mengen Edukt in einem größeren Volumen Methanol lösen, weshalb es nötig war, mehrere Ansätze durchzuführen um eine ausreichende Menge Produkt zu erhalten. Ein weiteres Problem bestand zudem in der Mitführung der Verunreinigungen. DC-Untersuchungen nach der Reaktion zeigten zwar das Fehlen des Crocins durch die Bildung des Crocetindimethylesters auf. Zeitgleich blieben aber die beiden Nebenprodukte Safranal und Picocrocine bestehen, welche sich chromatographisch nur schlecht abtrennen ließen.

Da auf diesem Weg zwar keine vollständige Isolierung des Naturstoffes möglich war, das Zwischenprodukt Crocetindimethylester **130** allerdings über eine bessere Löslichkeit in organischen Solventien verfügte und nun keine störenden Zuckerreste mehr aufwies, konnte im nächsten Schritt das Rohprodukt katalytisch hydriert werden. Hierfür wurde das Rohprodukt in absoluten Ethanol gelöst, die intensiv rote Lösung mit einer katalytischen Menge Palladium-Aktivkohle-Katalysator (10%ig) versetzt und anschließend unter Einleitung

von Wasserstoff im Reaktionsautoklaven bei 30 bis 40 bar für mehrere Tage gerührt. Die im Anschluss erhaltene farblose Lösung wurde chromatographisch unter Verwendung eines Heptan/Diethylether-Gradienten aufgearbeitet und das Dimethyl-2,6,11,15-tetramethylhexadecandioat **131** frei von den Nebenprodukten erhalten.

Im nächsten Schritt wurde der Dimethylester durch Reduktion mittels Lithiumaluminiumhydrid in das 2,6,11,15-Dimethylhexadecan-1,16-diol **132** überführt, aus welchem durch eine Monobromierung der entsprechende Bromalkohol **133** erhalten werden sollte, welcher später Eingang in eine GRIGNARD-Homo-Kupplung fand (Abb. 29). Hierbei wurde zunächst nach der von CHONG beschriebenen Monobromierung von α,ω -Diolen mittels Bromwasserstoffsäure verfahren.¹³²

Im Gegensatz zu anderen in der Literatur angewandten Methoden verwies CHONG auf eine bessere Ausbeute der Monobromierung bei einer Durchführung der Reaktion ohne Wasserabscheider (55 % gegenüber 87 %). Als Begründung ist hierfür eine Anreicherung des noch nicht umgesetzten Diols in der Wasserphase des Abscheiders anzusehen, wodurch dieses nicht mehr umgesetzt werden kann und zeitgleich sich das im Reaktionsgefäß zurückgebliebene Diol in einem niedrigeren Verhältnis zur Bromwasserstoffsäure befindet. Für das verwendete 2,6,11,15-Dimethylhexadecan-1,16-diol konnte jedoch in der Reaktion mit oder ohne Wasserabscheider kein Umsatz festgestellt werden. Über eine Ursache wie eine unzureichende Löslichkeit im verwendeten Toluol kann hierbei nur spekuliert werden.

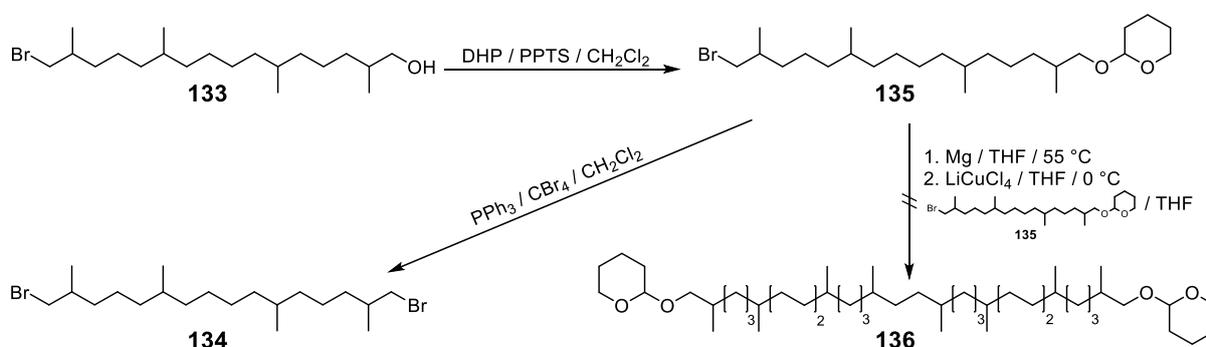


Abbildung 30: Syntheschema zur GRIGNARD-Homo-Kupplung von 2-[(16-Brom-2,6,11,15-tetramethylhexadecyl)oxy]tetrahydro-2H-pyran **135**.

Als zielführende Reaktion wurde daher auf die bereits beschriebene APPEL-Reaktion zurückgegriffen, welche den Bromalkohol 16-Brom-2,6,11,15-tetramethylhexadecan-1-ol **133** aufgrund der konkurrierenden chemisch identischen zweiten Alkoholfunktion jedoch nur in 35%iger Ausbeute ergab.¹³⁵ Das korrespondierende Dibromid **134** konnte mit 40%iger Ausbeute als Nebenprodukt erhalten werden (Abb. 30). Durch Einführung der THP-Gruppe nach MIYASHITA und dem Erhalt des 2-[(16-Brom-2,6,11,15-

tetramethylhexadecyl)oxy]tetrahydro-2*H*-pyran **135** konnte somit die Vorstufe für die nachfolgende GRIGNARD-Homo-Kupplung dargestellt werden.¹¹¹

Für deren Durchführung wurde dabei auf die bereit beschriebene Kupplung nach MOHR zurückgegriffen.¹⁰³ Hierbei zeigte sich jedoch, dass die Überführung der Vorstufe **135** in deren GRIGNARD-REAGENZ – und damit auch die C-C-Kupplung zum (Bis)tetrahydro-pyranylether **136** – nicht möglich war. Dies lag vermutlich an der zu geringen Stoffmenge die zur Verfügung stand, wodurch letztlich der Start der exotherm verlaufenden Insertion des Magnesiums nicht erfolgte. Empirische Erfahrungen in der Arbeitsgruppe zeigten, dass neben der bereits beschriebenen Größe der Alkylsubstituenten und dem Substitutionsgrad auch die Stoffmenge einen starken Einfluss auf die Überführung von (Pseudo)halogeniden in deren metallorganische Verbindungen aufweist.¹⁴⁰ Als Faustregel lässt sich hierfür eine Mindeststoffmenge von etwa 1 mmol ableiten. Da diese Menge für die Verbindung **135** nicht zur Verfügung stand, wurde im Folgenden ein anderer Syntheseweg favorisiert.

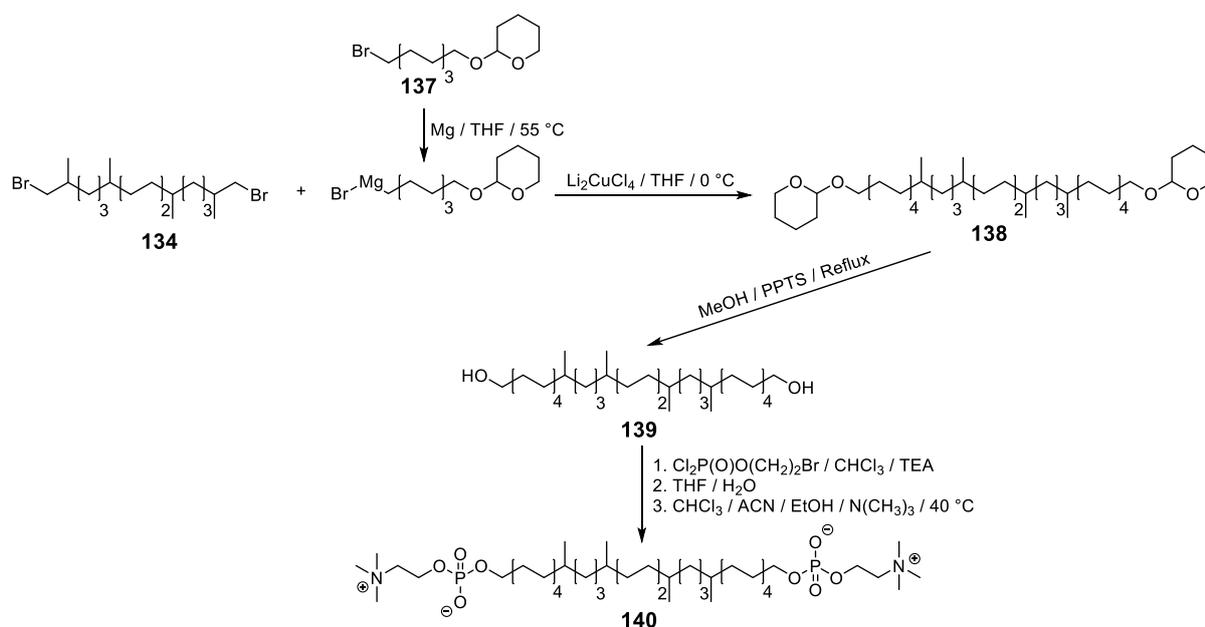


Abbildung 31: Synthese des Bolalipides PC-C32(10,14,19,23Me)-PC **140** über die GRIGNARD-Bis-Kupplung von 8-Brom-1-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]octan **137** an 1,16-Brom-2,6,11,15-tetramethylhexadecan **134**.

In Folge der fehlgeschlagenen GRIGNARD-Bis-Kupplung wurde die Darstellung eines Bolalipides mit 8 racemischen Methylverzweigungen in der durchspannenden Alkylkette zugunsten eines Derivates mit 4 Methylverzweigungen aufgegeben (Abb. 31). Für diesen Schritt wurde zunächst die vorhandene Menge des monobromierten THP-Ethers **135** mit Hilfe von Triphenylphosphindibromid in das Dibromid **134** überführt¹¹⁴ und mit dem analogen „Nebenprodukt“ 1,16-Brom-2,6,11,15-tetramethylhexadecan der Monobromierung vereinigt (Abb. 29) Dieser zugrunde liegende C16-Körper konnte nun nachfolgend erfolgreich über

eine GRIGNARD-Bis-Kupplung mit dem vorher gewonnenen GRIGNARD-Reagenz von 8-Brom-1-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]octan **137** verknüpft werden (65 % Ausbeute). Der erhaltene Bis(tetrahydropyranylether) **138** wurde anschließend analog den 1,32-alkylverzweigten Bolalipid-Vorstufen aufgereinigt, über eine THP-Abspaltung zum Diol **139** umgesetzt und abschließend über eine Phosphorylierung und Quaternisierung nach DRESCHER in das Bolalipid **140** überführt.¹⁰⁴

3 Physiko-chemische Charakterisierung

3.1 Aggregationsverhalten von Amphiphilen

Lipide (von griechisch *lípos* „Fett“) stellen neben den Kohlenhydraten, Proteinen und Nucleinsäuren einen Grundbaustein lebender Organismen dar. Während die anderen drei Gruppen über ihre jeweilige chemische Struktur klar definiert sind, stellt sich die Gruppe der Lipide als eine chemisch sehr heterogene Stoffklasse heraus, die sich am ehesten über ihr hydrophobes bzw. lipophiles Verhalten von dem der anderen Gruppen abgrenzt.^{163, 164} Aus dieser großen Heterogenität heraus entstand eine Vielzahl an Klassifizierungen, z.B. bezüglich der chemischen Struktur (u.a. apolar oder amphiphil), der Hydrolysierbarkeit (nicht hydrolysierbar versus Lipide mit Ester- oder Amidbindungen) bis hin zur biologischen Funktion (u.a. Strukturlipide, Speicherlipide oder Vitamine) der Lipide.¹⁶⁵ Eine andere Möglichkeit der Klassifizierung wurde von 1968 von SMALL geprägt und beschreibt die Einteilung von Lipiden nach ihrem Verhalten in wässrigen Systemen.¹⁶⁶ Sie unterscheidet dabei zwischen apolaren (z.B. Squalen und Lycopin) und polaren Lipiden, wobei letztere Gruppe nochmals in lösliche (z.B. Saponine und Tenside) und unlösliche Amphiphile (z.B. Fettsäuren, Triglyceride und Phospholipide, wie die in dieser Arbeit dargestellten Verbindungen **99-110** und **140**) unterteilt wird. Der große Vorteil an der Klassifizierung nach SMALL besteht – angesichts des Vorhandenseins von Wasser in allen biologischen Systemen – darin, dass die Wechselwirkungen zwischen Lipiden und Wasser stärker in den Vordergrund gestellt werden. Daher soll im folgenden Kapitel näher auf die Eigenschaft von Lipiden eingegangen werden, in wässriger Umgebung Aggregate nichtkovalenter Natur zu bilden.

3.1.1 Grundregeln der Selbstaggregation amphiphiler Moleküle

Wassermoleküle bilden im flüssigen Aggregatzustand über Wasserstoffbrückenbindungen eine Vierfachkoordinierung aus. Die Folge dieses Tetraedermodells ist ein ausgeprägtes Netzwerk an Wasserstoffbrückenbindungen, welches durch eine hohe Kohäsionskraft gekennzeichnet ist.¹⁶⁷ Durch die Zugabe einer apolaren oder unlöslichen Substanz zu diesem Netzwerk werden die Wassermoleküle an der Oberfläche der eintauchenden Substanz gezwungen sich innerhalb des Netzwerkes neu zu strukturieren.¹⁶⁸ Die Triebkraft der Umorientierung jedes einzelnen Wassermoleküls liegt dabei in der Beibehaltung seiner Tetraederstruktur.¹⁶⁹ Letztlich führt diese Umstrukturierung innerhalb des Netzwerkes zur Bildung höher geordneter Strukturen, in deren Folge die Entropie sinkt. Diesem Effekt entgegen strebend, kommt es zu einer Zusammenlagerung (Aggregation) der zum Wasser

orientierten apolaren Oberflächen der Substanzmoleküle, wodurch die Zahl der höher geordneten Wassermoleküle sinkt und ein Entropiegewinn erzielt wird.¹⁷⁰ Der Gewinn an Entropie ist dabei proportional der zu den Wassermolekülen orientierten hydrophoben Fläche.¹⁷¹ Das Konzept dieser hydrophoben Wechselwirkungen, die hinter dem beschriebenen Aggregationsverhalten wasserunlöslicher Verbindungen steht, wurde erstmals von KAUZMANN 1959 beschrieben¹⁷² und als *hydrophober Effekt* bezeichnet.¹⁷³

In Folge des hydrophoben Effektes entsteht durch die Aggregation der unpolaren oder amphiphilen Moleküle in wässriger Lösung die Bildung komplexer Überstrukturen. Die Art dieser Assoziationskolloide und die Struktur ihrer Mesophase ist dabei neben der Temperatur (thermotroper Polymorphismus)¹⁷⁴ vor allem von den Eigenschaften des Lösungsmittels und der Molekülstruktur bzw. Ladung des Amphiphils abhängig (lyotroper Polymorphismus) abhängig.¹⁷⁰ Da Phospholipide damit grundlegende Eigenschaften von Flüssigkeiten und Kristallen aufweisen, werden sie auch den Flüssigkristallen zugeordnet. Im Unterschied zu Kristallen besitzen flüssigkristalline Strukturen hinsichtlich der Orientierung einzelner Moleküle zwar ebenso eine Fernordnung, aber keine übergeordnete Nahordnung. Dies resultiert in einer höheren Beweglichkeit bzw. Fließfähigkeit des flüssigkristallinen Systems.¹⁷⁵

Betrachtet man die chemische Struktur von monopolen, amphiphilen Molekülen, so lässt sich deren Aggregationsverhalten mit Hilfe des von ISRAELACHVILI geprägten Packungsparameters (P) abschätzen.¹⁷⁶ Dieser spiegelt den unterschiedlichen Raumbedarf des hydrophilen und hydrophoben Molekülbereiches wieder und setzt sich aus Volumenbedarf V und Länge l_c der Alkylketten, sowie der Querschnittsfläche A_0 der hydrophilen Kopfgruppe wieder:

$$P = \frac{V}{A_0 \times l_c}$$

Die aus dem unterschiedlichen Raumbedarf des hydrophilen und hydrophoben Molekülbereiches resultierenden Krümmungstendenzen bedingen dabei die Form der gebildeten Aggregate. So neigen Amphiphile mit sehr großer Kopfgruppe im Vergleich zum lipophilen Molekülteil ($P < \frac{1}{2}$; entspricht einer Kegel- oder Kegelmantelform) zur Bildung von Kugel- und Stäbchenmizellen. Amphiphile mit ausgeglichener Molekülgeometrie ($\frac{1}{2} < P < 1$) aggregieren dagegen zu Lipiddoppelschichten mit vesikulären Strukturen. Für den Fall der kompletten Molekülsymmetrie ($P = 1$; entspricht einer Zylinderform) tendieren Amphiphile zwar auch zur Aggregation von Bilayern, bilden jedoch aufgrund der fehlenden Membrankrümmung planare Doppelschichten aus. Amphiphile mit sehr kleiner Kopfgruppe im Vergleich zum lipophilen Molekülteil ($P > 1$) bilden inverse Mizellen aus.

Neben der makroskopischen Überstruktur weisen Phospholipide aufgrund ihrer flüssigkristallinen Eigenschaften beim Übergang zwischen kristalliner und flüssiger Struktur sogenannte lyotrope Mesophasen auf. Diese sind zum einen abhängig vom Lösungsmittel, weisen aber auch Phasenübergänge in Abhängigkeit von der Temperatur auf. Die Überstrukturen der Mesophase lassen sich hinsichtlich der Fernordnung und Geometrie in drei Phasen einteilen:

- Die *lamellare* Phase zeichnet sich durch einen einfachen oder geschichteten Aufbau von Bilayern aus, welche jeweils durch eine Wasserschicht voneinander getrennt sind.
- Die *hexagonale* Phase ist gekennzeichnet durch eine zylinderförmige Aggregation der Moleküle, wobei sich die Zylinder in der Fernordnung in einem hexagonalen Gitter befinden, wodurch ein einzelner Zylinder an sechs weitere grenzt. Wie bei der lamellaren Phase weisen auch bei der hexagonalen Phase im wässrigen Milieu die hydrophilen Molekülbereiche nach außen.
- Die dritte, *kubische* Phase weist einen dreidimensionalen Aufbau aus einzelnen, hoch geordneten Mizellen auf. Alle drei Phasen sind in der Literatur hinreichend beschrieben und werden in der Fachwelt einheitlich nach LUZATTI und TARDIEU terminiert: **L** – Lamellar, **H** – Hexagonal, **Q** – Kubisch.¹⁷⁷⁻¹⁷⁹

Zusätzlich zu den von der Fernordnung geprägten Überstrukturen weisen auch die Alkylketten von Lipiden einen Polymorphismus auf, welcher von der Nahordnung geprägt ist. Aus Gründen der Relevanz für die synthetisierten Bis(phosphocholine) der vorliegenden Arbeit soll an dieser Stelle nur der Polymorphismus der Alkylketten in lamellaren Strukturen näher betrachtet werden. Analog der Terminierung der Überstrukturen ist auch die Ordnung der Alkylketten nach LUZATTI und TARDIEU definiert: mit sinkendem Ordnungsgrad nach **c** (oder **γ**) – kristallin, **β** – gelartig und ungeneigt, **β'** – gelartig und geneigt, sowie **α** – flüssigartig (Abb. 32).¹⁷⁷⁻¹⁷⁹

Die Alkylketten in der *kristallinen* Phase **L_c** sind durch eine hohe Packungsdichte und stark eingeschränkte Rotation gekennzeichnet. Dabei liegen die Ketten vollständig gestreckt in der energetisch günstigen *all-trans*-Konformation vor, wodurch starke VAN-DER-WAALS-Wechselwirkungen gegeben sind.

Die Gelphase **L_{β'}** entsteht mit steigender Temperatur bei der Subgel-Umwandlungstemperatur T_s . Bedingt durch eine stärkere Hydratisierung der Kopfgruppen, steigt auch deren Mobilität und Flächenbedarf. Um dem daraus resultierenden Packungsfehler entgegenzuwirken, neigen sich die Alkylketten um etwa 30° zur Kopfgruppenebene, wodurch eine hohe Packungsdichte beibehalten wird. Diese Neigung wird in der Terminierung durch das Interpunktionszeichen „ ‘ “ wiedergegeben.

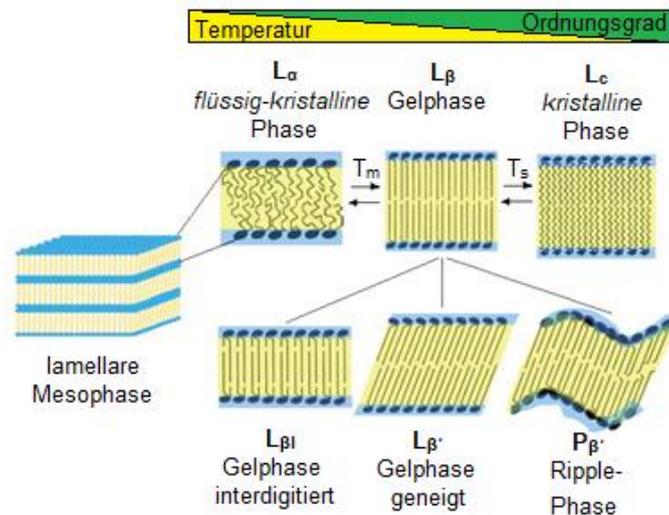


Abbildung 32: Polymorphie von Phospholipiden in der lamellaren Mesophase mit Subgel- und Hauptphasenumwandlungstemperatur (T_s und T_m). Die Abbildung wurde modifiziert nach KULKARNI.¹⁸⁰

Eine weitere Temperaturerhöhung resultiert in der Ausbildung der sogenannten *Ripple*-Phase $P_{\beta'}$. Hierbei expandiert der Bilayer unter Bildung wellenförmiger Überstrukturen in die dritte Ebene, um so der erhöhten Kopfgruppenfluidität und -rotation gerecht zu werden (Abb. 32). Sowohl in der Gel- als auch in der Ripple-Phase liegen die Alkylketten weiterhin in der *all-trans*-Konformation vor.¹⁸⁰ Erst in der nachfolgenden *flüssig-kristallinen* Phase L_α , oberhalb der Hauptphasenumwandlungstemperatur (engl. *main transition temperature*) T_m , erfolgt das „Schmelzen“ der Alkylketten, welches auf die Bildung von *gauche*-Isomeren zurückzuführen ist. In Folge dieser Isomerisierung kommt es zum Abknicken der Alkylketten, wodurch sich die Beweglichkeit der einzelnen Lipidmoleküle innerhalb eines Layers erhöht – sowohl um ihre eigene Achse als auch lateral innerhalb eines Bilayers. Die Packungsdichte innerhalb der Doppelschicht nimmt durch die *trans-gauche*-Isomerisierung deutlich ab; ebenso ist die Dicke des Bilayers reduziert.¹⁸¹

Die Vielzahl biologischer Membranen liegt, wie auch die der Archaeen, bei ihrer natürlichen Umgebungstemperatur in der flüssig-kristallinen Phase vor. Daher gilt es auch für die Synthese artifizierlicher Phospholipide, die Lipide so zu designen, dass deren T_m möglichst unter anwendungsrelevanten Temperaturen liegt,¹⁸² um somit z.B. eine gute Mischbarkeit mit membranbildenden Phospholipiden zu erreichen.¹⁰ Die Temperatur der Hauptphasenumwandlung lässt sich dabei durch verschiedene Faktoren, wie die Kettenlänge, der Sättigungsgrad („Kinken“ der Doppelbindungen) oder etwaige Verzweigungen der Alkylketten, wie z.B. isoprenoide Muster, beeinflussen.^{183, 184}

3.1.2 Aggregationsverhalten artifizierender, einkettiger Bolaamphiphile – ein Rückblick

Im Vergleich zu monopolen Phospholipiden weisen deren bipolare Analoga, wie die Leitstruktur der in dieser Arbeit dargestellten Bolalipide (PC-C32-PC), ein differenziertes Aggregationsverhalten in wässriger Volumenphase auf. Aufgrund der bipolaren Struktur ist es zudem bisher nicht möglich über den Packungsparameter P eine eindeutige Vorhersage der Aggregationsformen zu definieren, sodass für bipolare Lipide eine umfassende physikochemische Charakterisierung ihres Aggregationsverhaltens notwendig ist.¹⁰⁵

Für das symmetrische, bipolare Modelllipid PC-C32-PC konnte, wie in Kapitel 1 erwähnt, in wässriger Volumenphase die Aggregation zu langen Nanofasern mit einer Dicke von 6 – 7 nm nachgewiesen werden. Diese Dicke entspricht in etwa der Länge des Modelllipides. Innerhalb dieser Fasern liegen die einzelnen Bolalipide nebeneinander in gestreckter Ausrichtung vor, sind jedoch aufgrund des Missverhältnisses zwischen dem Raumbedarf der beiden PC-Kopfgruppen und der Querschnittsfläche der Alkylkette gegeneinander verdrillt.⁴⁸ Da die Phosphocholin-Gruppen nur über Wassermoleküle in der Lage sind intermolekulare Wasserstoffbrücken auszubilden, lässt sich dieses Aggregationsverhalten einzig auf die hydrophoben Wechselwirkungen zwischen den Alkylketten zurückführen.¹⁸⁵ Diese Selbstaggregation zu Fasern ist in der Literatur auch für weitere symmetrische, einkettige Bolalipide beschrieben.^{53, 83, 186-188}

Neben dem Vorliegen von Fasern bei Raumtemperatur konnten für PC-C32-PC in DSC-Untersuchungen ferner zwei endotherme Umwandlungen beobachtet werden (Abb. 33).⁵³ Gestützt auf weitere Charakterisierungsmethoden, wie die FOURIER-Transformations-Infrarotspektroskopie (FTIR) und bildgebende Verfahren wie die TEM⁵² ließ sich dabei folgendes temperatur-abhängiges Aggregationsverhalten von PC-C32-PC sowie dessen kurz- und langkettigen Derivaten finden:

Unterhalb der ersten Umwandlungstemperatur T_{m1} (für PC-C32-PC bei $T_{m1} = 48,7$ °C) liegen die einkettigen Bolalipide (PC- C_n -PC, $n = 22 - 32$) als Nanofasern vor (Gelphase). Durch eine Temperaturerhöhung gehen diese nachfolgend in aus Faserbruchstücken geformte Mizellen über (fluide Phase). In den zugehörigen DSC-Heizkurven zeigt sich dies in einem markanten Peak, welcher eine endotherme Umwandlung nachweist. FTIR-Untersuchungen belegen zudem, dass mit einer Temperaturerhöhung auch sprunghaft steigende Wellenzahlen der symmetrischen CH_2 -Streckschwingung einhergehen, was auf eine niedrigere Ordnung der gepackten Alkylkette hindeutet.

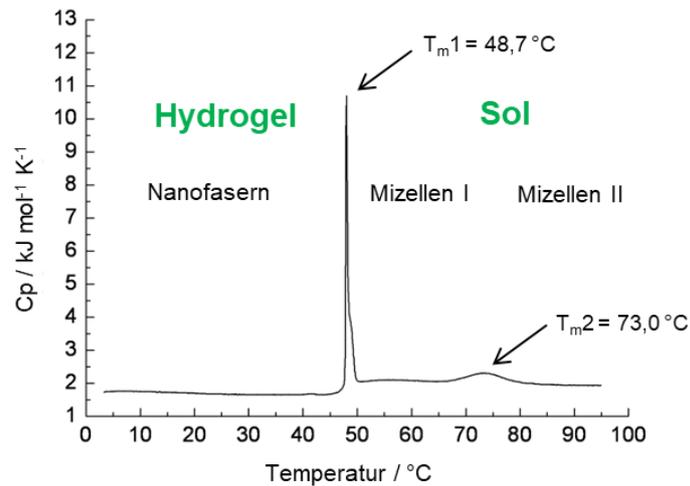


Abbildung 33: DSC-Heizkurve von PC-C32-PC ($c = 1 \text{ mg/ml}$, Heizrate 20 K/h) mit den zugehörigen Aggregationsformen und Übergangstemperaturen. Die Abbildung wurde modifiziert nach DRESCHER et al.⁵³

Eine weitere Temperaturerhöhung über die Umwandlungstemperatur T_{m2} (für PC-C32-PC bei $T_{m2} = 73,0 \text{ °C}$) hinaus führt letztlich zu einem zweiten Anstieg der Wellenzahl, was auf eine weitere Zunahme der Kettenfluidität und somit einem vermehrten Vorliegen von *gauche*-Isomeren hinweist. Makroskopisch treten hierbei weiterhin Mizellen auf, welche jedoch einen kleineren Durchmesser aufweisen.¹⁸⁹

Abhängig von der Länge der durchspannenden Alkylkette der PC- C_n -PC-Bolas ließ sich zudem nachweisen, dass die Umwandlungstemperatur T_m um je 10 K pro zwei Methyleneinheiten zunimmt.

Da aus den Untersuchungen der einkettigen Bis(phosphocholine) mit unmodifizierter Polymethylenkette belegbar war, dass sich deren Aggregationsverhalten auf die hydrophoben Kräfte zwischen den Alkylketten zurückführen lässt, resultierten die Erkenntnisse der PC- C_n -PC-Reihe in der Synthese und Untersuchung von Derivaten mit modifizierten Alkylketten. Für Derivate mit eingebauten Heteroatomen (Sauerstoff- und Schwefelatome), (Di)acetylenfunktionen oder Phenylringen ließ sich zwar ein Einfluss auf das Aggregationsverhalten physiko-chemisch nachweisen, jedoch aggregieren die genannten kettenmodifizierten Analoga in wässriger Volumenphase nicht wie erhofft in lamellaren Strukturen sondern weiterhin zu Fasern oder Mizellen.^{76, 190} Daraus resultierend konnte für die genannten Derivate lediglich eine partielle Mischbarkeit mit konventionellen Phospholipiden, wie DPPC, nachgewiesen werden.^{51, 58, 108}

Eine Zwischenstufe zwischen dem Modelllipid PC-C32-PC und den in dieser Arbeit synthetisierten Bolalipiden stellt das von HEISER publizierte PC-C32(10,23Me)-PC dar.^{76, 191} Im Vergleich zu dem Modelllipid weist es innerhalb der Alkylkette zwei racemische Methylverzweigungen auf, durch welche der Alkylkettenquerschnitt leicht erhöht wird.

Betrachtet man hierbei den Einfluss der beiden Methylgruppen der in Kapitel 2.1.1 erwähnten TEL nach YAMAUCHI und HEISER auf die Erniedrigung der Hauptphasenumwandlungstemperatur T_m von 61,5 °C zu 15,5 °C ($\Delta T = 46$ °K), so lässt sich dieser Einfluss auch bei dem einkettigen Modelllipid PC-C32-PC und dessen Derivat nach HEISER bestätigen. Der Einfluss der Modifikation führte dabei so weit, dass im Messbereich der DSC zwischen 2 und 85 °C für PC-C32(10,23Me)-PC keine Umwandlung mehr erkennbar war.⁷⁶ In elektronenmikroskopischen Aufnahmen zeigte sich dabei keine Aggregation zu lamellaren Phasen, sondern das Vorliegen von Mizellen mit einer Größe von 8 – 10 nm. Die Untersuchungen von PC-C32(10,23Me)-PC zeigten somit, dass bereits der Einbau von zwei Methylverzweigungen innerhalb der Alkylkette einen bedeutenden Einfluss auf das Aggregationsverhalten aufweist und die Aggregation zu einem Fasernetzwerk unterbinden kann.

3.2 DSC-Untersuchungen der dargestellten Bolalipide zum Aggregationsverhalten in wässriger Volumenphase

Durch DSC-Untersuchungen der Bolalipide **99-110** und **140** als Reinsubstanz sollte der Einfluss von Länge und Art (verzweigt/unverzweigt) der lateralen Alkylketten auf T_m und mögliche Vorumwandlungen im wässrigen Medium untersucht werden. Die Auswertung der Daten sollte dabei Rückschlüsse und Vergleiche zu bereits bekannten, artifiziellen Bolalipiden (PC-C32-PC und PC-C32(10,23Me)-PC) ermöglichen, um somit erste Aussagen zu einer Beziehung zwischen Struktur und Aggregationsverhalten der einkettigen, alkylverzweigten Bolalipide zu ermöglichen.

Hierfür wurden die Lipide in deionisierten Wasser suspendiert (1 mg/ml), leicht erwärmt und gevortext. Zur Auswertung wird die *spezifische Wärmekapazität* C_p der untersuchten Probe in Abhängigkeit von der Temperatur dargestellt. Die Wärmekapazität lässt sich dabei als die Wärmemenge definieren, die benötigt wird um die Temperatur von einem Gramm Probe um 1 Grad Celsius zu erhöhen.

Charakterisierung der Bolalipide mit PC-C32(1,32Cn)-PC-Struktur

Betrachtet man zunächst die Heizkurven im DSC-Thermogramm der Bolalipide **99-107**, welche sich über die lateralen Alkylverzweigungen in 1,32-Position auszeichnen, so zeigen diese gerade im Vergleich zur homologen Reihe der unverzweigten Derivaten der PC-Cn-PC-Lipide ein eher heterogenes Bild (Abb. 34). Es ist anzumerken, dass es sich bei den untersuchten Reinsubstanzen um Racemate handelt, da die verwendeten Syntheserouten

nicht stereoselektiv sind. In der Literatur ist aber an einigen Beispielen belegt, dass der Einfluss der Stereoselektivität bipolarer Lipide auf deren Aggregationsverhalten eher gering ist.¹⁹² So konnte MARKOWSKI für bipolare Tetraetherlipide nachweisen, dass stereoselektive Derivate durch geringfügig niedrigere T_m -Werte als ihre racemischen Derivate gekennzeichnet sind. Bei den von MARKOWSKI dargestellten Verbindungen betrug er ca. 3 K zwischen den T_m von Racemat und optisch reiner Verbindung^{79, 192, 193} und lässt sich allgemein definiert auf stärkere VAN-DER-WAALS-Wechselwirkungen der optisch reinen Verbindungen zurückführen.^{79, 193, 194}

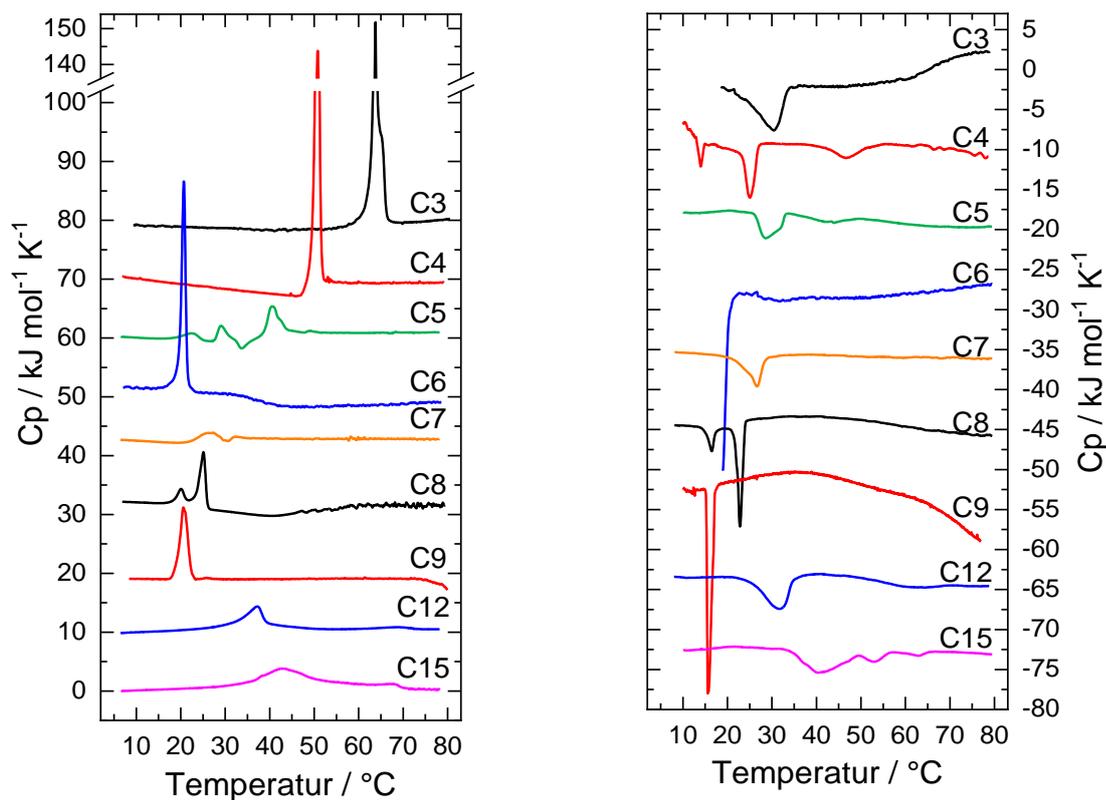


Abbildung 34: DSC-Heizkurven (links) und DSC-Kühlkurven (rechts) wässriger Suspensionen der Bolalipide **99-107** ($c = 1$ mg/ml, Heizrate 60 K/h). Zur besseren Übersicht wurden jeweils die einzelnen Graphen auf der y-Achse versetzt angeordnet.

Mit Blick auf den Einfluss der unterschiedlichen lateralen Alkylkettenlänge lässt sich aus den Heizkurven zunächst ableiten, dass der größte Einfluss auf die Hauptphasenumwandlungstemperatur zwischen den C3- und C6-Derivaten stattfindet (Abb. 34, links). Die größte Verschiebung findet dabei mit $\Delta T = 19,9$ K zwischen den C5- und C6-Analoga statt. Die Einführung weiterer Methylengruppen bedingt zunächst kaum einen weiteren Einfluss, da sich der Wert der Hauptphasenumwandlung ab dem C6- bis zum C9-Derivat mit Temperaturen für T_m zwischen $26,8$ °C und $20,2$ °C stabilisiert. Entgegengesetzt zu diesem Trend, weisen die beiden Derivate mit den längsten, lateralen Alkylketten **106/107**

wieder höhere T_m -Werte auf. Zudem zeigen beide Lipide in ihrem Thermogramm eine sehr breite und wenig kooperative Umwandlung auf (Abb. 34, links). Dieser Effekt lässt sich vermutlich auf die sehr schlechte Löslichkeit und frühzeitige Präzipitation bei erhöhter Temperatur in den Messzyklen zurückführen.

Vergleicht man im Weiteren die Thermogramme des PC-C32-PC und die des C3-Derivates, welches der Leitsubstanz aufgrund der kürzesten Seitenkette in der chemischen Struktur am ähnlichsten ist, so weisen beide ein vergleichbar scharfes Signal mit einer nachfolgenden breiten Schulter auf, wenngleich für das C3-Derivat eine zweite Umwandlung im Messbereich bis 95 °C nicht beobachtet werden konnte. Insgesamt scheinen die räumliche Anordnung der C3-, wie auch der C4-Alkylketten die VAN-DER-WAALS-Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Molekülen sogar noch zu verstärken, da die T_m -Werte der beiden Bolalipide **99/100** (C3: $T_m = 63,1$ °C und C4: $T_m = 51,3$ °C) im direkten Vergleich zum PC-C32-PC in höhere Temperaturbereiche verschoben sind. Erst ab einer Länge des lateralen Alkylkettenrest ab C5 ($T_m = 40,6$ °C) scheint ein störender Einfluss auf die Anordnung der durchspannenden Alkylkette gegeben zu sein. Dieser Effekt lässt sich auf eine ähnliche Wirkweise der lateralen Alkylketten im Hinblick auf Doppelbindungen zurückführen. Die lateralen Alkylketten wirken dabei über die Störung der Kettenpackung, wodurch sich letztlich die VAN-DER-WAALS-Wechselwirkungen zwischen den durchspannenden Ketten verringern und das System insgesamt an thermodynamischer Energie verliert. Die Störung der VAN-DER-WAALS-Wechselwirkungen lässt sich dabei im DSC-Thermogramm durch die Erniedrigung der T_m -Werte erkennen.

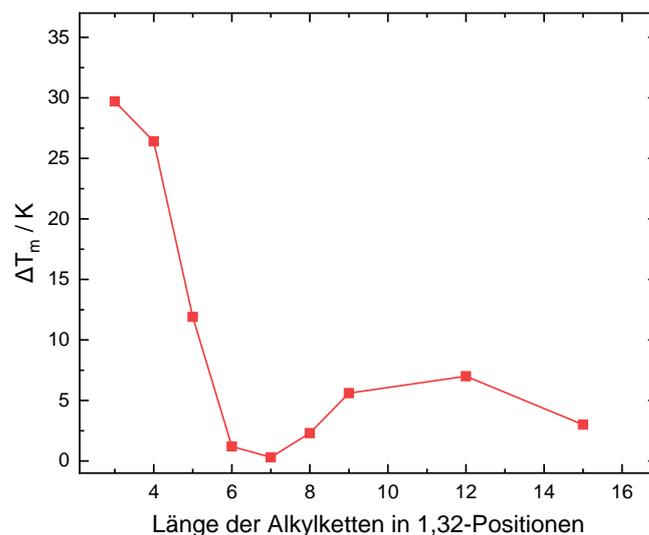


Abbildung 35: Darstellung der Hysterese als Temperaturdifferenz zwischen T_m (Heizen) und T_m (Kühlen) in Abhängigkeit der lateralen Alkylkettenlänge.

Mit Blick auf die Kühlkurven (Abb. 34, rechts) im DSC-Thermogramm der Bolalipide **99-107** lassen sich zudem weitere Informationen hinsichtlich deren Aggregationsverhalten im

wässrigen Medium ableiten. Am deutlichsten lässt sich dies anhand der Hysterese ablesen. Die Hysterese beschreibt den Effekt einer Störung der Rückumwandlung von der Hochtemperaturphase zur Niedrigtemperaturphase. Sie ist definiert als Differenz zwischen den T_m -Werten der Heiz- und Kühlkurven. Die Abbildung 35 stellt den graphischen Zusammenhang zwischen der Hysterese in Abhängigkeit der lateralen Alkylkette dar. Zu erkennen ist dabei eine starke Abnahme der Hysterese-Eigenschaften von den kurzkettigen Derivaten (C3 bis C5) hin zum C6-Derivat, ab dem die Hysterese-Werte hin zu den höher-substituierten Derivaten konstant niedrig bleiben. Die hohen Hysteresewerte der kurzkettigen Derivaten deuten bei diesen auf eine verzögerte Reorganisation der Lipidmoleküle hin. Insofern decken sich die Ergebnisse der Hysteresedaten mit denen der Heizkurven, sodass folgende Rückschlüsse gezogen werden können:

1. Der Einbau sehr kurzkettiger Alkylverzweigungen (C3/C4) in 1,32-Position des PC-C32-PC führt über verstärkte VAN-DER-WAALS-Wechselwirkung zwischen den Alkylketten zu einem thermodynamisch stabileren System. Dieser Effekt lässt sich vermutlich auf eine höhere Packungsdichte des Systems, bedingt durch die zusätzlichen, aber sterisch kaum störenden, lateralen Alkylketten, zurückführen. Gleichzeitig benötigt das System eine längere Zeit um sich zurückzubilden, was auf einen höheren Ordnungsgrad und damit wiederum auf eine erhöhte Packungsdichte der Lipide hindeutet.
2. Bei den Bolalipiden mit längeren, lateralen Alkylverzweigungen ($> C5$) deuten die DSC-Daten auf einen störenden Einfluss der Verzweigungen auf die VAN-DER-WAALS-Wechselwirkung zwischen den durchspannenden Alkylketten benachbarter Lipidmoleküle hin. Gleichzeitig führt dieser störende Einfluss auf die Packungsdichte zu einer schnellen Rückumwandlung des Systems beim Abkühlen.
3. Eine Sonderstellung kommt dem C5-Derivat zu. Zum einen scheint die Länge der lateralen Alkylkette bereits ausreichend wirksam zu sein, um einen störenden Einfluss auf die Packungsstruktur der durchspannenden Alkylketten zu besitzen. Dennoch weist das C5-Derivat gleichzeitig eine verzögerte Reorganisation seiner Aggregationsstruktur beim Abkühlen auf.

Mit der Untersuchung der Heizkurven der Bolalipide **108-110** stand die Frage im Raum, inwieweit zusätzliche Methylgruppen innerhalb der lateralen Alkylverzweigungen zu Veränderungen in den DSC-Thermogrammen. Betrachtet man das Bolalipid **108** mit dessen 3-Methylbutylsubstituenten (Amyl), welches strukturell dem PC-C32(1,32C4)-PC und PC-C32(1,32C5)-PC am ähnlichsten ist, so lässt sich für dessen Hauptphasenumwandlung bei 28,1 °C eine deutliche Erniedrigung des Wertes gegenüber dem C4-Derivat ($\Delta T = 23,2$ K),

wie auch gegenüber dem C5-Derivat ($\Delta T = 12,5$ K) identifizieren (Abb. 36). Derselbe Effekt, wenngleich weniger stark ausgeprägt, wurde auch für das Bolalipid **109** mit dessen (3*RS*)-3,7-Dimethyloctylsubstituenten (Geranyl) nachgewiesen. Im Vergleich zu den strukturell vergleichbaren Derivaten PC-C32(1,32C8)-PC und PC-C32(1,32C9)-PC liegt dessen Hauptumwandlung bei $T_m = 18,7$ °C und ist damit gegenüber dem C8-Derivat ($\Delta T = 6,4$ K) und dem C9-Derivat ($\Delta T = 2,0$ K) leicht erniedrigt. Für das Bolalipid **110** mit dessen Phytanylsubstituenten, welche insgesamt über acht Methylverzweigungen verfügen, war keine Phasenumwandlung oberhalb des Messbereichminimums von 5 °C detektierbar.

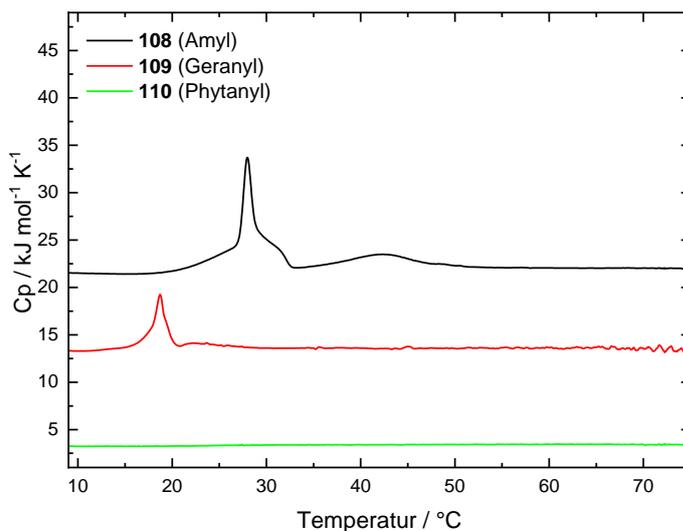


Abbildung 36: DSC-Heizkurven wässriger Suspensionen der Bolalipide **108-110** ($c = 1$ mg/ml, Heizrate 60 K/h). Zur besseren Übersicht wurden die einzelnen Graphen auf der y-Achse versetzt angeordnet.

Aus diesen Daten lässt sich ableiten, dass die zusätzlichen Methylverzweigungen der Bolas **108-110** einen synergistischen Effekt zu den lateralen Alkylverzweigungen der PC-C32(1,32C*n*)-PC-Bolas haben. Sie stören hierbei zusätzlich die (An)ordnung der durchspannenden Alkylketten benachbarter Moleküle, was letztlich in noch stärker verringerten VAN-DER-WAALS-Wechselwirkungen resultiert und damit zu erniedrigten Phasenübergängen führt. Analog zu den PC-C32(1,32C*n*)-PC-Bolas, welche über langkettige Alkylverzweigungen verfügen, weisen die drei Bolalipide **108-110** mit ihren isoprenoiden Substituenten nur eine geringe Hysterese auf. Diese Beobachtung bestätigt die bereits aufgestellte These, dass große Störungen der Packungsdichte zu einer schnellen Reorganisation des Systems führen. Insofern lassen sich aus den DSC-Daten der Bolalipide **108-110** folgende Rückschlüsse, besonders im Vergleich zu den Bolalipiden **99-107** ziehen:

1. Analog zu den Bolalipiden mit lateral unverzweigten Alkylketten, hat auch bei den Bolalipiden mit isoprenoiden Seitenmuster die Länge der Alkylsubstituenten einen starken Einfluss auf die Hauptphasenumwandlungstemperatur. So nahm die Temperatur der Hauptphasenumwandlung mit einer zusätzlichen Isopreneinheit

(Vergleich **108/109**) um knapp 10 K ab. Um diese Korrelation weiter zu prüfen, ist hierfür die Synthese eines Derivates mit lateraler Alkylverzweigung bestehend aus drei Isopreneinheiten notwendig. Dessen Synthese war im Zeitrahmen dieser Arbeit leider nicht möglich gewesen.

2. Der Einfluss zusätzlicher Methylverzweigungen der lateralen Alkylkette ist stärker hervorzuheben, als eine Verlängerung dieser um die gleiche Anzahl an Methyleneneinheiten. Dies wird besonders am Beispiel der beiden Stellungsisomere PC-C32(1,32C5)-PC **101** ($T_m = 40,6 \text{ °C}$) und PC-C32(1,32Amyl)-PC **108** ($T_m = 28,1 \text{ °C}$) deutlich. Die veränderte Konstitution bewirkt hier eine Erniedrigung der Hauptphasenumwandlungstemperatur um $\Delta T = 12,5 \text{ K}$. Die Stärke dieses Effektes sinkt zudem mit steigender Kettenlänge der Alkylverzweigung. Dies liegt allerdings eher darin begründet, dass einer Vergrößerung der lateralen Alkylkette über einen C6-Substituenten hinaus nur noch ein abgeschwächter Einfluss auf die Hauptphasenumwandlungstemperatur zugrunde liegt.

Charakterisierung des Crocin-basierenden Bolalipides **140** (PC-C32(10,14,19,23-Me)-PC)

Die DSC-Messung des Bolalipides PC-C32(10,14,19,23-Me)-PC **140** zeigte keine Phasenumwandlung im untersuchten Messbereich zwischen 5 und 95 °C (Abb. 37). Dieses Untersuchungsergebnis deckt sich dabei mit den DSC-Daten des von HEISER dargestellten und untersuchten Bolalipides PC-C32(10,23Me)-PC, welches bereits durch den Einbau von zwei Methylverzweigungen innerhalb der durchspannenden C32-Kette keine Umwandlung innerhalb des Messbereiches aufweist.⁷⁶ Folglich ist davon auszugehen, dass für **140**, wie auch für das Bolalipid nach HEISER, die Phasenumwandlung zwischen Gel- und fluiden Phase unterhalb der Temperaturen des untersuchten Messbereiches liegt.

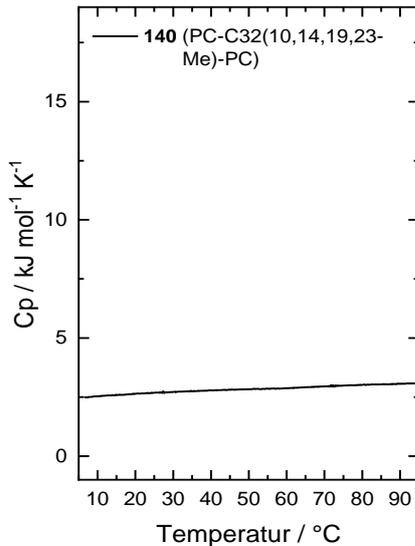


Abbildung 37: DSC-Heizkurve einer wässrigen Suspension des Bolalipides **140** ($c = 1 \text{ mg/ml}$, Heizrate 60 K/h).

Bezieht man für diese Betrachtung zusätzlich die DSC-Daten der Leitstruktur PC-C32-PC mit ein, so lassen sich folgende Rückschlüsse zwischen der Struktur und dem Aggregationsverhalten aus den DSC-Untersuchungen der Bolalipide **99-107** und **140** ziehen:

1. Im Vergleich zum unverzweigten Lipid PC-C32-PC lässt sich schlussfolgern, dass die unterschiedlichen Alkylverzweigungen (lateral, lateral mit zusätzlichen Methylverzweigungen oder mediale Methylverzweigungen des Crocin-basierenden Bolalipides) jeweils differenziert starke Einflüsse auf das Phasenverhalten und den Übergang zwischen Gel- und fluiden Phase aufweisen.
2. Der stärkste Einfluss auf die Verschiebung der Hauptphasenumwandlungstemperatur ist dabei auf mediale, also mittig der durchspannenden C32-Kette gelegene, Alkylverzweigungen zurückzuführen. Hier zeigte sich, dass bereits das Vorhandensein von zwei (PC-C32(10,23Me)-PC) oder vier (**140**) Methylverzweigungen ausreicht, um die Phasenumwandlung von $T_m = 48,7 \text{ °C}$ (PC-C32-PC) auf Werte unterhalb des Messbereichs von 5 °C zu verschieben. Diese Daten lassen sich auch in der Literatur wiederfinden. So konnte MARKOWSKI nachweisen, dass bei Glycerol-haltigen Bolalipiden mit einer durchspannenden und zwei C16-Alkylketten bereits zwei Methylverzweigungen innerhalb der durchspannenden Kette einen ähnlichen Effekt aufweisen, wie acht Methylverzweigungen innerhalb der kurzen C16-Ketten.¹⁹²
3. Laterale Alkylverzweigungen in 1,32-Position können einen vergleichbaren Einfluss wie mediale Verzweigungen innerhalb der durchspannenden Alkylkette aufweisen, jedoch ist hierfür eine zusätzliche Verzweigung (**108-110**) und gewisse Größe (**110**) notwendig. Lateral, unverzweigte Alkylketten weisen im Gegensatz dazu einen verminderten Einfluss auf. Gleichwohl kann dieser Einfluss durchaus für eine

angedachte galenische Nutzung zur Stabilisierung von Liposomen ausreichend sein, da bereits ein C6-Substituent in 1,32-Position das Vorliegen eines Bolalipides in seiner fluiden Phase bei physiologischen Temperaturen, bzw. Raumtemperatur bedingt. Verallgemeinert lässt sich formulieren, dass das Vorliegen von Lipiden in der flüssig-kristallinen L_{α} -Phase einen positiven Effekt hinsichtlich der Mischbarkeit mit anderen Lipiden bedeuten kann.

4. Die Stärke des Einflusses der unterschiedlichen, dargestellten Alkylverzweigungen lässt sich somit nach abnehmenden Einfluss zusammenfassen:

Mediale Alkylverzweigungen > lateral, zusätzlich verzweigt > lateral, unverzweigt.

3.3 Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Bolalipide

Zur Visualisierung des temperaturabhängigen Aggregationsverhaltens wurden aus den jeweiligen Lipid-Suspensionen elektronenmikroskopische Aufnahmen erstellt. Als Verfahren kamen dabei die TEM und in ausgewählten Fällen cryo-Transmission-Elektronenmikroskopie (cryo-TEM) zum Einsatz. Zur Untersuchung wurden dabei die Proben der DSC-Messungen verwendet, welche verdünnt (bei TEM auf $c = 0,05$ mg/ml) oder unverdünnt (cryo-TEM) weiterverwendet wurden. Sofern es technisch möglich war, wurden von den Lipid-Suspensionen Proben bei einer Temperatur unterhalb und oberhalb der jeweiligen Hauptphasenumwandlung präpariert. Für die TEM-Aufnahmen wurden die Proben mit Uranylacetat kontrastiert.

Charakterisierung der Bolalipide mit PC-C32(1,32Cn)-PC-Struktur

Der erste Eindruck der DSC-Untersuchungen, dass die Bolalipide der PC-C32(1,32Cn)-PC-Serie im Gegensatz zu den Bolalipiden mit PC-Cn-PC-Struktur kein einheitliches physiko-chemisches Verhalten aufweisen, bestätigte sich auch bei der Auswertung der elektronenmikroskopischen Aufnahmen.

Analog zu den DSC-Daten ließ sich auch bei den EM-Aufnahmen für die kurzkettigen Bolalipide **99** und **100** ein sehr ähnliches Verhalten und für das C5-Lipid **101** eine gewisse Übergangsfunktion nachweisen. So konnte für die beiden kurzkettigen C3- und C4-Derivate unterhalb ihrer jeweiligen Phasenumwandlung ($T_m = 63,1$ und $51,3$ °C) das Vorliegen von

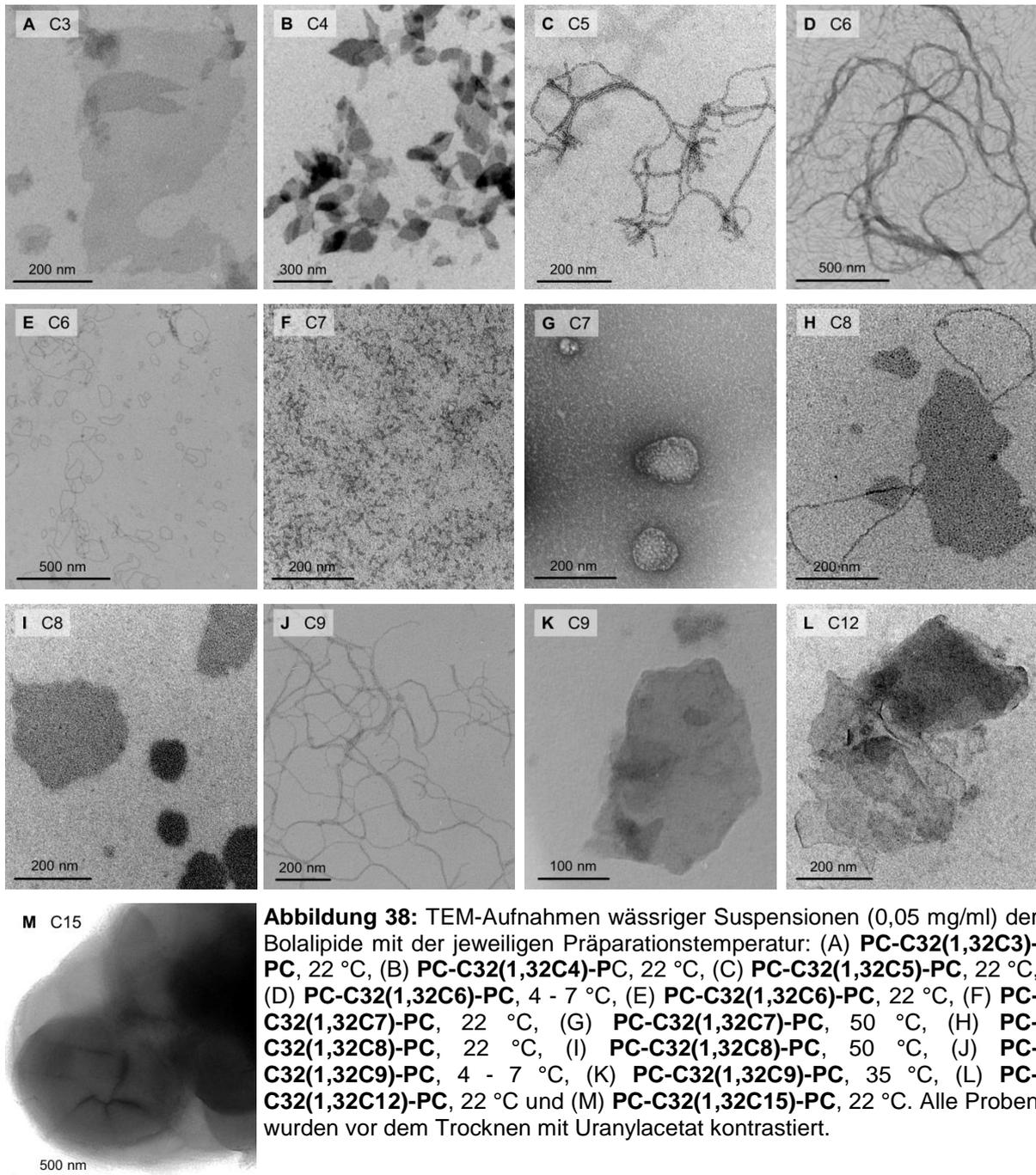


Abbildung 38: TEM-Aufnahmen wässriger Suspensionen (0,05 mg/ml) der Bolalipide mit der jeweiligen Präparationstemperatur: (A) **PC-C32(1,32C3)-PC**, 22 °C, (B) **PC-C32(1,32C4)-PC**, 22 °C, (C) **PC-C32(1,32C5)-PC**, 22 °C, (D) **PC-C32(1,32C6)-PC**, 4 - 7 °C, (E) **PC-C32(1,32C6)-PC**, 22 °C, (F) **PC-C32(1,32C7)-PC**, 22 °C, (G) **PC-C32(1,32C7)-PC**, 50 °C, (H) **PC-C32(1,32C8)-PC**, 22 °C, (I) **PC-C32(1,32C8)-PC**, 50 °C, (J) **PC-C32(1,32C9)-PC**, 4 - 7 °C, (K) **PC-C32(1,32C9)-PC**, 35 °C, (L) **PC-C32(1,32C12)-PC**, 22 °C und (M) **PC-C32(1,32C15)-PC**, 22 °C. Alle Proben wurden vor dem Trocknen mit Uranylacetat kontrastiert.

lamellaren Aggregaten mit unterschiedlicher Größe und unregelmäßiger Form nachgewiesen werden (Abb. 38, A und B). Die Größe der Aggregate scheint dabei zum C4-Derivat hin abnehmend zu sein (600 - 800 nm versus 100 - 300 nm). Die Einführung kurzer lateraler Alkylketten hat damit bereits einen direkten Einfluss auf die Nichtausbildung eines faserartigen Netzwerkes, welches für die unmodifizierten Lipide der PC-C_n-PC-Reihe unterhalb T_m beschrieben ist. Bedingt durch die hohen T_m-Werte beider Lipide war es technisch nicht möglich, EM-Proben oberhalb der Hauptphasenumwandlung der entsprechenden Lipide zu präparieren. Da für beide Lipide jedoch ein deutliches Aufklaren

der Lipid-Suspension beobachtet wurde, ist es wahrscheinlich, dass es bei Temperaturen oberhalb T_m zur Umwandlung der lamellaren Strukturen in Nanofasern oder kleine Mizellen kommt.

Diese Vermutungen lassen sich durch dynamische Lichtstreu-Untersuchungen (DLS) weiter bestärken. DLS-Messungen einer wässrigen Suspension des C3-Derivates bei 80 °C (1 mg/ml) zeigten das Vorhandensein dreier Größenspezies auf. Die kleinste Spezies mit einem hydrodynamischen Durchmesser von 10 - 14 nm kann dabei mizellaren Strukturen zugeordnet werden (Abb. 39). Die beiden anderen Spezies mit Durchmesser von etwa 200 nm und 1,5 - 2,0 μ m lassen einen Rückschluss auf faserartige Agglomerate zu.

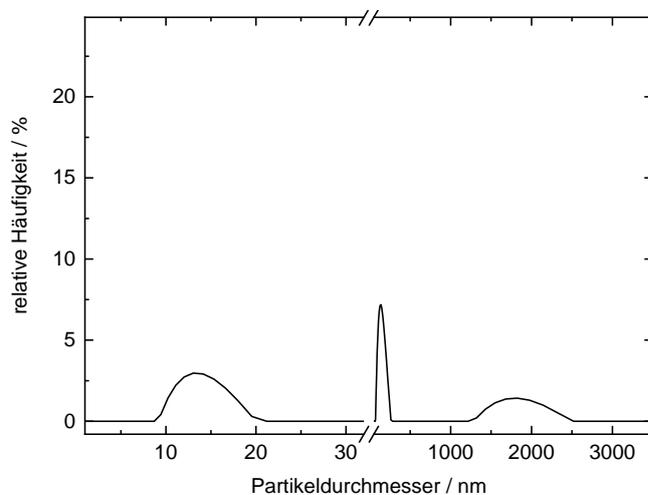


Abbildung 39: Dargestellt ist die intensitätsgewichtete Partikelgrößenverteilung einer wässrigen Suspensionen (1 mg/ml) des Bolalipides **PC-C32(1,32C3)-PC** bei 80 °C.

Die bereits mehrfach beobachtete Übergangsstellung des C5-Derivates manifestierte sich auch durch die EM-Aufnahmen weiter, da sich für Bolalipide mit mittelkettiger, lateraler Alkylverzweigung (C5 - C9) unterhalb der jeweiligen Hauptphasenübergangstemperatur eine Tendenz zur Aggregation in Nanofasern mit einem Durchmesser von 5 - 6 nm zeigt (Abb. 38, C-E) – lediglich PC-C32(1,32C7)-PC differenziert sich von dieser Gruppe durch die Aggregation zu Wurmmizellen unterhalb von T_m . Die Ausbildung dieses Fasernetzwerkes geht analog zu den unmodifizierten Lipiden der PC-C n -PC-Reihe mit einer Gelierung einher. Interessanter Weise ist dieser Effekt beim C5-Derivat am stärksten ausgeprägt und nimmt dann mit steigender lateraler Kettenlänge ab. Eine Aussage zu dem Aggregationsverhalten des C5-Derivates über der Hauptphasenumwandlung lässt sich aufgrund der weiteren, zum Teil exothermen Umwandlungen nur schwer treffen. Auffallend war zudem, dass die Lipide nach einiger Zeit bei Raumtemperatur agglomerierten und ausfielen. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass sich die Bolalipide von den Fasern zu stabileren, lamellaren Aggregaten umorientierten. Leider war es nicht möglich, diese großen Aggregate mittels TEM abzubilden.

Im Vergleich zum C5-Derivat weist PC-C32(1,32C6)-PC sowohl unterhalb als auch oberhalb der Hauptphasenumwandlung die Ausbildung eines dichten Fasernetzwerkes auf, wengleich sich dieses oberhalb des T_m -Wertes durch ausgebildete zirkuläre Oberstrukturen von den Fasernetzwerk unterhalb des T_m -Wertes leicht unterscheidet (Abb. 38, D und E). In Bezug zu den PC-C n -PC-Lipiden scheint bei PC-C32(1,32C6)-PC der störende Einfluss der C6-Verzweigungen auf die VAN-DER-WAALS-Wechselwirkungen zwischen den durchspannenden Ketten und somit auf die Packungsdichte nicht stark genug um die Ausbildung von Nanofasern zu verhindern. Vielmehr muss hier sogar von einer Stabilisierung des Fasernetzwerkes durch die n -Hexylsubstituenten ausgegangen werden, da die Fasern im Gegensatz zu denen der PC-C n -PC-Lipide auch bei Temperaturen oberhalb der Hauptumwandlung stabil bleiben und nicht zu Mizellen zerfallen.

Wie schon oben erwähnt, stellt PC-C32(1,32C7)-PC innerhalb der homologen PC-C32(1,32C n)-PC-Reihe durch sein abweichendes Aggregationsverhalten eine Besonderheit dar. Bei 22 °C, also knapp unterhalb des Hauptphasenüberganges bei 26,8 °C, bildet das Bolalipid Wurmmizellen aus. EM-Aufnahmen bei 50 °C hingegen zeigen facettierte, z.T. eingefallene Vesikel mit häufig rauer Oberfläche (Abb. 38, G). Diese Beobachtung stellt insofern eine wichtige Besonderheit dar, da es sich hierbei um die erste Dokumentation des Vorliegens von Vesikeln bei einkettigen, bipolaren Bis(phosphocholinen) handelt. Facettierte Vesikel sind bereits von monopolaren, Vesikel-bildenden Lipiden, wie DPPC bekannt und beruhen auf dem in der Gelphase typischen Vorliegen der Alkylketten in *all-trans*-Konformation.¹⁹⁵

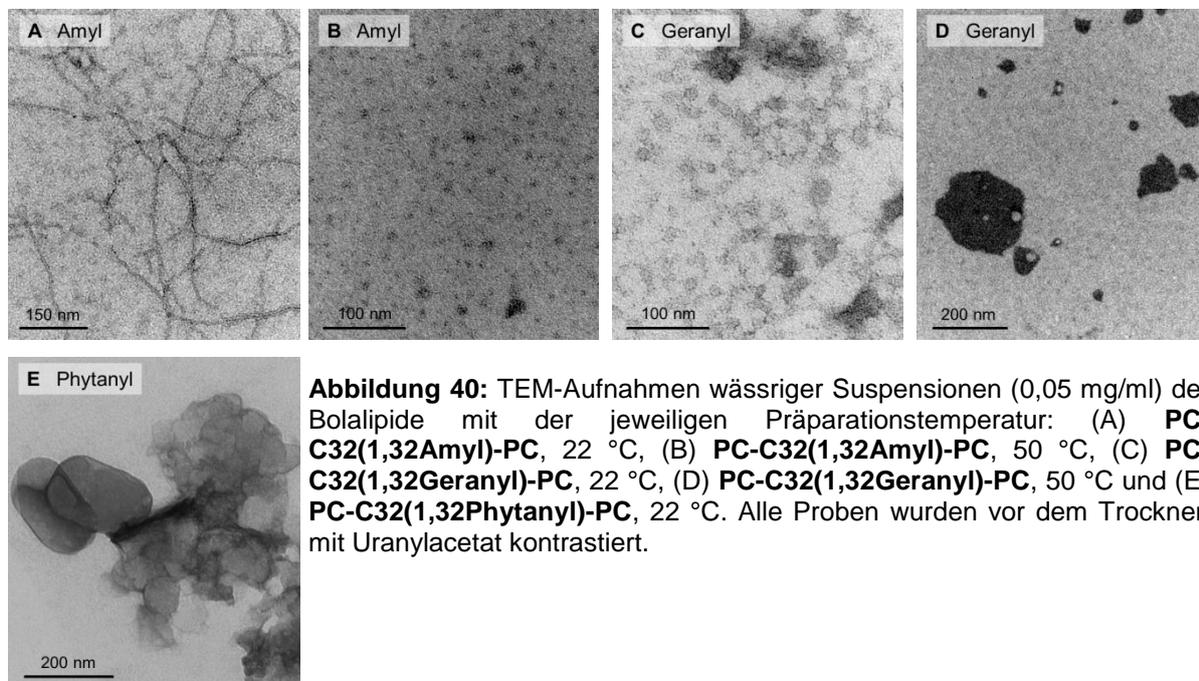
Die beiden letzten Vertreter der Bolalipide vom PC-C32(1,32C n)-PC-Typ mit mittelkettiger, lateraler Alkylkette, PC-C32(1,32C8)-PC und PC-C32(1,32C9)-PC weisen wiederum ein nahezu identisches Aggregationsverhalten auf. Unterhalb der jeweiligen Hauptphasenumwandlung konnte bei beiden in den EM-Aufnahmen Nanofasern visualisiert werden, welche sich bei einer Temperaturerhöhung in flächige, lamellare Aggregate umorientieren (Abb. 38, H - K). Für PC-C32(1,32C8)-PC wurden unterhalb des T_m -Wertes neben Nanofasern auch flächige Aggregate nachgewiesen, welche sich wahrscheinlich auf die Präparationstemperatur von 22 °C zurückführen lassen, da hier bereits eine Vorumwandlung stattgefunden hat.

Vergleichend zu den C8- und C9-Derivaten zeigen auch die beiden Bolalipide mit langkettiger, lateraler Alkylkette, PC-C32(1,32C12)-PC und PC-C32(1,32C15)-PC, ein nahezu identisches Aggregationsverhalten. So aggregieren beide Bolalipide zu flächigen Aggregaten: PC-C32(1,32C12)-PC zu flächigen Formen mit mehreren 100 nm Größe und PC-C32(1,32C15)-PC zu lamellaren Strukturen größer 1 μ m (Abb. 38, L und M). Für das C15-Derivat kann die Bildung geschlossener Vesikel (Liposomen) nicht ausgeschlossen werden, da die gefundene charakteristische Faltung (schwarze „Risse“) auf die Bildung

kollabierter Vesikel hinweist. Dies wäre somit neben dem C7-Derivat die erstmalige Dokumentation von Lipivesikeln bei einkettigen Bolalipiden.¹⁹⁶

Auch bei den Bolalipiden **108-110** mit isoprenoider Verzweigung zeigt sich ein differenziertes Aggregationsverhalten. PC-C32(1,32Amyl)-PC, welches bei Raumtemperatur ein stabiles, klares Hydrogel ausbildet, ordnet sich unterhalb der Hauptphasenumwandlung in einem dichten Nanofasernetzwerk an und bildet oberhalb der Phasenumwandlung kurze Faserstücke oder Wurmmizellen aus (Abb. 40, A und B). Mit diesem Aggregationsverhalten ähnelt es stark den unmodifizierten, einkettigen Bolalipiden, wie PC-C32-PC. Da es zudem, wie sein Stellungsisomer PC-C32(1,32C5)-PC, unterhalb des T_m -Wertes Fasern ausbildet kann an dieser Stelle die Vermutung aufgeführt werden, dass ein analoges Aggregationsverhalten oberhalb der Hauptumwandlung – also der Zerfall der Nanofasern in kurze Bruchstücke oder Wurmmizellen – auch für PC-C32(1,32C5)-PC realistisch ist. Wie auch aus den DSC-Daten abzulesen, lässt sich daher postulieren, dass PC-C32(1,32Amyl)-PC in seinem Aggregationsverhalten dem C5-Derivat deutlich näher steht als dem C4-Derivat, welches de-facto dieselbe laterale Kettenlänge (bei einer zusätzlichen Methylverzweigung) aufweist.

Im Gegensatz zu dem Amyl-Derivat aggregiert PC-C32(1,32Geranyl)-PC bei Temperaturen über T_m zu flächenartigen Bruchstücken mit einer Größe zwischen 50 und 200 nm (Abb. 40, C und D). TEM-Aufnahmen unterhalb T_m (18,7 °C) liegen für dieses Lipid noch nicht vor.



Für das Bolalipid mit der längsten Alkylverzweigung PC-C32(1,32Phytanyl)-PC, welches über den gesamten Messbereich der DSC keine Phasenumwandlung aufweist, konnte in den

EM-Aufnahmen – ähnlich dem C15-Derivat – große flächenartige Aggregate mit zum Teil vesikelähnlichen Strukturen identifiziert werden (Abb. 40, E).

Charakterisierung des Crocin-basierenden Bolalipides 140 (PC-C32(10,14,19,23-Me)-PC)

Da bei der DSC-Messung des PC-C32(10,14,19,23-Me)-PC keine Phasenumwandlung im untersuchten Messbereich zwischen 5 und 95 °C detektiert wurde, erfolgte die Präparation der EM-Aufnahmen bei einer Temperatur von 22 °C. Hierbei ließ sich die Aggregation zu Wurmzellen mit einer Größe zwischen 10 - 25 nm detektieren (Abb. 41).

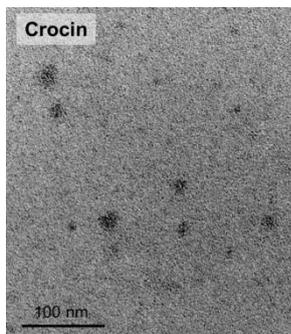


Abbildung 41: TEM-Aufnahmen einer wässrigen Suspensionen (0,05 mg/ml) des Bolalipides **PC-C32(10,14,19,23-Me)-PC** bei 22 °C. Die Probe wurde vor dem Trocknen mit Uranylacetat kontrastiert.

3.4 Makroskopisches Verhalten und UV/Vis-Transmissions-Spektroskopie der dargestellten Bolalipide

Neben den DSC- und TEM-Untersuchungen der Bolalipide lassen sich auch aus dem makroskopischen Verhalten wässriger Bolalipid-Suspensionen bei verschiedenen Temperaturen Aussagen zu deren Aggregationsverhalten treffen. Da durch die kalorimetrischen Untersuchungen bereits Daten zu den einzelnen Phasenumwandlungstemperaturen vorhanden waren, konnten durch gezieltes Temperieren der wässrigen Proben (1 mg/ml) in den Temperaturbereichen vor und nach T_m Aussagen zu dem optischen Verhalten, insbesondere Aufklärung oder Trübung der Proben, getroffen werden. Das thermisch induzierte Verhalten der einzelnen Bolalipid-Suspensionen wurde zudem zusätzlich durch temperaturabhängige UV/Vis-Spektroskopie (Trübungsmessungen) untersucht. Verallgemeinert lässt sich für diese Messungen festhalten, dass große Aggregatstrukturen mit niedrigen Transmissionswerten korrelieren, da sie einen sehr hohen Anteil der eingebrachten Strahlung absorbieren. Hingegen deuten hohe Transmissionswerte auf das Vorhandensein gelöster oder sehr kleinerer Aggregate, wie auch auf Aggregate, welche vollständig präzipitiert und sedimentiert sind.

Charakterisierung der Bolalipide mit PC-C32(1,32Cn)-PC-Struktur

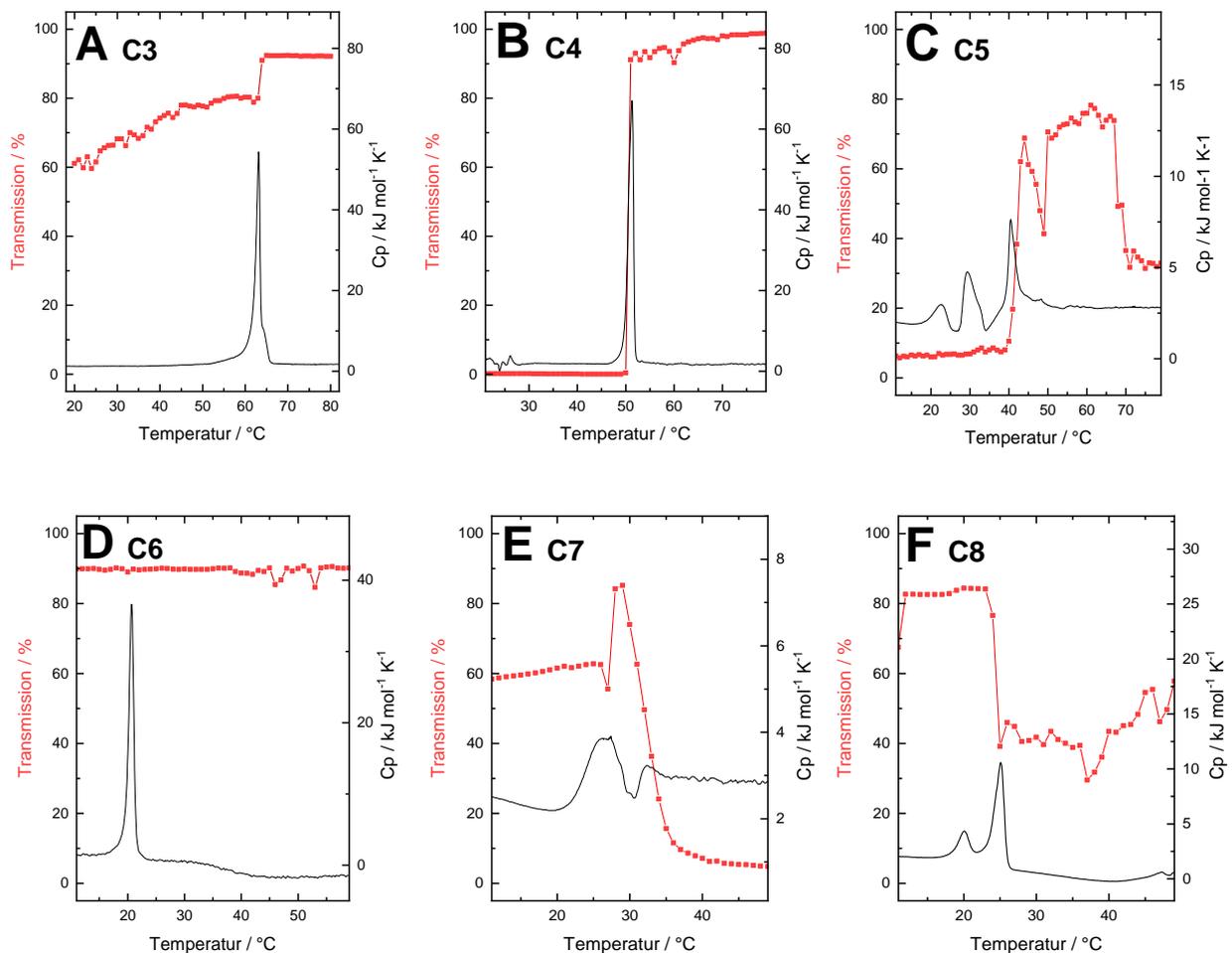
Für die beiden Bolalipide **99-100** mit kurzer lateraler Alkylkette ließ sich ein sehr ähnliches makroskopisches Verhalten nachweisen. So bilden das C3- und C4-Derivat bei Raumtemperatur trübe Suspensionen aus, welche erst durch Erwärmen bis, bzw. über die jeweilige Hauptphasenumwandlungstemperatur hinaus in klare Lösungen übergehen. Dieser Prozess scheint reversibel, da sich beim Abkühlen wiederum trübe Suspensionen ausbilden, welche bei weiteren Heizzyklen ein analoges Verhalten aufweisen. Der Übergang zwischen trüber Suspension und klarer Lösung lässt sich auch in den UV/Vis-Messungen nachvollziehen. So steigt für PC-C32(1,32C3)-PC die Transmission in dem Bereich um T_m (63,1 °C) sprunghaft von 80 auf 90 % an (Abb. 42, A). Für das C4-Derivat ist dieser Effekt mit einem Übergang von nahezu vollständiger Absorption bei Raumtemperatur zu Transmissionswerten von > 90 % um T_m (51,3 °C) am stärksten ausgeprägt (Abb. 42, B). Insofern verstärken diese Ergebnisse die Annahme aus den DSC- und DLS-Untersuchungen, dass die C3- und C4-Derivate oberhalb der jeweiligen T_m zu Nanofasern oder kleinen Mizellen aggregieren.

Auch für PC-C32(1,32C5)-PC ließ sich ein sprunghafter Anstieg bei ca. 44 °C ($T_m = 40,6$ °C) mit einem Anstieg der Transmission von < 20 % auf Werte > 70 % detektieren (Abb 42, C). Auffallend war bei dem C5-Derivat, dass die beim Erwärmen erhaltene, optisch klare Lösung eine deutlich höhere Viskosität gegenüber den C3/C4-Derivaten aufweist. Im Vergleich zum Aggregationsverhalten der PC-Cn-PC-Lipide handelt es sich hierbei vermutlich um das Vorliegen eines dichten Fasernetzwerkes oberhalb T_m , wenngleich hierfür keine Visualisierung mittels TEM vorhanden ist. Des Weiteren blieb die Lösung auch nach dem Abkühlen gelartig. Zusätzlich führte eine weitere Erhöhung der Temperatur über 65 °C zu einem deutlichen Abfall der Transmission, was sich makroskopisch auf die Bildung sedimentierter, kleiner nadelförmiger Aggregate zurückführen lässt. Denkbar ist, dass sich ein Teil der PC-C32(1,32C5)-PC-Moleküle zu stabileren flächigen oder nadelförmigen Aggregaten umorientieren, wodurch der detektierte Transmissionsabfall in der UV/Vis-Messung erklärbar ist.

Analog zu den Derivaten mit kurzer lateraler Alkylkette lassen sich auch für die Bolalipide mit längeren, lateralen Alkylverzweigungen Gemeinsamkeiten des makroskopischen Verhaltens finden. Hierbei gelten jedoch einige Ausnahmen. Eine gewisse Übergangsstellung kommt dabei erneut dem Übergang zwischen dem C5- zum C6-Derivat zu. So bildet Letzteres in der untersuchten Konzentration stets eine klare, leicht viskose Lösung aus, welche über den gesamten Temperaturbereich stabil bleibt. Die aus den DSC-Untersuchungen und TEM-Aufnahmen postulierte Umbildung des Fasernetzwerkes beim C6-Derivat verläuft dabei ohne eine große Eintrübung der Bolalipid-Suspension. Darauf deuten auch die Trans-

missionswerte hin, welche über den gesamten Temperaturbereich hinweg bei Werten über 80 % (Abb. 42, D) stabil bleiben. Makroskopisch ist zudem die Ausbildung kleiner nadelförmiger Aggregate sowohl bei Raumtemperatur als auch bei beim Erwärmen der Suspension erkennbar, deren Einfluss auf die Transmissionswerte den Messwerten nach aber nur gering ist.

Die weiteren Bolalipide mit längeren, lateralen Alkylverzweigungen lassen sich grob in zwei Gruppen einteilen: Die langkettigen Derivate C12 und C15 bleiben über den gesamten Messbereich trübe Suspensionen mit ausgeprägten Sedimentationsverhalten der Lipidbestandteile, wenngleich dieser Effekt bei dem C15-Derivat noch deutlicher ausgeprägt ist. Die Veränderungen der Transmissionswerte sind daher nur schwach ausgeprägt (max. 20 %), dennoch ist der Sprung im Bereich des jeweiligen T_m -Wertes erkennbar (Abb. 42, H und I).



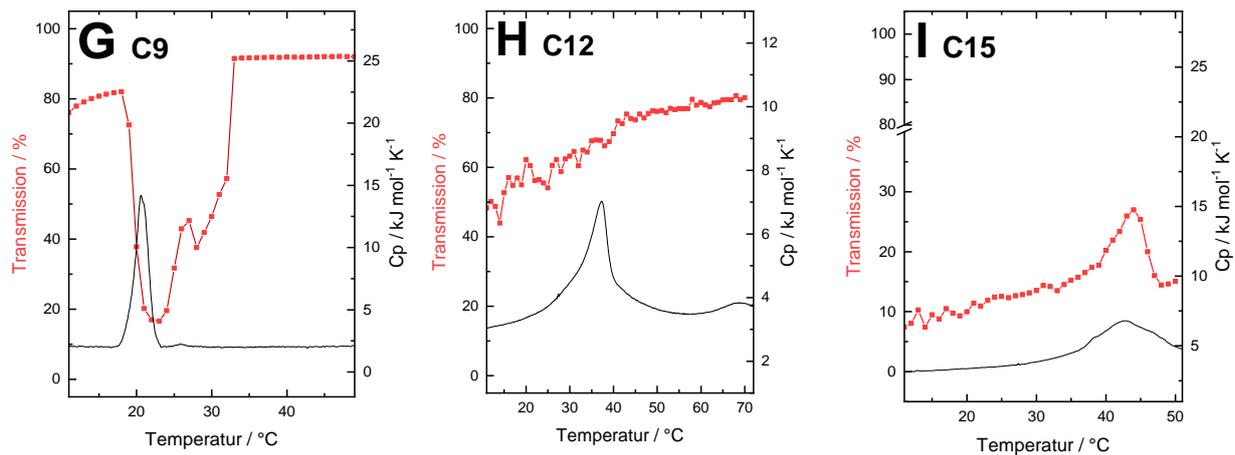


Abbildung 42: Darstellung der temperaturabhängigen UV/Vis-Transmissionsmessung (roter Graph) der wässrigen Bolalipid-Suspensionen (1 mg/ml): (A) **PC-C32(1,32C3)-PC**, (B) **PC-C32(1,32C4)-PC**, (C) **PC-C32(1,32C5)-PC**, (D) **PC-C32(1,32C6)-PC**, (E) **PC-C32(1,32C7)-PC**, (F) **PC-C32(1,32C8)-PC**, (G) **PC-C32(1,32C9)-PC**, (H) **PC-C32(1,32C12)-PC** und (I) **PC-C32(1,32C15)-PC**. Zum Vergleich ist die DSC-Heizkurve (schwarzer Graph) der jeweiligen Bolalipid-Suspension (1mg/ml, Heizrate 60 K/h) dargestellt.

Die andere Gruppe mit den Derivaten C7-C9 zeigt dagegen einen starken Abfall der Transmissionswerte beim Erwärmen der Proben. So weist PC-C32(1,32C7)-PC bei niedrigen Temperaturen eine Transmission von annähernd 60 % aus und bildet makroskopisch eine trübe Dispersion, was sich durch das Vorliegen der Wurmmizellen aus den TEM-Aufnahmen erklären lässt. Nach Erwärmen kommt es initial in einem engen Temperaturbereich zwischen 28 und 30 °C zu einem leichten Anstieg der Transmission auf über 80 % ($T_m = 26,8$ °C). Diesem folgt ab 30 °C eine deutliche Senkung der Transmission bis 10 % (Abb. 42, E), was durch die Aggregation zu lamellaren Strukturen in den TEM-Aufnahmen nachvollziehbar ist. Makroskopisch tritt hier bei hohen Temperaturen eine trübe Suspension auf, welche beim Abkühlen deutlich aufklart.

Ein mit Ausnahme des initialen Transmissionsanstieg analoges Verhalten weist auch PC-C32(1,32C8)-PC auf. Erwärmt man dessen makroskopisch leicht trübe Suspension, so kommt es im Bereich der Hauptphasenumwandlung ($T_m = 25,1$ °C) zu einem deutlichen Transmissionsabfall, der makroskopisch auf die Ausbildung von nadelförmigen Aggregaten zurückzuführen ist (Abb. 42, F). Diese Ergebnisse decken die Erkenntnisse aus den TEM-Aufnahmen, dass die Nanofasern oberhalb T_m in flächige, lamellare Aggregate übergehen. Im Kontrast zu den C7- und C8-Derivaten bildet PC-C32(1,32C9)-PC unterhalb der Raumtemperatur eine transparente Suspension, die sich durch eine leicht erhöhte Viskosität auszeichnet. Während des Erwärmens kommt es im Bereich der Phasenumwandlung ($T_m = 20,7$ °C) zwischen 18 und 23 °C zu einem starken Absinken der Transmission von ca. 80 % auf unter 20 %, dem zwischen 24 und 33 °C wiederum ein starker Anstieg bis zu einer Transmission über 90 % folgt (Abb. 42, G). Dieser Abfall mit schnellem Wiederanstieg lässt

sich auf das Ausfällen (abfallender Ast der Transmission) und die Präzipitation und Sedimentation (ansteigender Ast) zurückführen. Wie auch beim C8-Derivat lässt sich der Transmissionsabfall mit der Umwandlung der Nanofasern in flächige, lamellare Aggregate erklären.

Betrachtet man die Bolalipide **108-110** mit isoprenoide Verzweigung so stellt sich ein differenziertes Bild dar. Die beiden Lipide mit Amyl- und Geranylsubstituenten lösen sich nach leichtem Erwärmen nahezu vollständig in der wässrigen Phase und auch nach dem Abkühlen bleibt die Dispersion klar. Im Gegensatz zu PC-C32(1,32Geranyl)-PC bildet PC-C32(1,32Amyl)-PC dabei ein stabiles und klares Hydrogel aus. In den Trübungsmessungen äußert sich dieses Verhalten in hohen Transmissionswerten bei Raumtemperatur. Bei PC-C32(1,32Amyl)-PC lässt sich ab einer Temperatur von 48 °C ein sprunghafter Abfall der Transmission beobachten, welcher auf ein verändertes Aggregationsverhalten hindeutet (Abb. 43, A). Für PC-C32(1,32Geranyl)-PC ließ sich dieser Effekt nicht beobachten (Abb. 43, B).

Im Gegensatz zu den beiden vorgenannten Lipiden lässt sich PC-C32(1,32Phytanyl)-PC erst nach starkem Erwärmen homogen dispergieren und bleibt dabei über den gesamten Temperaturbereich leicht getrübt. Im UV/Vis-Spektrum zeigt sich dabei ein sprunghafter Anstieg der Transmission zwischen 30 und 32 °C (Abb. 43, C), welcher jedoch nicht mit einer Phasenumwandlung (DSC) korreliert.

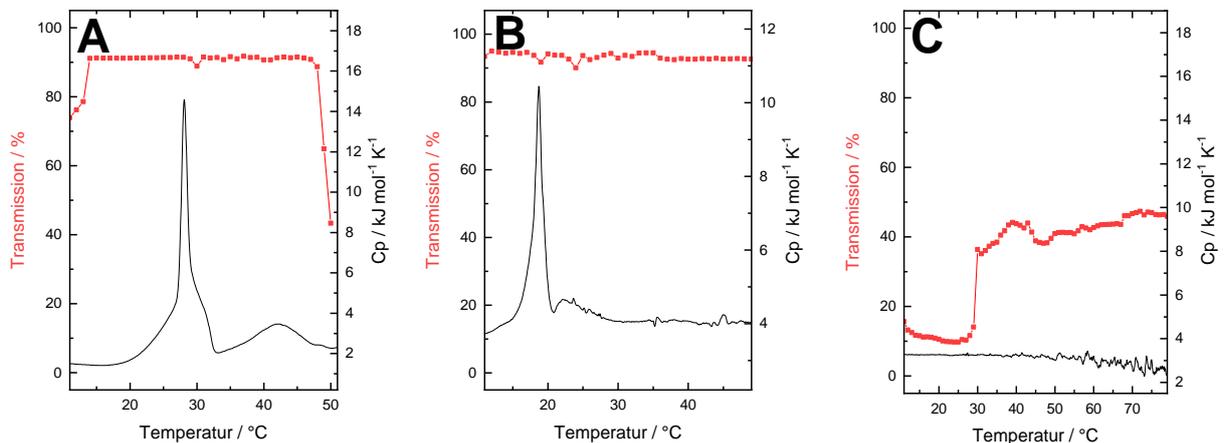


Abbildung 43: Darstellung der temperaturabhängigen UV/Vis-Transmissionsmessung (roter Graph) der wässrigen Bolalipid-Suspensionen (1 mg/ml): (A) **PC-C32(1,32Amyl)-PC**, (B) **PC-C32(1,32Geranyl)-PC** und (C) **PC-C32(1,32Phytanyl)-PC**. Zum Vergleich ist die DSC-Heizkurve (schwarzer Graph) der jeweiligen Bolalipid-Suspension (1mg/ml, Heizrate 60 K/h) dargestellt.

Charakterisierung des Crocin-basierten Bolalipides 140 (PC-C32(10,14,19,23-Me)-PC)

Ähnlich den Bolalipiden **108-109** lässt sich PC-C32(10,14,19,23-Me)-PC bereits nach leichtem Erwärmen homogen dispergieren. Die ausgebildete Lösung weist dabei eine leichte Trübung auf. Im UV/Vis-Spektrum spiegelt sich dieses Verhalten in einem sprunghaften Anstieg der Transmission von 27 % auf 91 % zwischen 24 und 25°C wieder (Abb. 44). Dieser Anstieg lässt sich auf Lösungseffekte zurückführen. Dabei kommt es nach initialen Erwärmen der Lipid-Suspension zur Bildung von mizellaren Aggregaten, welche mittels der TEM-Aufnahmen als Wurmmizellen identifiziert werden konnten.

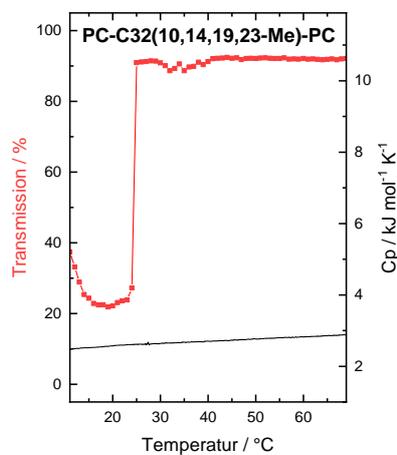


Abbildung 44: Darstellung der temperaturabhängigen UV/Vis-Transmissionsmessung (roter Graph) der wässrigen Bolalipid-Suspensionen (1 mg/ml) von **PC-C32(10,14,19,23-Me)-PC**. Zum Vergleich ist die DSC-Heizkurve (schwarzer Graph) der jeweiligen Bolalipid-Suspension (1mg/ml, Heizrate 60 K/h) dargestellt.

4 Anwendung der Bolalipide zur Stabilisierung liposomaler Formulierungen

4.1 Mischungsstudien der PC-C32(1,32Cn)-PC -Lipide mit konventionellen Phospholipiden

Die Verkapselung von Arzneistoffen in liposomalen Formulierungen stellt in der heutigen Medizin und Pharmazie ein wichtiges Forschungs- und Anwendungsthema dar.¹⁹⁷ Da Liposomen in ihrem Aufbau biologischen Membranen ähneln, weisen Sie eine Vielzahl von Vorteilen auf.¹⁹⁸ Neben einer hohen Biokompatibilität und -verfügbarkeit stellt vor allem der Schutz empfindlicher Arzneistoffe vor Abbau- oder Metabolisierungsprozessen im menschlichen Körper den größten Nutzen dar.¹⁹⁹ Gegenüber einer Vielzahl von Formulierungen mit topischer oder intravenöser/muskulärer Applikation befindet sich jedoch bis heute kein einziges liposomales Arzneimittel mit peroraler Gabe in Anwendung.²⁰⁰ Durch die Zugabe der artifiziellen bipolaren Lipide besteht jedoch die Möglichkeit, in Adaption zu natürlichen TEL, die Ursache dieses Problems, die geringe Stabilität von Liposomen im Gastrointestinaltrakt, zu verbessern.²⁴ Vielversprechende Ansätze konnten unter Verwendung extrahierter TEL bereits erzielt werden,²⁰¹⁻²⁰³ wenngleich das Problem der schwierigen Extraktion von archaealen Lipiden und mangelnden Standardisierung der Extrakte fortbesteht. Umso mehr rückt die Verfügbarkeit und Evaluierung der physikochemischen Eigenschaften von artifiziellen Bolalipiden in den Vordergrund.

Die nachfolgend beschriebenen Untersuchungen stellen fortführenden Arbeiten an den bipolaren Phospholipiden dar, deren Synthese und Charakterisierung des Aggregationsverhaltens Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist. Die hier beispielhaft dargelegten Untersuchungen und Auswertungen sind dabei Bestandteil einer eigenständigen Promotionsarbeit von Frau Dr. SINDY MÜLLER in der Arbeitsgruppe von PD Dr. SIMON DRESCHER. Schwerpunktmäßig wurde dabei die Fragestellung bearbeitet, inwieweit die neuen Lipide eine hinreichende Mischbarkeit mit konventionellen Phospholipiden aufweisen. Diese gilt als Grundvoraussetzung zur Herstellung liposomaler Formulierungen, welche durch Frau Dr. MÜLLER auch präpariert wurden. Ferner sollten mögliche Liposomen hinsichtlich bestimmter Eigenschaften, wie der optimalen Zusammensetzung, Morphologie und Lagerstabilität charakterisiert werden. Permeabilitäts- und Stabilitätstest galten als weitere Untersuchungsschwerpunkte ihrer Arbeit.

Für die Untersuchungen von MÜLLER wurden die drei Bolalipide **99**, **102** und **105** (PC-C32(1,32C3)-PC, PC-C32(1,32C6)-PC und PC-C32(1,32C9)-PC) verwendet, da die Synthese weitere Bolalipide mit PC-C32(1,32Cn)-PC-Struktur zum Zeitpunkt ihrer

Untersuchungen zum Großteil noch nicht abgeschlossen waren. Da aus früheren Publikationen bekannt war, dass artifizielle Bolalipide mit ungesättigten Phospholipiden eine bessere Mischbarkeit gegenüber gesättigten Phospholipiden aufweisen, wurden neben 1,2-Dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholin (DPPC) auch die ungesättigten, fluideren Membranlipide 1-Palmitoyl-2-oleoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholin (POPC) und 1,2-Dioleoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholin (DOPC) verwendet. DSC-Messungen in Phosphatpuffer ergaben, dass keines der drei Bolalipide in Mischungen mit DPPC eine Mischbarkeit aufwies. Anders sah dieser Effekt bei Verwendung der ungesättigten Membranlipide aus. Hier zeigte lediglich das C3-Derivat eine Entmischung, während für PC-C32(1,32C6)-PC in 1:4 und für PC-C32(1,32C9)-PC in 1:4 und 1:1-Mischungen (Bolalipid:Membranlipid, n:n) eine Mischbarkeit der beiden Lipide beobachtet wurde (Abb. 45).²⁰⁴ Von einer Mischbarkeit wird dabei ausgegangen, wenn in dem DSC-Thermogramm der Phasenumwandlungspeak des Bolalipides in einer Mischung nicht mehr sichtbar ist (Abb. 45, kreisförmige Markierungen).

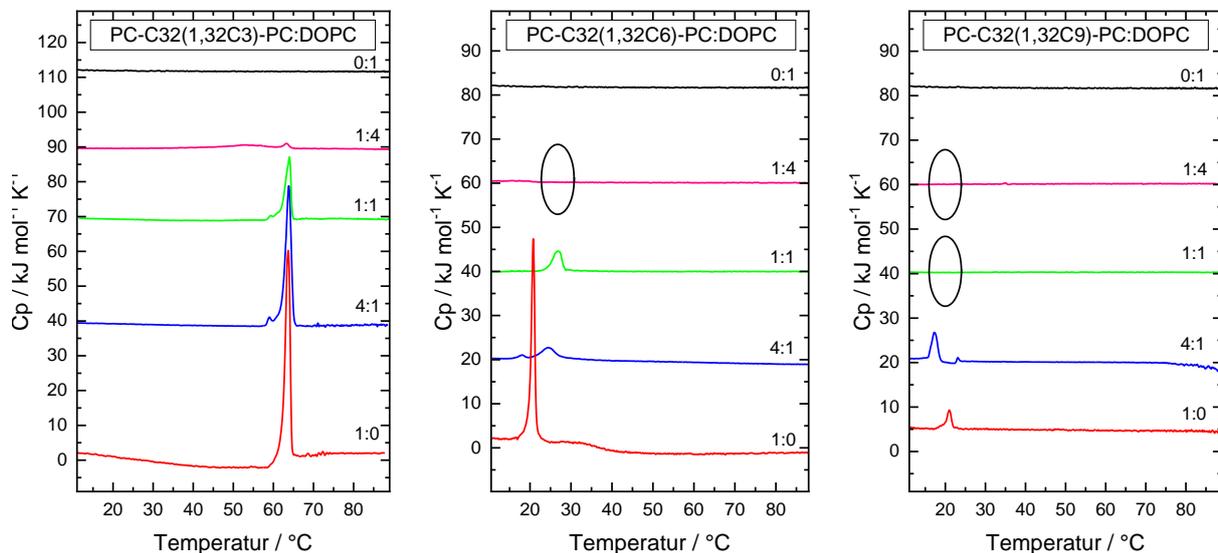


Abbildung 45: DSC-Heizkurven der drei Bolalipide PC-C32(1,32C3)-PC, PC-C32(1,32C6)-PC und PC-C32(1,32C9)-PC in Mischungen ($c = 3 \text{ mmol/l}$ in Phosphatpuffer $\text{pH} = 7,4$) mit DOPC. Die Heizkurven der beiden reinen Lipide sind zu Vergleichszwecken mit abgebildet (schwarzer und roter Graph). Zur besseren Übersicht wurden die einzelnen Graphen auf der y-Achse versetzt angeordnet. Die Abbildung wurde modifiziert nach MÜLLER et al.²⁰⁴.

Da MÜLLER somit die Mischbarkeit ungesättigter Membranlipide mit den neuartigen einkettigen Bolalipiden in Abhängigkeit von der Länge der lateralen Alkylverzweigung belegen konnte, war die Grundlage für die Herstellung von Liposomen geschaffen. Zur Liposomenpräparation wurden die wässrigen 1:4-Mischungen (Bolalipid:Membranlipid, n:n) von PC-C32(1,32C6)-PC oder PC-C32(1,32C9)-PC mit POPC bzw. DOPC durch eine Polycarbonatmembran mit definierten Porendurchmesser (100 nm) extrudiert. Durch cryo-TEM-Aufnahmen konnte das Vorliegen von Liposomen mit Durchmessern zw. 100 und 200 nm bestätigt werden (Abb. 46, A - D). Hauptsächlich lagen diese als unilamellare Vesikel vor.

Neben diesen wurden in den Proben aber auch oligolamellare und multilamellare, wie auch einige multivesikuläre Spezies identifiziert. Die in *freeze fracture* (FF)-EM-Aufnahmen beobachteten Vesikel mit rauer Oberfläche deuten zudem auf ein literaturbekanntes Phänomen der Bildung stark Bolalipid-haltiger Vesikelbereiche hin (Abb. 46, E und F).²⁰⁵ Anhand von DLS-Messungen extrudierter 1:4-Mischungen konnte MÜLLER außerdem nachweisen, dass die hergestellten Bolalipid-haltigen Vesikel über einen Lagerzeitraum von 21 Tagen und einer Temperatur von 4 °C hinsichtlich ihrer Partikelgröße und -verteilung stabil waren. Somit war durch MÜLLER erstmals die Präparation von Liposomen mit inkorporierten einkettigen Bolalipiden (Archaeosomen), sowie der Nachweis ihrer Lagerstabilität gelungen.²⁰⁴

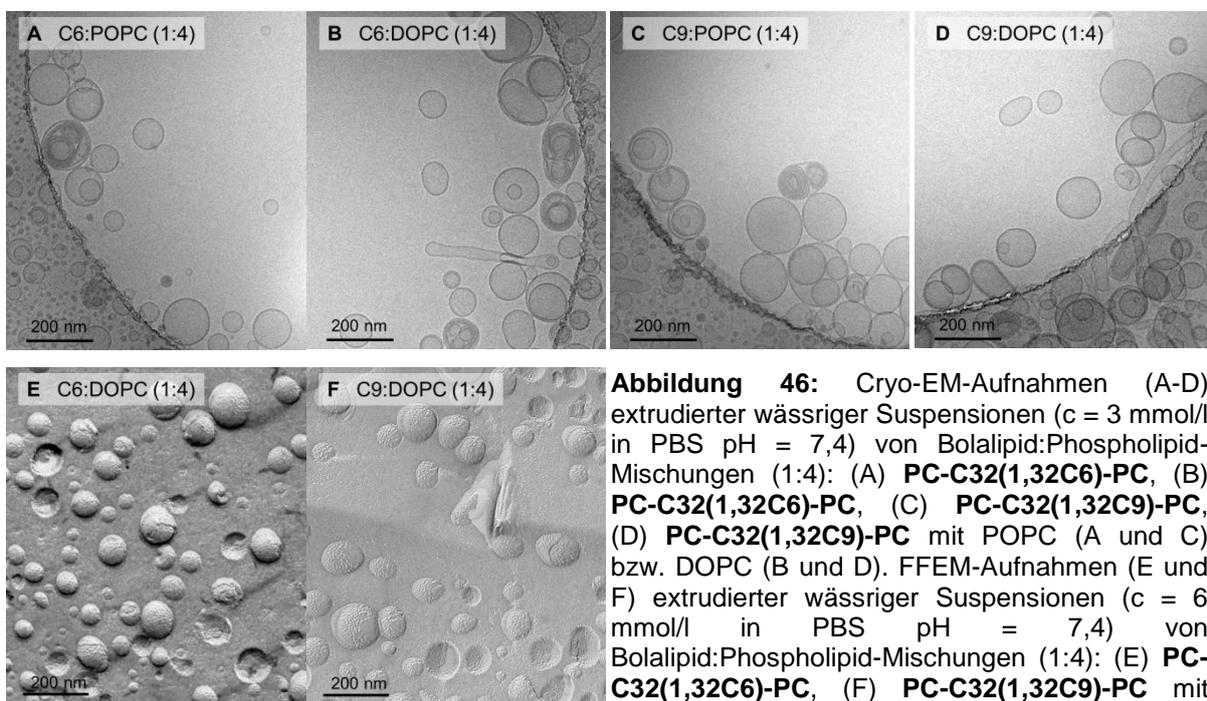


Abbildung 46: Cryo-EM-Aufnahmen (A-D) extrudierter wässriger Suspensionen ($c = 3 \text{ mmol/l}$ in PBS pH = 7,4) von Bolalipid:Phospholipid-Mischungen (1:4): (A) **PC-C32(1,32C6)-PC**, (B) **PC-C32(1,32C6)-PC**, (C) **PC-C32(1,32C9)-PC**, (D) **PC-C32(1,32C9)-PC** mit POPC (A und C) bzw. DOPC (B und D). FFEM-Aufnahmen (E und F) extrudierter wässriger Suspensionen ($c = 6 \text{ mmol/l}$ in PBS pH = 7,4) von Bolalipid:Phospholipid-Mischungen (1:4): (E) **PC-C32(1,32C6)-PC**, (F) **PC-C32(1,32C9)-PC** mit POPC (E) bzw. DOPC (F).²⁰⁴

Um Aussagen zur Membranpermeabilität der Archaeosomen zu gewinnen, wurden die jeweiligen 1:4-Mischungen (Bola:DOPC, 1:4) der beiden Bolalipide C32(1,32C6)-PC und PC-C32(1,32C9)-PC mit Hilfe des Dithionit-Assays nach MCINTYRE untersucht.²⁰⁶ Hierfür wurde den Mischungen ein Mol-% mit Nitrobenzoxadiazol-markiertes 1,2-Dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phosphoethanolamin (NBD-DPPE) zugegeben. Durch Zugabe eines Reduktionsmittels, wie Dithionit kommt es in Folge der Reduktion der Nitrogruppe zum Amin zur Fluoreszenzlöschung, welche spektroskopisch detektiert werden kann. In Abhängigkeit von der Lage der NBD-DPPE-Moleküle im Bilayer der Liposomen ist dabei ein zweistufiger Verlauf der Fluoreszenzminderung detektierbar. Dabei werden zunächst die Nitrogruppen der NBD-DPPE-Moleküle in der Membranaußenseite reduziert, ehe aufgrund der langsameren Diffusion der Dithionit-Moleküle durch die Membran auch die Nitrogruppen der

Membraninnenseite reduziert werden. Aus den erhaltenen Daten konnte MÜLLER schlussfolgern, dass kleine Moleküle wie Dithionit fast zweimal so schnell durch die Membran der Bolasomen gegenüber unmodifizierten DOPC-Vesikeln diffundierten.²⁰⁷ Wenngleich dieses Ergebnis nicht unbedingt den Erwartungen einer erniedrigten Permeabilität entsprach, wie sie bei Zellmembranen der Archaeen zu finden ist, bestätigt diese Erkenntnis dennoch die Inkorporation der neuartigen Bolalipide innerhalb der DOPC-Membran. Durch die bereits in den FFEM-Aufnahmen beobachteten rauen Oberflächen und deren Deutung als Bildung stark Bolalipid-haltiger Vesikelbereiche, lässt sich die erhöhte Membranpermeabilität als Folge dieser Membrandefekte deuten.

4.2 Freisetzungsstudien an liposomalen Bolalipid-Formulierungen

In Bezug auf die geplante orale Anwendung als möglicher Arzneistoffträger wurden diese Archaeosomen von MÜLLER hinsichtlich ihrer Stabilität in verschiedenen Verdaumedien untersucht. Die Verdauungs-Assays erfolgten dabei über die spektroskopische Erfassung der Freisetzung des verkapselten Fluoreszenzfarbstoffes Calcein aus den Vesikeln der bereits bekannten 1:4-Mischungen mit DOPC und im Fall des PC-C32(1,32C9)-PC zusätzlich mit Sojalecithin (Soja-PC). Zur Simulation humaner Verdaumedien verwendete MÜLLER dabei neben PBS-Puffer (pH = 7,4) auch Pepsin-haltigen, künstlichen Magensaft (*Simulated gastric fluid, SGF*) und Trypsin- und Gallensalz-haltigen, künstlichen Darmsaft (*simulated intestinal fluid, SIF*).²⁰⁷ In PBS-Puffer wiesen alle Archaeosomen nach drei Stunden Inkubation eine deutlich niedrigere Calcein-Freisetzung (0 bis 2,7 %) gegenüber den Vergleichs-Liposomen (reines DOPC oder Soja-PC) auf (6,5 und 8,6 %), was auf eine Stabilisierung der Vesikelmembran durch die Bolalipide hindeutet (Abb. 47, A). Für die 1:4-Mischung aus PC-C32(1,32C6)-PC und DOPC ließ sich sogar noch nach drei Stunden eine fast vollständige Verkapselungsrate nachweisen.

Ein ähnliches Bild, wenngleich mit höheren Freisetzungsraten zeigte sich auch bei der Inkubation der Proben im SGF-Medium (Abb. 47, B). Die hohe Protonenkonzentration im Medium (pH = 1) führt dabei zu einer Destabilisierung der Vesikelmembranen, was in höheren Freisetzungsraten resultierte. Lagen diese für die Vergleichs-Liposomen bei 67,1 (Soja-PC) und 70,1 % (DOPC), stellte sich die Situation bei den Bolalipid-haltigen Liposomen differenzierter dar. Während bei der 1:4-Mischung aus PC-C32(1,32C6)-PC und DOPC die Freisetzung im Vergleich zum reinen DOPC um fast die Hälfte reduziert wurde (37,9 %), scheint die Beimischung von PC-C32(1,32C9)-PC zu DOPC fast gar keinen Einfluss auf die Freisetzung des Calcein zu haben (63,0 vs. 70,1 %). Mit der Änderung des membranbildenden Lipides zu Soja-PC stieg bei PC-C32(1,32C9)-PC die Freisetzung sogar

noch über die der Vergleichsprobe (85,6 %). Da bei allen Proben in beiden Medien (PBS und SGF) über den kompletten Untersuchungszeitraum keine Änderung der Partikelgrößen mittels DLS festgestellt wurde, ist davon auszugehen, dass die Diffusion des Fluoreszenzmarkers über eine intakte Membran erfolgte.²⁰⁷ Umso bemerkenswerter ist der Unterschied in der Freisetzung in Mischungen mit PC-C32(1,32C9)-PC und DOPC, bzw. Soja-PC. Da die reinen Vesikel beider Membranlipide annähernd gleiche Freisetzungsraten aufweisen, kann die erhöhte Freisetzung bei PC-C32(1,32C9)-PC in der Mischung mit Soja-PC nur durch veränderte Interaktion der beiden Lipidkomponenten erklärt werden (Abb. 47, B). Da die Stofffreisetzung aus Liposomen überdies auch von dem Phasenverhalten der Liposomenmembran abhängig ist, stellen somit auch die unterschiedlichen T_m -Werte der beiden Membranlipide eine mögliche Ursache für die erhöhte Freisetzung dar.²⁰⁸ Möglich ist dabei, dass die Bolalipid-Moleküle ($T_m = 20,7 \text{ °C}$) in steiferen Membranbereichen der heterogenen Soja-PC-Mischung Störungen in der Packungsdichte hervorrufen, durch welche die Diffusion der Calcein erleichtert wird.²⁰⁹ Ebenso ist ein unterschiedlicher Einfluss der beiden Membranlipide auf die Art der Liposomen möglich (Lamellarität), da alle Vesikel vor der Messung nicht extrudiert wurden. Letztlich lässt sich aus diesem Effekt ableiten, dass die Membranstabilisierung von Archaeosomen neben dem verwendeten Bolalipid auch stark vom membranbildenden Lipid abhängt.

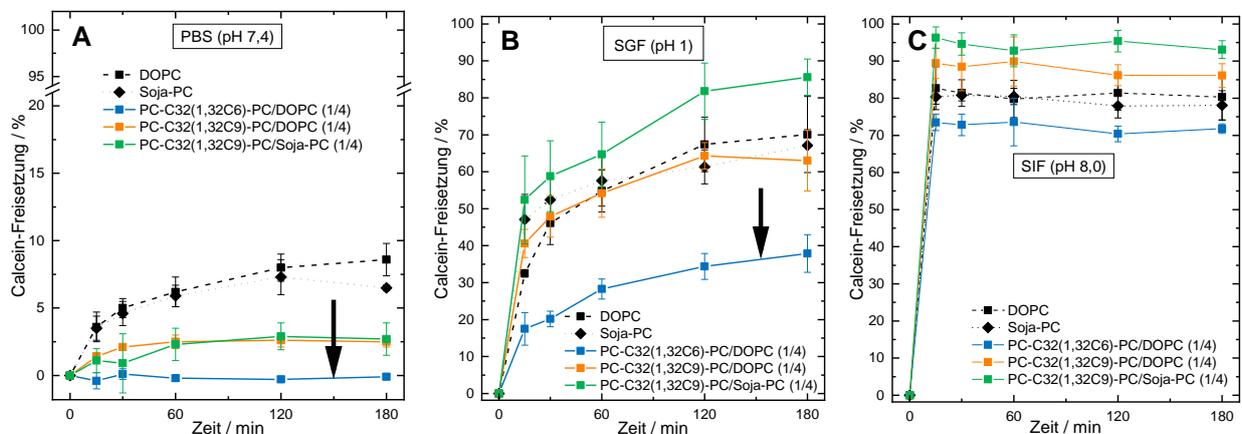


Abbildung 47: Calcein-Freisetzung von Bolalipid-haltigen Vesikeln (farbige Graphen) während der Inkubation in verschiedenen Verdauungsmedien: (A) PBS, (B) SGF und (C) SIF. Als Referenzen ist die Calcein-Freisetzung aus Vesikeln, bestehend aus den konventionellen Lipiden DOPC und Soja-PC, dargestellt (schwarze Graphen).²⁰⁷

Bei der Inkubation der Vesikel in SIF zeigte sich gegenüber den beiden anderen Medien bei allen Proben eine schnelle und starke Calcein-Freisetzung (Abb. 47, C). Lediglich für die 1:4-Mischung aus PC-C32(1,32C6)-PC und DOPC lag die Freisetzung nach drei Stunden mit 71,8 % unter dem Wert der Vergleichsprobe (DOPC: 80,3 %). Alle anderen Proben wiesen ähnliche (Soja-PC: 78,1 %) oder höhere Freisetzungsraten auf (PC-C32(1,32C9)-PC mit

DOPC: 86,1 % oder mit Soja-PC: 93,1%). Aus Partikelgrößenmessungen konnte zudem bei allen Proben mit einer Änderung der Partikelgröße auf 2 - 12 nm auf die Solubilisierung der Vesikel zu Mischmizellen rückgeschlossen werden, für welche die dem Verdaumedium zugesetzten Gallensalze verantwortlich sind. Eine in der Literatur für Archaeosomen aus natürlichen TEL beschriebene erhöhte Stabilität gegenüber dem Abbau durch Gallensalze^{92, 210} konnte somit für die in dieser Arbeit dargestellten Bolalipide nicht nachgewiesen werden. Gleichzeitig eröffnet die Freisetzung verkapselter Arzneistoffe im Darmlumen eine neue Möglichkeit der Anwendung für Bolalipide dieser Arbeit. Da die meisten der bisher oral verfügbaren Arzneistoffe über die Enterozyten des Darmlumens in den Blutkreislauf gelangen, könnten Liposomen, welche durch die neuartigen Bolalipide gegenüber dem Magensaft stabilisiert sind, ihre „Fracht“ unbeschadet bis ins Darmlumen transportieren, wo diese dann freigesetzt wird und resorbiert werden kann (verzögerte Freigabe, *delayed release*).

5 Zusammenfassung und Ausblick

Die vorliegende Arbeit ist Bestandteil einer langjährigen Forschung am Wissenschaftsstandort Halle (Saale) mit den Schwerpunkten der Synthese, umfassenden physikochemischen Charakterisierung und des technologischen Nutzens von artifiziellen bipolaren Phospholipiden. In über 30 Jahren Forschungsarbeit, welche vorrangig von Grundlagenforschung getragen war, wurden dabei wichtige Erkenntnisse zur Synthese und Struktur von bipolaren Phospholipiden und dem Zusammenhang zu deren Aggregations- und Mischungsverhalten zusammen getragen.

Die vorliegende Arbeit basiert auf den Erkenntnissen der langjährigen Forschung und kann gleichzeitig als weiterer Schritt zur angewandten Forschung gesehen werden. Das Hauptziel dieser Arbeit stellte die Synthese neuartiger, artifizieller Phospholipide dar, welche ähnliche membranstabilisierende Eigenschaften wie ihre natürlichen Vorbilder, die Tetraetherlipide aufweisen sollten. Da deren Extraktion und Standardisierung nach wie vor nur schwer möglich ist, sowie alle bisherigen artifiziellen Phospholipide mit membranstabilisierenden Eigenschaften einer umfangreichen Synthese unterliegen, lag der weitere Fokus auf einem synthetischen Zugang, der sich durch möglichst wenige und einfach zu handhabende Reaktionschritte auszeichnet. Diese Rahmenbedingungen resultierten dabei in der Darstellung einer homologen Reihe von 1,32-dialkylierten Bis(phosphocholinen) als eine neue Klasse einkettiger Bolalipide.

Der verwendete Syntheseweg zur Darstellung der neuartigen Bis(phosphocholine) ist in der vorliegenden Arbeit ausführlich beschrieben. Gleichzeitig sind alle Zwischen- und Endprodukte im Rahmen der Promotion analytisch charakterisiert und in wissenschaftlichen Fachzeitschriften veröffentlicht wurden.^{101, 145}

Der Hauptschritt für die Synthese der Bis(phosphocholine) erfolgte über die Darstellung der korrespondierenden 1, ω -Diolen. Der Zugang zu diesen Diolen mit lateraler Alkylverzweigung fand unter der Verwendung einer nach ZIETHE beschriebenen Kupfer-katalysierten GRIGNARD-Bis-Kupplung zwischen 1, ω -Dibromiden als Mittelstücke und THP-geschützten, alkylverzweigten (Pseudo)halogenalkanolen als Seitenstücke statt.

Da die Synthese des Mittelstücks bereits in der Literatur beschrieben war, lag das Hauptaugenmerk auf der Synthese der Seitenstücke. Von diesen wurde eine umfangreiche Substanzbibliothek an THP-geschützten (Pseudo)halogenalkanolen aufgebaut, die sich in primäre und sekundäre Bromide, sowie sekundäre Tosylate aufgliedern lässt. Somit konnte auch der Einfluss der unterschiedlichen funktionellen Gruppen auf die GRIGNARD-Bis-Kupplung untersucht werden.

Bei der Darstellung der primären Bromide gelang es unter der Verwendung der APPEL-Reaktion einen effektiver Zugang aus 1,x-Diolen zu etablieren. Ebenso konnte für die Darstellung der Tosylate ein synthetischer Zugang mittels One-Pot-Synthese aus 1,x-Diolen aufgezeigt werden.

Zur Einführung der Alkylverzweigungen dienten zwei verschiedene Methoden. Zunächst wurden δ -alkylsubstituierte Lactone als Grundbaustein der nachfolgenden Seitenstücksynthese verwendet. Da deren kommerzielle Verfügbarkeit jedoch auf wenige Alkylkettenlängen begrenzt war, wurde eine weitere Möglichkeit zur Einführung variabler Alkylkettenmuster gesucht. Dafür wurde eine Methode basierend auf einer GRIGNARD-Monokupplung von Alkylmagnesiumbromiden an 5-Bromvaleriansäurechlorid entwickelt. Durch diese Synthese konnte ein breites Spektrum an 1-Bromalkan-5-onen mit variablen Alkylverzweigungen gewonnen werden, da lediglich die Löslichkeit der Alkylmagnesiumbromide in dem verwendeten etherischen Lösungsmittel den limitierenden Faktor der Reaktion darstellte. Durch anschließende Reduktion der Bromketone war somit ein effektiver Zugang zu primären Bromalkoholen mit einer hohen Variabilität an Alkylverzweigungen gefunden worden. Um den aus vorherigen Arbeiten abgeleiteten Effekt zusätzlicher Methylverzweigungen weiter untersuchen zu können, wurden auf diese Weise neben *n*-verzweigten Seitenstücken auch Derivate mit isoprenoider Struktur dargestellt.

Alle dargestellten Mittel- und Seitenstücke fanden anschließend Eingang in die Kupferkatalysierte GRIGNARD-Bis-Kupplung als zentrale Reaktion der C-C-Knüpfung. Hierbei zeigte sich, dass nur die primären Bromidderivate in ihre entsprechenden metallorganischen Verbindungen umsetzbar waren oder mit solchen unter C-C-Knüpfung reagierten. Durch modifizierte Reaktionsführung und Reinigung war es so möglich, eine Optimierung der Ausbeuten bis zu 60 % zu erreichen. Eine GRIGNARD-Kupplung an oder mit den dargestellten sekundären Bromiden oder Tosylaten war nicht möglich.

Durch nachfolgende Abspaltung der THP-Ether ließen sich aus den dargestellten Bis(tetrahydropyranylether) die 1,32-alkylverzweigten Diole gewinnen, sodass insgesamt bis zum Diol eine praktikable, fünfstufige Syntheseführung entwickelt wurde, die unter Laborarbeiten problemlos im Multigramm-Maßstab durchführbar war.

Problematisch gestaltete sich jedoch die abschließende Überführung der Diole in die Bis(phosphocholine) aufgrund ihrer sekundären Alkoholfunktionen. Zielführend wurde hier ein bewährtes Verfahren nach EIBL und HIRT, bzw. ZIETHE und DRESCHER modifiziert, wengleich die Ausbeuten der Phosphorylierung und Quaternisierung noch weiteres Verbesserungspotential haben und denen von primären Alkoholen deutlich unterlegen sind.

Um das Problem der schlechten Phosphorylierung an sekundären Alkoholen zu umgehen, wurden neben dem beschriebenen Syntheseweg zur Darstellung 1,32-alkylverzweigter Bis(phosphocholine) auch Ansätze zur Synthese 2,31-alkylverzweigter Diole, respektive Bis(phosphocholine) untersucht, welche jedoch nicht beendet werden konnten.

Positiv gestaltete sich dagegen die Synthese eines PC-C32-PC-Derivates mit vier mittelständigen Methylverzweigungen. Als Grundlage dieser Synthese diente dabei der Naturstoff Crocin. Durch ein modifiziertes Verfahren aus Extraktion und basischer Umesterung konnte dessen Aglycon Crocetin als Dimethylester gewonnen werden, welcher anschließend in weiteren Schritten zum Dibromid 1,16-Brom-2,6,11,15-tetramethylhexadecan umgesetzt wurde. Im Sinne der bereits erprobten GRIGNARD-Bis-Kupplung nach ZIETHE konnte unter Verwendung von 8-Brom-1-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]octan und weiteren Reaktionschritten das Bolalipid PC-C32(10,14,19,23Me)-PC dargestellt werden.

Nachfolgend wurde in physiko-chemischen Untersuchungen das Aggregationsverhalten der Bolalipide mit PC-C32(1,32C n)-PC-Struktur und des PC-C32(10,14,19,23Me)-PC in wässriger Volumenphase untersucht. DSC-Untersuchungen zeigten dabei ein kettenlängen- und temperaturabhängiges Aggregationsverhalten auf. Im Gegensatz zu den Bolalipiden des unverzweigten PC-C n -PC-Typs weisen deren 1,32-alkylverzweigte Derivate kein einheitliches Aggregationsverhalten auf, sondern differenzieren sich zum Teil deutlich voneinander. Dabei lassen sich die neuen Bolalipide grob in mehrere Gruppen unterteilen:

- Die beiden Derivate ($n = 3$ und 4) weisen hohe T_m -Werte und eine ausgeprägte Hysterese auf. Erst bei hohen Temperaturen (63,1 bzw. 51,3 °C) kommt es zu einem Phasenübergang mit hohen Enthalpiewerten (95 bzw. 90 kJ/mol) von lamellar angeordneten Flächen zu einer noch nicht näher charakterisierten Aggregationsform; Turbidimetriedaten deuten dabei auf die Bildung von Mizellen oder Fasern hin.
- Derivate mit einer mittleren Länge der Alkylkettenverzweigungen ($n = 5 - 9$) weisen dagegen unterhalb T_m vorrangig die Aggregation zu Nanofasern bei gleichzeitig erniedrigten T_m -Werten auf. Dieser Effekt deutet darauf hin, dass durch die zusätzlichen Alkylverzweigungen die Packungsdichte der Fasern erniedrigt ist. Diese Annahme wird auch bestärkt, da Stabilitätsdaten daraufhin deuten, dass Fasern der C5- und C8-Derivate nicht über einen längeren Zeitraum stabil waren, sondern die Umbildung zu flächenartigen Aggregationsformen beobachtet wurde.
- Den starken Gegensatz zu den anderen Lipiden dieser Gruppe bildet dabei PC-C32(1,32C6)-PC. Bei diesem muss sogar von einer Stabilisierung des Faser-netzwerkes durch die n -Hexylsubstituenten ausgegangen werden, da die Fasern im

Gegensatz zu denen der PC-C_n-PC-Lipide auch bei Temperaturen oberhalb der Hauptumwandlung stabil bleiben und nicht zu Mizellen zerfallen.

- Warum hingegen PC-C32(1,32C7)-PC ein komplett abweichendes Aggregationsverhalten (unterhalb T_m Wurmmizellen und oberhalb Vesikel) aufweist, konnte noch nicht aufgeklärt werden. Hier sind weitere Arbeiten nötig, besonders da es sich bei PC-C32(1,32C7)-PC um das erste einsträngige Bolalipide handelt, welches in Reinform bereits Vesikel auszubilden vermag. Über SAXS und SANS Messungen könnten dabei weitere Informationen zur Molekülanordnung in beiden Lipidaggregaten gewonnen werden.
- Die beiden Bolalipide mit den längsten Verzweigungen (n = 12 und 15) zeigen wiederum ähnliche Eigenschaften, wie eine schlechte Löslichkeit in Wasser, auf. Weiterhin aggregieren beide zu flächigen Formen, wenngleich die Aggregate des C15-Lipides deutlich größere Ausmaße aufweisen. EM-Aufnahmen des C15-Derivat deuten zudem auf die Bildung geschlossener Vesikel (Liposomen) hin.
- Aus DSC-Untersuchungen der Derivate mit isoprenoider Struktur (n = Amyl, Geranyl und Phytanyl) lässt sich schlussfolgern, dass der Einfluss zusätzlicher Methylverzweigungen der lateralen Alkylkette stärker hervorzuheben ist, als eine Verlängerung dieser um die gleiche Anzahl an Methylenheiten. Aussagen über das Aggregationsverhalten der Derivate mit isoprenoider Struktur lassen sich eher auf die einzelnen Lipide bezogen treffen, als über die ganze Klasse. So weist das Amyl-Derivat ein Aggregationsverhalten auf, welches eher den C3/C4-Derivaten gleicht, wohingegen die Geranylsubstituenten eine Aggregation zu flächigen und bruchstückartigen Formen bedingen. PC-C32(1,32Phytanyl)-PC hingegen ist das einzige Bolalipid mit PC-C32(1,32C_n)-PC-Struktur, welches über den gesamten Messbereich keine Phasenumwandlung aufweist. Ähnlich wie das C15-Derivat aggregiert es zu großen flächenartigen Aggregaten mit zum Teil vesikelähnlichen Strukturen.
- Die DSC-Daten des Crocin-basierenden Bolalipides PC-C32(10,14,19,23Me)-PC stellen sich kongruent zu dem von HEISER dargestellten Bolalipid PC-C32(10,23Me)-PC dar. Aus diesen Daten ergibt sich die These, dass der Einbau von (bereits kleinen) Alkylverzweigungen im mittleren Bereich der durchspannenden Alkylkette einen deutlich größeren Einfluss auf ein verändertes Aggregationsverhalten gegenüber lateralen Alkylverzweigungen hat.

Die vorliegende Arbeit stellt insofern einen nicht unbedeutenden Fortschritt in der Forschung an einkettigen, bipolaren Lipiden dar, da im Gegenstand der Arbeit erstmals Bolalipide synthetisiert wurden, die ein neuartiges Aggregationsverhalten aufweisen. Hierunter befinden

sich auch Lipide, die bereits in Reinform vesikelartige Aggregationsformen ausbilden. In weiterführenden Experimenten, allen voran Mischungsstudien mit konventionellen Phospholipiden, konnte für die untersuchten C6 und C9-Derivate eine Mischbarkeit mit ungesättigten Phospholipiden (POPC und DOPC) nachgewiesen werden. Auf Grundlage dieser Mischbarkeit konnten durch Frau Dr. SINDY MÜLLER Liposomen aus den beiden Bolalipiden und Phospholipiden (Archaeosomen) hergestellt werden, welche bezüglich ihrer Art und Stabilität in verschiedenen Medien, u.a. Verdaumedien wie künstliche Magenflüssigkeit, untersucht wurden. Hierbei konnte vor allem dem C6-Derivat ein stabilisierender Einfluss auf die Membranstabilität der Archaeosomen im Vergleich zu herkömmlichen Liposomen nachgewiesen werden, wenngleich dies nicht in allen untersuchten Verdaumedien der Fall war.

Die Ergebnisse dieser Arbeit und der nachfolgenden Untersuchungen zeigen somit auf, dass es möglich ist, durch modifizierte einsträngige Bolalipide stabilisierende Effekte in liposomalen Formulierungen zu erzielen. Durch die in dieser Arbeit dargestellten Lipide besteht nun die Möglichkeit die Anwendung artifizierender Bolalipide auf Basis einer durchspannenden Alkylkette als Transportvehikel für Arzneistoffe weiter zu erforschen und einen nächsten Stufe in Richtung der praktischen Anwendung zu gehen.

Gleichzeitig besteht immer noch der Bedarf und die Möglichkeit die Strukturen weiter zu modifizieren. Ein wichtiger Ansatzpunkt kann dabei der vorliegenden Arbeit mit der Einführung von Alkylverzweigungen in der Mitte der durchspannenden Kette entnommen werden.

6 Experimenteller Teil

6.1 Analysemethoden und Reinigungsverfahren

6.1.1 Chromatographische Methoden

Dünnschichtchromatographie

Als Analysemethode zur Bestimmung synthetischer Reaktionsverläufe und zur Reinheitskontrolle von Ausgangsstoffen, Zwischen- und Endprodukten diente die Dünnschichtchromatographie (DC). Als DC-Platten wurden mit Kieselgel 60 und Fluoreszenzindikator F_{254} beschichtete Aluminiumplatten der Firma *Merck* (Darmstadt, Deutschland) und der Firma *Macherey-Nagel* (Düren, Deutschland) verwendet. Die Schichtdicke betrug dabei 0,2 mm. Die Substanzen wurden in einem entsprechenden Lösungsmittel gelöst und mit einer dünnen Kapillare auf die DC-Platten aufgebracht. Anschließend erfolgte die Chromatographie unter Kammersättigung. Als flüssige Phase kamen verschiedene Laufmittel und Laufmittelmischungen (V/V) zum Einsatz:

LM 1	Heptan	LM 9	Heptan/Ethylacetat 3/7
LM 2	Heptan/Diethylether 19/1	LM 10	Chloroform
LM 3	Heptan/Diethylether 9/1	LM 11	Chloroform/Diethylether 9/1
LM 4	Heptan/Diethylether 8/2	LM 12	Chloroform/Diethylether 8/2
LM 5	Heptan/Chloroform 2/8	LM 13	<i>n</i> -Butanol/Essigsäure/Wasser 4/1/1
LM 6	Heptan/Chloroform 1/9	LM 14	Chloroform/Methanol/Ammoniak 50/50/7
LM 7	Heptan/Ethylacetat 9/1	LM 15	Chloroform/Methanol/Ammoniak 50/50/9
LM 8	Heptan/Ethylacetat 7/3	LM 16	Chloroform/Methanol/Ammoniak 50/50/15

Folgende Detektionsverfahren kamen zum Einsatz:

- UV-Licht der Wellenlänge $\lambda = 254$ nm. Detektierbare Analysesubstanzen mit chromophorem System wurden dabei durch Lumineszenzlöschung als dunkle Flecken auf der DC-Platte sichtbar.
- Bromthymolblau-Lösung (0,2 g Bromthymolblau und 0,4 g KOH wurden in wenig Ethanol gelöst und mit destilliertem Wasser auf 1,0 l aufgefüllt) als sensitiver Nachweis für Verbindungen mit lipophilem Charakter. Die Empfindlichkeit konnte durch das Bedampfen mit Ammoniak erhöht werden.

- Molybdat-Phosphat-Spray ($\text{H}_3[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}]$) zur Detektion Phosphor-haltiger Verbindungen. In Abhängigkeit von der Konzentration erschienen dunkelblaue bis grünblaue Flecken.

Säulenchromatographie

Zur chromatographischen Aufarbeitung von Ausgangs-, Zwischen- und Endprodukten kam die Säulenchromatographie zum Einsatz. Als stationäre Phase diente Kieselgel 60 der Firma *Merck* (Darmstadt, Deutschland) mit einer Korngröße von 0,063 – 0,200 mm für die Schwerkraft-getriebene Chromatographie bzw. Kieselgel 60 mit einer Korngröße von 0.040 – 0.063 mm für die Flash-Chromatographie.

Als Elutionsmittel dienten Heptan und Chloroform, sowie Heptan/Diethylether-, Chloroform/Diethylether-, Heptan/Chloroform- und Chloroform/Methanol/Ammoniak-Mischungen unterschiedlicher Zusammensetzung. In der Regel wurde die Polarität der Elutionsmittel während der Chromatographie diskontinuierlich erhöht. Bei säurelabilen Substanzen wurden der mobilen Phase noch 0,5 % (V/V) Triethylamin zur Phlegmatisierung des Kieselgels zugesetzt. Die Detektion der einzelnen Fraktionen erfolgte mittels DC. Zur Durchführung der Säulenchromatographie wurden verschiedene Methoden verwendet:

- Trocken gepackte Säulen, Methode A: Hierbei wurde mit einem Verhältnis Kieselgel/Substanz von 10/1 (m/m) gearbeitet, die benötigte Menge Kieselgel trocken in die Säule eingefüllt und anschließend mit dem Elutionsmittel konditioniert. Die Auftragung der Substanz erfolgte in diesem Fall als Lösung in wenigen Millilitern eines geeigneten Lösungsmittels.
- Trocken gepackte Säulen, Methode B: Hierbei wurde ebenfalls mit einem Verhältnis Kieselgel/Substanz von 10/1 (m/m) gearbeitet und die benötigte Menge Kieselgel trocken in die Säule eingefüllt. Anschließend erfolgte die Aufbringung der auf Kieselgel adsorbierten Substanz und die Elution mit geeigneten Laufmitteln. Zur Adsorption der Substanz auf Kieselgel wurde in einem Verhältnis von Kieselgel/Substanz 1/1 (m/m) beide Stoffe in einem Rundkolben unter Hilfe eines geeigneten Lösungsmittels suspendiert und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Idealerweise wurden hierfür niedrig siedende Lösungsmittel wie Diethylether oder Dichlormethan verwendet.
- Eingeschwemmte Säulen: Die benötigte Kieselgelmenge wurde in einem Verhältnis von Kieselgel/Substanz 50/1 (m/m) berechnet, extern mit dem Elutionsmittel suspendiert und unter kontinuierlichem Elutionsmittelstrom in die Säule

eingeschwemmt. Die Auftragung der Substanz erfolgte als Lösung in wenigen Millilitern eines geeigneten Lösungsmittels.

MPLC

Als weitere Methode zur Trennung und Reinigung, vorwiegend für Endprodukte, diente die MPLC. Als Trennmittel diente Kieselgel 60 der Firma *Merck* mit einer Korngröße von 0,040 – 0,063 mm. Die verwendeten Polypropylenkartuschen oder Glassäulen wurden mittels eines *Cartriger C-670* befüllt, das Sammeln der Fraktionen geschah mit Hilfe eines *Fraction Collector C-660*. Als Pumpe diente das *Pump Module C-601* und der *Pump Manager C-615*, allesamt der Firma der Firma *Büchi* (Flawil, Schweiz). Die Probenauftragung erfolgte über eine Probenschleife mit einem Injektionsvolumen von maximal 15 ml. Als Elutionsmittel kamen Heptan, sowie verschiedene Heptan/Diethylether-, Heptan/Chloroform-, Chloroform/Methanol- und Chloroform/Methanol/Wasser-Mischungen zum Einsatz. Die Flussrate und Zusammensetzung der Elutionsmittel wurden entsprechend den Anforderungen an den Trennvorgang angepasst. Die Detektion der Produkte erfolgte sofern möglich mit Hilfe des *UV-VIS-Detektors C-640* oder des *Lichtstreu-Detektors C-650* (beide *Büchi*), sowie durch DC-Untersuchungen der einzelnen Fraktionen.

HPLC

Für die analytische HPLC diente eine *Lichrospher Si 60-5 µm-125 x 4 mm* Säule der Firma *Merck* (Darmstadt, Deutschland) als stationäre Phase. Des Weiteren diente eine *PU 980 Intelligent HPLC-pump* zum Aufbau des Pumpdruckes, sowie ein *LG-1580-02 Ternary Gradient Unit* als Gradientenmischer (beide Firma *Jasco*, Tokio, Japan). Als Detektor diente ein *SEDEX 55 ELS* Detektor der Firma *SEDERE* (Alfortville, Frankreich). Die folgenden Elutionsmittel und der Gradient wurden zur Reinheitsbestimmung der Bis(phosphocholine) **99-110** und **140** genutzt (Abb. 48):

LM A	CHCl ₃ /MeOH/NH ₃	80/19,5/0,5 (V/V/V)
LM B	CHCl ₃ /MeOH/H ₂ O/NH ₃	60/34/5,5/0,5 (V/V/V/V)

Gradient: 0 – 14 min 100 % LM A → 100 % LM B; 14 – 23 min 100 % LM B; 23 – 29 min 100 % LM B → 100 % LM A; 29 – 34 min 100 % LM A (Flussrate: 1 ml/min).²¹¹

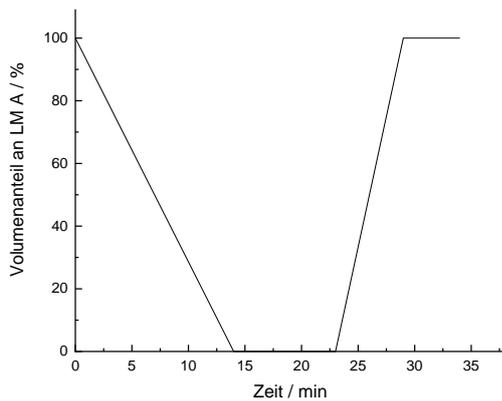


Abbildung 48: HPLC-Gradient nach „Dior“ zur quantitativen Analyse der mittels MPLC-Technik aufgereinigten Bis(phosphocholine) **99-110** und **140** unter Detektion mittels Lichtstredetektor.²¹¹ Als stationäre Phase diente eine NP-Kieselgelsäule.

6.1.2 Massenspektrometrie

ESI-MS

Die Proben wurden in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst und über ein Interface in ein Quadrupol-Massenspektrometer *Finnigan SSQ 710C* der Firma *ThermoElectron* (San José, USA, bzw. *Thermoquest*, Egelsbach, Deutschland) eingesprüht und vermessen. Die Auftragung der Proben erfolgte dabei über eine Spritzenpumpe *Havard Apparatus 22*. Die Ionisation wurde im Elektrospray bei 4,5 kV positiv und negativ durchgeführt. Das Gerät verfügt über eine beheizbare Kapillare (220 °C) und weist eine Flussrate von 20 µl/min auf.

APCI-MS

Substanzen, welcher einer Charakterisierung mittels ESI-MS nicht zugänglich waren, wurden mit Hilfe der APCI-MS vermessen. Die Aufnahme der Spektren erfolgte an dem Massenspektrometer *Expressio S* der Firma *Advion Inc.* (Ithaca, USA). Die Vermessung erfolgte als Lösung der Substanzen am ASAP (Atmospheric-pressure solids-analysis probe) Messkopf. Die Proben wurden dabei mit Hilfe einer Glaskapillare aufgebracht. Das Lösungsmittel wurde anschließend mit Hilfe eines Stickstoffstromes zerstäubt und durch ein Quarzrohr geleitet, welches auf bis zu 450 °C beheizt werden kann. Obwohl die Methode zu den weichen Ionisationsmethoden zählt, waren Fragmentierungen zu beobachten. Die entstandenen Fragment-Ionen waren dabei stets einfach geladen. Die Auftrennung erfolgte auch hier nach dem Verhältnis m/z . Die Aufnahme von Positiv- und Negativ-Spektrum war ebenfalls möglich.

HR-MS

HRMS-Spektren zur Identitätsbestimmung der Endprodukte wurden an einem *LTQ-Orbitrap-XL* Massenspektrometer der Firma *Thermo Fisher Scientific Inc.* (Bremen, Deutschland und Waltham, USA) aufgenommen. Hierfür wurden die gelösten Proben mittels statischer ESI-Ionisation durch eine *Proxeon-Nano-ESI-Quelle* der Firma *Thermo Fisher Scientific* (Bremen, Deutschland) bei 1,3 kV ionisiert.

6.1.3 NMR-Spektroskopie

Die ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren wurden an einem *Varian Gemini 2000* (400 MHz für ^1H -NMR und 100 MHz für ^{13}C -NMR), bzw. an einem *Varian Inova 500* (500 MHz für ^1H -NMR und 125 MHz für ^{13}C -NMR) der Firma *Varian Inc.* (Paolo Alto, USA) aufgenommen. Als interner Standard diente das verwendete Lösungsmittel. Im Fall eines Lösungsmittelgemisches (nur für $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ -Mischungen verschiedener Zusammensetzungen) diente die Hauptkomponente als interner Standard. In der Regel wurde jedoch CDCl_3 als alleiniges Lösungsmittel verwendet; ein Zusatz von CD_3OD war nur bei den Bolalipid-Endstufen zur Erhöhung der Löslichkeit notwendig. Gemessen wurde, soweit nicht anders angegeben, bei 27 °C. Eine Erhöhung der Temperatur auf 50 – 55 °C zur Verbesserung der Löslichkeit war nur bei den langkettigen Diol-Vorstufen der Bolalipide notwendig.

Die Auswertung der ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren erfolgte mit Hilfe des Programmes *MestReNova* der Firma *Mestrelab Research* (Santiago de Compostela, Spanien). Die chemische Verschiebung δ wurde in ppm angegeben und bezieht sich für Signale mit definierten Multiplizitäten auf deren Symmetrieachse. Für diese Signale erfolgte zusätzlich die Angabe der Kopplungskonstante J in Hz. Für Multipletts wurde der Bereich der chemischen Verschiebung angegeben. Für die Multiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), d (Duplett), t (Triplet), quin (Quintett oder auch Pentett), dd (Duplett vom Duplett), dt (Duplett vom Triplet), m (Multiplett). Die Zuordnung der einzelnen C-NMR-Peaks zu den jeweiligen Kohlenstoffatomen erfolgte mit Hilfe publizierter Korrelationspektren.^{52, 104}

6.1.4 Elementaranalyse

Die Gehälter von Kohlenstoff und Wasserstoff in den Verbindungen wurden mit Hilfe eines automatischen Mikroverfahren an einem *CHNS-932* der Firma *Leco-Corporation* (St. Joseph, MI, USA) und an einem *Elemental Vario EL* der Firma *Elementar Analysensysteme GmbH* (Langenselbold, Deutschland) bestimmt.

6.1.5 Schmelzpunktbestimmung

Die Bestimmung der Schmelzpunkte bzw. -bereiche erfolgte als Doppelbestimmung an einem *Boetius*-Mikroheiztisch der Firma *Carl Zeiss* (Jena, Deutschland). Die ermittelten Werte wurden nicht korrigiert.

6.2 Physiko-chemische Methoden

6.2.1 Probenpräparation

Zur Probenpräparation wurden die Bolalipide in dem entsprechenden Dispersionsmittel suspendiert. Sofern nicht anders angegeben diente Reinstwasser *Milli-Q Millipore* der Firma *Merck* (Darmstadt, Deutschland) mit einem spezifischen Widerstand $\rho = 18.2 \text{ M}\Omega$ als Dispersionsmittel. Durch mehrere Zyklen von Vortexen und Erhitzen auf $80 \text{ }^\circ\text{C}$ konnten, soweit nicht anders angegeben, klare Lipiddispersionen erhalten werden.

6.2.2 Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Die DSC-Messungen wurden an einem *MicroCal VP-DSC*-Gerät der Firma *MicroCal Inc.* (Northampton, MA, USA) durchgeführt. Vor den Messungen wurden alle Proben für zehn Minuten unter Vakuum entgast. Die verwendete Probenkonzentration betrug 1 mg/ml . Zur Befüllung der Referenzzelle diente das reine Dispersionsmedium. Für die Messungen wurden Heizraten von 20 bzw. 60 K/h in einem Temperaturintervall von 5 bis $95 \text{ }^\circ\text{C}$ verwendet. Um eine bessere Reproduzierbarkeit zu gewährleisten wurden von jeder Probe mehrere Heiz- und Kühlzyklen aufgenommen. Die erhaltenen Thermogramme wurden abschließend durch Subtraktion des Referenzthermogrammes (Wasser/Wasser- oder Puffer/Puffer-Basislinie) vom jeweiligen Messthermogramm erhalten und mit Hilfe der Software *MicroCal Origin 8.0* ausgewertet.

6.2.3 UV/Vis-Transmissions-Messungen

Die Aufnahme der Transmissions-Messungen erfolgte durch Frau Dr. Sindy Müller am Institut für Physikalische Chemie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Die Transmissionmessungen erfolgten an einem *Litesizer 500* der Firma *Anton Paar GmbH* (Graz, Österreich). Hierfür wurde die Probe ($c = 1 \text{ mg/ml}$ in *Milli-Q Millipore* Reinstwasser) in eine Quarzküvette (*Hellma Analytics*, Müllheim, Deutschland) überführt und in einem Temperaturintervall von 5 bis $80 \text{ }^\circ\text{C}$ ($\Delta T = 1 \text{ K}$) vermessen. Vor jedem Messpunkt

equilibrierte sich das System für fünf Minuten, ehe die Transmission bei einer Wellenlänge $\lambda = 658 \text{ nm}$ für zwei Minuten gemessen und anschließend gemittelt wurde.

6.2.4 Transmission Electron Microscopy (TEM)

Die Präparation und Aufnahme der Proben erfolgte durch Frau Dr. Sindy Müller und Herr PD Dr. Simon Drescher und in Kooperation mit Frau PD Dr. Annette Meister und Herrn Dr. Gerd Hause am Biozentrum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg an einem *Zeiss EM 900* der Firma *Carl Zeiss Microscopy GmbH* (Jena, Deutschland). Die Proben wurden mit einer Konzentration von 1 mg/ml analog der DSC-Probenpräparation hergestellt und mit dem entsprechenden Dispersionmedium auf eine Endkonzentration von 0,05 mg/ml verdünnt. Zur Präparation wurden fünf Mikroliter einer Probe unter definierten Temperaturbedingung auf ein mit *Formvar*-Film beschichtetes Kupfernetz gegeben. Nach einer Minute Inkubationszeit wurde das überschüssige Dispersionsmedium mit Filterpapier entfernt und fünf Mikroliter einer einprozentigen Uranylacetat-Lösung hinzugegeben, welche wiederum nach einer Minute entfernt wurde. Proben, die bei höheren Temperaturen (z.B. 50 °C) präpariert wurden, wurden zusätzlich bei dieser Temperatur für eine Stunde in einem Heizschrank getrocknet und anschließend unter Feuchtigkeitsausschluss bei Raumtemperatur gelagert.

6.2.5 cryo-Transmission Electron Microscopy (cryo-TEM)

Die Präparation und Mikroskopie erfolgten durch Frau Dr. Sindy Müller, Herr PD Dr. Simon Drescher, Frau PD. Dr. A. Meister und Herrn Dr. Gerd Hause. Die Präparation der Proben erfolgte unter kontrollierten Temperatur- und Feuchtigkeitsbedingungen bei 22 °C mit Hilfe eines *EM GP grit plunger* der Firma *Leica* (Wetzlar, Deutschland). Zur Präparation wurde ein Tropfen der Probenlösung (1 ml/ml) auf ein EM-Grid der Firma *Protochip Inc.* (Raleigh USA) aufgetragen, welches mit einem perforierten Polymerfilm (*C-flat™*) beschichtet ist. Das überschüssige Dispersionsmedium wurde anschließend mit einem Filterpapier entfernt, wobei ein dünner Film zurückbleibt, welcher die Löcher des EM-Grid überspannt. Die Vitrifizierung der Probe erfolgte durch plötzliches Abschrecken in flüssigem Ethan. Die präparierten Proben wurden während der gesamten Dauer der mikroskopischen Untersuchung unter 108 K gehalten. Abschließend wurden die Proben an einem *Libra 120 Plus TEM* der Firma *Carl Zeiss Microscopy GmbH* (Jena, Deutschland) bei 120 kV mikroskopiert. Die Aufnahmen wurden mit einer *BM-2k-120 Dual-Speed on axis SSCCD*-Kamera der Firma *TRS* (Moorenweis, Deutschland) aufgenommen.

6.2.6 Freeze-fracture Electron Microscopy (FFEM)

Die Präparation und Mikroskopie erfolgten durch Frau Dr. Sindy Müller, Herr PD Dr. Simon Drescher, Frau PD. Dr. A. Meister und Herrn Dr. Gerd Hause. Die Proben wurden unter Verwendung der Gefriergeräte *JFD 030* und *BAF 060* Firma Bal-Tec (Balzers, Lichtenstein) fixiert und mittels flüssigen Propan eingefroren. Die Proben wurden anschließend mit Platin (2 mm Schicht) und Kohlenstoff (20 mm Schicht) beschichtet und mit einer 4%igen Natriumchloridlösung (*Roth*, Karlsruhe, Germany) behandelt. Danach wurden sie mit destillierten Wasser und Aceton (30 % (V/V)) gewaschen, auf ein Kupfer-Grid aufgebracht und mit einer Formfar-Folie beschichtet. Abschließend wurden die Proben an einem *Libra 120 Plus TEM* der Firma *Carl Zeiss Microscopy GmbH* (Jena, Deutschland) bei 120 kV mikroskopiert. Die Aufnahmen wurden mit einer *BM-2k-120 Dual-Speed on axis SSCCD*-Kamera der Firma *TRS* (Moorenweis, Deutschland) aufgenommen.

6.3 Verwendete Chemikalien

Alle eingesetzten Lösungsmittel wurden gereinigt und getrocknet, sowie unmittelbar vor Gebrauch frisch destilliert.²¹²

Kommerziell erworbene Substanzen

Falls nichts anderes angegeben, wurden die Chemikalien von *Sigma-Aldrich* bezogen und unverändert eingesetzt. 2-Bromethanol und Phosphorylchlorid wurden vor Gebrauch frisch destilliert.

Acetonitril (ACN), > 99,9 % [<i>VWR Chemicals</i>]	2-Brompropan, 99 %
Ammoniaklösung, 32 % [<i>Grüssing</i>]	11-Bromundecan-1-ol, 98 %
Ammoniumchlorid, > 99 % [<i>Grüssing</i>]	5-Bromvaleriansäurechlorid 97 %
Bortrifluoriddiethyletherat, > 46,5 % BF ₃	Bromwasserstoffsäure, 48%
Brom, reinst	Chloroform-d1, 99,8 % [<i>Euriso-top</i>]
1-Bromdodecan, 97 %	Crocin (Fruchtextrakt div. <i>Gardenia</i> -Arten)
2-Bromethanol, 95 %	[<i>Sigma-Aldrich</i>] od. [<i>TCI Chemicals</i>]
1-Brom-3-methylbutan, 96 %	Cyanurchlorid, 99 %
1-Bromoctan, 99 %	δ-Decalacton, 98 %
8-Bromoctan-1-ol, 96 %	1,8-Dibromoctan
1-Brompentadecan, 97 %	3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyran (DHP), 97 %

<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin, 98 %	Natriumsulfat, wasserfrei, 99 % [<i>Grüssing</i>]
4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin (DMAP)	δ-Nonalacton, 98% [<i>Alfa Aesar</i>]
<i>N,N</i> -Dimethylethanolamin, 99,5 %	δ-Octalacton, 98% [<i>Alfa Aesar</i>]
3,7-Dimethyloctan-1-ol, 98 %	1,8-Octandiol, 98 %
δ-Dodecalacton, 98 %	Palladium auf Aktivkohle 10 %
Ethanol, absolut	15-Pentadecanolid, 98 %
16-Hexadecanolid, 97 %	Phytol, 97 %
12-Hydroxystearinsäure	Phosphorylchlorid, 99 %
Imidazol, 99 %	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat (PPTS), 98 %
Isoamylalkohol, 98 %	Salzsäure, 37 % [<i>Grüssing</i>]
Kupfer(II)-chlorid, 99,999 %	Schwefelsäure, 95-97 % [<i>Grüssing</i>]
Kupfer(I)-iodid	Tetrabrommethan, 99 %
Lithiumaluminiumhydrid, 95 %	δ-Tetradecalacton, 98 %
Lithiumbromid, 99+ %	Tetradecandisäure, 99 % [<i>VWR Chemicals</i>]
Lithiumchlorid, 99,99+ %	<i>N,N,N,N</i> -Tetramethylethan-1,2-diamin (TMEDA), 99,5 %
Lithiummethanolat, 98 %	<i>p</i> -Toluolsulfonsäurechlorid, > 98 %
Magnesium, > 99,5 %	<i>p</i> -Toluolsulfonsäuremethylester, 98 %
Malonsäurediethylester, > 98 %	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure-Monohydrat, > 98 %
Methanol-d4, 99,8 % [<i>Euriso-top</i>]	Trimethylamin-Lösung, ethanolisch, 4.2M (31 - 35 Gewichts-%)
Molybdäntrioxid	Triphenylphosphin, 99 %
Molybdänpulver	Triphenylmethanol, 97 %
Natriumbromid [<i>Grüssing</i>]	Tritylchlorid, 98 %
Natriumchlorid, 99,5 % [<i>Grüssing</i>]	
Natriumhydrid, 60 % (m/m) in Paraffinöl	
Natriumhydroxid, 98 % [<i>Grüssing</i>]	

6.4 Synthese und analytische Charakterisierung der Verbindungen

Verbindungen, welche nachfolgend mit (*) gekennzeichnet sind, wurden im Rahmen zweier Diplomarbeiten (Herr Dipl.-Pharm. Florian A. Schöffmann und Herr Dipl.-Pharm. Max Tuchtenhagen) im Arbeitskreis von Herrn PD Dr. Simon Drescher synthetisiert.

Nachfolgend werden verschiedene Synthesemethoden erläutert, welche häufiger in dieser Arbeit Verwendung fanden.

Methode 1A (GRIGNARD-Mono-Kupplung homologer Edukte)

Die Umsetzung von THP-geschützten ω -Bromalkoholen über die Homo-Kupplung zu den entsprechenden 1, ω -Bis(tetrahydropyranylethern) erfolgte nach einer Vorschrift von MOHR.¹⁰³ Hierfür wurde zunächst ein Teil des THP-Ethers (10,5 mmol) in wenig THF (5 ml) gelöst und durch langsames Zutropfen zu Magnesiumspänen (15 mmol) und unter Schutzgasatmosphäre zum entsprechenden metallorganischen GRIGNARD-Reagenz umgesetzt. Die dabei einsetzende Wärmeentwicklung wurde durch Steuerung der Tropfgeschwindigkeit so kontrolliert, dass ein Sieden des Lösungsmittels verhindert wurde. Fortführend wurde nach vollständiger Zugabe des THP-geschützten ω -Bromalkohols der Ansatz für drei Stunden bei 55 °C im Ölbad gerührt. Nach dieser Zeit wurde von dem noch warme Ansatz mittels inerter Filtration das überschüssige Magnesium abgetrennt und zur Bestimmung des Umsatzes an GRIGNARD-Reagenz zurückgewogen. Anschließend wurde die Lösung des GRIGNARD-Reagenz mit Hilfe eines Eisbades auf -10 °C abgekühlt und mit einer frisch präparierten 0,1 molaren Dilithiumtetrachlorocuprat(II)-Lösung (0,5 mmol, in THF) versetzt. Nach zehnminütiger Inkubation mit dem Katalysator wurde die Lösung des zweiten Teiles an THP-geschützten ω -Bromalkohol (10,0 mmol), gelöst in wenig THF (5 ml) unter stetigem Rühren zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde die Reaktion noch ein bis drei Stunden bei 0 °C gerührt und anschließend über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt.

Zur Aufarbeitung wurde kalt gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (100 ml) zugegeben und mehrmals mit Diethylether (3x á 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden abschließend mit Wasser gewaschen, über NaSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Die 1, ω -Bis(tetrahydropyranylether) wurden durch Säulenchromatographie (trocken gepackte Säule, Methode A) mit Hilfe eines Heptan/Diethylether-Gradienten unter Zusatz von 0,5 % TEA und steigender Polarität aus den Rohprodukten erhalten.

Methode 1B (GRIGNARD-Mono-Kupplung von Alkylbromiden an einem Säurechlorid)

Die Umsetzung von Alkylbromiden an Säurechloriden zu den entsprechenden Bromketonen erfolgte nach einer Vorschrift von JURBERG.¹³⁸ Hierfür wurde zunächst eine Lösung des Alkylbromides (10 mmol) in wenig THF (5 ml) durch langsames Zutropfen zu Magnesiumspänen (15 mmol) und unter Schutzgasatmosphäre zum entsprechenden metallorganischen GRIGNARD-Reagenz umgesetzt. Die dabei einsetzende Wärmeentwicklung wurde durch Steuerung der Tropfgeschwindigkeit so kontrolliert, dass ein Sieden des Lösungsmittels verhindert wurde. Fortführend wurde nach vollständiger Zugabe des Alkylbromids der Ansatz für drei Stunden bei 55 °C im Ölbad gerührt. Nach dieser Zeit wurde von dem noch warme Ansatz mittels inerter Filtration das überschüssige Magnesium abgetrennt und zur Bestimmung des Umsatzes an GRIGNARD-Reagenz zurückgewogen. Die Lösung des GRIGNARD-Reagenz wurde zwischenzeitlich bei 4 - 7 °C kaltgestellt. In einem

zweiten Reaktionsgefäß wurde 5-Bromvaleriansäurechlorid (11 mmol) in THF (50 ml) gelöst und der Ansatz unter Schutzgas in einem Methanol-Trockeneisbad auf $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Anschließend erfolgte die Zugabe einer frisch hergestellten 0,1 molaren Dilithiumtetrachlorocuprat(II)-Lösung (0,5 mmol, in THF). Nach zehnminütiger Inkubation wurde die Lösung des GRIGNARD-Reagenz unter stetigem Rühren zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde die Reaktion noch eine weitere Stunde bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend über die Nacht auf Raumtemperatur erwärmt.

Zur Aufarbeitung wurde kalt gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (100 ml) zugegeben und mehrfach mit Diethylether (3x á 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden abschließend mit Wasser gewaschen, über NaSO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Die 1-Bromalkan-5-one wurden durch Säulenchromatographie (trocken gepackte Säule, Methode B) mit Hilfe eines Heptan/Diethylether-Gradienten steigender Polarität aus den Rohprodukten erhalten.

Methode 1C (GRIGNARD-Bis-Kupplung)

Die Darstellung der 1,32-alkylverzweigten Bis(tetrahydropyranylether) aus THP-geschützten α -Bromalkoholen und 1, ω -Dibromiden über die GRIGNARD-Bis-Kupplung erfolgte nach einer Vorschrift von MOHR.¹⁰³ Hierfür wurde zunächst eine Lösung des THP-geschützten α -Bromalkohols (10 mmol) in wenig THF (je nach Löslichkeit 5 - 10 ml) durch langsames Zutropfen zu Magnesiumspänen (15 mmol) und unter Schutzgasatmosphäre zum entsprechenden metallorganischen GRIGNARD-Reagenz umgesetzt. Die dabei einsetzende Wärmeentwicklung wurde durch Steuerung der Tropfgeschwindigkeit so kontrolliert, dass ein Sieden des Lösungsmittels verhindert wurde. Fortführend wurde nach vollständiger Zugabe des THP-geschützten α -Bromalkohols der Ansatz für drei Stunden bei $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ im Ölbad gerührt. Nach dieser Zeit wurde von dem noch warme Ansatz mittels inerter Filtration das überschüssige Magnesium abgetrennt und zur Bestimmung des Umsatzes an GRIGNARD-Reagenz zurückgewogen. Anschließend wurde die Lösung des GRIGNARD-Reagenz mit Hilfe eines Eisbades auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und mit einer frisch hergestellten 0,1 molaren Dilithiumtetrachlorocuprat(II)-Lösung (0,5 mmol, in THF) versetzt. Die Lösung wurde anschließend für zehn Minuten mit dem Katalysator inkubiert. Nachfolgend wurde zu dem Ansatz die Lösung des 1, ω -Dibromides (3,5 mmol), gelöst in THF (50 ml) unter stetigem Rühren zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde die Reaktion noch weitere ein bis drei Stunden bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt.

Zur Aufarbeitung wurde kalt gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (100 ml) zugegeben und mehrmals mit Diethylether (3x á 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden abschließend mit Wasser gewaschen, über NaSO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt.

Die Rohprodukte wurden anschließend durch Umkristallisation vorgereinigt. Hierfür wurden diese in einer geringen Menge Diethylether und THF (V/V, 1/1) aufgenommen und mit Aceton bei 4 - 7 °C gefällt. Der Überstand wurde abgetrennt und die Prozedur noch weitere zwei Mal wiederholt. Die Rückstände wurden vereinigt und die 1,3,2-alkylverzweigten Bis(tetrahydropyranylether) wurden abschließend durch Säulenchromatographie (trocken gepackte Säule, Methode A) mit Hilfe eines Heptan/Diethylether-Gradienten unter Zusatz von 0,25 % TEA und steigender Polarität erhalten. Anmerkung: Für abweichende Stöchiometrie- und Reaktionsverhältnisse sei auf Tab. 5 verwiesen.

Methode 2 (Einführung einer THP-Schutzgruppe)

Die Einführung der THP-Schutzgruppen erfolgte in Anlehnung an eine Vorschrift von MIYASHITA.¹¹¹ Hierfür wurde eine Lösung des Alkoholderivates (1 mmol) in abs. Methylchlorid mit einem Überschuss an DHP (1,8 mmol) versetzt und 0,1 mmol PPTS zugegeben. Die Lösung wurde für 24 h (primäre Alkohole), respektive 48 h (sekundäre Alkohole), gerührt und anschließend mit einem äquivalenten Volumen Wasser aufgearbeitet. Die separierte wässrige Phase wurde noch zweimal mit Methylchlorid gewaschen und die organischen Phasen vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Vakuumrotationsverdampfer eingeengt. Soweit nicht anders angegeben, wurden die Rohprodukte durch Säulenchromatographie (trocken gepackte Säule, Methode A) mit Hilfe eines Heptan/Diethylether-Gradienten unter Zusatz von 0,5 % TEA und steigender Polarität gereinigt.

Methode 3 (Reduktion von Carbonsäureestern und Ketonen)

Zur Reduktion der Ester und Ketone wurde in Anlehnung an eine Vorschrift des Organikums gearbeitet.¹⁴¹ Hierfür wurde zunächst LiAlH₄ (0,3 mmol für Ketone, 1,1 mmol für Carbonsäureester und 1,2 mmol für Diester) in abs. Diethylether suspendiert und der Ansatz in einer Eis/Kochsalz-Mischung auf -10 °C abgekühlt. Anschließend wurde der in abs. Diethylether gelöste Ester, bzw. das Keton (1 mmol) unter starkem Rühren langsam zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde der Ansatz für 24 h bei Raumtemperatur weiter kräftig gerührt. Eine Ausnahme stellen hierbei jedoch die Ketone mit Bromsubstituenten dar. Bei diesen wurde für die weitere Reaktionszeit die Kühlung auf -10 °C beibehalten, um eine reduktive Abspaltung des Bromsubstituenten so gering wie möglich zu halten. Beide Arten der Reaktionsführung wurden abschließend wässrig aufgearbeitet. Dabei wurde zunächst der Ansatz in ein Becherglas überführt und vorsichtig mit Eiswasser versetzt. Der entstehende Niederschlag wurde durch Zugabe verdünnter Schwefelsäure aufgelöst und die organische Phase im Scheidetrichter abgetrennt. Die wässrige Phase wurde noch mehrfach mit Diethylether extrahiert und nachfolgend die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄

getrocknet, filtriert und am Vakuumrotationsverdampfer eingengt. Die aus den Bromketonen resultierenden Bromalkohole wurden durch Säulenchromatographie (trocken gepackte Säule, Methode B) mit Hilfe eines Heptan/Diethylether-Gradienten steigender Polarität gereinigt. Die aus den δ -Lactonen und Diestern resultierenden Dirole wurden bei hinreichender Kettenlänge in Heptan oder Petrolether umkristallisiert oder alternativ durch Säulenchromatographie (trocken gepackte Säule, Methode B) mit Hilfe eines Chloroform/Heptan-Gradienten steigender Polarität gereinigt.

Methode 4 (Monobromierung mittels APPEL-Reaktion)

Die Monobromierung der 1,x-Alkandiole erfolgte in Anlehnung an einer Vorschrift von OISHI.¹³⁵ Hierfür wurde eine Lösung des Diols (10 mmol) in abs. Methylenchlorid (40 ml) zunächst mit Hilfe eines Wasserbades auf 10 °C temperiert. Anschließend wurde der Lösung unmittelbar nacheinander Triphenylphosphin (10,2 mmol) und Tetrabrommethan (10,2 mmol) im leichten Überschuss zugegeben. Die resultierende exotherme Reaktion wurde durch die Kühlung des Reaktionsansatzes aufgefangen und dieser anschließend über 20 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde ein Teil des Lösungsmittels im Vakuumrotationsverdampfer vorsichtig entfernt und nachfolgend mit einer der Reagenzienmasse äquivalenten Menge an Kieselgel das Rohprodukt auf Kieselgel adsorbiert. Die erhaltene, trockene Masse wurde anschließend auf eine Kieselgelsäule aufgetragen (trocken gepackte Säule, Methode B). Die säulenchromatographische Reinigung der 1-Bromalkan-x-ole erfolgte mit Hilfe eines Heptan/Ether-Gradienten (V/V) steigender Polarität.

Methode 5 (Phosphorylierung und Quaternisierung von Alkoholen)

Die Darstellung der 1,3,2-alkylverzweigten Bis(phosphocholine) aus den zugehörigen 1, ω -Diolen durch Phosphorylierung und Quaternisierung erfolgte nach einer modifizierten Vorschrift von ZIETHE.⁹¹ Hierfür wurde zunächst in einem ausgeheizten Kolben und unter Schutzgasatmosphäre das frisch destillierte Phosphorylierungsmittel β -Bromethylphosphorsäuredichlorid (14 mmol) in abs. Chloroform (50 ml) vorgelegt und das Diol (1 mmol) in einer Portion zugegeben. Der Ansatz wurde anschließend für 24 h bei 55 - 60 °C im Ölbad gerührt. Danach wurde TEA (8 mmol) in Chloroform (5 ml) dem Ansatz vorsichtig zugetropft und der entstandene Rauch (Chlorwasserstoff) durch Einleitung von Schutzgas abgeleitet. Der Ansatz wurde nun weitere 48 h bei 55 - 60 °C gerührt, ehe durch die Zugabe von Eis die Phosphorylierungsreaktion gestoppt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde dann für weitere zwei Stunden stark gerührt und anschließend aufgearbeitet. Hierfür wurden die beiden Phasen vorsichtig im Scheidetrichter getrennt, die wässrige Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung (50 ml) versetzt und zweimal mit Chloroform (je 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zur vollständigen Hydrolyse in einer THF/Wasser-

Mischung (9/1, V/V, 20 ml) aufgenommen und für ca. zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Ansatz vorsichtig eingeengt und für 15 min über Phosphorpentoxid im Vakuum getrocknet. Zur Quaternisierung wurde der Ansatz in einer Mischung aus abs. Chloroform (25 ml) und Acetonitril (25 ml) aufgenommen und mit einer 4,2 molaren, ethanolischen Trimethylaminlösung (20 mmol TMA) versetzt. Abschließend wurde der Ansatz für drei bis sechs Tage auf 40 °C im verschlossenen Kolben erhitzt und mindestens weitere sieben Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen.

Zur Reinigung wurde der Ansatz eingeengt und mit der im Kapitel 2.2.2.3 beschriebenen MPLC-Technik unter Verwendung eines Gradienten mit steigender Polarität aus Chloroform/Methanol (1/1, V/V, Laufmittel „A“) und Wasser („B“) aufgereinigt. Die identifizierten Bis(phosphocholine) wurden nach dem Einengen über Phosphorpentoxid im Vakuum getrocknet. Für analytische Arbeiten wurden die Bis(phosphocholine) in einem geringen Volumen Chloroform/Methanol (1/1, V/V) aufgenommen und mit Aceton bei 4 - 7 °C gefällt. Der, bis auf beim Geranyl- und Phytanylderivat, entstandene weiße Niederschlag wurde anschließend bei 5 °C abzentrifugiert und der Niederschlag über Phosphorpentoxid im Vakuum getrocknet.

6.4.1 Synthese der Ausgangsverbindungen

6.4.1.1 Synthese der 1-Bromalkane

1-Brom-3-methylbutan – 53

Die Verbindung **53** wurde durch Bromierung mittels Bromwasserstoffsäure/Schwefelsäure unter Rückflusssieden aus 3-Methylbutan-1-ol und anschließender Destillation gewonnen; Bp: 119 °C. Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²¹³

(3RS)-1-Brom-3,7-dimethyloctan – 54

Die Verbindung **54** wurde durch Bromierung mittels Bromwasserstoffsäure/Schwefelsäure aus (3RS)-3,7-Dimethyloctan-1-ol unter Rückflusssieden gewonnen und durch Säulenchromatographie mit Heptan gereinigt; R_f: 0,51 (LM 1). Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²¹⁴

(3RS,7R,11R)-1-Brom-3,7,11,15-tetramethylhexadecan – 55

Die Verbindung **55** („Phytanyl bromid“) wurde aus (2E,7R,11R)-3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol („Phytol“) nach einer Vorschrift von SCHWARZ hergestellt.¹¹⁴ Hierfür wurden zunächst 0,37 mol (100 g) Phytol in einer abgedichteten Hydrierapparatur mit je 50 ml Essigester und absoluten Ethanol versetzt und unter Palladium-Katalyse mit Wasserstoff bis zur vollständigen Umsetzung zum Phytanol ((3RS,7R,11R)-3,7,11,15-Tetramethylhexadecan-1-ol) hydriert. Anschließend wurden 15,0 g (50,24 mmol) des

filtrierten Rohproduktes nach Methode 2 zum Tetrahydropyranylether umgesetzt. Der säulenchromatographisch mittels Heptan/TEA 0,5 % aufgereinigte THP-Ether wurde anschließend nach SCHWARZ in das entsprechende Bromalkan **55** überführt. Hierfür wurde in situ Triphenylphosphindibromid durch Zutropfen von 9,90 g (61,98 mmol) Brom in eine auf 0 °C gekühlte Lösung von 16,27 g (62,03 mmol) Triphenylphosphin in Methylenchlorid (200 ml) hergestellt. Nach vollständiger Umsetzung erfolgte die Zugabe des in Methylenchlorid (20 ml) gelösten THP-Ethers (10,78 g, 28,17 mmol). Der Ansatz wurde anschließend bei Raumtemperatur für 16 h gerührt und nachfolgend wässrig (200 ml) aufgearbeitet. Die wässrige Phase wurde mit Methylenchlorid (2x 50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel evaporiert. Das erhaltene (3*RS*,7*R*,11*R*)-1-Brom-3,7,11,15-tetra-methylhexadecan **55** wurde säulenchromatographisch (trocken gepackte Säule, Methode B) mit Heptan aufgereinigt. R_f: 0,54 (LM 1). Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²¹⁵

6.4.1.2 Synthese der ω-Brom-1-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]alkane

11-Brom-1-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]undecan – 2

Die Verbindung **2** wurde aus kommerziell erhältlichen 11-Bromundecan-1-ol **1** (25,21 g, 100,36 mmol) nach Methode 2 dargestellt; R_f: 0,50 (LM 4). Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²¹⁶

14-Brom-1-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]tetradecan – 114 (*)

Die Verbindung **114** wurde aus kommerziell erhältlicher Tetradecandisäure über mehrere Zwischenschritte nach einer modifizierten Vorschrift von DRESCHER dargestellt.⁵² Hierfür wurden 25 g (96,77 mmol) Tetradecandisäure mittels schwefelsaurer Katalyse in Methanol zum Dimethylester umgesetzt. Das Rohprodukt wurde anschließend nach Methode 3 zum Tetradecan-1,14-diol reduziert, welches über eine Monobromierung nach Methode 4 und THP-Einführung nach Methode 2 zur Verbindung **114** umgesetzt wurde; R_f: 0,51 (LM 4). Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²¹⁶

8-Brom-1-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]octan – 137

Die Verbindung **137** wurde aus kommerziell erhältlichen 8-Bromoctan-1-ol (5,29 g, 25,30 mmol) nach Methode 2 dargestellt. R_f: 0,48 (LM 4). Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²¹⁷

6.4.2 Synthese langkettiger 1, ω -Dibromalkane als bifunktionalisierte Kupplungspartner

6.4.2.1 Darstellung langkettiger 1, ω -Bis(tetrahydropyranylether)

2,2'-[Docosan-1,22-diylbis(oxy)]bis(tetrahydro-2*H*-pyran) – 3

Die Verbindung **3** wurde aus 11-Brom-1-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]undecan **2** (26,70 g, 79,63 mmol) nach Methode 1A dargestellt. R_f : 0,71 (LM 11), ESI-MS: 533,42 [M + Na]⁺. Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁰³

2,2'-[Octacosan-1,28-diylbis(oxy)]bis(tetrahydro-2*H*-pyran) – 119

Die Verbindung **119** wurde aus 14-Brom-1-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]tetradecan **114** (8,19 g, 21,69 mmol) nach Methode 1A dargestellt. R_f : 0,28 (LM 3) ESI-MS: 618,66 [M + Na]⁺. Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁰³

6.4.2.2 Darstellung langkettiger 1, ω -Dibromide

1,22-Dibromdocosan – 4

Die Verbindung **4** wurde aus 2,2'-[Docosan-1,22-diylbis(oxy)]bis(tetrahydro-2*H*-pyran) **3** nach einer modifizierten Vorschrift von SCHWARZ dargestellt. Hierfür wurde zunächst Brom (15,89 g, 99,39 mmol) in eine auf 0 °C gekühlte Lösung von Triphenylphosphin (26,08 g, 99,41 mmol) in Methylenchlorid (200 ml) zugetropft. Nach vollständiger Umsetzung erfolgte die Zugabe des in Methylenchlorid (20 ml) gelösten THP-Ethers **3** (11,55 g, 22,60 mmol). Im Anschluss der Reaktionszeit von 16 h bei Raumtemperatur wurde der Ansatz wässrig (400 ml) aufgearbeitet. Die wässrige Phase wurde mit Methylenchlorid (2x 100 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel evaporiert. Das erhaltene Dibromid wurde säulenchromatographisch (trocken gepackte Säule, Methode B) mit Heptan aufgereinigt. R_f : 0,33 (LM 1). Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁰³

1,28-Dibromoctacosan – 120

Die Verbindung **120** wurde aus 2,2'-[Octacosan-1,28-diylbis(oxy)]bis(tetrahydro-2*H*-pyran) **119** (3,98 g, 6,69 mmol) analog der Darstellung von Verbindung **4** mit Hilfe von Triphenylphosphin (7,73 g, 29,47 mmol) und Brom (4,71 g, 29,44 mmol) erhalten. R_f : 0,41 (LM 3). Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁰³

6.4.3 Synthese funktionalisierter (Pseudo)halogenalkanole als Seitenstücke der GRIGNARD-Bis-Kupplung

6.4.3.1 Darstellung von 2-[[*(5RS)*-5-Bromnonyl]oxy]tetrahydro-2*H*-pyran

(5RS)-(Propan-2-yl)-5-hydroxynonanoat – 8

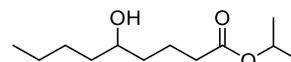
Die Verbindung **8** wurde aus kommerziell erhältlichen δ -Nonalacton (10,04 g, 64,27 mmol) nach einer modifizierten Vorschrift von MOSANDL erhalten. Hierfür wurde zunächst das Lacton in Methanol (100 ml) gelöst, mit Kaliumhydroxid (3,95 g, 70,41 mmol) versetzt und der Ansatz für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Vakuumrotationsverdampfer evaporiert und der Rückstand in DMF (200 ml) suspendiert und mit 2-Brompropan (23,88 g, 194,17 mmol) versetzt. Zur Verbesserung der Löslichkeit wurde *tert*-Butanol (400 ml) zugegeben und der Ansatz für 20 h unter Reflux zum Sieden erhitzt. Im Anschluss wurde die Reaktion wässrig aufgearbeitet (500 ml) und mehrmals mit Diethylether extrahiert (5x 250 ml). Die vereinigten Etherphasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel evaporiert. Der erhaltene Isopropylester wurde säulenchromatographisch (eingeschwemmte Säule) mit Hilfe eines Heptan/TEA/Chloroform-Gradienten (60/0,5/40, V/V/V) aufgereinigt.

Aussehen: farblose Flüssigkeit

Ausbeute: 39 % (5,33 g, 24,64 mmol)

Summenformel: C₁₂H₂₄O₃

M_G: 216,31 g/mol



R_f: 0,37 (LM 12)

MS: ESI: 239,28 [M + Na]⁺

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 0,78 – 0,84 (m, 3 H, CH₂CH₃), 1,12 – 1,16 (m, 6 H, CH(CH₃)₂), 1,16 – 1,51 (m, 8 H, CH₂), 1,52 – 1,77 (m, 2 H, CH₂CH₂COO), 2,22 (t, *J* = 7,4 Hz, 2 H, CH₂COO), 3,43 – 3,51 (m, 1 H, CHOH), 4,92 (hept, *J* = 6,3 Hz, 1 H, CH(CH₃)₂)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃: δ = 13,90 (CH₃), 20,97 (CH₂CH₂COO), 21,64 CH(CH₃)₂, 22,58 (CH₂CH₃), 27,70 (CH₂CH₂CH₃), 34,40 (CH₂COO), 36,57 (CH₂(CH₂)₂COO), 37,01 (CH₃(CH₂)₂CH₂CHOH), 67,20 (CH(CH₃)₂), 70,75 (CHOH), 173,12 (COO)

(5*RS*)-(Propan-2-yl)-5-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]nonanoat – 9

Die Verbindung **9** wurde aus der Verbindung **8** (5,33 g, 24,64 mmol) nach Methode 2 dargestellt.

Aussehen: farblose Flüssigkeit

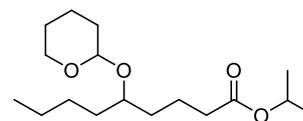
Ausbeute: 41 % (2,99 g, 9,95 mmol)

Summenformel: C₁₇H₃₂O₄ *M_G:* 300,43 g/mol

R_f: 0,61 (LM 12)

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 0,74 – 0,89 (m, 3 H, CH₂CH₃), 1,12 – 1,19 (m, 6 H, CH(CH₃)₂), 1,19 – 1,81 (m, 16 H, CH₂), 2,16 – 2,28 (m, 2 H, CH₂COO), 3,37 – 3,46 (m, 1 H, OCHOC(H)H), 3,52 – 3,60 (m, 1 H, OCHOC(H)H), 3,76 – 3,90 (m, 1 H, CHOTHP), 4,54 – 4,62 (m, 1H, OCHO), 4,86 – 5,02 (m, 1 H, CH(CH₃)₂)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃: δ = 13,97 (CH₃), 19,87 und 19,90 (OCHCH₂CH₂), 21,08 (CH₂CH₂COO), 21,76 CH(CH₃)₂, 22,76 und 22,83 (CH₂CH₃), 25,48 (OCHOCH₂CH₂), 27,70 (CH₂CH₂CH₃), 32,67 (CH₂(CH₂)₂COO), 33,13 (OCHCH₂), 34,51 (CHCH₂(CH₂)₂CH₃), 34,62 und 34,70 (CH₂COO), 62,59 und 62,65 (OCHOCH₂), 67,17 und 67,28 (CH(CH₃)₂), 76,08 und 76,20 (CHOTHP), 97,47 und 97,49 (OCHO), 172,94 und 173,10 (COO)



(5*RS*)-(Propan-2-yl)-5-bromnonanoat – 10

Die Verbindung **10** wurde aus der Verbindung **9** (2,99 g, 9,95 mmol) analog der Darstellung von Verbindung **4** mit Hilfe von Triphenylphosphin (5,82 g, 22,19 mmol) und Brom (3,53 g, 22,06 mmol) hergestellt und säulenchromatographisch (trocken gepackte Säule, Methode A) mit Hilfe eines Heptan/Chloroform-Gradienten (85/15, V/V) aufgereinigt.

Aussehen: farblose Flüssigkeit

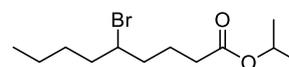
Ausbeute: 60 % (1,64 g, 5,87 mmol)

Summenformel: C₁₂H₂₃BrO₂ *M_G:* 279,21 g/mol

R_f: 0,69 (LM 12)

MS: ESI: 301,60 [M + Na]⁺, ⁷⁹Br-Isotop
302,34 [M + Na]⁺, ⁸¹Br-Isotop

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 0,73 – 0,92 (m, 3 H, CH₂CH₃), 1,11 – 1,52 (m, 10 H, CH(CH₃)₂ und CH₂CH₂CH₃), 1,61 – 1,91 (m, 6 H, CH₂(CHBr)CH₂ und CH₂CH₂COO), 2,15 – 2,30 (m, 2 H, CH₂COO), 3,88 – 4,01 (m, 1 H, CHBr), 4,86 – 5,01 (m, 1 H, CH(CH₃)₂)



¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃: δ = 13,85 (CH₃), 21,75 CH(CH₃)₂, 22,04 (CH₂CH₂COO), 22,94 (CH₂CH₃), 29,60 (CH₂CH₂CH₃), 33,78 (CH₂COO₂), 38,23 (CH₃(CH₂)₂CH₂CHBr), 38,74 (CHBrCH₂(CH₂)₂COO), 67,42 (CH(CH₃)₂), 172,50 (COO)

(5*RS*)-5-Bromnonan-1-ol – 11

Die Verbindung **11** wurde aus der Verbindung **10** (1,64 g, 5,87 mmol) nach Methode 3 hergestellt und säulenchromatographisch (eingeschwemmte Säule) mit Hilfe von Chloroform aufgereinigt.

Aussehen: farblose Flüssigkeit

Ausbeute: 64 % (0,84 g, 3,76 mmol)

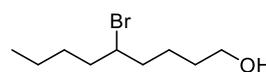
Summenformel: C₉H₁₉BrO

M_G: 223,15 g/mol

R_f: 0,33 (LM 12)

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 0,75 – 0,88 (m, 3 H, CH₃), 1,14 – 1,37 (m, 4 H, CH₂CH₃ und CH₂(CH₂)₂OH), 1,38 – 1,62 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₃ und CH₂CH₂OH), 1,65 – 1,87 (m, 4 H, CH₂(CHBr)CH₂), 3,55 (t, *J* = 6,3 Hz, 2 H, CH₂OH), 3,95 (quin, *J* = 6,7 Hz, 1 H, CHBr)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃: δ = 13,90 (CH₃), 22,08 (CH₂CH₃), 23,87 (CH₂(CH₂)₂OH), 29,66 (CH₂CH₂CH₃), 31,89 (CH₂CH₂OH), 38,82 (CH₂(CH₂)₂CH₃), 38,84 (CH₂(CH₂)₃OH), 58,52 (CHBr), 62,29 (CH₂OH)



2-[[*(5RS)*-5-Bromnonyl]oxy]tetrahydro-2*H*-pyran – 12

Die Verbindung **12** wurde aus der Verbindung **11** (0,84 g, 3,76 mmol) nach Methode 2 dargestellt.

Aussehen: farblose Flüssigkeit

Ausbeute: 94 % (1,09 g, 3,55 mmol)

Summenformel: C₁₄H₂₇BrO₂

M_G: 307,27 g/mol

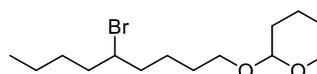
R_f: 0,70 (LM 12)

MS: ESI: 329,56 [M + Na]⁺, ⁷⁹Br-Isotop
331,76 [M + Na]⁺, ⁸¹Br-Isotop

EA: ber. C 54,72 H 8,86

gef. C 54,14 H 8,64

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 0,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H, CH₃), 1,23 – 1,93 (m, 18 H, CH₂), 3,34 – 3,43 (m, 1 H, CHHOTHP), 3,46 – 3,54 (m, 1 H,



$^{13}\text{C-NMR}$: CHBr(CH₂)₄OCHOCHH), 3,69 – 3,80 (m, 1 H, CHHOTHp), 3,82 – 3,92 (m, 1 H, CHBr(CH₂)₄OCHOCHH), 4,03 (quin, $J = 6,4$ Hz, 1 H, CHBr) 100 MHz, CDCl₃: $\delta = 13,92$ (CH₃), 19,64 und 19,66 (CHBr(CH₂)₄OCHCH₂CH₂), 22,13 (CH₂CH₃), 24,34 (CH₂(CH₂)₂OTHP), 25,44 und 25,47 (CHBr(CH₂)₄OCHOCH₂CH₂), 29,12 und 29,14 (CHBr(CH₂)₄OCHCH₂), 29,69 (CH₂CH₂CH₃), 30,68 und 30,74 (CH₂CH₂OTHP), 38,85 (CH₂(CH₂)₂CH₃), 38,93 (CH₃(CH₂)₃CHBrCH₂), 58,56 (CHBr), 62,32 und 62,35 (CHBr(CH₂)₄OCHOCH₂), 67,26 und 67,29 (CH₂OTHP), 98,84 und 98,90 (OCHO)

6.4.3.2 Darstellung alkylverzweigter Alkan-1,x-diole

(5RS)-Nonan-1,5-diol – 15

Die Verbindung **15** wurde aus δ -Nonalacton **5** (12,51 g, 80,08 mmol) nach Methode 3 dargestellt. Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²¹⁸

Aussehen: farblose Flüssigkeit

Ausbeute: 87 % (11,17 g, 69,70 mmol)

Summenformel: C₉H₂₀O₂

M_G:

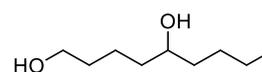
160,25 g/mol

R_f: 0,05 (LM 12)

MS: ESI: 183,48 [M + Na]⁺

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl₃: $\delta = 0,88$ (t, $J = 6,4$ Hz, 3 H, CH₃), 1,19 – 1,65 (m, 12 H, CH₂), 2,33 (s, 2 H, 2x OH), 3,51 – 3,65 (m, 3 H, CHOH und CH₂OH)

$^{13}\text{C-NMR}$: 100 MHz, CDCl₃: $\delta = 14,03$ (CH₃), 21,77 (CH₂(CH₂)₂OH), 22,72 (CH₂CH₃), 27,83 (CH₂CH₂CH₃), 32,53 (CH₂CH₂OH), 36,91 (CH₂(CH₂)₃OH), 37,21 (CH₂(CH₂)₂CH₃), 62,61 (CH₂OH), 71,77 (CHOH)



(5RS)-Undecan-1,5-diol – 16

Die Verbindung **16** wurde aus δ -Undecalacton **13** (25,44 g, 138,06 mmol) nach Methode 3 dargestellt. Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²¹⁹

Aussehen: wachsartige Substanz

Ausbeute: 99 % (25,69 g, 136,42 mmol)

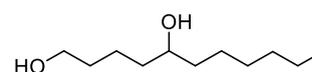
Summenformel: C₁₁H₂₄O₂

M_G:

188,31 g/mol

R_f: 0,06 (LM 12)

MS: ESI: 211,70 [M + Na]⁺



¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 0,84 – 0,91 (m, 3 H, **CH**₃), 1,20 – 1,63 (m, 16 H, **CH**₂), 1,73 (s, 2 H, 2x **OH**), 3,53 – 3,68 (m, 3 H, **CHOH** und **CH**₂**OH**)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃: δ = 14,04 (**CH**₃), 21,78 (**CH**₂(**CH**₂)₂**OH**), 22,58 (**CH**₂**CH**₃), 25,61 (**CH**₂(**CH**₂)₄**CH**₃), 29,33 (**CH**₂(**CH**₂)₂**CH**₃), 31,81 (**CH**₂**CH**₂**CH**₃), 32,56 (**CH**₂**CH**₂**OH**), 36,94 und 37,54 (**CH**₂**CHOHCH**₂), 62,70 (**CH**₂**OH**), 71,81 (**CHOH**)

(5*RS*)-Tetradecan-1,5-diol – 17

Die Verbindung **17** wurde aus δ-Tetradecalacton **14** (25,33 g, 111,90 mmol) nach Methode 3 dargestellt. Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²¹⁸

Aussehen: weißer Feststoff (F_p: 57 – 58 °C)

Ausbeute: 97 % (25,08 g, 108,86 mmol)

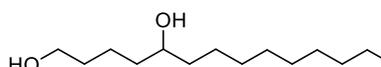
Summenformel: C₁₄H₃₀O₂ *M_G:* 230,38 g/mol

R_f: 0,05 (LM 12)

MS: ESI: 253,69 [M + Na]⁺, 269,65 [M + K]⁺

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 0,88 (t, *J* = 6,9 Hz, 3 H, **CH**₃), 1,21 – 1,70 (m, 22 H, **CH**₂), 3,57 – 3,63 (m, 3 H, **CHOH** und **CH**₂**OH**)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃: δ = 14,07 (**CH**₃), 21,81 (**CH**₂(**CH**₂)₂**OH**), 22,65 (**CH**₂**CH**₃), 25,64 (**CH**₂(**CH**₂)₆**CH**₃), 29,29, 29,55, 29,61 und 29,67 (**CH**₂**CH**₂**CH**₂**CH**₂(**CH**₂)₂**CH**₃), 31,87 (**CH**₂**CH**₂**CH**₃), 32,63 (**CH**₂**CH**₂**OH**), 37,54 (**CH**₂(**CH**₂)₇**CH**₃), 62,78 (**CH**₂**OH**), 71,86 (**CHOH**)



(12*RS*)-Octadecan-1,12-diol – 26

Die Verbindung **26** wurde aus (12*RS*)-12-Hydroxystearinsäure **25** (13,07 g, 43,50 mmol) nach Methode 3 dargestellt und in Petrolether umkristallisiert. Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²²⁰

Aussehen: weißer Feststoff (F_p: 79 – 80 °C)

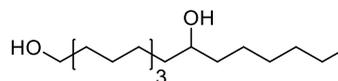
Ausbeute: 66 % (8,16 g, 28,48 mmol)

Summenformel: C₁₈H₃₈O₂ *M_G:* 286,49 g/mol

R_f: 0,19 (LM 8)

MS: ESI: 309,93 [M + Na]⁺

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 0,84 – 0,93 (m, 3 H, **CH**₃), 1,25 – 1,65 (m, 32 H, **CH**₂ und 2x **OH**), 3,53 – 3,61 (m, 1 H, **CHOH**), 3,64 (t, *J* = 6,7 Hz, 2 H, **CH**₂**OH**)



¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃: δ = 14,06 (CH₃), 22,60 (CH₂CH₃), 25,60 und 25,62 (CH₂CH₂(CHOH)CH₂CH₂), 25,71 (CH₂(CH₂)₂OH), 29,36, 29,39, 29,52, 29,53, 29,55, 29,58 und 29,67 (CH₂), 31,83 (CH₂CH₂OH), 32,80 (CH₂CH₂CH₃), 37,48 und 37,50 (CH₂(CHOH)CH₂), 63,08 (CH₂OH), 72,01 (CHOH)

(5RS)-Octan-1,5-diol – 35

Die Verbindung **35** wurde aus δ-Octalacton **32** (10,31 g, 72,50 mmol) nach Methode 3 dargestellt. Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²²¹

Aussehen: farblose Flüssigkeit

Ausbeute: 73 % (7,64 g, 52,25 mmol)

Summenformel: C₈H₁₈O₂

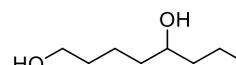
M_G: 146,23 g/mol

R_f: 0,10 (LM 8)

MS: ESI: 169,55 [M + Na]⁺

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 0,85 – 0,98 (m, 3 H, CH₃), 1,24 – 1,66 (m, 10 H, CH₂), 1,96 (s, 2 H, 2x OH), 3,55 – 3,67 (m, 3 H, CHOH und CH₂OH)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃: δ = 14,07 (CH₃), 18,81 (CH₂CH₃), 21,76 (CH₂(CH₂)₂OH), 32,51 (CH₂CH₂OH), 36,91 (CH₂(CH₂)₃OH), 39,70 (CH₂CH₂CH₃), 62,57 (CH₂OH), 71,47 (CHOH)



(5RS)-Decan-1,5-diol – 36

Die Verbindung **36** wurde aus δ-Decalacton **33** (12,20 g, 71,66 mmol) nach Methode 3 dargestellt. Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²²²

Aussehen: farblose Flüssigkeit

Ausbeute: 98 % (12,30 g, 70,58 mmol)

Summenformel: C₁₀H₂₂O₂

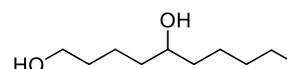
M_G: 174,28 g/mol

R_f: 0,12 (LM 8)

MS: APCI: 157,1 [M - H₂O + H]⁺, 175,1 [M + H]⁺

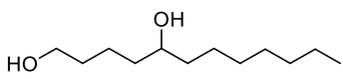
¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃: δ = 0,85 – 0,93 (m, 3 H, CH₃), 1,23 – 1,67 (m, 14 H, CH₂), 3,57 – 3,64 (m, 1 H, CHOH), 3,66 (t, J = 6,4 Hz, 2 H, CH₂OH)

¹³C-NMR: 125 MHz, CDCl₃: δ = 14,01 (CH₃), 21,81 (CH₂(CH₂)₂OH), 22,61 (CH₂CH₃), 25,31 (CH₂(CH₂)₂CH₃), 31,86 und 32,60 (CH₂CH₂CH₃ und CH₂CH₂OH), 37,00 und 37,50 (CH₂(CHOH)CH₂), 62,81 (CH₂OH), 71,88 (CHOH)



(5*RS*)-Dodecan-1,5-diol – 37

Die Verbindung **37** wurde aus δ -Dodecalacton **34** (15,70 g, 79,17 mmol) nach Methode 3 dargestellt. Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²¹⁸

<i>Aussehen:</i>	weißer Feststoff (F_p : 36 – 38 °C)	
<i>Ausbeute:</i>	90 % (14,40 g, 71,17 mmol)	
<i>Summenformel:</i>	$C_{12}H_{26}O_2$	M_G : 202,33 g/mol
R_f :	0,13 (LM 8)	
<i>MS:</i>	APCI: 185,2 [M - H ₂ O + H] ⁺ , 203,2 [M + H] ⁺	
1H -NMR:	500 MHz, CDCl ₃ : δ = 0,85 – 0,91 (m, 3 H, CH ₃), 1,20 – 1,66 (m, 18 H, CH ₂), 3,58 – 3,63 (m, 1 H, CHOH), 3,66 (t, J = 6,4 Hz, 2 H, CH ₂ OH)	
^{13}C -NMR:	125 MHz, CDCl ₃ : δ = 14,06 (CH ₃), 21,82 (CH ₂ (CH ₂) ₂ OH), 22,63 (CH ₂ CH ₃), 25,64 (CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃), 29,26 und 29,63 (CH ₂ CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃), 31,80 (CH ₂ CH ₂ CH ₃), 32,65 (CH ₂ CH ₂ OH), 37,03 und 37,54 (CH ₂ (CHOH) CH ₂), 62,85 (CH ₂ OH), 71,88 (CHOH)	

6.4.3.3 Darstellung alkylverzweigter (Trityloxy)alkyl-4-methylbenzol-1-sulfonylchloride

1-[(4*RS*)-4-(Trityloxy)butyl]pentyl-4-methylbenzolsulfonat – 23

Die Verbindung **23** wurde aus (5*RS*)-Nonan-1,5-diol **15** (2,03 g, 12,67 mmol) nach einer modifizierten Vorschrift von POPSAVIN dargestellt.¹²¹ Hierfür wurde das Diol in 45 ml Chloroform und 5 ml abs. Pyridin gelöst, Tritylchlorid (4,18 g, 14,99 mmol) zugegeben und der Ansatz bei Raumtemperatur für 24 h gerührt. Anschließend wurde Tosylchlorid (3,57 g, 18,73 mmol) zugegeben und die Reaktion für weitere drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur wässrigen Aufarbeitung wurde dem Ansatz Wasser (50 ml) zugegeben und dieser für weitere 60 min gerührt. Im Anschluss wurden die Phasen separiert, die wässrige Phase dreimal mit je 50 ml Chloroform extrahiert und die vereinigten organischen Phasen am Vakuumrotationsverdampfer eingeeengt. Durch Zugabe von Toluol (30 ml) konnten die Reste des Pyridins effektiv entfernt werden. Im Folgenden wurde das zur Trockene eingeeengte Rohprodukt mehrmals in kaltem Heptan aufgenommen und der dabei ausgefallene Niederschlag (Triphenylmethanol) abfiltriert. Abschließend wurde nochmals einrotiert, das Rohprodukt in Chloroform aufgenommen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Die chromatographische Reinigung erfolgte unter der im Kapitel 6.1.1 beschriebenen Methode mittels MPLC-Technik.

Aussehen: gelbe, hochviskose Flüssigkeit

Ausbeute: 24 % (1,69 g, 3,04 mmol)

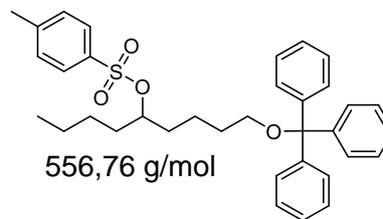
Summenformel: C₃₅H₄₀O₄S **M_G:** 556,76 g/mol

R_f: 0,41 (LM 10)

MS: ESI: 579,29 [M + Na]⁺

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 0,77 – 1,02 (m, 3 H, CH₂CH₃), 1,05 – 1,75 (m, 12 H, CH₂), 2,39 (s, 3 H, CH₃), 3,00 (t, J = 6,4 Hz, 2 H, CH₂O), 4,55 (quin, J = 6,0 Hz, 1 H, CHO), 7,19 – 7,49 und 7,73 – 7,82 (m, 19 H, 3x C₆H₅, C₆H₄)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃: δ = 14,09 (CH₂CH₃), 21,56 (CH₃), 22,38 (CH₂(CH₂)₂O), 22,68 (CH₂CH₃), 26,76 (CH₂CH₂CH₃), 29,69 (CH₂CH₂O), 33,83 und 33,95 (CH₂CH(OTos)CH₂), 63,12 (CH₂O), 84,28 (CHO), 86,33 (CH(C₆H₅)₃), 126,84, 127,66, 127,69, 128,65, 129,59, 134,75 und 144,37 (CH)



1-[(4RS)-4-(Trityloxy)butyl]decyl-4-methylbenzolsulfonat – 24

Die Verbindung **24** wurde aus (5RS)-Tetradecan-1,5-diol **17** (5,06 g, 21,96 mmol) analog der Verbindung **23** nach einer modifizierten Vorschrift von POPSVIN unter Zugabe von 4,2 ml (52,09 mmol) Pyridin, Tritylchlorid (7,28 g, 26,11 mmol) und Tosylchlorid (4,97 g, 26,04 mmol) in 80 ml Chloroform dargestellt.¹²¹

Aussehen: gelbe, hochviskose Flüssigkeit

Ausbeute: 77 % (10,49 g, 16,73 mmol)

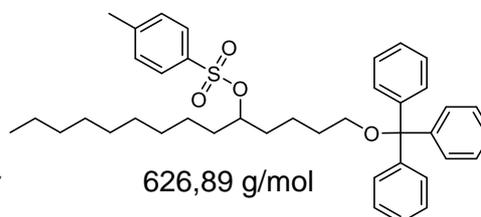
Summenformel: C₄₀H₅₀O₄S **M_G:** 626,89 g/mol

R_f: 0,42 (LM 7)

MS: ESI: 649,73 [M + Na]⁺

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 0,91 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1,13 – 1,69 (m, 22 H, CH₂), 2,40 (s, 3 H, CH₃), 3,01 (t, J = 6,4 Hz, 2 H, CH₂O), 4,56 (quin, J = 6,0 Hz, 1 H, CHO), 7,19 – 7,47 und 7,74 – 7,83 (m, 19 H, 3x C₆H₅, C₆H₄)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃: δ = 14,12 (CH₂CH₃), 21,57 (CH₃), 21,58 (CH₂(CH₂)₂O), 22,68 (CH₂CH₃), 24,63 (CH₂(CH₂)₆CH₃), 29,28, 29,31, 29,40, 29,46 und 29,71 (CH₂), 31,88 (CH₂CH₂CH₃), 33,99 und 34,15 (CH₂CH(OTos)CH₂), 63,14 (CH₂O), 84,35 (CHO), 86,34 (CH(C₆H₅)₃), 126,85, 127,67, 127,70, 128,66, 129,60, 134,77 und 144,38 (CH)



1-Hexyl-[(12*RS*)-12-(trityloxy)dodecyl]-4-methylbenzolsulfonat – 27

Die Verbindung **27** wurde aus (12*RS*)-Octadecan-1,12-diol **26** (7,35 g, 25,66 mmol) analog der Verbindung **23** nach einer modifizierten Vorschrift von POPSAVIN unter Zugabe von 5,0 ml (61,95 mmol) Pyridin, Tritylchlorid (8,60 g, 30,85 mmol) und Tosylchlorid (6,93 g, 36,35 mmol) in 95 ml Chloroform dargestellt.¹²¹

Aussehen: gelbe, hochviskose Flüssigkeit

Ausbeute: 17 % (2,98 g, 4,36 mmol)

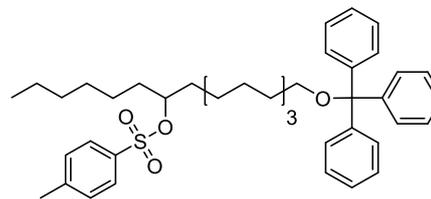
Summenformel: C₄₄H₅₈O₄S *M_G:* 682,99 g/mol

R_f: 0,43 (LM 7)

MS: ESI: 705,43 [M + Na]⁺

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 0,85 – 0,89 (m, 3 H, CH₂CH₃), 1,11 – 1,72 (m, 30 H, CH₂), 2,43 (s, 3 H, CH₃), 3,05 (t, *J* = 6,6 Hz, 2 H, CH₂O), 4,54 (quin, *J* = 6,0 Hz, 1 H, CHO), 7,18 – 7,49 und 7,75 – 7,83 (m, 19 H, 3x C₆H₅, C₆H₄)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃: δ = 14,02 (CH₂CH₃), 21,57 (CH₃), 22,47 (CH₂CH₃), 24,63 und 24,69 (CH₂CH₂(CHOTos)CH₂CH₂), 26,27 (CH₂(CH₂)₂O), 28,93, 29,30, 29,48, 29,52, 29,56 und 30,06 (CH₂), 31,57 (CH₂CH₂CH₃), 34,12 und 34,14 (CH₂(CH(OTos))CH₂), 63,70 (CH₂O), 84,62 (CHO), 86,25 (CH(C₆H₅)₃), 126,75, 127,64, 127,70, 128,68, 129,57, 134,85 und 144,53 (CH)



6.4.3.4 Darstellung alkylverzweigter 1-Bromalkan-5-one

1-Bromtridecan-5-on – 57

Die Verbindung **57** wurde aus 1-Bromoctan **50** (7,62 g, 39,48 mmol), Magnesiumspänen (1,37 g, 56,4 mmol) und 5-Bromvaleriansäurechlorid **56** (7,51 g, 37,65 mmol) nach Methode 1B dargestellt.

Aussehen: schwach-gelbe Flüssigkeit

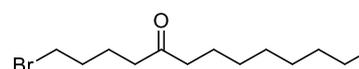
Ausbeute: 78 % (8,10 g, 29,22 mmol)

Summenformel: C₁₃H₂₅BrO *M_G:* 277,24 g/mol

R_f: 0,48 (LM 4)

MS: APCI: 277,0 [M + H]⁺, ⁷⁹Br-Isotop
279,1 [M + H]⁺, ⁸¹Br-Isotop

EA: ber. C 56,32 H 9,09
gef. C 56,46 H 8,92



¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 0,82 – 0,92 (m, 3 H, CH₃), 1,20 – 1,97 (m, 16 H, CH₂), 2,29 – 2,47 (m, 4 H, CH₂(CO)CH₂), 3,40 (t, J = 6,6 Hz, 2 H, CH₂Br)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃: δ = 14,06 (CH₃), 22,31 (CH₂CH₃), 23,86 (CH₂(CH₂)₅CH₃), 29,10, 29,23 und 29,34 (CH₂), 31,79 und 32,13 (CH₂CH₂Br und CH₂CH₂CH₃), 33,22 (CH₂Br), 41,53 (CH₂(CH₂)₆CH₃), 42,85 (CH₂(CH₂)₃Br), 210,57 (CO)

1-Bromheptadecan-5-on – 58

Die Verbindung **58** wurde aus 1-Bromdodecan **51** (5,61 g, 22,50 mmol), Magnesiumspänen (0,83 g, 34,06 mmol) und 5-Bromvaleriansäurechlorid **56** (5,02 g, 25,17 mmol) nach Methode 1B dargestellt.

Aussehen: weißer Feststoff (F_p: 49 – 50 °C)

Ausbeute: 78 % (8,10 g, 29,22 mmol)

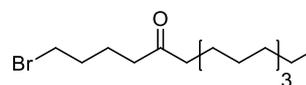
Summenformel: C₁₇H₃₃BrO *M_G:* 333,45 g/mol

R_f: 0,56 (LM 4)

MS: APCI: 333,8 [M + H]⁺, ⁷⁹Br-Isotop
335,8 [M + H]⁺, ⁸¹Br-Isotop

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 0,84 – 0,92 (m, 3 H, CH₃), 1,23 – 1,36 (m, 18 H, CH₂), 1,54 – 1,92 (m, 6 H, 2x CH₂CH₂CO und CH₂CH₂Br), 2,29 – 2,47 (m, 4 H, CH₂(CO)CH₂), 3,40 (t, J = 6,7 Hz, 2 H, CH₂Br)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃: δ = 14,09 (CH₃), 22,31 (CH₂CH₃), 22,66 (CH₂(CH₂)₂Br), 23,86 (CH₂(CH₂)₉CH₃), 29,23, 29,32, 29,38, 29,45, 29,58, 29,60 und 29,62 (CH₂), 31,89 und 32,13 (CH₂CH₂Br und CH₂CH₂CH₃), 33,22 (CH₂Br), 41,53 (CH₂(CH₂)₁₀CH₃), 42,85 (CH₂(CH₂)₃Br), 210,60 (CO)



1-Bromeicosan-5-on – 59 (*)

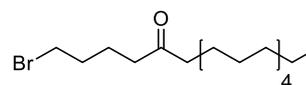
Die Verbindung **59** wurde aus 1-Brompentadecan **52** (10,00 g, 34,33 mmol), Magnesiumspänen (1,26 g, 51,66 mmol) und 5-Bromvaleriansäurechlorid **56** (7,54 g, 37,80 mmol) nach Methode 1B dargestellt.

Aussehen: weißer Feststoff (F_p: 53 – 55 °C)

Ausbeute: 78 % (9,96 g, 26,53 mmol)

Summenformel: C₂₀H₃₉BrO *M_G:* 375,43 g/mol

R_f: 0,48 (LM 4)



<i>MS</i> :	APCI: 375,3 [M + H] ⁺ , ⁷⁹ Br-Isotop 377,3 [M + H] ⁺ , ⁸¹ Br-Isotop
<i>EA</i> :	ber. C 63,98 H 10,47 gef. C 63,47 H 10,36
¹ H-NMR:	400 MHz, CDCl ₃ : δ = 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 3 H, CH ₃), 1,23 – 1,33 (m, 24 H, CH ₂), 1,53 – 1,95 (m, 6 H, 2x CH ₂ CH ₂ CO und CH ₂ CH ₂ Br), 2,41 (dt, J = 18,3, 7,4 Hz, 4 H, CH ₂ (CO)CH ₂), 3,36 – 3,45 (m, 2 H, CH ₂ Br)
¹³ C-NMR:	100 MHz, CDCl ₃ : δ = 14,10 (CH ₃), 22,32 (CH ₂ CH ₃), 22,68 (CH ₂ (CH ₂) ₂ Br), 23,87 (CH ₂ (CH ₂) ₁₂ CH ₃), 29,25, 29,34, 29,39, 29,46, 29,59, 29,63, 29,64, 29,66, 29,67 und 29,68 (CH ₂), 31,91 und 32,14 (CH ₂ CH ₂ Br und CH ₂ CH ₂ CH ₃), 33,23 (CH ₂ Br), 41,54 (CH ₂ (CH ₂) ₁₃ CH ₃), 42,87 (CH ₂ (CH ₂) ₃ Br), 210,61 (CO)

1-Brom-8-methylnonan-5-on – 60

Die Verbindung **60** wurde aus 1-Brom-3-methylbutan **53** (8,60 g, 56,94 mmol), Magnesiumspänen (2,09 g, 86,11 mmol) und 5-Bromvaleriansäurechlorid **56** (12,49 g, 62,62 mmol) nach Methode 1B dargestellt.

Aussehen: farblose Flüssigkeit

Ausbeute: 77 % (10,22 g, 43,46 mmol)

Summenformel: C₁₀H₁₉BrO

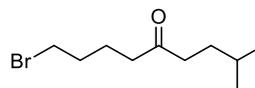
M_G: 235,16 g/mol

R_f: 0,44 (LM 4)

MS: APCI: 235,2 [M + H]⁺, ⁷⁹Br-Isotop
237,2 [M + H]⁺, ⁸¹Br-Isotop

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 0,85 – 0,95 (m, 6 H, 2x CH₃), 1,41 – 1,61 (m, 3 H, CH₂CH), 1,67 – 1,93 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₂Br), 2,29 – 2,49 (m, 4 H, CH₂(CO)CH₂), 3,40 (t, J = 6,6 Hz, 2 H, CH₂Br)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃: δ = 22,31 und 22,32 (2x CH₃ und CH₂(CH₂)₂Br), 27,70 (CH(CH₃)₂), 32,13 (CH₂CH₂Br), 32,64 (CH₂Br), 33,22 (CH₂CH₂CH), 40,86 (CH₂CH), 41,50 (CH₂(CH₂)₃Br), 210,66 (CO)



(8*RS*)-1-Brom-8,12-dimethyltridecan-5-on – 61

Die Verbindung **61** wurde aus (3*RS*)-1-Brom-3,7-dimethyloctan **54** (11,87 g, 53,67 mmol), Magnesiumspänen (1,95 g, 80,03 mmol) und 5-Bromvaleriansäurechlorid **56** (11,72 g, 58,76 mmol) nach Methode 1B dargestellt.

Aussehen: farblose Flüssigkeit

Ausbeute: 76 % (12,37 g, 40,52 mmol)

Summenformel: C₁₅H₂₉BrO

M_G: 305,29 g/mol

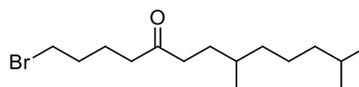
R_f: 0,50 (LM 4)

MS: APCI: 305,4 [M + H]⁺, ⁷⁹Br-Isotop
307,4 [M + H]⁺, ⁸¹Br-Isotop

EA: ber. C 59,01 H 9,57
gef. C 58,64 H 9,10

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 0,82 – 0,93 (m, 9 H, 3x CH₃), 1,01 – 1,93 (m, 14 H, 6x CH₂ und 2x CH), 2,29 – 2,49 (m, 4 H, CH₂(CO)CH₂), 3,40 (t, J = 6,6 Hz, 2 H, CH₂Br)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃: δ = 19,40 (CHCH₃), 22,34 (CH₂(CH₂)₂Br), 22,57 und 22,67 (CH(CH₃)₂), 24,67 (CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 27,93 (CH(CH₃)₂), 30,80 (CHCH₂CH₂CO), 32,14 (CH₂CH₂Br), 32,46 (CHCH₃), 33,22 (CH₂Br), 36,98 (CH₂(CH₂)₂CH(CH₃)₂), 39,24 (CHCH₂CH₂CO), 40,60 (CH₂CH(CH₃)₂), 41,51 (CH₂(CH₂)₃Br), 210,75 (CO)



(8RS,12R,16R)-1-Brom-8,12,16,20-tetramethylheneicosan-5-on – 62 (*)

Die Verbindung **62** wurde aus (3RS,7R,11R)-1-Brom-3,7,11,15-tetramethylhexadecan **55** (8,84 g, 24,46 mmol), Magnesiumspänen (0,89 g, 36,77 mmol) und 5-Bromvaleriansäurechlorid **56** (5,38 g, 26,97 mmol) nach Methode 1B dargestellt.

Aussehen: farblose Flüssigkeit

Ausbeute: 72 % (7,81 g, 17,53 mmol)

Summenformel: C₂₅H₄₉BrO

M_G: 445,56 g/mol

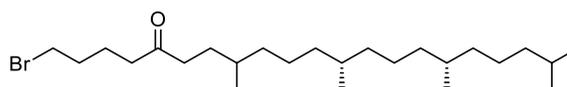
R_f: 0,56 (LM 4)

MS: APCI: 445,4 [M + H]⁺, ⁷⁹Br-Isotop
447,4 [M + H]⁺, ⁸¹Br-Isotop

EA: ber. C 67,39 H 11,09
gef. C 67,07 H 11,00

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 0,80 – 0,93 (m, 15 H, 5x CH₃), 0,96 – 1,96 (m, 28 H, 12x CH₂ und 4x CH), 2,29 – 2,48 (m, 4 H, CH₂(CO)CH₂), 3,39 (t, J = 6,6 Hz, 2 H, CH₂Br)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃: δ = 19,38, 19,44, 19,62, 19,67 und 19,74 (3x CHCH₃), 22,33 (CH₂(CH₂)₂Br), 22,60 und 22,70 (CH(CH₃)₂), 24,37, 24,38, 24,45, 24,47, 24,78 und 24,79 (3x CHCH₂CH₂CH₂CH), 27,96 (CH(CH₃)₂), 30,76 und 30,85 (CHCH₂CH₂CO), 32,14 (CH₂CH₂Br),

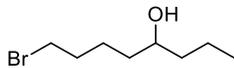


32,47, 32,48, 32,74, 32,76 und 32,78 (3x **CHCH₃**), 33,19 (**CH₂Br**), 37,08, 37,11, 37,28, 37,32, 37,33, 37,37, 37,39, 37,41, 37,43 und 37,47 (**CH₂**), 39,36 (**CHCH₂CH₂CO**), 40,59 und 40,60 (**CH₂CH(CH₃)₂**), 41,51 (**CH₂(CH₂)₃Br**), 210,69 (**CO**)

6.4.3.5 Darstellung alkylverzweigter Bromalkohole

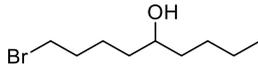
(4RS)-8-Bromooctan-4-ol – 38

Die Verbindung **38** wurde aus (5RS)-Octan-1,5-diol **35** (7,54 g, 51,56 mmol), Triphenylphosphin (14,88 g, 57,04 mmol) und Tetrabrommethan (18,93 g, 57,08 mmol) nach Methode 4 dargestellt.

<i>Aussehen:</i>	schwach-gelbe Flüssigkeit		
<i>Ausbeute:</i>	58 % (6,21 g, 29,70 mmol)		
<i>Summenformel:</i>	C ₈ H ₁₇ BrO	<i>M_G:</i>	209,12 g/mol
<i>R_f:</i>	0,38 (LM 8)		
<i>MS:</i>	APCI: 191,0 [M – H ₂ O + H] ⁺ , ⁷⁹ Br-Isotop 193,0 [M – H ₂ O + H] ⁺ , ⁸¹ Br-Isotop		
<i>¹H-NMR:</i>	400 MHz, CDCl ₃ : δ = 0,83 – 0,96 (m, 3 H, CH₃), 1,23 – 1,64 (m, 8 H, CH₂), 1,78 – 1,94 (m, 3 H, CH₂CH₂Br und CHOH), 3,38 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2 H, CH₂Br), 3,51 – 3,63 (m, 1 H, CH)		
<i>¹³C-NMR:</i>	100 MHz, CDCl ₃ : δ = 14,06 (CH₃), 18,77 (CH₂CH₃), 24,29 (CH₂(CH₂)₂Br), 32,76 (CH₂CH₂Br), 33,74 (CH₂Br), 36,40 (CH₂(CHOH)(CH₂)₂CH₃), 39,63 (CH₂CH₂CH₃), 71,32 und 71,33 (CH)		

(5RS)-1-Bromnonan-5-ol – 39 (*)

Die Verbindung **39** wurde aus (5RS)-Nonan-1,5-diol **15** (11,17 g, 69,70 mmol), Triphenylphosphin (18,66 g, 71,14 mmol) und Tetrabrommethan (23,59 g, 71,13 mmol) nach Methode 4 dargestellt.

<i>Aussehen:</i>	farblose Flüssigkeit		
<i>Ausbeute:</i>	53 % (8,16 g, 36,57 mmol)		
<i>Summenformel:</i>	C ₉ H ₁₉ BrO	<i>M_G:</i>	223,15 g/mol
<i>R_f:</i>	0,43 (LM 8)		
<i>MS:</i>	APCI: 205,0 [M – H ₂ O + H] ⁺ , ⁷⁹ Br-Isotop 207,0 [M – H ₂ O + H] ⁺ , ⁸¹ Br-Isotop		

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 0,62 – 0,94 (m, 3 H, **CH**₃), 1,10 – 1,69 (m, 10 H, **CH**₂), 1,74 – 2,02 (m, 2 H, **CH**₂CH₂Br), 3,29 – 3,43 (m, 2 H, **CH**₂Br), 3,51 – 3,62 (m, 1 H, **CH**)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃: δ = 14,03 (**CH**₃), 22,70 (**CH**₂CH₃), 24,30 (**CH**₂(CH₂)₂Br), 27,78 (**CH**₂CH₂CH₃), 32,76 (**CH**₂CH₂Br), 33,71 (**CH**₂Br), 36,40 und 37,17 (**CH**₂(CHOH)(**CH**₂), 71,72 (**CH**)

(5*RS*)-1-Bromdecan-5-ol – 40

Die Verbindung **40** wurde aus (5*RS*)-Decan-1,5-diol **36** (11,39 g, 65,36 mmol), Triphenylphosphin (18,87 g, 71,89 mmol) und Tetrabrommethan (23,87 g, 71,89 mmol) nach Methode 4 dargestellt.

Aussehen: farblose Flüssigkeit

Ausbeute: 65 % (9,97 g, 42,40 mmol)

Summenformel: C₁₀H₂₁BrO

M_G: 237,18 g/mol

R_f: 0,42 (LM 8)

MS: APCI: 219,1 [M – H₂O + H]⁺, ⁷⁹Br-Isotop

221,1 [M – H₂O + H]⁺, ⁸¹Br-Isotop

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 0,82 – 0,93 (m, 3 H, **CH**₃), 1,21 – 1,68 (m, 12 H, **CH**₂), 1,80 – 1,97 (m, 2 H, **CH**₂CH₂Br), 3,42 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H, **CH**₂Br), 3,55 – 3,65 (m, 1 H, **CH**)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃: δ = 14,01 (**CH**₃), 22,61 (**CH**₂CH₃), 24,31 (**CH**₂(CH₂)₂Br), 25,28 (**CH**₂(CH₂)₂CH₃), 31,84 (**CH**₂CH₂CH₃), 32,77 (**CH**₂CH₂Br), 33,71 (**CH**₂Br), 36,43 (**CH**₂(CH₂)₃CH₃), 37,49 (**CH**₂(CH₂)₃Br), 71,70 (**CH**)

(5*RS*)-1-Bromdodecan-5-ol – 41

Die Verbindung **41** wurde aus (5*RS*)-Dodecan-1,5-diol **37** (14,40 g, 71,17 mmol), Triphenylphosphin (20,55 g, 78,35 mmol) und Tetrabrommethan (25,94 g, 78,29 mmol) nach Methode 4 dargestellt.

Aussehen: farblose Flüssigkeit

Ausbeute: 58 % (10,87 g, 40,98 mmol)

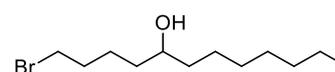
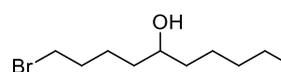
Summenformel: C₁₂H₂₅BrO

M_G: 265,23 g/mol

R_f: 0,44 (LM 8)

MS: APCI: 247,2 [M – H₂O + H]⁺, ⁷⁹Br-Isotop

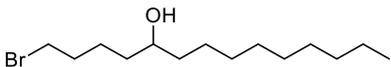
249,2 [M – H₂O + H]⁺, ⁸¹Br-Isotop



<i>EA</i> :	ber. C 54,34 H 9,50
	gef. C 53,94 H 9,02
¹ H-NMR:	400 MHz, CDCl ₃ : δ = 0,82 – 0,92 (m, 3 H, CH ₃), 1,20 – 1,67 (m, 16 H, CH ₂), 1,80 – 1,97 (m, 2 H, CH ₂ CH ₂ Br), 3,42 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2 H, CH ₂ Br), 3,55 – 3,65 (m, 1 H, CH)
¹³ C-NMR:	100 MHz, CDCl ₃ : δ = 14,01 (CH ₃), 22,62 (CH ₂ CH ₃), 24,31 (CH ₂ (CH ₂) ₂ Br), 25,61 (CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃), 29,25 (CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃), 29,61 (CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃), 31,79 (CH ₂ CH ₂ CH ₃), 32,77 (CH ₂ CH ₂ Br), 33,71 (CH ₂ Br), 36,41 (CH ₂ (CH ₂) ₅ CH ₃), 37,51 (CH ₂ (CH ₂) ₃ Br), 71,73 (CH)

(5*RS*)-1-Bromtetradecan-5-ol – 42

Die Verbindung **42** wurde aus (5*RS*)-Tetradecan-1,5-diol **17** (5,00 g, 21,70 mmol), Triphenylphosphin (5,84 g, 22,27 mmol) und Tetrabrommethan (7,58 g, 22,86 mmol) nach Methode 4 dargestellt.

<i>Aussehen</i> :	weißer Feststoff (<i>F</i> _p : 31 – 32 °C)	
<i>Ausbeute</i> :	70 % (4,40 g, 15,00 mmol)	
<i>Summenformel</i> :	C ₁₄ H ₂₉ BrO	<i>M</i> _G : 293,38 g/mol
<i>R</i> _f :	0,44 (LM 8)	
<i>MS</i> :	APCI: 275,1 [M – H ₂ O + H] ⁺ , ⁷⁹ Br-Isotop 277,1 [M – H ₂ O + H] ⁺ , ⁸¹ Br-Isotop	
<i>EA</i> :	ber. C 57,33 H 9,97	
	gef. C 56,97 H 9,87	
¹ H-NMR:	400 MHz, CDCl ₃ : δ = 0,83 – 0,92 (m, 3 H, CH ₃), 1,18 – 1,67 (m, 20 H, CH ₂), 1,80 – 1,95 (m, 2 H, CH ₂ CH ₂ Br), 3,42 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2 H, CH ₂ Br), 3,55 – 3,65 (m, 1 H, CH)	
¹³ C-NMR:	100 MHz, CDCl ₃ : δ = 14,08 (CH ₃), 22,65 (CH ₂ CH ₃), 24,31 (CH ₂ (CH ₂) ₂ Br), 25,61 (CH ₂ (CH ₂) ₆ CH ₃), 29,29, 29,54, 29,60 und 29,65 (CH ₂), 31,87 (CH ₂ CH ₂ CH ₃), 32,77 (CH ₂ CH ₂ Br), 33,71 (CH ₂ Br), 36,43 (CH ₂ (CH ₂) ₇ CH ₃), 37,53 (CH ₂ (CH ₂) ₃ Br), 71,69 (CH)	

(7RS)-18-Bromooctadecan-7-ol – 43

Die Verbindung **43** wurde aus (12RS)-Octadecan-1,12-diol **26** (8,16 g, 28,48 mmol), Triphenylphosphin (7,81 g, 29,78 mmol) und Tetrabrommethan (9,91 g, 29,88 mmol) nach Methode 4 dargestellt.

<i>Aussehen:</i>	weißer Feststoff (F _p : 49 – 50 °C)	
<i>Ausbeute:</i>	73 % (7,24 g, 20,72 mmol)	
<i>Summenformel:</i>	C ₁₈ H ₃₇ BrO	<i>M_G:</i> 349,39 g/mol
<i>R_f:</i>	0,54 (LM 8)	
<i>MS:</i>	APCI: 331,3 [M – H ₂ O + H] ⁺ , ⁷⁹ Br-Isotop 333,2 [M – H ₂ O + H] ⁺ , ⁸¹ Br-Isotop	
<i>EA:</i>	ber. C 61,88 H 10,67 gef. C 62,20 H 10,75	
<i>¹H-NMR:</i>	400 MHz, CDCl ₃ : δ = 0,82 – 0,94 (m, 3 H, CH ₃), 1,24 – 1,50 (m, 28 H, CH ₂), 1,85 (quin, <i>J</i> = 7,5 Hz, 6,8 Hz, 2 H, CH ₂ CH ₂ Br), 3,40 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2 H, CH ₂ Br), 3,52 – 3,66 (m, 1 H, CH)	
<i>¹³C-NMR:</i>	100 MHz, CDCl ₃ : δ = 14,06 (CH ₃), 22,60 (CH ₂ CH ₃), 25,60 und 25,63 (CH ₂ CH ₂ (CHOH)CH ₂ CH ₂), 28,16 (CH ₂ (CH ₂) ₂ Br), 28,74 (CH ₂ (CH ₂) ₃ Br), 29,36, 29,39, 29,49, 29,52, 29,57 und 29,68 (CH ₂), 31,83 (CH ₂ CH ₂ Br), 32,82 (CH ₂ CH ₂ CH ₃), 34,01 (CH ₂ Br), 37,48 und 37,50 (CH ₂ (CHOH)CH ₂), 72,00 (CH)	

(5RS)-1-Bromtridecan-5-ol – 63

Die Verbindung **63** wurde aus 1-Bromtridecan-5-on **57** (8,10 g, 29,22 mmol) nach Methode 3 dargestellt.

<i>Aussehen:</i>	farblose Flüssigkeit	
<i>Ausbeute:</i>	57 % (4,57 g, 16,37 mmol)	
<i>Summenformel:</i>	C ₁₃ H ₂₇ BrO	<i>M_G:</i> 279,26 g/mol
<i>R_f:</i>	0,47 (LM 8)	
<i>MS:</i>	APCI: 261,1 [M – H ₂ O + H] ⁺ , ⁷⁹ Br-Isotop 263,1 [M – H ₂ O + H] ⁺ , ⁸¹ Br-Isotop	
<i>¹H-NMR:</i>	500 MHz, CDCl ₃ : δ = 0,88 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 H, CH ₃), 1,21 – 1,71 (m, 18 H, CH ₂), 1,81 – 1,95 (m, 2 H, CH ₂ CH ₂ Br), 3,41 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2 H, CH ₂ Br), 3,55 – 3,64 (m, 1 H, CH)	
<i>¹³C-NMR:</i>	125 MHz, CDCl ₃ : δ = 14,07 (CH ₃), 22,64 (CH ₂ CH ₃), 24,31 (CH ₂ (CH ₂) ₂ Br), 25,61 (CH ₂ (CH ₂) ₅ CH ₃), 29,24, 29,55 und 29,65 (CH ₂),	

31,85 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 32,77 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 33,70 (CH_2Br), 36,43 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$), 37,53 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{Br}$), 71,69 (CH)

(5RS)-1-Bromheptadecan-5-ol – 64

Die Verbindung **64** wurde aus 1-Bromheptadecan-5-on **58** (5,69 g, 17,07 mmol) nach Methode 3 dargestellt.

Aussehen: weißer Feststoff (F_p : 45 – 46 °C)

Ausbeute: 81 % (4,59 g, 13,69 mmol)

Summenformel: $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{BrO}$ M_G : 335,36 g/mol

R_f : 0,52 (LM 8)

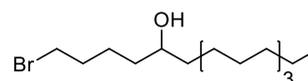
MS: APCI: 255,7 [$\text{M} - \text{HBr} + \text{H}$]⁺

EA: ber. C 60,88 H 10,52

gef. C 60,95 H 10,42

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3 : δ = 0,84 – 0,92 (m, 3 H, CH_3), 1,23 – 1,67 (m, 26 H, CH_2), 1,82 – 1,95 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 3,42 (t, J = 6,8 Hz, 2 H, CH_2Br), 3,56 – 3,65 (m, 1 H, CH)

$^{13}\text{C-NMR}$: 100 MHz, CDCl_3 : δ = 14,09 (CH_3), 22,67 (CH_2CH_3), 24,31 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{Br}$), 25,61 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$), 29,34, 29,58, 29,59, 29,62, 29,63 und 29,65 (CH_2), 31,90 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 32,77 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 33,71 (CH_2Br), 36,43 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$), 37,54 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{Br}$), 71,70 (CH)



(5RS)-1-Bromeicosan-5-ol – 65 (*)

Die Verbindung **65** wurde aus 1-Bromeicosan-5-on **59** (9,91 g, 26,40 mmol) nach Methode 3 dargestellt.

Aussehen: weißer Feststoff (F_p : 57 – 58 °C)

Ausbeute: 70 % (6,94 g, 18,39 mmol)

Summenformel: $\text{C}_{20}\text{H}_{41}\text{BrO}$ M_G : 377,44 g/mol

R_f : 0,50 (LM 8)

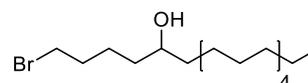
MS: APCI: 359,3 [$\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}$]⁺, ^{79}Br -Isotop

361,3 [$\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}$]⁺, ^{81}Br -Isotop

295,3 [$\text{M} - \text{HBr} + \text{H}$]⁺

EA: ber. C 63,64 H 10,95

gef. C 63,49 H 11,03



¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 0,88 (t, J = 6,7 Hz, 3 H, CH₃), 1,21 – 1,68 (m, 32 H, CH₂), 1,82 – 1,95 (m, 2 H, CH₂CH₂Br), 3,42 (t, J = 6,8 Hz, 2 H, CH₂Br), 3,57 – 3,64 (m, 1 H, CH)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃: δ = 14,09 (CH₃), 22,67 (CH₂CH₃), 24,31 (CH₂(CH₂)₂Br), 25,61 (CH₂(CH₂)₁₂CH₃), 29,34, 29,58, 29,60, 29,64, 29,65 und 29,67 (CH₂), 31,90 (CH₂CH₂CH₃), 32,78 (CH₂CH₂Br), 33,70 (CH₂Br), 36,44 (CH₂(CH₂)₁₃CH₃), 37,54 (CH₂(CH₂)₃Br), 71,70 (CH)

(5RS)-1-Brom-8-methylnonan-5-ol – 66

Die Verbindung **66** wurde aus 1-Brom-8-methylnonan-5-on **60** (10,22 g, 43,46 mmol) nach Methode 3 dargestellt.

Aussehen: farblose Flüssigkeit

Ausbeute: 82 % (8,38 g, 35,33 mmol)

Summenformel: C₁₀H₂₁BrO

M_G: 237,18 g/mol

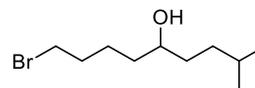
R_f: 0,44 (LM 8)

MS: APCI: 219,2 [M – H₂O + H]⁺, ⁷⁹Br-Isotop

221,2 [M – H₂O + H]⁺, ⁸¹Br-Isotop

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃: δ = 0,87 – 0,91 (m, 6 H, 2x CH₃), 1,10 – 1,70 (m, 9 H, 4x CH₂ und CH(CH₃)₂), 1,82 – 1,96 (m, 2 H, CH₂CH₂Br), 3,42 (t, J = 6,8 Hz, 2 H, CH₂Br), 3,54 – 3,63 (m, 1 H, CH)

¹³C-NMR: 125 MHz, CDCl₃: δ = 22,49 und 22,65 (CH(CH₃)₂), 24,30 (CH₂(CH₂)₂Br), 28,09 (CH(CH₃)₂), 32,77 (CH₂CH₂Br), 33,70 (CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 34,74 (CH₂Br), 35,32 (CH₂CH(CH₃)₂), 36,41 (CH₂(CH₂)₃Br), 72,01 (CHOH)



(5RS,8RS)-1-Brom-8,12-dimethyltridecan-5-ol – 67

Die Verbindung **67** wurde aus (8RS)-1-Brom-8,12-dimethyltridecan-5-on **61** (12,37 g, 40,52 mmol) nach Methode 3 dargestellt.

Aussehen: farblose Flüssigkeit

Ausbeute: 58 % (7,11 g, 23,14 mmol)

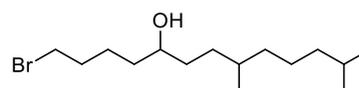
Summenformel: C₁₅H₃₁BrO

M_G: 307,31 g/mol

R_f: 0,52 (LM 8)

MS: APCI: 289,3 [M – H₂O + H]⁺, ⁷⁹Br-Isotop

291,3 [M – H₂O + H]⁺, ⁸¹Br-Isotop



¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃: δ = 0,84 – 0,89 (m, 9 H, 2x CH₃), 1,02 – 1,66 (m, 16 H, 7x CH₂ und 2x CH), 1,82 – 1,96 (m, 2 H, CH₂CH₂Br), 3,42 (t, J = 6,8 Hz, 2 H, CH₂Br), 3,52 – 3,62 (m, 1 H, CHOH)

¹³C-NMR: 125 MHz, CDCl₃: δ = 19,59 und 19,71 (CHCH₃), 22,59 und 22,68 (CH(CH₃)₂), 24,29 und 24,32 (CH₂(CH₂)₂Br), 24,72 und 24,75 (CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 27,94 (CH(CH₃)₂), 32,78 und 32,82 (CHCH₃), 32,86 und 32,88 (CH₂CH₂Br), 33,70 (CH₂Br), 34,97 und 35,03 ((CHOH)CH₂CHCH₃), 36,36 und 36,45 ((CHOH)CH₂CH₂CH), 37,11 (CH₂(CH₂)₂CH(CH₃)₂), 37,27 (CH₂(CH₂)₃Br), 39,30 (CH₂CH(CH₃)₂), 72,02 und 72,14 (CHOH)

(5*RS*,8*RS*,12*R*,16*R*)-1-Brom-8,12,16,20-tetramethylheneicosan-5-ol – 68 (*)

Die Verbindung **68** wurde aus (8*RS*,12*R*,16*R*)-1-Brom-8,12,16,20-tetramethylheneicosan-5-on **62** (7,75 g, 17,39 mmol) nach Methode 3 dargestellt.

Aussehen: farblose Flüssigkeit

Ausbeute: 46 % (3,64 g, 8,13 mmol)

Summenformel: C₂₅H₅₁BrO

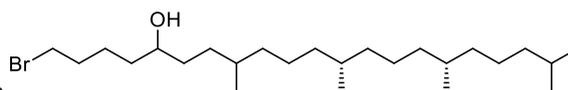
M_G: 447,58 g/mol

R_f: 0,57 (LM 8)

MS: ESI: 469,66 [M + Na]⁺, ⁷⁹Br-Isotop
472,03 [M + Na]⁺, ⁸¹Br-Isotop

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 0,77 – 0,94 (m, 15 H, 5x CH₃), 0,99 – 1,65 (m, 30 H, 13x CH₂ und 4x CH), 1,80 – 1,97 (m, 2 H, CH₂CH₂Br), 3,41 (t, J = 6,8 Hz, 2 H, CH₂Br), 3,52 – 3,63 (m, 1 H, CHOH)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃: δ = 19,56, 19,63, 19,68, 19,71, 19,74 und 19,77 (3x CHCH₃), 22,61 und 22,67 (CH(CH₃)₂), 24,29, 24,33, 24,45, 24,47, 24,78 und 24,79 (3x CHCH₂CH₂CH₂CH), 27,96 (CH(CH₃)₂), 32,76 und 32,78 (CH₂CH₂Br), 32,84, 32,89, 32,91 und 32,94 (3x CH und CH₂), 33,66 (CH₂Br), 34,97, 34,98, 35,02, 35,03 und 35,41 (CH₂), 36,35 und 36,45 ((CHOH)CH₂CH₂CH), 37,21, 37,25, 37,28, 37,33, 37,35, 37,37, 37,39, 37,42, 37,44 und 37,49 (CH₂), 39,36 (CH₂CH(CH₃)₂), 72,03 und 72,14 (CHOH)



6.4.3.6 Darstellung alkylverzweigter, Brom-substituierter Tetrahydropyranylether

2-[[[(1*RS*)-5-Brom-1-propylpentyl]oxy]tetrahydro-2*H*-pyran – 44

Die Verbindung **44** wurde aus (4*RS*)-8-Bromoctan-4-ol **38** (6,09 g, 29,12 mmol) und 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (4,57 g, 54,33 mmol) nach Methode 2 dargestellt.

Aussehen: farblose Flüssigkeit

Ausbeute: 96 % (8,19 g, 27,93 mmol)

Summenformel: C₁₃H₂₅BrO₂

M_G: 293,24 g/mol

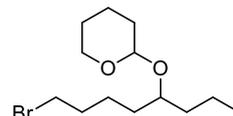
R_f: 0,51 (LM 4)

MS: ESI: 315,30 [M + Na]⁺, ⁷⁹Br-Isotop

317,22 [M + Na]⁺, ⁸¹Br-Isotop

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 0,86 – 0,96 (m, 3 H, **CH**₃), 1,22 – 1,94 (m, 16 H, **CH**₂), 3,36 – 3,44 (m, 2 H, **CH**₂Br), 3,44 – 3,52 (m, 1 H, OCHO**CH**H), 3,56 – 3,68 (m, 1 H, **CH**OHP), 3,85 – 3,97 (m, 1 H, OCHO**CH**H), 4,59 – 4,67 (m, 1 H, OCHO)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃: δ = 14,23 und 14,31 (**CH**₃), 18,35 und 18,88 (**CH**₂CH₃), 19,95 und 20,11 (OCHO(CH₂)₂**CH**₂), 23,61 und 24,21 (**CH**₂(CH₂)₂Br), 25,51 und 25,52 (OCHOCH₂**CH**₂), 31,20, 31,23, 32,54, 32,96, 32,97, 33,74, 33,84 und 34,13 (**CH**₂), 35,92 und 37,09 (**CH**₂CH₂CH₃), 62,73 und 62,95 (OCHOCH₂), 76,15 und 76,36 (**CH**OHP), 97,56 und 97,91 (OCHO)



2-[[[(1*RS*)-5-Brom-1-butylpentyl]oxy]tetrahydro-2*H*-pyran – 45 (*)

Die Verbindung **45** wurde aus (5*RS*)-1-Bromnonan-5-ol **39** (8,16 g, 36,57 mmol) und 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (5,55 g, 65,98 mmol) nach Methode 2 dargestellt.

Aussehen: farblose Flüssigkeit

Ausbeute: 82 % (9,22 g, 30,01 mmol)

Summenformel: C₁₄H₂₇BrO₂

M_G: 307,27 g/mol

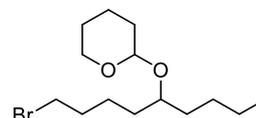
R_f: 0,53 (LM 4)

MS: ESI: 329,77 [M + Na]⁺, ⁷⁹Br-Isotop

331,46 [M + Na]⁺, ⁸¹Br-Isotop

EA: ber. C 54,72 H 8,86

gef. C 54,25 H 8,66



¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 0,76 – 0,90 (m, 3 H, **CH**₃), 1,14 – 1,72 (m, 16 H, **CH**₂), 1,72 – 1,90 (m, 2 H, **CH**₂CH₂Br), 3,32 – 3,49 (m, 3 H, **CH**₂Br und OCHO**CHH**), 3,51 – 3,97 (m, 2 H, **CH**OTHP und OCHO**CHH**), 4,55 – 4,63 (m, 1 H, O**CHO**)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃: δ = 14,03 (**CH**₃), 19,91 und 20,05 (OCHO(CH₂)₂**CH**₂), 22,81 und 22,88 (**CH**₂CH₃), 23,57 und 24,17 (**CH**₂(CH₂)₂Br), 25,50 und 25,51 (OCHOCH₂**CH**₂), 27,24 und 27,73 (**CH**₂CH₂CH₃), 31,17, 31,20, 32,47, 32,93, 32,94, 33,22, 33,58, 33,59, 33,68, 33,69, 34,03 und 34,63 (**CH**₂), 62,61 und 62,83 (OCHO**CH**₂), 76,33 und 76,36 (**CH**OTHP), 97,57 und 97,70 (O**CHO**)

2-[[**(1RS)**-1-(4-Brombutyl)hexyl]oxy]tetrahydro-2H-pyran – 46

Die Verbindung **46** wurde aus (5RS)-1-Bromdecan-5-ol **40** (9,77 g, 41,19 mmol) und 3,4-Dihydro-2H-pyran (6,30 g, 74,89 mmol) nach Methode 2 dargestellt.

Aussehen: farblose Flüssigkeit

Ausbeute: 87 % (11,51 g, 35,82 mmol)

Summenformel: C₁₅H₂₉BrO₂

M_G:

321,29 g/mol

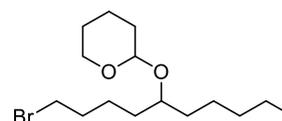
R_f: 0,56 (LM 4)

MS: ESI: 343,38 [M + Na]⁺, ⁷⁹Br-Isotop
345,34 [M + Na]⁺, ⁸¹Br-Isotop

EA: ber. C 56,07 H 9,10
gef. C 55,57 H 9,12

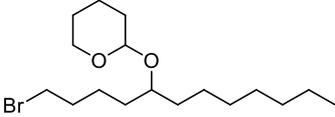
¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 0,89 (t, *J* = 6,9 Hz, 3 H, **CH**₃), 1,20 – 1,74 (m, 18 H, **CH**₂), 1,76 – 1,95 (m, 2 H, **CH**₂CH₂Br), 3,37 – 3,44 (m, 2 H, **CH**₂Br), 3,45 – 3,52 (m, 1 H, OCHO**CHH**), 3,55 – 3,66 (m, 1 H, **CH**OTHP), 3,85 – 3,96 (m, 1 H, OCHO**CHH**), 4,59 – 4,68 (m, 1 H, O**CHO**)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃: δ = 14,01 und 14,06 (**CH**₃), 19,93 und 20,10 (OCHO(CH₂)₂**CH**₂), 22,61 (**CH**₂CH₃), 23,62 (**CH**₂(CH₂)₂Br), 24,23, 24,71, 25,26, 25,51 und 25,53 (OCHOCH₂**CH**₂ und **CH**₂(CH₂)₂CH₃), 31,19 und 31,23 (**CH**₂CH₂CH₃), 32,01, 32,05, 32,51, 32,96, 32,97, 33,51, 33,75 und 33,85 (**CH**₂), 34,07 (**CH**₂(CH₂)₃CH₃), 34,94 (**CH**₂(CH₂)₃Br), 62,69 und 62,94 (OCHO**CH**₂), 76,43 und 76,49 (**CH**OTHP), 97,64 und 97,77 (O**CHO**)



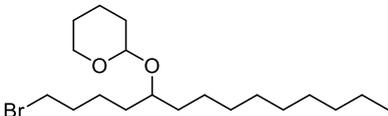
2-[[**(1RS)**-1-(4-Brombutyl)octyl]oxy]tetrahydro-2H-pyran – 47

Die Verbindung **47** wurde aus (5*RS*)-1-Bromdodecan-5-ol **41** (10,66 g, 40,19 mmol) und 3,4-Dihydro-2H-pyran (6,10 g, 72,52 mmol) nach Methode 2 dargestellt.

<i>Aussehen:</i>	farblose Flüssigkeit	
<i>Ausbeute:</i>	92 % (12,88 g, 36,87 mmol)	
<i>Summenformel:</i>	C ₁₇ H ₃₃ BrO ₂	<i>M_G:</i> 349,35 g/mol
<i>R_f:</i>	0,54 (LM 4)	
<i>MS:</i>	ESI: 371,70 [M + Na] ⁺ , ⁷⁹ Br-Isotop 373,56 [M + Na] ⁺ , ⁸¹ Br-Isotop	
<i>EA:</i>	ber. C 58,45 H 9,52 gef. C 57,86 H 9,74	
<i>¹H-NMR:</i>	400 MHz, CDCl ₃ : δ = 0,88 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 3 H, CH ₃), 1,24 – 1,94 (m, 24 H, CH ₂), 3,38 – 3,44 (m, 2 H, CH ₂ Br), 3,45 – 3,52 (m, 1 H, OCHO CHH), 3,55 – 3,66 (m, 1 H, CH OTHP), 3,85 – 3,95 (m, 1 H, OCHO CHH), 4,59 – 4,67 (m, 1 H, O CHO)	
<i>¹³C-NMR:</i>	100 MHz, CDCl ₃ : δ = 14,07 (CH ₃), 19,93 und 20,09 (OCHO(CH ₂) ₂ CH ₂), 22,63 (CH ₂ CH ₃), 23,62 (CH ₂ (CH ₂) ₂ Br), 24,22, 25,05, 25,51 und 25,60 (OCHO CH ₂ CH ₂ und CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃), 31,19 und 31,23 (CH ₂ CH ₂ CH ₃), 31,80, 31,85, 32,51, 32,96, 32,97, 33,56, 33,74 und 33,84 (CH ₂), 34,07 (CH ₂ (CH ₂) ₅ CH ₃), 34,98 (CH ₂ (CH ₂) ₃ Br), 62,69 und 62,93 (OCHO CH ₂), 76,42 und 76,48 (CH OTHP), 97,64 und 97,77 (O CHO)	

2-[[**(1RS)**-1-(4-Brombutyl)decyl]oxy]tetrahydro-2H-pyran – 48

Die Verbindung **48** wurde aus (5*RS*)-1-Bromtetradecan-5-ol **42** (3,85 g, 13,13 mmol) und 3,4-Dihydro-2H-pyran (2,37 g, 28,17 mmol) nach Methode 2 dargestellt.

<i>Aussehen:</i>	farblose Flüssigkeit	
<i>Ausbeute:</i>	95 % (4,71 g, 12,48 mmol)	
<i>Summenformel:</i>	C ₁₉ H ₃₇ BrO ₂	<i>M_G:</i> 377,40 g/mol
<i>R_f:</i>	0,56 (LM 4)	
<i>MS:</i>	ESI: 399,56 [M + Na] ⁺ , ⁷⁹ Br-Isotop 401,52 [M + Na] ⁺ , ⁸¹ Br-Isotop	
<i>¹H-NMR:</i>	400 MHz, CDCl ₃ : δ = 0,79 – 0,90 (m, 3 H, CH ₃), 1,22 – 1,94 (m, 28 H, CH ₂), 3,35 – 3,42 (m, 2 H, CH ₂ Br), 3,43 – 3,51 (m, 1 H, OCHO CHH), 3,59 (quin, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1 H, CH OTHP), 3,84 – 3,94 (m, 1 H, OCHO CHH), 4,58 – 4,66 (m, 1 H, O CHO)	

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃: δ = 14,07 (CH₃), 19,91 und 20,08 (OCHO(CH₂)₂CH₂), 22,65 (CH₂CH₃), 23,60 (CH₂(CH₂)₂Br), 24,21, 25,03, 25,51, 25,53 und 25,58 (OCHOCH₂CH₂ und CH₂(CH₂)₆CH₃), 29,28, 29,30, 29,53, 29,57, 29,59, 29,79, 29,84, 31,18, 31,22, 31,86, 31,87, 32,49, 32,95, 32,96, 33,55, 33,66 und 33,76 (CH₂), 34,06 (CH₂(CH₂)₇CH₃), 34,96 (CH₂(CH₂)₃Br), 62,65 und 62,90 (OCHOCH₂), 76,40 und 76,44 (CHOTHP), 97,60 und 97,75 (OCHO)

2-[[*(1RS)*-12-Brom-1-hexyldodecyl]oxy]tetrahydro-2*H*-pyran – 49

Die Verbindung **49** wurde aus (*7RS*)-18-Bromoctadecan-7-ol **43** (7,20 g, 20,61 mmol) und 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (3,28 g, 38,99 mmol) nach Methode 2 dargestellt.

Aussehen: farblose Flüssigkeit

Ausbeute: 97 % (8,61 g, 19,86 mmol)

Summenformel: C₂₃H₄₅BrO₂

M_G: 433,51 g/mol

R_f: 0,58 (LM 4)

MS: ESI: 455,99 [M + Na]⁺, ⁷⁹Br-Isotop
458,03 [M + Na]⁺, ⁸¹Br-Isotop

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 0,80 – 0,89 (m, 3 H, CH₃), 1,22 – 1,73 (m, 34 H, CH₂), 1,76 – 1,86 (m, 2 H, CH₂CH₂Br), 3,36 (t, *J* = 6,9 Hz, 2 H, CH₂Br), 3,39 – 3,50 (m, 1 H, OCHOCHH), 3,56 (quin, *J* = 5,8 Hz, 1 H, CHOTHP), 3,83 – 3,93 (m, 1 H, OCHOCHH), 4,59 – 4,65 (m, 1 H, OCHO)

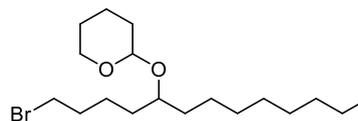
¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃: δ = 14,04 und 14,06 (CH₃), 19,91 und 19,94 (OCHO(CH₂)₂CH₂), 22,59 und 22,63 (CH₂CH₃), 24,97 und 24,98 (CH₂CH₂(CHOTHP)CH₂CH₂), 25,75 (OCHOCH₂CH₂), 28,14 und 28,15 (CH₂(CH₂)₂Br), 28,73 (CH₂(CH₂)₃Br), 29,39, 29,48, 29,49, 29,51, 29,55, 29,79, 29,86, 31,20, 31,83, 32,81, 32,82, 33,46, 33,49, 33,79, 35,00 und 35,02 (CH₂), 62,53 und 62,73 (OCHOCH₂), 76,62 und 76,65 (CHOTHP), 97,36 und 97,42 (OCHO)

2-[[*(1RS)*-1-(4-Brombutyl)nonyl]oxy]tetrahydro-2*H*-pyran – 69

Die Verbindung **69** wurde aus (*5RS*)-1-Bromtridecan-5-ol **63** (4,04 g, 14,47 mmol) und 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (2,19 g, 26,04 mmol) nach Methode 2 dargestellt.

Aussehen: farblose Flüssigkeit

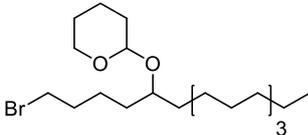
Ausbeute: 99 % (5,22 g, 14,37 mmol)



Summenformel:	C ₁₈ H ₃₅ BrO ₂	M _G :	363,37 g/mol
R _f :	0,57 (LM 4)		
MS:	ESI: 385,63 [M + Na] ⁺ , ⁷⁹ Br-Isotop 387,49 [M + Na] ⁺ , ⁸¹ Br-Isotop		
EA:	ber. C 59,50 H 9,71 gef. C 59,29 H 9,74		
¹ H-NMR:	500 MHz, CDCl ₃ : δ = 0,88 (t, J = 6,9 Hz, 3 H, CH ₃), 1,20 – 1,94 (m, 26 H, CH ₂), 3,37 – 3,43 (m, 2 H, CH ₂ Br), 3,45 – 3,52 (m, 1 H, OCHO CHH), 3,56 – 3,65 (m, 1 H, CH OThP), 3,85 – 3,97 (m, 1 H, OCHO CHH), 4,59 – 4,67 (m, 1 H, O CHO)		
¹³ C-NMR:	125 MHz, CDCl ₃ : δ = 14,08 (CH ₃), 19,93 (OCHO(CH ₂) ₂ CH ₂), 22,65 (CH ₂ CH ₃), 23,62 (CH ₂ (CH ₂) ₂ Br), 25,53 und 25,59 (OCHOCH ₂ CH ₂ und CH ₂ (CH ₂) ₅ CH ₃), 29,29, 29,55, 29,80, 31,19 und 31,87 (CH ₂), 32,51 und 32,96 (CH ₂ CH ₂ Br und CH ₂ Br), 33,73 (CH ₂ (CH ₂) ₆ CH ₃), 34,98 (CH ₂ (CH ₂) ₃ Br), 62,69 (OCHOCH ₂), 76,47 (CH OThP), 97,63 (O CHO)		

2-[[**(1RS)**-1-(4-Brombutyl)tridecyl]oxy}tetrahydro-2H-pyran – 70

Die Verbindung **70** wurde aus (5RS)-1-Bromheptadecan-5-ol **64** (4,16 g, 12,41 mmol) und 3,4-Dihydro-2H-pyran (2,11 g, 25,08 mmol) nach Methode 2 dargestellt.

Aussehen:	farblose Flüssigkeit		
Ausbeute:	93 % (4,82 g, 11,49 mmol)		
Summenformel:	C ₂₂ H ₄₃ BrO ₂	M _G :	419,48 g/mol
R _f :	0,58 (LM 4)		
MS:	ESI: 441,80 [M + Na] ⁺ , ⁷⁹ Br-Isotop 443,62 [M + Na] ⁺ , ⁸¹ Br-Isotop		
EA:	ber. C 62,99 H 10,33 gef. C 62,36 H 10,41		
¹ H-NMR:	400 MHz, CDCl ₃ : δ = 0,85 – 0,91 (m, 3 H, CH ₃), 1,21 – 1,76 (m, 32 H, CH ₂), 1,77 – 1,96 (m, 2 H, CH ₂ CH ₂ Br), 3,36 – 3,44 (m, 2 H, CH ₂ Br), 3,44 – 3,52 (m, 1 H, OCHO CHH), 3,55 – 3,66 (m, 1 H, CH OThP), 3,85 – 3,96 (m, 1 H, OCHO CHH), 4,59 – 4,67 (m, 1 H, O CHO)		
¹³ C-NMR:	100 MHz, CDCl ₃ : δ = 14,08 (CH ₃), 19,93 und 20,10 (OCHO(CH ₂) ₂ CH ₂), 22,66 (CH ₂ CH ₃), 23,62 (CH ₂ (CH ₂) ₂ Br), 24,22, 25,05, 25,52 und 25,59 (OCHOCH ₂ CH ₂ und CH ₂ (CH ₂) ₉ CH ₃), 29,33, 29,58, 29,60, 29,63, 29,65, 29,66, 29,80, 29,85, 31,19 und 31,23 (CH ₂), 31,90 (CH ₂ CH ₂ CH ₃), 32,96 und 32,97 (CH ₂ CH ₂ Br), 33,56 (CH ₂ Br), 33,72, 33,82 und 34,07		

($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$), 34,98 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{Br}$), 62,68 und 62,93 (OCHOCH_2), 76,43 und 76,47 (CHOTHP), 97,62 und 97,77 (OCHO)

2-[[*(1RS)*-1-(4-Brombutyl)hexadecyl]oxy]tetrahydro-2*H*-pyran – 71 (*)

Die Verbindung **71** wurde aus (*5RS*)-1-Bromicosan-5-ol **65** (6,94 g, 18,39 mmol) und 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (2,80 g, 33,29 mmol) nach Methode 2 dargestellt.

Aussehen: farblose Flüssigkeit

Ausbeute: 82 % (6,96 g, 15,08 mmol)

Summenformel: $\text{C}_{25}\text{H}_{49}\text{BrO}_2$

M_G : 461,56 g/mol

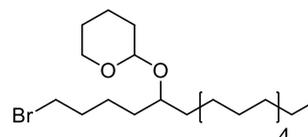
R_f : 0,58 (LM 4)

MS: ESI: 484,83 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, ^{79}Br -Isotop
486,17 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, ^{81}Br -Isotop

EA: ber. C 65,06 H 10,70
gef. C 64,71 H 10,57

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3 : $\delta = 0,84 - 0,92$ (m, 3 H, CH_3), $1,23 - 1,93$ (m, 40 H, CH_2), $3,36 - 3,44$ (m, 2 H, CH_2Br), $3,44 - 3,52$ (m, 1 H, OCHOCHH), $3,55 - 3,66$ (m, 1 H, CHOTHP), $3,85 - 3,95$ (m, 1 H, OCHOCHH), $4,59 - 4,67$ (m, 1 H, OCHO)

$^{13}\text{C-NMR}$: 100 MHz, CDCl_3 : $\delta = 14,08$ (CH_3), 19,93 und 20,10 ($\text{OCHO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 22,67 (CH_2CH_3), 23,62 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{Br}$), 24,22, 25,05, 25,52 und 25,59 ($\text{OCHOCH}_2\text{CH}_2$ und $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$), 29,34, 29,59, 29,60, 29,64, 29,66, 29,68, 29,80, 31,19 und 31,23 (CH_2), 31,90 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 32,51, 32,96 und 32,97 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ und CH_2Br), 34,07 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$), 34,98 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{Br}$), 62,67 und 62,69 (OCHOCH_2), 76,42 (CHOTHP), 97,61 und 97,76 (OCHO)



2-[[*(1RS)*-1-(4-Brombutyl)-4-methylpentyl]oxy]tetrahydro-2*H*-pyran – 72

Die Verbindung **72** wurde aus (*5RS*)-1-Brom-8-methylnonan-5-ol **66** (8,38 g, 35,33 mmol) und 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (5,37 g, 63,84 mmol) nach Methode 2 dargestellt.

Aussehen: farblose Flüssigkeit

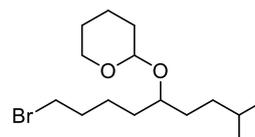
Ausbeute: 94 % (10,57 g, 32,90 mmol)

Summenformel: $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{BrO}_2$

M_G : 321,29 g/mol

R_f : 0,57 (LM 4)

MS: ESI: 343,60 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, ^{79}Br -Isotop
345,37 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, ^{81}Br -Isotop

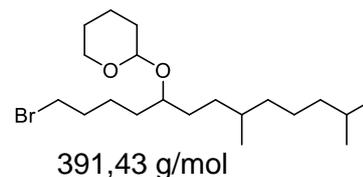


<i>EA:</i>	ber. C 56,07 H 9,10
	gef. C 55,52 H 8,96
¹ H-NMR:	400 MHz, CDCl ₃ : δ = 0,85 – 0,92 (m, 6 H, 2x CH ₃), 1,02 – 1,96 (m, 17 H, 8x CH ₂ und CH(CH ₃) ₂), 3,37 – 3,44 (m, 2 H, CH ₂ Br), 3,45 – 3,53 (m, 1 H, OCHOCHH), 3,55 – 3,64 (m, 1 H, CHOTHP), 3,85 – 3,96 (m, 1 H, OCHOCHH), 4,59 – 4,68 (m, 1 H, OCHO)
¹³ C-NMR:	100 MHz, CDCl ₃ : δ = 19,94 und 20,08 (OCHO(CH ₂) ₂ CH ₂), 22,57 und 22,64 (CH(CH ₃) ₂), 23,60 (CH ₂ (CH ₂) ₂ Br), 25,51 und 25,53 (OCHOCH ₂ CH ₂), 28,17 und 28,23 (CH(CH ₃) ₂), 31,19 und 31,23 (CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂), 32,47 (OCHO(CH ₂) ₃ CH ₂), 32,76 (CH ₂ CH ₂ Br), 32,96 und 32,97 (CH ₂ Br), 33,74, 33,84, 34,00, 34,08 und 34,64 (CH ₂ (CH ₂) ₃ Br und CH ₂ CH(CH ₃) ₂), 62,72 und 62,92 (OCHOCH ₂), 76,50 und 76,79 (CHOTHP), 97,66 und 97,74 (OCHO)

2-[[[(1*RS*,4*RS*)-1-(4-Brombutyl)-4,8-dimethylnonyl]oxy}tetrahydro-2*H*-pyran – 73

Die Verbindung **73** wurde aus (5*RS*,8*RS*)-1-Brom-8,12-dimethyltridecan-5-ol **67** (7,11 g, 23,14 mmol) und 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (3,68 g, 43,75 mmol) nach Methode 2 dargestellt.

<i>Aussehen:</i>	farblose Flüssigkeit
<i>Ausbeute:</i>	93 % (8,38 g, 21,41 mmol)
<i>Summenformel:</i>	C ₂₀ H ₃₉ BrO ₂
<i>R_f:</i>	0,60 (LM 4)
<i>MS:</i>	ESI: 413,60 [M + Na] ⁺ , ⁷⁹ Br-Isotop 415,44 [M + Na] ⁺ , ⁸¹ Br-Isotop



M_G: 391,43 g/mol

<i>EA:</i>	ber. C 61,37 H 10,04
	gef. C 61,38 H 10,33
¹ H-NMR:	400 MHz, CDCl ₃ : δ = 0,82 – 0,90 (m, 9 H, 3x CH ₃), 1,01 – 1,97 (m, 24 H, 11x CH ₂ und 2x CH), 3,37 – 3,45 (m, 2 H, CH ₂ Br), 3,45 – 3,53 (m, 1 H, OCHOCHH), 3,54 – 3,65 (m, 1 H, CHOTHP), 3,85 – 3,97 (m, 1 H, OCHOCHH), 4,59 – 4,68 (m, 1 H, OCHO)
¹³ C-NMR:	100 MHz, CDCl ₃ : δ = 19,67 und 19,71 (CH(CH ₃)), 20,07 und 20,10 (OCHO(CH ₂) ₂ CH ₂), 22,59 und 22,68 (CH(CH ₃) ₂), 24,21 und 24,25 (CH ₂ (CH ₂) ₂ Br), 24,71 und 24,76 (CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂), 25,52 (OCHOCH ₂ CH ₂), 27,95 (CH(CH ₃) ₂), 30,78 und 30,83 ((CHOTHP)CH ₂ CH ₂ CH), 31,23, 31,99, 32,08, 32,41, 32,97, 33,74 und 33,83 (CH ₂ und CH), 34,04 ((CHOTHP)CH ₂ CH ₂ CH), 37,13 (CH ₂ (CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂), 37,22 (CH ₂ (CH ₂) ₃ Br), 39,29 und 39,31

($\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 62,91 und 62,94 (OCHOCH_2), 76,52 und 76,58 (CHOTHP), 97,58 und 97,73 (OCHO)

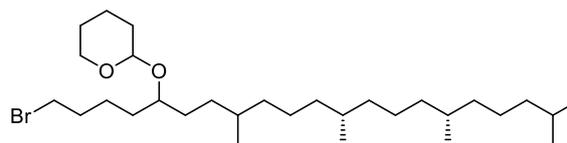
2-[[[(1*RS*,4*RS*,8*R*,12*R*)-1-(4-Brombutyl)-4,8,12,16-tetramethylheptadecyl]oxy}tetrahydro-2*H*-pyran – 74 (*)

Die Verbindung **74** wurde aus (5*RS*,8*RS*,12*R*,16*R*)-1-Brom-8,12,16,20-tetramethylheneicosan-5-ol **68** (3,64 g, 8,13 mmol) und 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (1,24 g, 14,78 mmol) nach Methode 2 dargestellt.

Aussehen: farblose Flüssigkeit

Ausbeute: 81 % (3,49 g, 6,56 mmol)

Summenformel: $\text{C}_{30}\text{H}_{59}\text{BrO}_2$



M_G : 531,69 g/mol

R_f : 0,61 (LM 4)

MS: ESI: 554,03 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, ^{79}Br -Isotop
556,04 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, ^{81}Br -Isotop

EA: ber. C 67,77 H 11,19
gef. C 67,79 H 11,30

$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, CDCl_3 : $\delta = 0,79 - 0,90$ (m, 15 H, 5x CH_3), 1,00 – 1,96 (m, 38 H, 17x CH_2 und 4x CH), 3,37 – 3,44 (m, 2 H, CH_2Br), 3,45 – 3,52 (m, 1 H, OCHOCHH), 3,56 – 3,63 (m, 1 H, CHOTHP), 3,85 – 3,96 (m, 1 H, OCHOCHH), 4,60 – 4,67 (m, 1 H, OCHO)

$^{13}\text{C-NMR}$: 125 MHz, CDCl_3 : $\delta = 19,63, 19,67, 19,70, 19,74, 19,76$ und $19,91$ ($\text{CH}(\text{CH}_3)$), 20,07 und 20,10 ($\text{OCHO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 22,60 und 22,70 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23,57 und 23,64 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{Br}$), 24,21, 24,25, 24,45, 24,48, 24,78 und 24,79 (3x $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 25,52 und 25,54 ($\text{OCHOCH}_2\text{CH}_2$), 27,96 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 30,77, 30,82 und 30,85 ($(\text{CHOTHP})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 31,18, 31,24, 32,05, 32,40, 32,51, 32,69, 32,76, 32,78, 32,96, 32,97, 33,71, 33,81, 33,94, 34,05, 37,28, 37,37, 37,40, 37,45 und 37,50 (CH_2 und CH), 39,36 ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 62,67, 62,90 und 62,93 (OCHOCH_2), 76,80 und 76,89 (CHOTHP), 97,57, 97,65 und 97,72 (OCHO)

6.4.4 Synthese der 1,ω-Diole

6.4.4.1 Darstellung der langkettigen 1,ω-Bis(tetrahydropyranylether) über GRIGNARD-Bis-Kupplung

2,2'-[(4*RS*,35*RS*)-Octatriacontan-4,35-diylbis(oxy)]bis(tetrahydro-2*H*-pyran) – 75

Die Verbindung **75** wurde aus 2-[(1*RS*)-5-Brom-1-propylpentyl]oxy}tetrahydro-2*H*-pyran **44** (7,85 g, 26,77 mmol), Magnesiumspänen (0,99 g, 40,31 mmol) und 1,22-Dibromdocosan **4** (4,29 g, 9,16 mmol) nach Methode 1C dargestellt.

Aussehen: weißer Feststoff (F_p: 51 – 52 °C)

Ausbeute: 44 % (2,95 g, 4,01 mmol)

Summenformel: C₄₈H₉₄O₄ *M_G:* 735,26 g/mol

R_f: 0,4 (LM 3)

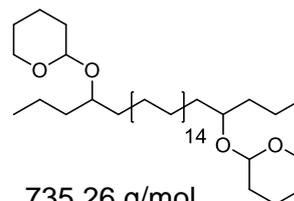
MS: ESI: 742,11 [M + Li]⁺, 757,82 [M + Na]⁺

EA: ber. C 78,41 H 12,89

gef. C 78,38 H 12,77

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 0,86 – 0,96 (m, 6 H, 2x CH₃), 1,22 – 1,87 (m, 80 H, CH₂), 3,48 (dt, J = 10,7, 5,3 Hz, 2 H, 2x OCHOCHH), 3,60 (quin, J = 5,4 Hz, 2 H, 2x CHOTHP), 3,87 – 3,96 (m, 2 H, 2x OCHOCHH), 4,62 – 4,82 (m, 2 H, 2x OCHO)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃: δ = 14,27 und 14,35 (CH₃), 18,32 und 18,93 (CH₂CH₃), 19,97 und 19,99 (OCHO(CH₂)₂CH₂), 25,01, 25,57 und 25,63 (OCHOCH₂CH₂ und CH₂CH₂(CHOTHP)CH₂CH₂), 29,60, 29,62, 29,65, 29,67, 29,69, 29,84, 29,91, 31,21 und 31,24 (CH₂), 33,52 (OCHO(CH₂)₃CH₂), 35,09, 35,87 und 37,28 (CH₂(CHOTHP)CH₂), 62,66 und 62,68 (OCHOCH₂), 76,40 (CHOTHP), 97,39 und 97,57 (OCHO)



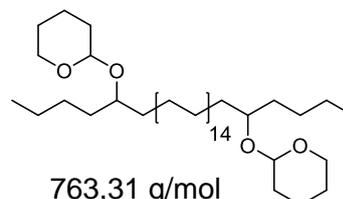
2,2'-[(5*RS*,36*RS*)-Tetracontan-5,36-diylbis(oxy)]bis(tetrahydro-2*H*-pyran) – 76 (*)

Die Verbindung **76** wurde aus 2-[(1*RS*)-5-Brom-1-butylpentyl]oxy}tetrahydro-2*H*-pyran **45** (9,21 g, 29,97 mmol), Magnesiumspänen (1,10 g, 45,19 mmol) und 1,22-Dibromdocosan **4** (4,22 g, 9,01 mmol) nach Methode 1C dargestellt.

Aussehen: weißer Feststoff (F_p: 51 – 52 °C)

Ausbeute: 22 % (1,50 g, 1,97 mmol)

Summenformel: C₅₀H₉₈O₄ *M_G:* 763,31 g/mol



<i>R_f</i> :	0,22 (LM 2)
<i>MS</i> :	ESI: 785,92 [M + Na] ⁺
<i>EA</i> :	ber. C 78,68 H 12,94 gef. C 78,55 H 12,88
¹ H-NMR:	500 MHz, CDCl ₃ : δ = 0,90 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 6 H, 2x CH ₃), 1,08 – 1,89 (m, 84 H, CH ₂), 3,44 – 3,51 (m, 2 H, 2x OCHO CHH), 3,59 (quin, <i>J</i> = 5,1 Hz, 2 H, 2x CH OTHP), 3,87 – 3,98 (m, 2 H, 2x OCHO CHH), 4,62 – 4,67 (m, 2 H, 2x O CHO)
¹³ C-NMR:	125 MHz, CDCl ₃ : δ = 14,07 (CH ₃), 19,96 und 19,98 (OCHO(CH ₂) ₂ CH ₂), 22,88 und 22,96 (CH ₂ CH ₃), 25,01, 25,58 und 25,64 (OCHOCH ₂ CH ₂ und CH ₂ CH ₂ (CHOTHP)(CH ₂) ₃ CH ₃), 27,84 (CH ₂ CH ₂ CH ₃), 29,60, 29,62, 29,65, 29,67, 29,69, 29,84, 29,90, 31,22 und 31,23 (CH ₂), 33,18 und 33,49 (OCHO(CH ₂) ₃ CH ₂), 34,73 und 35,05 (CH ₂ (CHOTHP) CH ₂), 62,67 (O CHOCH ₂), 76,70 (CH OTHP), 97,47 (O CHO)

2,2'-[(6*RS*,37*RS*)-Dotetracontan-6,37-diylbis(oxy)]bis(tetrahydro-2*H*-pyran) – 77

Die Verbindung **77** wurde aus 2-[(1*RS*)-1-(4-Brombutyl)hexyl]oxy}tetrahydro-2*H*-pyran **46** (10,90 g, 33,93 mmol), Magnesiumspänen (1,24 g, 51,02 mmol) und 1,22-Dibromdocosan **4** (3,18 g, 6,79 mmol) nach Methode 1C dargestellt.

Aussehen: weißer Feststoff (F_p: 50 – 52 °C)

Ausbeute: 54 % (2,87 g, 3,63 mmol)

Summenformel: C₅₂H₁₀₂O₄

M_G: 791,36 g/mol

R_f: 0,30 (LM 2)

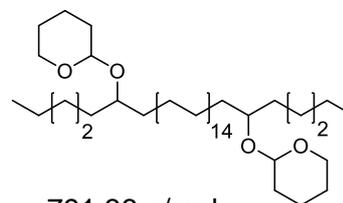
MS: ESI: 813,90 [M + Na]⁺

EA: ber. C 78,92 H 12,99

gef. C 78,60 H 13,29

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 0,85 (t, *J* = 6,5 Hz, 6 H, 2x **CH**₃), 1,18 – 1,89 (m, 88 H, **CH**₂), 3,43 – 3,52 (m, 2 H, 2x OCHO**CHH**), 3,59 (quin, *J* = 5,7 Hz, 2 H, 2x **CH**OTHP), 3,83 – 4,05 (m, 2 H, 2x OCHO**CHH**), 4,50 – 4,77 (m, 2 H, 2x O**CHO**)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃: δ = 14,03 und 14,08 (**CH**₃), 19,96 (OCHO(CH₂)₂**CH**₂), 22,63 (**CH**₂CH₃), 24,68, 25,02, 25,31, 25,58 und 25,64 (OCHOCH₂**CH**₂ und **CH**₂CH₂(CHOTHP)CH₂CH₂), 29,60, 29,62, 29,65, 26,69, 29,84, 29,90 und 31,22 (**CH**₂), 32,06 und 32,11 (**CH**₂CH₂CH₃), 33,43 und 33,48 (OCHO(CH₂)₃**CH**₂), 35,00 und 35,03 (**CH**₂(CHOTHP)**CH**₂), 62,63 (O**CHOCH**₂), 76,70 (**CH**OTHP), 97,43 (O**CHO**)



2,2'-[(7RS,38RS)-Tetratetracontan-7,38-diylbis(oxy)]bis(tetrahydro-2H-pyran) – 78

Die Verbindung **78** wurde aus 1,8-Dibromoctan **28** (1,95 g, 7,17 mmol), Magnesiumspänen (0,52 g, 21,57 mmol) und 2-[(1RS)-12-Brom-1-hexyldodecyl]oxy}tetrahydro-2H-pyran **49** (7,67 g, 17,69 mmol) nach Methode 1C dargestellt.

Aussehen: weißer Feststoff (F_p: 53 – 54 °C)

Ausbeute: 59 % (3,41 g, 4,16 mmol)

Summenformel: C₅₄H₁₀₆O₄ *M_G:* 819,42 g/mol

R_f: 0,47 (LM 3)

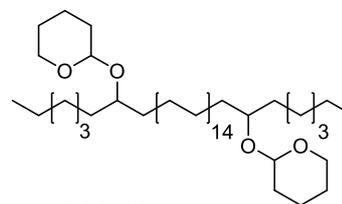
MS: ESI: 826,18 [M + Li]⁺, 841,88 [M + Na]⁺

EA: ber. C 79,15 H 13,04

gef. C 78,97 H 13,35

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 0,84 – 0,92 (m, 6 H, 2x CH₃), 1,23 – 1,90 (m, 92 H, CH₂), 3,42 – 3,51 (m, 2 H, 2x OCHOCHH), 3,59 (quin, J = 5,8 Hz, 2 H, 2x CHOTHP), 3,86 – 3,98 (m, 2 H, 2x OCHOCHH), 4,60 – 4,70 (m, 2 H, 2x OCHO)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃: δ = 14,06 und 14,08 (CH₃), 19,95 (OCHO(CH₂)₂CH₂), 22,65 und 22,67 (CH₂CH₃), 24,99, 25,01, 25,58, 25,61 und 25,64 (OCHOCH₂CH₂ und CH₂CH₂(CHOTHP)CH₂CH₂), 29,51, 29,58, 29,61, 26,62, 29,65, 29,69, 29,84, 29,90 und 31,22 (CH₂), 31,86 (CH₂CH₂CH₃), 33,49 (OCHO(CH₂)₃CH₂), 35,00 und 35,41 (CH₂(CHOTHP)CH₂), 62,62 (OCHOCH₂), 76,71 (CHOTHP), 97,43 (OCHO)



2,2'-[(8RS,39RS)-Hexatetracontan-8,39-diylbis(oxy)]bis(tetrahydro-2H-pyran) – 79

Die Verbindung **79** wurde aus 2-[(1RS)-1-(4-Brombutyl)octyl]oxy}tetrahydro-2H-pyran **47** (12,86 g, 36,81 mmol), Magnesiumspänen (1,35 g, 55,54 mmol) und 1,22-Dibromdocosan **4** (3,98 g, 8,50 mmol) nach Methode 1C dargestellt.

Aussehen: weißer Feststoff (F_p: 54 – 55 °C)

Ausbeute: 61 % (4,39 g, 5,18 mmol)

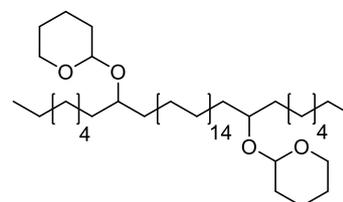
Summenformel: C₅₆H₁₁₀O₄ *M_G:* 847,47 g/mol

R_f: 0,37 (LM 2)

MS: ESI: 870,24 [M + Na]⁺

EA: ber. C 79,37 H 13,08

gef. C 79,68 H 13,08



¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 0,88 (t, *J* = 6,5 Hz, 6 H, 2x **CH**₃), 1,23 – 1,93 (m, 96 H, **CH**₂), 3,42 – 3,53 (m, 2 H, 2x OCHO**CHH**), 3,59 (quin, *J* = 5,6 Hz, 2 H, 2x **CH**OTHP), 3,85 – 3,98 (m, 2 H, 2x OCHO**CHH**), 4,57 – 4,72 (m, 2 H, 2x O**CHO**)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃: δ = 14,07 und 14,08 (**CH**₃), 19,96 (OCHO(CH₂)₂**CH**₂), 22,64 und 22,65 (**CH**₂CH₃), 25,01, 25,02, 25,58 und 25,64 (OCHOCH₂**CH**₂ und **CH**₂CH₂(CHOTHP)CH₂**CH**₂), 29,28, 29,61, 29,65, 26,69, 29,80, 29,84, 29,87, 29,90 und 31,22 (**CH**₂), 31,83 und 31,88 (**CH**₂CH₂CH₃), 33,48 (OCHO(CH₂)₃**CH**₂), 35,04 (**CH**₂(CHOTHP)**CH**₂), 62,64 (OCHO**CH**₂), 76,71 (**CH**OTHP), 97,43 (O**CHO**)

2,2'-[(9*RS*,40*RS*)-Octatetracontan-9,40-diylbis(oxy)]bis(tetrahydro-2*H*-pyran) – 80

Die Verbindung **80** wurde aus 2-[(1*RS*)-1-(4-Brombutyl)nonyl]oxytetrahydro-2*H*-pyran **69** (5,22 g, 14,37 mmol), Magnesiumspänen (0,54 g, 22,22 mmol) und 1,22-Dibromdocosan **4** (1,37 g, 2,93 mmol) nach Methode 1C dargestellt.

Aussehen: weißer Feststoff (F_p: 55 – 56 °C)

Ausbeute: 45 % (1,13 g, 1,29 mmol)

Summenformel: C₅₈H₁₁₄O₄

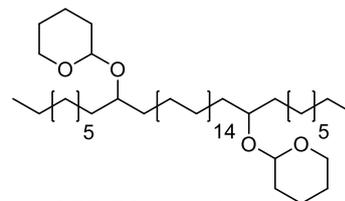
M_G: 875,52 g/mol

R_f: 0,44 (LM 2)

MS: ESI: 898,40 [M + Na]⁺

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 0,88 (t, *J* = 6,9 Hz, 6 H, 2x **CH**₃), 1,23 – 1,93 (m, 100 H, **CH**₂), 3,39 – 3,52 (m, 2 H, 2x OCHO**CHH**), 3,58 (quin, *J* = 5,9 Hz, 2 H, 2x **CH**OTHP), 3,84 – 3,98 (m, 2 H, 2x OCHO**CHH**), 4,60 – 4,71 (m, 2 H, 2x O**CHO**)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃: δ = 14,08 (**CH**₃), 19,95 (OCHO(CH₂)₂**CH**₂), 22,65 (**CH**₂CH₃), 25,01, 25,58 und 25,64 (OCHOCH₂**CH**₂ und **CH**₂CH₂(CHOTHP)CH₂**CH**₂), 29,26, 29,31, 29,58, 26,60, 29,62, 29,65, 29,69, 29,84, 29,90 und 31,22 (**CH**₂), 31,87 (**CH**₂CH₂CH₃), 33,48 (OCHO(CH₂)₃**CH**₂), 35,01 (**CH**₂(CHOTHP)**CH**₂), 62,63 (OCHO**CH**₂), 76,70 (**CH**OTHP), 97,43 (O**CHO**)



2,2'-[(10*RS*,41*RS*)-Pentacontan-10,41-diylbis(oxy)]bis(tetrahydro-2*H*-pyran) – 81

Die Verbindung **81** wurde aus 2-[(1*RS*)-1-(4-Brombutyl)decyl]oxytetrahydro-2*H*-pyran **48** (7,07 g, 18,73 mmol), Magnesiumspänen (0,71 g, 29,21 mmol) und 1,22-Dibromdocosan **4** (2,41 g, 5,15 mmol) nach Methode 1C dargestellt.

Aussehen: weißer Feststoff (F_p : 56 – 58 °C)

Ausbeute: 39 % (1,77 g, 1,96 mmol)

Summenformel: $C_{60}H_{118}O_4$ M_G : 903,58 g/mol

R_f : 0,5 (LM 3)

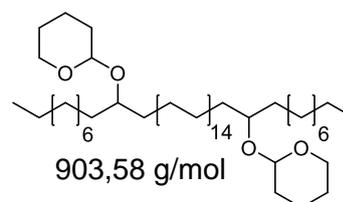
MS: ESI: 926,65 [M + Na]⁺

EA: ber. C 79,75 H 13,16

gef. C 79,39 H 13,38

1H -NMR: 400 MHz, $CDCl_3$: δ = 0,84 – 0,92 (m, 6 H, 2x **CH₃**), 1,23 – 1,91 (m, 104 H, **CH₂**), 3,44 – 3,52 (m, 2 H, 2x **OCHOCHH**), 3,59 (quin, J = 5,8 Hz, 2 H, 2x **CHOTHP**), 3,86 – 3,98 (m, 2 H, 2x **OCHOCHH**), 4,65 (t, J = 3,7 Hz, 2 H, 2x **OCHO**)

^{13}C -NMR: 100 MHz, $CDCl_3$: δ = 14,08 (**CH₃**), 19,96 (**OCHO(CH₂)₂CH₂**), 22,67 (**CH₂CH₃**), 25,01, 25,58 und 25,64 (**OCHOCH₂CH₂** und **CH₂CH₂(CHOTHP)CH₂CH₂**), 29,31, 29,32, 29,60, 26,61, 29,62, 29,65, 29,69, 29,84, 29,90 und 31,22 (**CH₂**), 31,89 (**CH₂CH₂CH₃**), 33,48 (**OCHO(CH₂)₃CH₂**), 35,03 (**CH₂(CHOTHP)CH₂**), 62,62 (**OCHOCH₂**), 76,69 (**CHOTHP**), 97,42 (**OCHO**)



2,2'-[(13RS,44RS)-Hexapentacontan-13,44-diylbis(oxy)]bis(tetrahydro-2H-pyran) – 82

Die Verbindung **82** wurde aus 2-[[[(1RS)-1-(4-Brombutyl)tridecyl]oxy]tetrahydro-2H-pyran **70** (4,82 g, 11,49 mmol), Magnesiumspänen (0,42 g, 17,29 mmol) und 1,22-Dibromdocosan **4** (1,88 g, 4,02 mmol) nach Methode 1C dargestellt.

Aussehen: weißer Feststoff (F_p : 57 – 58 °C)

Ausbeute: 22 % (0,85 g, 0,86 mmol)

Summenformel: $C_{66}H_{130}O_4$ M_G : 987,74 g/mol

R_f : 0,43 (LM 2)

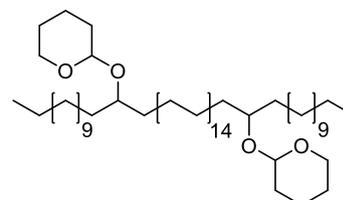
MS: ESI: 1010,09 [M + Na]⁺

EA: ber. C 80,25 H 13,27

gef. C 79,87 H 13,29

1H -NMR: 400 MHz, $CDCl_3$: δ = 0,84 – 0,92 (m, 6 H, 2x **CH₃**), 1,23 – 1,87 (m, 116 H, **CH₂**), 3,43 – 3,53 (m, 2 H, 2x **OCHOCHH**), 3,59 (quin, J = 5,7 Hz, 2 H, 2x **CHOTHP**), 3,76 – 4,00 (m, 2 H, 2x **OCHOCHH**), 4,60 – 4,69 (m, 2 H, 2x **OCHO**)

^{13}C -NMR: 100 MHz, $CDCl_3$: δ = 14,09 (**CH₃**), 19,96 (**OCHO(CH₂)₂CH₂**), 22,67 (**CH₂CH₃**), 25,01, 25,58 und 25,64 (**OCHOCH₂CH₂** und **CH₂CH₂(CHOTHP)CH₂CH₂**), 29,34, 29,60, 26,62, 29,66, 29,67, 29,69,



29,84, 29,90 und 31,22 (CH_2), 31,91 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 33,48 ($\text{OCHO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$), 35,03 ($\text{CH}_2(\text{CHOTHP})\text{CH}_2$), 62,63 (OCHOCH_2), 76,71 (CHOTHP), 97,44 (OCHO)

2,2'-[(16*RS*,47*RS*)-Dohexacontan-16,47-diylbis(oxy)]bis(tetrahydro-2*H*-pyran) – 83 (*)

Die Verbindung **83** wurde aus 2-[[*(1RS)*-1-(4-Brombutyl)hexadecyl]oxy]tetrahydro-2*H*-pyran **71** (6,96 g, 15,08 mmol), Magnesiumspänen (0,55 g, 22,73 mmol) und 1,22-Dibromdocosan **4** (2,48 g, 5,29 mmol) nach Methode 1C dargestellt.

Aussehen: weißer Feststoff (F_p : 63 – 66 °C)

Ausbeute: 18 % (1,01 g, 0,94 mmol)

Summenformel: $\text{C}_{72}\text{H}_{142}\text{O}_4$ M_G : 1071,90 g/mol

R_f : 0,30 (LM 2)

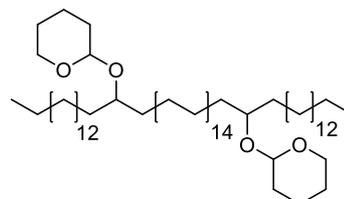
MS: ESI: 1093,95 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$

EA: ber. C 80,68 H 13,35

gef. C 80,29 H 13,41

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3 : δ = 0,88 (t, J = 6,9 Hz, 6 H, 2x CH_3), 1,14 – 1,88 (m, 128 H, CH_2), 3,43 – 3,53 (m, 2 H, 2x OCHOCHH), 3,59 (quin, J = 5,7 Hz, 2 H, 2x CHOTHP), 3,87 – 3,96 (m, 2 H, 2x OCHOCHH), 4,60 – 4,69 (m, 2 H, 2x OCHO)

$^{13}\text{C-NMR}$: 100 MHz, CDCl_3 : δ = 14,09 (CH_3), 19,96 ($\text{OCHO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 22,67 (CH_2CH_3), 25,01, 25,58 und 25,64 ($\text{OCHOCH}_2\text{CH}_2$ und $\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CHOTHP})\text{CH}_2\text{CH}_2$), 29,34, 29,61, 26,64, 29,65, 29,69, 29,84, 29,90 und 31,22 (CH_2), 31,91 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 33,48 ($\text{OCHO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$), 35,04 ($\text{CH}_2(\text{CHOTHP})\text{CH}_2$), 62,63 (OCHOCH_2), 76,66 (CHOTHP), 97,43 (OCHO)



2,2'-[(5*RS*,36*RS*)-2,39-Dimethyltetracontan-5,36-diylbis(oxy)]bis(tetrahydro-2*H*-pyran) – 84

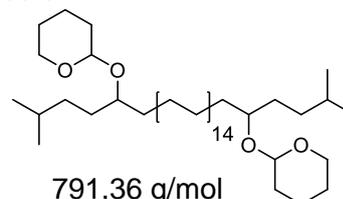
Die Verbindung **84** wurde aus 2-[[*(1RS)*-1-(4-Brombutyl)-4-methylpentyl]oxy]tetrahydro-2*H*-pyran **72** (10,54 g, 32,81 mmol), Magnesiumspänen (1,20 g, 49,43 mmol) und 1,22-Dibromdocosan **4** (3,00 g, 6,41 mmol) nach Methode 1C dargestellt.

Aussehen: weißer Feststoff (F_p : 47 – 48 °C)

Ausbeute: 48 % (2,43 g, 3,07 mmol)

Summenformel: $\text{C}_{52}\text{H}_{102}\text{O}_4$ M_G : 791,36 g/mol

R_f : 0,29 (LM 2)

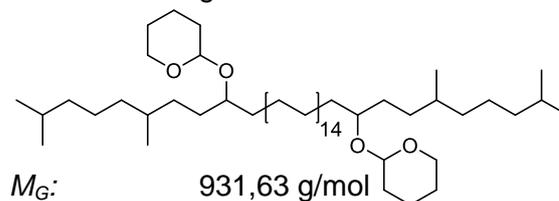


<i>MS</i> :	ESI: 814,52 [M + Na] ⁺
¹ H-NMR:	400 MHz, CDCl ₃ : δ = 0,84 – 0,92 (m, 12 H, 4x CH ₃), 1,04 – 1,92 (m, 82 H, 40x CH ₂ und 2x CH (CH ₃) ₂), 3,43 – 3,53 (m, 2 H, 2x OCHOCHH), 3,54 – 3,65 (m, 2 H, 2x CHOTHP), 3,86 – 3,97 (m, 2 H, 2x OCHOCHH), 4,61 – 4,69 (m, 2 H, 2x OCHO)
¹³ C-NMR:	100 MHz, CDCl ₃ : δ = 19,94 und 19,97 (OCHO (CH ₂) _{2CH₂), 22,60, 22,61, 22,63 und 22,65 (CH(CH₃)₂), 25,00, 25,58 und 25,64 (OCHOCH₂CH₂ und CH₂CH₂(CHOTHP)(CH₂)₂CH(CH₃)₂), 28,19 und 28,26 (CH(CH₃)₂), 29,62, 29,65, 29,69, 26,84, 29,90, 31,11 und 31,22 (CH₂), 32,81 (CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 33,44 (OCHO(CH₂)₃CH₂), 34,70 (CH₂(CHOTHP)(CH₂)₂CH(CH₃)₂), 34,97 (CH₂CH(CH₃)₂), 62,62 und 62,66 (OCHOCH₂), 76,77 (CHOTHP), 97,32 und 97,53 (OCHO)}

2,2'-[(6RS,9RS,40RS,43RS)-2,6,43,47-Tetramethyloctatetracontan-9,40-diylbis(oxy)]-bis(tetrahydro-2H-pyran) – 85

Die Verbindung **85** wurde aus 2-[[*(1RS,4RS)*-1-(4-Brombutyl)-4,8-dimethylnonyl]oxy]-tetrahydro-2*H*-pyran **73** (8,38 g, 21,41 mmol), Magnesiumspänen (0,80 g, 32,92 mmol) und 1,22-Dibromdocosan **4** (2,52 g, 5,38 mmol) nach Methode 1C dargestellt.

<i>Aussehen</i> :	farblose Flüssigkeit
<i>Ausbeute</i> :	45 % (2,25 g, 2,42 mmol)
<i>Summenformel</i> :	C ₆₂ H ₁₂₂ O ₄



<i>R_f</i> :	0,36 (LM 2)
<i>MS</i> :	ESI: 954,39 [M + Na] ⁺
<i>EA</i> :	ber. C 79,93 H 13,20 gef. C 79,61 H 13,42

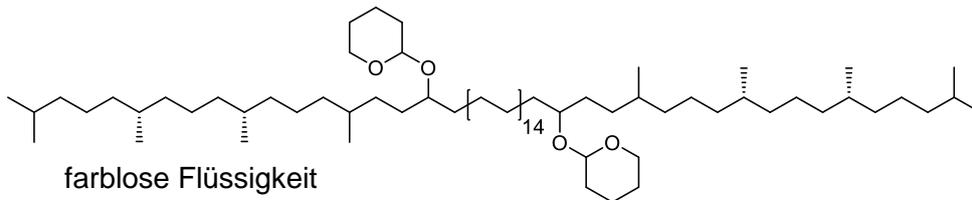
¹ H-NMR:	400 MHz, CDCl ₃ : δ = 0,83 – 0,88 (m, 18 H, 6x CH ₃), 0,97 – 1,92 (m, 96 H, 46x CH ₂ und 4x CH), 3,43 – 3,53 (m, 2 H, 2x OCHOCHH), 3,53 – 3,63 (m, 2 H, 2x CHOTHP), 3,82 – 4,01 (m, 2 H, 2x OCHOCHH), 4,61 – 4,68 (m, 2 H, 2x OCHO)
---------------------	---

¹³ C-NMR:	100 MHz, CDCl ₃ : δ = 19,69 und 19,73 (CH (CH ₃)), 19,93 und 19,96 (OCHO (CH ₂) ₂ CH ₂), 22,59 und 22,69 (CH (CH ₃) ₂), 24,72, 24,73, 24,76 und 24,79 (CH ₂ CH ₂ CH (CH ₃) ₂), 24,96, 25,03, 25,59, 25,63 und 25,67 (OCHOCH ₂ CH ₂ und CH ₂ CH ₂ (CHOTHP)(CH ₂) ₂ CH), 27,96 (CH (CH ₃) ₂), 29,61, 29,62, 29,66, 26,69, 29,84, 29,90, 31,22, 32,43, 32,76, 32,93, 32,96 und 32,98 (CH ₂), 37,16, 37,22 und 37,23 (CH ₂ (CH ₂) ₂ CH (CH ₃) ₂),
----------------------	--

39,30, 39,32 und 39,34 ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 62,61 (OCHOCH_2), 76,78 und 76,83 (CHOTHP), 97,23, 97,46 und 97,51 (OCHO)

2,2'-[(6*R*,10*R*,14*RS*,17*RS*,48*RS*,51*RS*,55*R*,59*R*)-2,6,10,14,51,55,59,63-Octamethyltetrahexacontan-17,48-diylbis(oxy)]bis(tetrahydro-2*H*-pyran) – 86 (*)

Die Verbindung **86** wurde aus 2-[(1*RS*,4*RS*,8*R*,12*R*)-1-(4-Brombutyl)-4,8,12,16-tetramethylheptadecyl]oxy}tetrahydro-2*H*-pyran **74** (6,08 g, 11,44 mmol), Magnesiumspänen (0,43 g, 17,88 mmol) und 1,22-Dibromdocosan **4** (1,90 g, 4,06 mmol) nach Methode 1C dargestellt.



Aussehen: farblose Flüssigkeit

Ausbeute: 18 % (0,87 g, 0,72 mmol)

Summenformel: $\text{C}_{82}\text{H}_{162}\text{O}_4$ **M_G :** 1212,16 g/mol

R_f : 0,47 (LM 2)

MS: ESI: 1234,35 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺

EA: ber. C 81,25 H 13,47

gef. C 80,69 H 13,74

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3 : δ = 0,78 – 0,92 (m, 30 H, 10x CH_3), 0,95 – 2,01 (m, 124 H, 58x CH_2 und 8x CH), 3,39 – 3,52 (m, 2 H, 2x OCHOCHH), 3,58 (quin, J = 5,8 Hz, 2 H, 2x CHOTHP), 3,86 – 3,99 (m, 2 H, 2x OCHOCHH), 4,59 – 4,71 (m, 2 H, 2x OCHO)

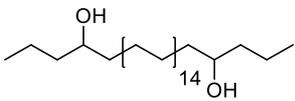
$^{13}\text{C-NMR}$: 100 MHz, CDCl_3 : δ = 19,67, 19,70, 19,73 und 19,76 ($\text{CH}(\text{CH}_3)$), 19,93 und 19,96 ($\text{OCHO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 22,60, 22,67 und 22,70 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24,46, 24,48, 24,78 und 24,79 ($\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 24,96, 25,04, 25,59, 25,64 und 25,67 ($\text{OCHOCH}_2\text{CH}_2$ und $\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CHOTHP})(\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 27,96 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 29,00, 29,63, 29,70, 26,85, 29,91, 30,66, 31,22, 31,86, 31,99, 32,09, 32,43, 32,70, 32,79, 32,99, 33,38, 33,48, 34,91, 35,00, 35,41, 37,28, 37,38, 37,40 und 37,45 (CH_2 und CH), 39,36 ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 62,61 (OCHOCH_2), 76,78 und 76,83 (CHOTHP), 97,23, 97,38, 97,45 und 97,51 (OCHO)

6.4.4.2 Darstellung der langkettigen 1, ω -Diole über THP-Abspaltung

(4*RS*,35*RS*)-Octatriacontan-4,35-diol – 87

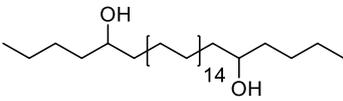
Die Verbindung **87** wurde aus 2,2'-[(4*RS*,35*RS*)-Octatriacontan-4,35-diylbis(oxy)]bis-(tetrahydro-2*H*-pyran) **75** (2,95 g, 4,01 mmol) dargestellt. Hierfür wurde der

Bis(tetrahydropyranylether) in abs. Methanol suspendiert, eine katalytische Menge PPTS zugefügt und der Ansatz unter stetigem Rühren für 3 h zum Sieden unter Reflux erhitzt. Das ausgefallene Diol wurde abfiltriert und mit Heptan gewaschen.

<i>Aussehen:</i>	weißer Feststoff (F_p : 109 – 111 °C)	
<i>Ausbeute:</i>	89 % (2,01 g, 3,55 mmol)	
<i>Summenformel:</i>	$C_{38}H_{78}O_2$	M_G : 567,03 g/mol
<i>MS:</i>	APCI: 531,6 $[M - 2x H_2O + H]^+$	
1H -NMR:	500 MHz, $CDCl_3$: δ = 0,92 – 0,99 (m, 6 H, 2x CH_3), 1,26 – 1,59 (m, 68 H, CH_2), 3,58 – 3,64 (m, 2 H, 2x $CHOH$)	
^{13}C -NMR:	125 MHz, $CDCl_3$: δ = 14,00 (CH_3), 18,75 (CH_2CH_3), 25,59 ($CH_2CH_2(CHOH)(CH_2)_2CH_3$), 29,55, 29,56, 29,59, 29,60 und 29,62 (CH_2), 37,54 ($CH_2(CHOH)(CH_2)_2CH_3$), 39,71 ($CH_2CH_2CH_3$), 71,71 ($CHOH$)	

(5RS,36RS)-Tetracontan-5,36-diol – 88 (*)

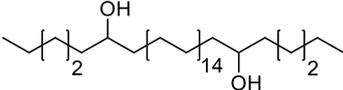
Die Verbindung **88** wurde aus 2,2'-[(5RS,36RS)-Tetracontan-5,36-diylbis(oxy)]bis(tetrahydro-2H-pyran) **76** (1,50 g, 1,97 mmol) analog der Verbindung **87** dargestellt.

<i>Aussehen:</i>	weißer Feststoff (F_p : 109 – 110 °C)	
<i>Ausbeute:</i>	97 % (1,14 g, 1,92 mmol)	
<i>Summenformel:</i>	$C_{40}H_{82}O_2$	M_G : 595,08 g/mol
<i>MS:</i>	APCI: 559,9 $[M - 2x H_2O + H]^+$, 595,9 $[M + H]^+$	
<i>EA:</i>	ber. C 80,73 H 13,89	
	gef. C 80,05 H 14,20	
1H -NMR:	400 MHz, $CDCl_3$: δ = 0,91 (t, J = 6,9 Hz, 6 H, 2x CH_3), 1,13 – 1,80 (m, 72 H, CH_2), 3,40 – 3,76 (m, 2 H, 2x $CHOH$)	
^{13}C -NMR:	125 MHz, $CDCl_3$, 50 °C: δ = 13,90 (CH_3), 22,68 (CH_2CH_3), 25,58 ($CH_2CH_2(CHOH)(CH_2)_3CH_3$), 27,78 ($CH_2CH_2CH_3$), 29,53, 29,55, 29,57, 29,59, 29,61 und 29,64 (CH_2), 37,17 ($CH_2(CH_2)_2CH_3$), 37,50 ($CH_2(CHOH)(CH_2)_3CH_3$), 71,96 ($CHOH$)	

(6RS,37RS)-Dotetracontan-6,37-diol – 89

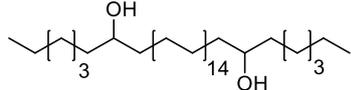
Die Verbindung **89** wurde aus 2,2'-[(6RS,37RS)-Dotetracontan-6,37-diylbis(oxy)]bis(tetrahydro-2H-pyran) **77** (2,71 g, 3,43 mmol) analog der Verbindung **87** dargestellt.

Aussehen: weißer Feststoff (F_p : 109 – 111 °C)

<i>Ausbeute:</i>	98 % (2,08 g, 3,34 mmol)	
<i>Summenformel:</i>	C ₄₂ H ₈₆ O ₂	<i>M_G:</i> 623,13 g/mol
<i>MS:</i>	APCI: 588,2 [M - 2x H ₂ O + H] ⁺	
<i>EA:</i>	ber. C 80,95 H 13,91	
	gef. C 80,60 H 14,17	
¹ H-NMR:	500 MHz, CDCl ₃ , 50 °C: δ = 0,90 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 6 H, 2x CH ₃), 1,25 – 1,47 (m, 76 H, CH ₂), 3,48 – 3,64 (m, 2 H, 2x CHOH)	
¹³ C-NMR:	125 MHz, CDCl ₃ , 50 °C: δ = 13,87 (CH ₃), 22,54 (CH ₂ CH ₃), 25,23 (CH ₂ CH ₂ (CHOH)(CH ₂) ₄ CH ₃), 25,58 (CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃), 29,53, 29,55, 29,61 und 29,65 (CH ₂), 31,87 (CH ₂ CH ₂ CH ₃), 37,45 und 37,50 (CH ₂ (CHOH)CH ₂), 71,99 (CHOH)	

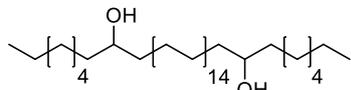
(7RS,38RS)-Tetratetracontan-7,38-diol – 90

Die Verbindung **90** wurde aus 2,2'-[(7RS,38RS)-Tetratetracontan-7,38-diylbis(oxy)]bis-(tetrahydro-2*H*-pyran) **78** (3,41 g, 4,16 mmol) analog der Verbindung **87** dargestellt.

<i>Aussehen:</i>	weißer Feststoff (F _p : 111 – 113 °C)	
<i>Ausbeute:</i>	88 % (2,38 g, 3,66 mmol)	
<i>Summenformel:</i>	C ₄₄ H ₉₀ O ₂	<i>M_G:</i> 651,18 g/mol
<i>MS:</i>	APCI: 615,7 [M - 2x H ₂ O + H] ⁺	
<i>EA:</i>	ber. C 81,16 H 13,93	
	gef. C 80,56 H 13,58	
¹ H-NMR:	500 MHz, CDCl ₃ , 50 °C: δ = 0,90 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 6 H, 2x CH ₃), 1,22 – 1,54 (m, 80 H, CH ₂), 3,55 – 3,70 (m, 2 H, 2x CHOH)	
¹³ C-NMR:	125 MHz, CDCl ₃ , 50 °C: δ = 13,92 (CH ₃), 22,53 (CH ₂ CH ₃), 25,55 und 25,60 (CH ₂ CH ₂ (CHOH)CH ₂ CH ₂), 29,31, 29,55, 29,56, 29,61, 29,62 und 29,67 (CH ₂), 31,79 (CH ₂ CH ₂ CH ₃), 37,52 (CH ₂ (CHOH)CH ₂), 71,99 (CHOH)	

(8RS,39RS)-Hexatetracontan-8,39-diol – 91

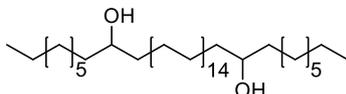
Die Verbindung **91** wurde aus 2,2'-[(8RS,39RS)-Hexatetracontan-8,39-diylbis(oxy)]bis-(tetrahydro-2*H*-pyran) **79** (4,39 g, 5,18 mmol) analog der Verbindung **87** dargestellt.

<i>Aussehen:</i>	weißer Feststoff (F _p : 110 – 112 °C)	
<i>Ausbeute:</i>	97 % (3,38 g, 4,98 mmol)	
<i>Summenformel:</i>	C ₄₆ H ₉₄ O ₂	<i>M_G:</i> 679,24 g/mol
<i>MS:</i>	APCI: 644,1 [M - 2x H ₂ O + H] ⁺	

<i>EA</i> :	ber. C 81,34 H 13,95
	gef. C 81,08 H 14,18
¹ H-NMR:	500 MHz, CDCl ₃ , 50 °C: δ = 0,89 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6 H, 2x CH ₃), 1,12 – 1,64 (m, 84 H, CH ₂), 3,54 – 3,62 (m, 2 H, 2x CHOH)
¹³ C-NMR:	125 MHz, CDCl ₃ , 50 °C: δ = 13,91 (CH ₃), 22,55 (CH ₂ CH ₃), 25,58 (CH ₂ CH ₂ (CHOH)CH ₂ CH ₂), 29,20, 29,54, 29,55, 29,58, 29,59, 29,61 und 29,66 (CH ₂), 31,76 (CH ₂ CH ₂ CH ₃), 37,49 (CH ₂ (CHOH)CH ₂), 71,99 (CHOH)

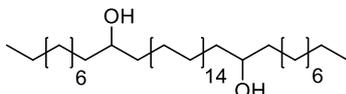
(9*RS*,40*RS*)-Octatetracontan-9,40-diol – 92

Die Verbindung **92** wurde aus 2,2'-[(9*RS*,40*RS*)-Octatetracontan-9,40-diylbis(oxy)]bis-(tetrahydro-2*H*-pyran) **80** (0,17 g, 0,19 mmol) analog der Verbindung **87** dargestellt.

<i>Aussehen</i> :	weißer Feststoff (F _p : 112 – 113 °C)	
<i>Ausbeute</i> :	82 % (0,11 g, 0,16 mmol)	
<i>Summenformel</i> :	C ₄₈ H ₉₈ O ₂	<i>M_G</i> : 707,29 g/mol
<i>MS</i> :	APCI: 672,2 [M – 2x H ₂ O + H] ⁺	
¹ H-NMR:	500 MHz, CDCl ₃ , 50 °C: δ = 0,89 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 6 H, 2x CH ₃), 1,24 – 1,49 (m, 88 H, CH ₂), 3,45 – 3,72 (m, 2 H, 2x CHOH)	
¹³ C-NMR:	125 MHz, CDCl ₃ : δ = 13,92 (CH ₃), 22,56 (CH ₂ CH ₃), 25,58 (CH ₂ CH ₂ (CHOH)CH ₂ CH ₂), 29,18, 29,51, 29,53, 29,55, 29,61 und 29,65 (CH ₂), 31,80 (CH ₂ CH ₂ CH ₃), 37,49 (CH ₂ (CHOH)CH ₂), 71,98 (CHOH)	

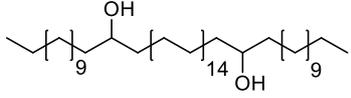
(10*RS*,41*RS*)-Pentacontan-10,41-diol – 93

Die Verbindung **93** wurde aus 2,2'-[(10*RS*,41*RS*)-Pentacontan-10,41-diylbis(oxy)]bis-(tetrahydro-2*H*-pyran) **81** (1,77 g, 1,96 mmol) analog der Verbindung **87** dargestellt.

<i>Aussehen</i> :	weißer Feststoff (F _p : 115 – 116 °C)	
<i>Ausbeute</i> :	96 % (1,38 g, 1,88 mmol)	
<i>Summenformel</i> :	C ₅₀ H ₁₀₂ O ₂	<i>M_G</i> : 735,34 g/mol
<i>MS</i> :	APCI: 699,7 [M – 2x H ₂ O + H] ⁺	
¹ H-NMR:	500 MHz, CDCl ₃ , 50 °C: δ = 0,90 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 6 H, 2x CH ₃), 1,05 – 1,56 (m, 92 H, CH ₂), 3,55 – 3,65 (m, 2 H, 2x CHOH)	
¹³ C-NMR:	125 MHz, CDCl ₃ , 50 °C: δ = 13,94 (CH ₃), 22,58 (CH ₂ CH ₃), 25,60 (CH ₂ CH ₂ (CHOH)CH ₂ CH ₂), 29,24, 29,50, 29,56, 29,62 und 29,67 (CH ₂), 31,83 (CH ₂ CH ₂ CH ₃), 37,51 (CH ₂ (CHOH)CH ₂), 71,98 (CHOH)	

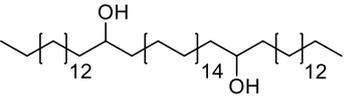
(13*RS*,44*RS*)-Hexapentacontan-13,44-diol – 94

Die Verbindung **94** wurde aus 2,2'-[(13*RS*,44*RS*)-Hexapentacontan-13,44-diylbis(oxy)]bis-(tetrahydro-2*H*-pyran) **82** (0,61 g, 0,62 mmol) analog der Verbindung **87** dargestellt.

<i>Aussehen:</i>	weißer Feststoff (F_p : 114 – 116 °C)	
<i>Ausbeute:</i>	99 % (0,50 g, 0,61 mmol)	
<i>Summenformel:</i>	$C_{56}H_{114}O_2$	M_G : 819,50 g/mol
<i>MS:</i>	APCI: 784,5 $[M - 2x H_2O + H]^+$	
<i>EA:</i>	ber.	C 82,07 H 14,02
	gef.	C 81,66 H 13,80
1H -NMR:	500 MHz, $CDCl_3$, 50 °C: δ = 0,90 (t, J = 6,8 Hz, 6 H, 2x CH_3), 1,18 – 1,45 (m, 104 H, CH_2), 3,55 – 3,65 (m, 2 H, 2x $CHOH$)	
^{13}C -NMR:	125 MHz, $CDCl_3$, 50 °C: δ = 13,94 (CH_3), 22,56 (CH_2CH_3), 25,59 ($CH_2CH_2(CHOH)CH_2CH_2$), 29,26, 29,56, 29,62 und 29,66 (CH_2), 31,85 ($CH_2CH_2CH_3$), 37,51 ($CH_2(CHOH)CH_2$), 71,99 ($CHOH$)	

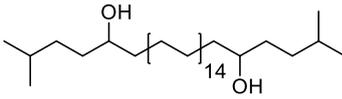
(16*RS*,47*RS*)-Dohexacontan-16,47-diol – 95 (*)

Die Verbindung **95** wurde aus 2,2'-[(16*RS*,47*RS*)-Dohexacontan-16,47-diylbis(oxy)]bis-(tetrahydro-2*H*-pyran) **83** (1,00 g, 0,94 mmol) analog der Verbindung **87** unter Verwendung von abs. Ethanol als Lösungsmittel dargestellt.

<i>Aussehen:</i>	weißer Feststoff (F_p : 116 – 118 °C)	
<i>Ausbeute:</i>	80 % (0,68 g, 0,75 mmol)	
<i>Summenformel:</i>	$C_{62}H_{126}O_2$	M_G : 903,66 g/mol
<i>MS:</i>	APCI: 884,0 $[M - 2x H_2O + H]^+$	
<i>EA:</i>	ber.	C 82,41 H 14,05
	gef.	C 82,14 H 14,37
1H -NMR:	500 MHz, $CDCl_3$, 50 °C: δ = 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 6 H, 2x CH_3), 1,09 – 1,71 (m, 116 H, CH_2), 3,51 – 3,61 (m, 2 H, 2x $CHOH$)	
^{13}C -NMR:	125 MHz, $CDCl_3$, 50 °C: δ = 13,93 (CH_3), 22,58 (CH_2CH_3), 25,58 ($CH_2CH_2(CHOH)CH_2CH_2$), 29,25, 29,54, 29,55, 29,61, 29,65 und 29,79 (CH_2), 31,84 ($CH_2CH_2CH_3$), 37,50 ($CH_2(CHOH)CH_2$), 71,98 ($CHOH$)	

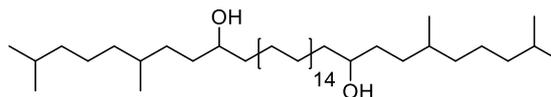
(5*RS*,36*RS*)-2,39-Dimethyltetracontan-5,36-diol – 96

Die Verbindung **96** wurde aus 2,2'-[(5*RS*,36*RS*)-2,39-Dimethyltetracontan-5,36-diylbis(oxy)]bis-(tetrahydro-2*H*-pyran) **84** (2,43 g, 3,07 mmol) analog der Verbindung **87** dargestellt.

<i>Aussehen:</i>	weißer Feststoff (F_p : 92 – 94 °C)	
<i>Ausbeute:</i>	85 % (1,62 g, 2,60 mmol)	
<i>Summenformel:</i>	$C_{42}H_{86}O_2$	M_G : 623,13 g/mol
<i>MS:</i>	APCI: 588,2 [M – 2x H ₂ O + H] ⁺	
¹ H-NMR:	500 MHz, CDCl ₃ , 50 °C: δ = 0,90 (t, J = 6,5 Hz, 12 H, 4x CH ₃), 1,05 – 1,67 (m, 70 H, 34x CH ₂ und 2x CH(CH ₃) ₂), 3,53 – 3,61 (m, 2 H, 2x CHOH)	
¹³ C-NMR:	125 MHz, CDCl ₃ , 50 °C: δ = 22,41 und 22,58 (CH(CH ₃) ₂), 25,58 (CH ₂ CH ₂ (CHOH)(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂), 28,08 (CH(CH ₃) ₂), 29,54, 29,55, 29,58, 29,59, 29,61 und 29,66 (CH ₂), 34,78 (CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂), 35,26 (CH ₂ CH(CH ₃) ₂), 37,48 (CH ₂ (CHOH)(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂), 72,27 (CHOH)	

(6RS,9RS,40RS,43RS)-2,6,43,47-Tetramethyloctatetracontan-9,40-diol – 97

Die Verbindung **97** wurde aus 2,2'-[(6RS,9RS,40RS,43RS)-2,6,43,47-Tetramethyloctatetracontan-9,40-diy]bis(oxy)]bis(tetrahydro-2H-pyran) **85** (2,14 g, 2,30 mmol) analog der Verbindung **87** dargestellt.

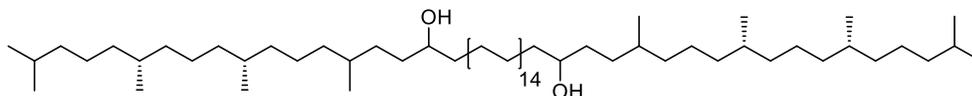


<i>Aussehen:</i>	weißer Feststoff (F_p : 71 – 73 °C)
<i>Ausbeute:</i>	90 % (1,57 g, 2,06 mmol)
<i>Summenformel:</i>	$C_{52}H_{106}O_2$ M_G : 763,40 g/mol
<i>MS:</i>	APCI: 728,5 [M – 2x H ₂ O + H] ⁺
<i>EA:</i>	ber. C 81,81 H 14,00 gef. C 82,21 H 14,42
¹ H-NMR:	400 MHz, CDCl ₃ : δ = 0,84 – 0,89 (m, 18 H, 6x CH ₃), 0,91 – 1,72 (m, 84 H, 40x CH ₂ und 4x CH), 3,49 – 3,63 (m, 2 H, 2x CHOH)
¹³ C-NMR:	100 MHz, CDCl ₃ : δ = 19,60 und 19,72 (CH(CH ₃)), 22,59 und 22,69 (CH(CH ₃) ₂), 24,73 und 24,76 (CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂), 25,61 und 25,65 (CH ₂ CH ₂ (CHOH)(CH ₂) ₂ CH), 27,95 (CH(CH ₃) ₂), 29,61 und 29,68 (CH ₂), 32,81, 32,85 und 32,90 ((CHOH)CH ₂ CH ₂ CH), 34,91 und 34,95 ((CHOH)CH ₂ CH ₂ CH), 37,12, 37,30, 37,41 und 37,50 (CH ₂ (CHOH)(CH ₂) ₂ CH) und CH ₂ (CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂ , 39,32 (CH ₂ CH(CH ₃) ₂), 72,33 und 72,44 (CHOH)

(6R,10R,14RS,17RS,48RS,51RS,55R,59R)-2,6,10,14,51,55,59,63-Octamethyltetrahexacontan-17,48-diol – 98 (*)

Die Verbindung **98** wurde aus 2,2'-[(6R,10R,14RS,17RS,48RS,51RS,55R,59R)-2,6,10,14,51,55,59,63-Octamethyltetrahexacontan-17,48-diy]bis(oxy)]bis(tetrahydro-2H-

pyran) **86** (0,87 g, 0,72 mmol) analog der Verbindung **87** unter Verwendung von abs. Ethanol als Lösungsmittel dargestellt. Da kein Niederschlag des Diols auftrat, wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (trocken gepackte Säule, Methode A) unter Verwendung von Chloroform aufgereinigt.



<i>Aussehen:</i>	wachsartige Substanz		
<i>Ausbeute:</i>	99 % (0,74 g, 0,71 mmol)		
<i>Summenformel:</i>	$C_{72}H_{146}O_2$	$M_G:$	1043,93 g/mol
<i>R_f:</i>	0,70 (LM 8)		
<i>MS:</i>	ESI: 1066,17 [M + Na] ⁺ , 1042,43 [M - H] ⁻		
<i>¹H-NMR:</i>	400 MHz, CDCl ₃ : δ = 0,81 – 0,90 (m, 30 H, 10x CH ₃), 0,99 – 1,59 (m, 112 H, 52x CH ₂ und 8x CH), 3,51 – 3,61 (m, 2 H, 2x CHOH)		
<i>¹³C-NMR:</i>	100 MHz, CDCl ₃ : δ = 19,58, 19,64, 19,67, 19,71 und 19,74 (CH(CH ₃)), 22,61 und 22,70 (CH(CH ₃) ₂), 24,45, 24,78 und 24,79 (CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₂), 25,62 und 25,66 (CH ₂ CH ₂ (CHOH)(CH ₂) ₂ CH), 27,96 (CH(CH ₃) ₂), 29,63, 29,69, 32,76, 32,78, 32,86, 32,91, 34,92, 34,97, 37,28, 37,39, 37,42, 37,44 und 37,51 (CH ₂ und CH), 39,36 (CH ₂ CH(CH ₃) ₂), 72,33 und 72,44 (CHOH)		

6.4.5 Darstellung der Bis(phosphocholine)

(1*RS*,32*RS*)-1,32-Dipropyldotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] (PC-C32(1,32C3)-PC) – **99**

Die Verbindung **99** wurde aus (4*RS*,35*RS*)-Octatriacontan-4,35-diol **87** (1,00 g, 1,76 mmol), β-Bromethylphosphorsäuredichlorid (3,56 g, 14,72 mmol) und einer 4,2-molaren TMA-Lösung (8,5 ml, 35,70 mmol) nach Methode 5 dargestellt.

<i>Aussehen:</i>	weißer Feststoff	
<i>Ausbeute:</i>	11 % (0,17 g, 0,19 mmol)	
<i>Summenformel:</i>	$C_{48}H_{102}N_2O_8P_2$	$M_G:$ 897,28 g/mol
<i>R_f:</i>	0,07 (LM 15)	
<i>MS:</i>	ESI: 897,66 [M + H] ⁺ , 919,84 [M + Na] ⁺	
<i>HRMS:</i>	m/z ber. für $C_{48}H_{104}N_2O_8P_2$ [M + 2 H] ²⁺ 449,3629; gef. 449,3648	
	m/z ber. für $C_{48}H_{103}N_2O_8P_2$ [M + H] ⁺ 897,7184; gef. 897,7223	

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 0,80 – 0,91 (m, 6 H, 2x CH₃), 1,16 – 1,57 (m, 68 H, CH₂), 3,13 – 3,18 (m, 18 H, 2x N(CH₃)₃), 3,46 – 3,56 (m, 4 H, 2x OCH₂CH₂N), 4,07 – 4,21 (m, 6 H, 2x OCH₂CH₂N und 2x CHO)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 13,90 und 13,93 (CH₃), 18,10 (CH₂CH₃), 24,97 (CH₂CH₂(CHOPC)(CH₂)₂CH₃), 29,57, 29,60 und 29,79 (CH₂), 35,12 und 35,16 (CH₂(CHOPC)(CH₂)₂CH₃), 37,16 und 37,20 (CH₂CH₂CH₃), 54,09 (N(CH₃)₃), 58,58 und 58,63 (OCH₂CH₂N), 66,54 (OCH₂CH₂N), 76,76 und 76,83 (CHO)

HPLC: R_t = 7,3 min Reinheit: 98,3 %

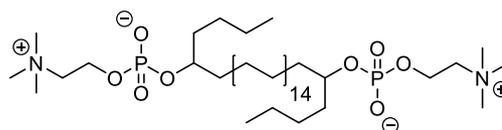
(1RS,32RS)-1,32-Dibutyldotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] (PC-C32(1,32C4)-PC) – 100 (*)

Die Verbindung **100** wurde aus (5RS,36RS)-Tetracontan-5,36-diol **88** (1,14 g, 1,92 mmol), β-Bromethylphosphorsäuredichlorid (3,71 g, 15,36 mmol) und einer 4,2-molaren TMA-Lösung (9,2 ml, 38,64 mmol) nach Methode 5 dargestellt.

Aussehen: weißer Feststoff

Ausbeute: 4 % (0,06 g, 0,07 mmol)

Summenformel: C₅₀H₁₀₆N₂O₈P₂



M_G: 925,33 g/mol

R_f: 0,08 (LM 15)

MS: ESI: 948,21 [M + Na]⁺, 960,05 [M + Cl]⁻

HRMS: m/z ber. für C₅₀H₁₀₈N₂O₈P₂ [M + 2 H]²⁺ 463,3785; gef. 463,3778

m/z ber. für C₅₀H₁₀₇N₂O₈P₂ [M + H]⁺ 925,7497; gef. 925,7483

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 0,86 – 0,93 (m, 6 H, 2x CH₃), 1,02 – 1,78 (m, 72 H, CH₂), 3,20 (s, 18 H, 2x N(CH₃)₃), 3,45 – 3,78 (m, 4 H, 2x OCH₂CH₂N), 4,11 – 4,27 (m, 6 H, 2x OCH₂CH₂N und 2x CHO)

¹³C-NMR: 125 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 13,40 (CH₃), 22,54 und 22,58 (CH₂CH₃), 24,85 (CH₂CH₂(CHOPC)(CH₂)₃CH₃), 27,00 (CH₂CH₂CH₃), 29,43, 29,46, 29,55 und 29,64 (CH₂), 34,59 und 34,63 (CH₂(CH₂)₂CH₃), 34,97 und 35,00 (CH₂(CHOPC)(CH₂)₃CH₃), 53,57, 53,60 und 53,64 (N(CH₃)₃), 58,69 und 58,73 (OCH₂CH₂N), 66,25, 66,27, 66,30, 66,33 und 66,35 (OCH₂CH₂N), 76,87 und 76,92 (CHO)

HPLC: R_t = 20,2 min Reinheit: 93,3 %

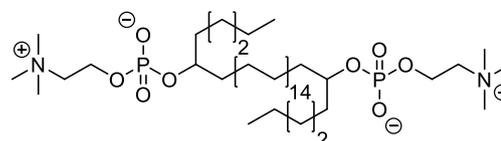
(1*RS*,32*RS*)-1,32-Dipentyl-dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] (PC-C32(1,32C5)-PC) – 101

Die Verbindung **101** wurde aus (6*RS*,37*RS*)-Dotetracontan-6,37-diol **89** (0,70 g, 1,12 mmol), β -Bromethylphosphorsäuredichlorid (3,85 g, 15,92 mmol) und einer 4,2-molaren TMA-Lösung (5,40 ml, 22,68 mmol) nach Methode 5 dargestellt.

Aussehen: weißer Feststoff

Ausbeute: 9 % (0,092 g, 0,10 mmol)

Summenformel: C₅₂H₁₁₀N₂O₈P₂



M_G: 953,39 g/mol

R_f: 0,10 (LM 15)

MS: ESI: 953,73 [M + H]⁺, 975,71 [M + Na]⁺

HRMS: *m/z* ber. für C₅₂H₁₁₂N₂O₈P₂ [M + 2 H]²⁺ 477,3942; gef. 477,3936

m/z ber. für C₅₂H₁₁₁N₂O₈P₂ [M + H]⁺ 953,7810; gef. 953,7801

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 0,83 (t, *J* = 6,8 Hz, 6 H, 2x CH₃), 1,19 – 1,60 (m, 76 H, CH₂), 3,17 (s, 18 H, 2x N(CH₃)₃), 3,43 – 3,73 (m, 4 H, 2x OCH₂CH₂N), 4,06 – 4,23 (m, 6 H, 2x OCH₂CH₂N und 2x CHO)

¹³C-NMR: 125 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 13,81 (CH₃), 22,50 (CH₂CH₃), 24,55 und 24,93 (CH₂CH₂(CHOPC)CH₂CH₂), 29,55, 29,56, 29,59 und 29,75 (CH₂), 31,88 (CH₂CH₂CH₃), 34,89, 34,92, 34,99 und 35,03 (CH₂(CHOPC)CH₂), 54,14 (N(CH₃)₃), 58,77 (OCH₂CH₂N), 66,48 (OCH₂CH₂N), 77,33 und 77,38 (CHO)

HPLC: R_t = 19,6 min Reinheit: 92,6 %

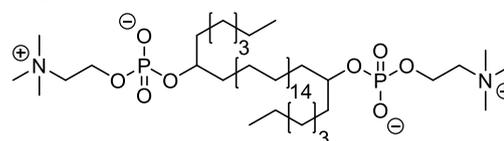
(1*RS*,32*RS*)-1,32-Dihexyl-dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] (PC-C32(1,32C6)-PC) – 102

Die Verbindung **102** wurde aus (7*RS*,38*RS*)-Tetratetracontan-7,38-diol **90** (0,20 g, 0,31 mmol), β -Bromethylphosphorsäuredichlorid (0,66 g, 2,73 mmol) und einer 4,2-molaren TMA-Lösung (1,50 ml, 6,30 mmol) nach Methode 5 dargestellt.

Aussehen: weißer Feststoff

Ausbeute: 33 % (0,10 g, 0,11 mmol)

Summenformel: C₅₄H₁₁₄N₂O₈P₂



M_G: 981,44 g/mol

R_f: 0,06 (LM 14)

MS: ESI: 981,81 [M + H]⁺, 1003,78 [M + Na]⁺

HRMS: *m/z* ber. für C₅₄H₁₁₅N₂O₈P₂ [M + H]⁺ 981,8123; gef. 981,8111

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 0,82 – 0,89 (m, 6 H, 2x CH₃), 1,20 – 1,62 (m, 80 H, CH₂), 3,18 (s, 18 H, 2x N(CH₃)₃), 3,53 – 3,59 (m, 4 H, 2x OCH₂CH₂N), 4,12 – 4,23 (m, 6 H, 2x OCH₂CH₂N und 2x CHO)

¹³C-NMR: 125 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 13,83 und 13,87 (CH₃), 22,52 (CH₂CH₃), 24,86 und 24,92 (CH₂CH₂(CHOPC)CH₂CH₂), 29,38, 29,54, 29,60 und 29,76 (CH₂), 31,76 (CH₂CH₂CH₃), 34,96, 34,99 und 35,01 (CH₂(CHOPC)CH₂), 54,12 (N(CH₃)₃), 58,75 und 58,78 (OCH₂CH₂N), 66,50 und 66,51 (OCH₂CH₂N), 76,96, 77,21 und 77,47 (CHO)

HPLC: R_t = 4,9 min Reinheit: 95,8 %

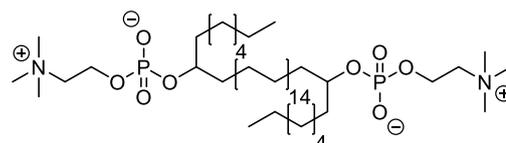
(1RS,32RS)-1,32-Diheptyldotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] (PC-C32(1,32C7)-PC) – 103

Die Verbindung **103** wurde aus (8RS,39RS)-Hexatetracontan-8,39-diol **91** (0,35 g, 0,43 mmol), β-Bromethylphosphorsäuredichlorid (1,49 g, 6,16 mmol) und einer 4,2-molaren TMA-Lösung (2,10 ml, 8,82 mmol) nach Methode 5 dargestellt.

Aussehen: weißer Feststoff

Ausbeute: 5 % (0,020 g, 0,02 mmol)

Summenformel: C₅₆H₁₁₈N₂O₈P₂



M_G: 1009,49 g/mol

R_f: 0,11 (LM 15)

MS: ESI: 505,43 [M + 2 H]²⁺, 1009,85 [M + H]⁺

HRMS: m/z ber. für C₅₆H₁₂₀N₂O₈P₂ [M + 2 H]²⁺ 505,4255; gef. 505,4254

m/z ber. für C₅₆H₁₁₉N₂O₈P₂ [M + H]⁺ 1009,8436; gef. 1009,8435

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 0,82 – 0,90 (m, 6 H, 2x CH₃), 1,09 – 1,57 (m, 84 H, CH₂), 3,17 (s, 18 H, 2x N(CH₃)₃), 3,50 – 3,63 (m, 4 H, 2x OCH₂CH₂N), 4,13 – 4,30 (m, 6 H, 2x OCH₂CH₂N und 2x CHO)

¹³C-NMR: 125 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 13,61 (CH₃), 22,27 (CH₂CH₃), 24,63, 24,65 und 24,88 (CH₂CH₂(CHOPC)CH₂CH₂), 28,96, 29,30, 29,39, 29,42 und 29,50 (CH₂), 31,51 (CH₂CH₂CH₃), 34,70 und 34,71 (CH₂(CHOPC)CH₂), 53,83 (N(CH₃)₃), 58,64 (OCH₂CH₂N), 66,17 (OCH₂CH₂N), 77,25 (CHO)

HPLC: R_t = 16,9 min Reinheit: 96,1 %

(1*RS*,32*RS*)-1,32-Dioctyldotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] (PC-C32(1,32C8)-PC) – 104

Die Verbindung **104** wurde aus (9*RS*,40*RS*)-Octatetracontan-9,40-diol **92** (0,27 g, 0,38 mmol), β -Bromethylphosphorsäuredichlorid (1,40 g, 5,79 mmol) und einer 4,2-molaren TMA-Lösung (1,9 ml, 7,98 mmol) nach Methode 5 dargestellt.

Aussehen: weißer Feststoff

Ausbeute: 11 % (0,045 g, 0,04 mmol)

Summenformel: C₅₈H₁₂₂N₂O₈P₂

M_G: 1037,55 g/mol

R_f: 0,14 (LM 15)

MS: ESI: 519,69 [M + 2 H]²⁺, 1037,80 [M + H]⁺, 1072,12 [M + Cl]⁻

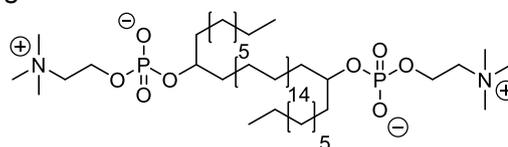
HRMS: *m/z* ber. für C₅₈H₁₂₄N₂O₈P₂ [M + 2 H]²⁺ 519,4411; gef. 519,4413

m/z ber. für C₅₈H₁₂₃N₂O₈P₂ [M + H]⁺ 1037,8749; gef. 1037,8751

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 0,80 – 0,87 (m, 6 H, 2x CH₃), 1,19 – 1,27 (m, 80 H, CH₂), 1,53 – 1,60 (m, 8 H, 2x CH₂(CHOPC)CH₂), 3,21 (s, 18 H, 2x N(CH₃)₃), 3,68 – 3,74 (m, 4 H, 2x OCH₂CH₂N), 4,15 – 4,19 (m, 6 H, 2x OCH₂CH₂N und 2x CHO)

¹³C-NMR: 125 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 13,67 (CH₃), 22,48 (CH₂CH₃), 24,79, 24,65 und 24,88 (CH₂CH₂(CHOPC)CH₂CH₂), 29,12, 29,37, 29,42 und 29,54 (CH₂), 31,72 (CH₂CH₂CH₃), 34,80 (CH₂(CHOPC)CH₂), 53,90 (N(CH₃)₃), 60,13 (OCH₂CH₂N), 65,75 (OCH₂CH₂N), 77,02 und 77,27 (CHO)

HPLC: R_t = 17,1 min Reinheit: 91,3 %



(1*RS*,32*RS*)-1,32-Dinonyldotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] (PC-C32(1,32C9)-PC) – 105

Die Verbindung **105** wurde aus (10*RS*,41*RS*)-Pentacontan-10,41-diol **93** (0,50 g, 0,68 mmol), β -Bromethylphosphorsäuredichlorid (1,36 g, 5,62 mmol) und einer 4,2-molaren TMA-Lösung (3,3 ml, 13,85 mmol) nach Methode 5 dargestellt.

Aussehen: weißer Feststoff

Ausbeute: 21 % (0,15 g, 0,14 mmol)

Summenformel: C₆₀H₁₂₆N₂O₈P₂

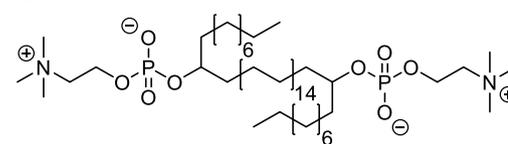
M_G: 1065,60 g/mol

R_f: 0,14 (LM 15)

MS: ESI: 1065,98 [M + H]⁺, 1087,96 [M + Na]⁺

HRMS: *m/z* ber. für C₆₀H₁₂₈N₂O₈P₂ [M + 2 H]²⁺ 533,4568; gef. 533,4564

m/z ber. für C₆₀H₁₂₇N₂O₈P₂ [M + H]⁺ 1065,9062; gef. 1065,9051



¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 0,84 (t, *J* = 6,9 Hz, 6 H, 2x CH₃), 1,18 – 1,37 (m, 84 H, CH₂), 1,48 – 1,58 (m, 8 H, 2x CH₂(CHOPC)CH₂), 3,19 (s, 18 H, 2x N(CH₃)₃), 3,55 – 3,61 (m, 4 H, 2x OCH₂CH₂N), 4,11 – 4,21 (m, 6 H, 2x OCH₂CH₂N und 2x CHO)

¹³C-NMR: 125 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 13,90 (CH₃), 22,56 (CH₂CH₃), 24,94 (CH₂CH₂(CHOPC)CH₂CH₂), 29,24, 29,55, 29,60, 29,62, 29,78 und 29,79 (CH₂), 31,81 (CH₂CH₂CH₃), 34,98 und 35,01 (CH₂(CHOPC)CH₂), 54,13 (N(CH₃)₃), 58,76 und 58,80 (OCH₂CH₂N), 66,49 (OCH₂CH₂N), 77,12 und 77,17 (CHO)

HPLC: R_t = 3,4 min Reinheit: 96,4 %

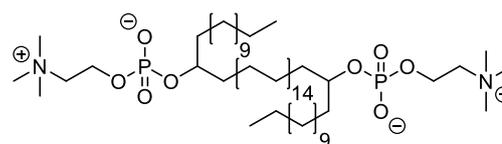
(1RS,32RS)-1,32-Didodecyldotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] (PC-C32(1,32C12)-PC) – 106

Die Verbindung **106** wurde aus (13RS,44RS)-Hexapentacontan-13,44-diol **94** (0,50 g, 0,61 mmol), β-Bromethylphosphorsäuredichlorid (2,15 g, 8,89 mmol) und einer 4,2-molaren TMA-Lösung (3,1 ml, 13,02 mmol) nach Methode 5 dargestellt.

Aussehen: weißer Feststoff

Ausbeute: 10 % (0,067 g, 0,06 mmol)

Summenformel: C₆₆H₁₃₈N₂O₈P₂



M_G: 1149,76 g/mol

R_f: 0,19 (LM 15)

HRMS: *m/z* ber. für C₆₆H₁₄₀N₂O₈P₂ [M + 2 H]²⁺ 575,5037; gef. 575,5032

m/z ber. für C₆₆H₁₃₉N₂O₈P₂ [M + H]⁺ 1150,0001; gef. 1149,9994

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 0,85 (t, *J* = 6,9 Hz, 6 H, 2x CH₃), 1,16 – 1,42 (m, 96 H, CH₂), 1,48 – 1,67 (m, 8 H, 2x CH₂(CHOPC)CH₂), 3,21 (s, 18 H, 2x N(CH₃)₃), 3,73 – 3,77 (m, 4 H, 2x OCH₂CH₂N), 4,11 – 4,20 (m, 6 H, 2x OCH₂CH₂N und 2x CHO)

¹³C-NMR: 125 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 13,30 (CH₃), 22,11 (CH₂CH₃), 24,45 (CH₂CH₂(CHOPC)CH₂CH₂), 28,81, 29,15 und 29,31 (CH₂), 31,39 (CH₂CH₂CH₃), 34,48 (CH₂(CHOPC)CH₂), 53,55 (N(CH₃)₃), 61,98 (OCH₂CH₂N), 64,49 und 64,53 (OCH₂CH₂N), 77,19 (CHO)

HPLC: R_t = 15,6 min Reinheit: > 99 %

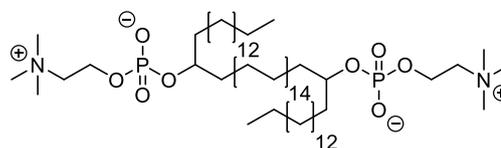
(1*RS*,32*RS*)-1,32-Dipentadecyldotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] (PC-C32(1,32C15)-PC) – 107

Die Verbindung **107** wurde aus (16*RS*,47*RS*)-Dohexacontan-16,47-diol **95** (0,54 g, 0,60 mmol), β -Bromethylphosphorsäuredichlorid (2,11 g, 8,73 mmol) und einer 4,2-molaren TMA-Lösung (3,1 ml, 13,02 mmol) nach Methode 5 dargestellt.

Aussehen: weißer Feststoff

Ausbeute: 9 % (0,063 g, 0,05 mmol)

Summenformel: C₇₂H₁₅₀N₂O₈P₂



M_G: 1233,92 g/mol

R_f: 0,21 (LM 15)

MS: ESI: 1234,11 [M + H]⁺, 1255,98 [M + Na]⁺

HRMS: *m/z* ber. für C₇₂H₁₅₁N₂O₈P₂ [M + H]⁺ 1234,0940; gef. 1234,0944

m/z ber. für C₇₂H₁₅₀N₂O₈NaP₂ [M + Na]⁺ 1256,0765; gef. 1256,0763

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 0,82 (t, *J* = 6,9 Hz, 6 H, 2x CH₃), 1,18 – 1,63 (m, 116 H, CH₂), 3,17 (s, 18 H, 2x N(CH₃)₃), 3,59 – 3,82 (m, 4 H, 2x OCH₂CH₂N), 4,03 – 4,41 (m, 6 H, 2x OCH₂CH₂N und 2x CHO)

¹³C-NMR: 125 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 13,78 (CH₃), 22,44 (CH₂CH₃), 24,57 und 24,78 (CH₂CH₂(CHOPC)CH₂CH₂), 28,94, 29,13, 29,30, 29,39, 29,48 und 29,63 (CH₂), 31,69 (CH₂CH₂CH₃), 34,47, 34,66 und 34,85 (CH₂(CHOPC)CH₂), 54,06 (N(CH₃)₃), 58,76 (OCH₂CH₂N), 64,21 (OCH₂CH₂N), 77,40 (CHO)

HPLC: R_t = 14,4/15,4 min Reinheit: 96,6 %

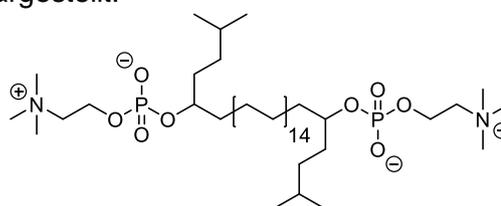
(1*RS*,32*RS*)-1,32-Di(3-methylbutyl)dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] (PC-C32(1,32Amyl)-PC) – 108

Die Verbindung **108** wurde aus (5*RS*,36*RS*)-2,39-Dimethyltetracontan-5,36-diol **96** (0,89 g, 1,43 mmol), β -Bromethylphosphorsäuredichlorid (4,85 g, 20,05 mmol) und einer 4,2-molaren TMA-Lösung (7,1 ml, 29,82 mmol) nach Methode 5 dargestellt.

Aussehen: wachsartige Substanz

Ausbeute: 6 % (0,078 g, 0,08 mmol)

Summenformel: C₅₂H₁₁₀N₂O₈P₂



M_G: 953,39 g/mol

R_f: 0,09 (LM 15)

MS: ESI: 954,08 [M + H]⁺, 976,05 [M + Na]⁺

HRMS: *m/z* ber. für C₅₂H₁₁₁N₂O₈P₂ [M + H]⁺ 953,7810; gef. 953,7807

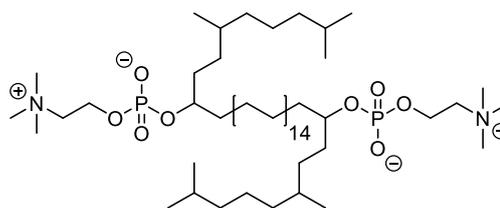
¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 0,82 – 0,89 (m, 12 H, 4x CH₃), 1,12 – 1,67 (m, 70 H, 34x CH₂ und 2x CH(CH₃)₂), 3,19 (s, 18 H, 2x N(CH₃)₃), 3,53 – 3,61 (m, 4 H, 2x OCH₂CH₂N), 4,10 – 4,23 (m, 6 H, 2x OCH₂CH₂N und 2x CHO)

¹³C-NMR: 125 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 21,90 und 21,94 (CH(CH₃)₂), 24,53 (CH₂CH₂(CHOPC)(CH₂)₂CH(CH₃)₂), 27,71 (CH(CH₃)₂), 29,03, 29,05, 29,18, 29,20 und 29,38 (CH₂), 32,34 und 32,37 (CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 33,54 (CH₂CH(CH₃)₂), 34,60 und 34,63 (CH₂(CHOPC)-(CH₂)₂CH(CH₃)₂), 53,60 und 53,62 (N(CH₃)₃), 58,41 und 58,45 (OCH₂CH₂N), 66,05 (OCH₂CH₂N), 77,08 und 77,19 (CHO)

HPLC: R_t = 19,2 min Reinheit: 92,5 %

(1RS,32RS)-1,32-Di[(3RS)-3,7-dimethyloctyl]dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] (PC-C32(1,32Geranyl)-PC) – 109

Die Verbindung **109** wurde aus (6RS,9RS,40RS,43RS)-2,6,43,47-Tetramethyloctatetracontan-9,40-diol **97** (0,89 g, 1,17 mmol), β-Bromethylphosphorsäuredichlorid (4,04 g, 16,71 mmol) und einer 4,2-molaren TMA-Lösung (5,9 ml, 24,78 mmol) nach Methode 5 dargestellt.



Aussehen: wachsartige Substanz

Ausbeute: 6 % (0,063 g, 0,06 mmol)

Summenformel: C₆₂H₁₃₀N₂O₈P₂

M_G: 1093,65 g/mol

R_f: 0,17 (LM 15)

MS: ESI: 569,48 [M + 2 Na]²⁺, 1115,70 [M + Na]⁺

HRMS: m/z ber. für C₆₂H₁₃₁N₂O₈P₂ [M + H]⁺ 1093,9375; gef. 1093,9388

m/z ber. für C₆₂H₁₃₀N₂O₈NaP₂ [M + Na]⁺ 1115,9195; gef. 1115,9205

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 0,77 – 0,83 (m, 18 H, 6x CH₃), 1,01 – 1,60 (m, 84 H, 40x CH₂ und 4x CH), 3,18 (s, 18 H, 2x N(CH₃)₃), 3,55 – 3,66 (m, 4 H, 2x OCH₂CH₂N), 4,09 – 4,25 (m, 6 H, 2x OCH₂CH₂N und 2x CHO)

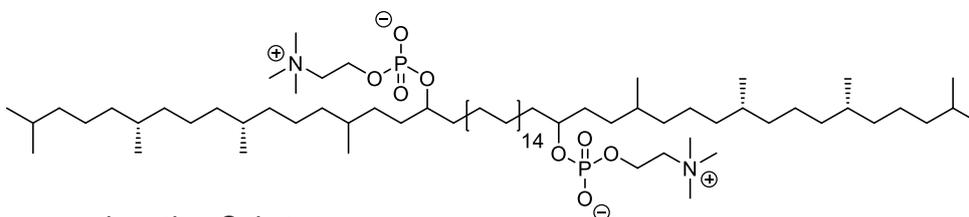
¹³C-NMR: 125 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 19,40 und 19,42 (CH(CH₃)), 22,42 und 22,53 (CH(CH₃)₂), 24,69 und 24,70 (CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 24,86 und 24,90 (CH₂CH₂(CHOH)(CH₂)₂CH), 27,86 (CH(CH₃)₂), 29,56, 29,61, 29,76, 31,82, 32,03, 32,16, 32,31, 32,33, 32,45, 32,48, 32,76, 32,84 und 32,99 (CH₂ und CH), 34,81, 34,85, 34,96 und 34,98 (CH₂(CHOPC)CH₂CH₂CH), 37,13 und 37,16 (CH₂(CH₂)₂CH(CH₃)₂),

39,23 und 39,26 ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 54,16 ($\text{N}(\text{CH}_3)_3$), 58,95 und 58,98 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 66,42 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 77,71, 77,76, 77,85 und 77,90 und 77,19 (CHO)

HPLC: $R_t = 16,8$ min Reinheit: 88,8 %

(1*RS*,32*RS*)-1,32-Di[(3*RS*,7*R*,11*R*)-3,7,11,15-tetramethylhexadecyl]dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] (PC-C32(1,32Phytanyl)-PC) – 110

Die Verbindung **110** wurde aus (6*R*,10*R*,14*RS*,17*RS*,48*RS*,51*RS*,55*R*,59*R*)-2,6,10,14,51,55,59,63-Octamethyltetrahexacontan-17,48-diol **98** (0,79 g, 0,76 mmol), β -Bromethylphosphorsäuredichlorid (2,68 g, 11,08 mmol) und einer 4,2-molaren TMA-Lösung (3,8 ml, 15,96 mmol) nach Methode 5 dargestellt.



Aussehen: wachsartige Substanz

Ausbeute: 2 % (0,018 g, 0,01 mmol)

Summenformel: $\text{C}_{82}\text{H}_{170}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}_2$ M_G : 1374,18 g/mol

R_f : 0,27 (LM 15)

MS: ESI: 1375,17 $[\text{M} + \text{H}]^+$

HRMS: m/z ber. für $\text{C}_{82}\text{H}_{171}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 1374,2505; gef. 1374,2509

$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$: $\delta = 0,74 - 0,81$ (m, 30 H, 10x CH_3), 0,89 – 1,69 (m, 112 H, 52x CH_2 und 8x CH), 3,17 (s, 18 H, 2x $\text{N}(\text{CH}_3)_3$), 3,54 – 3,66 (m, 4 H, 2x $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4,01 – 4,24 (m, 6 H, 2x $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ und 2x CHO)

$^{13}\text{C-NMR}$: 125 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$: $\delta = 19,41$ ($\text{CH}(\text{CH}_3)$), 22,50 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24,33 und 24,62 ($\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27,80, 29,53, 32,62 und 37,20 (CH_2 und CH), 39,20 ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 54,21 ($\text{N}(\text{CH}_3)_3$), 59,05 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 66,32 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 77,07 (CHO)

HPLC: $R_t = 14,8$ min Reinheit: 93,3 %

6.4.6 Darstellung von Vorstufen alkylverzweigter 1,ω-Diole auf Basis der Malonsäurechemie

Diethyl-2-tetradecyl-2-[tetradecyl-14-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propandioat – 115 (*)

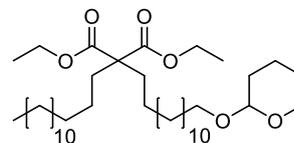
Die Verbindung **115** wurde aus Tetradecylmalonsäurediethylester **113** (3,68 g, 10,27 mmol) und 14-Brom-1-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tetradecan **114** (4,45, 11,79 mmol) unter Verwendung einer 60%igen NaH-Dispersion (0,45 g Dispersion, entspricht 11,30 mmol reines NaH) und Xylol als Lösungsmittel dargestellt. Hierfür wurde zunächst der monoalkylierte Malonsäurediethylester **113** in Xylol suspendiert, mit Natriumhydrid versetzt und der Ansatz für 24 h bei 80 °C gerührt. Anschließend wurde Verbindung **114** zugegeben und der Ansatz für acht Stunden unter Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde Eis zum Ansatz hinzugefügt und das Reaktionsgemisch mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigte Etherphase wurde mehrmals mit Natriumchloridlösung gewaschen und abschließend über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Die Verbindung **115** wurde nachfolgend durch Säulenchromatographie (trocken gepackte Säule, Methode A) mit Hilfe eines Heptan/Diethylether-Gradienten unter Zusatz von 0,5 % TEA und steigender Polarität gereinigt.

Aussehen: schwach gelbe Flüssigkeit

Ausbeute: 56 % (3,78 g, 5,79 mmol)

Summenformel: C₄₀H₇₆O₆ *M_G:* 653,03 g/mol

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 0,75 – 0,97 (m, 3 H, CH₃), 1,04 – 1,91 (m, 64 H, 29x CH₂ und 2x OCH₂CH₃), 3,37 (t, J = 6,7 Hz, 2 H, CH₂OTHP), 3,71 (t, J = 6,9 Hz, 2 H, CH₂OCHO(CH₂)₁₄), 4,03 – 4,27 (m, 4 H, 2x OCH₂CH₃), 4,49 – 4,61 (m, 1 H, OCHO)



Ethyl-16-brom-2-tetradecylhexadecanoat – 116 (*)

Die Verbindung **116** wurde aus Diethyl-2-tetradecyl-2-[tetradecyl-14-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propandioat **115** (3,78 g, 5,79 mmol) dargestellt. Hierfür wurde die Ausgangsverbindung mit Kaliumhydroxid (1,63 g, 29,06 mmol) in abs. Ethanol suspendiert und der Ansatz für fünf Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz mit Wasser versetzt und mit Hilfe von Ammoniumchlorid auf pH ≈ 5 eingestellt. Der dabei ausfallende Ester wurde mehrmals mit Diethylether extrahiert und die vereinigte Etherphase mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Zur Decarboxylierung wurde das eingeeengte Rohprodukt in einem Kolben ohne Lösungsmittel auf 180 °C für zwei Stunden erhitzt. Da die Decarboxylierung quantitativ verlief, wurde das

Rohprodukt ohne weitere Aufarbeitung analog Verbindung **55** nach SCHWARZ mit Hilfe von Triphenylphosphin (3,21 g, 12,23 mmol) und Brom (2,03 g, 12,70 mmol) bromiert.¹¹⁴ Das erhaltene Bromid wurde säulenchromatographisch (trocken gepackte Säule, Methode B) mit Hilfe eines Heptan/Diethylether-Gradienten aufgereinigt.

Aussehen: schwach gelbe Flüssigkeit

Ausbeute: 49 % (1,58 g, 2,82 mmol)

Summenformel:

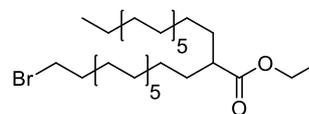
$C_{32}H_{63}BrO_2$

$M_G:$

559,75 g/mol

1H -NMR:

400 MHz, $CDCl_3$: $\delta = 0,80 - 0,92$ (m, 3 H, $CH_2CH_2CH_3$), $1,13 - 1,47$ (m, 49 H, CH_2 und OCH_2CH_3), $1,49 - 1,65$ (m, 4 H, CH_2CHCH_2), $1,77 - 1,85$ (m, 2 H, CH_2CH_2Br), $2,21 - 2,29$ (m, 1 H, CH), $3,24 - 3,49$ (m, 2 H, CH_2Br), $4,02 - 4,22$ (m, 2 H, OCH_2CH_3)



2-[(16-Bromo-2-tetradecylhexadecyl)oxy]tetrahydro-2H-pyran – 117 (*)

Die Verbindung **117** wurde aus Ethyl-16-brom-2-tetradecylhexadecanoat **116** (1,58 g, 2,82 mmol) dargestellt. Hierfür wurde die Verbindung **116** nach Methode 3 mit $LiAlH_4$ (0,14 g, 3,64) umgesetzt und säulenchromatographisch (trocken gepackte Säule, Methode A) mit Hilfe eines Heptan/Diethylether-Gradienten aufgereinigt. Der erhaltene Alkohol diente als Zwischenprodukt und wurde anschließend mit Hilfe von 3,4-Dihydro-2H-pyran (0,27 g, 3,21 mmol) nach Methode 2 zum THP-Ether umgesetzt. Die säulenchromatographische Reinigung (trocken gepackte Säule, Methode B) erfolgte hierfür mit Hilfe eines Heptan/Diethylether-Gradienten unter 0,5%igen TEA-Zusatz.

Aussehen: schwach gelbe Flüssigkeit

Ausbeute: 71 % (1,19 g, 1,98 mmol)

Summenformel:

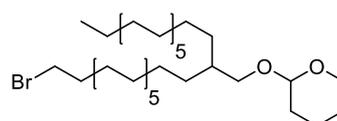
$C_{35}H_{69}BrO_2$

$M_G:$

601,83 g/mol

1H -NMR:

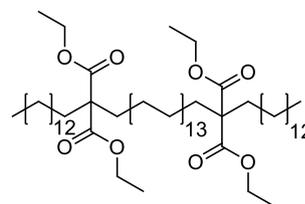
400 MHz, $CDCl_3$: $\delta = 0,84 - 0,91$ (m, 3 H, CH_3), $1,18 - 1,92$ (m, 59 H, $29 \times CH_2$ und $CHCH_2OTHP$), $3,16 - 3,28$ (CH_2Br), $3,36 - 3,96$ (m, 4 H, $CH_2OCHOCH_2$), $4,49 - 4,60$ (m, 1 H, $OCHO$)



Tetraethyloctapentacontan-15,15,44,44-tetracarboxylat – 121

Die Verbindung **121** wurde aus Tetradecylmalonsäurediethylester **113** (3,23 g, 9,06 mmol) und 1,28-Dibromoctacosan **120** unter Verwendung einer 60%igen NaH-Dispersion (0,41 g Dispersion, entspricht 10,25 mmol reines NaH) und Toluol als Lösungsmittel dargestellt. Hierfür wurde zunächst der monoalkylierte Malonsäurediethylester **113** in Toluol suspendiert, mit Natriumhydrid versetzt und der Ansatz für 72 h bei 80 °C gerührt. Anschließend wurde das Dibromid **120** zugegeben und der Ansatz für 30 h unter Rückfluss gesiedet. Zur

Aufarbeitung wurde Eis zum Ansatz hinzugefügt und das Reaktionsgemisch mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigte Etherphase wurde mehrmals mit Natriumchloridlösung gewaschen und abschließend über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und eingengt. Die Verbindung **121** wurde nachfolgend durch Säulenchromatographie (trocken gepackte Säule, Methode B) mit Hilfe eines Heptan/Diethylether-Gradienten und steigender Polarität gereinigt.



Aussehen: farblose Flüssigkeit

Ausbeute: 45 % (0,45 g, 0,41 mmol)

Summenformel: C₇₀H₁₃₄O₈ *M_G:* 1103,81 g/mol

R_f: 0,58 (LM 4)

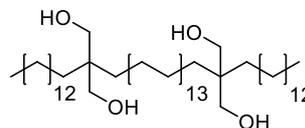
MS: ESI: 1126,30 [M + Na]⁺

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 0,88 (t, J = 6,7 Hz, 6 H, 2x CH₃), 1,07 – 1,32 (m, 112 H, CH₂), 1,80 – 1,90 (m, 8 H, 2x CH₂CCH₂), 4,17 (quar, 8 H, 4x CH₂CH₃)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃: δ = 14,08 und 14,09 (6x CH₃), 22,67 (CH₂CH₂CH₃), 23,87 (CH₂CH₂CCH₂CH₂), 29,32, 29,34, 29,52, 29,53, 29,61, 29,63, 29,65, 29,67, 29,71 und 29,82 (CH₂), 31,90 und 32,08 (CH₂CH₂CH₃ und CH₂CH₂CCH₂CH₂), 57,53 (C), 60,85 (OCH₂CH₃), 172,01 (COO)

2,31-Bis(hydroxymethyl)-2,31-ditetradecyldotriacontan-1,32-diol – 123

Die Verbindung **123** wurde aus Tetraethyloctapentacontan-15,15,44,44-tetracarboxylat **121** (0,45 g, 0,41 mmol) und Lithiumaluminiumhydrid (0,1 g, 2,63 mmol) nach Methode 3 dargestellt. Das Produkt **123** wurde ohne weitere chromatographische Reinigung charakterisiert und weiter verwendet.



Aussehen: weißer Feststoff (F_p: 75 – 76 °C)

Ausbeute: 75 % (0,29 g, 0,31 mmol)

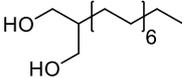
Summenformel: C₆₂H₁₂₆O₄ *M_G:* 935,66 g/mol

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 0,79 – 1,01 (m, 6 H, CH₃), 1,14 – 1,88 (m, 108 H, CH₂), 3,57 (s, 8 H, 4x CH₂OH)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃: δ = 14,09 (CH₃), 22,67 und 22,85 (CH₂CH₃), 29,35, 29,58 und 29,68 (CH₂), 30,57 (CH₂(CH₂)₂C), 30,82 (CH₂CH₂CH₃), 31,91 (CH₂CH₂C), 41,03 (C), 69,23 (CH₂OH)

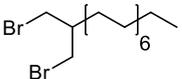
2-Tetradecyl-propan-1,3-diol – 124

Die Verbindung **124** wurde durch Reduktion von Tetradecylmalonsäurediethylester **113** (4,00 g, 11,22 mmol) mit Lithiumaluminiumhydrid (0,74 g, 19,47 mmol) nach Methode 3 dargestellt. Die Reinigung erfolgte durch Umkristallisation in Heptan. Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²²³

<i>Aussehen:</i>	weißer Feststoff (F_p : 73 – 75 °C)	
<i>Ausbeute:</i>	84 % (2,57 g, 9,43 mmol)	
<i>Summenformel:</i>	$C_{17}H_{36}O_2$	M_G : 272,47 g/mol
<i>R_f:</i>	0,10 (LM 8)	
<i>MS:</i>	ESI: 295,72 [M + Na] ⁺	
<i>¹H-NMR:</i>	400 MHz, CDCl ₃ : δ = 0,87 (t, J = 6,7 Hz, 3 H, CH ₃), 1,17 – 1,39 (m, 26 H, CH ₂), 1,69 – 1,81 (m, 1 H, CH), 3,61 – 3,87 (m, 4 H, CH ₂ OH)	

1-Brom-2-(brommethyl)hexadecan – 125

Die Verbindung **125** wurde aus 2-Tetradecyl-propan-1,3-diol **124** (2,50 g, 9,18 mmol), Triphenylphosphin (5,30 g, 20,20 mmol) und Tetrabrommethan (6,72 g, 20,26 mmol) nach Methode 4 dargestellt.

<i>Aussehen:</i>	farblose Flüssigkeit	
<i>Ausbeute:</i>	98 % (3,56 g, 8,94 mmol)	
<i>Summenformel:</i>	$C_{17}H_{34}Br_2$	M_G : 398,26 g/mol
<i>R_f:</i>	0,72 (LM 3)	
<i>¹H-NMR:</i>	400 MHz, CDCl ₃ : δ = 0,87 (t, J = 6,7 Hz, 3 H, CH ₃), 1,24 – 1,49 (m, 26 H, CH ₂), 1,91 – 2,01 (m, 1 H, CH), 3,45 – 3,63 (m, 4 H, CH ₂ Br)	

6.4.7 Synthese eines Bis(phosphocholin)s mit isoprenoider Alkylkettenstruktur auf Basis der Dicarbonsäure Crocetin

Dimethyl-(2*E*,4*E*,6*E*,8*E*,10*E*,12*E*,14*E*)-2,6,11,15-tetramethylhexadeca-2,4,6,8,10,12,14-heptaen-1,17-dioat – 130 (*)

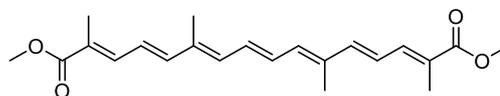
Die Verbindung **130** wurde aus kommerziell erhältlichen Crocin **128** gewonnen. Hierfür wurde abs. Methanol (600 ml) in einem Rundkolben mit einem Überschuss Natrium (bezogen auf die eingesetzte Masse an Crocin) versetzt. Das Abklingen der stark exothermen Reaktion zeigte die abgeschlossene Alkoholatbildung an. Anschließend wurde unter Rühren Crocin (10,00 g, 10,24 mmol) zugegeben und der Ansatz für vier Stunden unter Reflux erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz mit Eiswasser versetzt und die wässrige

Phase mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroform-Phasen wurden abschließend über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufarbeitung charakterisiert. Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^{224, 225}

Aussehen: rubinrote Kristalle

Ausbeute: 25 % (0,91 g, 2,56 mmol)

Summenformel: C₂₂H₂₈O₄



M_G: 356,46 g/mol

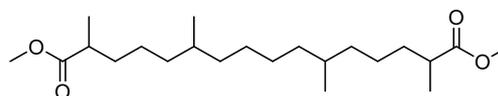
(2RS,6RS,11RS,15RS)-Dimethyl-2,6,11,15-tetramethylhexadecandioat – 131 (*)

Die Verbindung **131** wurde durch katalytische Hydrierung der Verbindung **130** (4,28 g, 11,99 mmol - gesammelte Mengen aus mehreren Reaktionsansätzen) dargestellt. Die Hydrierungen erfolgten in einem *Compact Reactor 5500* der Firma *Parr Instruments* (Illinois, USA) unter kontrollierten Temperatur- und Druckbedingungen. Hierfür wurde das Edukt in abs. Ethanol (50 ml/mmol Edukt) suspendiert, in den Hydrierreaktor überführt und mit Palladium/Aktivkohle-Katalysator (50 mg, 10 %) versetzt. Die Hydrierung erfolgte bei Raumtemperatur und 30 bar Wasserstoffdruck für fünf Tage. Nach der vollständigen Entfärbung der Lösung wurde diese mehrfach filtriert und eingeeengt. Der erhaltene, gesättigte Dimethylester wurde säulenchromatographisch (trocken gepackte Säule, Methode B) mit Hilfe eines Heptan/Diethylether-Gradienten steigender Polarität aufgereinigt.

Aussehen: farblose Flüssigkeit

Ausbeute: 24 % (1,06 g, 2,86 mmol)

Summenformel: C₂₂H₄₂O₄



M_G: 370,57 g/mol

R_f: 0,43 (LM 4)

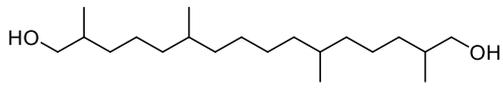
MS: ESI: 393,92 [M + Na]⁺, 763,20 [2 M + Na]⁺

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 0,82 (d, *J* = 6,6 Hz, 6 H, 2x CH₂CH(CH₃)CH₂), 1,00 – 1,43 (m, 24 H, CH₂ und 2x CO₂CH(CH₃)), 1,49 – 1,76 (m, 4 H, 2x CO₂CH(CH₃)CH₂), 2,36 – 2,50 (m, 2 H, 2x CO₂CH(CH₃)), 3,66 (s, 6 H, OCH₃)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃: δ = 16,99 und 17,09 (CO₂CH(CH₃)), 19,57 und 19,58 (CH₂CH(CH₃)CH₂), 24,64, 24,67, 27,34 und 27,36 (CHCH₂CH₂), 32,58 und 32,59 (CH₂CH(CH₃)CH₂), 34,08 und 34,12 (CO₂CH(CH₃)CH₂), 36,82 und 37,06 (CH₂), 39,43 und 39,45 (CO₂CH(CH₃)), 51,39 (CH₃O), 177,34 (CO₂)

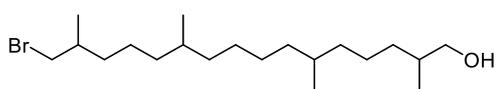
(2RS,6RS,11RS,15RS)-2,6,11,15-Tetramethylhexadecan-1,16-diol – 132 (*)

Die Verbindung **132** wurde aus (2RS,6RS,11RS,15RS)-Dimethyl-2,6,11,15-tetramethylhexadecandioat **131** (0,98 g, 2,65 mmol) und Lithiumaluminiumhydrid (0,22 g, 5,79 mmol) nach Methode 3 dargestellt.

<i>Aussehen:</i>	farblose Flüssigkeit	
<i>Ausbeute:</i>	83 % (0,69 g, 2,20 mmol)	
<i>Summenformel:</i>	C ₂₀ H ₄₂ O ₂	<i>M_G:</i> 314,55 g/mol
<i>R_f:</i>	0,24 (LM 8)	
<i>MS:</i>	ESI: 337,57 [M + Na] ⁺ , 651,38 [2 M + Na] ⁺ APCI: 315,4 [M + H] ⁺ , 629,7 [2 M + H] ⁺	
<i>¹H-NMR:</i>	400 MHz, CDCl ₃ : δ = 0,83 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 6 H, 2x CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂), 0,90 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6 H, 2x CH(CH ₃)CH ₂ OH), 0,99 – 1,44 (m, 22 H, CH ₂ und 2x CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂), 1,54 – 1,67 (m, 2 H, 2x CH(CH ₃)CH ₂ OH), 3,35 – 3,58 (m, 4 H, 2x CH ₂ OH)	
<i>¹³C-NMR:</i>	100 MHz, CDCl ₃ : δ = 16,55 und 16,63 (CH(CH ₃)CH ₂ OH), 19,64 und 19,72 (CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂), 24,33, 24,39, 27,31 und 27,34 (CHCH ₂ CH ₂), 32,66 und 32,69 (CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ OH), 33,42 und 33,48 (CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂), 35,74 und 35,76 (CH(CH ₃)CH ₂ OH), 36,99, 37,11, 37,24, 37,26 und 37,32 (CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂), 68,32 und 68,38 (CH ₂ OH)	

(2RS,6RS,11RS,15RS)-16-Brom-2,6,11,15-tetramethylhexadecan-1-ol – 133 (*)

Die Verbindung **133** wurde aus (2RS,6RS,11RS,15RS)-2,6,11,15-Tetramethylhexadecan-1,16-diol **132** (0,86 g, 2,73 mmol), Triphenylphosphin (0,73 g, 2,78 mmol) und Tetrabrommethan (0,92 g, 2,78 mmol) nach Methode 4 dargestellt.

<i>Aussehen:</i>	farblose Flüssigkeit	
<i>Ausbeute:</i>	35 % (0,36 g, 0,95 mmol)	
<i>Summenformel:</i>	C ₂₀ H ₄₁ BrO	<i>M_G:</i> 377,44 g/mol
<i>R_f:</i>	0,46 (LM 8)	
<i>MS:</i>	APCI: 359,4 [M – H ₂ O + H] ⁺ , ⁷⁹ Br-Isotop 361,4 [M – H ₂ O + H] ⁺ , ⁸¹ Br-Isotop	
<i>¹H-NMR:</i>	500 MHz, CDCl ₃ : δ = 0,84 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 6 H, 2x CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂), 0,91 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 3 H, CH(CH ₃)CH ₂ OH), 1,01 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3 H, CH(CH ₃)CH ₂ Br), 1,02 – 1,48 (m, 22 H, CH ₂ und 2x CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂), 1,54 – 1,68 (m, 1 H, CH(CH ₃)CH ₂ OH), 1,72 – 1,85 (m, 1 H, CH(CH ₃)CH ₂ Br), 3,23 – 3,54 (m, 4 H, CH ₂ OH und CH ₂ Br)	

¹³C-NMR: 125 MHz, CDCl₃: δ = 16,55 und 16,63 (CH(CH₃)CH₂OH), 18,75 und 18,83 (CH(CH₃)CH₂Br), 19,63, 19,65, 19,66, 19,67, 19,71 und 19,73 (CH₂CH(CH₃)CH₂), 24,27, 24,29, 24,36, 24,37, 27,38 und 27,39 (CHCH₂CH₂), 32,64, 32,65, 32,66, 32,67, 32,71, 32,72 und 32,74 (CH₂CH(CH₃)CH₂ und CH₂CH(CH₃)CH₂OH), 35,16, 35,18, 35,20, 35,76 und 35,78 (CH(CH₃)CH₂OH und CH(CH₃)CH₂Br), 36,89, 37,01, 37,04, 37,05, 37,07, 37,08, 37,15, 37,17, 37,27, 37,29, 37,32 und 37,34 (CH₂CH(CH₃)CH₂ und CH₂CH(CH₃)CH₂Br), 41,56 und 41,60 (CH₂Br), 68,37 und 68,43 (CH₂OH)

(2RS,6RS,11RS,15RS)-1,16-Dibrom-2,6,11,15-tetramethylhexadecan – 134 (*)

Die Verbindung **134** wurde aus (2RS,6RS,11RS,15RS)-2,6,11,15-Tetramethylhexadecan-1,16-diol **132** (0,86 g, 2,73 mmol), Triphenylphosphin (0,73 g, 2,78 mmol) und Tetrabrommethan (0,92 g, 2,78 mmol) nach Methode 4 dargestellt. Die Verbindung **133** und **134** entstammen demselben Ansatz und wurden nebeneinander isoliert.

Aussehen: farblose Flüssigkeit

Ausbeute: 45 % (0,54 g, 1,23 mmol)

Summenformel: C₂₀H₄₀Br₂

M_G: 440,34 g/mol

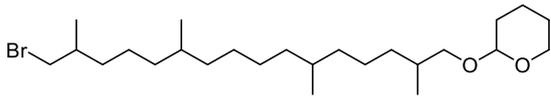
R_f: 0,43 (LM 1)

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 0,85 (d, J = 6,5 Hz, 6 H, 2x CH₂CH(CH₃)CH₂), 1,01 (d, J = 6,6 Hz, 6 H, 2x CH(CH₃)CH₂Br), 1,04 – 1,49 (m, 22 H, CH₂ und 2x CH₂CH(CH₃)CH₂), 1,71 – 1,87 (m, 2 H, 2x CH(CH₃)CH₂Br), 3,28 – 3,44 (m, 4 H, 2x CH₂Br)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃: δ = 18,76 und 18,84 (CH(CH₃)CH₂Br), 19,63, 19,66 und 19,67 (CH₂CH(CH₃)CH₂), 24,28 und 24,29 (CHCH₂CH₂CH₂CH), 27,37 und 27,38 (CHCH₂CH₂CH₂CH₂CH), 32,65, 32,67 und 32,68 (CH₂CH(CH₃)CH₂), 35,16, 35,18 und 35,21 (CH(CH₃)CH₂Br), 37,02, 37,03, 37,05, 37,06, 37,07 und 37,08 (CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂ und CH₂CH(CH₃)CH₂Br), 41,57 und 41,60 (CH₂Br)

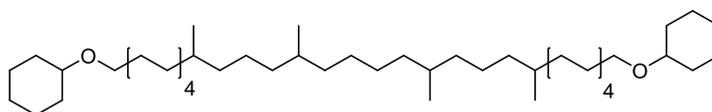
(2RS,6RS,11RS,15RS)-2-[(16-Brom-2,6,11,15-tetramethylhexadecyl)oxy]-tetrahydro-2H-pyran – 135 (*)

Die Verbindung **135** wurde aus (2RS,6RS,11RS,15RS)-16-Brom-2,6,11,15-tetramethylhexadecan-1-ol **133** (0,36 g, 0,95 mmol) und 3,4-Dihydro-2H-pyran (0,21 g, 2,50 mmol) nach Methode 2 dargestellt.

<i>Aussehen:</i>	farblose Flüssigkeit	
<i>Ausbeute:</i>	66 % (0,29 g, 0,63 mmol)	
<i>Summenformel:</i>	C ₂₅ H ₄₉ BrO ₂	<i>M_G:</i> 461,56 g/mol
<i>R_f:</i>	0,56 (LM 4)	
<i>MS:</i>	ESI: 483,56 [M + Na] ⁺ , ⁷⁹ Br-Isotop 485,67 [M + Na] ⁺ , ⁸¹ Br-Isotop	
¹ H-NMR:	400 MHz, CDCl ₃ : δ = 0,81 – 1,03 (m, 12 H, 4x CH ₃), 1,03 – 1,92 (m, 30 H, 13x CH ₂ und 4x CH), 3,09 – 3,75 (m, 5 H, CH ₂ Br und CHCH ₂ O CH O CH), 3,82 – 3,98 (m, 1 H, CHCH ₂ O CH O CH), 4,52 – 4,60 (m, 1 H, OCHO)	
¹³ C-NMR:	100 MHz, CDCl ₃ : δ = 17,19 und 17,28 (CH(CH ₃) CH ₂ O THP), 18,75 und 18,83 (CH(CH ₃) CH ₂ Br), 19,54, 19,61, 19,65, 19,67, 19,72 und 19,74 (CH ₂ CH(CH ₃) CH ₂ und OCHO(CH ₂) ₂ CH ₂), 24,29, 24,34, 24,35, 24,37, 24,38, 24,79, und 25,54 (CHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH und OCHOCH ₂ CH ₂), 27,38 und 27,39 (CHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH), 30,73 (OCHO(CH ₂) ₃ CH ₂), 32,66, 32,67, 32,73, 32,75, 33,38, 33,40, 33,45, 33,47, 34,00, 34,03 und 34,08 (CH(CH ₃) und CH ₂), 35,16, 35,18 und 35,21 (CH(CH ₃) CH ₂ Br), 37,03, 37,05, 37,09, 37,16, 37,17, 37,32, 37,35 und 37,37 (CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) CH ₂ CH ₂ und CH ₂ CH(CH ₃) CH ₂ Br), 41,57 und 41,61 (CH ₂ Br), 62,07 und 62,18 (CHCH ₂ O CHOCH ₂), 73,04, 73,08, 73,22 und 73,27 (CH ₂ O THP), 98,76 und 99,07 (OCHO)	

2,2'-[(10*RS*,14*RS*,19*RS*,23*RS*)-10,14,19,23-Tetramethyldotriacontan-1,32-diylbis(oxy)]-bis(tetrahydro-2*H*-pyran) – 138

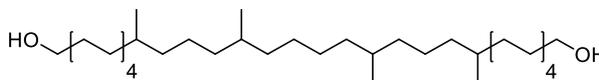
Die Verbindung **138** wurde aus 8-Brom-1-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]octan **137** (2,06 g, 7,03 mmol), Magnesiumspänen (0,26 g, 10,65 mmol) und (2*RS*,6*RS*,11*RS*,15*RS*)-1,16-Dibrom-2,6,11,15-tetramethylhexadecan **134** (0,38 g, 0,87 mmol) nach Methode 1C dargestellt.



<i>Aussehen:</i>	farblose Flüssigkeit	
<i>Ausbeute:</i>	65 % (0,40 g, 0,56 mmol)	
<i>Summenformel:</i>	C ₄₆ H ₉₀ O ₄	<i>M_G:</i> 707,20 g/mol
<i>R_f:</i>	0,14 (LM 2)	
<i>MS:</i>	ESI: 729,66 [M + Na] ⁺	

(10*RS*,14*RS*,19*RS*,23*RS*)-10,14,19,23-Tetramethyldotriacontan-1,32-diol – 139

Die Verbindung **139** wurde aus 2,2'-[(10*RS*,14*RS*,19*RS*,23*RS*)-10,14,19,23-Tetramethyldotriacontan-1,32-diylbis(oxy)]bis(tetrahydro-2*H*-pyran) **138** (0,40 g, 0,56 mmol) analog der Verbindung **87** dargestellt.



Aussehen: farblose Flüssigkeit

Ausbeute: 121 %[‡] (0,37 g, 0,68 mmol)

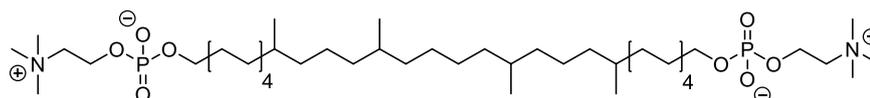
Summenformel: C₃₆H₇₄O₂ *M_G:* 538,97 g/mol

R_f: 0,46 (LM 4)

[‡] Die zu hohe Ausbeute lässt sich auf eine Verunreinigung des Edukts **138** mit einem nicht abtrennbaren Nebenprodukt zurückführen. Hierbei handelt es sich um 2,2'-[Hexadecan-1,22-diylbis(oxy)]bis(tetrahydro-2*H*-pyran), welches bei der GRIGNARD-Bis-Kupplung zu Verbindung **138** als Nebenprodukt auftrat und sich weder durch Umkristallisation noch durch chromatographische Methoden von Verbindung **138** trennen ließ. Das bei der THP-Abspaltung daraus entstandene Hexadecan-1,16-diol ließ sich wiederum von Verbindung **139** nicht abtrennen, sodass die Ausbeute nur verfälscht angegeben werden kann.

(10*RS*,14*RS*,19*RS*,23*RS*)-10,14,19,23-Tetramethyldotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] (PC-C32(10,14,19,23Me)-PC) – 140

Die Verbindung **140** wurde aus (10*RS*,14*RS*,19*RS*,23*RS*)-10,14,19,23-Tetramethyldotriacontan-1,32-diol **139** (0,37 g, 0,68 mmol), β-Bromethylphosphorsäuredichlorid (1,45 g, 6,00 mmol) und einer 4,2-molaren TMA-Lösung (3,5 ml, 14,70 mmol) nach der Vorschrift von DRESCHER dargestellt.¹⁰⁴



Aussehen: wachsartige Substanz

Ausbeute: 26 % (0,154 g, 0,18 mmol)

Summenformel: C₄₆H₉₈N₂O₈P₂ *M_G:* 869,23 g/mol

R_f: 0,28 (LM 16)

MS: ESI: 445,05 [M + H + Na]²⁺, 891,53 [M + Na]⁺

HRMS: *m/z* ber. für C₄₆H₁₀₀N₂O₈P₂ [M + 2 H]²⁺ 435,3472; gef. 435,3472

m/z ber. für C₄₆H₉₉N₂O₈P₂ [M + H]⁺ 869,6871; gef. 869,6872

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 0,76 – 0,89 (m, 12 H, 4x CH₃), 0,94 – 1,56 (m, 56 H, 26x CH₂ und 4x CH(CH₃)₂), 3,18 (s, 18 H, 2x N(CH₃)₃), 3,58 – 3,73 (m, 4 H, 2x OCH₂CH₂N), 3,81 – 3,93 (m, 4 H, 2x CH₂OPC), 4,07 – 4,33 (m, 4 H, 2x OCH₂CH₂N)

¹³C-NMR: 125 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 16,18, 16,23, 16,28 und 16,33 (CH(CH₃)), 19,47 (CHCH₂CH₂CH₂CH), 24,23, 25,62, 26,91, 27,14, 29,25, 29,47, 29,51 und 29,83 (CH₂), 30,65 und 30,71 (CH₂CH₂OPC), 32,51 und 32,57 (CH(CH₃)), 36,91 und 37,20 (CH₂(CH(CH₃))CH₂), 53,99, 54,02 und 54,05 (N(CH₃)₃), 58,76 und 58,80 (OCH₂CH₂N), 61,15 und 61,20 (CH₂OPC), 66,14, 66,16 und 66,19 (OCH₂CH₂N)

7 Literaturverzeichnis

1. Woese, C. R.; Kandler, O.; Wheelis, M. L., Towards a natural system of organisms: proposal for the domains Archaea, Bacteria, and Eucarya. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1990**, 87, (12), 4576-4579.
2. Woese, C. R.; Fox, G. E., Phylogenetic structure of the prokaryotic domain: the primary kingdoms. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1977**, 74, (11), 5088-5090.
3. Kandler, O., Archaeobakterien und Phylogenie der Organismen. *Naturwissenschaften* **1981**, 68, (4), 183-192.
4. Schönheit, P.; Schäfer, T., Metabolism of hyperthermophiles. *World Journal of Microbiology and Biotechnology* **1995**, 11, (1), 26-57.
5. Forterre, P., Looking for the most "primitive" organism(s) on Earth today: the state of the art. *Planetary and Space Science* **1995**, 43, (1), 167-177.
6. Fuhrman, J. A.; McCallum, K.; Davis, A. A., Novel major archaeobacterial group from marine plankton. *Nature* **1992**, 356, (6365), 148-149.
7. Conway de Macario, E.; Macario, A. J. L., Methanogenic archaea in health and disease: A novel paradigm of microbial pathogenesis. *International Journal of Medical Microbiology* **2009**, 299, (2), 99-108.
8. König, H.; Kandler, O., The amino acid sequence of the peptide moiety of the pseudomurein from *Methanobacterium thermoautotrophicum*. *Archives of Microbiology* **1979**, 121, (3), 271-275.
9. König, H.; Kandler, O., N-Acetylglucosaminuronic acid a constituent of the pseudomurein of the genus *Methanobacterium*. *Archives of Microbiology* **1979**, 123, (3), 295-299.
10. Siliakus, M. F.; van der Oost, J.; Kengen, S. W. M., Adaptations of archaeal and bacterial membranes to variations in temperature, pH and pressure. *Extremophiles* **2017**, 21, (4), 651-670.
11. Boyd, E.; Hamilton, T.; Wang, J.; He, L.; Zhang, C., The Role of Tetraether Lipid Composition in the Adaptation of Thermophilic Archaea to Acidity. *Frontiers in Microbiology* **2013**, 4, (62).
12. Jacquemet, A.; Barbeau, J.; Lemiègre, L.; Benvegna, T., Archaeal tetraether bipolar lipids: Structures, functions and applications. *Biochimie* **2009**, 91, (6), 711-717.
13. Gliozzi, A.; Paoli, G.; De Rosa, M.; Gambacorta, A., Effect of isoprenoid cyclization on the transition temperature of lipids in thermophilic archaeobacteria. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* **1983**, 735, (2), 234-242.
14. Koga, Y.; Morii, H., Recent Advances in Structural Research on Ether Lipids from Archaea Including Comparative and Physiological Aspects. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* **2005**, 69, (11), 2019-2034.
15. Jensen, S. M.; Neesgaard, V. L.; Skjoldbjerg, S. L. N.; Brandl, M.; Ejsing, C. S.; Treusch, A. H., The Effects of Temperature and Growth Phase on the Lipidomes of *Sulfolobus islandicus* and *Sulfolobus tokodaii*. *Life* **2015**, 5, (3), 1539-1566.
16. De Rosa, M.; Esposito, E.; Gambacorta, A.; Nicolaus, B.; Bu'Lock, J. D., Effects of temperature on ether lipid composition of *Caldariella acidophila*. *Phytochemistry* **1980**, 19, (5), 827-831.
17. Law, K. P.; Li, X.; Zhang, C., Lipidomics in archaeal membrane adaptation to environmental stresses and growth conditions: A review of culture-based physiological studies. *Science China Earth Sciences* **2020**, 63, (6), 790-807.
18. Shimada, H.; Nemoto, N.; Shida, Y.; Oshima, T.; Yamagishi, A., Effects of pH and Temperature on the Composition of Polar Lipids in *Thermoplasma acidophilum* HO-62. *Journal of Bacteriology* **2008**, 190, (15), 5404-5411.
19. Chong, P. L.-G.; Ayesa, U.; Prakash Daswani, V.; Hur, E. C., On Physical Properties of Tetraether Lipid Membranes: Effects of Cyclopentane Rings. *Archaea* **2012**, 2012, 138439.

20. Caforio, A.; Driessen, A. J. M., Archaeal phospholipids: Structural properties and biosynthesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids* **2017**, 1862, (11), 1325-1339.
21. Gambacorta, A.; Caracciolo, G.; Trabasso, D.; Izzo, I.; Spinella, A.; Sodano, G., Biosynthesis of calditol, the cyclopentanoid containing moiety of the membrane lipids of the archaeon *Sulfolobus solfataricus*. *Tetrahedron Letters* **2002**, 43, (3), 451-453.
22. De Rosa, M.; De Rosa, S.; Gambacorta, A.; Bu'Lockt, J. D., Structure of calditol, a new branched-chain nonitol, and of the derived tetraether lipids in thermoacidophile archaeobacteria of the *Caldariella* group. *Phytochemistry* **1980**, 19, (2), 249-254.
23. Blériot, Y.; Untersteller, E.; Fritz, B.; Sinaÿ, P., Total synthesis of calditol: structural clarification of this typical component of Archaea order Sulfolobales. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2002**, 8, (1), 240-6.
24. Kaur, G.; Garg, T.; Rath, G.; Goyal, A. K., Archaeosomes: an excellent carrier for drug and cell delivery. *Drug Delivery* **2016**, 23, (7), 2497-2512.
25. Gambacorta, A.; Gliozzi, A.; De Rosa, M., Archaeal lipids and their biotechnological applications. *World Journal of Microbiology and Biotechnology* **1995**, 11, (1), 115-131.
26. Thompson, D. H.; Wong, K. F.; Humphry-Baker, R.; Wheeler, J. J.; Kim, J. M.; Ranavavare, S. B., Tetraether bolaform amphiphiles as models of archaeobacterial membrane lipids: Raman spectroscopy, phosphorus-31 NMR, x-ray scattering, and electron microscopy. *Journal of the American Chemical Society* **1992**, 114, (23), 9035-9042.
27. Choquet, C. G.; Patel, G. B.; Sprott, G. D., Heat sterilization of archaeal liposomes. *Canadian Journal of Microbiology* **1996**, 42, (2), 183-186.
28. Yamauchi, K.; Sakamoto, Y.; Moriya, A.; Yamada, K.; Hosokawa, T.; Higuchi, T.; Kinoshita, M., Archaeobacterial lipid models. Highly thermostable membranes from 1,1'-(1,32-dotriacontamethylene)-bis(2-phytanyl-sn-glycero-3-phosphocholine). *Journal of the American Chemical Society* **1990**, 112, (8), 3188-3191.
29. Garg, T.; Goyal, A. K., Biomaterial-based scaffolds – current status and future directions. *Expert Opinion on Drug Delivery* **2014**, 11, (5), 767-789.
30. Gliozzi, A.; Relini, A.; Rolandi, R.; Dante, S.; Gambacorta, A., Organization of bipolar lipids in monolayers at the air-water interface. *Thin Solid Films* **1994**, 242, (1), 208-212.
31. Gliozzi, A.; Rolandi, R.; De Rosa, M.; Gambacorta, A., Monolayer black membranes from bipolar lipids of archaeobacteria and their temperature-induced structural changes. *The Journal of Membrane Biology* **1983**, 75, (1), 45-56.
32. Elferink, M. G. L.; de Wit, J. G.; Driessen, A. J. M.; Konings, W. N., Stability and proton-permeability of liposomes composed of archaeal tetraether lipids. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* **1994**, 1193, (2), 247-254.
33. De Rosa, M.; Gambacorta, A.; Gliozzi, A., Structure, biosynthesis, and physicochemical properties of archaeobacterial lipids. *Microbiol Rev* **1986**, 50, (1), 70-80.
34. Patel, G. B.; Sprott, G. D., Archaeobacterial ether lipid liposomes (archaeosomes) as novel vaccine and drug delivery systems. *Critical reviews in biotechnology* **1999**, 19, (4), 317-57.
35. Gabriel, J. L.; Lee Gau Chong, P., Molecular modeling of archaeobacterial bipolar tetraether lipid membranes. *Chemistry and Physics of Lipids* **2000**, 105, (2), 193-200.
36. Patel, G. B.; Agnew, B. J.; Deschatelets, L.; Fleming, L. P.; Sprott, G. D., In vitro assessment of archaeosome stability for developing oral delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics* **2000**, 194, (1), 39-49.
37. Fariya, M.; Jain, A.; Dhawan, V.; Shah, S.; Nagarsenker, M. S., Bolaamphiphiles: a pharmaceutical review. *Adv Pharm Bull* **2014**, 4, (Suppl 2), 483-491.
38. Eguchi, T.; Kano, H.; Arakawa, K.; Kakinuma, K., Synthetic Studies of Archaeal Macrocyclic Tetraether Lipids: Practical Synthesis of 72-Membered Tetraether Model Compounds. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1997**, 70, (10), 2545-2554.

39. Eguchi, T.; Terachi, T.; Kakinuma, K., Direct closure of a 36-membered ring using the McMurry coupling: Synthetic studies on the macrocyclic archaeobacterial membrane lipids. *Tetrahedron Letters* **1993**, 34, (13), 2175-2178.
40. Menger, F. M.; Chen, X. Y., Synthesis of a double-phospholipid. *Tetrahedron Letters* **1996**, 37, (3), 323-326.
41. Kim, J. M.; Thompson, D. H., Tetraether bolaform amphiphiles as models of archaeobacterial membrane lipids: synthesis, differential scanning calorimetry, and monolayer studies. *Langmuir* **1992**, 8, (2), 637-644.
42. Svenson, S.; Thompson, D. H., Facile and Efficient Synthesis of Bolaamphiphilic Tetraether Phosphocholines. *The Journal of Organic Chemistry* **1998**, 63, (21), 7180-7182.
43. Yamauchi, K.; Doi, K.; Kinoshita, M., Archaeobacterial lipid models: stable liposomes from 1-alkyl-2-phytanyl-sn-glycero-3-phosphocholines. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* **1996**, 1283, (2), 163-169.
44. Benvegna, T.; Lecollinet, G.; Guilbot, J.; Roussel, M.; Brard, M.; Plusquellec, D., Novel bolaamphiphiles with saccharidic polar headgroups: synthesis and supramolecular self-assemblies. *Polymer International* **2003**, 52, (4), 500-506.
45. Guilbot, J.; Benvegna, T.; Legros, N.; Plusquellec, D.; Dedieu, J.-C.; Gulik, A., Efficient Synthesis of Unsymmetrical Bolaamphiphiles for Spontaneous Formation of Vesicles and Disks with a Transmembrane Organization. *Langmuir* **2001**, 17, (3), 613-618.
46. Köhler, K.; Förster, G.; Hauser, A.; Dobner, B.; Heiser, U. F.; Ziethe, F.; Richter, W.; Steiniger, F.; Drechsler, M.; Stettin, H.; Blume, A., Self-Assembly in a Bipolar Phosphocholine–Water System: The Formation of Nanofibers and Hydrogels. *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, 43, (2), 245-247.
47. Köhler, K.; Förster, G.; Hauser, A.; Dobner, B.; Heiser, U. F.; Ziethe, F.; Richter, W.; Steiniger, F.; Drechsler, M.; Stettin, H.; Blume, A., Selbstaggregation in einem bipolaren Phospholipid-Wasser-System: die Bildung von Nanofasern und Hydrogelen. *Angewandte Chemie* **2004**, 116, (2), 247-249.
48. Köhler, K.; Förster, G.; Hauser, A.; Dobner, B.; Heiser, U. F.; Ziethe, F.; Richter, W.; Steiniger, F.; Drechsler, M.; Stettin, H.; Blume, A., Temperature-Dependent Behavior of a Symmetric Long-Chain Bolaamphiphile with Phosphocholine Headgroups in Water: From Hydrogel to Nanoparticles. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, 126, (51), 16804-16813.
49. Eibl, H., Phospholipide als funktionelle Bausteine biologischer Membranen. *Angewandte Chemie* **1984**, 96, (4), 247-262.
50. Meister, A.; Drescher, S.; Mey, I.; Wahab, M.; Graf, G.; Garamus, V. M.; Hause, G.; Mögel, H. J.; Janshoff, A.; Dobner, B.; Blume, A., Helical nanofibers of self-assembled bipolar phospholipids as template for gold nanoparticles. *The journal of physical chemistry. B* **2008**, 112, (15), 4506-11.
51. Meister, A.; Kohler, K.; Drescher, S.; Dobner, B.; Karlsson, G.; Edwards, K.; Hause, G.; Blume, A., Mixing behaviour of a symmetrical single-chain bolaamphiphile with phospholipids. *Soft Matter* **2007**, 3, (8), 1025-1031.
52. Drescher, S.; Meister, A.; Blume, A.; Karlsson, G.; Almgren, M.; Dobner, B., General Synthesis and Aggregation Behaviour of a Series of Single-Chain 1, ω -Bis(phosphocholines). *Chemistry – A European Journal* **2007**, 13, (18), 5300-5307.
53. Drescher, S.; Meister, A.; Graf, G.; Hause, G.; Blume, A.; Dobner, B., General Synthesis and Aggregation Behaviour of New Single-Chain Bolaphospholipids: Variations in Chain and Headgroup Structures. *Chemistry – A European Journal* **2008**, 14, (22), 6796-6804.
54. Drescher, S.; Dobner, B., Synthesis of Novel Asymmetrical Single-Chain Phosphoglycol-Based Bolaamphiphiles. *Synthetic Communications* **2014**, 44, (4), 564-573.

55. Masuda, M.; Shimizu, T., Multilayer structure of an unsymmetrical monolayer lipid membrane with a 'head-to-tail' interface. *Chemical Communications* **2001**, (23), 2442-2443.
56. Song, J.; Cisar, J. S.; Bertozzi, C. R., Functional Self-Assembling Bolaamphiphilic Polydiacetylenes as Colorimetric Sensor Scaffolds. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, 126, (27), 8459-8465.
57. Drescher, S.; Sonnenberger, S.; Meister, A.; Blume, A.; Dobner, B., Synthesis of symmetrical, single-chain, phenylene/biphenylene-modified bolaamphiphiles. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly* **2012**, 143, (11), 1533-1543.
58. Drescher, S.; Garamus, V. M.; Garvey, C. J.; Meister, A.; Blume, A., Aggregation behaviour of a single-chain, phenylene-modified bolalipid and its miscibility with classical phospholipids. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2017**, 13, 995-1007.
59. Jacquemet, A.; Lemiègre, L. c.; Lambert, O.; Benvegna, T., How the Stereochemistry of a Central Cyclopentyl Ring Influences the Self-Assembling Properties of Archaeal Lipid Analogues: Synthesis and CryoTEM Observations. *The Journal of Organic Chemistry* **2011**, 76, (23), 9738-9747.
60. Samad, A.; Sultana, Y.; Aqil, M., Liposomal Drug Delivery Systems: An Update Review. *Current drug delivery* **2007**, 4, 297-305.
61. Sercombe, L.; Veerati, T.; Moheimani, F.; Wu, S. Y.; Sood, A. K.; Hua, S., Advances and Challenges of Liposome Assisted Drug Delivery. *Frontiers in Pharmacology* **2015**, 6, (286).
62. Jensen, S. M.; Christensen, C. J.; Petersen, J. M.; Treusch, A. H.; Brandl, M., Liposomes containing lipids from *Sulfolobus islandicus* withstand intestinal bile salts: An approach for oral drug delivery? *International Journal of Pharmaceutics* **2015**, 493, (1), 63-69.
63. Müller, S., Untersuchungen zur Mischbarkeit bipolarer Amphiphile mit konventionellen Phospholipiden für die Herstellung bolalipid-stabilisierter Liposomen. *Kumulative Dissertation*, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. **2020**.
64. Fuhrhop, J.-H.; Wang, T., Bolaamphiphiles. *Chemical reviews* **2004**, 104, (6), 2901-2938.
65. Zhang, Y.; Mintzer, E.; Uhrich, K. E., Synthesis and characterization of PEGylated bolaamphiphiles with enhanced retention in liposomes. *Journal of Colloid and Interface Science* **2016**, 482, 19-26.
66. Menger, F. M.; Chen, X. Y.; Brocchini, S.; Hopkins, H. P.; Hamilton, D., Synthesis and thermotropic properties of macrocyclic lipids related to archaebacterial membranes. *Journal of the American Chemical Society* **1993**, 115, (15), 6600-6608.
67. Eguchi, T.; Terachi, T.; Kakinuma, K., The first synthesis of an archaebacterial 36-membered macrocyclic diether lipid. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1994**, (2), 137-138.
68. Eguchi, T.; Kano, H.; Kakinuma, K., Synthetic studies of archaean macrocyclic tetraether lipids—a versatile approach to desmethylated analogues of the 72-membered macrocycle dibiphytanyldiglycerol. *Chemical Communications* **1996**, (3), 365-366.
69. Eguchi, T.; Ibaragi, K.; Kakinuma, K., Total Synthesis of Archaeal 72-Membered Macrocyclic Tetraether Lipids. *The Journal of Organic Chemistry* **1998**, 63, (8), 2689-2698.
70. Eguchi, T.; Arakawa, K.; Kakinuma, K.; Rapp, G.; Ghosh, S.; Nakatani, Y.; Ourisson, G., Giant Vesicles from 72-Membered Macrocyclic Archæal Phospholipid Analogues: Initiation of Vesicle Formation by Molecular Recognition between Membrane Components. *Chemistry – A European Journal* **2000**, 6, (18), 3351-3358.
71. De Rosa, M.; Gambacorta, A., The lipids of archaebacteria. *Progress in Lipid Research* **1988**, 27, (3), 153-175.
72. De Rosa, M.; Gambacorta, A.; Nicolaus, B.; Chappel, B.; Albrecht, P., Isoprenoid ethers; backbone of complex lipids of the archaebacterium *Sulfolobus solfataricus*.

- Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Lipids and Lipid Metabolism* **1983**, 753, (2), 249-256.
73. Knappy, C.; Barillà, D.; Chong, J.; Hodgson, D.; Morgan, H.; Suleman, M.; Tan, C.; Yao, P.; Keely, B., Mono-, di- and trimethylated homologues of isoprenoid tetraether lipid cores in archaea and environmental samples: mass spectrometric identification and significance. *Journal of Mass Spectrometry* **2015**, 50, (12), 1420-1432.
 74. Yamauchi, K.; Moriya, A.; Kinoshita, M., Peculiar membrane morphologies of archaeobacterial lipid models: 1,1'-polymethylenebis(2-alkyl-sn-glycero-3-phosphocholine). *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Lipids and Lipid Metabolism* **1989**, 1003, (2), 151-160.
 75. Heiser, U., Synthese langkettiger bolaamphiphiler Phospholipide. *Dissertation*, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. **1998**.
 76. Blume, A.; Drescher, S.; Graf, G.; Köhler, K.; Meister, A., Self-assembly of different single-chain bolaphospholipids and their miscibility with phospholipids or classical amphiphiles. *Advances in colloid and interface science* **2014**, 208, 264-78.
 77. Brard, M.; Richter, W.; Benvegnu, T.; Plusquellec, D., Synthesis and Supramolecular Assemblies of Bipolar Archaeal Glycolipid Analogues Containing a cis-1,3-Disubstituted Cyclopentane Ring. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, 126, (32), 10003-10012.
 78. Koyanagi, T.; Leriche, G.; Onofrei, D.; Holland, G. P.; Mayer, M.; Yang, J., Cyclohexane Rings Reduce Membrane Permeability to Small Ions in Archaea-Inspired Tetraether Lipids. *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, 55, (5), 1890-1893.
 79. Markowski, T.; Drescher, S.; Meister, A.; Blume, A.; Dobner, B., Structure-property relationships in a series of diglycerol tetraether model lipids and their lyotropic assemblies: the effect of branching topology and chirality. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2014**, 12, (22), 3649-3662.
 80. Cipiciani, A.; Fracassini, M. C.; Germani, R.; Savelli, G.; Bunton, C. A., Nucleophilic aromatic substitution in solutions of cationic bolaform surfactants. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1987**, (5), 547-551.
 81. Heiser, U.; Dobner, B., Copper-catalysed coupling of undec-10-enylmagnesium bromide with ω -functionalised halogenoalkanes as a key reaction for the synthesis of novel bipolar phospholipids with different head groups and chain length. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1997**, (6), 809-816.
 82. Lu, Q.; Ubillas, R. P.; Zhou, Y.; Dubenko, L. G.; Dener, J. M.; Litvak, J.; Phuan, P.-W.; Flores, M.; Ye, Z.; Gerber, R. E.; Truong, T.; Bierer, D. E., Synthetic Analogues of Irlbacholine: A Novel Antifungal Plant Metabolite Isolated from *Irlbachia Alata*. *Journal of Natural Products* **1999**, 62, (6), 824-828.
 83. Drescher, S.; Graf, G.; Hause, G.; Dobner, B.; Meister, A., Amino-functionalized single-chain bolalipids: synthesis and aggregation behavior of new basic building blocks. *Biophysical chemistry* **2010**, 150, (1-3), 136-43.
 84. Heiser, U. F.; Dobner, B., Novel bipolar phospholipids with different headgroups. *Chemical Communications* **1996**, (17), 2025-2026.
 85. Drescher, S.; Helms, K.; Langner, A.; Dobner, B., Synthesis of novel symmetrical, single-chain, diacetylene-modified bolaamphiphiles with different alkyl chain lengths. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly* **2010**, 141, (3), 339-349.
 86. Stempfle, F.; Ortmann, P.; Mecking, S., Long-Chain Aliphatic Polymers To Bridge the Gap between Semicrystalline Polyolefins and Traditional Polycondensates. *Chemical reviews* **2016**, 116, (7), 4597-4641.
 87. McMurry, J. E., Titanium-induced dicarbonyl-coupling reactions. *Accounts of Chemical Research* **1983**, 16, (11), 405-411.
 88. Grechishnikova, I. V.; Johansson, L. B.-Å.; Molotkovsky, J. G., Synthesis of new bifluorophoric probes adapted to studies of donor-donor electronic energy transfer in lipid systems. *Chemistry and Physics of Lipids* **1996**, 81, (1), 87-98.

89. Brown, A.; Walker, J., Elektrolytische Synthese zweibasischer Säuren. *European Journal of Organic Chemistry* **274**, 41-71.
90. Ceccacci, F.; Sennato, S.; Rossi, E.; Proroga, R.; Sarti, S.; Diociaiuti, M.; Casciardi, S.; Mussi, V.; Ciogli, A.; Bordi, F.; Mancini, G.; Bombelli, C., Aggregation behaviour of triphenylphosphonium bolaamphiphiles. *J Colloid Interface Sci* **2018**, *531*, 451-462.
91. Ziethe, F., *Synthese und Physikochemische Charakterisierung von Modellsubstanzen der Archaeobakterienlipide. Dissertation, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.* Verlag nicht ermittelbar: 2002.
92. Benvegnu, T.; Rethore, G.; Brard, M.; Richter, W.; Plusquellec, D., Archaeosomes based on novel synthetic tetraether-type lipids for the development of oral delivery systems. *Chemical Communications* **2005**, (44), 5536-5538.
93. Hünig, S.; Buysch, H.-J., Synthesen mit Enaminen, XVI. Kettenverlängerung von Mono- und Dicarbonsäuren um 12 C-Atome. *Chemische Berichte* **1967**, *100*, (12), 4010-4016.
94. Hünig, S.; Lücke, E.; Brenninger, W., Docosanedioic Acid. *Organic Syntheses* **1963**, *43*, 34.
95. Tamura, M.; Kochi, J., Coupling of Grignard Reagents with Organic Halides. *Synthesis* **1971**, 1971, (06), 303-305.
96. Fouquet, G.; Schlosser, M.; Malisch, W.; Kuhn, M., Bessere CC-Verknüpfungen durch kontrollierte Kupfer-Katalyse. *Angewandte Chemie* **1974**, *86*, (1), 50-51.
97. Gilman, H.; Jones, R. G.; Woods, L. A., The Preparation of Methylcopper and some Observations on the Decomposition of Organocopper Compounds. *The Journal of Organic Chemistry* **1952**, *17*, (12), 1630-1634.
98. Jukes, A. E.; Dua, S. S.; Gilman, H., Reactions of some (polyhaloaryl)copper compounds with acid chlorides and chlorosilanes. *Journal of Organometallic Chemistry* **1970**, *21*, (1), 241-248.
99. Erdik, E.; Eroglu, F., Some Observations on The Effectiveness of Copper(I) Catalysts in Grignard Couplings. *Main Group Met. Chem.* **1999**, *22*, (7), 463-467.
100. Cahiez, G.; Chaboche, C.; Jézéquel, M., Cu-Catalyzed Alkylation of Grignard Reagents: A New Efficient Procedure. *Tetrahedron* **2000**, *56*, (18), 2733-2737.
101. Gruhle, K.; Müller, S.; Meister, A.; Drescher, S., Synthesis and aggregation behaviour of single-chain, 1,32-alkyl branched bis(phosphocholines): effect of lateral chain length. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2018**, *16*, (15), 2711-2724.
102. Kadam, A.; Nguyen, M.; Kopach, M.; Richardson, P.; Gallou, F.; Wan, Z.-K.; Zhang, W., Comparative performance evaluation and systematic screening of solvents in a range of Grignard reactions. *Green Chemistry* **2013**, *15*, (7), 1880-1888.
103. Mohr, W.; Horn, C. R.; Stahl, J.; Gladysz, J. A., Convenient and Convergent Syntheses of Long-Chain α,ω -Dibromides and Diphosphines of the Formula $X(CH_2)_nX$ ($n = 18-32$). *Synthesis* **2003**, 2003, (08), 1279-1285.
104. Drescher, S., *Synthese und physiko-chemische Charakterisierung einkettiger symmetrischer Bolaamphiphile. Dissertation, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.* 2008.
105. Blume, A.; Drescher, S.; Meister, A.; Graf, G.; Dobner, B., Tuning the aggregation behaviour of single-chain bolaphospholipids in aqueous suspension: from nanoparticles to nanofibres to lamellar phases. *Faraday Discussions* **2013**, *161*, (0), 193-213.
106. Drescher, S.; Becker, S.; Dobner, B.; Blume, A., Bis-Sonogashira cross-coupling: an expeditious approach towards long-chain, phenylene-modified 1, ω -diols. *RSC Advances* **2012**, *2*, (10), 4052-4054.
107. Drescher, S.; Lechner, B.-D.; Garamus, V. M.; Almásy, L.; Meister, A.; Blume, A., The Headgroup (A)Symmetry Strongly Determines the Aggregation Behavior of Single-Chain Phenylene-Modified Bolalipids and Their Miscibility with Classical Phospholipids. *Langmuir* **2014**, *30*, (31), 9273-9284.
108. Drescher, S.; Meister, A.; Garamus, V. M.; Hause, G.; Garvey, C. J.; Dobner, B.; Blume, A., Phenylene bolaamphiphiles: Influence of the substitution pattern on the

- aggregation behavior and the miscibility with classical phospholipids. *European Journal of Lipid Science and Technology* **2014**, 116, (9), 1205-1216.
109. Eibl, H.; Nicksch, A., The synthesis of phospholipids by direct amination. *Chemistry and Physics of Lipids* **1978**, 22, (1), 1-8.
 110. Nuhn, P.; Kertscher, P.; Dobner, B.; Braune, K.; Kluge, S., Synthesis and biological activity of some lysing and fusogenically active phosphocholine derivatives. *Pharmazie* **1982**, 37, 706-708
 111. Miyashita, M.; Yoshikoshi, A.; Grieco, P. A., Pyridinium p-toluenesulfonate. A mild and efficient catalyst for the tetrahydropyranylation of alcohols. *The Journal of Organic Chemistry* **1977**, 42, (23), 3772-3774.
 112. Schindler, P.; Kamber, H. R., Die Acidität von Silanolgruppen. Vorläufige Mitteilung. *Helvetica Chimica Acta* **1968**, 51, (7), 1781-1786.
 113. Werner, H.-J.; Beneke, K.; Lagaly, G., Die Acidität kristalliner Kieselsäuren. *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie* **1980**, 470, (1), 118-130.
 114. Schwarz, M.; Oliver, J. E.; Sonnet, P. E., Synthesis of 3,11-dimethyl-2-nonacosanone, a sex pheromone of the German cockroach. *The Journal of Organic Chemistry* **1975**, 40, (16), 2410-2411.
 115. Cundy, D. J.; Gurr, P. A., An improved synthesis of \pm 18 methyl eicosanoic acid. *Organic Preparations and Procedures International* **2000**, 32, (5), 461-468.
 116. Mosandl, A.; Guenther, C., Stereoisomeric flavor compounds. 20. Structure and properties of γ -lactone enantiomers. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **1989**, 37, (2), 413-418.
 117. Pfeffer, P. E.; Silbert, L. S., Esterification by alkylation of carboxylate salts. Influence of steric factors and other parameters on reaction rates. *The Journal of Organic Chemistry* **1976**, 41, (8), 1373-1379.
 118. Salmon-Legagneur, F.; Neveu, C., *Bulletin de la Societe Chimique de France* **1965**, 8, 2270-2275.
 119. Reddy, C. R.; Rajesh, G.; Balaji, S. V.; Chethan, N., Tris(pentafluorophenyl)borane: a mild and efficient catalyst for the chemoselective tritylation of alcohols. *Tetrahedron Letters* **2008**, 49, (6), 970-973.
 120. Yang, C.-T.; Zhang, Z.-Q.; Liang, J.; Liu, J.-H.; Lu, X.-Y.; Chen, H.-H.; Liu, L., Copper-Catalyzed Cross-Coupling of Nonactivated Secondary Alkyl Halides and Tosylates with Secondary Alkyl Grignard Reagents. *Journal of the American Chemical Society* **2012**, 134, (27), 11124-11127.
 121. Popsavin, V.; Berić, O.; Popsavin, M.; Radić, L.; Csanádi, J.; Ćirin-Novta, V., A Divergent Synthesis of (+)-Muscarine and (+)-epi-Muscarine from d-Glucose. *Tetrahedron* **2000**, 56, (32), 5929-5940.
 122. Grignard, V., Über einige neue metallorganische Verbindungen von Magnesium und deren Anwendung auf Synthesen von Alkoholen und Kohlenwasserstoffen. *Comptes rendus de l'Académie des sciences* **1900**, 130, 1322-1324.
 123. Cahiez, G.; Laboue, B., Organomanganese (II) reagents XIX. Acylation of organomanganese chlorides by carboxylic acid chlorides in THF: A clear improvement in the field of the preparation of ketones from organomanganese compounds. *Tetrahedron Letters* **1989**, 30, (52), 7369-7372.
 124. Eigene Literatur-Recherche. Verwendete Substanz-Datenbank: Reaxys. (*Elsevier-Verlag, Amsterdam, Niederlande*) **Stand 2020**.
 125. Schlenk, W.; Schlenk jun., W., Über die Konstitution der Grignardschen Magnesiumverbindungen. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)* **1929**, 62, (4), 920-924.
 126. Magnuson, J. A., I. The effect of N,N,N',N' -tetramethylethylenediamine on the Schlenk Equilibrium. II. The nature of the Di-Grignard reagent. *Dissertation*, California Institute of Technology. **1968**.
 127. Erdik, E.; Eroğlu, F., Kinetics and mechanism of the C-S coupling reactions of aryl Grignard reagents with aryl arenesulfonates. *Open Chemistry* **2008**, 6, (2), 237-244.

128. Burns, D. H.; Miller, J. D.; Chan, H.-K.; Delaney, M. O., Scope and Utility of a New Soluble Copper Catalyst [CuBr–LiSPh–LiBr–THF]: A Comparison with Other Copper Catalysts in Their Ability to Couple One Equivalent of a Grignard Reagent with an Alkyl Sulfonate. *Journal of the American Chemical Society* **1997**, 119, (9), 2125-2133.
129. Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Kozlowski, J. A., The chemistry of higher order organocuprates. *Tetrahedron* **1984**, 40, (24), 5005-5038.
130. Posner, G. H.; Whitten, C. E.; Sterling, J. J., New class of mixed cuprate(I) reagents, lithium hetero(alkyl) cuprate(I), which allow selective alkyl group transfer. *Journal of the American Chemical Society* **1973**, 95, (23), 7788-7800.
131. Terao, J.; Ikumi, A.; Kuniyasu, H.; Kambe, N., Ni- or Cu-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Alkyl Fluorides with Grignard Reagents. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, 125, (19), 5646-5647.
132. Chong, J. M.; Heuft, M. A.; Rabbat, P., Solvent Effects on the Monobromination of α,ω -Diols: A Convenient Preparation of ω -Bromoalkanols. *The Journal of Organic Chemistry* **2000**, 65, (18), 5837-5838.
133. De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A., Mild and Highly Selective Formyl Protection of Primary Hydroxyl Groups. *The Journal of Organic Chemistry* **2002**, 67, (15), 5152-5155.
134. De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A., An Efficient Route to Alkyl Chlorides from Alcohols Using the Complex TCT/DMF. *Organic Letters* **2002**, 4, (4), 553-555.
135. Oishi, T.; Ando, K.; Inomiya, K.; Sato, H.; Iida, M.; Chida, N., Total Synthesis of (+)-Myriocin and (-)-Sphingofungin E from Aldohehexoses Using Overman Rearrangement as the Key Reaction. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **2002**, 75, (9), 1927-1947.
136. Appel, R., Tertiary Phosphane/Tetrachloromethane, a Versatile Reagent for Chlorination, Dehydration, and P-N Linkage. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1975**, 14, (12), 801-811.
137. Bergbreiter, D. E.; Whitesides, G. M., Synthesis of fatty acids using organocopper (I) ate complexes derived from Grignard reagents. *J Org Chem* **1975**, 40, (6), 779-82.
138. Jurberg, I. D.; Peng, B.; Wöstefeld, E.; Wasserloos, M.; Maulide, N., Intramolecular Redox-Triggered C-H Functionalization. *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, 51, (8), 1950-1953.
139. Machinaga, N.; Kibayashi, C., 1,5-dihydro-3H-2,4-benzodioxepine as a novel carbonyl protecting group. *Tetrahedron Letters* **1989**, 30, (31), 4165-4168.
140. Dobner, B., Empirische Erfahrungen, mündliche Überlieferung.
141. Autorenkollektiv, Organikum. *Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim* **2009**, 23. Auflage, 575.
142. Paltauf, F.; Hermetter, A., Strategies for the synthesis of glycerophospholipids. *Prog Lipid Res* **1994**, 33, (3), 239-328.
143. Hirt, R.; Berchthold, R., Zur Synthese der Phosphatide. 2. Eine neue Synthese der Lecithine. *Pharmaceutica Acta Helveticae* **1958**, 33, 349-356.
144. Eibl, H., Phospholipid synthesis: Oxazaphospholanes and dioxaphospholanes as intermediates. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1978**, 75, (9), 4074-4077.
145. Gruhle, K.; Tuchtenhagen, M.; Müller, S.; Hause, G.; Meister, A.; Drescher, S., Synthesis and aggregation behaviour of single-chain, 1,32-alkyl-branched bis(phosphocholines) – part 2: lateral chain length triggers self-assembling from sheets to fibres to vesicles. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2020**, 18, (18), 3585-3598.
146. Lukáč, M.; Garajová, M.; Mrva, M.; Bukovský, M.; Ondriska, F.; Máriássy, E.; Devínsky, F.; Lacko, I., Relationship between aggregation properties and antimicrobial activities of alkylphosphocholines with branched alkyl chains. *International Journal of Pharmaceutics* **2012**, 423, (2), 247-256.
147. Ravily, V.; Gaentzler, S.; Santaella, C.; Vierling, P., Synthesis of Highly Fluorinated Di-O-alk(en)yl-glycerophospholipids and Evaluation of Their Biological Tolerance. *Helvetica Chimica Acta* **1996**, 79, (2), 405-425.

148. Tanaka, M.; Sawaguchi, T.; Sato, Y.; Yoshioka, K.; Niwa, O., Synthesis of phosphorylcholine–oligoethylene glycol–alkane thiols and their suppressive effect on non-specific adsorption of proteins. *Tetrahedron Letters* **2009**, 50, (28), 4092-4095.
149. Newkome, G. R.; Baker, G. R.; Arai, S.; Saunders, M. J.; Russo, P. S.; Theriot, K. J.; Moorefield, C. N.; Rogers, L. E.; Miller, J. E., Cascade molecules. Part 6. Synthesis and characterization of two-directional cascade molecules and formation of aqueous gels. *Journal of the American Chemical Society* **1990**, 112, (23), 8458-8465.
150. Ma, S.; Negishi, E.-i., Palladium-Catalyzed Cyclization of .omega.-Haloallenes. A New General Route to Common, Medium, and Large Ring Compounds via Cyclic Carbopalladation. *Journal of the American Chemical Society* **1995**, 117, (23), 6345-6357.
151. Fontán, N.; García-Domínguez, P.; Álvarez, R.; de Lera Á, R., Novel symmetrical ureas as modulators of protein arginine methyl transferases. *Bioorganic & medicinal chemistry* **2013**, 21, (7), 2056-67.
152. Tung, C. L.; Wong, C. T. T.; Fung, E. Y. M.; Li, X., Traceless and Chemoselective Amine Bioconjugation via Phthalimidine Formation in Native Protein Modification. *Organic Letters* **2016**, 18, (11), 2600-2603.
153. Ivanov, N. I.; Cowell, S. P.; Brown, P.; Rennie, P. S.; Guns, E. S.; Cox, M. E., Lycopene differentially induces quiescence and apoptosis in androgen-responsive and -independent prostate cancer cell lines. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* **2007**, 26, (2), 252-63.
154. Zechmeister, L.; Cholnoky, L. V., Lycoxanthin und Lycophyll, zwei natürliche Derivate des Lycopins. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1936**, 69, 422-429.
155. Jackson, H. L.; Braun, C.; Nadolski, G. T.; Lockwood, S. F., Efficient total synthesis of lycophyll (ψ,ψ carotene-16,16'-diol). *Organic Process Research & Development* **2005**, 9, (6), 830-836.
156. Kjosén, H.; Liaaen-Jensen, S., Carotenoids of higher plants. 6. Total synthesis of lycoxanthin and lycophyll. *Acta chemica Scandinavica* **1972**, 26, (10), 4121-9.
157. Alavizadeh, S. H.; Hosseinzadeh, H., Bioactivity assessment and toxicity of crocin: A comprehensive review. *Food and Chemical Toxicology* **2014**, 64, 65-80.
158. Chryssanthi, D. G.; Lamari, F. N.; Iatrou, G.; Pylara, A.; Karamanos, N. K.; Cordopatis, P., Inhibition of breast cancer cell proliferation by style constituents of different *Crocus* species. *Anticancer research* **2007**, 27, (1a), 357-62.
159. Escribano, J.; Alonso, G. L.; Coca-Prados, M.; Fernandez, J. A., Crocin, safranal and picrocrocin from saffron (*Crocus sativus* L.) inhibit the growth of human cancer cells in vitro. *Cancer letters* **1996**, 100, (1-2), 23-30.
160. Ochiai, T.; Shimeno, H.; Mishima, K.; Iwasaki, K.; Fujiwara, M.; Tanaka, H.; Shoyama, Y.; Toda, A.; Eyanagi, R.; Soeda, S., Protective effects of carotenoids from saffron on neuronal injury in vitro and in vivo. *Biochimica et biophysica acta* **2007**, 1770, (4), 578-84.
161. Lozano, P.; Castellar, M. R.; Simancas, M. J.; Iborra, J., A quantitative high-performance liquid chromatographic method to analyse commercial saffron (*Crocus sativus* L.) products. *Journal of Chromatography A* **1999**, 830, 477-483.
162. Hadizadeh, F.; Mohajeri, S.; Seifi, M., *Extraction and Purification of Crocin from Saffron Stigmas Employing a Simple and Efficient Crystallization Method*. 2010; Vol. 13, p 691-8.
163. Nuhn, P., *Naturstoffchemie*. S. Hirzel Verlag, Stuttgart **1990**, 2. Auflage.
164. Smith, A., *Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology*. Oxford University Press, Oxford, United Kingdom **2000**, 2nd Edition.
165. Fahy, E.; Subramaniam, S.; Brown, H. A.; Glass, C. K.; Merrill, A. H.; Murphy, R. C.; Raetz, C. R. H.; Russell, D. W.; Seyama, Y.; Shaw, W.; Shimizu, T.; Spener, F.; van Meer, G.; VanNieuwenhze, M. S.; White, S. H.; Witztum, J. L.; Dennis, E. A., A comprehensive classification system for lipids1. *Journal of Lipid Research* **2005**, 46, (5), 839-861.

166. Small, D. M., A classification of biologic lipids based upon their interaction in aqueous systems. *Journal of the American Oil Chemists Society* **1968**, 45, (3), 108.
167. Eisenberg, D.; Kauzmann, W., The Structure and Properties of Water. *Oxford University Press Scholarship* **2005**, Kap. 1.
168. Mason, P. E.; Brady, J. W., "Tetrahedrality" and the Relationship between Collective Structure and Radial Distribution Functions in Liquid Water. *The Journal of Physical Chemistry B* **2007**, 111, (20), 5669-5679.
169. Southall, N. T.; Dill, K. A.; Haymet, A. D. J., A View of the Hydrophobic Effect. *The Journal of Physical Chemistry B* **2002**, 106, (3), 521-533.
170. Blokzijl, W.; Engberts, J. B. F. N., Hydrophobe Effekte – Ansichten und Tatsachen. *Angewandte Chemie* **1993**, 105, 1610-1648.
171. Gill, S. J.; Wadsö, I., An equation of state describing hydrophobic interactions. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1976**, 73, (9), 2955-2958.
172. Kauzmann, W., Some factors in the interpretation of protein denaturation. *Advances in protein chemistry* **1959**, 14, 1-63.
173. Tanford, C., The Hydrophobic Effect and the Organization of Living Matter. *Science* **1978**, 200, (4345), 1012-1018.
174. Small, D. M., Liquid crystals in living and dying systems. *Journal of Colloid and Interface Science* **1977**, 58, (3), 581-602.
175. Small, D. M., The physical chemistry of lipids. *Plenum Press, New York und London* **1986**, 238-343.
176. Israelachvili, J. N., Intermolecular and Surface Forces 3rd Edition. *Academic Press/ Elsevier Oxford* **2011**, Kap. 20.
177. Luzzati, V., X-ray diffraction studies of lipid-water systems. *Biological membranes, Academic Press, London* **1968**, 1, 71-123.
178. Luzzati, V.; Delacroix, H.; Gulik, A.; Gulik-Krzywicki, T.; Mariani, P.; Vargas, R., Lipid polymorphism and membrane properties. *Edited by Epand, R. M. Academic Press, San Diego* **1997**, 44, Kap. 1: The cubic phases of lipids. 3-24.
179. Tardieu, A.; Luzzati, V.; Reman, F. C., Structure and polymorphism of the hydrocarbon chains of lipids: a study of lecithin-water phases. *Journal of molecular biology* **1973**, 75, (4), 711-33.
180. Kulkarni, C. V., Lipid crystallization: from self-assembly to hierarchical and biological ordering. *Nanoscale* **2012**, 4, (19), 5779-5791.
181. Blume, A.; Garidel, P., The Handbook of Thermal Analysis and Calorimetry. Edited by Kemp, R. B. *Elsevier, Amsterdam* **1999**, 4 - From Macromolecules to Man, Kap. 3: Lipid model membranes and biomembranes. 109-173.
182. Chen, W.; Duša, F.; Witos, J.; Ruokonen, S.-K.; Wiedmer, S. K., Determination of the Main Phase Transition Temperature of Phospholipids by Nanoplasmonic Sensing. *Scientific Reports* **2018**, 8, (1), 14815.
183. Chapman, D., Phospholipid bilayers physical principles and models. Edited by Cevc, G. and Marsh, D. *Cell Biochemistry and Function* **1988**, 6, (2), 147-148.
184. Rawicz, W.; Olbrich, K. C.; McIntosh, T.; Needham, D.; Evans, E., Effect of chain length and unsaturation on elasticity of lipid bilayers. *Biophysical journal* **2000**, 79, (1), 328-39.
185. Meister, A., Aggregationsverhalten klassischer und bipolarer Amphiphile an der Luft-Wasser-Grenzfläche und in wässriger Volumenphase. *Habilitationsschrift, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg*. **2008**.
186. Kogiso, M.; Okada, Y.; Hanada, T.; Yase, K.; Shimizu, T., Self-assembled peptide fibers from valylvaline bola-amphiphiles by a parallel beta-sheet network. *Biochimica et biophysica acta* **2000**, 1475, (3), 346-52.
187. Nuraje, N.; Bai, H.; Su, K., Bolaamphiphilic molecules: Assembly and applications. *Progress in Polymer Science* **2013**, 38, (2), 302-343.
188. Shimizu, T.; Masuda, M., Stereochemical Effect of Even–Odd Connecting Links on Supramolecular Assemblies Made of 1-Glucosamide Bolaamphiphiles. *Journal of the American Chemical Society* **1997**, 119, (12), 2812-2818.

189. Meister, A.; Drescher, S.; Garamus, V. M.; Karlsson, G.; Graf, G.; Dobner, B.; Blume, A., Temperature-dependent self-assembly and mixing behavior of symmetrical single-chain bolaamphiphiles. *Langmuir* **2008**, 24, (12), 6238-46.
190. Meister, A.; Blume, A. In *Single-Chain Bolaamphiphiles: Temperature-Dependent Self-assembly and Mixing Behavior with Phospholipids*, 2012; 2012.
191. Heiser, U.; Wolf, R.; Dobner, B., Simple and high yield synthesis of (\pm)10,10'-dimethyl-dotriacontan-1,1'-diol as a building block for branched bola compounds. Preparation of (\pm)10,10'-dimethyl-dotriacontan-1,1'-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethyl phosphate] and the corresponding unbranched equivalent *Chemistry and Physics of Lipids* **1997**, 90, (1-2), 25-30.
192. Markowski, T., Modellverbindungen der Archaeobakterienlipide - Synthese, Charakterisierung und Testung in Trägersystemen für Arzneistoffe. *Dissertation*, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. **2011**.
193. Markowski, T.; Drescher, S.; Meister, A.; Hause, G.; Blume, A.; Dobner, B., Synthesis of Optically Pure Diglycerol Tetraether Model Lipids with Non-Natural Branching Pattern. *European Journal of Organic Chemistry* **2011**, 2011, (29), 5894-5904.
194. Fuhrhop, J. H.; Fritsch, D., Bolaamphiphiles form ultrathin, porous and unsymmetric monolayer lipid membranes. *Accounts of Chemical Research* **1986**, 19, 130-137.
195. Andersson, M.; Hammarstroem, L.; Edwards, K., Effect of Bilayer Phase Transitions on Vesicle Structure, and its Influence on the Kinetics of Viologen Reduction. *The Journal of Physical Chemistry* **1995**, 99, (39), 14531-14538.
196. Meister, A.; Blume, A., (Cryo)Transmission Electron Microscopy of Phospholipid Model Membranes Interacting with Amphiphilic and Polyphilic Molecules. *Polymers (Basel)* **2017**, 9, (10), 521.
197. Daraee, H.; Etemadi, A.; Kouhi, M.; Alimirzalu, S.; Akbarzadeh, A., Application of liposomes in medicine and drug delivery. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology* **2016**, 44, (1), 381-91.
198. He, H.; Lu, Y.; Qi, J.; Zhu, Q.; Chen, Z.; Wu, W., Adapting liposomes for oral drug delivery. *Acta pharmaceutica Sinica. B* **2019**, 9, (1), 36-48.
199. Taira, M. C.; Chiamoni, N. S.; Pecuch, K. M.; Alonso-Romanowski, S., Stability of liposomal formulations in physiological conditions for oral drug delivery. *Drug Deliv* **2004**, 11, (2), 123-8.
200. van Hoogevest, P., Review - An update on the use of oral phospholipid excipients. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences* **2017**, 108, 1-12.
201. Elferink, M. G.; de Wit, J. G.; Driessen, A. J.; Konings, W. N., Stability and proton-permeability of liposomes composed of archaeal tetraether lipids. *Biochimica et biophysica acta* **1994**, 1193, (2), 247-54.
202. Li, Z.; Chen, J.; Sun, W.; Xu, Y., Investigation of archaeosomes as carriers for oral delivery of peptides. *Biochemical and biophysical research communications* **2010**, 394, (2), 412-7.
203. Parmentier, J.; Thewes, B.; Gropp, F.; Fricker, G., Oral peptide delivery by tetraether lipid liposomes. *International Journal of Pharmaceutics* **2011**, 415, (1), 150-157.
204. Müller, S.; Kind, M.; Gruhle, K.; Hause, G.; Meister, A.; Drescher, S., Mixing behaviour of bilayer-forming phosphatidylcholines with single-chain alkyl-branched bolalipids: effect of lateral chain length. *Biophysical chemistry* **2019**, 244, 1-10.
205. Beveridge, T. J.; Choquet, C. G.; Patel, G. B.; Sprott, G. D., Freeze-fracture planes of methanogen membranes correlate with the content of tetraether lipids. *Journal of Bacteriology* **1993**, 175, (4), 1191-1197.
206. McIntyre, J. C.; Sleight, R. G., Fluorescence assay for phospholipid membrane asymmetry. *Biochemistry* **1991**, 30, (51), 11819-11827.
207. Müller, S.; Gruhle, K.; Meister, A.; Hause, G., Bolalipid-Doped Liposomes: Can Bolalipids Increase the Integrity of Liposomes Exposed to Gastrointestinal Fluids? **2019**, 11, (12).

208. Chen, J.; Cheng, D.; Li, J.; Wang, Y.; Guo, J. X.; Chen, Z. P.; Cai, B. C.; Yang, T., Influence of lipid composition on the phase transition temperature of liposomes composed of both DPPC and HSPC. *Drug development and industrial pharmacy* **2013**, 39, (2), 197-204.
209. Maherani, B.; Arab-Tehrany, E.; Kheirilomoom, A.; Geny, D.; Linder, M., Calcein release behavior from liposomal bilayer; influence of physicochemical/mechanical/structural properties of lipids. *Biochimie* **2013**, 95, (11), 2018-33.
210. Parmentier, J.; Becker, M. M.; Heintz, U.; Fricker, G., Stability of liposomes containing bio-enhancers and tetraether lipids in simulated gastro-intestinal fluids. *Int J Pharm* **2011**, 405, (1-2), 210-7.
211. Becart, I.; Chevalier, C.; Biesse, J. P., Quantitative analysis of phospholipids by HPLC with a light scattering evaporating detector – application to raw materials for cosmetic use. *Journal of High Resolution Chromatography* **1990**, 13, (2), 126-129.
212. Autorenkollektiv, Organikum. *Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim* **2009**, 23. Auflage.
213. Ejchart, A., Substituent effects on ¹³C NMR chemical shifts in the saturated framework of primary aliphatic derivatives. *Organic Magnetic Resonance* **1980**, 13, (5), 368-371.
214. Ottenbacher, R. V.; Samsonenko, D. G.; Talsi, E. P.; Bryliakov, K. P., Highly Efficient, Regioselective, and Stereospecific Oxidation of Aliphatic C–H Groups with H₂O₂, Catalyzed by Aminopyridine Manganese Complexes. *Organic Letters* **2012**, 14, (17), 4310-4313.
215. Bendavid, A.; Burns, C. J.; Field, L. D.; Hashimoto, K.; Ridley, D. D.; Samankumara Sandanayake, K. R. A.; Wieczorek, L., Solution- and Solid-Phase Synthesis of Components for Tethered Bilayer Membranes. *The Journal of Organic Chemistry* **2001**, 66, (11), 3709-3716.
216. Descôteaux, C.; Leblanc, V.; Bélanger, G.; Parent, S.; Asselin, E.; Bérubé, G., Improved synthesis of unique estradiol-linked platinum(II) complexes showing potent cytotoxic activity and affinity for the estrogen receptor alpha and beta. *Steroids* **2008**, 73, (11), 1077-89.
217. Mesaros, C.; Gugiu, B. G.; Zhou, R.; Lee, S. H.; Choi, J.; Laird, J.; Blair, I. A.; Salomon, R. G., A 13-Oxo-9,10-epoxytridecenoate phospholipid analogue of the genotoxic 4,5-epoxy-2E-decenal: detection in vivo, chemical synthesis, and adduction with DNA. *Chemical research in toxicology* **2010**, 23, (3), 516-27.
218. Baser, I. A., 1,y-Dihydroxi-paraffine. *Fette, Seifen, Anstrichmittel* **1972**, 74, (9), 524-526.
219. Zhang, Q.; Jin, H.-X.; Wu, Y., A facile access to bridged 1,2,4-trioxanes. *Tetrahedron* **2006**, 62, (50), 11627-11634.
220. Tassignon, P. S. G.; de Wit, D.; de Rijk, T. C.; De Buyck, L. F., Selective oxidation of primary-secondary diols with methyl hypochlorite in acid buffered medium. *Tetrahedron* **1995**, 51, (43), 11863-11872.
221. Yang, X.-H.; Wang, K.; Zhu, S.-F.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L., Remote Ester Group Leads to Efficient Kinetic Resolution of Racemic Aliphatic Alcohols via Asymmetric Hydrogenation. *Journal of the American Chemical Society* **2014**, 136, (50), 17426-17429.
222. Orsini, M. A.; Pannell, L. K.; Erickson, K. L., Polychlorinated Acetamides from the Cyanobacterium *Microcoleus lyngbyaceus*. *Journal of Natural Products* **2001**, 64, (5), 572-577.
223. Haldar, J.; Kondaiah, P.; Bhattacharya, S., Synthesis and Antibacterial Properties of Novel Hydrolyzable Cationic Amphiphiles. Incorporation of Multiple Head Groups Leads to Impressive Antibacterial Activity. *Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, 48, (11), 3823-3831.
224. Frederico, D.; Donate, P. M.; Constantino, M. G.; Bronze, E. S.; Sairre, M. I., A short and efficient synthesis of crocetin-dimethylester and crocetinindial. *J Org Chem* **2003**, 68, (23), 9126-8.

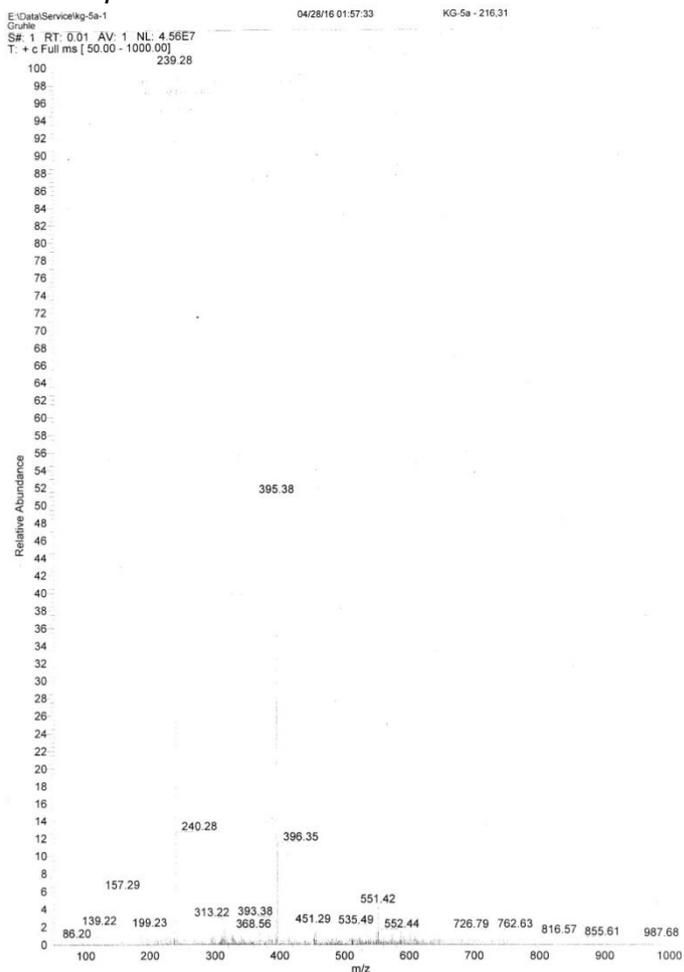
225. Granchi, C.; Fortunato, S.; Meini, S.; Rizzolio, F.; Caligiuri, I.; Tuccinardi, T.; Lee, H. Y.; Hergenrother, P. J.; Minutolo, F., Characterization of the Saffron Derivative Crocetin as an Inhibitor of Human Lactate Dehydrogenase 5 in the Antiglycolytic Approach against Cancer. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2017**, 65, (28), 5639-5649.

8 Anhang

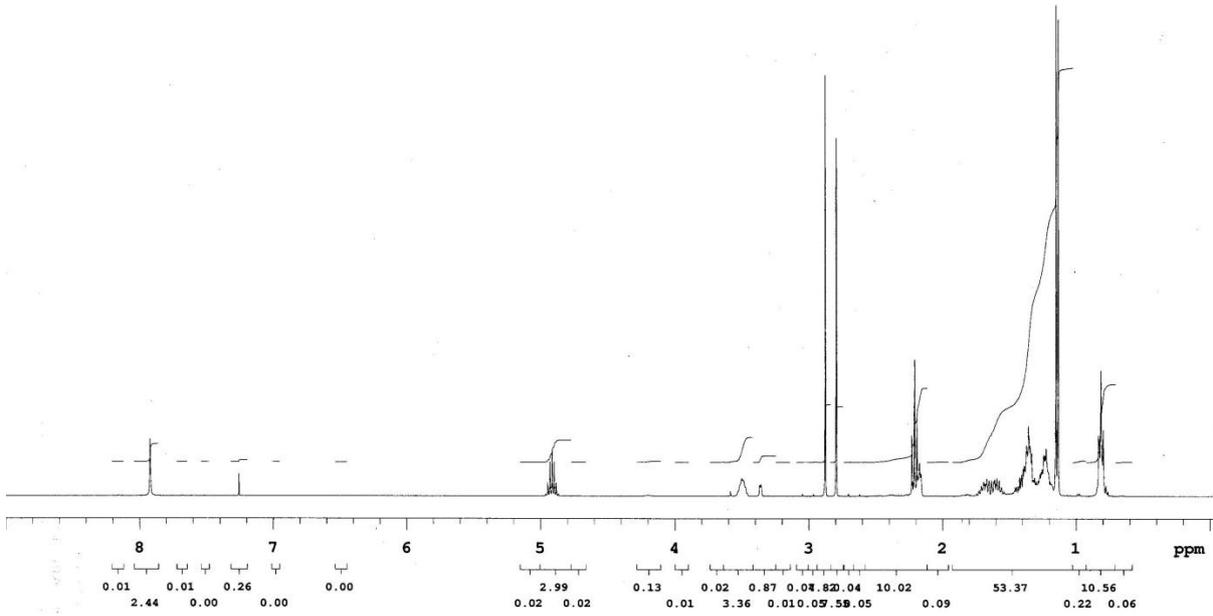
¹H-NMR-, ¹³C-NMR- und Massenspektren ausgewählter Verbindungen

(5*RS*)-(Propan-2-yl)-5-hydroxynonanoat – 8 ($M_G = 216,31$ g/mol)

ESI-MS – positiv Modus



¹H-NMR

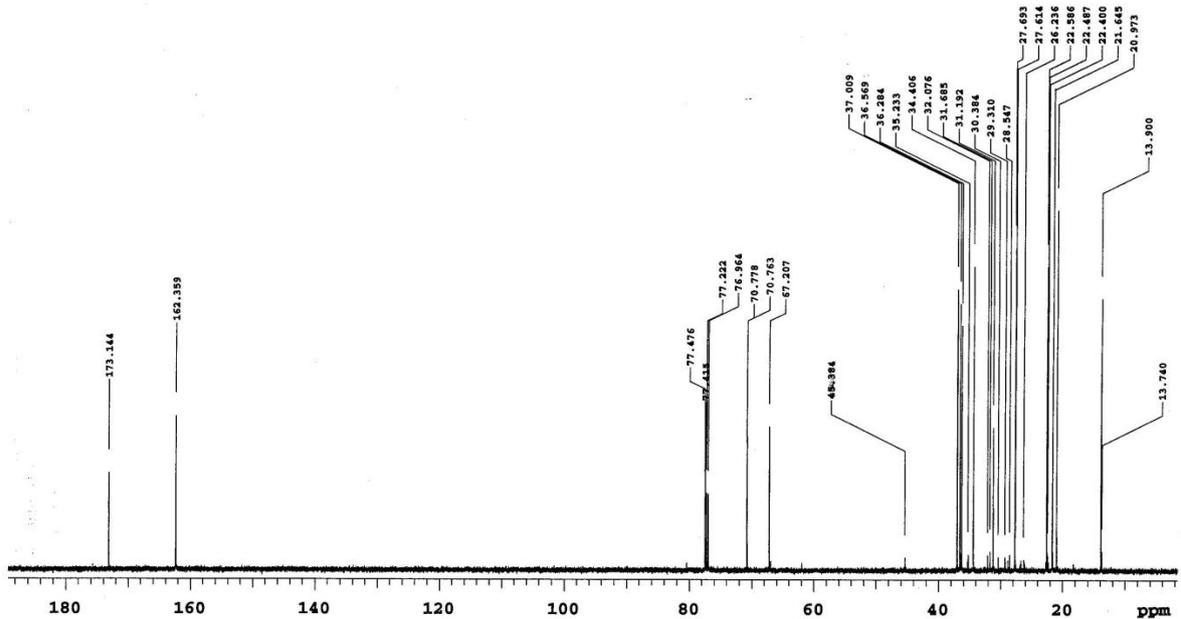


PULSE SEQUENCE Relax. delay 1.000 sec Pulse 45.0 degrees Acq. time 5.112 sec Width 6410.3 Hz 16 repetitions	OBSERVE H1, 399.9597531	DATA PROCESSING FT size 131072 Total time 1 minutes	Gruhle_8886 KG-5a/MF Solvent: cdcl3 Temp: 27.0 C / 300.1 K Sample #10, Operator: vnmr1 File: Gruhle_8886_PROTON_31Mar2016 VNMR5-400 "lampe"
---	--------------------------------	--	---

¹³C-NMR

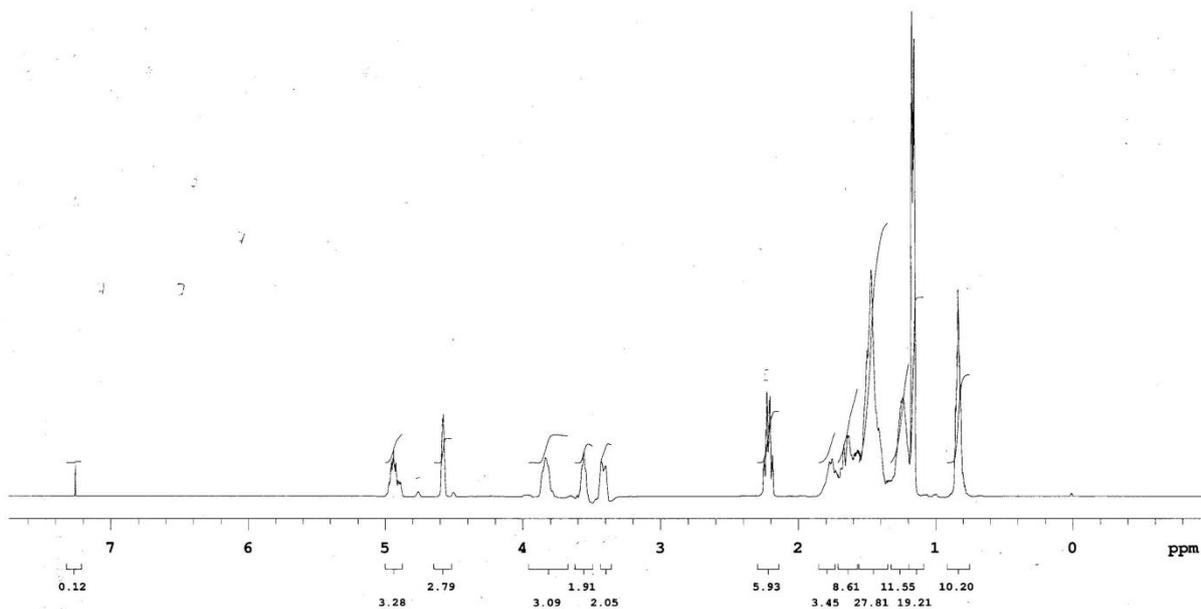
Gruhle_8695-96			
Sample Name	Gruhle_8695-96	Pulse sequence	CARBON
Date collected	2016-04-01	Solvent	cdcl3
Temperature	27	Spectrometer	max2-vnmrs500
Study owner	vnmr1	Operator	vnmr1

2016-04-01
 Gruhle_8695-96
 KG-5a/Mischfr.



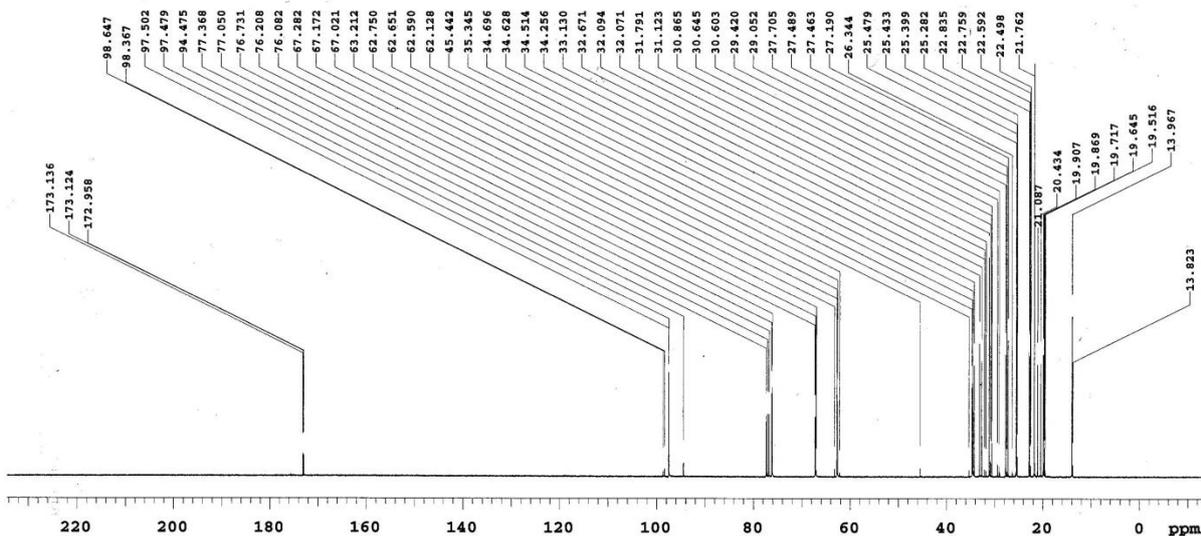
(5*RS*)-(Propan-2-yl)-5-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]nonanoat – 9 (M_G = 300,43 g/mol)

¹H-NMR



PULSE SEQUENCE Relax. delay 1.000 sec Pulse 45.0 degrees Acq. time 5.112 sec Width 6410.3 Hz 16 repetitions	OBSERVE H1, 399.9597531	DATA PROCESSING FT size 131072 Total time 1 minutes	Gruhle_9220-21 KG-5b Solvent: cdcl3 Temp. 27.0 C / 300.1 K Sample #15, Operator: vnmr1 File: Gruhle_9220-21_PROTON_14Apr2 VNMR5-400 "lampe"
---	--------------------------------	--	---

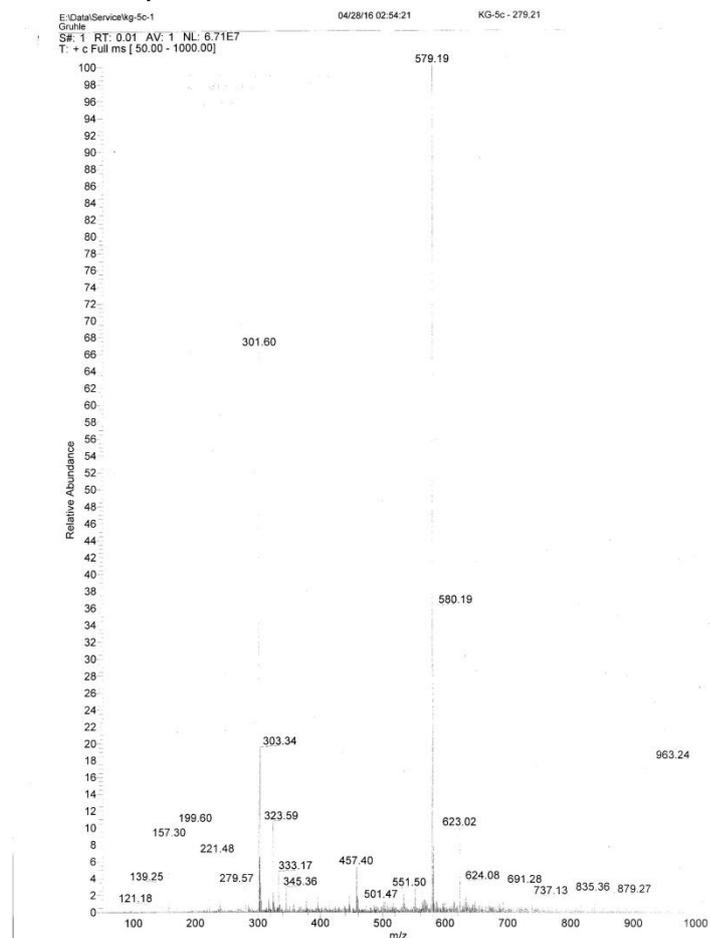
¹³C-NMR



PULSE SEQUENCE Relax. delay 1.000 sec Pulse 45.0 degrees Acq. time 1.311 sec Width 25000.0 Hz 1000 repetitions	OBSERVE C13, 100.5699599 DECOUPLE H1, 399.9617529 Power 40 dB continuously on WALTZ-16 modulated	DATA PROCESSING Line broadening 0.5 Hz FT size 131072 Total time 38 minutes	Gruhle_9220-21 KG-5b Solvent: cdcl3 Temp. 27.0 C / 300.1 K Sample #15, Operator: vnmr1 File: Gruhle_9220-21_CARBON_14Apr VNMR5-400 "lampe"
--	--	---	--

(5*RS*)-(Propan-2-yl)-5-bromnonanoat – 10 ($M_G = 279,21$ g/mol)

ESI-MS – positiv Modus



¹H-NMR

Grühle_9634-35

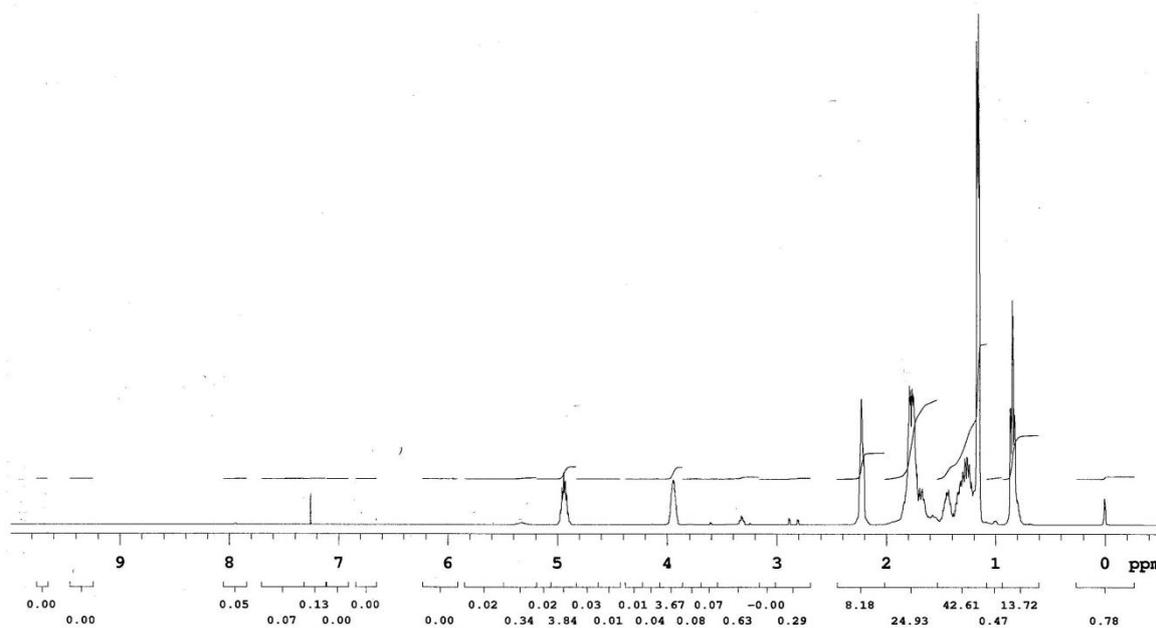
Sample Name: Grühle_9634-35
Date collected: 2016-04-28

Pulse sequence: PROTON
Solvent: cdcl3

Temperature: 27
Spectrometer: lampe-vnmrs400

Study owner: vnmr1
Operator: vnmr1

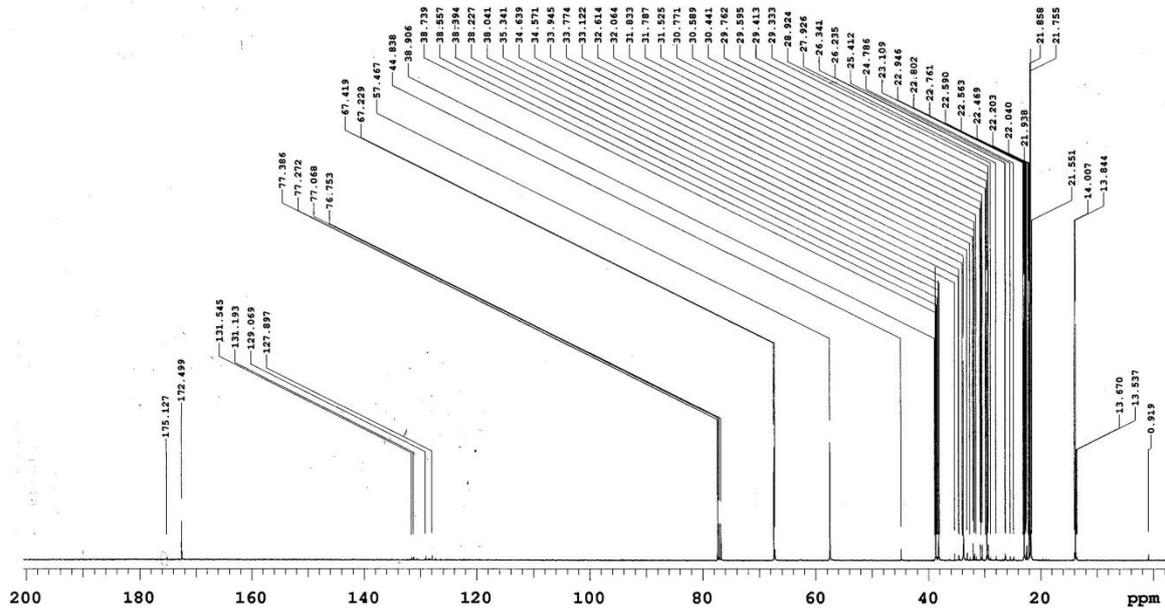
116-04-28
grühle_9634-35
G-5c



¹³C-NMR

Grühle_9634-35
Sample Name: Grühle_9634-35 Pulse sequence: CARBON Temperature: 27 Study name: vnmr1
Date collected: 2016-04-28 Solvent: cdcl3 Spectrometer: lampe-vnmrs400 Operator: vnmr1

2016-04-28
Grühle_9634-35
KG-5c

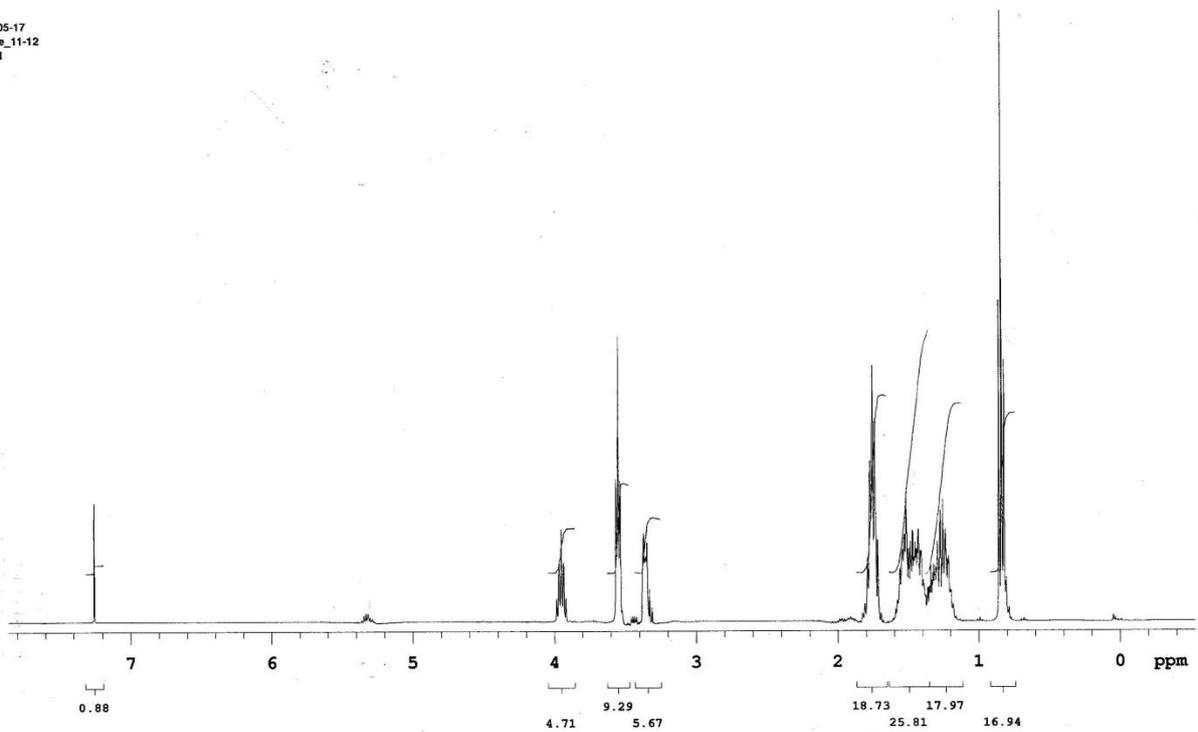


(5RS)-5-Bromnonan-1-ol – 11 (M_G = 223,15 g/mol)

¹H-NMR

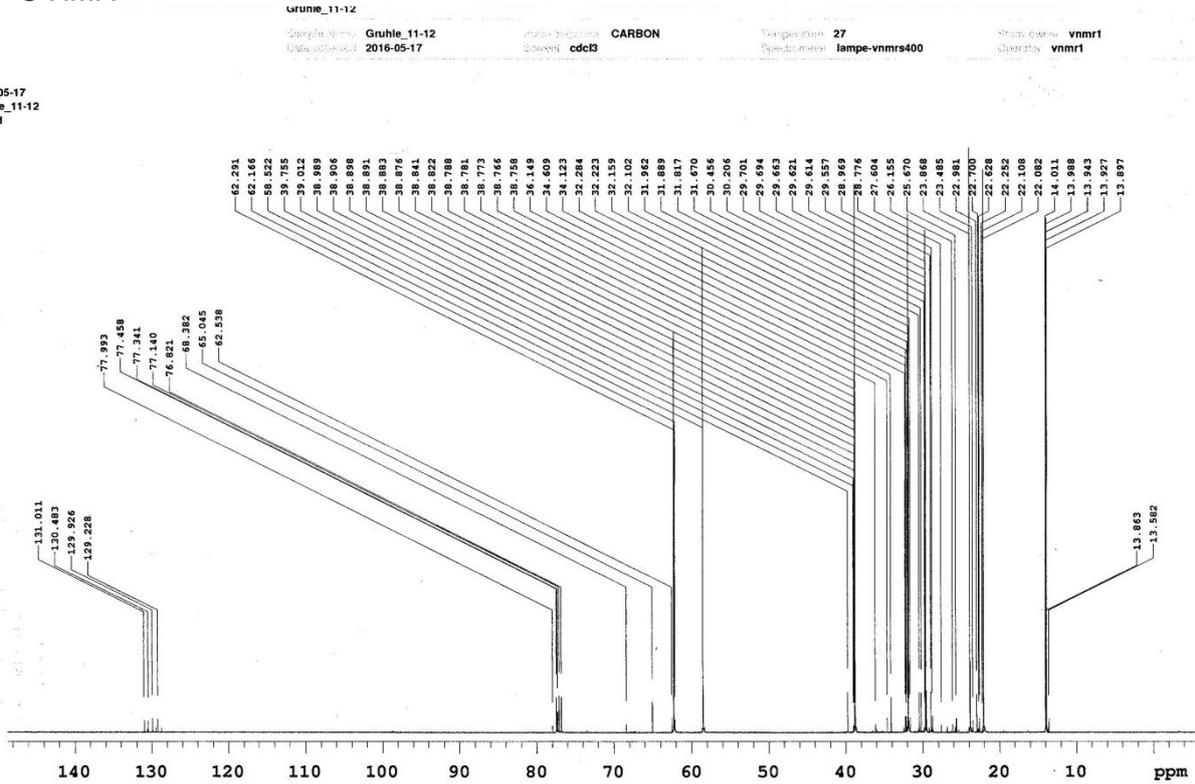
Grühle_11-12
Sample Name: Grühle_11-12 Pulse sequence: PROTON Temperature: 27 Study name: vnmr1
Date collected: 2016-05-17 Solvent: cdcl3 Spectrometer: lampe-vnmrs400 Operator: vnmr1

6-05-17
Grühle_11-12
-5d



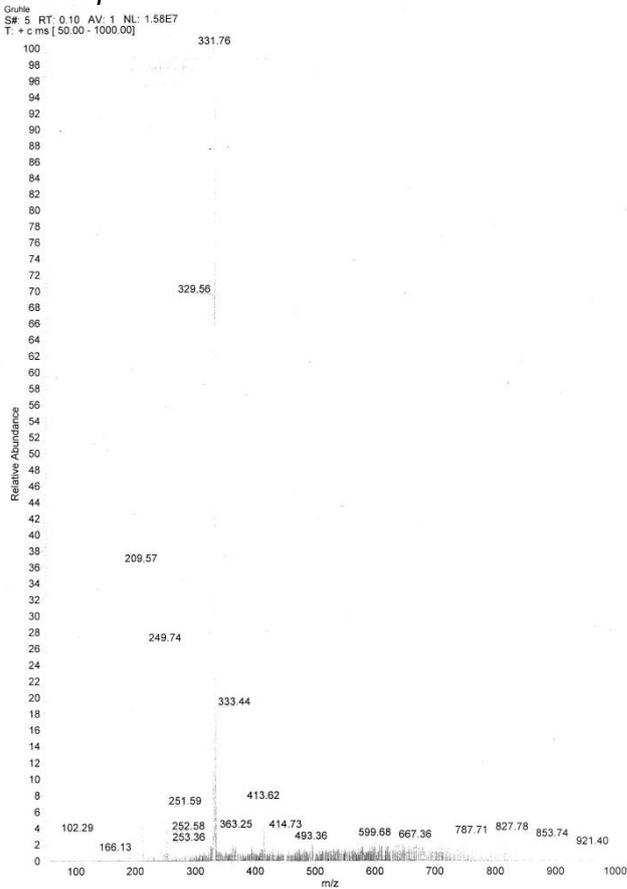
¹³C-NMR

05-17
le_11-12
d



2-[[5-(5-Bromonyloxy)tetrahydro-2H-pyran – 12 ($M_G = 307,27$ g/mol)

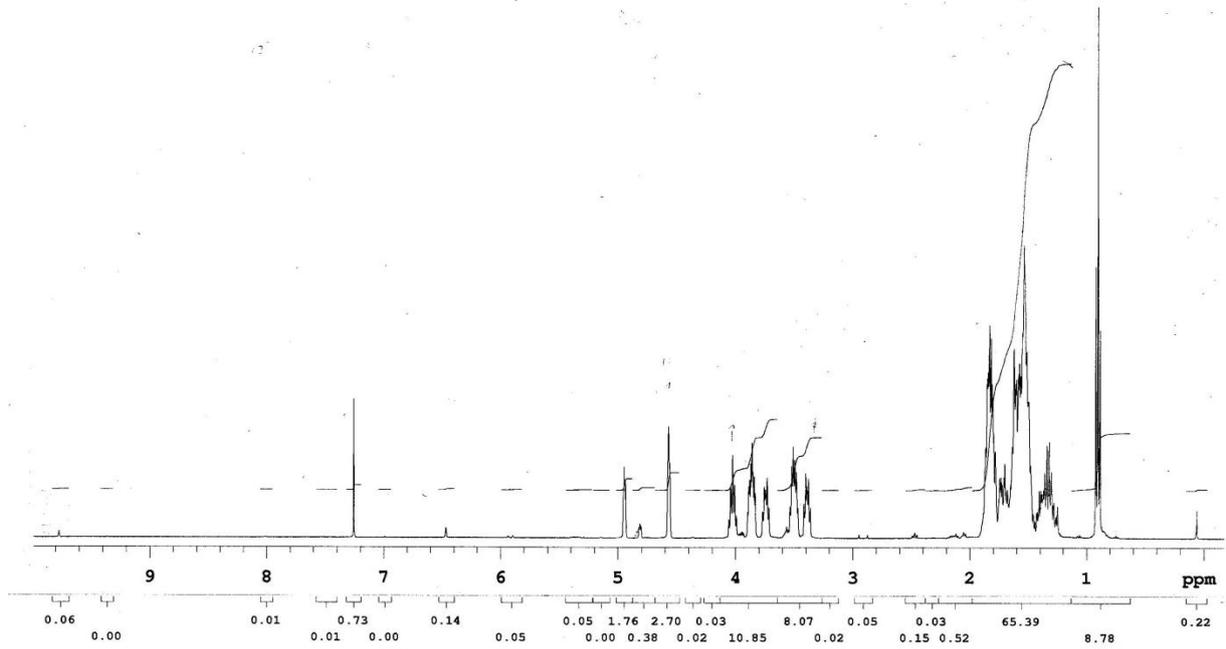
ESI-MS – positiv Modus



¹H-NMR

Grühle_165-66
2016-05-20
PROTON
cdcl3
27
lampe-vnmrs400
vnmr1
vnmr1

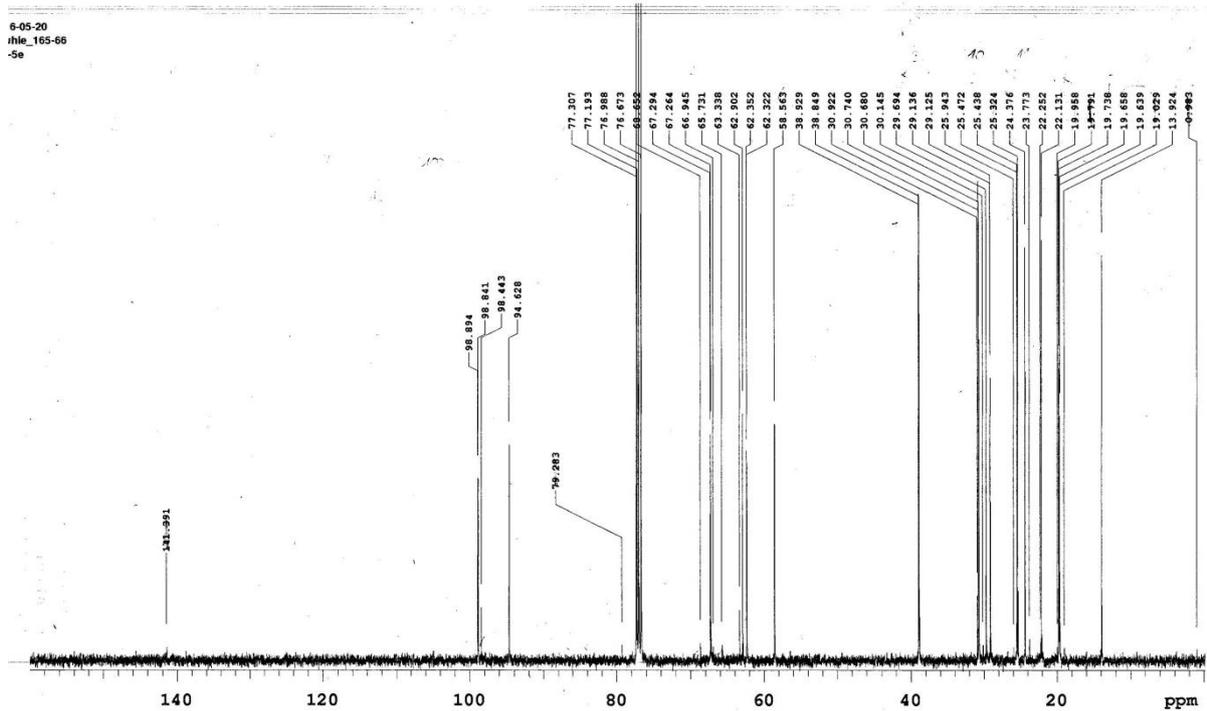
6-05-20
rhie_165-66
-5e



¹³C-NMR

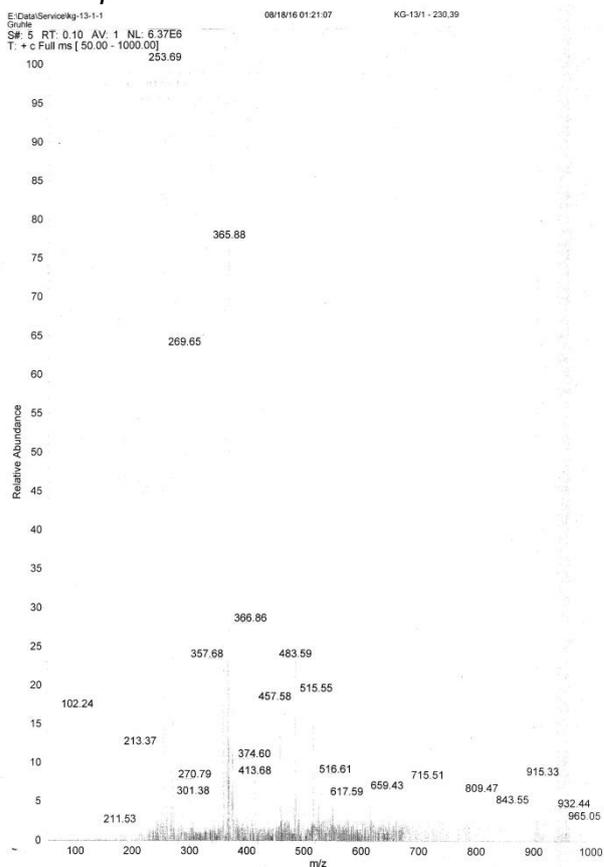
Grühle_165-66
2016-05-20
CARBON
cdcl3
27
lampe-vnmrs400
vnmr1
vnmr1

6-05-20
rhie_165-66
-5e



(5*RS*)-Tetradecan-1,5-diol – 17 ($M_G = 230,38$ g/mol)

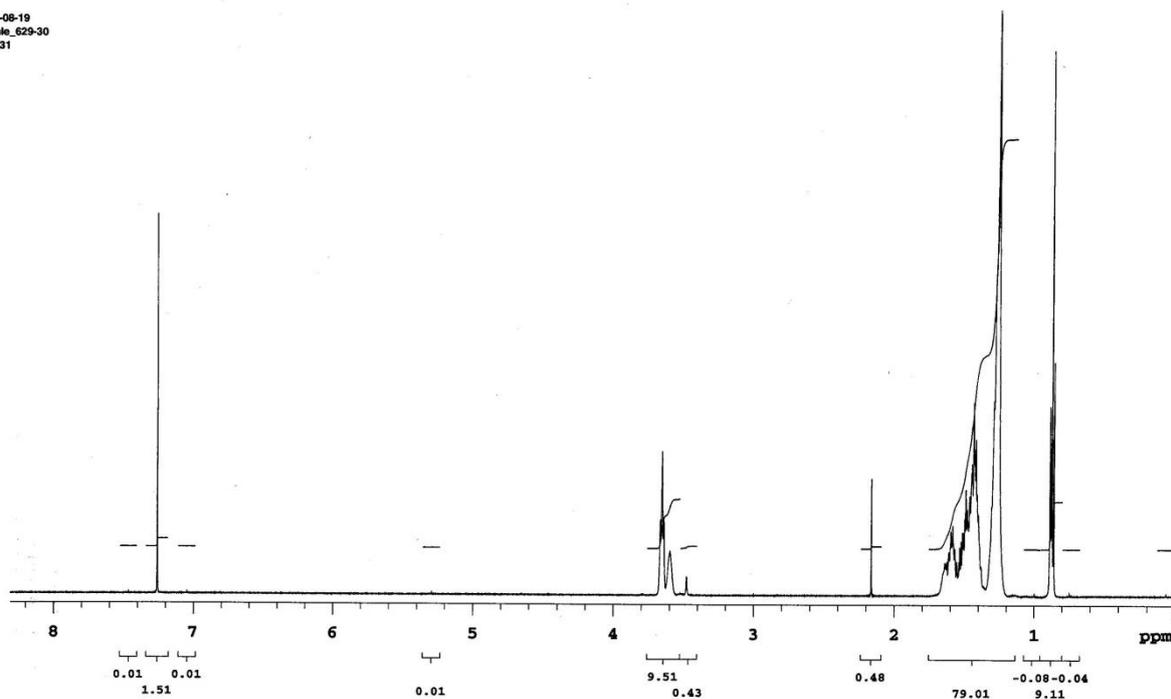
ESI-MS – positiv Modus



¹H-NMR

Sample Name	Gruhle_629-30	Pulse sequence	PROTON	Temperature	27	Study owner	vnmr1
Date collected	2016-08-19	Solvent	cdcl3	Spectrometer	max2-vnmr500	Operator	vnmr1

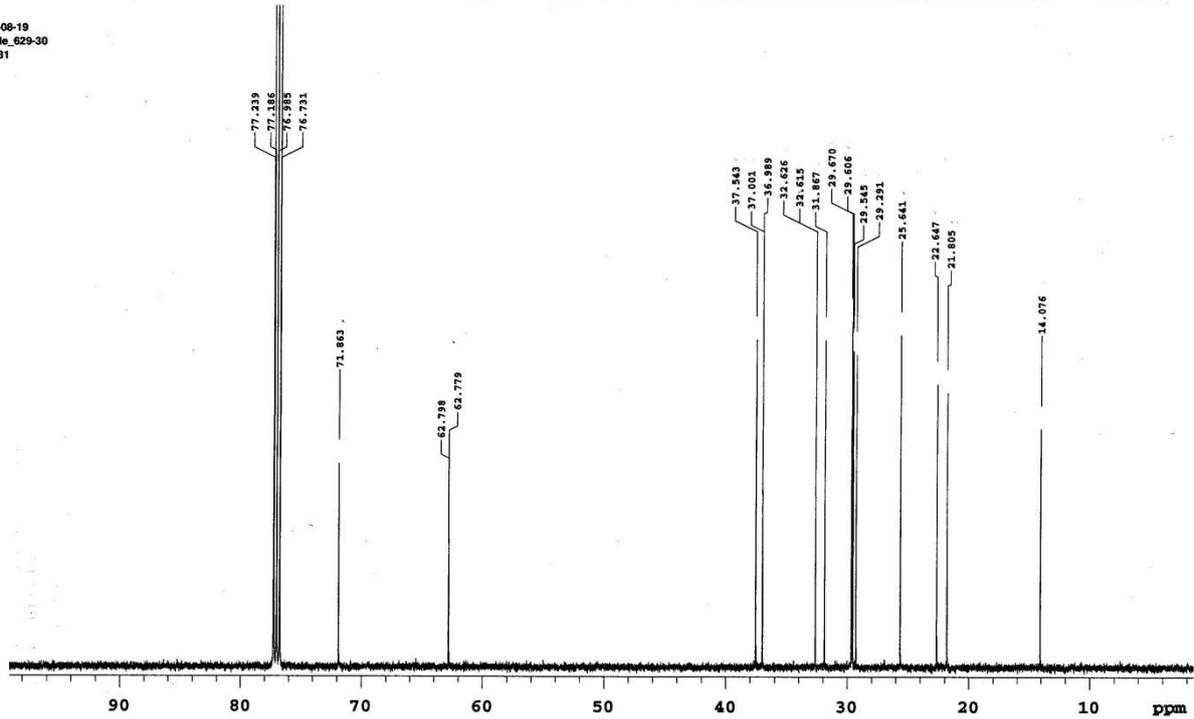
016-08-19
iruhle_629-30
S-131



¹³C-NMR

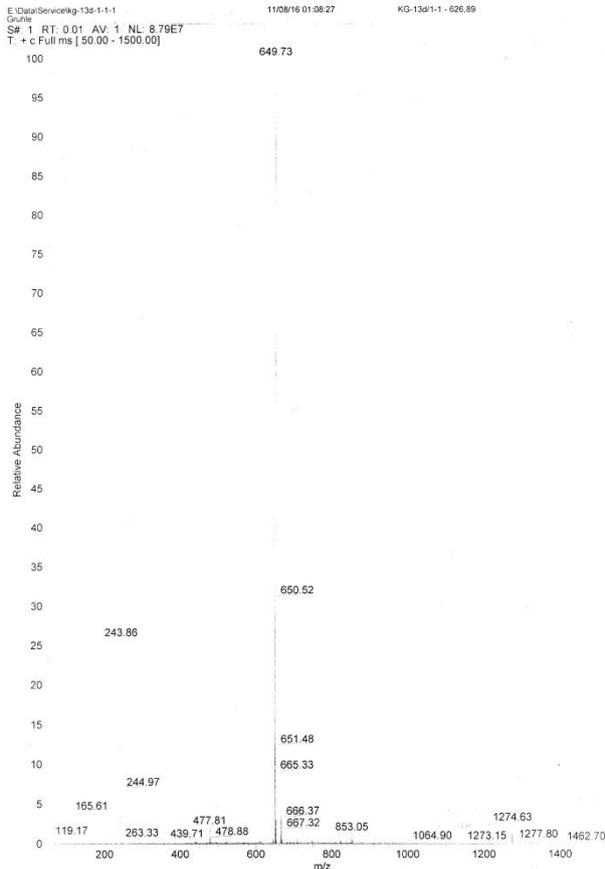
Sample Name **Grühle_629-30** Pulse sequence **CARBON** Temperature **27** Study owner **vnmr1**
Date collected **2016-06-19** Solvent **cdcl3** Spectrometer **max2-vnmrs500** Operator **vnmr1**

i-08-19
file_629-30
131



1-[(4RS)-4-(Trityloxy)butyl]decyl-4-methylbenzolsulfonat – 24 ($M_G = 626,89$ g/mol)

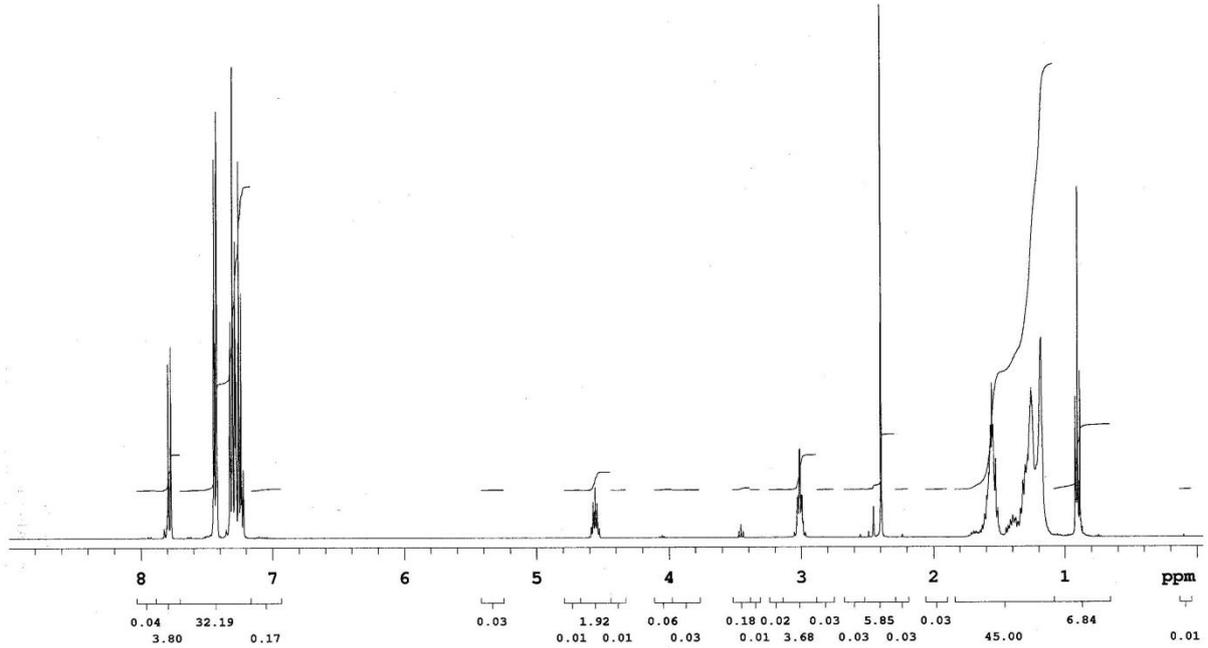
ESI-MS – positiv Modus



¹H-NMR

Sample Name: **Gruhle_3374-75** Pulse sequence: **PROTON** Temperature: **27** Study owner: **vnmr1**
Date collected: **2016-10-15** Solvent: **cdcl3** Spectrometer: **lampe-vnmrs400** Operator: **vnmr1**

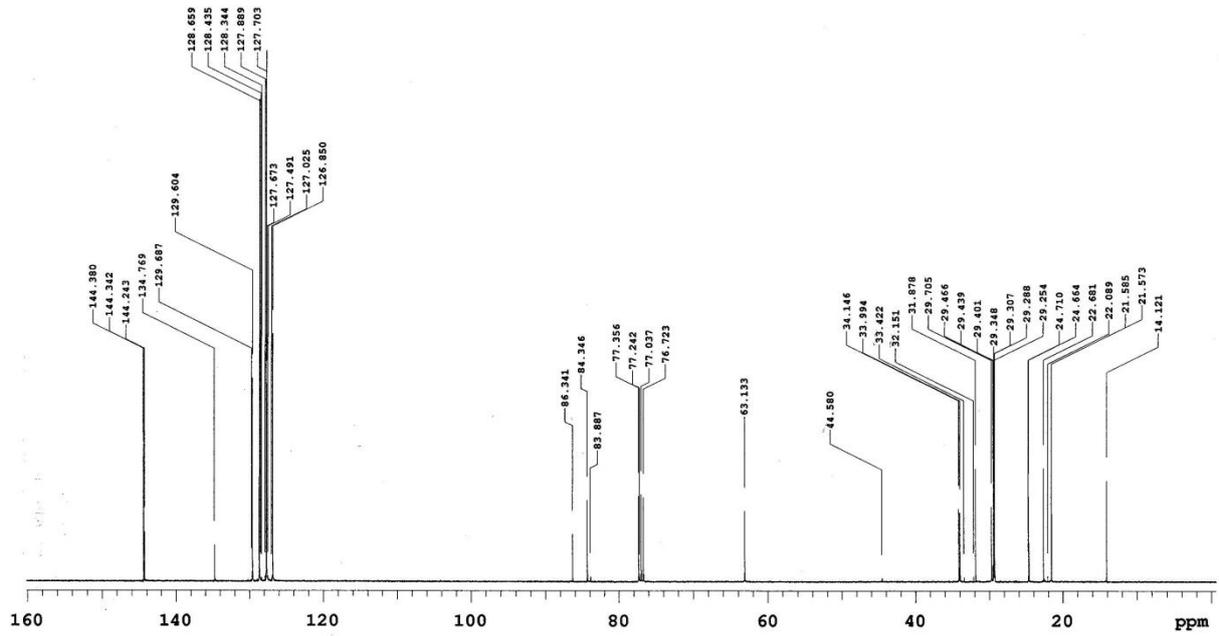
10-14
h1e_3374-75
13d/2-1



¹³C-NMR

Sample Name: **Gruhle_3374-75** Pulse sequence: **CARBON** Temperature: **27** Study owner: **vnmr1**
Date collected: **2016-10-15** Solvent: **cdcl3** Spectrometer: **lampe-vnmrs400** Operator: **vnmr1**

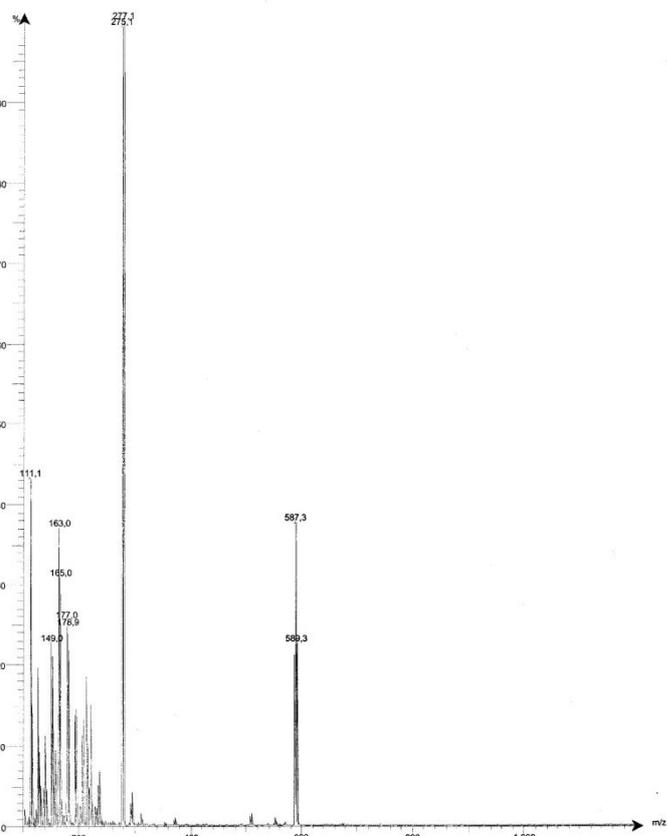
5-10-14
h1e_3374-75
13d/2-1



(5*RS*)-1-Bromtetradecan-5-ol – 42 ($M_G = 293,38$ g/mol)

APCI-MS – positiv Modus

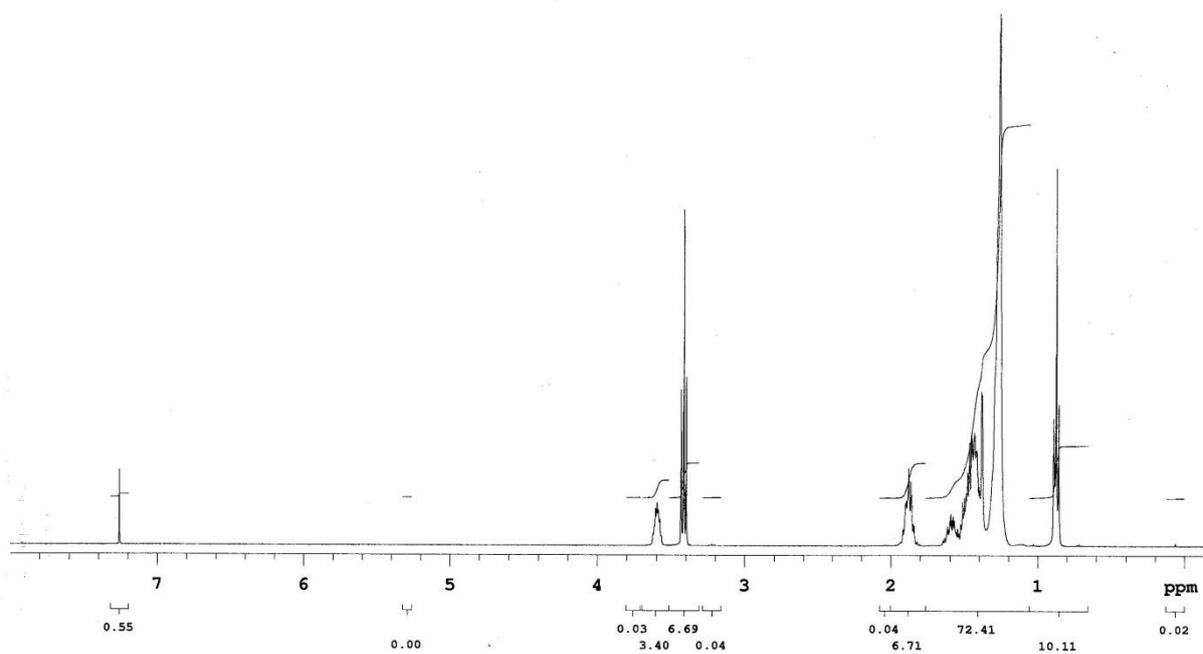
Intensity 2018_2_15_KG-13h_41 ;
APCI-Max: 3,3E8



¹H-NMR

Sample Name:	Gruble_8561-62	Pulse sequence:	PROTON	Temperature:	27	Study name:	vnmr1
Date collected:	2017-05-18	Solvent:	cdcl3	Spinzororder:	lampe-vnmrs400	Operator:	vnmr1

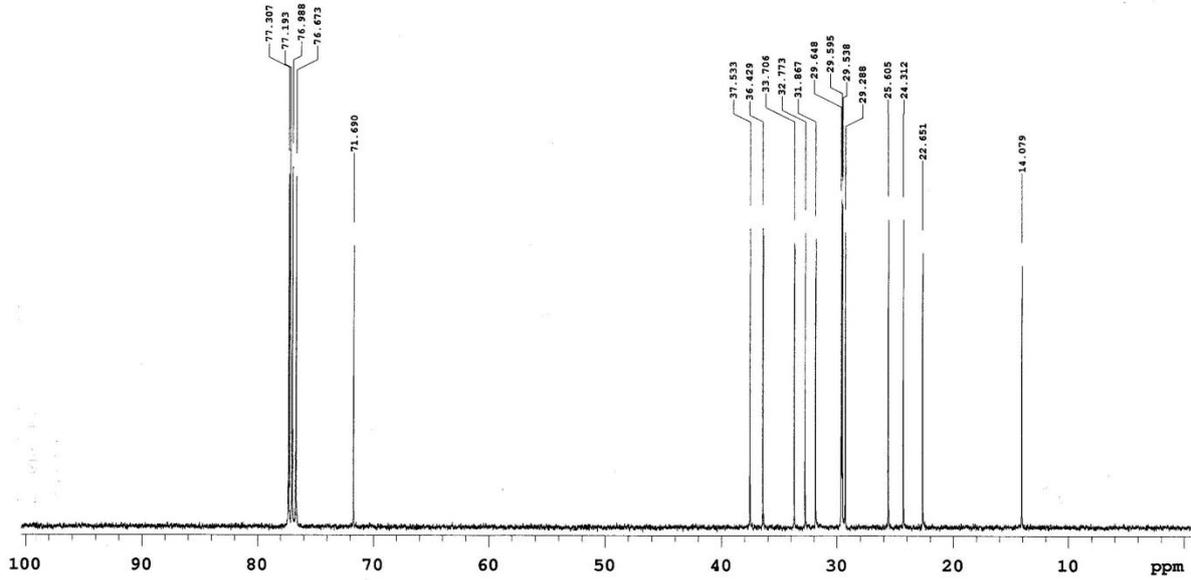
7-05-18
hle_8561-62
13h/1-1



¹³C-NMR

Sample Name: **Grühle_8561-62** Pulse sequence: **CARBON** Temperature: **27** Study owner: **vnmr1**
Date collected: **2017-05-18** Solvent: **cdcl3** Spectrometer: **lampe-vnmr400** Operator: **vnmr1**

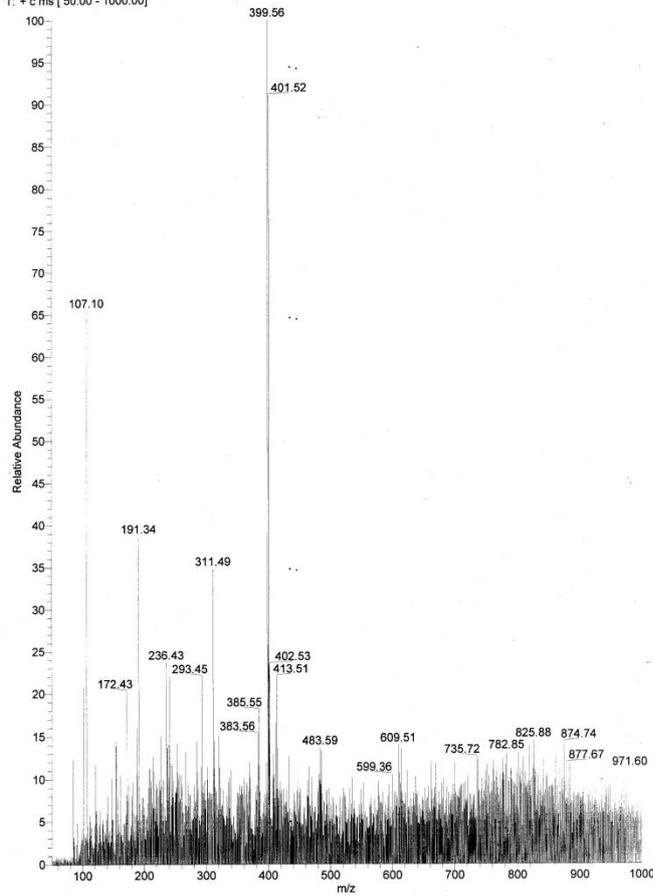
017-05-18
vnmr1_8561-62
G-13h1-1



2-[[*(1R)*-1-(4-Brombutyl)decyl]oxy]tetrahydro-2*H*-pyran – 48 ($M_G = 377,40$ g/mol)

ESI-MS – positiv Modus

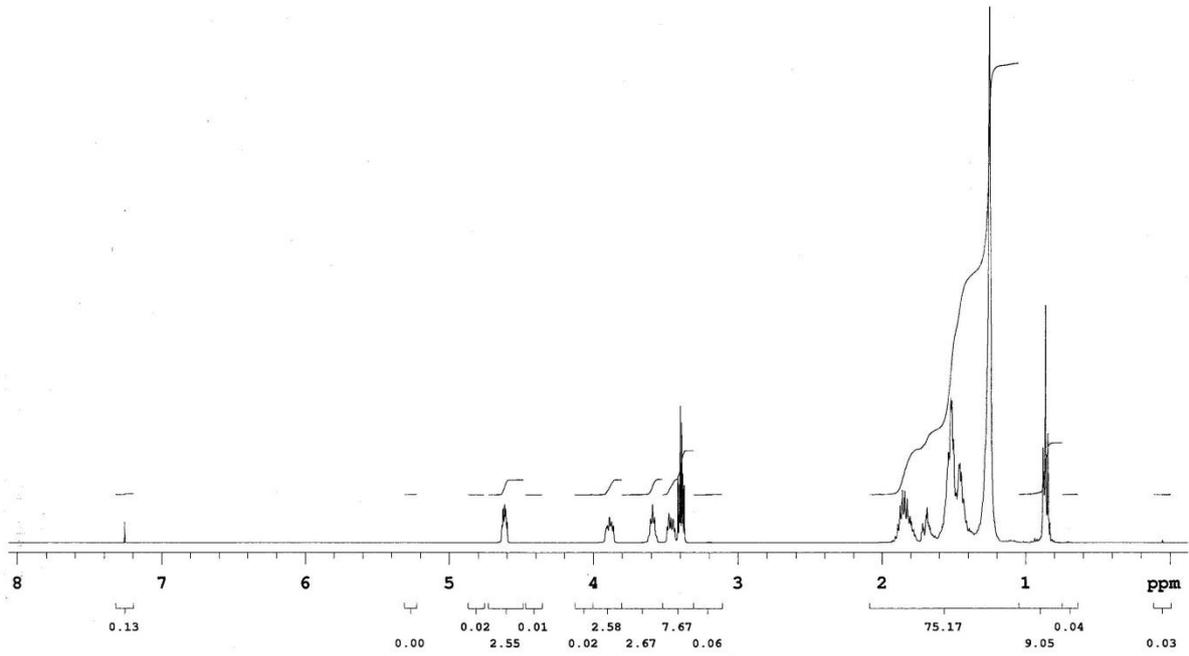
SF: 1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 1.58E6
T: + c ms [50.00 - 1000.00]



¹H-NMR

Sample Name: Gruhle_8726-27
Date: 2017-05-31
Pulse sequence: PROTON
Solvent: cdcl3
Temperature: 27
Spectrometer: lampe-vnmrs400
Scan name: vnmr1
Operator: vnmr1

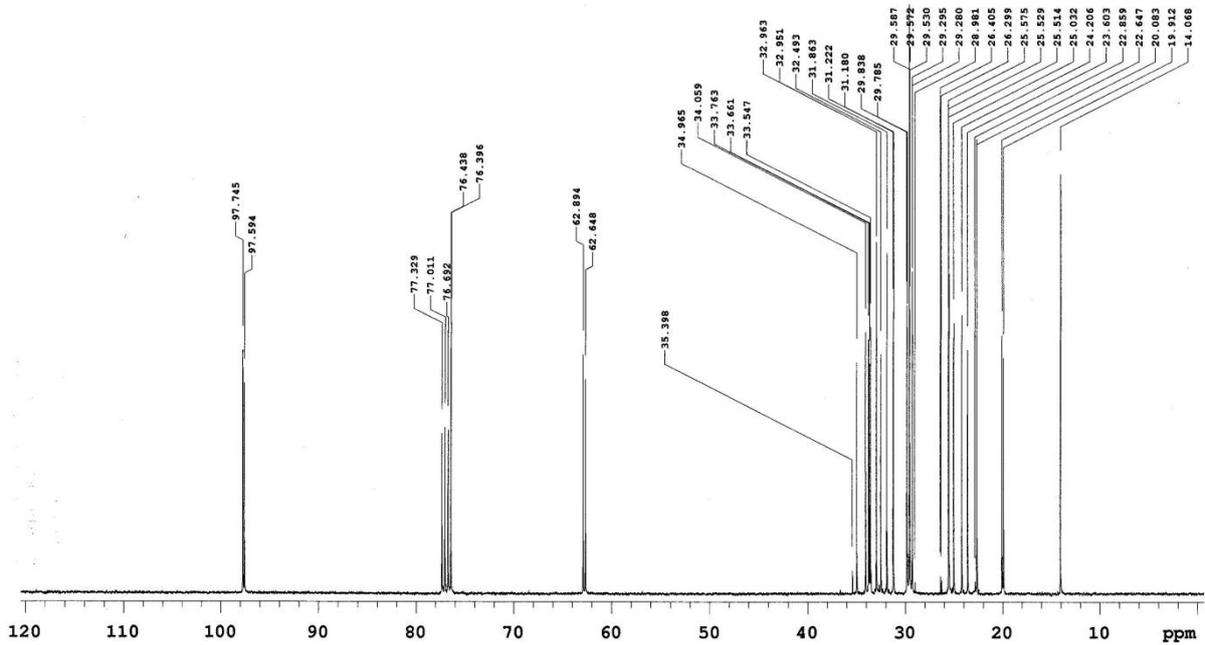
17-05-31
hle_8726-27
i3i



¹³C-NMR

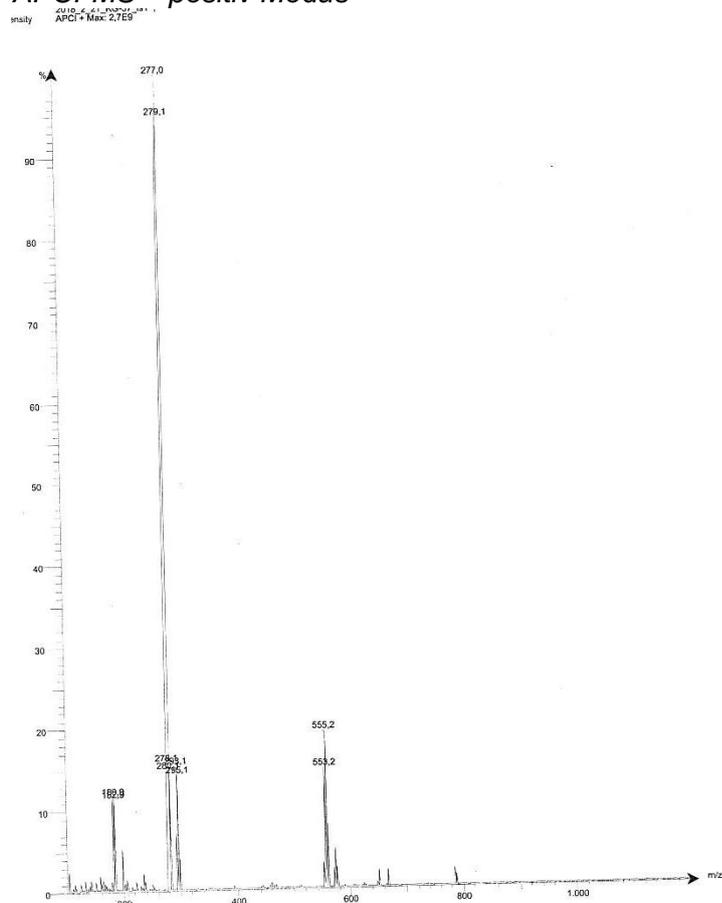
Sample Name: Gruhle_8726-27
Date: 2017-05-31
Pulse sequence: CARBON
Solvent: cdcl3
Temperature: 27
Spectrometer: lampe-vnmrs400
Scan name: vnmr1
Operator: vnmr1

17-05-31
hle_8726-27
i3i



1-Bromtridecan-5-on – 57 ($M_G = 277,24 \text{ g/mol}$)

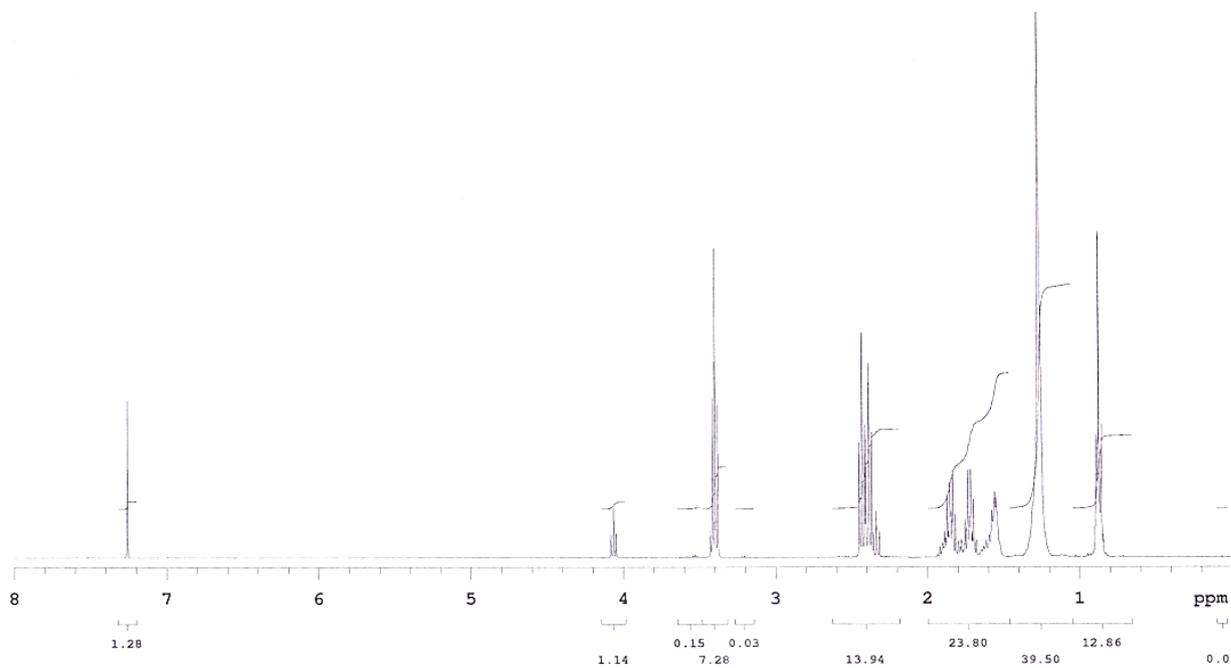
APCI-MS – positiv Modus



$^1\text{H-NMR}$

Sample Name: Grühle_4753-54 Solvent: acetone-d6 PROTON Temperature: 27 Study name: vnmr1
Date: 2018-02-21 Acquisition: 2018-02-21 File name: Grühle_4753-54 File name: Grühle_4753-54 File name: Grühle_4753-54 File name: Grühle_4753-54 File name: Grühle_4753-54

18-02-21
ruhle_4753-54
3-37



¹³C-NMR

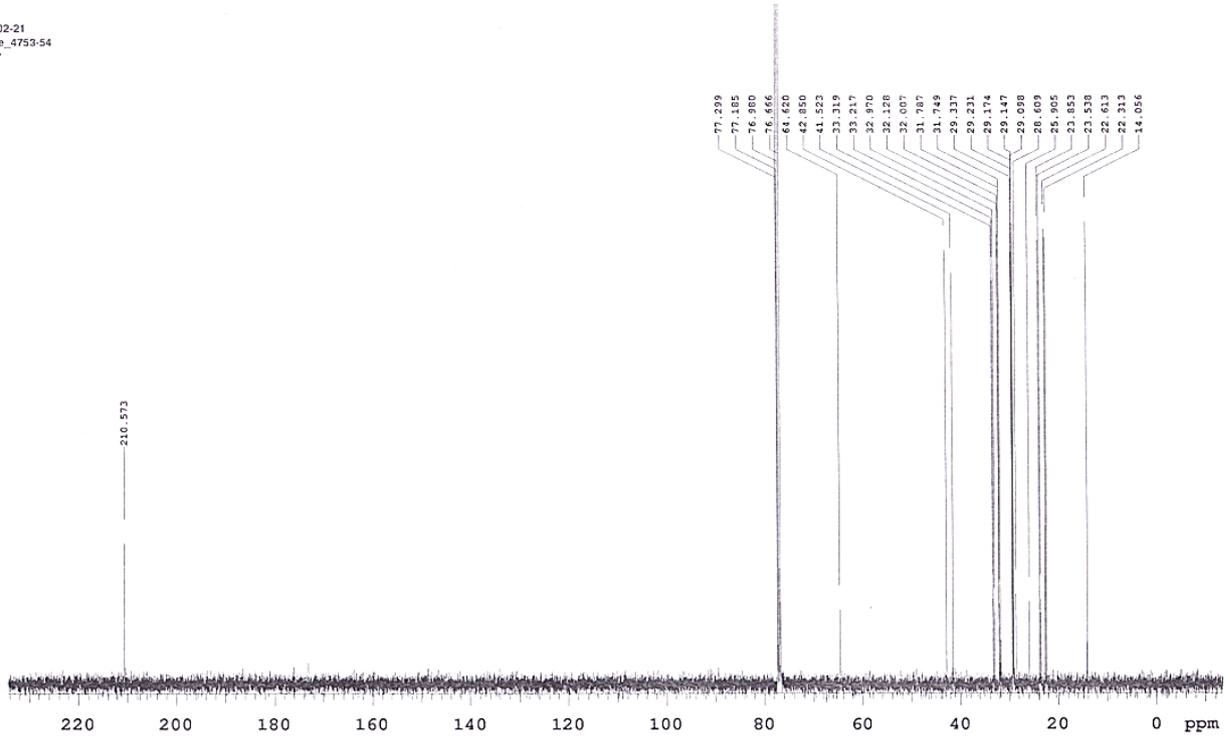
2018-02-21
ruhle_4753-54
G-37

Sample Name: Gruhle_4753-54
Date Acquired: 2018-02-21

Pulse Program: CARBON
Solvent: cdcl3

Temperature: 27
Pulse Program: lampe-vnmrs400

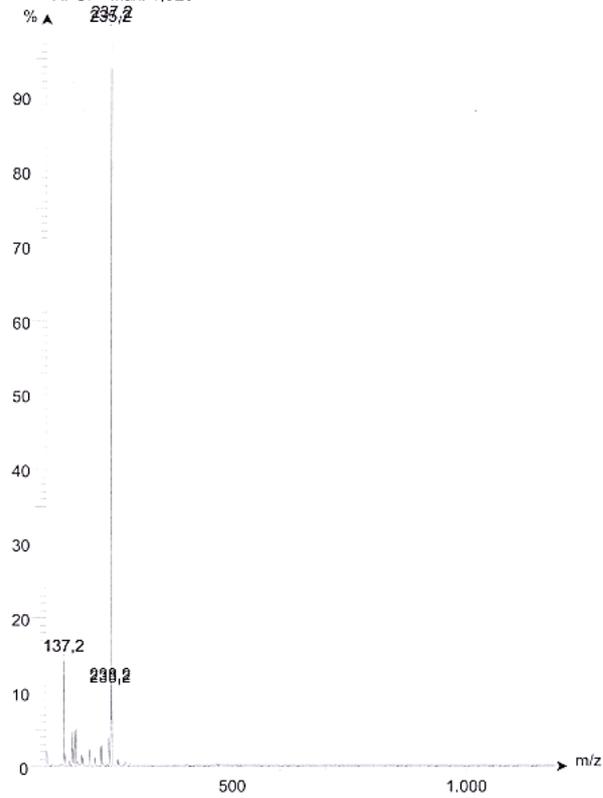
Scan Width: vnmr1
AQ: 0.460
vnmr1



1-Brom-8-methylnonan-5-on – 60 (M_G = 235,16 g/mol)

APCI-MS – positiv Modus

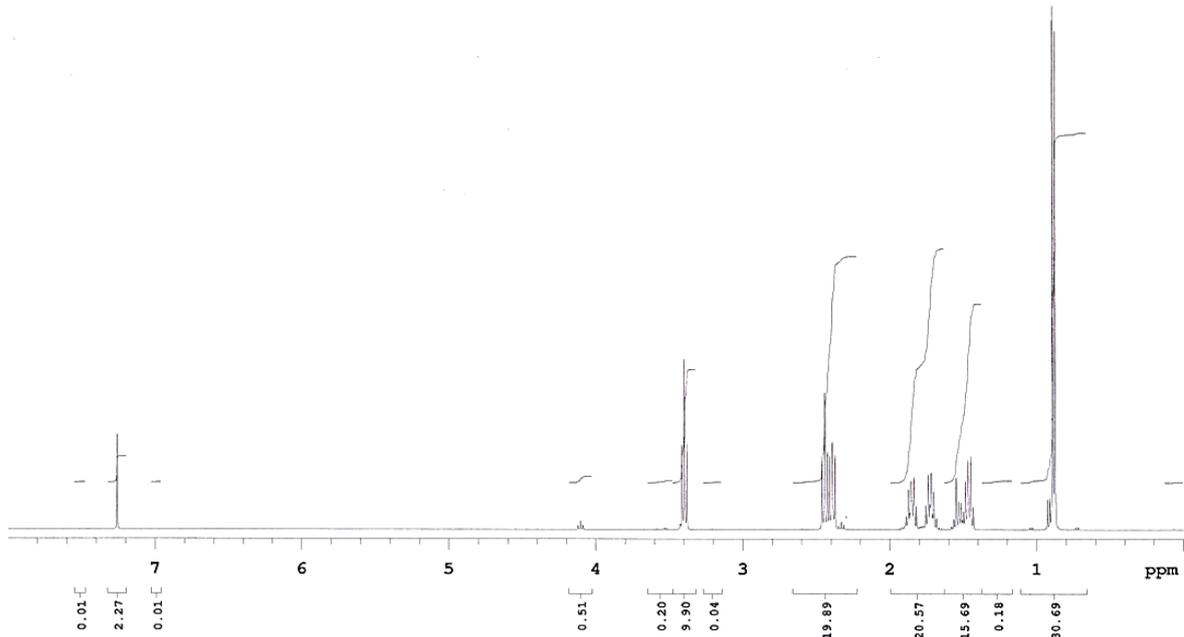
Spectrum RT 0,18 - 0,26 {6 scans}
2018_10_10_KG-45_is1 ;
APCI+ Max: 1,6E9



¹H-NMR

Sample Name **Gruhle_9331-32** Pulse sequence **PROTON** Temperature **27** Study owner **vnmr1**
Date collected **2018-10-11** Solvent **cdcl3** Spectrometer **lampe-vnmrs400** Operator **vnmr1**

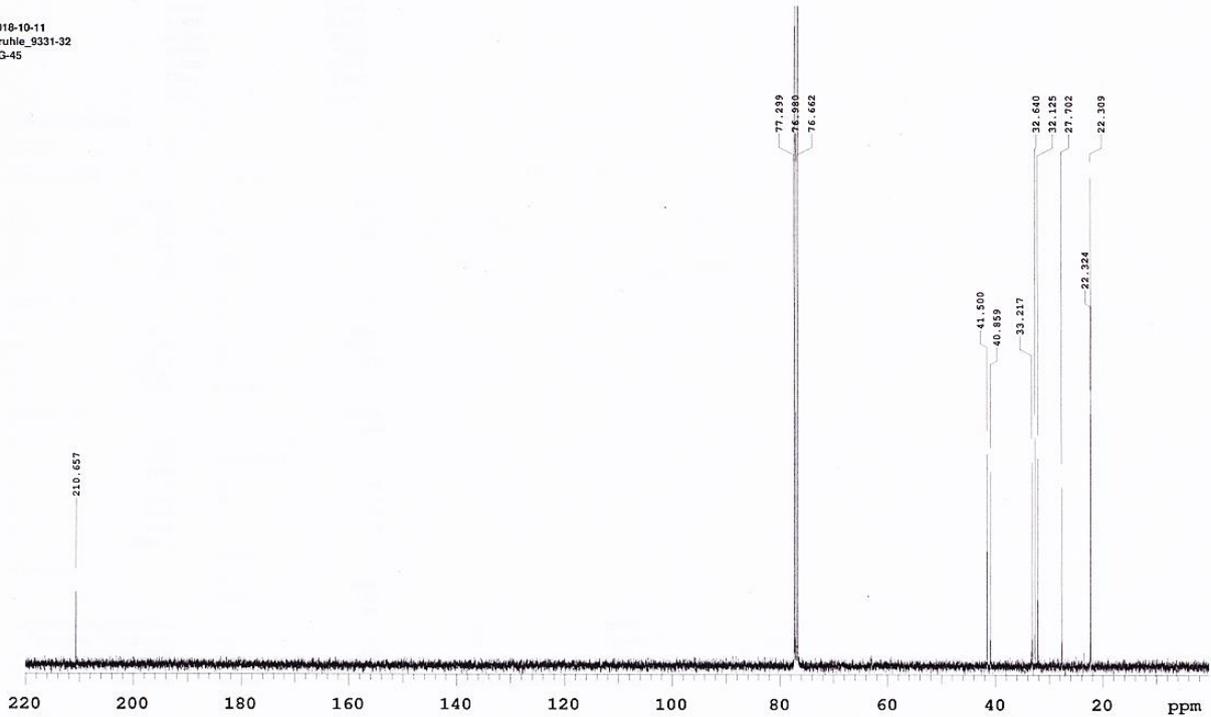
2018-10-11
Gruhle_9331-32
KG-45



¹³C-NMR

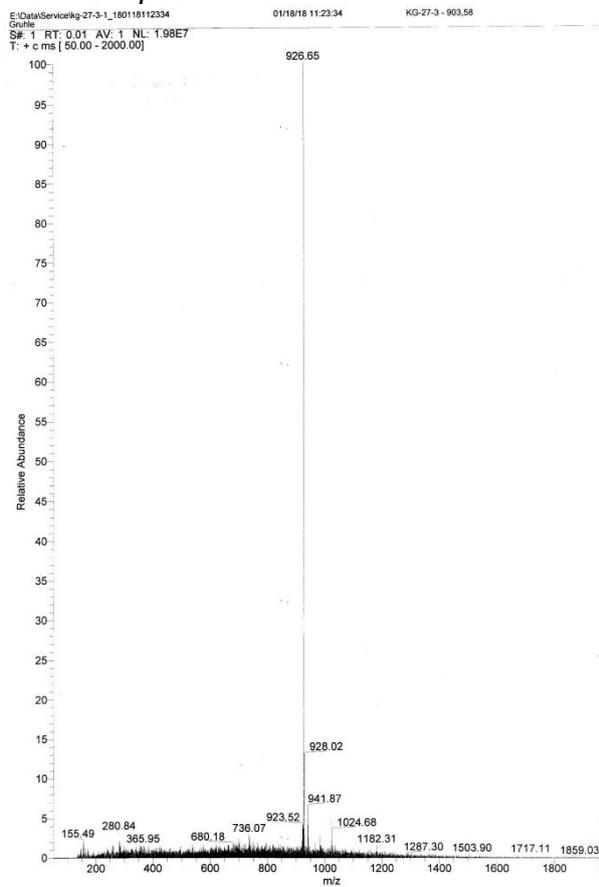
Sample Name **Gruhle_9331-32** Pulse sequence **CARBON** Temperature **27** Study owner **vnmr1**
Date collected **2018-10-11** Solvent **cdcl3** Spectrometer **lampe-vnmrs400** Operator **vnmr1**

2018-10-11
Gruhle_9331-32
G-45

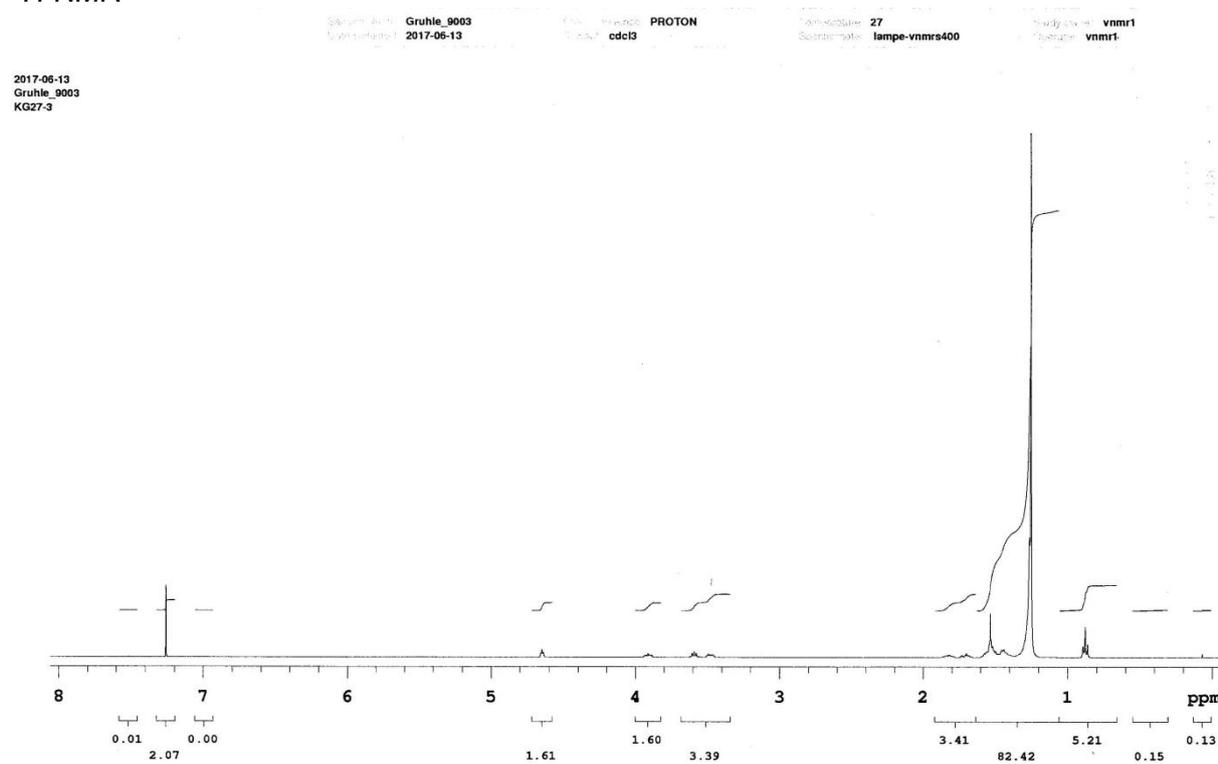


2,2'-[(10*RS*,41*RS*)-Pentacontan-10,41-diylbis(oxy)]bis(tetrahydro-2*H*-pyran) – 81
 (M_G = 926,65 g/mol)

ESI-MS – positiv Modus



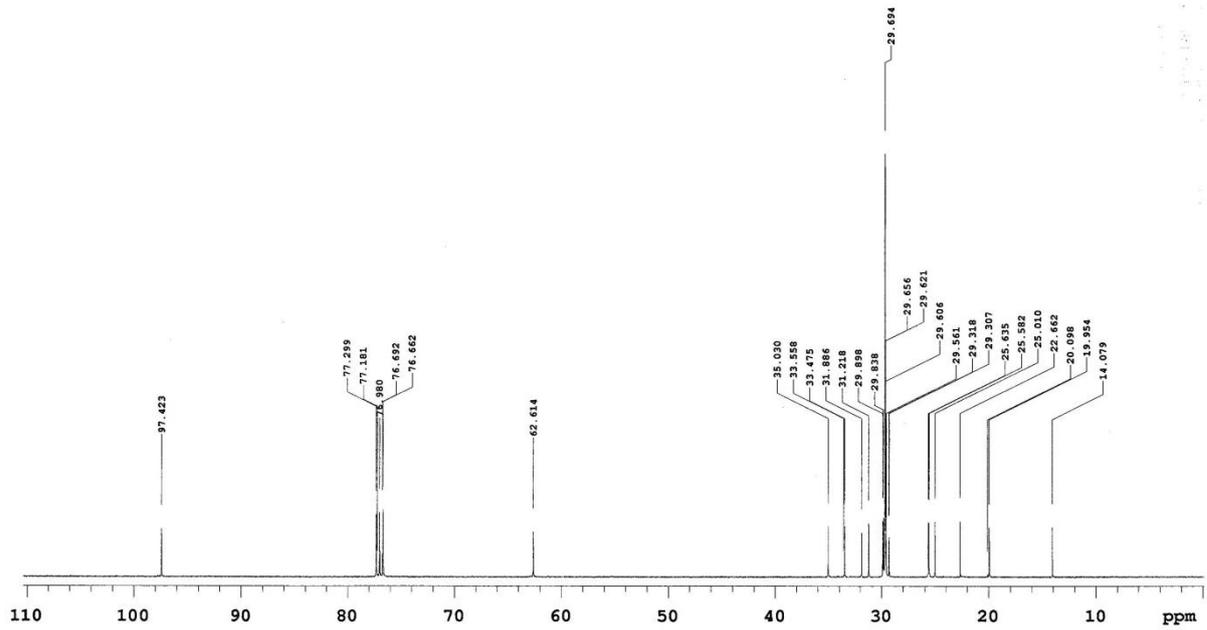
¹H-NMR



¹³C-NMR

Sample Name: Gruhle_0019
Date: 2017-06-14
Solvent: CDCl3
Nucleus: CARBON
Pulse Program: 27
Acquisition: lampe-vnmrs400
F2: vnmr1
F1: vnmr1

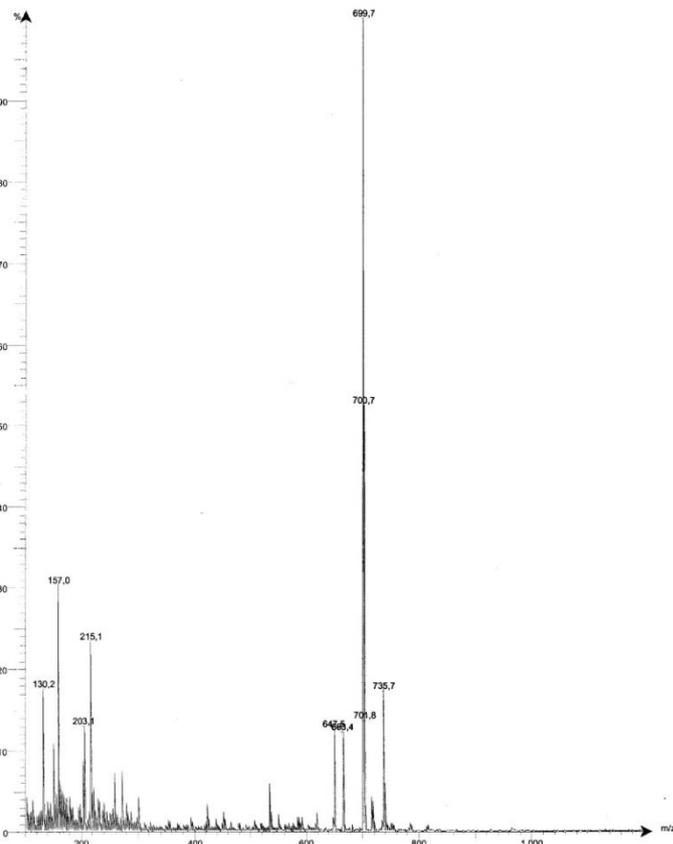
2017-06-14
Gruhle_0019
KG27-3



(10R,41R)-Pentacontan-10,41-diol – 93 ($M_G = 735,34$ g/mol)

APCI-MS – positiv Modus

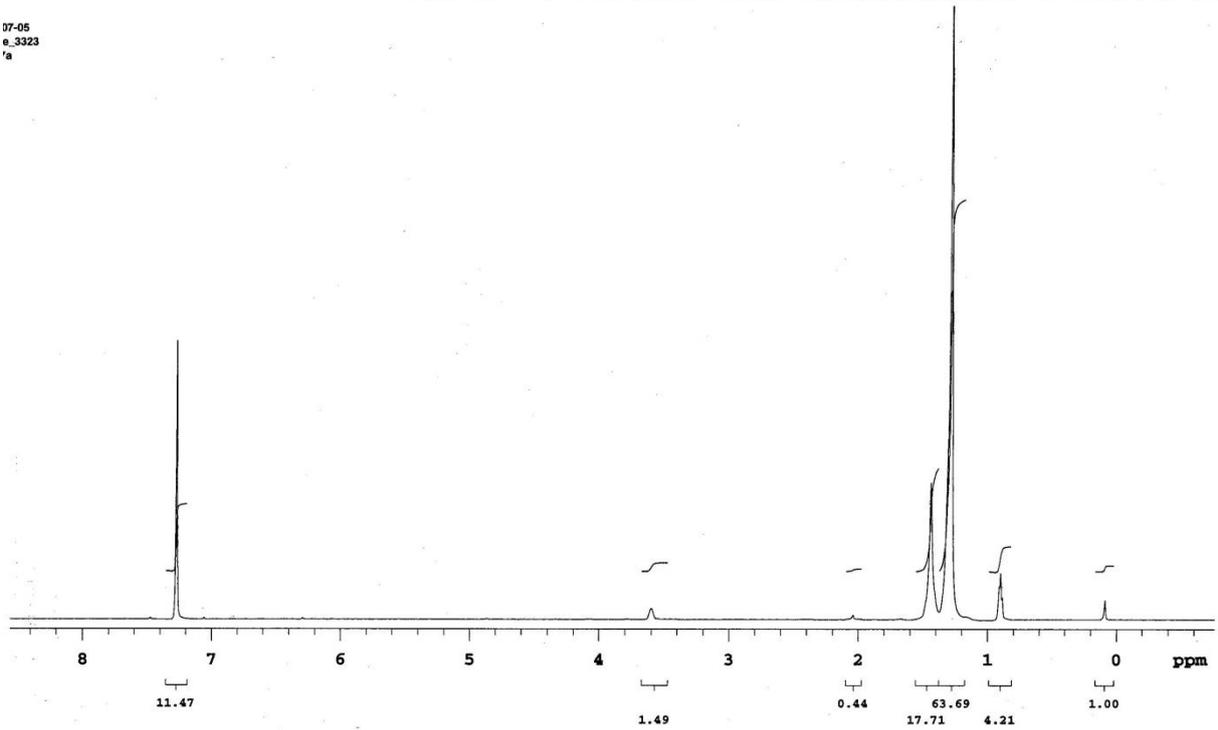
2018_2_15_KG-27_u_m1
APCI+ Max 1,3E8



¹H-NMR

Sample Name **Gruhle_3323** Pulse sequence **PROTON** Temperature **50** Study owner **vnmr1**
Date collected **2017-07-05** Solvent **cdcl3** Spectrometer **max2-vnmrs500** Operator **vnmr1**

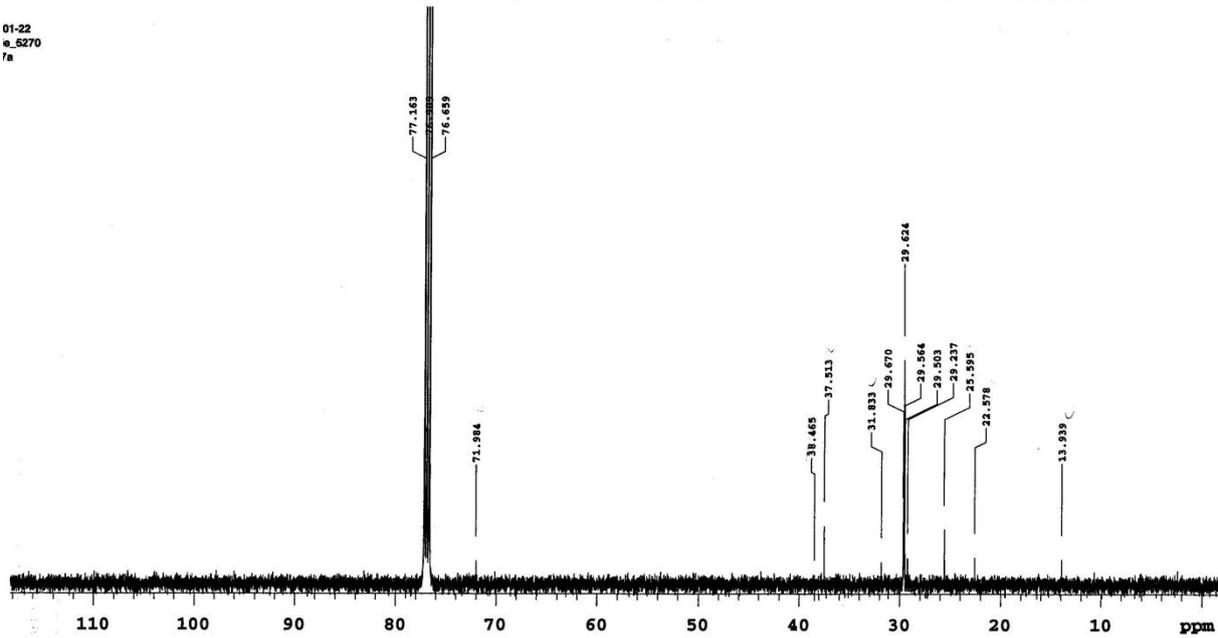
07-05
e_3323
7a



¹³C-NMR

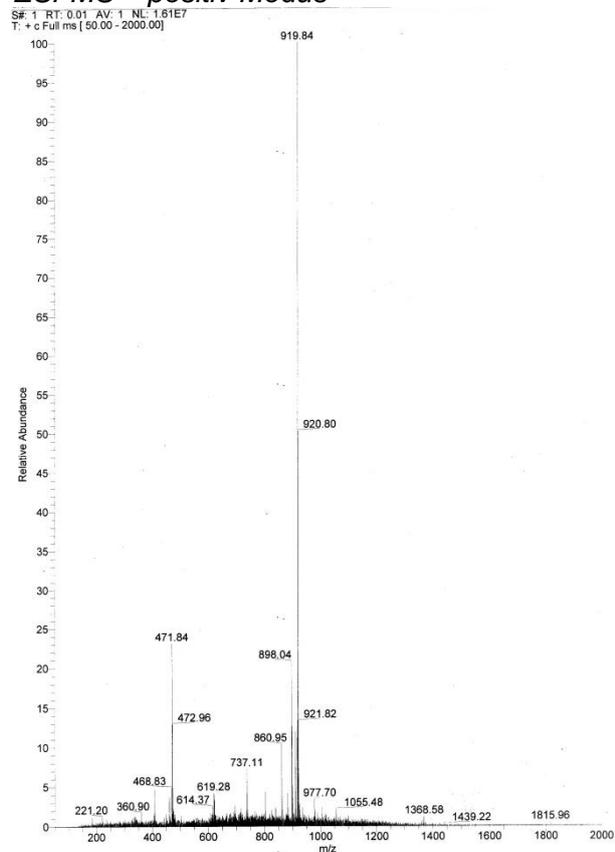
Sample Name **Gruhle_5270** Pulse sequence **CARBON** Temperature **50** Study owner **vnmr1**
Date collected **2018-01-22** Solvent **cdcl3** Spectrometer **max2-vnmrs500** Operator **vnmr1**

01-22
e_5270
7a



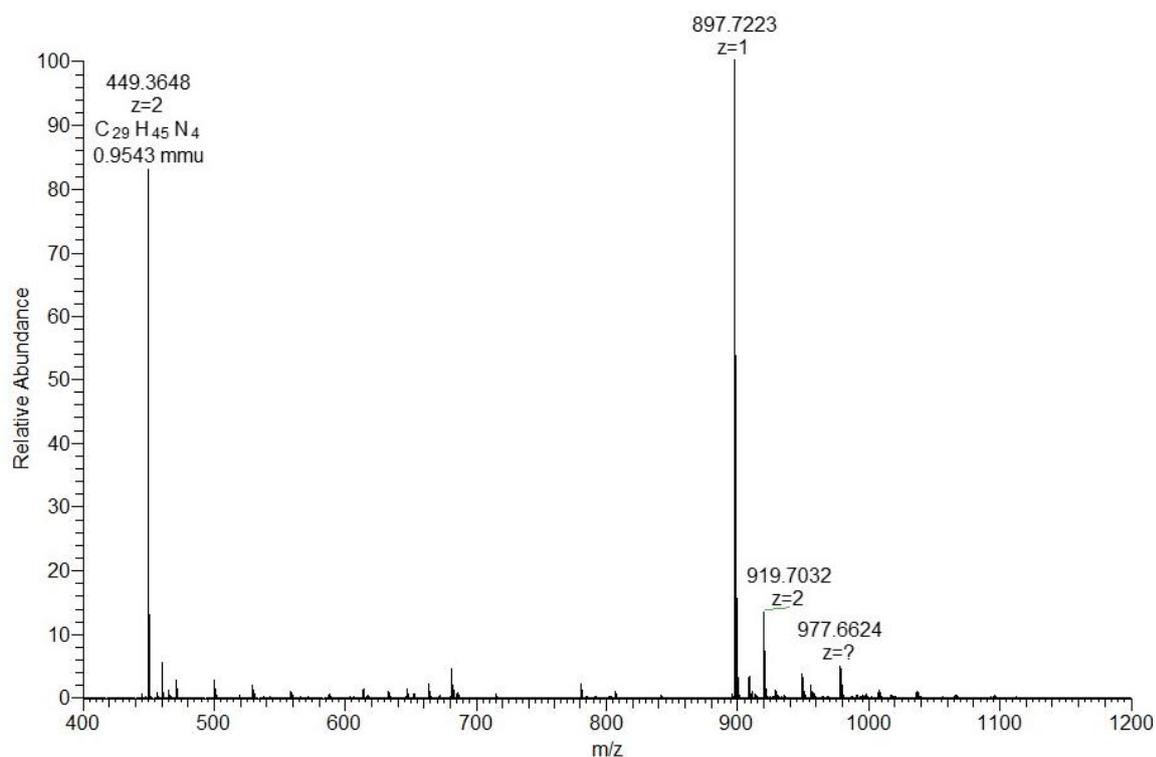
(1*RS*,32*RS*)-1,32-Dipropyldotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethyl-phosphat] (PC-C32(1,32C3)-PC) – (M_G = 897,28 g/mol)

ESI-MS – positiv Modus



HRMS – positiv Modus

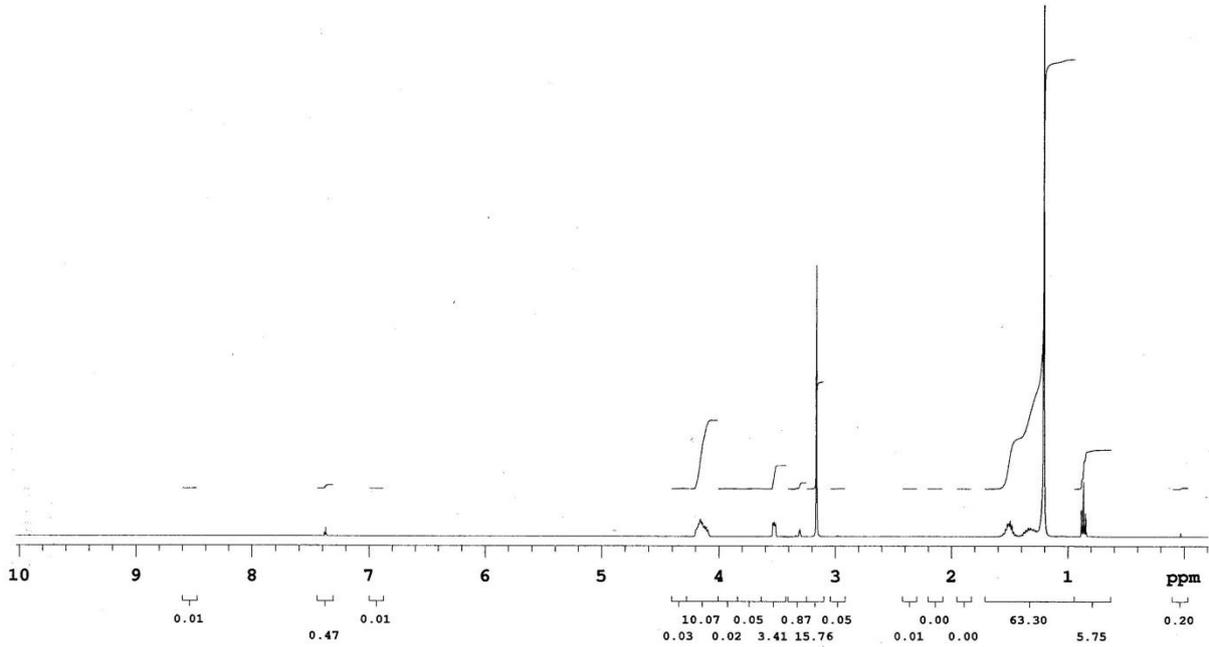
T: FTMS + c NSI Full ms [400.0000-1200.0000]



¹H-NMR

Sample Name: **Gruhle_1639-40** Pulse sequence: **PROTON** Temperature: **27** Study owner: **vnmr1**
Date collected: **2017-10-16** Solvent: **cd3od** Spectrometer: **lampe-vnmrs400** Operator: **vnmr1**

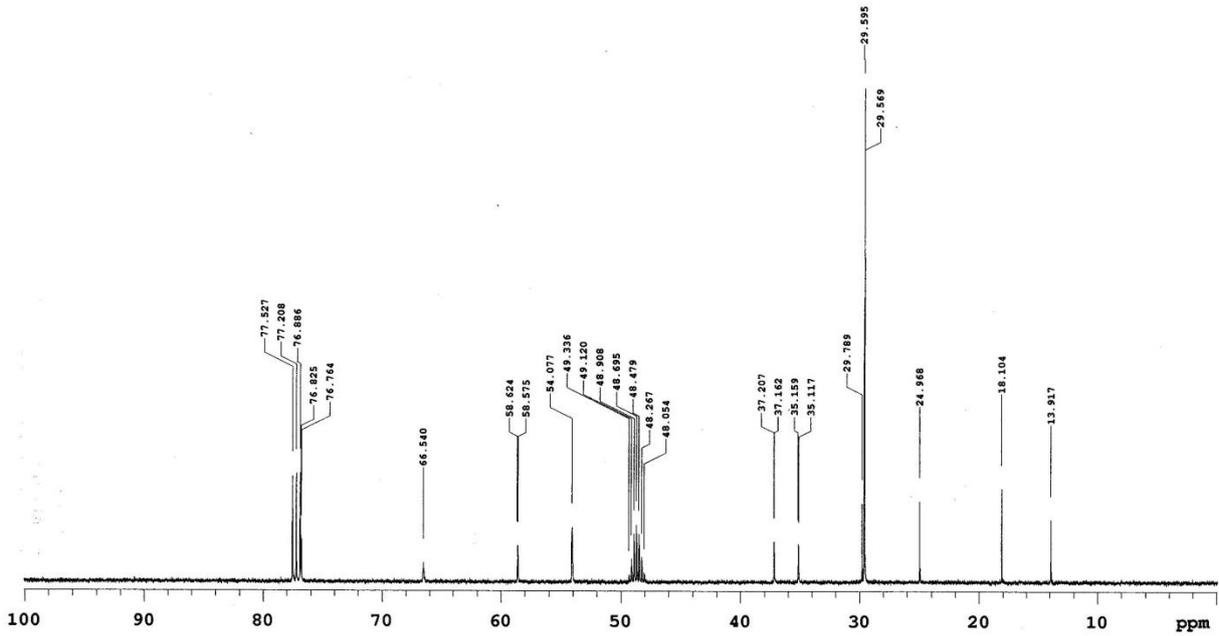
7-10-16
rhl_1639-40
-31b-3



¹³C-NMR

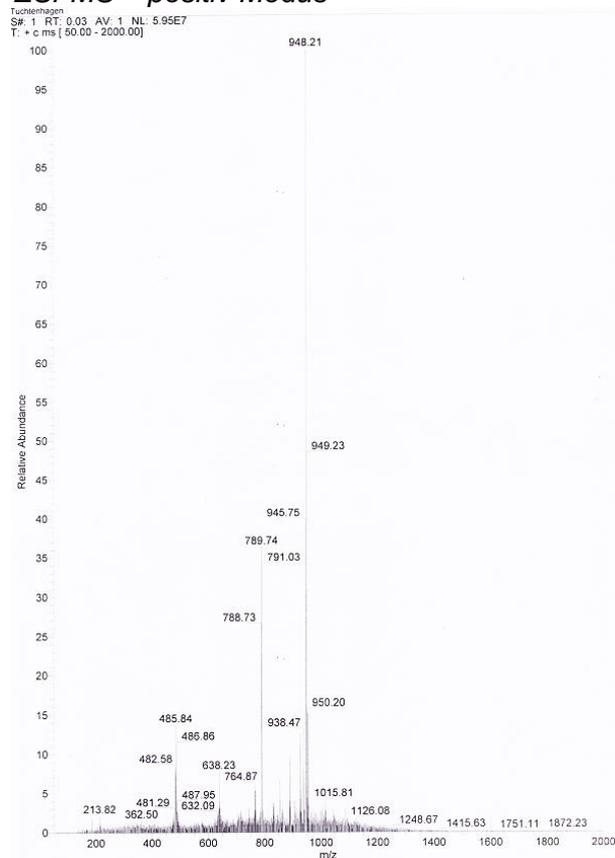
Sample Name: **Gruhle_1639-40** Pulse sequence: **CARBON** Temperature: **27** Study owner: **vnmr1**
Date collected: **2017-10-16** Solvent: **cd3od** Spectrometer: **lampe-vnmrs400** Operator: **vnmr1**

7-10-16
rhl_1639-40
G-31b-3

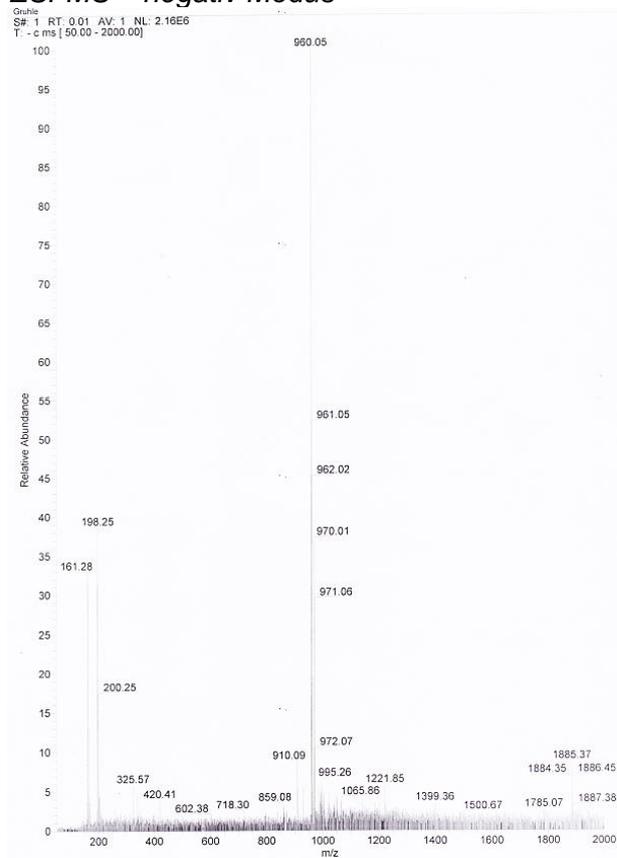


(1*RS*,32*RS*)-1,32-Dibutyldotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethyl-phosphat] (PC-C32(1,32C4)-PC) – 100 (M_G = 925,33 g/mol)

ESI-MS – positiv Modus

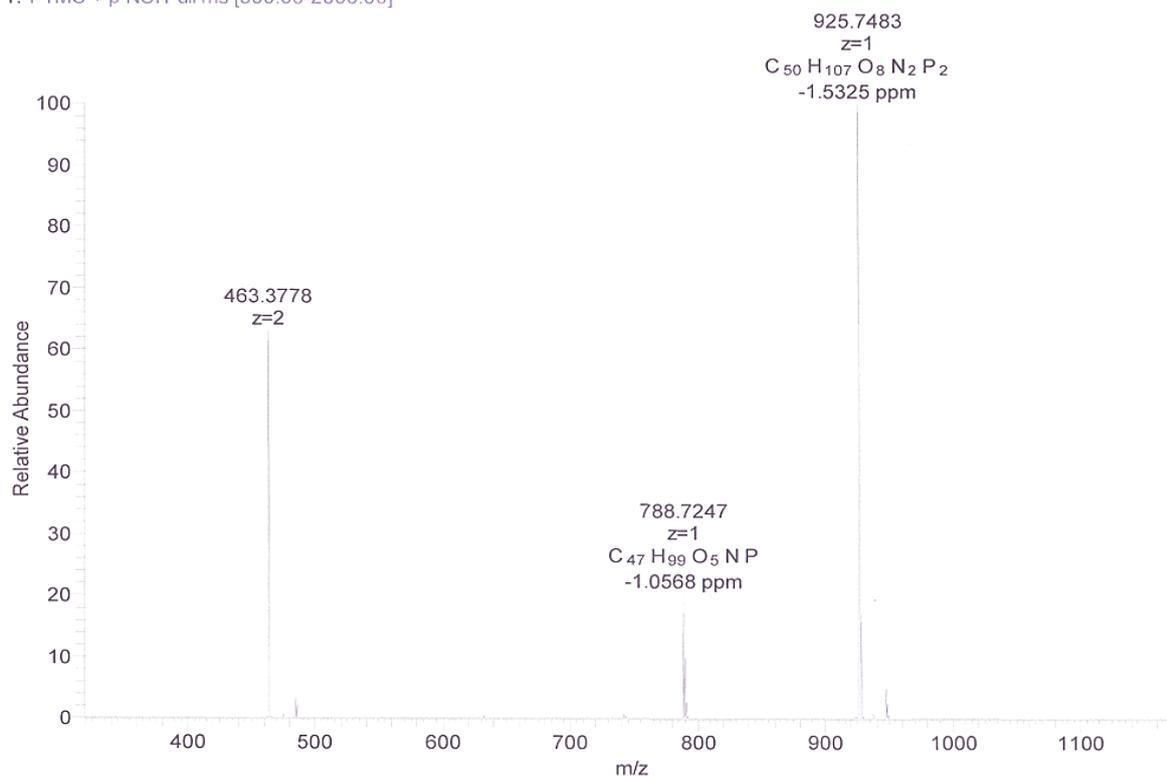


ESI-MS – negativ Modus



HRMS – positiv Modus

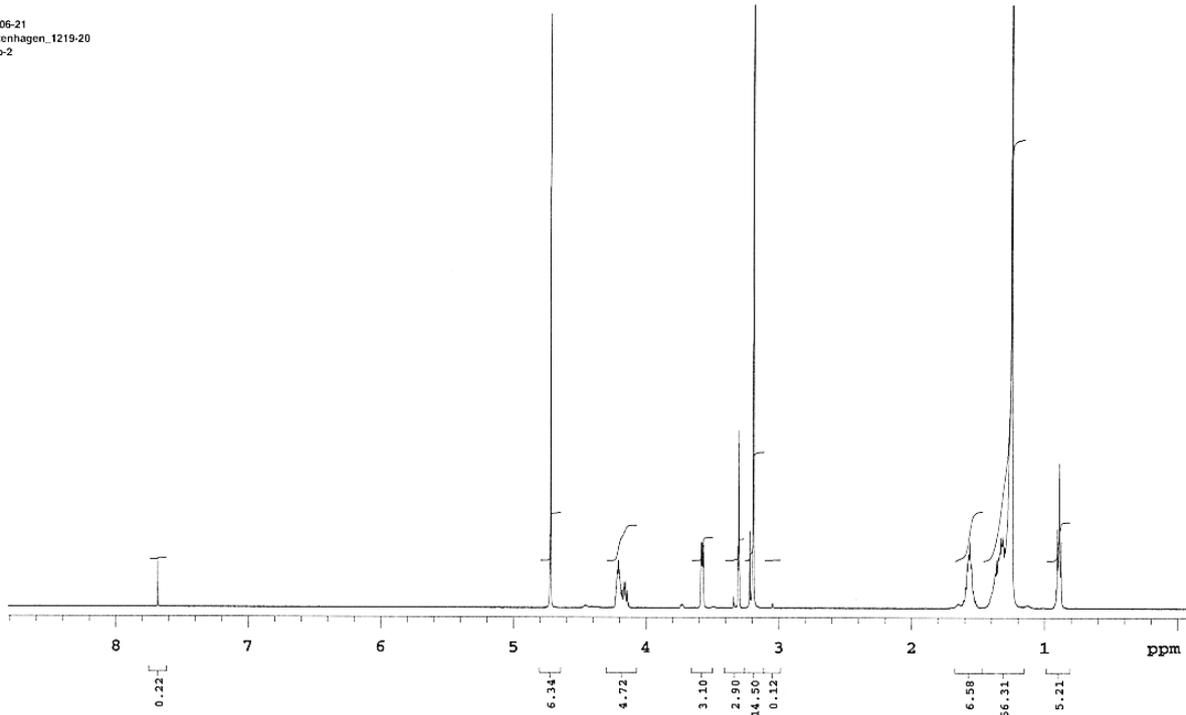
T: FTMS + p NSI Full ms [300.00-2000.00]



¹H-NMR

Sample Name: Tuchtenhagen_1219-20 Pulse sequence: PROTON Temperature: 27 Study owner: vnmr1
Date collected: 2018-06-22 Solvent: cd3od Spectrometer: max-vnmrs500 Operator: vnmr1

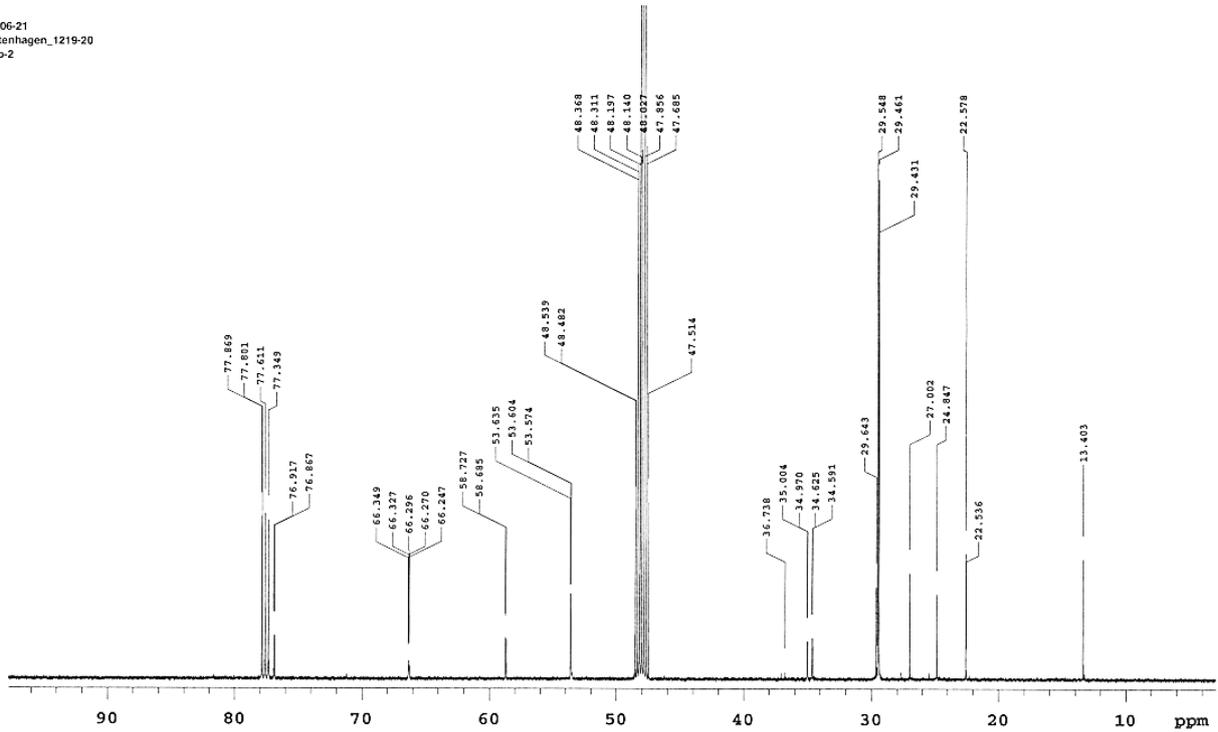
06-21
tuchenhagen_1219-20
b-2



¹³C-NMR

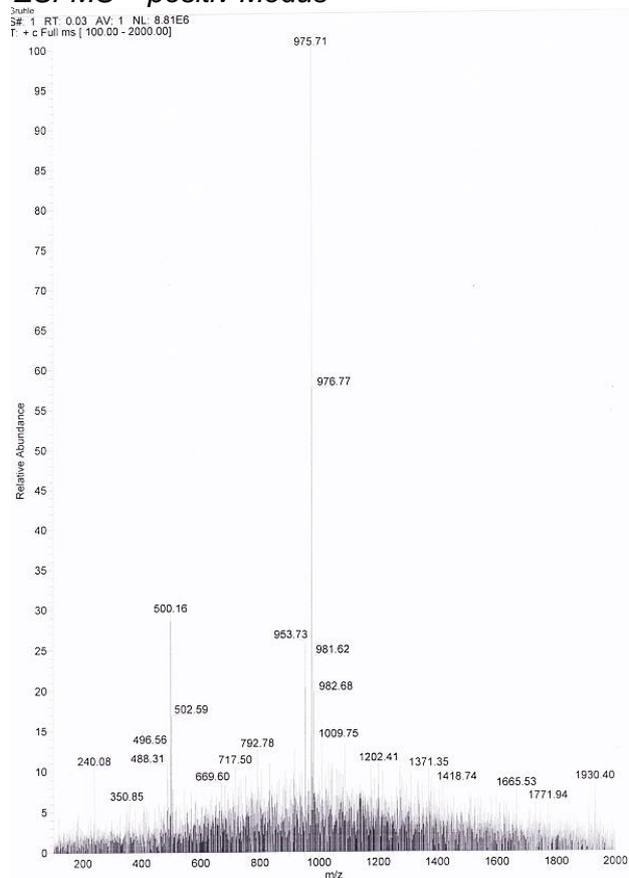
Sample Name: Tuchtenhagen_1219-20 Pulse sequence: CARBON Temperature: 27 Study owner: vnmr1
Date collected: 2018-06-22 Solvent: cd3od Spectrometer: max-vnmrs500 Operator: vnmr1

06-21
tuchenhagen_1219-20
b-2



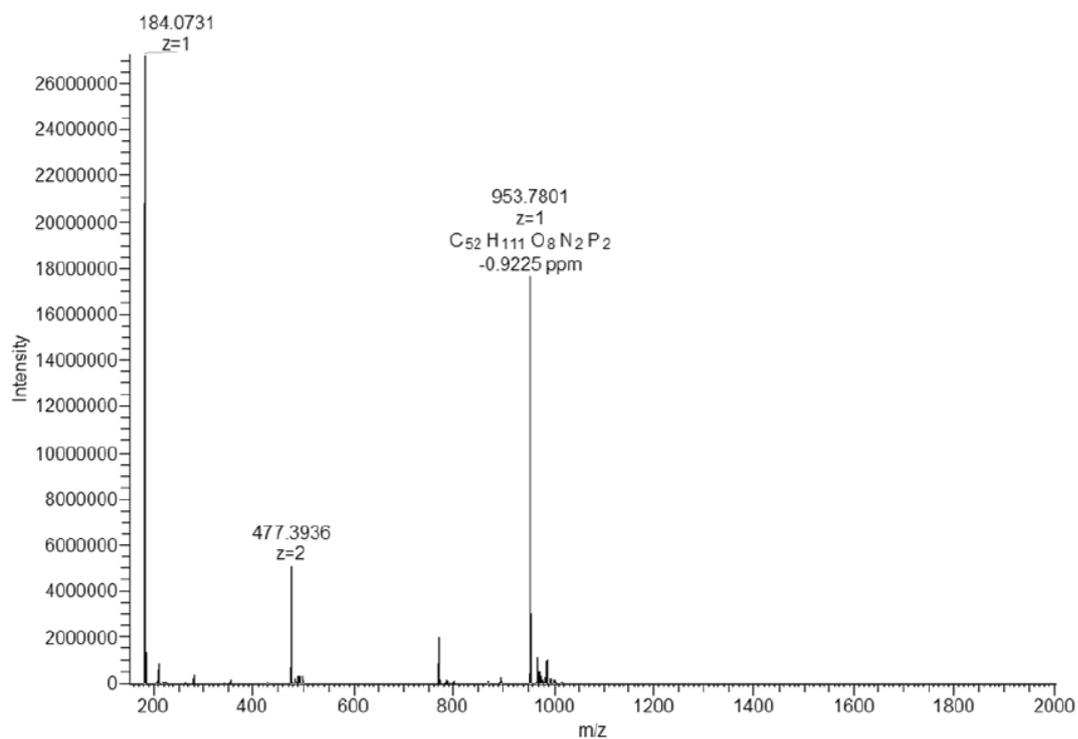
(1*RS*,32*RS*)-1,32-Dipentyl-dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethyl-phosphat] (PC-C32(1,32C5)-PC) – 101 ($M_G = 953,39$ g/mol)

ESI-MS – positiv Modus



HRMS – positiv Modus

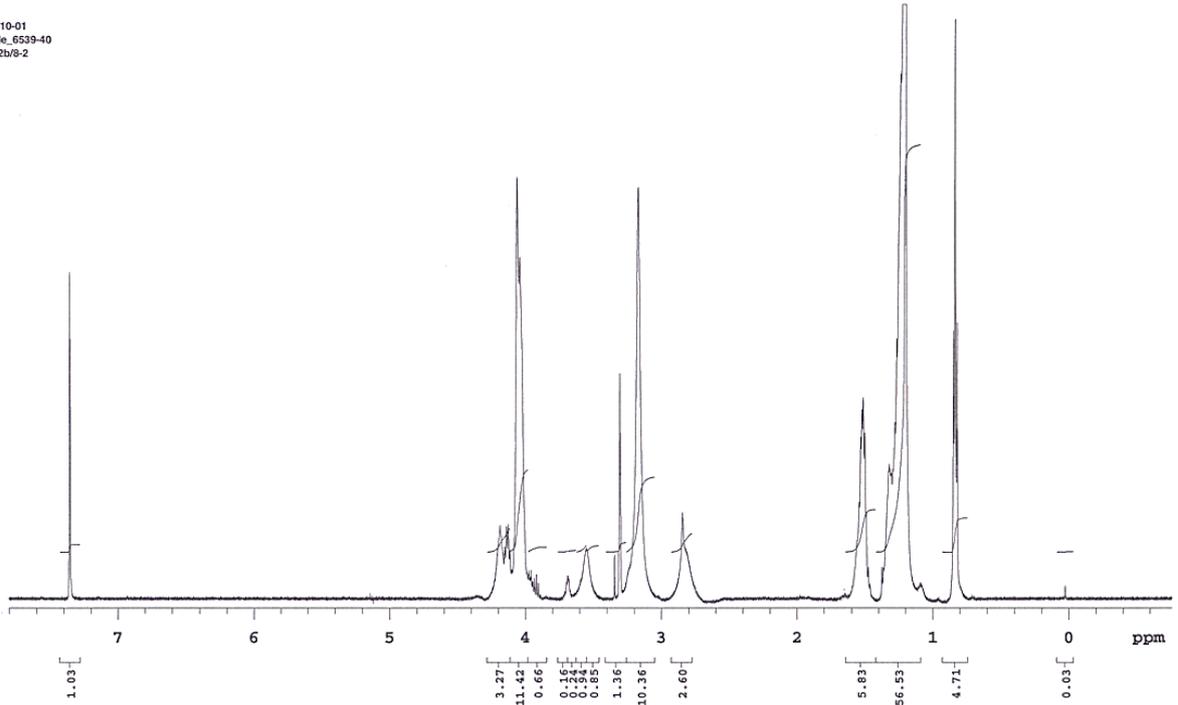
F: FTMS + p NSI Full ms



¹H-NMR

Sample Name **Gruhle_6539-40** Pulse sequence **PROTON** Temperature **27** Study owner **vnmr1**
Date collected **2019-10-02** Solvent **cd3od** Spectrometer **max-vnmrs500** Operator **vnmr1**

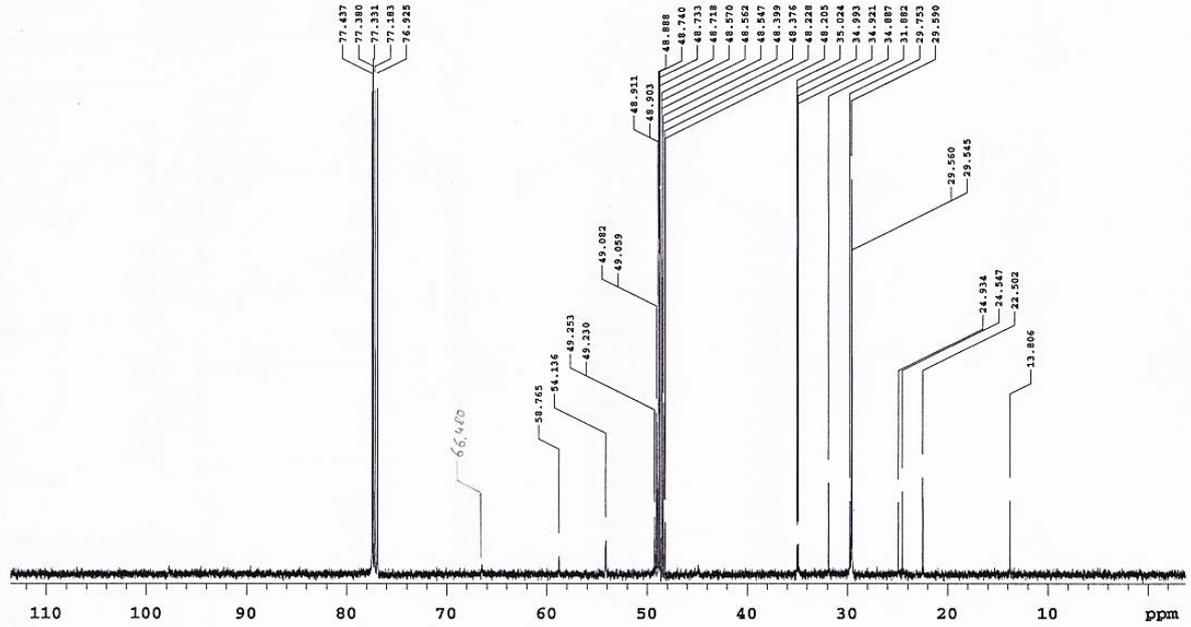
2019-10-01
Gruhle_6539-40
KG-42b/8-2



¹³C-NMR

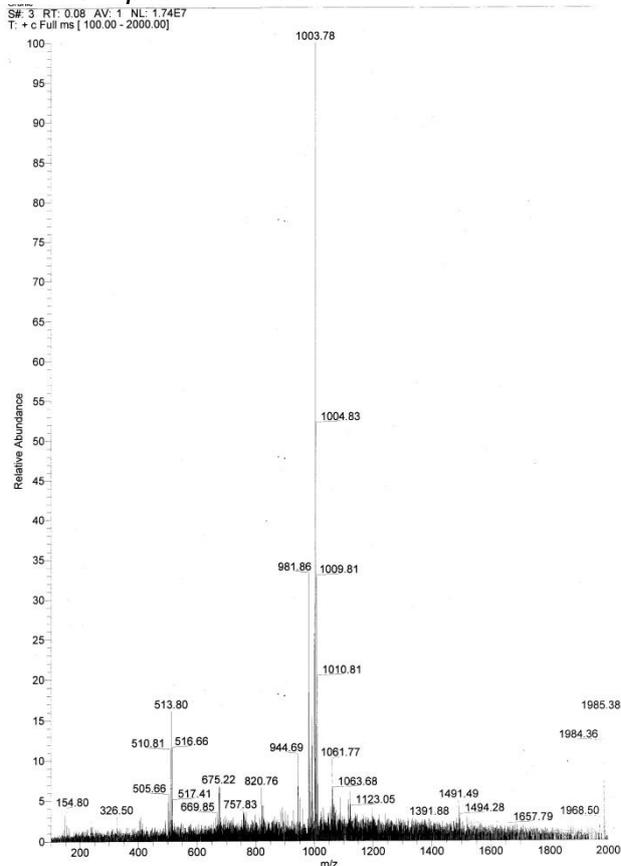
Sample Name **Gruhle_6539-40** Pulse sequence **CARBON** Temperature **27** Study owner **vnmr1**
Date collected **2019-10-02** Solvent **cd3od** Spectrometer **max-vnmrs500** Operator **vnmr1**

2019-10-01
Gruhle_6539-40
KG-42b/8-2



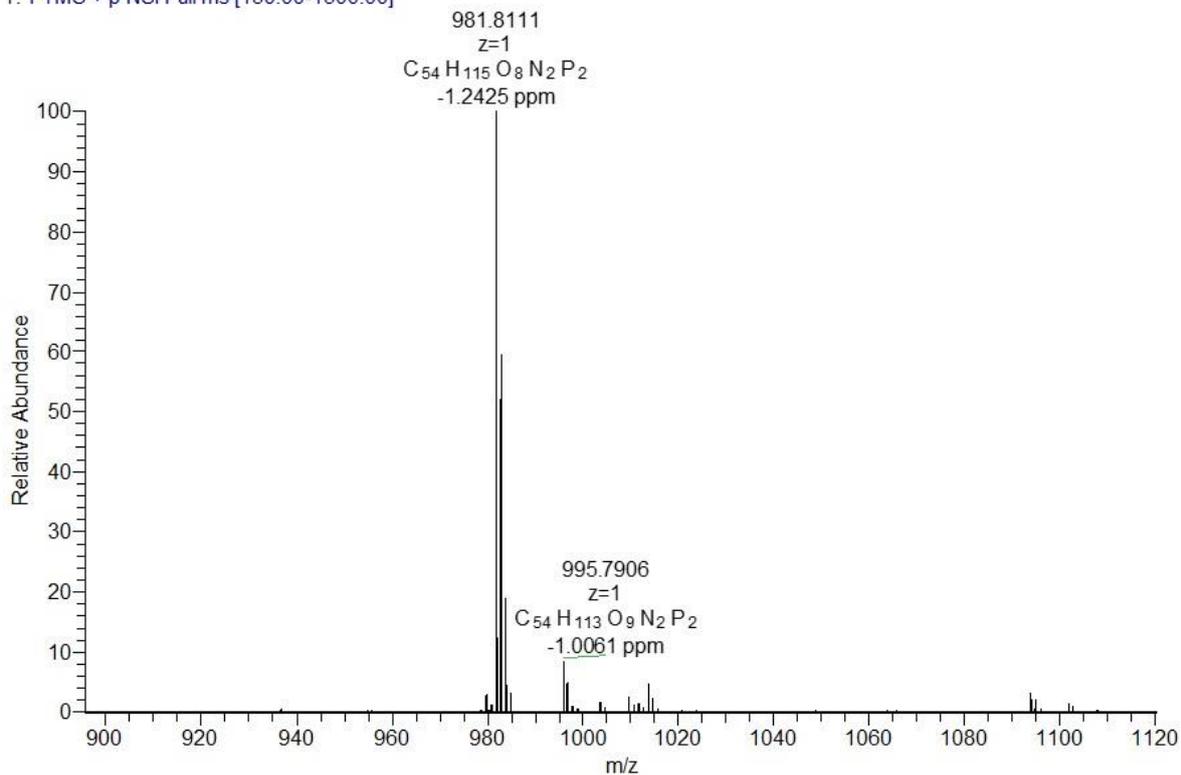
(1*RS*,32*RS*)-1,32-Dihexyldotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] (PC-C32(1,32C6)-PC) – 102 ($M_G = 981,44$ g/mol)

ESI-MS – positiv Modus



HRMS – positiv Modus

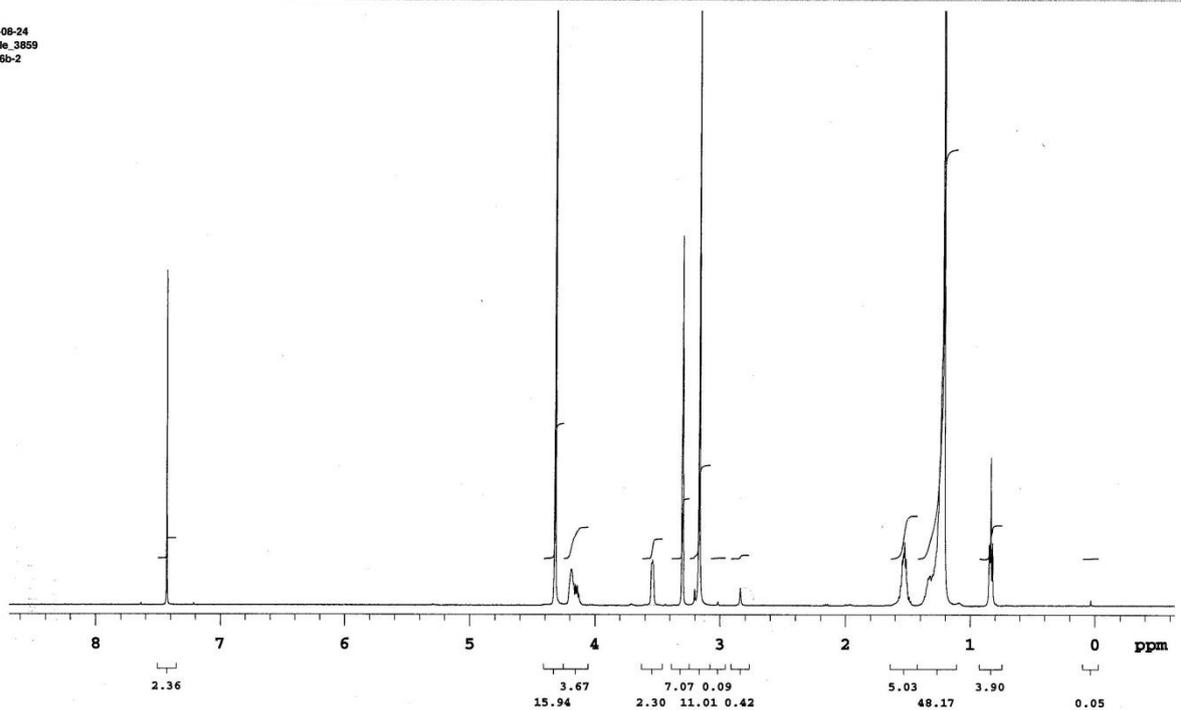
T: FTMS + p NSI Full ms [150.00-1500.00]



¹H-NMR

Sample Name **Gruhle_3859** Pulse sequence **PROTON** Temperature **27** Study owner **vnmr1**
Date collected **2017-08-24** Solvent **cd3od** Spectrometer **max2-vnmrs500** Operator **vnmr1**

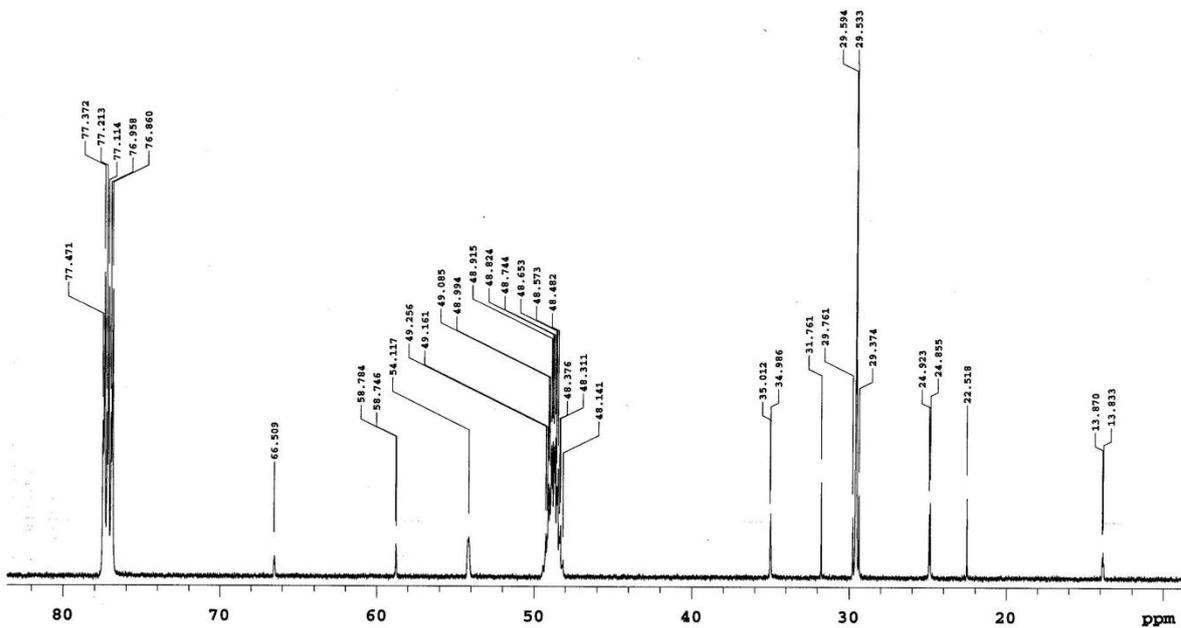
2017-08-24
Gruhle_3859
KG-26b-2



¹³C-NMR

Sample Name **Gruhle_3804-05** Pulse sequence **CARBON** Temperature **27** Study owner **vnmr1**
Date collected **2017-08-21** Solvent **cd3od** Spectrometer **max2-vnmrs500** Operator **vnmr1**

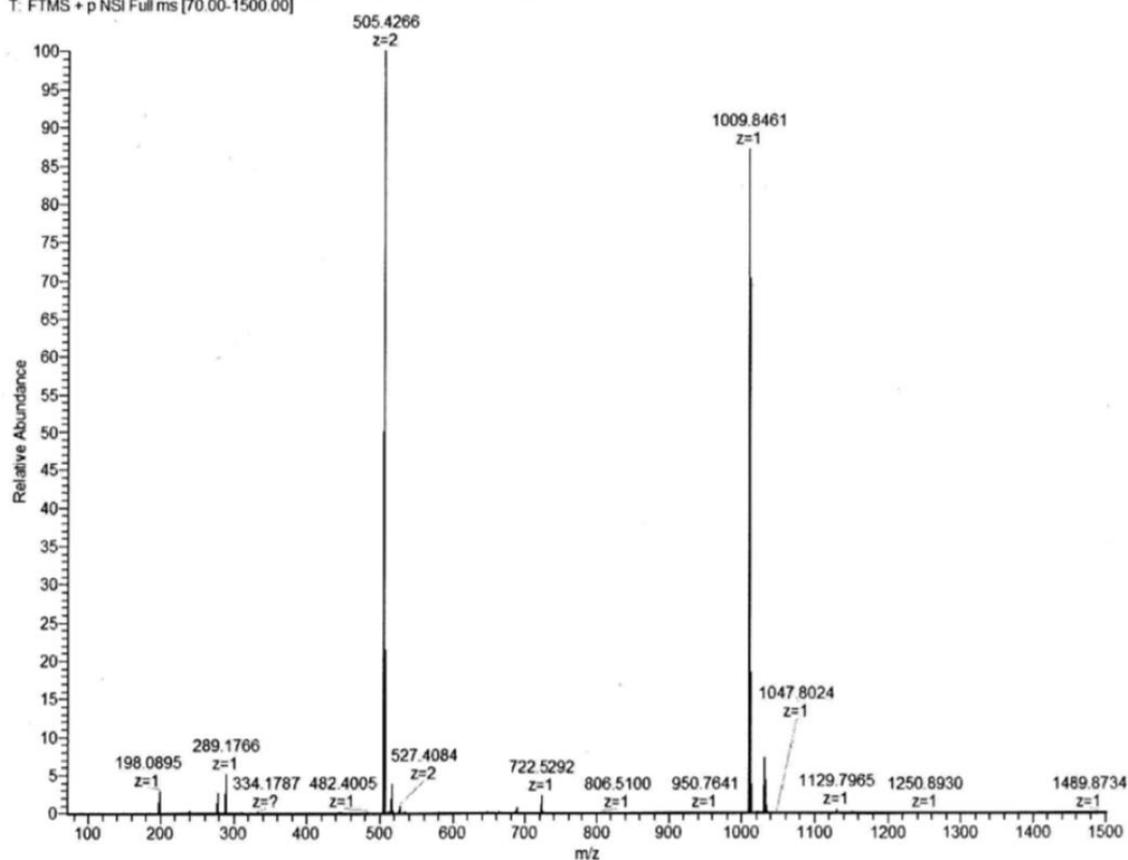
2017-08-21
Gruhle_3804-05
KG-26b-2



(1*RS*,32*RS*)-1,32-Diheptyldotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] (PC-C32(1,32C7)-PC) – 103 ($M_G = 1009,49 \text{ g/mol}$)

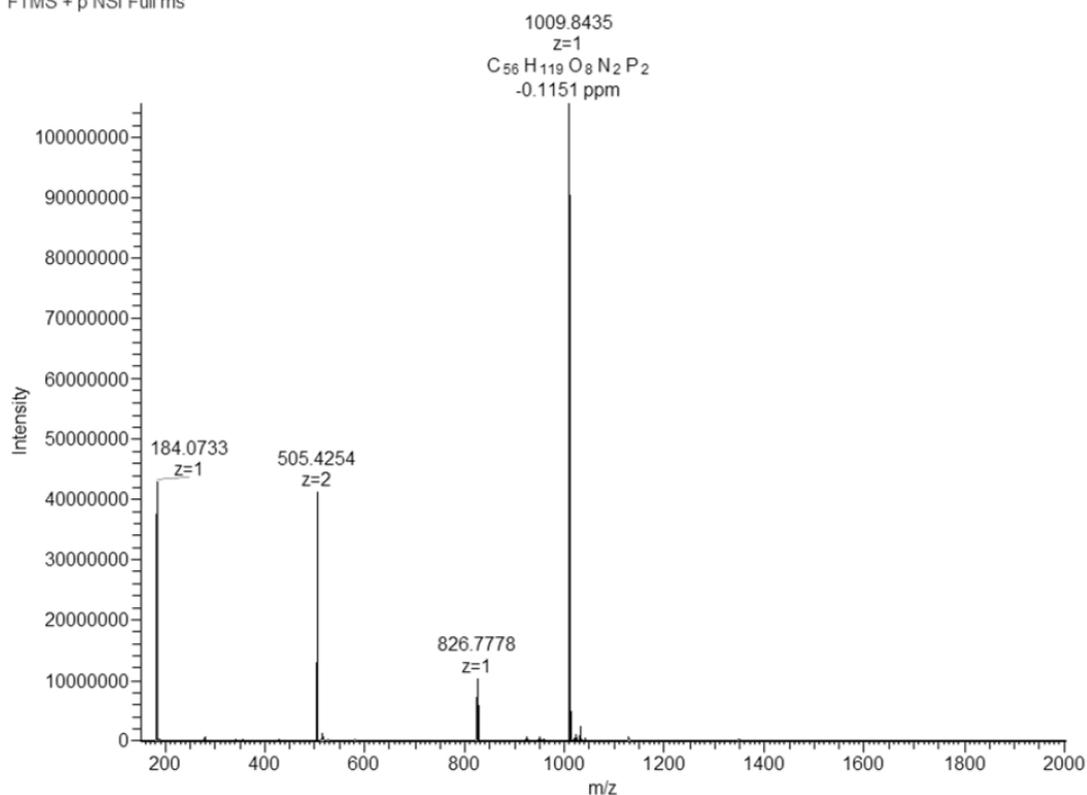
ESI-MS – positiv Modus

T: FTMS + p NSI Full ms [70.00-1500.00]



HRMS – positiv Modus

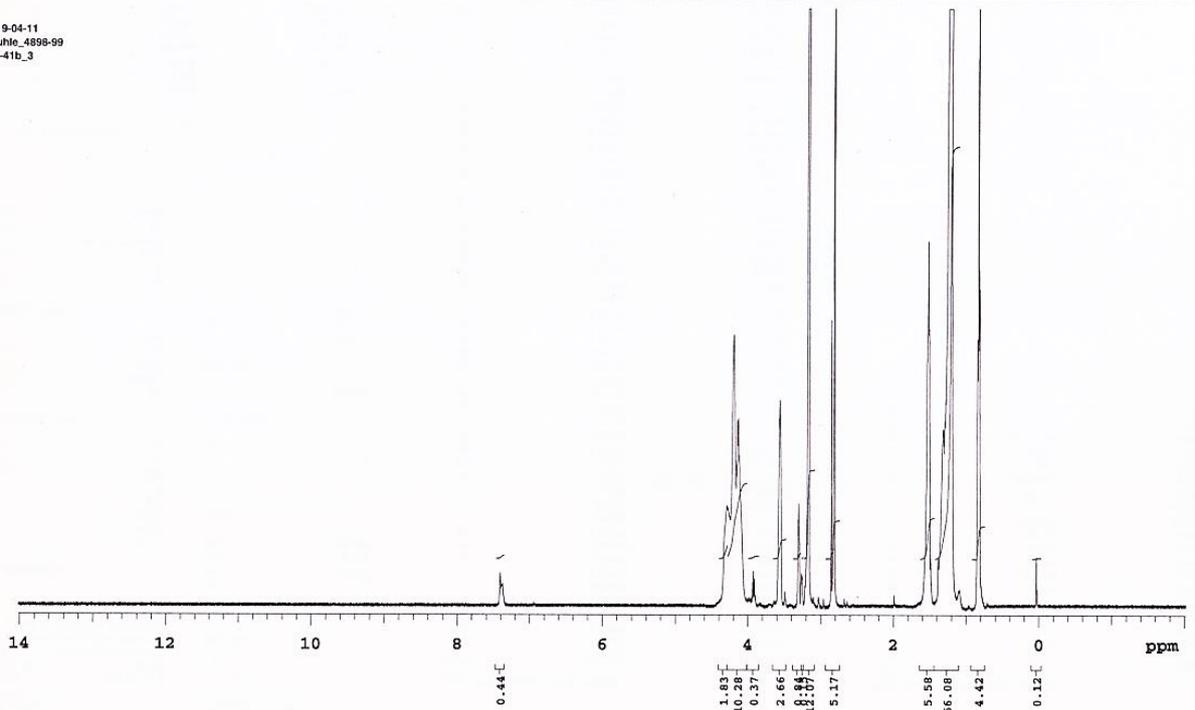
F: FTMS + p NSI Full ms



¹H-NMR

Sample Name **Gruhle_4898-99** Pulse sequence **PROTON** Temperature **27** Study owner **vnmr1**
Date collected **2019-04-11** Solvent **cd3od** Spectrometer **max-vnmrs500** Operator **vnmr1**

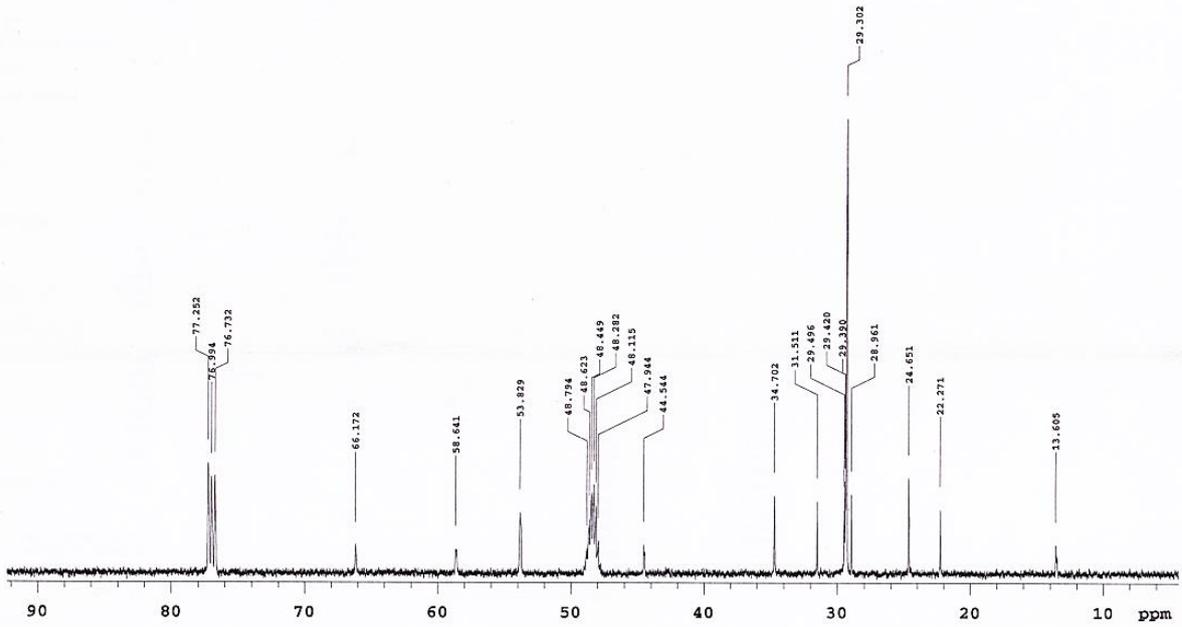
2019-04-11
Gruhle_4898-99
KG-41b_3



¹³C-NMR

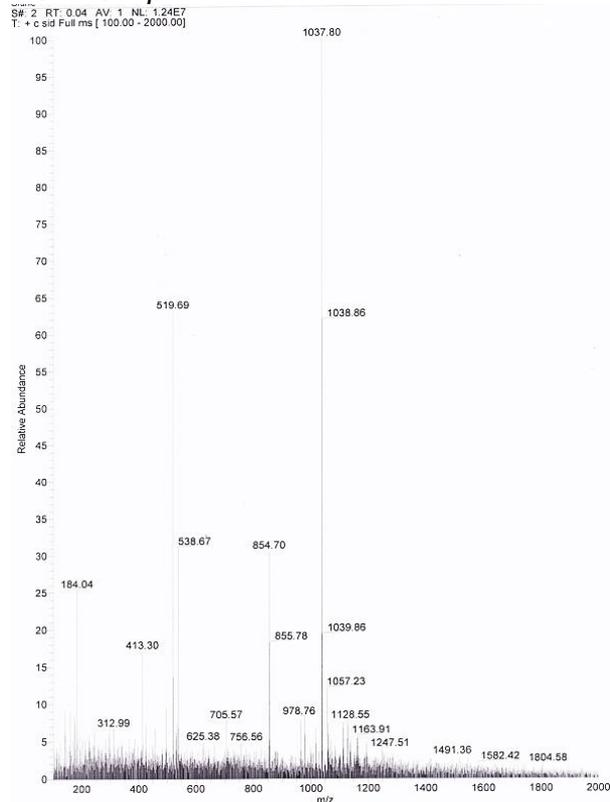
Sample Name **Gruhle_4898-99** Pulse sequence **CARBON** Temperature **27** Study owner **vnmr1**
Date collected **2019-04-10** Solvent **cdcl3** Spectrometer **max-vnmrs500** Operator **vnmr1**

2019-04-10
Gruhle_4898-99
KG-41b-3

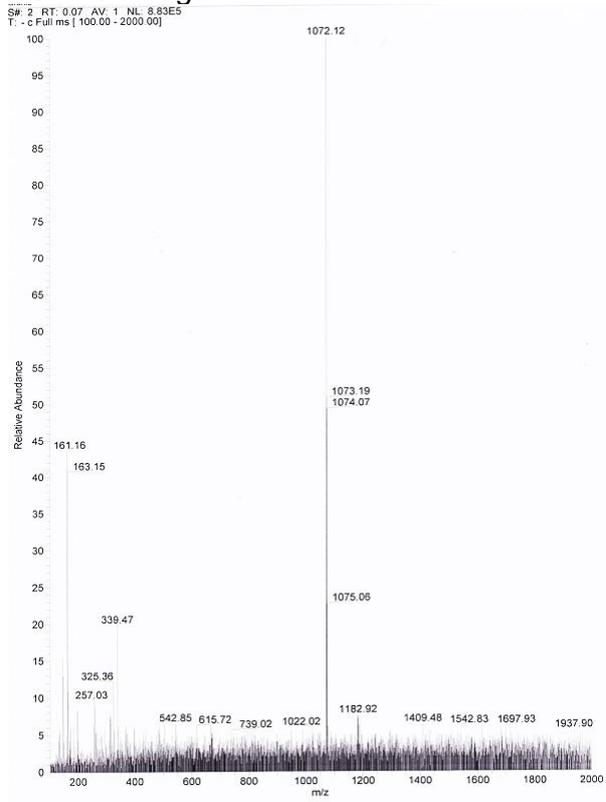


**(1*RS*,32*RS*)-1,32-Dioctyldotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat]
(PC-C32(1,32C8)-PC) – 104 ($M_G = 1037,55 \text{ g/mol}$)**

ESI-MS – positiv Modus

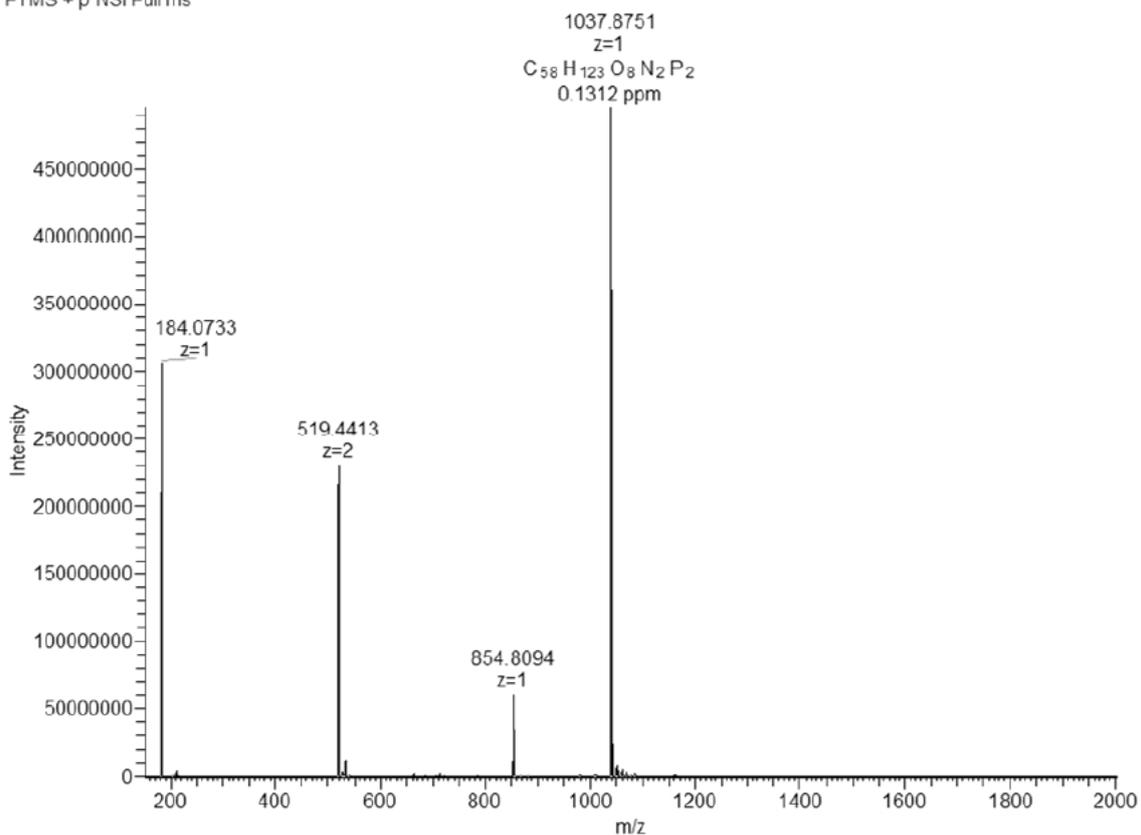


ESI-MS – negativ Modus



HRMS – positiv Modus

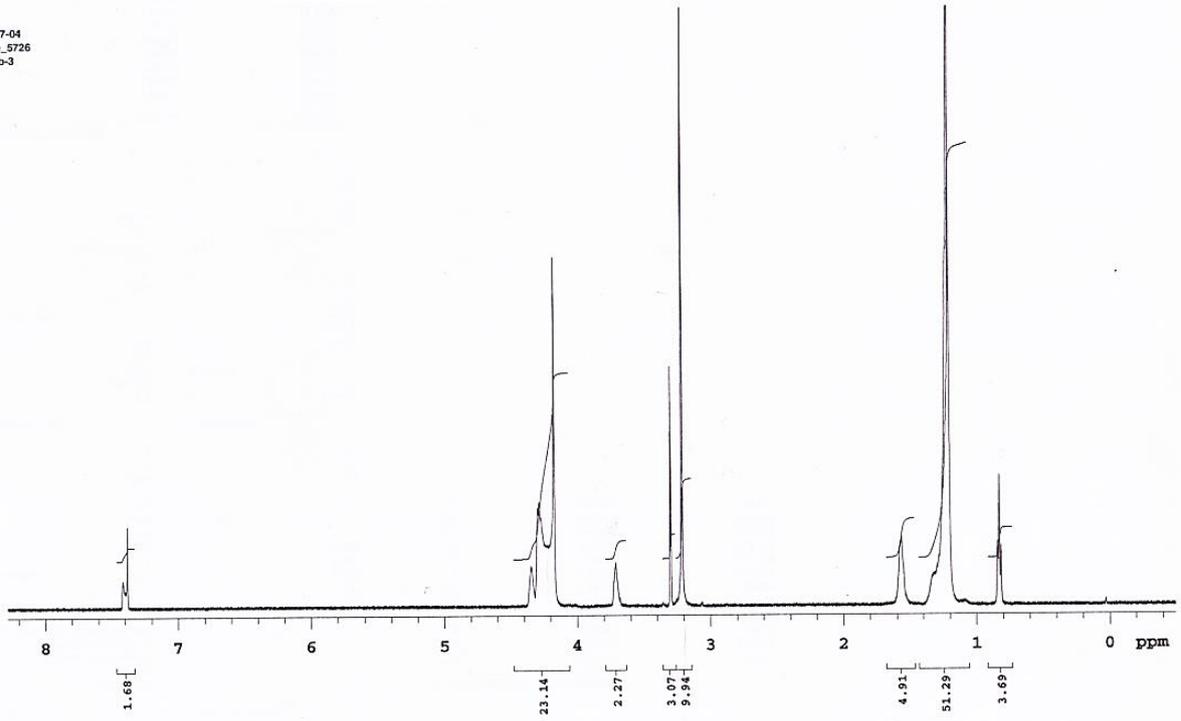
F: FTMS + p NSI Full ms



¹H-NMR

Sample Name **Gruhle_5726** Pulse sequence **PROTON** Temperature **27** Study owner **vnmr1**
Date collected **2019-07-04** Solvent **cd3od** Spectrometer **max-vnmrs500** Operator **vnmr1**

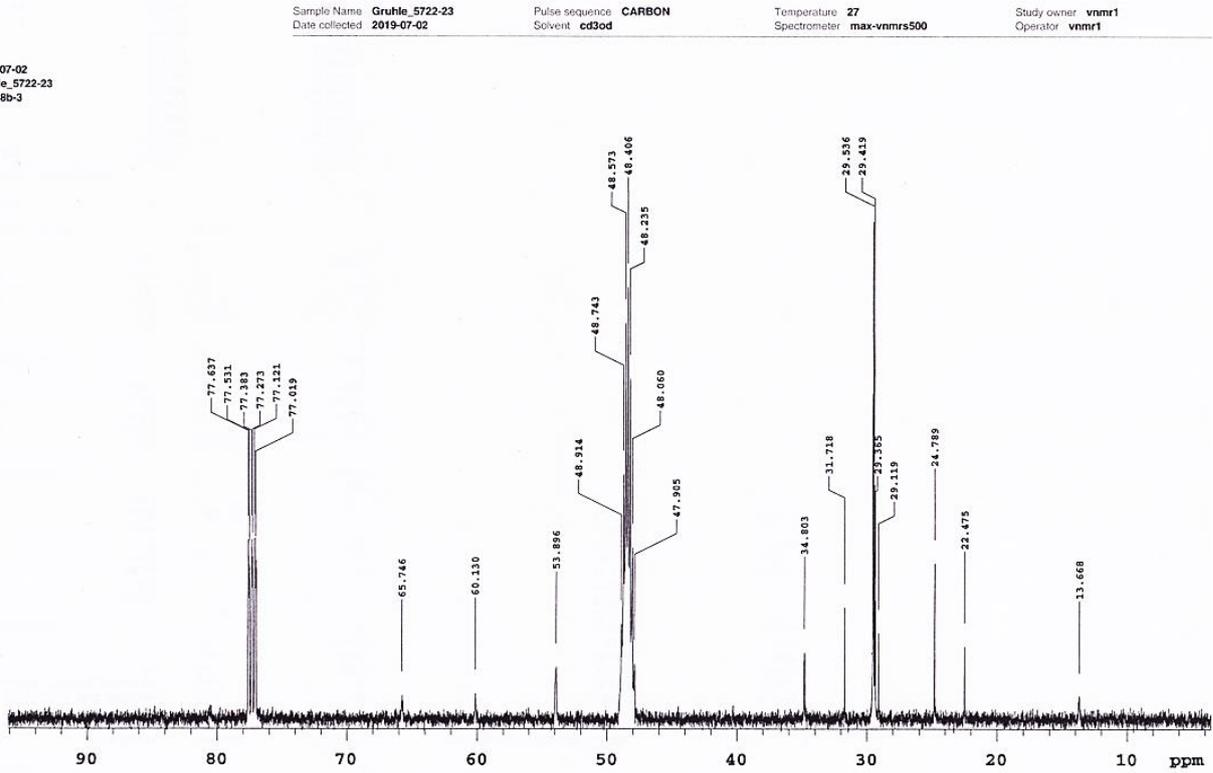
2019-07-04
Gruhle_5726
KG-38b-3



¹³C-NMR

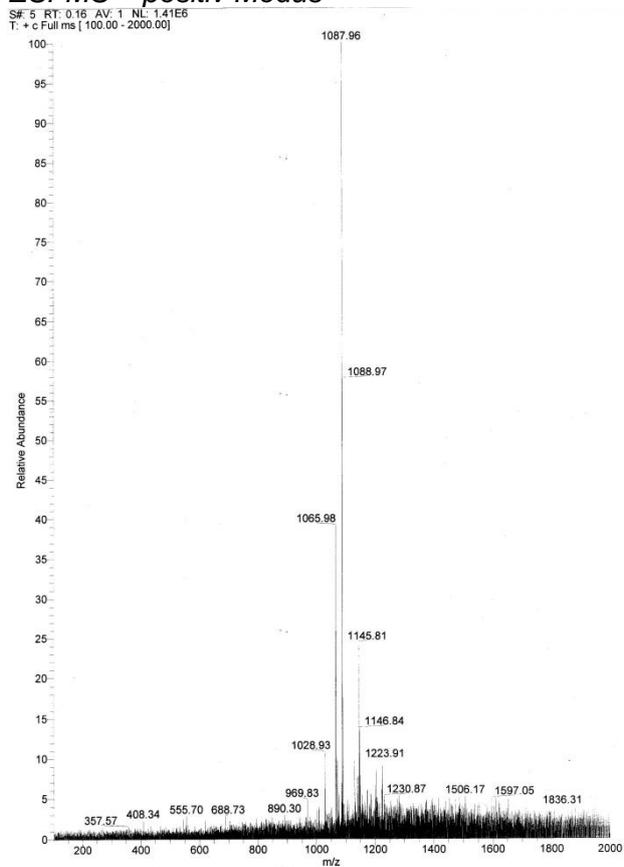
Sample Name **Gruhle_5722-23** Pulse sequence **CARBON** Temperature **27** Study owner **vnmr1**
Date collected **2019-07-02** Solvent **cd3od** Spectrometer **max-vnmrs500** Operator **vnmr1**

2019-07-02
Gruhle_5722-23
KG_38b-3



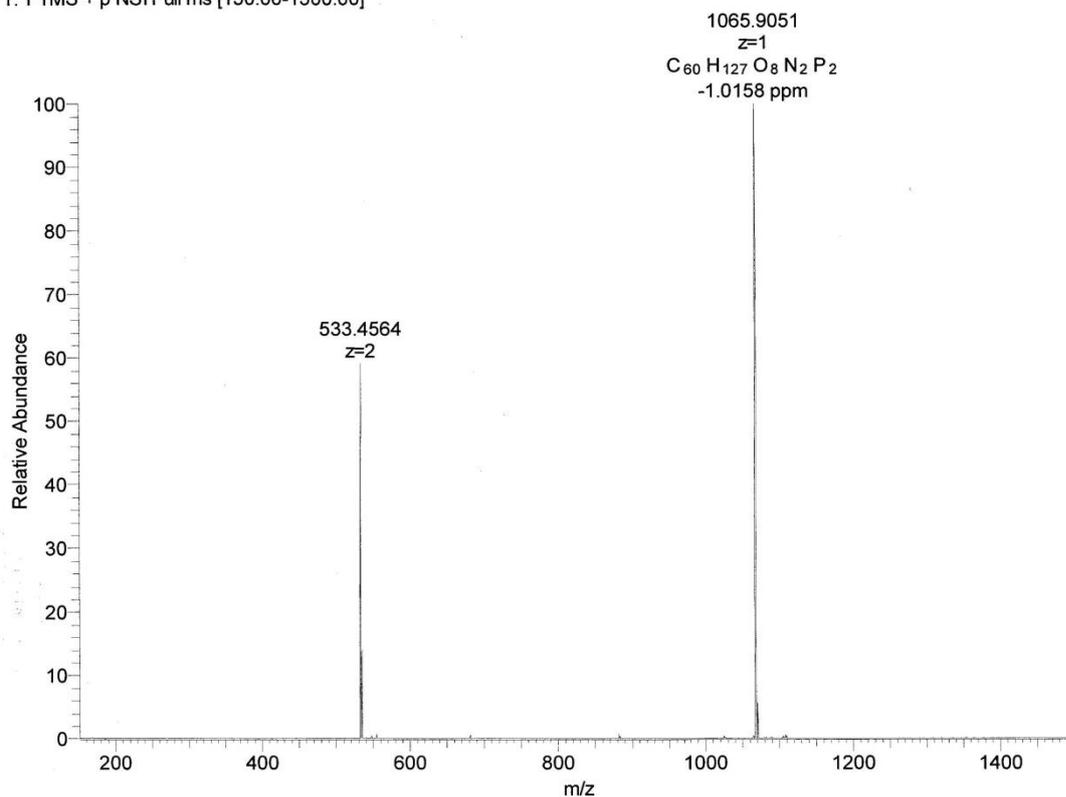
(1*RS*,32*RS*)-1,32-Dinonyldotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethyl-phosphat] (PC-C32(1,32C9)-PC) – 105 (M_G = 1065,60 g/mol)

ESI-MS – positiv Modus



HRMS – positiv Modus

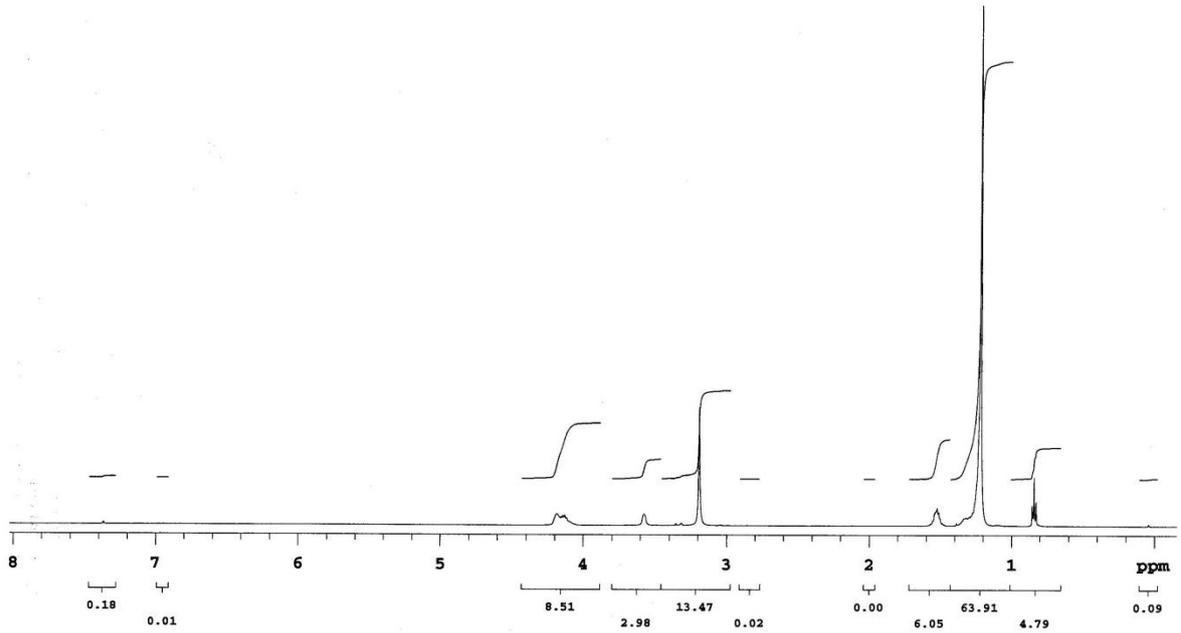
T: FTMS + p NSI Full ms [150.00-1500.00]



¹H-NMR

Sample Name **Gruhle_3578-79** Pulse sequence **PROTON** Temperature **27** Study owner **vnmr1**
Date collected **2017-08-02** Solvent **cd3od** Spectrometer **max2-vnmrs500** Operator **vnmr1**

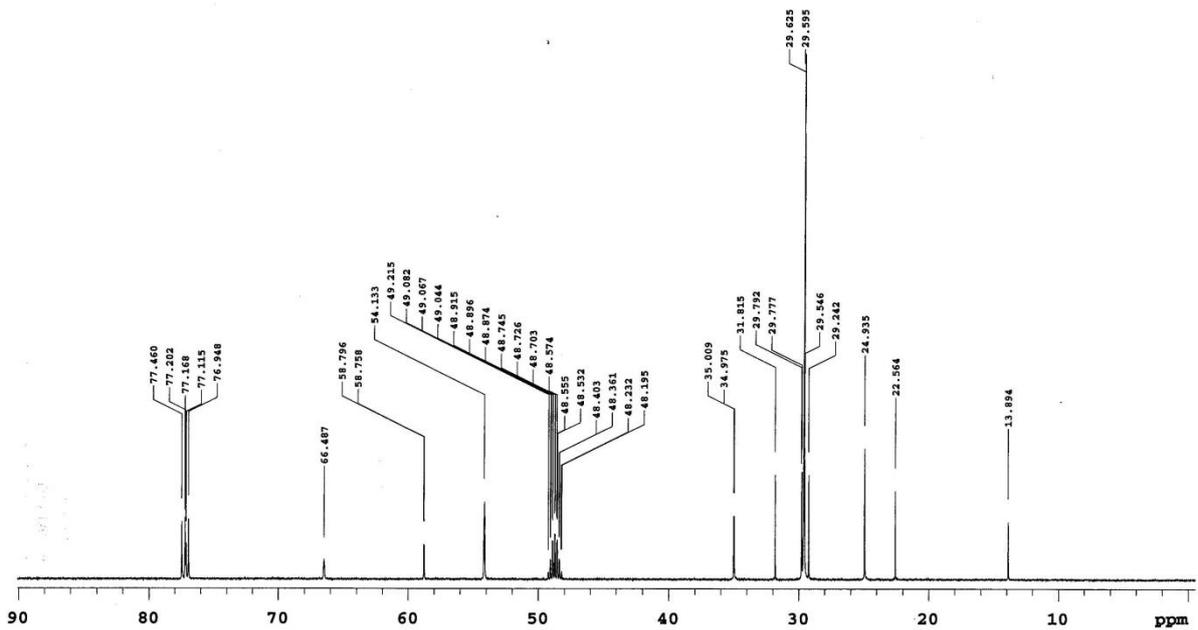
2017-08-02
Gruhle_3578-79
KG-27b-3



¹³C-NMR

Sample Name **Gruhle_3578-79** Pulse sequence **CARBON** Temperature **27** Study owner **vnmr1**
Date collected **2017-08-02** Solvent **cd3od** Spectrometer **max2-vnmrs500** Operator **vnmr1**

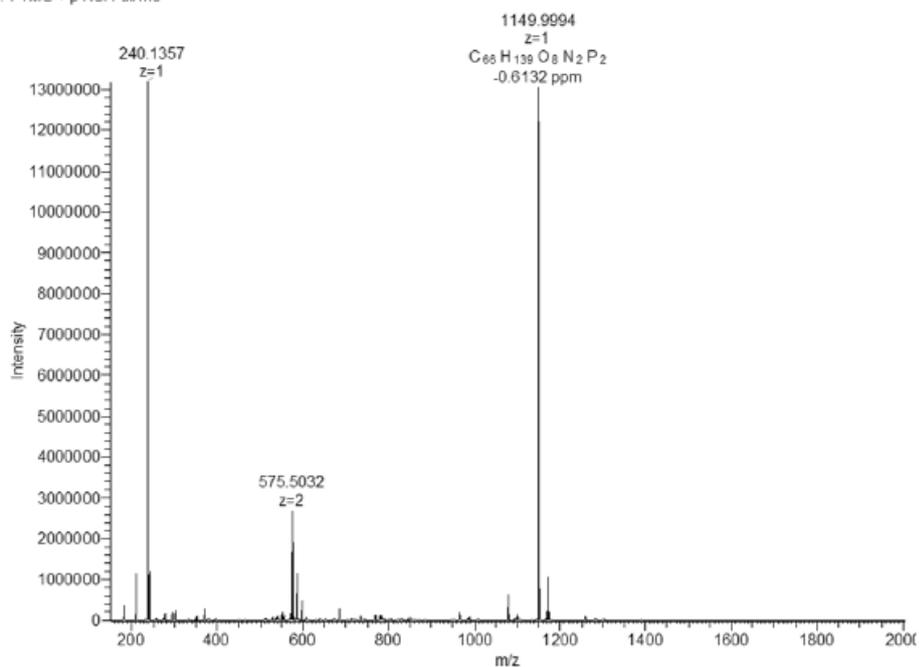
2017-08-02
Gruhle_3578-79
KG-27b-3



(1*RS*,32*RS*)-1,32-Didodecyldotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethyl-phosphat] (PC-C32(1,32C12)-PC) – 106 (M_G = 1149,76 g/mol)

HRMS – positiv Modus

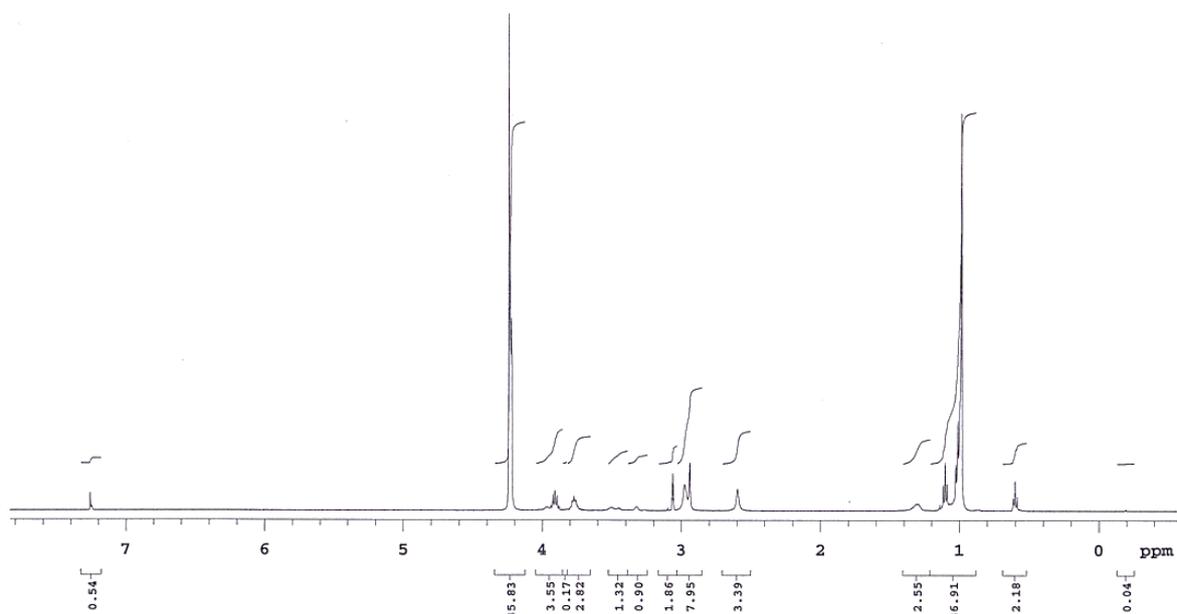
F: FTMS + p NSI Full ms



¹H-NMR

Sample Name **Gruhle_6622-23** Pulse sequence **PROTON** Temperature **27** Study owner **vnmr1**
Data collected **2019-10-10** Solvent **cd3od** Spectrometer **max-vnmr500** Operator **vnmr1**

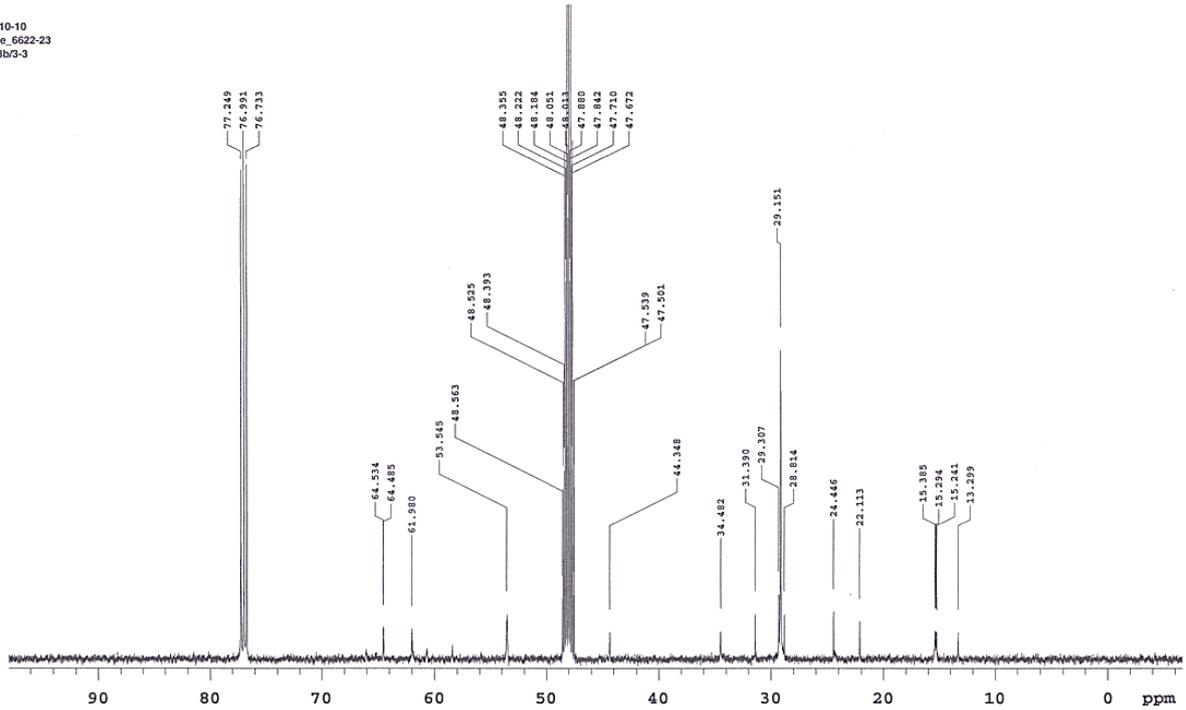
2019-10-10
Gruhle_6622-23
KG-33b/3-3



¹³C-NMR

Sample Name **Gruhle_6622-23** Pulse sequence **CARBON** Temperature **27** Study owner **vnmr1**
Date collected **2019-10-10** Solvent **cd3od** Spectrometer **max-vnmrs500** Operator **vnmr1**

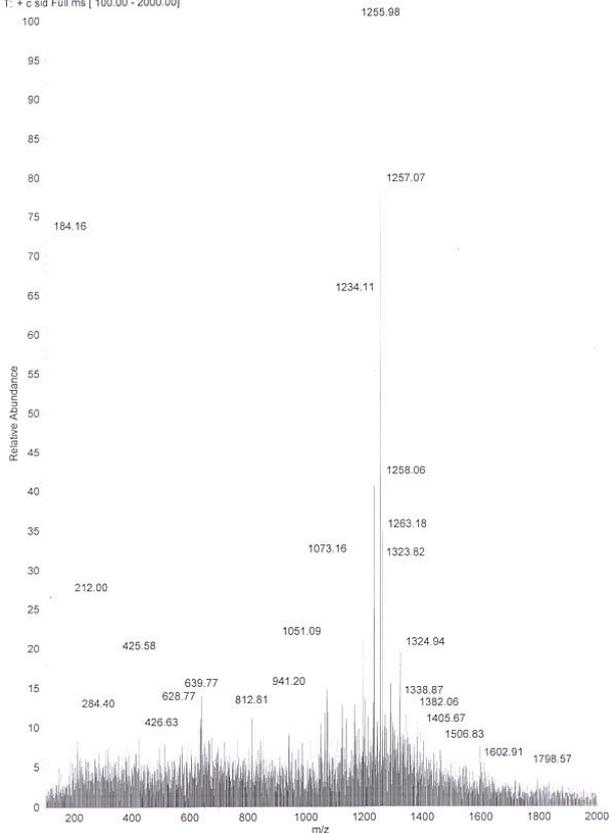
2019-10-10
Gruhle_6622-23
KG-33b/3-3



(1RS,32RS)-1,32-Dipentadecyldotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethyl-phosphat] (PC-C32(1,32C15)-PC) – 107 (M_G = 1233,92 g/mol)

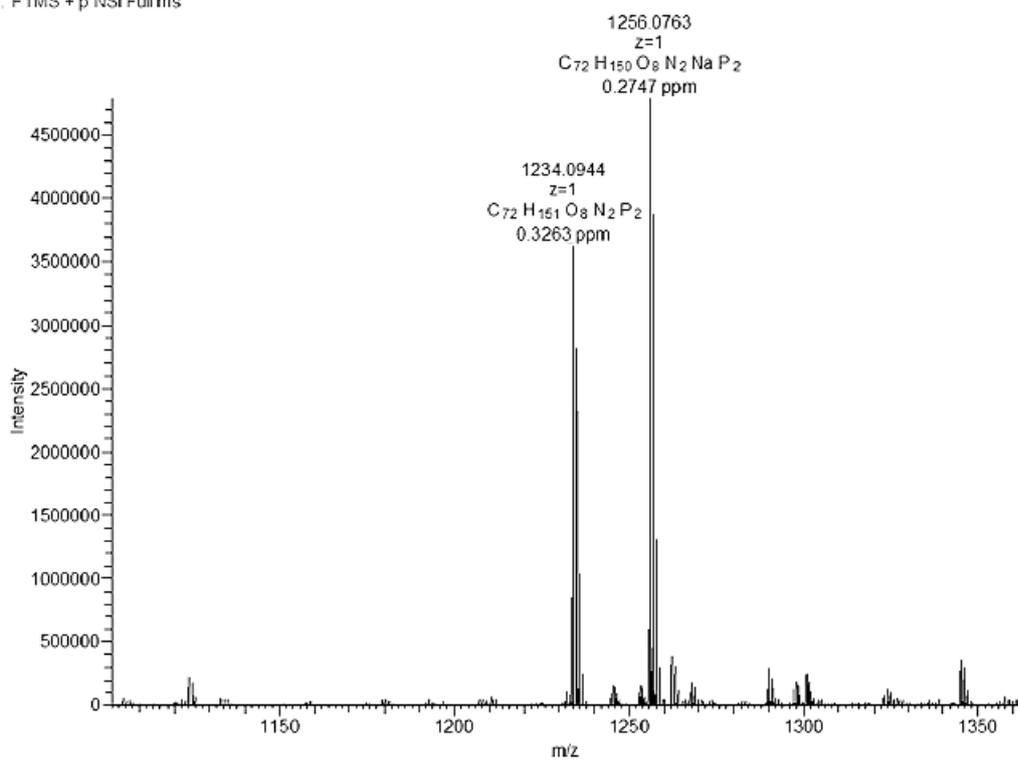
ESI-MS – positiv Modus

S# 1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 1.43EG
T: + c sid Full ms [100.00 - 2000.00]



HRMS – positiv Modus

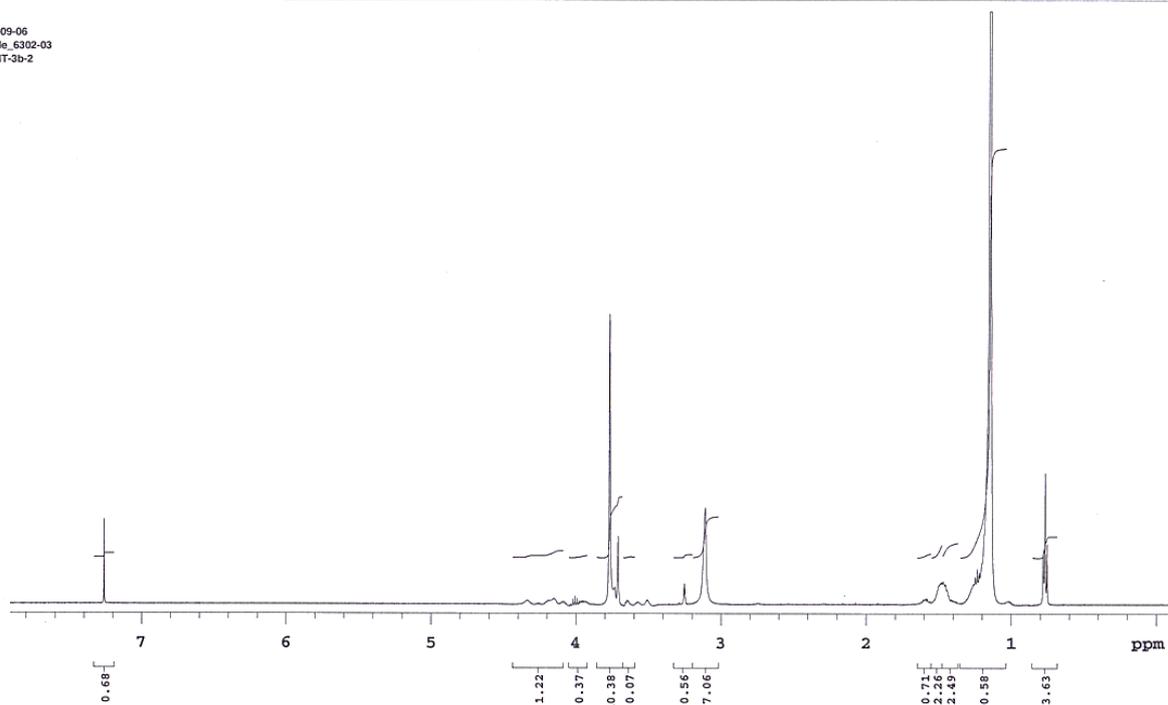
F: FTMS + p NSI Fullms



¹H-NMR

Sample Name: **Gruhle_6302-03** Pulse sequence: **PROTON** Temperature: **27** Study owner: **vnmr1**
Date collected: **2019-09-06** Solvent: **cd3od** Spectrometer: **max-vnmrs500** Operator: **vnmr1**

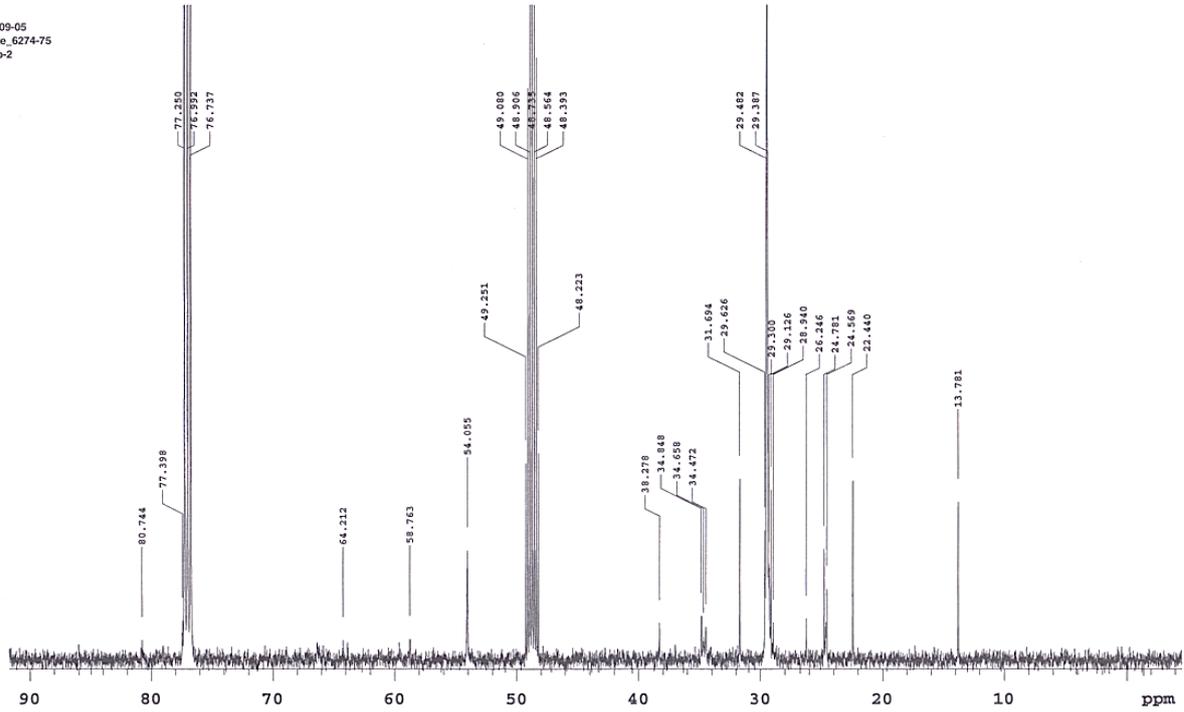
2019-09-06
Gruhle_6302-03
KG-MT-3b-2



¹³C-NMR

Sample Name **Grühle_6274-75** Pulse sequence **CARBON** Temperature **27** Study owner **vnmr1**
Date collected **2019-09-05** Solvent **cd3od** Spectrometer **max-vnmrs500** Operator **vnmr1**

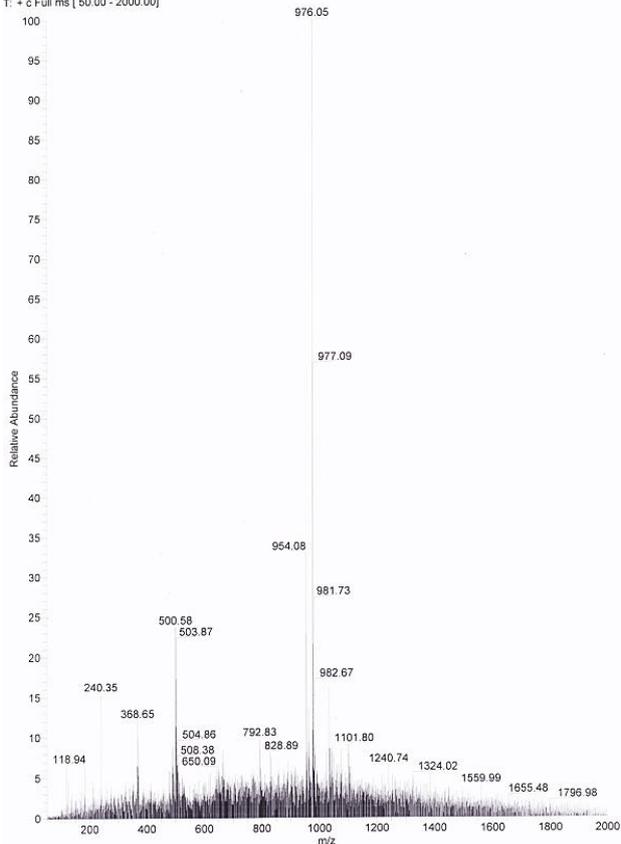
2019-09-05
Grühle_6274-75
MT-3b-2



(1RS,32RS)-1,32-Di(3-methylbutyl)dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] (PC-C32(1,32Amyl)-PC) – 108 ($M_G = 953,39$ g/mol)

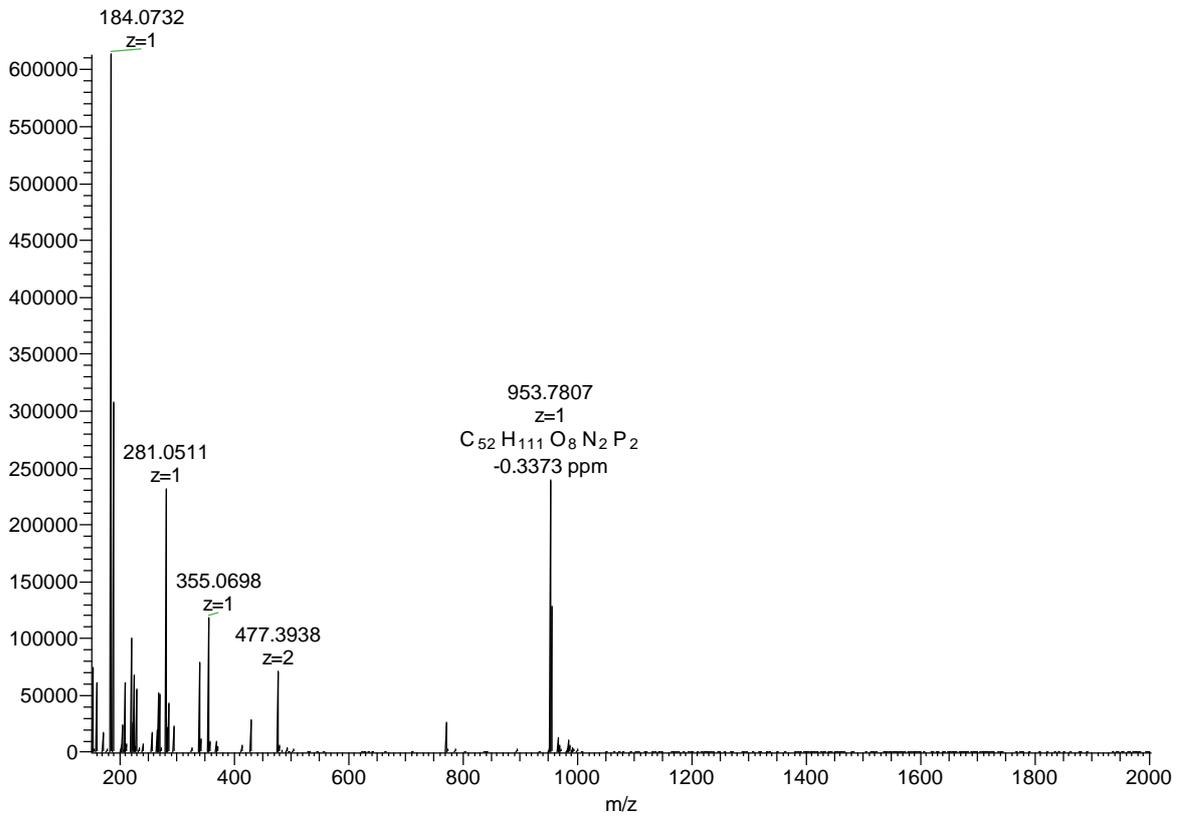
ESI-MS – positiv Modus

SF: 1 RT: 0.03 AV: 1 NL: 7.31E6
T: + c Full.ms (60.00 - 2000.00)



HRMS – positiv Modus

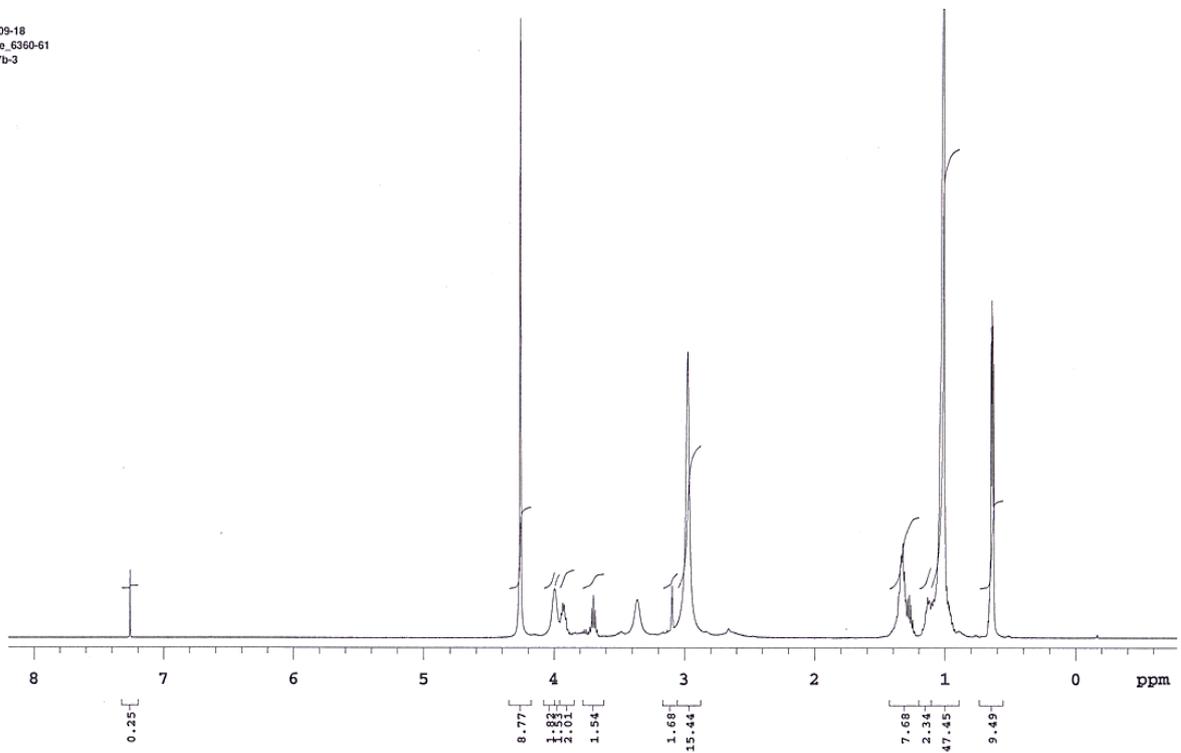
F: FTMS + p NSI Full ms



¹H-NMR

Sample Name **Gruhle_6360-61** Pulse sequence **PROTON** Temperature **27** Study owner **vnmr1**
Date collected **2019-09-18** Solvent **cd3od** Spectrometer **max-vnmrs500** Operator **vnmr1**

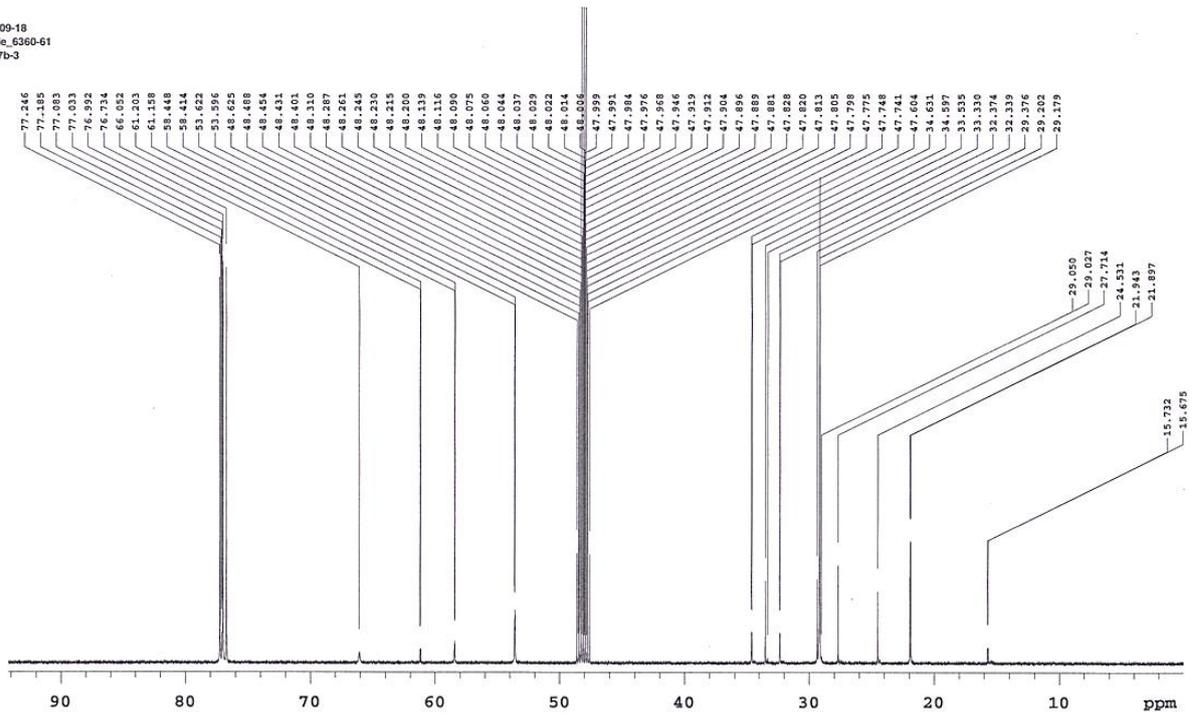
2019-09-18
Gruhle_6360-61
KG-47b-3



¹³C-NMR

Sample Name **Gruhle_6360-61** Pulse sequence **CARBON** Temperature **27** Study owner **vnmr1**
Date collected **2019-09-18** Solvent **cd3od** Spectrometer **max-vnmrs500** Operator **vnmr1**

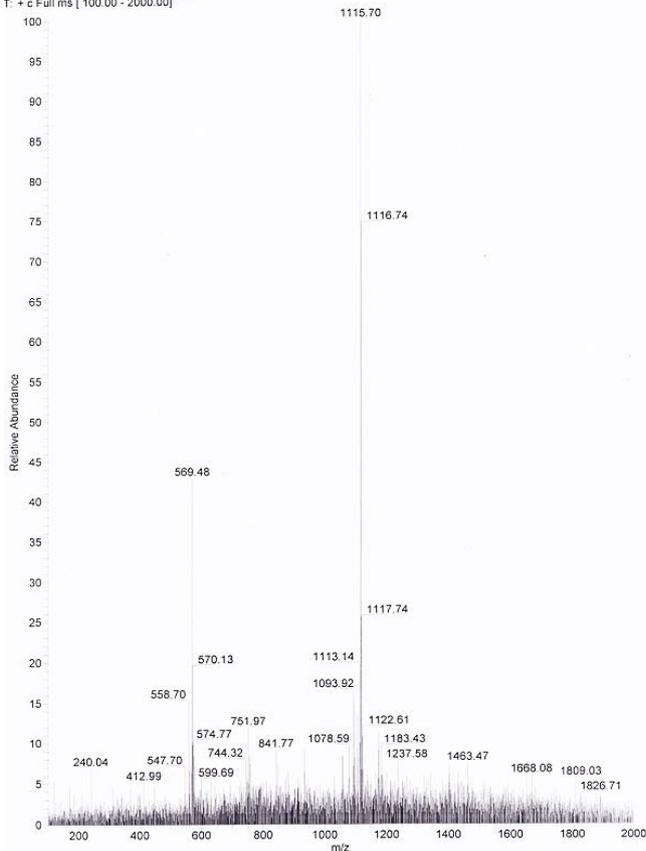
2019-09-18
Gruhle_6360-61
KG-47b-3



(1R,32R)-1,32-Di[(3R)-3,7-dimethyloctyl]dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] (PC-C32(1,32Geranyl)-PC) – 109 (M_G = 1093,65 g/mol)

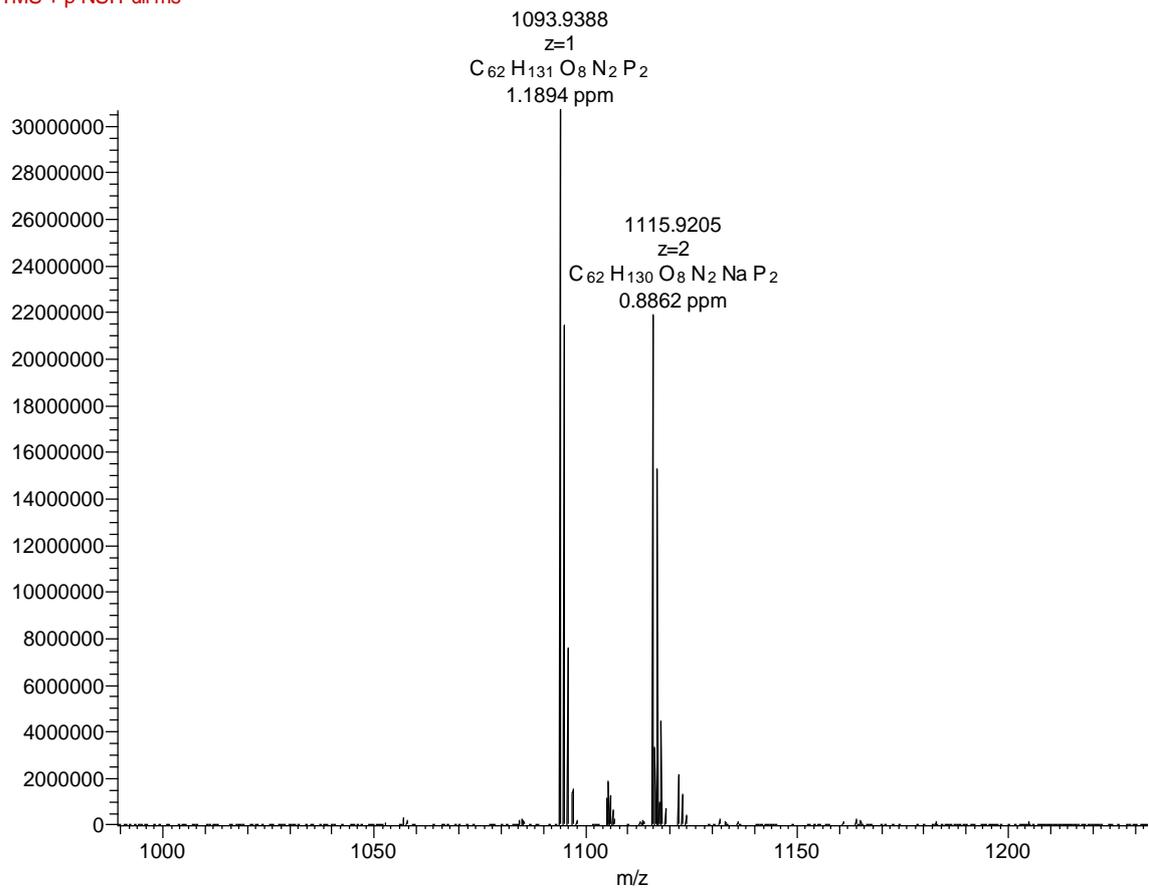
ESI-MS – positiv Modus

S# 1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 1.93E7
T: + c Full ms [100.00 - 2000.00]



HRMS – positiv Modus

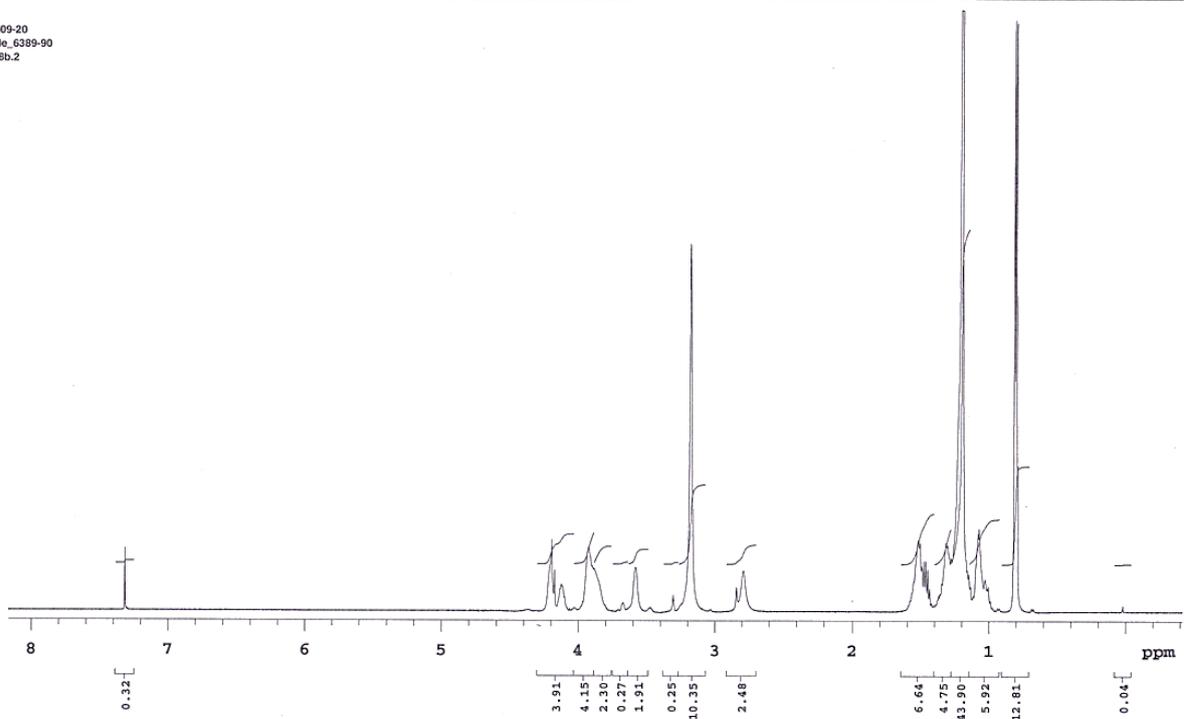
F: FTMS + p NSI Full ms



¹H-NMR

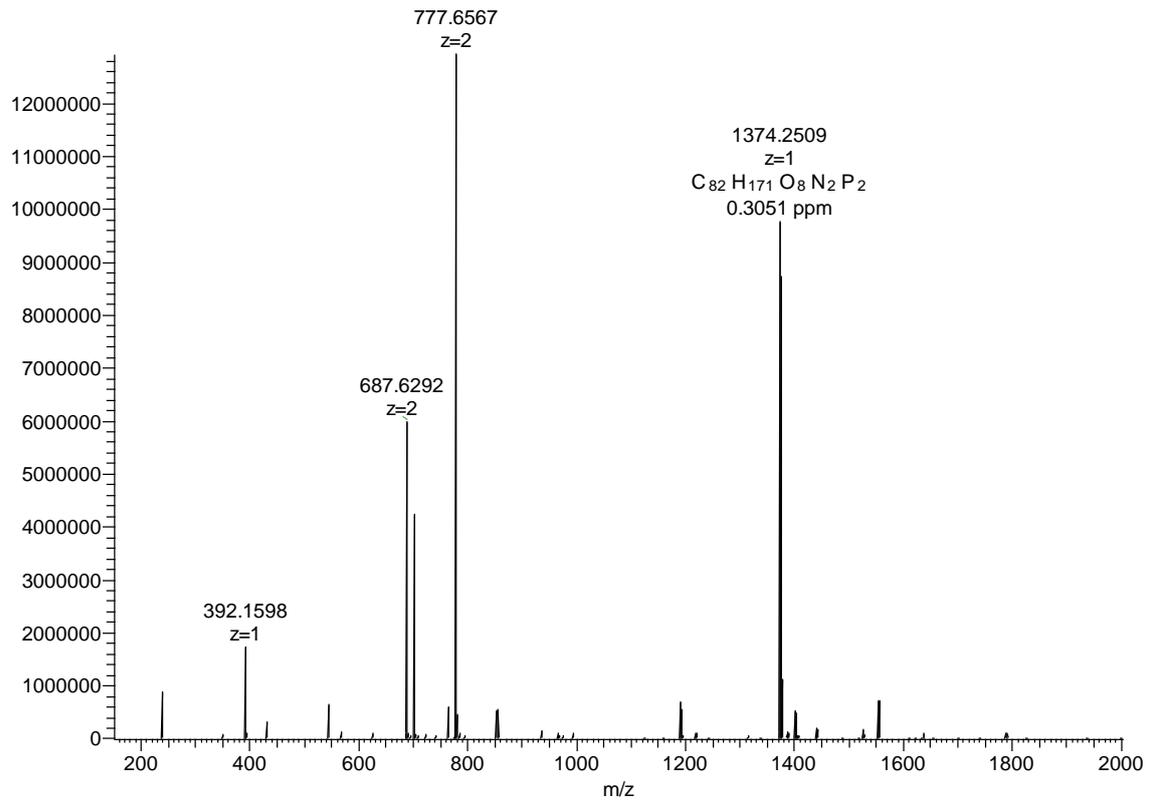
Sample Name: **Gruhle_6389-90** Pulse sequence: **PROTON** Temperature: **27** Study owner: **vnmr1**
Date collected: **2019-09-21** Solvent: **cd3od** Spectrometer: **max-vnmrs500** Operator: **vnmr1**

2019-09-20
Gruhle_6389-90
KG-48b.2



HRMS – positiv Modus

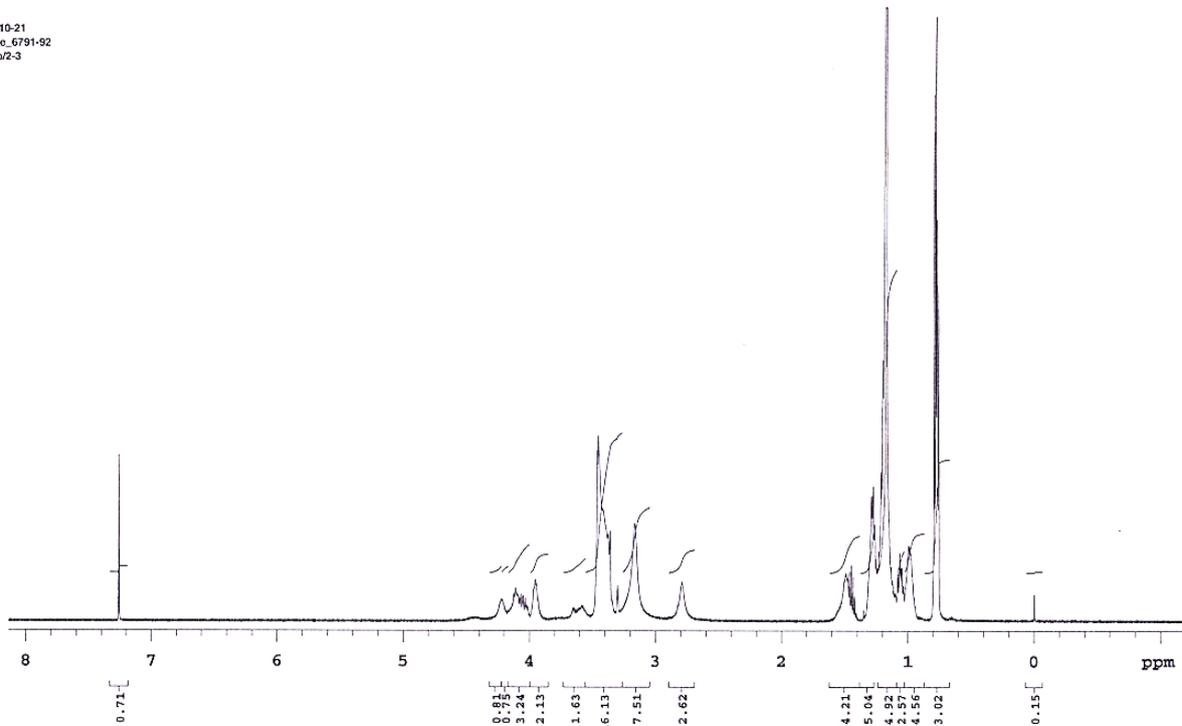
F: FTMS + p NSI Full ms



¹H-NMR

Sample Name: **Gruhle_6791-92** Pulse sequence: **PROTON** Temperature: **27** Study owner: **vnmr1**
Date collected: **2019-10-22** Solvent: **cdcl3** Spectrometer: **max-vnmrs500** Operator: **vnmr1**

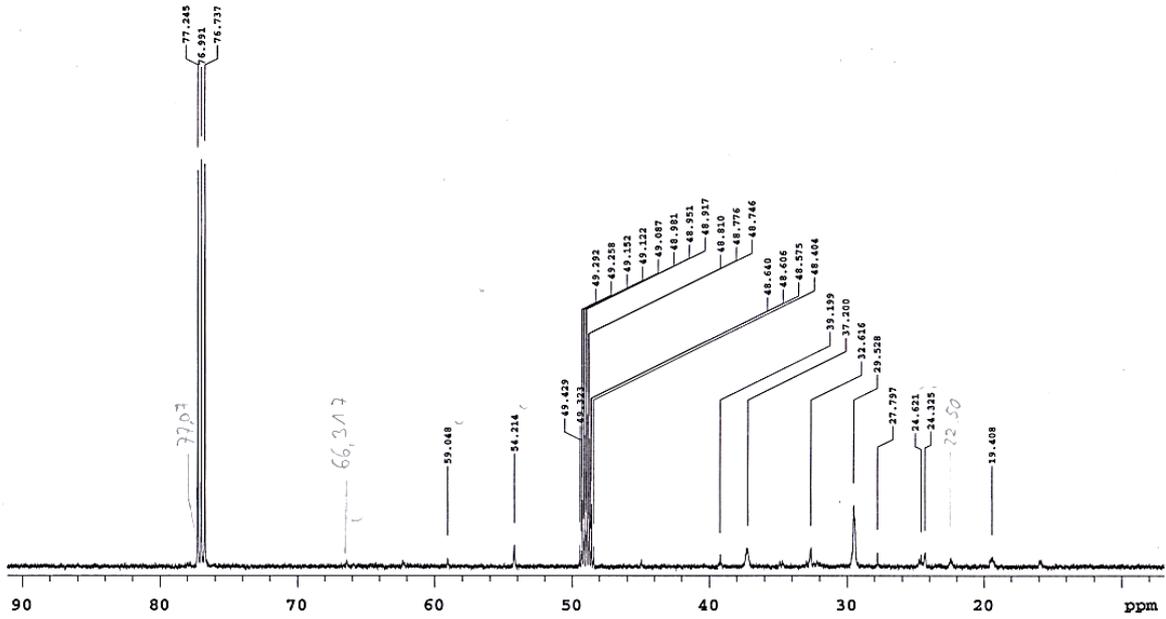
2019-10-21
Gruhle_6791-92
MT-4b/2-3



¹³C-NMR

Sample Name **Gruhle_6791-92** Pulse sequence **CARBON** Temperature **27** Study owner **vnmr1**
Date collected **2019-10-21** Solvent **cd3od** Spectrometer **max-vnmrs500** Operator **vnmr1**

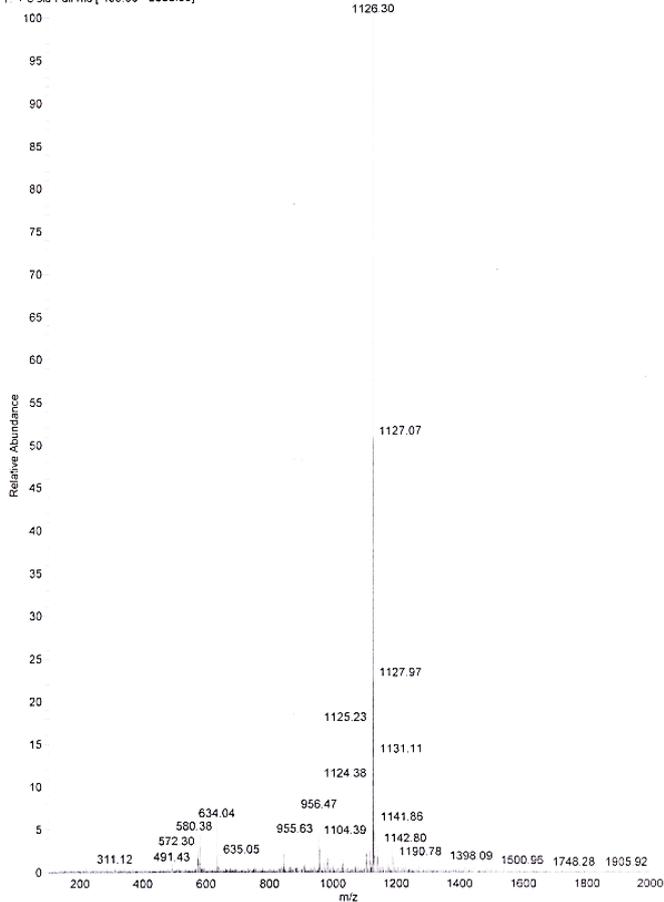
2019-10-21
Gruhle_6791-92
MT-4b2-3



Tetraethyloctapentacontan-15,15,44,44-tetracarboxylat – 121 ($M_G = 1103,81$ g/mol)

ESI-MS – positiv Modus

SP: 1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 2.06E7
T: c: Sid Full ms [100.00 - 2000.00]



¹H-NMR

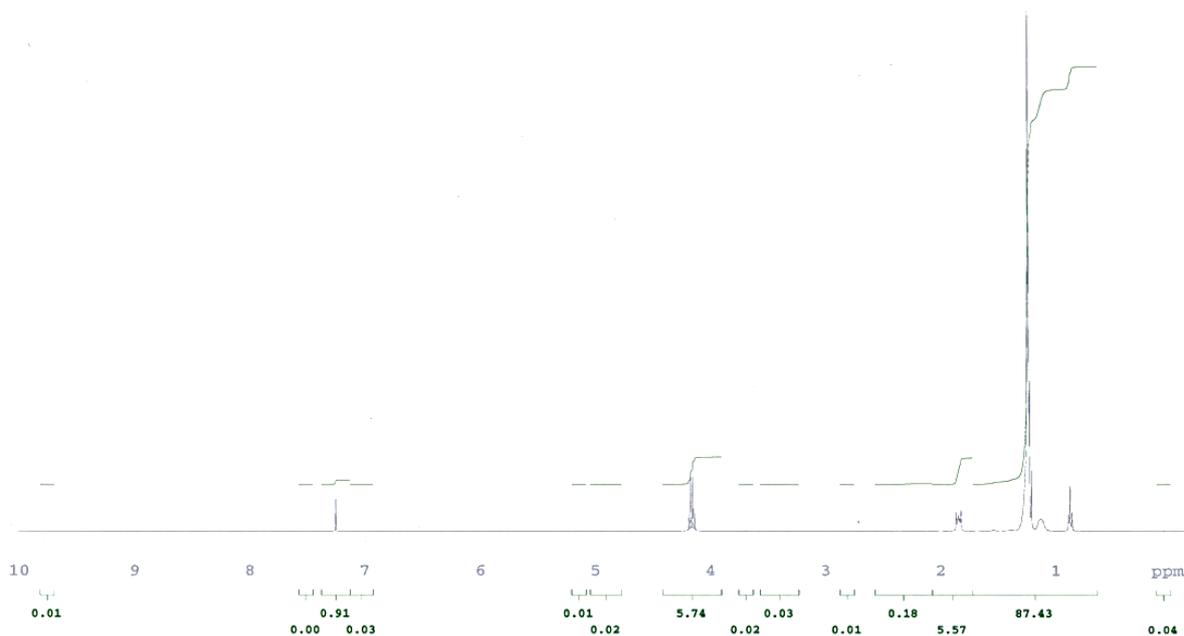
Sample Name **Gruhle_5245-46**
Date collected **2018-03-10**

Pulse sequence **PROTON**
Solvent **cdcl3**

Temperature **27**
Spectrometer **lampe-vnmrs400**

Study owner **vnmr1**
Operator **vnmr1**

2018-03-09
Gruhle_5245-46
KG-36.3



¹³C-NMR

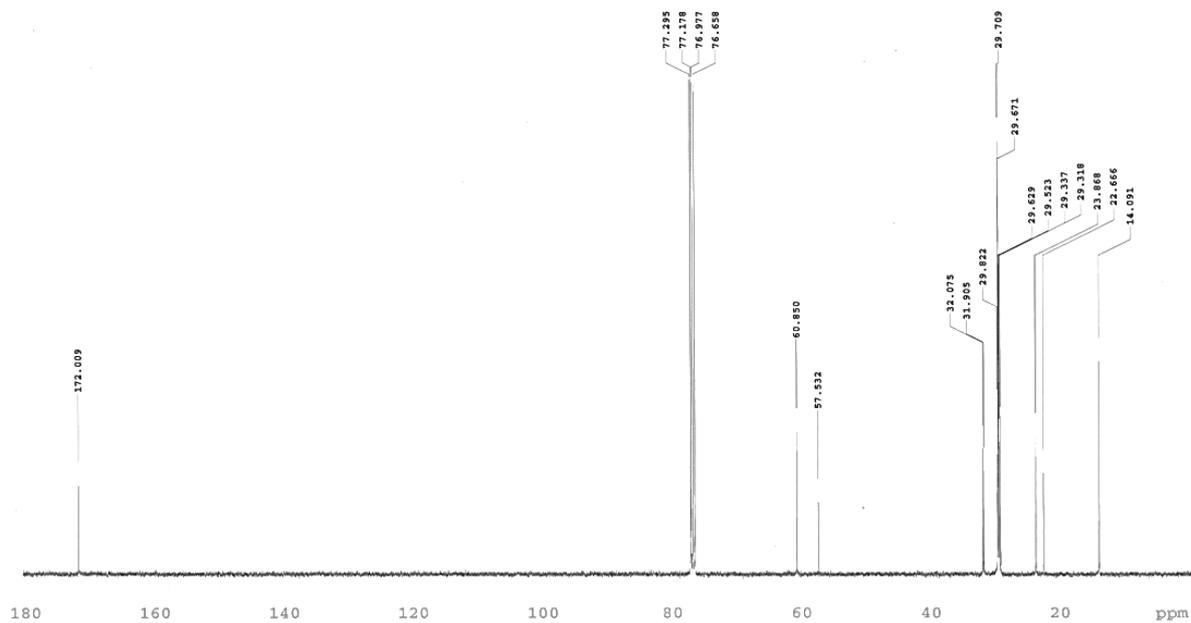
Sample Name **Gruhle_5245-46**
Date collected **2018-03-10**

Pulse sequence **CARBON**
Solvent **cdcl3**

Temperature **27**
Spectrometer **lampe-vnmrs400**

Study owner **vnmr1**
Operator **vnmr1**

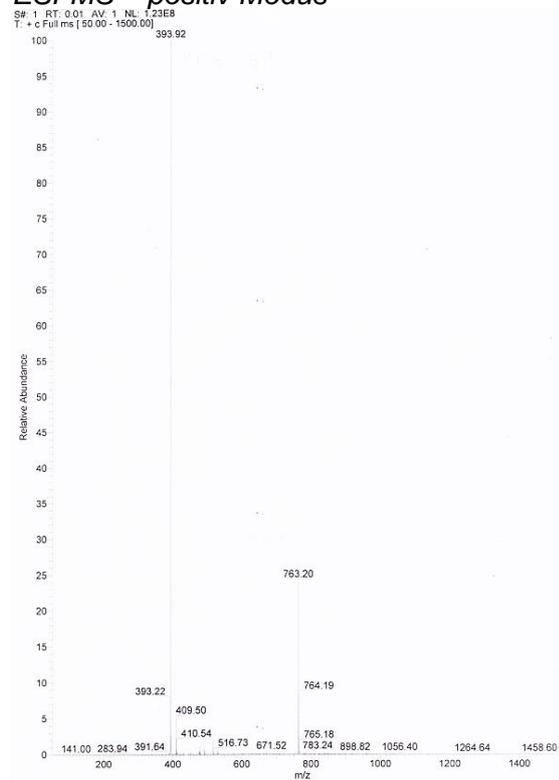
2018-03-09
Gruhle_5245-46
KG-36.3



(2*RS*,6*RS*,11*RS*,15*RS*)-Dimethyl-2,6,11,15-tetramethylhexadecandioat – 131

(M_G = 370,57 g/mol)

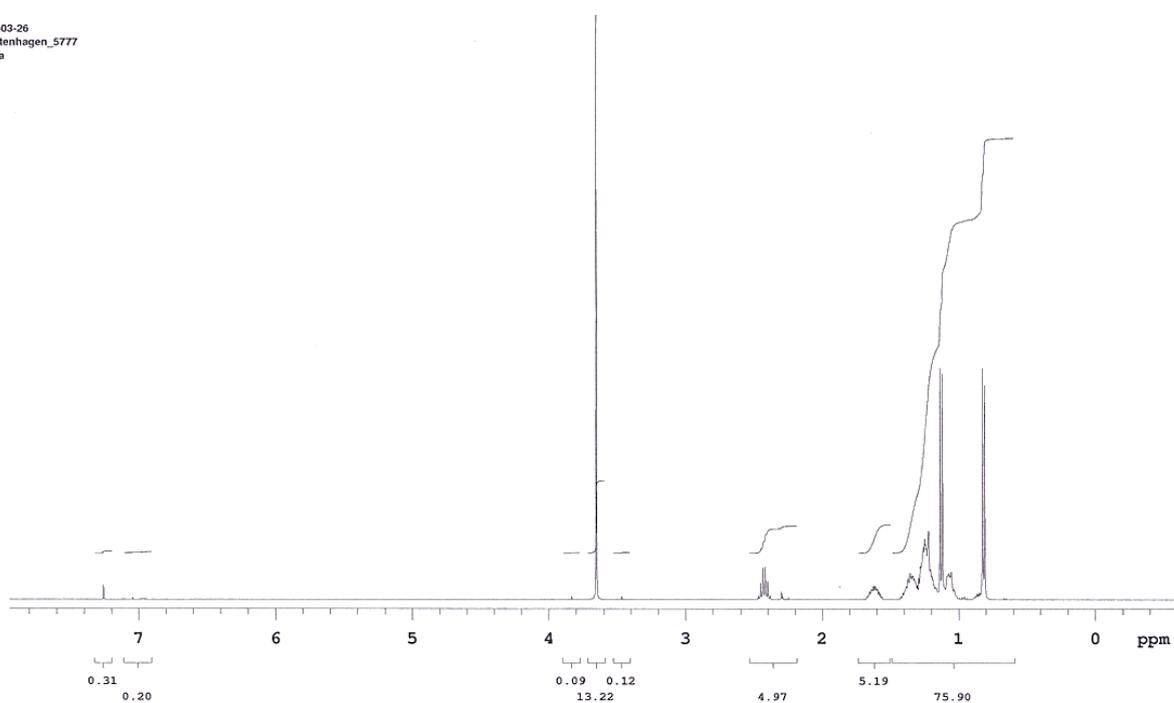
ESI-MS – positiv Modus



¹H-NMR

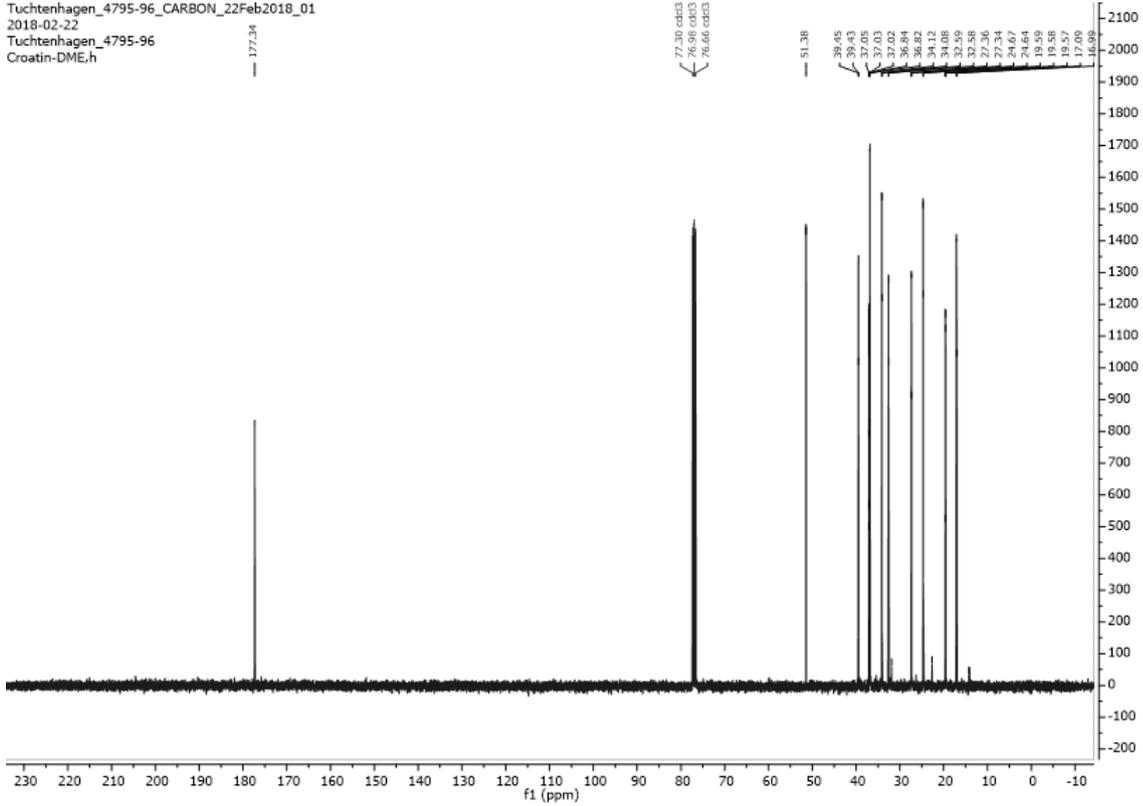
Sample Name: **Tuchtenhagen_5777** Pulse sequence: **PROTON** Temperature: **27** Study owner: **vmr1**
Date collected: **2018-03-26** Solvent: **cdcl3** Spectrometer: **lampe-vnmr400** Operator: **vmr1**

2018-03-26
Tuchtenhagen_5777
MT-7a



¹³C-NMR

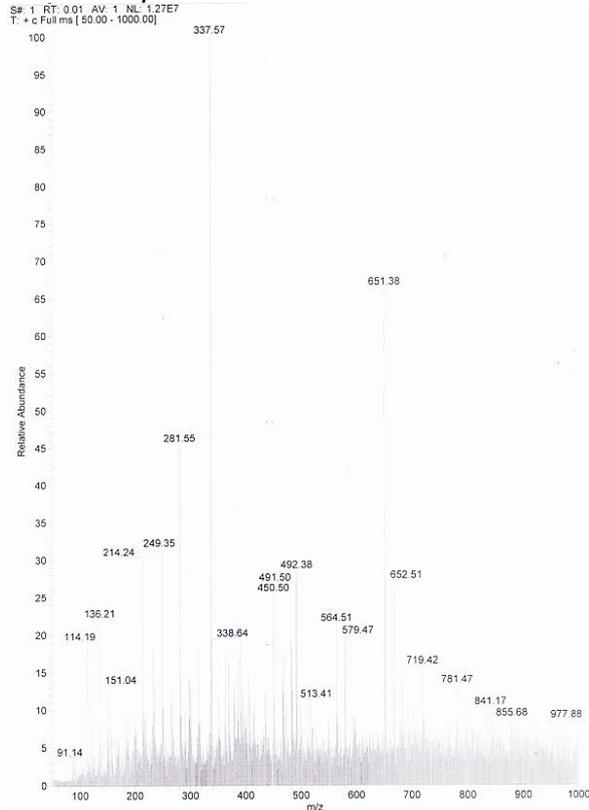
Tuchenhagen_4795-96_CARBON_22Feb2018_01
2018-02-22
Tuchenhagen_4795-96
Croatin-DME,h



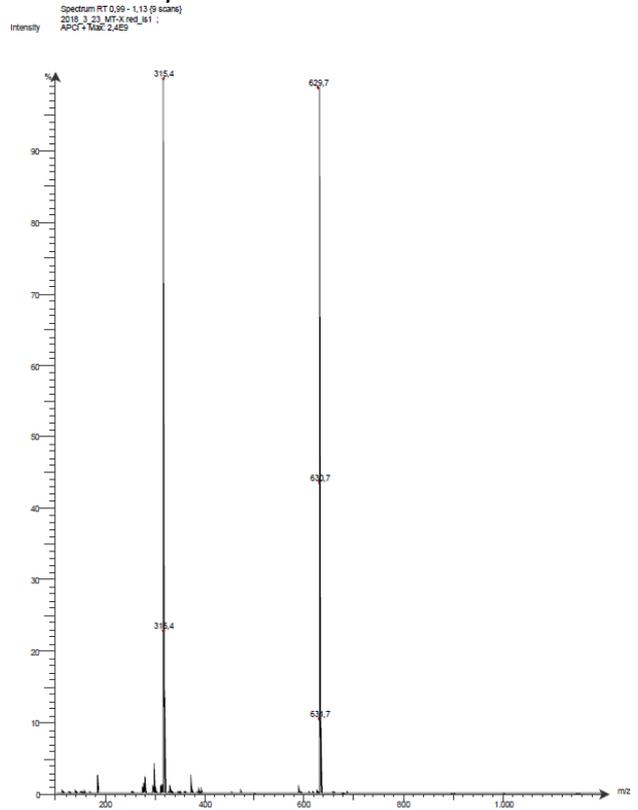
(2R,6R,11R,15R)-2,6,11,15-Tetramethylhexadecan-1,16-diol – 132

(M_G = 314,55 g/mol)

ESI-MS – positiv Modus

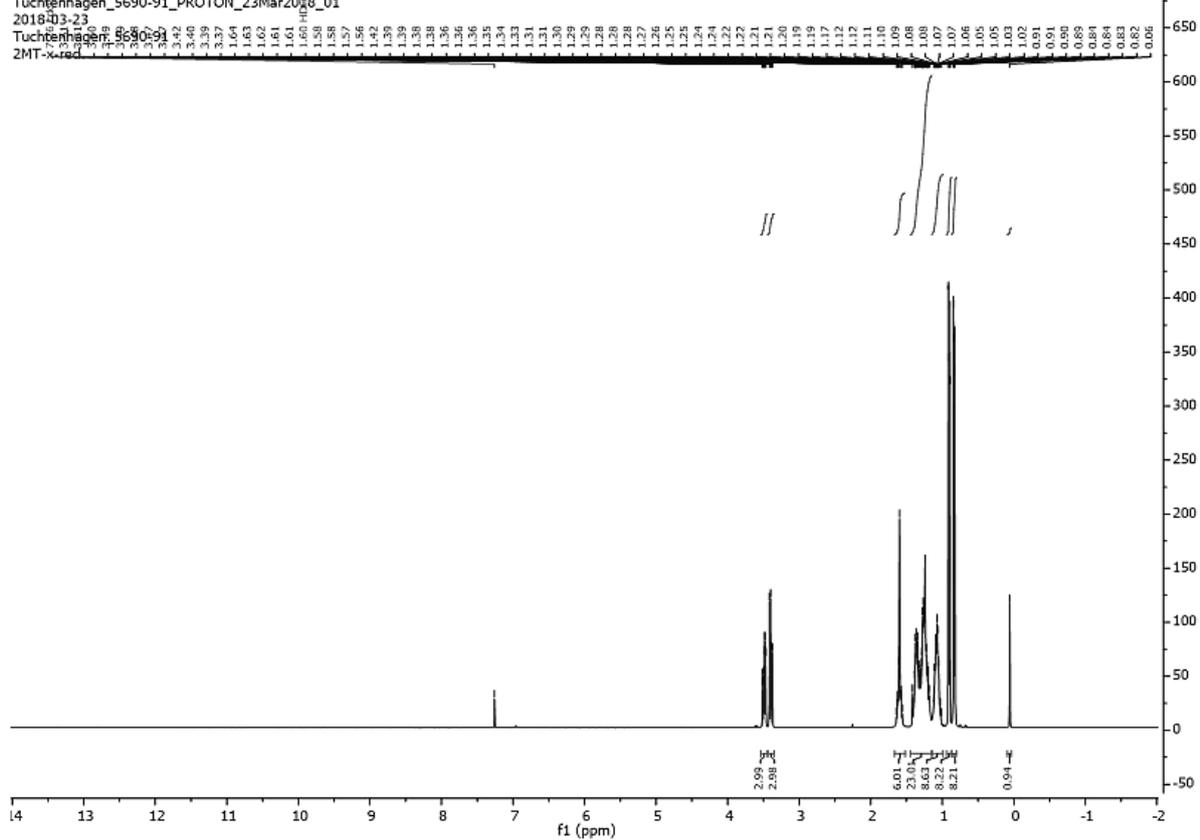


APCI-MS – positiv Modus



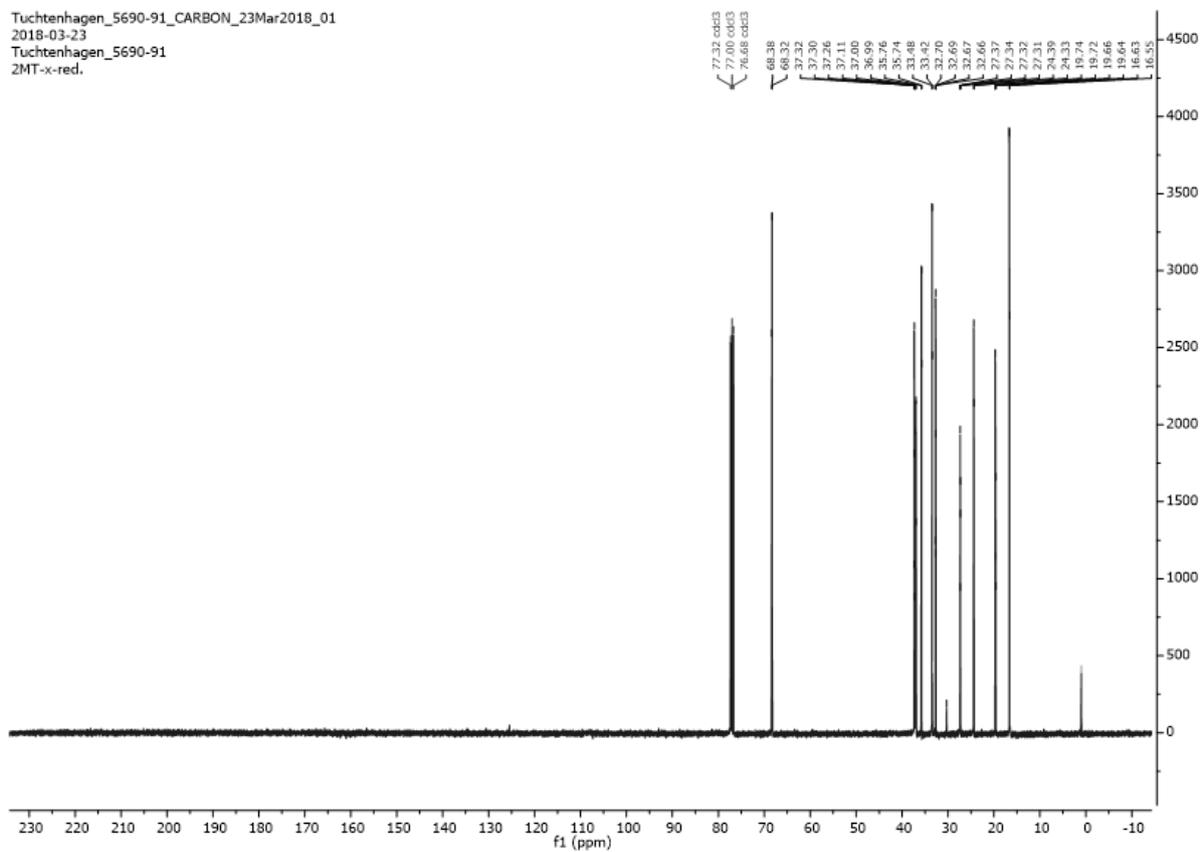
¹H-NMR

Tuchenhagen_5690-91_PROTON_23Mar2018_01
2018-03-23
Tuchenhagen_5690-91
2MT-x-red



¹³C-NMR

Tuchenhagen_5690-91_CARBON_23Mar2018_01
2018-03-23
Tuchenhagen_5690-91
2MT-x-red



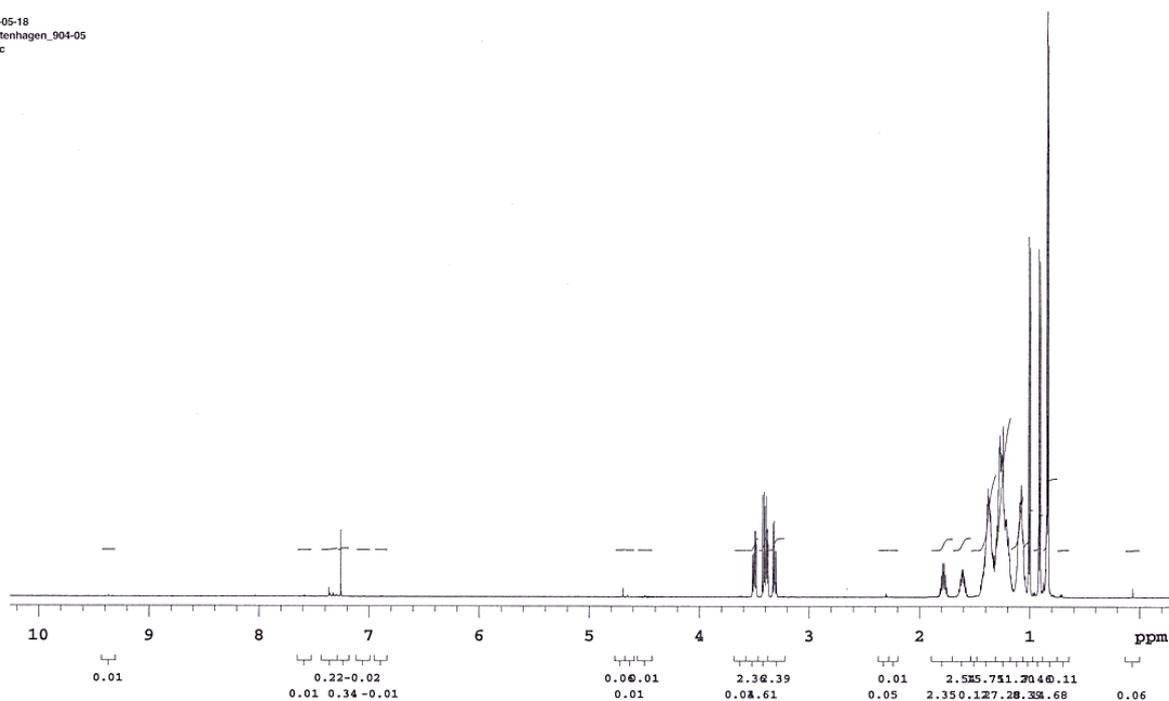
(2*RS*,6*RS*,11*RS*,15*RS*)-16-Brom-2,6,11,15-tetramethylhexadecan-1-ol – 133

(M_G = 377,44 g/mol)

¹H-NMR

Sample Name Tuchtenhagen_904-05 Pulse sequence PROTON Temperature 27 Study owner vnmr1
Date collected 2018-05-18 Solvent cdcl3 Spectrometer max2-vnmrs500 Operator vnmr1

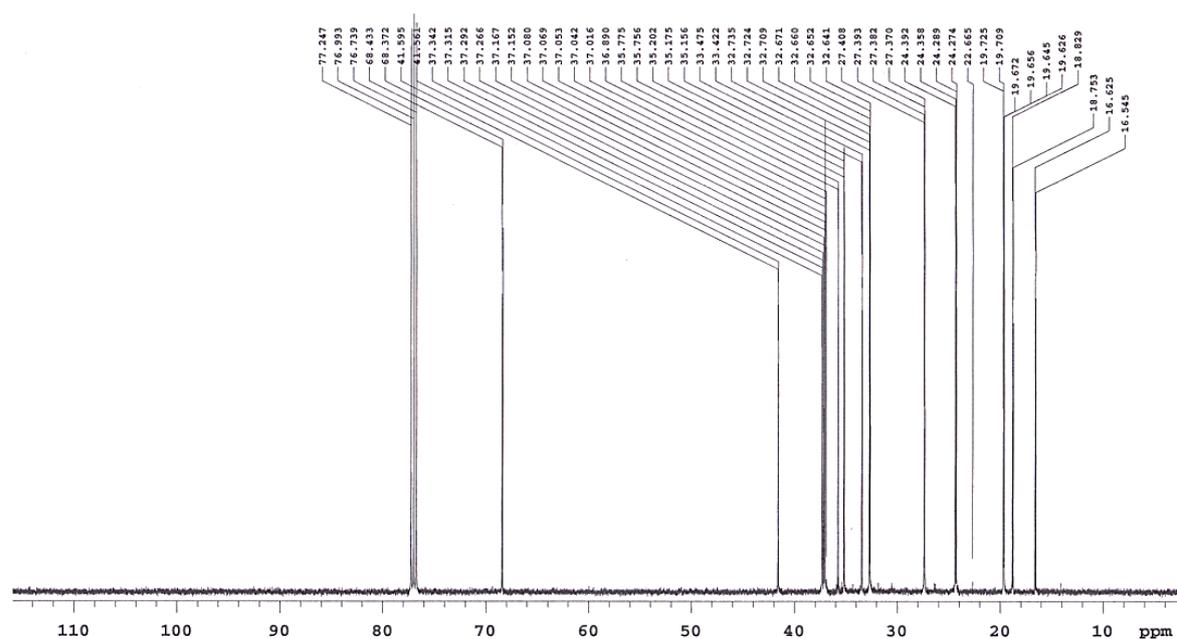
2018-05-18
Tuchtenhagen_904-05
MT-7c



¹³C-NMR

Sample Name Tuchtenhagen_904-05 Pulse sequence CARBON Temperature 27 Study owner vnmr1
Date collected 2018-05-18 Solvent cdcl3 Spectrometer max2-vnmrs500 Operator vnmr1

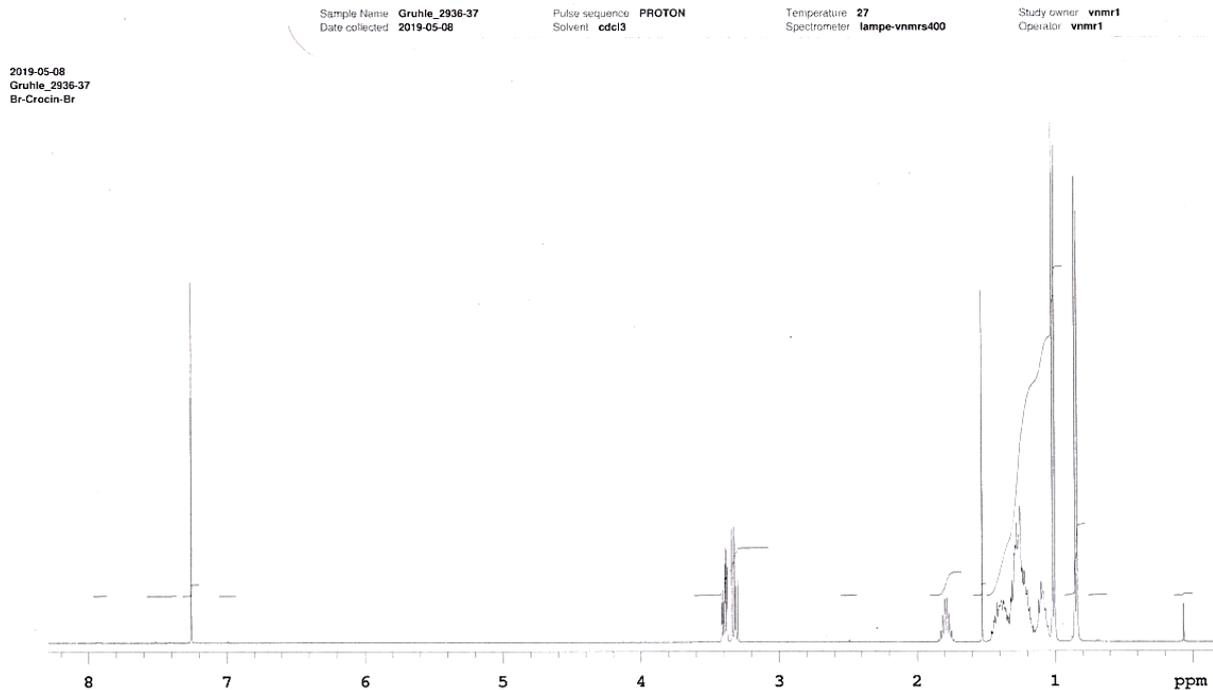
2018-05-18
Tuchtenhagen_904-05
MT-7c



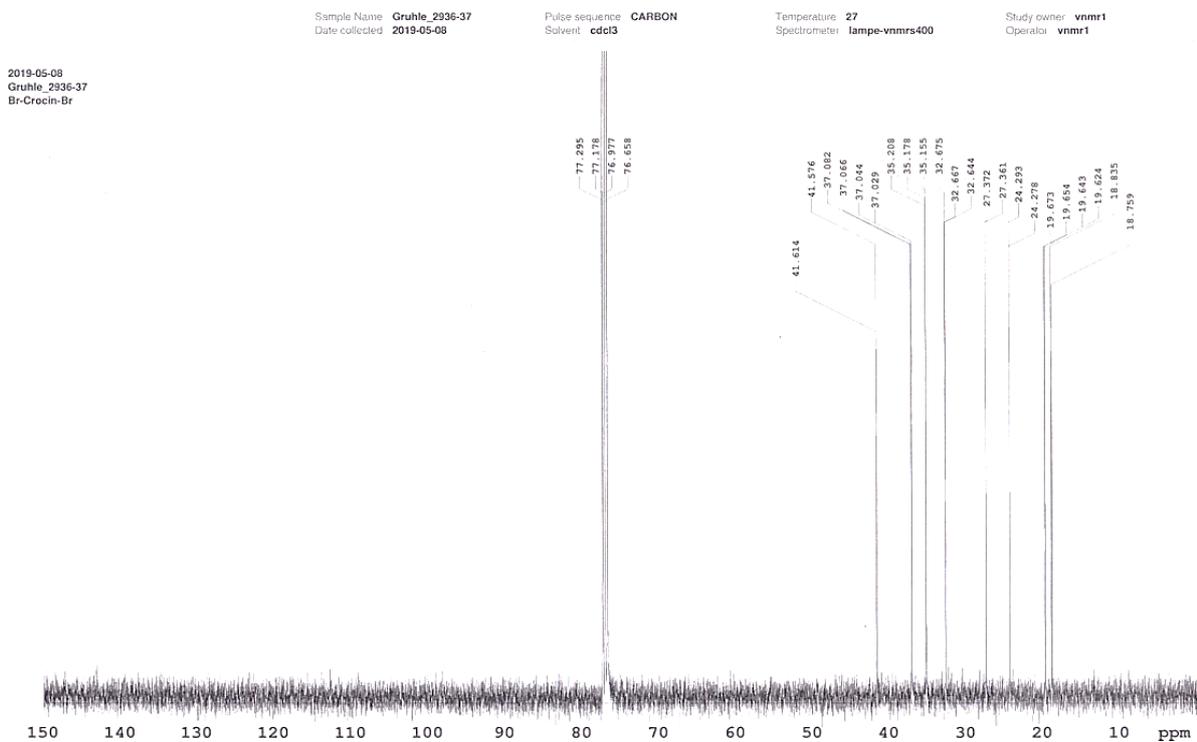
(2*RS*,6*RS*,11*RS*,15*RS*)-1,16-Dibrom-2,6,11,15-tetramethylhexadecan – 134

(M_G = 440,34 g/mol)

¹H-NMR



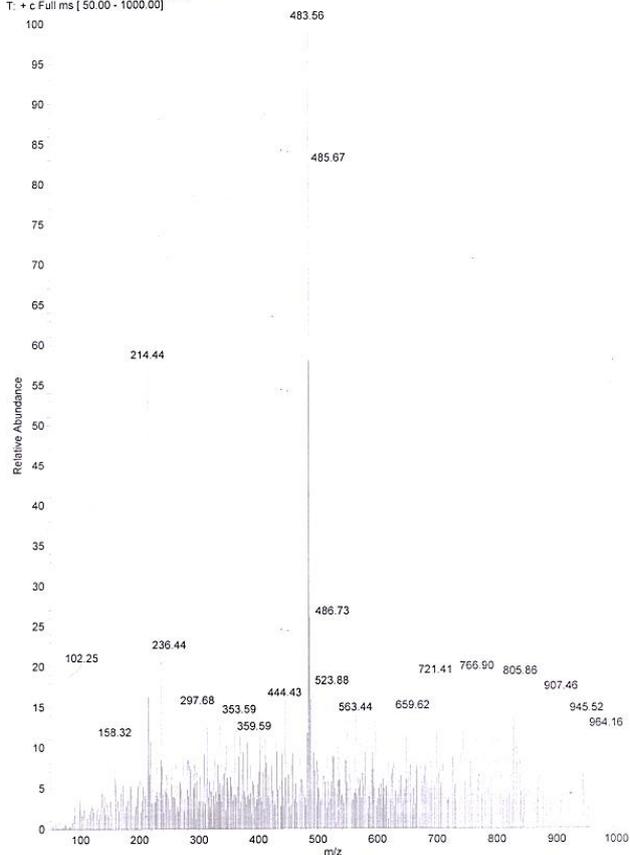
¹³C-NMR



(2*RS*,6*RS*,11*RS*,15*RS*)-2-[(16-Brom-2,6,11,15-tetramethylhexadecyl)oxy]-tetrahydro-2*H*-pyran – 135 (M_G = 461,56 g/mol)

ESI-MS – positiv Modus

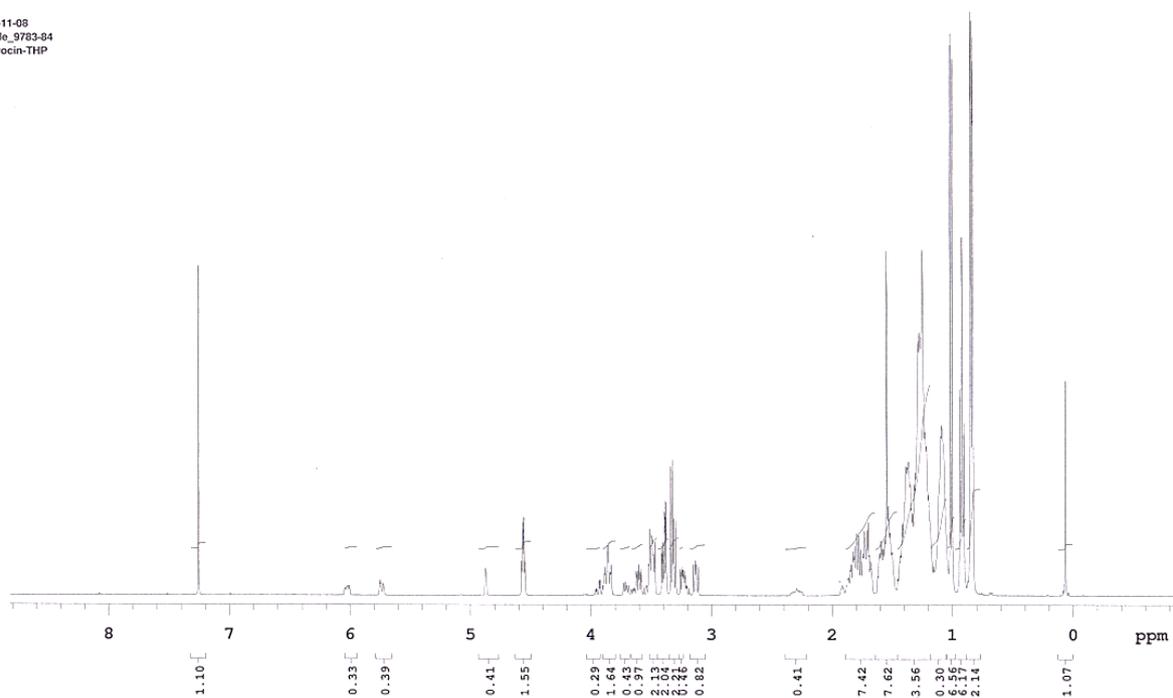
S#: 1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 1.78E6
T: + c Full.ms [50.00 - 1000.00]



¹H-NMR

Sample Name **Gruhle_9783-84** Pulse sequence **PROTON** Temperature **27** Study owner **vmr1**
Date collected **2018-11-08** Solvent **cdcl3** Spectrometer **lampe-vmrs400** Operator **vmr1**

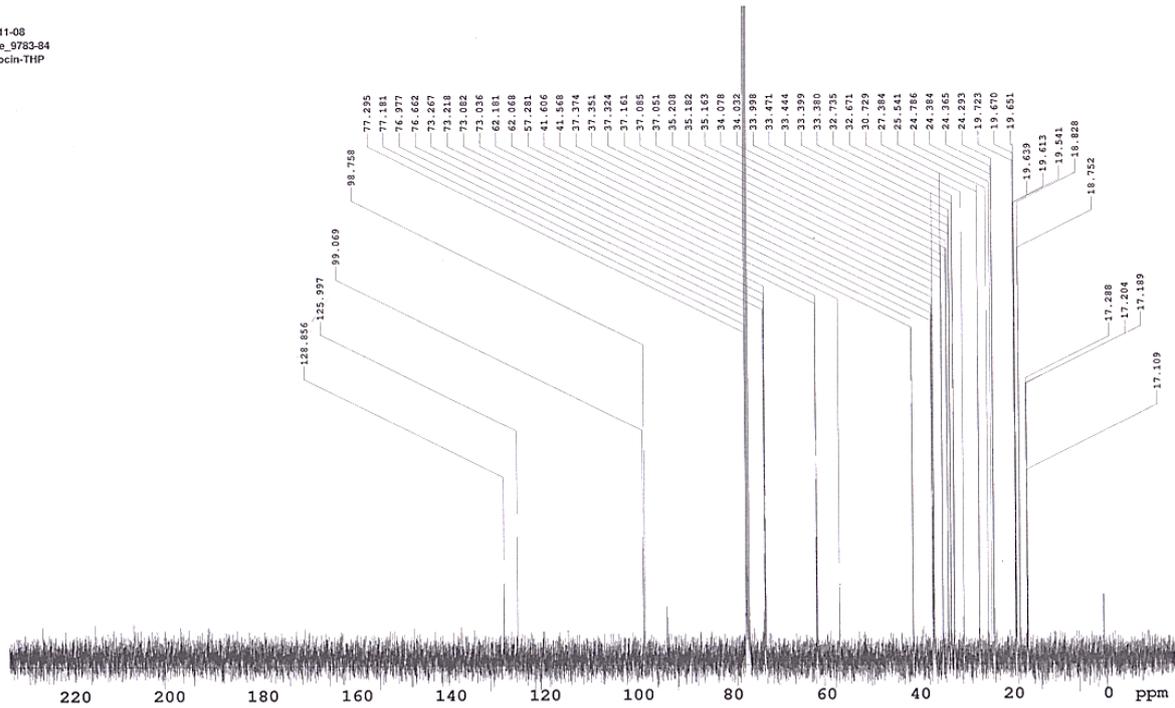
2018-11-08
Gruhle_9783-84
Br-Crocin-THP



¹³C-NMR

Sample Name **Gruhle_9783-84** Pulse sequence **CARBON** Temperature **27** Study owner **vnmr1**
Date collected **2018-11-08** Solvent **cdcl3** Spectrometer **lampe-vnmrs400** Operator **vnmr1**

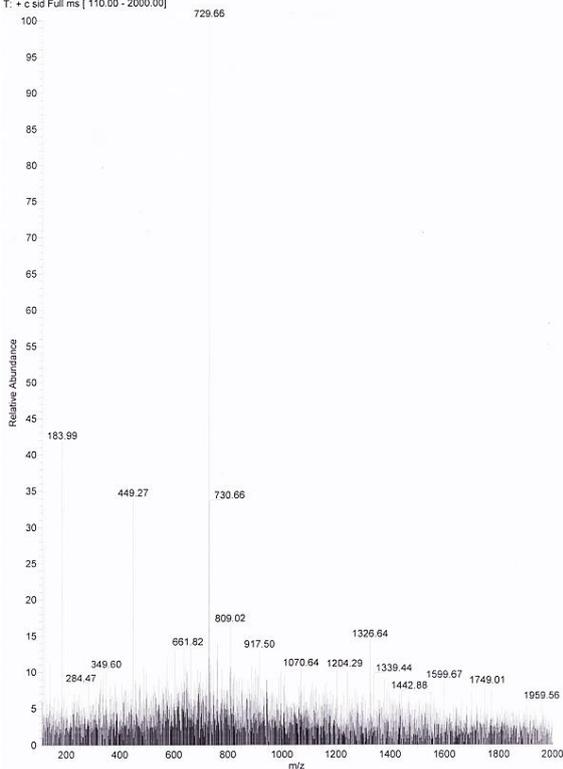
2018-11-08
Gruhle_9783-84
Br-Crocin-THP



2,2'-[(10*RS*,14*RS*,19*RS*,23*RS*)-10,14,19,23-Tetramethyldotriacontan-1,32-diylbis(oxy)]-bis(tetrahydro-2*H*-pyran) – 138 (M_G = 707,20 g/mol)

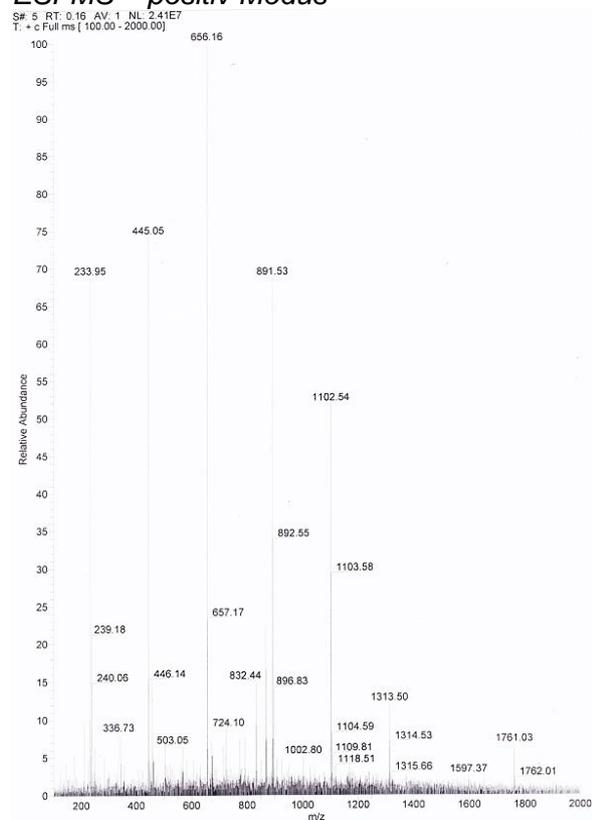
ESI-MS – positiv Modus

SP: 1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 2.30E5
T: c sid Full.ms [110.00 - 2000.00]



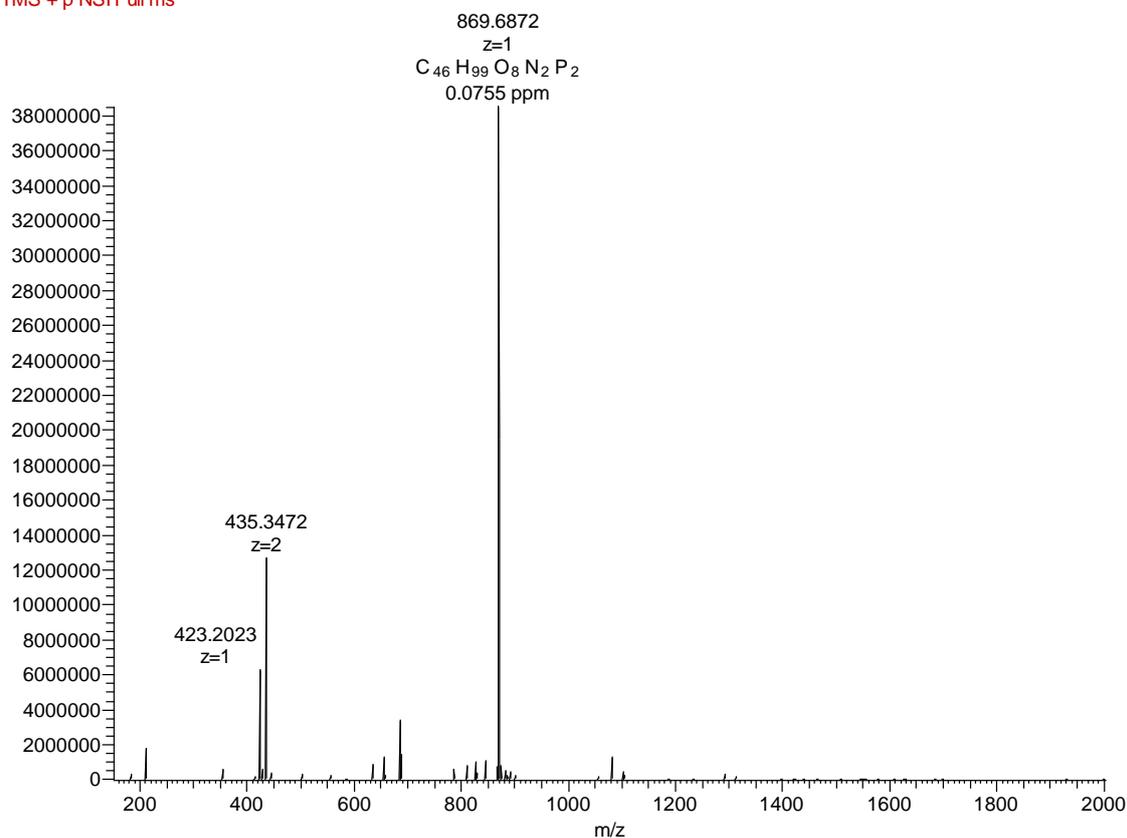
(10*RS*,14*RS*,19*RS*,23*RS*)-10,14,19,23-Tetramethyldotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(tri-methylammonio)ethylphosphat] (PC-C32(10,14,19,23Me)-PC) – 140 ($M_G = 869,23$ g/mol)

ESI-MS – positiv Modus



HRMS – positiv Modus

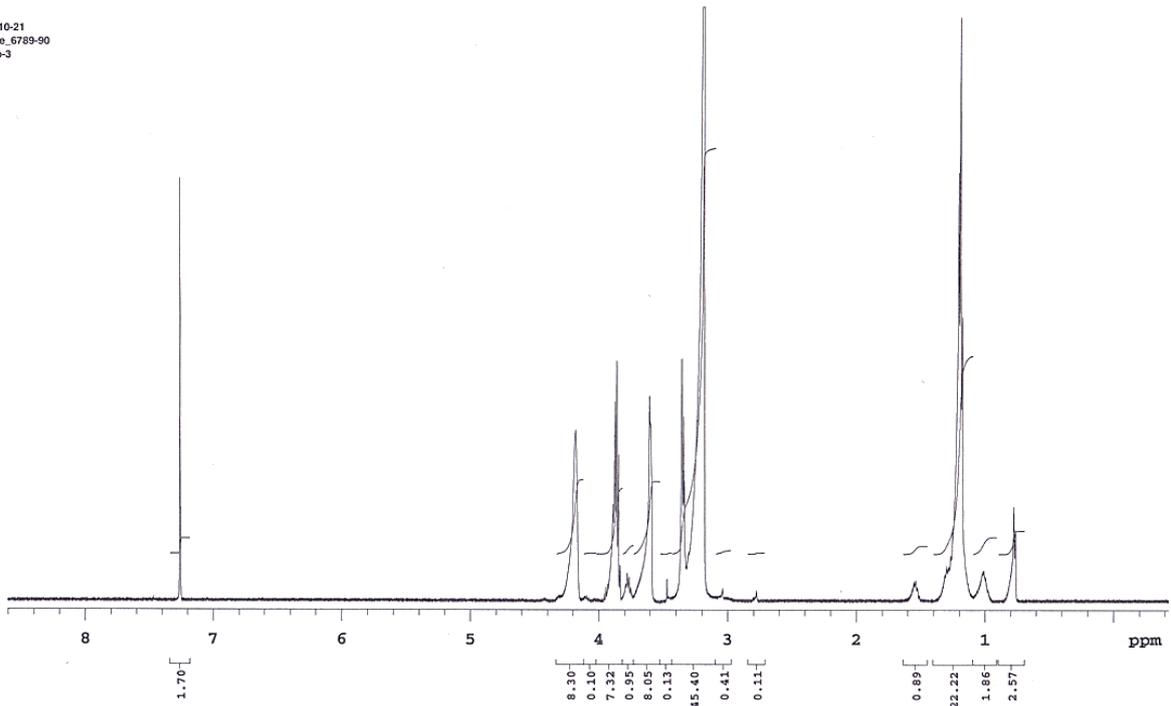
F: FTMS + p NSI Full ms



¹H-NMR

Sample Name **Gruhle_6789-90** Pulse sequence **PROTON** Temperature **27** Study owner **vnmr1**
Date collected **2019-10-21** Solvent **cdcl3** Spectrometer **max-vnmr500** Operator **vnmr1**

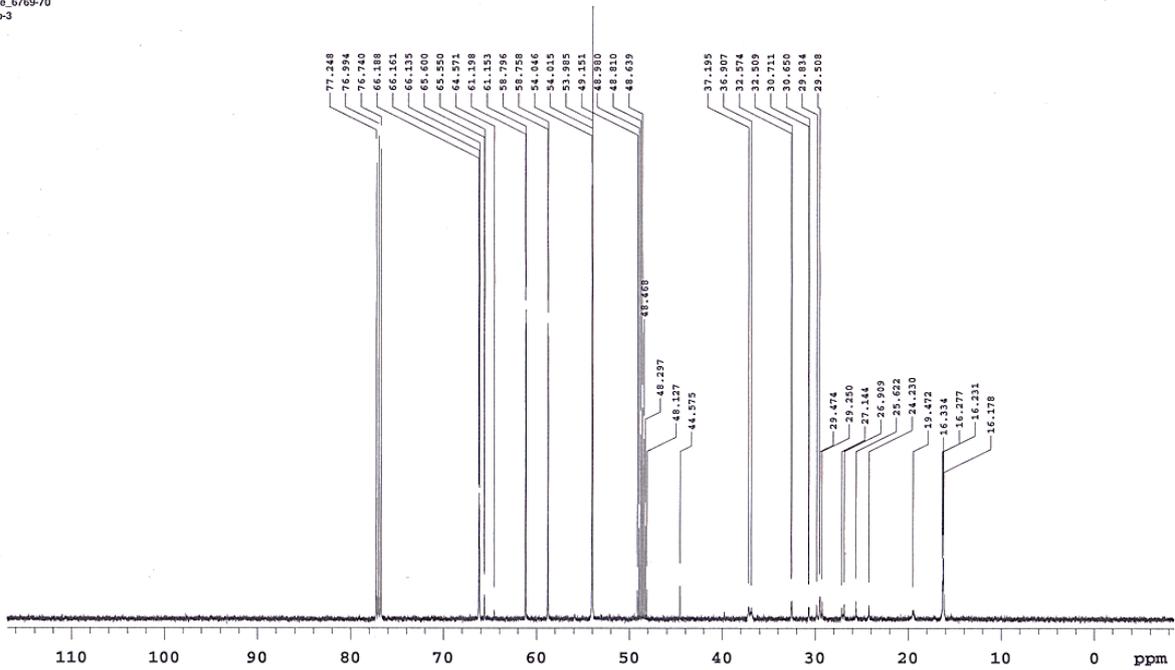
2019-10-21
Gruhle_6789-90
MT-9b-3



¹³C-NMR

Sample Name **Gruhle_6789-70** Pulse sequence **CARBON** Temperature **27** Study owner **vnmr1**
Date collected **2019-10-19** Solvent **cd3od** Spectrometer **max-vnmr500** Operator **vnmr1**

2019-10-18
Gruhle_6789-70
MT-9b-3



Liste der Veröffentlichungen

Publikationen: Bolaamphiphile – Synthese, Aggregationsverhalten, sowie Mischbarkeits- und Stabilitätsuntersuchungen

K. Gruhle, S. Müller, A. Meister, S. Drescher, Synthesis and aggregation behaviour of single-chain, 1,32-alkyl branched bis(phosphocholines): effect of lateral chain length, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2018**, 16, 2711-2724

S. Müller, M. Kind, K. Gruhle, G. Hause, A. Meister, S. Drescher, Mixing behaviour of bilayer-forming phosphatidylcholines with single-chain alkyl-branched bolalipids: effect of lateral chain length, *Biophysical Chemistry* **2019**, 244, 1-10

S. Müller, K. Gruhle, A. Meister, G. Hause, S. Drescher, Bolalipid-Doped Liposomes: Can Bolalipids Increase the Integrity of Liposomes Exposed to Gastrointestinal Fluids? *Pharmaceutics* **2019**, 11, 646-

K. Gruhle, M. Tuchtenhagen, S. Müller, G. Hause, A. Meister, S. Drescher, Synthesis and aggregation behaviour of single-chain, 1,32-alkyl-branched bis(phosphocholines) – Part 2: lateral chain length triggers self-assembling from sheets to fibres to vesicles, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2020**, 18, 3585-3598

F. Li, R. D. Harvey, P. Modicano, F. Hamdi, F. Kyriylis, S. Müller, K. Gruhle, P. Kastritis, S. Drescher, L. A. Dailey, Investigating bolalipids as solubilizing agents for poorly soluble drugs: Effects of alkyl chain length on solubilization and cytotoxicity, *Colloids Surf B Biointerfaces* **2022**, 212, 112369

Poster: Bolaamphiphile – Synthese, Aggregationsverhalten, sowie Mischbarkeits- und Stabilitätsuntersuchungen

K. Gruhle, S. Müller, B. Dobner, A. Meister, and S. Drescher, *Synthesis and Aggregation Behavior of Alkyl-Branched Bolalipids*.
22th CRS Annual Meeting - Halle 2018

S. Müller, M. Kind, K. Gruhle, C. Otto, A. Meister, and S. Drescher, *Mixing Behavior of Symmetrical and Asymmetrical Bolalipids with Classical Phospholipids - on the Way to Stabilized Liposomes*.

22th CRS Annual Meeting - Halle 2018

K. Gruhle, S. Müller, B. Dobner, A. Meister, and S. Drescher, *Synthesis and Aggregation Behavior of a Series of Single-Chain Alkyl-Branched Bolalipids: The Effect of Lateral Chain Length.*

Tagung der Sektion Membranen, Zellen, Netzwerke der Deutschen Gesellschaft für Biophysik (DGfB) "Membrane Models for Biophysics" - Drübeck 2018

S. Müller, K. Gruhle, M. Kind, A. Meister, and S. Drescher, *Mixing Behavior of Single-Chain Alkyl-Branched Bolalipids with Classical Phospholipids.*

Tagung der Sektion Membranen, Zellen, Netzwerke der Deutschen Gesellschaft für Biophysik (DGfB) "Membrane Models for Biophysics" - Drübeck 2018

K. Gruhle, S. Müller, A. Meister, and S. Drescher, *Synthesis and Aggregation Behavior of a Series of Single-Chain Alkyl-Branched Bolalipids: Effect of Lateral Chain Length.*

Membrane Biophysics of Exo-Endocytosis: From Model Systems to Cells - Mandelieu la Napoule, Frankreich 2019

S. Müller, K. Gruhle, A. Meister, and S. Drescher, *Mixing Behavior of Bilayer-Forming Phosphatidylcholines with Single-Chain Alkyl-Branched Bolalipids.*

Membrane Biophysics of Exo-Endocytosis: From Model Systems to Cells - Mandelieu la Napoule, Frankreich 2019

K. Gruhle, S. Müller, A. Meister, and S. Drescher, *Synthesis and Aggregation Behavior of a Series of Single-Chain Alkyl-Branched Bolalipids: The Effect of Lateral Chain Length.*

6. Symposium on Phospholipids in Pharmaceutical Research - Heidelberg 2019

S. Müller, K. Gruhle, A. Meister, and S. Drescher, *Mixing Behavior of Bilayer-Forming Phosphatidylcholines with Single-Chain Alkyl-Branched Bolalipids.*

6. Symposium on Phospholipids in Pharmaceutical Research - Heidelberg 2019

Weitere Veröffentlichungen

S. Lindner, K. Gruhle, V.M. Garamus, A. Meister, and S. Drescher, *Synthesis and Physicochemical Characterization of Azido-modified Membrane Lipids – a Toolbox to Study Lipid-Peptide-Interactions.*

Biomembrane Days - Berlin 2016

S. Lindner, K. Gruhle, R. Schmidt, V. M. Garamus, D. Ramsbeck, G. Hause, A. Meister, A. Sinz, S. Drescher, Azide-Modified Membrane Lipids: Synthesis, Properties, and Reactivity, *Langmuir* **2017**, 33, 4960-4973

S. Müller, C. Schwieger, K. Gruhle, V. M. Garamus, G. Hause, A. Meister, S. Drescher, Azide-Modified Membrane Lipids: Miscibility with Saturated Phosphatidylcholines, *Langmuir* **2019**, 35, 12439-12450

J. Dorner, S. Müller, K. Gruhle, A. Meister, A. Sinz, and S. Drescher, *Photoreactive membrane lipids: a tool to study lipid/peptide interactions?*

EMBO Workshop: Tools for Structural Biology of Membrane Proteins - Hamburg 2019

J. Dorner, P. Korn, K. Gruhle, D. Ramsbeck, V. M. Garamus, H. Lilie, A. Meister, C. Schwieger, C. Ihling, A. Sinz, S. Drescher, A Diazirine-Modified Membrane Lipid to Study Peptide/Lipid Interactions – Chances and Challenges, *Chem.Eur. J.* **2021**, 27, 14586–14593

Korn, P.; Schwieger, C.; Gruhle, K.; Garamus, V.M.; Meister, A.; Ihling, C.; Drescher, S., Azide- and diazirine-modified membrane lipids: Physicochemistry and applicability to study peptide/lipid interactions via cross-linking/mass spectrometry, *Biochim. et Biophys. Acta, Biomembr.* **2022**, 1864, 184004

Danksagung

Die vorliegende Dissertationsschrift sowie meine praktischen Arbeiten im Zeitraum 01/2016 bis 12/2019 am Institut für Pharmazie der MLU Halle-Wittenberg wären nicht ohne die Unterstützung und Hilfe zahlreicher Personen möglich gewesen, welche mich in dieser für mich sehr positiv prägenden Zeit begleitet haben.

Den größten Dank möchte ich meinem Betreuer PD Dr. Simon Drescher aussprechen, welcher mich bereits seit meiner Diplomandenzeit an der MLU begleitet. Mein Dank gilt Ihm auch für Überlassung des interessanten Themas, sowie der fachlichen und methodischen Einarbeitung während der gesamten Promotionszeit. Besonders danken möchte ich Ihm aber für die Art der Mitarbeiterführung, welche mir auch die Verwirklichung eigener wissenschaftlicher Herangehensweisen ermöglichte. Seine aufmunternde Art half mir zudem die häufig vorkommenden synthetischen Hindernisse und Rückschritte zu überwinden.

Für die finanzielle Unterstützung möchte ich mich bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft bedanken, welche meine Arbeit im Rahmen des DFG-Projektes DR 1024/1-1 förderte. Frau Prof. Dr. Andrea Sinz danke ich für die Anschlussfinanzierung und für die sehr gute Kooperationsarbeit im Bereich der photoaktivierbaren Membranlipide. Ebenso bin ich Herrn Prof. Dr. Peter Imming für die Finanzierung der Forschungsarbeiten und die Begutachtung dieser Arbeit zu großen Dank verpflichtet.

Mein herzlichster Dank geht an meine wunderbare Laborkollegin Frau Dr. Sindy Müller. Ihre positive und zielstrebige Art prägten maßgeblich den Arbeitsalltag unserer kleinen Arbeitsgruppe. Ebenso danke ich Ihr für die Einarbeitung in die physiko-chemischen Mess- und Präparationsmethoden, sowie deren Auswertung. Auch Frau Dr. Petra Froberg möchte ich recht herzlich für die Aufnahme in Ihren Laborräumen in der Anfangszeit meiner Promotionszeit und das gute Miteinander danken. Beiden Kolleginnen gilt zudem meine Hochachtung für das Aushalten olfaktorischer Belästigungen, die gelegentlicher bei meinen synthetischen Arbeiten auftraten.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. Bodo Dobner für all seine Hilfestellungen bei Problemen in der Lipidsynthese und für die Überlassung seiner Labor- und Büroräume im späteren Zeitpunkt meiner Promotionszeit. Weiterhin danke ich allen weiteren Mitgliedern der Arbeitsgruppe Biochemische Pharmazie für die freundschaftliche Atmosphäre - namentlich seien hier Herr PD Dr. Christian Wölk, Herr Dr. Stefan Lange, Frau Dipl.-Pharm. Julia Giselbrecht, Frau Dipl.-Pharm. Lisa Müller und Frau Dr. Catharina Husteden erwähnt.

Herrn Dr. Gerd Hause und Frau PD Dr. Annette Meister sei an dieser Stelle für die Anfertigung der elektronenmikroskopischen Aufnahmen gedankt.

Ich Bedanke mich weiterhin bei allen Kolleginnen und Kollegen, die für die Probenvermessung im Rahmen der Analytik oder der Chemikalienbeschaffung tätig waren: Frau Woigk für die Anfertigung unzähliger ESI-Massenspektren, Frau Mandt und den Mitarbeitern des Institut für Chemie für die Durchführung der Elementaranalysen sowie Herrn Dr. Dieter Ströhl und seinen Mitarbeiterinnen für die Anfertigung der NMR-Spektren. Herrn Dr. Christian Ihling und Herrn M.Sc. Christoph Hage bin ich für die Aufnahmen der hochauflösenden Massenspektren dankbar.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei meinen drei Diplomanden Jan-Hendrik Besbard, Florian Schöffmann und Max Tuchtenhagen. Es freut mich besonders, dass zwei der drei der Wissenschaft treu geblieben sind und eigene Promotionsstudien aufnehmen.

Mein abschließender Dank gehört meiner Familie für die fortwährende Unterstützung in allen Lebenslagen und besonders meiner Frau Susanne für die vielen Stunden, die Sie mir den Rücken zum Schreiben dieser Arbeit frei hielt.

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift selbstständig und ohne fremde Hilfe angefertigt habe. Weiterhin habe ich keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet und die daraus wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Die Dissertationsschrift wurde ausschließlich der Naturwissenschaftlichen Fakultät I - Biowissenschaften der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg vorgelegt und an keiner anderen universitären Einrichtung weder im In- noch im Ausland zur Erlangung des Doktorgrades eingereicht.

Dipl.-Pharm. Kai Gruhle,
Halle (Saale) im Jahr 2024

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Familienname: Gruhle
Vorname: Kai
Akademischer Grad: Diplom-Pharmazeut (Dipl.-Pharm.)
Staatsangehörigkeit: deutsch

Beruflicher Werdegang

Seit 07/2022 Inhaber der Löwen-Apotheke, Pegau
05/2022 Angestellter Apotheker in der Löwen-Apotheke, Pegau
01/2020 - 05/2022 Angestellter Apotheker in der Anger-Apotheke, Bad
Frankenhausen
01/2019 - 12/2019 wissenschaftlicher Mitarbeiter an der MLU Halle-Wittenberg,
Institut für Pharmazie, Abteilung Pharmazeutische Chemie und
Bioanalytik (Frau Prof. Dr. Sinz)
01/2016 - 12/2018 wissenschaftlicher Mitarbeiter an der MLU Halle-Wittenberg,
Institut für Pharmazie, Abteilung Biophysikalische Pharmazie
(PD Dr. Drescher), DFG-Förderung Projekt DR 1024/1-1
05/2015 - 12/2015 Praktikant im Rahmen der zweiten Hälfte des Praktischen
Jahres für Pharmazeuten in der Ahorn-Apotheke, Böhlen
11/2024 - 04/2015 Praktikant/Diplomand im Rahmen der ersten Hälfte des
Praktischen Jahres für Pharmazeuten an der MLU Halle-
Wittenberg, Institut für Pharmazie, Abteilung Pharmazeutische
Chemie (Prof. Dr. Imming)
09/2009 - 09/2010 Zivildienst Helios-Klinikum Zwenkau

Schul- und Hochschulbildung

04/2016	Diplomarbeit zur Erlangung des akademischen Grades Diplom-Pharmazeut (Dipl.-Pharm.) MLU Halle-Wittenberg, Institut für Pharmazie, Institutsbereich Pharmazeutische und Klinische Chemie „Synthese und physikalisch-chemische Charakterisierung photoaktivierbarer Membranlipide“
12/2015	Approbation als Apotheker
11/2015	Dritter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
10/2014	Zweiter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
09/2012	Erster Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
10/2010 - 10/2014	Studium der Pharmazie an der Martin-Luther-Universität Halle- Wittenberg (MLU)
08/2001 - 08/2009	Wiprecht-Gymnasium Groitzsch
09/1997 - 08/2001	Frederic-Joliot-Curie Grundschule Pegau