

# Synthese langkettiger bolaamphiphiler Phospholipide

## Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

vorgelegt der

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

von Herrn Dipl.Chem. Ulrich Heiser

geb. am 10.04.1967 in Halle (Saale)

Gutachter:

1. Prof. Dr. P. Nuhn, Fachbereich Pharmazie der Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg
2. Prof. Dr. F. Paltauf, Institut für Biochemie der Technischen Universität Graz (Republik Österreich)
3. Priv. Doz. Dr. B. Dobner, Fachbereich Pharmazie der Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg

Halle (Saale), im Februar 1998

Datum der Verteidigung: 17.06.1998



---

<b>1</b>	<b>Einleitung und Problemstellung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Theoretischer Teil</b>	<b>2</b>
2.1	<i>Strukturen und physikochemische Eigenschaften natürlicher Archaeobakterienlipide</i>	2
2.2	<i>Aspekte zum Verhalten von natürlichen Archaeobakterienlipidstrukturen bei der Ausbildung von Vesikeln</i>	4
2.3	<i>Physikochemische Eigenschaften und Vesikelbildung bei Archaeobakterienlipidmodellen, Ableitung der Zielstrukturen</i>	5
2.3.1	Symmetrische Modellverbindungen	5
2.3.2	Asymmetrische Modellverbindungen	7
2.4	<i>Synthese von einkettigen, bolaamphiphilen Verbindungen</i>	9
2.4.1	Darstellung langkettiger, unverzweigter, bipolarer Verbindungen mit symmetrischen, polaren Endgruppen	9
2.4.1.1	Allgemeine Methodenübersicht	9
2.4.1.2	Synthese der 1,1'-Dotriacontandisäure durch die Reaktion von Säurechloriden mit cadmiumorganischen Verbindungen im Schlüsselschritt	9
2.4.2	Synthese einer langkettigen, mittelständig verzweigten Disäure und des entsprechenden Dialkohols als Grundlage für die Darstellung eines einkettigen, bipolaren, symmetrischen Phospholipids mit Verzweigungen im mittleren Kettenbereich und verzweigte, einettige, glycerolhaltige Archaeobakterienmodelllipide	11
2.4.2.1	Synthese mittelständig verzweigter Fettsäuren	11
2.4.2.2	Synthese von 10,10'-Dimethyl-dotriacontan-1,1'-diol und 10,10'-Dimethyl-dotriacontan-1,1'-disäure	13
2.4.3	Synthese unverzweigter, einkettiger Lipide mit unterschiedlichen Kopfgruppen	24
2.4.3.1	Synthesestrategie	24
2.4.3.2	Auswahl der Kettenknüpfungsreaktion	24
2.4.3.3	Darstellung des 1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-hexadec-15-ens und 1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-docos-21-ens	25
2.4.3.4	Darstellung des 1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-dotriaconta-31-ens	27
2.4.3.5	Überführung der 1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-alkene in die monogeschützten Alkohole, Darstellung der $\omega$ -Hydroxyalkylphosphocholine und -kephaline sowie $\omega$ -(2-Ammonioethoxyphosphinatooxy)-alkyl-phosphocholine, sowie eines Dotriaconta-1,1'-diyl-bis-phosphocholines	30
2.4.3.6	Darstellung der ( <i>sn</i> -Glycer-3-yl)- und (D-Arabit-1-yl)-alkylphosphocholine	33
2.5	<i>Synthese der glycerolhaltigen Archaeobakterienlipidmodelle mit verzweigter, membrandurchspannender Kette</i>	37
2.5.1	Übersicht zur Synthese bereits bekannter Archaeobakterienlipidmodelle	37
2.5.2	Auswahl der Synthesestrategie	39

---

2.5.2.1	Synthesestrategie 1 -Darstellung von 10,10'-Dimethyl-dotriacontan-1,1'-diyl-oxy-bis-(2-hexadecyl-oxy-1-hydroxy-propan) durch Grignard-Kupplung in 10- und 10'-Position	40
2.5.2.2	Synthesestrategie 2 -Darstellung von 10,10'-Dimethyl-dotriacontan-1,1'-diyl-bis-((2S)-2-hexadecyl-oxy-1-hydroxy-propan) und 10,10'-Dimethyl-dotriacontan-1,1'-diyl-bis-[(2S)-2-(10-methyl-hexadecyl)-oxy-1-hydroxy-propan] durch Alkylierung in 3-Position des Glycerolbausteins	57
2.5.2.3	Synthese der 10,10'-Dimethyl-dotriacontan-1,1'-diyl-bis-(((2S)-2-alkyl-oxy-prop-1-yl-oxy)-phosphocholine]	63
2.6	<i>Biophysikalische Untersuchungen an ausgewählten Modellverbindungen</i>	65
2.6.1	Einkettige, asymmetrische Verbindungen mit unterschiedlichen Kopfgruppen und Kettenlängen	65
2.6.1.1	Die homologe Reihe der HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -PC (n = 16, 22, 32, Verbindung 46a, 46b, 46c)	65
2.6.1.2	Glycerolhaltige, einkettige, asymmetrische Verbindungen vom Typ Glycerol-(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -PC (n = 22, 32 Verbindungen 46e, 46f)	69
2.6.1.3	Vergleichende Betrachtung zu den physikochemischen Eigenschaften der einkettigen Verbindungen	72
2.6.2	Das Archebakterienlipidmodell mit verzweigter Hauptkette (Verbindung 76)	73
2.6.2.1	Kalorimetrie und röntgenographische Untersuchungen	73
2.6.2.2	Vesikelbildung	74
<b>3</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>76</b>
<b>4</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>78</b>
4.1	<i>Geräte und Chemikalien</i>	78
4.1.1	Geräte und Chemikalien zur Synthese und Analytik	78
4.1.2	Biophysikalische Meß- und Untersuchungsmethoden	79
4.2	<i>Synthese der Ausgangsstoffe</i>	79
4.3	<i>Synthese der Zwischenstufen und Endverbindungen</i>	82
4.3.1	Generelle Synthesemethoden	82
4.3.1.1	O-Alkylierung der Glycerol- und Arabit-Derivate	82
4.3.1.2	Hydroborierungsreaktionen	83
4.3.2	Darstellung der unverzweigten, symmetrischen Verbindungen	84
4.3.3	Darstellung der mittelständig verzweigten, symmetrischen Verbindungen	85
4.3.4	Darstellung der unverzweigten asymmetrischen Verbindungen	88
4.3.5	Synthese der Archaeobakterienmodelllipide mit verzweigter Hauptkette	100
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>109</b>

---

**Verzeichnis der im Text verwendeten Abkürzungen**

9-BBN	9-Borabicyclo-[3.3.1]-nonan
BuLi	n-Buthyllithium
Bz	Benzyl-
DC	Dünnschichtchromatografie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DIPA	Diisopropylamin
DMAP	Dimethylaminopyridin
DPPC	Dipalmitoylphosphatidylcholin
DSC	Differential Spanning Calorimetry
DSPC	Distearylphosphatidylcholin
EA	Elementaranalyse
ELMI	Elektronenmikroskopie
ESI-MS	Elektrospraymassenspektrometrie
EtOH	Ethanol
HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriamid
I	Intensität
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Me-	Methyl-
MeOH	Methanol
Mes-, Mesyl-	Methansulfonsäure-
MesCl	Methansulfonsäurechlorid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PCC	Pyridiniumchlorochromat
pyrtos	Pyridiniumtosylat
RT	Raumtemperatur
SC	Säulenchromatografie
TEA	Triethylamin
THF	Tetrahydrofuran
THP-	(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-
T <sub>m</sub>	Phasenübergangstemperatur
TMA	Trimethylamin
Trt-	Trimethylphenyl-, Trityl-

## 1 Einleitung und Problemstellung

Archaeobakterien nehmen eine Sonderstellung in der belebten Welt ein. Innerhalb der Organismen auf der Erde bilden sie, gleichberechtigt neben Eukarioten und Bakterien, ein weiteres Reich von Lebewesen<sup>1</sup>. Dieser Zweig, der wiederum in zwei untergeordnete Bereiche, die Euearcheota und Crenarcheota unterteilt werden kann, umfaßt eine Anzahl Unterarten von Extremophilen, die Halophilen, Methanogenen und Thermophilen. Sie besiedeln außergewöhnliche ökologische Nischen wie gesättigte Salzlösungen (Halophile), strikt anaerobe Bedingungen (Methanogene) und gedeihen unter hohen Temperaturen (extreme Thermophile)<sup>2</sup>.

Eine Besonderheit, die offensichtlich aus den ungewöhnlichen Lebensbedingungen dieser Bakterien resultiert, ist die chemische Struktur ihrer Zellmembranlipide. Aus ihr leiten sich physikochemische Eigenschaften ab, die innerhalb der letzten fünfzehn Jahre zu einem starken Anwachsen des Interesses an biotechnologischen Anwendungen dieser Verbindungen führten. In diesem Zusammenhang sind insbesondere die Verkapselung von Wirkstoffen in Vesikeln zum zielgerichteten Transport im Körper (drug targeting), sowie die Entwicklung neuer Membranen für spezielle Trennoperationen zu nennen<sup>3,4</sup>.

Eine Erklärung für die außergewöhnlichen Eigenschaften dieses Materials ist von großem Interesse, ihr kann aber nur unter hohem materiellen Aufwand nachgegangen werden.

Einerseits setzt seine Gewinnung komplizierte Fermentationsprozesse voraus, andererseits erweist sich die Reindarstellung einzelner Lipidstrukturen, bedingt durch ihre starke strukturelle Ähnlichkeit, als sehr aufwendig.

Daher liefern Untersuchungen an einfacheren Modellsystemen, bei denen charakteristische Strukturmerkmale gesondert betrachtet werden können, wertvolle Beiträge zum biophysikalischen Verständnis der Archaeobakterienlipidmembranen.

In gleicher Weise ist die Suche nach billigeren, synthetischen Verbindungen mit ähnlich guten Materialeigenschaften für die Biotechnologie relevant.

Die vorliegende Arbeit hat die Synthese von Archaeobakterienlipidmodellen zum Ziel und richtet das Hauptaugenmerk auf zwei Strukturmerkmale der natürlichen Vorbilder:

- die asymmetrische Substitution der bipolaren Enden - die Synthese bipolarer Modelle mit unterschiedlichen Kopfgruppen
- die Untersuchung der Rolle der Verzweigungen in den membrandurchspannenden Ketten - die Synthese von bipolaren Modellsubstanzen mit gleichen Kopfgruppen und Verzweigungen an definierten Positionen der Hauptkette.

## 2 Theoretischer Teil

### 2.1 Strukturen und physikochemische Eigenschaften natürlicher Archaeobakterienlipide

Die Lipidstrukturen von Archaeobakterien weichen in entscheidendem Maße von denen anderer Lebewesen ab. Dabei sind insbesondere die Strukturen der Klasse der *Thermophilen* und teilweise auch der der *Methanogenen* von besonderem Interesse. Sie werden aufgrund ihres bipolaren Charakters der Gruppe der bolaamphiphilen Lipide zugeordnet (Abbildung 1). Die folgenden Strukturmerkmale sind charakteristisch: gesättigte isoprenoid verzweigte Ketten unterschiedlicher Länge, die eine unterschiedliche Anzahl 1,3-verknüpfter Cyclopentanringe enthalten, sind an beiden Enden über Etherbindungen an Glycerol mit *sn*-2,3-Konfiguration geknüpft<sup>5,6,7,8</sup>. Die *sn*-1-Position des Glycerols kann dabei sowohl durch gleiche als auch verschiedene polare Kopfgruppen substituiert sein<sup>9</sup>, darunter auch dem außergewöhnlichen Nonitolrest<sup>5,9,10</sup>.

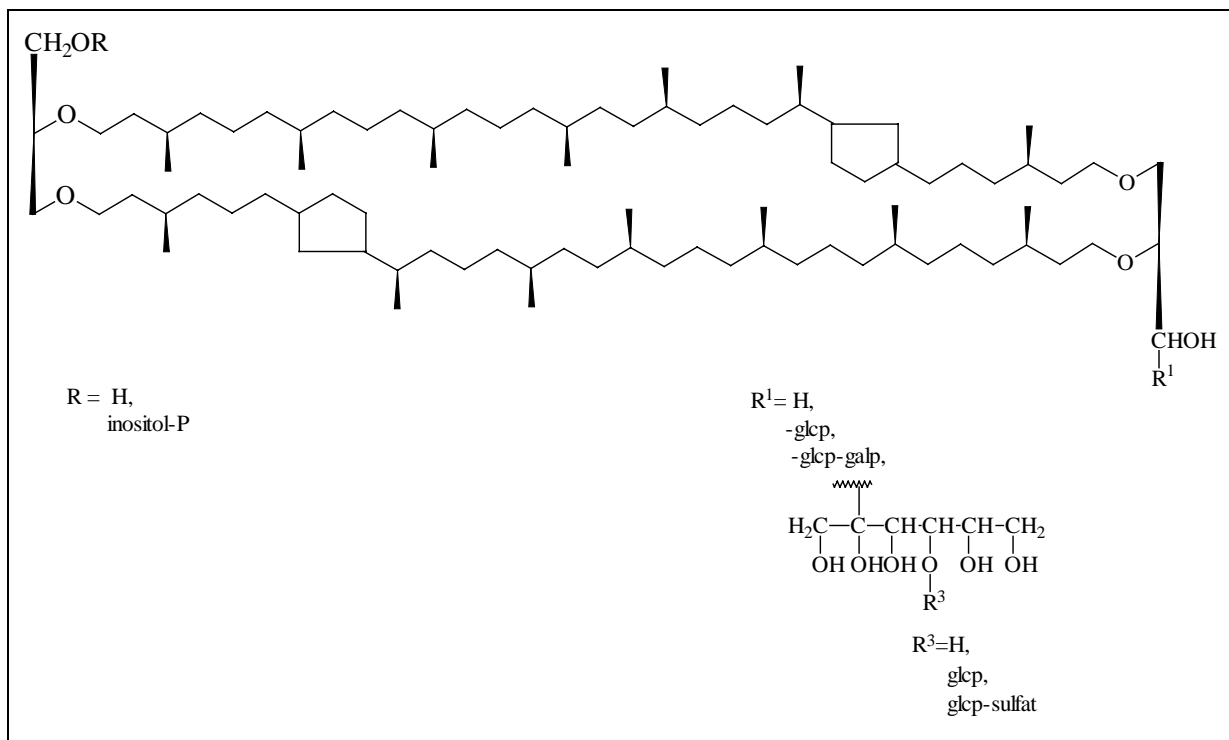


Abbildung 1: Lipidstruktur thermophiler Archaeobakterien, die Strukturvielfalt ergibt sich aus der wechselnden Anzahl von Cyclopentanringen vom Fehlen der Ringe bis zu einer Anzahl von acht Ringen pro Molekül. Weiterhin ist die Substitution der Kopfgruppen stark variabel. Neben der symmetrischen Substitution der Reste R durch Wasserstoff wurden Verbindungen die symmetrisch oder asymmetrisch mit Nonitolresten, welche zusätzlich mit  $\beta$ -Glucopyranosid (glcp)- oder Galactopyranosidresten (galp) substituiert sind, sowie Phosphatidylinositolgruppen isoliert.

Im Zusammenhang mit den extremen Lebensbedingungen, insbesondere der hohen Temperaturen, wird angenommen, daß sowohl das Vorhandensein von

membrandurchspannenden Ketten, als auch ihr spezieller Charakter essentiell für die Regelung und Aufrechterhaltung der Membranfluidität und damit der Austausch- und Lebensprozesse allgemein ist.

Die genaue biophysikalische Funktion der einzelnen Strukturelemente ist noch Gegenstand der Forschung. Bekannt ist, daß der Anteil an cyclopentansubstituierten Lipidspezies beim lebenden Organismus bei Erhöhung der Temperatur des Wachstumsmediums steigt<sup>11</sup>.

Thermische Untersuchungen an Lipidextrakten zeigten, daß Fraktionen mit geringem Anteil an cyclischen Spezies, also hohem Anteil an verzweigt-kettigen Lipiden, in stabilen fluiden Phasen vorliegen<sup>12</sup>. Mit der Erhöhung des Anteils an cyclopentansubstituierten Lipiden ist die Ausbildung dieser Phasen kinetisch gehemmt und die Ausbildung metastabiler Zustände nimmt zu<sup>13,14</sup>.

Der Aspekt der asymmetrischen Substitution der polaren Kopfgruppen wird zunächst dahingehend interpretiert, daß durch die Induktion einer Membrankrümmung eine zusätzliche Formstabilisierung erreicht werden kann<sup>15</sup>. Der direkte Vergleich physikochemischer Eigenschaften von asymmetrischen und symmetrischen Lipidkomponenten ist bisher nur an zwei Spezies vorgenommen worden. Es sind dies GDGT (Glycerol-dialkyl-glyceryl-tetraether) und GDNT (Glycerol-dialkyl-nonitol-tetraether) aus *Sulfolobus solfactorius* (Abbildung 2)<sup>16</sup>.

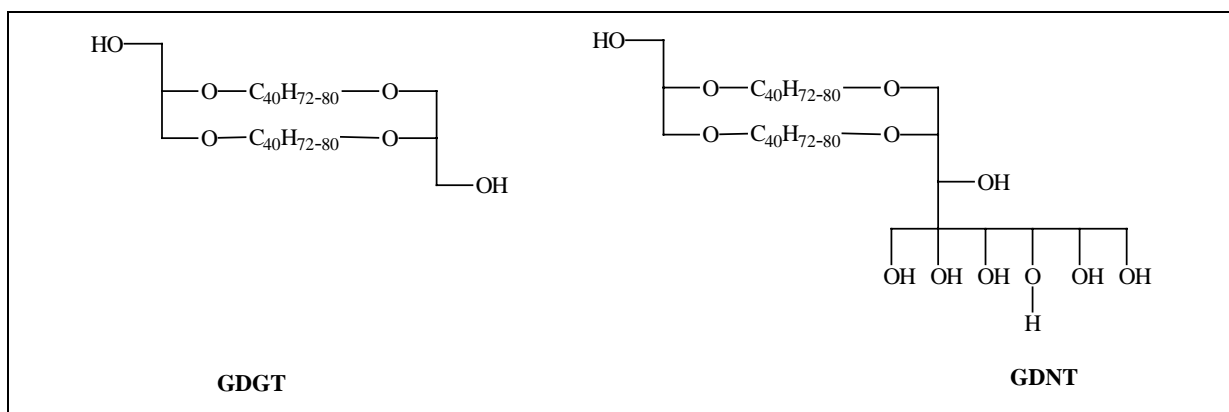


Abbildung 2 Symmetrische und asymmetrische Lipidfraktion aus *Sulfolobus solfactorius*

Es handelt sich dabei um Lipidfraktionen mit gleicher Kopfgruppenstruktur, die Anzahl der Cyclopentanringe im Molekül bleibt variabel. Im Vergleich mit den symmetrischen Äquivalenten zeigt das asymmetrisch substituierte Archaeobakterienlipid GDNT (Abbildung 2), grundsätzlich andere physikochemische Eigenschaften.

Sein thermisches Verhalten ist wesentlich komplexer als das des symmetrischen. Neben Hochtemperaturphasenübergängen, die nur die Wechselwirkungen bzw. Umstrukturierungen im polaren Kopfgruppenbereich wiedergeben, existieren eine Reihe von Übergängen niedriger Temperatur, deren Ursache in Umstrukturierungen im hydrophoben Bereich liegen. Das symmetrische Äquivalent zu GDGT, ohne Nonitolrest, zeigt nur einen Phasenübergang, nämlich den von der Gelphase in den fluiden Zustand<sup>16</sup>. Ein weiterer Unterschied zu den symmetrischen Verbindungen ist die Fähigkeit zur Ausbildung asymmetrischer BLM-Membranen<sup>17,18,19</sup>. Bemerkenswert ist dabei, daß erst bei höheren Temperaturen die Wechselwirkung zwischen Nonitol und Glycerol in der Weise aufgehoben werden, daß eine Streckung des Moleküls zur Ausbildung eines Monolayers führt<sup>17</sup>.

## **2.2 Aspekte zum Verhalten von natürlichen Archaeobakterienlipidstrukturen bei der Ausbildung von Vesikeln**

Aus Archaeobakterienlipidextrakten aller Klassen lassen sich Liposomenpräparationen extrem hoher thermischer und mechanischer Stabilität verbunden mit hohen Einschlußraten gewinnen<sup>4,20,21,22,23,24,25,26</sup>. Aufgrund der Komplexität der Lipidextrakte bleibt eine Klärung der Frage hinsichtlich der Packung der Moleküle in der Vesikelmembran und damit nach der Ursache für die Eigenschaften der Vesikel ein Problem. Arbeiten von CAVAGNETTO et al.<sup>23</sup> und GLIOZZI<sup>27</sup> widmen sich ausführlich dieser Problematik auch unter dem Aspekt der asymmetrischen Substitution der polaren Kopfgruppen. Es wurden Fraktionen von GDGT und GDNT aus *Sulfolobus solfataricus* (Abbildung 2) hinsichtlich ihrer Vesikelbildungstendenz sowohl von theoretischen als auch experimenteller Seite untersucht. Interessanterweise ist dabei weder die asymmetrische noch die symmetrische Verbindung allein in der Lage, geschlossene Vesikel zu formen. Eine theoretische Untermauerung ergibt sich aus dem nach ISRAELACHVILI<sup>28</sup> ermittelten Packungsparameter, in den sowohl Hydrophobizitäts-, als auch Formfaktoren im Hinblick auf eine Energieminimierung bei der Selbstaggregation einfließen. Für beide Verbindungen ergibt sich ein solches Verhältnis zwischen Kopf und hydrophobem Molekülsegment, daß eine Membrankrümmung energetisch ungünstig ist. Vesikel bildeten sich erst, nachdem monopolare Lipidkomponenten wie DPPC zugemischt wurden. Wahrscheinlich ist das Fehlen von größeren Kopfgruppen, wie Phosphocholin oder -inositol u.ä. für das Ausbleiben der Vesikelbildung verantwortlich, denn im Gegensatz dazu bildet das dem GDNT ähnliche, durch Phosphoinositol auf der einen und Nonitol auf der



anderen Seite substituierte Lipid aus *Sulfolobus acidocaldarius* (Abbildung 1), stabile Vesikel<sup>25</sup> aus.

## 2.3 Physikochemische Eigenschaften und Vesikelbildung bei Archaeobakterienlipidmodellen, Ableitung der Zielstrukturen

### 2.3.1 Symmetrische Modellverbindungen

Aus der Komplexität der Probleme bei der Isolierung der natürlichen Spezies entstand ein verstärktes Interesse an Modellverbindungen, da insbesondere eine systematische Untersuchung der Rolle spezieller Strukturmerkmale, wie der Verzweigungen und asymmetrischen Substitution, am biologischen Material aus bereits genannten Gründen unökonomisch, bzw. gar unmöglich erschien. Neben einer Vielzahl einfacherer und von der Archaeobakterienlipidstruktur recht weit entfernter Verbindungen verdient eine Arbeit von YAMAUCHI et al.<sup>29</sup> besondere Aufmerksamkeit. Es ist dies die Beschreibung der Synthese der ersten symmetrischen Modellverbindung mit der Grundstruktur der Archaeobakterienlipide (Siehe auch Kapitel 2.5.1). Eine wesentliche Abweichung besteht im Fehlen der im isoprenoiden Rhythmus angeordneten Verzweigungen, der Cyclopentanringe und der zweiten durchspannenden Kette (Abbildung 3).

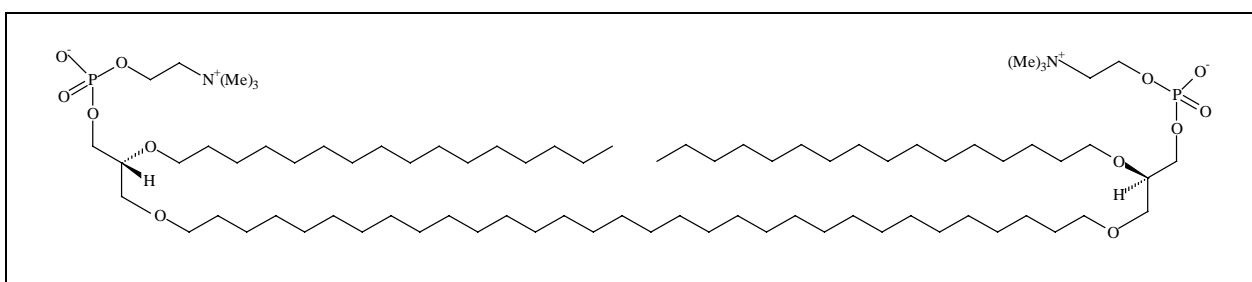


Abbildung 3: Modelllipid nach YAMAUCHI

Von den physikochemischen Eigenschaften sind nur kalorimetrische Daten bekannt. Die Verbindung hat einen Hauptphasenübergang bei 65.2°C. Eine Charakterisierung der Phasen, etwa durch Röntgen der Volumenphase, wurde nicht vorgenommen. Bemerkenswert ist, daß diese Verbindung keine sphärischen Vesikel, also Liposomen bilden kann, sondern langgestreckte Partikel (sheet-like-membranes) formt<sup>29</sup>.

Dagegen bildet die analoge Verbindung, bei der die *sn*-2-Position auf jeder Seite durch einen Phytanylrest substituiert ist, typische Vesikel von hoher thermischer Stabilität und

Membrandichte<sup>30</sup> aus. Da Lipidpräparationen von natürlichen Lipiden im allgemeinen im fluiden Zustand vorliegen<sup>12</sup> läßt sich vermuten, daß die Fluidität der Lipidmembran die Ausbildung von Vesikeln bei Archaeobakterienlipiden maßgeblich unterstützt.

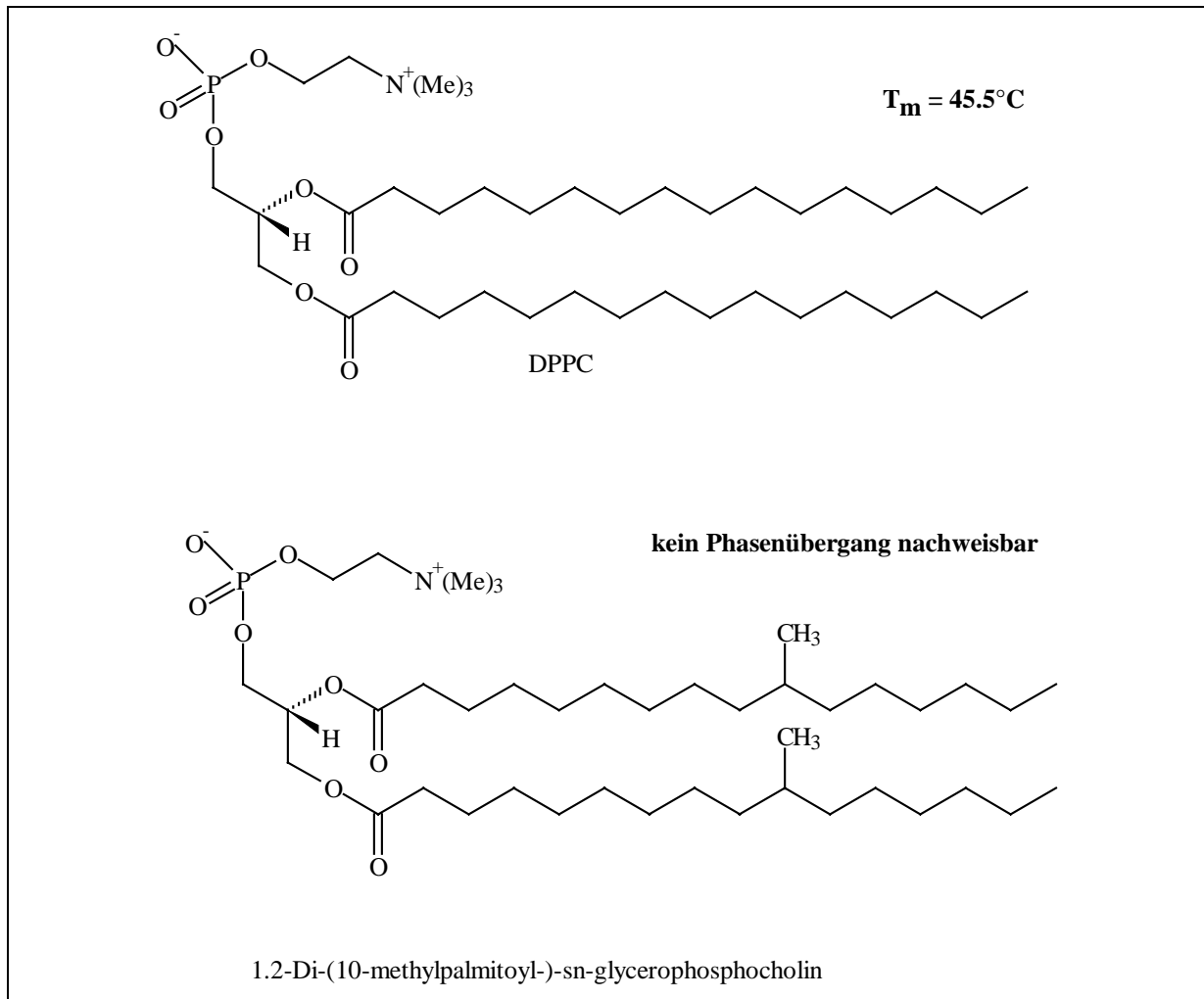


Abbildung 4: Durch den Einbau von Verzweigungen in die Kettenmitte wird das Phasenverhalten von DPPC nachhaltig beeinflusst

Aus Arbeiten von NUHN et al.<sup>31</sup>, LEWIS et al.<sup>32</sup> und MENGER et al.<sup>33</sup> ist bekannt, daß der gezielte Einbau von Verzweigungen in die Kettenmitte von monopolaren Phospholipiden wie DPPC oder DSPC die Phasenübergangstemperatur drastisch senken kann oder eine Ausbildung von Gelphasen sogar verhindert. Im Falle eines mit zwei in 10-Position verzweigten Fettsäureresten substituierten Lipids läßt sich kein Phasenübergang feststellen. Vermutlich liegt diese Verbindung auf Grund der Störung der Kettenpackung generell in einer fluiden Phase vor<sup>34</sup> (Abbildung 4).

Aufbauend auf diese Arbeiten und die Erkenntnis, daß die Membranfluidität von entscheidendem Einfluß auf die Vesikelbildung bei Modellverbindungen ist<sup>30</sup>, ließ sich für

uns eine neue Klasse von Modellverbindungen ableiten: bipolare Lipide, ähnlich denen von YAMAUCHI et al.<sup>29</sup>, mit dem Unterschied, daß sich jetzt Verzweigungen nur in der durchspannenden Kette einerseits und in der durchspannenden Kette und den Hexadecylfunktionen in *sn*-2-Position andererseits befinden (Abbildung 5).

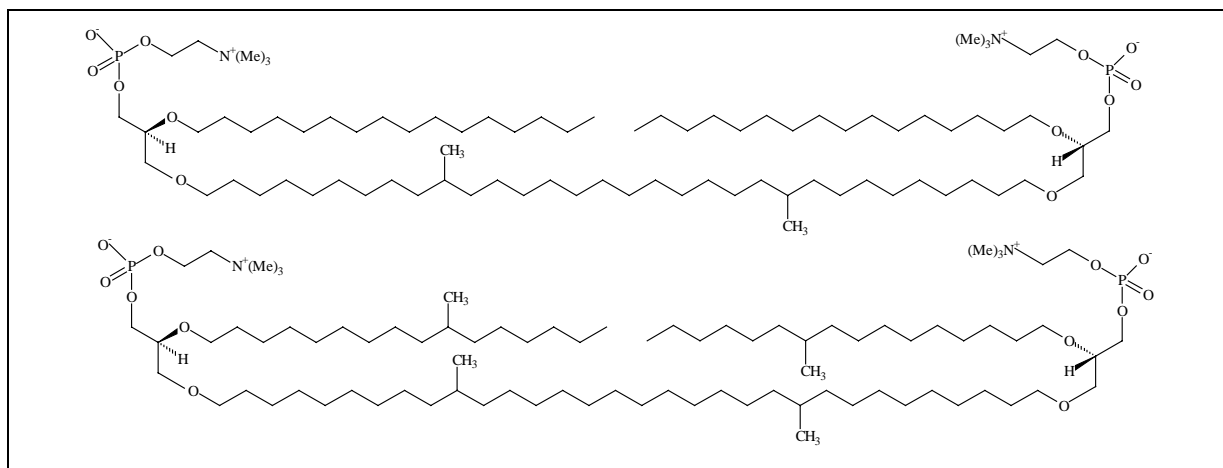


Abbildung 5: Zielstrukturen, Archaeobakterienlipidmodelle mit Verzweigungen in 10-Position von durchspannender und nichtdurchspannender Kette

Im Falle einer Vesikelbildung dieser Verbindungen wäre zunächst die Membranfluidität als Bedingung für diese bestätigt, aber die Fluidität wäre nicht durch den Einbau einer archaeobakterienähnlichen Struktur, wie dem Phytanylrest, erreicht worden, sondern durch den gezielten Einbau racemischer Verzweigungen. Es ergäbe sich damit außerdem eine Antwort auf die Frage, ob der isoprenoide Rhythmus der an optisch aktiven Kohlenstoffatomen befindlichen Methylgruppen lediglich Produkt der Biosynthese oder tatsächlich notwendig für die Ausbildung einer Membran ist.

### 2.3.2 Asymmetrische Modellverbindungen

Das Problem der asymmetrischen Substitution in Verbindung mit der Vesikelbildung wurde bisher nur an stark vereinfachenden Modellverbindungen untersucht<sup>35,36</sup> (Abbildung 6), unter anderem auch deshalb, weil der synthetische Aufwand für asymmetrischer Verbindungen der Art von YAMAUCHI et al.<sup>29,30</sup> unverhältnismäßig hoch ist.

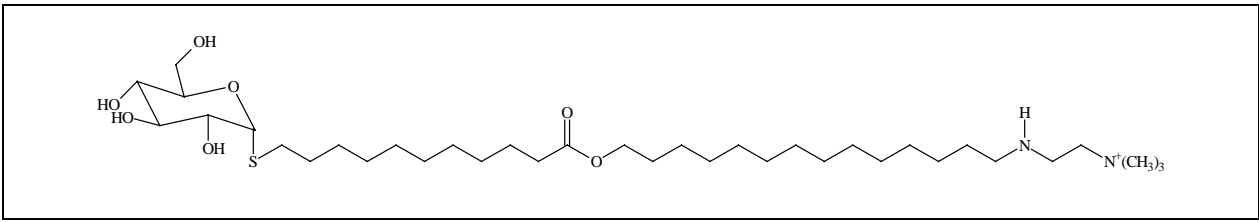


Abbildung 6: Asymmetrisches Bolaamphiphil nach FUHRHOP

Charakteristisch bei diesen einfachen Modellverbindungen ist, daß zur Ausbildung asymmetrischer Membranen neben der Formstabilisierung eine zusätzliche Kraft wie etwa eine asymmetrische Ladung der Membranbildner für die Aggregation zu Vesikeln nötig ist. Ein Beispiel dafür ist die Verkapselung geladener Kolloide oder Polyanionen, wie z.B.DNA.<sup>37</sup>

Die synthetische Grundlage für asymmetrische Bolaamphiphile, die der Archaeobakterienlipidstruktur ähnlicher sind, sollte eine gesättigte Kohlenwasserstoffkette geeigneter Länge sein, die keine Heteroatome enthält und die Möglichkeit zur unabhängigen Funktionalisierung bietet. Darauf aufbauend kann dann durch Auswahl der polaren Kopfgruppen systematisch deren Einfluß auf die physikochemischen Eigenschaften einschließlich der Vesikelbildung schrittweise untersucht werden. Verbindungen dieser Art, speziell dieser Kettenlänge, sind in der Literatur noch nicht bekannt.

Die Synthese einkettiger Modellverbindungen ist auch in ganz anderer Hinsicht interessant. Einkettige Bolaamphiphile, wie das 1,22-Bis-phosphocholin „Irlbacholin“, kommen in der belebten Natur vor und zeigen biologische Aktivität. Irlbacholin besitzt fungizide Eigenschaften<sup>38</sup>.

## 2.4 Synthese von einkettigen, bolaamphiphilen Verbindungen

### 2.4.1 Darstellung langkettiger, unverzweigter, bipolarer Verbindungen mit symmetrischen, polaren Endgruppen

#### 2.4.1.1 Allgemeine Methodenübersicht

Der Zugang zu langkettigen, bis zu 56 Kohlenstoffatomen umfassenden bipolaren Verbindungen, insbesondere von Fettsäuren, ist auf verschiedene Weise bereits beschrieben worden.

Nach KREUCHUNAS et al.<sup>39</sup> liefert die Umsetzung von  $\alpha,\omega$ -Bis-grignardreagenzien der entsprechenden Halogenide nach der Überführung in cadmiumorganische Verbindungen mit den Halbestchloriden von Dicarbonsäuren die entsprechenden langkettigen  $\alpha,\omega$ -Diketodicarbonsäureester. Diese Methode stellt eine Anwendung der Methode nach CASON et al.<sup>40</sup> zur Darstellung aliphatischer Ketone dar. Die nach der Esterverseifung folgende Wolff-Kishner-Reduktion liefert die entsprechende Dicarbonsäure. Auf diese Weise sind Fettsäuren von bis zu 22 Methyleneinheiten Länge in guten Ausbeuten beschrieben worden.

Eine weitere Methode ist die Acylierung von Enaminen, wie 1-Morpholinocyclododecen, mit den Säurechloriden von  $\alpha,\omega$ -Dicarbonsäuren nach HÜNIG et al.<sup>41</sup>. Die durch doppelte Ringerweiterung entstehenden 2,2'-Alkylen-bis-(cyclotetradecyl-1,3-dione) lassen sich durch basische Hydrolyse in die Diketodisäuren spalten. Die Reduktion der Ketofunktionen führt zu den gewünschten Dicarbonsäuren. HÜNIG beschreibt Dicarbonsäuren mit bis zu 56 Methyleneinheiten, allerdings in moderaten Ausbeuten auf Grund der zunehmend schlechten Löslichkeit der Zwischenstufen. Weiterhin ist von WHITESIDES et al.<sup>42</sup> ein Zugang zum Dotriacontandicarbonsäurediethylester bekannt. Schlüsselschritt bei dieser Methode, die Ausbeuten von 85% liefert, ist die Reaktion eines Bis-organokupfer-I-komplexes (Ate-Komplexes) eines Bisgrignardreagenzes mit einem  $\omega$ -Iodcarbonsäureester.

#### 2.4.1.2 Synthese der 1,1'-Dotriacontandisäure durch die Reaktion von Säurechloriden mit cadmiumorganischen Verbindungen im Schlüsselschritt

Die von KREUCHUNAS und HÜNIG beschriebenen Darstellungen waren interessant aufgrund der zunächst als Zwischenstufen gebildeten Diketodisäuren. Die Ketogruppen

sollten zur weiteren Funktionalisierung, speziell zur Einführung von Verzweigungen, geeignet sein (siehe 2.4.2.2.1). Da die Methode über cadmiumorganische Verbindungen diese Spezies in nur einem Schritt liefert, wurde untersucht, inwieweit auch längerkettige Dicarbonsäuren auf diese Art darstellbar sind.

Dazu wurde das Bisgrignardreagenz des 1,12-Dibrom-dodecans **1** mit Sebacinsäuremonomethylesterchlorid **30** umgesetzt (Abbildung 7), nachdem es, wie beschrieben, in die entsprechende cadmiumorganische Verbindung überführt wurde. Die Ausbeuten um 70% entsprachen denen für die Diketodocosandisäure<sup>39</sup>. Die Reinigung des Produktes **32** gestaltete sich ebenfalls problemlos, indem Reste nicht umgesetzten Dibromides durch Waschen mit heißem Heptan und Reste des Sebacinsäurehalbesters durch Extraktion mit Natriumcarbonatlösung entfernt werden konnten. Zur Reduktion der Ketogruppen sollte der Diketocarbonsäuredimethylester **32** in die freie Säure **33** überführt werden. Die Esterverseifung gelang in ethanolischer Kaliumhydroxidlösung. Die Freisetzung der Dicarbonsäure aus dem Dinatriumsalz erfolgte durch Umkristallisation aus Eisessig, wobei die Ausbeuten der Verseifungsreaktion bei 75% lagen. Weitaus größere Schwierigkeiten ergaben sich bei der bereits von HÜNIG<sup>41</sup> beschriebenen, nachfolgenden Wolf-Kishner Reduktion zur Dicarbonsäure **34**. Die beschriebene 92%ige Ausbeute konnte nicht realisiert werden. Die Ursache kann in der geringen Carbonylreaktivität der Ketofunktionen zu finden sein, die die Hydrazonbildung nur in geringem Maße zuläßt. Weiterhin muß die schlechte Löslichkeit des Dinatriumsalzes der Diketodicarbonsäure auch in heißem Ethylenglykol in Betracht gezogen werden. Eine vollständige Reduktion der Ketofunktionen konnte erst nach mehrmaligem Wiederholen des Reaktionsschrittes beobachtet werden, weshalb die Ausbeuten an gewünschter Dotriacontandisäure **34**, auch bedingt durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Eisessig, 50% nicht überstieg.

Die Anwendung der Methode nach CASON im Schlüsselschritt anstelle der Methode der Acylierung von Enaminen bei der Darstellung der Dotriacontandisäure ist effektiv. Einschränkungen ergeben sich durch den moderaten Verlauf der Wolff-Kishner-Reduktion.

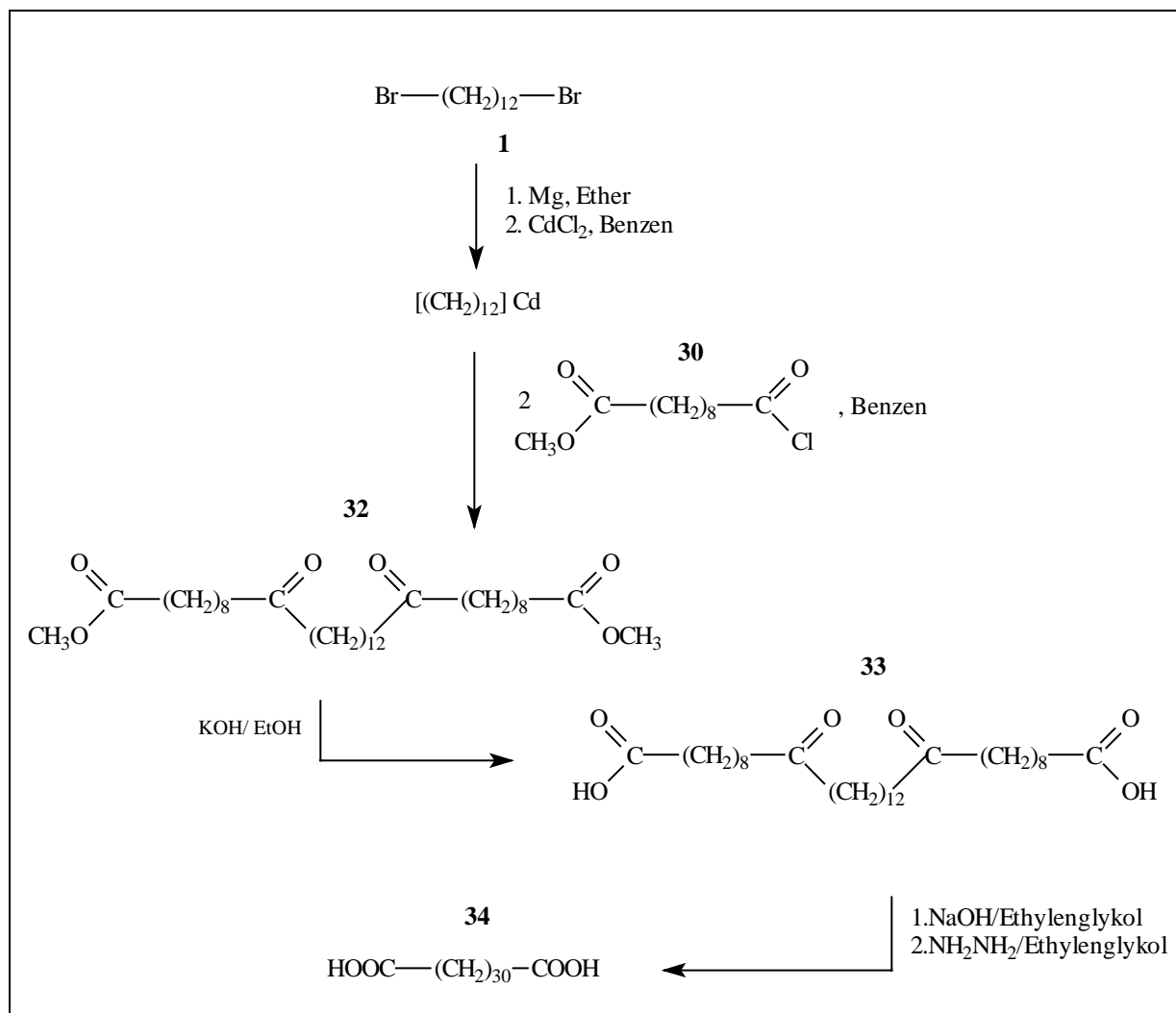


Abbildung 7: Darstellung der Dotriacontandisäure

**2.4.2 Synthese einer langkettigen, mittelständig verzweigten Disäure und des entsprechenden Dialkohols als Grundlage für die Darstellung eines einkettigen, bipolaren, symmetrischen Phospholipids mit Verzweigungen im mittleren Kettenbereich und verzweigte, einkettige, glycerolhaltige Archaeobakterienmodellipide**

### 2.4.2.1 Synthese mittelständig verzweigter Fettsäuren

Unter den zahlreich beschriebenen Methoden des Zuganges zur 10-Methylstearinsäure ist die Methode von CASON et al.<sup>43</sup> hervorzuheben, da sie beide Antipoden des optisch aktiven Kohlenstoffatoms in der Verzweigung liefert. Ausgehend von optisch reinen Decan-2-olen, die nach Überführung in das Bromid mit dem Natriumsalz des Malonesters umgesetzt wurden, liefert diese Methode nach Verseifung und Decarboxylierung beide Enantiomere der 3-Methyl-undecansäure. Diese wird nach Veresterung und Reduktion zum Alkohol in das

Bromid überführt und via Grignardsynthese und cadmiumorganischer Verbindung mit dem Halbesterchlorid der Pimelinsäure zum entsprechenden Oxoester umgesetzt. Letztere ergeben nach Verseifung und Wolff-Kishner-Reduktion die enantiomeren 10-Methyl-stearinsäuren. In diesem Zusammenhang seien weiterhin Synthesen von STÄLLBERG-STENHAGEN et al.<sup>44</sup>, LINSTEAD et al.<sup>45</sup> und SCHMIDT et al.<sup>46</sup> genannt.

Die Präparation der racemischen Form wurde zunächst von WEITZEL und WOJAHN<sup>47</sup> durch successive Kettenverlängerung mit Hilfe von Malonesteralkylierungen beschrieben. MENGER et al.<sup>48</sup> synthetisierte Methylfettsäuren ausgehend von Oxofettsäuren. Die Einführung der Methylgruppe erfolgte durch Reaktion mit Methylmagnesiumbromid zu tertiären Alkoholen, die nach Dehydratisierung und Reduktion zu den gesättigten Estern führen sollten.

Die Wittig-Olefinierung<sup>49</sup> hat sich als eine sehr geeignete Methode zur Synthese langer Alkylketten erwiesen und ist auch bei der Darstellung verzweigter Fettsäuren angewendet worden<sup>50</sup>. In neueren Arbeiten erfolgte die Einführung der Verzweigung durch Malonesteralkylierung und nachfolgende Kettenverlängerung durch Wittig-Reaktion oder direkt durch Reaktion von  $\omega$ -Carboxy-alkyl(triphenyl)-phosphoniumyliden mit Methylketonen.<sup>51</sup>

Nach CREGER et al.<sup>52</sup> lassen sich Carbonsäuren in  $\alpha$ -Stellung alkylieren, wenn diese zuvor durch doppelte Deprotonierung in die Dianionen überführt werden. Die Umsetzung mit Alkylhalogeniden führt in einem Schritt zu den gewünschten  $\alpha$ -alkylierten Carbonsäuren. DOBNER et al.<sup>53</sup> nutzte diese Verfahrensweise zur Synthese von an der Methylgruppe deuterierten, verzweigten Fettsäuren, indem die Carboxyfunktion durch Reduktion zum Alkohol, Mesylierung und erneute Reduktion mit  $\text{LiAlD}_4$  in eine  $-\text{CD}_3$  Gruppe überführt wurde. Der Einsatz von  $\omega$ -funktionalisierten Alkylhalogeniden, speziell  $\omega$ -Hydroxyalkylbromiden bzw. deren THP-Ether ermöglichte schließlich nach THP-Abspaltung und Oxydation den Zugang zu den entsprechenden Säuren.



### 2.4.2.2 Synthese von 10,10'-Dimethyl-dotriacontan-1,1'-diol und 10,10'-Dimethyl-dotriacontan-1,1'-disäure

#### 2.4.2.2.1 Auswahl der Synthesestrategie

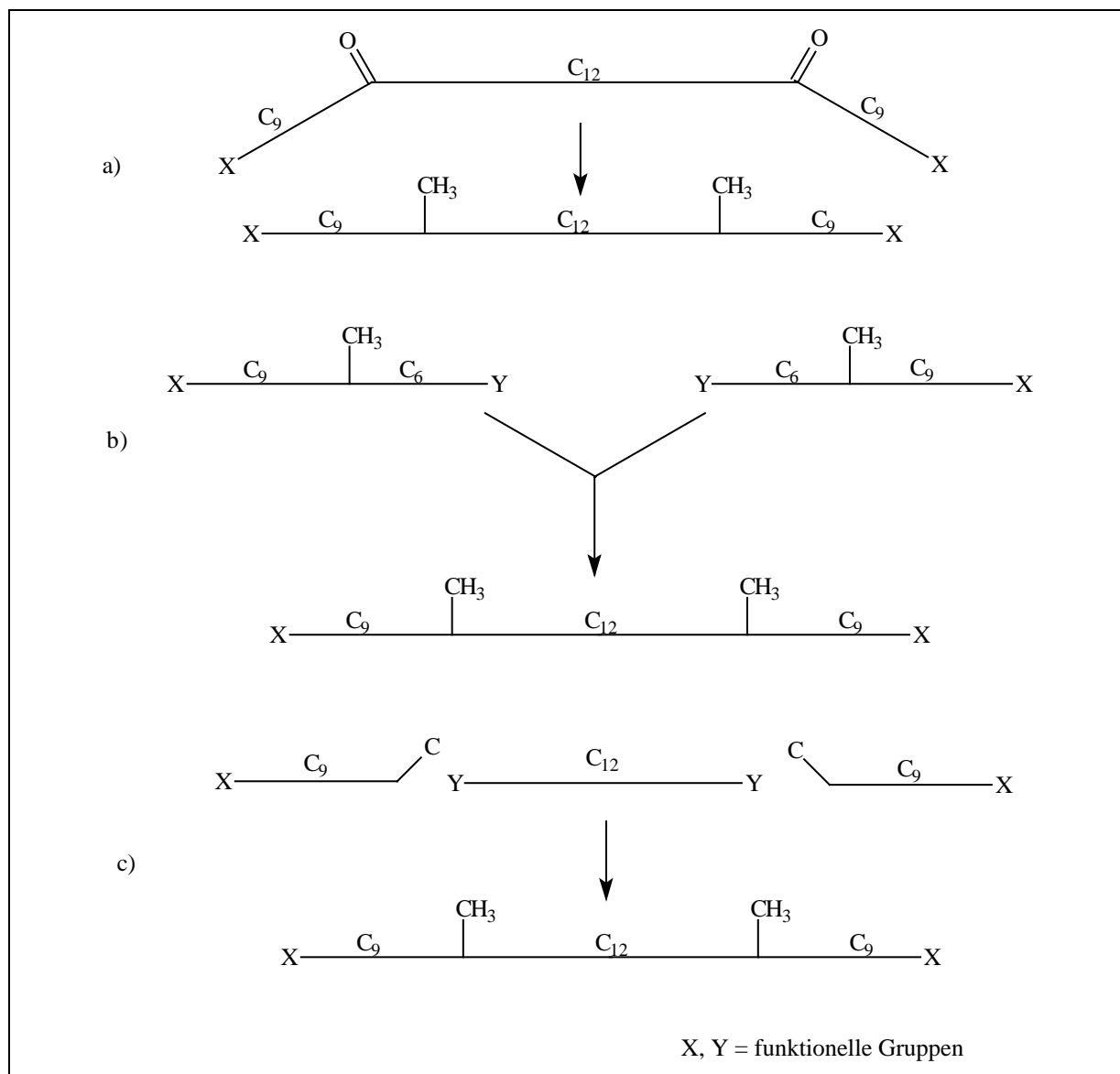


Abbildung 8: Schematische Darstellung der möglichen Synthesestrategien zu bisverzweigten, einkettigen Bolaamphiphilen

Aufbauend auf den Erfahrungen bei der Synthese der 10-Methylstearinsäure wurde nun der Katalog der möglichen Synthesewege auf die Anwendung zur Darstellung der 10,10'-Dimethyl-dotriacontan-1,1'-disäure hin überprüft. Drei grundsätzliche Vorgehensweisen wurden in Erwägung gezogen (Abbildung 8):

- a) ausgehend von der Diketodisäure werden die Oxo- in Methylfunktionen umgewandelt,
- b) Kettenfragmente halber Kettenlänge, die bereits die Verzweigungen tragen, werden in der Mitte der Kette verknüpft. Analog der oben genannten Methoden sollten zunächst verzweigte Fragmente der Kette durch Malonesteralkylierung und nachfolgender Kettenverlängerung erzeugt werden, welche dann durch geeignete Knüpfungsreaktionen in der Mitte der Kette zur gewünschten Kettenlänge verbunden werden können.
- c) die Kette wird genau an den zwei Stellen geknüpft, an denen sich später auch die Verzweigungen befinden sollen.

Die Methoden a) und c) waren die praktikableren Zugänge zum Zielprodukt. Der Syntheseweg b) erschien prinzipiell möglich, wenngleich sehr aufwendig. Zum ersten ist die Anzahl der benötigten Stufen erheblich und zweitens stehen geeignete C-C-Knüpfungsreaktionen nur begrenzt zur Verfügung. Die KOCHI<sup>76</sup>-Kupplung von langkettigen Iodiden unter Silber-Katalyse, wie von BERKOWITZ et al.<sup>54</sup> bereits beschrieben, liefert nur moderate Ausbeuten.

Es bleibt weiter zu bemerken, daß zunächst nur die Racemate der verzweigten Verbindungen zugänglich gemacht werden sollten. Die Synthese der optisch reinen Verbindungen muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

zu a)

Aufgrund des leichten Zugangs zum 10,10'-Dioxo-dotriacontan-1,1'-disäure-dimethyl-ester **32** war die Umsetzung mit Methylmagnesiumbromid zum tertiären Alkohol nach MENGER et al.<sup>48</sup> als Folgeschritt naheliegend. Probleme entstanden jedoch durch die Nebenreaktion des Methylgrignards mit der Estergruppierung, die zu einem nicht zu trennenden Substanzgemisch führten. Die von MENGER als sehr elegante Methode zur Darstellung hochreiner verzweigter Fettsäuren beschriebene Methode versagte bei der Anwendung auf eine Verbindung mit zwei Ester- bzw. Ketofunktionen. Die dabei beobachtete, erklärable Nebenreaktion in Form der Reaktion mit den Esterfunktionen wird von MENGER bei der Synthese der einfachen, monopolaren Verbindung nicht diskutiert.

Eine weitere Möglichkeit des Einfügens von Verzweigungen an den Ketofunktionen der 10,10'-Diketodotriacontan-1,1'-disäure in Methylgruppen bestand in einer Wittig-Olefinierung mit Methyltriphenylphosphoniumylid. Dazu wurde Triphenylmethylphosphoniumiodid in das entsprechende Ylid überführt. Als Basensystem wurde das von

COREY und CHAYKOVSKY<sup>55</sup> erstmals zur Deprotonierung von Phosphoniumsalzen angewendete Methylsulfinylcarbanion eingesetzt. Die darauf folgende Umsetzung mit dem Natriumsalz der Diketodisäure erwies sich als problematisch. Offensichtlich ist die Carbonylreaktivität der beiden Ketogruppen bereits soweit herabgesetzt und die Reaktionsgeschwindigkeit des Olefinierungsschrittes so extrem verlangsamt, daß nach fünftägigem Rühren dünn-schichtchromatographisch ein Umsatz von weniger als 10% detektiert wurde. Mit dem Scheitern der Methode nach MENGER und der Wittig-Olefinierung wurde die Synthesestrategie über die Funktionalisierung der Ketogruppen nicht weiter verfolgt.

zu c)

Verglichen mit der Methode b) und nach dem Scheitern der Methode a) erschien dieser Syntheseweg realisierbarer, da er die Anzahl der benötigten Stufen reduziert. Ein weiterer Vorteil sollte die Verknüpfung kürzerkettiger Molekülfragmente sein. Diese ließen eine bessere Löslichkeit und eine höhere Reaktivität der Reaktionspartner erwarten. Die Methode c) wurde damit favorisiert.

#### 2.4.2.2.2 Synthese der 2,2'-Bis-(non-8-en-1-yl)-hexadecan-1,1'-disäure über eine doppelte $\alpha$ -Carbanionenkupplung

Als geeignete Methode zur C-C-Bindungsknüpfung nach Synthesestrategie c) (s. Kapitel 2.4.2.2.1) erschien die bereits erwähnte  $\alpha$ -Anionenalkylierung nach CREGER et al.<sup>52</sup> (s. Kapitel 2.4.2.1).

Um das Molekül der gewünschten Struktur durch eine  $\alpha$ -Alkylierung von Carbonsäurederivaten zu erhalten, sollten zwei C-11 Bausteine, nämlich ein Undecansäurederivat als Enolatkomponente, durch ein 1,1'-Bis-halogenalkan, in diesem Falle 1,1'-Dibromdodecan, miteinander verknüpft werden, um die gewünschte Kettenlänge von 32-Kohlenstoffatomen zu erhalten. Da das Zielmolekül eine 1,1'-Dicarbonsäure bzw. ein 1,1'-Dialkohol ist, sollte das Carbonsäurederivat bereits in  $\omega$ -Position so funktionalisiert sein, daß die latente Carboxy-oder Hydroxyfunktion nach der C-C-Bindungsknüpfung bei minimaler Stufenzahl freigesetzt werden kann.

Als mögliche Vorstufen kamen die 11-Hydroxy-undecansäure und die 11-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-undecansäure in Frage. Um die Kettenknüpfungsreaktion auf ihre Durchführbarkeit zu testen, wurde zunächst die billige 12-Hydroxy-dodecansäure bzw. ihr THP-geschütztes Äquivalent eingesetzt. Damit mußte ein entsprechend kürzeres Dibromid verwendet werden, um die gewünschte Kettenlänge von 32-Kohlenstoffatomen zu erhalten. Als Basensystem zur Generierung der Carbanionen wurde in Analogie zu den Arbeiten von DOBNER<sup>53</sup> et al. LDA gewählt, da das im Falle von Natriumhydrid vorliegende heterogene Reaktionsgemisch die Reaktionszeiten erheblich verlängert. Der Einsatz von Butyllithium wurde aufgrund der nucleophilen Potenz der Verbindung nicht erwogen.

DOBNER<sup>51</sup> beschreibt für den Einsatz von  $\omega$ -Halogenoalkan-1-olen als Kupplungspartner für Carbonsäuredianionen die Verwendung des Alkoxidanions als wirksame Schutzfunktion zur Verhinderung der Umprotonierung nach Zugabe des Alkylierungsmittels.

Im vorliegenden Falle sollte nun ähnlich verfahren werden: durch Anwendung von drei Äquivalenten Base, nämlich zwei Äquivalenten Natriumhydrid zur Deprotonierung der Säure- und Alkoholfunktion und einem Äquivalent LDA zur Generierung des  $\alpha$ -Carbanions sollte das Trianion der  $\omega$ -Hydroxydodecansäure erzeugt, also die ebenfalls acide  $\omega$ -Hydroxyfunktion deprotoniert werden. Dieser Schritt gelang zunächst, allerdings fiel das generierte Trianion sofort aus der Reaktionslösung aus und war auch durch Erhöhung der Reaktionstemperatur nicht wieder in Lösung zu bringen. Da zunächst nach CREGER THF als Lösungsmittel verwendet wurde, kamen nun Mischungen mit HMPT und reines HMPT zum Einsatz, allerdings ohne nennenswerten Erfolg. Erwärmen auf 30°C und 30-minütiges Halten der Reaktionstemperatur gefolgt von Rühren über Nacht bei RT führten lediglich zu einer Ausbeute von 10% an gewünschtem Kupplungsprodukt, wobei das Verhältnis von Mono- zu Biskupplungsprodukt mindestens 3:1 betrug.

Als gleichermaßen unlöslich erwies sich das Dianion der 12-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-dodecansäure. Die Ausbeuten an Kupplungsprodukt lagen nur unwesentlich höher bei 20%. Der Anteil an Monokupplungsprodukt war auch in diesem Falle mit 50% bezogen auf Mono- und-Bisprodukt sehr hoch. Neben einer Vielzahl von Nebenprodukten zeigte die DC-Kontrolle vor allen Dingen nicht umgesetzte 12-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-dodecansäure und 1,10-Dibrom-decan.

Der Einsatz entsprechender Carbonsäureester als Carbanionenkomponente stellt eine Variante der  $\alpha$ -Anionenkupplung von Carbonsäurederivaten dar. Der Vorteil dieser Methode besteht in der besseren Löslichkeit der Carbanionen. Limitierender Faktor ist die Reaktionstemperatur,

die  $-78^{\circ}\text{C}$  nicht überschreiten darf, um eine Kondensation der Esterfunktionen mit den  $\alpha$ -Anionen zu vermeiden. Die niedrige Temperatur verschlechtert die Löslichkeit insbesondere langer Alkylketten. Zum Einsatz kamen die Methylester der 12-Hydroxydodecansäure und der 12-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-dodecansäure. In ersterem Falle erwies sich das Enolat wiederum als unlöslich in THF und in Mischungen THF/HMPT von 10:1 bis 1:10. Nach Zugabe des Dibromides und dreistündigem Rühren bei  $-78^{\circ}\text{C}$  lagen die Ausgangskomponenten unverändert vor. Ähnliches ergab sich für das THP-geschützte Äquivalent. Allerdings war das Esterenolat diesmal in THF löslich. Zu der klaren Lösung wurde das Dibromid gegeben, das nun wiederum sofort aus der Lösung ausfiel. Auch die Zugabe von HMPT änderte nichts an diesem Zustand. Um die Löslichkeit zu verbessern, wurde die Reaktionstemperatur auf  $-60^{\circ}\text{C}$  angehoben, was ein leichtes Aufklaren der Lösung zur Folge hatte. Die DC-Kontrolle nach der Aufarbeitung zeigte eine erhebliche Menge polaren Materials, offensichtlich Polymerisationsprodukte die durch Selbstkondensation der Esterenolate entstanden waren. Das gewünschte Produkt ließ sich dünnschichtchromatographisch praktisch nicht nachweisen.

Damit waren die Möglichkeiten zur Kupplung von  $\omega$ -Hydroxycarbonsäurederivaten ausgeschöpft. Es erschien auch wenig sinnvoll, die Methoden mit der 11-Hydroxyundecansäure oder ihrem THP-geschützten Äquivalent bzw. ihren Estern zu untersuchen, da der Unterschied von einer Methylengruppe in der Kettenlänge keine Änderung der Löslichkeit ihrer Di- bzw. Trianionen versprach.

Auf der Suche nach geeigneteren Carbanionkomponenten fiel die Wahl schließlich auf die Undec-11-en-1-yl-säure **10** (Abbildung 9). Wie bei den bereits aufgeführten Carbonsäurederivaten verlief die Enolatbildung des Carbonsäuresalzes glatt. Im Unterschied zu den vorhergehenden Versuchen verblieb diesmal das Dianion in der Reaktionslösung, so daß eine heterogene Reaktion bei der nachfolgenden Kupplung mit dem Bromid vermieden werden konnte. Analog zu den Arbeiten CREGERS et al.<sup>52</sup> war das kurzzeitige Erwärmen des Reaktionsgemisches auf  $34^{\circ}\text{C}$  essentiell für die Vollständigkeit der Enolatbildung. Längeres Verweilen oder Überschreiten dieser Temperatur führte, wie bereits von DOBNER<sup>51</sup> beschrieben, zu einer Vielzahl polarer Nebenprodukte. Als vorteilhaft erwies es sich die Reaktionslösung etwa 45min bei  $27-28^{\circ}\text{C}$  zu halten, um die Enolatbildung zu vervollständigen.

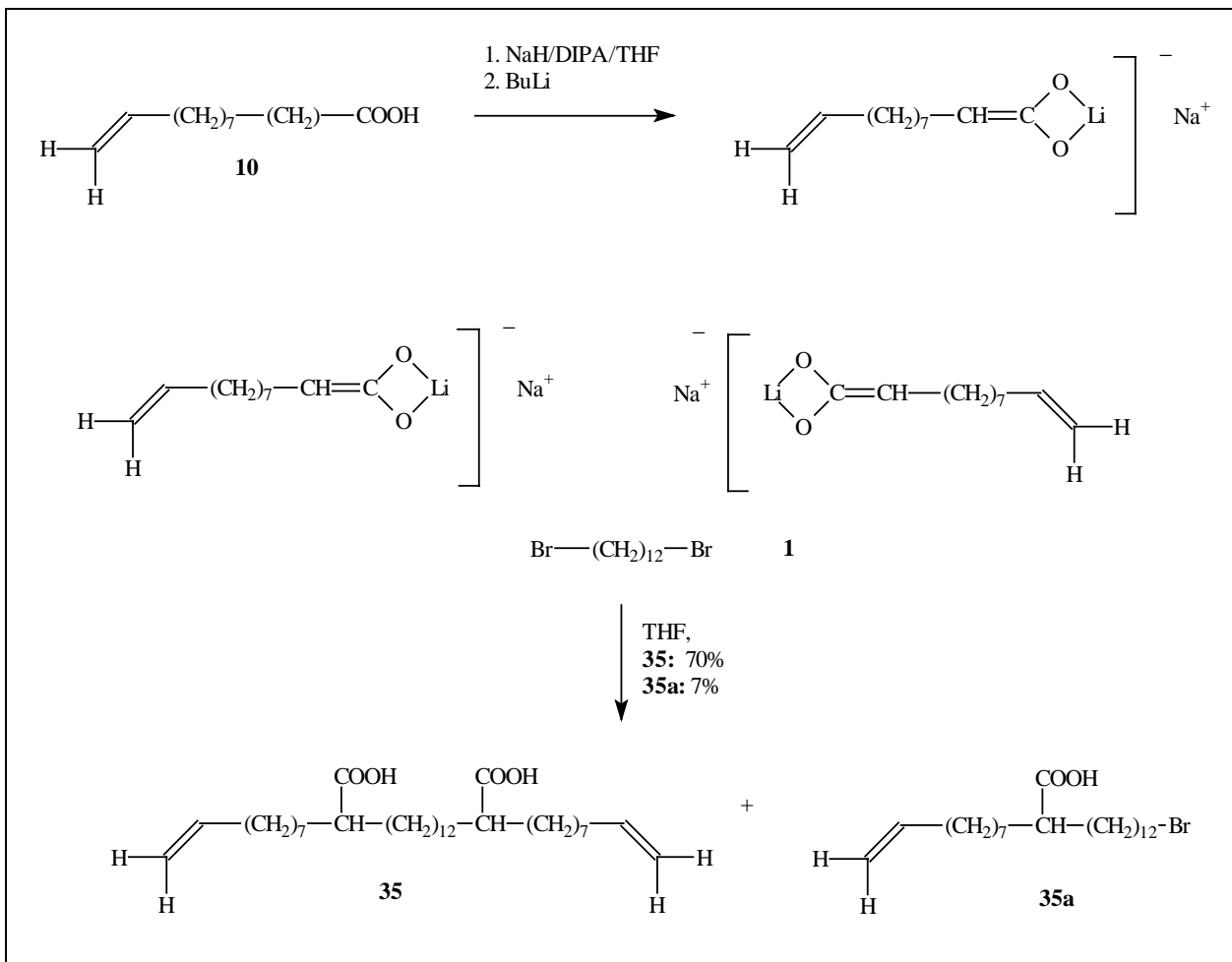


Abbildung 9: Darstellung der 2,2'-Bis(non-8-en-1-yl)-hexadecandicarbonsäure

Diese war dann abgeschlossen, wenn das Reaktionsgemisch einen charakteristisch glasigen Zustand annahm. An dieser Stelle ist zu bemerken, daß ein analytischer Nachweis die Vollständigkeit der Dianionenbildung betreffend nicht geführt, sondern Erfahrungswerte<sup>51</sup> zugrunde gelegt wurden. Auch eine spektroskopische Charakterisierung dieser Spezies steht noch aus.

Nachdem das Alkylierungsmittel, gelöst in THF, zur Enolatlösung getropft worden war, nahm die Viskosität der Lösung stark zu, so daß energisches Rühren erforderlich wurde. Die Temperatur wurde innerhalb 1h auf 28°C gebracht und der Ansatz noch 16h bei dieser Temperatur nachgerührt. Die DC-Kontrolle ergab ein Flächenverhältnis der aufgetragenen Flecken von Mono- zu Bisalkylierungsprodukt von 1:10. Dieses sehr günstige Verhältnis wurde nur dann erreicht, wenn Bromid und Dianion der Undecenylcarbonsäure im Molverhältnis 1:3 eingesetzt wurden, also 0.5facher Überschuß an Enolat pro Bromidäquivalent. Zur Optimierung der Ausbeute an Biskupplungsprodukt wurde in verschiedenen Ansätzen die Zutropfgeschwindigkeit des Bromids variiert, es wurde jedoch

nur eine unwesentliche Erhöhung des Anteils an Bisprodukt durch Verlängerung der Zutropfdauer von 30s auf 45min erreicht. Wesentlich größeren Einfluß auf die Bildung des Bisproduktes hat also das Verhältnis der Ausgangsstoffe zueinander.

Nach den üblichen Aufarbeitungsmethoden sollte zunächst eine säulenchromatographische Trennung erfolgen, die sich jedoch aufgrund der großen chromatographischen Ähnlichkeit von Mono- zu Bisalkylierungsprodukt (**35a** zu **35**) als uneffizient erwies. Die gewünschte 2,2'-Bis-(non-8-en-1-yl)-hexadecandisäure **35** konnte jedoch in hoher Reinheit durch einfache Kristallisation aus Methanol aus dem Produktgemisch isoliert werden. Nach allen Reinigungsschritten betrug die Ausbeute 78%. <sup>1</sup>H-Kernresonanz, Massenspektrometrie und Elementaranalyse bestätigten das Vorliegen des gewünschten Produktes.

2.4.2.2.3 Überführung der 2,2'-Bis-(non-8-en-1-yl)-hexadecandisäure in den 10,10'-methylverzweigten  $\alpha,\omega$ -Dialkohol und die  $\alpha,\omega$ -Dicarbonsäure, Synthese des 10,10'-Dimethyl-dotriacontan-1,1'-diylphosphocholins

Mit dem Gelingen der Synthese der 2,2'-Bis-(non-8-en-1-yl)-hexadecandisäure **35** war der Schlüsselschritt auf dem Weg zum Zielmolekül, nämlich die Knüpfung der Kohlenwasserstoffkette gewünschter Länge mit den Voraussetzungen zur Funktionalisierung an den Kettenenden und in 10- bzw 10'-Position, realisiert.

Da sich die Doppelbindungen an den Kettenenden inert gegenüber nucleophilen Reaktionen an anderen funktionellen Gruppen verhalten, konnte zunächst mit der Umwandlung der Carboxyfunktionen in Methylverzweigungen begonnen werden (Abbildung 10).

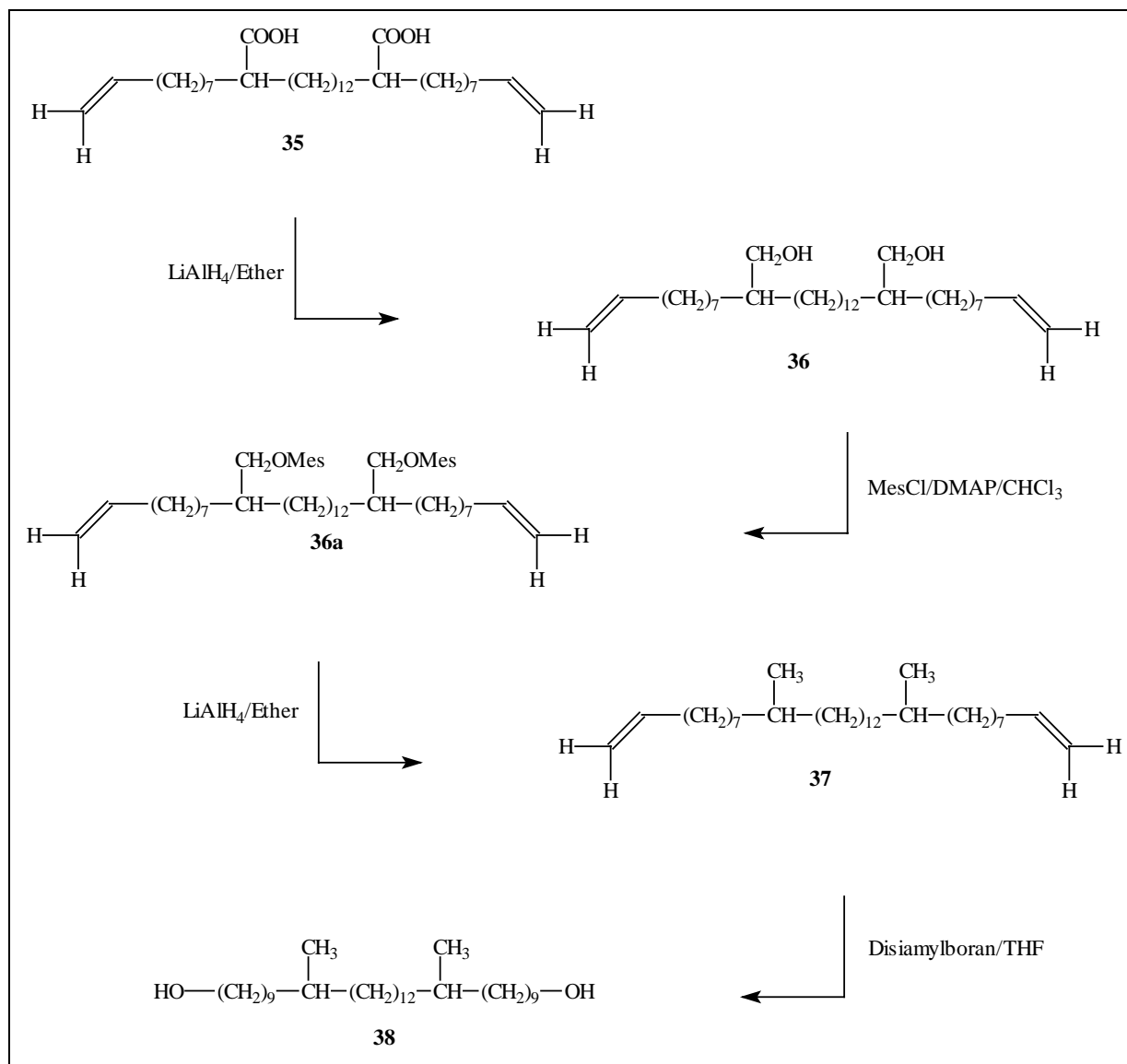


Abbildung 10: Darstellung des 10,10'-Dimethyl-dotriacont-1,1'-diols

Dazu wurden diese zunächst mit Lithiumalanat zum Alkohol **36** reduziert. Da die Ausgangsverbindung in den üblichen Lösungsmitteln für diese Art von Reduktionen, Diethylether und THF, unlöslich war, mußte in Suspension gearbeitet werden. Dazu wurde Lithiumalanat in Suspension in Ether vorgelegt und die Disäure in fester Form zugegeben. Pro Carboxylgruppe wurden 1.2 Äquivalente Lithiumalanat eingesetzt. Bedingt durch die identischen  $R_f$ -Werte der Disäure und des Reduktionsproduktes bei der DC-Untersuchung, konnte die Vollständigkeit der Reaktion nur anhand von Fleckform und -farbe festgestellt werden. Dies war in der Regel nach 10h der Fall. Bei vollständiger Reaktion hatte die zuvor körnige Suspension ein milchig-trübes Aussehen. Die Reaktion verlief quantitativ, der ölig anfallende Alkohol **36** wurde nach den üblichen Aufarbeitungsschritten nur massenspektroskopisch charakterisiert und ohne weitere Reinigung weiterverwendet.



Um die weitere Reduktion dieser primären Hydroxyfunktionen zum Alkan zu erreichen, wurden diese zunächst mit Mesylchlorid verestert<sup>56</sup>. Die Umsetzung verlief dann vollständig, wenn ein 20%iger Überschuß an Mesylchlorid eingesetzt wurde. Die klassische Verfahrensweise zu dieser Veresterung<sup>56</sup> sieht als Basensystem Pyridin vor, das gleichzeitig als Lösungsmittel verwendet wird. Im vorliegenden Falle erwies sich die Aufarbeitung insbesondere die Verwendung größerer Mengen verdünnter Schwefelsäure zur Neutralisation der Base als problematisch. Ursache hierfür ist die verhältnismäßig hohe Wasserlöslichkeit des Bismesyates. Überstieg das Verhältnis von organischer zu wäßriger Phase einen kritischen Bereich, verblieb der Sulfonsäureester im wäßrigen Medium und war nur durch Extraktion mit großen Mengen Chloroform unter beträchtlichen Verlusten zurückzugewinnen. Als alternative Methode zur Verwendung von Pyridin als Base wurde die Veresterung mit Dimethylaminopyridin entwickelt. Üblicherweise ist dieses Reagenz ein Acylierungskatalysator und wird auch nur in solchen Mengen eingesetzt. Der Vorteil des äquimolaren Einsatzes bei der Synthese des Bismesyates besteht im einfachen Auswaschen des Reagenzes mit geringen Mengen Wasser, so daß das Produkt nahezu vollständig in der organischen Phase verbleibt. Die organische Phase wurde dann nur noch mit kleinen Mengen verdünnter HCl neutralisiert. Da die Reaktion laut DC quantitativ verläuft und die Aufarbeitung sehr verlustarm gestaltet werden konnte, wurden bei diesem Reaktionsschritt Ausbeuten um 96% erzielt. Das Bismesylat wurde nur massenspektrometrisch untersucht und die gesuchte Molmasse bestätigt.

Die nun folgende Reduktion zum 10,10'-Dimethyl-dotriacont-1,1'-dien **37** bereitete keinerlei Schwierigkeiten. Das Ausgangsprodukt war gut in Ether löslich. Vollständige Umsätze konnten dann erzielt werden, wenn das Lithiumalanat in 20%igem Überschuß eingesetzt wurde. Ursachen hierfür könnten in der starken Hygroskopie des Bismesyates zu suchen sein. Auch die chromatographische Reinigung des extrem unpolaren Bisolefins gestaltete sich sehr einfach, da es bei der Verwendung von Kieselgel und Heptan als Laufmittel direkt mit der Lösungsmittelfront eluiert wird. Die Ausbeute von 88% bestätigt die Effizienz dieser Stufe. Der nächste Schritt sollte nun die Einführung der terminalen Hydroxyfunktion an den  $\alpha$ - und  $\omega$ - Positionen des Zielmoleküls sein.

Die klassische Methode zur Hydratisierung von terminalen Doppelbindungen unter Anti-Markovnikov-Orientierung ist die oxidative Spaltung von Bor-Kohlenstoff Bindungen nach vorhergehender Addition von Boranen an die Doppelbindung - die Hydroborierung. Entscheidend bei dieser Reaktion ist ihr regioselektiver Verlauf, das Verhältnis von 1- zu 2-

Hydroxyalkanen. Während Diboran eine Regioselektivität von nur 94:6<sup>57</sup> bei endständigen, aliphatischen Doppelbindungen liefert sind im Laufe der letzten 30 Jahre in umfangreichem Maße Methoden entwickelt worden, die die Regioselektivität der Reaktion erhöhen und Ausbeutenverhältnisse von 1- zu 2-Hydroxyalkanen von bis zu 99:1 garantieren. Die meisten Entwicklungen auf diesem Gebiet gehen auf Arbeiten von BROWN et al. zurück, darunter die heute gebräuchlichen Hydroborierungsreagenzien 2,3-Dimethyl-2-butylboran - „Thexylboran“<sup>58</sup>, Di-(2-methyl-butyl)-boran - „Disiamylboran“<sup>59</sup> und 9-Borabicyclo-[3.3.1]-nonan - „9-BBN“<sup>61</sup>. Darüber hinaus sind umfangreiche Untersuchungen zu Diboran-Sulfid-Komplexen bekannt, die jedoch keine weitere Steigerung der Regioselektivität ermöglichen und spezielleren Anwendungen bei bestimmten Schutzgruppentaktiken vorbehalten sind<sup>60</sup>.

Da im vorliegenden Falle des 10,10'-Dimethyl-dotriacont-1,1'-diens **37** keine anderen reaktiven Zentren zu unerwünschten Nebenreaktionen führen konnten, war lediglich die Wahl des Hydroborierungsreagenzes mit höchstmöglicher Regioselektivität und selbstverständlich höchstmöglicher Gesamtausbeute von Interesse. 9-BBN ist das gebräuchlichste der drei oben genannten Reagenzien und hat den entscheidenden Vorteil, daß dieses Reagenz in Lösung stabil ist und zudem eine Regioselektivität von 99% 1-Hydroxyprodukt bei der Reaktion mit 10-Undecenylalkohol aufweist<sup>61</sup>. Die Hydroborierung von 10,10'-Dimethyl-dotriacont-1,1'-dien **37** verlief glatt und führte, wenn auch in einer erheblich längeren Reaktionszeit von 22h, zum gewünschten 10,10'-Dimethyl-dotriacont-1,1'-diol **38**. Für den oben erwähnten 10-Undecenylalkohol ist eine Reaktionszeit von nur 1,5h angegeben. Allerdings war die Verwendung des Hydroborierungsreagenzes in 5%-igem Überschuß pro Doppelbindung nötig, um die Bildung von Monoalkohol zu unterdrücken. Auf eine Überprüfung der Regioselektivität konnte aufgrund der einfachen Struktur und der Ähnlichkeit zur in der Literatur beschriebenen Substanz verzichtet werden. Das einzige und entscheidende Problem bei der Anwendung dieses Reagenzes bestand in der Abtrennung des nach der Oxydation und alkalischer Hydrolyse gebildeten Cyclooctandiols. Da das 10,10'-Dimethyl-dotriacont-1,1'-diol **38** sehr schlechte Kristallisationseigenschaften zeigte, war die Reinigung auf diesem Weg mit einem hohen Materialverlust verbunden. Eine effektive chromatographische Reinigung war ebenfalls nicht möglich, da die Laufeigenschaften der beiden Dialkohole nahezu gleich waren.

Die einzige Möglichkeit, zu vernünftigen Ausbeuten zu gelangen, war die Wahl eines anderen Hydroborierungsreagenzes. Dieses sollte nach der Reaktion Abbauprodukte mit anderen chromatographischen Eigenschaften liefern. Bei der Oxydation von Disiamylboran<sup>59</sup> entstehen

zwei Äquivalente 2-Methylbutan-1-ol, also ein kürzerkettiger und zudem monopolarer Alkohol, der sich aufgrund dieser Eigenschaften deutlich vom Dimethyldotriacontandiol unterscheiden sollte. Bezogen auf die Regioselektivität steht er 9-BBN nicht nach, allein die Verarbeitung ist aufgrund seiner Instabilität in Lösung aufwendiger. Mit der Verwendung von Disiamylboran konnte schließlich das 10,10'-Dimethyl-dotriacontan-1,1'-diol **38** in hoher Reinheit isoliert werden, da das Nebenprodukt der Hydroborierung, 2-Methyl-pentan-1-ol, chromatographisch gut zu entfernen war.

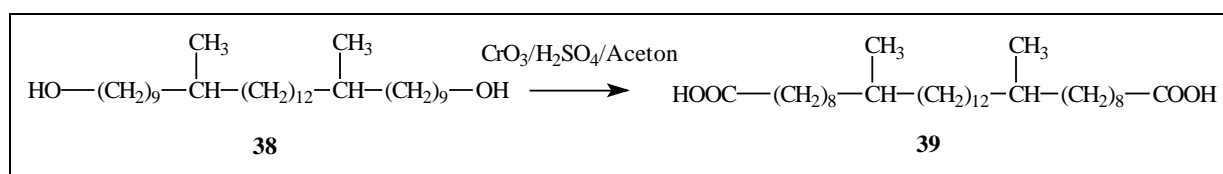


Abbildung 11: Darstellung der 10,10'-Dimethyl-dotriacontan-1,1'-disäure

Für die Überführung des Dialkohols **38** in die Dicarbonsäure **39** wurde die klassische Methode der Oxydation nach GILMAN und HOLLAND<sup>62</sup> mittels Chromtrioxid in H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> angewendet. Spuren unumgesetzten Alkohols konnten in diesem Falle leicht entfernt werden, indem das Kaliumsalz der Säure durch Extraktion mit 5%iger Kalilauge in die wäßrige Phase überführt wurde. Analog der von KREUCHUNAS et al.<sup>39</sup> beschriebenen Verfahrensweise erfolgte die Kristallisation aus Eisessig, um die Dicarbonsäure **39** aus dem Kaliumsalz der Dicarbonsäure wieder freizusetzen.

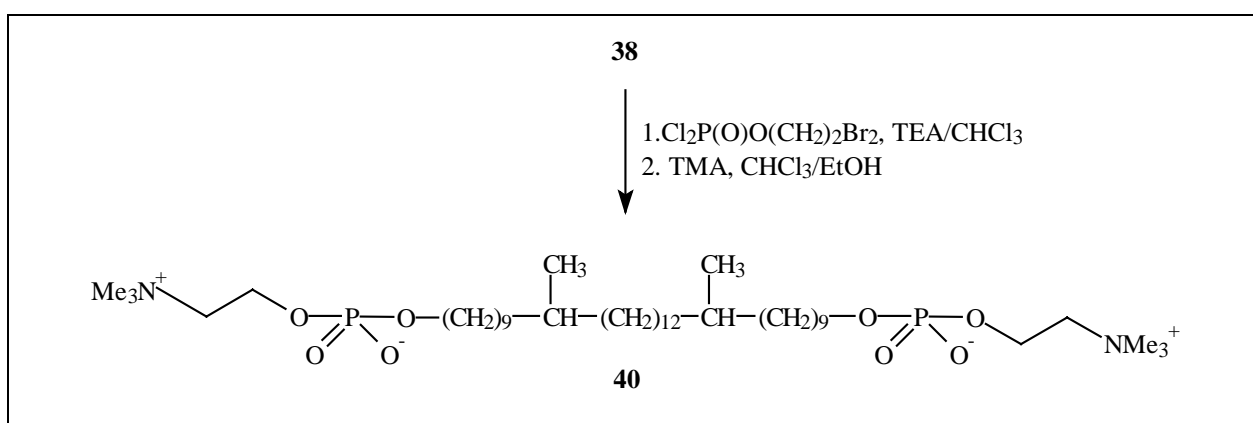


Abbildung 12: Phosphorylierung des 10,10'-Dimethyl-dotriacontan-1,1'-diols

Die Abwandlung der endständigen Hydroxygruppen von **38** in Phosphocholinkopfgruppen folgte dem Verfahren von HIRT und BERCHTHOLD<sup>85</sup>. Dabei konnten hinsichtlich der Aufarbeitung einige Vereinfachungen gemacht werden (siehe Kapitel 2.5.2.3). Die Reinigung

von **40** durch SC erforderte aufgrund der starken Polarität der Verbindungen Eluenten mit hohem Ammoniakanteil. Endgültige Reinheit erbrachte erst die Fällung aus Aceton. Die Ausbeuten beliefen sich auf 75% (Abbildung 12).

### **2.4.3 Synthese unverzweigter, einkettiger Lipide mit unterschiedlichen Kopfgruppen**

#### **2.4.3.1 Synthesestrategie**

Die gezielte Synthese von asymmetrisch substituierten Bolaamphiphilen stellt grundsätzlich andere Anforderungen an die Synthesepipeline als die entsprechender symmetrischer Verbindungen (2.4.1., 2.4.2). Bisherige Studien zur Synthese asymmetrischer Bolaverbindungen zeigen diese lediglich als Nebenprodukte bei der Darstellung von Verbindungen mit gleichen Kopfgruppen in Form von unumgesetztem monosubstituiertem Material<sup>63,64</sup>. Die dadurch nötigen, aufwendigen Trennoperationen machen diesen Zugang unattraktiv.

Entscheidendes Zwischenprodukt der Synthese sollte eine Kohlenwasserstoffkette von bis zu 32 Methyleinheiten Länge sein, die an den Enden die Möglichkeit der unabhängigen, unterschiedlichen Funktionalisierung bietet. Die Effizienz der Kupplungsschritte zum Aufbau einer solchen Kette ist dabei stark an die Handhabbarkeit der Kettenfragmente geknüpft.

Deshalb sollten die kurzen C-16 und C-22-Ketten in einem Kupplungsschritt, die langkettigen C-32-Einheiten durch zwei aufeinanderfolgende Kupplungsschritte geknüpft werden.

#### **2.4.3.2 Auswahl der Kettenknüpfungsreaktion**

Als überaus effiziente Methode zur Alkyl-Alkyl-Verknüpfung hat sich die Kupfer-vermittelte Reaktion von Grignardreagenzien mit Alkylhalogeniden erwiesen<sup>42,65,66</sup>. Die synthetische Potenz dieses Reaktionstypes besteht in der Abmilderung der Basizität des metallorganischen Agens, in diesem Falle des Grignardreagenzes, bei gleichzeitiger Beibehaltung der Nucleophilie. Ursache dafür ist das erhöhte Chelatisierungs- bzw. Koordinationsvermögen der größeren, weichen Übergangsmetallionen<sup>67</sup>. Neben Kupfer ist dabei der Einsatz verschiedener anderer Nebengruppenelemente möglich<sup>68</sup>.

Neben der äquimolaren Umwandlung des Grignards in „Ate-Komplexe“<sup>42</sup> durch vorgelagerte Reaktion mit Alkyl-Kupfer-Verbindungen oder der Bildung hochkoordinierter Kupferkomplexe, der „Lipshutz-Reagenzien“<sup>69</sup>, hat sich besonders der Einsatz von

Lithiumchlorocupraten bewährt<sup>70,71,72,73,74,75</sup>. Der Vorteil dieser Vorgehensweise gegenüber den anderen Methoden besteht in der lediglich katalytischen Verwendung des kupferhaltigen Agenzes, also der Ersparnis einer vorgelagerten Umwandlungsreaktion. SCHLOSSER et al.<sup>76</sup> schlägt einen Mechanismus für diese Reaktion vor, in dem ein Kupfer-I-ion das Zentralatom der reaktiven Zwischenspezies bildet. Im Falle der Anwendung von  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  verursacht das überschüssige Grignard-Reagenz einen vorgelagerten Reduktionsschritt zur Oxydationsstufe (I), der durch direkten Einsatz von  $\text{Li}_2\text{CuCl}_3$ <sup>77,78</sup> umgangen wird. Dadurch sollen die Kupplungsausbeuten erheblich gesteigert werden können<sup>79</sup>. Auch die Wahl der nukleofugen Abgangsgruppe, in diesem Fall des Halogensubstituenten des Kupplungspartners, hat entscheidenden Einfluß auf den Reaktionsverlauf. Generell führt auch hier der Einsatz weicher, polarisierbarer Reste zu höheren Ausbeuten<sup>79</sup>.

#### 2.4.3.3 Darstellung des 1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-hexadec-15-ens und 1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-docos-21-ens

Das leicht aus Undec-10-en-1-ol **4**<sup>80</sup> zugängliche 11-Brom-undec-1-en **13** ließ sich sehr gut und in hohen Ausbeuten nach Standardmethoden in das entsprechende Grignardreagenz überführen. Durch Umsetzung mit 5-Brom-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-pentan **14** bzw. 11-Brom-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-undecan **15** sollten die Kettenlängen C-16 bzw. C-22 zugänglich werden (Abbildung 13). Verbindung **14** erhielt man aus 5-Brom-pentan-1-ol<sup>81</sup>.

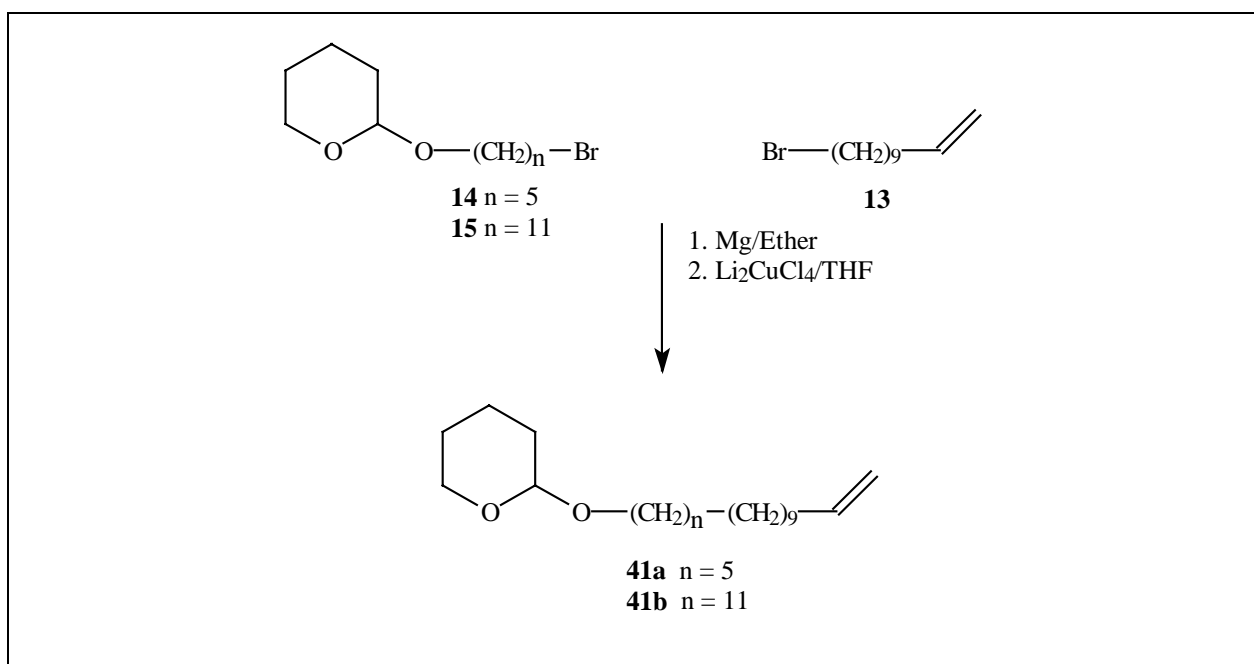


Abbildung 13: Darstellung der C-16- und C-22-Grundkörper

Die von MIRVISS<sup>65</sup> vorgeschlagene Verfahrensweise zur  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  vermittelten Alkylkupplung wurde etwas verändert. Es erwies sich als vorteilhaft, zunächst beide Kupplungspartner in THF-Lösung vorzulegen und dann den Katalysator in der Kälte zuzutropfen. Die von SCHLOSSER et al.<sup>82</sup> angegebene Methode des „Erbrütens“ des Katalysators bei  $-75^\circ\text{C}$  war aufgrund der schlechten Löslichkeit der langkettigen Reaktanden bei diesen Temperaturen nicht anwendbar.

Tabelle 1 Zusammenstellung der kuprat-katalysierten Kupplungsreaktionen

Grignardreaktion				Kupplungsreaktion				
Alkylhalogenid g (mmol)	Mg, g (mmol)	Lösungs- mittel	(ml)	Alkylhalogenid g (mmol)	Katalysator (ml) 0.1M in THF	THF (ml)	Produkt g	Ausbeute (%)
<b>13</b> 23.2 (100)	4.86 (200)	$\text{Et}_2\text{O}$	120	<b>14</b> 22.58 (90)	$\text{Li}_2\text{CuCl}_4$ (5)	200	<b>41a</b> 24.2	83
<b>13</b> 23.2 (100)	4.86 (200)	$\text{Et}_2\text{O}$	120	<b>15</b> 30.14 (90)	$\text{Li}_2\text{CuCl}_4$ (5)	200	<b>41b</b> 29.79	81
<b>13</b> 2.32 (10)	0.48 (20)	$\text{Et}_2\text{O}$	10	<b>42a</b> 4.27 (9)	$\text{Li}_2\text{CuCl}_4$ (0.5)	20	<b>41d</b> 1.18	24
<b>13</b> 2.32 (10)	0.48 (20)	$\text{Et}_2\text{O}$	10	<b>42a</b> 4.27 (9)	$\text{Li}_2\text{CuCl}_3$ (0.5)	20	<b>41d</b> 0.88	18
<b>13</b> 2.32 (10)	0.48 (20)	$\text{Et}_2\text{O}$	10	<b>42b</b> 4.69 (9)	$\text{Li}_2\text{CuCl}_4$ (0.5)	20	<b>41d</b> 3.64	74
<b>13</b> 2.32 (10)	0.48 (20)	$\text{Et}_2\text{O}$	10	<b>42b</b> 4.69 (9)	$\text{Li}_2\text{CuCl}_3$ (0.5)	20	<b>41d</b> 3.45	70
<b>13</b> 2.32 (10)	0.48 (20)	$\text{Et}_2\text{O}$	10	<b>17</b> 2.88 (9)	$\text{Li}_2\text{CuCl}_4$ (0.5)	20	<b>41c</b> 2.97	84
<b>15</b> 3.34 (10)	0.48 (20)	$\text{Et}_2\text{O}$	10	<b>2</b> 2.95 (9)	$\text{Li}_2\text{CuCl}_4$ (0.5)	20	<b>42a</b> 1.05	24
<b>16</b> 2.95 (10)	0.72 (30)	THF	8	<b>2</b> 2.95 (9)	$\text{Li}_2\text{CuCl}_4$ (0.5)	20	<b>42a</b> 1.11	26

Nach dem Rühren unter Kühlung sowie milder Hydrolyse mit Ammoniumchlorid verbunden mit den üblichen Aufarbeitungsschritten erfolgte zunächst eine Fällung aus Petrolether. Dabei konnte die Abspaltung der THP-Schutzgruppe während der Hydrolyse vollständig vermieden werden. Die Reinigung von **41a** und **41b** gelang durch SC an einem Heptan/Ether-Gradienten in hohen Ausbeuten. (Tabelle 1). Es fielen zwei Nebenprodukte an: zum einen unumgesetztes 11-Brom-undec-1-en **13** zum anderen kam es zu einer Kupplungsreaktion zwischen dem Grignardreagenz und unumgesetztem 11-Brom-undec-1-en. Das massenspektroskopisch

nachgewiesene Docosa-1,21-dien lag mengenmäßig unter 10% der isolierten Rohmasse. Beide Nebenprodukte waren aufgrund ihrer geringen Polarität leicht zu separieren.

#### 2.4.3.4 Darstellung des 1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-dotriaconta-31-ens

Wie in Kapitel (2.4.3.1) bereits erwähnt sollte die 32-Methyleneinheiten umfassende Kette durch zwei aufeinanderfolgende Kupplungsschritte geknüpft werden. Ausgangspunkt der Synthese war zunächst das 11-Brom-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-undecan **15**. Durch Überführung in das Grignardreagenz und nachfolgende Reaktion mit 1,1'-Dibrom-decan **2** sollte das Kettenfragment zunächst um zehn Methyleneinheiten verlängert werden, mit der endständigen Halogenfunktion war die Möglichkeit zur nachfolgenden Kupplung mit dem Grignardreagenz des 11-Brom-undec-1-en **13** gegeben (Abbildung 14).

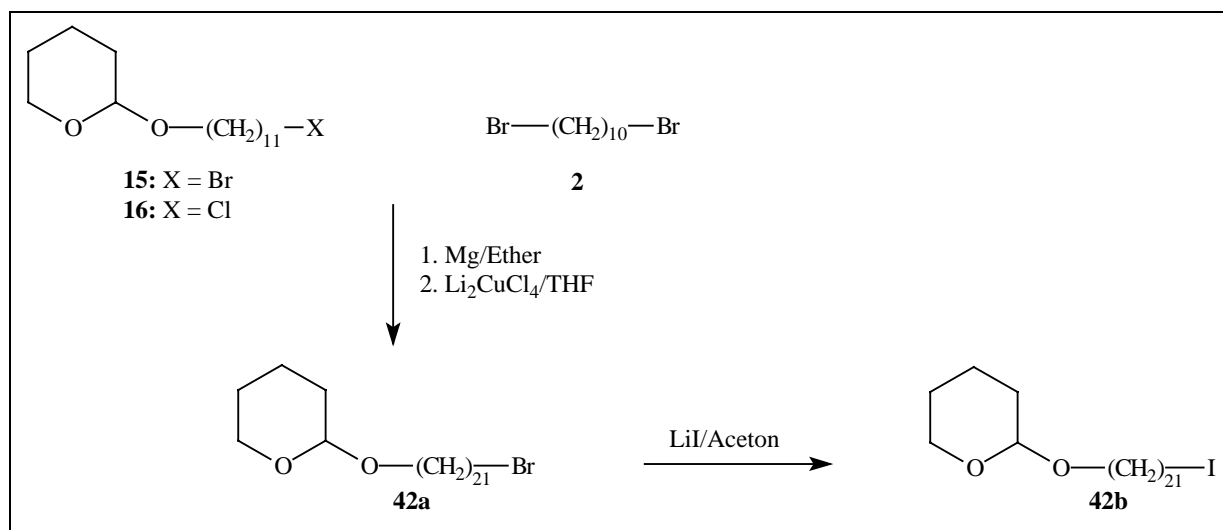


Abbildung 14: Darstellung des THP-geschützten C-21 Iodides

Im Vergleich zu **13** erwies sich die Überführung von **15** in das Grignardreagenz als wesentlich problematischer. Trotz vorheriger Reinigung durch SC sprang die Grignardreaktion schlechter an und die Umsatzraten lagen bei 60%.

Die DC-Kontrolle der kupratkatalysierten Kupplungsreaktion von **15** mit **2** (Abbildung 14) zeigte im wesentlichen zwei Nebenprodukte: zum einen 1,22-Bis-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-docosan, entstanden durch Kupplung des Grignards mit unumgesetztem **15** zum anderen 1,32-Bis-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-dotriacontan, entstanden durch Kupplung des gewünschten Produktes **42a** mit dem Grignard. Diese Nebenprodukte machten nicht mehr als 25% des Rohmaterials aus und waren durch SC gut zu entfernen. Weit schwieriger gestaltete

sich die Trennung des gewünschten Kupplungsproduktes vom unumgesetzten THP-Bromid **15**. Beide Verbindungen unterscheiden sich lediglich um zehn Methyleneinheiten und hatten deswegen nahezu identische chromatographische Eigenschaften. Die Ausbeute lag daher bei nur 24% (Tabelle 1).

Als Alternative wurde ein Alkylmagnesiumchlorid zur Darstellung von **42a** eingesetzt. Das entsprechende 11-Chlor-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-undecan **16** war aus Undec-10-en-1-ol **4** zugänglich. Nach der Überführung in den THP-ether<sup>81</sup> und Hydroborierung mit 9-BBN<sup>61</sup> wurde der Alkohol **45i** in das Chlorid überführt. Grundlage bildete das Verfahren nach HOOZ und GILIANI<sup>83</sup>, nachdem aliphatische Alkohole durch Reaktion mit n-Butylphosphin in Gegenwart von Tetrachlorkohlenstoff auf der Grundlage einer APPEL-Reaktion<sup>84</sup> quantitativ in die Chloride überführt werden können.

Die Überführung in das Grignardreagenz verlief ähnlich wie für **15** beschrieben, auch hier lagen die Umsatzraten um 60%. Im Gegensatz zur oben genannten Reaktion fiel die Menge an Nebenprodukten bei der Kupplungsreaktion etwas geringer aus, sie lag bei nur etwa 15% des Gesamtrohmaterials. Probleme entstanden wiederum bei der Isolation des gewünschten Kupplungsproduktes. Die Ausbeuten erreichten vergleichbare Größenordnungen wie für **15** beschrieben (Tabelle 1).

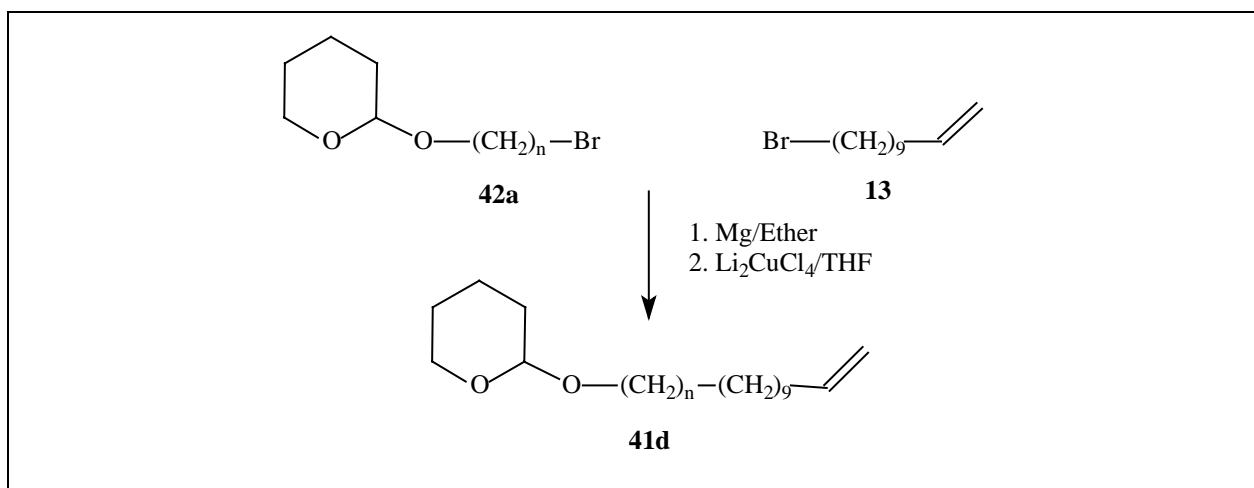


Abbildung 15: Darstellung des C-32 Grundörpers

Bei der nun folgenden Kupplung des C-21 THP-Bromides **42a** mit dem Grignardreagenz des 11-Brom-undec-1-ens **13** (Abbildung 15) betragen die Ausbeuten für die Kupplung im Falle des Bromides nur etwa 24% (Tabelle 1, S.26). Schwierigkeiten traten hier erneut bei der



Trennung des C-32 Körpers **41d** von unumgesetztem C-21-Material **42a** auf. Auch der Einsatz des Kupfer-I-salzes  $\text{Li}_2\text{CuCl}_3$ <sup>77,78</sup> brachte keine Verbesserung des Ergebnisses.

Ganz anders ergab sich die Situation, wenn anstelle des C-21-Bromides das entsprechende Iodid **42b** eingesetzt wurde. Dazu wurde das Bromid durch direkten Halogenaustausch mit  $\text{LiI}$  in Aceton in das Iodid umgewandelt. Diese Umsetzung verlief quantitativ.

Die nachfolgende Kupplung mit dem Grignard des Undecenylbromides **13** ließ Ausbeuten bis zu 74% an C-32 Körper **41d** zu. Aufgrund des hohen Umsatzes erwiesen sich die Reinigung als weitaus unproblematischer. Die geringen Reste des C-21-Iodides **42b** waren leicht zu separieren. Der Einsatz des Kupfer-I-salzes  $\text{Li}_2\text{CuCl}_3$  lieferte vergleichbare Ergebnisse (Tabelle 1, S.26).

Die oben genannten Probleme bei der Kupplung der THP-C-11-Halogenide **15**, **16** senkten die Gesamtausbeuten für den C-32-Körper **41d** drastisch. Um diese Probleme zu vermeiden, wurde ein alternativer Zugang zum C-21-Iodid **42b** erarbeitet (Abbildung 16). Dabei sollten sowohl die Probleme der Präparation der THP-Alkylmagnesiumhalogenide aus **15** und **16**, als auch die der Kupplung mit 1,1'-Dibrom-decan **2** umgangen werden.

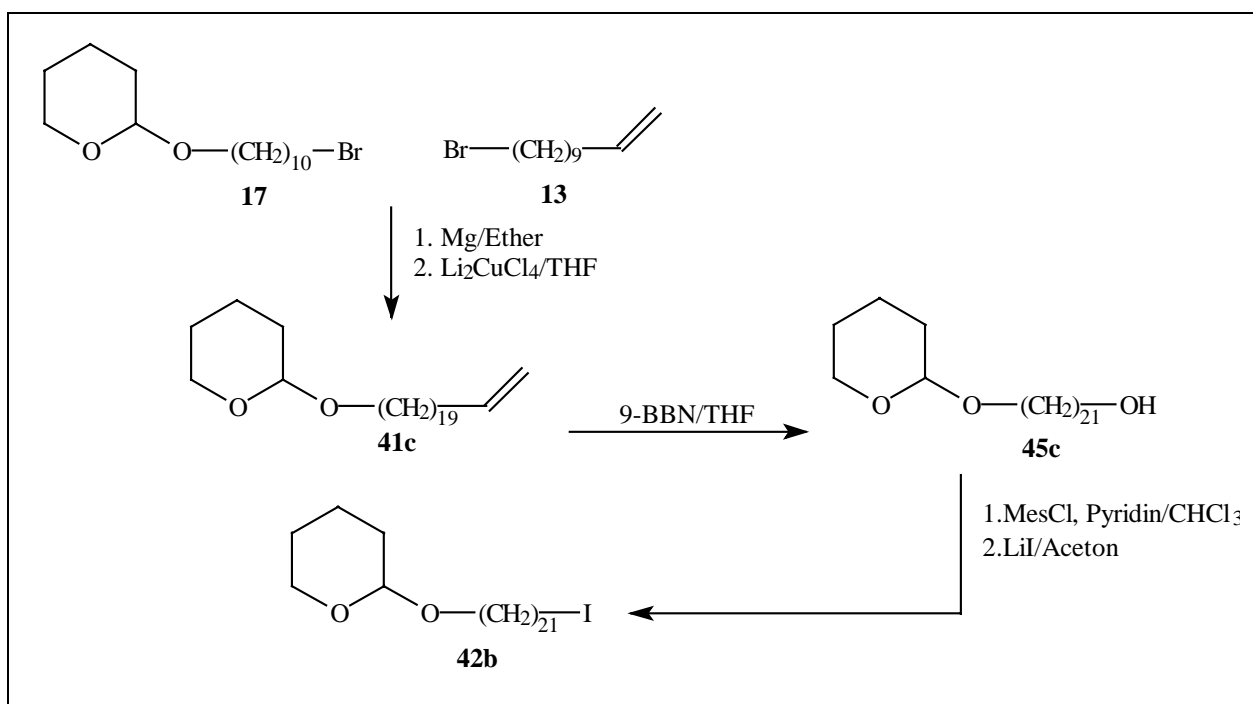


Abbildung 16: Alternativer Zugang zum THP-geschützten C-21-Iodid

Ausgangspunkt war wiederum das Grignardreagenz des 11-Brom-undec-1-ens **13**. Analog zur Verfahrensweise für **41a,b** wurde mit dem um eine Methyleneinheit kürzeren 10-Brom-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-decan **5** umgesetzt. Es wurden vergleichbare Ausbeuten von

84% (Tabelle 1) wie im Falle der Verbindungen **41a,b** erzielt. Das THP-geschützte C-10-Fragment **17** erhielt man ausgehend vom kommerziell erhältlichen 10-Brom-decan-1-ol **5**<sup>81</sup>. Nach Hydroborierung mit 9-BBN<sup>61</sup> wurde der in hohen Ausbeuten isolierte Alkohol **45c** in das Mesylat überführt. Bei der nach der klassischen Methode durchgeführten Reaktion war das Verbleiben im neutralen pH-Milieu bei der Aufarbeitung wesentlich, um den Verlust der THP-Schutzgruppe zu vermeiden. Die Isolierung des Mesylates gelang in hohen Ausbeuten, es wurde ohne weitere Charakterisierung eingesetzt. Ebenso bereitete die Überführung des Mesylates in ein Alkyljodid wenig Schwierigkeiten. Durch Umsetzung mit LiI in Aceton konnte quantitativ Iod eingeführt werden. Das isolierte Produkt **42b** wurde wie oben beschrieben für die Kupplung mit Undec-10-en-1-ylmagnesiumbromid eingesetzt.

Die entwickelte Alternativsynthese steigerte die Gesamtausbeute an C-32-Körper **41d** über alle Schritte von 19 auf 52% und erwies sich damit trotz der zusätzlichen Stufen als die wesentlich effektivere Variante.

In Auswertung der Untersuchung zu den kupferkatalysierten Kupplungsreaktionen von langkettigen Verbindungen läßt sich folgendes feststellen: der wesentliche Faktor für die Beeinflussung des Reaktionsverlaufes liegt nach unseren Ergebnissen nicht in der Wahl des Katalysators, der vorgelagerte Wechsel der Oxydationsstufe ist nur von untergeordneter Bedeutung<sup>77</sup>. Vielmehr ist die Polarisierbarkeit der Abgangsgruppe wesentlich. Weiche, polarisierbare nucleofuge Gruppen begünstigten den Verlauf in Richtung der Alkyl-Alkyl-Kupplung.

#### **2.4.3.5 Überführung der 1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-alkene in die monogeschützten Alkohole, Darstellung der $\omega$ -Hydroxyalkylphosphocholine und -kephaline sowie $\omega$ -(2-Ammonioethoxyphosphinatooxy)-alkyl-phosphocholine, sowie eines Dotriaconta-1,1'-diyl-bis-phosphocholines**

Für die Phosphosphorylierung der monogeschützten Alkylketten standen Standardmethoden zur Verfügung. Bezugnehmend auf die von DOBNER<sup>51</sup> durchgeführten umfangreichen Untersuchungen zur Effizienz verschiedener Verfahren bei der Synthese verzweigter Glycerophosphocholine<sup>51</sup> wurde sowohl das klassische Verfahren von HIRT und BERCHTHOLD<sup>85</sup> als auch das modernere, die Phosphorylierung mit 2-Chlor-2-oxo-1,3,2-

dioxaphospholan und nachfolgende Ringöffnung mit LiBr nach EIBL<sup>86</sup>, hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit auf lange Alkylketten hin untersucht (Abbildung 17).

In ersterem Falle bestand die Schwierigkeit, im Laufe der Zwischenreinigung des 2-Bromethylphosphorsäureethylesters, konkret der Hydrolyse des im Überschuß eingesetzten 2-Bromethylphosphorsäuredichlorids, eine Abspaltung der THP-Schutzgruppe durch entstehende Salzsäure zu vermeiden. Dem konnte entgegengewirkt werden, wenn der gebildete Chlorwasserstoff durch Zugabe von zusätzlichem TEA abgefangen und das Reaktionsmedium konstant bei pH 8 gehalten wurde.

Die Reinigung eben dieser Zwischenstufe war durch die hohe Wasserlöslichkeit der 2-Bromethylphosphorsäureester der kurzkettigen C-16-Verbindung **45a** erschwert, so daß Extraktionsschritte aus der wäßrigen Phase mehrmals wiederholt werden mußten. Im Falle der längerkettigen C-22 und C-32 Verbindungen **45b,c** traten diese Probleme nicht auf.

Der Einsatz von 2-Chlor-2-oxo-1,3,2-dioxaphospholan brachte ähnliche Resultate. Auch hier war die Aufarbeitung der kurzkettigen C-16 Verbindungen **45a** erschwert, bedingt durch die hohe Wasserlöslichkeit der 2-Brom-ethylphosphorsäureester. Die Ausbeuten lagen bei den Endverbindungen in mit der klassischen Methode vergleichbaren Größenordnungen.

Nach der Isolierung des Bromethylesters waren nun durch die Variation der eingesetzten Amine sowohl Choline als auch das Spektrum der entsprechenden Kephaline zugänglich.

Die Darstellung der THP-geschützten Vorstufen von **46a,b,c** durch Quarternierung mit TMA gelang in guten Ausbeuten für alle Kettenlängen.

Durch Abspaltung der THP-Schutzgruppen<sup>87</sup>, die in allen Fällen quantitativ verlief, wurden die Zielverbindungen **46a,b,c** erhalten. Hingewiesen sei an dieser Stelle noch auf die Schwierigkeiten bei der chromatographischen Reinigung der kurzkettigen C-16 **46a** und der langkettigen C-32-Verbindung **46c**. Nach Abspaltung der Schutzgruppen nahm ihre Löslichkeit in den klassischen Lösungsmittelgemischen Chloroform/Methanol/Wasser stark ab. Das erschwerte insbesondere das Aufbringen ihrer konzentrierten Lösungen auf die Säule und hatte außerdem eine starke Bandenverbreiterung zur Folge wodurch die Elutionszeiten stark erhöht wurden. In Ermangelung von alternativen Lösungsmitteln mußte diese Schwierigkeit in Kauf genommen werden.

Der gute Zugang zu **45b** machte auch die Synthese der Kephaline möglich. Für das Mono- und Dimethylkephalin **47a,b** ergaben sich keine nennenswerten Unterschiede, lediglich die Reinigung des Ethanolamins **47c** war durch seine schlechte Löslichkeit, ähnlich wie bei **46a** und **46c**, erschwert.

Die freie, endständige Hydroxygruppe der Verbindungen **46b,c** wurde einer weiteren Derivatisierung durch Einführung einer Ethanolaminkopfgruppe zugänglich gemacht. Diese neuen Verbindungen vereinigen zwei verschiedene Lipidkopfgruppen in einem Molekül.

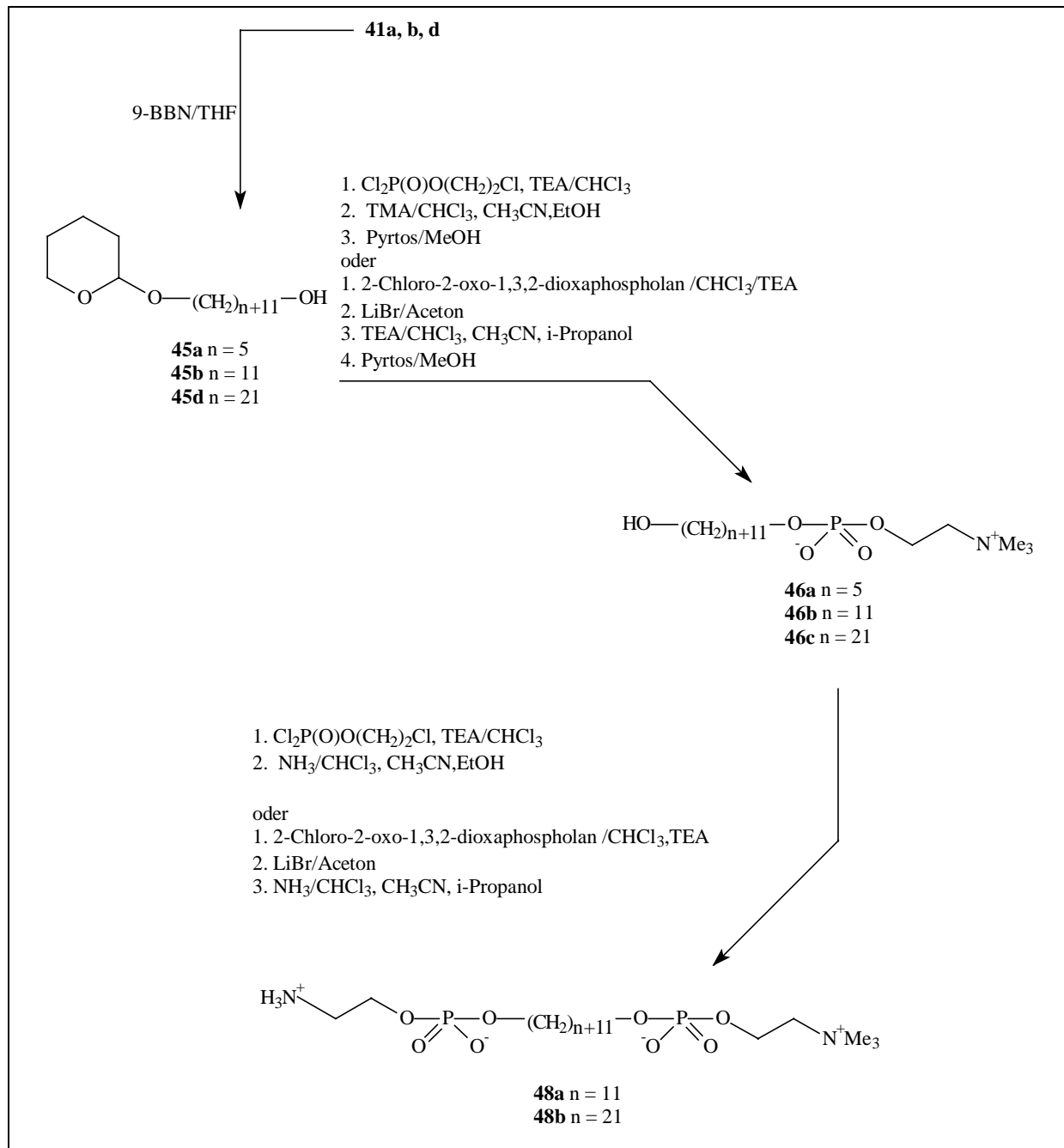


Abbildung 17: Mono- und Bisphosphorylierung der THP-geschützten Vorstufen

Die Umsetzung von **46b** bereitete aufgrund der guten Löslichkeit im Reaktionsmedium keine Probleme und die Zweitphosphorylierung gelang in hohen Ausbeuten. Lediglich die erhöhte Polarität der Verbindung **48a** machte den Einsatz polarerer Eluenten bei der Chromatographie notwendig.

Dagegen war die Darstellung des um zehn Methyleinheiten längeren Äquivalents **48b** und des Bisphosphocholins **49** aus **46c** nur unter großen Schwierigkeiten und in weitaus geringeren Ausbeuten möglich. Ursache war die schlechte Löslichkeit von **46c** im Reaktionsmedium, die lediglich eine Reaktion im heterogenen Gemisch zuließ. Dabei waren die Umsetzungen zum Bromester im Falle beider Phosphorylierungsmethoden nie vollständig. Hinzu kam als weitere Schwierigkeit die Probleme bei der Aufarbeitung des Rohproduktes nach der Quarternierung mit Ammoniak. Auch hier war die schlechte Löslichkeit verbunden mit einer hohen Polarität Ursache dafür, daß eine klassische Chromatographie nicht durchführbar war. Es kam aufgrund der großen Lösungsmittelmengen, die zum Auftragen auf die Säule nötig waren zu einer starken Bandenverbreiterung. Verluste entstanden außerdem durch Ausfallen des Produktes auf der Säule. Die Suche nach alternativen Lösungsmitteln war ergebnislos. Im Falle von Verbindungen **48b** und **49** sind die Grenzen der synthetischen Handhabbarkeit erreicht. Die Steigerung der Ausbeuten über 10% erscheint an dieser Stelle unmöglich.

#### 2.4.3.6 Darstellung der (*sn*-Glycer-3-yl)- und (D-Arabit-1-yl)-alkylphosphocholine

##### 2.4.3.6.1 Darstellung der $\omega$ -Bromalkene

Die Möglichkeiten der Kopfgruppenvariation sollte sich nicht nur auf die Einführung verschiedener Lipidkopfgruppen beschränken, sondern auch die Änderung der Anzahl der freien Hydroxygruppen und die Verknüpfung mit chiralen Kopfgruppen beinhalten. Damit wurde auch mehr der asymmetrischen Substitution der natürlichen Bolalipide mit einem Nonitolrest auf einer Seite des Moleküls entsprochen (siehe Kapitel 2.1.)

Schlüsselschritt dieser Synthese sollte die Etherverknüpfung langkettiger Bromide mit 1,2-O-Isopropyliden-*sn*-glycerol- bzw. 2,3:4,5-Di-O-Isopropyliden-D-arabit sein. Zur Darstellung der Bromide bot sich die Methode von SCHWARZ et al.<sup>88</sup> an. Diese beinhaltet die Umwandlung von 1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-alkanen in Alkylbromide über die Reaktion mit Triphenylphosphinigsäuredibromid (Abbildung 18). Die Transformation der Verbindung **41b** und **41d** in die entsprechenden  $\omega$ -Bromalkene **43a,b** gelang quantitativ. Auch die chromatographische Reinigung verlief problemlos, bedingt durch den extrem unpolaren Charakter der Zielverbindungen.

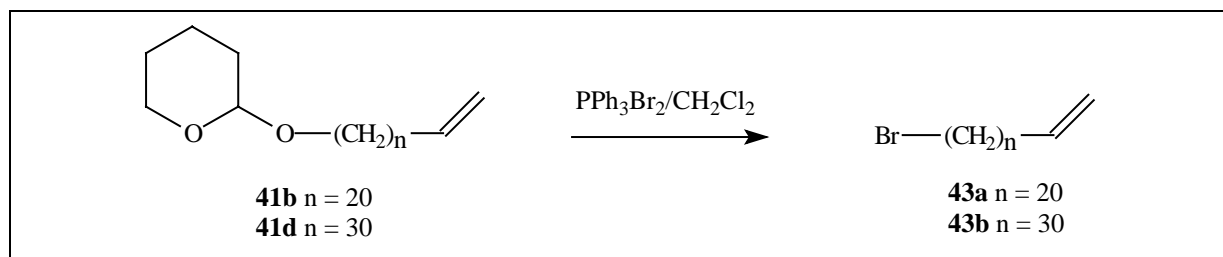


Abbildung 18: Darstellung der  $\omega$ -Brom-alk-1-ene aus den 1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-alk-1-enen

#### 2.4.3.6.2 Darstellung des 2,3:4,5-Di-O-isopropyliden-D-arabitol

Die Darstellung des geschützten Polyolfragments ging vom D-Glucono-1,5-lacton **12** aus (Abbildung 19). Nach REGELING et al.<sup>89</sup> wurde diese Verbindung durch Reaktion mit 2,2-Dimethoxypropan in Methanol Gegenwart von p-Toluensulfonsäure in hohen Ausbeuten in das Methyl-3,4:5,6-di-O-isopropyliden-D-gluconat **31** überführt. Durch Acylierung mit Acetanhydrid in Pyridin wurde die 2-Position acyliert und das acylierte Produkt durch Kristallisation von den Nebenprodukten, überwiegend Mono-O-isopropyliden Verbindungen, getrennt.

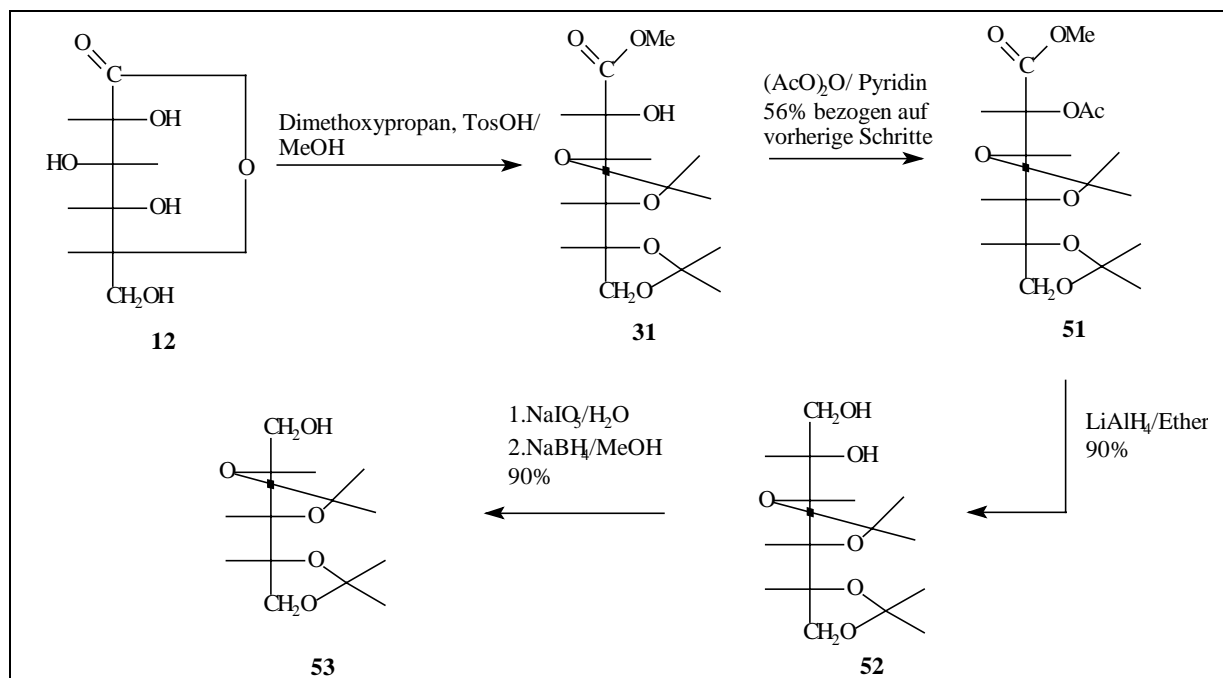


Abbildung 19: Darstellung des 2,3:4,5-Di-O-isopropyliden-D-arabitol

Im Unterschied zu REGELING et al.<sup>89</sup> wurde das Acetat **51** direkt zum 3,4:5,6-Di-O-isopropyliden-D-glucitol reduziert **52**, dadurch kann die aufwendige chromatographische

Reinigung für das Methyl-3,4:5,6-di-O-isopropyliden-D-gluconat **31** umgangen werden. Die einzige Schwierigkeit bei der Handhabung von Verbindung **52** bestand in ihrer starken Wasserlöslichkeit. Die Extraktion der Verbindung aus der Wasserphase machte den Einsatz einer kontinuierlichen Extraktion notwendig.

Die nachfolgende Glykolspaltung mit Natriummetaperiodat ergab quantitativ die 3,4:5,6-Di-O-isopropyliden-D-arabinose, die ohne weitere Reinigung via Reduktion mit Natriumborhydrid in das 3,4:5,6-Di-O-isopropyliden-D-arabitol **53** überführt wurde. Nach erfolgter chromatographischer Reinigung an einem Heptan/Ether-Gradienten konnte **53** in 90%iger Ausbeute isoliert werden.

#### 2.4.3.6.3 Darstellung der $\omega$ -(*sn*-Glycer-3-yl)- und $\omega$ -(D-Arabit-1-yl)-alkylphosphocholine

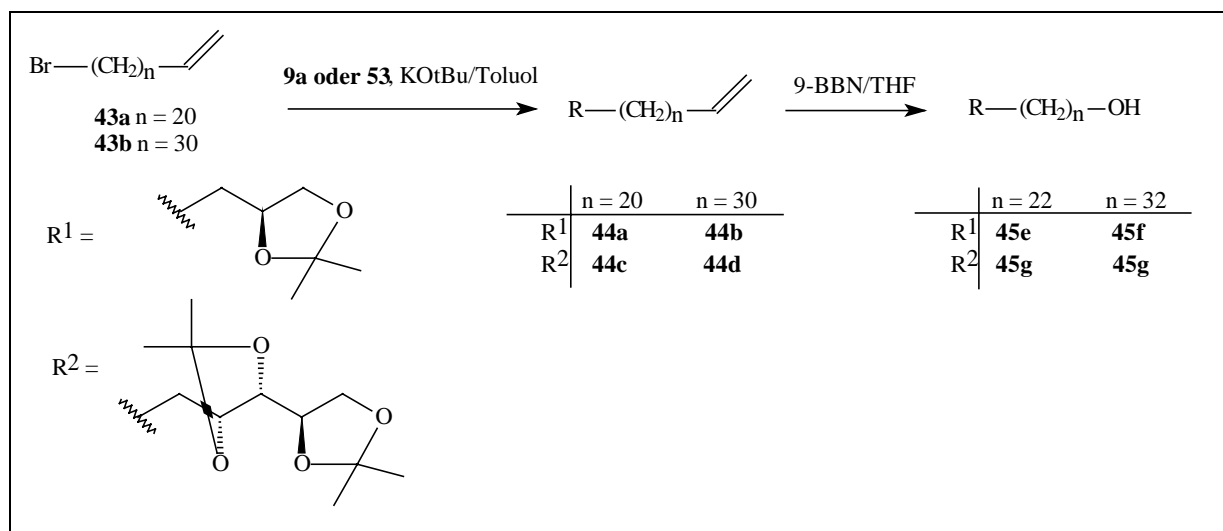


Abbildung 20: Darstellung der monogeschützten 3-O-( $\omega$ -Hydroxyalkan-1-yl)-*sn*-glycerole- und 1-O-( $\omega$ -Hydroxyalkan-1-yl)-D-arabitole

Als beste Methode zur Verknüpfung der langkettigen Halogenoalkene **43a,b** mit dem geschützten Glycerol- und Arabitolbaustein **9a, 53** (Abbildung 20) erwies sich die Alkylierung unter Verwendung von Kalium-tert.-butylat in Toluol. Die Ausbeuten bei der Verwendung niedriger siedender Lösungsmittel, so THF, lagen um Größenordnungen unter der oben genannten Methode. Offensichtlich hatte dabei die Kettenlänge des Bromides keinen entscheidenden Einfluß auf die Umsatzraten, denn alle Werte bewegten sich im Bereich von 70%. Auch die Isolation der Produkte aus dem Reaktionsgemisch stellte keine Schwierigkeit dar.

Durch nachfolgende Hydroborierung mit 9-BBN wurden die Verbindungen **44a-d** in die entsprechenden Alkohole **45e-h** überführt, die Verfahrensweise entsprach dabei exakt der für die Verbindungen **45a-d** angewendeten. Alle Werte für die Ausbeuten lagen im Bereich von 80%.

Die Umwandlung in die Phosphocholine und die Schutzgruppenabspaltung (Abbildung 21) folgte wiederum der für die Verbindungen **46a-c** entwickelten Vorschrift. Dabei bleibt zu bemerken, daß die Reaktionszeiten für die vollständige Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppen generell länger waren als bei THP-Schutzgruppen. Zur Abspaltung der zwei Isopropylidenschutzgruppen im Falle der Arabitolderivate **46g,h** mußten Reaktionszeiten von bis zu acht Stunden in Kauf genommen werden. Ähnlich wie bei Verbindung **46c** gestaltete sich die Chromatographie der langkettigen Glyceryl- und Arabitylderivate **46f,h** aufgrund der schlechten Löslichkeit der Verbindungen schwierig.

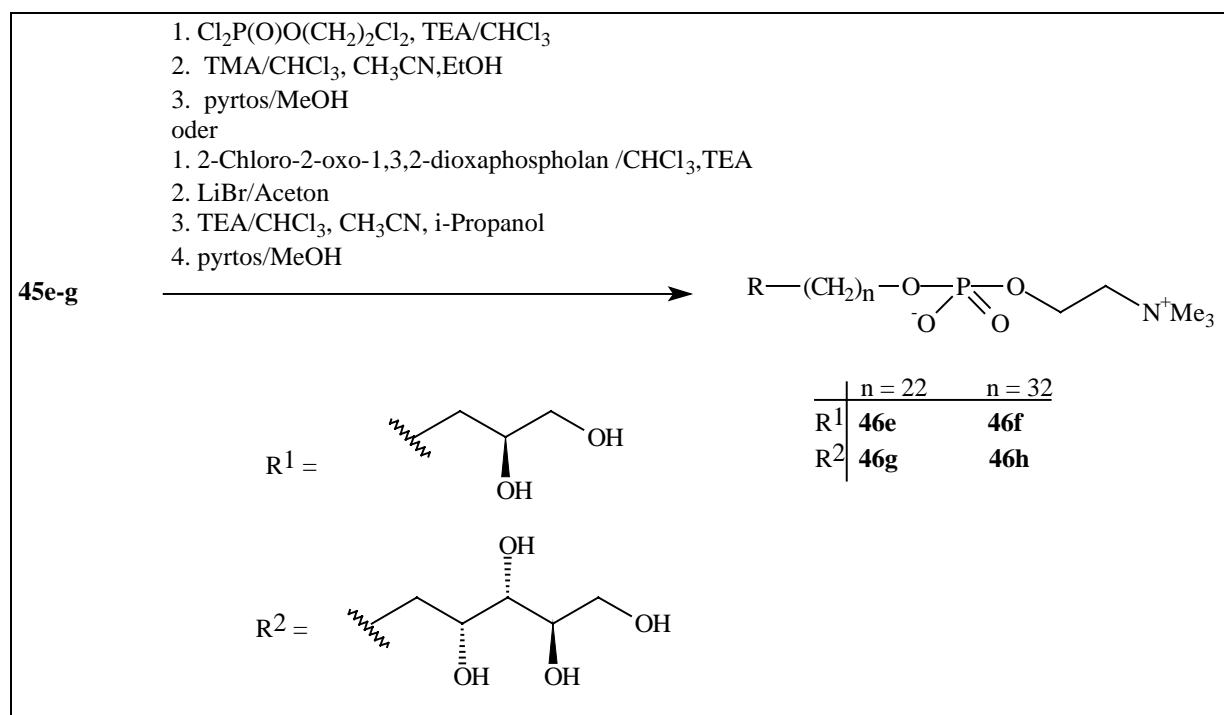


Abbildung 21: Phosphorylierung von Verbindung 45e-g



## 2.5 Synthese der glycerolhaltigen Archaeobakterienlipidmodelle mit verzweigter, membrandurchspannender Kette

### 2.5.1 Übersicht zur Synthese bereits bekannter Archaeobakterienlipidmodelle

YAMAYUCHI et al.<sup>29</sup> publizierte die Synthese zweier Modelllipide mit einer 32-Methyleneinheiten (Abbildung 3, Kapitel 2.3.1) bzw. 22-Methyleneinheiten umfassenden membrandurchspannenden Kette, die über Etherbindungen mit der *sn*-1-Position des Glycerols verbunden sind. Die Konfiguration des Glycerols entspricht dabei nicht der natürlichen S-Konfiguration. Schlüsselschritt in der Synthese ist die Alkylierung des 1-Benzylglycerols über ein Dibutylstannylen mit 1,1'-Dibrom-dotriacontan bzw. 1,1'-Dibrom-docosan zum 1,1'-Bis-ether. Für diesen Schritt werden Ausbeuten von 33% angegeben. Die Synthese der 1,1'-Bromide erfolgte über die Acylierung von Enaminen (siehe 2.4.1.1). Die nachfolgenden Schritte sind die Alkylierung in 2-Position über eine Williamssonsche Ethersynthese, Debenzylierung und schließlich die Phosphorylierung der *sn*-3-Position zum Zielprodukt.

Ein entsprechendes Acyllipid, allerdings mit der membrandurchspannenden Kette in *sn*-2-Position ist ebenfalls bekannt<sup>90</sup>. Die Methode geht dabei von DPPC aus, das mit Phospholipase A<sub>2</sub> in lyso-DPPC umgewandelt wird. Die Acylierung mit Dotriacontandisäure erfolgt klassisch mit DCC und DMAP als Base.

Tetraetherlipide mit einer kürzeren, nämlich 20 Methyleneinheiten umfassenden membrandurchspannenden Kette sowohl in *sn*-3 als auch in *sn*-2 Position sind von THOMPSON et al.<sup>91</sup> ausgehend von Isopropylidenglycerol über Williamssonsche Ethersynthesen dargestellt worden. Zu erwähnen seien weiterhin die von OURISSON et al.<sup>92</sup> und SCHREIBER et al.<sup>93</sup> synthetisierten Modelle die Bis-(*p*-alkoxy)-benzophenone bzw. Phenylthioacetale als photoreaktive Gruppen in der Hauptkette enthalten.

Die von BERKOWITZ et al.<sup>54</sup> beschriebene Methode stellt einen alternativen Zugang zu den von YAMAUCHI et al.<sup>29</sup> dargestellten Lipiden dar, indem zunächst Kettenfragmente halber Kettenlänge durch Reaktion von  $\omega$ -Halogenalkanolen mit Benzylglycidylethern an das Glycerol gebunden werden. Durch nachfolgende Kupplung über die Reaktion der Grignardreagenzien mit einem Äquivalent Iodid unter Silberkatalyse wird die Kette geknüpft. BERKOWITZ erzielt Ausbeuten um 38% für das Dotriacont-1,1'-diyl-oxy-bis-(3-benzyloxy-(2R)-2-hexadecyloxypropan).

MENGER et al.<sup>94</sup> berichtet von der Synthese eines Phospholipids, bei dem die Enden der Alkylketten in *sn1*- und *sn2*-Position durch eine Glaser-Kupplung verbunden wurden und dadurch ein makrocyclisches Lipid entsteht. MENGER beschreibt Makrocyclen bis zu einer Ringgröße von 42 Atomen mit Ester- sowie Ether-Verknüpfungen.

Auf ähnliche Weise wurde auch ein bipolares Archaeobakterienmodell synthetisiert, das zwei membrandurchspannende Ketten enthält, indem zunächst die erste Kette in *sn1*-Position auf beiden Seiten mit dem Glycerolgerüst verknüpft wird, dann in *sn-2*-Position mit einem Alkin alkyliert und schließlich die Enden der beiden Ketten durch Glaser-Kupplung miteinander verbunden werden. MENGER macht allerdings bezüglich dieser Synthese keinerlei Angaben zu experimentellen Ergebnissen.

In diesem Zusammenhang ist von KAKINUMA et al.<sup>95</sup> die Synthese eines monopolaren makrocyclischen Ether-Lipids publiziert worden, das mit Mengers Makrocyclen identisch ist. Die Verknüpfung der Ketten erfolgte im Unterschied zur oben genannten Verfahrensweise durch eine McMurry-Kupplung. Dabei wurden vergleichbare Ausbeuten zur Glaser-Kupplung erzielt.

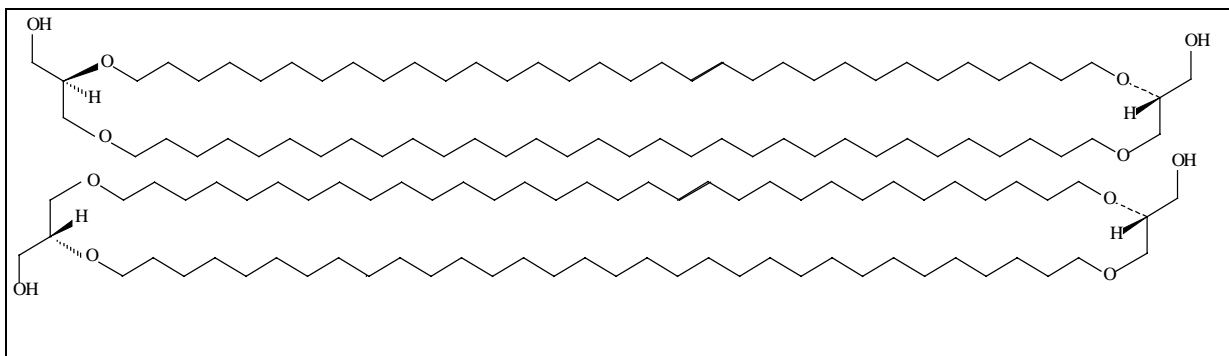


Abbildung 22 Makrocyclische Lipide nach KAKINUMA et al.

Von KAKINUMA<sup>96</sup> ist ebenfalls ein Modelllipid mit zwei membrandurchspannenden Ketten von je 32-Methyleneinheiten Länge bekannt. Weiterhin findet die natürliche Konfiguration des Glycerolgerüsts Berücksichtigung. Im Unterschied zur Synthesestrategie von MENGER et al.<sup>94</sup> werden Kettenfragmente von 16-Kohlenstoffatomen zunächst mit dem Glycerolgerüst verbunden und dann die Ketten nacheinander geknüpft. Dabei kommt zum einen eine Aldolkondensation von  $\alpha$ -Sulfonyl-Carbanionen mit Aldehyden zur Anwendung, während der Ring durch McMurry-Kupplung geschlossen wird. Wesentlich ist hierbei auch, daß beide Positionsisomere hinsichtlich der Art der Verknüpfung des Glycerols zugänglich sind (Abbildung 22).

Der Schritt von den genannten Modellverbindungen zu den natürlichen Strukturen besteht in der Berücksichtigung der im isoprenoiden Rhythmus angeordneten Verzweigungen. YAMAUCHI synthetisierte aufbauend auf der oben genannte Methode<sup>29</sup> ein bipolares Modelllipid mit Phytanylresten in *sn*-2-Position<sup>30</sup>.

Von HEATHCOCK et al.<sup>97</sup> ist der erste synthetische Zugang zur verzweigten Hauptkette der Archaeobakterienlipidstruktur oder „Bisphytanylkette“ mit den einheitlich konfigurierten Kohlenstoffatomen in einer eleganten Synthese beschrieben worden. Dabei wurden C-8-Einheiten, die je zwei Methylverzweigungen tragen, durch stereoselektive Aldolreaktion und nachfolgender 1-5 stereoselektiver Aldol-Claisen-Umlagerung erzeugt und durch eine nachfolgende Sulfonyl-Carbanionenkupplung zu C-16-Einheiten verknüpft. Diese wurden dann wiederum durch Grignard-Kupplung von Alkylhalogeniden unter Silber-Katalyse zum C-32-Block erweitert. Weitere Methoden zur Synthese des archebakterientypischen C<sub>40</sub>-Bisbiphytandiols sind von CZESKIS et al.<sup>98</sup> sowie BERKOWITZ et al.<sup>99</sup> bekannt.

Die erste Synthese eines natürlichen, wenn auch monopolen, Archaeobakterienlipides geht auf KAKINUMA zurück. Diese Arbeit baut auf der Synthese des ersten makrocyclischen, monopolen Modelllipides auf<sup>95</sup>, mit dem Unterschied, daß nun zwei C-20-Aldehyde mit vier chiralen Methylverzweigungen durch McMurry-Kupplung zu einem Makrocyclus verbunden wurden. Die Synthese der Aldehyde gelang ausgehend vom (R)-3-hydroxy-2-methylpropionat, das nach Umwandlung in einen chiralen C-5 Alkohol mit zwei Kupplungsschritten zum C-20-Baustein erweiterte wurde. Als Kupplungsmethode gelangte auch hier die Sulfonyl-Carbanionenkupplung zur Anwendung.

Von den bis heute bekannten Modellverbindungen ist bisher kein bipolarer Bis-glycero-tetraether oder -ester mit Verzweigungen in der Hauptkette bekannt. Der Zugang zur verzweigten Hauptkette ist synthetisch möglich, wenngleich aufgrund der Vielzahl der Stufen sehr aufwendig, so daß eine Totalsynthese eines bipolaren Archaeobakterienlipides bis jetzt noch nicht realisiert wurde.

### 2.5.2 Auswahl der Synthesestrategie

Als generelle Strategien zur Synthese der gesuchten Verbindungen standen zwei zur Auswahl, die sich hinsichtlich des Zeitpunktes der Kettenknüpfung zur membrandurchspannenden Kette unterschieden:

SYNTHESESTRATEGIE 1- sie ähnelt der Verfahrensweise von BERKOWITZ et al.<sup>54</sup>, nämlich die Kettenknüpfung nach der Alkylierung von Kettenfragmenten an das

Glycerolgerüst vorzunehmen. Dabei sollte die Kettenknüpfung aus bereits genannten Gründen (siehe 2.4.2.2.1) an den Stellen erfolgen, an denen sich später auch die Verzweigungen befinden sollen.

SYNTHESESTRATEGIE 2- ähnelt der Strategie YAMAUCHIs, indem nach Knüpfung der Kette die Alkylierung an das Glycerolgerüst erfolgt.

### **2.5.2.1 Synthesestrategie 1 -Darstellung von 10,10'-Dimethyl-dotriacontan-1,1'-diyl-oxy-bis-(2-hexadecyl-oxy-1-hydroxy-propan) durch Grignard-Kupplung in 10- und 10'-Position**

#### 2.5.2.1.1 Auswahl der Knüpfungsreaktion

Sowohl die C-C-Bindungsknüpfung nach CASON et al.<sup>40</sup> in Verbindung mit der Wittig-Reaktion oder Grignard-Reaktion (siehe 2.4.2.2.1) als auch die Malonesteralkylierung hatten sich als untauglich für die Synthese langkettig verzweigter Verbindungen erwiesen (siehe 2.4.2.2.2). Die erfolgreich verlaufene Kupplung der Dianionen der Dec-9-en-1-carbonsäure **10** zur 2,2'-Bis-(non-8-en-1-yl)-hexadecandisäure **35** versagte bei der Verwendung von  $\omega$ -Hydroxyverbindungen bzw. ihrer THP-geschützten Äquivalente aufgrund von Löslichkeitsproblemen der Enolate (siehe 2.4.2.2.2). Ähnliche Probleme wären auch beim Einsatz substituierter Glycerole zu erwarten.

Auf der Suche nach Alternativen fiel die Wahl auf eine weitere Reaktion zur C-C-Bindungsknüpfung - die Reaktion von Alkylmagnesiumbromiden mit Aldehyden oder Ketonen zu Alkoholen. Grignard-Reaktionen dieser Art gehören zum Standardrepertoire in der organischen Chemie und sind mittlerweile auch zur Erzeugung optisch reiner tertiärer Alkohole einsetzbar<sup>100</sup>. Auf unseren Fall angewendet wäre dies eine Reaktion eines  $\alpha$ - $\omega$ -Bisgrignardreagenzes mit zwei Äquivalenten eines Methylketons zum tertiären Alkohol. Die Anwendung auf längerkettige Verbindungen und insbesondere der Einsatz von langkettigen Bisgrignardreagenzien und langkettigen  $\alpha$ -Methylketonen hat kaum Niederschlag in der Literatur gefunden. COLOGNE et al.<sup>101</sup> beschreibt den Umsatz des Bisgrignardreagenzes des Dibromhexans mit Aceton mit einer Aubeute von 56%. CASTEIGNAU et al.<sup>102</sup> untersuchte gaschromatographisch die Reaktion von Bisgrignardreagenzien von bis zu zehn Methylenheiten Länge mit verschiedenen Ketonen, darunter Methylbutylketon. Generelle Mengenverhältnisse der Produkte untereinander werden nicht angegeben, lediglich der

Verweis auf das Vorhandensein von Monokondensations- und teilweise dehydratisierten Produkten wird gegeben.

### 2.5.2.1.2 Reaktion eines $\omega$ -Glyceroalkylaldehydes mit Decyl-1,1'-dimagnesiumbromid

Um die Tauglichkeit der Reaktion für das Knüpfen langer Ketten zu prüfen wurde zunächst die Knüpfung eines Aldehydes mit einem Bisgrignard vorgenommen, unter anderem auch, um die Möglichkeit der Synthese einer unverzweigten Kette nach Synthesestrategie 1 (siehe oben) zu untersuchen.

Dazu wurde 1,2-O-Isopropyliden-*sn*-glycerol **9a** in 1-Position mit dem tert-Butylester der 11-Brom-undecansäure **26** alkyliert (Abbildung 23). Diese O-Alkylierung zu **54** gelang mit der Anwendung von Kalium-tert.-butylat und Tetrabutylammoniumiodid in 60%iger Ausbeute nach Reinigung an Kieselgel mit einem Heptan/Ether-Gradienten. Das dabei zu etwa 20% entstandene Nebenprodukt ist wahrscheinlich auf eine teilweise Spaltung des Esters zurückzuführen, es wurde jedoch nicht näher charakterisiert. Durch nachfolgende Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  konnte der Ester in 90%iger Ausbeute in den primären Alkohol **54a** überführt werden. Die Reinigung erfolgte wiederum durch SC an Kieselgel mit Heptan/Ether als Elutionsmittel. Die Oxydation zum Aldehyd **55** erfolgte durch Anwendung von PCC nach COREY et al.<sup>103</sup> in quantitativer Ausbeute nach Reinigung durch SC an Kieselgel unter Verwendung von Heptan/Chloroform als Eluent. Schwierigkeiten ergaben sich durch die begrenzte Haltbarkeit des Aldehydes, da dieser offensichtlich der Selbstkondensation unterlag, weshalb er möglichst schnell weiterverarbeitet werden mußte.

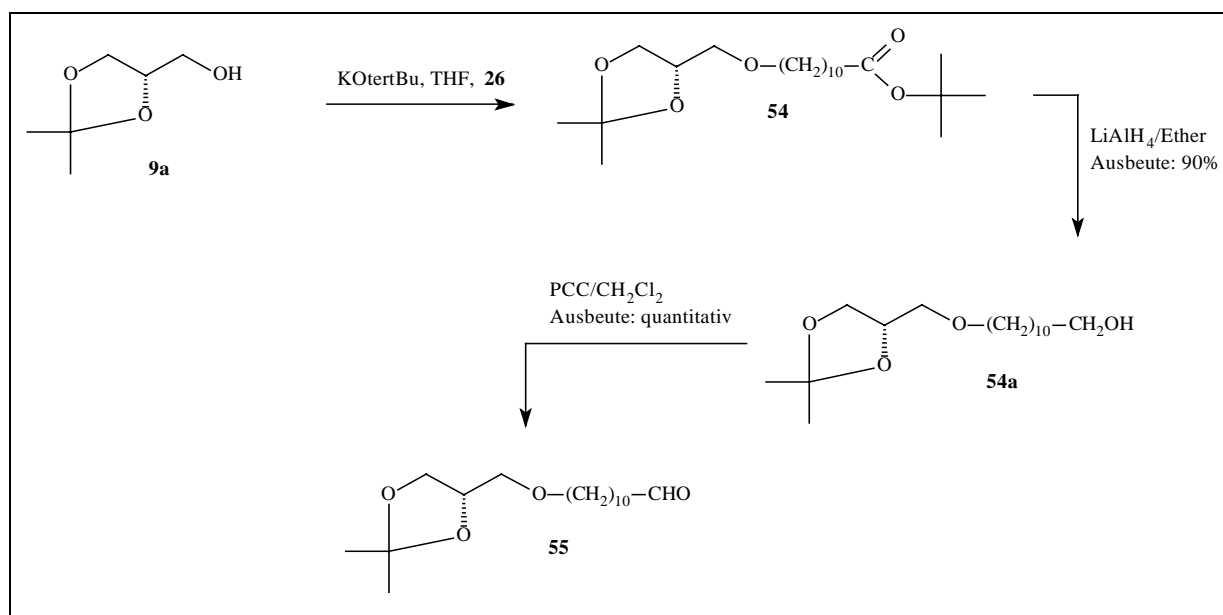


Abbildung 23: Darstellung der Vorstufe zur Grignardknüpfung einer unverzweigten Kette

Für die Kettenknüpfung (Abbildung 24) wurde zunächst das Grignardreagenz **1a** aus **1** präpariert. Üblicherweise wurde die Reaktion mit Dibromethan gestartet und zur Unterdrückung der Wurtz-Reaktion in Ether gearbeitet. Nach dem Abklingen der schwach exothermen Reaktion wurde noch sechs Stunden am leichten Rückfluß gerührt, um die Reaktion zu vervollständigen. Entsprechend der Vorgehensweise von COLOGNE et al.<sup>101</sup> wurde das Reaktionsgemisch auf 0°C gekühlt und der Aldehyd in Ether zugetropft, wobei die Lösung breiig und das Rühren erschwert wurde. Nach Rühren bei Raumtemperatur und Hydrolyse mit NH<sub>4</sub>Cl wurde das Gemisch nach den üblichen Methoden aufgearbeitet. Die DC-Kontrolle zeigte ein Hauptprodukt mit einem R<sub>f</sub>-Wert von 0.4 in Ether/Chloroform 2/8, ein unpolares Nebenprodukt und ein Nebenprodukt ähnlicher Polarität bei 0.3. Das Nebenprodukt konnte massenspektroskopisch als Monokupplungsprodukt identifiziert werden. Die Abtrennung des Haupt- vom Nebenprodukt durch SC mit einem Heptan/Ether-Gradienten gestaltete sich aufwendig aufgrund der ähnlichen chromatographischen Eigenschaften beider Spezies. Das Hauptprodukt **60** konnte schließlich in 25%-iger Ausbeute isoliert werden.

Die nächsten Schritte sollten über die Reduktion des Mesylates des sekundären Alkohols zum Alkan die unverzweigte Kette liefern. Dabei erbrachte die Umsetzung zum Bismesylat mit Mesylchlorid in Pyridin<sup>56</sup> laut DC-Kontrolle gute Ergebnisse. Schwierigkeiten entstanden jedoch bei der Aufarbeitung, konkret der Neutralisation der Base mit Schwefelsäure. Bedingt durch die gute Löslichkeit des Bismesylates in Wasser entstanden Verluste bei der Extraktion. Außerdem wurden laut DC Nebenprodukte mit R<sub>f</sub>-Werten um 0.2 in Ether/Chloroform 8/2 beobachtet, die offensichtlich durch den teilweisen Verlust der Isopropyliden-Schutzgruppen entstanden sind. Der Mesylierungsschritt lieferte nach der Reinigung durch SC lediglich Ausbeuten um 20%.

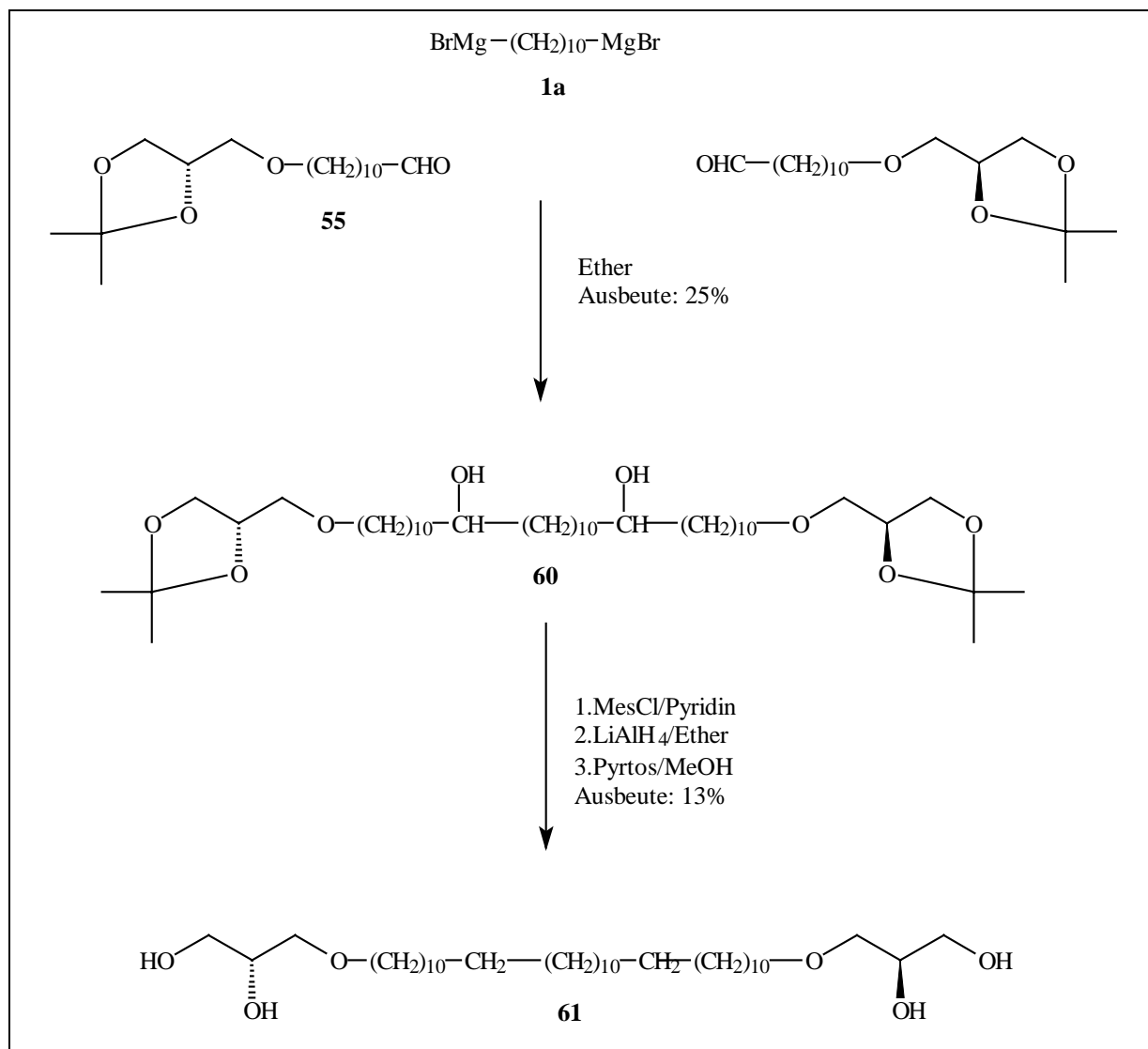


Abbildung 24: Grignardknüpfung und Darstellung des Dotriacontan-1,1'-bis-glycerids

Die nachfolgende Reduktion mit Lithiumalanat war lediglich noch von methodischem Interesse, da bedingt durch die schlechten Ergebnisse der vorangegangenen Synthesestufen und die noch nötigen Schritte die Gesamtstrategie ungeeignet erschien. Das Mesylat war gut in THF löslich und die Reduktion verlief glatt in 80%-iger Ausbeute. Das geschützte Bisglycerid sollte nun durch saure Spaltung der Isopropylidenschutzgruppen in das Tetraol **61** überführt werden. THOMPSON<sup>91</sup> beschreibt die Umsetzung quasi der gleichen Verbindung, lediglich mit einer um zwölf Methyleneinheiten kürzeren Mittelkette. Die Abspaltung gelang auch in unserem Falle quantitativ mit dem Unterschied, daß das Produkt sofort aus der Reaktionslösung ausfiel. Leider war eine Weiterverarbeitung im Sinne einer Benzylierung oder Tritylierung in *sn*-1-Position<sup>91</sup> an dieser Stelle stark erschwert, da das Ausgangsmaterial in den üblichen Lösungsmitteln wie THF oder Chloroform nahezu unlöslich war.

Entsprechendes wurde von THOMPSON nicht beobachtet. Für uns erwies sich dieser Weg als nicht gangbar und wurde nicht weiter verfolgt.

Quintessenz der Untersuchungen bleibt die generelle Durchführbarkeit der Grignardkupplung zu sekundären Alkoholen in moderaten Ausbeuten. Die Reduktion der Alkohole auf die Stufe des Alkans ist prinzipiell möglich, jedoch uneffektiv.

### 2.5.2.1.3 Untersuchung der Kupplung von langkettigen $\alpha$ -Methylketonen mit $\alpha$ - $\omega$ -Bisgrignardreagenzien - Studien an einem Modellsystem

Um die Möglichkeit des Knüpfens langer, verzweigter Ketten durch Grignardreaktion mit  $\alpha$ -Methylketonen zu untersuchen, wurde eine einfache Modellreaktion zugrunde gelegt, die Reaktion von Dodecan-2-on **11** mit 1,10-Dibrom-decan **2** (Abbildung 25).

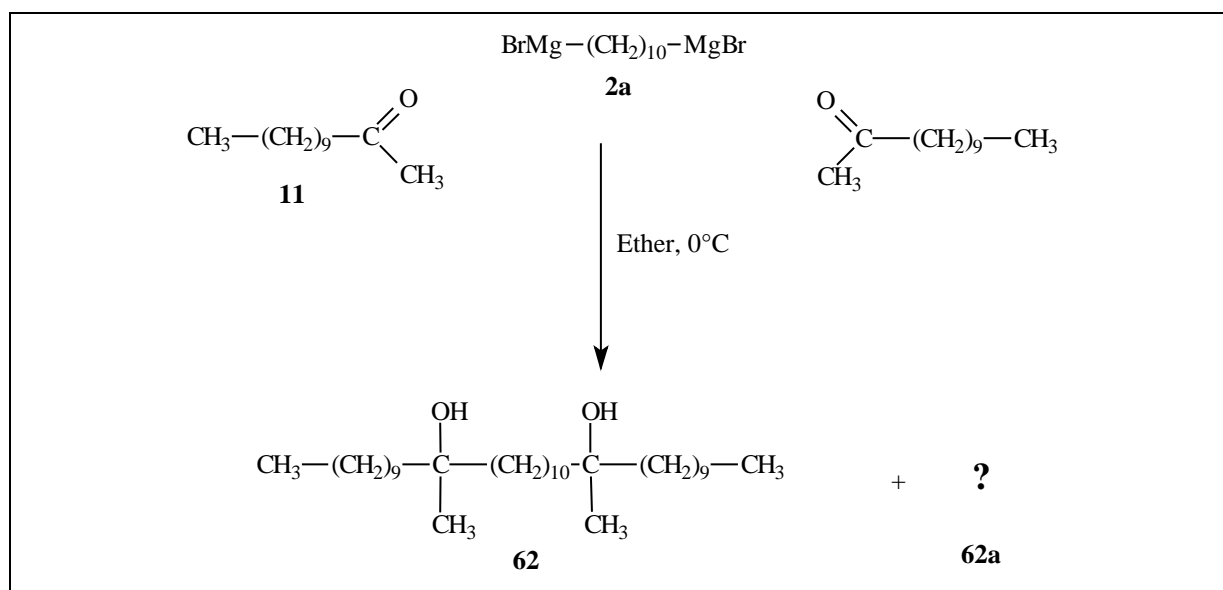


Abbildung 25: Modellreaktion zur Kettenknüpfung von Methylketonen mit Bisgrignardreagenzien

Dabei wurde entsprechend dem Vorgehen von COLOGNE et al.<sup>101</sup> der Grignard **2a** präpariert und nach Abkühlen auf 0°C das Keton **11**, in Ether gelöst, zugetropft. Die DC-Kontrolle ergab zwei Hauptprodukte, von denen ersteres (a) im unpolaren Laufmittel Heptan/Ether (6/4) bei 0.2 das andere (b) bei 0.5 lief (Abbildung 26). Das Mengenverhältnis der Produkte lag bei a/b = 6/4



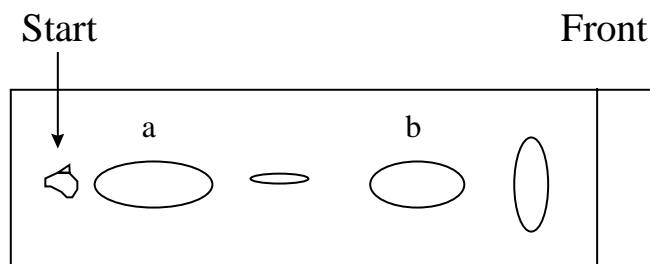


Abbildung 26: DC-Kontrolle vor der Reaktionsoptimierung

Nach Aufarbeitung und Trennung der Produkte mit einem Heptan/Ether Gradienten erfolgte zunächst die massenspektroskopische Identifizierung der Produkte. Danach hatte das tiefer laufende Produkt **62** die gewünschte Massenzahl von 510 (M+H).

Bei dem Nebenprodukt handelte es sich nicht um das erwartete Monokupplungsprodukt, sondern um eine Spezies der Massenzahl 391 (M+Na). Das Monokondensationsprodukt konnte im Unterschied zur oben genannten Methode nicht nachgewiesen werden (siehe 2.5.2.1.2). Des weiteren enthielt das Massenspektrum einen Peak von 351.6 (M+H), dessen Differenz zum Hauptpeak genau der Abspaltung eines Moleküls Wasser entsprach (Abbildung 27).

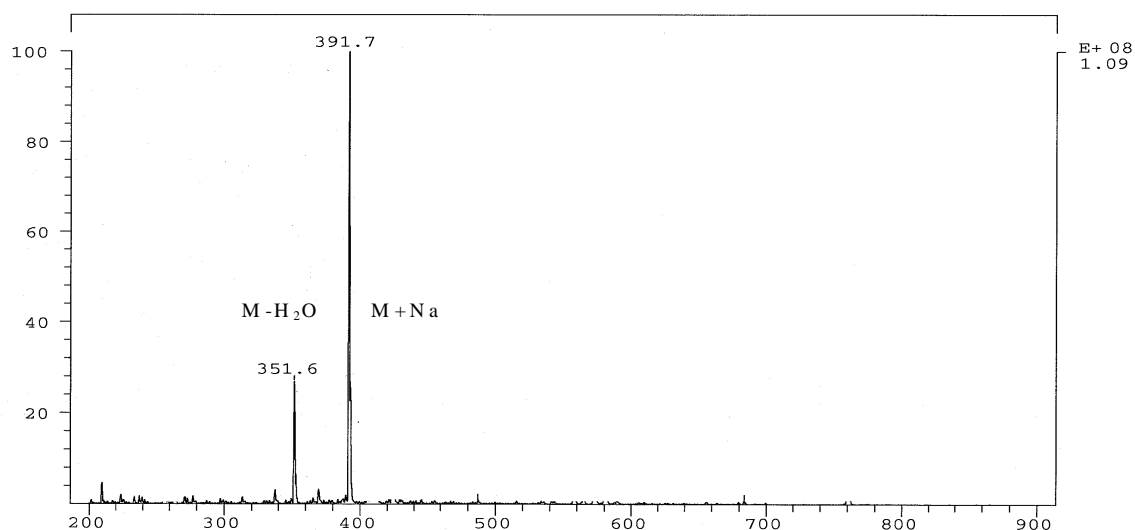


Abbildung 27: ESI-Massenspektrum des Nebenproduktes **62a**

Da die Molekülmasse der isolierten Verbindung exakt der doppelten Masse des Ketons entsprach, lag die Vermutung nahe, daß sie durch die Kondensation zweier Ketone entstanden sein könnte.

Aufklärung über die Art der Kondensation brachten Kernresonanzuntersuchungen.

Das  $^{13}\text{C}$ -Kernresonanzspektrum zeigte bei 212ppm ein Signal mit carbonyltypischer Verschiebung (hier nicht abgebildet). Durch Aufnahme eines APT-Spektrums wurden zwei verschiedene Signale für ungradzahlig H-substituierte Kohlenstoffatome bei 14 ppm und 28 ppm festgestellt (Abbildung 28).

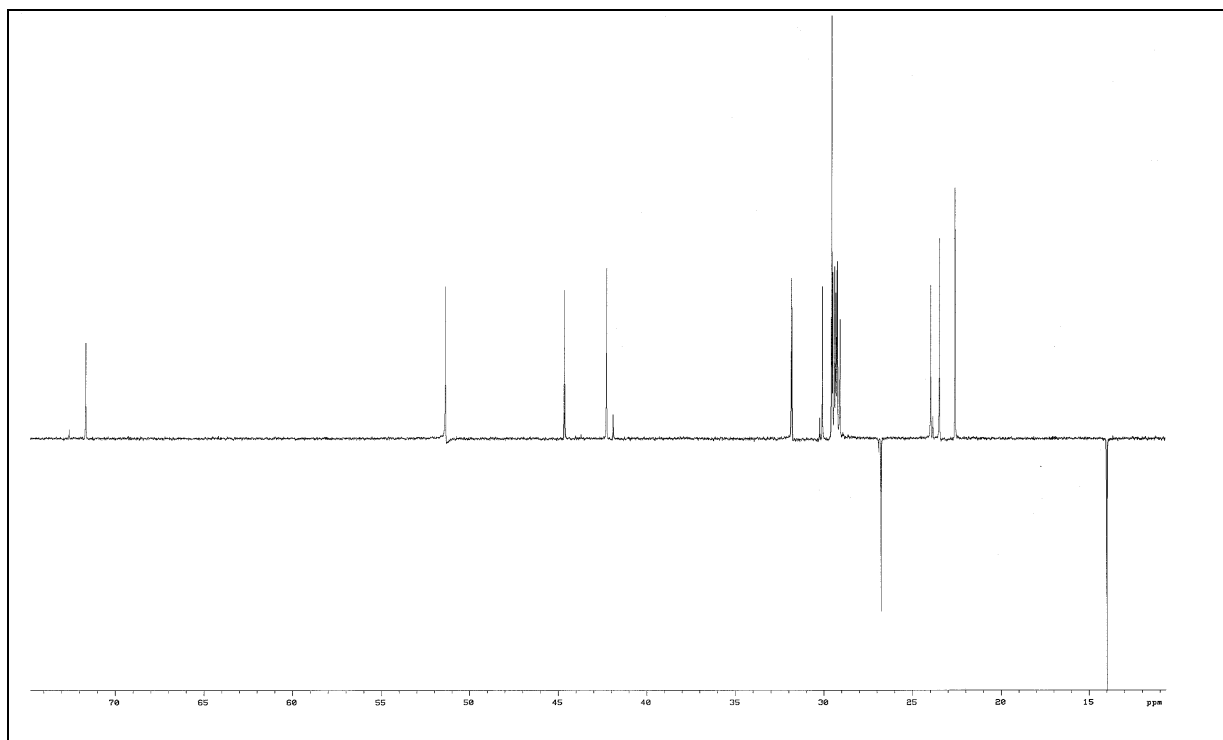


Abbildung 28: APT- $^{13}\text{C}$ -Spektrum des Nebenproduktes **62a**

Das zum tiefen Feld verschobene Signal könnte einer über ein weiteres Kohlenstoffatom an eine Hydroxyfunktion gebundenen Methylfunktion entsprechen. Des weiteren lag ein für eine tertiäre C-O-Bindung typisches Signal bei 74ppm. Das Vorhandensein sowohl eines Carbonylkohlenstoff- als auch dieses Signals ließ vermuten, daß eine Aldolverknüpfung der beiden Ketone vorliegt.



Die bis hierher gewonnenen Erkenntnisse lassen die folgende, den kursiv gedruckten Buchstaben entsprechende, Zuordnung der Protonensignale und den Schluß auf das Vorliegen der in Abbildung 30 gezeigten Verbindung zu.

Letzte Bestätigung der Struktur brachte die Aufnahme eines 2D-COSY Spektrums (Abbildung 31). Wenn die Methyleneinheit *f* tatsächlich in Nachbarschaft zum quartären Kohlenstoffatom mit einer Hydroxyfunktion sitzt, dürften sich keine Kopplungspartner finden, also keine Crosspeaks mit anderen Protonen entstehen. Die andere in Nachbarschaft zur Carbonylfunktion befindliche Methyleneinheit *e* müßte dagegen mit den Methylenprotonen *d* koppeln. Genau zu diesem Ergebnis führten die Analysedaten. Crosspeaks ergeben sich lediglich für die Methylenprotonen *e*.

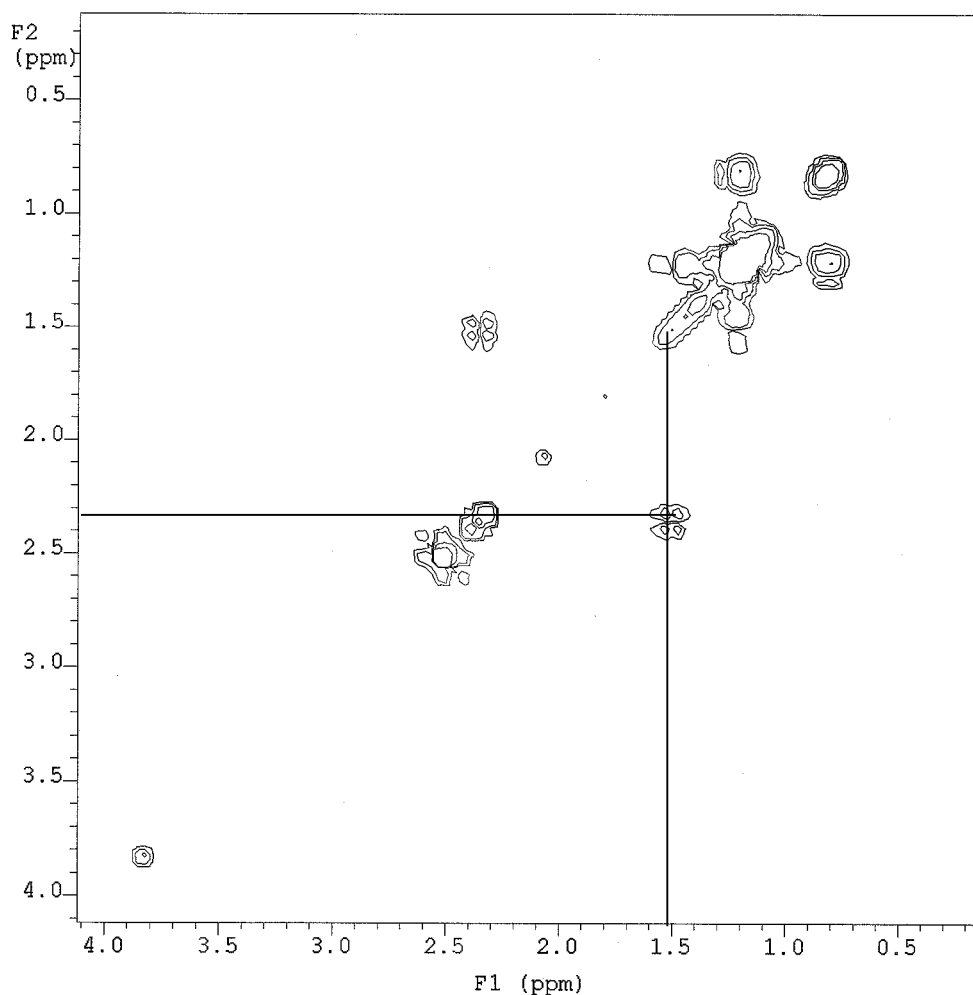


Abbildung 31: 2D-COSY-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **62a**, Linien: Crosspeak der Methylenprotonen *e* und *d*

Mit der Klärung der Nebenproduktstruktur **62a** steht fest, daß neben der eigentlichen und gewünschten Bisgrignardkondensation mit zwei Äquivalenten Methylketon zum tertiären

Alkohol in umfangreichem Maße auch eine Aldolisierung und die Kondensation zweier Methylketone stattfindet. Offenbar erfolgt aufgrund der C-H-Acidität der  $\alpha$ -Methylgruppe des Ketons eine Deprotonierung gefolgt von der Kondensation dieser Methyleneinheit mit einem anderen Ketonmolekül. Das Grignardreagenz selbst fungiert als Base. DUBOIS et al.<sup>104</sup> beobachtet beim Umsatz von Alkylmethylketonen mit Isopropylmagnesiumchlorid die vollständige Dimerisierung der Ketone über eine Aldolisierung. Diese verläuft zu 90% über die Deprotonierung der  $\alpha$ -Methylgruppe. In Ergänzung dazu beschreibt MEYER et al.<sup>105</sup> das gleiche Resultat beim Umsatz von Benzylmethylketonen. Eine Erklärung wird von beiden Autoren in der Struktur des Grignardreagenzes gesucht. Zum einen ist die Basizität eines sekundären Carbeniumions erhöht, zum anderen ist der Angriff auf ein elektrophiles Zentrum sterisch gehindert.

Diese Erklärung läßt sich auf unseren Fall nur bedingt anwenden, da die beiden Grignardfunktionen des Bisgrignards an primären Kohlenstoffatomen sitzen.

Es wurde vermutet, daß die extreme Kettenlänge der Reaktanden ähnliche Effekte wie eine sterische Abschirmung von Reaktionszentren zur Folge haben kann. Vorstellbar wäre eine Verknäulung der Ketten, durch die das Carbonylkohlenstoffatom unzugänglich gemacht werden würde bzw. der Grignard selbst hat in Lösung eine Struktur, die einen nukleophilen Angriff auf das Carbonylkohlenstoffatom behindert. Die  $\alpha$ -Methylgruppe ist dann der bevorzugte, weil leicht zugängliche Angriffsort und die Abspaltung eines Protons ist kinetisch bevorzugt. Erschwert und damit verlangsamt wird der „Einschub“ des Bisgrignardreagenzes zwischen zwei Ketonmoleküle und damit die Carbonylreaktion.

Durch entsprechende Reaktionsführung sollte eine Optimierung der Synthese in Richtung des Biskondensationsproduktes möglich sein.

- Es erschien vorteilhaft, das von COLGNE et al.<sup>101</sup> vorgeschlagene Protokoll der Zusammenführung der Reaktanden beizubehalten, nämlich das Keton langsam zur Grignardlösung zu tropfen. Bei umgekehrter Zugabe wurde eine Steigerung an Aldolisierungsprodukt von 50% beobachtet. Ein Überangebot an Keton begünstigt offenbar die Aldolisierung.
- Da das Grignardreagenz in Ether keine homogene Lösung bildete, wurde er gegen THF ausgetauscht.
- Die Grignardlösung wurde um das zehnfache verdünnt, um Wechselwirkungen zwischen den Alkylketten einzuschränken

Nach dieser Änderung der Verfahrensweise konnte das Verhältnis der beiden Hauptprodukte auf  $a/b = 7/3$  verändert, die Aldolisierung jedoch nicht vollständig unterdrückt werden (Abbildung 32).

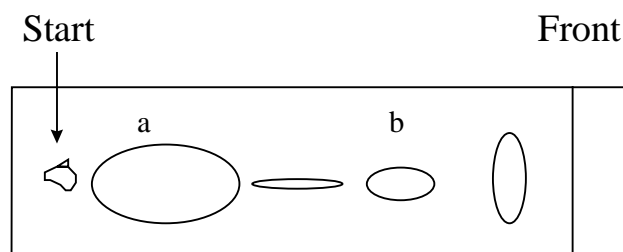


Abbildung 32: DC-Kontrolle nach der Reaktionsoptimierung

2.5.2.1.4 Darstellung des 12-(1-O-Benzyl-2-O-hexadecyl-glycer-3-yl)-dodecan-2-ons und 11-(1-O-Benzyl-2-O-hexadecyl-glycer-3-yl)-undecan-2-ons als Methylketonkomponente zur Grignardkupplung

Aus Gründen der Effizienz der Synthesestrategie erschien es ratsam, den Grignardkupplungsschritt möglichst ans Ende der Synthesesequenz zu verlagern. Das bedeutete, daß zunächst die Synthese eines Glycerolbausteins erfolgen muß, der in 3-Position das Kettenfragment mit der  $\omega$ -Methylketofunktion enthält, in 2-Position alkylsubstituiert ist und in 1-Position geschützt ist. Dabei soll die Schutzgruppe die Grignardreaktion unbeeinflusst überstehen und nach erfolgter Kupplung entfernt und die 3-Position der Phosphorylierung zugänglich gemacht werden können. Üblicherweise wird dazu die Benzylschutzgruppe eingesetzt (Abbildung 33).

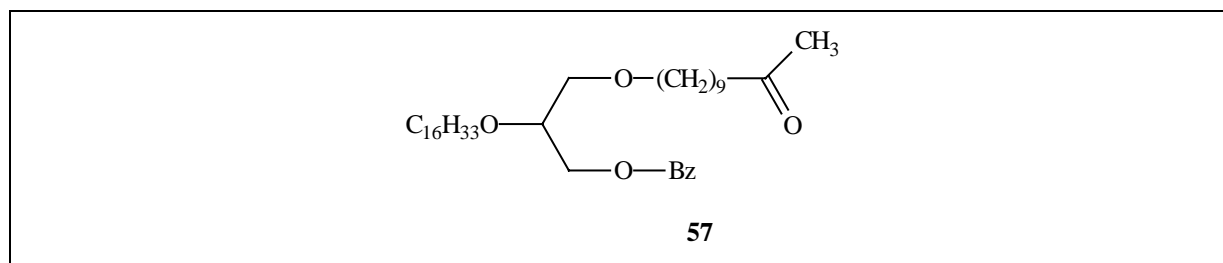


Abbildung 33: Methylketonkomponente zur Darstellung eines Archaeobakterienmodellipides mit verzweigter, membrandurchspannender Kette über eine Grignardkupplung

Die Synthese racemischer 3-Benzyl-2-alkyl-glycerole ist im Rahmen von Etherlipidsynthesen seit langem bekannt. Ausgangspunkt ist das von VERKADE und VAN ROON<sup>106</sup> beschriebene 1,3-O-Benzylidenglycerol **20**. Nach erfolgter Alkylierung in 2-Position zum 2-

O-Hexadecyl-1,3-O-benzylidenglycerol **21**, durch Umwandlung von **20** in das Natriumsalz mit Natriumhydrid in Toluol und Reaktion mit Hexadecylbromid, erfolgt nun die reduktive Spaltung des Benzylidenacetals zu **22** mit Lithiumalanat in Gegenwart von Aluminiumchlorid nach ELIEL und BADDING<sup>107</sup>. Man erzielt etwa 60% Ausbeute für die Alkylierung und 95% für die reduktive Spaltung des Acetals.

Für die Einführung des Kettenfragmentes mit der  $\omega$ -Methylketofunktion standen mehrere Varianten zur Auswahl:

a) Als einfachste Möglichkeit erschien zunächst die Alkylierung von **22** mit Bromundecen **13** im ersten Schritt (Abbildung 34). Diese gelang durch Einsatz von Natriumhydrid als Basensystem in Toluol. Dabei konnten Ausbeuten bis 60% erzielt werden, wenn die Salzbildung unter Sieden am Rückfluß erfolgte.

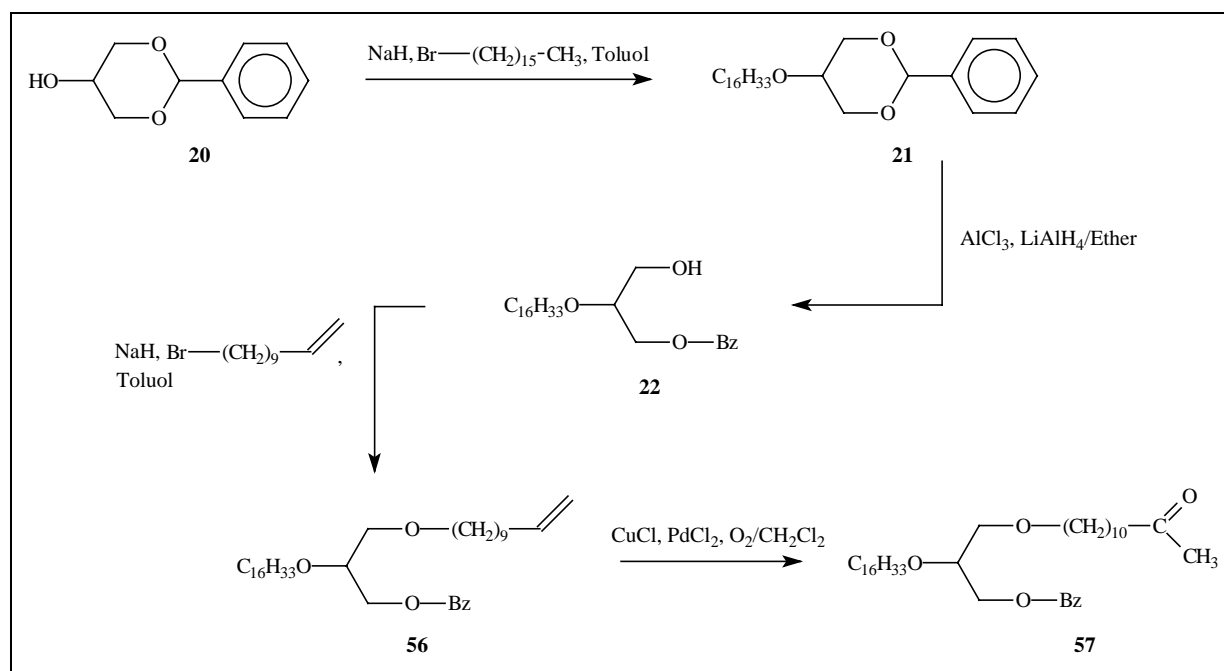


Abbildung 34: Darstellung von **57** über mit der Methode von TSUJI im Schlüsselschritt

Nach Reinigung des Produktes **56** durch SC mit einem Heptan/Ether-Gradienten sollte nun die Transformation der terminalen Doppelbindung zum Methylketon erfolgen. Ein entsprechendes Verfahren ist von TSUJI et al.<sup>108</sup> bekannt. Dabei wird der Umsatz von 1-Decen zum Decan-2-on in Gegenwart von Palladiumdichlorid, Kupfer-I-chlorid und Sauerstoff beschrieben. Obwohl von den Autoren Ausbeuten bis 63% angegeben werden, gelang die Anwendung des Verfahrens auf **57** nur in Ausbeuten von ca. 10% auch bei Verdreifachung der Reaktionszeit.

b) Als Alternative bot sich die Anwendung von Jones-Reagenz in Gegenwart von Quecksilber-II-propionat<sup>109</sup> an. Als limitierender Faktor erwies sich hier die Labilität der Benzylschutzgruppe unter sauren, oxidativen Bedingungen, so daß neben dem gesuchten Produkt eine umfangreiche Anzahl von Nebenprodukten entstand und eine Isolierung der gewünschten Spezies unmöglich wurde.

c) Die Synthese von Methylketonen ausgehend von Alkoholen ist durch die Reaktion mit Methylgrignardreagenzien nach vorheriger Oxydation des Alkohols zum Aldehyd möglich. Der entstehende sekundäre Alkohol kann dann zum Keton oxydiert werden. Im vorliegenden Falle wurde nun der  $\omega$ -THP-geschützte Bromalkohol, 11-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-undecylbromid **15** mit **22** zur Reaktion gebracht (Abbildung 35). Aufgrund dieses leichten Zuganges wurde die Bildung eines um eine Methyleneinheit längeren Methylketons in Kauf genommen. Die Kupplung mit einem um zwei Methyleneinheiten kürzeren Bis-Grignard hätte lediglich die Verschiebung der Methylverzweigungen in der Hauptkette um eine Methyleneinheit zur Folge.

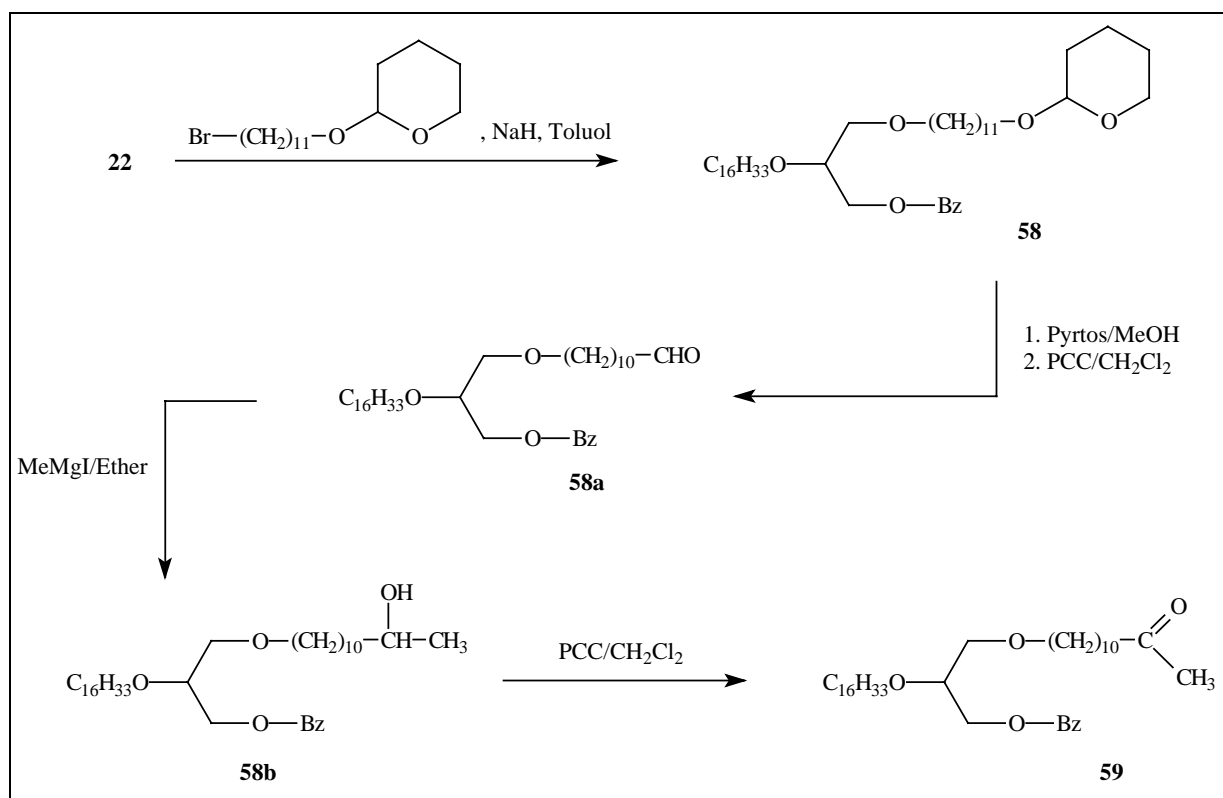


Abbildung 35: Darstellung der Methylketonkomponente **59**

Die Alkylierung gelang wiederum mit Natriumhydrid in Toluol in 40%-iger Ausbeute. Schwierigkeiten entstanden bei der Abtrennung des unumgesetzten THP-Bromides **15** vom



Reaktionsprodukt aufgrund seiner ähnlichen chromatographischen Eigenschaften. Die Reinigung des Produktes durch SC gelang nur unvollständig, so daß nach vollständiger Abspaltung der THP-Schutzfunktion<sup>87</sup> mit Pyridiniumtosylat neben dem resultierenden freien Alkohol immer noch kurzkettiges Material, offensichtlich 11-Brom-undecanol, zu etwa 10% detektiert wurde. Trotzdem wurde der Alkohol ohne weitere Zwischenreinigung mit PCC<sup>103</sup> zum Aldehyd **58a** oxidiert. Dieser Schritt gelang quantitativ laut DC. Nach erfolgter Reinigung durch SC konnte in 80%iger Ausbeute ein leicht verunreinigtes Produkt für diesen Schritt verbucht werden. Die Umwandlung dieses Aldehydes in den sekundären Alkohol **58b** erfolgte durch Umsatz mit Methylmagnesiumiodid zum sekundären Alkohol. Auch dieses Zwischenprodukt wurde durch SC gereinigt, wobei immer noch kurzkettiges Material zu etwa 10% detektiert wurde. Die Oxydation zum gewünschten Methylketon **59** erfolgte durch Umsatz mit PCC. Die nachfolgende chromatographische Reinigung an einem Heptan/Ether Gradienten erbrachte schließlich die gewünschte Abtrennung des kurzkettigen Materials, in diesem Falle des 12-Brom-dodecan-2-ons. Allerdings ging diese Reinigung durch starkes Überlappen von Fraktionen sehr zu Lasten der Ausbeute, so daß für den letzten Schritt nur 40% verbucht werden konnten.

d) Eine weitere alternative Synthese wurde erarbeitet, da die letztgenannte zwar prinzipiell möglich, jedoch aufgrund der Vielzahl der Stufen und der damit verbundenen Schmälerung der Ausbeuten und nicht zuletzt auch wegen der chromatographischen Probleme wenig praktikabel erschien. Die neue Variante setzte den Alkylierungsschritt in 3-Position des Glycerolgerüsts nach der Einführung der Methylketonfunktion (Abbildung 36). Die bereits oben genannte Umsetzung von terminalen Olefinen zu Methylketonen in Gegenwart von Quecksilber-II-propionat<sup>109</sup> läßt sich in Ausbeuten von 85% auf 11-Brom-undec-1-en **13** anwenden. Das resultierende 12-Brom-dodecan-2-on **27** kann dabei in ausreichender Reinheit ohne SC gewonnen werden. Das Methylketon selbst ist allerdings zur Alkylierung nicht einsetzbar, da ein nucleophiler Angriff auf die Ketofunktion durch Basen zu Nebenreaktionen führt. Als Schutz für die Carbonylfunktion ist seit langem die Umwandlung in Ketale durch Umsetzung mit Orthoameisensäureestern bekannt<sup>110</sup>. Die Umwandlung von **27** in das entsprechende Dimethylketal **28** bereitete keinerlei Probleme. Nach vollständigem Umsatz, detektiert durch DC und Reinigung mittels SC an einem Heptan/Ether-Gradienten, stand die Verbindung **28** zur Alkylierung mit **22** zur Verfügung. Diese gelang unter Anwendung von Kalium-tert.-butylat als Base. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch in Methanol suspendiert und das Ketal **57a** mit Toluensulfonsäure gespalten. Die

nachfolgende säulenchromatographische Reinigung erwies sich wiederum als schwierig, da das nichtumgesetzte Alkylierungsmittel schwer vom gewünschten Produkt zu trennen war. Das starke Überlappen von Fraktionen bei der chromatographischen Reinigung senkte die Gesamtausbeute für den Alkylierungs- und Spaltungsschritt auf 30%. Auch der Einsatz der Verbindung **22** im 20%-igen Überschuß erbrachte keine wesentliche Verbesserung der Ausbeute.

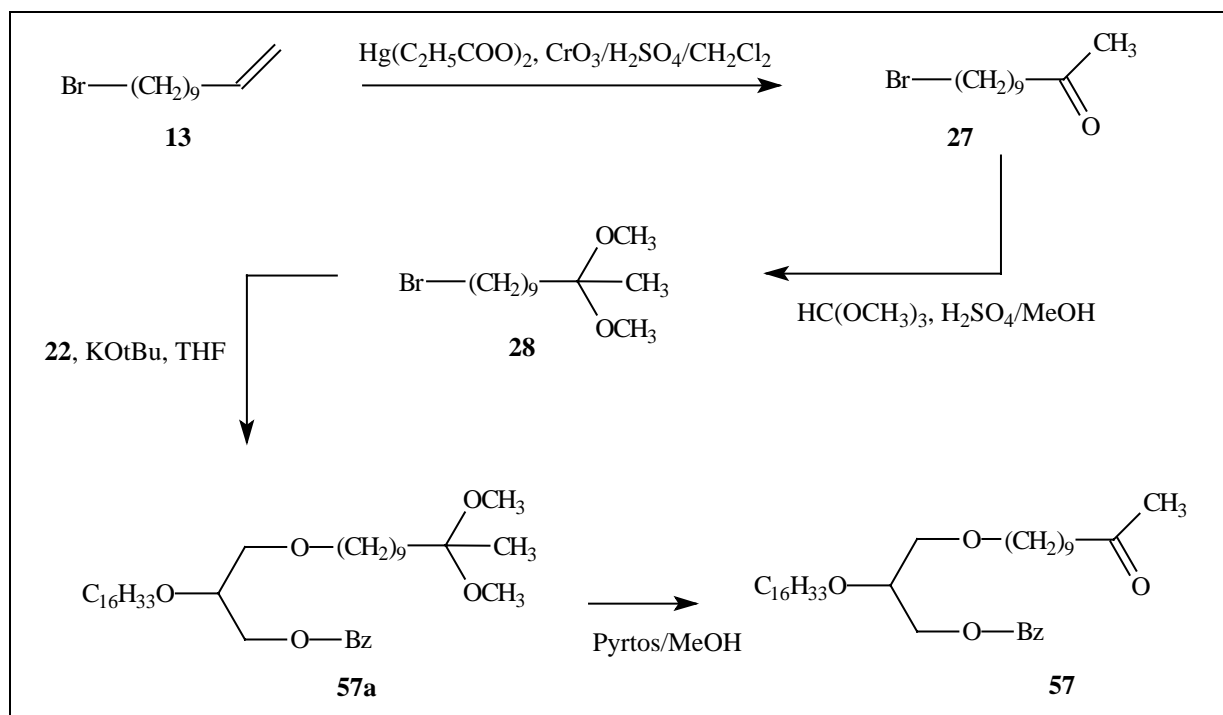


Abbildung 36: Darstellung von **57** durch O-Alkylierung mit einer geschützten Methylketonkomponente im Schlüsselschritt

Mit der Methode der Alkylierung von **22** mit dem Ketal des Dodecan-2-ons war trotz der aufwendigen Endreinigung nach dem Alkylierungsschritt ein praktikabler und kurzer Zugang zur gewünschten Methylketonkomponente als Partner für die Grignardkupplung gefunden worden.

2.5.2.1.5 Kupplung der Methylketonkomponente mit einem Bisgrignardreagenz und Synthese des 10,10'-Dimethyl-dotriacontan-1,1'-diyl-bis-(2-hexadecyl-oxy)-1-hydroxy-propans)

Die Kupplungsreaktion (Abbildung 37) erfolgte nach der im Abschnitt (2.5.2.1.3) anhand der Modellreaktion entwickelten Vorschrift. Danach wurde der Grignard **1a** in Ether vorgelegt,

verdünnt und die Ketokomponente in Ether unter Eiskühlung zugetropft. Die Reaktanden **1a** und **57** wurden im Verhältnis 1: 1.8 bezogen auf das Bis-Grignardreagenz eingesetzt, die Aufarbeitung erfolgte exakt wie oben beschrieben. Die DC-Kontrolle zeigte im Laufmittel  $\text{CHCl}_3/\text{Ether}$  9/1 zwei „Hauptbereiche“, einen bei  $R_f = 0.5$ , den anderen bei  $R_f = 0.7$ . Durch Vergleich mit dem Reaktionsgemisch der Modellreaktion wurden Ähnlichkeiten im Laufverhalten mit dem gesuchten tertiären Bisalkohol für den ersten Bereich, mit dem Aldolprodukt für den zweiten gefunden. Die genannten Bereiche erschienen in sich nicht einheitlich und es traten daneben eine Vielzahl von polaren und unpolaren Nebenprodukten auf. Eine Reinisolierung des Bisalkohols erschien aufgrund dieser Situation als wenig sinnvoll. Dagegen bestand die Möglichkeit, durch sofortige Dehydratisierung die Polaritätsverhältnisse so zu verändern, daß eine Abtrennung des Bisolefins aufgrund seiner extremen Unpolarität möglich wurde. Aus der Vielzahl der Methoden wurde die Dehydratisierung mit Toluensulfonsäure in Toluol<sup>111</sup> gewählt. Nach zweistündigem Rühren am Rückfluß war der Bereich bei  $R_f = 0.5$  vollständig verschwunden. Dagegen entstand ein neuer Bereich bei  $R_f = 0.9$ , der eindeutig als olefinhaltig identifiziert werden konnte.

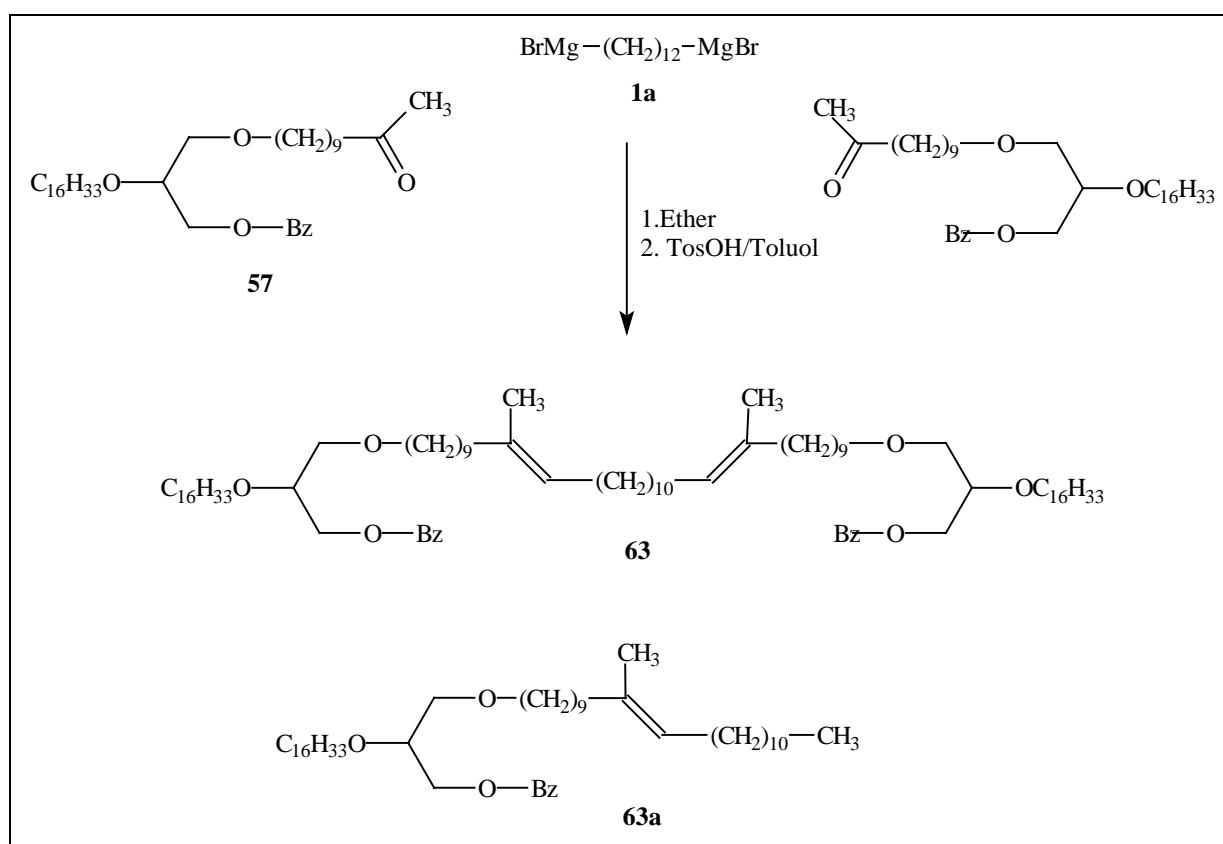


Abbildung 37: Grignardkupplung von **57** und dem Bisgrignardreagenz des 1,12-DiBrom-dodecans

Nach der säulenchromatografischen Abtrennung dieser Fraktion mit einem Heptan/Ether-Gradienten und erneuter DC-Untersuchung im unpolaren Laufmittel  $\text{CHCl}_3$  erwies sich dieser Bereich als ein Gemisch aus einer unpolaren Hauptkomponente ( $R_{f1} = 0.7$ ) und zwei kleineren Komponenten ( $R_{f2} = 0.5$ ,  $R_{f3} = 0.3$ ) von denen nur die beiden unpolaren Doppelbindungen enthielten. Dieses Gemisch wurde wiederum auf eine SC-Säule aufgebracht und mit einem Heptan/Ether-Gradienten getrennt. Die nun folgende massenspektrometrische Untersuchung ergab für die Fraktion  $R_{f2}$  die gewünschte Molekülmasse von 1307.4 ( $M+2H+Na$ ) und 1322.6 ( $M+K$ ) **63**. Die Hauptkomponente  $R_{f1}$  erwies sich als Monokupplungsprodukt mit hydrolysiertes Grignardfunktion **63a**, Molekülmasse: 750 ( $M+Na$ ), die Komponente  $R_{f3}$  lediglich als unumgesetztes Methylketon **57**. Die Strukturen konnten durch Protonenkernresonanzspektren bestätigt werden.

Im Unterschied zur Modellreaktion, bei der Monokupplungsprodukt nicht nachgewiesen werden konnte, lag der Anteil bei der vorliegenden Reaktion bei 40%, bezogen auf die Menge an für die Grignardreaktion eingesetztem Dibromid. Die Ausbeute an gewünschtem Biskupplungsprodukt lag lediglich bei 20%. Eine Erklärung für diesen Reaktionsverlauf ist nicht schlüssig zu geben, zumal die Menge an Aldolkondensationsprodukt nur über DC bestimmt, und das Aldolkondensationsprodukt selbst nicht rein nachgewiesen werden konnte. Ebenfalls schwer erklärbar bleibt die Tatsache, daß neben unumgesetztem Keton auch hydrolysiertes Grignardreagenz nachgewiesen wurde, also die Reaktion unvollständig verlief. Dieses Phänomen konnte durch längere Reaktionszeiten nicht wesentlich beeinflusst werden. Die Ausbeute von 20% an Biskupplungsprodukt ist aber mit den Ausbeuten ähnlicher Kettenknüpfungsschritte durchaus vergleichbar<sup>54, 94, 97</sup>.

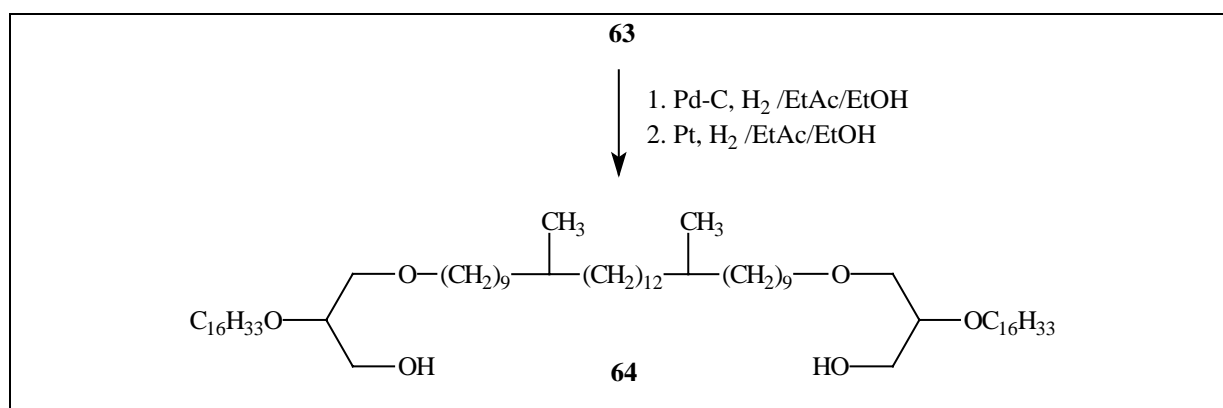


Abbildung 38: Hydrierung von **63**, Darstellung des Dotriacontan-1,1'-diyl-bis-glycerides mit gesättigter, verzweigter Kette

Im weiteren Verlauf der Synthese sollten nun die Benzylschutzgruppen entfernt und die Doppelbindungen in der Hauptkette zum Alkan hydriert werden. Durch Einsatz von Pd-Aktivkohle kam es lediglich zur Debenzylierung, nach nochmaligem Hydrieren mit Platinmohr und Reinigung durch SC mit einem Heptan/CHCl<sub>3</sub>-Gradienten konnte schließlich die Verbindung **95** in Ausbeuten von 95% (bezogen auf **63**) rein isoliert werden (Abbildung 38). Letzte Bestätigung der Struktur brachten Massenspektrometrie und Protonenkernresonanz.

### 2.5.2.2 SYNTHESESTRATEGIE 2 -Darstellung von 10,10'-Dimethyl-dotriacontan-1,1'-diyl-bis-((2S)-2-hexadecyl-oxy-1-hydroxy-propan) und 10,10'-Dimethyl-dotriacontan-1,1'-diyl-bis-[(2S)-2-(10-methyl-hexadecyl)-oxy-1-hydroxy-propan] durch Alkylierung in 3-Position des Glycerolbausteins

#### 2.5.2.2.1 Synthese von 1-O-Benzyl-2-O-hexadecyl-*sn*-glycerol

Die in Abschnitt 2.5.2.1.4 entwickelte Synthese des Glycerolbausteins **57** führte lediglich zum racemischen Produkt. Im folgenden wird ein Verfahren zur Synthese eines Glycerolbausteins beschrieben, der den Zugang zu Archaeobakterienmodellipiden mit natürlich (S)-konfiguriertem Glycerolgerüst ermöglicht. Dabei besteht die Möglichkeit seines Einsatzes sowohl nach SYNTHESESTRATEGIE1 als auch nach dem im folgenden Kapitel beschriebenen Syntheseweg (Abbildung 39). Zentrales Zwischenprodukt ist das 1-Benzyl-3-trityl-*sn*-glycerol **25**. Verfahren zu seiner Darstellung sind bereits in Zusammenhang mit der Darstellung des Platelet-Activating-Factors (PAF)<sup>112,113</sup> sowie enantiomerenreiner Phospholipide<sup>114</sup> publiziert worden.

Ausgangspunkt war das kommerziell erhältliche 3,2-O-Isopropyliden-*sn*-glycerol **9b**. Zunächst wurde die *sn*-1-Position blockiert. Dieser Schritt nach einer Standardmethode verlief in guten Ausbeuten. Die sich sofort daran anschließende Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppe mit Pyridiniumtosylat in Methanol führte in quantitativer Ausbeute zum 1-Benzyl-*sn*-glycerol **24**. Durch Umsatz mit Tritylchlorid in THF mit Triethylamin als Base und unter Verwendung von DMAP als Acylierungskatalysator wurde im darauffolgenden Schritt die *sn*-3-Position trityliert. Dieser Schritt zu **25** gelang in Ausbeuten von 80%. Wichtig bei diesem Syntheseschritt war die Verwendung von frischem, möglichst Tritylalkohol-freiem Tritylchlorid, um einen möglichst hohen Umsatz zu gewährleisten. Zudem konnte den Schwierigkeiten bei der nachfolgenden Reinigung durch SC

vorgebeugt werden, die durch die sehr ähnlichen chromatographischen Eigenschaften von Tritylalkohol und dem tritylierten Produkt entstanden.

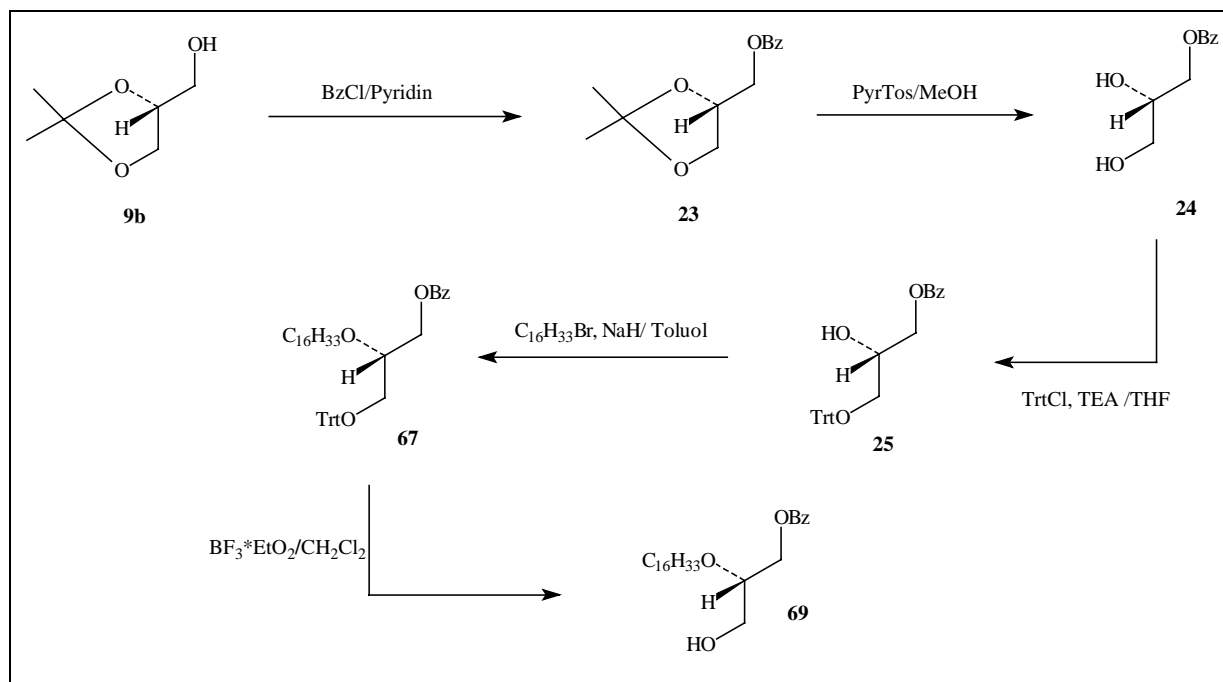


Abbildung 39: Synthese des Glycerolbausteines **69**

Nach der erfolgten Blockierung der *sn*-3-Position konnte jetzt die Einführung der Alkylfunktion in *sn*-2-Position erfolgen. Als günstigste Variante erwies sich die Anwendung von Natriumhydrid in Toluol. Dabei hing die Vollständigkeit der Salzbildung und damit auch die Gesamtausbeute der Reaktion stark von der Reaktionstemperatur und der Alkylierungsdauer ab. Verglichen dazu brachte die Verwendung des niedriger siedenden Lösungsmittels THF nur Ausbeuten an **67** von 10%. Das beschriebene Verfahren für die Alkylierungsreaktion lieferte Ausbeuten von 35%. Dieses Ergebnis liegt weit unter den für O-Alkylierungen an dieser Position möglichen. Die Ursache dafür kann in der sterischen Abschirmung des Reaktionszentrums durch den raumgreifenden Tritylrest zu suchen sein. Die Suche nach Alternativen zu diesem eindeutig ausbeutelimierenden Schritt der Synthesestrategie muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben. Die Reinigung durch SC an einem Heptan/Chloroform-Gradienten erwies sich aufgrund des unvollständigen Umsatzes als ebenfalls recht aufwendig.

Dagegen bereitete die nun folgende Abspaltung des Tritylrestes keinerlei Schwierigkeiten. Als sehr vorteilhaft ist dabei bereits die Anwendung von  $\text{BF}_3 \cdot \text{EtO}_2 / \text{MeOH}$  beschrieben worden<sup>115</sup>. Der entstehende Tritylether ist aufgrund seiner geringen Polarität gut durch SC zu

entfernen. Das gesuchte 1-O-Benzyl-2-O-hexadecyl-*sn*-glycerol **69** fiel in hoher Reinheit und Ausbeuten von 85% an.

2.5.2.2.2 Synthese von 10-Methyl-hexadecylbromid durch Kombination von Malonestersynthese und Kupfer-I-katalysierter C-C-Bindungsknüpfung; Synthese von 1-O-Benzyl-2-O-(10-methyl-hexadec-1-yl)-*sn*-glycerol

Wie bereits in Kapitel 2.4.2.1 erwähnt sind mittelständig verzweigte Fettsäuren und -alkohole durch Malonestersynthesen mit nachfolgender Kettenverlängerung durch Wittig-Olefinierung oder Reaktion von cadmiumorganischen Verbindungen mit Säurechloriden zugänglich. Eine weitere Möglichkeit stellt die Kombination von Malonestersynthese mit nachfolgender C-C-Bindungsknüpfung durch kupferkatalysierte Grignardkupplung zur Kettenverlängerung dar. Diese Reaktion erwies sich als sehr effizient bei der Synthese unverzweigter, unsymmetrisch substituierter bolaamphiphiler Verbindungen von großer Kettenlänge (2.4.2) und sollte im vorliegenden Fall auf die Anwendbarkeit zur Synthese verzweigter Fettalkohole untersucht werden.

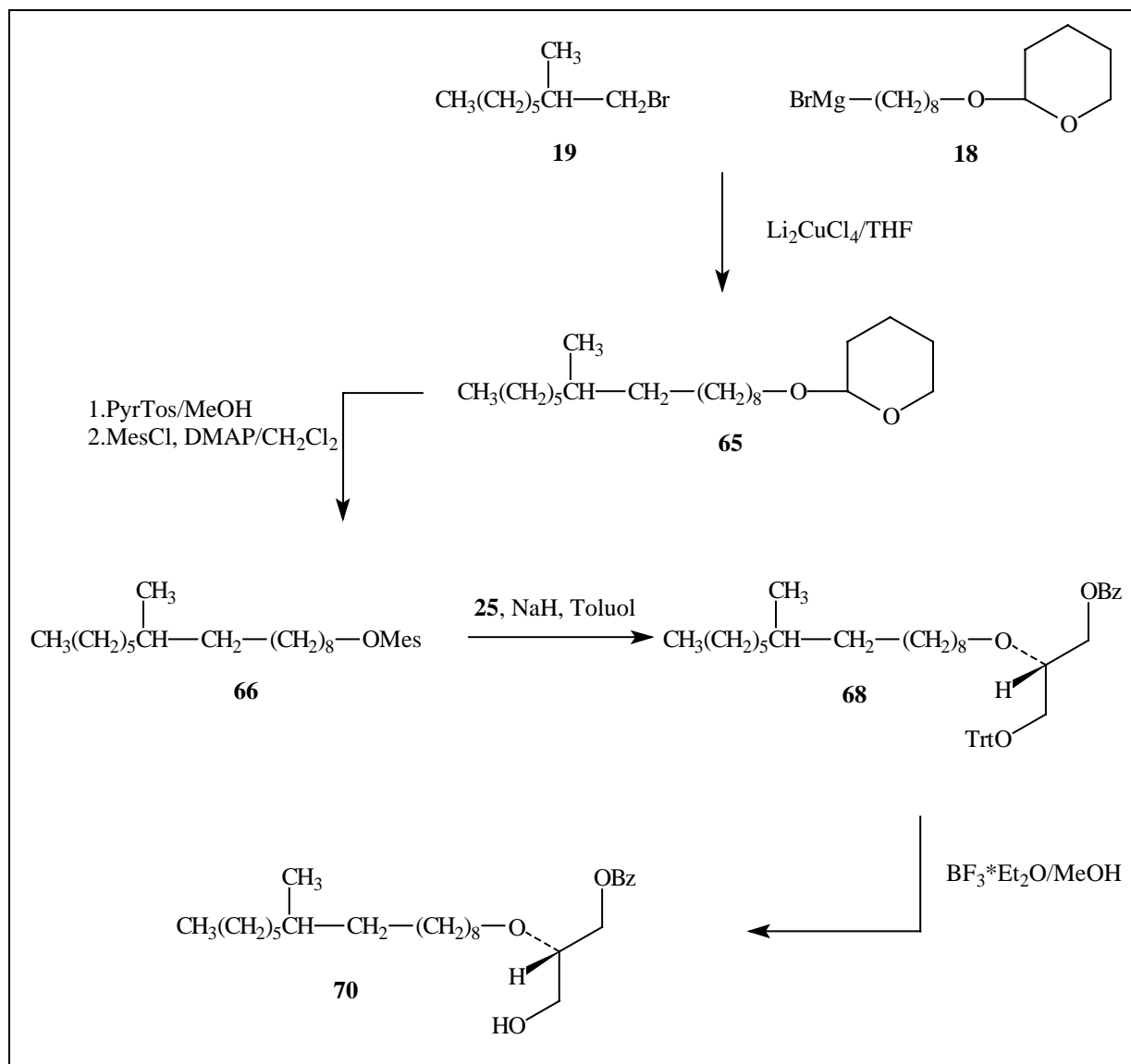


Abbildung 40: Synthese des Glycerolbausteins 70

Dazu wurde zunächst nach der bekannten Verfahrensweise ein Hexylmethylmalonester durch Alkylierung des Methylmalonesters mit Hexylbromid dargestellt. Verseifung, Decarboxylierung und Reduktion führten zum 2-Methyloctanol, das über das Tosylat und Umsatz mit Lithiumbromid in das 2-Methyloctylbromid **19** überführt wurde. Die Kettenverlängerung erfolgte nun durch Reaktion mit dem Grignardreagenz des 8-Brom-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-octans **18** unter  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$ -Katalyse.

Die Überführung des THP-Ether-geschützten Octylbromids in die entsprechenden Grignardverbindung erwies sich als schwierig. Erfahrungsgemäß gelingen Grignardreaktionen mit Verbindungen dieser Art nur in moderaten Ausbeuten, die Ursachen hierfür sind jedoch nicht vollständig klar. Nach dem in Kapitel 2.4.2 erarbeiteten Protokoll erfolgte die Umsetzung mit **19** und die Isolierung des gewünschten 10-Methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-hexadecans in Ausbeuten von 40% (Abbildung 40).



Sowohl die Abspaltung der THP-Schutzgruppe als auch die Überführung in das Mesylat **66** nach dem in Kapitel 2.4.2.2.3 beschriebenen Verfahren gelangen quantitativ. Nach erfolgter Reinigung durch SC an einem Chloroform/Heptan-Gradienten erfolgte die Alkylierungsreaktion mit **25** zum 1-O-Benzyl-2-O-(10-methyl-hexadec-1-yl)-3-O-trityl-*sn*-glycerol. Die Alkylierungsreaktion und die weitere Verfahrensweise zur Synthese des Glycerolbausteins **70** erfolgte wie in Kapitel 2.5.2.2.1 beschrieben und lieferte vergleichbare Ausbeuten.

2.5.2.2.3 Alkylierung von 1-O-Benzyl-2-O-alkyl-*sn*-glycerolen mit dem Mesylat des 10,10'-Dimethyl-dotriacontan-1,1'-diols; Synthese der 10,10'-Dimethyl-dotriacontan-1,1'-diyl-bis-((2S)-2-alkyl-oxy-1-hydroxy-propane)

Die Verknüpfung der membrandurchspannenden Kette mit dem Glycerolbaustein (Abbildung 41) erfolgte über eine Williamson'sche Ethersynthese unter Verwendung von Methylsulfonsäureestern als nucleofuge Abgangsgruppe. Dieses Verfahren wurde von MANGOLD<sup>56</sup> bereits zur Synthese von Alkylglycerolen herangezogen und versprach erhöhte Ausbeuten im Vergleich zur Verwendung von Alkylhalogeniden als Alkylierungsmittel.

Die bereits als  $\alpha,\omega$ -Diol vorliegende Alkylkette **38** konnte nach dem im Abschnitt (2.4.2.2.3) beschriebenen Verfahren in hohen Ausbeuten von 90% in das  $\alpha,\omega$ -Bismesylat **71** überführt werden. Den üblichen Aufarbeitungsmethoden folgte eine Reinigung über SC an einem Heptan/Chloroform-Gradienten.

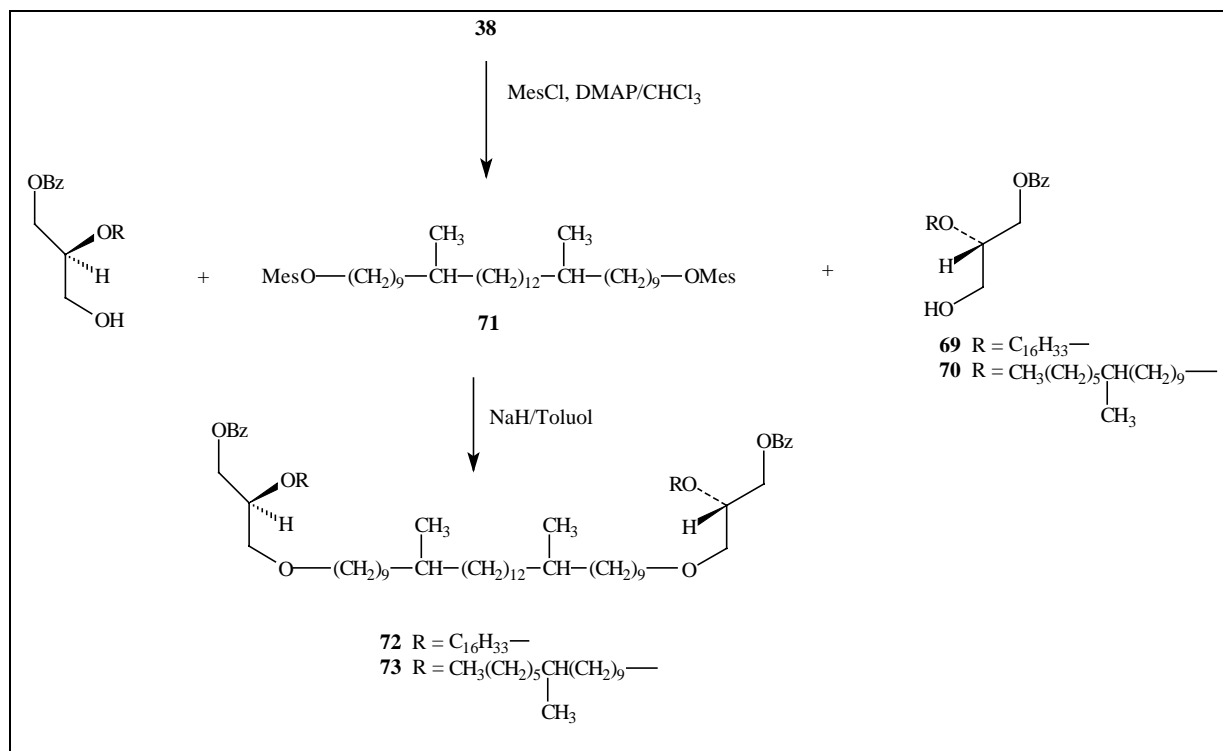


Abbildung 41: Synthese der geschützten Bisglyceride **72** und **73**

Der Alkylierungsschritt lieferte die besten Ausbeuten, wenn im höhersiedenden Lösungsmittel Toluol anstelle von THF gearbeitet und Natriumhydrid als Basensystem verwendet wurde. Es erwies sich weiterhin als vorteilhaft, die Salzbildung durch zweistündiges Sieden am Rückfluß zu vervollständigen. Trotz der wider Erwarten guten Löslichkeit des Bismesylates in Toluol konnten die Ausbeuten nie über 30% hinaus gesteigert werden. Dabei hatte auch die Verlängerung der Alkylierungszeit keinen entscheidenden Einfluß auf den Umsatz. Vielmehr erreichte die Reaktion nach der relativ kurzen Zeit von fünf Stunden ein bestimmtes Umsatzlevel, das nicht weiter erhöht werden konnte. Die DC-Kontrolle in Chloroform zeigte ein Gemisch aus drei Hauptkomponenten und einer Vielzahl von Nebenflecken während die Ausgangsstoffe nur noch in Spuren nachweisbar waren. Die Identifizierung der gesuchten Produkte **72**, **73** gelang nur durch direkten DC-Vergleich mit Verbindung **60** aus Abschnitt (2.5.2.1.5). Dabei hatte die gesuchte Verbindung einen  $R_f$  Wert von 0.5, die beiden anderen Hauptkomponenten eluierten bei  $R_f = 0.4$  bzw.  $R_f = 0.6$ . Die folgende chromatographische Trennung gelang mit einem Heptan/Ether-Gradienten durch langsame Steigerung der Polarität. Massenspektrometrie und Protonenkernelnresonanz bestätigten das Vorliegen der gesuchten Verbindungen **72**, **73**.

Der nun folgende Debenzylierungsschritt (Abbildung 42) bereitete keinerlei Probleme. Aufgrund der geringen Löslichkeit der Verbindungen **72**, **73** in Ethanol wurde ein Gemisch

aus Essigester und Ethanol als Lösungsmittel für die Hydrierung mit Pd-C verwendet. Die Abspaltung verlief quantitativ. Die nachfolgende SC an einem Heptan/Chloroform-Gradienten lieferte die Verbindungen **74** und **75** in hoher Reinheit.

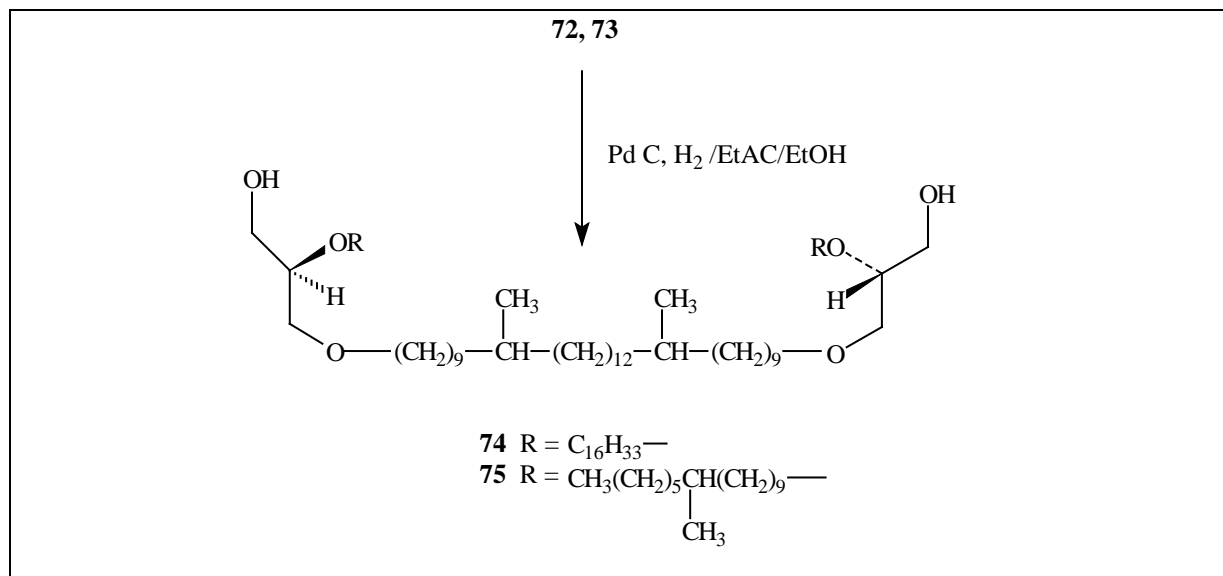


Abbildung 42: Debenzylierung von **72** und **73**

### 2.5.2.3 Synthese der 10,10'-Dimethyl-dotriacontan-1,1'-diyl-bis-[(2S)-2-alkyl-oxy-propyl-oxy)-phosphocholine]

Die Überführung der Verbindungen **74** und **75** in die entsprechenden Phosphocholine (Abbildung 43) erfolgte nach dem von HIRT und BERCHTHOLD<sup>85</sup> beschriebenen Verfahren, wenn auch in etwas modifizierter Form. Die Anwendung der von YAMAUCHI<sup>29</sup> angegebenen Methode, bei der die Reaktanden ohne Lösungsmittel in der Schmelze zur Reaktion gebracht wurden war aufgrund der guten Löslichkeit des Alkohols in Chloroform nicht notwendig.

Es erwies sich als vorteilhaft, das leicht zugängliche 2-Brom-ethylphosphorsäuredichlorid in fünffachem Überschuß einzusetzen, um eine möglichst vollständige Umsetzung zum entsprechenden Bis-brom-ethylphosphorsäureester zu erzielen. Des weiteren konnten einige Reinigungsschritte, so das Ausschütteln mit Hydrogencarbonat- und Natriumacetatlösung, umgangen werden, wenn das 2-Brom-ethyl-phosphorsäuredichlorid stets frisch destilliert eingesetzt wurde. Durch diese Verfahrensweise konnten Verluste aufgrund schlechter Phasentrennung und teilweiser Wasserlöslichkeit des Bis-brom-ethylphosphorsäureesters

eingeschränkt werden. Es genügte weiterhin, nach der Zersetzung des unumgesetzten Phosphorylierungsreagenzes das Reaktionsgemisch in Chloroform aufzunehmen und mit wenig Wasser auszuschütteln. Der Bisbrommethylester hatte dann bereits die zur Quarternierung nötige Reinheit. Die Quarternierung erfolgte exakt wie in der Literatur beschrieben und die Ausbeuten beliefen sich auf 80%. Die nun folgende Reinigung durch SC erwies sich als problematisch, bedingt durch die starke Polarität der Verbindung. Um die Verbindung von der Säule zu eluieren, waren Lösungsmittelgemische mit hohem Ammoniakanteil nötig. Vollständige Reinheit lag erst nach einem Umfällungsschritt aus Aceton vor.

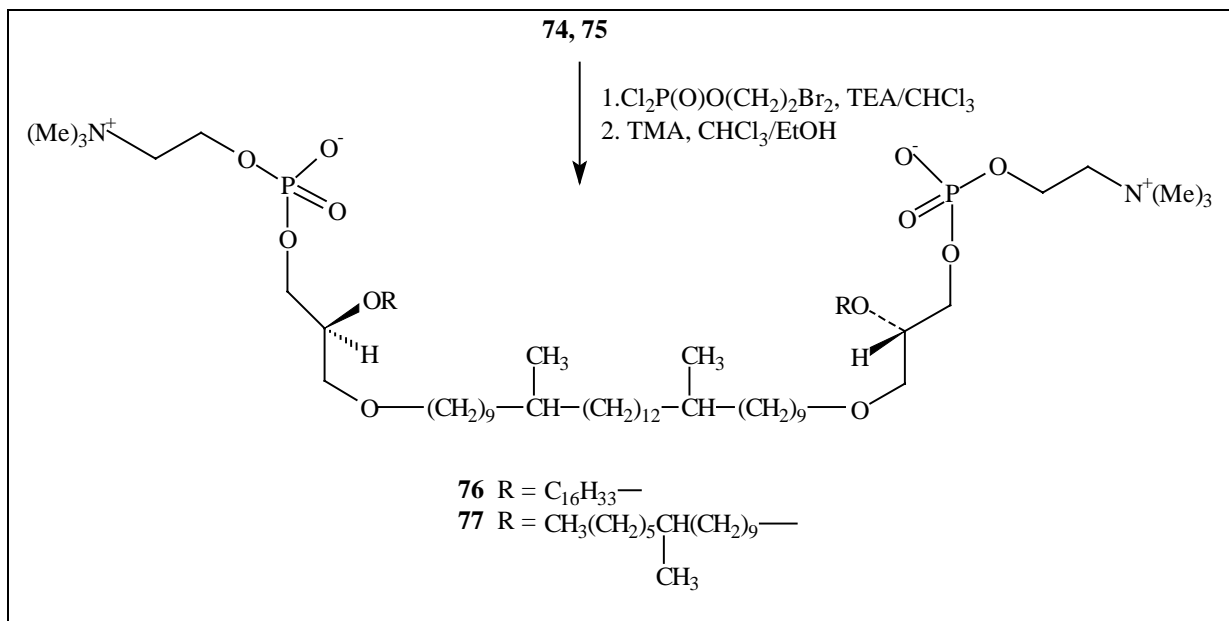


Abbildung 43: Phosphorylierung von **74** und **75**

## 2.6 Biophysikalische Untersuchungen an ausgewählten Modellverbindungen

### 2.6.1 Einkettige, asymmetrische Verbindungen mit unterschiedlichen Kopfgruppen und Kettenlängen

#### 2.6.1.1 Die homologe Reihe der HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-PC (n = 16, 22, 32, Verbindung 46a, 46b, 46c)

##### 2.6.1.1.1 Kalorimetrische Messungen

Die DSC-Messungen der drei Verbindungen wurden einheitlich bei 50 Gew.% Wasser vorgenommen. Die DSC-Kurven befinden sich im Anhang S.XV.

Tabelle 2: Kalorimetrische Messungen an hydratisierten Proben der Verbindungen 46a,b,c

	Übergang Umwandlungstemperatur Umwandlungsenthalpie Hydratationszahl		
HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> -PC <b>46a</b>	L $\alpha$ - L $\beta$ ' <sub>DH</sub> 32.1°C 34.7kJ/mol 4.8	L $\beta$ ' <sub>DH</sub> - L $\alpha$ 43.9 2.5kJ/mol	
HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>22</sub> -PC <b>46b</b>	L $\alpha$ - L $\beta$ ' <sub>DH</sub> -9.2°C 4.3 kJ/mol 5.2	L $\beta$ ' <sub>DH</sub> - 2 L $\beta$ ' <sub>DH</sub> 62.6°C 6.4kJ/mol	2 L $\beta$ ' <sub>DH</sub> - ? 81.7°C 12.2kJ/mol
HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>32</sub> -PC <b>46c</b>	L $\rho$ <sub>a</sub> - 2 L $\beta$ ' <sub>DH</sub> 51.2°C 10.3kJ/mol 4.9		

Die DSC-Daten allein zeigen ein stark veränderliches thermisches Verhalten hinsichtlich der Lage und Anzahl der Übergänge in Abhängigkeit von der Kettenlänge. Auffallend ist der Phasenübergang der kurzkettigen Verbindung **46a** bei 32.1°C mit seiner im Vergleich zu den anderen relativ hohen Übergangsenthalpie. Die niedrigen Werte für die Hydratationszahlen weisen auf den kristallinen Charakter der bei 0°C vorliegenden Phasen hin.

## 2.6.1.1.2 Röntgenographische Untersuchungen

2.6.1.1.2.1 HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>-PC (46a)

Das Verhalten im Kleinwinkelbereich bestätigt in allen Phasen eine lamellare Anordnung der Moleküle. Dabei hat das Schmelzen des Eises keinen Einfluß auf den Schichtabstand von  $d_L = 3.05$  nm; das deutet auf den kristallinen Charakter der Struktur hin. Aufgrund des Phasenüberganges bei 32.1°C (DSC), verbunden mit der Einlagerung von Wasser zwischen die Schichten, vergrößert sich der Schichtabstand auf  $d_L = 3.77$ nm. Bei 43.9°C verkleinert sich der  $d_L$ -Wert, ein Hinweis auf das Schmelzen der Ketten. Oberhalb dieses Übergangs liegen geschmolzene Ketten vor.

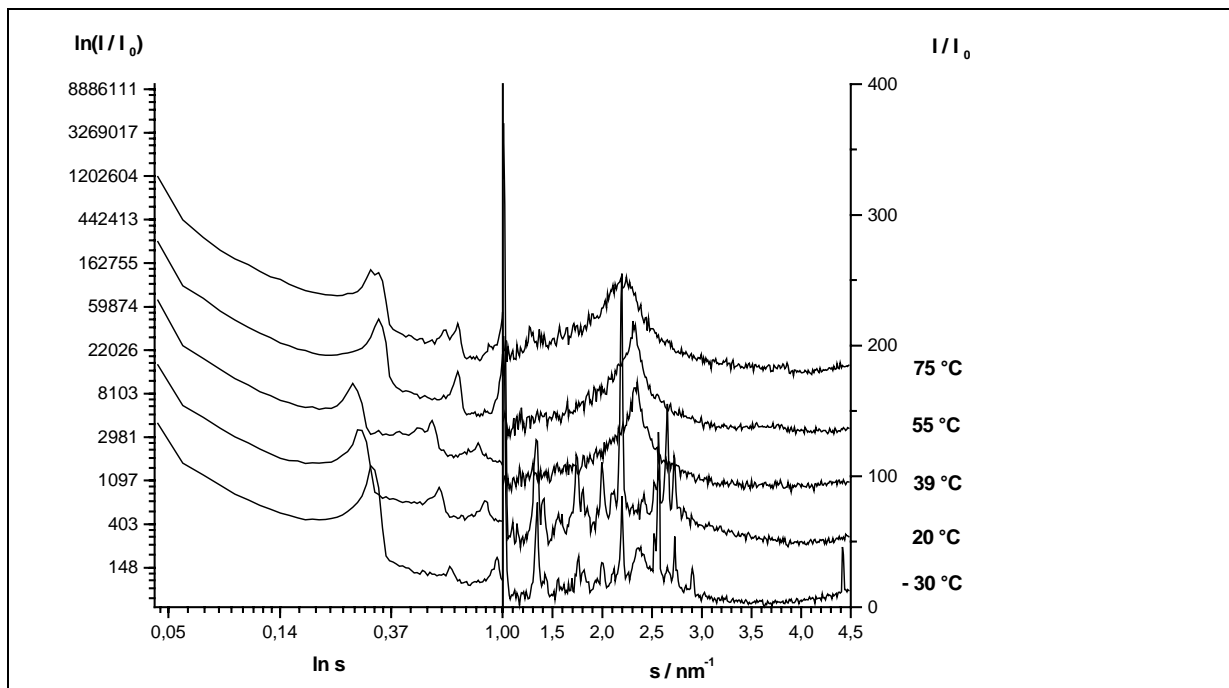


Abbildung 44: Streukurven von Verbindung 46a, 50 Gew.% Wasser während des Aufheizens

Die annähernde Übereinstimmung der Schichtabstände mit der Länge des Moleküls lassen auf eine antiparallele Packung der Moleküle in der B-schicht schließen<sup>116</sup>.

Im Weitwinkelbereich liegen eine Vielzahl von Kettenreflexen vor, die auf einen kristallinen Zustand des Lipids verweisen (Abbildung 44). Bei 32.1°C tritt nur noch ein Kettenreflex bei  $s = 2.345\text{nm}^{-1}$  auf, der einen Gelzustand mit deformiert hexagonal gepackten Ketten beschreibt ( $L\beta_a'$ -Phase). Ab 42°C erscheint ein breiter Streubeitrag neben dem Kettenreflex, der mit steigender Temperatur zunimmt. Ursache kann ein partielles Aufschmelzen der Ketten sein.

Bei 75°C sind die Ketten vollständig geschmolzen. Dabei bleibt die antiparallele Anordnung der Moleküle erhalten. Hinweis darauf ist ein Packungskoeffizient von  $k_s = 59.3\%$ , der sich unter Annahme dieses Modells berechnen läßt.

Aus den kalorimetrischen und röntgenografischen Daten ergibt sich die in Tabelle 2 angegebene Phasenfolge.

#### 2.6.1.1.2.2 HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>22</sub>-PC (**46b**)

Die Verbindung **46b** bildet wie das kürzere Homologe **46a** nur lamellare Phasen aus. Bis 40°C steigt der Schichtabstand mit steigender Temperatur kontinuierlich an. Dieser Sachverhalt ist als kontinuierliche Wassereinlagerung zwischen die Schichten zu interpretieren (Adsorption). Oberhalb 40°C sinkt der Schichtabstand wieder, was mit einer Desorption des Wassers in Verbindung gebracht werden kann.

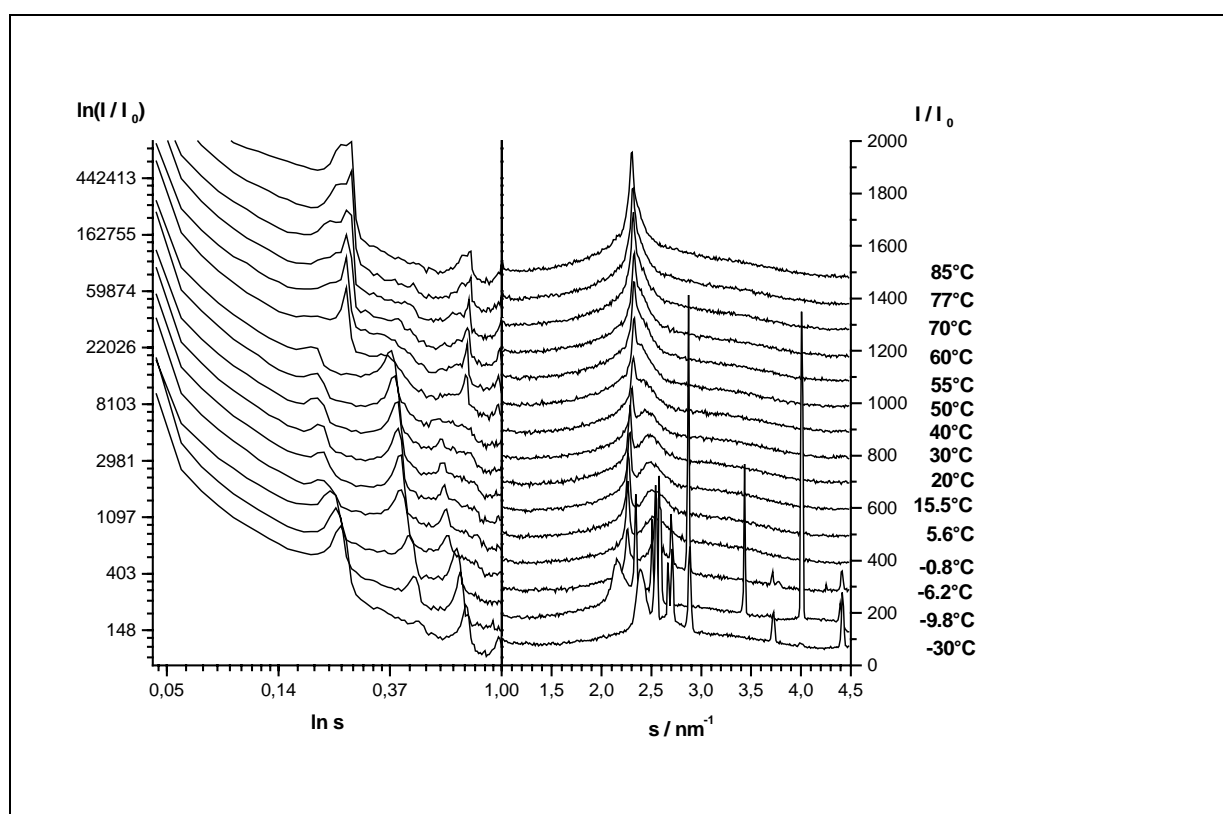


Abbildung 45: Streukurven von Verbindung 46b, 50 Gew.% Wasser während des Aufheizens

Die Besonderheit der Aufspaltung des Schichtreflexes in der Kleinwinkelstreuung ab 50°C kann nicht erklärt werden, ein 2D-Überstrukturgitter scheidet jedoch als Erklärung aus (Abbildung 45)<sup>116</sup>.

Im Weitwinkelbereich wurde unter Indizierung der Kettenreflexe bei  $s = 2.394, 2.572$  und  $3.995 \text{ nm}^{-1}$  als (11), (02) und (20)-Reflex einer 2D rechtwinkligen Subzelle  $O \perp$  ein Packungskoeffizient von 69.9% ermittelt, der typisch für Gelphasen ist. Diese Verbindung bildet bei tiefen Temperaturen eine  $L\rho_a$ -Phase aus.

Bei  $-9.8^\circ\text{C}$  liegt der Übergang von der  $L\rho_a$  zur  $L\beta_a'_{\text{DH}}$  Phase. Der scharfe Reflex bei  $s = 2.266 \text{ nm}^{-1}$  und der breite zusätzliche Reflex bei  $s = 2.514 \text{ nm}^{-1}$  können einer deformiert hexagonalen Kettenpackung zugeordnet werden<sup>116</sup>. Aus der Analyse des Steitz-Plots ergab sich zunächst der Temperaturverlauf für eine Subzelle  $O' \perp$ . Für den Phasenübergang bei  $62.6^\circ\text{C}$  wird eine Veränderung der Kopfgruppenorientierung angenommen, der Kettenquerschnitt steigt ab dieser Temperatur kontinuierlich auf einen Wert von  $0,217 \text{ nm}^2$  an. Die Veränderung der Kopfgruppenlage hat offensichtlich eine erhöhte Beweglichkeit der Alkylketten und eine Desorption des zwischen den Schichten eingelagerten Wassers zur Folge. Aufgrund der hohen Ähnlichkeit zur  $L\beta_a'_{\text{DH}}$  wird diese neue Phase als  $2L\beta_a'_{\text{DH}}$  bezeichnet<sup>116</sup>. Charakteristisch ist die langsame Kinetik des Phasenübergangs.

Der kalorimetrisch gefundene Phasenübergang bei  $87^\circ\text{C}$  konnte strukturell nicht gedeutet werden. Bis  $90^\circ\text{C}$  wurde röntgenografisch kein Kettenschmelzen beobachtet.

#### 2.6.1.1.2.3 HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>32</sub>-PC (**46c**)

Für den gesamten Temperaturbereich von  $-30^\circ\text{C}$  bis  $90^\circ\text{C}$  ergibt sich eine lamellare Anordnung der Moleküle. Im Unterschied zur Verbindung **46b** steigt der  $d_L$ -Wert ab  $0^\circ\text{C}$  leicht an. Ursache ist das Vorliegen des Lipids in der Subgelphase  $L\rho_a$ , die sich durch eine geringere Hydratationsfähigkeit als die der  $L\beta_a'_{\text{DH}}$ -Gelphase auszeichnet.

Der Schichtabstand verhält sich oberhalb des Phasenübergangs ähnlich wie bei Verbindung **46b** weshalb in Anlehnung an diesen Sachverhalt und dem Temperaturgang des Kettenquerschnitts das Vorliegen einer  $2L\beta_a'_{\text{DH}}$  vermutet wird.



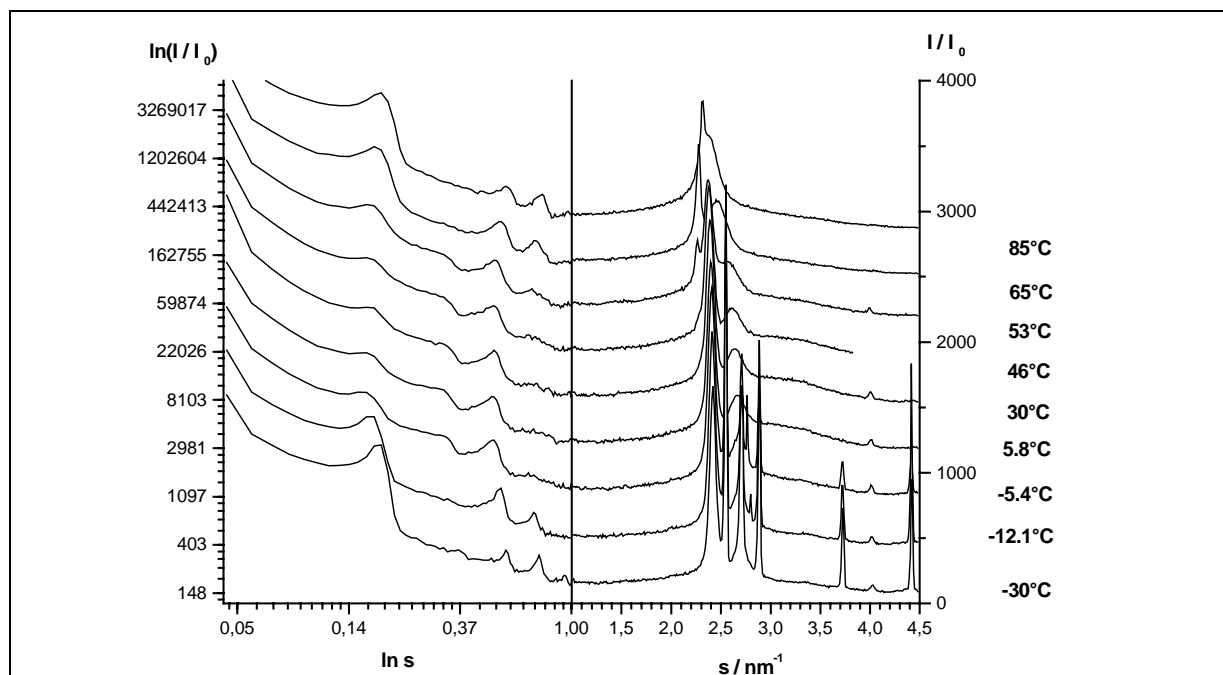


Abbildung 46: Streukurven von Verbindung 46c, 50 Gew.% Wasser während des Aufheizens

Die Reflexlage im Weitwinkelbereich (Abbildung 46), sowie die Auswertung des Steitz-Plots ergaben Subzellen  $O\perp$  für die  $L\rho_a$ -Phase und  $O\perp'$  für die Gelphase  $2L\beta_a'$  DH. Auffallend ist wiederum die langsame Kinetik des Phasenübergangs. Auch bei Verbindung 46c wurde bis  $90^\circ\text{C}$  kein Schmelzen der Ketten festgestellt.

### 2.6.1.2 Glycerolhaltige, einkettige, asymmetrische Verbindungen vom Typ Glycerol- $(\text{CH}_2)_n$ -PC ( $n = 22, 32$ Verbindungen 46e, 46f)

#### 2.6.1.2.1 Kalorimetrische Messungen

Tabelle 3: DSC-Untersuchungen von hydratisierten Proben der Verbindungen 46e und 46f

	Übergang Umwandlungstemperatur	
Glycerol- $(\text{CH}_2)_{22}$ -PC <b>46e</b>	$L\beta_a'$ DH - $L\beta_a'$ ROT 64°C	$L\beta_a'$ ROT - $L\alpha$ 69.0°C
Glycerol- $(\text{CH}_2)_{32}$ -PC <b>46f</b>	$L\rho_a$ - $L\beta_a'$ DH 43°C	

Die Anzahl der Phasenübergänge nimmt mit steigender Kettenlänge ab. Alle Verbindungen wurden sowohl bei im Falle der DSC- als auch röntgenografischen Untersuchungen im wasserreichen Gebiet, also oberhalb 50 Gew.% Wasser gemessen.

### 2.6.1.2.2 Röntgenographische Untersuchungen

#### 2.6.1.2.2.1 Glycerol-(CH<sub>2</sub>)<sub>22</sub>-PC 46e

Über den gesamten Temperaturbereich wird eine lamellare Überstruktur beibehalten (Abbildung 47). Das Streuprofil in Weitwinkelbereich bei -38.8°C kann als Überlagerung von der  $L\beta_a'$ -Phase und der Tieftemperaturphase  $L\rho_a$  interpretiert werden. Dieser Phasenübergang konnte kalorimetrisch aus gerätetechnischen Gründen nicht bestätigt werden. Die  $L\rho_a$ -Phase hat die Subzelle  $O\perp$ <sup>117</sup>. Die Kettenpackung der  $L\beta_a'$ -Phase hingegen kann mit der Subzelle  $O'\perp$  beschrieben werden. Sie zeigt keine Dehydratisierung. Innerhalb dieser Phase zeigt die Kettenpackung im Steitz-Plot zwei unterschiedliche Temperaturabhängigkeiten. Von -38.8°C bis 38.0°C verringert sich mit Temperaturerhöhung die Deformation des Gitters, wobei die Querschnittsfläche der Kette konstant bleibt. Oberhalb 38.0°C kommt es mit Zunahme der Querschnittsfläche zu einer anisotropen Aufweitung der Subzelle. Die Deformation nimmt dabei weiterhin ab.

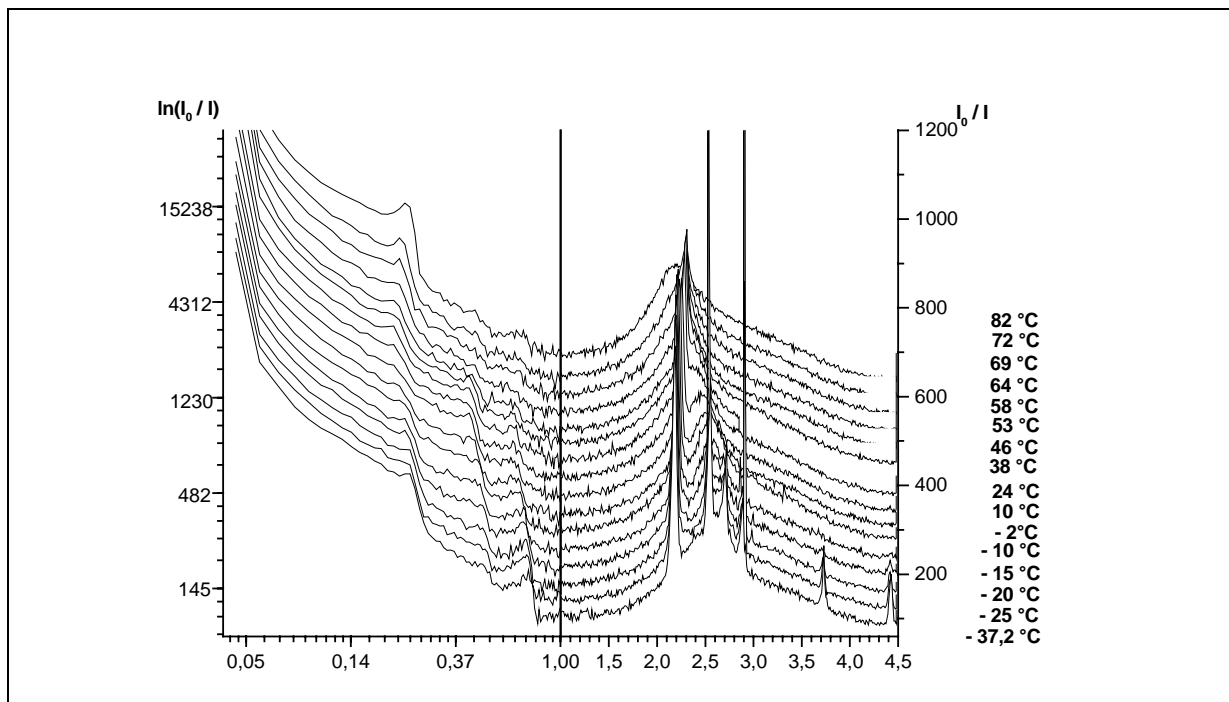


Abbildung 47: Streukurven von Verbindung 46e, 67 Gew.% Wasser während des Aufheizens

Von 64.0-69.0 wird die  $L\beta_a'$  ROT-Phase beobachtet. Unter Beibehaltung der all-trans Konfiguration der Ketten und der Kettenneigung tritt eine hexagonale Kettenpackung auf und die Ketten gewinnen Rotationsfreiheit (Rotatorphase). Diese Phase ist bei keiner der anderen untersuchten einkettigen Verbindungen aufgetreten.

Oberhalb von 69°C wird die flüssigkristalline  $L\alpha$ -Phase gebildet.

#### 2.6.1.2.2 Glycerol-( $CH_2$ )<sub>32</sub>-PC **46f**

Die bei 43°C gefundene kalorimerische Umwandlung zeigt den Übergang von der  $L\rho_a$ - in die  $L\beta_a'$  DH-Phase. In der  $L\rho_a$ - Phase haben die Ketten in der Subzelle  $O\perp$  eine geringere Querschnittsfläche und eine geringere Deformation. Mit dem Übergang in die  $L\beta_a'$  DH-Phase kommt es zu einer sprunghaftigen Aufweitung des Gitters (Querschnittsfläche und Deformation nehmen zu). Innerhalb dieser Phase bewirkt die Temperaturerhöhung bei konstanter Querschnittsfläche einen Abbau der Gitterdeformation, wobei die hexagonale Packung ( $L\beta_a'$  ROT-Phase) nicht erreicht wird. Die flüssigkristalline Phase tritt bis 95°C nicht auf.

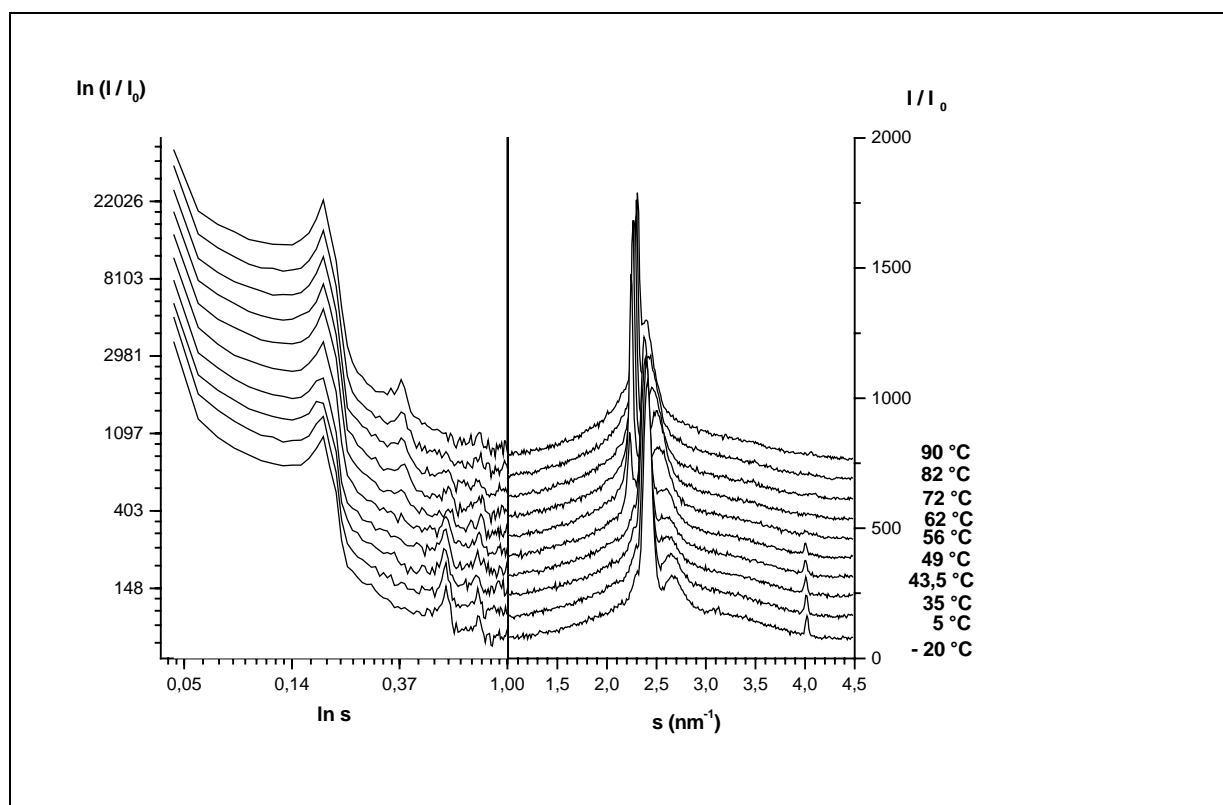


Abbildung 48: Streukurven von Verbindung 46f, 50 Gew.% Wasser während des Aufheizens

### 2.6.1.3 Vergleichende Betrachtung zu den physikochemischen Eigenschaften der einkettigen Verbindungen

Zusammenfassend kann für alle einkettigen Verbindungen festgestellt werden, daß mit Zunahme der Kettenlänge die Stabilität der Mesophasen zunimmt und die Phasenumwandlungstemperaturen steigen. Dazu kommt, daß aufgrund der kleinen Schichtabstände bei allen Verbindungen in allen Phasen eine antiparallele Anordnung der Moleküle in den Schichten angenommen werden kann.

Während das kurzkettige Homologe **46a** eine kristalline  $Lc\alpha$ -Phase ausbildet, zeigen alle anderen, längerkettigen Homologen eine  $L\beta_a$ -Subgelphase als Tieftemperaturphase. Als Ursache dafür kann in allen Fällen der steigende ordnende Einfluß der Ketten angenommen werden. Charakteristisch für die längerkettigen, nur eine Hydroxyfunktion tragenden Verbindungen **46b**, **46c** ist die Ausbildung einer  $2L\beta_a'$ -Phase unter Dehydratisierung und Umlagerung der Kopfgruppen. Diese Phase wird bei den glycerolhaltigen Analoga nicht beobachtet.

Der Einfluß des Glycerols wird beim direkten Vergleich der Homologen gleicher Kettenlänge deutlich: während Verbindung **46b** bis 90°C keine fluide  $L\alpha$ -Phase zeigt, schmelzen die Ketten der glycerolhaltigen Verbindung gleicher Kettenlänge **46e** bei 69°C. Typisch für diese Verbindung ist weiterhin die Ausbildung einer hexagonalen Rotatorphase vor dem Kettenschmelzen. Das längerkettige Homologe **46f** sollte eine ähnliche Phasenfolge zeigen. Durch den Einfluß der größeren Kettenlänge und der damit verbundenen Erhöhung der Phasenübergangstemperaturen könne jedoch die Rotatorphase und die  $L\alpha$ -Phase im untersuchten Temperaturbereich bis 90°C nicht ausgebildet werden.

Beim direkten Vergleich der relativen Gitterdeformationen ergeben sich für die glycerolhaltigen Verbindungen wesentlich größere Werte für die Abweichungen von der hexagonalen Packung bei etwas erhöhten Querschnittsflächen der Ketten<sup>117</sup>.

Das läßt den Schluß zu, daß der Einbau von Glycerol anstelle einer einfachen Hydroxyfunktion zu einer Aufweitung des Kopfgruppengitters führt. Dieser vergrößerte Platzbedarf im Kopfgruppenbereich führt zu einer stärkeren Neigung der Ketten. Neben dieser im sterischen Bereich angesiedelten Änderung der Phaseneigenschaften sind weitere Effekte, wie eine Änderung der Hydratationseigenschaften, möglich.

Die Summe dieser Effekte führt dann zu der beobachteten Senkung der Phasenübergangstemperatur zur  $L\alpha$ -Phase bei Verbindung **46e**.

## 2.6.2 Das Archebakterienlipidmodell mit verzweigter Hauptkette (Verbindung 76)

### 2.6.2.1 Kalorimetrie und röntgenographische Untersuchungen

Der Hauptphasenübergang dieser Verbindung in einer Mischung mit 50 Gew.% Wasser liegt bei 15.5°C (Anhang S.XV) und damit um Größenordnungen unter dem der strukturanalogen Verbindung von YAMAUCHI et al.<sup>29</sup> (Kapitel 2.3.1). Dieses Ergebnis steht im Einklang mit Untersuchungen natürlicher, symmetrischer Verbindungen, die ein einfaches thermisches Verhalten zeigen (Kapitel 2.1).

Sehr im Unterschied zu den einkettigen, asymmetrischen Verbindungen entsprechender Kettenlänge, die kein Kettenschmelzen, also die Ausbildung einer  $L\alpha$ -Phase zeigen, liegen bei Verbindung **75** bereits bei Raumtemperatur geschmolzene Ketten vor. Dies haben die röntgenografischen Untersuchungen des Weitwinkelbereiches der Verbindung gezeigt (Abbildung 49).

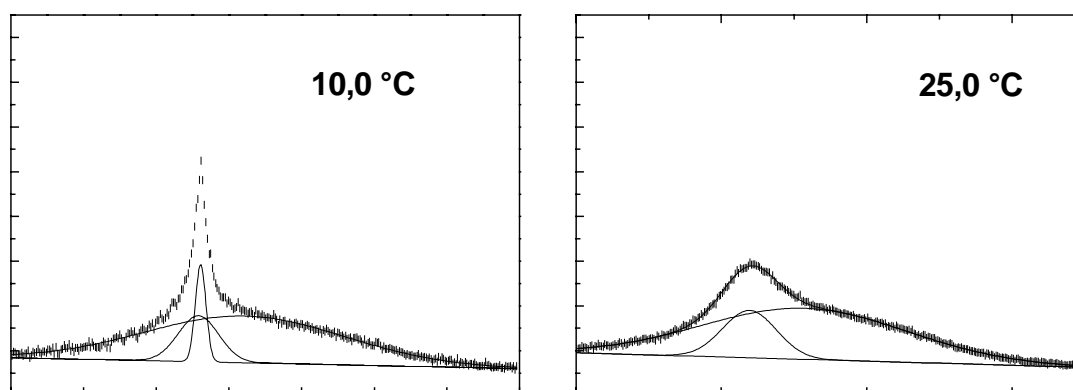


Abbildung 49: Ausschnitte des Kleinwinkelbereiches des Streuprofiles von Verbindung 75 unter- und oberhalb der Phasenübergangstemperatur

Die Auswertung des Kleinwinkelbereiches erbrachte eine lamellare Überstruktur über alle Temperaturbereiche. Unterhalb des Phasenüberganges bei 10°C liegt das Lipid in einer Gelphase mit Kettenneigung und all-trans Konfiguration der Ketten vor<sup>117</sup>. Das Fitten der Reflexe ergab die Aufspaltung des Reflexes in einen schmalen und einen breiten Reflex gleicher Lage, woraus eine hexagonale Packung der Ketten angenommen werden kann.

Oberhalb des Phasenübergangs zeigt der breite Streubeitrag das Vorliegen geschmolzener, fluider Ketten. Es liegt die  $L\alpha$ -Phase vor.

### 2.6.2.2 Vesikelbildung

Verbindung **76** bildet in wäßriger Phase Vesikel aus. Laut Untersuchungen durch ELMI sind dies sowohl unilamellare als auch multilamellare Strukturen recht einheitlicher Größe von 200-500 nm (Abbildung 50). Dabei zeigen diese, ähnlich den natürlichen Strukturen, thermische Stabilität. Bei Gefrierbruchpräparationen, die von unterschiedlichen Temperaturen eines Temperaturbereiches von 4°C - 60°C aus eingefroren wurden waren stets Liposomen der oben genannten Struktur und Größe zu finden.

Charakteristisch für die Verbindung ist weiterhin, daß sowohl ein Bruch der Vesikel entlang der Bilschicht, also eine Kappenbildung erfolgt, wie in gleichem Maße auch ein Querschnitt durch die Bilschicht zu verzeichnen ist. Im Vergleich dazu zeigen Liposomenpräparationen natürlicher Archaeobakterienlipidextrakte aus *Thermoplasma acidophilum* ausschließlich die Ausbildung von Querbrüchen<sup>118</sup>.

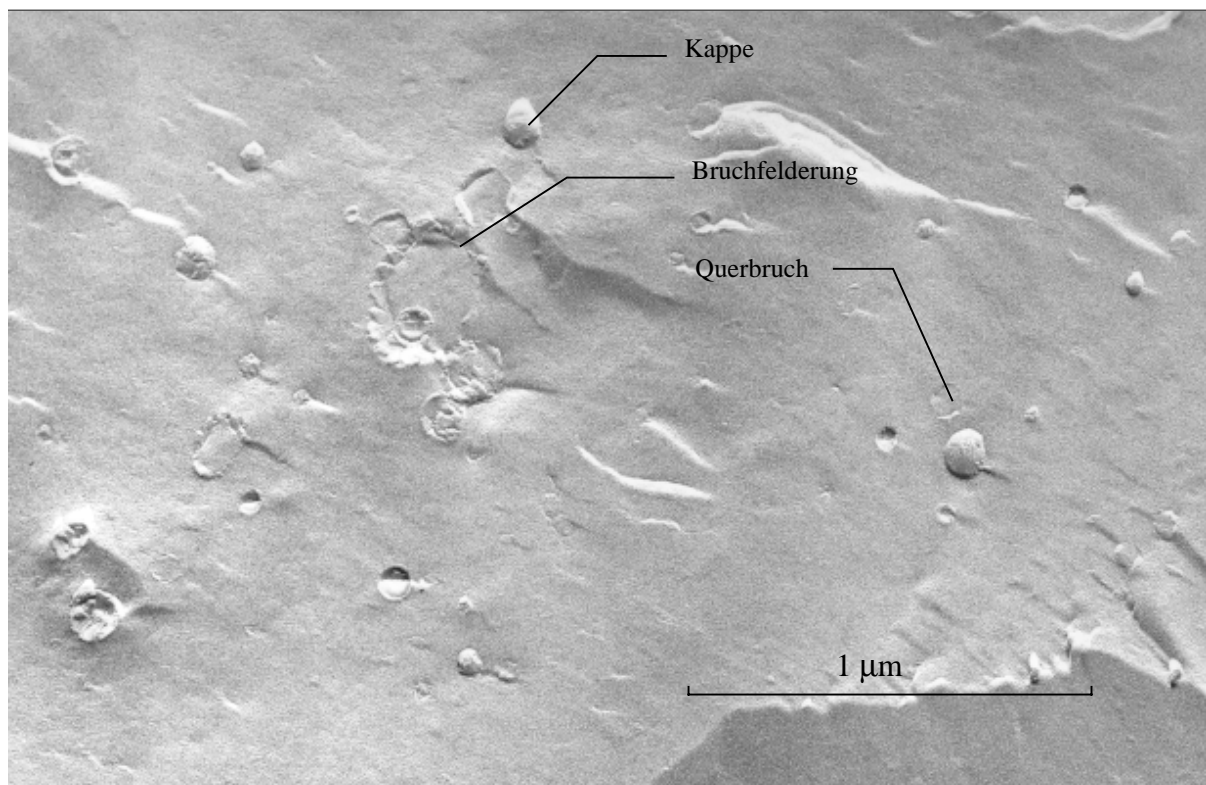


Abbildung 50 Liposomenpräparation der Verbindung 76  $c = 2\text{mmol/ml}$  in PBS

Diese hohe Stabilität der natürlichen Strukturen wird durch eine hohe Anzahl aufrecht stehender Moleküle, also überwiegender der Ausbildung einer Monoschicht begründet, die durch die chemische Struktur der Lipide mit zwei membrandurchspannenden Ketten

---

stabilisiert wird. Damit wird ein Brechen entlang der Bilschicht, also die Kappenbildung, unterbunden<sup>119</sup>.

Im Falle von **76** bestehen zwei grundsätzliche Möglichkeiten der Interpretation: bei ausschließlich aufrecht stehenden Molekülen könnte ein Brechen dieser Monoschicht durch das Fehlen einer zweiten membrandurchspannenden Kette begründet sein. Aufrecht stehende Moleküle werden, vergleichbar mit einem Reißverschluß, aus der Monoschicht gerissen. Die andere Möglichkeit besteht in der Anordnung sowohl aufrecht stehender, als auch U-förmig gekrümmter Moleküle, in der Vesikelmembran. Damit wäre auch die „Bruchfelderung“ (Abbildung 50) zu erklären, die sich aus einer Kombination von Brechen der Bilschicht einerseits und Querbruch des Vesikels andererseits ergeben kann.

### 3 Zusammenfassung und Ausblick

Bolaamphiphile Verbindungen sind wichtige Modelle für das Verständnis der biophysikalischen Eigenschaften von Archaeobakterienlipidmembranen. Sie erlauben es, chemische Strukturmerkmale der natürlichen Vorbilder gesondert zu untersuchen und auf diese Weise Rückschlüsse auf die Ursachen für die außergewöhnlichen Eigenschaften dieser Lipidmembran zu ziehen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Synthesen für zwei verschiedene Klassen von Modellverbindungen entwickelt. Dabei lag das Hauptaugenmerk der ersteren auf der asymmetrischen Substitution der polaren Kopfgruppen, die andere Klasse hatte die Untersuchung der Rolle der Verzweigungen in der transmembranären Kette zum Ziel.

Kernstück der Synthese der asymmetrischen Verbindungen war die gezielte Darstellung monogeschützter  $\alpha,\omega$ -Dialkohole von 16 bis 32 Methyleneinheiten Länge. Diese dienten als zentrales Syntheton für die nachfolgende unabhängige Substitution durch unterschiedliche polare Gruppen. Es wurden Lipide, die Phosphochlin- und -Kephalkopfgruppen neben Hydroxy-, Glyceryl-, Arabitylkopfgruppen enthalten, dargestellt. Neuartig war neben der Kombination der Gruppen die Berücksichtigung der Länge der hydrophoben Kette, die der Länge der natürlichen, transmembranären Strukturen entspricht. Die Kettenknüpfung erfolgte durch kupferkatalysierte Grignardkupplung von Halogenalkanen. Dabei erwies der schrittweise Aufbau der Kette durch zwei nacheinanderfolgende Verknüpfung von Kettenfragmenten als vorteilhaft. Im Falle der Dotriacontanabkömmlinge erbrachte der Einsatz von Alkyljodiden beim zweiten Kupplungsschritt eine wesentliche Ausbeutesteigerung<sup>120,121</sup>.

Die biophysikalischen Untersuchungen an dieser Verbindungsklasse waren auf den Einfluß der Kettenlänge und der Kopfgruppenvariation auf das Phasenverhalten in der Volumenphase gerichtet. Dabei wurde festgestellt, daß mit zunehmender Kettenlänge die Phasenübergangstemperaturen steigen und die Stabilität der Mesophasen zunimmt. Der Einbau von Glycerol anstelle einer einfachen Hydroxyfunktion führte aufgrund des größeren Platzbedarfes zu einer Gitterverzerrung und der Ausbildung einer fluiden  $L\alpha$ -Phase. Dieser fluide Zustand wird bei den Homologen mit einer Hydroxygruppe in einem vergleichbaren Temperaturbereich nicht erreicht.

Mit dem Gelingen der Synthese einer Kohlenwasserstoffkette einer den natürlichen Strukturen äquivalenten Länge und der Möglichkeit der asymmetrischen Substitution durch verschiedene



polare Kopfgruppen ist die Grundlage für weitere asymmetrisch aufgebaute Verbindungen gelegt. Der nächste Schritt kann jetzt der Einbau unterschiedlich substituierter Glycerolbausteine sein, um die Qualität der Modelle im Hinblick auf die natürlichen Strukturen weiter zu verbessern.

Aufbauend auf die Erkenntnisse hinsichtlich des Einflusses von Verzweigungen im zentralen Kettenbereich im Falle monopolarer Phosphatidylcholine wurden zwei Synthesewege zu bipolaren Analogen mit membrandurchspannender, verzweigter Kette entwickelt. Die Strategien unterschieden sich hinsichtlich der Wahl der Kettenknüpfungsreaktion und der Stellung des Kettenknüpfungsschrittes in der Synthesesequenz. Dabei erwies sich die Kettenknüpfung über eine Reaktion von Glycerylalkylmethylketonen mit Bisgrignardreagenzien als mögliche, jedoch relativ schwer handhabbare Methode.

Eine vorteilhafte Alternative dazu war die Kettenknüpfung durch eine doppelte  $\alpha$ -Carbanionenkupplung. Auf diese Weise wurden zunächst einkettige Modellverbindungen zugänglich<sup>122</sup>. Mit der nachfolgenden Anbindung an das Glycerolgerüst über eine Williamsorsche Ethersynthese erfolgte der Zugang zu Archaeobakterienmodellipiden mit verzweigter membrandurchspannender Kette. Weiterhin wurde eine Synthese für verzweigte Fettalkohole entwickelt, bei der neben der Malonesteralkylierung nachfolgend eine  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$ -katalysierte C-C-Bindungsknüpfungsreaktion zur Kettenverlängerung zum Einsatz kam. Das ermöglichte die Darstellung eines Archaeobakterienmodellipides mit Verzweigungen sowohl in der membrandurchspannenden Hauptkette als auch in den Alkyllketten in *sn*-2-Position des Glycerolgerüsts.

Bereits der Einbau der Verzweigungen in die Hauptkette führte zu einer dramatischen Erniedrigung der Hauptphasenübergangstemperatur verglichen mit dem unverzweigten Äquivalent. Röntgenographische Untersuchungen bestätigten das Vorliegen einer fluiden  $\text{L}\alpha$ -Phase bereits bei Raumtemperatur. Im Unterschied zur unverzweigten Verbindung bildete das verzweigte Homologe Vesikel aus, die über alle untersuchten Temperaturbereiche stabil waren. Es besteht also Grund zu der Annahme, daß das Vorliegen der Moleküle im fluiden Zustand die Ausbildung von Vesikeln eindeutig unterstützt. Dabei genügt der Einbau von Verzweigungen an Positionen, die die Ausbildung von Gelphasen stören. Der Einbau von isoprenoid verzweigten Ketten ist keine notwendige Bedingung für die Ausbildung von Vesikeln.

## 4 Experimenteller Teil

### 4.1 Geräte und Chemikalien

#### 4.1.1 Geräte und Chemikalien zur Synthese und Analytik

Alle Verbindungen wurden dünnschichtchromatographisch auf ihre Reinheit hin untersucht. Dabei kamen folgende Laufmittel zum Einsatz: (A): Heptan, (B): Heptan/CHCl<sub>3</sub> 4/6, (C): CHCl<sub>3</sub>/Ether 8/2, (D): CHCl<sub>3</sub>/MeOH/Ammoniak 65/35/5, (E): CHCl<sub>3</sub>/MeOH/Ammoniak 50/50/10. Die Chromatogramme wurden mit Bromthymolblau im Falle der nichtphosphorhaltigen Verbindungen<sup>123</sup> und mit Molybdänblau<sup>124</sup> im Falle der phosphorhaltigen Verbindungen entwickelt.

Für die SC wurde Kieselgel, Korngröße 0.032-0.062mm (Merck), verwendet.

Die NMR-Spektren wurden auf einem BRUKER AC 500 - Spektrometer mit SiMe<sub>4</sub> als internem Standard, die Massenspektren auf einem FINIGAN Massenspektrometer MODELL MAT SSQ 710 C aufgenommen.

Die angegebenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert und wurden auf einem Heiztischmikroskop nach BOETIUS bestimmt.

Die EA-Bestimmungen von Kohlenstoff, Wasserstoff und Phosphor erfolgte im automatischen Verfahren an einem CHNS-932 der Fa. LECO Corp. Michigan, USA.

Alle Lösungsmittel wurden gereinigt und getrocknet<sup>110</sup>.

Für die analytische HPLC kamen folgende Geräte zum Einsatz: Säule: Kromasil Si100-5µm, 250, 0 x 4,6mm; Pumpe: Jasco PU 980 Intelligent HPLC-Pump, Detector ELSD IIA (Streulichtdetector). Die Bedingungen wurden hinsichtlich der Flußrate dem Trennproblem angepaßt, das Injektionsvolumen betrug in allen Fällen 20µl. Folgende Eluenten kamen zum Einsatz: (F): Chloroform/Methanol/Wasser 65/35/5, (G): Chloroform/Methanol/Wasser 50/50/20,

1,12-Dibrom-dodecan **1**, 1,10-Dibrom-decan **2**, Sebacinsäure **3**, Undec-11-en-1-ol **4**, 10-Brom-decan-1-ol **5**, 11-Brom-undecan-1-ol **6**, 8-Brom-octan-1-ol **7**, 8-Brom-octan-1-ol **8**, Unec-10-en-1-yl-säure **10**, Dodecan-2-on **11**, 9-BBN, Disiamylboran, 2-Chloro-2-oxo-1,3,2-dioxaphospholan und Mesylchlorid wurden von der ALDRICH CO. bezogen, 1,2-O-

Isopropyliden-*sn*-glycerol **9a**, 3,2-O-Isopropyliden-*sn*-glycerol **9b** und D-Glucocono-1,5-lacton **12** von LANCASTER. 2-Brom-ethylphosphorsäuredichlorid wurde nach<sup>85</sup> hergestellt.

#### 4.1.2 Biophysikalische Meß- und Untersuchungsmethoden

##### *Kalorimetrische Messungen*

Die kalorimetrischen Untersuchungen wurden am DSC-7 (PERKIN-ELMER) durchgeführt. Die Messungen wurden von Frau Mannd und Dr.Rettig ausgeführt und sollen in diesem Rahmen nicht weiter erläutert werden.

##### *Röntgenografische Messungen*

Die röntgenografischen Untersuchungen wurden im Arbeitskreis von Dr.Förster durchgeführt und ausgewertet. Teile der Ergebnisse sind Bestandteil der Dissertation A von I.Zimmermann<sup>116</sup>.

##### *ELMI-Untersuchungen*

Diese Untersuchungen wurden an der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Institut für Ultrastrukturforschung im Arbeitskreis von Prof. H.W.Meyer durchgeführt.

##### *Vesikelpräparation*

Die Präparation der Liposomen erfolgte nach dem klassischen Verfahren durch Hydratation<sup>125</sup>, Beschallung<sup>126</sup> und Extrudieren<sup>127</sup> im Arbeitskreis von Dr. Bendas.

## 4.2 Synthese der Ausgangsstoffe

### 11-Brom-undec-1-en **13**

wurde aus Undec-11-en-1-ol **4** entsprechend<sup>80</sup> dargestellt;  $k_{p1}$ : 100-102°C, ( Lit.  $k_{p0.5}$ : 95-98)

### 5-Brom-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-pentan **14**

wurde aus 5-Brom-pentan-1-ol **8** nach<sup>81</sup> dargestellt,  $k_{p0.008}$ : 68-71°C.

**11-Brom-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-undecan 15**

wurde aus 11-Brom-undecan-1-ol **6** entsprechend <sup>81</sup> dargestellt. Für den Einsatz bei Grignardsynthesen wurde das Produkt chromatographiert unter Verwendung von  $\text{CHCl}_3$  als Eluent.  $R_f = 0.6$  (B).

**11-Chlor-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-undecan 16**

Nach der Methode von HOOZ und GILIANI<sup>83</sup> wurde 11-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-undecan-1-ol **45i** (2.72g 0.01mol) in 10ml  $\text{CCl}_4$  mit Tri-n-butylphosphin (2.02g 0.01mol) zur Reaktion gebracht. Die Mischung wurde zweimal mit 50 ml Wasser gewaschen, das Lösungsmittel entfernt und an Kieselgel unter Verwendung eines Heptan/ $\text{CHCl}_3$ -Gradienten chromatographiert.

Ausbeute: 2.75g (95%), klare Flüssigkeit,  $R_f = 0.6$  (B); (gef.: C, 66.01; H, 10.81 Cl, 12.21.  $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{Cl}$  ber. C, 66.07; H, 10.74; Cl; 12.19%); ESI-MS: 291.5 (M+H)

**10-Brom-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-decan 17**

wurde aus 10-Brom-decan-1-ol **5** entsprechend der Literatur<sup>81</sup> dargestellt.

**8-Brom-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-octan 18**

wurde aus 8-Brom-octan-1-ol **7** entsprechend der Literatur<sup>81</sup> dargestellt.

**1-Brom-2-methyl-octan 19**

wurde durch Malonesteralkylierung, nachfolgende Reduktion und Halogenierung entsprechend <sup>51</sup> dargestellt.

**1,3-O-Benzylidenglycerol 20**

wurde entsprechend der Methode von VERKAADE und VAN ROON<sup>106</sup> dargestellt.

Fp.: 80-82°C (Lit.: Fp.: 82-83°C)<sup>106</sup>.

**2-O-Hexadecyl-1,3-O-benzyliden-glycerol 21**

1,3-O-Benzylidenglycerol **20** (20g, 0.11mol) wurden in 200ml trockenem Toluol gelöst und gerührt. Dazu gab man portionsweise NaH (3.3g 0.14mol) (80%ig in Parafin). Nach Beendigung der Gasentwicklung wurde Hexadecylbromid (33.5g, 0.11mol) portionsweise zugefügt. Das Gemisch wurde 2h am Rückfluß gerührt und 24h bei RT belassen. Danach

wurden vorsichtig 200ml Wasser zugefügt, das Gemisch in einen Scheidetrichter überführt, ausgeschüttelt und die organische Phase abgetrennt. Diese wurde nachfolgend zweimal mit je 200ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, das Lösungsmittel entfernt, in wenig Heptan angelöst und mit Ethanol überschichtet. Die gebildeten Kristalle wurden abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 37.8g (85%), weiße Kristalle; Fp: 41-42°C  $R_f = 0.4$  (B)

#### 1-O-Benzyl-2-O-hexadecylglycerol **22**

wurde entsprechend <sup>107</sup> dargestellt und durch SC an einem Heptan/Chloroform-Gradienten gereinigt.  $R_f = 0.5$  (C)

#### 1-O-Benzyl-2,3-O-isopropyliden-*sn*-glycerol **23**

wurde aus 2,3-Isopropyliden-*sn*-glycerol **9b** entsprechend <sup>128</sup> dargestellt und ohne weitere Charakterisierung eingesetzt.

#### 1-O-Benzyl-*sn*-glycerol **24**

wurde aus 1-O-Benzyl-2,3-isopropyliden-*sn*-glycerol **23** nach <sup>87</sup> dargestellt und durch SC an einem Ether/Heptan-Gradienten gereinigt.  $R_f = 0.2$  (C)

#### 1-O-Benzyl-3-O-trityl-*sn*-glycerol **25**

wurde aus 1-O-Benzyl-*sn*-glycerol **24** entsprechend <sup>113</sup> dargestellt und durch SC mit einem Heptan/Ether-Gradienten gereinigt.  $R_f = 0.2$  (B) ESI-MS: 425.4 (M+H)

#### 11-Brom-undecansäure-tert.-butylester **26**

wurde entsprechend<sup>129</sup> aus 11-Brom-undecansäure dargestellt und ohne weitere Charakterisierung eingesetzt.

#### 11-Brom-undecan-2-on **27**

wurde aus 11-Brom-undecen **13** entsprechend <sup>109</sup> dargestellt und durch SC mit einem Heptan/Ether-Gradienten gereinigt und ohne weitere Charakterisierung eingesetzt.  $R_f = 0.5$  (B).

**11-Brom-2,2-dimethoxyundecan 28**

wurde aus 11-Brom-undecan-2-on **27** entsprechend <sup>110</sup> dargestellt und durch SC an einem Heptan/Ether-Gradienten gereinigt, danach ohne weitere Charakterisierung eingesetzt.  $R_f = 0.7$  (B).

**Sebacinsäuremonomethylester 29**

wurde durch Verseifung des entsprechenden Diesters mit Bariumhydroxid analog<sup>130</sup> dargestellt und ohne weitere Charakterisierung eingesetzt.

**Sebacinsäuremonomethylesterchlorid 30**

wurde durch Erhitzen des entsprechenden Monomethylesters **29** mit überschüssigem Thionylchlorid, Abdestillation des unverbrauchten Thionylchlorids und Destillation im Vakuum dargestellt.

$kp_{10}$ : 138-140°C, (Lit.  $kp_1$ : 86°C)

**Methyl-3,4:5,6-di-O-isopropyliden-D-gluconat 31**

wurde entsprechend <sup>89</sup> dargestellt und ohne weitere Charakterisierung eingesetzt.

**4.3 Synthese der Zwischenstufen und Endverbindungen****4.3.1 Generelle Synthesemethoden****4.3.1.1 O-Alkylierung der Glycerol- und Arabit-Derivate****Methode A**

Der Alkohol wurde in absolutem THF gelöst, K<sub>2</sub>O<sub>t</sub>Bu und katalytische Mengen von (Bu)<sub>4</sub>NI wurden zugegeben. Nachdem 30min gerührt wurde, gab man das Bromid, in wenig THF gelöst, hinzu. Die Mischung wurde am Rückfluß gehalten und die Reaktion mit DC verfolgt, danach Wasser und Toluol zugefügt. Nachdem die organische Phase abgetrennt und getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) wurde, erfolgte die Reinigung durch SC an einem Heptan/CHCl<sub>3</sub>-Gradienten.

**Methode B**

Anstelle von THF (siehe Methode A) wurde Toluol als Lösungsmittel eingesetzt

#### Methode C

Der Alkohol wurde in trockenem Toluol gelöst, parafinfreies NaH zugefügt und 2h am leichten Rückfluß gekocht. Danach gab man das Bromid oder Mesylat in wenig Toluol gelöst hinzu. Die Mischung wurde unter Rühren am Rückfluß gekocht und die Reaktion mit DC verfolgt. Nachdem Abkühlen wurde Wasser zugefügt und ausgeschüttelt. Weiter wie Methode A.

#### 4.3.1.2 Hydroborierungsreaktionen

##### Methode D

Die Alkene wurden in absolutem THF gelöst und unter Argon gerührt. 20ml einer 0.5 M Lösung von 9-BBN wurden innerhalb von 20min über eine Spritze zugegeben. Die klare Lösung wurde 6h bei 30°C gerührt, danach auf 20°C gekühlt und nacheinander 7ml EtOH, 2.12ml 6N NaOH und 4.25 ml H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30% in Wasser) zugegeben. Die Mischung wurde noch 1h bei 40°C gehalten und danach festes K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> zur Sättigung der wäßrigen Phase zugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) und das Lösungsmittel entfernt. Die Reinigung erfolgte durch SC mit einem Heptan/CHCl<sub>3</sub>-Gradienten.

##### Methode E

Das Alken wurde in absolutem THF gelöst und unter Argon gerührt. 27,7ml einer 0.5 M Disiamylboran-Lösung wurden innerhalb von 20min über eine Kanüle tropfenweise zugegeben. Die klare Lösung wurde dann für 6 h bei 30°C gerührt und dann für 16h bei r.t. belassen. Nachdem die Mischung auf 20°C gekühlt wurde, kamen nacheinander 1.1ml 3N NaOH und 0.92m H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30% in Wasser) hinzu. Die Mischung wurde bei 40°C für eine weitere Stunde gerührt. Danach wurde die wäßrige Phase durch Zugabe von festem K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> gesättigt und der organische Überstand abdekantiert, getrocknet (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde durch SC an Kieselgel mit einem Heptan/CHCl<sub>3</sub>-Gradienten gereinigt.

### 4.3.2 Darstellung der unverzweigten, symmetrischen Verbindungen

#### 10,10'-Diketodotriacontandisäuredimethylester **32**

1,12-Dibrom-dodecan **1** (26.5g 0.081mol) wurde in das entsprechende Grignardreagenz überführt (Mg: 3.9g (0.162mol) in 80ml Ether). Nach vollständiger Reaktion wurde der Kolben gekühlt und trockenes  $\text{CdCl}_2$  (14.9g 0.081mol) zugefügt. Die Mischung wurde langsam erwärmt und 45min am Rückfluß gerührt. Danach wurde der Ether schnell abdestilliert, bis ein viskoser Rückstand blieb. 50ml trockenes, thiophenfreies Benzen wurden zugefügt und davon 10ml wieder abdestilliert. Danach wurden noch 50ml Benzen zugefügt und heftig am Rückfluß gerührt. Die Heizquelle wurde entfernt und **30** (30.4g 0.129mol), gelöst in 25ml Benzen, zugetropft. Nach dem Abklingen der exothermen Reaktion wurde noch 2h am Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen wurde mit 200g Eiswasser hydrolysiert, gefolgt von 200ml 20%iger  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Die organische Phase wurde abgetrennt und noch einmal mit 50ml Benzen extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingeeengt. Der verbleibende Rest wurde mit 200ml Heptan erhitzt und abfiltriert. Der Rückstand wurde in 100ml  $\text{CHCl}_3$  aufgenommen und mit 100ml 5%iger  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung gewaschen. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der verbleibende Rest aus Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 32.5g (71%), weißer Feststoff, Fp.:  $92^\circ\text{C}$ ,  $R_f = 0.3$  (B), (gef.: C, 71.60; H, 11.17.  $\text{C}_{34}\text{H}_{62}\text{O}_6$  ber. C, 72.08; H, 10.97%); FAB-MS: m/z: 566.8 (Molpeak)

#### 10,10'-Diketodotriacontandisäure **33**

1.38g KOH wurden in 100ml EtOH gelöst und **32** (5g 0.088mol) zugefügt. Die Suspension wurde 4h am Rückfluß gehalten und über Nacht stehengelassen. Danach wurde das Lösungsmittel abfiltriert und der verbleibende Rest aus Eisessig umkristallisiert. Ausbeute: 4.01g (90%), weißer Feststoff, Fp.:  $141^\circ\text{C}$ ,  $R_f = 0.2$  (C), (gef.: C, 70.52; H, 10.71.  $\text{C}_{32}\text{H}_{58}\text{O}_6$  ber. C, 71.34; H, 10.78%); FAB-MS: m/z: 538.8 (Molpeak)

#### Dotriacontandisäure **34**

Die Wolff-Kishner-Reduktion erfolgte nach<sup>41</sup>.

**33** (1g 0.00183mol), 20ml Diethylenglykol, NaOH (0.364g 0.0091mol) in 10ml Wasser, 0.4ml  $\text{NH}_2\text{-NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ , KOH (0.6g 10mmol)



Ausbeute: 0.46g (50%), weißer Feststoff, Fp.: 127-129°C (Lit Fp.:128-129°C,  $R_f = 0.2$  (C), (gef.: C, 74.20; H, 11.60.  $C_{32}H_{62}O_4$  ber. C, 75.29; H, 12.15%); FAB-MS: m/z: 510.2 (Molpeak)

### 4.3.3 Darstellung der mittelständig verzweigten, symmetrischen Verbindungen

#### 2,2'-Bis-(non-8-en-1-yl)-hexadecandisäure **35**

NaH (60%ig in Paraffin) (1.304g, 0.032 mol) und Diisopropylamin (3.26g, 0.032mol) wurden in 30 ml absolutem THF gelöst. Danach wurde **10** (6g, 0.032mol) zugegeben und die gesamte Lösung langsam auf 60°C gebracht und dort gehalten, bis die Gasentwicklung beendet war. Nachdem die Mischung auf -10°C, gebracht worden war, wurden 20.37 ml nBuLi (1.6N in Hexan) vorsichtig zur Lösung getropft. Danach wurde die Mischung langsam auf 31°C erwärmt und 3min bei dieser Temperatur belassen. Nachdem die Mischung für 45min bei 27°C gehalten wurde, erfolgte die Zugabe von 1,12-Dibrom-dodecan **1** (3.56g, 0.0108mol) in 10ml THF. Die Reaktionslösung verblieb 16h bei 28°C. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der verbleibende Rest in 100ml  $CHCl_3$  gelöst und zweimal mit 50ml Wasser gewaschen. Dann wurde das Lösungsmittel entfernt und der verbleibende Feststoff zweimal mit heißem Heptan extrahiert. Nach Kristallisation aus Methanol erhielt man **35**: 4.5g, (78%), weißer Feststoff. Fp.: 88°C,  $R_f = 0.4$  (C), (gef.: C, 75.20; H, 11.58.  $C_{34}H_{62}O_4$  ber. C, 76.51; H, 11.61%)  $^1H$ -NMR( $CDCl_3$ , 500MHz):  $\delta = 1.21-1.41$ (40H, m,  $-CH_2-$ ), 1.41-1.80 (8H, m,  $-CH_2-CH-COOH$ ), 1.98-2.05 (4H, m,  $-CH_2-CH=CH_2$ ), 2.29-2.49(2H, m,  $-CH-COOH$ ), 4.89-5.00 (4H, m,  $=CH_2$ ), 5.75-5.85 (2H, m,  $-CH=$ ); ESI-MS: m/z: 533.9 (M+H)

#### 2,2'-(Bis-non-8-en-1-yl)-hexadecan-1,16-diol **36**

Zunächst wurde  $LiAlH_4$  (1.041g, 0.027mol) in 80ml trockenem Ether suspendiert und dann **35** (6.66g, 0.0124mol) in Portionen zur gerührten und gekühlten Lösung gegeben. Die Mischung wurde dann für 10h am Rückfluß gehalten, wobei sich die Suspension in eine milchig-weiße Lösung verwandelte. Wasser wurde zugegeben und die organische Phase separiert. Die wäßrige Phase wurde dann noch zweimal mit 50ml  $CHCl_3$  extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Ausbeute: 5.98g (95%), klares Öl, ESI-MS: 507 (M+H)

**10,10'-Dimethyl-dotriacont-1,1'-dien 37**

Mesylchlorid (2.48g, 0.0217 mol) wurde zu einer eisgekühlten Lösung von **36** (5g, 0.0098 mol) in 25ml trockenem  $\text{CHCl}_3$  gegeben, gefolgt von Dimethylaminopyridin (2.32g, 0.0217 mol). Die Lösung wurde 2h bei 5-10°C und 16h bei r.t. gerührt. Der Niederschlag wurde durch Zugabe von etwas Eis gelöst, danach 30ml Wasser zugegeben und die organische Phase abgetrennt. Dann wurde diese Phase zweimal mit 30ml HCl/Wasser 0.05/1 v/v gewaschen gefolgt von 30ml Wasser. Anschließend wurde die organische Phase getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das ölige Produkt wurde dann in 40ml trockenem Ether gelöst. Diese Lösung wurde tropfenweise zu einer gekühlten Suspension von  $\text{LiAlH}_4$  (0.843g, 0.0217mol) in 2ml trockenem Ether gegeben. Die Mischung verblieb 16h am Rückfluß während der Reaktionsverlauf mit Hilfe von DC kontrolliert wurde. Als der Ausgangsstoff vollständig umgesetzt war, wurden 20 ml Wasser zugetropft und das Gemisch in einen Scheidetrichter überführt. Um die Phasentrennung zu beschleunigen, wurde die wäßrige Phase durch Zugabe einiger Tropfen konz. HCl neutralisiert. Die organische Phase wurde danach mit 20ml Kochsalzlösung gewaschen, das Lösungsmittel entfernt und das zurückbleibende Öl auf eine Kieselgelsäule aufgebracht und mit Heptan eluiert. Ausbeute: 3.94g (85%), klare Flüssigkeit;  $R_f = 0.8$  (A)  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$ :  $\delta = 0.79-0.83$  (6H, d,  $-\text{CH}_3$ ), 1.15-1.4 (48H, m,  $-\text{CH}_2-$ ,  $\text{CH}-\text{CH}_3$ ), 1.97-2.08 (4H, m,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$ ), 4.88-5.02 (4H, m,  $\text{CH}_2=\text{}$ ), 5.73-5.86 (2H, m,  $-\text{CH}=\text{}$ ), ESI-MS: m/z: 475.2 (M+H)

**10,10'-Dimethyl-dotriacont-1,1'-diol 38 (Methode E)**

**37** (3.0g, 0.0063 mol), 15ml THF, Ausbeute: 2.92g (91%), weißer, wachsartiger Feststoff,  $R_f = 0.2$  (C) Fp.: 47°C  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$ :  $\delta = 0.79-0.83$  (6H, d,  $-\text{CH}_3$ ), 1.15-1.4 (54H, m,  $-\text{CH}_2-$ ,  $\text{CH}-\text{CH}_3$ ), 1.50-1.59 (4H, m,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$ ), 3.59-3.65 (4H, t,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ); ESI-MS: m/z: 511 (M+H), 533 (M+Na)

**10,10'-Dimethyl-dotriacontandisäure 39**

Der Alkohol **38** (0.51g, 0.001 mol) wurde in 10ml trockenem Aceton gelöst und diese Lösung wurde innerhalb von 2h in eine auf 0°C gekühlte Lösung von Chrom-(VI)-oxid (0.4g, 0.004mol) in 1ml 6M Schwefelsäure getropft. Diese Mischung wurde für weitere 2h bei RT gerührt. Danach wurde die Lösung eingengt und in 20 ml Ether aufgenommen. Die organische Phase wurde mit 60ml 5%-iger KOH-Lösung extrahiert, wobei sich eine

Zwischenschicht bildete. Diese Zwischenschicht wurde abgetrennt und eingengt. Der verbleibende weiße Feststoff wurde aus Essigsäure umkristallisiert. Ausbeute: 0.5g (91%), Weißer Feststoff,  $R_f = 0.1$  (C), Fp.: 116°C, (gef.: C, 79.20; H, 13.56.  $C_{34}H_{66}O_4$  ber. C, 75.80; H, 12.26%)  $^1H$ -NMR(DMSO  $D_6$ , 500MHz):  $\delta = 0.79-0.83$  (6H, d,  $-\underline{CH}_3$ ), 1.15-1.43 (54H, m,  $-\underline{CH}_2-$ ,  $\underline{CH}-CH_3$ ), 2.10-2.21 (4H, m,  $-\underline{CH}_2-CO-O$ ), ESI-MS (negative mode): m/z: 537.1 (M-H), 573.5 (M+Cl)

#### 10,10'-Dimethyl-dotriacont-1,1'-diyl-bis-[2-(trimethylammonio)-ethyl phosphat] **40**

2-Brom-ethyl-phosphorsäuredichlorid wurde in  $CHCl_3$  gelöst und auf 0°C gebracht, danach wurde Triethylamin gelöst hinzuge tropft und der Alkohol **38**, gelöst in  $CHCl_3$ , zugegeben. Die Mischung wurde 24h bei RT belassen. Eis wurde hinzugefügt (1:1,v/v) und bis zum vollständigen Schmelzen gerührt. Danach wurde die organische Phase abgetrennt und das Lösungsmittel entfernt. Das verbleibende Öl wurde in THF und Wasser aufgenommen und 2h gerührt. Danach wurden  $CHCl_3$  und Wasser im Verhältnis 4:1 zugegeben, die organische Phase abgetrennt und das Lösungsmittel entfernt. Die Quaternierung erfolgt wie für **46**.

Die Reinigung erfolgte mit einem Lösungsmittelgradienten beginnend mit  $CHCl_3/MeOH/Ammoniak$  65/35/5 bis zu einer Endmischung von  $CHCl_3/MeOH/Ammoniak$  50/50/20.

$Br(CH_2)_2OP(O)Cl_2$  (1.42g, 5.88 mmol) in 2ml  $CHCl_3$ , TEA(1.40ml, 0.0102mol) in 1.5ml  $CHCl_3$ , **37** (0.5g, 0.980mmol) in 5ml  $CHCl_3$ ; Aufarbeitung: 20ml THF, 10ml Wasser dann 40ml  $CHCl_3$  und 10ml Wasser.

Ausbeute: 0.617g (75%)  $R_f = 0.2$  (E) (gef.: P, 7.25  $C_{44}H_{94}O_8N_2P_2 \cdot 2H_2O$  ber. P, 7.37%);  $^1H$ -NMR( $CD_3OD$ , 500MHz):  $\delta = 0.79-0.83$  (6H, d,  $-\underline{CH}_3$ ), 1.19-1.40 (54H, m,  $-\underline{CH}_2-$ ,  $\underline{CH}-CH_3$ ), 1.59-1.62 (4H, m,  $-\underline{CH}_2-CH_2-OP$ ), 3.18-3.20 (18H, s,  $-N^+(CH_3)_3$ ), 3.50-3.59 (4H, m,  $-\underline{CH}_2-N^+$ ), 3.80-3.85 (4H, m,  $-\underline{CH}_2-OP$ ), 4.16-4.21 (4H, m,  $\underline{CH}_2-OP$ ), ESI-MS: m/z: 841.2 (M+H), 863,8 (M+Na), HPLC: RZ: 53.60 min, Reinheit: 98.56%, Eluent: (G), Fluß: 1ml/min

#### 4.3.4 Darstellung der unverzweigten asymmetrischen Verbindungen

##### *Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub>-katalysierte Kupplung der Alkylgrignardverbindungen*

11-Brom-undec-1-en **13** wurde in Ether in das entsprechende Grignardreagenz überführt. Nach Beendigung der Reaktion wurde noch 2h nachgerührt der Ether entfernt und in absolutem THF aufgenommen. Diese Lösung wurde dann zu einer eisgekühlten Lösung des ω-Halogen-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-alkans, gelöst in THF, getropft und die Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub>-Lösung zugegeben. Dieses Gemisch wurde dann für 3h bei 0°C gerührt, innerhalb von 30 min auf RT gebracht und mit 300ml NH<sub>4</sub>Cl-Lösung hydrolysiert. 200ml Heptan wurden zugegeben und die organische Phase abgetrennt. Danach wurde die wäßrige Phase noch dreimal mit 150ml CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und das Lösungsmittel entfernt. Nach erneuter Aufnahme mit 250ml CHCl<sub>3</sub> wurde nacheinander mit 200ml NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und 200ml Wasser gewaschen und die organische Phase getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Nach Entfernen des Lösungsmittels gab man den erhaltenen Rest in wenig CHCl<sub>3</sub> gelöst auf eine SC-Säule und eluierte mit einem Heptan/Ether gradienten. Für die Ansatzgrößen und Ausbeuten siehe Tabelle S.26.

##### 1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-hexadec-15-en **41a**

klare Flüssigkeit, R<sub>f</sub>= 0.4 (B);(gef.: C, 77.64; H, 12.51. C<sub>21</sub>H<sub>40</sub>O<sub>2</sub> ber. C, 77.72; H, 12.42%);<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.23-1.38 (24H, s, -CH<sub>2</sub>-), 1.45-1.88 (6 H, m, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 1.99-2.04 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-CH=), 3.32-3.40 (1H, m, -HCH-O), 3.45-3.51 (1H, m, -HCH-O), 3.68-3.75 (1H, m, -HCH-O), 3.83-3.89 (1H, m, -HCH-O), 4.55-4.57 (1H, t, O-CH-O), 4.89-4.99 (2H, q, =CH<sub>2</sub>), 5.75-5.83 (1H, m, -CH=); ESI-MS: m/z 325.1 (M+H), 347.2 (M+Na)

##### 1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-docos-21-en **41b**

weißer, wachsartiger Feststoff, mp 33°C, R<sub>f</sub>= 0.5 (A); (gef.: C, 79.44; H, 12.71. C<sub>27</sub>H<sub>52</sub>O<sub>2</sub> ber. C, 79.35; H, 12.82%);<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.23-1.38 (36H, s, -CH<sub>2</sub>-), 1.45-1.88 (6H, m, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 1.99-2.04 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-CH=), 3.32-3.40 (1H, m, -HCH-O), 3.45-3.51 (1H, m, -HCH-O), 3.68-3.75 (1H, m, -HCH-O), 3.83-3.89 (1H, m, -HCH-O), 4.55-4.57 (1H, t, O-CH-O), 4.89-4.99 (2H, q, =CH<sub>2</sub>), 5.75-5.83 (1H, m, -CH=); ESI-MS: m/z 409.3 (M+H), 432.4 (M+Na)

1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-hencos-20-en **41c**

weißer, wachsartiger Feststoff, mp 36°C,  $R_f = 0.6$  (B); (gef.: C, 79.23; H, 12.61.  $C_{26}H_{50}O_2$  ber. C, 79.12; H, 12.77%);  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.23-1.38$  (34H, s,  $-CH_2-$ ), 1.45-1.88 (6 H, m,  $-CH_2-CH_2-O$ ), 1.99-2.04 (1H, m,  $-CH_2-CH=$ ), 3.32-3.40 (1H, m,  $-HCH-O$ ), 3.45-3.51 (1H, m,  $-HCH-O$ ), 3.68-3.75 (1H, m,  $-HCH-O$ ), 3.83-3.89 (1H, m,  $-HCH-O$ ), 4.55-4.57 (1H, t,  $O-CH-O$ ), 4.89-4.99 (1H, q,  $=CH_2$ ), 5.75-5.83 (1H, m,  $-CH=$ ); ESI-MS: m/z 395.1 (M+H), 418.2 (M+Na)

1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-dotriaconta-31-en **41d**

weißer, wachsartiger Feststoff, Fp.: 59-61°C,  $R_f = 0.6$  (B); (gef.: C, 80.71; H, 12.97.  $C_{37}H_{72}O_2$  ber. C, 80.95; H, 13.22%);  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.21-1.40$  (58 H, s,  $-CH_2-$ ), 1.44-1.82 (6H, m,  $-CH_2-CH_2-O$ ), 2.00-2.06 (2H, m,  $-CH_2-CH=$ ), 3.34-3.40 (1H, m,  $-HCH-O$ ), 3.47-3.52 (1H, m,  $-HCH-O$ ), 3.68-3.74 (1H, m,  $-HCH-O$ ), 3.82-3.89 (1H, m,  $-HCH-O$ ), 4.54-4.58 (1H, t,  $O-CH-O$ ), 4.89-5.01 (2H, q,  $=CH_2$ ), 5.73-5.83 (1H, m,  $-CH=$ ); ESI-MS: m/z 571 (M+Na)

1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-undec-11-ene **41e**

**3e** wurde entsprechend der Literatur <sup>81</sup> aus Undec-10-en-1-ol dargestellt und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

21-Brom-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-hencosan **42a**

11-Brom-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-undecan **15** wurde in das entsprechende Grignardreagenz in 120ml Ether überführt und noch 2h am leichten Rückfluß gehalten. Im Falle von 11-Chloro-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-undecan **16** in 150ml THF und 5h am Rückfluß gekocht. Diese Lösung wurde nach dem Abkühlen innerhalb von 60min tropfenweise zu einer eisgekühlten Lösung von 1,10-Dibrom-odecan **2** gebracht und der Katalysator zugetropft. Die Mischung wurde 3h unter Eiskühlung und 30 min bei RT gerührt. Weiter wie für **41**. Für Ansatzgrößen und Ausbeuten siehe Tabelle S.26.

weißer, wachsartiger Feststoff, mp 42°C,  $R_f = 0.5$  (B); (gef.: C, 65.54; H, 11.00.  $C_{26}H_{51}O_2Br$  ber. C, 65.66; H, 10.81%);  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.21-1.40$  (36 H, s,  $-CH_2-$ ), 1.44-1.82 (8H, m,  $-CH_2-CH_2-O$ ,  $-CH_2-CH_2-Br$ ), 3.30-3.40 (3H, m,  $-HCH-O$ ,  $-CH_2-Br$ ), 3.47-3.52 (1H, m,  $-HCH-O$ ), 3.68-3.74 (1H, m,  $-HCH-O$ ), 3.82-3.89 (1H, m,  $-HCH-O$ ), 4.54-4.58 (1H, t,  $O-CH-O$ ); ESI-MS: m/z 497.4 (M+Na), 499.4 (M+Na) (Isotop)

**21-Iod-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-hencosan 42b**

## Methode F

21-Brom-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-hencosan **42a** (4.74g, 0,01 mol) wurde in 50 ml trockenem Aceton gelöst und LiI (2.00g, 0.015 mol) zugegeben. Die Mischung wurde 5h am Rückfluß gehalten und für weitere 24h bei RT gerührt. Die Lösung wurde aufkonzentriert in Eiswasser gegossen und zunächst mit Heptan extrahiert, gefolgt von  $\text{CHCl}_3$ . Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit NaCl-Lösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels und Chromatographie an Kieselgel mit einem Heptan/ $\text{CHCl}_3$ -Gradienten erhielt man **42b**.

Ausbeute: 5.00g (96%), weißer, wachsartiger Feststoff

## Methode G

Mesylchlorid (1.14g, 0.01 mol) wurde zu einer eisgekühlten Lösung von 21-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-hencosanol **45i** (4.12g, 0.01mol) in 3ml trockenem  $\text{CHCl}_3$  gegeben und 5ml trockenen Pyridins zugefügt. Die Mischung wurde 20 min bei 5-10°C und 16h bei RT gerührt. Das ausgefallene  $\text{C}_5\text{H}_5\text{NHCl}$  wurde durch Zugabe von wenig Eis gelöst und die Mischung danach in gekühlte 200ml 3N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  gegossen, gerührt und mit Ether extrahiert. Das nach Trocknen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Öl wurde in 200ml trockenem Aceton gelöst. Weiter wie Methode F.

Ausbeute: 4.4g (85%);  $R_f = 0.5$  (B); Fp.:46 °C (gef.: C, 59.69; H, 9.73.  $\text{C}_{26}\text{H}_{51}\text{O}_2\text{I}$  ber. C, 59.76; H, 9.84%);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.21-1.40$  (36H, s,  $-\text{CH}_2-$ ),  $1.44-1.82$  (8H, m,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{I}$ ),  $3.28-3.40$  (3H, m,  $-\text{HCH}-\text{O}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{I}$ ),  $3.47-3.52$  (1H, m,  $-\text{HCH}-\text{O}$ ),  $3.68-3.74$  (1H, m,  $-\text{HCH}-\text{O}$ ),  $3.82-3.89$  (1H, m,  $-\text{HCH}-\text{O}$ ),  $4.54-4.58$  (1H, t,  $\text{O}-\text{CH}-\text{O}$ ); ESI-MS: m/z 546 (M+Na)

**22-Brom-docos-1-en 43a und 32-Brom-dotriacont-1-en 43b**

Eine Lösung von Triphenylphosphindibromid wurde durch Zutropfen von Brom (1.598g, 0.01 mol) zu einer gekühlten, gerührten Lösung von Triphenylphosphin (3.25g, 0.01mol) in 40 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  dargestellt. Die Lösung wurde bei 10°C gehalten und **41b** (1.83g, 0.0045 mol) oder **41d** (2.46g, 0.0045 mol) in 3ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zugegeben. Die Lösung wurde 36h bei RT gerührt. Nachdem, mit Wasser gewaschen und getrocknet wurde, erfolgte die Reinigung durch SC mit Heptan als Eluent.

**22-Brom-docos-1-ene 43a**

Ausbeute: 1.60g (95%), weißer, wachsartiger Feststoff;  $R_f = 0.7$  (A); Fp.: 32°C (gef.: C, 68.41; H, 10.61.  $C_{22}H_{41}Br$  ber. C, 68.55; H, 10.72%); ESI-MS: 387.0 (M+H), 389.1 (Isotop)

**32-Brom-dotriacont-1-ene 43b**

Ausbeute: 2.20g (94%), weißer, wachsartiger Feststoff ; Fp.: 30°C  $R_f = 0.7$  (A); (gef.: C, 71.23; H, 11.71.  $C_{32}H_{61}Br$  ber. C, 73.11; H, 11.96%); ESI-MS: 526.9 (M+H), 529.0 (Isotop)

*O-Alkylierung der Glycerol-und Arabitolderivate***1,2-O-Isopropyliden-3-O-(docos-21-en-1-yl)-sn-glycerol (Methode B) 44a**

**9a** (1.32g, 0.01 mol), **43a** (3.47g, 0.01mol), KOtBu (0.122g 0.01mol), 20 ml Toluol, 40 ml Wasser; Ausbeute: 3.28g (75%), weißer, wachsartiger Feststoff, Fp.: 62°C  $R_f = 0.2$  (B);(gef.: C, 76.67; H, 12.32.  $C_{28}H_{54}O_3$  ber. C, 76.65; H, 12.41%);  $[\alpha]_D^{22} -0.849$  (c=1,  $CHCl_3$ ),  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.20-1.29$  (34H, s,  $-CH_2-$ ), 1.42 (3H, s,  $-CH_3$ ) 1.45 (3H, s,  $-CH_3$ ), 1.95-2.11 (2H, m,  $-CH_2-CH=$ ), 3.35-3.55 (4H, m,  $CH_2-O$ ), 3.69-3.79 (1H, m,  $\underline{HC-O}$ ), 4.00-4.10 (1H, m,  $\underline{HC-O}$ ), 4.2-4.31 (1H, m,  $\underline{HC-O}$ ), 4.85-5.07 (2H, m,  $=CH_2$ ), 5.70-5.91 (1H, m,  $-CH=$ ), ESI-MS: m/z 461.6 (M+Na)

**1,2-O-Isopropyliden-3-O-(dotriacont-31-en-1-yl)-sn-glycerol 44b (Methode B)**

**9a** (1.32g, 0.01mol), **43b** (4.76g, 0.009 mol), 30 ml Toluol; Ausbeute: 3.64g (70%), weißer, wachsartiger Feststoff ; Fp.: 54-56°C  $R_f = 0.2$  (B); (gef.: C, 78.61; H, 12.71.  $C_{38}H_{74}O_3$  ber. C, 78.83; H, 12.88%);  $[\alpha]_D^{22} -1.13$  (c=1,  $CHCl_3$ ),  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.20-1.29$  (54H, s,  $-CH_2-$ ), 1.42 (3H, s,  $-CH_3$ ) 1.45 (3H, s,  $-CH_3$ ), 1.5-1.69 (2H, m,  $CH_2-CH_2-O$ ), 1.95-2.11 (2H, m,  $-CH_2-CH=$ ), 3.35-3.55 (4H, m,  $CH_2-O$ ), 3.69-3.79 (1H, m,  $\underline{HC-O}$ ), 4.00-4.10 (1H, m,  $\underline{HC-O}$ ), 4.2-4.31 (1H, m,  $\underline{HC-O}$ ), 4.85-5.07 (2H, m,  $=CH_2$ ), 5.70-5.91 (1H, m,  $-CH=$ ), ESI-MS: m/z 601.9 (M+Na)

**2,3:4,5-Di-O-isopropyliden-1-O-(docos-21-en-1-yl)-D-arabit 44c (Methode B)**

**53** (2.32g 0.01mol), **43a** (3.47g 0.009mol) 20ml Toluol

Ausbeute: 3.48g (72%), weißer, wachsartiger Feststoff; Fp.: 72°C  $R_f = 0.2$  (B);(gef.: C, 73.45; H, 11.79.  $C_{33}H_{62}O_5$  ber. C, 73.56; H, 11.60%);  $[\alpha]_D^{22} -0.804$  (c=1,  $CHCl_3$ )  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.15-1.45$  (46H, m, 4s,  $-CH_2-$ ,  $-CH_3$ ), 1.95-2.11 (2H, m,  $-CH_2-CH=$ ), 3.40-3.59 (3H, m,  $\underline{HC-O}$ ), 3.65-3.80 (2H, m,  $\underline{HC-O}$ ), 3.91-4.15 (4H, m,  $\underline{HC-O}$ ), 4.85-5.07 (2H, m,  $=CH_2$ ), 5.70-

5.91 (1H, m, -CH=), ESI-MS: m/z 539.3 (M+H), 556.5 (M+NH<sub>4</sub>), 561.5 (M+Na), 577.5 (M+K)

2,3:4,5-Di-O-isopropyliden-1-O-(dotriacont-31-en-1-yl)-D-arabit **44d** (Methode B)

**53** (2.32g, 0.01mol), **43b** 4.76g (0.009mol), 40ml Toluol; Ausbeute: 4.14g (68%), weißer, wachsartiger Feststoff; Fp.: 59-61°C; R<sub>f</sub>= 0.2 (B);(gef.: C, 76.25; H, 11.99. C<sub>43</sub>H<sub>82</sub>O<sub>5</sub> ber. C, 76.05; H, 12.17%); [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> -1.01 (c=1, CHCl<sub>3</sub>), <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.15-1.45 (66H, m, 4s, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>3</sub>), 1.95-2.11 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-CH=), 3.40-3.59 (3H, m, HC-O), 3.65-3.80 (2H, m, HC-O), 3.91-4.15 (4H, m, HC-O), 4.85-5.07 (2H, m, =CH<sub>2</sub>), 5.70-5.91 (1H, m, -CH=), ESI-MS: m/z 702.1 (M+Na), 719.0 (M+K)

#### Hydroborierung

16-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-hexadecan-1-ol **45a** (Methode D)

**41a** (3.24g, 0.01mol), 30 ml THF; Ausbeute: 3.20g (94%), weißer, wachsartiger Feststoff; Fp.: 72-73°C R<sub>f</sub>= 0.5 (C); (gef.: C, 73.51; H, 12.22. C<sub>21</sub>H<sub>42</sub>O<sub>3</sub> ber. C, 73.63; H, 12.36%); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.21-1.40 (24H, s, -CH<sub>2</sub>-), 1.44-1.82 (8H, m, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 3.34-3.40 (1H, m, -HCH-O), 3.47-3.52 (1H, m, -HCH-O), 3.60-3.68 (2H, t, -CH<sub>2</sub>OH) 3.68-3.74 (1H, m, -HCH-O), 3.82-3.89 (1H, m, -HCH-O), 4.54-4.58 (1H, t, O-CH-O); ESI-MS: m/z 365 (M+Na)

22-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-docosan-1-ol (Methode D) **45b**

**41b** (4.08g, 0.01mol), 30ml THF; Ausbeute: 3.90g (92%), weißer, wachsartiger Feststoff; Fp.: 55-56°C R<sub>f</sub>= 0.5 (C); (gef.: C, 75.81; H, 12.52. C<sub>27</sub> H<sub>54</sub>O<sub>3</sub> ber. C, 76.00; H, 12.76%); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.21-1.40 (38H, s, -CH<sub>2</sub>-), 1.44-1.82 (8H, m, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 3.34-3.40 (1H, m, -HCH-O), 3.47-3.52 (1H, m, -HCH-O), 3.60-3.68 (2H, t, -CH<sub>2</sub>OH) 3.68-3.74 (1H, m, -HCH-O), 3.82-3.89 (1H, m, -HCH-O), 4.54-4.58 (1H, t, O-CH-O); ESI-MS: m/z 427.3 (M+H), 449.1 (M+Na)

21-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-docosan-1-ol (Methode D) **45c**

**41c** (4.98g, 0.01mol), 30ml THF; Ausbeute: 3.92g (95%), weißer, wachsartiger Feststoff; Fp.: 56°C R<sub>f</sub>= 0.5 (C); (gef.: C, 75.71; H, 12.57. C<sub>26</sub>H<sub>52</sub>O<sub>3</sub> ber. C, 75.67; H, 12.70%); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.21-1.40 (36H, s, -CH<sub>2</sub>-), 1.44-1.82 (8H, m, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 3.34-3.40 (1H, m, -HCH-O), 3.47-3.52 (1H, m, -HCH-O), 3.60-3.68 (2H, t, -CH<sub>2</sub>OH) 3.68-3.74 (1H, m, -HCH-



O), 3.82-3.89 (1H, m, -HCH-O), 4.54-4.58 (1H, t, O-CH-O); ESI-MS: m/z 413.3 (M+H), 435.1 (M+Na)

32-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-dotriacontan-1-ol (Methode D) **45d**

**41d** 5.48g (0.01mol) 50ml THF; Ausbeute: 4.64g (82%), weißer, wachsartiger Feststoff; Fp.: 54-55°C  $R_f = 0.6$  (C); (gef.: C, 78.25; H, 13.22.  $C_{37}H_{74}O_3$  ber. C, 78.38; H, 13.15%);  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.21-1.40$  (56H, s, -CH<sub>2</sub>-), 1.44-1.82 (8H, m, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 3.34-3.40 (1H, m, -HCH-O), 3.47-3.52 (1H, m, -HCH-O), 3.60-3.68 (2H, t, -CH<sub>2</sub>OH) 3.68-3.74 (1H, m, -HCH-O), 3.82-3.89 (1H, m, -HCH-O), 4.54-4.58 (1H, t, O-CH-O); ESI-MS: m/z 589.6 (M+Na)

1,2-O-Isopropyliden-3-O-(22-hydroxy-docos-1-yl)-*sn*-glycerol (Methode D) **45e**

**44a** 4.38g (0.01mol) 30ml THF; Ausbeute: 4.32g (87%), weißer, wachsartiger Feststoff; Fp.: 78-79°C  $R_f = 0.5$  (C); (gef.: C, 73.52; H, 12.41.  $C_{28}H_{56}O_4$  ber. C, 73.63; H, 12.36%);  $[\alpha]_D^{22} -1.0$  (c=1,  $CHCl_3$ ),  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.20-1.29$  (42H, m, 2s, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>3</sub>), 1.50-1.79 (4H, m, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 3.35-3.85 (7H, m, -HC-O, -CH<sub>2</sub>OH), 4.0-4.1 (1H, m, -CH-O), 4.19-4.31 (1H, q, -CH-O); ESI-MS: m/z 457.8 (M+H), 496.9 (M+K),

1,2-O-Isopropyliden-3-O-(32-hydroxy-dotriacont-1-yl)-*sn*-glycerol (Methode D) **45f**

**44b** (5.78g, 0.05mol) 60ml THF; Ausbeute: 4.94g (82%), weißer, wachsartiger Feststoff; Fp.: 75-76°C  $R_f = 0.6$  (C); (gef.: C, 76.32; H, 12.71.  $C_{38}H_{76}O_4$  ber. C, 76.45; H, 12.83%);  $[\alpha]_D^{22} -0.9$  (c=1,  $CHCl_3$ ),  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.20-1.29$  (62H, m, 2s, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>3</sub>), 1.50-1.79 (4H, m, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 3.35-3.85 (7H, m, -HC-O, -CH<sub>2</sub>OH), 4.0-4.1 (1H, m, -CH-O), 4.19-4.31 (1H, q, -CH-O); ESI-MS: m/z 597.8 (M+H), 619.3 (M+ Na)

3,4:5,6-Di-O-isopropyliden-1-O-(22-hydroxy-docos-1-yl)-D-arabit (Methode D) **45g**

**44c** (5.38g, 0.01mol) 30ml THF; Ausbeute: 4.44g (80%), weißer, wachsartiger Feststoff :: Fp.: 78-81°C,  $R_f = 0.5$  (C) ; (gef.: C, 71.22; H, 11.61.  $C_{33}H_{64}O_6$  ber. C, 71.18; H, 11.58%);  $[\alpha]_D^{22} -1.1$  (c=1,  $CHCl_3$ ),  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.21-1.41$  (48H, m, 4s, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>3</sub>), 1.45-1.65 (4H, m, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 3.35-3.75 (7H, m, CH-O, -CH<sub>2</sub>OH), 3.85-4.15 (4H, m, CH-O); ESI-MS: m/z 579.6 (M+Na)

3,4:5,6-Di-O-isopropyliden-1-O-(32-hydroxy-dotriacont-1-yl)-D-arabit (Methode D) **45h**  
**44d** 6.78g (0.01mol) 60ml THF; Ausbeute: 5.15 (74%), weißer, wachsartiger Feststoff :, Fp.: 77-78°C  $R_f = 0.6$  (C); (gef.: C, 74.12; H, 12.21.  $C_{43}H_{84}O_6$  ber. C, 74.08; H, 12.14%);  $[\alpha]_D^{22} -1.2$  (c=1,  $CHCl_3$ ),  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.21-1.41$  (68H, m, 4s,  $-CH_2-$ ,  $-CH_3$ ), 1.45-1.65 (4H, m,  $-CH_2-CH_2-O$ ), 3.35-3.75 (7H, m,  $CH-O$ ,  $-CH_2OH$ ), 3.85-4.15 (4H, m,  $-CH-O$ ); ESI-MS: m/z 697.9 (M+H) 720.3 (M+Na)

11-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-undecan-1-ol (Methode D) **45i**

**41e** 2.56g (0.01mol), Ausbeute 2.61g (96%), klare Flüssigkeit, Fp.: 78°C  $R_f = 0.6$  (C); (gef.: C, 69.54; H, 11.67.  $C_{16}H_{32}O_3$  ber. C, 70.54; H, 11.84%);

*Phosphorylierungs- und Schutzgruppenabspaltungsreaktionen zur Synthese der  $\omega$ -Hydroxy-, Glyceryl-, und Arabitylalkylphosphocholine*

Methode H

2-Brom-ethyl-phosphorsäuredichlorid (0.002 mol) wurde in 10 ml  $CHCl_3$  gelöst und auf 0°C gekühlt. Danach wurde Triethylamin (0.0035mol) in 5ml  $CHCl_3$  zugetropft. Anschließend wurden die Alkohole **45a,b,d,e,f,g** oder **h** (0.001 mol), in 15ml  $CHCl_3$  gelöst, zugegeben und die Mischung 24h unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Danach wurden Eis (1:1v/v) und Triethylamin (0.002 mol) hinzugefügt und die Mischung gerührt bis das Eis vollständig geschmolzen war. Die organische Phase wurde abgetrennt und das Lösungsmittel entfernt. Das verbleibende Öl wurde in 0.9ml THF und 0.12ml Wasser aufgenommen. Diese Mischung lies man 2h rühren, wobei der pH-Wert durch Zugabe von Triethylamin bei 8 gehalten wurde. Danach gab man 2.0ml Diisopropylether, 2.0ml Wasser und 1.6ml MeOH hinzu. Die organische Phase wurde abgetrennt, verdampft und der Rest in 20.0ml  $CHCl_3/MeCN$  (1:1 v/v) gelöst. Dazu gab man 2.5ml einer ethanolischen Lösung von Trimethylamin (33%ig). Diese Mischung wurde gut verschlossen 48h stehengelassen, dann eingedampft. Das verbleibende Öl wurde in 5ml  $CHCl_3/MeOH$  gelöst und mit katalytischen von Mengen Pyridiniumtosylat sowie einigen Tropfen Wasser versetzt. Diese Mischung wurde bei 40°C gerührt, bis kein Ausgangsmaterial mehr detektierbar war. Nach der Entfernung des Lösungsmittels erfolgte die Chromatographie an Kieselgel mit den Lösungsmittelgemischen  $CHCl_3/MeOH/NH_3$  (65/35/5) oder  $CHCl_3/MeOH/NH_3$  (45/45/10) als Eluenten.

Nach der SC wurden die Produkte in wenig  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  gelöst und Aceton zugegeben. Nach dem Abzentrifugieren des weißen Precipitates wurde dieses bei  $63^\circ\text{C}$  über Phosphorpentoxid getrocknet.

#### Methode I

Der Alkohol (0.001 mol) **45a,b,d,e,f,g** oder **h** wurde in 2.0 ml trockenem  $\text{CHCl}_3$  gelöst und mit Triethylamin (0.002 mol) versetzt. Nachdem das Gemisch auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt wurde, erfolgte das Zutropfen von 2-Chloro-2-oxo-1,3,2-dioxophospholan (0.002 mol) in die gerührte, gekühlte Lösung. Diese Mischung wurde dann noch 2h bei RT gerührt. Das ausgefallene Triethylammoniumchlorid wurde abgefiltert und das Filtrat aufkonzentriert. Der zurückbleibende Feststoff wurde in 20.0 ml Ethylmethylketon gelöst und Lithiumbromid (0.70g, 0.004 mol) zugefügt. Nach dem Auflösen des Lithiumbromids wurde die Mischung 6h am Rückfluß gehalten. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt und das zurückbleibende Öl in 16.0ml Diisopropylether gelöst. Dazu gab man 4.0 ml Methanol und 16.0 ml Wasser. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und das Lösungsmittel entfernt. Weiter wie Methode A

#### 16-Hydroxy-hexadec-1-yl-2-(trimethylammonio)-ethylphosphat **46a**

**45a** (0.342g, 0.001mol); Ausbeute: 0.334g (79%) (Methode H) 0.317g (75%) (Methode I), weißes Pulver, Fp.:  $192^\circ\text{C}$   $R_f = 0.2$  (D); (gef.: P, 6.92  $\text{C}_{21}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{NP}\cdot\text{H}_2\text{O}$  ber. P, 7.01%);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500MHz):  $\delta = 1.26-1.38$  (24H, s,  $-\text{CH}_2-$ );  $1.52-1.63$  (4H, m,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$ );  $3.20$  (9H, s,  $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ );  $3.49-3.61$  (4H, m,  $-\text{CH}_2-\text{N}^+$ ,  $-\text{CH}_2-\text{OH}$ );  $3.80-3.85$  (2H, m,  $-\text{CH}_2-\text{OP}$ );  $4.16-4.20$  (2H, m,  $-\text{CH}_2-\text{OP}$ ), ESI-MS: m/z: 424.4 (M+H), 446.5 (M+Na), HPLC: RZ: 22.60 min, Reinheit: 99.43%, Eluent: (F), Fluß: 0.8ml/min

#### 22-Hydroxy-docos-1-yl-2-(trimethylammonio)-ethylphosphat **46b**

**45b** (0.426g, 0.001mol), Ausbeute: 0.370 (73%) (Methode H), 0.381 (75%) (Methode I), weißes Pulver, Fp.:  $175^\circ\text{C}$   $R_f = 0.2$  (D); (gef.: P, 5.72  $\text{C}_{27}\text{H}_{58}\text{O}_5\text{NP}\cdot\text{H}_2\text{O}$  ber. P, 5.89%);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500MHz):  $\delta = 1.27-1.38$  (36H, s,  $-\text{CH}_2-$ );  $1.51-1.63$  (4H, m,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$ );  $3.21$  (9H, s,  $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ );  $3.48-3.62$  (4H, m,  $-\text{CH}_2-\text{N}^+$ ,  $-\text{CH}_2-\text{OH}$ );  $3.80-3.85$  (2H, m,  $-\text{CH}_2-\text{OP}$ );  $4.16-4.23$  (2H, m,  $-\text{CH}_2-\text{OP}$ ), ESI-MS: m/z: 508.3 (M+H), 530.5 (M+Na), HPLC: RZ: 39.26 min, Reinheit: 98.57, Eluent: (F), Fluß: 1ml/min

32-Hydroxy-dotriacont-1-yl-2-(trimethylammonio)-ethylphosphat **46c**

**45d** (0.566g, 0.001mol) Ausbeute: 0.424g (75%) (Methode H) 0.475g (84%) (Methode I), weißes Pulver, Fp.: 135-137°C  $R_f=0.3$  (D); (gef.: P, 4.53 C<sub>37</sub>H<sub>78</sub>O<sub>5</sub>NP\*H<sub>2</sub>O ber. P, 4.65%); <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500MHz):  $\delta = 1.27-1.38$  (56H, s, -CH<sub>2</sub>-); 1.53-1.64 (4H, m, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 3.23-3.24 (9H, s, -N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 3.49-3.61 (4H, m, -CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>, -CH<sub>2</sub>-OH); 3.81-3.86 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-OP); 4.14-4.21 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-OP), ESI-MS: m/z: 648,7 (M+H), 670.9 (M+Na), HPLC: RZ: 15.77 min, Reinheit: 98.81%, Eluent: (F), Fluß: 1ml/min

22-(*sn*-Glycer-3-yl)-docos-1-yl-2-(trimethylammonio)-ethylphosphat **46e**

**45e** (0.456g, 0.001mol); Ausbeute: 0.441g (76%) (Methode H), 0.418g (0.72%) (Methode I) weißes Pulver, Fp.: 149-151°C  $R_f=0.5$  (E); (gef.: P, 4.93 C<sub>30</sub>H<sub>64</sub>O<sub>7</sub>NP\*H<sub>2</sub>O ber. P, 5.16%);  $[\alpha]_D^{22} -0.8$  (c=1, CH<sub>3</sub>OH), <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500MHz):  $\delta = 1.24-1.26$  (36H, s, -CH<sub>2</sub>-); 1.50-1.65 (4H, m, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 3.21-3.23 (9H, s, -N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 3.39-3.57 (6H, m, CH<sub>2</sub>-O); 3.59-3.61 (2H, -CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>), 3.74 (1H, m, -CH-O); 3.84-3.87(2H, m, -CH<sub>2</sub>-OP); 4.22-4.25 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-OP); ESI-MS: m/z: 604.5 (M+Na), HPLC: RZ: 31.73 min, Reinheit: 99.81%, Eluent: (F), Fluß: 0.8ml/min

32-(*sn*-Glycer-3-yl)-dotriacont-1-yl-2-(trimethylammonio)-ethylphosphat **46f**

**45f** (0.596g, 0.001mol); Ausbeute: 0.462g (64%) (Methode H) 0.584g (81%) (Methode I), weißes Pulver,  $R_f=0.5$  (E); Fp.: 136-138°C (gef.: P, 4.01 C<sub>40</sub>H<sub>84</sub>O<sub>5</sub>NP\*H<sub>2</sub>O ber. P, 4.19%);  $[\alpha]_D^{22} -0.7$  (c=1, CH<sub>3</sub>OH), <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500MHz):  $\delta = 1.23-1.25$  (56H, s, -CH<sub>2</sub>-); 1.51-1.65 (4H, m, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 3.20-3.22 (9H, s, -N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 3.40-3.57 (6H, m, -CH<sub>2</sub>-O); 3.59-3.61 (2H, -CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>), 3.74 (1H, m, -CH-O); 3.83-3.87(2H, m, -CH<sub>2</sub>-OP); 4.22-4.25 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-OP); ESI-MS: m/z: 722.8 (M+H), 744.8 (M+Na), HPLC: RZ: 19.40 min, Reinheit: 98.05%, Eluent: (F), Fluß: 1ml/min

22-(*D*-Arabit-1-yl)-docos-1-yl-2-(trimethylammonio)-ethylphosphat **46g**

**45g** (0.556g, 0.001mol); Ausbeute: 0.449g(70%) (Methode H) 0.481g (75%) (Methode I), weißes Pulver, Fp.: 102-104°C  $R_f=0.5$  (E); (gef.: P, 4.58 C<sub>32</sub>H<sub>68</sub>O<sub>9</sub>NP\*H<sub>2</sub>O ber. P, 4.69%);  $[\alpha]_D^{22} -0.9$  (c=1, CH<sub>3</sub>OH), <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD 500MHz):  $\delta = 1.21-1.32$ (36H, s, -CH<sub>2</sub>-); 1.52-1.67 (4H, m, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 3.19-3.21 (9H, s, -N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 3.45-3.59 (4H, 2m, -CH<sub>2</sub>-O); 3.59-3.62 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>); 3.69 (1H, m, CH-O), 3.78 (1H, m, CH-O); 3.82-3.86 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-

OP); 3.99-4.00 (1H, m,  $\underline{\text{CH}}\text{-O}$ ); 4.19-4.21 (2H, m,  $-\underline{\text{CH}}_2\text{-OP}$ ); ESI-MS: m/z: 642.9(M+H), 665.9 (M+Na), HPLC: RZ: 19.80 min, Reinheit: 98.56%, Eluent: (F), Fluß: 1ml/min

32-(D-Arabit-1-yl)-dotriacont-1-yl-2-(trimethylammonio)-ethylphosphat **46h**

**45h** (0.697g, 0.001mol); Ausbeute: 0.499g (64%) (Methode H) 0.531g (68%) (Methode D), weißes Pulver; Fp.: 98-99°C  $R_f = 0.6$  (E); (gef.: P, 3.79  $\text{C}_{42}\text{H}_{88}\text{O}_9\text{NP}\cdot\text{H}_2\text{O}$  ber. P, 3.87%);  $[\alpha]_D^{22} -0.7$  (c=1,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ),  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500MHz):  $\delta = 1.21\text{-}1.32$  (56H, s,  $-\underline{\text{CH}}_2\text{-}$ ); 1.53- 1.66 (4H, m,  $-\underline{\text{CH}}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ ); 3.20-3.22 (9H, s,  $-\text{N}^+(\underline{\text{CH}}_3)_3$ ); 3.46-3.60 (4H, 2m,  $-\underline{\text{CH}}_2\text{-O}$ ); 3.59-3.61 (2H, m,  $-\underline{\text{CH}}_2\text{-N}^+$ ); 3.69 (1H, m,  $\underline{\text{CH}}\text{-O}$ ), 3.78 (1H, m,  $\underline{\text{CH}}\text{-O}$ ); 3.82-3.86 (2H, m,  $-\underline{\text{CH}}_2\text{-OP}$ ); 3.99-4.00 (1H, m,  $\underline{\text{CH}}\text{-O}$ ); 4.19-4.21 (2H, m,  $-\underline{\text{CH}}_2\text{-OP}$ ); ESI-MS: m/z: 782.4(M+H), HPLC: RZ: 19.40 min, Reinheit: 98.05%, Eluent: (F), Fluß: 1ml/min

22-Hydroxy-docos-1-yl-2-(methylammonio)-ethylphosphat **47a**

Verfahrensweise wie für **46**, Quaternierungsmittel: Methylamin 30% in EtOH

**45b** 0.426g (0.001mol), Ausbeute: 0.359g (75%) (Methode H), 0.335 (70%) (Methode D), weißes Pulver, Fp.: 123°C  $R_f = 0.7$  (D); (gef.: P, 5.89  $\text{C}_{27}\text{H}_{58}\text{O}_5\text{NP}\cdot\text{H}_2\text{O}$  ber. P, 6.23%);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500MHz):  $\delta = 1.27\text{-}1.38$  (36H, s,  $-\underline{\text{CH}}_2\text{-}$ ); 1.51-1.63 (4H, m,  $-\underline{\text{CH}}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ ); 3.21-3.30 (3H, s,  $-\text{N}^+\text{H}_2\underline{\text{CH}}_3$ ); 3.51-3.60 (4H, m,  $-\underline{\text{CH}}_2\text{-N}^+$ ,  $-\underline{\text{CH}}_2\text{-OH}$ ); 3.90-4.09 (2H, m,  $-\underline{\text{CH}}_2\text{-OP}$ ); 4.12-4.31 (2H, m,  $-\underline{\text{CH}}_2\text{-OP}$ ), ESI-MS: m/z: 480.7 (M+H), 502.7 (M+Na), HPLC: RZ: 30.52 min, Reinheit: 99.56%, Eluent: (F), Fluß: 1ml/min

22-Hydroxydocos-1-yl-2-(dimethylammonio)-ethylphosphat **47b**

Verfahrensweise wie für **46**, Quaternierungsmittel: Dimethylamin 30% in EtOH

**45b** 0.426g (0.001mol), Ausbeute: 0.395g (80%) (Methode H), 0.375 (76%) (Methode D), weißes Pulver, Fp.: 129-131°C  $R_f = 0.7$  (D); (gef.: P, 5.99  $\text{C}_{27}\text{H}_{58}\text{O}_5\text{NP}\cdot\text{H}_2\text{O}$  ber. P, 6.05%);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500MHz):  $\delta = 1.27\text{-}1.38$  (36H, s,  $-\underline{\text{CH}}_2\text{-}$ ); 1.51-1.63 (4H, m,  $-\underline{\text{CH}}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ ); 3.21-3.30 (6H, s,  $-\text{N}^+\text{H}(\underline{\text{CH}}_3)_2$ ); 3.51-3.60 (4H, m,  $-\underline{\text{CH}}_2\text{-N}^+$ ,  $-\underline{\text{CH}}_2\text{-OH}$ ); 3.90-4.09 (2H, m,  $-\underline{\text{CH}}_2\text{-OP}$ ); 4.12-4.31 (2H, m,  $-\underline{\text{CH}}_2\text{-OP}$ ), ESI-MS: m/z: 494.7 (M+H), 516.7 (M+Na), HPLC: RZ: 21.03 min, Reinheit: 99.76%, Eluent: (F), Fluß: 0.8ml/min

22-Hydroxydocos-1-yl-2-ammonio-ethylphosphat **47c**

Verfahrensweise wie für **46**. Zur Quaternierung wurde der Bromester in 3ml  $\text{CHCl}_3$ /Isopropanol/Acetonitril gelöst und mit 20ml 33%iger Ammoniaklösung versetzt. Das Gefäß wurde mit einer Feder gut verschlossen und 8h bei 60°C gehalten. Weiter wie für **46**.

**45b** 0.426g (0.001mol), Ausbeute: 0.256g (55%) (Methode H), weißes Pulver, Fp.: 129-131°C  $R_f = 0.7$  (D); (gef.: P, 5.89  $\text{C}_{27}\text{H}_{58}\text{O}_5\text{NP}\cdot\text{H}_2\text{O}$  ber. P, 5.74%);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500MHz):  $\delta = 1.27-1.38$  (36H, s,  $-\text{CH}_2-$ ); 1.51-1.63 (4H, m,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$ ); 3.10-3.15 (2H, m,  $-\text{CH}_2-\text{N}^+$ , Kephalin); 3.48-3.62 (2H, m,  $-\text{CH}_2-\text{OH}$ ); 3.80-3.85 (2H, m,  $-\text{CH}_2-\text{OP}$ ); 3.95-4.05 (2H, m,  $-\text{CH}_2-\text{OP}$ ), ESI-MS: m/z: 466.6 (M+H),

 *$\alpha$ - $\omega$ -Bisphosphorylierte, einkettige Verbindungen*

Die Bromethylester der Verbindungen **46b,c** wurden, wie für **46** beschrieben, dargestellt. Die erhaltenen Öle sind dann wie bei **46** mit Trimethylamin bzw. **47c** mit Ammoniak umgesetzt und aufgearbeitet worden.

Die erhaltenen Rohprodukte wurden durch SC an Kieselgel gereinigt. Beginnend mit  $\text{CHCl}_3$ /MeOH/Ammoniak 65/35/5 wurde die Lösungsmittelpolarität bis zu einer Endmischung von  $\text{CHCl}_3$ /MeOH/Ammoniak 50/50/20 erhöht.

## 22-(2-Ammonioethoxy-phosphinato-oxy)-docos-1-yl-2-(trimethylammonio)-ethylphosphat

**48a**

**46b** (0.507g, 0.001mol) Ausbeute: 0.466g (74%) (Methode H), 0.454g (72%) (Methode I) weißes Pulver, Fp.: 147-149°C  $R_f = 0.7$  (E); (gef.: P, 8.99.  $\text{C}_{29}\text{H}_{64}\text{O}_8\text{N}_2\text{P}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ber. P, 9.29%)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500MHz):  $\delta = 1.21-1.31$  (36H, s,  $-\text{CH}_2-$ ); 1.60-1.68 (4H, m,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OP}$ ), 3.10-3.15 (2H, m,  $-\text{CH}_2-\text{N}^+$ , Kephalin); 3.19-3.21 (9H, s,  $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ ); 3.59-3.61 (2H,  $-\text{CH}_2-\text{N}^+$ , Cholin); 3.80-3.87 (4H, m,  $-\text{CH}_2-\text{OP}$ ); 3.95-4.05 (2H, m,  $-\text{CH}_2-\text{OP}$ , Kephalin) 4.19-4.21 (2H, m,  $-\text{CH}_2-\text{OP}$ , Cholin); ESI-MS: m/z: 632.1 (M+H), HPLC: RZ: 30.52 min, Reinheit: 99.56%, Eluent: (G), Fluß: 1ml/min

## 32-(2-Ammonioethoxyphosphinato-oxy)-dotriacont-1-yl-2-(trimethylammonio)-ethylphosphat

**48b**

**46c** (0.649g, 0.001mol) Ausbeute: 0.531g(69%) (Methode H) 0.551g (72%) (Methode I), weißes Pulver, Fp.: 132-135°C  $R_f = 0.7$  (E); (gef.: P, 7.69.  $\text{C}_{39}\text{H}_{84}\text{O}_8\text{N}_2\text{P}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ber. P, 7.86%)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500MHz):  $\delta = 1.21-1.31$  (56H, s,  $-\text{CH}_2-$ ); 1.61-1.67 (4H, m,  $-\text{CH}_2-$

CH<sub>2</sub>-OP), 3.09-3.14 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>, Kephalin); 3.20-3.22 (9H, s, -N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 3.58-3.61 (2H, -CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>, Cholin); 3.81-3.86 (4H, m, -CH<sub>2</sub>-OP); 3.94-4.03 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-OP, Kephalin) 4.18-4.20 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-OP, Cholin); ESI-MS: m/z: 772.3 (M+H), 795.3 (M+Na)

#### Dotriaconta-1,1'-diyl-bis-[2-(trimethylammonio)-ethylphosphat] **49**

**46c** (1.0g, 0.0015 mol). Bedingt durch die schlechte Löslichkeit in CHCl<sub>3</sub> waren 40ml des Lösungsmittels notwendig. Ausbeute: 0.25g (20%) R<sub>f</sub>= 0.2 (C) <sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD, 500MHz): δ = 1.19-1.40 (58H, m, -CH<sub>2</sub>-), 1.59-1.62 (4H, m, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OP), 3.18-3.20 (18H, s, -N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.50-3.59 (4H, m, -CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>), 3.80-3.85 (4H, m, -CH<sub>2</sub>-OP), 4.16-4.21 (4H, m, CH<sub>2</sub>-OP), ESI-MS: m/z: 813.7 (M+H), 835.6 (M+Na)

#### 3,4:5,6-Di-O-isopropyliden-D-glucitol **52**

Methyl-3,4:5,6-di-O-isopropyliden-2-O-acetyl-gluconat **31** wurde entsprechend<sup>89</sup> dargestellt und (6g, 0.01mol) in 25 ml trockenem Ether gelöst. Diese Lösung wurde zu einer gerührten, gekühlten Suspension von LiAlH<sub>4</sub> (0.72g, 0.02 mol) in 5ml Ether getropft. Nach 5h-igem Rühren am Rückfluß wurden 30ml Wasser vorsichtig zugetropft, die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die wäßrige Phase wurde nachfolgend noch 48h mit Hilfe eines Perforators einer kontinuierlichen flüssig-flüssig Extraktion mit Ether als Extraktionsmittel unterzogen. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt, der verbleibende Rest getrocknet (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) und ohne weitere Charakterisierung eingesetzt.

#### 2,3:4,5-Di-O-isopropyliden-D-arabit **53**

2,3:4,5-Di-O-isopropyliden-aldehydo-D-arabinose (2.30g, 0.01mol) wurde in 30ml Methanol vorgelegt und (1.13g, 0.03mol) Natriumborhydrid zugegeben. Die Mischung wurde 18h bei 60-65°C gehalten und überschüssiges Reagenz durch Zugabe von Wasser hydrolysiert. Die Mischung wurde aufkonzentriert und zwischen Wasser (30ml) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70ml) verteilt. Die organische Phase wurde zweimal mit 10%-iger Ammoniumsulfatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet, und durch SC mit einem Heptan/Ether-Gradienten gereinigt. Ausbeute: (2.03g, 90%), sirupöse Flüssigkeit, R<sub>f</sub>= 0.3 (C); (gef.: C, 56.75; H, 8.72. C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> ber. C, 56.88; H, 8.68%), ESI-MS 233.5(M+H) 255.2 (M+Na)

### 4.3.5 Synthese der Archaeobakterienmodellipide mit verzweigter Hauptkette

#### SYNTHESTRATEGIE 1

11-(1,2-O-Isopropyliden-*sn*-glycero-3-yl)-undecansäure-tert.-butylester **54** (Methode A)  
**9a** (12.9g, 0.0977mol), **26** (31.36g, 0.0977mol), KOtBu (10.96g, 0.0977mol), 50ml THF, 200ml Toluol, 200ml Wasser, Ausbeute: 20.14g (60%), klares Öl,  $R_f = 0.5$  (B), (gef.:C, 66.83; H, 10.23 C<sub>21</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub> ber.:C 67.74, H, 10.75%) ESI-MS: 395.5 (M+H)

#### 11-(1,2-O-Isopropyliden-*sn*-glycero-3-yl)-undecanal **55**

**54** (9g, 0.0241mol) wurde in 40ml trockenem Ether gelöst und zu LiAlH<sub>4</sub> (1.0g, 0.0265mol), in 5ml Ether suspendiert, getropft. Nach Beendigung der exothermen Reaktion wurde noch 2h am Rückfluß gekocht und die Reaktion mit DC verfolgt (Laufmittel C). Bei Vollständigkeit der Reaktion wurden einige Tropfen Wasser und 60ml gesättigte NH<sub>4</sub>Cl-Lösung zugegeben. Das Gemisch wurde in einen Scheidetrichter überführt und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wurde noch einmal mit 100ml Ether ausgeschüttelt. Danach wurden die organischen Phasen vereinigt, getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der verbleibende Rest wurde in 30ml trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und mit PCC (13.58g, 0.0361mol) versetzt. Dabei wurde die Vollständigkeit der Reaktion wiederum über DC (Laufmittel C) verfolgt. Nach vollständigem Umsatz wurden 50ml Wasser zugefügt und ausgeschüttelt, die wäßrige Phase wurde entfernt und das Lösungsmittel verdampft. Das Gemisch wurde danach in wenig CHCl<sub>3</sub> aufgenommen und über eine kurze Säule chromatographiert. (Laufmittel: Heptan/Chloroform 1:1). Der erhaltene Aldehyd wurde mit DC auf Reinheit geprüft und ohne weitere Charakterisierung eingesetzt.

#### 1-O-Benzyl-2-O-hexadecyl-3-(undec-10-en-1-yl)-glycerol **56** (Methode C)

**22** (16.8g, 0.0413mol), **13** (10.62g, 0.0454mol), NaH (1.188g, 0.0495mol), 200ml Toluol, 200ml Wasser; Ausbeute: 15.19g (60%), klares Öl,  $R_f = 0.5$  (B), (gef.:C, 79.38; H, 11.98 C<sub>37</sub>H<sub>66</sub>O<sub>3</sub> ber.:C 79.72 H, 11.98 %) ESI-MS: 581.2 (M+H)

#### 11-(1-O-Benzyl-2-O-hexadecyl-glycer-3-yl)-undecan-2-on **57** (Methode A)

**22** (11.5g, 0.0283mol), **28** (13.1g, 0.0424mol) KOtBu (3.17g, 0.0283mol) 150ml THF, 200ml Toluol, 300ml Wasser,

Das Rohprodukt wurde isoliert, in 200ml MeOH aufgenommen, mit ca. 0.2g TosOH versetzt und 2h bei 40°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt der Rest in 200ml CHCl<sub>3</sub>



aufgenommen und 200ml Wasser zugefügt. Die wäßrige Phase wurde verworfen. Die organische Phase wurde getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Danach wurde das Gemisch durch SC an einem Heptan/Ether-Gradienten getrennt.

Ausbeute: 4.87g (30%), klares Öl,  $R_f = 0.3$  (B), (gef.:C, 76,90; H, 11.65  $C_{37}H_{66}O_4$  ber.:C 77.32 H, 11.42 %);  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 0.80-0.82$  (3H, t,  $-CH_3$ ), 1.20-1.29 (38H, s,  $-CH_2-$ ), 1.51-1.59 (4H, m,  $-CH_2-CH_2O$ ), 2.15-2.17 (2H, s,  $-C(=O)-CH_3$ ), 2.35-2.40 (2H, m,  $-CH_2-C=O$ ) 3.39-3.61 (9H, m,  $-CH-O$ ,  $CH_2-O$ ), 4.51-4.53 (2H, s,  $-CH_2-Bz$ ), 7.20-7.25 (5H, m,  $-C_6H_5$ ) ESI-MS: 575.2 (M+H), 581.0 (M+Li), 597.6 (M+Na), 613.4 (M+K)

1-O-Benzyl-2-O-hexadecyl-3-[11-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)--undecan-1-yl]-glycerol **58**  
(Methode C)

**22** (12.5g, 0.030mol), **15** (16.1g, 0.03916mol), NaH (1.08g, 0,0451mol), 200ml Toluol, 300ml Wasser; Ausbeute: 10.0g (50%), klares Öl,  $R_f = 0.7$  (C), (gef.:C, 75,82 H, 11.95  $C_{42}H_{66}O_3$  ber.:C 76.24 H, 11.49 %); ESI-MS: 662.2 (M+H),

12-(1-O-Benzyl-2-O-hexadecyl-glycer-3-yl)-dodecan-2-on **59**

**58** (9g, 0.0136mol) wurde in 50ml MeOH gelöst und 0.1g TosOH zugefügt. Das Reaktionsgeschehen wurde mit Hilfe von DC (Laufmittel C) verfolgt und das Gemisch solange bei 40°C gerührt, bis der Ausgangsstoff vollständig umgesetzt war. Das Lösungsmittel wurde entfernt der verbleibende Rest in 50ml  $CHCl_3$  aufgenommen und 50ml Wasser zugefügt. Die wäßrige Phase wurde nach dem Ausschütteln entfernt und der Vorgang noch einmal wiederholt. Danach wurde die organische Phase getrocknet ( $Na_2SO_4$ ) und das Lösungsmittel entfernt. Der verbleibende Rest wurde in 30ml getrocknetem  $CH_2Cl_2$  aufgenommen und portionsweise mit PCC (4.39g, 0.0204mol) versetzt und gerührt. Dabei wurde die Vollständigkeit der Reaktion wiederum über DC (Laufmittel C) verfolgt. Nach vollständigem Umsatz wurden 30ml Wasser zugefügt und ausgeschüttelt, die wäßrige Phase entfernt und das Lösungsmittel verdampft. Das Gemisch wurde danach in wenig  $CHCl_3$  aufgenommen und über eine kurze Säule chromatographiert. (Laufmittel: Heptan/Chloroform 1:1). Der erhaltene Aldehyd wurde nach der gründlichen Entfernung des Lösungsmittels sofort in getrocknetem Ether gelöst und gekühlt. Dazu wurde MeMgI, frisch hergestellt aus Mg (0.326g, 0.0136mol) und MeI (1.94g, 0.0136mol) getropft. Nach Beendigung der exothermen Reaktion wurde noch 1h bei RT gerührt und dann in 200ml gesättigter  $NH_4Cl$ -Lösung hydrolysiert. Die Etherphase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase noch zweimal mit je

150ml Ether extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und das Lösungsmittel entfernt. Der verbleibende Rest wurde in 30ml getrocknetem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und mit PCC (4.39g, 0.0204mol) versetzt und gerührt. Dabei wurde die Vollständigkeit der Reaktion wiederum über DC (Laufmittel C) verfolgt. Nach vollständigem Umsatz wurden 30ml Wasser zugefügt und ausgeschüttelt, die wäßrige Phase wurde entfernt und das Lösungsmittel verdampft. Der verbleibende Rest wurde in wenig  $\text{CHCl}_3$  gelöst und durch SC an einem Heptan/Chloroform-Gradienten gereinigt. Ausbeute: 4.87g (32%), klares Öl,  $R_f = 0.3$  (B), (gef.: C, 76,72; H, 11,45  $\text{C}_{38}\text{H}_{68}\text{O}_4$  ber.: C 77,55 H, 11,56 %);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.80-0.82$  (3H, t,  $-\text{CH}_3$ ),  $1.20-1.29$  (40H, s,  $-\text{CH}_2-$ ),  $1.51-1.59$  (4H, m,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O}$ ),  $2.15-2.17$  (2H, s,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ ),  $2.35-2.40$  (2H, m,  $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$ )  $3.39-3.61$  (9H, m,  $-\text{CH}-\text{O}$ ,  $\text{CH}_2-\text{O}$ ),  $4.51-4.53$  (2H, s,  $-\text{CH}_2-\text{Bz}$ ),  $7.20-7.25$  (5H, m,  $-\text{C}_6\text{H}_5$ ) ESI-MS: 589.2 (M+H), 611.5 (M+Na)

#### *Grignardkupplung von $\alpha,\omega$ -Dibromalkanen mit Aldehyd- und Methylketonkomponenten*

##### **1,1'-Bis-(1,2-O-isopropyliden-*sn*-glycero-3-yl)-dotriacontan-11,11'-diol **60****

Frisch geschlagenes Magnesium (0.202g, 0.0084mol) wurde unter Argon gerührt ein Iodkristall zugefügt und bis zum Auftreten von Ioddämpfen erhitzt. Danach wurden 1ml trockener Ether zugefügt und 1,12-Dibrom-decan **1** (1.20g, 0.0042mol), in 30ml Ether gelöst, zugetropft. Nach dem Abklingen der exothermen Reaktion wurde noch 2h am Rückfluß gekocht und danach mit Eis auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt. Danach wurde **55** (2.0g, 0.0067mol), gelöst in 20ml Ether, zugetropft. Die entstandene breiige Masse wurde auf RT gebracht, noch 2h gerührt und über Nacht bei RT belassen. 100ml gesättigte  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung wurden zugefügt und das Gemisch in einen Scheidetrichter überführt und ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde abgetrennt, das Lösungsmittel entfernt und das Gemisch danach durch SC an einem Heptan/Ether-Gradienten getrennt. Ausbeute: 0.78g (25%) farbloses Öl., (gef.: C, 70.34; H, 12.51.  $\text{C}_{44}\text{H}_{86}\text{O}_8$  ber. C, 71.15; H, 11.59%);  $R_f = 0.5$  (C); ESI-MS: m/z: 743.8 (M+H)

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

**60** (0.7g, 0.943mmol) wurde in 10ml trockenem  $\text{CHCl}_3$  gelöst und gekühlt. Danach wurden nacheinander  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  (0.216g, 0.00188mol) und trockenes Pyridin (0.15g, 0.00188mol) zugefügt. Nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle Laufmittel C) wurden 1.25ml eisgekühlte 3N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  zugefügt und die organische Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde noch zweimal mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert und die organischen Phasen vereinigt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der verbleibende Rest über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet.

Nach der Trocknung wurde der Rest in 20ml trockenem Ether aufgenommen und zu  $\text{LiAlH}_4$  (71.4mg, 0.00188mol), suspendiert in 5ml Ether, getropft. Nach vollständiger Umsetzung wurden 10ml Wasser zugetropft und die wäßrige Phase vorsichtig mit verd.HCl neutralisiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und das Lösungsmittel entfernt. Der verbleibende Rest wurde in 5ml MeOH suspendiert und 0.1g TosOH zugefügt. Nach vollständiger Umsetzung wurde das Lösungsmittel entfernt, der verbleibende Rest in wenig MeOH aufgenommen und mit Heptan überschichtet. Der gebildete Niederschlag wurde abgetrennt und getrocknet. Ausbeute: 77.2mg (13%), (gef.: C, 71.94; H, 12.31.  $\text{C}_{38}\text{H}_{78}\text{O}_6$  ber. C, 72.38; H, 12.38%);  $R_f = 0.1$  (C); ESI-MS: m/z: 743.8 (M+H)

#### 11,11'-Dimethyl-dotriacontan-11,11'-diol **62**

Frisch geschlagenes Mg (0.566g, 0.0233mol) wurde mit einem Iodkristall unter Argon gerührt und kurz erwärmt, bis Ioddämpfe sichtbar wurden. Danach wurde langsam 1,10-Dibromdecan **2** (3.18g, 0.0106mol) in 40ml trockenem Ether unter leichter Eiskühlung zugetropft. Je nach Heftigkeit der Reaktion wurde die Kühlung belassen oder entfernt und die Reaktion am leichten Rückfluß gehalten. Nach dem Abklingen der exothermen Reaktion wurde noch 2h am leichten Rückfluß gerührt. Danach wurde vom überschüssigen Magnesium abdekantiert und das Lösungsmittel abgezogen. Das verbleibende Grignardreagenz wurde in 400ml THF aufgenommen, unter Eiskühlung gerührt und **11** (8.58g, 0.0466mol) in 30ml THF zugetropft. Die sofort gebildete weiße Masse wurde noch 2h bei RT gerührt. Die Mischung wurde aufkonzentriert, in 300ml  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung gegossen und 200ml Ether zugefügt. Danach wurde die Etherphase abgetrennt und die verbleibende wäßrige Phase noch zweimal mit derselben Menge Ether extrahiert. Die beiden Etherphasen wurden vereinigt, getrocknet, das Lösungsmittel entfernt, das Gemisch auf eine SC-Säule gebracht und mit einem Heptan/Ether-Gradienten getrennt. 2.43g, (45%), farbloses Öl., (gef.: C, 79.64; H, 13.51.  $\text{C}_{34}\text{H}_{70}\text{O}_2$  ber. C, 80.00; H, 13.72%);  $R_f = 0.6$  (C); ESI-MS: m/z: 533.6 (M+Na)

#### 10,10'-Dimethyl-dotriacontan-9,9'-dien-1,1'-diyl-oxy-bis-(1-benzyloxy-2-hexadecyl-oxypropan) **63**

Verfahrensweise wie für **62** beschrieben. Mg (0.101g, 5.65mmol), **1** (0.92g, 2.82mmol), **57** (3.25g, 5.65mmol), 10ml Ether, 100ml THF 7.5ml THF, 75ml  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung, 75ml Ether  
Das erhaltene Gemisch wurde in 25ml trockenem Toluol aufgenommen, mit 0.05g Phtalsäureanhydrid versetzt und 2h am Rückfluß gehalten. 10ml Wasser wurden zugefügt und

die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und das Lösungsmittel entfernt. Vom erhaltenen Gemisch wurden zunächst die ungesättigten Bestandteile durch SC mit einem Heptan/Ether-Gradienten abgetrennt, diese dann noch einmal durch eine SC an einem Heptan/Ether-Gradienten feinchromatographiert. Ausbeute: 0.724g (20%) farbloses Öl., (gef.: C, 80.34, H, 11.31.  $\text{C}_{86}\text{H}_{154}\text{O}_6$  ber. C, 80.49; H, 11.85%);  $R_f = 0.6$  (C);  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$ :  $\delta = 0.85\text{-}0.91$  (6H, t,  $-\text{CH}_3$ ),  $1.13\text{-}1.41$  (92H, s,  $-\text{CH}_2-$ ),  $1.50\text{-}1.63$  (14H, m,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ ,  $\text{CH}_3\text{-CH=}$ ),  $1.95\text{-}2.05$  (8H, m,  $-\text{CH}_2\text{-C=C-}$ ),  $3.39\text{-}3.61$  (18H, m,  $-\text{CH}_2\text{-O}$ ,  $-\text{CH-O}$ ),  $4.51\text{-}4.52$  (4H, s,  $-\text{CH}_2\text{-Bz}$ ),  $5.09\text{-}5.12$  (2H, m,  $-\text{CH=C-}$ ),  $7.31\text{-}7.38$  (10H, m,  $-\text{C}_6\text{H}_5$ ) ESI-MS: m/z: 1307.4 (M+Na), 1322.6 (M+K)

10,10'-Dimethyl-dotriacontan-1,1'-diyl-oxy-bis-(2-hexadecyl-oxy-1-hydroxy-propan) **64**  
**63** (0.7g, 0.54mmol) wurden in 5ml Essigester/EtOH (0.2:1) gelöst und zu aktiviertem 0.1g Platinmohr, suspendiert in einer Schüttelente in 10ml EtOH unter  $\text{H}_2$ -Atmosphäre, gegeben, und 24h geschüttelt. Danach wurde filtriert und das Filtrat eingengt. Der verbleibende Rest wurde in 5ml Essigester/EtOH (0.2:1) gelöst und zu 0.1g Pd-Kohle, suspendiert in einer Schüttelente in 10ml EtOH unter  $\text{H}_2$ -Atmosphäre, gegeben. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle, Laufmittel C) wurde abfiltriert und das Filtrat eingengt. Der verbleibende Rest wurde in wenig  $\text{CHCl}_3$  aufgenommen und über SC an einem Heptan/ $\text{CHCl}_3$ -Gradienten chromatographiert. Ausbeute: 0.5g (83%) farbloses Öl., (gef.: C, 79.15, H, 10.31  $\text{C}_{72}\text{H}_{146}\text{O}_6$  ber. C, 78.04; H, 13.18%);  $R_f = 0.6$  (C);  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$ :  $\delta = 0.79\text{-}0.83$  (6H, d -  $\text{CH}_3$ ),  $0.85\text{-}0.91$  (6H, t,  $-\text{CH}_3$ ),  $1.18\text{-}1.29$  (106H, s,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{HC-CH}_3$ ),  $1.50\text{-}1.63$  (10H, m,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ ),  $3.39\text{-}3.61$  (18H, m,  $-\text{CH}_2\text{-O}$ ,  $-\text{CH-O}$ ), ESI-MS: m/z: 1108.4 (M+H), 1130.2 (M+Na), 1146.1 (M+K)

## SYTHESESTRATEGIE 2

10-Methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-hexadecan **65**  
**7** (11.32g, 0.0384mol) wurde in das entsprechende Grignardreagenz überführt. Weiter wie für **41**. Mg (0.96g, 0.04mol), 20ml Ether, 40ml THF, **19** (6g, 0.029mol)  
Ausbeute: 4.93g (50%), klare Flüssigkeit,  $R_f = 0.4$  (B);(gef.: C, 71.64; H, 12.21.  $\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{O}_2$  ber. C, 72.64; H, 12.94%);  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta = 0.79\text{-}0.83$  (3H, d -  $\text{CH}_3$ ),  $0.85\text{-}0.91$  (3H, t,  $-\text{CH}_3$ ),  $1.18\text{-}1.29$  (27H, s,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{HC-CH}_3$ ),  $1.45\text{-}1.88$  (6 H, m,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ ),  $3.32\text{-}3.40$  (1H, m, -

HCH-O), 3.45-3.51 (1H, m, -HCH-O), 3.68-3.75 (1H, m, -HCH-O), 3.83-3.89 (1H, m, -HCH-O), 4.55-4.57 (1H, t, O-CH-O); ESI-MS: m/z 363.3 (M+Na),

#### 10-Methylhexadecyl-methansulfonsäureester **66**

**65** (2.72g, 0.008mol) wurden in 50ml MeOH suspendiert und 0.2g TosOH zugegeben. Nach vollständigem Umsatz (DC Laufmittel C) wurde das Lösungsmittel entfernt und 50ml CHCl<sub>3</sub> sowie 50ml Wasser zugegeben. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), eingeeengt und das Gemisch über SC an einem Heptan/Chloroform-Gradienten getrennt.

MesCl (0.916g, 0.008mol), DMAP (0.976g, 0.008mol), 50ml CHCl<sub>3</sub>, 50ml Wasser, Ausbeute: 2.53g (97%), weißer Feststoff, R<sub>f</sub> = 0.7 (C)

#### 1-O-Benzyl-2-O-hexadecyl-3-O-trityl-*sn*-glycerol **67** (Methode C)

**25** (3.7g, 0.00872mol), Hexadecylbromid (2.92g, 0.00959mol), NaH (0.230g, 0.00959mol), 20ml Toluol, 30ml Wasser; Ausbeute: 2.1g (40%), klares Öl, R<sub>f</sub> = 0.4 (B) ESI-MS: 671.4 (M+Na)

#### 1-O-Benzyl-2-O-(10-methyl-hexadec-1-yl)-3-O-trityl-*sn*-glycerol **68** (Methode C)

**25** (4.24g, 0.01mol) **67** (2.8g, 0.00838mol), NaH (0.24g, 0.01 mol), 20ml Toluol, 30ml Wasser; Ausbeute: 2.68g (40%), klares Öl, R<sub>f</sub> = 0.4 (B) ESI-MS: 686.4 (M+Na)

#### *Detritylierung mit BF<sub>3</sub>\*Et<sub>2</sub>O/MeOH*<sup>115</sup>

Die geschützte Verbindung wurde in trockenem Methanol suspendiert und BF<sub>3</sub>\*Et<sub>2</sub>O/MeOH über ein Septum zugefügt. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt (Laufmittel C). Nach vollständiger Umsetzung wurden Ether und Wasser zugefügt und ausgeschüttelt. Nach Neutralisation der wäßrigen Phase wurde die organische Phase abgetrennt und getrocknet. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt und der verbleibende Rest durch SC an Kieselgel mit einem Heptan/Chloroform-Gradienten gereinigt.

1-O-Benzyl-2-O-hexadecyl-*sn*-glycerol **69**

**67** (2.0g, 0.00308mol), 0.5ml BF<sub>3</sub>\*Et<sub>2</sub>O, 5ml MeOH, 100ml Ether, 100ml Wasser, Ausbeute: 1.10g (84%), klares Öl, R<sub>f</sub> = 0.5 (C), (gef.:C, 76,12 H, 11.85 C<sub>26</sub>H<sub>46</sub>O<sub>3</sub> ber.:C 76.84 H, 11.33 %); ESI-MS: 407.2 (M+H)

1-O-Benzyl-2-O-(10-methyl-hexadec-1-yl)-*sn*-glycerol **70**

**68** (2.0g 0.0045mol), 0.5ml BF<sub>3</sub>\*Et<sub>2</sub>O, 5ml MeOH, 100ml Ether, 100ml Wasser, Ausbeute: 10.0g (80%), klares Öl, R<sub>f</sub> = 0.5 (C), (gef.:C, 76,13 H, 11.75 C<sub>27</sub>H<sub>48</sub>O<sub>3</sub> ber.:C 76.94 H, 11.40 %); ESI-MS: 421.2 (M+H)

10,10'-Dimethyl-dotriaconta-1,1'-diyl-bis-methansulfonsäureester **71**

Methode wie für **66**

**38** (1.0g, 0.0019mol), MesCl (0.89g, 0.0078mol), DMAP (0.358g, 0.0078mol), 50ml CHCl<sub>3</sub>, 50ml Wasser, Ausbeute: 1.2g (97%), weißer Feststoff, R<sub>f</sub> = 0.7 (C), ESI-MS: 698.2 (M+Na)

## 10,10'-Dimethyl-dotriacontan-1,1'-diyl-oxy-bis-(1-benzyloxy-(2S)-2-hexadecyl-oxy-propan)

**72** Methode (C)

**69** (0.853g, 2.10mmol), **71** (0.40g, 0.60mmol), NaH (0.0504g, 2.15mmol), 5ml Toluol, 10ml Wasser,

Ausbeute: 0.231g (30%) farbloses Öl., (gef.: C, 81.15, H, 11.21 C<sub>86</sub>H<sub>156</sub>O<sub>6</sub> ber. C, 80.37; H, 12.14%); R<sub>f</sub> = 0.2 (B); <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 500MHz): δ = 0.79-0.83 (6H, d -CH<sub>3</sub>), 0.85-0.91 (6H, t, -CH<sub>3</sub>), 1.18-1.29 (106H, s, -CH<sub>2</sub>-, -HC-CH<sub>3</sub>), 1.50-1.63 (10H, m, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 3.39-3.61 (18H, m, -CH<sub>2</sub>-O, -CH-O), 4.51-4.52 (4H, s, -CH<sub>2</sub>-Bz), 7.31-7.38 (10H, m, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ESI-MS: m/z: 1310.2 (M+Na),

10,10'-Dimethyl-dotriacontan-1,1'-diyl-oxy-bis-[1-benzyloxy-(2S)-2-(10-methyl-hexadecyl)-oxy-propan] **73**

**70** (0.90g, 2.14mmol), **68** (0.407g, 0.61mmol), NaH (0.051g, 2.14mmol), 5ml Toluol, 10ml Wasser,

Ausbeute: 0.200g (%) farbloses Öl., (gef.: C, 80.14, H, 11.31 C<sub>88</sub>H<sub>160</sub>O<sub>6</sub> ber. C, 80.48; H, 12.19%); R<sub>f</sub> = 0.2 (B); <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 500MHz): δ = 0.79-0.83 (6H, d -CH<sub>3</sub>), 0.85-0.91 (12H, t, -CH<sub>3</sub>), 1.18-1.29 (104H, s, -CH<sub>2</sub>-, -HC-CH<sub>3</sub>), 1.50-1.63 (10H, m, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 3.39-

3.61 (18H, m,  $-\underline{\text{CH}}_2\text{-O}$ ,  $-\underline{\text{CH}}\text{-O}$ ), 4.51-4.52 (4H, s,  $-\underline{\text{CH}}_2\text{-Bz}$ ), 7.31-7.38 (10H, m,  $-\text{C}_6\text{H}_5$ ) ESI-MS: m/z: 1337.9 (M+2H+Na),

#### *Debenzylierung mit Pd C*

Die geschützte Verbindung wurde in 5ml Essigester/EtOH (0.2:1) gelöst und zu 0.1g Pd C, suspendiert in 10ml EtOH unter  $\text{H}_2$ -Atmosphäre, gegeben. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle, Laufmittel C) wurde abfiltriert und das Filtrat eingengt. Der verbleibende Rest wurde in wenig  $\text{CHCl}_3$  aufgenommen und über SC an einem Heptan/ $\text{CHCl}_3$ -Gradienten chromatographiert.

10,10'-Dimethyl-dotriacontan-1,1'-diyl-oxy-bis-((2S)-2-hexadecyl-oxy-1-hydroxy-propan) **74**  
**72** (0.2g, 0.15mmol), Ausbeute: 0.15g (90%) farbloses Öl., (gef.: C, 79.23, H, 11.71  $\text{C}_{72}\text{H}_{146}\text{O}_6$  ber. C, 78.04; H, 13.18%);  $R_f = 0.6$  (C);  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$ :  $\delta = 0.79\text{-}0.83$  (6H, d  $-\underline{\text{CH}}_3$ ), 0,85-0.91 (6H, t,  $-\underline{\text{CH}}_3$ ), 1.18-1.29 (106H, s,  $-\underline{\text{CH}}_2$ -,  $-\underline{\text{HC}}\text{-CH}_3$ ), 1.50-1.63 (10H, m,  $-\underline{\text{CH}}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ ), 3,39-3.61 (18H, m,  $-\underline{\text{CH}}_2\text{-O}$ ,  $-\underline{\text{CH}}\text{-O}$ ), ESI-MS: m/z: 1130.3 (M+Na), 1146.0 (M+K)

10,10'-Dimethyl-dotriacontan-1,1'-diyl-oxy-bis-[(2S)-2-(10-methyl-hexadecyl)-oxy-1-hydroxy-propan] **75**

**73** (0.1g, 0.076mmol), Ausbeute: 0.15g (90%) farbloses Öl., (gef.: C, 79.15, H, 11.65  $\text{C}_{74}\text{H}_{150}\text{O}_6$  ber. C, 78.30; H, 13.22%);  $R_f = 0.6$  (C);  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$ :  $\delta = 0.79\text{-}0.83$  (12H, d,  $-\underline{\text{CH}}_3$ ), 0,85-0.91 (6H, t,  $-\underline{\text{CH}}_3$ ), 1.18-1.29 (104H, s,  $-\underline{\text{CH}}_2$ -,  $-\underline{\text{HC}}\text{-CH}_3$ ), 1.50-1.63 (10H, m,  $-\underline{\text{CH}}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ ), 3,39-3.61 (18H, m,  $-\underline{\text{CH}}_2\text{-O}$ ,  $-\underline{\text{CH}}\text{-O}$ ), ESI-MS: m/z: 1136.7 (M+2H), 1158.0 (M+H+Na), 1174.3 (M+K)

#### *Phosphorylierung*

10,10'-Dimethyl-dotriacontan-1,1'-diyl-oxy-bis-(((2S)-2-hexadecyl-oxy-prop-1-yl-oxy)-phosphocholin] **76**

Methode wie für Verbindung **40**

$\text{Br}(\text{CH}_2)_2\text{OP}(\text{O})\text{Cl}_2$  (0.262g, 1.084mmol) in 0.62ml  $\text{CHCl}_3$ , TEA (0.259ml, 1.897mmol) in 0.3ml  $\text{CHCl}_3$ , **74** (0.12g, 0.1084mmol) in 1ml  $\text{CHCl}_3$ ; Aufarbeitung: 2ml THF, 0.2ml Wasser dann 10ml  $\text{CHCl}_3$  und 2.5ml Wasser.

Ausbeute: 0.11g (70%)  $R_f = 0.4$  (E) (gef.: P, 4.11  $C_{82}H_{172}O_{12}N_2P_2 \cdot 2H_2O$  ber. P, 4.20%)<sup>1</sup> H-NMR( $CD_3OD$ , 500MHz):  $\delta = 0.79-0.83$  (6H, d,  $-CH_3$ ), 0,85-0.91 (6H, t,  $-CH_3$ ), 1.18-1.29 (106H, s,  $-CH_2-$ ,  $-HC-CH_3$ ), 1.50-1.63 (10H, m,  $-CH_2-CH_2-O$ ), 3.18-3.20 (18H, s,  $-N^+(CH_3)_3$ ), 3,39-3.61 (22H, m,  $-CH_2-O$ ,  $-CH-O$ ,  $-CH_2-N^+$ ), 3.80-3.85 (4H, m,  $-CH_2-OP$ ), 4.16-4.21 (4H, m,  $CH_2-OP$ ), ESI-MS: m/z: 719.8( $M^{2+}+H$ ), 1437.6 (M+H), 1438.6 (M+2H), HPLC: RZ: 33.22min, Reinheit: 99.76%, Eluent: (G), Fluß: 1.2ml/min

10,10'-Dimethyl-dotriacontan-1,1'-diyl-oxy-bis-[[*(2S)*-2-(10-methyl-hexadecyl)-oxy-prop-1-yl-oxy]-phosphocholin] **77**

Methode wie für Verbindung **40**

$Br(CH_2)_2OP(O)Cl_2$  (0.148g, 0.61mmol) in 0.5ml  $CHCl_3$ , TEA(0.128ml, 0.91mmol) in 1.5ml 0.3ml  $CHCl_3$ , **75** (0.07g, 0.061mmol) in 1ml  $CHCl_3$ ; Aufarbeitung: 20ml THF, 10ml Wasser dann 40ml  $CHCl_3$  und 10ml Wasser.

Ausbeute: 0.0608g (68%)  $R_f = 0.4$  (E) (gef.: P, 4.01  $C_{84}H_{176}O_{12}N_2P_2 \cdot 2H_2O$  ber. P, 4.12%)<sup>1</sup> H-NMR( $CD_3OD$ , 500MHz):  $\delta = 0.79-0.83$  (12H, d,  $-CH_3$ ), 0,85-0.91 (6H, t,  $-CH_3$ ), 1.18-1.29 (104H, s,  $-CH_2-$ ,  $-HC-CH_3$ ), 1.50-1.63 (10H, m,  $-CH_2-CH_2-O$ ), 3.18-3.20 (18H, s,  $-N^+(CH_3)_3$ ), 3,39-3.61 (22H, m,  $-CH_2-O$ ,  $-CH-O$ ,  $-CH_2-N^+$ ), 3.80-3.85 (4H, m,  $-CH_2-OP$ ), 4.16-4.21 (4H, m,  $CH_2-OP$ ) ESI-MS: m/z: 1466.2 (M+2H), HPLC: RZ: 31.22min, Reinheit: 99.43%, Eluent: (G), Fluß: 1.2ml/min



---

## 5 Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> C.R.Woese, O.Kandler, M.L.Wheelis, Proc.Natl.Acad.Sci.USA, (1990), 87, 4576-4579
- <sup>2</sup> O.Kandler, The Archaeobacteria: Biochemistry and Biotechnology eds. M.J.Danson,D.W.Hough, G.G.Lunt, London, Portland Press (1992), 195-207
- <sup>3</sup> S.Bauer, K.Heckmann, L.Six, C.Strobl, Desalination (1983), 46, 369-378
- <sup>4</sup> K.Ring, B.Henkel, A.Valenteijn, R.Gutermann, Liposomes as Drug Carriers ed.K.H.Schmidt,Georg-Thieme-Verlag Stuttgart (1986), 100-123
- <sup>5</sup> T.A.Langworthy, Biochim.Biophys.Acta (1977), 487, 37-50
- <sup>6</sup> M.DeRosa, A.Gambacorta, Progress in Lipid Research, (1988), 27, 153-175
- <sup>7</sup> A.Gulik, V.Luzatti, M.DeRosa, A.Gambacorta, J.Mol.Biol. (1985), 183, 131-149
- <sup>8</sup> M.DeRosa, A.Gambacorta, A.Gliozzi, Microbiol.Rev., (1986), 50, 1, 70-80
- <sup>9</sup> G.D.Sprott, Journal of Bioenergetics and Biomembranes, (1992), 24, 555-566
- <sup>10</sup> A.Gambacorta, A.Tricone, B.Nicolaus, L.Lama, M.DeRosa Systematic and Applied Microbiology (1994), 16, 518-527
- <sup>11</sup> T.A.Langworthy, T.G.Tornabene, G.Holzer, Zentralbl.Bakteriol.Mikrobiol. Hyg. Abt.1 OrigC (1982), 3, 228-244
- <sup>12</sup> D.Blöcher, L.Six, R.Gutermann, B.Henkel, K.Ring, Biochim.Biophys.Acta (1985), 818, 333-342
- <sup>13</sup> D.Blöcher, H.-J.Freisleben, K.Ring, Archives of Biochemistry and Biophysics (1991), 290, 1, 224-228

- <sup>14</sup> D.Blöcher, K.Ring, *Chem.Phys.Lipids* (1991), 58, 233-239
- <sup>15</sup> J.-H.Fuhrhop, D.Fritsch, *Acc.Chem.Res.* (1986), 19, 130-137
- <sup>16</sup> A.Gliozzi, G.Paoli, D.Pisani, F.Gliozzi, M.DeRosa, A.Gambacorta, *Biochim.Biophys.Acta* (1986), 861, 420-428
- <sup>17</sup> A.Gulik, V.Luzatti, M.DeRosa, A.Gambacorta, *J.Mol.Biol.* (1985), 182, 131-139
- <sup>18</sup> A.Gliozzi, R.Rolandi, M.DeRosa, A.Gambacorta, *J.Membrane Biol.* (1983), 75, 45-56
- <sup>19</sup> A.Gliozzi, M.Robello, A.Relini, G.Accardo, *Biochim.Biophys.Acta* (1994), 1189, 96-100
- <sup>20</sup> P.I.Lelkes, D.Goldenberg, A.Gliozzi, M.DeRosa, M.Gambacorta, I.R.Miller, *Biochim.Biophys.Acta*, (1983), 732, 714-718
- <sup>21</sup> P.J.Quinn, A.P.R.Brain, L.C.Stewart, M.Kates, *Biochim.Biophys.Acta* (1986), 863, 213-223
- <sup>22</sup> Z.Mirghani, D.Bertoia, A.Gliozzi, M.DeRosa, A.Gambacorta, *Chem.Phys.Lipids* (1990), 55, 85-96
- <sup>23</sup> F.Cavagnetto, A.Relini, Z.Mirghani, A.Gliozzi, D.Bertoia, A.Gambarcorta, *Biochim. Biophys. Acta* (1992), 1106, 273-281
- <sup>24</sup> M.G.L.Elferink, J.G.deWit, R.Demel, A.J.M.Driessen, W.N.Koenigs, *J.Biol.Chem.*(1992), 267, 1375-1381
- <sup>25</sup> E.L.Chang, *Biochemical and Biophys. Res.Comm.* (1994), 202, 673 679

- 
- <sup>26</sup> Q.Fan, A.Relini, D.Cassinadri, A.Gambacorta, A.Gliozzi, *Biochim.Biophys.Acta* (1995), 1240, 83-88
- <sup>27</sup> A.Gliozzi, Z.Mirghani, A.Relini, *J. Liposome Res.* (1993), 3(3), 623-630
- <sup>28</sup> J.N.Israelachvili, S.MarceliaR.G.Horn, *Q.Rev.Biophys.* (1980), 13, 121-200
- <sup>29</sup> K.Yamauchi, A.Moriya und M.Kinoshita, *Biochim. Biophys.Acta* 1003, (1989), 151-160
- <sup>30</sup> K.Yamauchi, Y.Sakamoto, A.Moriya, K.Yamada, T.Hosokawa. T.Higuchi, M.Kinoshita, *J.Am.Chem.Soc.*(1990), 112, 3188-3191
- <sup>31</sup> P.Nuhn, G.Brezesinski, B.Dobner, G.Förster, M.Gutheil, H.-D.Dörfler, *Chem.Phys.Lipids* (1986), 39, 221-236
- <sup>32</sup> R.N.A.H.Lewis, R.N.McElhany, P.E.Harper, D.C.Turner, S.M.Gruner, *Biophys.Journal* (1994), 66, 1088-1103
- <sup>33</sup> F.M.Menger, M.G.Wood, Q.Z.Zhou, H.P.Hopkins, J.Fumero, *J.Am.Chem.Soc.* (1988), 110, 6804-6810
- <sup>34</sup> B.Dobner, W.Rettig, persönliche Mitteilung
- <sup>35</sup> J.-H. Fuhrhop, J.Mathieu, *Chem.Commun.* (1983), 144-145
- <sup>36</sup> J.-H.Fuhrhop, H.H.David, J.Mathieu, U.LinmanJ.H.Linman, H.J.Linman, E.Boeckema, *J.Am.Chem.Soc.*(1986), 19, 130-137
- <sup>37</sup> J.-H.Fuhrhop, R.Bach, *Adv.Supramol.Chem.* (1992), JAI-Press.Inc., 2, 25-63

- 38 D. E. Bierer, R.E. Gerber, S. A. Joland, R.P. Ubillas, I. Randle, E. Nauka, I. Latour, I. E. Dener, D. M. Fort, I.E. Kuo, W.D. Inman, L.G. Dubenko, F. Ayala, A. Ozoiko, C. Obialor, E. Elisabetsky, T. Carlson, T.V. Truong and R.C. Bruening, *J.Org.Chem.* (1995), 60, 7022
- 39 A. Kreuchunas, *J.Am.Chem.Soc.* 75,(1953) 3339-3342
- 40 J.Cason, *Chem.Revs.* 40, (1947), 15
- 41 S, Hünig und H.Byusch, *Chem.Ber.*, (1967), 100, 4017-4026
- 42 D.E.Bergbreiter, G.M.Whitesides, *J.Org.Chem.*, (1975), 40(6), 779-782
- 43 F.S.Prout, J.Cason, A.W.Ingersoll, *J.Am.Chem.Soc.*,(1948), 70, 298
- 44 S.Ställberg-Stenhagen, *Ark.Kemi Mineral.Geol.* 26A (1949) Nr.12
- 45 R.P.Linstead, J.C.Hunt, B.C.L.Weedon, *J.Chem.Soc.*(1951),1130
- 46 G.A.Schmidt, D.A.Shirley, *J.Am.Chem.Soc.*, (1949), 71, 3806
- 47 G.Weitzel, J.Wojahn, *Z. physiol. Chem.* 287, (1951), 65
- 48 F.M.Menger, M.G.Wood, Jr., S.Richardson, Q.Zhou, A.R.Elrlington, M.J.Sherrod, *J.Am.Chem.Soc.* 110, (1988), 6797
- 49 H.J. Bestmann, *Pure Appl.Chem.* 51 (1979), 515
- 50 L.D.Bergelson, *Zh. Obsh. Khim.* 32, (1962), 1807
- 51 B.Dobner, *Dissertation B*, (1990), Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

- 
- 52 P.L. Creger, *J.Am.Chem.Soc*, 1970, 92, 1397-1398
- 53 B.Dobner und P.Nuhn, *Chem.Phys.Lipids* 60, (1991), 21-28
- 54 W.Berkowitz, D.Pan, R.Bitman, *Tetrahedron Letters*, 34, 27, (1993) 4297-4300
- 55 E.J.Corey, M.Chaykovsky, *J.Am.Chem.Soc.* 84, (1962), 866
- 56 W.J.Baumann, H.K.Mangold, *J.Org.Chem.* 29, (1964), 3055
- 57 H.C.Brown, E.F.Knights, C.G.Scuten, *J.Am.Chem.Soc.* 96, (1974), 7765-7770
- 58 G.Zweifel, H.Brown, *J.Am.Chem.Soc.* 85, (1962), 2066-2072
- 59 H.C.Brown, G.Zweifel, *J.Am.Chem.Soc.* 83 (1961)1241
- 60 H.C.Brown, S.U.Kulkarni, C.G.Rao, *Synthesis*, (1980), 151
- 61 H.C.Brown, J.C.Chen, *J.Org.Chem.* 46, (1981) 3978-3988
- 62 N.W.Gilman, B.C.Holland, *Chem.Phys.Lipids* 13 (1974)239
- 63 P.Goueth, A. Ramiz, G. Ronco, G. Mackenzie and P. Villa, (1995), *Carbohydr. Res.*, 266, 171
- 64 W.V. Dahlhoff, (1988), *Z. Naturforsch.*, 43b, 1367
- 65 S.B. Mirviss, (1989), *J. Org. Chem.*, 54, 1948
- 66 T.Kihlberg, B.Langstrom, (1994), *Acta.Chem.Scand*, 48(7), 570-577
- 67 J.F.Normant, *Synthesis*, (1972), 63

- 68 Larock, R. *Comprehensive Organic Transformations*, VCH-Publisher, New York, (1989), 45-67
- 69 B.H.Lipshutz, J.A.Kozlowski, R.S.Wilhelm, *J.Org.Chem.*(1983), 48, 546-550
- 70 M.Tamura, J.Kochi, *Synthesis* (1971), 303
- 71 S.Nunmoto, Y.Kawakami, Y.Yamashita, *J.Org.Chem.*(1983), 48, 1912
- 72 R.Okazaki, M.Oka, N.Tokitoh, N.Inamoto, *J.Org.Chem.*(1985), 50, 180
- 73 A.Hosomi, K.Hoashi, Y.Tominaga, *J.Org.Chem.*(1987), 52, 2947
- 74 S.Suzuki, M.Shiono, Y.Fujito, *Synthesis* (1983), 804
- 75 L.Friedmann, A.Shani, *J.Am.Chem.Soc* (1974), 96, 7101
- 76 J.Kochi, *Organometallic Mechanisms and Catalysts*, Academic Press New York (1978), pp.381
- 77 M.Schlosser, H.Bossert, *Tetrahedron* (1991), 47, 6278
- 78 J.Giner, C.Margot, C.Djerassi, *J.Org.Chem.*(1989), 54, 2117
- 79 D.K.Johnson, J.P.Ciavarri, F.T.Ishmael, K.J.Schillinger, T.A.P.vanGeel, S.M.Stratton, *Tetrahedron Lett.* (1995), 36, 8565
- 80 F.Campen, V.Gasol, A.Guerrero, *Synthesis* (1987), 5, 511
- 81 M.Miyashita, A.Yoshikoshi, P.A.Greco, *J.Org.Chem.* (1977), 42, 3772

- 
- 82 G.Fouquet, M.Schlosser, *Angew.Chem.* (1974), 86, 50
- 83 J.Hooz, S.S.H.Giliani, *Can.J.Chem.*(1968), 46, 86
- 84 R.Appel, *Angew.Chem.*(1975), 87, 863
- 85 G.Hirt, R.Berchthold, *Pharm.Acta Helv.* (1958), 33, 349
- 86 H.Eibl, *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*, (1978) 78, 4075
- 87 S.Hoyer, P.Laszlo, M.Orlovic, A.Guerrero, E.Polla, *Synthesis* (1986), 655
- 88 M.Schwarz, J.Oliver, P.Sonnet, *J.Org.Chem* (1975), 40, 2410
- 89 H.Regeling, E.Rouville, J.F.Chittenden, *Rec.Trav.Chim.Pays-Bas* (1987), 106, 461
- 90 K.Yamauchi, K.Togawa, M.Kinoshita, *J.Biochem.* 119, (1996), 115-119
- 91 J.Kim, D.H.Thompson, *Langmuir* 8, (1992), 637-644
- 92 Y.L.Diyizou, A. Genevois, T.Lazrak, G.Wolff, Y.Nakatani, G.Ourisson, *Tetrahedron Lett.* 46, (1987) 5743-5746
- 93 J.M.Delfino, C.J.Stankovic, S.L.Schreiber, F.M.Richards, *Tetrahedron Lett.*, 28, (1987), 2323-2326
- 94 F.M.Menger, X.Y.Chen, S.Brocchini, H.P.Hopkins, D.Hamilton, *J.Am.Chem.Soc.* 115, (1993), 6600-6608
- 95 T.Eguchi, T.Terachi, K.Kakinuma *Tetrahedron Lett.* 34, 13, (1993), 2175-2178
- 96 T.Eguchi, H.Kano, K.Kakinuma, *Chem.Commun.*(1996), 365-366

- 97 C.H.Heathcock, B.L.Finkelstein, E.T.Jarvi, P.A.Radel, C.R.Hadley, *J.Org.Chem.*(1988), 53, 1922-1942
- 98 B.A:Czeskis, I.G.Alexeev, A.M.Moiseenkov *Russ.Chem.Bull.* (1993), 42, 1246
- 99 W.F.Berkowitz, Y.Wu, *J.Org.Chem.* (1997), 62, 1536-1539
- 100 B.Weber, D.Seebach, *Angew. Chem.* (1992), 104(1), 96-97
- 101 J.Cologne, R.David, *Bull.Soc.Chim.France* (1959), 1248-1251
- 102 G.Casteignau, D.Villesot, *Bull.Soc.Chim.France* (1968), 3893-3903
- 103 E.J.Corey, G.Schmidt, *Tetrahedron Lett.* (1979), 5, 399-402
- 104 J.E.Dubois, M.Chastrette, *Tetrahedron Lett.* (1964), 32, 2229-2234
- 105 R.Meyer, Y.Maroni-Barnaud, *C.R.Hebd.Seances Acad.Sci., Ser.C* (1976), 283(3), 75-8
- 106 P.E.Verkaide, J.D.van Roon, *Rec.Trav.Chim.Bays-Pas* (1940), 61, 831
- 107 E.L.Eliel, V.G.Badding, *J.Am.Chem.Soc.*(1959), 81, 6087
- 108 J.Tsuji, H.Nagashima, H.Nemoto, *Org.Synth.* (1984), 62, 9-13
- 109 H.R.Rogers, J.X.McDermott, G.M.Whitesides, *J.Org.Chem.* (1974), 40, 24, 3577-3580
- 110 *Organikum*, Autorenkollektiv, VEB Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie (1971), S.430
- 111 C.M.Utermoehlen, M.Singh, R.E.Lehr, *J.Org.Chem.* (1987), 52, 5574



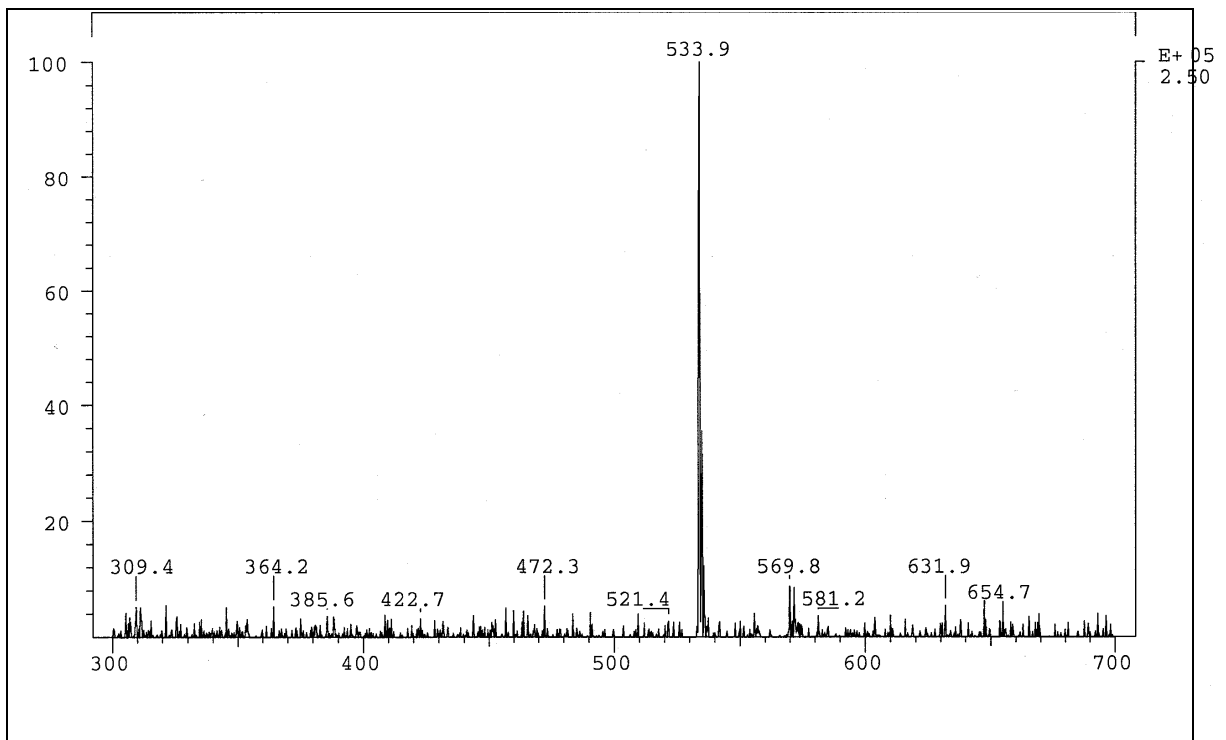
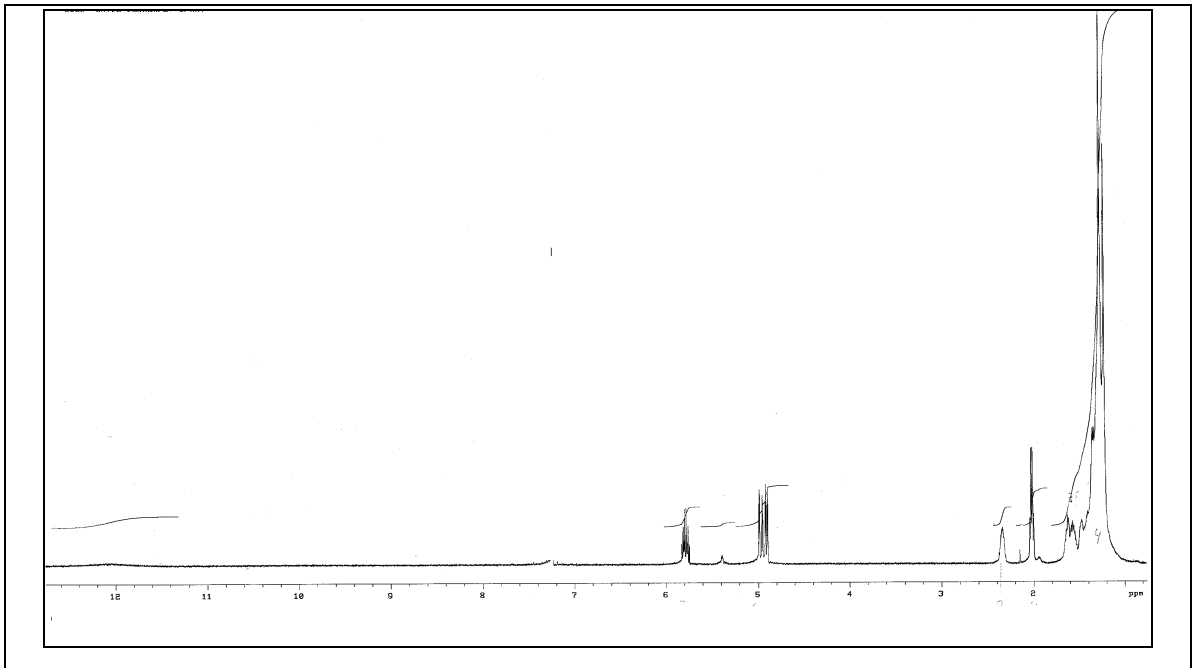
- 
- 112 H.Eibl, Patent Ger.Offen.DE3130867 A1 830224
- 113 G.Hirth, R.Barner, *Helv.Chim.Acta* (1982), 65(3), 1059-84
- 114 R.I.Duclos, *Chem.Phys.Lipids* (1993), 66(3), 161-70
- 115 A.Hermetter, F.Paltauf, *Chem.Phys.Lipids* (1981), 29, 191
- 116 I.Zimmermann, Dissertation A (1997), Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg
- 117 G.Förster, Th.Reihs, persönliche Mitteilung
- 118 B.Sternberg, *Electronmicroscopy* (1992), Vol. 3, Eur. Chem
- 119 Prof.H.W.Meyer, persönliche Mitteilung
- 120 U.F.Heiser, B.Dobner, *Chem.Comm.*, (1996), 17, 2025
- 121 U.F.Heiser, B.Dobner, *Perkin.Trans.I*, (1997), 809-815
- 122 U.F.Heiser, R.Wolf, B.Dobner, *Chem.Phys.Lipids*, (1997), 90, 25-30
- 123 H. Jatzkewitz and E. Mehl, *Z. physiol. Chem.*, (1961), 320, 251
- 124 J.C. Dittmer and R.L. Lester, *J. Lipid Research*, (1964), 5, 126
- 125 A.D.Bangham, M.M.Standish, J.C.Walkins, *J.Mol.Biol.*(1965) , 13, 238-252
- 126 D.Papahadjopoulos, J.C.Walkins, *Biochim.Biophys.Acta*(1967), 639-652

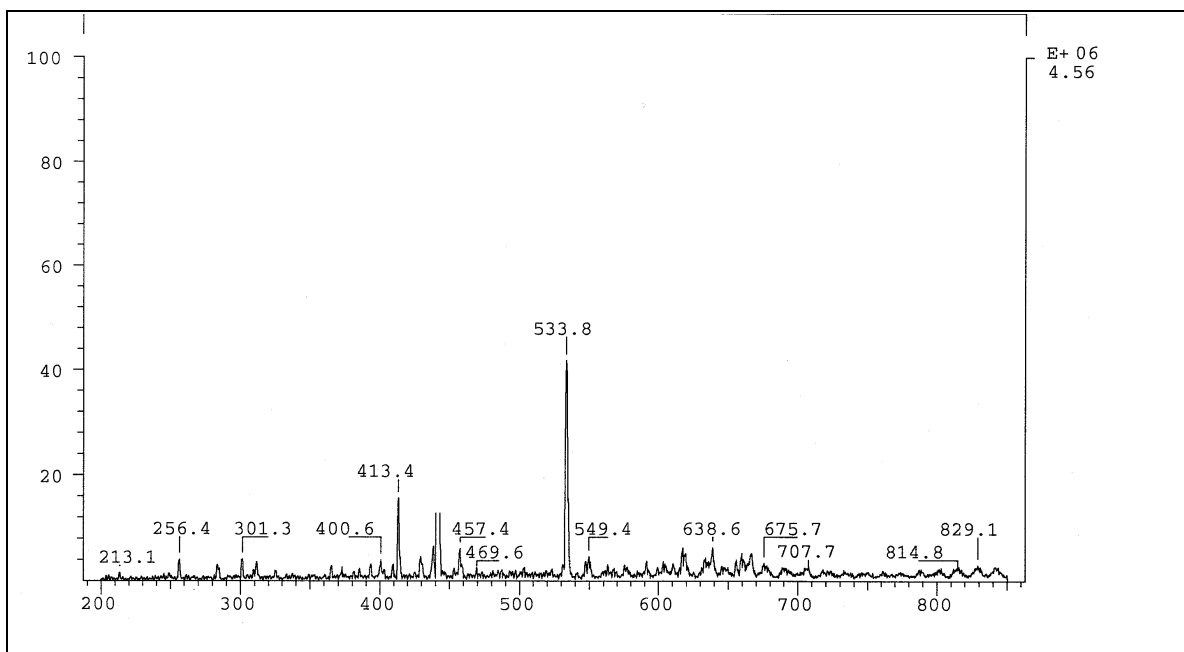
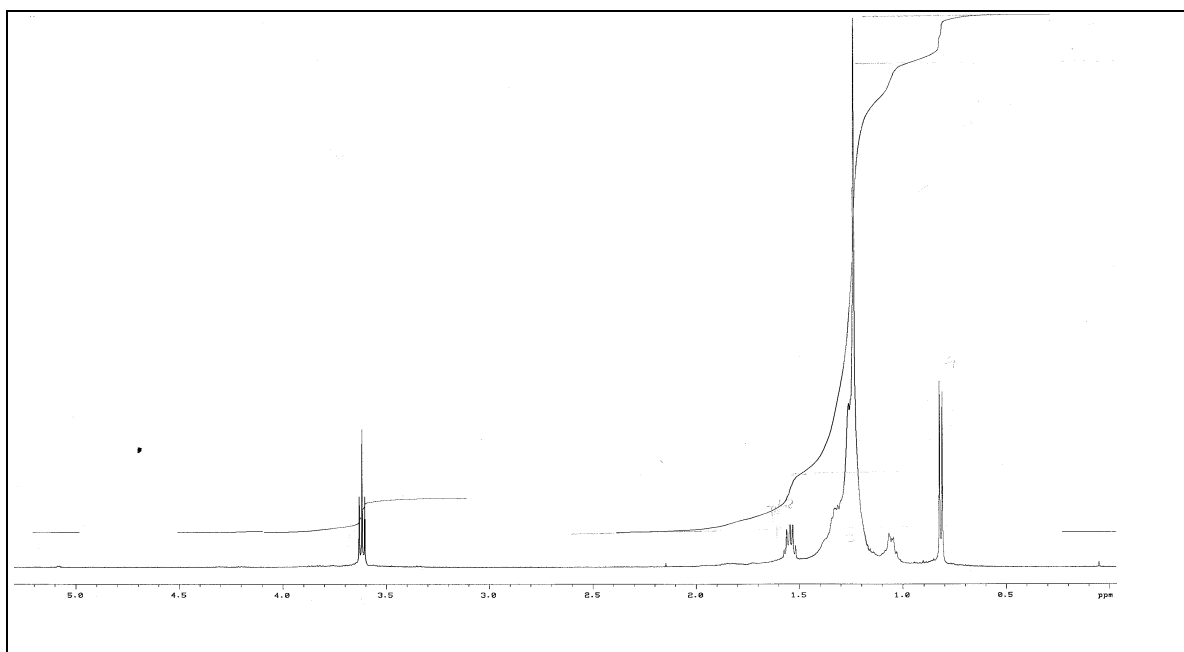
- <sup>127</sup> F.Olsen, C.A.Hunt, F.C.Szda, W.J.Vail, D.Papahadjopoulos Biochim. Biophys.Acta(1979), 557, 9-23
- <sup>128</sup> M Liefländer, Lieb. Ann.Chem.,1992, 47-50
- <sup>129</sup> Organikum, Autorenkollektiv, VEB Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie (1971), S.376
- <sup>130</sup> S.Ställberg-Stenhagen; Arkiv Kemi (1952), 3, 517

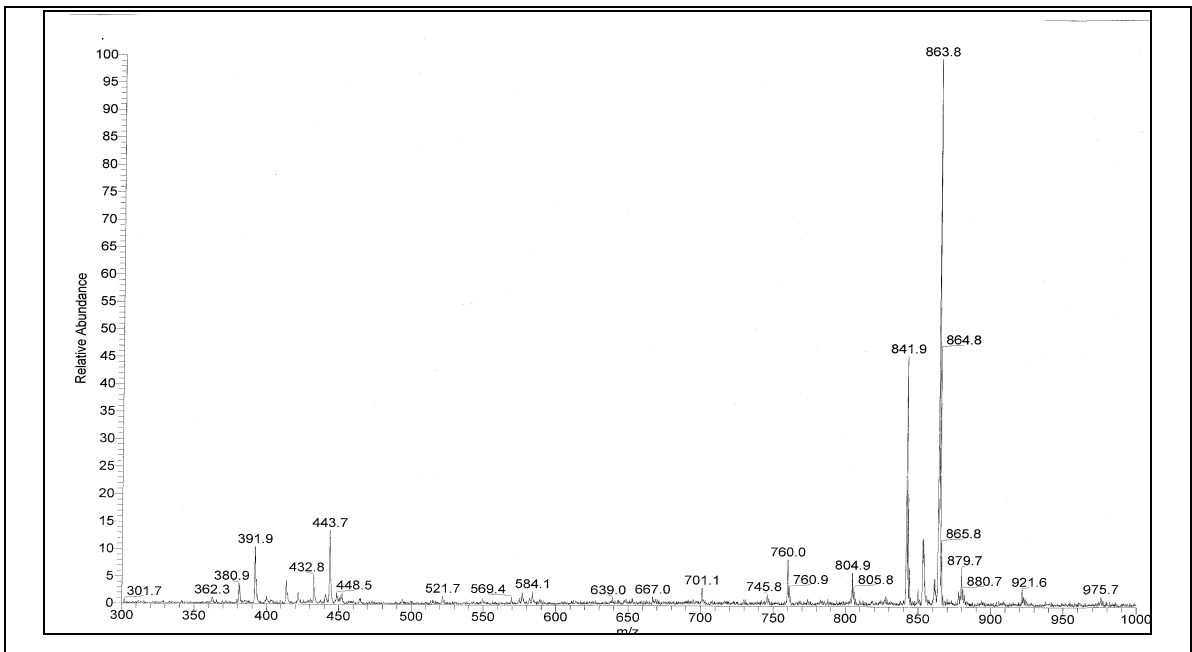
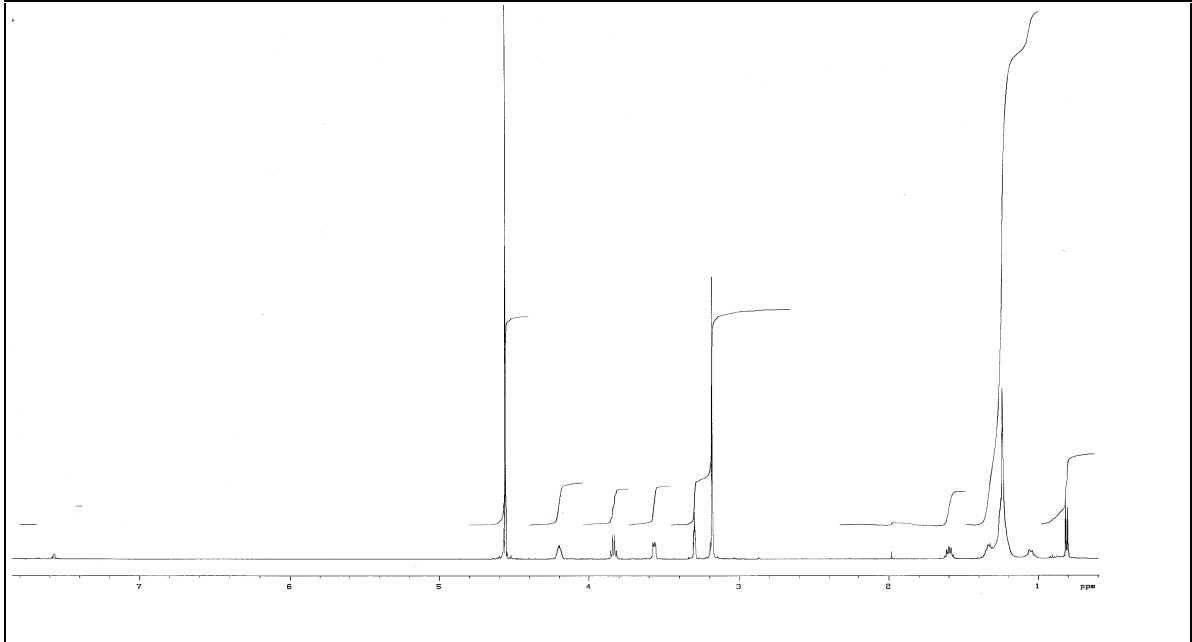
## Anhang

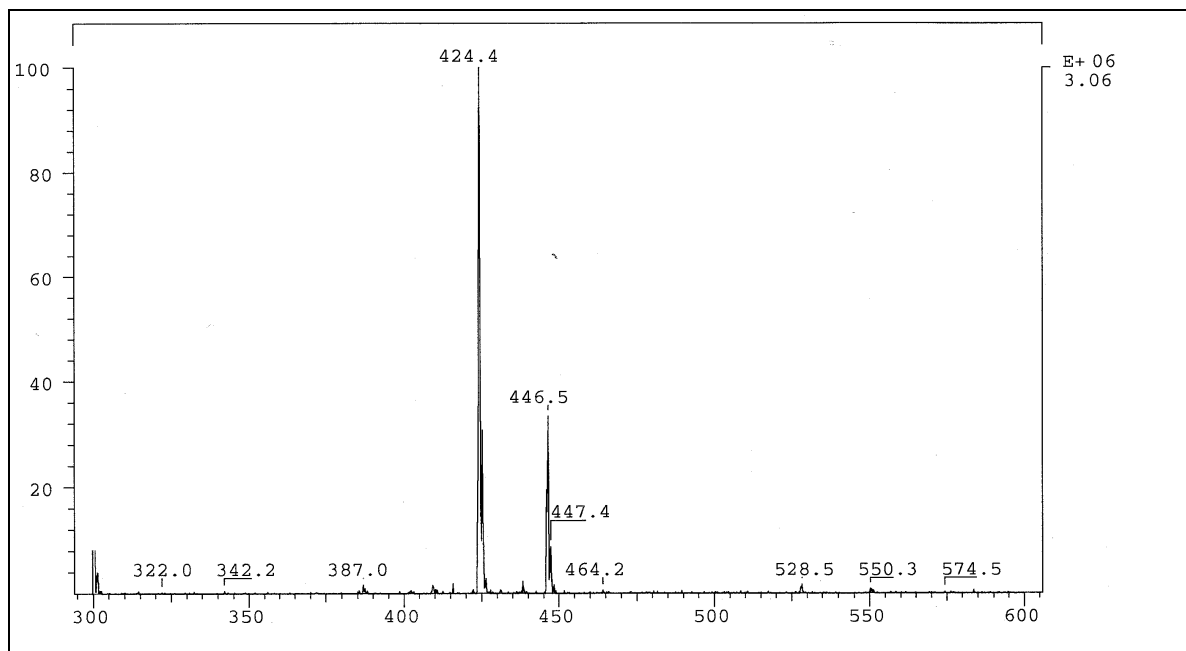
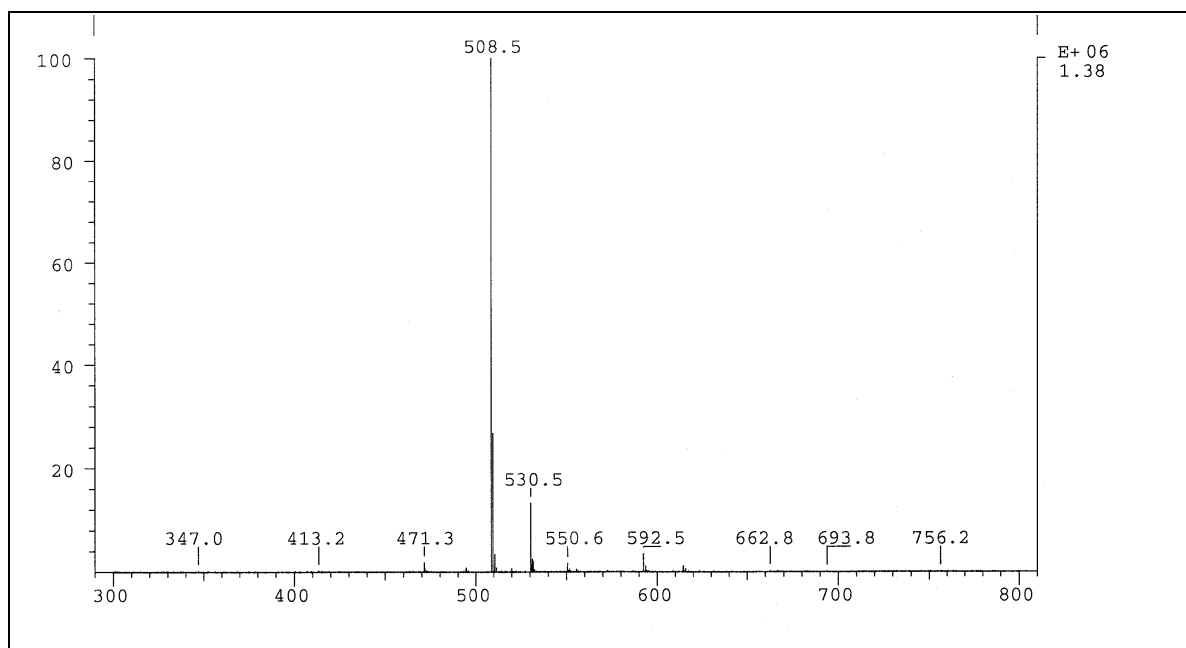
### $^1\text{H-NMR}$ - und ESI-Massenspektren ausgewählter Verbindungen

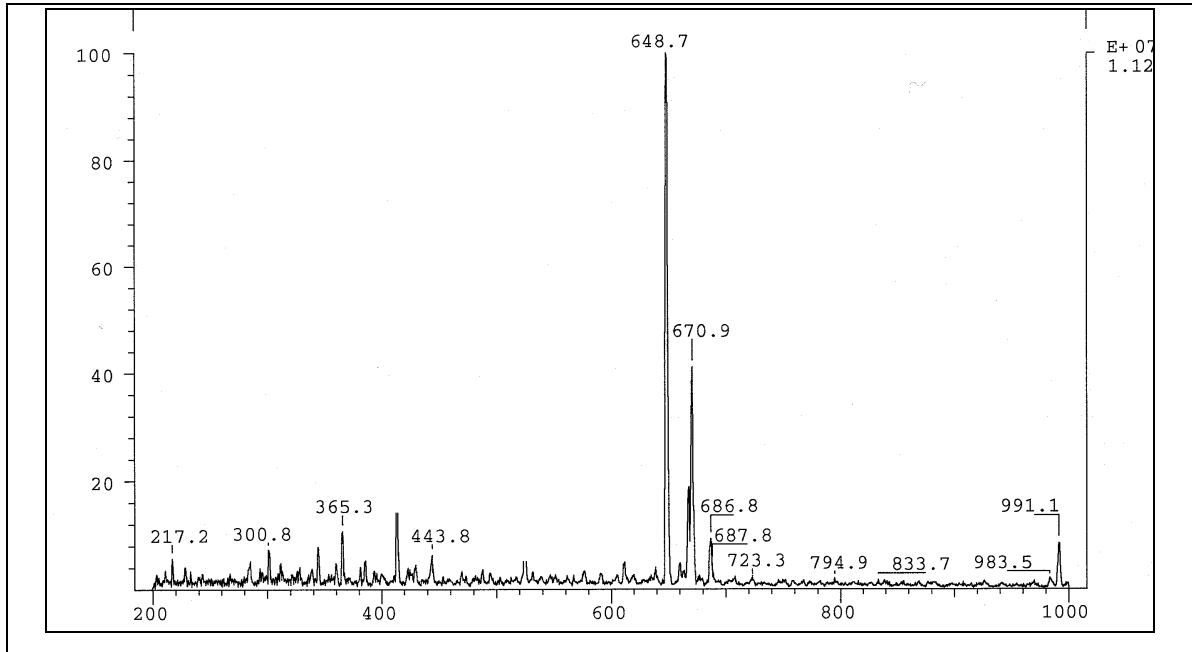
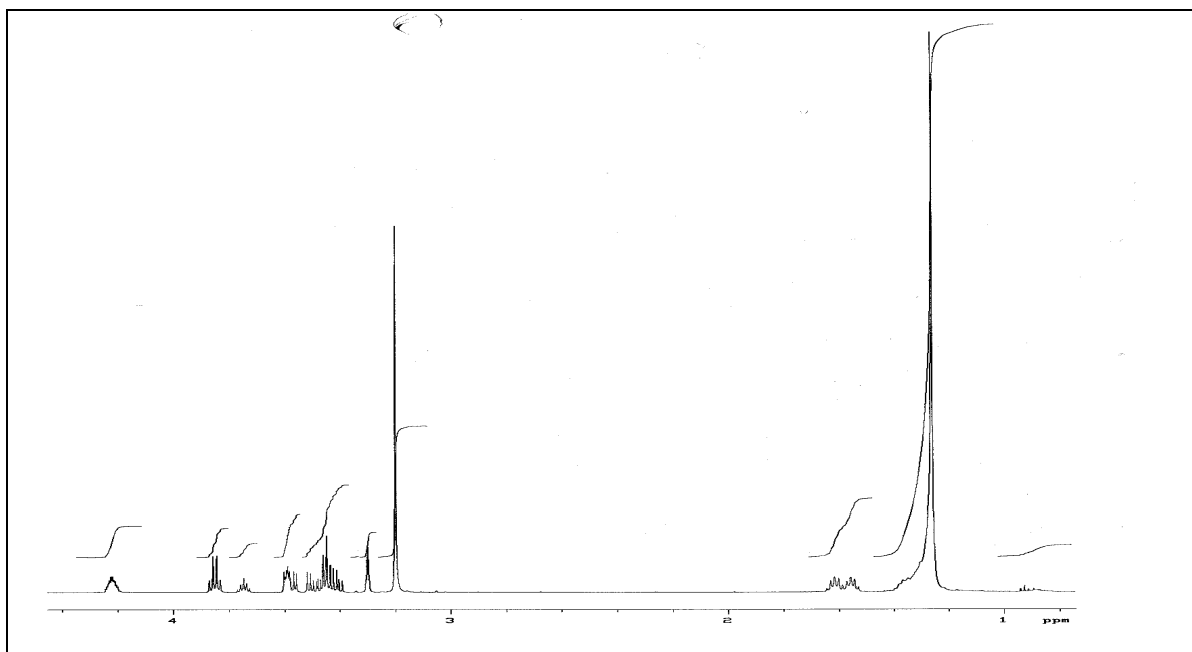
#### 2,2'-Bis-(non-8-en-1-yl)-hexadecandisäure 35

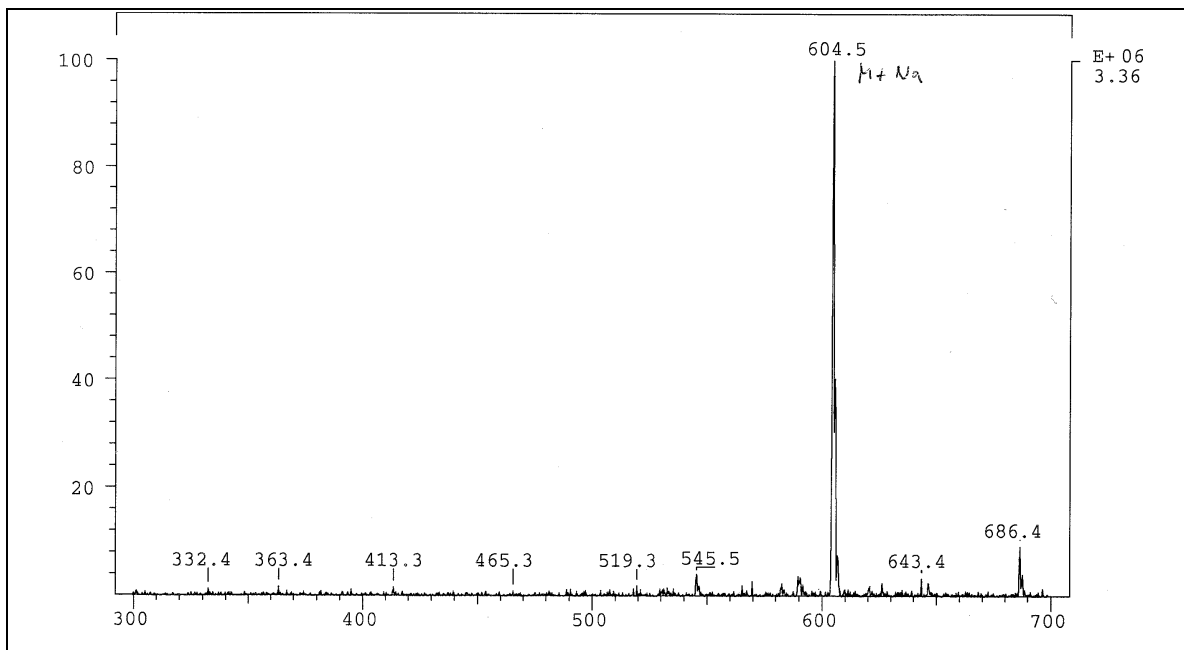


*10,10'-Dimethyl-dotriacont-1,1'-diol 38*

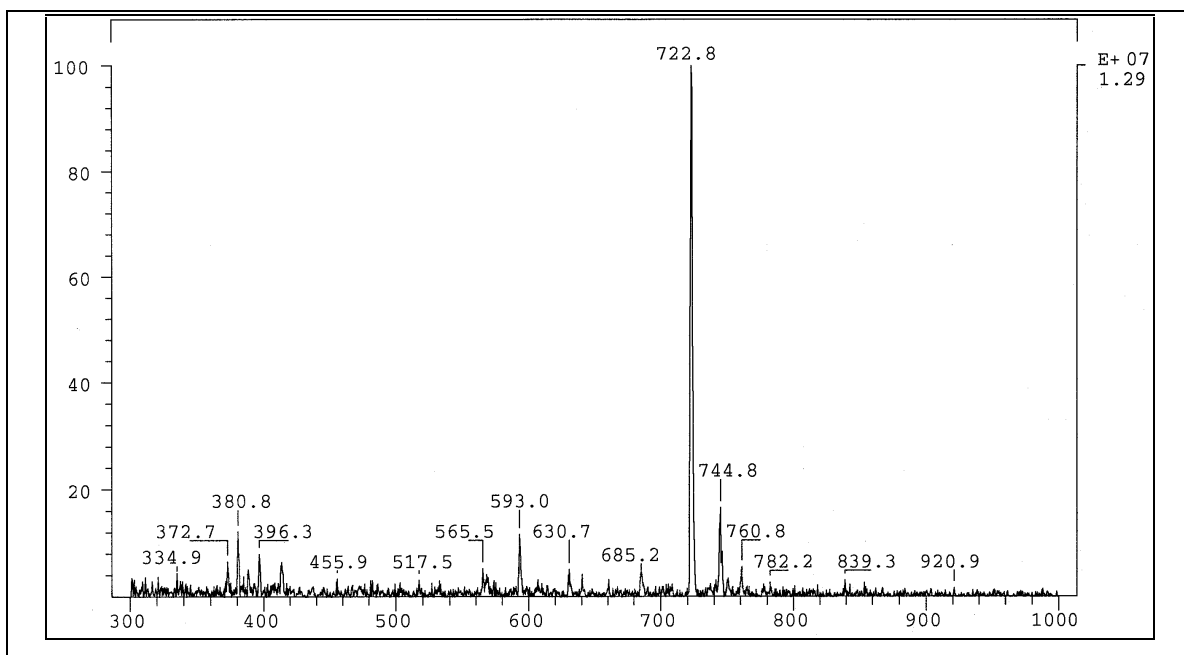
*10,10'-Dimethyl-dotriacont-1,1'-diyl-bis[2-(trimethylammonio)-ethyl phosphat] 40*

*16-Hydroxy-hexadec-1-yl-2-(trimethylammonio)-ethylphosphat 46a**22-hydroxy-docos-1-yl-2-(trimethylammonio)-ethylphosphat 46b*

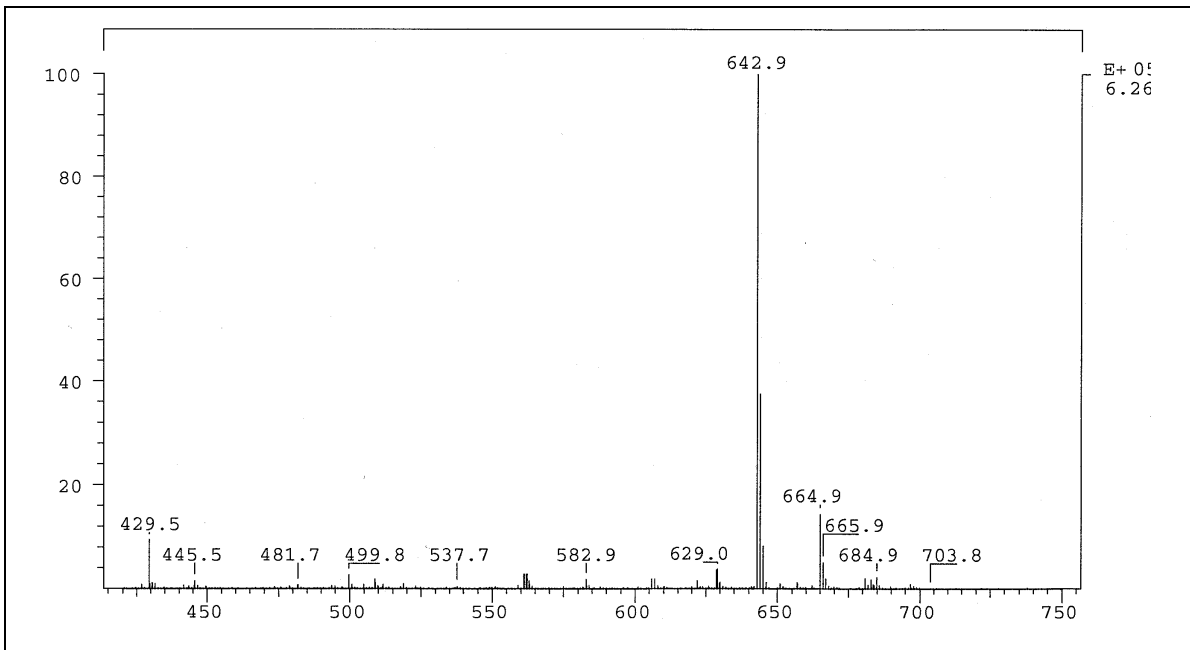
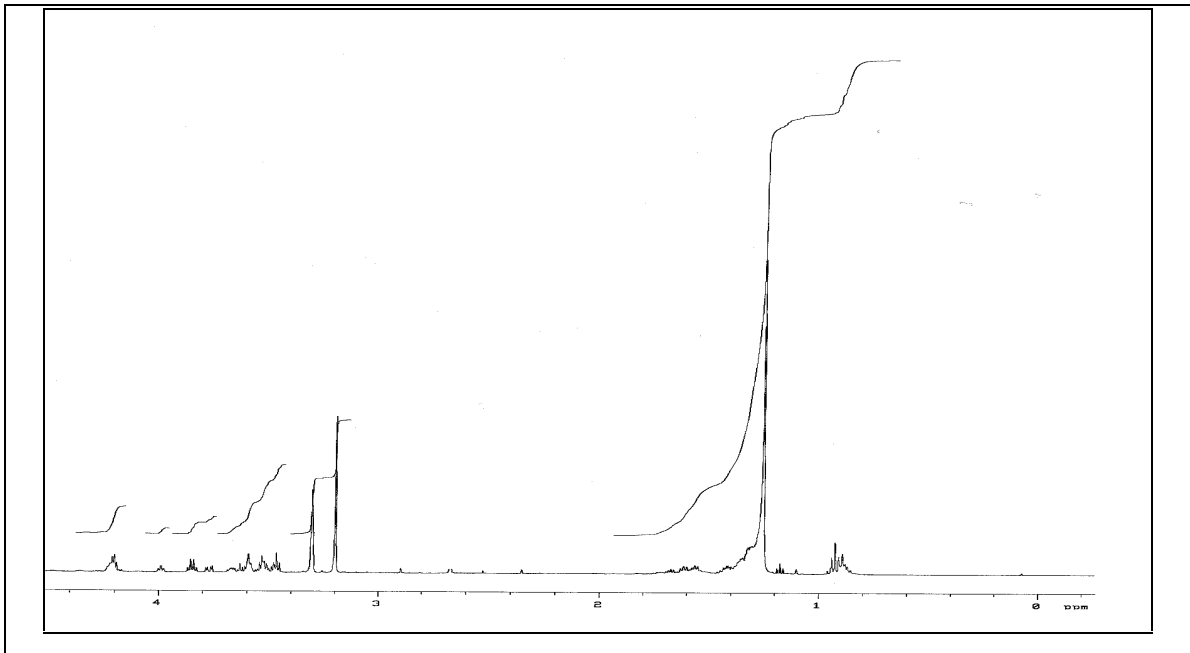
*32-hydroxydotriacont-1-yl-2-(trimethylammonio)-ethylphosphat 46c**22-(sn-Glycer-3-yl)-docos-1-yl-2-(trimethylammonio)-ethylphosphat 46e*

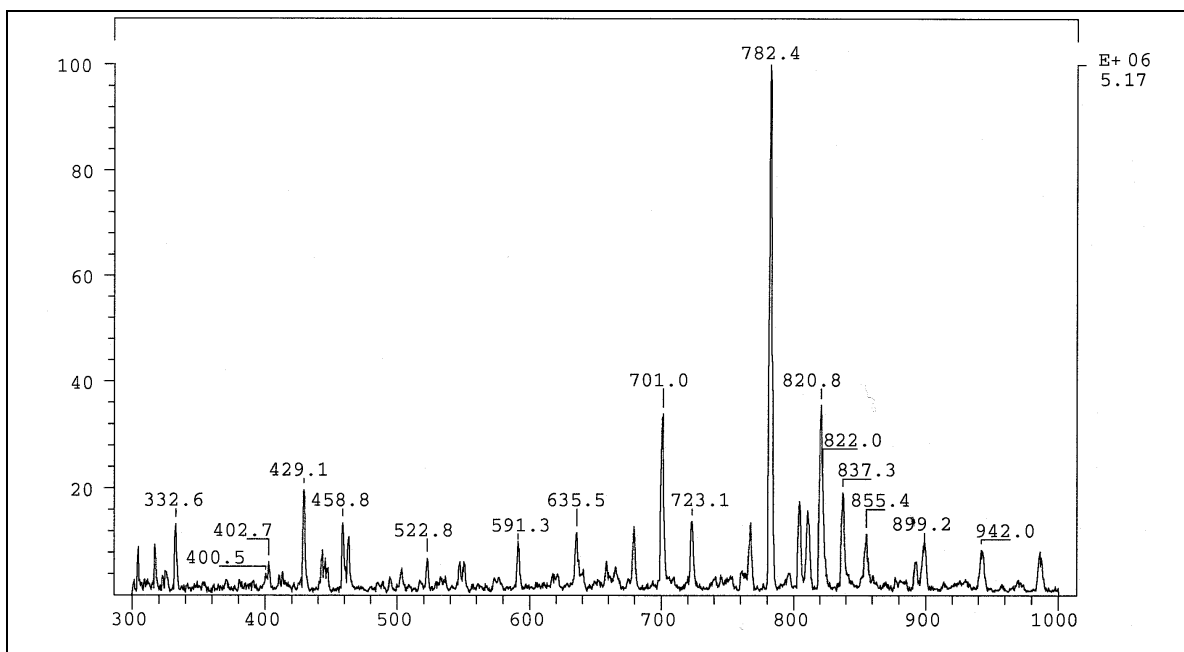
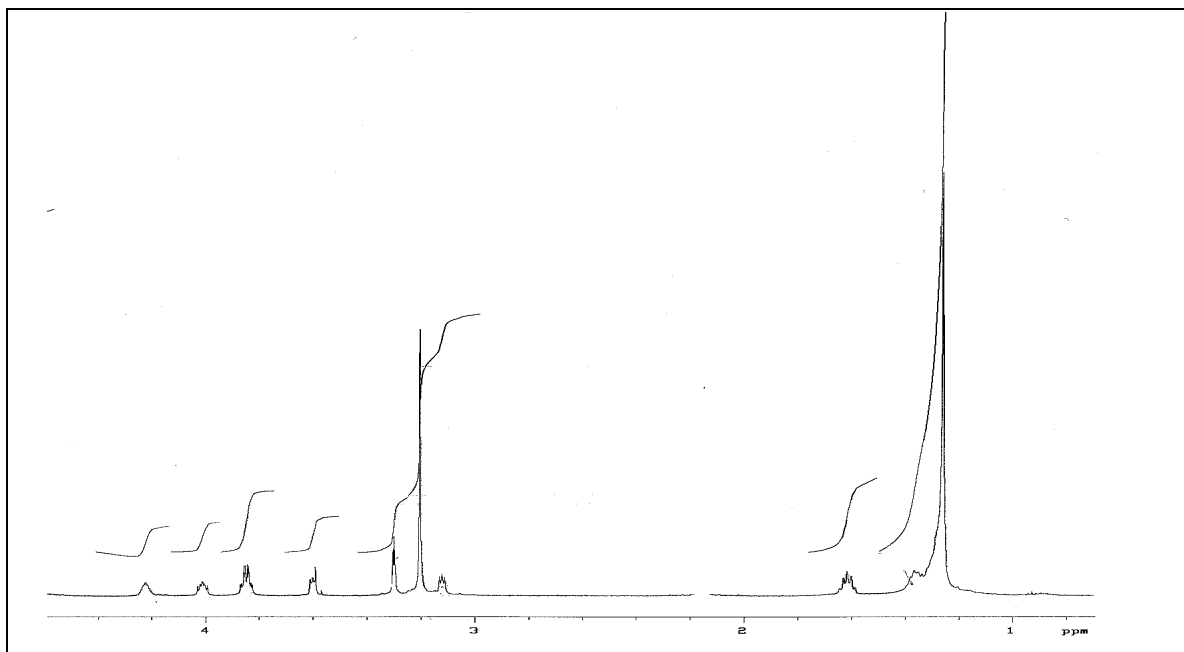


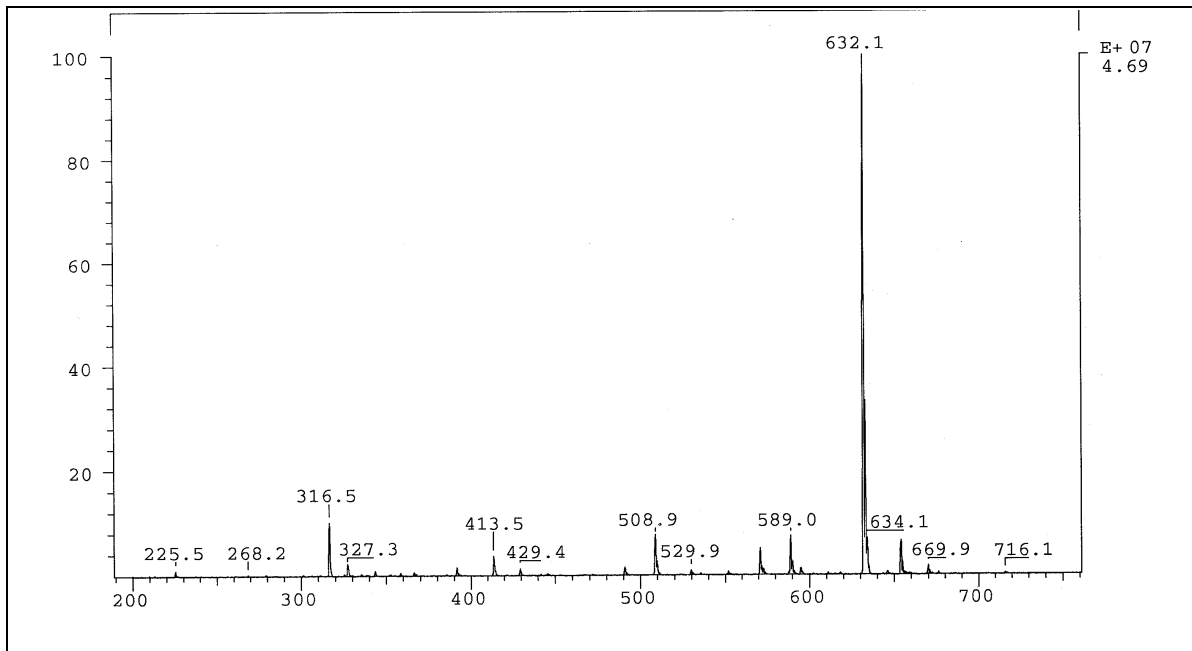
*32-(sn-Glycer-3-yl)-dotriacont-1-yl-2-(trimethylammonio)-ethylphosphat 46f*



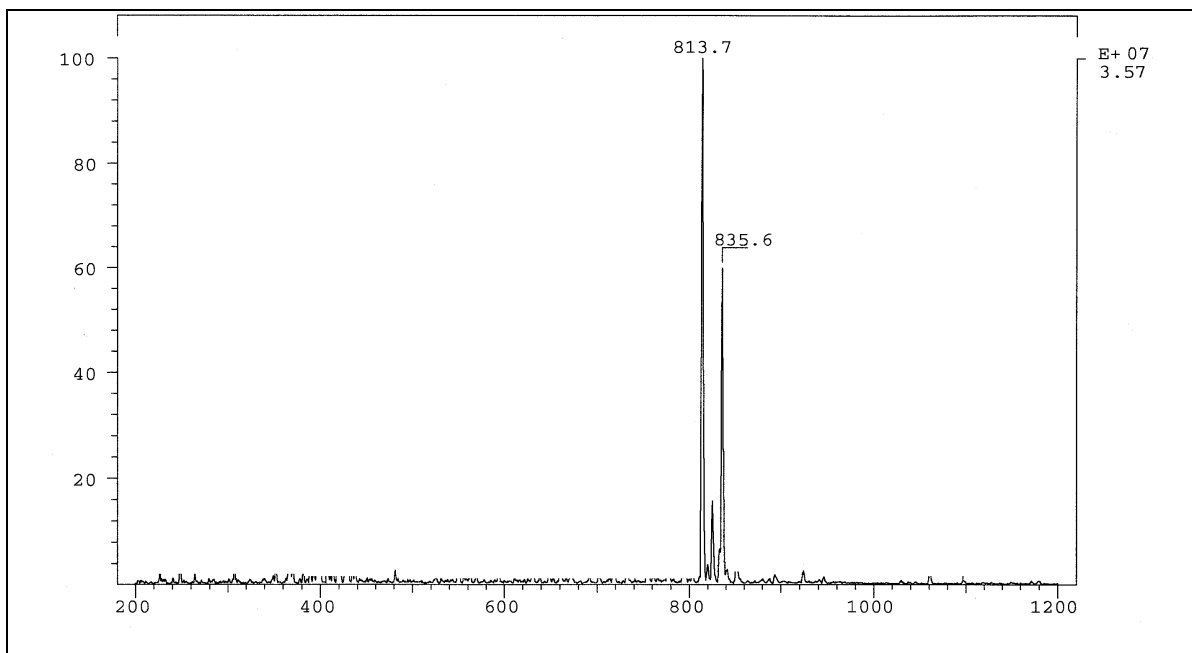


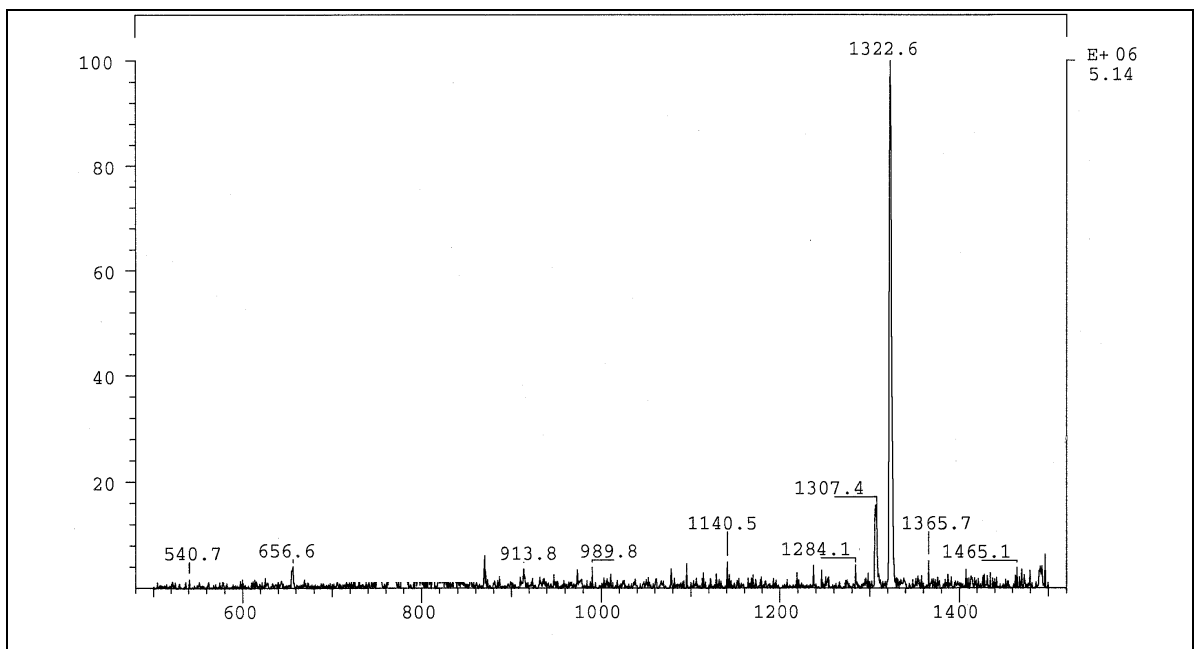
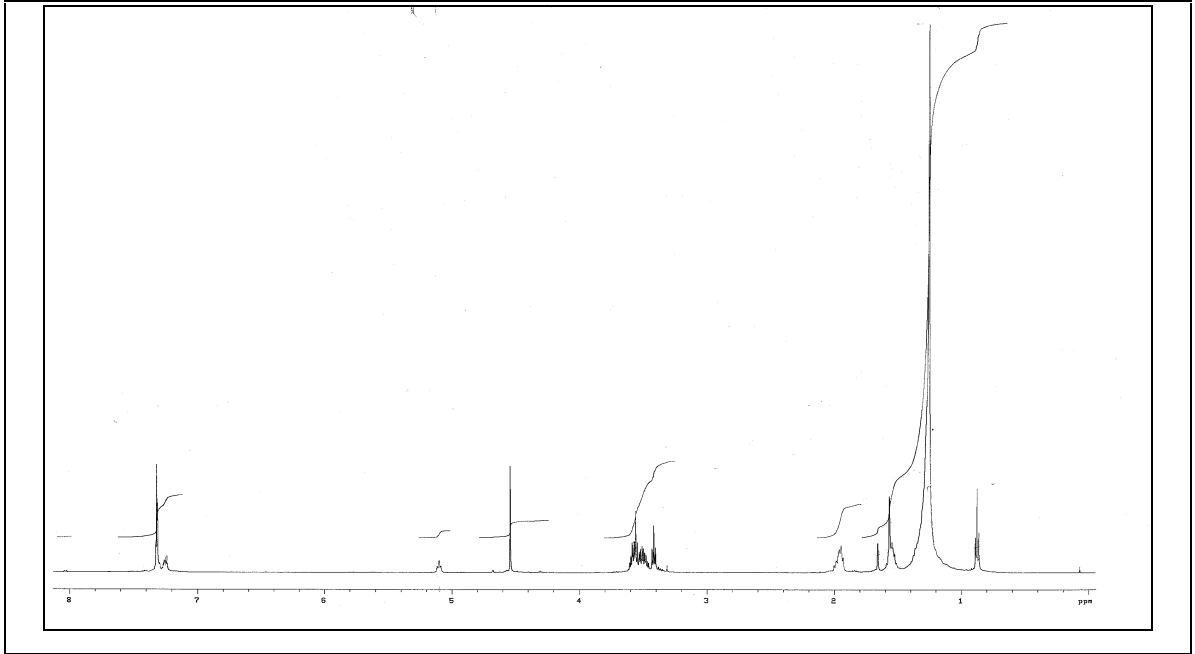
*22-(D-Arabit-1-yl)-docos-1-yl-2-(trimethylammonio)-ethylphosphat 46g*

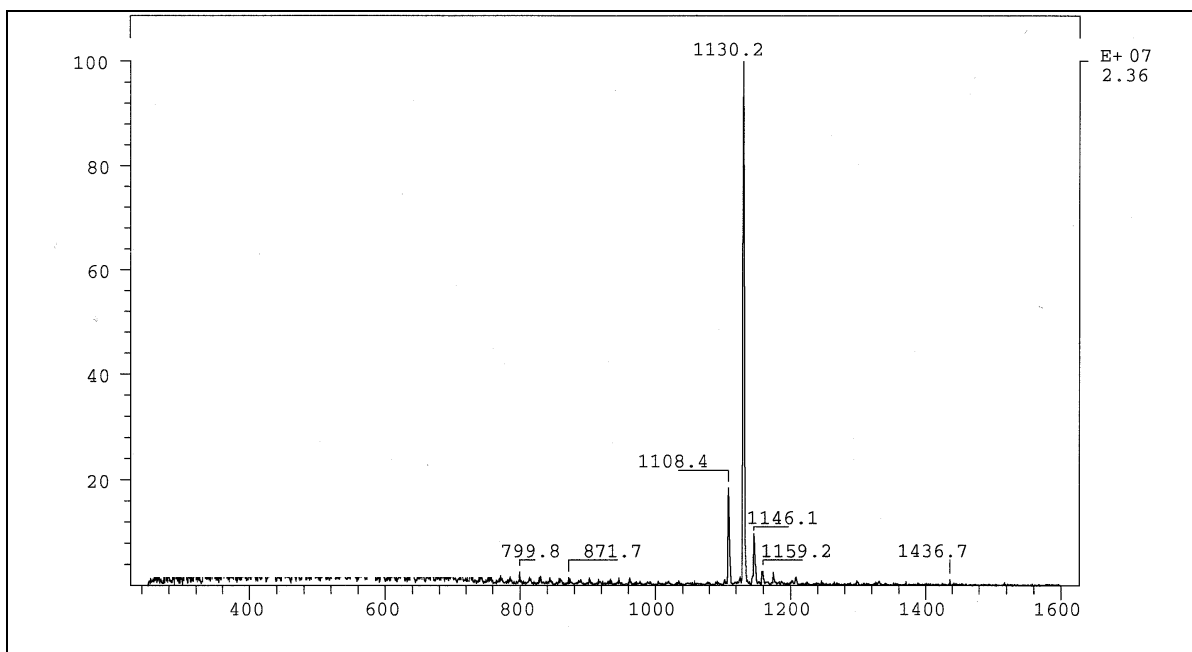
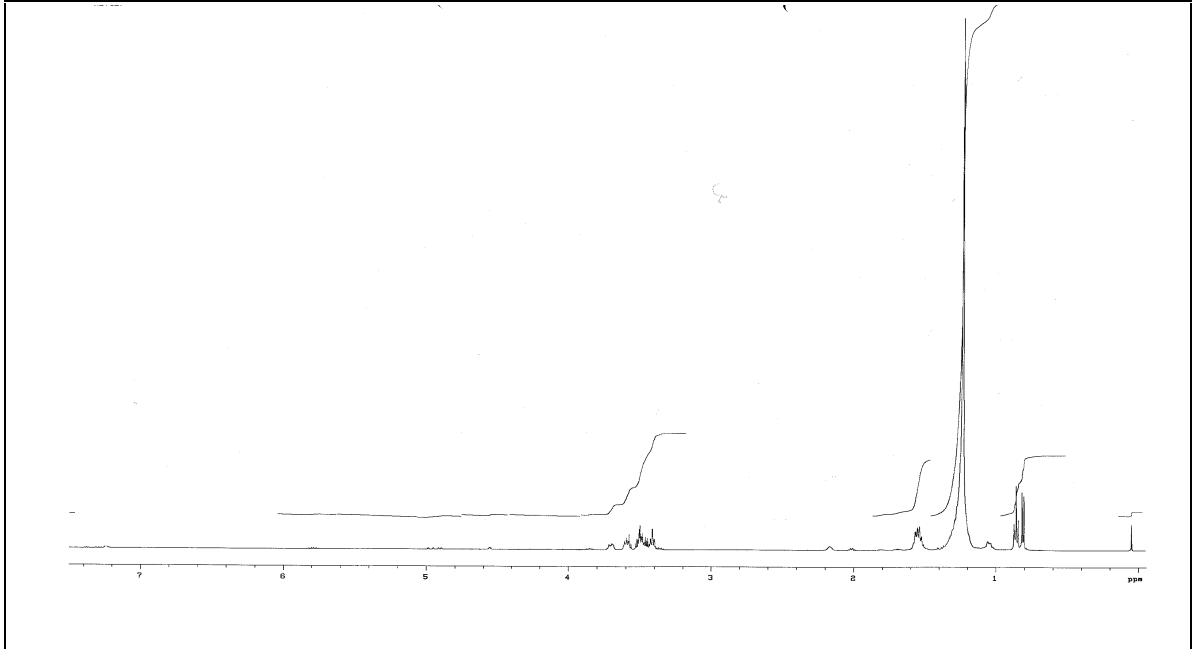
*32-(D-Arabit-1-yl)-dotriacont-1-yl-2-(trimethylammonio)-ethylphosphat 46h**22-(2-ammonioethoxyphosphinatooxy)docos-1-yl-2-(trimethylammonio)-ethylphosphat 48a*

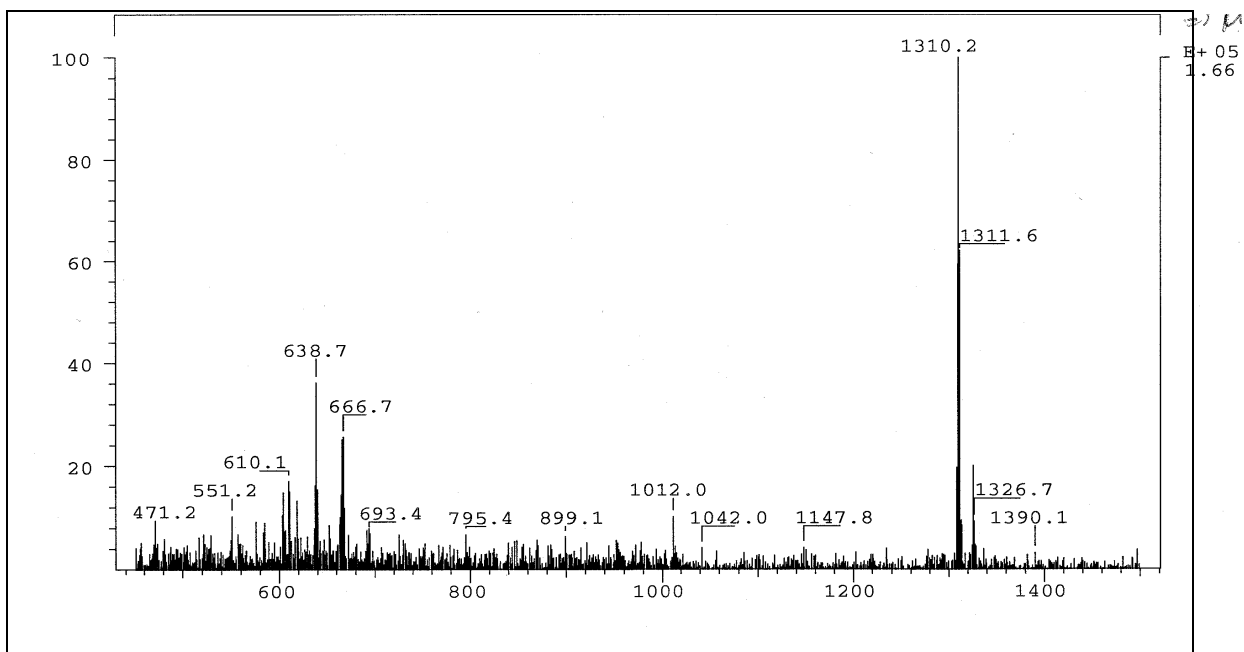
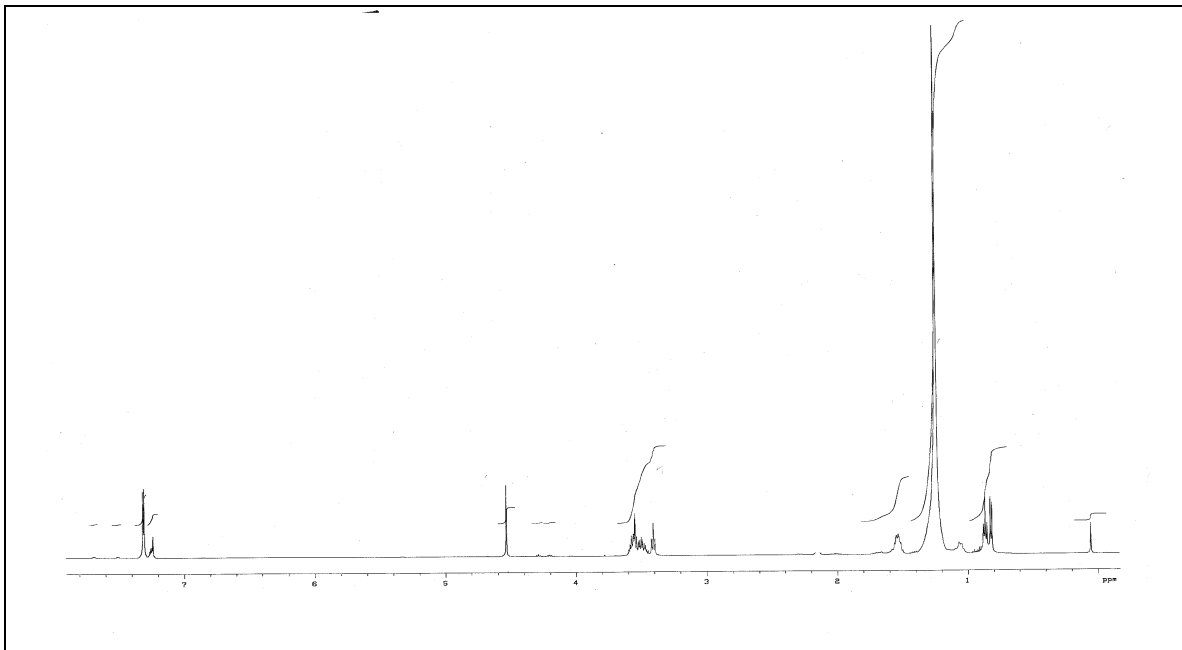


*Dotriaconta-1,1'-diyl-bis-[2-(trimethylammonio)-ethylphosphat] 49*

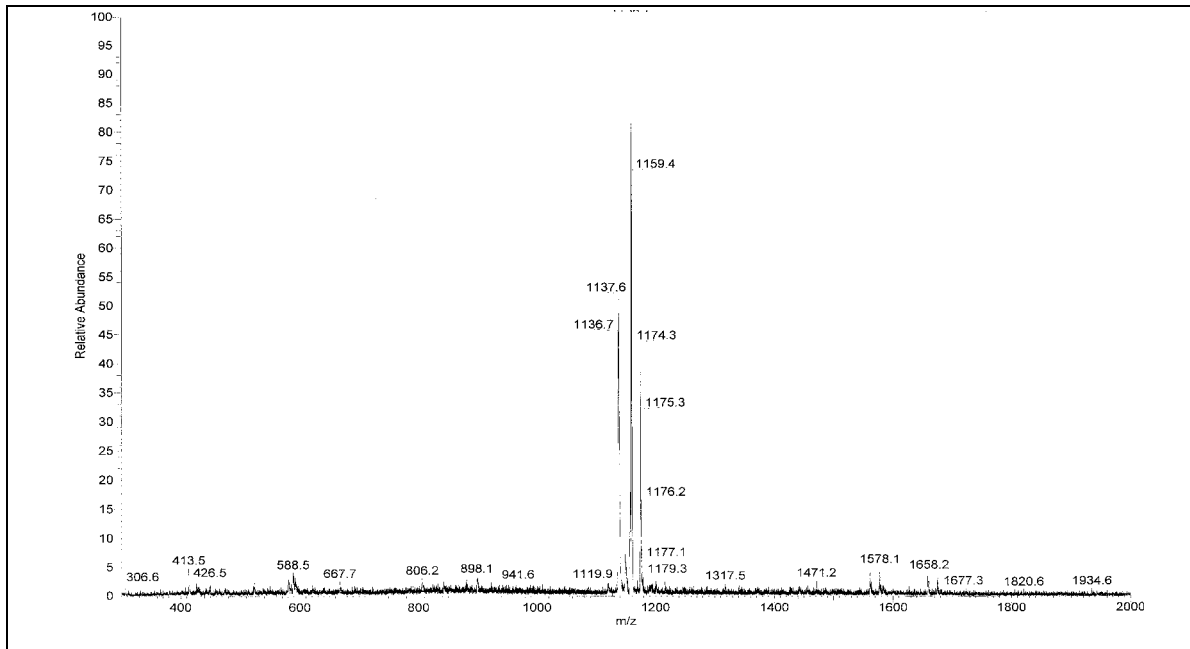


*10,10'-Dimethyl-dotriaconta-9,9'-dien-1,1'-diyl-oxy-bis-(1-benzyloxy-2-hexadecyl-oxy-propan) 63*

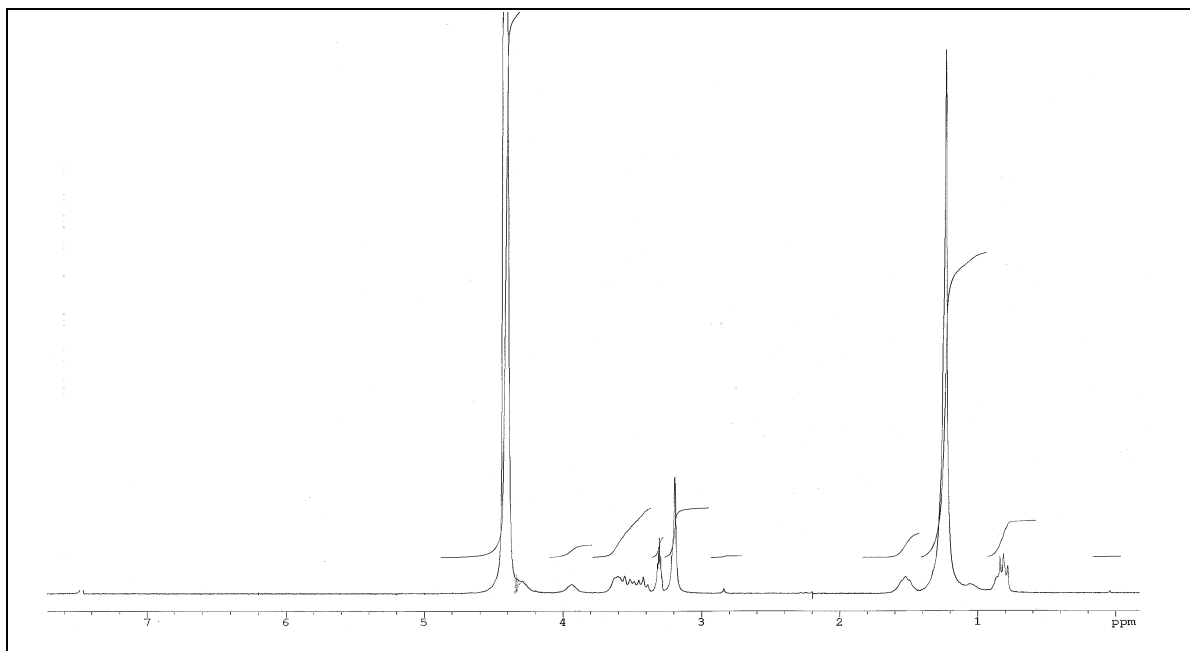
*10,10'-Dimethyl-dotriacontan-1,1'-diyl-oxy-bis-(2-hexadecyl-oxy-1-hydroxy-propan) 64*

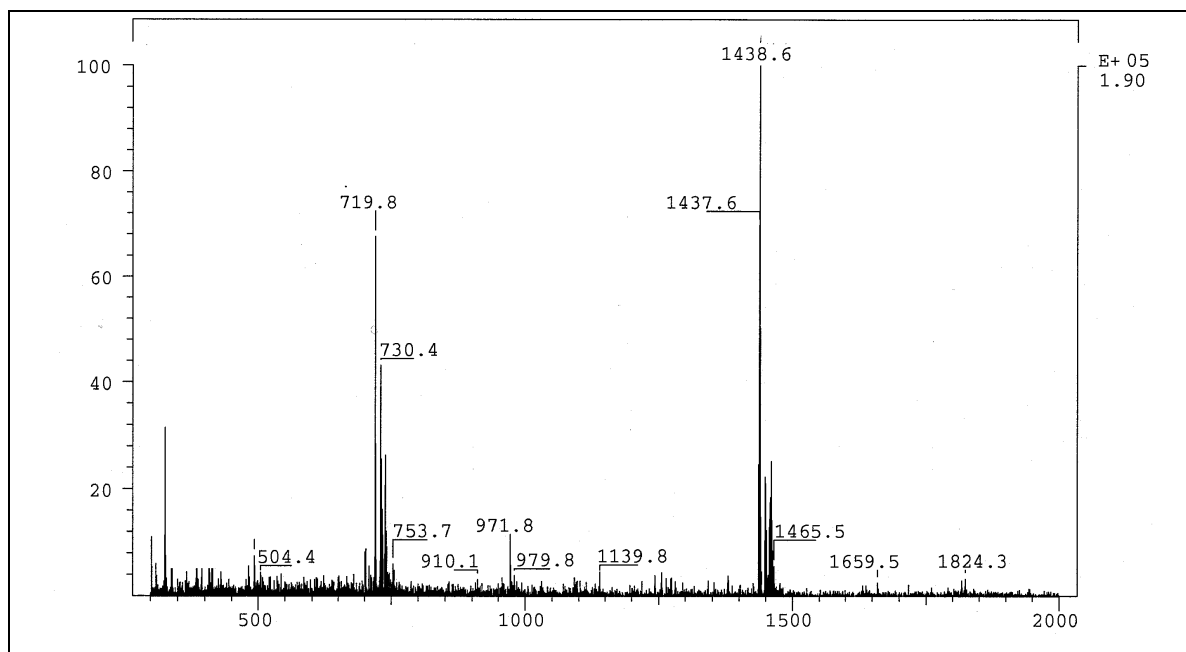
*10,10'-Dimethyl-dotriacontan-1,1'-diyl-oxy-bis-(1-benzyloxy-(2S)-2-hexadecyl-oxy-propan)72*

*10,10'*-Dimethyl-dotriacontan-1,1'-diyl-oxy-bis-[(2*S*)-2-(10-methyl-hexadecyl)-oxy-1-hydroxy-propan] 75



*10,10'*-Dimethyl-dotriacontan-1,1'-diyl-oxy-bis-[1-((2*S*)-2-hexadecyl-oxy-propyl-oxy-)phosphocholin] 76







**DSC-Diagramme**

Verbindungen **46a**, **46b**, **46c**

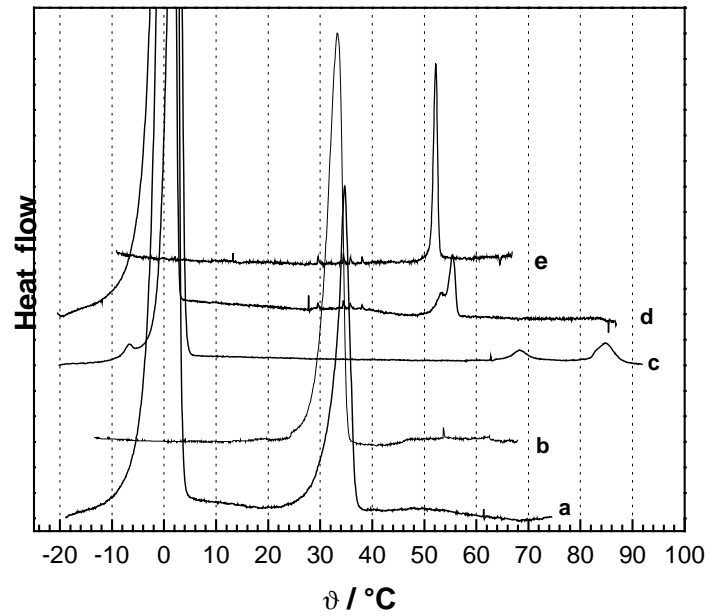


Abbildung I.: Aufheizen 5K/min, a) 1. Aufheizkurve von **46a**, b) Aufheizkurve der unterkühlten Probe von **46a**, c) Aufheizkurve **46b**, d) 1. Aufheizkurve **46c**, e) Aufheizkurve der unterkühlten Probe von **46c**

Verbindung **76**

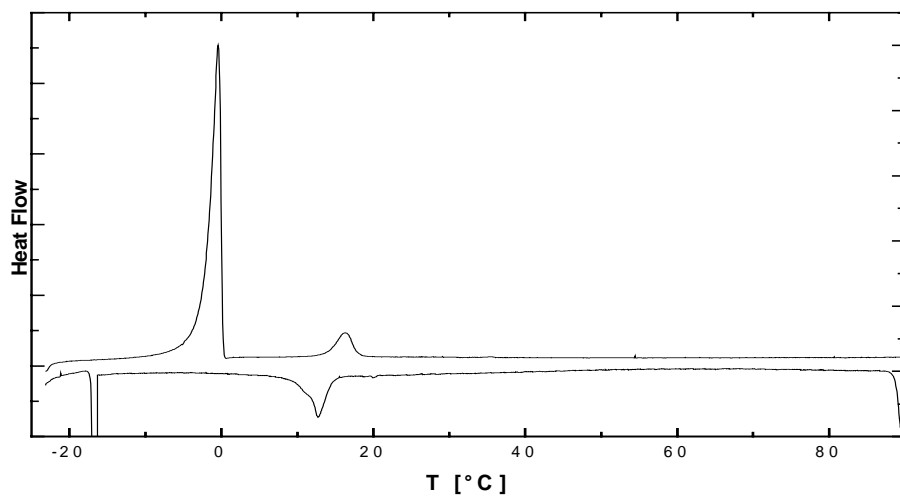


Abbildung II: Aufheizen 5K/min, 50 Gew.% Wasser

## **Danksagung**

Hiermit möchte ich Herrn Professor Dr.habil.P.Nuhn ganz herzlich für die Überlassung des interessanten Themas und die gewährte Unterstützung danken.

Besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. habil. B.Dobner für die ständige Diskussionsbereitschaft und die wertvollen Anregungen, die maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Frau Elsner danke ich für die analytischen HPLC-Untersuchungen und die immer gewährte Hilfe und Kooperationsbereitschaft, Frau Beyer für die gewissenhafte Anfertigung der Elementaranalysen.

Den Arbeitskreisen um Dr.Rettig und Dr.Förster gilt mein Dank für die Zusammenarbeit und die Unterstützung bei der Auswertung der Meßdaten der physikochemischen Untersuchungen, namentlich DSC und Röntgendiffraktion.

Für die Anfertigung und Begutachtung der elektronenmikroskopischen Aufnahmen danke ich der Abteilung Ultrastrukturforschung der Friedrich-Schiller-Universität Jena, besonders Herrn Professor Dr.Meyer.

Ein herzlicher Dank allen Mitarbeitern des Fachbereiches Pharmazie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg für ihre Unterstützung, insbesondere den Herren Dr.Bendas und DC R.Wolf, sowie Herrn Schmidt.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie für ihre Unterstützung und ihr Verständnis.

## **Erklärung**

Hiermit erkläre ich, daß ich die vorliegende Dissertation selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

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

Halle (Saale), Februar 1998

## Lebenslauf

- am 10.04.1967 in Halle/Saale geboren
- September 1973- Juli 1983  
Besuch der Polytechnischen Oberschule mit Abschluß der 10.Klasse
- September 1983- Juli 1985  
Besuch der Erweiterten Oberschule, Erlangung der Hochschulreife
- November 1985- April 1987  
Wehrdienst
- September 1987- Juli 1992  
Studium der Chemie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Diplomarbeit zum Thema „Synthese cyclischer Des-Tyr- $\beta$ -Casomorphin Analoga“ bei Prof. K. Neubert, Fachbereich Biochemie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Abschluß als Diplomchemiker
- September 1992- Oktober 1993  
Tätigkeit als Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Arbeitsgruppe um Dr. H.-U. Demuth Fachbereich Biochemie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Synthese von Inhibitoren der Prolylendopeptidase und Dipeptidylpeptidase IV, Gastforscheraufenthalt am Karolinska-Institut Stockholm bei Prof. Lars Terenius, proteinchemische Arbeiten, Mitarbeit in einem Forschungsprojekt zur Alzheimerschen Krankheit
- seit Januar 1994  
Arbeit an der Dissertation bei Prof. P. Nuhn am Institut für Pharmazeutische Chemie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Synthese und physikochemische Charakterisierung von Archaeobakterienlipid-Modellen
- Juni 1998  
Promotion am Fachbereich Pharmazie der MLU Halle/Wittenberg