

SYNTHESE UND PHYSIKO-CHEMISCHE CHARAKTERISIERUNG
EINKETTIGER SYMMETRISCHER BOLAAMPHIPHILE



DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

vorgelegt der

Naturwissenschaftlichen Fakultät I (Biowissenschaften)
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Herrn Dipl. Pharm. Simon Drescher
geboren am 17. August 1978 in Zwickau

Gutachter:

1. Prof. Dr. habil. Bodo Dobner
2. Prof. Dr. habil. Alfred Blume
3. Prof. Dr. habil. Günter Haufe

Halle/Saale im April 2008

verteidigt am 03.09.2008

urn:nbn:de:gbv:3-000014614

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000014614>]

Simon Drescher

Synthese und physiko-chemische Charakterisierung einkettiger symmetrischer
Bolaamphiphile

Dissertation, 2008

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Institut für Pharmazie,
Institutsbereich Pharmazeutische Chemie und Klinische Pharmazie,
Abteilung für Biochemische Pharmazie

139 Seiten, 54 Abbildungen, 8 Tabellen

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis.....	I
Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole	IV
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	IX
1 Einleitung und Zielstellung	1
2 Synthetisch-präparative Arbeiten.....	6
2.1 Synthese archaeobakterieller Membranlipide – ein Rückblick.....	6
2.1.1 Synthese symmetrischer Makrozyklen	6
2.1.2 Synthese azyklischer, symmetrischer Bolaamphiphile	7
2.2 Synthese langkettiger, 1,ω-funktionalisierter Alkane als Vorstufen für die Darstellung von Bolaamphiphilen	10
2.2.1 Darstellung der 1,ω-Diene über GRIGNARD-Bis-Kupplung	10
2.2.2 Darstellung der 1,ω-Diole	11
2.2.2.1 Synthese der 1,ω-Diole durch Hydroborierung und Oxidation der analogen Diene	11
2.2.2.2 Synthese langkettiger ω-Brom-1-[(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl)oxy]alkane.....	13
2.2.2.3 Synthese der 1,ω-Diole über GRIGNARD-Mono-Kupplung.....	15
2.3 Darstellung der Bis(phosphocholine).....	16
2.3.1 Synthese der Bis(phosphocholine) mit Kettenlängen zwischen 22 und 32 Kohlenstoffatomen	16
2.3.2 Reinigung der Bis(phosphocholine).....	18
2.3.3 Zugang zu Bis(phosphocholinen) mit Kettenlängen von 34 und 36 Kohlenstoffatomen	19
2.4 Strukturelle Variationen im Kopfbereich der Bolaamphiphile.....	21
2.4.1 Synthese der Bis(phosphodimethylethanolamine).....	21
2.4.2 Synthese des Bis(phosphomonomethylethanolamins) und des Bis(phosphoethanolamins)	22
2.4.3 Darstellung von Bis(phosphorsäureestern) als Vorstufen für Kupplungsreaktionen.....	25
2.4.3.1 Synthese der Bis(phosphorsäurediester)	26
2.4.3.2 Abspaltung der Schutzgruppen	28
2.4.3.3 Untersuchungen zu Kupplungsreaktionen an Dotriacontan-1,32-diyl-bis-(benzylphosphat) und Dotriacontan-1,32-diyl-bis(phosphorsäureester).....	34
2.4.4 Einführung größerer Amine in die Kopfstruktur der Bolaamphiphile	35
2.4.5 Folgereaktionen an Bolaamphiphilen	40

2.4.5.1	Reaktionen an unmodifizierten Bolaamphiphilen.....	40
2.4.5.2	Reaktionen an funktionalisierten Bis(phosphocholin)-Derivaten.....	42
2.5	Variationen in der Kettenstruktur der Bolaamphiphile	45
2.5.1	Einführung von deuterierten Kettenabschnitten.....	46
2.5.2	Einführung von Heteroatomen	47
2.5.3	Einführung von polymerisierbaren Diacetylengruppen	50
2.5.3.1	Darstellung der Alk-2-in-1-ole.....	52
2.5.3.2	Baseninduzierte Alkinisomerisierung – Zipperreaktion.....	53
2.5.3.3	Oxidative Kupplung der Alk- ω -in-1-ole zu Alkadiin-1, ω -diolen	55
2.5.3.4	Phosphorylierung und Quarternierung der Alkadiin-1, ω -diole.....	56
3	Physiko-chemische Charakterisierungen.....	57
3.1	Aggregationsverhalten amphiphiler Moleküle.....	57
3.2	Untersuchungen zum Aggregationsverhalten von Bolaamphiphilen in wässriger Volumenphase	59
3.2.1	Charakterisierung der Bis(phosphocholine).....	59
3.2.2	Charakterisierung der Bis(phosphodimethylethanolamine).....	66
3.2.3	Charakterisierung des Bis(phosphomonomethylethanolamins).....	70
3.2.4	Einfluss größerer Kopfgruppen auf das Aggregationsverhalten der Bola- amphiphile.....	71
3.2.5	Einfluss der Kettenmodifikationen auf das Aggregationsverhalten der Bola- amphiphile.....	72
3.3	Untersuchungen zum Aggregationsverhalten von Bolaamphiphilen in Mischungen	74
3.3.1	Mischungen der Bolaamphiphile	74
3.3.2	Mischungen der Bolaamphiphile mit konventionellen Lipiden.....	78
3.4	Untersuchungen zur Polymerisation	78
3.5	Untersuchungen zur Fixierung von Gold-Nanopartikeln.....	80
4	Zusammenfassung und Ausblick	82
5	Experimentelles	86
5.1	Analysemethoden.....	86
5.2	Physiko-chemische Methoden	88
5.3	Verwendete Chemikalien	90
5.4	Synthesvorschriften.....	92
5.4.1	Synthese der Ausgangsverbindungen.....	92
5.4.1.1	Darstellung der ω -Brom-1-[(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl)oxy]alkane.....	92
5.4.1.2	Darstellung schwefelhaltiger 1, ω -Dichloralkane durch Photoaddition	94
5.4.2	Synthese langkettiger Kohlenstoff-Grundgerüste	95
5.4.2.1	Darstellung der 1, ω -Diene	95
5.4.2.2	Darstellung der 1, ω -Diole	99

5.4.3	Synthese der <i>N</i> -Methyl-substituierten Bis(phosphoethanolamine).....	104
5.4.3.1	Darstellung der Bis(phosphocholine).....	104
5.4.3.2	Darstellung der Bis(phosphodimethylethanolamine).....	108
5.4.3.3	Darstellung der Bis(phosphomonomethylethanolamine).....	111
5.4.4	Abwandlungen in der Kopfstruktur der Bolaamphiphile.....	112
5.4.4.1	Synthese der Bis(phosphorsäurediester) als Vorstufen der Polymethylen-1, ω - diyl-bis(phosphorsäureester)	112
5.4.4.2	Selektive Hydrogenolyse der Benzylschutzgruppen.....	115
5.4.4.3	Synthese <i>N</i> -alkylsubstituierter Bis(phosphoethanolamine) über Phosphorylierung und Quarternierung der 1, ω -Diole	116
5.4.4.4	Folgereaktionen an funktionalisierten Bis(phosphocholinen)	119
5.4.5	Abwandlungen in der Kettenstruktur der Bolaamphiphile	120
5.4.5.1	Einbau von deuterierten Kettenabschnitten	120
5.4.5.2	Einführung von Heteroatomen	122
5.4.5.3	Einführung polymerisierbarer Diacetylengruppen.....	126
6	Literaturverzeichnis.....	133
	Anhang	

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN UND SYMBOLE

a	Halbachse eines zylindrischen Stäbchens oder eines Rotationsellipsoiden
Å	Ångström = 10^{-10} Meter
abs.	absolut
b	breites Signal (NMR) Halbachse eines zylindrischen Stäbchens
ber.	berechnet (theoretische Werte für EA)
b_t	Streulänge
d	Dublett (NMR)
D	mittlerer Durchmesser einer Mizelle oder einer Faser
DAP	1,3-Diaminopropan
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
dd	doppeltes Dublett (NMR)
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DME	Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinon
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPPC	Diphenylphosphorsäurechlorid
DSC	Differential Scanning Calorimetry
EA	Elementaranalyse
ESI	Electro Spray Ionisation
Fp.	Schmelztemperatur
FT-IR	Fourier Transformation – Infrarotspektroskopie
GC	Gaschromatographie
gef.	gefunden (gemessene Werte für EA)
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (Hochleistungs-Flüssigchromatographie)
IR	infraroter Spektralbereich
LM	Laufmittel
m	Multipllett (NMR)
m/z	Massezahl pro Ladung (EA)
M	Masse einer Mizelle
M^+	Molpeak (MS)
MCPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
MesCl	Methansulfonsäurechlorid (Mesylchlorid)

M_G	Molekulargewicht
M_L	Masse einer Faser (pro Längeneinheit)
MPLC	Middle Pressure Liquid Chromatography (Mitteldruck–Flüssigchromatographie)
MS	Massenspektrum
N_{agg}	Aggregationszahl
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (Kernmagnetresonanz)
ppm	parts per million
PyrTos	Pyridiniumtosylat
quar	Quartett (NMR)
quin	Quintett (NMR)
$R_{CS,g}$	Gyrationsradius eines zylindrischen Stäbchen (radius of gyration of cross section)
R_g	Gyrationsradius (radius of gyration)
R_f	Retention factor
s	Singulett (NMR)
SANS	Small Angle Neutron Scattering (Kleinwinkel–Neutronenstreuung)
t	Triplett (NMR)
TEA	Triethylamin
TEM	Transmission–Elektronenmikroskopie
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethyldiamin
TPS	2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonsäurechlorid
TosCl	<i>p</i> -Toluolsulfonsäurechlorid (Tosylchlorid)
UV	ultravioletter Spektralbereich
VIS	sichtbarer Spektralbereich
V_M	Molekülvolumen
δ	Chemische Verschiebung (NMR)
ν	Valenz- oder Streckschwingung (IR)
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
λ	Wellenlänge
λ_{max}	Absorptionsmaximum

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1:	Natürliche Lipidstrukturen der Archaeobakterien.....	2
Abb. 2:	Modelllipide der Archaeobakterien nach (a) MENGER und (b) nach YAMAUCHI.	3
Abb. 3:	Beispiele für einkettige Bolaamphiphile nach (a) NAKAZAWA, (b) ZHAN und (c) KÖHLER.	4
Abb. 4:	Im Rahmen der Bolalipidsynthesen verwendete C-C-Kupplungsreaktionen nach (a) GLASER, (b) MCMURRY und (c) JULIA.....	7
Abb. 5:	Synthese des Dotriacontan-1,32-diols 5 als Vorstufe für die Darstellung bipolarer Amphiphile.....	9
Abb. 6:	Darstellung der 1,ω-Diene 4, 13-18 über GRIGNARD-Bis-Kupplung.....	10
Abb. 7:	Darstellung der 1,ω-Diole 5, 21-28 über Hydroborierung und Oxidation der analogen Diene 4, 13-20.....	11
Abb. 8:	Bildung eines höhermolekularen Nebenprodukts während der GRIGNARD-Bis-Kupplung.	11
Abb. 9:	Synthese des THP-geschützten Dotriacontan-1,32-diols nach MOHR.	12
Abb. 10:	Darstellung der ω-Brom-1-[(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl)oxy]alkane 53-58 aus Lactonen 32,33 bzw. Dicarbonsäuren 38-40.....	13
Abb. 11:	Darstellung der 1,ω-Diole 5, 21-25 über GRIGNARD-Mono-Kupplung.	15
Abb. 12:	Synthese der Bis(phosphocholine) 6, 65-72 mit einer Kettenlänge von 32 bis 22 Kohlenstoffatomen.	17
Abb. 13:	Synthese der Bis(phosphocholine) 79 und 80 mit einer Kettenlänge von 34 (a) und 36 (b) Kohlenstoffatomen.	20
Abb. 14:	Synthese der Bis(phosphodimethylethanolamine) 81-87 mit 34 bis 22 Kohlenstoffatomen.....	21
Abb. 15:	zwitterionische Kopfgruppe des Me ₂ PE	22
Abb. 16:	Varianten für die Synthese des Dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(methylammonio)ethylphosphats] 88.....	23
Abb. 17:	Synthesevarianten für die Darstellung des Dotriacontan-1,32-diyl-bis(2-ammonioethylphosphats) 92.....	24
Abb. 18:	Alternativer Zugang zum Dotriacontan-1,32-diyl-bis(2-ammonioethylphosphat) 92 über Kupplung von Ethanolamin an Dotriacontan-1,32-diyl-bis(phosphorsäureester) 95.....	25
Abb. 19:	Synthese der Bis(phosphorsäurediphenylester) 96-100.	26
Abb. 20:	Synthese der Bis(phosphorsäuredibenzylester) 101 und 102.....	27
Abb. 21:	Synthese des Dotriacontan-1,32-bis[phosphorsäure-bis(2,2,2-trichlorethylester)] 103.....	28

Abb. 22:	Abspaltung der Schutzgruppen – Synthese der Bis(phosphorsäureester) 104.....	29
Abb. 23:	Selektive Hydrogenolyse ausgehend vom Dotriacontan-1,32-diyl-bis(phosphorsäuredibenzylester).....	33
Abb. 24:	Synthese kopfgruppenmodifizierter Bis(phosphocholine).....	36
Abb. 25:	Synthese des Et ₂ PE-C32-Et ₂ PE 115.....	39
Abb. 26:	Folgereaktionen am Me ₂ PE-C32-Me ₂ PE 82 und MePE-C32-MePE 88.....	40
Abb. 27:	Modifizierungen an funktionalisierten Bis(phosphocholinen): a) Photokupplung von Alkylthiolen an APC-C32-APC 108; b) Clickreaktion substituierter Azide an PPC-C32-PPC 109; c) Veresterung der Hydroxygruppe des HEPC-C32-HEPC 110.....	42
Abb. 28:	Synthese des Bis(phosphocholins) 124 (R = CH ₃) und des Bis(phosphodimethylethanolamins) 125 (R = H) mit deuteriertem Kettenmittelstück.....	46
Abb. 29:	Synthese kettenmodifizierter Bolaamphiphile I – Darstellung schwefelhaltiger 1,ω-Dibromide.....	47
Abb. 30:	Synthese kettenmodifizierter Bolaamphiphile II.....	49
Abb. 31:	Zielstruktur der polymerisierbaren Bolaamphiphile.....	51
Abb. 32:	Überblick über die Darstellung von Bolaamphiphilen mit polymerisierbaren Diacetylengruppen.....	52
Abb. 33:	Typische Aggregatstrukturen monopolarer, amphiphiler Moleküle nach ISRAELACHVILI.....	57
Abb. 34:	Hydrogel einer wässrigen Lösung von PC-C32-PC 6 (1 mg/ml).....	58
Abb. 35:	DSC-Kurven der Bis(phosphocholine) (c = 1 mg/ml) bei einer Heizrate von 20 K/h: a) PC-C32-PC 6 bis PC-C22-PC 69. b) PC-C34-PC 79 und PC-C36-PC 80 im Vergleich zu PC-C32-PC 6.....	59
Abb. 36:	DSC-Kurven der ungeradzahigen Bis(phosphocholine) (c = 1 mg/ml, 20 K/h)...	60
Abb. 37:	Cryo-TEM-Aufnahmen der Bis(phosphocholine) (c = 1 mg/ml) präpariert bei verschiedenen Quenching-Temperaturen: a) quervernetzte Fasern; b) lange, flexible Fasern; c) steife Stäbchen; d) kugelförmige Mizellen.....	61
Abb. 38:	Schematischer Aufbau des SANS-1-Instruments.....	62
Abb. 39:	Darstellung der Streuintensität in Abhängigkeit des Streuvektors q für PC-C32-PC 6 (c = 1 mg/ml).....	63
Abb. 40:	SANS-Kurven und IFT-Fits der Bis(phosphocholine) (c = 1 mg/ml) bei verschiedenen, in den DSC-Kurven markierten Temperaturen.....	64
Abb. 41:	Phasendiagramm der Bis(phosphocholine).....	65
Abb. 42:	a) DSC-Kurven der Bis(phosphodimethylethanolamine) Me ₂ PE-C32-Me ₂ PE 82 bis Me ₂ PE-C22-Me ₂ PE 87 (c = 1 mg/ml, 20 K/h) in Pufferlösung (pH = 5). b) SANS-Kurven und IFT-Fits von Me ₂ PE-C28-Me ₂ PE 84 und Me ₂ PE-C24-Me ₂ PE 86 (c = 1 mg/ml) bei verschiedenen Temperaturen.....	67

Abb. 43:	Phasendiagramm der Bis(phosphodimethylethanolamine) bei pH = 5.....	69
Abb. 44:	Links: DSC-Kurve des MePE-C32-MePE 88 ($c = 1$ mg/ml, 60 K/h, pH = 5). Rechts: Cryo-TEM-Aufnahme des MePE-C32-MePE 88 ($c = 1$ mg/ml) bei pH = 5 und 20 °C.....	70
Abb. 45:	DSC-Kurven der kopfgruppenmodifizierten Bolaamphiphile ($c = 1$ mg/ml, 20 K/h): a) EPC-C32-EPC 107, APC-C32-APC 108, PPC-C32-PPC 109, HEPC-C32-HEPC 110 und DMAEPC-C32-DMAEPC 113 im Vergleich zum PC-C32-PC 6. b) Et ₂ PE-C32-Et ₂ PE 115 im Vergleich zum Me ₂ PE-C32-Me ₂ PE 82 bei pH = 5.....	71
Abb. 46:	a) DSC-Kurven und Darstellung der modifizierten Alkylketten (ohne Kopf- gruppen) der kettenmodifizierten Bis(phosphocholine) PC-C32SS-PC 140 (gelb: Schwefelatome) und PC-C32OO-PC 141 (rot: Sauerstoffatome) im Vergleich zum PC-C32-PC 6 ($c = 1$ mg/ml, 20 K/h). b) SANS-Kurven und IFT-Fits des PC-C32SS-PC 140 ($c = 1$ mg/ml) bei verschiedenen Temperaturen.	73
Abb. 47:	DSC-Kurven äquimolarer Mischungen von Bis(phosphocholinen) ($c = 1$ mg/ml, 20 K/h) im Vergleich zu den Reinsubstanzen: a) PC-C28/32-PC; b) PC-C24/32- PC.....	75
Abb. 48:	SANS-Kurven und IFT-Fits äquimolarer Mischungen der Bis(phosphocholine) ($c = 1$ mg/ml) bei unterschiedlichen Temperaturen.....	75
Abb. 49:	DSC-Kurve einer äquimolarer Mischung von Me ₂ PE-C32-Me ₂ PE 82 und Me ₂ PE- C28-Me ₂ PE 84 ($c = 1$ mg/ml, pH = 5, 20 K/h) im Vergleich zu den Reinsubstanzen.....	76
Abb. 50:	a) DSC-Kurve einer äquimolarer Mischung von PC-C32-PC 6 und Me ₂ PE-C32- Me ₂ PE 82 ($c = 1$ mg/ml, pH = 5, 20 K/h) im Vergleich zu den Reinsubstanzen. b) SANS-Kurven und IFT-Fits der Mischung PC/Me ₂ PE-C32 bei unterschied- lichen Temperaturen.	77
Abb. 51:	Selbstaggregation und Polymerisation von Bolaamphiphilen mit mittelständiger Diacetylengruppierung.....	78
Abb. 52:	zeitabhängiges UV-VIS Spektrum der Polymerisation einer wässrigen Suspension des PC-C32diAc-PC 158 ($c = 5$ mg/ml, Raumtemperatur).....	79
Abb. 53:	UV-VIS-Spektren und Fotos der Küvetten einer polymerisierten Probe des PC-C32diAc-PC 158 ($c = 5$ mg/ml) bei verschiedenen Temperaturen.....	80
Abb. 54:	TEM-Aufnahmen negativ-kontrastierter, wässriger Suspensionen von: a) PC-C32-PC : AuNP = 1000 : 1; b) PC-C32-PC : AuNP = 100 : 1; c) LAPC-C32-LAPC/PC-C32-PC : AuNP = 100 : 1.....	81

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1:	Laufmittelzusammensetzung für chromatographische Reinigung der Bis(phosphocholine) via MPLC.....	19
Tab. 2:	Laufmittelzusammensetzung für chromatographische Reinigung der Bis(phosphodimethylethanolamine) via MPLC.....	21
Tab. 3:	Übersicht der Reaktionsansätze zur katalytischen Hydrierung der Bis(phosphorsäurediphenylester).....	31
Tab. 4:	Übersicht der Reaktionsansätze zur katalytischen Hydrierung der Bis(phosphorsäuredibenzylester).....	32
Tab. 5:	Struktur und Ausbeute der kopfgruppenmodifizierten Bis(phosphocholine).....	37
Tab. 6:	Ergebnisse der SANS-Untersuchungen der Bis(phosphocholine) ($c = 1$ mg/ml)..	65
Tab. 7:	Ergebnisse der SANS-Untersuchungen der Bis(phosphodimethylethanolamine) ($c = 1$ mg/ml; pH = 5).....	68
Tab. 8:	Ergebnisse der SANS-Untersuchungen des PC-C32SS-PC 140 ($c = 1$ mg/ml).....	73

1 EINLEITUNG UND ZIELSTELLUNG

Seit den frühen Achtziger Jahren des letzten Jahrhunderts stellen Untersuchungen an bipolaren Amphiphilen (Bolaamphiphilen) aus synthetischer wie auch aus physikochemischer Sicht ein stets wachsendes Forschungsgebiet dar, welches bis heute nichts an Aktualität eingebüßt hat.¹⁻³ Die dabei untersuchten bipolaren Amphiphile bestehen im Allgemeinen aus zwei hydrophilen Kopfgruppen, welche über einen hydrophoben Spacer, in den meisten Fällen lange Alkylketten, miteinander verbunden sind. Natürliche Vorbilder dieser Bolaamphiphile und zugleich Ausgangspunkt für eine Vielzahl synthetischer Variationen sind die in den Membranen der Archaeobakterien vorkommenden Tetraetherlipide.

Die Archaeobakterien, welche neben den Bakterien und Eukaryoten eine dritte Domäne der belebten Welt bilden,⁴ nehmen eine Sonderstellung im Reich der Organismen ein.⁵ Diese Spezies, die wiederum in zwei Subspezies (*Eurearcheota* und *Crenarcheota*) unterteilt werden kann, umfasst einige Arten an Extremophilen – Lebewesen, die sich durch Anpassung an extreme Umweltbedingungen auszeichnen. Hierzu zählen, eingeteilt nach ihrem Lebensraum, die *Halophilen*, welche einer hohen Salzkonzentration bedürfen, die *Methanogenen*, welche unter strikt anaeroben Bedingungen gedeihen und die unter hohen Temperaturen und niedrigen pH-Werten lebenden *Thermoacidophilen*.⁶⁻⁹

Die extremen Lebensbedingungen unter denen die Archaeobakterien existieren, spiegeln sich u.a. in der Struktur der Zellmembranlipide wider. Insbesondere die Lipide der *Thermoacidophilen* und der *Methanogenen* weichen in ihrem Aufbau in entscheidendem Maße von denen anderer Organismen ab. Kennzeichnend sind gesättigte, isoprenoid verzweigte Ketten unterschiedlicher Länge, die an beiden Enden über Etherbindungen an Glycerol mit *sn*-2,3-Konfiguration gebunden sind. Als Hauptlipide werden dabei die Diphytanylglyceroldiether (Archaeol) und dessen Dimere, die Di(biphytanyl)diglyceroltetraether (Caldarchaeol) unterschieden (siehe Abb. 1).¹⁰⁻¹² Eine strukturelle Abwandlung innerhalb dieser langen Alkylketten kann durch Hydroxylierung einer der beiden Ketten,^{13,14} sowie durch den Einbau 1,3-verknüpfter Cyclopentanringe erfolgen (siehe Abb. 1). Insbesondere die Variation von der Anzahl und Position dieser Fünfringe wird für die Rigidität und Stabilität der Membran thermoacidophiler Archaeobakterien verantwortlich gemacht.^{15,16}

Die verbleibende *sn*-1-Position des Glycerols bietet weiteren Raum für eine strukturelle Kopfgruppen-Modifikation der Archaeobakterienlipide. So sind neben unsubstituierten Derivaten Vertreter mit verschiedenen, phosphorylierten und nicht-phosphorylierten Zuckerresten bekannt. Besonders hervorzuheben ist hier der Nonitolrest, welcher zum einen in offenkettiger Form und zum anderen in einer geschlossenen Fünfringform vorliegen kann.^{14,17} Zu erwähnen bleibt außerdem, dass die dargestellten Reste sowohl symmetrisch als auch unsymmetrisch an die beiden Glycerol-Kopfgruppen gebunden sein können, was zu einer großen Anzahl an archaeobakteriellen Membranlipiden führt (siehe Abb. 1).^{11,14,18-22}

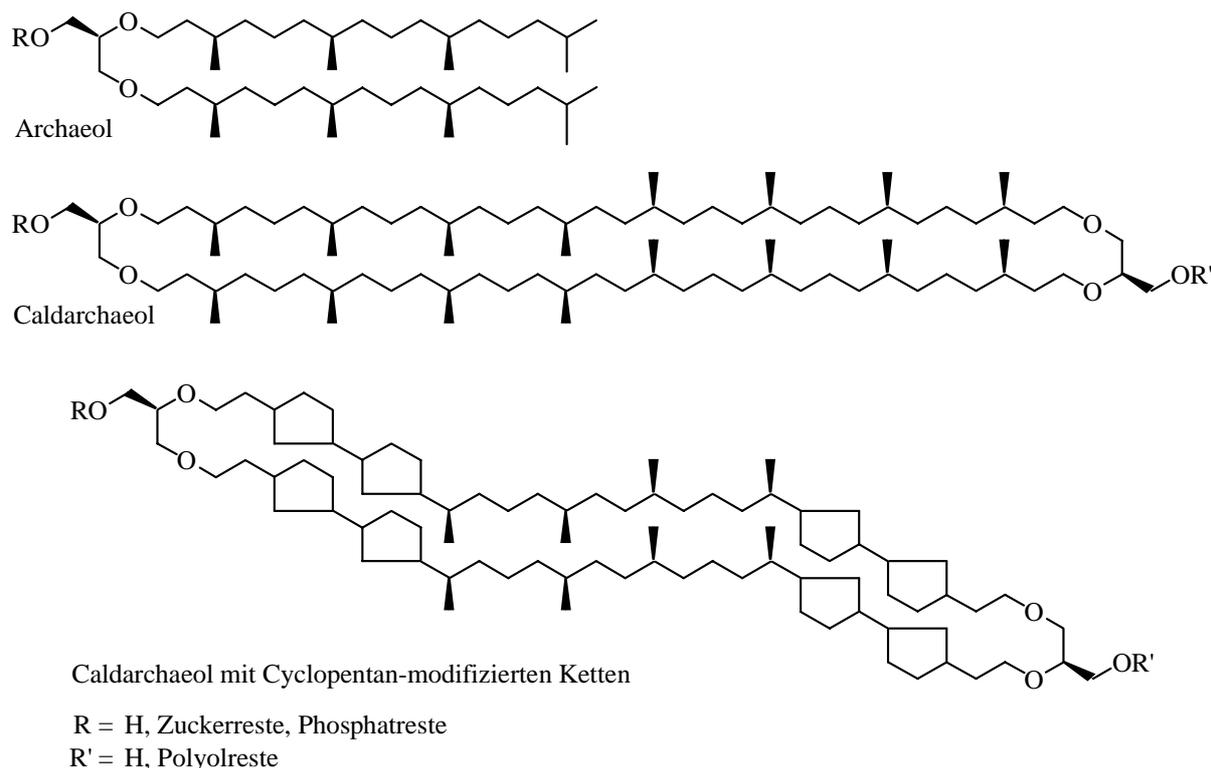


Abb. 1: Natürliche Lipidstrukturen der Archaeobakterien.^{2,11} Die Strukturvielfalt der Membranlipide ergibt sich aus einer variablen Anzahl (0 bis 8) von Cyclopentanringen, sowie der symmetrischen oder unsymmetrischen Substitution der Kopfgruppen durch verschiedene Polyole, Zucker- und Phosphatreste.

Die bipolaren Tetraetherlipide der Archaeobakterien besitzen aufgrund ihrer außergewöhnlichen Struktur viele vorteilhafte Eigenschaften. So bilden sie, allein oder in Mischungen mit konventionellen Lipiden, verschiedene Modellsysteme, wie Monoschichten²³ („black-lipid-membrane“) oder Liposomen,²⁴ die auf dem Gebiet der Pharmazie, der Biotechnologie und der Materialwissenschaften einen hohen Stellenwert besitzen. Dabei durchspannen sie – in Mischungen mit konventionellen Lipiden – die Lipid-Doppelschichten und fungieren somit als eine Art „Niete“, welche die Membranen stabilisiert.¹⁶ Für sich genommen bilden die Tetraetherlipide Monoschichten, die sich sowohl durch eine sehr hohe mechanische Stabilität als auch eine hohe chemische und enzymatische Beständigkeit,^{14,25} bedingt durch das Vorhandensein von Etherbindungen und vollständig gesättigten Ketten, auszeichnen. Ferner zeigen sie eine hohe thermische Stabilität, welche die Hitzesterilisation gebildeter Liposomen ermöglicht,^{26,27} und eine geringe Permeabilität gegenüber kleinen Molekülen und Ionen.²⁸

Die aufgeführten Eigenschaften der Archaeobakterienlipide führten in den letzten Jahren zu einem stark gestiegenen Interesse an diesen Verbindungen. Besonders hervorzuheben sind hierbei die Möglichkeiten zur Stabilisierung von wirkstoff- oder antigenträgenden Vesikeln^{29,30} sowie die Stabilisierung feststoffunterstützter Membranen für Biosensoren.³¹ Dieser Umstand und die Tatsache, dass reine Tetraetherlipide nur schwierig aus den Membranen der Archaeobakterien isoliert werden können, führte zur Suche nach neuen synthetischen Zugängen zu diesen Membranlipiden.

So wurden seit Beginn der Neunziger Jahre des letzten Jahrhunderts viele Versuche unternommen, die archaebakteriellen Membranlipide totalsynthetisch darzustellen, was KAKINUMA 1994 für den kurzkettigen³² und 1997/98 schließlich für den langkettigen^{33,34} Makrozyklus gelang (siehe Kap. 2.1). Daneben wurde geprüft, inwieweit sich die Strukturen der bekannten Tetraetherlipide vereinfachen ließen, ohne dass sie die besonderen Eigenschaften verlieren würden. So tauschte neben KAKINUMA auch MENGER³⁵ die isoprenoid verzweigten Alkylketten durch unverzweigte Polymethylenketten aus, während YAMAUCHI^{36,37} eine durchspannende Kette durch zwei kürzere Kettenfragmente ersetzte (siehe Abb. 2). Weiterhin wurden die Zuckerreste durch einfache Phosphocholin- bzw. Phosphorsäure-Kopfgruppen substituiert.

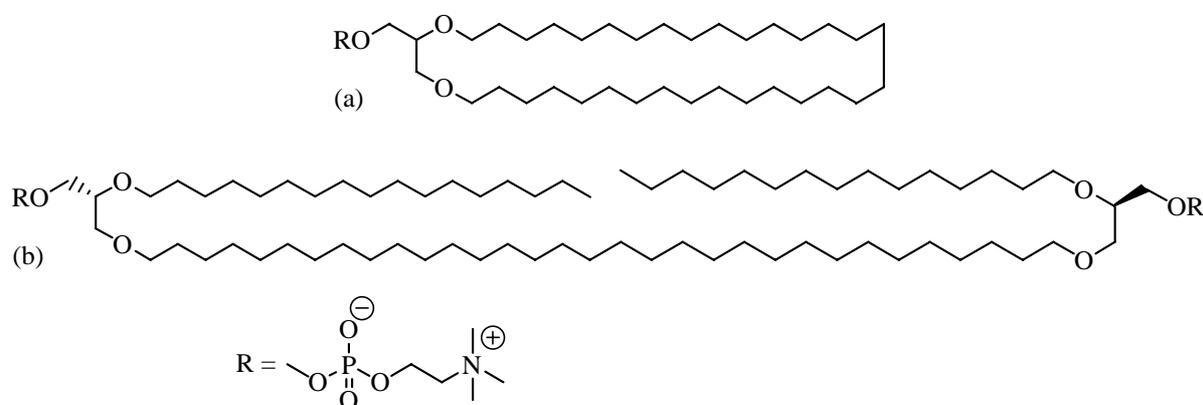


Abb. 2: Modelllipide der Archaeobakterien nach (a) MENGER³⁵ und (b) nach YAMAUCHI.^{36,37}

In der Folgezeit führten weitere strukturelle Vereinfachungen zu einkettigen Bolaamphiphilen, indem die beiden Glycerolreste ersetzt und die hydrophilen Kopfgruppen direkt mit einer Alkylkette verknüpft wurden. Dabei konnte gezeigt werden, dass viele dieser vereinfachten Bolaamphiphile ebenfalls zu Monoschichten aggregieren. Es bestand jedoch ein komplexer Zusammenhang zwischen dem Aufbau der Bolaamphiphile und den ausgebildeten Aggregatstrukturen,^{38,39} so dass neben den Monoschichten auch andere Strukturen, wie lange Fasern, kurze Faserstücke, Stäbchen, Scheiben oder Mizellen gefunden wurden.

Äußerst bemerkenswert ist dabei die Tatsache, dass einige dieser einkettigen, bipolaren Amphiphile imstande sind, in geringen Konzentrationen stabile Hydrogele auszubilden.⁴⁰ Beispielfhaft anzuführen sind hier Polymethylen-1, ω -dicarbonsäuren mit Kettenlängen zwischen 8 und 20 Kohlenstoffatomen, welche über eine Amidbindung mit Tris(hydroxymethyl)methylamin,⁴¹ Glucosaminen,⁴² Aminosäuren⁴³ oder Dipeptiden⁴⁴ verknüpft sind sowie langkettige Polymethylen-1, ω -dirole, die ihrerseits mit Nukleotiden⁴⁵ oder Phosphocholin⁴⁶ über die Phosphatgruppe verestert sind (siehe Abb. 3a und b).

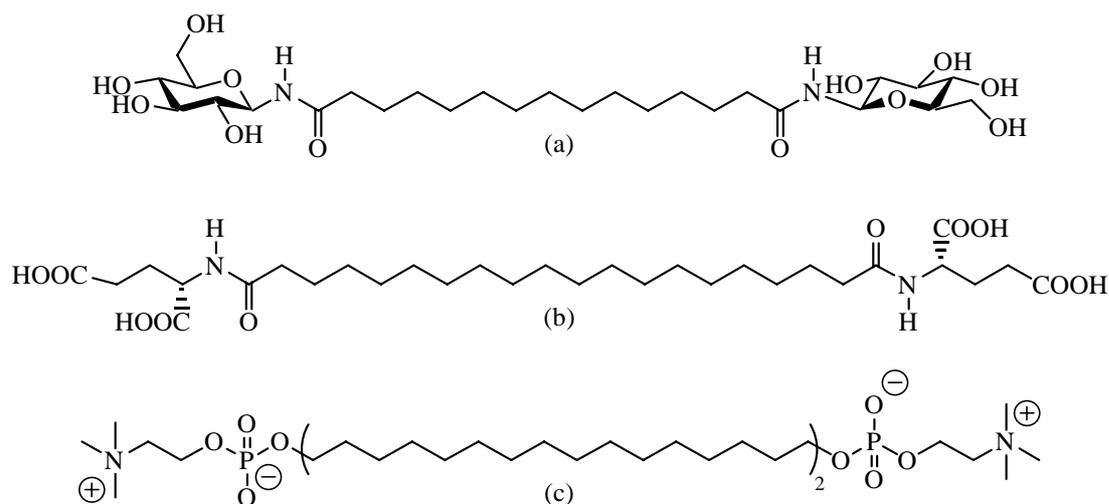


Abb. 3: Beispiele für einkettige Bolaamphiphile nach (a) NAKAZAWA,⁴² (b) ZHAN⁴³ und (c) KÖHLER.⁴⁶

Insbesondere das von ZIETHE⁴⁷ erstmals in größeren Ausbeuten synthetisierte und von KÖHLER⁴⁶ untersuchte Dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat], PC-C32-PC (siehe Abb. 3c), zeigt in wässriger Suspension und bei Raumtemperatur eine ausgeprägte Aggregationsneigung zu langen Fasern mit einem Durchmesser von etwa 5 nm. Diese Nanofasern sind in der Lage, über hydrophobe Wechselwirkungen miteinander zu vernetzen und dadurch ein stabiles, thermoreversibles Gel auszubilden.⁴⁸ Die Formierung schaltbarer Hydrogele durch niedermolekulare Gelbildner eröffnet weitere Anwendungsgebiete in Bereichen der Pharmazie und Medizin, wie der kontrollierten Wirkstofffreisetzung oder der Verkapselung und injizierbaren Anwendung von Zellen.⁴⁹

Trotz umfangreicher Synthese- und Charakterisierungsbemühungen sind wir derzeit noch weit davon entfernt, die Eigenschaften und die ausgebildeten Aggregatstrukturen neuer synthetischer Bolaamphiphile vorhersagen zu können.

Die vorliegende Dissertation hat – in Anknüpfung an frühere Arbeiten^{47,50} – die Synthese und physiko-chemische Charakterisierung einkettiger, symmetrischer Bolaamphiphile zum Ziel und richtet das Hauptaugenmerk auf folgende Punkte:

- In Anlehnung an das bereits dargestellte PC-C32-PC soll ein effektiver synthetischer Zugang zu weiteren Polymethylen-1,ω-diyl-bis(phosphocholinen) mit Kettenlängen zwischen 22 und 32 Kohlenstoffatomen etabliert werden (siehe Kap. 2.3).
- Weiterhin sollen die Kopfgruppen der Bolaamphiphile in weiten Bereichen variiert werden, um zum einen die synthetischen Grenzen dieser Synthese auszuloten (siehe Kap. 2.4) und zum anderen den Einfluss der Größe der Kopfgruppe auf die ausgebildeten Aggregatstrukturen näher zu untersuchen.

- Ferner soll die Alkylkette strukturell verändert werden, wobei der Einbau von Heteroatomen (siehe Kap. 2.5) und die Untersuchung der sich daraus ergebenden Änderungen im Aggregationsverhalten hier im Vordergrund stehen.
- Die synthetisierten Bolaamphiphile werden abschließend einer intensiven physikochemischen Charakterisierung unterzogen, die sich sowohl auf die Einzelsubstanzen als auch auf Mischungen aus zwei unterschiedlichen Bolaamphiphilen bezieht. Die so gewonnenen Erkenntnisse sollen zum näheren Verständnis der in Abhängigkeit vom Molekülaufbau gebildeten Aggregatstrukturen beitragen (siehe Kap. 3).

2 **SYNTHETISCH-PRÄPARATIVE ARBEITEN**

2.1 **SYNTHESE ARCHAEBAKTERIELLER MEMBRANLIPIDE – EIN RÜCKBLICK**

Nach dem Bekanntwerden der außergewöhnlichen Eigenschaften der archaeobakteriellen Membranlipide und des Umstands, dass diese nur in ungenügender Menge und nicht-kettenreiner Form aus den natürlichen Spezies isoliert werden konnten, entstand ein verstärktes Interesse an der Synthese dieser bipolaren Amphiphile. Die Bestrebungen richteten sich in erster Linie auf die Totalsynthese der Bolaamphiphile, welche sich aufgrund der strukturellen Eigenheiten dieser Lipide, wie isoprenoid verzweigte Alkylketten, Etherverknüpfungen, Makrozyklenstruktur und *sn*-2,3-Konfiguration des Glycerolgerüsts, als schwierig erwies. Daneben wurde versucht, durch geringe strukturelle Abwandlungen Bolaamphiphile zu synthetisieren, die den natürlichen Vorbildern verhältnismäßig ähnlich waren. So etablierten sich nahezu zeitgleich die Synthese von symmetrischen, makrozyklischen Bolaamphiphilen mit einer Ringgröße zwischen 40 und 72 Atomen und die Darstellung azyklischer, symmetrischer Bolalipide, bei denen eine der durchspannenden Alkylketten durch zwei kürzere Ketten ersetzt wurde. Ferner wurde eine Vielzahl von unsymmetrischen Bolaamphiphilen synthetisiert. Da diese jedoch nicht Bestandteil der vorliegenden Dissertationsschrift sind, sei hierzu auf vorhandene Übersichtsartikel¹⁻³ verwiesen.

2.1.1 **SYNTHESE SYMMETRISCHER MAKROZYKLEN**

Erste Erfolge verzeichnete JUST,⁵¹ als dieser 1992 einen 32-gliedrigen, monopolen Makrozyklus synthetisierte. Im Vergleich zu den nativen Bolaamphiphilen war dieser jedoch über zwei Esterbindungen mit dem Glycerolgerüst verknüpft. Zentraler Bestandteil dieser Darstellung war die Hochtemperatur-GLASER-Kupplung – eine kupferkatalysierte, oxidative Kupplung terminaler Alkine zu Bisacetylenen. Diese Reaktion wird in einem späteren Abschnitt der vorliegenden Arbeit noch von Bedeutung sein (siehe Kap. 2.5.3).

Ein großer Fortschritt gelang KAKINUMA⁵² 1993, als er ein dem Archaeol ähnlichen, 36-gliedrigen, monopolen Makrozyklus jedoch ohne isoprenoide Verzweigung darstellte. Kernstück dieser Synthese war die titankatalysierte, reduktive Kupplung von Aldehyden zu Olefinen, welche in der Literatur unter dem Namen McMURRY-Kupplung⁵³⁻⁵⁵ bekannt ist. Zeitgleich gelang es MENGER³⁵ ebenfalls einen monopolen Makrozyklus zu synthetisieren, welcher sowohl über Ester- als auch über Etherbindungen mit dem Glycerolgerüst verknüpft war und Ringgrößen zwischen 32 und 44 Atomen aufwies. Wie schon JUST verwendete auch MENGER die kupferkatalysierte GLASER-Kupplung. Bereits ein Jahr nach der Synthese des methylgruppenfreien Makrozyklus konnte KAKINUMA die gleiche Verbindung mit isoprenoid

verzweigter Kohlenstoffkette darstellen.³² Schlüsselreaktion war hierbei wiederum die titan-katalysierte MCMURRY-Kupplung.

Im Jahr 1996 konnten die ersten Erfolge im Hinblick auf die Darstellung des 72-gliedrigen, bipolaren Makrozyklus verzeichnet werden. Erneut waren es KAKINUMA⁵⁶ und MENGER,⁵⁷ welche nahezu parallel die Synthese dieses Makrozyklus ohne Methylengruppenverzweigung publizierten. Auch hier gelang es KAKINUMA^{33,34} ein Jahr später, die Verbindung mit isoprenoid verzweigter Kohlenstoffkette zu synthetisieren und somit erstmalig ein archaebakterielles, bipolares Membranlipid totalsynthetisch darzustellen (siehe Abb. 1, Mitte). KAKINUMA verwendete dabei neben der MCMURRY-Kupplung die JULIA-Kupplung,^{58,59} eine Additionsreaktion von Phenylsulfoncarbanionen an Aldehyde bzw. Ketone, welche nach reduktiver Eliminierung mit Natrium-Amalgam bzw. Samarium(II)iodid *trans*-substituierte Alkene lieferte, die ihrerseits zu Alkanen hydriert werden konnten. Abbildung 4 gibt einen kurzen, schematischen Überblick über die bis hierhin vorgestellten Kupplungsreaktionen.

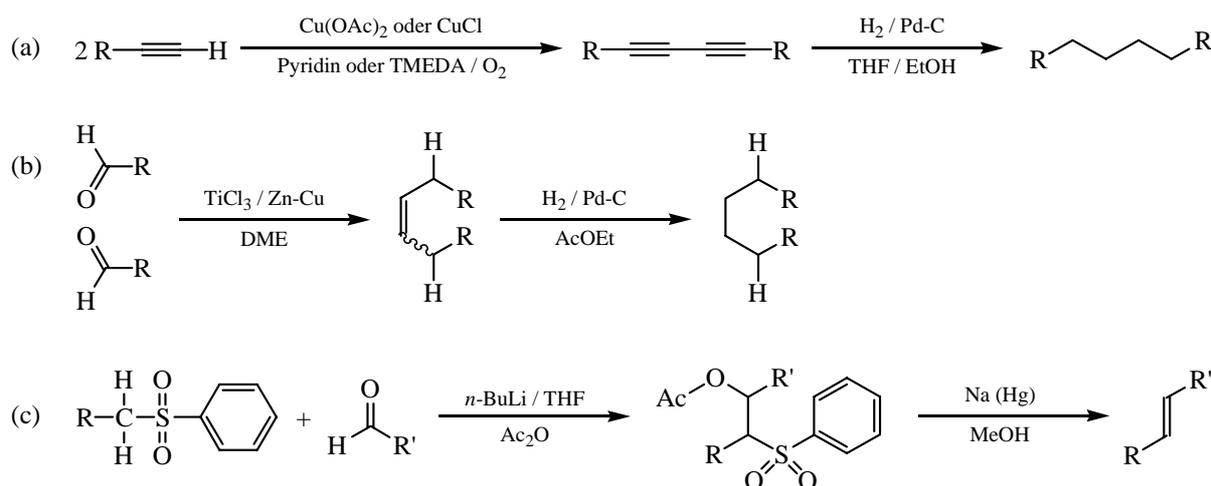


Abb. 4: Im Rahmen der Bolalipidsynthesen verwendete C-C-Kupplungsreaktionen nach (a) GLASER, (b) MCMURRY und (c) JULIA.

2.1.2 SYNTHESE AZYKLISCHER, SYMMETRISCHER BOLAAMPHIPHILE

Neben der Darstellung makrozyklischer Bolaamphiphile etablierte sich im gleichen Zeitraum die Synthese azyklischer, symmetrischer Bolalipide. Hierbei wurde auf das Konzept der Makrozyklen verzichtet und eine durchspannende Kette, vorwiegend in *sn*-2-Position des Glycerolgerüsts, durch zwei kürzere, isoprenoid-verzweigte⁶⁰ oder nicht-verzweigte,^{61,62} Alkylketten ersetzt. Die Einführung der membrandurchspannenden Kette erfolgte dabei in den meisten Fällen nicht über eine C-C-Kupplungsreaktion zweier kurzkettiger Fragmente, wie in den zuvor dargestellten Beispielen. Die geschützten Glycerole wurden stattdessen mit 1, ω -Dihalogeniden entsprechender Kettenlänge verknüpft. YAMAUCHI^{36,63} verwendete hierfür

1,32-Dibromdotriacontan bzw. 1,20-Dibromcosan, um zwei Moleküle 3-*O*-Benzylglycerol, welches über die entsprechende Dibutylstannylene Verbindung aktiviert wurde, zu verknüpfen. Die von THOMSON^{61,62,64} synthetisierten Bolaamphiphile besaßen mit 16 bzw. 20 Kohlenstoffatomen kürzere, membrandurchspannende Ketten, die über eine WILLIAMSONSCHE Ethersynthese⁶¹ oder mittels säurekatalysierter Ringöffnung an Epoxidverbindungen durch langkettige 1,ω-Diole^{62,64} in das Molekül eingeführt wurden.

In diesem Zusammenhang ebenfalls zu erwähnen sind die Synthesen von WANG und HOLLINGWORTH,⁶⁵ jedoch mit dem Unterschied, dass hier die hydrophoben Ketten über Esterbindungen mit dem Glycerol verknüpft wurden. Die durchspannende C30-Alkylkette war dabei über das Dichlorid der Triacontandicarbonsäure und Acylierung der in *sn*-1-Position des Glycerols befindlichen Hydroxygruppe in das Molekül eingeführt worden. Eine weitere Synthesevariante für azyklische, symmetrische Bolaamphiphile wurde von BERKOWITZ⁶⁶ beschrieben. Er griff auf eine Variante der KOCHI-Kupplung⁶⁷ zurück, indem er Alkylmagnesiumiodide unter Katalyse von Silber kuppelte.

Neben der Darstellung von glycerolhaltigen, azyklischen Bolaamphiphilen wurde ferner eine Vielzahl von einkettigen, bipolaren Amphiphilen synthetisiert, bei denen die Glycerolreste durch andere hydrophile Kopfgruppen ersetzt wurden.⁴¹⁻⁴⁶ Die Basis dieser Synthesen stellt in den meisten Fällen die Darstellung langkettiger 1,ω-funktionalisierter Polymethylene – wie Dicarbonsäuren oder Diole – dar, welche in einem abschließenden Syntheseschritt mit den verschiedenartigen Kopfgruppen über Ester- oder Amidbindungen verknüpft wurden.

Zahlreiche synthetische Zugänge zu den zentralen, lipophilen Bestandteilen dieser Bolaamphiphile sind in der Literatur bekannt und am Beispiel langkettiger Dicarbonsäuren ausführlich beschrieben worden.⁶⁸ Häufig Anwendung fanden dabei die Reaktion von Carbonylverbindungen mit Alkylidenphosphoranen, die anodische Kupplung von Halbestern der Dicarbonsäuren im Sinne einer KOLBE-Elektrolyse⁶⁹ sowie die Zweifach-Acylierung von zyklischen Enaminen mit 1,ω-Dicarbonsäuredichloriden und anschließender Ringöffnung sowie WOLFF-KISHNER-Reduktion nach HÜNIG.⁷⁰ Weiterhin war die Doppel-WITTIG-Reaktion von 1,ω-Bis(phosphoryliden) und ω-substituierten Aldehyden⁷¹ eine Möglichkeit, zu langkettigen 1,ω-Diolen zu gelangen. Die Nachteile der hier aufgezeigten Synthesevarianten lagen vor allem in der langwierigen, mehrere Stufen umfassenden Reaktionsführung und den teilweise nur mäßigen Ausbeuten an 1,ω-funktionalisierten Polymethylenen.

Ein weiterer, alternativer Zugang zu langkettigen, terminal modifizierten Polymethylenen bestand in der durch verschiedene Übergangsmetallionen katalysierten Reaktion von entsprechenden GRIGNARD-Reagenzien mit verschiedenen Alkylhalogeniden.^{67,72,73} Die Wahl des Übergangsmetalls richtete sich dabei nach der Reaktionsführung, wobei neben Silber⁶⁷ vor allem Kupfer in verschiedenen Verbindungen zum Einsatz kam. Neben der Anwendung von hochkoordinierten Organo-Kupfer(I)-Komplexen nach LIPSHUTZ^{74,75} hatte sich besonders der Einsatz von katalytischen Mengen an Lithiumchlorocupraten⁷⁶⁻⁷⁹ während der GRIGNARD-

Kupplung bewährt. Die sehr gute katalytische Wirksamkeit dieser Kupferverbindungen – oft sind 1 bis 5 mol% schon ausreichend – war auf das hohe Chelatisierungs- und Koordinationsvermögen von Kupfer zurückzuführen, wodurch unter Beibehalten der Nukleophilie die Basizität der metallorganischen Reagenzien vermindert wurde.⁸⁰

Erfahrungen in der Arbeitsgruppe haben gezeigt, dass die kupferkatalysierte GRIGNARD-Kupplung eine sehr effektive Möglichkeit darstellt, langkettige, 1,ω-funktionalisierte Polymethylene zu synthetisieren.^{47,50,81} So konnte ZIETHE das Dotriacontan-1,32-diol **5** in sehr guten Ausbeuten darstellen (siehe Abb. 5), welches als Vorstufe für die Synthese des bipolaren Amphiphils PC-C32-PC **6** diente. Ausgangspunkt hierfür war das kommerziell erhältliche 11-Bromundec-1-en **1**, welches in das GRIGNARD-Reagenz **2** überführt und im Sinne einer doppelten GRIGNARD-Kupplung (GRIGNARD-Bis-Kupplung) mit 1,10-Dibromdecan **3** zur Reaktion gebracht wurde. Das so entstandene Dotriacontan-1,31-dien **4** wurde anschließend mittels Hydroborierung und oxidativer Aufarbeitung in das Diol **5** überführt.

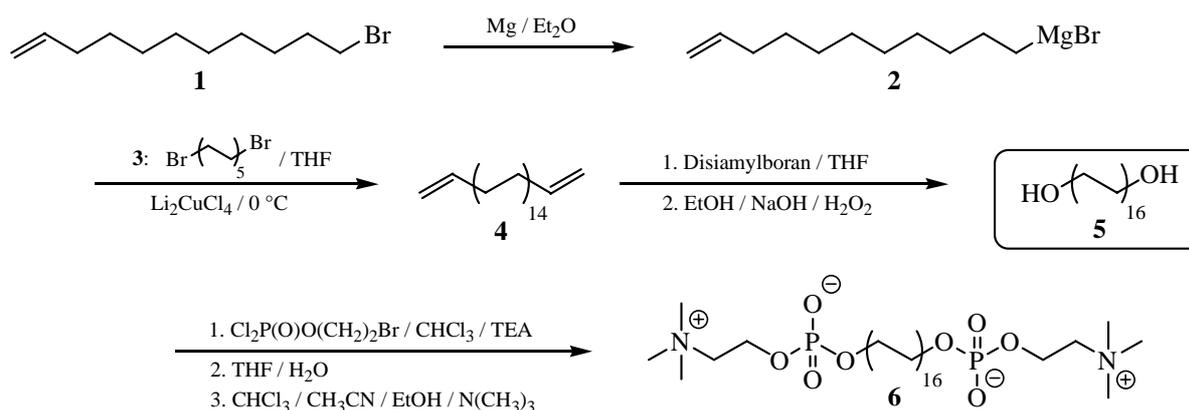


Abb. 5: Synthese des Dotriacontan-1,32-diols **5** als Vorstufe für die Darstellung bipolarer Amphiphile.⁴⁷

Die vorgestellte GRIGNARD-Bis-Kupplung bot einen hervorragenden Ansatzpunkt für die Synthese von 1,ω-funktionalisierten Polymethylenen. Durch Variation der Edukte **1** und **3** konnten auf diesem Weg Kettenlängen zwischen 22 und 32 Kohlenstoffatomen realisiert werden.

2.2 SYNTHESE LANGKETTIGER, 1, ω -FUNKTIONALISierter ALKANE ALS VORSTUFEN FÜR DIE DARSTELLUNG VON BOLAAMPHIPHILEN

2.2.1 DARSTELLUNG DER 1, ω -DIENE ÜBER GRIGNARD-BIS-KUPPLUNG

Ausgangspunkt für die Darstellung langkettiger 1, ω -Diene war die von ZIETHE beschriebene, kupferkatalysierte GRIGNARD-Bis-Kupplung. Hierzu wurde das 11-Bromundec-1-en **1** bzw. das 8-Bromooct-1-en **7** in abs. Diethylether in das analoge GRIGNARD-Reagenz überführt und mit 1, ω -Dibromiden **3**, **8-12** entsprechender Kettenlänge gekuppelt (siehe Abb. 6). Als Katalysator kam hierbei eine Lösung von Dilithiumtetrachlorocuprat(II) in THF zum Einsatz, welche vor der Reaktion aus Lithiumchlorid und Kupfer(II)chlorid frisch hergestellt wurde. Auf die Verwendung von Dilithiumtrichlorocuprat^{82,83} wurde verzichtet, da HEISER⁵⁰ in diesem Zusammenhang keine erhöhten Ausbeuten feststellen konnte. Des Weiteren fand auch der von CAHIEZ⁸⁴ beschriebene Zusatz von *N*-Methylpyrrolidin-2-on keine Anwendung, da dies ebenfalls keinen positiven Einfluss auf den Reaktionsverlauf erwarten lies.

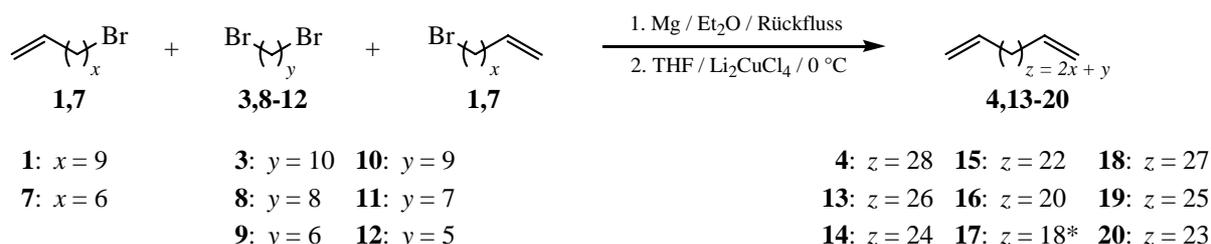


Abb. 6: Darstellung der 1, ω -Diene **4**, **13-18** über GRIGNARD-Bis-Kupplung. (* Das Docosa-1,21-dien **17** wurde durch GRIGNARD-Mono-Kupplung aus 11-Bromundec-1-en **1** synthetisiert.⁴⁷)

Durch diese GRIGNARD-Bis-Kupplung konnten 1, ω -Diene **4**, **13-20** mit geradzahlig (32 bis 24) und ungeradzahlig (31, 29 und 27) Anzahl an Kohlenstoffatomen synthetisiert werden. Das analoge Docosa-1,21-dien **17** wurde durch GRIGNARD-Mono-Kupplung dargestellt.⁴⁷ Die Reinigung der Rohprodukte erfolgte durch wiederholtes Ausfällen aus einer THF/Diethylether-Mischung durch sukzessive Zugabe von Aceton (im Falle von **4**, **13**, **14**) bzw. Methanol (für **15** bis **20**). Dadurch konnten die kurzkettenigen Nebenprodukte, wie nicht umgesetztes Edukt oder das Mono-Kupplungsprodukt (**1+1** bzw. **7+7**), entfernt werden. Als hilfreich erwies sich außerdem ein dem Umfällen vorgeschaltetes Filtrieren des in Heptan gelösten Rohprodukts über Kieselgel, um die polaren Bestandteile aus dem Produktgemisch zu entfernen. Die Ausbeuten an gereinigtem 1, ω -Dien bewegten sich reproduzierbar zwischen 70 und 87 %, wobei sie zu kürzeren Kettenlängen hin abnahmen, was auf eine erhöhte Löslichkeit der Diene in dem zur Reinigung verwendeten Lösungsmittelgemisch zurückzuführen war. Zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang die Tatsache, dass die ungeradzahlig Diene **18** bis **20** sich nicht durch Aceton sondern erst durch den Zusatz von Methanol ausfällen ließen.

2.2.2 DARSTELLUNG DER 1,ω-DIOLE

2.2.2.1 Synthese der 1,ω-Diole durch Hydroborierung und Oxidation der analogen Diene

Die dargestellten Diene **4**, **13-20** wurden in einem nächsten Schritt in die analogen 1,ω-Diole überführt. Eine hierfür gängige Methode ist die Hydroborierung und die oxidative Spaltung von Bor-Kohlenstoff-Bindungen nach vorhergehender, regioselektiver Addition von Boranen an Doppelbindungen. Die heute gebräuchlichen Hydroborierungsreagenzien, wie das Bis(3-methylbut-2-yl)boran⁸⁵ (Disiamylboran), das 2,3-Dimethylbut-2-ylboran⁸⁶ (Thexylboran) oder das 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan⁸⁷ (9-BBN), wurden von BROWN entwickelt.

Erfahrungen in der Arbeitsgruppe haben gezeigt, dass für die Überführung bipolarer Diene in die analogen 1,ω-Diole das Disiamylboran am geeignetsten und dem sonst üblichen 9-BBN vorzuziehen ist.⁵⁰ Die Hydroborierung der Diene **4**, **13-20** und nachfolgende Oxidation mit Wasserstoffperoxid lieferte die Diole **5**, **21-28** in sehr guten Ausbeuten zwischen 82 und 95 % (siehe Abb. 7). Die abschließende Reinigung erfolgte durch mehrfaches Umkristallisieren aus Heptan bzw. Heptan/Methanol-Mischungen.

Massenspektroskopische Untersuchungen der Diole zeigten jedoch, dass diese mit einem geringen Prozentsatz (max. 5 %) an höhermolekularem Nebenprodukt verunreinigt waren. Die MS-Analysen ergaben,

dass es sich dabei um ein Dimerisierungsprodukt eines Zwischenprodukts der GRIGNARD-Bis-Kupplung handelte. Abbildung 8 zeigt beispielhaft die Bildung dieses Nebenprodukts während der Synthese des Dotriaconta-1,31-diens **4**. Durch Transmetallierung – erstmals beschrieben in Arbeiten von KOCHI⁶⁷ – wurde Magnesium auf das intermediär gebildete 21-Bromhencos-1-en **29** übertragen. Das so neu entstandene GRIGNARD-Reagenz **30** konnte im weiteren Verlauf der Reaktion mit **29** zu dem höhermolekularen Nebenprodukt **31**, einem Dotetraconta-1,41-dien ($C_{42}H_{82}$ – $M_G = 587.1$ g/mol), dimerisieren. Das entsprechende Massenspektrum ist im Anhang abgebildet. Dieses Verhalten wurde bei allen durch GRIGNARD-Bis-Kupplung synthetisierten 1,ω-Dienen gefunden.

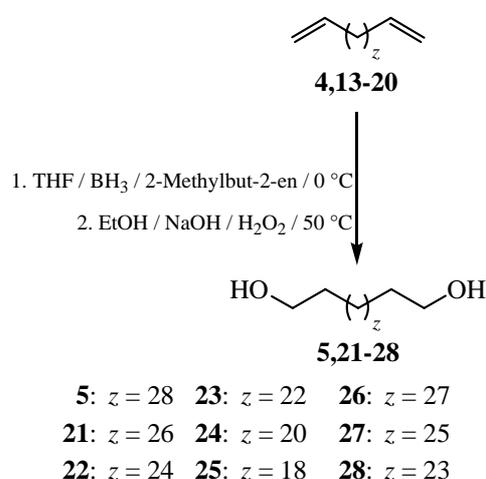


Abb. 7: Darstellung der 1,ω-Diole **5**, **21-28** über Hydroborierung und Oxidation der analogen Diene **4**, **13-20**.

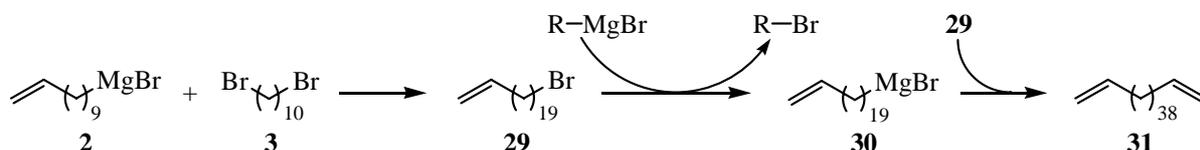


Abb. 8: Bildung eines höhermolekularen Nebenprodukts während der GRIGNARD-Bis-Kupplung.

Zahlreiche Versuche, dass längerkettige Nebenprodukt auf der Stufe der Diene bzw. der Diole durch wiederholtes Umfällen und Umkristallisieren zu entfernen, blieben aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit zwischen Haupt- und Nebenprodukt erfolglos. Auch Abwandlungen im Reaktionsverlauf der GRIGNARD-Bis-Kupplung, wie „Vorbrüten“ des Katalysators bei tiefen Temperaturen,⁸⁸ geänderte Reihenfolge der Zugabe der Reaktanden oder Reaktion bei niedrigen Temperaturen, zeigten keinen limitierenden Effekt auf die Bildung des Nebenprodukts.

Eine andere Methode, langkettige 1,ω-Diole zu synthetisieren, beschrieben SCHILL⁸⁹ und später auch MOHR.⁹⁰ Beide verwendeten eine kupferkatalysierte GRIGNARD-Bis-Kupplung von THP-geschützten ω-Bromalkoholen mit 1,ω-Dibromiden bzw. 1,ω-Diodiden unterschiedlicher Kettenlänge (siehe Abb. 9). Die Autoren beschrieben jedoch nicht die Bildung eines höhermolekularen Nebenprodukts. Es zeigte sich dennoch, dass auch bei exakter Wiederholung der Synthesevorschrift nach MOHR⁹⁰ die Formierung dieses längerkettigen Dimerisierungsprodukts nicht ausblieb. Somit war die Transmetallierung während einer GRIGNARD-Bis-Kupplung und die damit verbundene Entstehung höhermolekularer Nebenprodukte unabhängig von der Reaktionsführung und damit ein generelles Problem dieses Reaktionswegs.

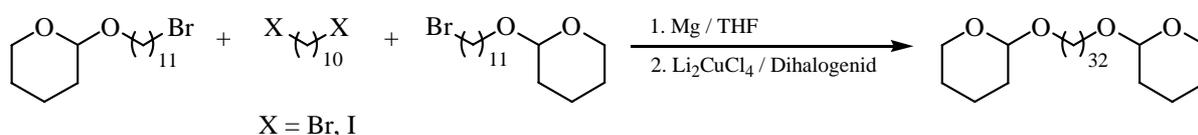


Abb. 9: Synthese des THP-geschützten Dotriacontan-1,32-diols nach MOHR.⁹⁰

Zur Vermeidung der Nebenproduktbildung musste ein alternativer Reaktionsweg gefunden werden. Mit Rückblick auf die Synthese des Docosa-1,21-diens **17** kam hierfür nur eine GRIGNARD-Mono-Kupplung in Betracht, da bei dieser Reaktionsführung die Bildung höhermolekularer Nebenprodukte ausgeschlossen werden konnte. Für die Darstellung der 1,ω-Diole **5**, **21-25** wären somit ω-funktionalisierte Alkylbromide mit einer Kettenlänge von 12 bis 16 Kohlenstoffatomen notwendig, welche in einer GRIGNARD-Kupplung miteinander verknüpft werden können. Die Verwendung von langkettigen ω-Bromalkenen schied hierfür aus, da diese kommerziell nicht erhältlich waren und nur schwer, über mehrere Stufen zu synthetisieren sind. Alternativ kamen langkettige ω-Bromalkohole in Betracht, wie sie bereits MOHR⁹⁰ für die GRIGNARD-Bis-Kupplung verwendete. Diese könnten nach Blockieren der Hydroxyfunktion mittels 3,4-Dihydro-2H-pyran in die entsprechenden GRIGNARD-Reagenzien überführt und mit einem weiteren ω-Brom-1-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]alkan zur Reaktion gebracht werden. Über diese GRIGNARD-Mono-Kupplung bestände nun die Möglichkeit, die langkettigen 1,ω-Diole in kettenreiner Form, d.h. ohne höhermolekulare Nebenprodukte, zu synthetisieren.

2.2.2.2 Synthese langkettiger ω-Brom-1-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]alkane

Für die Darstellung langkettiger 1,ω-Diole im Multigramm-Maßstab war ein effektiver Zugang zu geschützten ω-Bromalkoholen mit Kettenlängen zwischen 12 und 16 Kohlenstoffatomen notwendig. Als Ausgangsverbindungen schienen hierfür großgliedrige Lactone und Dicarbonsäuren besonders geeignet, da diese in größeren Mengen und hoher Reinheit kommerziell erhältlich waren. Die Abbildung 10 gibt einen Überblick über die verschiedenen Synthesewege zu den ω-Brom-1-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]alkanen **53-58**, welche nachfolgend näher erläutert werden sollen.

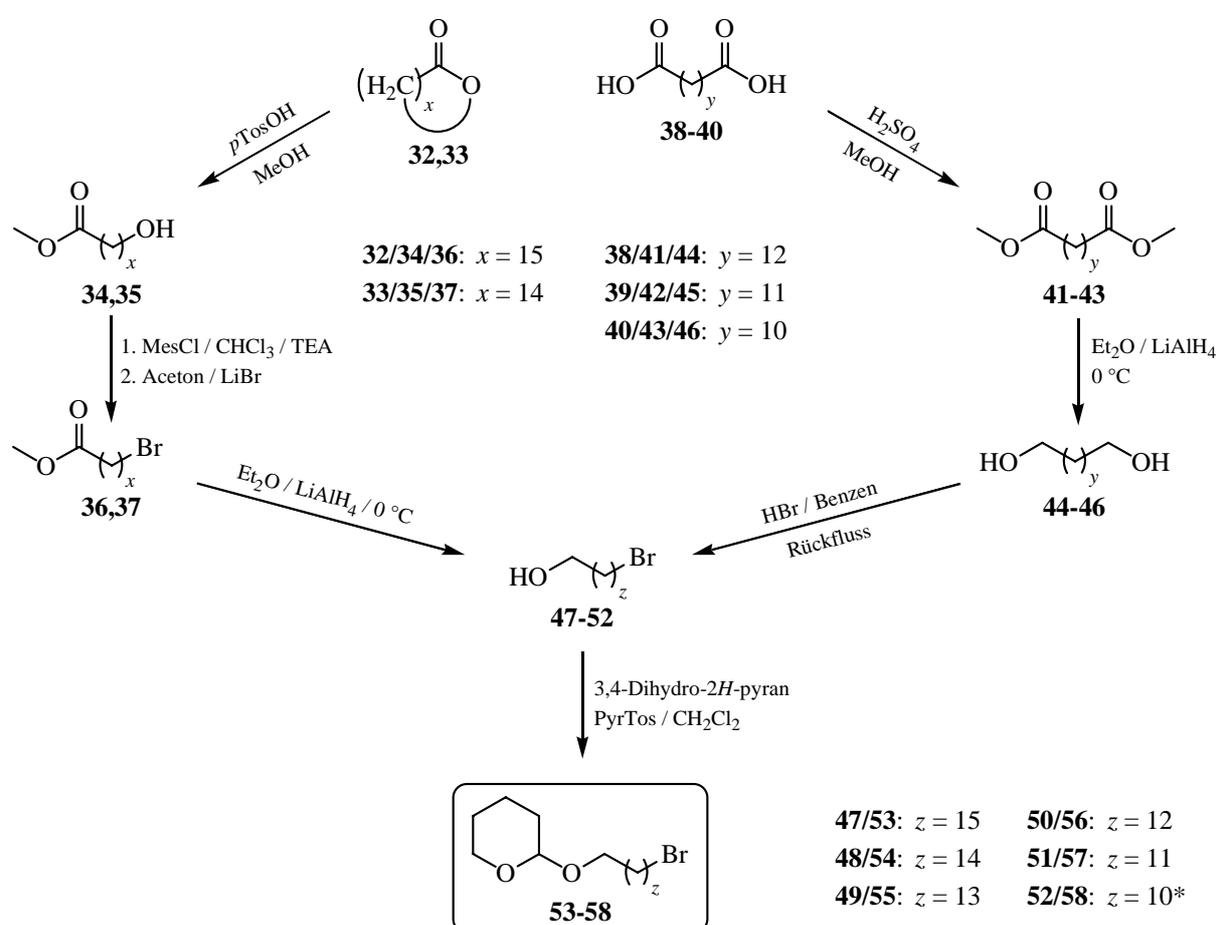


Abb. 10: Darstellung der ω-Brom-1-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]alkane **53-58** aus Lactonen **32,33** bzw. Dicarbonsäuren **38-40**. (* **58** wurde aus kommerziell erhältlichem 11-Bromundecan-1-ol **52** synthetisiert.)

Die Darstellung der ω-Bromalkohole **47** und **48** mit 16 bzw. 15 Kohlenstoffatomen erfolgte aus den analogen Lactonen **32** und **33**. Die cyclischen Ester wurden nach einer Vorschrift von CUNDY⁹¹ durch 24-stündiges Erhitzen mit *p*-Toluolsulfonsäure (*p*TosOH) in Methanol quantitativ in die entsprechenden ω-Hydroxyalkanoic acid methyl ester **34** und **35** überführt. Der anschließende nukleophile Austausch der Hydroxygruppe gegen Brom ergab die ω-Bromalkanoic acid methyl ester **36** und **37**.⁹² Dabei erwies sich die Aktivierung mit Methansulfon-

säurechlorid (MesCl) in Chloroform/TEA als vorteilhaft. Eine ebenfalls durchgeführte Aktivierung mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (TosCl) in Pyridin bzw. MesCl in Pyridin resultierte in Aufarbeitungsschwierigkeiten, da die gebildeten Tosylate bzw. Mesylate der Hydroxymethylester **34** und **35** relativ gut wasserlöslich sind. Das gleichzeitig als Lösungsvermittler fungierende Pyridin konnte hierbei nur schwerlich aus dem Reaktionsgemisch durch Waschen mit verdünnter Schwefelsäure entfernt werden, was zu Produktverlust führte. Die nachfolgende Reduktion der ω -Bromalkansäuremethylester **36** und **37** zu den ω -Bromalkoholen **47** und **48** erfolgte in Diethylether mittels Lithiumaluminiumhydrid.⁹³ Dabei ist eine Reaktionstemperatur von 0 °C nicht zu überschreiten, um eine reduktive Bromabspaltung gering zu halten ($\leq 2\%$). Des Weiteren hat sich eine vorab durchgeführte chromatographische Reinigung der Brommethylester **36** und **37** unter Verwendung eines Heptan/Chloroform-Gradienten steigender Polarität als dienlich erwiesen, wodurch die Ausbeuten der Reduktion auf eine nahezu quantitative Umsetzung gesteigert werden konnten.

Die Synthese der analogen ω -Bromalkohole **49-51** mit 14 bis 12 Kohlenstoffatomen erfolgte aus den entsprechenden Dicarbonsäuren **38-40**. Diese wurden mit Methanol/Schwefelsäure zu den Dimethylestern **41-43** quantitativ verestert und anschließend zu den 1, ω -Diolen **44-46** unter Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether reduziert. Die Überführung in die ω -Bromalkohole **49-51** erfolgte durch mehrtägiges Erhitzen der 1, ω -Dirole am Wasserabscheider mit Bromwasserstoff in Benzen.⁹⁴ Dieser Schritt erwies sich mit Ausbeuten zwischen 40 und 60 % als limitierender Faktor in der Synthese der ω -Bromalkohole **49-51**, da die 1, ω -Dirole nur schwierig in Lösung zu bringen waren. Auf der anderen Seite bestand die Gefahr, dass eine zu lange Reaktionsdauer die Zweitsubstitution und somit die Bildung von Dibromiden begünstigte. So musste die Reaktion nach zwei Tagen unterbrochen werden, da DC-Untersuchungen (Chloroform/Diethylether, 8/2, V/V) des Ansatzes keine weitere Zunahme an gewünschtem Produkt und eine erhöhte Bildung an Dibromiden zeigten.

Der letzte Reaktionsschritt, die Einführung der THP-Schutzgruppe, erfolgte in Anlehnung an die von MIYASHITA⁹⁵ beschriebene Synthese durch Umsetzung der ω -Bromalkohole **47-52** mit 3,4-Dihydro-2*H*-pyran in Methylenchlorid unter Zusatz von katalytischen Mengen an Pyridiniumtosylat (PyrTos). Nach 24-stündigem Rühren bei Raumtemperatur war diese Schutzgruppeneinführung abgeschlossen, wie DC-Untersuchungen (Chloroform/Heptan, 6/4, V/V) bestätigten. Nach der abschließenden chromatographischen Reinigung unter Verwendung eines Heptan/Diethylether-Gradienten steigender Polarität konnten die ω -Brom-1-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]alkane **53-58** in Ausbeuten zwischen 88 und 96 % mit Bezug auf die ω -Bromalkohole bzw. in einer Gesamtausbeute zwischen 41 und 52 % bezüglich der analogen Lactone **32** und **33** resp. Dicarbonsäuren **38-40** erhalten werden.

Alternativ zu den hier aufgezeigten Synthesewegen wurden noch weitere Darstellungsvarianten untersucht. So bestand die Möglichkeit, die Hydroxygruppe der ω -Hydroxyalkansäuremethylester **34** und **35** mit 3,4-Dihydro-2*H*-pyran zu blockieren, die Esterfunktion zum Alkohol zu reduzieren und diese in einem letzten Schritt in ein Bromid zu überführen. Weiter-

hin wurde versucht, die in Tetrachlorkohlenstoff/Methanol gelösten Lactone **32** und **33** durch gasförmigen Bromwasserstoff zu spalten, um so direkt zu den ω -Bromalkansäuremethylester **36** und **37** zu gelangen. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass keiner dieser Versuche in einer Steigerung der Ausbeuten bzw. in einer vereinfachten Reaktionsführung resultierte.

2.2.2.3 Synthese der 1, ω -Diole über GRIGNARD-Mono-Kupplung

Die gewonnenen THP-geschützten ω -Bromalkohole **53-58** konnten im nächsten Schritt im Sinne einer GRIGNARD-Mono-Kupplung zu den Bis(tetrahydropyranythern) **59-64** verknüpft werden, welche nach abschließender Schutzgruppenabspaltung die 1, ω -Diole ergaben. (siehe Abb. 11). Hierzu wurde nach der von MOHR⁹⁰ beschriebenen Bis-Kupplung verfahren.

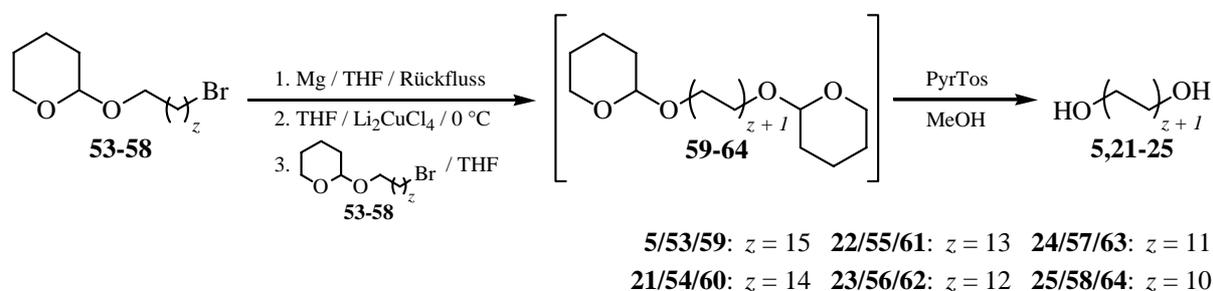


Abb. 11: Darstellung der 1, ω -Diole **5, 21-25** über GRIGNARD-Mono-Kupplung.

Die ω -Brom-1-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]alkane **53-58** wurden dazu in trockenem THF gelöst und langsam unter Argonatmosphäre zu Magnesiumspänen hinzugegeben. Nach vollständiger Zugabe des Edukts und Abklingen der exothermen Reaktion wurde der Ansatz für drei Stunden auf 55 °C erhitzt, wodurch eine nahezu quantitative Bildung des GRIGNARD-Reagenzes erreicht wurde. Durch inerte Filtration konnte im Anschluss das nicht umgesetzte Magnesium abgetrennt und die Ausbeute an GRIGNARD-Reagenz bestimmt werden. Da diese in allen Fällen zwischen 90 und 95 % lag, wurde für die nachfolgende Kupplungsreaktion mit dem analogen ω -Brom-1-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]alkan generell 10 % weniger eingesetzt, um den Substanzverbrauch so gering wie möglich zu halten. Als Katalysator für die GRIGNARD-Mono-Kupplung kam erneut eine Lösung von Dilithiumtetrachlorocuprat(II) in THF zum Einsatz, welche vorab aus Lithiumchlorid und Kupfer(II)chlorid frisch hergestellt wurde. Die Katalysatorlösung wurde in die auf -5 °C heruntergekühlte GRIGNARD-Reagenz-Lösung eingespritzt. Anschließend wurde das in trockenem THF gelöste THP-geschützte Bromid **53-58** hinzugegeben und die Mischung für mindestens drei Stunden bei 0 °C gerührt. Der Zugabezeitpunkt des Katalysators besaß dabei keinen Einfluss auf den Reaktionsverlauf bzw. auf die Ausbeuten.

Jedoch wurde bei einigen Ansätzen ein Farbumschlag des Katalysators festgestellt. So änderte sich die Farbe im Augenblick des Zuspritzens von anfänglich rotbraun nach grün. Diese

Grünfärbung blieb auch während der gesamten Reaktion bestehen. DC-Untersuchungen in Chloroform/Heptan (6/4, V/V) zeigten nur eine geringe Umsetzung zum gewünschten Bis(tetrahydropyranylether) **59-64**, wobei auch durch eine längere Reaktionsdauer die Ausbeuten nicht über 10 % gesteigert werden konnten. Die Ursache hierfür schien in einer Desaktivierung des Kupferkatalysators zu liegen, da die aufgetretene Grünfärbung für die Bildung von Kupfer(II)chlorid bei gleichzeitiger Zersetzung des GRIGNARD-Katalysators sprach. Weiterhin könnten sich Spuren von PyrTos, welche durch die Schutzgruppeneinführung bei der Darstellung der THP-geschützten Bromide **53-58** eingeschleppt wurden, störend auf die Katalyse auswirken. Durch eine erneute säulenchromatographische Reinigung der ω -Brom-1-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]alkane **53-58** unter Verwendung eines Heptan/Diethylether-Gradienten steigender Polarität konnte dieses Problem umgangen werden.

Die erhaltenen Bis(tetrahydropyranylether) **59-64** wurden nachfolgend in die 1, ω -Diole **5** und **21-25** durch Erhitzen in Methanol mit katalytischen Mengen an PyrTos überführt. Eine vorgeschaltete Reinigung der Bis(tetrahydropyranylether) konnte entfallen, da die gebildeten Diole unlöslich in siedendem Methanol waren und somit aus der Reaktionsmischung ausfielen und abgetrennt werden konnten. Nach dem Umkristallisieren aus Heptan lagen die Diole als weiße Kristalle vor. Die Kettenreinheit konnte durch MS-Analysen bestätigt werden. Die hier vorgestellte GRIGNARD-Mono-Kupplung stellt eine innovative Methode zur Darstellung geradzahliger, kettenreiner 1, ω -Diole im Multigramm-Maßstab dar.

2.3 DARSTELLUNG DER BIS(PHOSPHOCHOLINE)

Im Folgenden wird auf den Zusatz „Polymethylen-1, ω -diyl-“ vor den Namen der Bolaamphiphile – mit Ausnahme der IUPAC-Namen – verzichtet.

2.3.1 SYNTHESE DER BIS(PHOSPHOCHOLINE) MIT KETTENLÄNGEN ZWISCHEN 22 UND 32 KOHLENSTOFFATOMEN

Für die Darstellung von Phosphocholinen aus den entsprechenden Alkoholen sind in der Literatur verschiedene Verfahren beschrieben. So verwendete HIRT⁹⁶ das β -Bromethylphosphorsäuredichlorid als Phosphorylierungsmittel, während EIBL⁹⁷ auf das 2-Chlor-2-oxo-1,3,2-dioxaphospholan zurückgriff. Erfahrungen in der Arbeitsgruppe zeigten, dass mit beiden Reagenzien gute bis sehr gute Phosphorylierungsergebnisse zu erzielen sind. Bei bipolaren Verbindungen jedoch ist das β -Bromethylphosphorsäuredichlorid aufgrund einer effizienteren Phosphorylierung^{98,99} und einer einfacheren chromatographischen Reinigung zu bevorzugen. Die Phosphorylierungsreaktionen erfolgten nach einer von ZIETHE⁴⁷ beschriebenen Methode. Hierzu wurde frisch destilliertes β -Bromethylphosphorsäuredichlorid in Chloroform vorgelegt und mit ebenfalls frisch destilliertem TEA bei 0 °C aktiviert. Die 1, ω -Diole **5**, **21-28** wurden

anschließend in fester Form hinzugegeben. Um die Diole vollständig in Lösung zu bringen und die Reaktion im homogenen Zustand ablaufen zu lassen, war es notwendig, die Ansätze kurzzeitig zu erwärmen. Der Grad der Erwärmung richtete sich dabei nach der Kettenlänge des verwendeten Diols: Während die kurzkettigen Diole **24** und **25** bereits bei 30 bis 35 °C in Lösung gingen, waren für die langkettigen Diole **5** und **21** Temperaturen von 50 bis 55 °C erforderlich. Nach dem Lösen der 1,ω-Diole wurden die Ansätze rasch auf Raumtemperatur abgekühlt, um eine Zersetzung des Phosphorylierungsmittels zu vermeiden. Eine erneute Niederschlagsbildung wurde dabei nicht festgestellt.

Die Aufarbeitung der Phosphorylierungsreaktion erfolgte durch Zugabe von Eiswasser und mehrfacher Extraktion der abgetrennten wässrigen Phase mit Chloroform. Ein Zusatz von Natriumchlorid hat sich dabei zur Vermeidung einer Emulsionsbildung als vorteilhaft erwiesen. Zur vollständigen Hydrolyse wurde die eingeeengte, organische Phase in THF/Wasser (9/1, V/V) aufgenommen und für ein bis zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der dabei zu beobachtende Farbwechsel von gelborange zu einem helleren Gelb bei gleichzeitiger Trübung der Lösung zeigte den Endpunkt der Reaktion an. Die anschließende Aufarbeitung erfolgte im Gegensatz zu der von ZIETHE⁴⁷ beschriebenen Methode nicht durch Zugabe von Chloroform, Methanol und Ammoniumchlorid-Lösung, sondern durch vorsichtiges Einengen des kompletten Ansatzes und nachfolgendem Trocknen über Phosphorpentoxid. Dadurch konnte die störende Ausbildung stabiler Emulsionen, wie sie bei der Variante nach ZIETHE beobachtet wurden, umgangen werden.

Die abschließende Quarternierung, d.h. der nukleophile Austausch der beiden Bromatome des Bis(2-bromethylphosphorsäureesters) gegen Trimethylamin, erfolgte in einer Mischung aus abs. Chloroform und Acetonitril sowie einer ethanolischen Lösung des Amins. Der klare, gelborange bis orangebraun gefärbte Reaktionsansatz wurde in einem geschlossenen Kolben für ein bis zwei Tage auf 40 – 45 °C erhitzt und für weitere zwei bis vier Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt. Die sich anschließende Aufarbeitung und Reinigung der Bis(phosphocholine) ist im nachfolgenden Kapitel genauer erläutert.

Mit der hier beschriebenen Zwei-Stufen-Methode der Phosphorylierung und Quarternierung gelang es, die 1,ω-Diole **5**, **21-28** in die analogen Bis(phosphocholine) **5**, **65-72** (PC-Cn-PC) in reproduzierbaren Ausbeuten zwischen 54 und 65 % zu überführen (siehe Abb. 12).

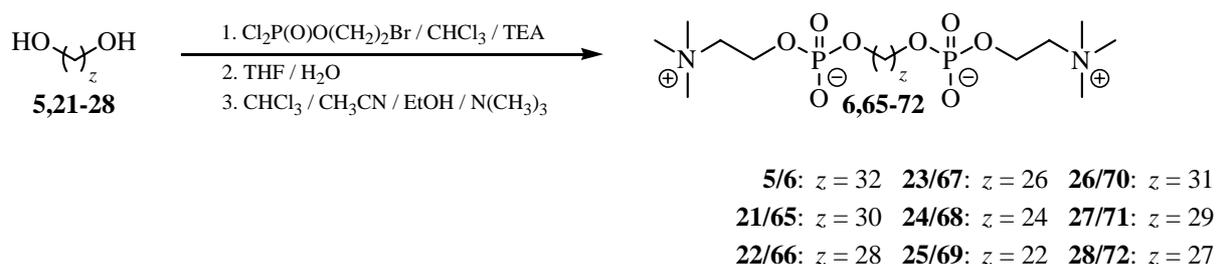


Abb. 12: Synthese der Bis(phosphocholine) **6**, **65-72** mit einer Kettenlänge von 32 bis 22 Kohlenstoffatomen.

2.3.2 REINIGUNG DER BIS(PHOSPHOCHOLINE)

Die Reinigung der Bis(phosphocholine) **5**, **65-72** erfolgte zum einen durch herkömmliche Säulenchromatographie unter Verwendung von Kieselgel der Korngröße 0.063 – 0.200 mm und zum anderen durch eine MPLC-Anlage der Firma *Büchi*. Hierbei handelt es sich um eine Mitteldruck-Flüssigchromatographie. Die Vorzüge dieser zuletzt genannten Methode lagen in einer im Vergleich zur präparativen HPLC (High Performance Liquid Chromatography – Hochleistungs-Flüssigchromatographie) hohen Probenbeladung verbunden mit einem geringen Zeit- und Materialaufwand.

Als Säulen für die chromatographische Trennung standen vier verschiedene Größen mit einer Probenkapazität von 200 mg, 400 mg, 1 g und 5 g zur Verfügung. Die Säulen wurden über einen Cartriger mit Kieselgel einer Korngröße von 0.040 bis 0.063 mm unter Stickstoffatmosphäre befüllt und anschließend für mindestens 15 min mit einer Mischung aus abs. Chloroform und Methanol (1/1, V/V) bei einer Flussrate von 30 ml/min konditioniert.

Für die Probenvorbereitung hat sich folgende Verfahrensweise bewährt: Die gelb bis orange gefärbte und zum Teil leicht trübe Lösung des Quarternierungsansatzes wurde vorsichtig bei 40 °C zur Trockne eingeeengt und für mindestens einen Tag über Phosphorpentoxid getrocknet, um das Trimethylamin vollständig zu entfernen. Der gelb bis orangebraune Rückstand wurde anschließend in einem geringen Volumen (ca. 5 bis 10 ml) an abs. Chloroform und Methanol (1/1, V/V) aufgenommen, auf 4 °C heruntergekühlt und mit dem 10-fachen Volumen an abs. Aceton versetzt. Dabei entstand ein weißer bis cremefarbener Niederschlag, welcher durch Zentrifugation vom Überstand abgetrennt wurde. Die DC-Untersuchung (Chloroform/Methanol/Ammoniak, 50/50/15, V/V/V) des über Phosphorpentoxid getrockneten Niederschlags ergab, dass dieser vorwiegend aus den gewünschten Bis(phosphocholinen) bestand. Die Verunreinigungen durch polare Bestandteile nahmen im Vergleich zum Rohprodukt ab. Weiterhin wurde in der Mutterlauge kaum Produkt nachgewiesen, so dass dieses Verfahren des Umfällens eine sehr gute Methode zur Vorreinigung der Bolaamphiphile darstellte, was sich darüber hinaus in einer Ersparnis an benötigtem Kieselgel und Laufmittel widerspiegelte.

Für die chromatographische Reinigung wurde der Niederschlag in Chloroform/Methanol (1/1, V/V, 5 bis 15 ml) nötigenfalls unter leichtem Erwärmen gelöst und über den Einspritzport auf die MPLC-Säule aufgetragen. Als Laufmittel kamen verschiedene Mischungen aus abs. Chloroform, Methanol und Wasser zum Einsatz, deren Polarität während der Chromatographie diskontinuierlich erhöht wurde (siehe Tab. 1). Dabei erwies sich eine Flussrate von 20 ml/min für die 400 mg-Säule bzw. 30 ml/min für die 1 g-Säule als optimal.

Tab. 1: Laufmittelzusammensetzung für chromatographische Reinigung der Bis(phosphocholine) via MPLC.

Laufmittelmenge [ml]	Volumenteile [V/V/V] an			Bemerkungen
	Chloroform	Methanol	Wasser	
200 ^a /400 ^b	50.0	50.0	0.0	Vorlauf
150/300	50.0	50.0	2.5	Leerfraktionen
150/300	50.0	50.0	5.0	Fraktionen mit Nebenprodukten
150/300	50.0	50.0	7.5	
150/300	50.0	50.0	10.0	Leerfraktionen
je 100/200	50.0	50.0	11.0–16.0 ^c	Fraktionen mit Hauptprodukt

^a für eine 400 mg-Säule^b für eine 1 g-Säule^c in Einerschritten

Die erhaltenen Fraktionen zu 20 ml wurden mittels DC auf Produkt überprüft, vereinigt und eingeeengt. Für physiko-chemische Untersuchungen wurden die Produkte abermals in sehr wenig abs. Chloroform/Methanol (1/1, V/V) aufgenommen, auf 4 °C abgekühlt und mit dem 10-fachen Volumen an Aceton versetzt. Der sich bildende weiße Niederschlag wurde abschließend bei 4 °C abzentrifugiert und getrocknet. Durch dieses Verfahren konnte eine Gleichbehandlung aller Proben sichergestellt und Einflüsse seitens der Chromatographie ausgeschlossen werden.

2.3.3 ZUGANG ZU BIS(PHOSPHOCHOLINEN) MIT KETTENLÄNGEN VON 34 UND 36 KOHLENSTOFFATOMEN

In physiko-chemischen Untersuchungen (siehe Kap. 3.2.1), welche sich an die Synthese anschlossen, zeichnete sich ab, dass die ausgebildeten Aggregatstrukturen sowie das thermische Verhalten derer sehr stark von der Kettenlänge der Bis(phosphocholine) abhängig war. Dieser Umstand machte es erforderlich, weitere, längerkettige Vertreter dieser Klasse der Bola-amphiphile zu synthetisieren.

Für die Darstellung des Tetratriacontan-1,34-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphats] **79** (PC-C34-PC), einem Bis(phosphocholin) mit einer Kettenlänge von 34 Kohlenstoffatomen, wurde auf die in Kapitel 2.2.1 beschriebene kupferkatalysierte GRIGNARD-Bis-Kupplung zurückgegriffen. Hierzu wurde das 11-Bromundec-1-en **1** in das analoge GRIGNARD-Reagenz überführt und mit 1,12-Dibromdodecan **73** zur Reaktion gebracht. Das so erhaltene Tetratriaconta-1,33-dien **74** wurde im Anschluss über das aus Kapitel 2.2.2.1 bekannte Verfahren der Hydroborierung und Oxidation in das analoge Tetratriacontan-1,34-diol **77** überführt und abschließend zum gewünschten PC-C34-PC **79** umgesetzt (siehe Abb. 13a).

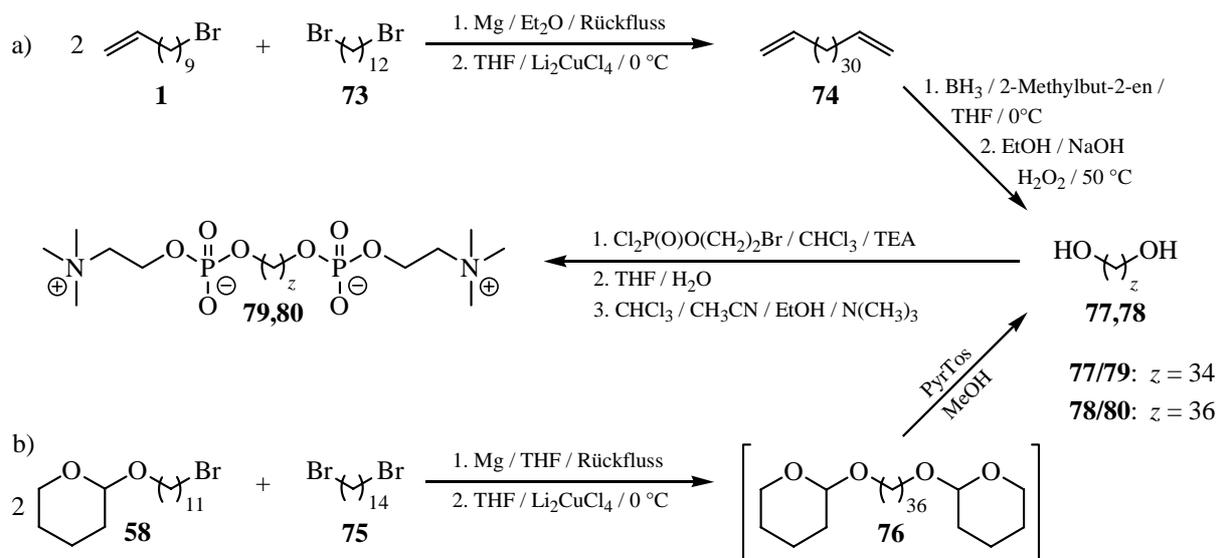


Abb. 13: Synthese der Bis(phosphocholine) **79** und **80** mit einer Kettenlänge von 34 (a) und 36 (b) Kohlenstoffatomen.

Für die Synthese des um zwei weitere CH_2 -Gruppen verlängerten Hexatriacontan-1,36-diylbis[2-(trimethylammonio)ethylphosphats] **80** (PC-C36-PC) wurde auf die von MOHR⁹⁰ beschriebene GRIGNARD-Bis-Kupplung von THP-geschützten ω -Bromalkoholen mit 1, ω -Dibromiden zurückgegriffen. Das hierfür notwendige 1,14-Dibromtetradecan **75** wurde aus dem analogen Tetradecan-1,14-diol **41** durch eine Aktivierung der Alkoholfunktionen mit $\text{ToSCl} / \text{TEA}$ in Chloroform und anschließendem nucleophilen Austausch mit Lithiumbromid in abs. Aceton erhalten. Die nachfolgende kupferkatalysierte GRIGNARD-Bis-Kupplung dieses Dibromids mit dem GRIGNARD-Reagenz des 11-Brom-1-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]undecans **58** zum Bis(tetrahydropyranylether) **76**, die Abspaltung der THP-Schutzgruppen zum Hexatriacontan-1,36-diol **78** sowie die abschließende Phosphorylierung und Quarternierung zum gewünschten PC-C36-PC **80** (siehe Abb. 13b) erfolgten nach den bekannten und bereits in dieser Arbeit vorgestellten Synthesemethoden. Zu erwähnen ist allerdings, dass beide Ansätze zu Beginn der Phosphorylierungsreaktion auf bis zu 65°C erhitzt werden mussten, um die gesamte Menge des 1, ω -Diols vollständig in Lösung zu bringen.

Ein alternativer Syntheseweg über eine GRIGNARD-Mono-Kupplung (siehe Kap. 2.2.2.3) konnte nicht realisiert werden, da die hierfür notwendigen THP-geschützten ω -Bromalkohole mit einer Kettenlänge von 17 bzw. 18 Kohlenstoffatomen nicht ohne größeren synthetischen Aufwand darstellbar waren. Nachteil der hier verwendeten GRIGNARD-Bis-Kupplungen ist die Entstehung eines höhermolekularen Nebenprodukts, wie in Kapitel 2.2.2.1 bereits beschrieben. Dieses Nebenprodukt konnte jedoch in beiden Fällen durch eine mehrfach durchgeführte chromatographische Reinigung mittels MPLC abgetrennt werden.

2.4 STRUKTURELLE VARIATIONEN IM KOPFBEREICH DER BOLAAMPHIPHILE

Neben der Darstellung der Bis(phosphocholine) unterschiedlicher Kettenlänge sollte im Weiteren der hydrophile Kopfbereich der Bolaamphiphile variiert werden. Die Ziele dieser strukturellen Veränderungen waren die Einführung pH-sensitiver Kopfgruppen, die Anbindung weiterer funktioneller Gruppen, um die Möglichkeit für Folgereaktionen zu eröffnen, sowie die physiko-chemische Charakterisierung des Einflusses der Größe der Kopfgruppe auf die ausgebildeten Aggregatstrukturen.

2.4.1 SYNTHESE DER BIS(PHOSPHODIMETHYLETHANOLAMINE)

Die Darstellung der Polymethylen-1, ω -diyl-bis[2-(dimethylammonio)ethylphosphate] **81-87** (Me₂PE-C_n-Me₂PE) gestaltete sich problemlos. Die langkettigen 1, ω -Diole wurden analog der in Kapitel 2.3.1 beschriebenen Methode mittels β -Bromethylphosphorsäuredichlorid phosphoryliert und die beiden Bromatome nachfolgend durch Dimethylamin substituiert (siehe Abb. 14). Die gegenüber den Bis(phosphocholinen) leicht gesteigerten Ausbeuten (56 – 72 %) waren auf eine erhöhte Reaktivität des Dimethylamins und eine geringere sterische Abschirmung des Stickstoffatoms im Vergleich zum Trimethylamin zurückzuführen.

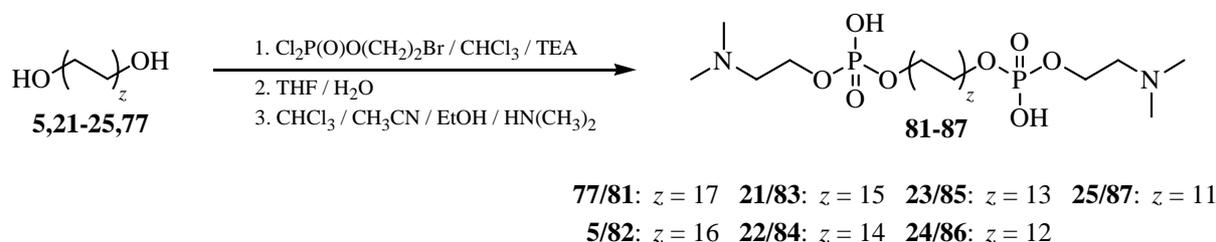


Abb. 14: Synthese der Bis(phosphodimethylethanolamine) **81-87** mit 34 bis 22 Kohlenstoffatomen.

Die Aufarbeitung und Reinigung der erhaltenen Bis(phosphodimethylethanolamine) erfolgte analog der im Kapitel 2.3.2 beschriebenen Verfahren. Für die Aufreinigung mittels MPLC wurde jedoch eine Laufmittelzusammensetzung mit geringerer Polarität verwendet (siehe Tab. 2).

Tab. 2: Laufmittelzusammensetzung für chromatographische Reinigung der Bis(phosphodimethylethanolamine) via MPLC.

Laufmittelmenge [ml]	Volumenteile [V/V/V] an		
	Chloroform	Methanol	Wasser
200 ^a /400 ^b	65.0	35.0	0.0
150/300	50.0	50.0	0.0
je 150/300	50.0	50.0	2.0–10.0 ^c

^a für eine 400 mg-Säule

^b für eine 1 g-Säule

^c in Zweisritten

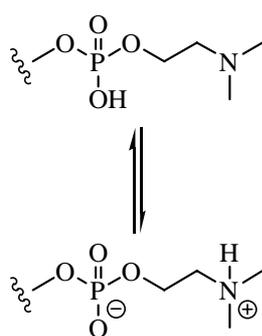


Abb. 15: zwitterionische Kopfgruppe des Me₂PE

Durch die Einführung der Phosphodimethylethanolamin-Kopfgruppe wurde ein pH-sensitives Bolaamphiphil erhalten, welches in neutralem Milieu im Gleichgewicht mit der zwitterionischen Form vorliegt (siehe Abb. 15). Durch Veränderungen des pH-Werts kann diese Kopfgruppe einen positiv geladenen Zustand (im sauren pH-Bereich) sowie einen negativ geladenen Zustand (im Basischen) einnehmen. Die entsprechenden pK_S -Werte wurden mittels Potentiometrie zu $pK_{S1} = 3.3$ für die Phosphatgruppe bzw. $pK_{S2} = 6.5$ für die Dimethylammoniumgruppe bestimmt¹⁰⁰ und entsprachen den Grenzen für das Existenzgebiet dieser zwitterionischen Struktur. Der Einfluss dieser variierenden Ladungszustände der Kopfgruppe auf das Aggregationsverhalten der Bolaamphiphile ist in Kapitel 3.2.2 erörtert.

2.4.2 SYNTHESE DES BIS(PHOSPHOMONOMETHYLETHANOLAMINS) UND DES BIS(PHOSPHOETHANOLAMINS)

In den folgenden Versuchen sollten noch kleinere Kopfgruppen in das Bolaamphiphil eingeführt werden. Entsprechend der homologen Reihe der für die Quarternierung verwendeten Amine wurde zunächst versucht, die Bromatome des Bis[phosphorsäuremono(2-bromethyl)-esters] gegen Methylamin zu substituieren, um so zum Dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(methylammonio)ethylphosphat] **88** (MePE-C32-MePE) zu gelangen.

Eine erste Reaktion mit wässriger Methylamin-Lösung führte aufgrund von Löslichkeitsproblemen nur unzureichend zum gewünschten Produkt. Während der Quarternierung in Chloroform/Acetonitril (1/1, V/V) blieb ein schmutziggelber Niederschlag bestehen, welcher sich auch nach mehrtägigem Erhitzen auf 45 °C nicht auflöste. DC-Untersuchungen (Chloroform/Methanol/Ammoniak, 65/35/5, V/V/V) zeigten sowohl in der Lösung als auch im Niederschlag die Entstehung eines Produkts an, welches durch MS-Analysen als MePE-C32-MePE **88** identifiziert werden konnte; jedoch versagte die abschließende Reinigung mittels MPLC. Während der Chromatographie wurde fortwährend ein Ausfallen des Rohprodukts auf der Säule beobachtet, was sich auch durch ein Erwärmen der Säule nicht umgehen ließ. Eine Aufreinigung des Rohprodukts war somit auf diesem Weg unmöglich.

In einem zweiten Ansatz wurde ethanolische Methylamin-Lösung für die Quarternierung verwendet. Die Löslichkeit des Edukts wurde durch den Wechsel auf Ethanol ein wenig gesteigert, jedoch blieb auch hier während der gesamten Reaktion ein feiner, gelboranger Niederschlag bestehen. DC-Untersuchungen (Chloroform/Methanol/Ammoniak, 65/35/5, V/V/V) der Lösung zeigten nur eine geringe Bildung des gewünschten Produkts an, welche auch durch eine Verlängerung der Reaktionszeit nicht nennenswert gesteigert werden konnte. Nach einer Standzeit von insgesamt 14 Tagen wurde der gesamte Ansatz vorsichtig eingeeengt und einer chromatographischen Reinigung unterzogen. Dabei bildete sich während des

Lösens des Rückstands in Chloroform/Methanol (1/1, V/V) ein relativ stabiles Gel aus, was die Aufreinigung erheblich erschwerte. Nur durch ein Herabsenken der Flussrate der MPLC auf 2.5 ml/min bei gleichzeitigem Erwärmen der Säule konnte eine Trennung erzielt werden. Die Ausbeuten lagen mit 20 % eher niedrig, so dass sich dieser Syntheseweg (siehe Abb. 16, oben) für die Darstellung des MePE-C32-MePE **88** nur bedingt eignete.

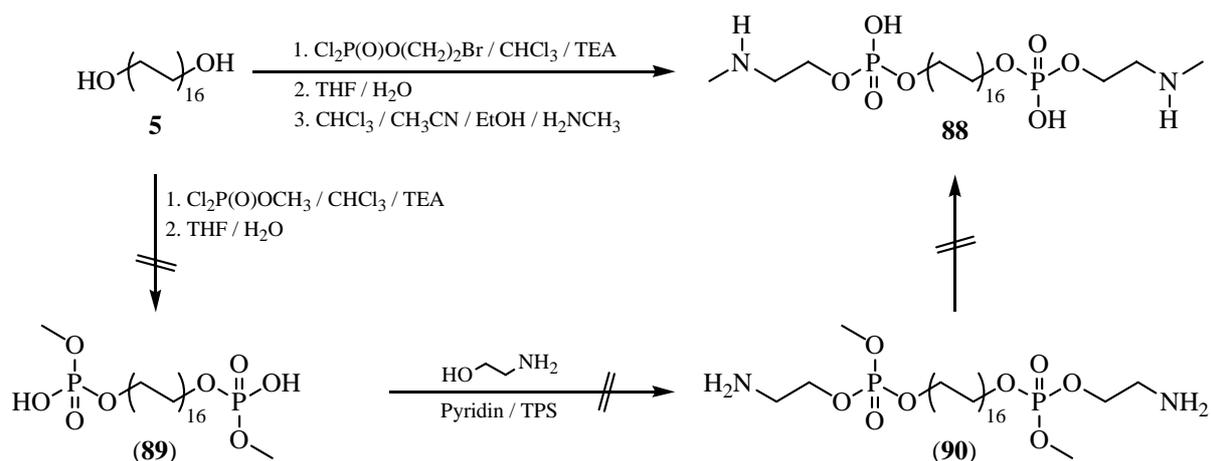


Abb. 16: Varianten für die Synthese des Dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(methylammonio)ethylphosphats] **88**.

Ein alternativer Zugang zum MePE-C32-MePE **88** bestand in der Phosphorylierung des Diols **5** mit Dichlorphosphorsäuremethylester zum Bis(phosphorsäuremonomethylester) **89**. Dieser Diester der Phosphorsäure könnte im Anschluss in Analogie zu Arbeiten von ANEJA¹⁰¹ über die freie Hydroxygruppe mit Ethanolamin zu Verbindung **90** gekuppelt werden. Unter schwach sauren Bedingungen bestände nunmehr die Möglichkeit, dass die Methylgruppe von der Sauerstofffunktion auf die Aminogruppe in Analogie zu Untersuchungen von KERTSCHER¹⁰² übertragen wurde und somit das gewünschte Produkt **88** entstand (siehe Abb. 16, unten).

Jedoch versagte bereits die anfängliche Phosphorylierungsreaktion zum Bis(phosphorsäuremonomethylester) **89**, da das Diol **5** zusammen mit dem Phosphorylierungsmittel nur sehr schwer in Lösung zu bringen war. Auch verschiedene Abwandlungen von der klassischen Reaktionsführung (siehe Kap. 2.3.1), wie mehrstündiges Erhitzen auf 50 °C, brachten nicht den gewünschten Erfolg, so dass dieser Weg nicht weiter verfolgt wurde.

Im folgenden Schritt wurde versucht, die Bromatome des Bis[phosphorsäuremono(2-bromethyl)esters] **91** gegen Ammoniak zu substituieren, um dadurch zum Dotriacontan-1,32-diyl-bis(2-ammonioethylphosphat) **92** (PE-C32-PE) zu gelangen. Erste Quarternierungsversuche mit wässriger Ammoniak-Lösung in Chloroform/Acetonitril (1/1, V/V) scheiterten erneut an einer zu geringen Löslichkeit des Bromesters **91**. Auch durch Zugabe von Methanol, Ethanol oder Isopropanol konnte dieses Problem nicht umgangen werden. Ein weiterer Versuch in

wasserfreiem Medium und unter Einleiten von gasförmigem Ammoniak ergab eine Zersetzung des Bromester **91**. Es konnten Spaltprodukte wie die Ammoniumsalze verschiedener Phosphorsäuremonoester (in Verbindung mit und ohne C32-Alkylkette) mittels MS nachgewiesen werden. Es war somit nicht möglich, das PE-C32-PE **92** auf dem herkömmlichen Weg der Phosphorylierung und Quarternierung von 1,ω-Diolen darzustellen.

Alternative Syntheserouten zum PE-C32-PE **92** sind in Abbildung 17 schematisch dargestellt. Ausgehend vom bereits bekannten Bromester **91** bestand zum einen die Möglichkeit, die Bromatome nucleophil gegen eine Azid-Gruppe auszutauschen, um so zum Bis[phosphorsäuremono(2-azidoethyl)ester] **94** zu gelangen. Die Azid-Funktionen könnten in einer nachgeschalteten Reaktion mit Triphenylphosphin zur Amino-Gruppe reduziert werden.^{103,104} Die Substitutionsreaktionen, welche in DMF sowohl bei Raumtemperatur als auch bei 60 °C durchgeführt wurden, zeigten jedoch nicht das gewünschte Ergebnis. DC-Untersuchungen in Chloroform/Methanol/Ammoniak (65/35/5, V/V/V) des Reaktionsverlaufs belegten zwar die Umsetzung des Bromesters **91**, allerdings konnte das Produkt **94** massenspektrometrisch nicht nachgewiesen werden.

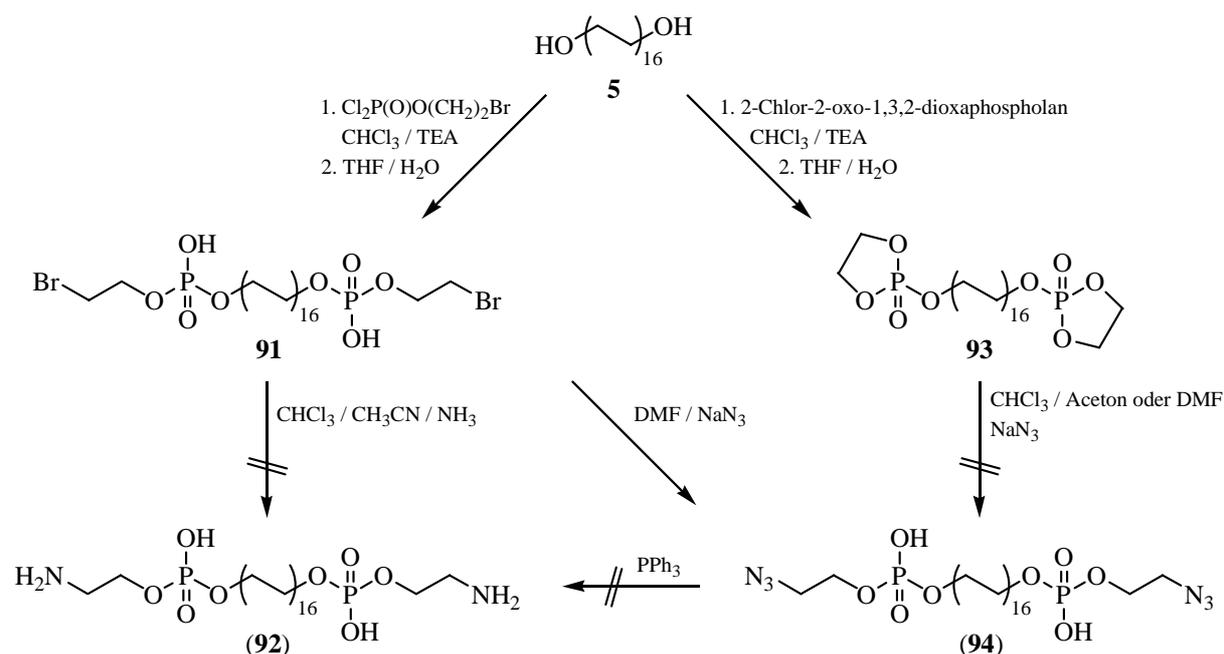


Abb. 17: Synthesevarianten für die Darstellung des Dotriacontan-1,32-diyl-bis(2-ammonioethylphosphats) **92**.

Ein anderer Weg führte über die Phosphorylierung des Diols **5** mit 2-Chlor-2-oxo-1,3,2-dioxaphospholan zum Bis(phospholan) **93**. Hier bestand die Hoffnung, den Phospholanring in Analogie zur Ringöffnung mit Lithiumbromid⁹⁷ mittels Natriumazid nucleophil zu spalten, und so zum Bis[phosphorsäuremono(2-azidoethyl)ester] **94** zu gelangen. Die Ringspaltung wurde unter Feuchtigkeitsausschluss mit einem 10-fachen Überschuss an Natriumazid zum einen in Chloroform/Aceton-Mischungen und zum anderen in DMF, jeweils bei Raum-

temperatur und bei 60 °C durchgeführt. Jedoch konnte bei keiner dieser Umsetzungen eine Ringöffnung beobachtet werden, so dass davon ausgegangen werden muss, dass der Phospholanring gegenüber Natriumazid eine hohe Stabilität besitzt. Weitere Versuche zur Ringspaltung wurden aufgrund mangelnder Erfolgchancen nicht unternommen.

Da keiner der bisher beschriebenen Synthesewege zum gewünschten PE-C32-PE **92** führte, wurden weitere Möglichkeiten evaluiert, diese Substanz darzustellen. In der Phospholipidchemie ist die durch 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonsäurechlorid (TPS) und Pyridin katalysierte Kupplung von Alkoholen an Phosphatidsäuren bekannt und beschrieben (siehe Abb. 18).¹⁰¹ Dieser Syntheseweg hätte neben einer möglichen Darstellung des PE-C32-PE **92** ferner den Vorteil, auch größere Strukturen, wie substituierte Cholinchloride, an den Dotriacontan-1,32-diyl-bis(phosphorsäureester) **95** zu kondensieren. Somit wäre ein weiterer, alternativer Zugang zu bipolaren Amphiphilen geschaffen. Die möglichen synthetischen Zugänge zu **95**, welches für eine Kupplungsreaktion benötigt wurde, sind im folgenden Kapitel näher beschrieben.

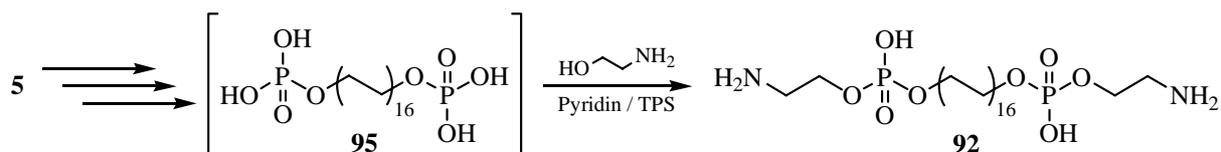


Abb. 18: Alternativer Zugang zum Dotriacontan-1,32-diyl-bis(2-ammonioethylphosphat) **92** über Kupplung von Ethanolamin an Dotriacontan-1,32-diyl-bis(phosphorsäureester) **95**.

2.4.3 DARSTELLUNG VON BIS(PHOSPHORSÄUREESTERN) ALS VORSTUFEN FÜR KUPPLUNGSREAKTIONEN

Da die zuvor beschriebenen Methoden zur Darstellung des PE-C32-PE **92** allesamt erfolglos waren, wurde im Folgenden versucht, über die Zwischenstufe des Bis(phosphorsäureesters) **95** diese Verbindung und nachfolgend auch weitere Vertreter dieser Klasse von Verbindungen zu synthetisieren. In der Literatur ist für die Überführung von monopolen Alkoholen in die entsprechenden Phosphate, die in Verbindung mit Glycerol auch unter der Bezeichnung Phosphatidsäuren geläufig sind, eine Vielzahl von Verfahren beschrieben. Im einfachsten Fall wird der Alkohol mittels Phosphoroxychlorid und einer entsprechenden Hilfsbase phosphoryliert und im Anschluss mit wässriger Natronlauge hydrolysiert.¹⁰² Die Übertragung dieser Synthese auf die in dieser Arbeit bereits dargestellten 1,ω-Diole führte jedoch nicht zum gewünschten Produkt. In vielen Fällen wurde nur eine Monophosphorylierung beobachtet. Variationen im Lösungsmittel (Chloroform, THF) sowie der verwendeten Hilfsbase (Pyridin, TEA bzw. HÜNIG-Base) zeigten keinen Vorteil im Hinblick auf die Darstellung des Bis(phosphorsäureesters) **95**.

Da die direkte Phosphorylierung über Phosphoroxchlorid keinen Erfolg brachte, wurde ein Umweg über die Synthese der Bis(phosphorsäurediester) mit anschließender Abspaltung der Schutzgruppen eingeschlagen. Als Schutzgruppen sollten einerseits hydrogenolytisch spaltbare Phenyl- und Benzylester und andererseits 2,2,2-Trichlorethylester, welche durch Dehydrohalogenierung zum Bis(phosphorsäureester) umgesetzt werden können, zum Einsatz kommen.

2.4.3.1 Synthese der Bis(phosphorsäurediester)

Synthese der Bis(phosphorsäurediphenylester)

Für die Darstellung der Bis(phosphorsäurediphenylester) **96-100** wurde auf Synthesevorschriften von UHLENBROEK,¹⁰⁵ HANCOCK¹⁰⁶ und BRACHWITZ¹⁰⁷ zurückgegriffen. Hierzu wurden die 1,ω-Diole **5**, **21-24** in einer Mischung aus Chloroform und Pyridin (2/1, V/V) suspendiert, mit Diphenylphosphorsäurechlorid (DPPC) versetzt und bis zum vollständigen Lösen der Diole auf 60 °C erhitzt (siehe Abb. 19). Nach einer Standzeit des Reaktionsansatzes von ein bis drei Tagen bei Raumtemperatur belegten DC-Untersuchungen einen vollständigen Umsatz zum gewünschten Bis(phosphorsäurediphenylester). Das entsprechende Monophosphorylierungsprodukt konnte nach dieser Zeit nicht mehr detektiert werden.

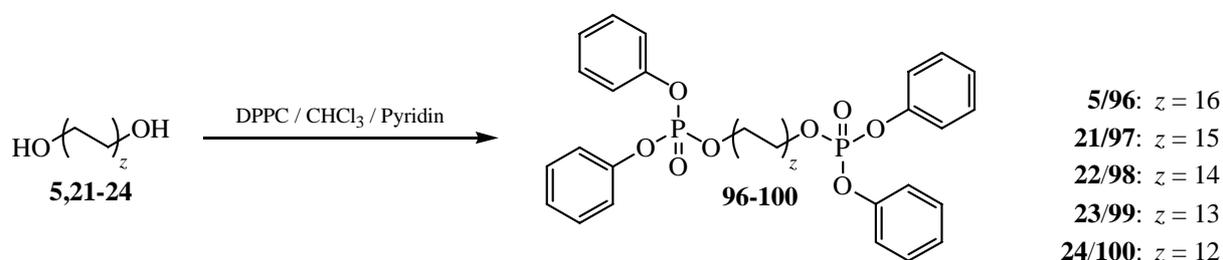


Abb. 19: Synthese der Bis(phosphorsäurediphenylester) **96-100**.

Die Aufarbeitung durch Versetzen des Ansatzes mit Wasser und mehrfacher Extraktion mit Chloroform gestaltete sich problemlos. Ein sich zwischenzeitlich bildender weißer Niederschlag während des Verdünnens löste sich nach ca. 30 min intensiven Rührens wieder auf. Für eine erfolgreiche Umkristallisation der erhaltenen Rohprodukte aus Petrolether (50–70) war es notwendig, die organischen Phasen sorgfältig mit verdünnter Schwefelsäure zu waschen, um das als Hilfsbase eingesetzte Pyridin vollständig zu entfernen. Die Bis(phosphorsäurediphenylester) **96-100** konnten so als weiße, kristalline Substanzen in sehr guten Ausbeuten zwischen 75 und 80 % isoliert werden.

Synthese der Bis(phosphorsäuredibenzylester)

Für die analoge Synthese der Bis(phosphorsäuredibenzylester) wurde zunächst versucht, diese durch Phosphorylierung der 1, ω -Dirole mit Dibenzylphosphorsäurechlorid (DBPC) darzustellen. DBPC, welches nach ATHERTON¹⁰⁸ durch Umsetzung von Dibenzylphosphit mit *N*-Chlor-succinimid in Benzen zu erhalten ist, wurde hierfür in Chloroform gelöst, mit TEA aktiviert und mit Dotriacontan-1,32-diol **5** zur Reaktion gebracht. Jedoch konnte auf diesem Weg kein Produkt isoliert werden. Oftmals wurde nur eine Monophosphorylierung beobachtet, so dass dieser Weg nicht weiter verfolgt wurde.

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung der Bis(phosphorsäuredibenzylester) stellte die von FRASER-REID¹⁰⁹ erstmals beschriebene Zwei-Stufen-Synthese dar, welche erfolgreich von den von ihm synthetisierten, partiell phosphorylierten Inositolen auf die in dieser Arbeit verwendeten langkettigen 1, ω -Dirole übertragen werden konnte. Hierzu wurden die Dirole **5** und **22** zunächst mittels Dibenzyl-*N,N*-diisopropylphosphoramidit in Chloroform unter Zuhilfenahme von 1*H*-Tetrazol zu den entsprechenden Bis(phosphinsäuredibenzylestern) umgesetzt. Als vorteilhaft erwies sich dabei ein 30-minütiges Aktivieren des Phosphorylierungsreagenzes mit dem als Hilfsbase eingesetzten 1*H*-Tetrazol bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre bevor das Diol in fester Form hinzugegeben und der Ansatz für drei Stunden auf ca. 60 °C erhitzt wurde.

In einem zweiten Schritt wurden die erhaltenen Bis(phosphinsäuredibenzylester) mittels *m*-Chlorperbenzoesäure (MCPBA) zu den analogen Bis(phosphorsäuredibenzylestern) oxidiert (siehe Abb. 20). Zu diesem Zweck wurde die schwach opaleszierende Lösung aus dem ersten Reaktionsschritt auf –20 °C abgekühlt, mit MCPBA versetzt und für zwei Stunden bei –15 °C gerührt. DC-Kontrollen (Chloroform/Diethylether, 8/2, V/V) während der Oxidation bestätigten eine vollständige Umsetzung. Die Aufarbeitung erfolgte durch Verdünnen des Ansatzes mit Methylenchlorid und sorgfältiges Waschen mit Natriumsulfit und Natriumhydrogencarbonat, um das überschüssige Oxidationsmittel vollständig zu entfernen. Die in hoher Ausbeute (85 – 90 %) erhaltenen Bis(phosphorsäuredibenzylester) **101** und **102** ließen sich abschließend sehr gut aus Petrolether (30–50) umkristallisieren.

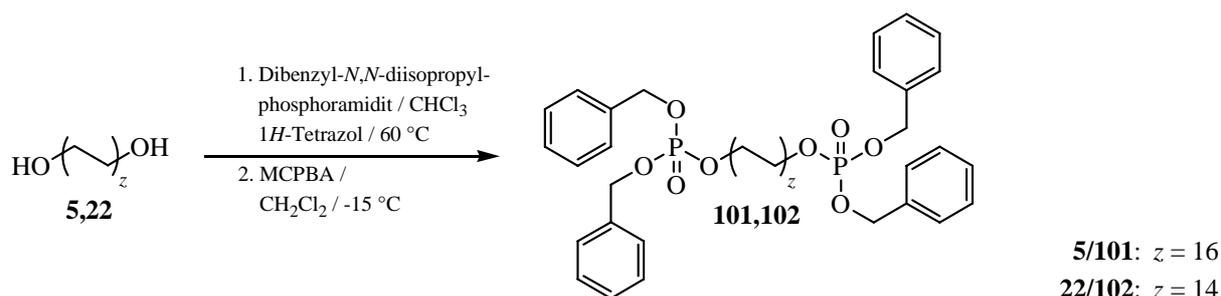


Abb. 20: Synthese der Bis(phosphorsäuredibenzylester) **101** und **102**.

Für diese, in Abbildung 20 dargestellte Reaktion ist ferner anzumerken, dass wiederholte Versuche mit bereits länger gelagertem Phosphorylierungsmittel zu einer schlechteren Umsetzung führten. Durch DC- und MS-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass ein erheblicher Teil an monophosphoryliertem Produkt entstand, welcher auch durch mehrfaches Umkristallisieren nicht entfernt werden konnte. Eine vollständige Bisphosphorylierung gelang durch eine Verlängerung der Reaktionszeiten nicht. Unter Umständen trat während der Lagerung eine durch Luftsauerstoff induzierte Oxidation bzw. ein Zerfall des Phosphorylierungsmittels ein, was in beiden Fällen eine verminderte Reaktivität nach sich ziehen würde. Folglich ist bei der Synthese der Bis(phosphorsäuredibenzylester) auf neues Phosphorylierungsreagenz zu achten.

Synthese der Bis[phosphorsäure-bis(2,2,2-trichlorethylester)]

Als dritte Vorstufe für die Darstellung der Bis(phosphorsäurediester) sollten Bis[phosphorsäure-bis(2,2,2-trichlorethylester)] nach einer von LAMMERS¹¹⁰ beschriebenen Vorschrift synthetisiert werden. Die Umsetzung des Diols **5** mit Bis(2,2,2-trichlorethyl)phosphorsäurechlorid in Chloroform unter Zusatz von Pyridin als Hilfsbase ergab den Dotriacontan-1,32-diyl-bis[phosphorsäure-bis(2,2,2-trichlorethylester)] **103** mit 95% in sehr guten Ausbeuten (siehe Abb. 21).

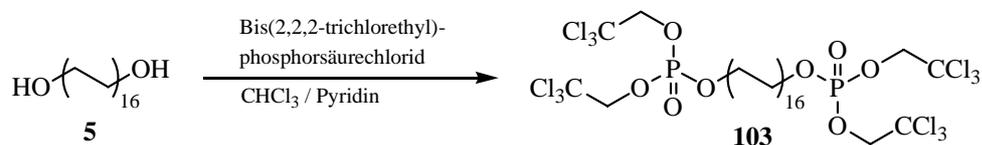


Abb. 21: Synthese des Dotriacontan-1,32-bis[phosphorsäure-bis(2,2,2-trichlorethylesters)] **103**.

Bei der Synthese wurde dabei auf das bewährte Temperaturregime zurückgegriffen. Nach der langsamen Zugabe des Phosphorylierungsmittels bei Raumtemperatur wurde der Ansatz für eine Stunde auf ca. 60 °C erhitzt, um das Diol vollständig in Lösung zu bringen, und im Anschluss für weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur gelagert. Dadurch konnte eine nahezu quantitative Umsetzung erreicht und das entsprechende Monophosphorylierungsprodukt nach der angegebenen Reaktionszeit nicht mehr nachgewiesen werden. Das erhaltene weiße, kristalline Produkt konnte abschließend sehr gut aus Petrolether (50–70) umkristallisiert werden.

2.4.3.2 Abspaltung der Schutzgruppen

Nach der erfolgreichen Darstellung der Bis(phosphorsäurediester) **96-103** sollte im Folgenden versucht werden, die Schutzgruppen unter milden Bedingungen abzuspalten, um auf diese Weise zu den Bis(phosphorsäureestern) **104** zu gelangen (siehe Abb. 22). Diese könnten ihrerseits einen Ausgangspunkt für weitere Modifizierungen im Kopfbereich der Bolaamphiphile

bilden. Als Möglichkeiten kamen hierbei die Dehydrohalogenierung der 2,2,2-Trichlorethylschutzgruppe sowie die hydrogenolytische Abspaltung der Phenyl- bzw. Benzylschutzgruppen in Betracht.

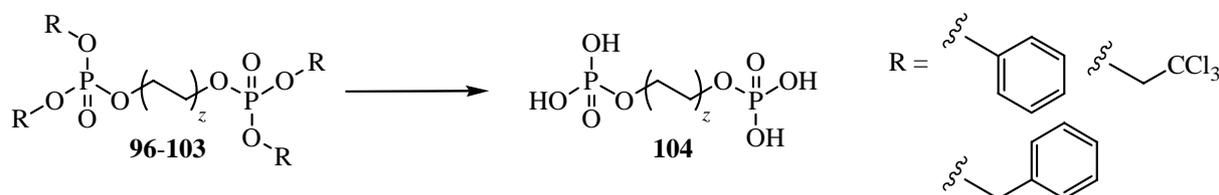


Abb. 22: Abspaltung der Schutzgruppen – Synthese der Bis(phosphorsäureester) **104**.

Dehydrohalogenierung der 2,2,2-Trichlorethylschutzgruppen

Die Abspaltung der 2,2,2-Trichlorethylschutzgruppen aus **103** erfolgte in Analogie zu einer Vorschrift nach LAMMERS.¹¹⁰ Hierzu wurde der Bis[phosphorsäure-bis(2,2,2-trichlorethylester)] **103** in einer Mischung aus Pyridin und Essigsäure (20/1, V/V) suspendiert, mit der ca. 20-fachen Menge an feinem Zinkstaub versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. DC-Untersuchungen in Chloroform/Methanol/Wasser (95/35/0,5, V/V/V) zeigten bereits nach einer Stunde eine nahezu vollständige Umsetzung des Edukts und die Bildung von zwei Produkten an. Wahrscheinlich handelte es sich dabei um eine Verbindung mit zwei verbleibenden Schutzgruppen ($R_f = 0.45$) im Molekül sowie um die gewünschte Endverbindung ($R_f = 0.12$). Nach weiteren zwei Stunden des Rührens war der Produktfleck bei $R_f = 0.45$ ebenfalls verschwunden. Jedoch entstand zeitgleich ein weiterer, durch Phosphatspray¹¹¹ anfärbbare Fleck am Start der DC-Platte, welcher auf eine Abspaltung der Phosphatgruppe von der Alkylkette und somit auf eine Zersetzung des gewünschten Produkts hindeutete.

Zur Aufarbeitung wurde der Reaktionsansatz mit Chloroform verdünnt und durch Zentrifugation vom überschüssigen Zinkpulver getrennt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels blieb ein dunkelgelber, öliges Rückstand zurück, welcher selbst durch Herabkühlen nicht auskristallisierte. Auch durch wiederholte Versuche der Lyophilisierung konnte kein einheitliches, kristallines Produkt erhalten werden. Zugleich zeigte der von LAMMERS¹¹⁰ beschriebene Zusatz von Triethylammoniumbicarbonat-Lösung während der Lyophilisierung keinen positiven Effekt auf die Kristallbildung. Abwandlungen im Syntheseweg, wie der Austausch des Pyridins gegen TEA, brachten ebenfalls keinen Erfolg. Weiterhin konnte auch die Identität des Produkts durch MS-Untersuchungen nicht bestätigt werden. Es musste demnach davon ausgegangen werden, dass die Bis(phosphorsäureester) **104** nicht durch Dehydrohalogenierung aus den entsprechenden Bis[phosphorsäure-bis(2,2,2-trichlorethylestern)] darstellbar sind.

Hydrogenolytische Spaltung der Phenyl- bzw. Benzylschutzgruppen

Wie bereits aus der Literatur hinreichend bekannt, lassen sich die als Schutzgruppen verwendeten Phenyl- bzw. Benzylester durch katalytische Hydrierung spalten.¹¹² Die Hydrogenolyse läuft dabei in den meisten Fällen unter milden Bedingungen wie Raumtemperatur und Normaldruck ab.

Für die Realisierung der hydrogenolytischen Spaltungsversuche stand zum einen eine Schüttelapparatur, welche ein Arbeiten unter Atmosphärendruck (AD) erlaubte, und zum anderen ein Hydrierreaktor (*Compact Reactor 5500*) der Firma *Parr Instruments* zur Verfügung. Dieser Reaktor gestattete die Anwendung kontrollierter Temperatur- (20 – 50 °C) und Druckbedingungen (1 – 100 bar) sowie eine Probenentnahme während der Reaktion. Als Lösungsmittel kamen Ethanol, Essigester, Chloroform bzw. Dioxan zum Einsatz; als Katalysatoren standen Platin(IV)oxid, Palladiumhydroxid auf Aktivkohle (20 %) sowie Palladium auf Aktivkohle (5 und 10 %) zur Verfügung. Gegebenenfalls wurden sauer reagierende Additive wie Perchlorsäure oder Eisessig bzw. basisch reagierende Zusätze wie TEA bzw. Natriumhydroxid hinzugefügt. Für die Durchführung der Hydrierung wurden die Bis(phosphorsäurediester) **96-102** im jeweiligen Lösungsmittel suspendiert, mit Katalysator und ggf. Additiv versetzt, in das entsprechende Reaktionsgefäß überführt und hydriert. Dabei erfolgte in regelmäßigen Abständen die Kontrolle des Reaktionsverlaufs mittels DC. Die detaillierten Ansatzmengen und Reaktionsbedingungen sowie die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 3 für die Phenylester bzw. in Tabelle 4 für die Benzylester im Überblick aufgeführt.

Tab. 3: Übersicht der Reaktionsansätze zur katalytischen Hydrierung der Bis(phosphorsäurediphenylester).

Ansatz	Nr.	Edukt m [mg]	Lösungsmittel V [ml]	Katalysator m [mg]	Additiv	Temp. [°C]	Druck [bar]	Dauer [h]	Bemerkungen / isoliertes Produkt
1	96	100	Essigester	PtO ₂	/	20	AD	5	Edukt in Ethanol schwer löslich; keine Umsetzung – Edukt isoliert
1a	Ansatz 1		Essigester	PtO ₂	Eisessig	20	AD	20	
2	96	100	Essigester	Pd/C 10 %	/	20	AD	48	keine Umsetzung – Edukt isoliert
3	96	300	Ethanol	PtO ₂	/	30	AD	20	
4	96	200	Ethanol	Pd/C 5 %	/	40	20	3	Edukt am Ende der Reaktion in Lösung, keine Umsetzung – Edukt isoliert
4a	Ansatz 4		Ethanol	Pd/C 5 %	/	50	30	3	
5	96	140	Ethanol	PtO ₂	/	40	20	3	Katalysator 10 min bei 5 bar vorhydriert; keine Umsetzung – Edukt isoliert
5a	Ansatz 5		Ethanol	PtO ₂	/	20	2	16	kein Edukt vorhanden; lt. DC dennoch Produktmischung: Tri- und Diphenylester
6	97	200	Dioxan	PtO ₂	TEA	20	2	3	
6a	Ansatz 6		Dioxan	PtO ₂	TEA	25	70	16	keine Umsetzung – Edukt isoliert
7	97	150	Ethanol	PtO ₂	TEA	30	70	24	
8	99	100	Ethanol	Pd/C 10 %	/	20	AD	48	Produktmischung: wenig Edukt + Diphenylester
9	99	100	Ethanol	Pd/C 10 %	Perchlors.	20	AD	72	Edukt und Spaltprodukte vorhanden
10	99	100	Ethanol	Pd(OH) ₂ /C 20 %	/	20	AD	72	kein Edukt vorhanden; überwiegend Spaltprodukte
11	99	150	Ethanol	PtO ₂	/	20	AD	24	Produktmischung: Mono- und Diphenylester, sowie Phosphorsäurediphenylester
12	100	250	Ethanol	PtO ₂	/	30	AD	24	Edukt nicht mehr vorhanden; Spaltprodukte
13	100	150	Ethanol	Pd/C 10 %	TEA	30	20	24	keine Umsetzung; Edukt isoliert
14	100	150	Ethanol	PtO ₂	TEA	30	20	24	Produktmischung: Edukt, Tri- und Diphenylester

Tab. 4: Übersicht der Reaktionsansätze zur katalytischen Hydrierung der Bis(phosphorsäuredibenzylester).

An- satz	Edukt		Lösungsmittel V [ml]	Katalysator		Additiv	Temp. [°C]	Druck [bar]	Dauer [h]	Bemerkungen / isoliertes Produkt
	Nr.	m [mg]		m	%					
15	101	150	Ethanol	Pd/C 5 %	40	/	20	AD	24	keine Umsetzung – Edukt isoliert
16	101	150	Ethanol	Pd/C 5 %	40	/	20	30	3	
16a	Ansatz 16		Ethanol	Pd/C 5 %	40	Perchlors.	20	30	3	wenig Edukt vorhanden; Spaltprodukte, wie Dibenzylphosphorsäure
17	101	100	Chloroform	Pd/C 5 %	40	/	20	10	3	verschiedene Spaltprodukte, wie Dibenzylphosphorsäure
18	101	100	Ethanol	Pd/C 5 %	50	TEA	25	2	3	Dotriacontan-1,32-diyl-bis(phosphorsäureester) 105 als Bis-TEA-Salz isoliert
19	101	150	Ethanol	Pd/C 10 %	65	TEA	25	2	2	
20	101	100	Ethanol	Pd/C 5 %	50	NaOH	25	2	3	NaOH löste sich nur schlecht; kaum Umsetzung
21	101	100	Ethanol	Pd/C 10 %	65	NaOH	25	2	3	NaOH in Ethanol vorgelöst; Dotriacontan-1,32-diyl-bis(benzylphosphat) 106 als Dinatriumsalz isoliert
22	102	150	Ethanol	Pd/C 5 %	50	/	20	AD	24	keine Umsetzung – Edukt isoliert
23	102	150	Ethanol	Pd/C 5 %	50	/	20	30	3	
24	102	100	Ethanol	Pd/C 10 %	65	TEA	25	2	3	lt. MS entstand Octacosan-1,28-diyl-bis-(phosphorsäureester) als Bis-TEA-Salz
25	102	100	Ethanol	Pd/C 10 %	65	NaOH	25	2	3	lt. MS entstand das Dinatriumsalz des Octacosan-1,28-diyl-bis(benzylphosphats)

AD – Atmosphärendruck (Verwendung der Schüttelapparatur)
Perchlors. – Perchlorsäure

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass keine der in Tabelle 3 aufgeführten katalytischen Hydrierungen der Bis(phosphorsäurediphenylester) **96-100** ein einheitliches Produkt lieferten. In über der Hälfte der Ansätze wurde nach der Reaktion das Edukt in unveränderter Form isoliert. Ein generelles Problem stellte hierbei die geringe Löslichkeit der langkettigen Ausgangsstoffe **96, 97** in den verwendeten Elutionsmitteln wie Essigester, Ethanol oder Dioxan dar. Eine Temperaturerhöhung während der Reaktion verbesserte zwar die Löslichkeit, jedoch konnte auch dann in vielen Fällen keine Umsetzung beobachtet werden. Sowohl die Wahl des Katalysators als auch die des Lösungsmittels besaßen keinen Einfluss auf den Reaktionsverlauf. Ebenso konnte durch Zugabe von Additiven wie Eisessig, Perchlorsäure oder TEA keine Verbesserung erzielt werden. In einigen Fällen, vorwiegend bei der Umsetzung der kürzerkettigen Bis(phosphorsäurediphenylester) **99** und **100**, wurde eine Abspaltung von ein bis drei der vier im Molekül vorhandenen Phenylringe beobachtet. Bisweilen traten zusätzliche Spaltprodukte wie Phosphorsäurediphenylester auf. Nach den bisherigen Versuchen ist die von Bis(phosphorsäurediphenylestern) ausgehende Hydrogenolyse keine adäquate Methode zur Darstellung der Bis(phosphorsäureester) **104**.

Ein anderes Bild zeigte sich bei der katalytischen Hydrierung der Bis(phosphorsäuredibenzylester) **101** und **102** (siehe Tab. 4). Durch die Wahl des Zusatzes konnte die Hydrogenolyse selektiv gestaltet werden. So führte die Zugabe von sauer reagierenden Additiven wie Perchlorsäure vermehrt zu Zersetzungsreaktionen und zur Bildung des Phosphorsäuredibenzylesters. Die Beifügung von alkalisch reagierenden Additiven bewirkte hingegen eine Abspaltung der Benzylschutzgruppen, wobei die Anzahl derer durch die Basenstärke des Additivs variiert werden konnte. Ein Zusatz von TEA führte zur Abspaltung von vier Benzylgruppen und zur Bildung des Bis-TEA-Salzes des Dotriacontan-1,32-diyl-bis(phosphorsäureesters) **105**. Die Zugabe von Natriumhydroxid während der Hydrierung bewirkte indes eine symmetrische Abspaltung von nur zwei Benzylresten und somit die Formierung des Dinatrium-dotriacontan-1,32-diyl-bis(benzylphosphats) **106** (siehe Abb. 23). Die Struktur beider Verbindungen konnte durch MS- und NMR-Analysen bestätigt werden.

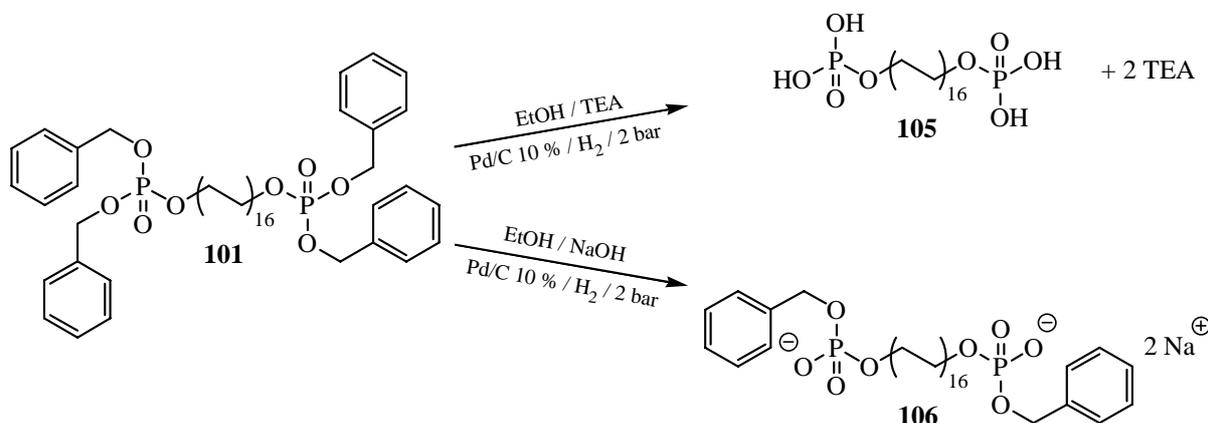


Abb. 23: Selektive Hydrogenolyse ausgehend vom Dotriacontan-1,32-diyl-bis(phosphorsäuredibenzylester).

Die Ursache für die Selektivität während der katalytischen Hydrierung lag in der unterschiedlichen Basenstärke der zugesetzten Additive begründet. Im Falle des TEA reichte die Basizität nicht aus, um das während der Hydrierung durch Abspaltung eines Benzylrests gebildete Monobenzylphosphat zu deprotonieren. Als Folge wurde die verbleibende Benzylgruppe ebenfalls hydrogenolytisch gespalten und es kam zur Bildung des Bis-TEA-Salzes des Dotriacontan-1,32-diyl-bis(phosphorsäureesters) **105**, da nun die Basizität des TEA ausreichend hoch war, ein Proton der Phosphatgruppe zu abstrahieren. Im Gegensatz dazu war das stärker basische Natriumhydroxid imstande, das Monobenzylphosphat zu deprotonieren, wodurch eine fortschreitende Hydrogenolyse unterbunden wurde und **106** als Produkt der katalytischen Hydrierung fassbar war. Die Reproduzierbarkeit dieser Selektivität konnte durch wiederholte Versuche bestätigt werden. Die erhaltenen Produkte **105** und **106** dienten als Ausgangspunkt für die im nachfolgenden Kapitel beschriebenen Kupplungsversuche.

Das gleiche Reaktionsverhalten wurde für die hydrogenolytische Spaltung ausgehend vom Octacosan-1,28-diyl-bis(phosphorsäuredibenzylester) **102** beobachtet. Auch hier konnte eine Selektivität durch Wahl des Additivs erreicht und die analogen Produkte mittels MS nachgewiesen werden.

2.4.3.3 Untersuchungen zu Kupplungsreaktionen an Dotriacontan-1,32-diyl-bis(benzylphosphat) und Dotriacontan-1,32-diyl-bis(phosphorsäureester)

Ausgehend vom Bis-TEA-Salz des Dotriacontan-1,32-diyl-bis(phosphorsäureesters) **105** bzw. vom Dinatrium-dotriacontan-1,32-diyl-bis(benzylphosphat) **106** wurden nachfolgend Versuche unternommen, eine freie Hydroxyfunktion der Phosphatgruppe mit substituierten Alkoholen wie Ethanolamin (siehe Abb. 18, Seite 25) bzw. Cholinchlorid zu verestern. Ziel dieser Untersuchungen war es, auf der einen Seite einen alternativen Weg für die Darstellung der Bis(phosphocholine) zu etablieren und auf der anderen Seite das noch fehlende PE-C32-PE **92** zu synthetisieren. Einen positiven Ausgang dieser Kupplungsreaktionen vorausgesetzt, wäre diese Syntheseroute eine sehr vielversprechende Methode, auch größere, funktionalisierte Choline in die Kopfgruppenstruktur der Bolaamphiphile einzuführen, welche ihrerseits einen Ausgangspunkt für weitere Modifizierungen bilden könnten.

Erste Untersuchungen zu den Kupplungsreaktionen gehen auf die Arbeiten von ANEJA, CHADHA und DAVIES¹⁰¹ zurück, welche Phosphatidsäuren mit Alkoholen unter Zuhilfenahme von TPS in Pyridin kondensierten. Einer relativ guten Ausbeute an Phosphatidylethanolamin stand dabei eine nur schlechte Umsetzung zum Phosphatidylcholin gegenüber. Der Grund hierfür lag in der äußerst schlechten Löslichkeit des Cholinchlorids im verwendeten Pyridin. Um diese Schwierigkeiten zu umgehen führten weitergehende Versuche dieser Arbeitsgruppe¹¹³ zur Anwendung von Cholinacetat und erhöhten Temperaturen. Die stark schwankenden Ausbeuten an Phosphatidylcholin blieben dennoch mit bestenfalls 40 bis 60 % eher mäßig. Mit der Verwendung von lipophileren Cholinsalzen – wie Cholinperiodat nach

KINGSLEY¹¹⁴ oder Cholintetraphenylborat nach HARBISON¹¹⁵ – konnten das Löslichkeitsproblem umgangen und die Ausbeuten an Phosphatidylcholin schließlich auf über 70 % gesteigert werden.

Bei der Übertragung dieser Kupplungsreaktionen auf die Bisphosphate **105** bzw. **106** wurde zunächst geprüft, ob diese Substanzen nach einer ausreichenden Trocknung über Phosphor-pentoxid in trockenem Pyridin löslich waren. Dabei stellte sich heraus, dass diese Verbindungen nur mäßig in Lösung gingen. Ein leichte Temperaturerhöhung auf ca. 40 °C verschaffte hier keine Abhilfe. Dennoch wurde versucht, die in Pyridin angelösten Phosphate **105** und **106** mit TPS und 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) zu aktivieren und im Anschluss mit Cholinchlorid zu kondensieren. Wie jedoch zu erwarten war, stellte sich aufgrund der geringen Löslichkeit des Cholinchlorids und der Bisphosphate **105** und **106** keine Reaktion zum gewünschten Kondensationsprodukt ein. Auch eine mehrtätige Reaktionsdauer bei einer Temperatur von 65 °C zeigte keine positive Veränderung hinsichtlich der Produktbildung. Nachfolgend wurde das Cholinchlorid nach der Vorschrift von HARBISON¹¹⁵ in das analoge Cholintetraphenylborat überführt und die Kupplungsreaktion erneut durchgeführt. Aufgefallen war dabei die bessere Löslichkeit des verwendeten Cholinsalzes. Jedoch zeigten DC-Untersuchungen, dass sowohl bei einer Reaktion bei Raumtemperatur als auch nach gelindem Erwärmen keine Umsetzung stattgefunden hat. Auch in MS-Analysen konnte das gewünschte Kupplungsprodukt nicht nachgewiesen werden. Der Grund hierfür könnte die weiterhin vorhandene schlechte Löslichkeit der Bisphosphate **105** und **106** in Pyridin sein. Die analoge Reaktion mit 2-Aminoethanol wurde aufgrund der geringen Erfolgchancen nicht durchgeführt. Abschließend bleibt dennoch anzumerken, dass in den Kupplungsreaktionen zwischen den Bis(phosphorsäureestern) **104** und substituierten Cholintetraphenylboraten ein großes Potential für die Synthese funktionalisierter Bis(phosphocholine) liegt. Fortführende Untersuchungen zu diesem Ansatz bleiben somit weiteren Arbeiten vorbehalten.

2.4.4 EINFÜHRUNG GRÖßERER AMINE IN DIE KOPFSTRUKTUR DER BOLA-AMPHIPHILE

Da die im vorherigen Kapitel beschriebenen TPS-vermittelten Kondensationen substituierter Cholintetraphenylborate an die Bisphosphate **105** und **106** keine Erfolge erbrachten, stellte die Quarternierung des Bromesters **91** mit größeren, funktionalisierten Aminen eine weitere Variante dar, kopfgruppenmodifizierte Bolaamphiphile zu synthetisieren. Über die Einführung funktioneller Gruppen sollte so die Möglichkeit geschaffen werden, weitere, im Hinblick auf physiko-chemische Untersuchungen interessante Moleküle, wie Fluoreszenzmarker und Peptidfragmente an die Bolalipide anzuknüpfen. Überdies sollte der Frage nachgegangen werden, ob das für die Quarternierung benutzte Amin einen Einfluss auf den Reaktionsverlauf und die Ausbeuten aufweist.

Synthetische Abwandlungen der Cholin-Kopfgruppe von monopolaren Phospholipiden sind in der Literatur in erster Linie durch die Arbeiten von EIBL und ENGEL bekannt,¹¹⁶⁻¹¹⁸ die sich seit den frühen Neunziger Jahren mit der Darstellung dieser abgewandelten Phosphocholine und deren oraler und topischer Anwendung bei Protozoeninfektionen wie Leishmaniose beschäftigten. Bipolare Phospholipide mit veränderter Cholinstruktur sind hingegen in der Literatur bislang nicht beschrieben und bilden somit einen interessanten Ansatzpunkt für weitere synthetische Arbeiten.

Als Ausgangspunkt für die Synthese dieser kopfgruppenmodifizierten Bolaamphiphile diente die in Kapitel 2.3 vorgestellte Phosphorylierung des Diols **5** mit β -Bromethylphosphorsäuredichlorid, welche im Ergebnis zum Bromester **91** führte. Die Einführung der quarternären Stickstoffatome erfolgte durch Umsetzung des Bromesters **91** mit verschiedenartigen tertiären Aminen, welche aus zwei Methylgruppen und einem größeren, z.T. mit funktionellen Gruppen versehenem Rest aufgebaut waren (siehe Abb. 24 und Tab. 5, Seite 37).

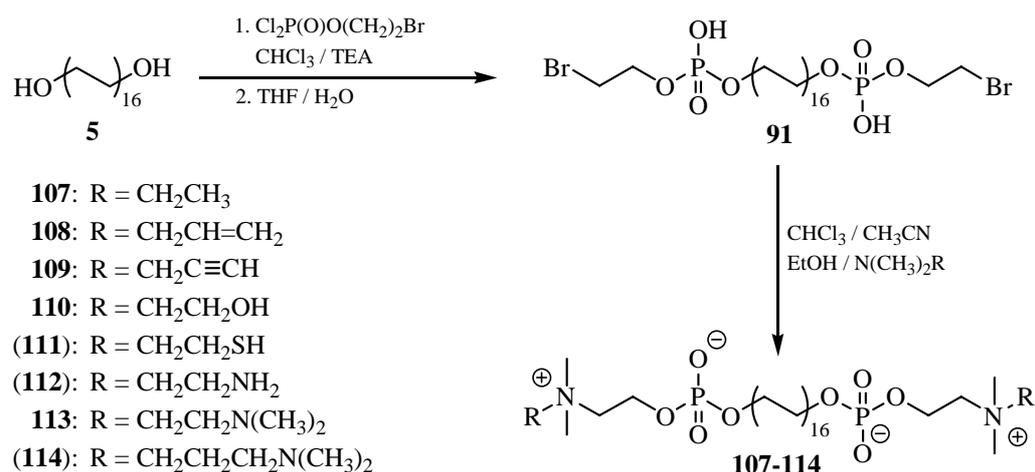


Abb. 24: Synthese kopfgruppenmodifizierter Bis(phosphocholine).

Da die verwendeten Amine als reine Substanzen und nicht als ethanolische Lösung kommerziell erhältlich waren, wurde die Quarternierung in einem Lösungsmittelgemisch aus abs. Chloroform, abs. Acetonitril und Ethanol im Verhältnis 3/3/1 (V/V/V) durchgeführt. Der Zusatz von Ethanol erwies sich hierbei als notwendig, da bei einigen Quarternierungen eine Phasenseparation des zugefügten Amins beobachtet wurde, welche durch die Zugabe von Ethanol aufgehoben werden konnte. Weiterhin galt es zu beachten, bei luftempfindlichen Aminen wie *N,N*-Dimethyl-*N*-ethylamin oder *N*-Allyl-*N,N*-dimethylamin unter Argonatmosphäre zu arbeiten, um eine mögliche oxidative Zersetzung der Amine zu unterbinden. Kamen leicht flüchtige Amine wie *N,N*-Dimethyl-*N*-ethylamin oder *N,N*-Dimethyl-*N*-propinylamin zum Einsatz, so wurden diese vor dem Zusetzen zur Reaktionsmischung auf Trockeneis heruntergekühlt, um hauptsächlich den Verdampfungsverlust neben der geruchlichen Belastung während der Zugabe minimal zu halten.

In ersten Quarternierungsreaktionen kamen verschiedene tris-alkylierte Amine, wie *N,N*-Dimethyl-*N*-ethylamin (Produkt **107**), *N*-Allyl-*N,N*-dimethylamin (Produkt **108**) bzw. *N,N*-Dimethyl-*N*-propinylamin (Produkt **109**) zur Anwendung. Die Reaktionen verliefen vergleichbar mit der Synthese des PC-C32-PC **6**. Ein zu Beginn der Quarternierung auftretender sandfarbener Niederschlag ungeklärter Zusammensetzung ging nach 2 – 4 Stunden des Erwärmens auf ca. 45 °C wieder in Lösung und trat danach nicht wieder in Erscheinung. Die Ausbeuten an modifizierten Bis(phosphocholinen) **107-109** fielen mit 45 – 55 % (siehe auch Tab. 5) verglichen zum PC-C32-PC **6** mit 60 % etwas geringer aus. Die Ursache hierfür ist in der etwas größeren sterischen Ausdehnung der verwendeten Amine im Vergleich zum Trimethylamin zu suchen, welche einen nukleophilen Austausch der Bromatome erschwerte. Die Aufarbeitung und Reinigung der erhaltenen Produkte **107-109** verlief nach den bereits in Kapitel 2.3.2 beschriebenen Methoden. Im Falle des APC-C32-APC **108** bzw. des PPC-C32-PPC **109** war während der MPLC auf ein schnelles und sorgsames Arbeiten unter Lichtausschluss und Schutzgasatmosphäre zu achten, um eine chemische Zersetzung der Mehrfachbindungen zu vermeiden. Im Anschluss an die Reinigung waren Endprodukte für mindestens neun Monate bei –18 °C stabil, was durch DC-Untersuchungen belegt werden konnte.

Tab. 5: Struktur und Ausbeute der kopfgruppenmodifizierten Bis(phosphocholine).

Nr.	Aminkomponente <i>N(CH₃)₂R</i> mit R=	Ausb. [%]	chemischer Name Dotriacontan-1,32-diyl-bis	Label
6	CH ₃	60	[2-(trimethylammonio)ethylphosphat]	PC-C32-PC
107	CH ₂ CH ₃	55	[2-(<i>N,N</i> -dimethyl- <i>N</i> -ethylammonio)ethylphosphat]	EPC-C32-EPC
108	CH ₂ CH=CH ₂	52	[2-(<i>N</i> -allyl- <i>N,N</i> -dimethylammonio)ethylphosphat]	APC-C32-APC
109	CH ₂ C≡CH	45	[2-(<i>N,N</i> -dimethyl- <i>N</i> -propinylammonio)ethylphosphat]	PPC-C32-PPC
110	CH ₂ CH ₂ OH	50	[2-[<i>N,N</i> -dimethyl- <i>N</i> -(2-hydroxyethyl)ammonio]-ethylphosphat]	HEPC-C32-HEPC
(111)	CH ₂ CH ₂ SH	0 ^a	[2-[<i>N,N</i> -dimethyl- <i>N</i> -(2-thioethyl)ammonio]-ethylphosphat]	TEPC-C32-TEPC
(112)	CH ₂ CH ₂ NH ₂	0 ^b	[2-[<i>N</i> -(2-aminoethyl)- <i>N,N</i> -dimethylammonio]-ethylphosphat]	AEPC-C32-AEPC
113	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	25	[2-[<i>N,N</i> -dimethyl- <i>N</i> -(2-dimethylaminoethyl)ammonio]ethylphosphat]	DMAEPC-C32-DMAEPC
(114)	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	0 ^c	[2-[<i>N,N</i> -dimethyl- <i>N</i> -(2-dimethylaminopropyl)ammonio]ethylphosphat]	DMAPPC-C32-DMAPPC

^a ein Produkt konnte isoliert werden; das Massenspektrum war jedoch nicht eindeutig zuzuweisen

^b die Reaktion resultierte in einer Produktmischung; Aufreinigung via MPLC war nicht möglich

^c das Produkt war mittels MS nachweisbar; die Reinigung schlug jedoch fehl

In einem nächsten Quarternierungsansatz kam 2-(Dimethylamino)ethanol (Produkt **110**) als Aminkomponente zum Einsatz, welches hinsichtlich Handhabung und Reaktionsführung keiner besonderen Anpassungen bedurfte. Die Ausbeute an HEPC-C32-HEPC **110** lag mit

50 % im Bereich der bereits durchgeführten Quarternierungen. Eine *O*-Alkylierung, d.h. eine Reaktion der Aminkomponente über den Sauerstoff, wurde im Verlauf der Reaktion nicht beobachtet. Als Nebenprodukt dieser Quarternierung konnte das Me₂PE-C32-Me₂PE **82** durch MS-Analysen nachgewiesen werden, welches jedoch durch die Reinigung mittels MPLC abgetrennt wurde. Ursache für die Entstehung dieses Nebenprodukts war eine Verunreinigung des für die Quarternierung verwendetenamins mit Dimethylamin. Durch die Einführung der Hydroxygruppe stand nunmehr ein zusätzliches reaktives Zentrum für Folgereaktionen zur Verfügung.

In einem weiteren Versuch sollte in Analogie zum HEPC-C32-HEPC **110** eine freie Thiolgruppe in die Kopfstruktur des Bolaamphiphils eingebaut werden (Produkt **111**), um so die Möglichkeit der Anbindung von Gold-Nanopartikeln an die Faserstrukturen der Bolaamphiphile zu ermöglichen. Da das benötigte Amin, das 2-(Dimethylamino)ethanthiol, nicht als reines Amin bzw. als ethanolische Lösung kommerziell erhältlich war, wurde dieses zunächst aus dem analogen Hydrochlorid freigesetzt. Hierzu wurde die benötigte Menge des Hydrochlorids unter Argonatmosphäre in Wasser gelöst, mit der entsprechenden Menge an Natronlauge versetzt und mehrfach mit Diethylether und Chloroform vorsichtig extrahiert. Nach dem Abtrennen und Trocknen der organischen Phase wurde diese zur Hälfte eingengt, mit dem gleichen Volumen an Acetonitril/Ethanol (3/1, V/V) verdünnt und sodann als Lösungsmittelgemisch für die Quarternierungsreaktion verwendet. Aufgrund der enormen geruchlichen Belastung war dabei stets in einem gut ziehenden Abzug zu arbeiten. Bereits nach 8-stündigem Erhitzen auf 45 °C zeigte jedoch die DC-Kontrolle in Chloroform/Methanol/Ammoniak (50/50/10, V/V/V) ein unbefriedigendes Ergebnis. Es waren mehrere, phosphathaltige Produktflecke unterschiedlicher Polarität zu erkennen, wobei keine eindeutige Zuordnung getroffen werden konnte. Eine Verlängerung der Reaktionsdauer erbrachte keine Verbesserung bezüglich der Produktzusammensetzung, so dass nach fünf Tagen die Quarternierung abgebrochen wurde. Durch eine dennoch durchgeführte MPLC zur Auftrennung und Reinigung des entstandenen Produktgemisches konnte ein weißer, wachsartiger, dc-reiner Stoff isoliert werden, dessen Masse jedoch mit 921.9 g/mol über der Masse des gewünschten TEPC-C32-TEPC **111** mit 905.3 g/mol lag. Die Ursache für dieses Mehrgewicht von ca. 16 g/mol könnte zum einen ein zusätzliches Sauerstoffatom im Molekül oder zum anderen der Austausch eines Sauerstoffatoms gegen ein Schwefelatom sein. Keine der Vermutungen konnte durch Elementaranalysen bzw. NMR-Untersuchungen bestätigt werden. Die genaue Charakterisierung des isolierten Produkts sowie die erneute Synthese des TEPC-C32-TEPC **111** wurde an dieser Stelle nicht weiter verfolgt.

Nachdem die Einführung einer Thiolgruppe in die Kopfgruppenstruktur der Bolaamphiphile nicht gelungen war, sollte im Folgenden der Einbau einer freien Aminogruppe versucht werden (Produkt **112**). Die entsprechende Aminkomponente – das *N,N*-Dimethylethylen-diamin – stand als reines Amin zur Verfügung und konnte in bewährter Weise für die Quarternierung verwendet werden. Bedingt durch die zwei reaktiven Zentren am Amin, dem

primären und dem tertiären Stickstoffatom, wurde in einem ersten Versuch die Quarternierung bei 35 °C durchgeführt, um eine thermodynamisch kontrollierte Reaktion, d.h. eine Reaktion am tertiären Stickstoffatom zu erzwingen. In einem zweiten Versuch wurde die Aminkomponente in Chloroform/Acetonitril (1/1, V/V) gelöst, im Anschluss dem Quarternierungsansatz langsam bei 0 °C zugetropft und dieser sodann vorsichtig auf 40 °C erhitzt. Durch dieses Verfahren sollte ebenfalls eine Reaktion am tertiären Stickstoffatom forciert werden. Aufgrund der Vielzahl der im Chromatogramm ersichtlichen Produktflecke musste jedoch davon ausgegangen werden, dass bei beiden Quarternierungen keine Präferenz bezüglich des tertiären Stickstoffatoms erreicht wurde. Die große Anzahl an Nebenprodukten und das ähnliche Laufverhalten derer bedingte auch die nicht durchzuführende Aufreinigung und Isolierung einzelner Produkte mittels MPLC. Somit war die Synthese des AEPC-C32-AEPC **112** auf diesem Weg nicht möglich.

In den abschließenden Umsetzungen sollten zwei größere Amine Anwendung finden. Das Ziel war die Bestätigung der Annahme, dass die Ausbeute der Quarternierungsreaktion direkt von der Größe des verwendetenamins abhängig ist. Verwendet wurde das *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin (TMEDA) (Produkt **113**) und das um eine Methylengruppe größere *N,N,N',N'*-Tetramethylpropylendiamin (Produkt **114**). Für beide Umsetzungen wurde auf das bewährte Reaktionsschema zurückgegriffen. Das DMAEPC-C32-DMAEPC **113** konnte dabei in einer Ausbeute von 25 % isoliert werden. Für das analoge DMAPPC-C32-DMAPPC **114** wurde zwar das entsprechende Signal im Massenspektrum identifiziert, jedoch scheiterte die Isolierung des Produkts mittels MPLC aufgrund der zu geringen Ausbeute.

Abgesehen von den soeben beschriebenen Bis(phosphocholinen) **107-114** wurde in Analogie zum Me₂PE-C32-Me₂PE **82** das entsprechende Dotriacontan-1,32-diyl-bis[(2-diethylammonio)ethylphosphat] **115** (Et₂PE-C32-Et₂PE) synthetisiert (siehe Abb. 25). Reaktionsführung, Aufarbeitung sowie Reinigung wurden nach der etablierten Methode durchgeführt. Die Ausbeute fiel mit 57 % im Vergleich zum Me₂PE-C32-Me₂PE mit 70 % etwas geringer aus, was auch hier auf die leicht größere sterische Ausdehnung des verwendetenamins im Vergleich zum Dimethylamin zurückzuführen war.

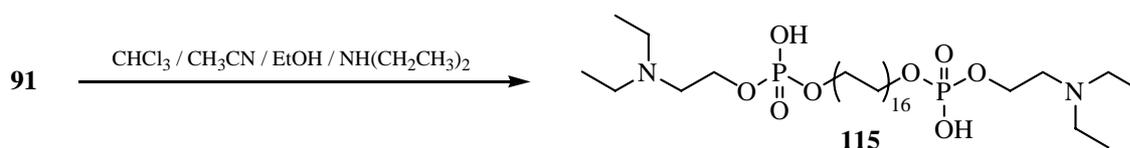


Abb. 25: Synthese des Et₂PE-C32-Et₂PE **115**.

Bei der vergleichenden Betrachtung der durchgeführten Quarternierungsversuche war festzustellen, dass die Ausbeute an isoliertem Bolaamphiphil mit zunehmender sterischer Beanspruchung des verwendetenamins abnahm. Dies war auf einen erschwerteren nucleophilen

Austausch der Bromatome zurückzuführen. Die über diese Reaktionen in die Kopfgruppenstruktur der Bolaamphiphile eingeführten funktionellen Gruppen, wie Hydroxygruppen oder Doppel- und Dreifachbindungen, waren nunmehr ein vielversprechender Ausgangspunkt für weitere Modifizierungen, welche im nachfolgenden Kapitel näher beschrieben sind.

2.4.5 FOLGEREAKTIONEN AN BOLAAMPHIPHILEN

Sowohl die unmodifizierten Bolaamphiphile, wie das Me₂PE-C32-Me₂PE **82** und das MePE-C32-MePE **88**, als auch die im Kopfgruppenbereich funktionalisierten Bis(phosphocholine) **108-110** gaben Anlass für Folgereaktionen, welche im Folgenden näher erläutert werden sollen. Zweck dieser Untersuchungen war die Klärung der Fragestellung, ob und unter welchen Reaktionsbedingungen sich bereits synthetisierte Bolaamphiphile weiter modifizieren lassen – mit dem Ziel, einen synthetischen Zugang für die Anbindung größerer Moleküle, wie Fluoreszenzmarker oder Peptidfragmente, an die Bolalipide zu etablieren.

2.4.5.1 Reaktionen an unmodifizierten Bolaamphiphilen

Zunächst wurde versucht, die tertiären Stickstoffatome des Me₂PE-C32-Me₂PE **82** mit verschiedenen Alkylhalogeniden zu alkylieren, um so zu modifizierten Bis(phosphocholinen) zu gelangen. Ein Vorteil dieses Reaktionswegs wäre die Möglichkeit der nachträglichen Einführung größerer Amine in die Kopfgruppenstruktur der Bolaamphiphile, was über die Quarternierung (siehe Kap. 2.4.4) nicht möglich gewesen war. Ferner sollte der Versuch unternommen werden, die Aminofunktionen des MePE-C32-MePE **88** mit aktivierten Säurederivaten zu acylieren (siehe Abb. 26).

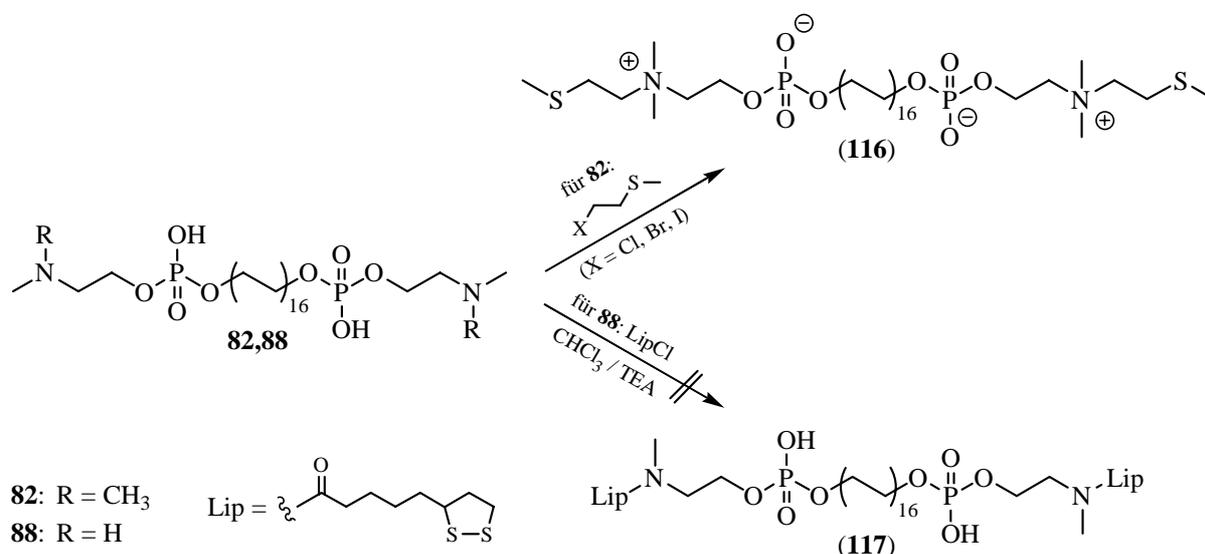


Abb. 26: Folgereaktionen am Me₂PE-C32-Me₂PE **82** und MePE-C32-MePE **88**.

In Analogie zu der von EIBL durchgeführten Alkylierung der Phosphodimethylethanolamine wurde das Me₂PE-C32-Me₂PE **82** in Chloroform/Acetonitril (1/1, V/V) suspendiert, mit der fünffachen Menge an 2-Chlorethylmethylsulfid versetzt und sodann für mehrere Stunden auf 60 °C erhitzt. Jedoch zeigten DC-Verlaufskontrollen, dass keine Umsetzung zum gewünschten Produkt stattgefunden hatte. Verschiedene Versuche, die Reaktion zu forcieren, wie Erhitzen unter Rückfluss oder die Umsetzung in reinem Alkylhalogenid unter erhöhter Temperatur, ergaben keine Verbesserungen hinsichtlich einer Produktbildung. Auch die Überführung des Alkylierungsmittels vom Chlorid in das analoge Bromid – durch Zusatz von äquimolaren Mengen an Lithiumbromid – brachte keinen Erfolg. Lediglich nach einem FINKELSTEIN-Austausch des Chlorids gegen Jodid, durch Umsetzung des 2-Chlorethylmethylsulfids mit Natriumiodid in abs. Aceton, und einer nachfolgenden Alkylierung in Chloroform/Acetonitril (1/1, V/V) bei 60 °C über mehrere Tage konnte die Bildung von zwei Produkten mittels DC nachgewiesen werden. Durch MS-Untersuchungen stellte sich heraus, dass es sich hierbei um das monoalkylierte Produkt mit einer Massezahl von 859.8 [M⁺ + H] und um das gewünschte bisalkylierte Produkt **116** mit einer Massezahl von 933.6 [M⁺ + H] handelte (siehe Abb. 26, oben). Daneben waren im MS noch die Peaks für das Edukt Me₂PE-C32-Me₂PE **82** mit 785.8 für [M⁺ + H] und 807.7 für [M⁺ + Na] deutlich erkennbar (vollständiges Spektrum siehe Anhang). Eine Isolierung und genauere Charakterisierung der entstandenen Produkte war aufgrund der marginalen Ausbeuten nicht möglich. Jedoch konnte durch diese Umsetzung gezeigt werden, dass eine nachträgliche Alkylierung der Stickstoffatome im Me₂PE-C32-Me₂PE **82** mit Alkyljodiden unter Anwendung erhöhter Temperaturen und langer Reaktionszeiten prinzipiell möglich ist.

Für die Untersuchung einer möglichen Acylierung der Stickstoffatome des MePE-C32-MePE **88** wurde auf die Umsetzung mit aktivierter Liponsäure zurückgegriffen. Die racemische α -Liponsäure wurde hierzu nach einer Vorschrift von SABAPATHY¹¹⁹ durch Umsetzung mit Oxalsäuredichlorid in abs. Methylenchlorid und Zusatz von TEA in das analoge Säurechlorid (LipCl) überführt und mit MePE-C32-MePE **88** in Chloroform sowie äquimolaren Mengen an Pyridin zur Reaktion gebracht (siehe Abb. 26, unten). Der Ansatz wurde für mehrere Tage bei Raumtemperatur stehengelassen und fortwährend mittels DC auf eine Umsetzung hin überprüft. Es konnte jedoch keine Acylierung der Stickstoffatome und somit kein Produkt **117** festgestellt werden. Ein mehrstündiges Erwärmen des Ansatzes auf 45 °C zeigte ebenfalls keine Verbesserung im Hinblick auf eine Produktbildung. Da sich im weiteren Verlauf das Reaktionsgemisch grün verfärbte, wurde die Umsetzung abgebrochen und von einer wiederholten Reaktion abgesehen. Eine nachträgliche Acylierung der Stickstoffatome des MePE-C32-MePE schien somit auf diesem Weg nicht möglich.

2.4.5.2 Reaktionen an funktionalisierten Bis(phosphocholin)-Derivaten

Da die Folgereaktionen an unmodifizierten Bolaamphiphilen, wie Me₂PE-C32-Me₂PE **82** und MePE-C32-MePE **88**, nicht den gewünschten Erfolg brachten, wurde nunmehr der Versuch unternommen, die bereits im Kopfgruppenbereich funktionalisierten Bolaamphiphile weiter zu modifizieren. Als Ausgangspunkt standen hierfür das APC-C32-APC **108** mit einer für Photokupplungen zugänglichen Allylfunktion, das PPC-C32-PPC **109** mit einer Dreifachbindung, welche ihrerseits im Sinne einer Cycloaddition mit Aziden weiter umgesetzt werden könnte, sowie das HEPC-C32-HEPC **110** mit einer veresterbaren Hydroxygruppe in der Kopfgruppenregion des Bolaamphiphils zur Verfügung (siehe Abb. 27).

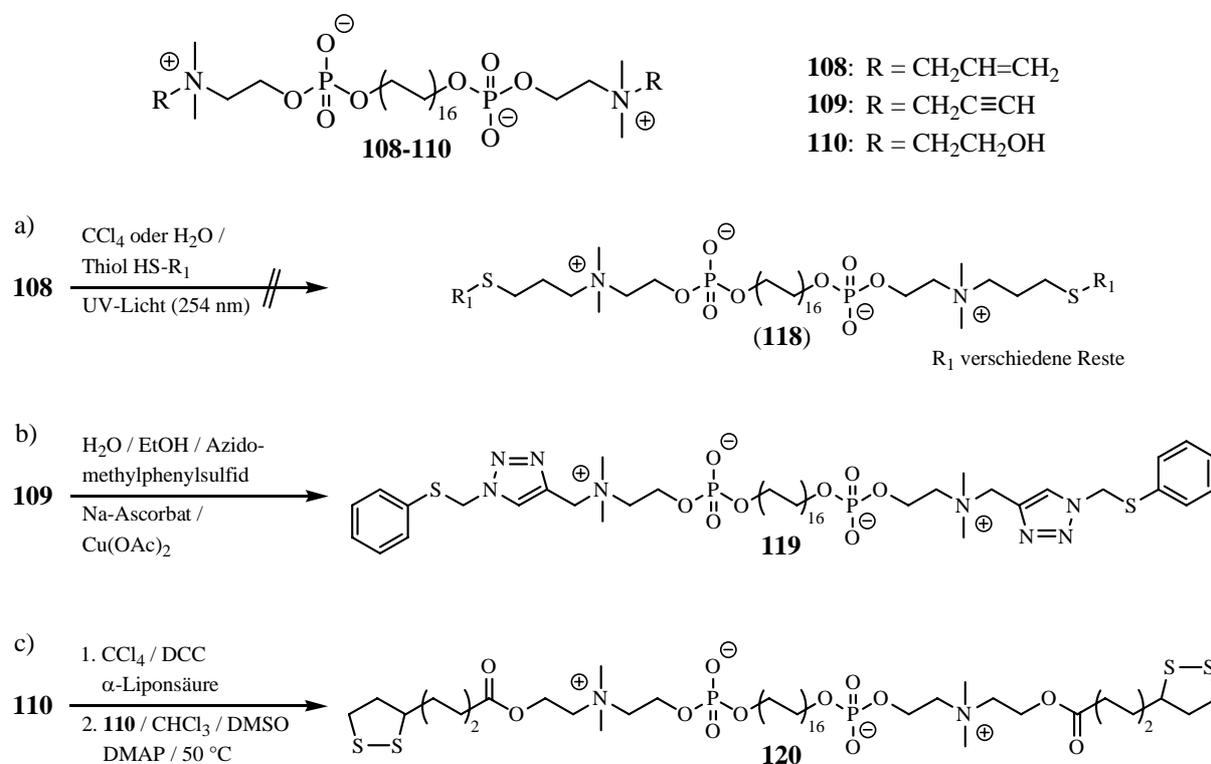


Abb. 27: Modifizierungen an funktionalisierten Bis(phosphocholin): a) Photokupplung von Alkylthiolen an APC-C32-APC **108**; b) Clickreaktion substituierter Azide an PPC-C32-PPC **109**; c) Veresterung der Hydroxygruppe des HEPC-C32-HEPC **110**.

Photoaddition an endständigen C-C-Doppelbindungen

Die Allylgruppen des APC-C32-APC **108** sollten für eine UV-induzierte Additionsreaktion von Thiolen zugänglich zu sein. Diese nach einem Radikal-Kettenmechanismus und nach anti-MARKOWNIKOW Orientierung ablaufende Addition wurde von POSNER¹²⁰ im Jahre 1905 entdeckt und durch GRIESBAUM¹²¹ Anfang der Siebziger Jahre in ihrer Gesamtheit beschrieben. In der heutigen Zeit findet diese, unter milden Bedingungen stattfindende Reaktion in der Kohlenhydrat-^{122,123} und Cyclodextrinchemie¹²⁴⁻¹²⁶ Anwendung. Zudem wurde sie in der

Arbeit von SCHMIDT¹²⁷ zur Darstellung von Clusterglycolipiden erfolgreich eingesetzt. Allen hier dargelegten Umsetzungen war jedoch die Addition an Allylacetale gemeinsam. Eine erfolgreiche Übertragung dieser Reaktion auf das APC-C32-APC **108** erschien aufgrund der durch das quarternäre Stickstoffatom desaktivierten Doppelbindung fraglich.

Für die Umsetzung wurde das APC-C32-APC **108** in einem Quarzglas Kolben in abs. Tetrachlorkohlenstoff unter Argonatmosphäre suspendiert, mit der dreifachen Menge an 2-Mercaptoethanol versetzt und für mehrere Stunden mit einer Quecksilber-Niederdruck-UV-Lampe (254 nm, 15 W) bestrahlt. Kontinuierliche DC-Kontrollen in Chloroform/Methanol/Ammoniak (50/50/15, V/V/V) zeigten nur eine äußerst schwache Umsetzung. Ein Problem schien die schlechte Löslichkeit des Bolaamphiphils in Tetrachlorkohlenstoff zu sein. Der Zusatz geringer Mengen an Methanol bzw. ein Wechsel zu Methylenchlorid schafften hier zwar Abhilfe, eine erhöhte Produktbildung konnte dennoch nicht verzeichnet werden. Wiederholte Versuche mit anderen Thio-Verbindungen, wie Ethylmercaptan oder 2-(Dimethylamino)ethanthiol-Hydrochlorid, bzw. eine Reaktion in Wasser ohne den Zusatz weiterer organischer Lösungsmittel zeigten ebenfalls keine nennenswerten Umsetzungen zum gewünschten Bolaamphiphil **118** (siehe Abb. 27a). Es konnte demnach davon ausgegangen werden, dass eine photochemische Additionsreaktion von Thiolen an endständige Doppelbindungen nach den hier aufgezeigten Methoden nicht durchführbar ist.

„Click“-Reaktion an endständigen C-C-Dreifachbindungen

Die endständigen Dreifachbindungen des PPC-C32-PPC **109** eröffneten die Möglichkeit einer Cycloaddition von Alkylaziden, welche in der Literatur unter der Bezeichnung „Click“-Reaktion Eingang gefunden hat. Mit diesem Terminus wurden hierbei Umsetzungen definiert, die sich durch moderate Reaktionsbedingungen, einfache Aufarbeitungs- und Reinigungsschritte, hohe Ausbeuten sowie eine große molekulare Diversität der entstandenen Produkte durch den Einsatz verschiedenartiger Building Blocks auszeichnen.¹²⁸ SHARPLESS hatte unter diesem Gesichtspunkt eine Reihe von Reaktionen zusammengestellt, auf welche die genannten Kriterien zuträfen,^{129,130} wobei sich eine der ursprünglich von HUISGEN¹³¹ entwickelten 1,3-dipolaren Cycloaddition von Aziden und endständigen Alkinen zu 1,2,3-Triazolen als potenteste Umsetzung herausstellte. Nachteilig hierbei war die Bildung von 1,4- und 1,5-substituierten, stellungsisomeren Triazolen. Erst durch den Einsatz von Kupfer(I)-Salzen, wie Kupfer(I)iodid oder Tetrakis(acetonitril)kupfer(I)hexafluorophosphat als Katalysator konnte diese [2+3]-Cycloaddition regioselektiv gestaltet werden und man erhielt nahezu ausschließlich das 1,4-substituierte Triazol.^{132,133} Weiterhin wurde in Arbeiten von SHARPLESS¹³² gezeigt, dass sich die *in situ* Präparation des Katalysators durch Reduktion von Kupfer(II)-Salzen (z.B. Kupfer(II)sulfat oder Kupfer(II)acetat) mittels Ascorbinsäure oder Natriumascorbat vorteilhaft auf die Reaktionsführung und Produktbildung auswirkte.

Für die Umsetzung wurde das PPC-C32-PPC **109** in einer Wasser/Ethanol-Mischung (2/1, V/V) unter leichtem Erwärmen gelöst, mit 40 mol% Natriumascorbat, 20 mol% Kupfer(II)-

acetat sowie Azidomethylphenylsulfid versetzt und sodann bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Die Mengen des Katalysators wurden hierbei einer Vorschrift von KUIJPERS¹³⁴ entnommen. DC-Kontrollen in Chloroform/Methanol/Ammoniak (50/50/10, V/V/V) zeigten bereits nach 90 Minuten neben dem Eduktfleck ($R_f = 0.20$) zwei neu entstandene Flecke mit R_f -Werten von 0.35 bzw. 0.50. Durch MS-Untersuchungen konnten diese neuen Flecke als Mono- und Bistriazol identifiziert werden. Nach einer Reaktionszeit von insgesamt 24 Stunden war sowohl der Eduktfleck als auch der obere Fleck ($R_f = 0.50$), bei dem es sich um das Monotriazol handelte, im Chromatogramm verschwunden. Zugleich verfärbte sich die Lösung rötlich braun, was auf die Bildung von Kupferoxiden in Verbindung mit der Beendigung der Reaktion hindeuten könnte. Dabei wurde angenommen, dass das Kupfer(II)-acetat, welches während der Reaktion zum Kupfer(I)acetat reduziert wurde, sich nach Abschluss der Cycloaddition zu rotgefärbten Kupferoxiden zersetzt hatte.

Nach dem Einengen des Ansatzes bei 40 °C und einer chromatographischen Reinigung konnte das Dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-[*N,N*-dimethyl-*N*-[[1-(phenylthiomethyl)-1,2,3-triazol-4-yl]-methyl]ammonio]ethylphosphat] **119** (PTTPC-C32-PTTPC) als weißes Pulver isoliert und vollständig charakterisiert werden (siehe Abb. 27b). Die erzielten Ausbeuten von 75 % belegten dabei eindrucksvoll die gute Umsetzung sowie eine sehr hohe Relevanz der „Click“-Reaktion für nachträgliche Modifizierungen an funktionalisierten Bis(phosphocholinen).

Veresterung der Hydroxygruppe

Die vorhandenen Hydroxygruppen in der Kopfgruppenstruktur des HEPC-C32-HEPC **110** erlaubten die esterartige Verknüpfung mit aktivierten Säurederivaten. Als Säurekomponente fand hierbei die racemische α -Liponsäure Anwendung, welche in abs. Tetrachlorkohlenstoff gelöst und mittels *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) in das entsprechende Anhydrid überführt wurde. Anschließend wurde das Anhydrid in Chloroform aufgenommen und mit dem HEPC-C32-HEPC **110** sowie äquimolaren Mengen an TEA zur Reaktion gebracht. Bedingt durch die schlechte Löslichkeit des Bolaamphiphils in Chloroform konnte jedoch keine Umsetzung beobachtet werden. Der Zusatz von Dimethylsulfoxid (DMSO) und DMAP verbesserte die Löslichkeit und die Reaktivität entscheidend. Ferner wurde erneut DCC (ca. 50 % der ursprünglich eingesetzten Menge) zur Reaktionsmischung hinzugefügt, um die während der Reaktion freiwerdende Liponsäure erneut zum Anhydrid umzusetzen. Diese Verfahrensweise sollte eine optimale Ausnutzung der Reagenzien gewährleisten. Nach einer Reaktionszeit von 48 Stunden bei ca. 50 °C konnte durch DC-Untersuchungen nunmehr die Bildung zweier Produkte nachgewiesen werden. Nach dem Laufverhalten zu urteilen, handelte es sich dabei um das mono- und das bis-veresterte Produkt, welche in etwa zu gleichen Teilen entstanden waren. Überdies war noch eine große Menge an nicht umgesetztem Edukt **110** zu erkennen. Eine Verlängerung der Reaktionszeit brachte indes keine Verbesserung bezüglich der Ausbeuten. Die abschließende Aufarbeitung und Reinigung erfolgte nach den bewährten Methoden (siehe Kap. 2.3.2). Das isolierte Produkt, das Dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-[*N,N*-

dimethyl-*N*-[2-[[5-(1,2-dithiolan-3-yl)-1-oxopentyl]oxy]ethyl]ammonio]ethylphosphat] **120** (LAPC-C32-LAPC), wies eine schlechte Löslichkeit in Chloroform, Methanol und DMSO auf, so dass eine Charakterisierung der Substanz nur eingeschränkt möglich war. Die Ausbeuten an LAPC-C32-LAPC **120** blieben mit 15 % unter den Erwartungen, jedoch zeigte diese Umsetzung die prinzipielle Möglichkeit der nachträglichen, beidseitigen Veresterung der Hydroxygruppen des HEPC-C32-HEPC **110** sehr eindrücklich (siehe Abb. 27c).

Weitere Modifizierungen an funktionalisierten Bis(phosphocholinen)

Es sei darauf hingewiesen, dass im Rahmen dieser Arbeit noch weitere Versuche der Modifizierung funktionalisierter Bis(phosphocholine) unternommen wurden. So wurde geprüft, ob die Dreifachbindungen des PPC-C32-PPC **109** mit Säureaziden eine Cycloaddition eingehen oder ob sich die Hydroxygruppen des HEPC-C32-HEPC **110** mit Säureaziden über die Stufe der Isocyanate zu Urethanen verknüpfen lassen. Ferner wurde die Möglichkeit untersucht, die Aminogruppe des nicht gereinigten AEPC-C32-AEPC **112** (siehe Synthese auf Seite 38) mit Fluorescein-5-isothiocyanat (FITC) zu einem Thioharnstoff-Derivat umzusetzen. Ziel war zum einen die Anbindung eines Fluoreszenzmarkers und zum anderen die daraus resultierende Möglichkeit, eine Aufreinigung mittels präparativer DC durchzuführen. Jedoch führten alle hier aufgezeigten Modifizierungen nicht zum gewünschten Erfolg, so dass von weiteren Untersuchungen zu dieser Fragestellung abgesehen wurde.

In einer abschließenden und vergleichenden Betrachtung der durchgeführten Folgereaktionen an funktionalisierten Bis(phosphocholinen) bleibt festzuhalten, dass die „Click“-Reaktion an Propinyl-modifizierten Bolaamphiphilen aufgrund der einfachen Reaktionsführung und der sehr hohen Ausbeuten die Methode der Wahl ist, um verschiedenartige Moleküle an die Kopfgruppenstruktur der Bolaamphiphile anzuknüpfen.

2.5 VARIATIONEN IN DER KETTENSTRUKTUR DER BOLAAMPHIPHILE

Neben den im vorangegangenen Kapitel vorgestellten, weitreichenden Abwandlungen in der Kopfgruppenstruktur der Bolaamphiphile sollte im weiteren Verlauf der Arbeiten das Augenmerk auf die synthetischen Veränderungen der Kettenstruktur innerhalb der Bolaamphiphile gerichtet werden. Die Ziele waren hier die Einführung deuterierter Kettenabschnitte (siehe Kap. 2.5.1), sowie der Einbau von Heteroatomen (siehe Kap. 2.5.2) und polymerisierbaren Diacetylengruppen (siehe Kap. 2.5.3). Die einzelnen Modifizierungen sind nachfolgend im Detail beschrieben.

2.5.1 EINFÜHRUNG VON DEUTERIERTEN KETTENABSCHNITTEN

Mit dem Einbau von deuterierten Abschnitten in die Alkylkette der Bolaamphiphile bestand die Möglichkeit, über ^2H -NMR- und IR-spektroskopische Untersuchungen spezifischere Aussagen über die Anordnung und Konformation der Bolalipide innerhalb der ausgebildeten Aggregatstrukturen zu treffen.¹³⁵ Als Ausgangsmolekül wurde das PC-C34-PC **79** bzw. das Me₂PE-C34-Me₂PE **81** ausgewählt und ein Kettensegment von 12 CH₂-Gruppen inmitten der langen Alkylkette durch entsprechende CD₂-Gruppen ersetzt. Aufgrund der Anordnung der CH₂- und CD₂-Gruppen kam für die Darstellung des teil-deuterierten 1,ω-Diols **123** als Vorstufe der Bolaamphiphile nur eine GRIGNARD-Bis-Kupplung in Betracht (siehe Abb. 28).

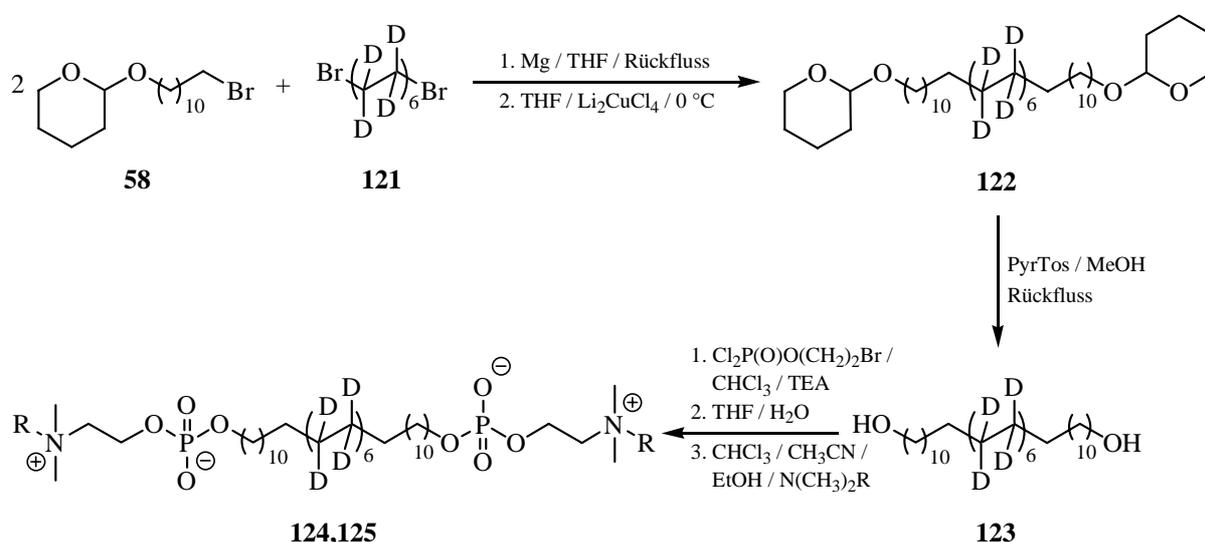


Abb. 28: Synthese des Bis(phosphocholins) **124** (R = CH₃) und des Bis(phosphodimethylethanolamins) **125** (R = H) mit deuteriertem Kettenmittelstück.

Als Startreaktion wurde das kommerziell erhältliche, perdeuterierte 1,12-Dibromdodecan **121** im Sinne einer GRIGNARD-Bis-Kupplung nach MOHR⁹⁰ mit dem GRIGNARD-Reagenz des 11-Brom-1-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]undecans **58** zur Reaktion gebracht. Im Gegensatz zur Synthese der nicht-deuterierten 1,ω-Diole (siehe Kap. 2.2.2.3) wurden die THP-Schutzgruppen des erhaltenen teil-deuterierten Bis(tetrahydropyranylethers) **122** jedoch nicht sofort abgespalten. Stattdessen wurde das Rohprodukt der Bis-Kupplung über Säulenchromatographie und einen Heptan/Diethylether-Gradienten unter Zusatz von TEA aufgetrennt, um die Nebenprodukte, wie mono-gekuppeltes Produkt oder nicht umgesetztes Dibromid **121** zurückzugewinnen. Im Anschluss wurden die Schutzgruppen des gereinigten Bis(tetrahydropyranylethers) **122** durch Erhitzen in abs. Methanol mit katalytischen Mengen an PyrTos entfernt. Das erhaltene Tetratriacontan-([D₂₄]-12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,17,17,18,18,19,19,20,20,21,21,22,22,23,23)-1,34-diol **123** konnte aus wenig Heptan umkristallisiert werden. Die abschließende Überführung des teil-deuterierten 1,ω-Diols **123** in das analoge

Bis(phosphocholin) bzw. das Bis(phosphodimethylethanolamin) mittels der bekannten Phosphorylierungs- und Quarternierungsprozedur gestaltete sich problemlos. Das erhaltene Tetra-*triacontan-1,34-diyl*-([D₂₄]-12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,17,17,18,18,19,19,20,20,21,21,22,22,23,23)-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] **124** (PC-C34d24-PC) und das Tetra-*triacontan-1,34-diyl*-([D₂₄]-12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,17,17,18,18,19,19,20,20,21,21,22,22,23,23)-bis[2-(dimethylammonio)ethylphosphat] **125** (Me₂PE-C34d24-Me₂PE) konnte durch MPLC isoliert und gereinigt werden. Der Gehalt an Deuterium konnte für beide Bolaamphiphile mittels hochauflösender Massenspektrometrie bestimmt werden. Die Verteilung der deuterierten Spezies betrug dabei: 82% für das PC-C34d24-PC **124** bzw. für das Me₂PE-C34d24-Me₂PE **125**, 15% für die analogen [D₂₃]-Derivate, sowie 3% für die [D₂₂]-Derivate. Der geringe Verlust an Deuterium im Vergleich zur Ausgangssubstanz **121** ist auf einen Austausch des Deuteriums gegen Wasserstoff während der GRIGNARD-Kupplung zurückzuführen.

2.5.2 EINFÜHRUNG VON HETEROATOMEN

Aufgrund der Tatsache, dass der Prozess der Selbstaggregation des PC-C32-PC **6** zu langen flexiblen Nanofasern ausschließlich durch hydrophobe Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Alkylketten verursacht wird,^{46,48} stellte sich die Frage, inwieweit diese Aggregationsneigung durch den Einbau von Heteroatomen in die Alkylketten gestört werden würde. Bedingt durch eine gesteigerte Polarität und geänderte Bindungsparameter, wie Bindungslänge und -winkel, der eingebauten Heteroatome im Vergleich zu den substituierten Methylengruppen sollten sich Unterschiede im Aggregationsverhalten zeigen. Zu diesem Zweck wurden in der Folge Bolaamphiphile synthetisiert, welche Schwefel- oder Sauerstoffatome an bestimmten Positionen der Alkylkette aufwiesen.

In einem ersten Versuch wurde die GRIGNARD-Bis-Kupplung als Grundlage für die Synthese kettenmodifizierter 1,ω-Diole herangezogen, wobei das hierfür verwendete 1,ω-Dibromid durch ein schwefelhaltiges Analogon ersetzt werden sollte. Als mögliche Synthesevariante für die Darstellung dieser schwefelhaltigen 1,ω-Dibromide kam die schon in Kapitel 2.4.5.2 vorgestellte UV-induzierte Additionsreaktion von Thiolen an Doppelbindungen in Betracht (siehe Abb. 29). Hierzu wurden in einem Quarzglaskolben die endständige Diene Hexa-1,5-dien

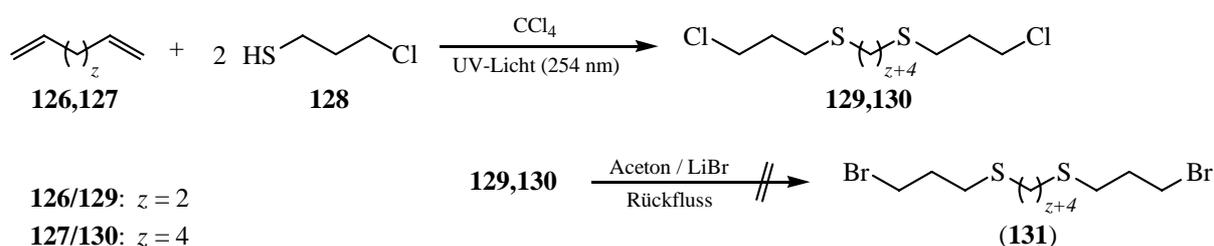


Abb. 29: Synthese kettenmodifizierter Bolaamphiphile I – Darstellung schwefelhaltiger 1,ω-Dibromide.

126 bzw. Octa-1,7-dien **127** in abs. Tetrachlorkohlenstoff unter Argonatmosphäre gelöst, mit der ca. 2.3-fachen Menge an 3-Chlorpropanthiol **128** versetzt und mit einer Quecksilber-Niederdruck-UV-Lampe (254 nm, 15 W) bestrahlt. Eine dabei auftretende schwache Rauchentwicklung zog indes keine Beeinträchtigung des Reaktionsverlaufs nach sich.

DC-Untersuchungen in reinem Heptan zeigten nach drei Stunden der UV-Bestrahlung die vollständige Umsetzung der Diene an. Für die Aufarbeitung wurden die Ansätze mit Chloroform verdünnt und zur Entfernung des nicht umgesetzten Thiols mit Kaliumhydroxid-Lösung (5 %) sowie mit Wasser gewaschen. Die Reinigung der Rohprodukte erfolgte über Säulenchromatographie unter Verwendung eines Heptan/Diethylether-Gradienten, wobei mit einem leichten Argon-Überdruck gearbeitet wurde, um eine Oxidation der Sulfide zu vermeiden. Die Dithiadichloride 1,14-Dichlor-4,11-dithiatetradecan **129** und 1,16-Dichlor-4,13-dithiahexadecan **130** konnten auf diesem Weg als klare, farblose Flüssigkeiten, welche unter Kühlung zu einer weißen, wachsartigen Masse erstarrten, in sehr guten Ausbeuten (79 – 94 %) erhalten werden. Als Nebenprodukt dieser UV-induzierten Additionsreaktion konnte in beiden Fällen das Disulfid 1,8-Dichlor-4,5-dithiaoctan ($M_G = 218$, GC-MS-Spektrum siehe Anhang) identifiziert und durch Chromatographie abgetrennt werden.

In einem zweiten Reaktionsschritt sollten die Dithiadichloride über einen FINKELSTEIN-Austausch in die analogen Dibromide überführt werden. Hierzu wurden die Dithiadichloride **129** und **130** in abs. Aceton aufgenommen, mit der fünffachen Menge an Lithiumbromid versetzt und unter Rückfluss erhitzt. Nach einer Reaktionszeit von 12 Stunden konnte in DC-Untersuchungen (Heptan/Diethylether, 8/2, V/V) nur eine minimale Umsetzung beobachtet werden. Oberhalb des Eduktflecks war ein neuer Fleck entstanden, bei dem es sich lt. MS um das mono-substituierte Produkt handelte. Das gewünschte Dithiadibromid **131** (siehe Abb. 29) konnte nicht detektiert werden. Eine Verlängerung der Reaktionszeit erbrachte ebenso wie ein Wechsel des Lösungsmittels (DMF) keinen Erfolg bezüglich der Produktbildung, so dass dieser Reaktionsweg aufgrund mangelnder Erfolgchancen nicht weiter verfolgt wurde.

Eine alternative Möglichkeit der Darstellung kettenmodifizierter $1,\omega$ -Dirole eröffnete sich in der zweifachen Alkylierung endständiger Dithiole bzw. Dirole mittels THP-geschützter ω -Bromalkohole. Um eine dem PC-C32-PC **6** vergleichbare Kettenlänge zu erhalten, wurde Octan-1,8-dithiol **132** bzw. Octan-1,8-diol **133** in THF deprotoniert und mit der doppelt-molaren Menge an 11-Brom-1-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]undecan **58** alkyliert (siehe Abb. 30). Für die vollständige Deprotonierung des Dithiols **132** zum Dianion **134** war hierbei eine halbstündige Reaktion mit Kalium-*tert*-butylat bei Raumtemperatur ausreichend. Die anschließende Alkylierung mit **58** ergab nach zehn Stunden eine nahezu komplette Umsetzung, was durch DC-Untersuchungen in Chloroform/Heptan (6/4, V/V) bestätigt wurde. Das gebildete 2,2'-[(12,21-Dithiadotriacontan-1,32-diyl)oxy]bis(tetrahydro-2*H*-pyran) **136** konnte nach chromatographischer Reinigung mittels eines Heptan/Diethylether-Gradienten unter Zusatz von TEA in sehr guten Ausbeuten (90 %) isoliert werden.

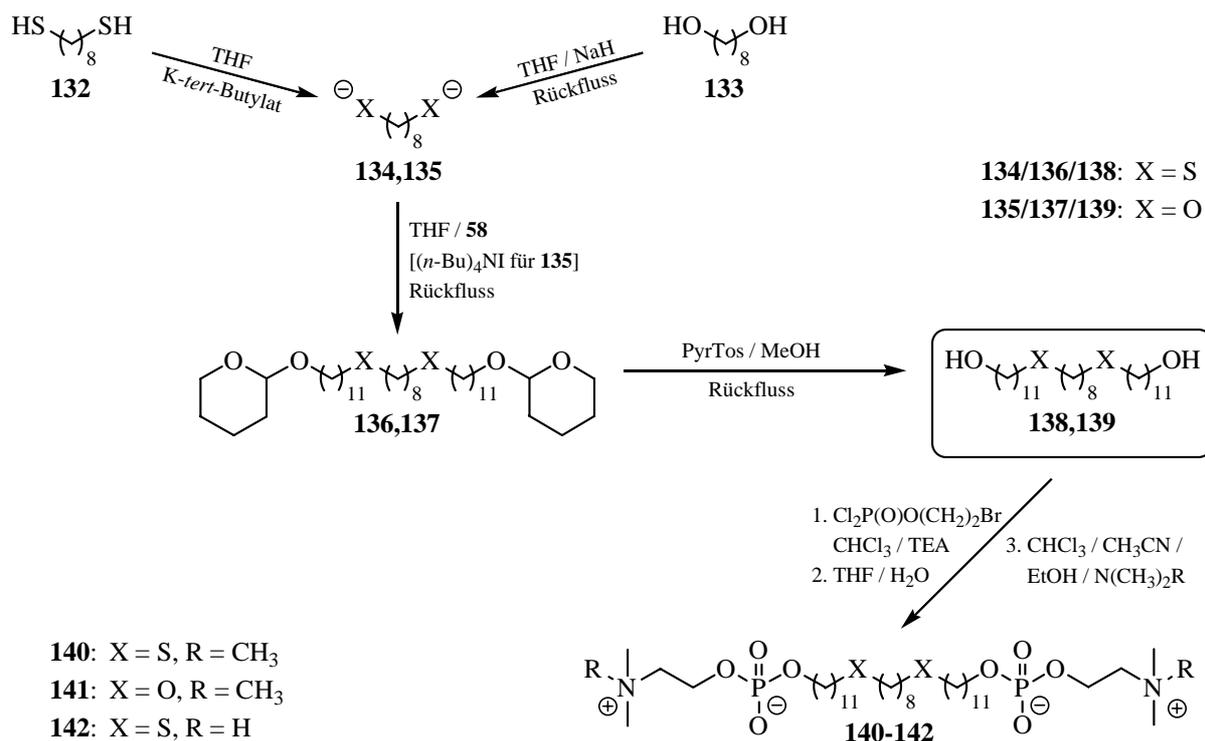


Abb. 30: Synthese kettenmodifizierter Bolaamphiphile II.

Für die Umsetzung des Sauerstoff-analogen Diols waren jedoch drastischere Reaktionsbedingungen notwendig. So wurde das Diol **133** unter Argon in THF gelöst, mit der entsprechenden Menge an Natriumhydrid versetzt und für mehrere Stunden unter Rückfluss erhitzt. In der von einer Gasentwicklung begleiteten Reaktion bildete sich nach kurzer Zeit ein weißer Niederschlag, bei dem es sich wahrscheinlich um das Monoanion des Diols **133** handelte. Um dennoch eine vollständige Bildung des Dianions **135** zu erreichen, wurde der Ansatz weiter unter Rückfluss erhitzt. Nach ca. drei Stunden trat eine orange Verfärbung auf, welche vermutlich auf entstehende Zersetzungsprodukte des THF zurückzuführen war. Die Reaktion wurde daraufhin abgebrochen. Für die anschließende Alkylierung mit **58** wurden sehr geringen Mengen an Tetra-*n*-butylammoniumiodid als Katalysator hinzugegeben, um eine verbesserte Umsetzung zu erreichen. Der Verlauf des über mehrere Tage unter Rückfluss erhitzten Ansatzes wurde mittels DC in Chloroform/Diethylether (8/2, V/V) kontrolliert. Bereits nach zwölf Stunden waren zwei neue Flecke sichtbar, die als mono- ($R_f = 0.21$) und bisalkyliertes Produkt ($R_f = 0.31$) identifiziert wurden. Eine Verlängerung der Reaktionszeit brachte nur eine minimale Verbesserung der Produktzusammensetzung und der Ausbeuten, so dass die Alkylierung nach insgesamt 78 Stunden abgebrochen wurde. Nach der Aufreinigung des Reaktionsansatzes mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung eines Heptan/Diethylether-Gradienten konnte das 2,2'-[(12,21-Dioxadotriacontan-1,32-diyl)oxy]bis(tetrahydro-2*H*-pyran) **137** in Ausbeuten von ca. 10 % isoliert werden.

Die erhaltenen Bis-THP-geschützten, kettenmodifizierten Diole **136** und **137** wurden sodann durch Erhitzen in abs. Methanol und katalytischen Mengen an PyrTos in das entsprechende

12,21-Dithiadotriacontan-1,32-diol **138** bzw. 12,21-Dioxadotriacontan-1,32-diol **139** überführt. In Analogie zur Darstellung der unmodifizierten 1, ω -Diole (siehe Kap. 2.2.2.3) fielen auch hier die gebildeten Diole **138** und **139** als weiße, kristalline Verbindungen aus dem siedenden Methanol aus und konnten sogleich abgesaugt werden. Lediglich das Sauerstoff-modifizierte Diol **139** war besser in heißem Methanol löslich, was sich in einer geringeren Ausbeute dessen (90 % an **138** versus 60 % an **139**) widerspiegelte. Die erhaltenen Alkohole konnten sehr gut aus wenig Heptan umkristallisiert werden.

Für die abschließende Überführung der kettenmodifizierten Diole **138** und **139** in die entsprechenden Bolaamphiphile konnte auf bekannte Phosphorylierungs- und Quarternierungsreaktionen (siehe Kap. 2.3) zurückgegriffen werden. Auf diese Weise wurden die Bis(phosphocholine) 12,21-Dithiadotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] **140** (PC-C32SS-PC) und 12,21-Dioxadotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] **141** (PC-C32OO-PC) sowie das 12,21-Dithiadotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(dimethylammonio)ethylphosphat] **142** (Me₂PE-C32SS-Me₂PE) synthetisiert und isoliert (siehe Abb. 30). Bemerkenswert in diesem Zusammenhang war die Tatsache, dass aufgrund der relativ guten Löslichkeit des Schwefel-modifizierten Diols **138** in Chloroform der Phosphorylierungsansatz nicht auf die üblichen 60 °C erhitzt werden musste, was sich schließlich auch in den sehr guten Ausbeuten von 70 – 77 % an Bolaamphiphil widerspiegelte. Weiterhin wurde festgestellt, dass sich das PC-C32OO-PC **141** nach erfolgreicher chromatographischer Reinigung nur schwer aus einer Chloroform/Methanol-Lösung (1/1, V/V) durch Zugabe von Aceton ausfällen lies, was für eine gute Löslichkeit des PC-C32OO-PC **141** in diesem Lösungsmittelgemisch sprach. Somit musste der letzte Reinigungsschritt für dieses Bolaamphiphil entfallen. Beide Phänomene zeigten im Vergleich zum unmodifizierten PC-C32-PC **6** sehr eindrücklich die Einflüsse der eingeführten Heteroatome, welche in physiko-chemischen Untersuchungen (siehe Kap. 3.2.5) noch eingehender analysiert werden konnten.

Abschließend bleibt festzuhalten, dass sich die hier aufgezeigte Synthesevariante zur Darstellung von Bolaamphiphilen mit Schwefel- und Sauerstoff-modifizierten Alkylketten ohne weiteres auf längerkettige Vertreter gleichen Typs durch Umsetzung mit verschiedenartigen THP-geschützten ω -Bromalkoholen übertragen lässt. Diese Synthesen sollten jedoch weiterführenden Arbeiten vorbehalten bleiben.

2.5.3 EINFÜHRUNG VON POLYMERISIERBAREN DIACETYLENGRUPPEN

Im letzten Kapitel der synthetisch-präparativen Arbeiten sollte ein Zugang zu polymerisierbaren Bolaamphiphilen etabliert werden. Hintergrund dieser Arbeiten war die Darstellung neuartiger Bolaamphiphile, welche in Analogie zum bekannten PC-C32-PC **6** Nanofasern ausbilden,^{46,48} die ihrerseits durch UV-Bestrahlung polymerisiert werden könnten. Damit bestände die Möglichkeit Faseraggregate zu erhalten, welche bei Temperaturerhöhung nicht

unter Verlust der Geleigenschaften in kleinere Aggregate (Mizellen) zerfallen, sondern aufgrund der kovalent verbundenen Nanofasern thermostabile Hydrogele ausbilden könnten. Der Einbau polymerisierbarer Gruppen konnte auf zwei Wegen erfolgen: Zum einen bestand die Möglichkeit, kleine, polymerisierbare Moleküle, wie Acryl- oder Sorbinsäure, in die Kopfgruppenstruktur bereits synthetisierter Bolaamphiphile einzuführen (siehe Kap. 2.4.5.2). Diese Variante wurde jedoch bisher nicht weiter verfolgt, da die Kopfgruppen der Bolalipide für weitere Modifizierungen vorerst unverändert bleiben sollten. Ein anderer Weg zur Darstellung polymerisierbarer Bolaamphiphile eröffnete sich durch den Einbau von Diacetylen-gruppen in die lange Alkylkette der Bolalipide. Diese Strukturklasse der selbstaggregierenden Polydiacetylene (PDA), welche einer UV-induzierten Photopolymerisation unterliegen, ist in der Literatur schon seit längerer Zeit bekannt. Als Überblick sei hierzu auf die Arbeiten von SONG^{136,137} verwiesen.

Aus diesen Überlegungen leitete sich als Zielmolekül ein Bolaamphiphil mit zwei konjugierten, mittelständigen Dreifachbindungen ab (siehe Abb. 31), welches bei einer Alkylkettenlänge von 32 Kohlenstoffatomen ($n = 14$) als Analoges des PC-C32-PC **6** angesehen werden konnte.

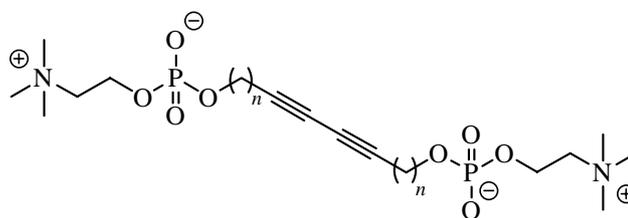


Abb. 31: Zielstruktur der polymerisierbaren Bolaamphiphile.

Bei der retrosynthetischen Analyse gelangt man zum Alkadiin-1, ω -diol als Schlüssel-molekül für die Darstellung polymerisierbarer Bolaamphiphile. Dieses symmetrisch aufgebaute Diindi-ol wäre über eine kupferkatalysierte, oxidative Kupplung von zwei endständigen Alkinolen (Alk- ω -in-1-olen) darstellbar. Für die Synthese dieser Alk- ω -in-1-ole gäbe es wiederum verschiedene Ansatzpunkte: Zum einen käme die Monoalkylierung von Acetylen mit THP-geschützten ω -Bromalkoholen in Betracht. Dieser Ansatz wurde jedoch aus sicherheits-technischen Aspekten im Umgang mit Acetylen nicht weiter verfolgt. Zum anderen bestände die Möglichkeit, die Alk- ω -in-1-ole über eine baseninduzierte Zipperreaktion aus den analogen Alk-2-in-1-olen darzustellen. Da für die Synthese der hierfür notwendigen Alk-2-in-1-ole mehrere Wege zur Verfügung standen, wurde dieser Variante Vorrang gegeben. Zusammenfassend ergab sich für die Darstellung polymerisierbarer Bolaamphiphile somit ein Synthesekonzept, wie es in Abbildung 32 gezeigt ist. Die einzelnen Schritte dieser Synthese sollen im Folgenden näher erläutert werden.

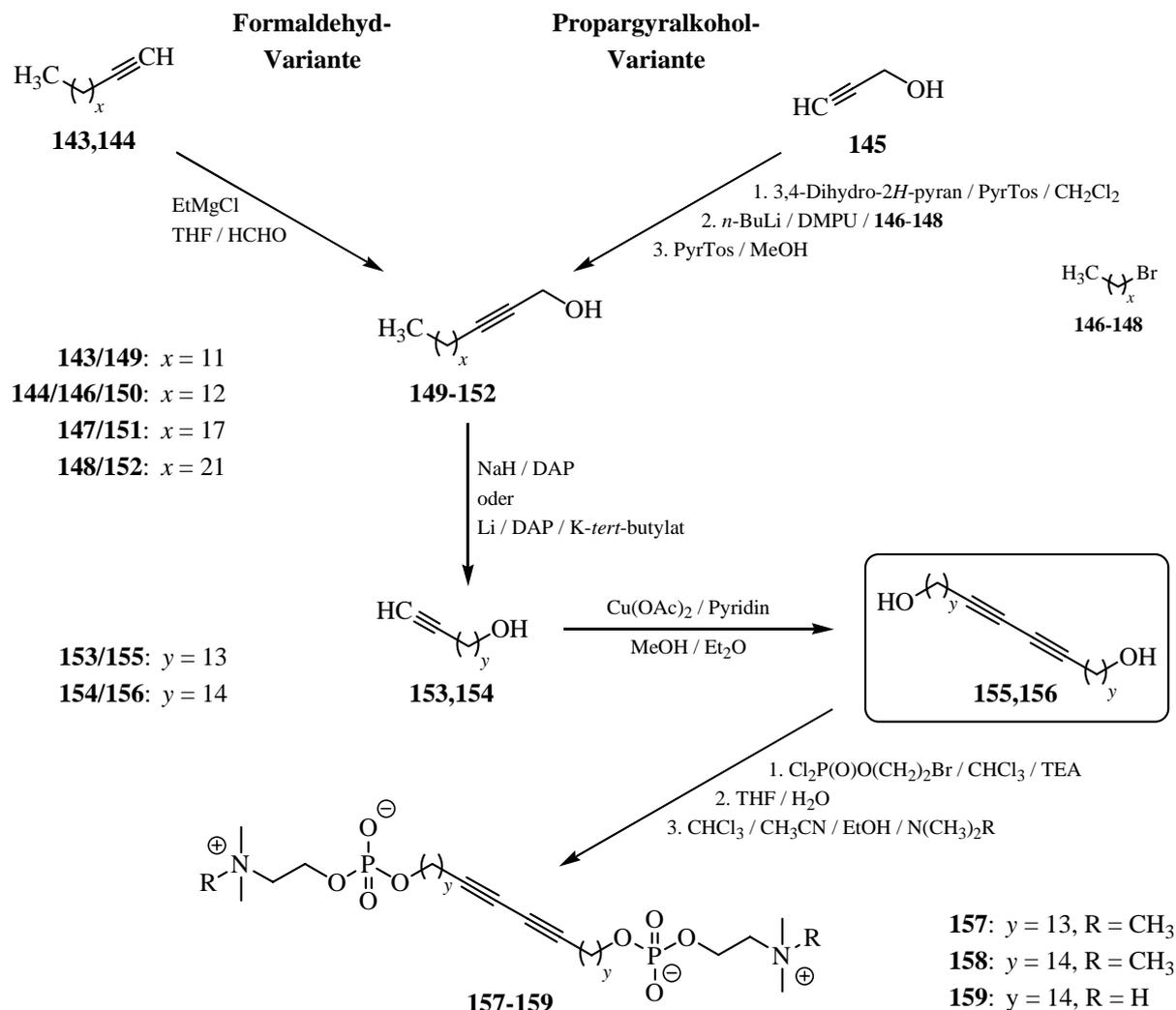


Abb. 32: Überblick über die Darstellung von Bolaamphiphilen mit polymerisierbaren Diacetylengruppen.

2.5.3.1 Darstellung der Alk-2-in-1-ole

Für die Synthese der Alk-2-in-1-ole standen zwei Varianten zur Verfügung, welche als Formaldehyd-Variante und als Propargyralkohol-Variante bezeichnet wurden. Die erste Variante ging von langkettigen, endständigen Alkinen aus, welche nach einer Vorschrift von COREY^{138,139} bzw. TAKANO¹⁴⁰ mittels Ethylmagnesiumchlorid in die analogen Alkinmagnesiumchloride überführt und mit Paraformaldehyd zur Reaktion gebracht wurden. Die kommerziell erhältlichen Alkine Tetradec-1-in **143** und Pentadec-1-in **144** konnten auf diesem Weg in das entsprechende Pentadec-2-in-1-ol **149** bzw. Hexadec-2-in-1-ol **150** überführt werden. Im Gegensatz zu der von TAKANO beschriebenen Vorschrift mussten die Ansätze für mindestens drei Stunden auf 45 °C erhitzt werden, damit zufriedenstellende Ausbeuten erreicht wurden.

Die zweite Variante ging von Propargyralkohol **145** aus. In Analogie zu Arbeiten von SCHWARZ¹⁴¹ und OPPOLZER¹⁴² wurde dieser Alkohol nach Schützen der Hydroxygruppe

mittels 3,4-Dihydro-2*H*-pyran an der Dreifachbindung durch Reaktion mit *n*-Butyllithium deprotoniert und sodann mit Alkylbromiden **146-148** unterschiedlicher Kettenlänge alkyliert. Die Reaktionen wurden in einer Mischung aus THF und 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon (DMPU) durchgeführt, wobei das als Cosolvens eingesetzte DMPU durch dessen sehr hohes Dipolmoment die Alkylierungsreaktion begünstigen sollte. Erwähnt sei an dieser Stelle, dass in den zitierten Arbeiten nach SCHWARZ und OPPOLZER das von NORMANT¹⁴³ vorgeschlagene Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT) anstelle des DMPU als Cosolvens eingesetzt wurde. Aufgrund des hohen krebserregenden Potentials des HMPT wurde dieses jedoch nicht für die hier dargelegten Reaktionen verwendet.

Bei der Betrachtung der Reaktionsverläufe und der Ausbeuten der Alkylierungsreaktionen war festzustellen, dass kürzerkettige Alkylbromide, wie das Tridecylbromid **146**, besser mit dem THP-geschützten Propargylalkohol reagierten als die längerkettigen Analoga, wie Octadecylbromid **147** bzw. Docosylbromid **148**. Eine Verlängerung der Reaktionsdauer erbrachte hier ebenso wie die Erhöhung der Reaktionstemperatur keine verbesserten Umsatzraten. Vielmehr wurde, bedingt durch die gesteigerte Temperatur, eine erhöhte Anzahl an Nebenprodukten beobachtet. Im Anschluss an die Alkylierungen wurden die Ansätze mit kalt-gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt und mehrfach mit Heptan extrahiert. Nach Trocknen und Einengen der organischen Phasen wurden die Rohprodukte zur Abspaltung der THP-Schutzgruppe in abs. Methanol suspendiert und mit katalytischen Mengen an PyrTos bei Raumtemperatur bzw. gelindem Erwärmen gerührt. Auf diesem Weg konnten die Alk-2-in-1-ole Hexadec-2-in-1-ol **150**, Henicos-2-in-1-ol **151** und Pentacos-2-in-1-ol **152** synthetisiert werden. Die dargestellten Alk-2-in-1-ole **149-152** wurden abschließend einer Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung eines Heptan/Diethylether-Gradienten unterzogen.

Bei einem Vergleich der beiden vorgestellten Wege zur Darstellung der Alk-2-in-1-ole war der Formaldehyd-Variante aufgrund der höheren Ausbeuten und dem deutlich geringer ausfallenden Spektrum an Nebenprodukten eindeutig Vorrang zu geben. Einziger Nachteil dieser Methode waren die kommerziell nur in begrenzter Kettenlängenvariabilität erhältlichen, endständigen Alkine, was die Synthese auf zwei Vertreter beschränkte.

2.5.3.2 Baseninduzierte Alkinisomerisierung – Zipperreaktion

Die erhaltenen Alk-2-in-1-ole **149-152** wurden im nächsten Syntheseschritt mittels einer baseninduzierten Alkinisomerisierung in die analogen Alk- ω -in-1-ole überführt. Diese Isomerisierung, welche in der Literatur^{144,145} unter dem Namen „Acetylen-Zipper-Reaktion“ oder kurz „Zipperreaktion“ geläufig ist, stellte eine sehr elegante und effektive Methode dar, intern gelegene Dreifachbindungen an das Ende der Alkylkette zu „verschieben“. Der Mechanismus^{144,146} der Zipperreaktion beruht dabei auf einer wiederholten, durch starke

Basen induzierten Abfolge von Allen-Alkin-Umwandlungen entlang der Alkylkette, bis das terminale Acetylsalz als stabile Form gebildet worden ist. Als starke Basen kamen anfangs metallisches Natrium^{147,148} sowie in aromatischen Kohlenwasserstoffen gelöstes Natriumamid¹⁴⁹ zum Einsatz. Diese Isomerisierungsreaktionen wurden jedoch von einer Vielzahl von Nebenreaktionen, wie Polymerisierungen, begleitet. Fortschritte diesbezüglich konnten durch das von BROWN¹⁴⁴ eingeführte Kaliumsalz des 1,3-Diaminopropans (DAP), das Kalium-3-aminopropylamid (KAPA), erreicht werden. Nachteilig hierbei waren ein sehr starkes Aufschäumen während der Reaktion, welches die Umsetzung in größeren Maßstäben erheblich erschwerte, sowie die Gefahren im Umgang mit Kaliumhydrid. MACAULAY¹⁵⁰ führte daraufhin das Natriumsalz des DAP als Base für die Zipperreaktion ein, wodurch die genannten Nachteile umgangen werden konnten. In den Arbeiten von OPPOLZER¹⁴² wurde auf das Lithium/Kalium-Salz des DAP, welches aus metallischem Lithium, DAP und Kalium-*tert*-butylat dargestellt wurde, zurückgegriffen. Die beiden zuletzt genannten Methoden wurden auf die in dieser Arbeit synthetisierten Alk-2-in-1-ole übertragen.

Als Lösungsmittel für die Alkinisomerisierungen diente das DAP, welches gleichzeitig in Form des analogen Natriummonoamids als Base fungierte. Für die Formierung der Base wurde über Bariumoxid destilliertes DAP im Beisein von Natriumhydrid auf 70 °C erhitzt. Die entsprechenden Alk-2-in-1-ole **149-152** wurden sodann in DAP gelöst, dem erkalteten Ansatz der Base hinzugefügt und sogleich auf 55 °C erhitzt. Durch DC-Untersuchungen in Chloroform/Diethylether (1/1, V/V) konnte der Verlauf der Isomerisierung verfolgt werden, welche nach fünf Stunden der Reaktion keine weiteren Änderungen im Produktspektrum erkennen ließen. Die Umsetzung wurde daraufhin durch Zugabe von Eiswasser unterbrochen. Nach der etherischen Extraktion der Produkte wurden diese zur Entfernung der Base mit verdünnter Salzsäure sowie mit Wasser gewaschen. Die abschließende Aufreinigung erfolgte mittels MPLC unter Verwendung von Chloroform als Eluent. Bei Betrachtung der Reaktionsverläufe und der erhaltenen Ausbeuten war festzustellen, dass die Alkinisomerisierungen der kurzkettigen Pentadec-2-in-1-ol **149** und Hexadec-2-in-1-ol **150** zu den analogen Pentadec-14-in-1-ol **153** resp. Hexadec-15-in-1-ol **154** erfolgreich waren. Bei den Umsetzungen der langkettigen Henicos-2-in-1-ol **151** und Pentacos-2-in-1-ol **152** konnten die entsprechenden Alk- ω -in-1-ole auch nach längerer Reaktionsdauer nicht erhalten werden. Die ebenfalls durchgeführten Alkinisomerisierungen nach OPPOLZER¹⁴², welcher das Lithium/Kalium-Salz des DAP als Base verwendete, ergaben keine Vorteile bezüglich der Reaktionsführung und der Ausbeuten an Alk- ω -in-1-ol.

Als zusätzliche Kontrolle des Reaktionsverlaufs und als Nachweis für die Entstehung der terminalen Alkine wurde die ¹H-NMR-Spektroskopie herangezogen. Hier konnte das entstandene Acetylenproton sehr gut als Triplett bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 1.9$ ppm identifiziert werden. Ein Vergleich der Integralfäche dieses Triplets zu den Integralfächen anderer Protonensignale lies zudem eine Aussage über die Umsatzraten des Edukts zu.

2.5.3.3 Oxidative Kupplung der Alk- ω -in-1-ole zu Alkadiin-1, ω -diolen

Nach der erfolgreichen Synthese der Alk- ω -in-1-ole **153** und **154** wurden diese in einer nächsten Reaktion zu den Dimeren, den Alkadiin-1, ω -diolen, gekuppelt. Hierbei handelte es sich um eine kupfervermittelte, oxidative Dimerisierung von terminalen Alkinen zu den entsprechenden Bisacetylenen, welche in der Literatur unter der Bezeichnung GLASER-Kupplung Eingang gefunden hat. Grundlage dieser Alkinkupplung war die Beobachtung von GLASER, dass Kupfer(I)phenylacetylid oxidativ zu Diphenyldiacetylen dimerisierte. Eine Weiterentwicklung dieser Reaktion wurde von EGLINTON¹⁵¹ unternommen. Dieser umging die Isolierung der hochexplosiven Kupferverbindungen durch im Überschuss zugesetztes Kupfer(II)acetat in Pyridin (EGLINTON-Reaktion). In neueren Arbeiten von MENGER³⁵ wurde auf die Verwendung katalytischer Mengen an Kupfer(I)salzen in Verbindung mit geeigneten Basen wie TMEDA und zeitgleicher Sauerstoffbegasung zurückgegriffen. Der Vorteil dieser Methode lag in der besseren Löslichkeit der TMEDA-komplexierten Zwischenprodukte. Alle hier aufgezeigten Kupplungsreaktionen laufen dabei nach einem ähnlichen Mechanismus ab: Nach der Deprotonierung des terminalen Alkins durch die vorhandene Base wird das Acetylidanion durch Reaktion mit dem Kupfersalz in das Kupferacetylid überführt. Dieses Kupferacetylid reagiert im Anschluss mit Kupfer(II)acetat (EGLINTON) oder Sauerstoff (GLASER) zum Acetylenradikal, welches abschließend zum Bisacetylen dimerisiert.¹⁵¹

Bei der Übertragung der oxidativen Acetylenkupplung auf die Alk- ω -in-1-ole **153** und **154** wurde zunächst auf die von MENGER³⁵ beschriebene Vorschrift zurückgegriffen. Hierzu wurde die entsprechende Menge an Kupfer(I)chlorid und TMEDA in Xylol gelöst und auf 140 °C erhitzt. Neben dem langsamen Zutropfen des in Xylol gelösten Alk- ω -in-1-ols wurde zeitgleich Sauerstoff über ein Gaseinleitungsrohr durch die Reaktionsmischung geblasen. Die DC-Untersuchungen in Chloroform/Diethylether (1/1, V/V) zeigten bereits nach kurzer Zeit eine Vielzahl von Produkten, was den Schluss der Zersetzung oder der Polymerisation der Edukte zuließ und zum Abbruch der Reaktion führte. In einem weiteren Versuch fand die EGLINTON-Kupplung¹⁵¹ Anwendung. Hierzu wurde ein Überschuss an Kupfer(II)acetat in abs. Pyridin vorgelegt und mit dem in Methanol/Diethylether (3/2, V/V) gelösten Alk- ω -in-1-ol **153** bzw. **154** versetzt. Das türkisblaue Reaktionsgemisch wurde sodann auf 70 °C erhitzt und der Verlauf der Reaktion mittels DC (Chloroform/Diethylether, 1/1, V/V) überwacht. Dabei wurde im Vergleich zur Kupplung nach MENGER ein deutlich geringeres Spektrum an Nebenprodukten gefunden, was den Vorteil dieser EGLINTON-Kupplung untersticht. Nach einer Reaktionszeit von 24 Stunden waren keine weiteren Veränderungen in der DC erkennbar, so dass die Umsetzungen durch Gießen des Ansatzes auf Eiswasser abgebrochen wurde. Nach erfolgreicher Extraktion mit Chloroform/Diethylether (1/1, V/V) und Aufreinigung der gewonnenen Rohprodukte mittels MPLC, konnten die Alkadiin-1, ω -diolen Triacenta-14,16-diin-1,30-diol **155** und Dotriaconta-15,17-diin-1,32-diol **156** isoliert werden.

2.5.3.4 Phosphorylierung und Quarternierung der Alkadiin-1, ω -dirole

Für die abschließende Überführung der Alkadiin-1, ω -dirole **155** und **156** in die entsprechenden Bolaamphiphile wurde auf die bekannte Prozedur der Phosphorylierung und Quarternierung (siehe Kap. 2.3) zurückgegriffen. Es musste jedoch, in Ergänzung zu diesen Vorschriften, darauf geachtet werden, dass während der gesamten Reaktionsdauer unter Ausschluss von Licht gearbeitet wurde, um eine unbeabsichtigte Polymerisation der Diacetylene zu vermeiden.

Über den hier beschriebenen Syntheseweg konnten die diacetylenmodifizierten Bis(phosphocholine) Triaconta-14,16-diin-1,30-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] **157** (PC-C30diAc-PC) und Dotriaconta-15,17-diin-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] **158** (PC-C32diAc-PC) sowie das Dotriaconta-15,17-diin-1,32-diyl-bis[2-(dimethylammonio)ethylphosphat] **159** (Me₂PE-C32diAc-Me₂PE) synthetisiert werden (siehe Abb. 32).

3 PHYSIKO-CHEMISCHE CHARAKTERISIERUNGEN

3.1 AGGREGATIONSVERHALTEN AMPHIPHILER MOLEKÜLE

Amphiphile Moleküle besitzen aufgrund ihres Molekülaufbaus die Tendenz, in wässriger Suspension Überstrukturen auszubilden. Als treibende Kraft dieser Selbstaggregation wird der von den langen Alkylketten ausgehende, hydrophobe Effekt¹⁵² verantwortlich gemacht: Da die Kohlenwasserstoffketten keine Wechselwirkung mit dem sie umgebenden Wasser eingehen können, sind die angrenzenden Wassermoleküle in ihrer Bewegung eingeschränkt und somit höher geordnet. Durch Zusammenlagerung der unpolaren Molekülteile der Amphiphile wird die Oberfläche der zum Wasser zugewandten Molekülteile verkleinert und die Anzahl der geordneten Wassermoleküle verringert, wodurch schließlich die Entropie des Systems steigt.

Die Art der ausgebildeten Aggregate ist in erster Linie vom Aufbau der Amphiphile abhängig. So besteht für monopolare, amphiphile Moleküle die Möglichkeit, über einen kritischen Packungsparameter (P) oder Formfaktor, der sich aus dem Flächenbedarfswert der Kopfgruppen (A), der Länge der Alkylkette (l_c) sowie deren Volumenbedarf (V) berechnen lässt, die zu erwartende Art der Aggregatstruktur abzuschätzen:

$$P = \frac{V}{A \cdot l_c} \quad (1)$$

Die gebildeten Strukturen reichen in Abhängigkeit von P von einfachen Kugel- und Stäbchenmizellen, über Vesikel und planaren Lipiddoppelschichten bis hin zu invertierten Mizellen (siehe Abb. 33).^{153,154} Weiterhin wird die Form der auftretenden Aggregate neben dem Aufbau der Moleküle von der Konzentration des Amphiphils, der Temperatur sowie der Ionenstärke und des pH-Werts der Lösung bestimmt.

Das von ZIETHE⁴⁷ erstmals in größerem Maßstab synthetisierte PC-C32-PC **6** zeigt als bipolares Amphiphil ein neuartiges, bis dahin noch nicht beobachtetes Aggregationsverhalten. Dieses, aus einer langen Alkylkette und zwei polaren Kopfgruppen bestehende Amphiphil

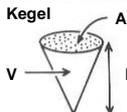
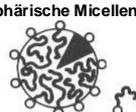
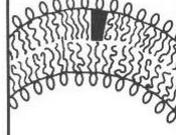
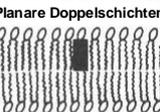
Kritischer Packungsparameter	Kritische Packungsform	Gebildete Struktur
< 1/3	Kegel 	Sphärische Micellen 
1/3 – 1/2	Kegelstumpf 	Zylindrische Micellen 
1/2 – 1	Kegelstumpf 	Flexible Doppelschichten, Vesikel 
~ 1	Zylinder 	Planare Doppelschichten 
> 1	Invertierter Kegelstumpf oder Keil 	Invertierte Micellen 

Abb. 33: Typische Aggregatstrukturen monopolarer, amphiphiler Moleküle nach ISRAELACHVILI.¹⁵³

lagert sich, wie KÖHLER belegen konnte, in wässriger Suspension aufgrund der VAN-DER-WAALS-Wechselwirkung der langen Alkylketten und dem daraus resultierenden hydrophoben Effekt zu Fasern zusammen,⁴⁶ deren Durchmesser mit 5 nm in etwa der Moleküllänge der Bolaamphiphile entspricht. Diese Nanofasern ermöglichen selbst in hoher Verdünnung ($c < 5$ mg/ml) die Ausbildung eines sehr viskosen, transparenten Hydrogels (siehe Abb. 34). Bedingt durch den hohen Platzbedarf der beiden Phosphocholin-Kopfgruppen im Vergleich zu dem Querschnitt der Alkylkette wurde eine leicht verdrehte Anordnung der Lipidmoleküle innerhalb der Faser postuliert.⁴⁸ Die daraus resultierende helikale Überstruktur der Nanofasern konnte jedoch in elektronenmikroskopischen Aufnahmen bisher nur andeutungsweise gezeigt werden. Ferner wurde festgestellt, dass sich das ausgebildete Hydrogel oberhalb einer bestimmten Temperatur verflüssigt. Dieser Gel-Sol-Übergang konnte durch Differential Scanning Calorimetry (DSC) und Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie (FT-IR-Spektroskopie) verfolgt und mit einer endothermen Umwandlung sowie einer Zunahme der Beweglichkeit innerhalb der Alkylkette in Verbindung gebracht werden. Weiterhin konnte mit dem Verlust der Geleigenschaften ein Zerfall der Nanofasern in kleinere Aggregate beobachtet werden.



Abb. 34: Hydrogel einer wässrigen Lösung von PC-C32-PC 6 (1 mg/ml).⁴⁶

Aufbauend auf diesen Untersuchungen sollten die in der vorliegenden Dissertationsschrift synthetisierten bipolaren Amphiphile einer ausführlichen physiko-chemischen Charakterisierung unterzogen werden. Hierfür kam insbesondere die Methode der DSC, die Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) sowie die Kleinwinkel-Neutronenstreuung (SANS) zum Einsatz. Im Mittelpunkt standen Untersuchungen im wässrigen Volumensystem, wodurch neue Erkenntnisse zum kettenlängenabhängigen Aggregationsverhalten der Bolaamphiphile in Reinsubstanz (siehe Kap. 3.2) sowie in Mischungen mit anderen Bolaamphiphilen und konventionellen Lipiden (siehe Kap. 3.3) erhalten werden sollten. Ferner sollte der Einfluss der Kopfgruppe (siehe Kap. 3.2.4) sowie der Alkylkettenmodifizierungen (siehe Kap. 3.2.5) auf die Ausbildung der Nanofasern und deren Stabilität näher untersucht werden. Abschließend sollten Versuche zur Polymerisation der Diacetylen-modifizierten Bolaamphiphile (siehe Kap. 3.4) sowie zur Fixierung von Gold-Nanopartikeln (siehe Kap. 3.5) unternommen werden.

Für die darüber hinaus durchgeführten Untersuchungen zum Verhalten der Bolaamphiphile an der Luft-Wasser-Grenzfläche, auf die in der vorliegenden Dissertation nicht eingegangen werden soll, sei auf die Arbeiten von KÖHLER¹⁵⁵ und MEISTER¹⁵⁶ verwiesen.

3.2 UNTERSUCHUNGEN ZUM AGGREGATIONSVERHALTEN VON BOLAAMPHIPHILEN IN WÄSSRIGER VOLUMENPHASE

Für die nachfolgenden Untersuchungen der Bolaamphiphile in Reinsubstanz wurden diese in der entsprechenden Konzentration in deionisiertem Wasser bzw. in Pufferlösungen mit einem pH-Wert von 5 resp. 10 durch Erhitzen auf 80 °C sowie durch Vortexen suspendiert. Für die SANS-Experimente wurde hierfür deuteriertes Wasser verwendet.

3.2.1 CHARAKTERISIERUNG DER BIS(PHOSPHOCHOLINE)

DSC-Messungen

Die DSC-Untersuchungen der Bolaamphiphile PC-C32-PC **6** bis PC-C22-PC **69** erfolgten in wässrigen Suspensionen einer Konzentration von 1 mg/ml. Die erhaltenen Thermogramme zeigen zwei endotherme Umwandlungen zwischen 2 und 95 °C (siehe Abb. 35a), wobei die erste Umwandlung (T_{m1}) ein scharfes Signal ergibt und die größte Umwandlungsenthalpie aufweist. Die zweite Umwandlung (T_{m2}) bei höheren Temperaturen ist dagegen deutlich weniger kooperativ. Sie erstreckt sich über einen sehr breiten Temperaturbereich von 10 bis 20 K.¹⁵⁷

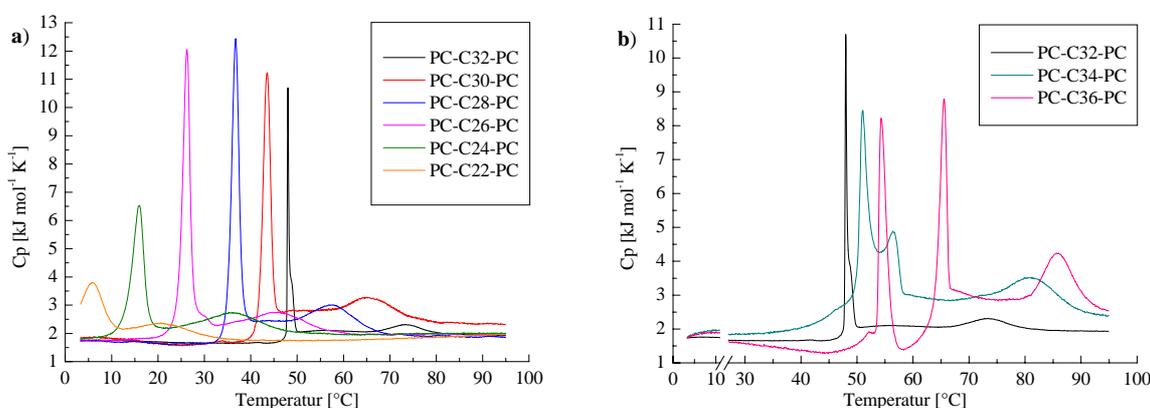


Abb. 35: DSC-Kurven der Bis(phosphocholine) ($c = 1$ mg/ml) bei einer Heizrate von 20 K/h: a) PC-C32-PC **6** bis PC-C22-PC **69**. b) PC-C34-PC **79** und PC-C36-PC **80** im Vergleich zu PC-C32-PC **6**.

In den in Abbildung 35a gezeigten DSC-Kurven ist zu erkennen, dass die Umwandlungstemperaturen im Mittel um 5 K pro zusätzlicher CH₂-Gruppe ansteigen und dass die Basisbreite der T_{m1} -Peaks mit zunehmender Länge der Alkylkette abnimmt. Dieses Verhalten ist ebenfalls, wenn auch in untergeordnetem Maße, bei dem zweiten Übergang (T_{m2}) zu beobachten und lässt auf eine zunehmende Kooperativität der Umwandlung schließen. Durch Untersuchung der länger-kettigen Bis(phosphocholine) PC-C34-PC **79** und PC-C36-PC **80** kann dieser Trend bestätigt werden: Wie in Abbildung 35b zu sehen ist, nimmt insbesondere die

Basisbreite des T_{m2} -Peaks mit zunehmender Kettenlänge ab. Für das PC-C36-PC **80** sind somit drei, deutlich voneinander getrennte Umwandlungen zu erkennen. Ferner zeigt sich, dass der Peak der ersten Umwandlung (T_{m1}) in zwei Peaks (T_{m1} und T_{m1}') aufgespalten wird. Die Teilung dieses DSC-Peaks ist andeutungsweise schon im PC-C32-PC **6** durch die Ausbildung einer Schulter zu erkennen.

Als ein weiterer Aspekt sollte ein möglicher even-odd-Effekt der Alkylkettenlänge auf das Aggregationsverhalten der Bolaamphiphile untersucht werden. Hierzu wurden neben den geradzahigen Bis(phosphocholinen) auch die ungeradzahigen Analoga PC-C31-PC **70**, PC-

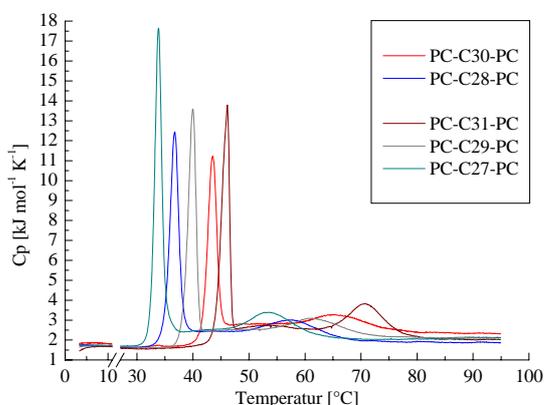


Abb. 36: DSC-Kurven der ungeradzahigen Bis(phosphocholine) ($c = 1$ mg/ml, 20 K/h).

der beiden Glucosamid-Kopfgruppen in Bezug zur Zickzack-Ebene der in *all-trans* Konformation vorliegenden Alkylkette zurückgeführt. Eine Übertragung dieses Effekts auf die ungeradzahigen Bis(phosphocholine) würde somit, unter der Annahme, dass die Cholin-Kopfgruppen in ihrer Bewegung eingeschränkt sind, zu verschiedenen Aggregatformen führen. Diese Diversität zwischen geradzahigen und ungeradzahigen Bis(phosphocholinen) sollte sich in den DSC-Kurven widerspiegeln.

Wie jedoch in Abbildung 36 ersichtlich, steigen die Umwandlungstemperaturen T_{m1} und T_{m2} mit zunehmender Kettenlänge kontinuierlich an, so dass entweder die Orientierung der Cholin-Kopfgruppen keinen Einfluss auf die Packung der Bolaamphiphile besitzt und/oder sich die Orientierung der Kopfgruppen von geradzahigen und ungeradzahigen Bis(phosphocholinen) gleicht. Wie in ^{31}P -NMR-Untersuchungen gezeigt werden konnte, besitzen die Kopfgruppen innerhalb der Faser eine sehr große Beweglichkeit, welche auf eine Rotation um Einfachbindungen zurückzuführen ist.¹⁶¹ Aufgrund dieser hohen Beweglichkeit der Kopfgruppen ist der Einfluss von möglichen unterschiedlichen Orientierungen dieser Kopfgruppen in geradzahigen und ungeradzahigen Bis(phosphocholinen) unterdrückt. Ein even-odd-Effekt wird somit nicht beobachtet.

C29-PC **71** und PC-C27-PC **72** analysiert.

In der Literatur ist die Beschreibung eines even-odd-Effekts auf Bolaamphiphile mit einer Alkylkettenlänge von 6 bis 18 Kohlenstoffatomen in Verbindung mit Glucosamid- bzw. Peptidkopfgruppen, welche zu Wasserstoffbrückenbindungen befähigt sind, beschränkt.^{42,158-160} So schildert SHIMIZU die Ausbildung von dünnen, helikalen Fasern für geradzahige bzw. Plättchen oder amorphen Feststoffen für ungeradzahige Bolalipide.¹⁵⁸ Die Ursache der verschiedenen Aggregatformen wird dabei auf eine unterschiedliche Anordnung

Elektronenmikroskopische Untersuchungen

Um einen genaueren Einblick in das temperaturabhängige Aggregationsverhalten der Bis(phosphocholine) zu erhalten, wurden elektronenmikroskopische Aufnahmen erstellt. Dabei kam das Verfahren der cryo-Transmission-Elektronenmikroskopie (cryo-TEM) zum Einsatz, welches durch Abschrecken (Quenching) der unter kontrollierten Temperatur- und Feuchtigkeitsbedingungen hergestellten Proben die Untersuchung bei verschiedenen Temperaturen zulässt. Die Wahl der Quenching-Temperaturen richtet sich dabei nach den aus DSC-Messungen erhaltenen Umwandlungstemperaturen der einzelnen Bolalipide (siehe Abb. 35).

Für die Bis(phosphocholine) PC-C34-PC **79** bis PC-C26-PC **67** wird bei einer Temperatur unterhalb von T_mI die Ausbildung von langen und flexiblen Nanofasern beobachtet. Der Durchmesser entspricht dabei annähernd der Länge der Bolalipidmoleküle. Bemerkenswert in diesem Zusammenhang ist das in Abbildung 37a gezeigte dichte Netzwerk, welches aus nahezu rechtwinklig zueinander angeordneten Fasern des PC-C34-PC **79** gebildet wird. Für das PC-C26-PC **67** werden neben langen, flexiblen Fasern (siehe Abb. 37b) zugleich kürzere, steife Stäbchen mit größerem Durchmesser (siehe Abb. 37c) beobachtet.

Für die kurzkettigen Analoga PC-C24-PC **68** und PC-C22-PC **69** konnten aufgrund der apparativen Voraussetzungen keine cryo-TEM-Aufnahmen unterhalb von T_mI ($T < 15^\circ\text{C}$) angefertigt werden. Die Untersuchung des PC-C34-PC **79** zwischen T_mI und T_mI' gestaltete sich aufgrund der geringen Temperaturdifferenz der beiden Umwandlungen ebenfalls schwierig.

Für Temperaturen oberhalb von T_mI konnten für die langkettigen Bolaamphiphile der Zerfall der Nanofasern in kleine, kugelförmige Mizellen beobachtet werden (siehe Abb. 37d). Die Auflösung der Fasern geht mit einer Erhöhung des Anteils an *gauche*-Konformeren innerhalb der Alkylkette einher, was durch FT-IR-Messungen belegt werden konnte.¹⁵⁷ Die Aggregate des PC-C26-PC **67**

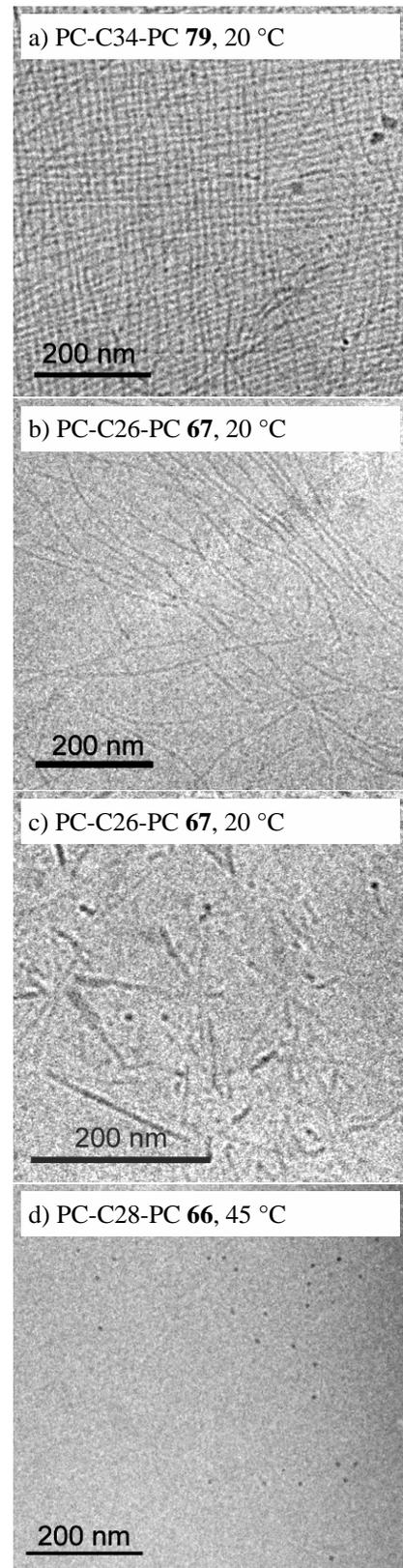


Abb. 37: Cryo-TEM-Aufnahmen der Bis(phosphocholine) ($c = 1 \text{ mg/ml}$) präpariert bei verschiedenen Quenching-Temperaturen: a) quervernetzte Fasern; b) lange, flexible Fasern; c) steife Stäbchen; d) kugelförmige Mizellen.

(siehe Abb. 37b, c) zerfallen indes in größere, scheibchenförmige Gebilde mit einem Durchmesser von bis zu 150 nm. Für das kurzkettige PC-C24-PC **68** werden für Temperaturen oberhalb von T_{m1} steife, kurze Stäbchen größeren Durchmessers und für Temperaturen oberhalb von T_{m2} kleine, kugelförmige Aggregate erhalten.

SANS-Untersuchungen

Um genauere Aussagen bezüglich der Form und Größe der gebildeten Aggregate treffen zu können, wurden Untersuchungen zur Kleinwinkel-Neutronenstreuung (SANS, small angle neutron scattering) am SANS-1-Instrument des Forschungsreaktors (FRG-1) im GKSS Forschungszentrum in Geesthacht durchgeführt. SANS stellt eine sehr leistungsfähige Methode zum Nachweis von dreidimensionalen chemischen Heterogenitäten und Dichtefluktuationen mit Abmessungen zwischen 1 nm und 1 μm dar. Das Spektrum reicht dabei von einer Defektanalyse in keramischen und metallischen Werkstoffen, über die Untersuchung der Kinetik diffusionskontrollierter Phasenseparation, das Studium komplexer Flüssigkeiten wie Mikroemulsionen, Kolloiden und flüssigen Kristallen, bis hin zur Untersuchung der Struktur und Morphologie polymerer Systeme und Strukturaufklärung biologischer Makromoleküle.

Während der SANS-Untersuchungen trifft ein Neutronenstrahl der Wellenlänge λ und der Intensität I_0 auf die Probe und tritt mit den Atomkernen der in der Probe vorhandenen Moleküle, im vorliegenden Fall Bolaamphiphile und Lösungsmittelmoleküle, in Wechselwirkung. Dabei kommt es zur Aussendung von Sekundär- oder Streustrahlung, deren Intensitätsverteilung winkelabhängig (2θ entspricht dem Streuwinkel) registriert wird. Abbildung 38 zeigt den schematischen Aufbau des SANS-1-Instruments am FRG-1: Über einen gekrümmten Neutronenleiter erhält die Anlage langsame Neutronen der Kalten Quelle (U_3Si_2) des Reaktors. Der Neutronenstrahl, welcher nach dem Austritt aus dem Neutronenleiter einen Fluss von mehr als $2 \times 10^8 \text{ cm}^{-2}\text{s}^{-1}$ aufweist, wird anschließend über einen Geschwindigkeitsselektor (Monochromator) auf eine definierte Wellenlänge ($\lambda = 0.81 \text{ nm}$) eingestellt. Bedingt durch den schraubenförmigen Aufbau und die schnelle Rotation des

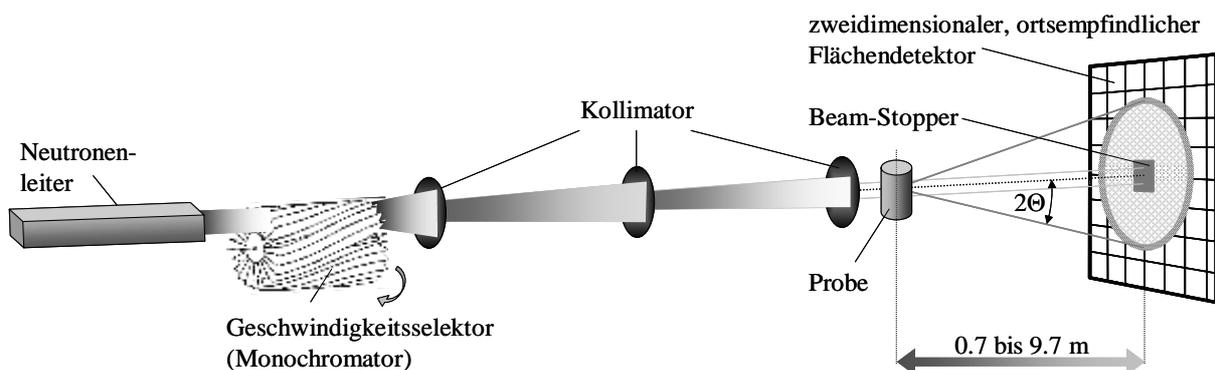


Abb. 38: Schematischer Aufbau des SANS-1-Instruments.

Selektors wird nur Neutronen mit der passenden Geschwindigkeit (Wellenlänge) der berührungsfreie Durchtritt gestattet. In der nachfolgenden Kollimatoranlage werden Neutronen, deren Flugrichtung zu stark von der gewünschten Richtung abweicht, durch Blenden zurückgehalten, so dass am Probenort die Neutronen eine wohldefinierte Geschwindigkeit, Richtung und im Bedarfsfall eine bestimmte Polarisation aufweisen. Nachdem der Neutronenstrahl durch die Probe gestreut wird, registriert ein zweidimensionaler, ortsempfindlicher ^3He -Flächendetektor das Eintreffen der Neutronen. Dabei kann der Abstand zwischen Probe und Detektor in Grenzen zwischen 0.7 und 9.7 m variiert werden, um die vollständige Spannweite des Streuvektors q (0.005 bis 0.25 \AA^{-1}) zu erfassen.

Der Streuvektor q ist definiert durch die Differenz zwischen dem Wellenvektor der einfallenden elektromagnetischen Strahlung und dem Wellenvektor der gestreuten Strahlung. Für den Fall einer elastischen (verlustfreien) Streuung – unter der Annahme, dass die Beträge beider Wellenvektoren gleich sind – ergibt sich für den Betrag des Streuvektors:

$$|q| = \frac{4\pi \sin \Theta}{\lambda} \quad (2)$$

Abbildung 39 zeigt beispielhaft die erhaltenen SANS-Kurven für eine Suspension des PC-C32-PC **6**: Dargestellt ist die Streuintensität $d\Sigma(q)/d\Omega/c$ in Abhängigkeit des Streuvektors q .

Aus dem Anstieg der Streuintensität bei kleinen q -Werten kann die Form der gebildeten Aggregate abgeschätzt werden: So deutet ein Anstieg auf die Ausbildung langer, stäbchenförmiger Aggregate hin, während ein Plateau für kleine, kugelförmige Gebilde bezeichnend ist. Mischungen aus beiden Spezies zeichnen sich durch einen erneuten Anstieg im Bereich sehr kleiner q -Werte ($q < 0.01 \text{ \AA}^{-1}$) aus. Für die Suspension des PC-C32-PC **6** zeigen sich demnach längliche, faserförmige Aggregate bei $45 \text{ }^\circ\text{C}$ sowie kleine, kugelförmige Mizellen bei $60 \text{ }^\circ\text{C}$.¹⁶¹

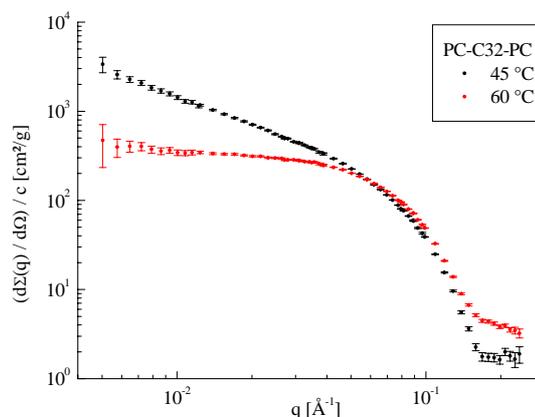


Abb. 39: Darstellung der Streuintensität in Abhängigkeit des Streuvektors q für PC-C32-PC **6** ($c = 1 \text{ mg/ml}$).

Die Ergebnisse der SANS-Untersuchung der Bis(phosphocholine) PC-C34-PC **79**, PC-C32-PC **6**, PC-C26-PC **67** sowie PC-C24-PC **68** sind in Abbildung 40 dargestellt. Leicht erkennbar ist die Ausbildung von langen, faserförmigen Aggregaten für alle vier Spezies bei Temperaturen unterhalb von $T_m I$ sowie die Bildung kugelförmiger Mizellen für PC-C32-PC **6** und PC-C26-PC **67** bzw. Mischungen von Mizellen und kurzen Faserstücken für PC-C24-PC **68** oberhalb von $T_m I$. Für das langkettige PC-C34-PC **79** können indes keine eindeutigen Aussagen über die gebildeten Aggregatstrukturen im Phasengebiet zwischen $T_m I$ und $T_m I'$ getroffen werden. Oberhalb von $T_m I'$ deutet die Streukurve auf eine Mischung aus Mizellen und kurzen Faserstücken hin (siehe Abb. 40a). Ferner zeigt sich in den SANS-Kurven der kürzerkettigen

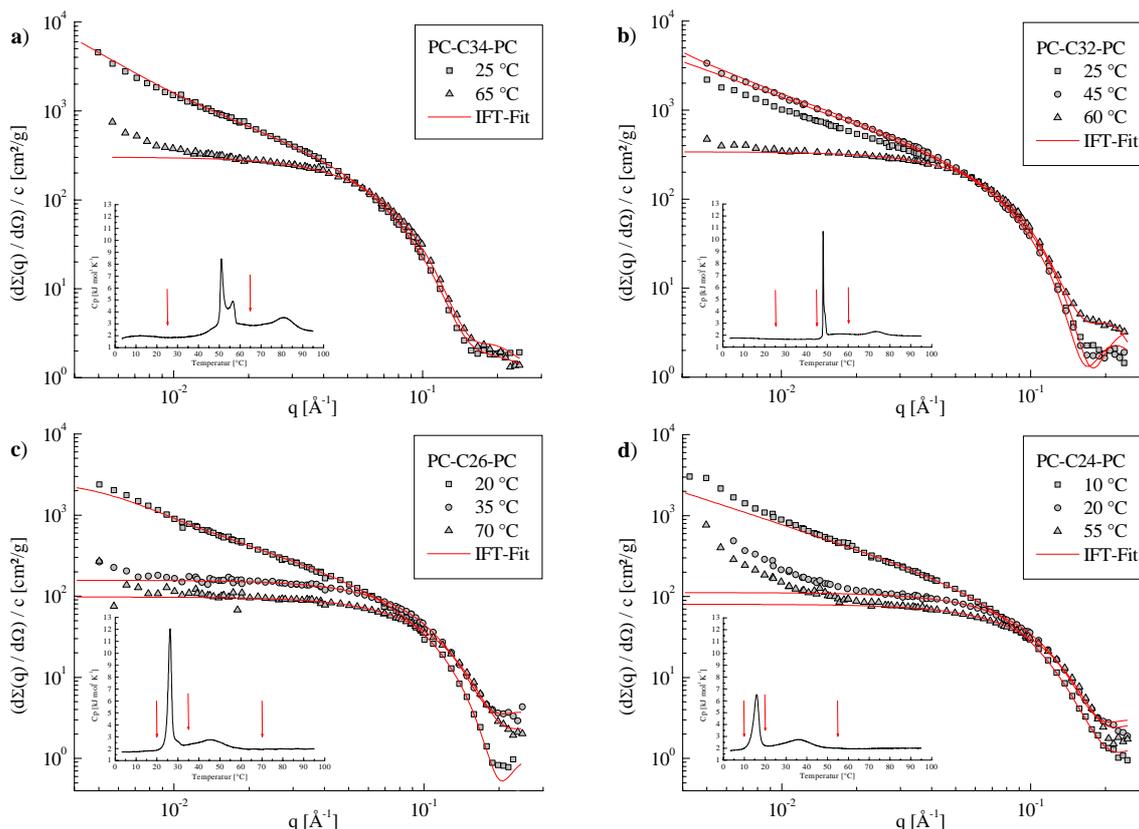


Abb. 40: SANS-Kurven und IFT-Fits der Bis(phosphocholine) ($c = 1 \text{ mg/ml}$) bei verschiedenen, in den DSC-Kurven markierten Temperaturen.

Bis(phosphocholine) PC-C26-PC **67** und PC-C24-PC **68** (siehe Abb. 40c, d), dass mit der Umwandlung T_{m2} eine Veränderung der vorhandenen Mizellen einhergeht.

Um detailliertere Aussagen über die Größe und Form der gebildeten Aggregate zu treffen, erfolgte eine genauere Analyse der SANS-Daten über indirekte FOURIER-Transformation (IFT) nach den Methoden von GLATTER¹⁶² und PEDERSEN.^{163,164} Über die Abschätzung der Parameter („Fitting“) der dabei zugrunde gelegten Funktionen können, unter der Vorgabe der möglichen Aggregatstruktur (kugel-, stäbchen- oder scheibenförmig) und des maximalen Durchmessers D_{max} , die Streuintensitäten $d\Sigma(q)/d\Omega/c$ mit den Streuvektoren q in Korrelation gebracht und der Gyrationradius R_g und die Masse M der Mizellen bzw. $R_{CS,g}$ sowie die Masse pro Längeneinheit M_L der Fasern bestimmt werden. Unter Einbeziehung des Molekülvolumens V_M und der Streulänge b_t der jeweiligen Bolaamphiphile können daraus weitere Größen, wie der Durchmesser D der Mizellen bzw. der Fasern oder die Aggregationszahl N_{agg} , welche als die Anzahl der Moleküle pro Mizelle bzw. pro Längenabschnitt (1 \AA) der Faser definiert ist, berechnet werden (exemplarischer Rechenweg siehe Anhang). Ferner kann die Geometrie der Mizellen bzw. Fasern bestimmt werden: Angaben über die Halbachsen a , a und ϵa der Rotationsellipsoide bzw. a und b des Querschnitts der Fasern sowie die KUHN-Länge, welche ein Maß für die Steifigkeit der Fasern darstellt, können auf diesem Weg gewonnen werden. In Tabelle 6 sind die erhaltenen Daten zusammengefasst:

Tab. 6: Ergebnisse der SANS-Untersuchungen der Bis(phosphocholine) ($c = 1 \text{ mg/ml}$).

Bolalipid	T [°C]	Aggregat- form ^a	D_{max} [Å]	R_g bzw. $R_{CS,g}$ [Å]	M [g] M_L [g/cm]	N_{agg} [1/Å]	D [Å]	KUHN- ^b Länge [Å]	a [Å] ^b	b [Å] ^b
PC-C34-PC	25	Fasern	60	19.2 ± 0.10	1.43×10^{-13}	1.0	54.3	400 ± 50	22 ± 2	32 ± 2
	65	Mizellen (+ Fasern)	75	26.5 ± 0.20	9.08×10^{-20}	64.8	68.4	27 ± 1	27 ± 1	51 ± 1
PC-C32-PC ¹⁶¹	25	Fasern	45	15.1 ± 0.20	1.47×10^{-13}	1.1	42.7	900 ± 100	20 ± 1	20 ± 1
	45	Fasern	50	16.5 ± 0.10	1.62×10^{-13}	1.2	46.7	900 ± 100	21 ± 1	25 ± 1
	60	Mizellen	75	24.6 ± 0.20	1.04×10^{-19}	77.1	63.5	24 ± 1	24 ± 1	44 ± 2
PC-C26-PC	20	steife Fasern	40	13.5 ± 0.06	9.26×10^{-14}	0.8	38.2	400 ± 50	17 ± 1	20 ± 1
	35	Mizellen	55	19.0 ± 0.20	5.30×10^{-20}	44.1	49.1	20 ± 1	20 ± 1	32 ± 2
	70	Mizellen	45	16.7 ± 0.20	3.37×10^{-20}	28.0	43.1	19 ± 1	19 ± 1	26 ± 1
PC-C24-PC	10	Fasern	50	14.7 ± 0.20	8.49×10^{-14}	0.8	41.5	400 ± 50	17 ± 1	23 ± 1
	20	Mizellen (+ Fasern)	60	18.9 ± 0.24	3.90×10^{-20}	34.1	48.7	20 ± 1	20 ± 1	30 ± 2
	55	Mizellen (+ Fasern)	50	16.9 ± 0.10	2.84×10^{-20}	24.8	43.6	19 ± 1	19 ± 1	26 ± 2

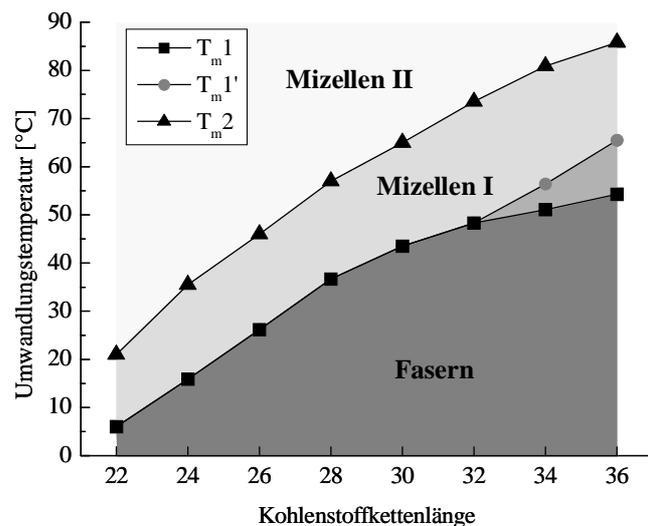
^a Beim Vorliegen von Mischungen (Mizellen + Fasern) wurden nur große q -Werte ($q > 0.04 \text{ \AA}^{-1}$) gefittet.

^b Im Falle von Mizellen erfolgt die Angabe der Halbachsen a , a und ea .

Aus den erhaltenen Daten der SANS-Messungen und den zuvor beschriebenen Untersuchungen kann folgendes, in Abbildung 41 gezeigtes, kettenlängenabhängiges Phasendiagramm der Bis(phosphocholine) PC-C n -PC erstellt werden:

Bei niedrigen Temperaturen ($T < T_m I$) aggregieren die PC-C n -PC in Abhängigkeit der Kettenlänge zu Mizellen aus stäbchen- und faserförmigen Aggregaten (für $n = 22-26$) bzw. langen, faserförmigen (für $n = 28-36$) Strukturen (*Fasern*). Ab einer Kettenlänge von 32 und mehr Kohlenstoffatomen sind diese Fasern zu einem dichten Netzwerk verknüpft. Der Durchmesser der Aggregate entspricht dabei in etwa der Länge eines Bolalipidmoleküls, wobei der Querschnitt der Fasern von kreisförmig ($a = b$) bis elliptisch ($a \neq b$) variiert.

Bei $T = T_m I$ zerfallen die Aggregate des PC-C n -PC, bedingt durch eine Zunahme der Beweglichkeit innerhalb der Alkylketten¹⁵⁷, zu kleineren Strukturen (*Mizellen I*), wie kurze

**Abb. 41:** Phasendiagramm der Bis(phosphocholine).

Stäbchen, Mizellen und scheibenförmige Gebilde in Verbindung mit größeren Aggregaten (für $n = 22-26$) sowie annähernd kugelförmigen Mizellen (für $n = 28-32$). Die Fasern der langkettigen Bis(phosphocholine) mit einer Kettenlänge von 34 und 36 Kohlenstoffatomen zerfallen indes in Aggregate mit noch ungeklärter Struktur. Erst nach der zweiten Umwandlung (T_{m1}) bilden sich auch hier kugelförmige Mizellen (**Mizellen I**). Die entstandenen Mizellen können sehr gut mit dem Modell der länglichen Rotationsellipsoiden beschrieben werden: Die ermittelten Halbachsen a und εa nehmen dabei mit abnehmender Kettenlänge der Bolaamphiphile ebenfalls ab (siehe Tab. 6).

Mit der Umwandlung bei T_{m2} geht eine strukturelle Veränderung innerhalb der Mizellen einher. Neben einem abermals erhöhten Anteil an *gauche*-Konformeren innerhalb der Alkylkette sind die neu gebildeten Mizellen (**Mizellen II**) kleiner und bestehen zudem im Vergleich zu ihren Vorgängermizellen aus weniger Bolalipidmolekülen (N_{agg} nimmt ab, siehe Tab. 6).

Wie aus früheren Arbeiten⁴⁸ bekannt, ist die erste Umwandlung (T_{m1}) neben dem Zerfall der Nanofasern mit dem Verlust der Geleigenschaften verbunden. In Übertragung auf die Bis(phosphocholine) PC-Cn-PC ($n = 22-36$) besteht nunmehr die Möglichkeit, durch die Wahl der Kettenlänge des Bolaamphiphils die Gel-Sol-Übergangstemperatur in einem Bereich zwischen 6 °C (für $n = 22$) und 55 °C (für $n = 36$) in Schritten von ca. 10 K einzustellen.

3.2.2 CHARAKTERISIERUNG DER BIS(PHOSPHODIMETHYLETHANOLAMINE)

Die homologe Reihe der Bis(phosphodimethylethanolamine) Me₂PE-C32-Me₂PE **82** bis Me₂PE-C22-Me₂PE **87** wurde in Analogie zu den Bis(phosphocholinen) untersucht. Da diese Verbindungen aufgrund ihrer Molekülstruktur in der Lage sind, je nach pH-Wert der umgebenden Lösung unterschiedlich geladene Kopfgruppen auszubilden, wurden die Me₂PE-Cn-Me₂PE zum einen in einem Essigsäure/Acetat-Puffer (pH = 5) und zum anderen in einem Carbonat/Hydrogencarbonat-Puffer (pH = 10) untersucht. Bei pH 5 liegen die Kopfgruppen in zwitterionischer, den Bis(phosphocholinen) vergleichbarer Form vor, während im alkalischen Milieu der Stickstoff deprotoniert und die Kopfgruppen negativ geladen sind. Dieser Unterschied tritt besonders deutlich im Gelbildungsverhalten zu Tage: Während in schwach saurer Umgebung das Me₂PE-C32-Me₂PE **82** in der Lage ist, über die Ausbildung langer, flexibler Nanofasern ein stabiles Hydrogel zu bilden, kann bei einem pH-Wert von 10 kein Gelieren der wässrigen Phase beobachtet werden.¹⁰⁰

Untersuchungen bei pH 5

Abbildung 42a zeigt die DSC-Kurven der Bis(phosphodimethylethanolamine) in wässriger Pufferlösung bei pH 5. Für die kurzkettigen Bolalipide Me₂PE-C22-Me₂PE **87** bis Me₂PE-C26-Me₂PE **85** werden zwei endotherme Umwandlungen detektiert: Eine Umwandlung bei niedrigen Temperaturen (T_{m1}) ist mit dem Zerfall der gebildeten Nanofasern verbunden und

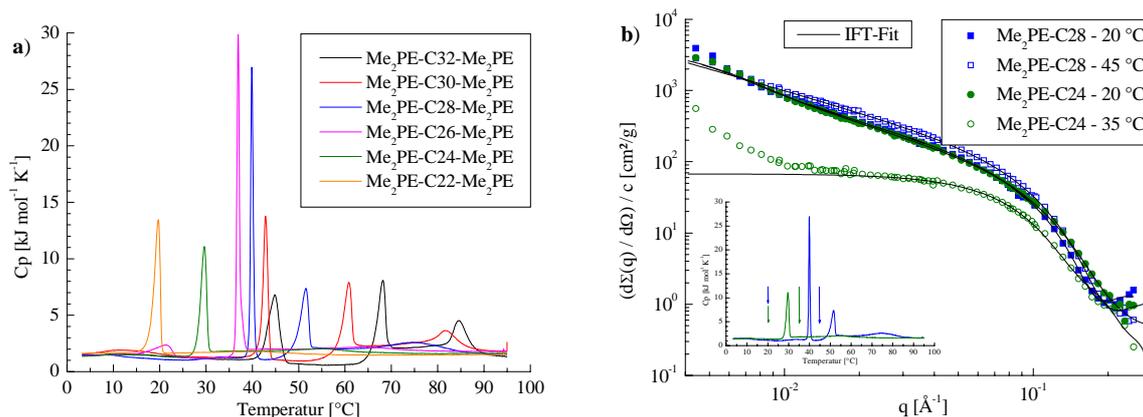


Abb. 42: a) DSC-Kurven der Bis(phosphodimethylethanolamine) Me₂PE-C32-Me₂PE **82** bis Me₂PE-C22-Me₂PE **87** ($c = 1$ mg/ml, 20 K/h) in Pufferlösung (pH = 5). b) SANS-Kurven und IFT-Fits von Me₂PE-C28-Me₂PE **84** und Me₂PE-C24-Me₂PE **86** ($c = 1$ mg/ml) bei verschiedenen Temperaturen.

eine weitere Umwandlung (T_{m2}) entsteht infolge einer Zunahme der Beweglichkeit innerhalb der gebildeten Mizellen. Die Änderung der Aggregatstruktur kann mittels SANS-Messungen (siehe Abb. 42b und Tab. 7) bestätigt werden, welche für Me₂PE-C24-Me₂PE **86** bei 20 °C ($T < T_{m1}$) die Bildung stäbchenförmiger Aggregate und bei 35 °C ($T > T_{m1}$) die Ausbildung nahezu kugelförmiger Mizellen sowie einiger größerer Strukturen belegt. Cryo-TEM-Aufnahmen, welche lange, relativ steife Fasern unterhalb von T_{m1} und kugelförmige Mizellen oberhalb von T_{m1} zeigen, untermauern diese Ergebnisse.

Für die Bis(phosphodimethylethanolamine) mit einer Alkylkette von mehr als 26 Kohlenstoffatomen zeigt sich ein differenzierteres Bild. Die DSC-Kurven weisen in diesen Fällen drei endotherme Umwandlungen zwischen 2 und 95 °C auf. Cryo-TEM-Aufnahmen des Me₂PE-C28-Me₂PE **84** belegen sowohl unterhalb als auch oberhalb von T_{m1} die Bildung von langen Fasern. Die Analyse der analogen SANS-Daten zeigt ebenfalls das Vorhandensein von Nanofasern (siehe Abb. 42b), jedoch können hier für beide Faserzustände leichte Unterschiede festgestellt werden (siehe Tab. 7).

Für Me₂PE-C32-Me₂PE **82** und Me₂PE-C28-Me₂PE **84** ist zu erkennen, dass mit dem Phasenübergang bei T_{m1} die KUHN-Länge der Fasern von 120 auf 400 Å bzw. von 450 auf 750 Å ansteigt. Diese Zunahme der Steifigkeit ist mit einer geringen Abnahme des Durchmessers D der Fasern verknüpft. Die Ursachen dieser Faser-Faser-Umwandlung bei T_{m1} sind noch nicht vollständig geklärt. FT-IR-Untersuchungen des analogen Me₂PE-C32-Me₂PE **82** ergaben für die CH₂-Streckschwingungsbande eine Zunahme der Wellenzahlen, was auf einen erhöhten Anteil an *gauche*-Konformeren und somit auf eine gesteigerte Beweglichkeit der langen Alkylkette hindeutet.¹⁰⁰ Aufgrund der Kopfgruppenstruktur besitzen die Bis(phosphodimethylethanolamine) im Gegensatz zu den analogen Bis(phosphocholinen) die Möglichkeit, die Faserstruktur über intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zwischen benachbarten Lipidmolekülen zu stabilisieren. Infolgedessen zerfallen die Nanofasern bei T_{m1} trotz erhöhter Fluidität der Alkylketten nicht zu kleineren Aggregaten.

Tab. 7: Ergebnisse der SANS-Untersuchungen der Bis(phosphodimethylethanolamine) ($c = 1 \text{ mg/ml}$; $\text{pH} = 5$).

<i>Bolalipid</i>	T [°C]	Aggregat- form ^a	D_{max} [Å]	R_g bzw. $R_{CS,g}$ [Å]	M [g] M_L [g/cm]	N_{agg} [1/Å]	D [Å]	$KUHN$ - ^b Länge [Å]	a [Å] ^b	b [Å] ^b
Me ₂ PE-C32- Me ₂ PE	20	Fasern	60	18.4 ± 0.20	1.39×10^{-13}	1.1	52.0	120 ± 30	18 ± 1	28 ± 2
	50	Fasern	50	16.3 ± 0.20	1.32×10^{-13}	1.0	46.1	400 ± 50	18 ± 1	28 ± 2
	75	Mizellen	75	26.4 ± 0.40	1.03×10^{-19}	78.8	68.2	26 ± 1	26 ± 1	50 ± 2
Me ₂ PE-C28- Me ₂ PE	20	Fasern	50	15.1 ± 0.20	8.39×10^{-14}	0.7	42.7	450 ± 20	18 ± 2	23 ± 2
	45	Fasern	50	14.8 ± 0.20	1.09×10^{-13}	0.9	41.9	750 ± 50	18 ± 2	22 ± 2
Me ₂ PE-C24- Me ₂ PE	20	Fasern	50	14.5 ± 0.20	8.35×10^{-14}	0.7	41.0	350 ± 20	14 ± 2	24 ± 2
	35	Mizellen (+ Fasern)	60	21.8 ± 0.20	2.37×10^{-20}	21.2	56.3	26 ± 2	26 ± 2	30 ± 2

^a Beim Vorliegen von Mischungen (Mizellen + Fasern) wurden nur große q -Werte ($q > 0.04 \text{ \AA}^{-1}$) gefittet.

^b Im Falle von Mizellen erfolgt die Angabe der Halbachsen a , a und ϵa .

Die Diskrepanz zwischen erhöhter Beweglichkeit der Alkylketten einerseits und steifer werdenden Fasern andererseits könnte wie folgt erklärt werden: Bei niedrigen Temperaturen liegen die Alkylketten der Bis(phosphodimethylethanolamine) in all-*trans*-Konformation vor und die sich bildenden Nanofasern werden durch die hydrophoben Wechselwirkungen auf der einen Seite und durch intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen auf der anderen Seite zusammengehalten. Bedingt durch die im Vergleich zum Alkylkettenquerschnitt großvolumigen Kopfgruppen sind die einzelnen Lipidmoleküle gegeneinander verdrillt, so dass sich innerhalb der Faser hydrophobe Bereiche ausbilden, über die die einzelnen Nanofasern miteinander vernetzt sind. Durch diese Vernetzungen könnten die SANS-Messungen verfälscht und Fasern größeren Durchmessers und geringerer Steifigkeit erhalten werden. Mit steigender Temperatur nimmt nun die Beweglichkeit innerhalb der Alkylketten zu, bis bei $T_m I$ ein Zerfall der Fasern einsetzt und die kürzerkettigen Me₂PE-C_n-Me₂PE ($n = 22\text{--}26$) zu Mizellen zerfallen. Für eine Kettenlänge von 28 und mehr Kohlenstoffatomen steigt die Fluidität der Alkylketten zwar ebenso, jedoch sind die hydrophoben Wechselwirkungen in Verbindung mit den Wasserstoffbrückenbindungen stark genug, die Faserstruktur zu stabilisieren. Aufgrund der gesteigerten Beweglichkeit der Fasern zerfällt jedoch die Netzwerkstruktur und es bilden sich, wie in cryo-TEM-Aufnahmen gezeigt werden kann, lange, wenig verbundene Nanofasern. SANS-Messungen können nun, bedingt durch das Fehlen der netzwerkartigen Verbindungspunkte, Fasern mit geringerem Durchmesser und höherer Steifigkeit (größere KUHN-Länge) suggerieren.

Der Zusammenbruch der Fasern zu kugelförmigen Mizellen, welcher mit dem Verlust der Geleigenschaften verbunden ist, geht für langkettige Bis(phosphodimethylethanolamine) mit der zweiten Umwandlung ($T_m I'$) einher. Wie für das Me₂PE-C32-Me₂PE **82** gezeigt werden konnte,¹⁰⁰ nehmen an diesem Punkt die Wellenzahlen der symmetrischen und antisymmetrischen CH₂-Streckschwingungsbanden wiederholt zu, so dass die Fasern bedingt durch

deren erhöhte Beweglichkeit nicht mehr über Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert werden können und letztlich zu Mizellen zerfallen.

Abbildung 43 fasst die gewonnenen Ergebnisse in einem kettenlängenabhängigen Phasendiagramm für die Bis(phosphodimethylethanolamine) zusammen. Generell ist zu erkennen, dass die Umwandlungstemperaturen im Vergleich zu den analogen Bis(phosphocholinen) im Mittel um 15 °C erhöht sind. Diese Steigerung ist auf den stabilisierenden Effekt der intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen zurückzuführen. Ferner steigen die Umwandlungstemperaturen mit zunehmender Kettenlänge an, jedoch verläuft dieser Anstieg nur zu Beginn der homologen Reihe (C22 bis C26) mit ca. 5 °C je zusätzlicher CH₂-Gruppe linear. Ab einer Länge von 28 Kohlenstoffatomen flacht die Kurve für T_{m1} und T_{m2} zunehmend ab.

Das mit **Fasern I** benannte Phasengebiet kennzeichnet die von Me₂PE-C_n-Me₂PE gebildeten Nanofasern, deren Durchmesser der Länge eines Bolalipid-

moleküls entspricht. Dieses netzwerkartige Fasergeflecht zerfällt bei T_{m1} für $n = 22-26$ unter Verlust der Geleigenschaften in kugelförmige Mizellen (**Mizellen I**), bzw. für $n = 28-32$ unter Erhalt der Geleigenschaften in lange, lose verknüpfte Nanofasern (**Fasern II**). Diese über intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen stabilisierten Fasern zeichnen sich durch einen erhöhten Anteil an *gauche*-Konformeren innerhalb der Alkylkette aus. Die Fasern zerfallen erst mit T_{m1}' zu Mizellen und verlieren dabei die Eigenschaft, ein stabiles Gel auszubilden. Die nach T_{m2} entstehenden Aggregate (**Mizellen II**) sind durch eine nochmalige Zunahme der Beweglichkeit der Alkylketten innerhalb der Mizellen charakterisiert.¹⁶¹ Es ist zu vermuten, dass sich diese Mizellen in Analogie zu den Bis(phosphocholinen) durch einen kleineren Durchmesser D und eine verminderte Anzahl an Bolalipidmolekülen pro Mizelle auszeichnen. Die Aufspaltung des T_{m1} -Peaks in zwei Peaks (T_{m1} und T_{m1}') ist im Vergleich zu den Bis(phosphocholinen) schon ab einer Kettenlänge von 28 Kohlenstoffatomen zu beobachten. Der Ursache hierfür könnte in einem geänderten Verhältnis der Durchmesser von Kopfgruppe und Alkylkette begründet liegen. Untersuchungen, die unter Einbeziehung der teil-deuterierten Bolaamphipile zu detaillierteren Aussagen führen, bleiben weiterführenden Arbeiten vorbehalten.

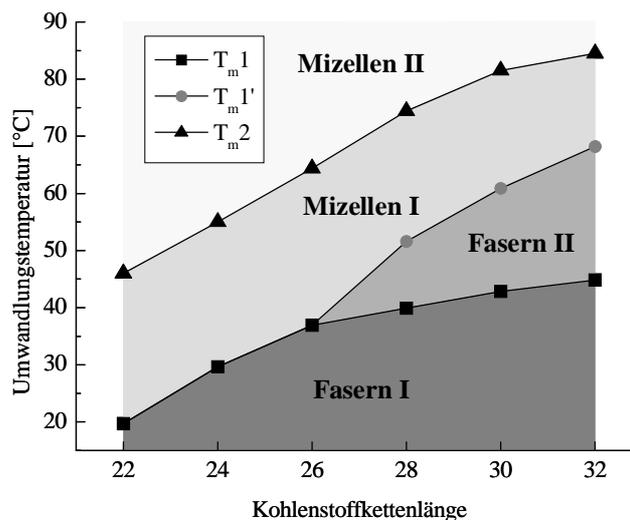


Abb. 43: Phasendiagramm der Bis(phosphodimethylethanolamine) bei pH = 5.

Untersuchungen bei pH 10

Die Bis(phosphodimethylethanolamine) wurden außerdem bei einem pH-Wert von 10 untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die Kopfgruppe bedingt durch die Deprotonierung des Stickstoffatoms bei diesem pH-Wert in einem negativ geladenen Zustand vorliegt, welcher größtenteils die Ausbildung stabiler Fasern verhindert. Ein Gelieren der wässrigen Suspension und somit die Ausbildung eines stabilen Hydrogels konnte ebenfalls über den gesamten Temperaturbereich nicht beobachtet werden. Für die detaillierten Ergebnisse dieser Untersuchungen sei auf die Arbeiten von KÖHLER¹⁰⁰ und MEISTER¹⁶¹ verwiesen.

Mit der homologen Reihe der Bis(phosphodimethylethanolamine) Me₂PE-C_n-Me₂PE (n = 22–32) steht nunmehr ein System zur Verfügung, welches die Ausbildung temperaturabhängiger und auch pH-sensitiver Hydrogele erlaubt. Die Gel-Sol-Übergangstemperatur kann dabei durch die Wahl der Kettenlänge des Bolaamphiphils in einem Bereich zwischen 20 °C (n = 22) und 68 °C (n = 32) in Schritten von ca. 10 K eingestellt werden.

3.2.3 CHARAKTERISIERUNG DES BIS(PHOSPHOMONOMETHYLETHANOLAMINS)

Die schrittweise Verkleinerung der Kopfgruppe der Bolaamphiphile führte in der Folge zum Bis(phosphomonomethylethanolamin) MePE-C32-MePE **88**. Dieses Bolalipid, welches bei pH 5 zwitterionische und zu Wasserstoffbrücken befähigte Kopfgruppen besitzt, zeigt in DSC-Messungen nur eine endotherme Umwandlung bei sehr hohen Temperaturen von $T_mI = 80$ °C (siehe Abb. 44, links). Unterhalb dieser Umwandlung zeigen cryo-TEM-Aufnahmen die Bildung von lamellaren Schichten (siehe Abb. 44, rechts). Dieses, im Vergleich zu den zuvor untersuchten Bis(phosphocholinen) und Bis(phosphodimethylethanolaminen), anders geartete Aggregationsverhalten ist auf eine kleinere Kopfgruppengröße zurückzuführen: Durch den geringeren Durchmesser der Kopfgruppe im Vergleich zu den Querschnitten der Kopfgruppen der zuvor untersuchten Bolaamphiphile ist es nunmehr möglich,

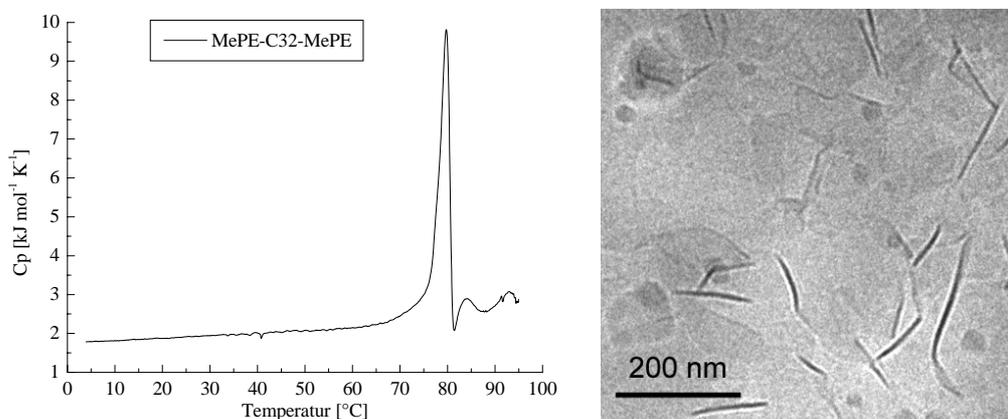


Abb. 44: Links: DSC-Kurve des MePE-C32-MePE **88** ($c = 1$ mg/ml, 60 K/h, pH = 5). Rechts: Cryo-TEM-Aufnahme des MePE-C32-MePE **88** ($c = 1$ mg/ml) bei pH = 5 und 20 °C.

dass sich das MePE-C32-MePE **88** in Schichtstrukturen mit parallel orientierten Molekülen arrangiert, welche über hydrophobe Wechselwirkungen und zugleich über Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert werden. Da der Kopfgruppendurchmesser des Bolaamphiphils im Vergleich zum Querschnitt der Alkylketten jedoch immernoch größer ist, ist eine stark geneigte Anordnung der Bolalipidmoleküle innerhalb der lamellaren Schichten wahrscheinlich. Untersuchungen zur Klärung dieses Sachverhalts, wie die Schichtdickenbestimmung mittels Röntgenstreuexperimenten, bleiben weiterführenden Arbeiten vorbehalten. Aufgrund der hohen Umwandlungstemperatur konnten keine Proben oberhalb von T_mI untersucht werden.

3.2.4 EINFLUSS GRÖßERER KOPFGRUPPEN AUF DAS AGGREGATIONSVERHALTEN DER BOLAAMPHIPHILE

Im Folgenden sollte der Einfluss größerer Kopfgruppen auf das Aggregationsverhalten der Bolaamphiphile näher untersucht werden. Wie in den vorangegangenen Untersuchungen bereits gezeigt wurde, ist die Ausbildung verschiedener Aggregatformen neben der Länge der Alkylkette in großem Maße von der Kopfgruppenstruktur der Bolaamphiphile abhängig.

So führt eine Vergrößerung der Kopfgruppe über die Einführung einer Ethyl-, Allyl-, Propenyl- bzw. 2-(Dimethylamino)ethylgruppe unter Beibehaltung der zwitterionischen Cholinstruktur zur Destabilisierung der gebildeten Nanofasern. Infolgedessen nimmt im Vergleich zum PC-C32-PC **6** die Umwandlungstemperatur T_mI der ausschließlich über hydrophobe Wechselwirkungen stabilisierten Fasern ab (siehe Abb. 45a). Im Gegensatz dazu zeigt die Einführung einer Hydroxyethylgruppe (HEPC-C32-HEPC, **110**) einen stabilisierenden Effekt auf die ausgebildeten Fasern. Bedingt durch die zusätzliche Möglichkeit der Ausbildung intermolekularer Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Kopfgruppen einzelner Bolaamphiphile steigt die Umwandlungstemperatur im Vergleich zum PC-C32-PC **6** um ca. 3.5 K.¹⁶⁵

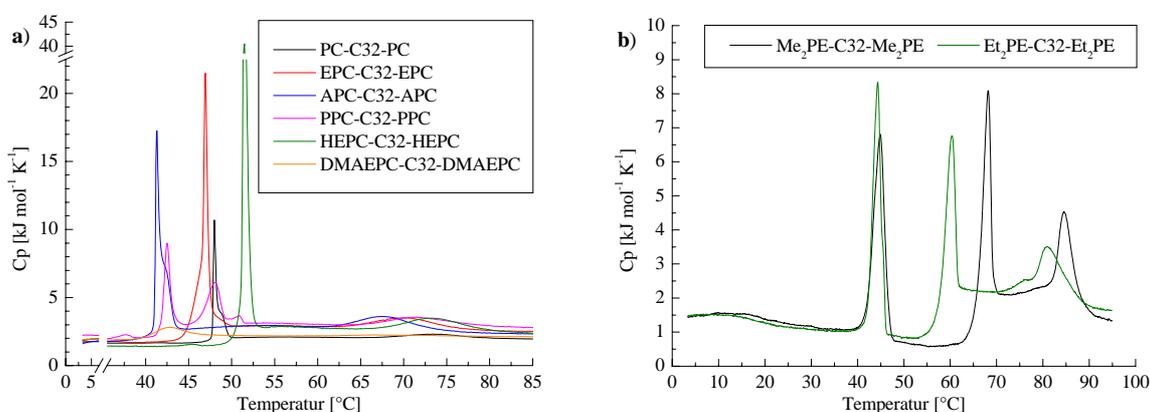


Abb. 45: DSC-Kurven der kopfgruppenmodifizierten Bolaamphiphile ($c = 1 \text{ mg/ml}$, 20 K/h): a) EPC-C32-EPC **107**, APC-C32-APC **108**, PPC-C32-PPC **109**, HEPC-C32-HEPC **110** und DMAEPC-C32-DMAEPC **113** im Vergleich zum PC-C32-PC **6**. b) Et₂PE-C32-Et₂PE **115** im Vergleich zum Me₂PE-C32-Me₂PE **82** bei pH = 5.

In Abbildung 45b sind die DSC-Kurven der wässrigen Suspensionen von Me₂PE-C32-Me₂PE **82** und Et₂PE-C32-Et₂PE **115** bei einem pH-Wert von 5 dargestellt. Bei diesem pH-Wert liegen die Kopfgruppen beider Bolaamphiphile in zwitterionischer Form vor. Die erste Umwandlung (T_{m1}), welche für einen Faser-Faser-Übergang in Verbindung mit einer Zunahme der Beweglichkeit der Alkylketten steht, findet dabei bei nahezu identischen Temperaturen statt. Das bedeutet, dass diese Umwandlung und die nachfolgende Bildung der über Wasserstoffbrückenbindung stabilisierten Nanofasern weitestgehend unabhängig von der Kopfgruppenstruktur der Bis(phosphodimethylethanolamine) ist und in erster Linie von der Alkylkettenlänge beeinflusst wird.

Weitaus gravierender fällt der Unterschied der zweiten Umwandlungstemperatur (T_{m1}') aus: Bedingt durch die größere Kopfgruppe des Et₂PE-C32-Et₂PE **115** ist die Stabilisierung der Nanofasern über die Wasserstoffbrückenbindungen nicht so stark ausgeprägt und der Zerfall der Fasern in kugelförmige Mizellen findet im Vergleich zum Me₂PE-C32-Me₂PE **82** bei niedrigeren Temperaturen statt ($\Delta T = 8.9$ K). Die letzte Umwandlung (T_{m2}), welche mit einer strukturellen Änderung innerhalb der Mizellen einhergeht, ist ebenfalls zu niedrigeren Temperaturen verschoben ($\Delta T = 3.6$ K).

Die Untersuchungen der kopfgruppenmodifizierten Bolaamphiphile und die Ergebnisse aus den vorherigen Kapiteln belegen, dass das temperaturabhängige Aggregationsverhalten der Bolaamphiphile im Wesentlichen von zwei, sich wechselseitig beeinflussenden Faktoren abhängig ist: Zum einen von der Länge der Alkylkette und dem Verhältnis aus Kopfgruppendurchmesser und Alkylkettenquerschnitt. Diese Faktoren bestimmen in erster Linie die Form und die Größe der gebildeten Aggregate. Zum anderen ist die Stabilität der Aggregate in hohem Maße von der Art und der Stärke der intermolekularen Wechselwirkungen abhängig. Bolaamphiphile mit Kopfgruppen, welche zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen befähigt sind, führen in der Folge zu wesentlich stabileren Aggregaten.

3.2.5 EINFLUSS DER KETTENMODIFIKATIONEN AUF DAS AGGREGATIONSVERHALTEN DER BOLAAMPHIPHILE

Aufgrund der Tatsache, dass die Selbstaggregation der Bis(phosphocholine) zu langen, flexiblen Nanofasern ausschließlich durch die hydrophoben Wechselwirkungen zwischen benachbarten Alkylketten verursacht wird, stellte sich die Frage, ob durch einen Einbau von Heteroatomen in die Alkylkette diese Aggregation gestört werden würde.

Die DSC-Kurven der heteroanalogen PC-C32SS-PC **140** und PC-C32OO-PC **141** (chemische Strukturen siehe Seite 49) zeigen nur eine endotherme Umwandlung mit einer, im Vergleich zum PC-C32-PC **6** weitaus niedrigeren Umwandlungstemperatur T_{m1} (siehe Abb. 46a). Bedingt durch den Einbau der Heteroatome besitzen die Alkylketten dieser kettenmodifizierten Bis(phosphocholine) einen mehr oder weniger stark ausgeprägten „Knick“. Durch

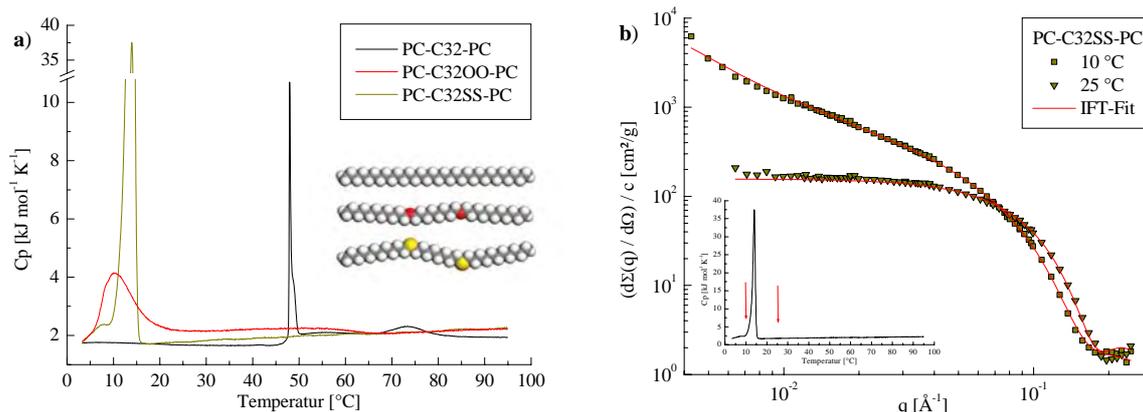


Abb. 46: a) DSC-Kurven und Darstellung der modifizierten Alkylketten (ohne Kopfgruppen) der kettenmodifizierten Bis(phosphocholine) PC-C32SS-PC **140** (gelb: Schwefelatome) und PC-C32OO-PC **141** (rot: Sauerstoffatome) im Vergleich zum PC-C32-PC **6** ($c = 1$ mg/ml, 20 K/h). b) SANS-Kurven und IFT-Fits des PC-C32SS-PC **140** ($c = 1$ mg/ml) bei verschiedenen Temperaturen.

Berechnung der energieoptimierten Strukturen dieser Alkylketten können die Einflüsse der Heteroatome deutlich gemacht werden:¹⁶⁵ Die Sauerstoffatome führen zu einer minimalen Störung der all-*trans*-Konformation (C–O = 1.42 Å, COC = 113.5° im Vergleich zu C–C = 1.53 Å, CCC = 113.3°) während der Einbau von Schwefelatomen (C–S = 1.81 Å, CSC = 96.1°) einen deutlichen „Knick“ ergibt (siehe Abb. 46a). Durch diese Störungen wird die Stabilität der ausgebildeten Aggregate und daher auch $T_m I$ herabgesetzt. Ferner wird die Polarität innerhalb der Alkylkette besonders durch den Einbau von Sauerstoff erhöht, was das Eindringen von Wassermolekülen in die Aggregate erleichtert und somit ebenfalls eine Destabilisierung einer möglichen Faserstruktur bewirkt.

TEM-Aufnahmen,¹⁶⁵ in diesem Fall mittels Uranylacetat negativ kontrastierter Proben des PC-C32SS-PC **140**, zeigen die Ausbildung von langen, jedoch nicht quervernetzten Fasern mit unregelmäßigem Querschnitt unterhalb von $T_m I$, was durch SANS-Untersuchungen bestätigt werden kann (siehe Abb. 46b). Die erhaltene Streukurve kann dabei sehr gut mit dem Modell der flexiblen Fasern korreliert werden. Oberhalb von $T_m I$ zerfallen diese Nanofasern – durch SANS-Messungen belegt – in kleine, annähernd kugelförmige Mizellen. Die erhaltenen Daten zur Größe und Form der gebildeten Aggregate sind in Tabelle 8 zusammengefasst:

Tab. 8: Ergebnisse der SANS-Untersuchungen des PC-C32SS-PC **140** ($c = 1$ mg/ml).

Bolalipid	T [°C]	Aggregat- form	D_{max} [Å]	R_g bzw. $R_{CS,g}$ [Å]	M [g] M_L [g/cm]	N_{agg} [1/Å]	D [Å]	KUHN- ^a Länge [Å]	a [Å] ^a	b [Å] ^a
PC-C32SS-PC	10	Fasern	60	18.0 ± 0.10	1.59 × 10 ⁻¹³	1.1	50.9	500 ± 50	20 ± 2	30 ± 2
	25	Mizellen	60	20.4 ± 0.10	6.06 × 10 ⁻²⁰	42.8	52.7	27 ± 1	27 ± 1	23 ± 1

^a Im Falle von Mizellen erfolgt die Angabe der Halbachsen a , a und ϵa .

Der Vergleich mit PC-C32-PC **6** zeigt, dass die aus PC-C32SS-PC **140** gebildeten Nanofasern weniger steif sind (geringere KUHN-Länge) jedoch einen größeren Durchmesser D und eine erhöhte Anisotropie der Halbachsen aufweisen. Eine durch Schwefelatome induzierte, leicht gegeneinander versetzte Anordnung der Lipidmoleküle innerhalb der Faser könnte die Ursache für den vergrößerten Durchmesser sein. Die nach T_m1 entstandenen Mizellen sind dagegen, verglichen mit den bei 60 °C gebildeten Mizellen des PC-C32-PC **6**, erheblich kleiner (53 versus 64 Å) und sie weisen eine um 45% erniedrigte Aggregationszahl N_{agg} auf. Die Bildung dieser kleinen Mizellen und die Tatsache, dass nach der ersten Umwandlung bei T_m1 keine weitere Veränderung der Mizellen auftritt, könnte ein Indiz dafür sein, dass sich bereits mit der ersten Umwandlung (T_m1) Mizellen mit geringstem Ordnungszustand bilden. Die hier gezeigten Untersuchungen belegen eindrucksvoll den Einfluss heteroatomarer Änderungen innerhalb der Alkylkette auf das Aggregationsverhalten der Bolaamphiphile und zugleich die Relevanz langer Kohlenstoffketten für die Ausbildung stabiler Nanofasern.

3.3 UNTERSUCHUNGEN ZUM AGGREGATIONSVERHALTEN VON BOLA-AMPHIPHILEN IN MISCHUNGEN

Nach der Charakterisierung des Aggregationsverhaltens der Bolaamphiphile in Reinsubstanz sollte im Folgenden das Mischungsverhalten der Bolaamphiphile sowohl untereinander als auch in Kombination mit konventionellen, monopolen Lipiden beschrieben werden.

3.3.1 MISCHUNGEN DER BOLAAMPHIPHILE

Da in der Literatur nur wenig über das Mischungsverhalten bipolarer Amphiphile bekannt ist,¹⁶⁶ wurden im Folgenden äquimolare Mischungen von Bolaamphiphilen näher charakterisiert. Dabei wurden sowohl Bolaamphiphile gleicher Kopfgruppenstruktur und unterschiedlicher Alkylkettenlänge als auch Bolaamphiphile gleicher Kettenlänge und variierender Kopfgruppen miteinander gemischt.

Mischungen der Bis(phosphocholine)

Um die Stabilitätsgrenzen gemischter Nanofasern sowie das Gelbildungsverhalten auszuloten, wurde das PC-C32-PC **6** in äquimolaren Anteilen mit den kürzerkettigen Bis(phosphocholinen) PC-C28-PC **66**, PC-C26-PC **67** bzw. PC-C24-PC **68** gemischt und in wässriger Suspension bei einer Gesamtlipidkonzentration von $c = 1$ mg/ml untersucht. Die DSC-Kurve der PC-C28/32-PC Mischung zeigt zwei endotherme Umwandlungen (siehe Abb. 47a): eine erste, deutlich ausgeprägte Umwandlung bei $T_m1 = 41.5$ °C, welche mit dem Zusammenbruch der Nanofasern und des Hydrogels verbunden ist, sowie eine zweite, breite und wenig kooperative Umwandlung bei $T_m2 = 63$ °C.

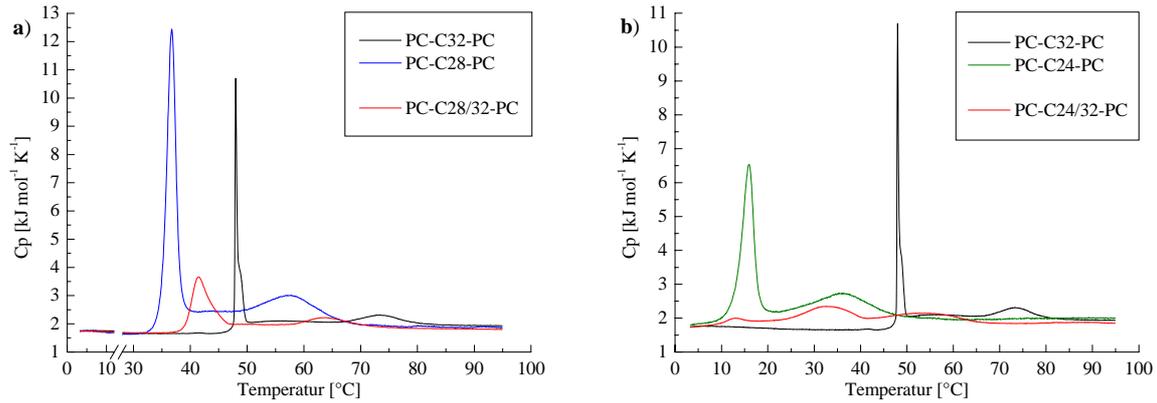


Abb. 47: DSC-Kurven äquimolarer Mischungen von Bis(phosphocholinen) ($c = 1 \text{ mg/ml}$, 20 K/h) im Vergleich zu den Reinsubstanzen: a) PC-C28/32-PC; b) PC-C24/32-PC.

Ein leicht verändertes Bild zeigt sich in der DSC-Kurve der PC-C24/32-PC Mischung. Hier sind drei, sehr breite und somit wenig kooperative Umwandlungen bei 13.1 , 32.5 und ca. $54 \text{ }^{\circ}\text{C}$ zu erkennen (siehe Abb. 47b). Da die Umwandlungstemperaturen jeweils zwischen denen der Reinsubstanzen liegen, kann, insbesondere bei PC-C28/32-PC, von einer Mischbarkeit der beiden Bis(phosphocholine) ausgegangen werden. Cryo-TEM-Aufnahmen¹⁶⁷ belegen für diese Mischung die Bildung von langen Nanofasern unterhalb von $T_m I$ sowie die Ausbildung kugelförmiger Mizellen oberhalb von $T_m I$, wohingegen für PC-C24/32-PC bei $20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ die Formierung von Mizellen und kurzen Faserstücken beobachtet wird. Dieses Verhalten lässt auf eine maximale Kettenlängendifferenz schließen, welche für die Ausbildung stabiler, langer Nanofasern gerade noch toleriert wird.

Um detaillierte Aussagen über die gebildeten Aggregatformen zu treffen, wurden SANS-Messungen der PC-C26/32-PC und PC-C24/32-PC Mischungen durchgeführt. Die erhaltenen Streukurven (siehe Abb. 48) zeigen für PC-C26/32-PC die Ausbildung von Nanofasern bei

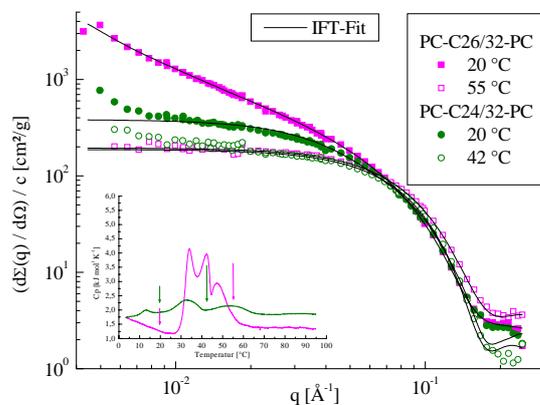


Abb. 48: SANS-Kurven und IFT-Fits äquimolarer Mischungen der Bis(phosphocholine) ($c = 1 \text{ mg/ml}$) bei unterschiedlichen Temperaturen.

$20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ (unterhalb von $T_m I$) sowie die Bildung kugelförmiger Mizellen bei $55 \text{ }^{\circ}\text{C}$ (oberhalb von $T_m I$). Die Streukurve des PC-C24/32-PC deutet hingegen schon bei $20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ auf die Ausbildung kleiner Aggregate hin, welche am besten durch das Modell der kurzen Zylinder beschrieben werden können. Die Bildung von langen Fasern konnte hier nicht beobachtet werden. Eine Temperaturerhöhung führt zur Auflösung dieser als kurze Faserstücke interpretierten Aggregate in kleine, kugelförmige Mizellen (detaillierte Daten der SANS-Analysen siehe Anhang).

Die Ergebnisse zeigen eindeutig, dass die Bis(phosphocholine) unterschiedlicher Alkylkettenlänge untereinander mischbar sind, jedoch für die Ausbildung stabiler Nanofasern nur eine Kettenlängendifferenz von bis zu sechs Kohlenstoffatomen toleriert wird.

Mischungen der Bis(phosphodimethylethanolamine)

In analoger Weise zu den Bis(phosphocholinen) wurden die Bis(phosphodimethylethanolamine) ebenfalls in äquimolarer Mischung unterschiedlicher Alkylkettenlänge untersucht. Dabei wurden bei einem pH-Wert von 5 gearbeitet, um die Ausbildung einer zwitterionischen Kopfgruppenstruktur und somit die Bildung von Nanofasern zu ermöglichen.

Die DSC-Kurve der Me₂PE-C28/32-Me₂PE Mischung zeigt drei endotherme Umwandlungen, welche zwischen den Umwandlungen der entsprechenden Reinsubstanzen zu finden sind (siehe Abb. 49). Dies deutet erneut auf eine Mischbarkeit der beiden Bolaamphiphile hin. Die erste Umwandlung liegt mit $T_{m1} = 44.3\text{ °C}$ sehr nahe am ersten Phasenübergang des reinen Me₂PE-C32-Me₂PE **82** ($T_{m1} = 45.3\text{ °C}$).

Der Einbau des um vier Kohlenstoffatome kürzeren Bolaamphiphils in die Fasern des Me₂PE-C32-Me₂PE **82** scheint somit nur einen geringen Einfluss auf die Stabilität des ausgebildeten Fasernetzwerkes zu besitzen. Die zweite Umwandlung liegt dagegen mit $T_{m1}' = 54.4\text{ °C}$ nur zwei Grad über der zweiten Umwandlung des Me₂PE-C28-Me₂PE **84** und weit unterhalb des zweiten Übergangs des Me₂PE-C32-Me₂PE **82** ($T_{m1}' = 68\text{ °C}$). Diese Umwandlung (T_{m1}') ist mit dem Zerfall der weitgehend über Wasserstoffbrückenbindungen stabilisierten Nanofasern in Mizellen verbunden.

Folglich ruft der Einbau des längerkettigen Me₂PE-C32-Me₂PE **82** in die Fasern des Me₂PE-C28-Me₂PE **84** nur einen geringen Stabilitätsgewinn dieser über Wasserstoffbrücken stabilisierten Fasern hervor. Ein ähnliches Verhalten kann für die dritte Umwandlung (T_{m2}) beobachtet werden. Die Existenz der beschriebenen Aggregate konnte für diese Mischung und ebenfalls für Me₂PE-C26/32-Me₂PE durch cryo-TEM-Aufnahmen bestätigt werden.¹⁶⁷

Die DSC-Kurve der Me₂PE-C24/32-Me₂PE Mischung zeigt prinzipiell einen ähnlichen Verlauf und weist auf die Mischbarkeit der beiden Bis(phosphodimethylethanolamine) hin. Jedoch zeigen cryo-TEM-Aufnahmen dieser Mischung unterhalb von T_{m1} neben der Ausbildung langer Nanofasern auch die Bildung von lamellaren Schichten.

Diese Beobachtungen lassen den Schluss zu, dass Bis(phosphodimethylethanolamine) unterschiedlicher Alkylkettenlänge miteinander mischbar sind. Für die ausschließliche Bildung

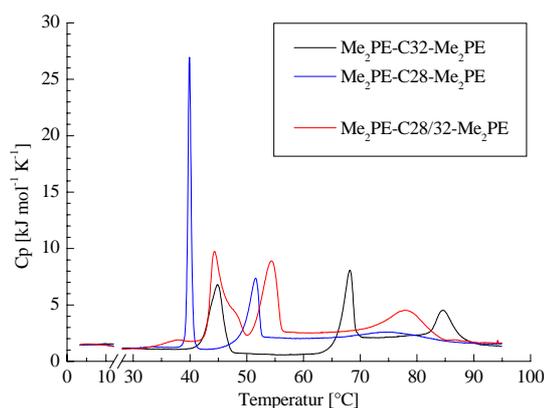


Abb. 49: DSC-Kurve einer äquimolaren Mischung von Me₂PE-C32-Me₂PE **82** und Me₂PE-C28-Me₂PE **84** ($c = 1\text{ mg/ml}$, $\text{pH} = 5$, 20 K/h) im Vergleich zu den Reinsubstanzen.

langer Fasern wird jedoch – in Analogie zu den Bis(phosphocholinen) – nur eine Kettenlängendifferenz von sechs oder weniger Kohlenstoffatomen toleriert.

Mischung aus PC-C32-PC und Me₂PE-C32-Me₂PE

Mittels einer äquimolaren Mischung der Bolaamphiphile PC-C32-PC **6** und Me₂PE-C32-Me₂PE **82** sollte der Einfluss unterschiedlicher Kopfgruppen auf das Aggregationsverhalten näher untersucht werden. Hierbei wurde bei einem pH-Wert von 5 gearbeitet, um die zwitterionische Kopfstruktur des Me₂PE-C32-Me₂PE **82** zu gewährleisten.

Das Thermogramm der PC/Me₂PE-C32 Mischung weist drei endotherme Umwandlungen zwischen 2 und 95 °C auf (siehe Abb. 50a). Die erste Umwandlung liegt mit $T_m I = 47.2$ °C

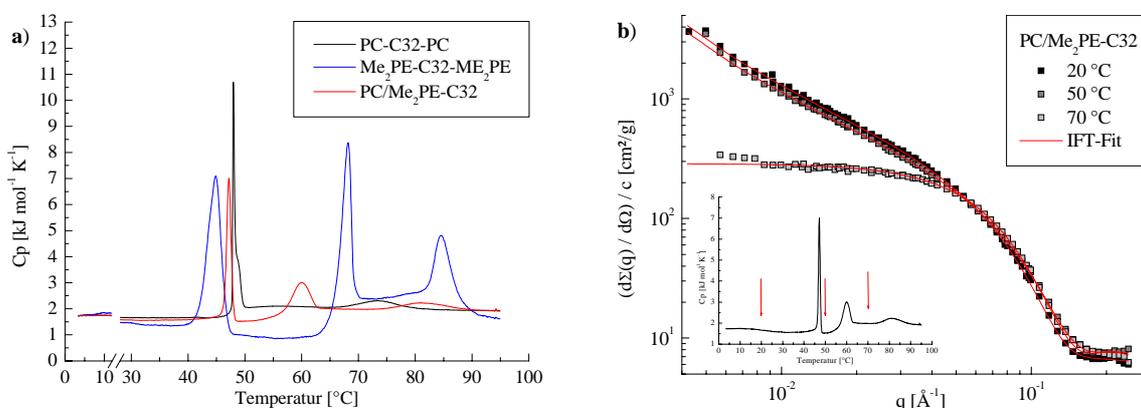


Abb. 50: a) DSC-Kurve einer äquimolaren Mischung von PC-C32-PC **6** und Me₂PE-C32-Me₂PE **82** ($c = 1$ mg/ml, pH = 5, 20 K/h) im Vergleich zu den Reinsubstanzen. b) SANS-Kurven und IFT-Fits der Mischung PC/Me₂PE-C32 bei unterschiedlichen Temperaturen.

zwischen den Umwandlungen der beiden Reinsubstanzen, was erneut auf eine vollständige Mischbarkeit hindeutet. Die Existenz einer zweiten Umwandlung bei $T_m I' = 60$ °C belegt den vorherrschenden Einfluss der Phosphodimethylethanolamin-Kopfgruppe des Me₂PE-C32-Me₂PE **82**, wenngleich diese Umwandlung bei niedrigeren Temperaturen verglichen mit $T_m I'$ des reinen Me₂PE-C32-Me₂PE **82** auftritt. Bedingt durch das Mischen mit PC-C32-PC **6** werden die Fasern, welche nach $T_m I$ weitgehend über Wasserstoffbrückenbindungen zusammengehalten werden, in ihrer Stabilität herabgesetzt, da die Cholin-Kopfgruppe nicht als Wasserstoffbrückendonator fungieren kann. Die Form und Größe der gebildeten Aggregate konnte sowohl durch cryo-TEM-Aufnahmen als auch durch SANS-Messungen (siehe Abb. 50b) bestimmt werden. So zeigt sich vor und nach $T_m I$ die Ausbildung von langen und flexiblen Nanofasern, welche nach $T_m I'$ zu kleinen, kugelförmigen Mizellen zerfallen (detaillierte Daten der SANS-Analysen siehe Anhang).

Ein Vergleich zwischen den Mischungen der Bis(phosphocholine) und der Bis(phosphodimethylethanolamine) lässt erkennen, dass das Phasenverhalten der Bis(phosphocholin)-Mischungen durch die hydrophoben Wechselwirkungen geprägt wird. Die Gel-Sol-Umwand-

lungstemperatur kann dabei durch Mischen zweier Bis(phosphocholine) unterschiedlicher Alkylkettenlänge auf definierte Werte eingestellt werden. Das Aggregationsverhalten der Bis(phosphodimethylethanolamine) in Mischungen wird dagegen von den Wasserstoffbrückenbindungen dominiert.

3.3.2 MISCHUNGEN DER BOLAAMPHIPHILE MIT KONVENTIONELLEN LIPIDEN

Neben den Untersuchungen zum Mischungsverhalten der symmetrischen Bolaamphiphile untereinander, wurden Versuche unternommen, das PC-C32-PC **6** mit konventionellen Phospholipiden, wie 1,2-Dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholin, 1,2-Dimyristoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholin oder 1-Palmitoyl-2-oleoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholin, zu mischen. Hintergrund war die Fragestellung, ob sich das PC-C32-PC **6** in die Lipiddoppelschichten dieser monopolen Lipide einbauen lässt und somit zu einer Stabilisierung führt.

Es konnte jedoch gezeigt werden, dass sich das PC-C32-PC **6** nicht in die von konventionellen Phospholipiden gebildeten Bilayer einbauen lässt. Vielmehr führt die Mischung zu Phasenseparationserscheinungen bzw. zu einem geringen Einbau konventioneller Phospholipide in die Faserstruktur des PC-C32-PC **6**. Für die detaillierten Ergebnisse dieser Untersuchungen sei auf die Arbeit von MEISTER¹⁶⁸ verwiesen.

3.4 UNTERSUCHUNGEN ZUR POLYMERISATION

Die Selbstaggregation der bisher untersuchten Bolaamphiphile führte zur temperatur- und pH-Wert-abhängigen Ausbildung von Nanofasern, welche in der Lage sind, über eine Immobilisierung des Wassers stabile Hydrogele zu bilden. Oberhalb einer bestimmten Umwandlungstemperatur zerfallen die Fasern in kleinere Aggregate und der Gelcharakter geht verloren. Mit der Einführung von Diacetylengruppen in die Molekülmitte der Bolaamphiphile sollte nunmehr über eine Polymerisationsreaktion ein thermostabiles Fasernetzwerk erhalten werden.

Diacetylene sind dafür bekannt, unter Einwirkung von UV-Strahlung bzw. thermischer Energie zu polymerisieren (siehe Abb. 51).¹⁶⁹ Das sich bildende polymere Rückgrat aus alternierend angeordneten Doppel- und Dreifachbin-

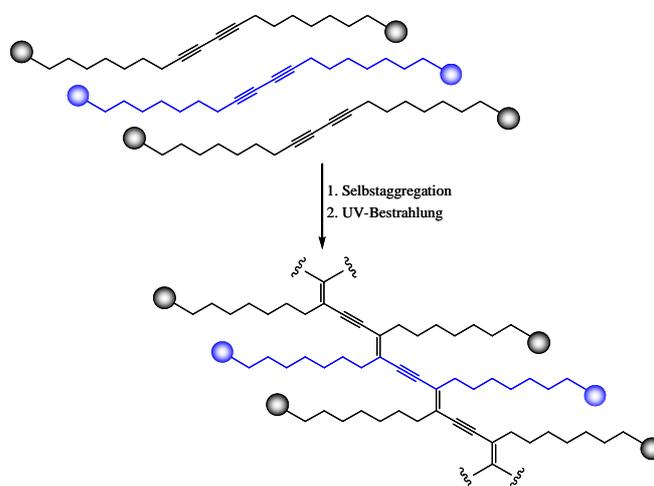


Abb. 51: Selbstaggregation und Polymerisation von Bolaamphiphilen mit mittelständiger Diacetylengruppierung.

dungen kann hierbei in zwei, spektroskopisch unterscheidbaren Zuständen auftreten:¹³⁷ einer „blauen Phase“ ($\lambda_{\max} = 630 - 640 \text{ nm}$) sowie einer „roten Phase“ ($\lambda_{\max} = 540 - 550 \text{ nm}$). Äußere Einflüsse, wie Hitze¹⁷⁰ oder mechanischer Stress,¹⁷¹ führen dabei zu einer reversiblen oder irreversiblen Umwandlung dieser beiden Phasen, was letztlich in verschiedenen Anwendungen im Bereich der Biosensorik mündet.¹⁷²⁻¹⁷⁴

Erste Polymerisationsversuche wurden mit einer wässrigen Suspension, $c = 5 \text{ mg/ml}$, des PC-C32diAc-PC **158** unternommen. Die DSC-Messung dieser Verbindung zeigte eine Umwandlung bei ca. $6 \text{ }^\circ\text{C}$. Die Polymerisation wurde daraufhin sowohl bei Raumtemperatur als auch bei etwa $0 \text{ }^\circ\text{C}$ (unter Eiskühlung), jeweils ober- und unterhalb der Umwandlungstemperatur durchgeführt. Da jedoch keine Unterschiede im farblichen Aspekt und den sich anschließenden UV-VIS-spektrometrischen Untersuchungen zu erkennen waren, wurde aufgrund der besseren Reproduzierbarkeit in den nachfolgenden Versuchen auf die Eiskühlung verzichtet.

Die Polymerisation erfolgt durch Bestrahlung der in eine Quarzglasküvette überführten, wässrigen Suspension des PC-C32diAc-PC **158** mit einer Quecksilber-Niederdruck-UV-Lampe (254 nm , 15 W). Dies führt über einen Zeitraum von einer Stunde zu einer zunehmenden Blauviolett-färbung der Suspension. Die im zeitlichen Abstand von fünf Minuten durchgeführten UV-VIS-Messungen belegen den Anstieg der Hauptabsorptionsbande bei 630 nm (siehe Abb. 52), welche auf einem $\pi - \pi^*$ -Übergang des konjugierten π -Elektronensystems des Polymerrückgrats beruht. Nach etwa 90 Minuten ist kein weiterer Zuwachs der Absorption zu verzeichnen. Die erhaltene Farbe der Suspension ist bei $4 \text{ }^\circ\text{C}$ für mindestens zwölf Monate stabil.

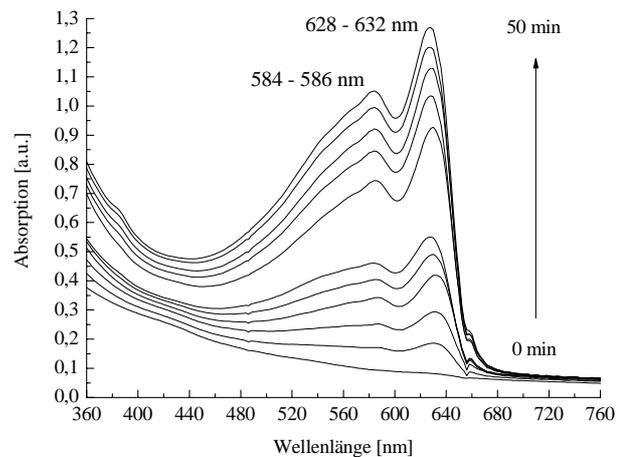


Abb. 52: zeitabhängiges UV-VIS Spektrum der Polymerisation einer wässrigen Suspension des PC-C32diAc-PC **158** ($c = 5 \text{ mg/ml}$, Raumtemperatur).

Ein Abkühlen der polymerisierten Probe auf $0 \text{ }^\circ\text{C}$ führt zu einer leichten Rotverschiebung der Absorptionsbanden von 585 auf 592 bzw. von 630 auf 640 nm (siehe Abb. 53) und zu einer Blaufärbung der Lösung. Dieser Farbwechsel ist durch Erwärmen auf Raumtemperatur reversibel und beliebig oft wiederholbar. Durch Erhitzen der Probe wird ein Farbumschlag von blau ($0 \text{ }^\circ\text{C}$) über blauviolett ($30 \text{ }^\circ\text{C}$), rotviolett ($40 \text{ }^\circ\text{C}$) und rot ($50 \text{ }^\circ\text{C}$) nach rotorange ($80 \text{ }^\circ\text{C}$) induziert (siehe Fotos der Küvetten in Abb. 53). Die Änderung der Farbigkeit kann im UV-VIS-Spektrum verfolgt werden: Die beiden Absorptionsbanden der „blauen Phase“ bei 640 und 592 nm nehmen bis zu einer Temperatur von ca. $40 \text{ }^\circ\text{C}$ kontinuierlich ab, währenddessen die Banden der „roten Phase“ bei 530 und 490 nm ab dieser Temperatur stetig zunehmen

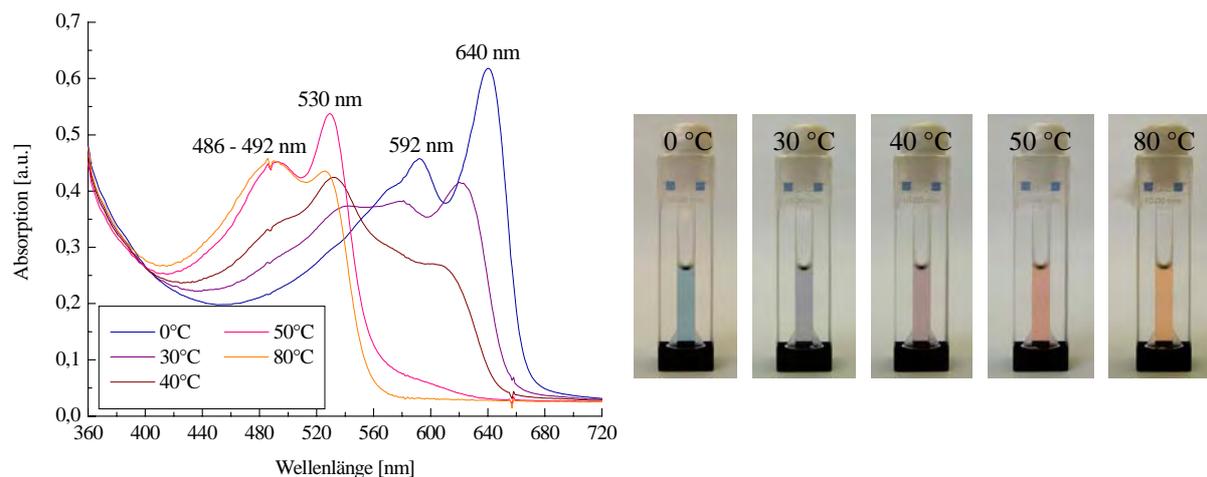


Abb. 53: UV-VIS-Spektren und Fotos der Küvetten einer polymerisierten Probe des PC-C32diAc-PC **158** ($c = 5 \text{ mg/ml}$) bei verschiedenen Temperaturen.

(siehe Abb. 53). Ab ca. 50 °C ist der Anteil der „blauen Phase“ vollkommen aus dem Spektrum verschwunden. Diese Blauverschiebung ist jedoch nur zum Teil reversibel: Bis zu einer Temperaturerhöhung von etwa 30 °C ist der Vorgang vollständig umkehrbar. Wird die Probe auf über 50 °C erhitzt, bleibt die Rotfärbung, auch nach erneutem Abkühlen auf 0 °C, dauerhaft bestehen. Als Ursache für diesen Farbwechsel wird eine strukturelle Änderung des Polymerrückgrats verantwortlich gemacht. CARPICK¹⁷¹ vermutet eine durch äußeren Stress (Hitze, mechanische Beanspruchung) verursachte Rotation um die C–C-Einfachbindungen des Polymerrückgrats, wodurch sich die Ebene des Rückgrats und somit die Überlappungen der π -Orbitale der Doppel- und Dreifachbindungen verändern. Dies führt schließlich zur Blauverschiebung im Absorptionsspektrum, was durch theoretische Berechnungen von ORCHARD bestätigt werden kann.¹⁷⁵

Die hier durchgeführten Untersuchungen zeigen die prinzipielle Möglichkeit der Polymerisation von Diacetylen-modifizierten Bolaamphiphilen. Für weiterführende Arbeiten, insbesondere die Untersuchungen zur Polymerisation des PC-C30diAc-PC **157** und des Me₂PE-C32diAc-Me₂PE **159** sowie die detaillierte Charakterisierung der erhaltenen Strukturen, sei auf die Arbeiten von M. BASTROP verwiesen.¹⁷⁶

3.5 UNTERSUCHUNGEN ZUR FIXIERUNG VON GOLD-NANOPARTIKELN

Im letzten Kapitel der physiko-chemischen Charakterisierungen werden die Ergebnisse zur Fixierung von Gold-Nanopartikeln (AuNP) an die aus Bolaamphiphilen gebildeten Fasern beschrieben. Die eindimensionale Anordnung dieser AuNP in wässriger Lösung ist bis heute in der Literatur nur an wenigen Beispielen beschrieben und wird vorzugsweise an organischen Polymeren^{177,178} oder Polysacchariden¹⁷⁹ vorgenommen. Eine erfolgreiche Anbindung der AuNP an die in dieser Arbeit untersuchten Nanofasern könnte somit zu einer neuen Gruppe

wasserlöslicher Matrizen führen, deren Anwendungsgebiete in den Bereichen der Nanoelektronik bzw. Nano-Optoelektronik zu finden sind.

Erste Versuche zur Fixierung von AuNP mit einem Durchmesser von 5 nm wurden an Fasern des PC-C32-PC **6** unternommen. Hierzu wurde eine kommerziell erhältliche, citratstabilisierte AuNP-Lösung mit einer PC-C32-PC Suspension ($c = 0.5 \text{ mg/ml}$) in zwei Verhältnissen (PC-C32-PC : AuNP = 1000 : 1 und 100 : 1) gemischt und elektronenmikroskopisch untersucht (siehe Abb. 54). Die Fixierung der AuNP an die Nanofasern ist deutlich zu erkennen. Ein höherer Anteil an AuNP in der Ausgangslösung spiegelt sich dabei in einer höheren Beladung der Fasern mit den Nanopartikeln wider (siehe Abb. 54a versus 54b). Die Fixierung der AuNP an die Nanofasern des PC-C32-PC scheint dabei ausschließlich über VAN-DER-WAALS-Wechselwirkungen zwischen der Goldoberfläche und den hydrophoben Bereichen der Fasern zu erfolgen. Die Anwendung von 2 nm-AuNP führt zur Einlagerung der Goldpartikel in das Innere der Faser und somit zur Zerstörung der gesamten Faserstruktur.¹⁸⁰

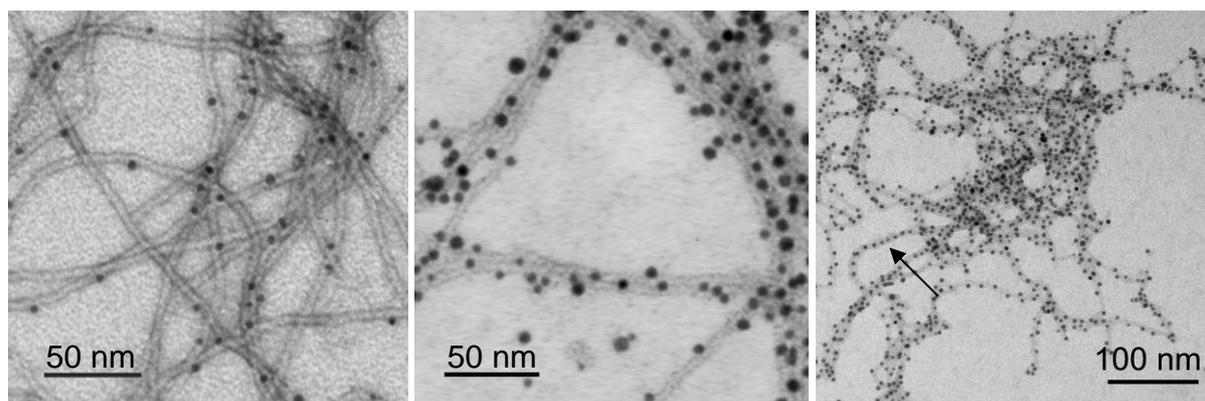


Abb. 54: TEM-Aufnahmen negativ-kontrastierter, wässriger Suspensionen von: a) PC-C32-PC : AuNP = 1000 : 1; b) PC-C32-PC : AuNP = 100 : 1; c) LAPC-C32-LAPC/PC-C32-PC : AuNP = 100 : 1.

Die Verwendung von Bolaamphiphilen mit schwefelmodifizierten Kopfgruppen sollte die Beladung der Nanofasern mit AuNP erhöhen. Untersuchungen mit einer Lipidmischung aus PC-C32-PC **6** und LAPC-C32-LAPC **120** im Verhältnis 10:1 zeigen eine erhöhte Beladung der Nanofasern mit AuNP (siehe Abb. 54c).¹⁸⁰ Erkennbar ist hier die zum Teil sehr regelmäßige Anordnung der Au-NP entlang der Nanofasern (siehe Pfeil). Die Modifizierung der Bolaamphiphile hinsichtlich schwefelhaltiger Kopfgruppen stellt somit einen vielversprechenden Ansatz für weiterführende Arbeiten bezüglich einer eindimensionalen Anordnung von AuNP in wässriger Lösung dar.

4 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Seit nunmehr fast dreißig Jahren stehen bipolare, amphiphile Verbindungen hinsichtlich ihrer Synthese und physiko-chemischen Charakterisierung im Fokus wissenschaftlichen Interesses. Die so genannten Bolaamphiphile haben ihren Ursprung in den Membranlipiden der Archaeobakterien. Die Membranen dieser Archaeobakterien, welche neben den Bakterien und Eukaryoten die dritte Domäne der belebten Welt bilden, zeichnen sich durch ihre außergewöhnliche Stabilität gegenüber äußeren Einflüssen, wie Hitze oder strikt anaerobe Lebensbedingungen aus. Die für diese Beständigkeit verantwortlichen, inhärent zweikettigen Membranlipide bilden die fundamentale Strukturgrundlage für eine Vielzahl synthetischer Abwandlungen, welche schließlich auch in der Darstellung einkettiger, symmetrischer Bolaamphiphile resultiert. Die Klasse dieser Verbindungen, die sich zudem durch die Ausbildung stabiler Hydrogele auszeichnet, bildet den Ausgangspunkt für die im Rahmen der vorliegenden Arbeit synthetisierten und physiko-chemisch charakterisierten Bolaamphiphile.

Grundstein für die Darstellung einkettiger, symmetrischer Bolaamphiphile bildet die effiziente Synthese von $1,\omega$ -funktionalisierten Alkanen. Die von ZIETHE etablierte, kupferkatalysierte GRIGNARD-Bis-Kupplung zur Darstellung des Dotriacontan-1,32-diols konnte dabei auf weitere Vertreter mit einer Kettenlänge von 22 bis 36 Kohlenstoffatomen erfolgreich angewendet und weitreichend optimiert werden. Bedingt durch die Bildung höhermolekularer Nebenprodukte während dieser Bis-Kupplung wurde im Rahmen der Arbeit eine neue Methode zur Darstellung von $1,\omega$ -Diolen über eine kupferkatalysierte GRIGNARD-Mono-Kupplung ausgehend von terminal geschützten ω -Bromalkoholen etabliert. Ausbeuten im Multigramm-Maßstab und Synthese in kettenreiner Form sind die wesentlichen Kennzeichen dieses innovativen Zugangs zu $1,\omega$ -Diolen.

In Fortsetzung wurde für die konsekutive Darstellung der homologen Reihe der Polymethylen- $1,\omega$ -diyl-bis(phosphocholine) mit einer Alkylkettenlänge von 22 bis 36 Kohlenstoffatomen auf die bewährte Phosphorylierung mittels β -Bromethylphosphorsäuredichlorid verbunden mit anschließender Quarternierung zurückgegriffen und dabei einzelne Schritte im Aufarbeitungsprozess optimiert. Eine schnelle und effektive Reinigung der Bis(phosphocholine) in vergleichbaren Gesamtausbeuten konnte durch den erstmaligen Einsatz einer Mitteldruck-Flüssigchromatographie erreicht werden.

Die physiko-chemischen Untersuchungen der Bis(phosphocholine) in wässriger Volumephase zeigten ein kettenlängen- und temperaturabhängiges Aggregationsverhalten. Bedingt durch den hydrophoben Effekt lagerten sich die einzelnen Bolalipidmoleküle bei niedrigen Temperaturen zu langen Nanofasern zusammen und bildeten selbst in hoher Verdünnung ein viskoses und transparentes Hydrogel. Durch eine Temperaturerhöhung konnte eine Verflüs-

sigung des Gels induziert werden. Dieser so genannte Gel-Sol-Übergang konnte durch Differential Scanning Calorimetry verfolgt und im Ergebnis der Untersuchung mit einer endothermen Umwandlung in Verbindung gebracht werden, wobei die Umwandlungstemperaturen im Mittel um 5 K pro zusätzlicher Methylengruppe des Bolaamphiphils stiegen. Die hierbei in Abhängigkeit von Kettenlänge und Temperatur auftretenden vielfältigen Aggregatstrukturen wurden vor allem durch Kleinwinkel-Neutronenstreuung in ihrer Größe und Form charakterisiert und mittels Elektronenmikroskopie visualisiert. Es konnte eingehend gezeigt werden, dass die formierten Aggregate eine mit dem Zerfall der Nanofasern und dem Verlust der Geleigenschaften in Verbindung gebrachte Faser-Mizell-Umwandlung und eine weitere Mizell-Mizell-Umwandlung, welche mit einer erneuten Zunahme der Mobilität der Bolalipidmoleküle verbunden war, durchliefen.

Systematische Modifikationen im Bereich der Kopfgruppenstruktur der Bolaamphiphile führten im nächsten Schritt zur Darstellung der homologen Reihe der Polymethylen-1, ω -bis-(phosphodimethylethanolamine) mit einer Alkylkettenlänge von 22 bis 34 Kohlenstoffatomen. Dabei wurde durch die Einführung der Phosphodimethylethanolamin-Kopfgruppe der Zugang zu neuartigen pH-sensitiven Bolaamphiphilen ermöglicht, welche in neutralem und schwach saurem Medium eine den Bis(phosphocholinen) analoge zwitterionische Kopfgruppenstruktur aufwiesen und ebenfalls ein Hydrogel ausbildeten.

Die physiko-chemischen Charakterisierungen in wässriger Suspension bei pH 5 zeigten, den Bis(phosphocholinen) analog, ein temperatur- und kettenlängenabhängiges Aggregationsverhalten. Die im Vergleich zu den Bis(phosphocholinen) ausnahmslos höheren Umwandlungstemperaturen können auf den stabilisierenden Effekt der Wasserstoffbrückenbindungen zurückgeführt werden. Für die Bis(phosphodimethylethanolamine) mit einer Alkylkettenlänge von 28 und mehr Kohlenstoffatomen konnte außerdem eine zusätzliche Faser-Faser-Umwandlung identifiziert werden. Die nach dieser Umwandlung gebildeten, über Wasserstoffbrücken stabilisierten Fasern waren durch einen erhöhten Anteil an *gauche*-Konformeren innerhalb der Alkylkette gekennzeichnet.

Ferner konnte gezeigt werden, dass eine durch Erhöhung des pH-Wertes induzierte Deprotonierung der Stickstoffatome der Bis(phosphodimethylethanolamine) nicht nur die Ausbildung stabiler Fasern sondern auch die Formierung eines Hydrogels verhinderte.

Sowohl mit der homologen Reihe der Bis(phosphocholine) als auch der Bis(phosphodimethylethanolamine) steht nunmehr ein umfangreiches Substanzrepertoire zur Verfügung, welches die Bildung innovativer, temperaturabhängiger und pH-sensitiver Hydrogele erlaubt. Die Gel-Sol-Übergangstemperatur kann dabei durch die Wahl der Kettenlänge der Bolaamphiphile in Schritten von ca. 10 K eingestellt werden, wobei durch Mischen von Bis(phosphocholinen) unterschiedlicher Kettenlänge diese Umwandlungstemperatur zielgerichtet

feinreguliert werden kann. Dieses Phänomen könnte in Zukunft vielseitige Anwendungen in Bereichen der Pharmazie und Medizin, wie der kontrollierten Wirkstofffreisetzung eröffnen.

Im Ergebnis der weiteren Verkleinerung der Kopfgruppe der Bolaamphiphile stand die Synthese des Bis(phosphomonomethylethanolamins). Bedingt durch den geringeren Durchmesser der Kopfgruppe im Vergleich zum Kopfgruppenquerschnitt der zuvor synthetisierten und untersuchten Bolaamphiphile war nunmehr eine über hydrophobe Wechselwirkungen und Wasserstoffbrückenbindungen stabilisierte Anordnung von Molekülen des Bis(phosphomonomethylethanolamins) in lamellaren Schichten möglich.

Eine vielversprechende Methode für die Synthese dieses Bis(phosphomonomethylethanolamins) bzw. des analogen Bis(phosphoethanolamins) war die Kupplung von substituierten Cholin- oder Ethanolaminderivaten an adäquate Bis(phosphorsäureester). Die hierfür notwendigen Bis(phosphorsäureester) wurden durch katalytische Hydrogenolyse aus den entsprechenden Bis(phosphorsäuredibenzylestern) erhalten. Diese Hydrierung konnte zudem erfolgreich durch die Wahl eines basischen Zusatzes unterschiedlicher Stärke selektiv hinsichtlich der Abspaltung der Benzylreste gestaltet werden. Die finalen Kupplungsreaktionen wurden jedoch im Rahmen dieser Dissertation nicht vollständig abgeschlossen und bleiben weiterführenden Arbeiten vorbehalten.

Die erfolgreiche Quarternierung mit größeren Aminen ergab weitere, kopfgruppenmodifizierte Bolaamphiphile, wobei die Ausbeute mit zunehmender sterischer Beanspruchung der verwendeten Amine in Verbindung mit einem erschwerten nucleophilen Austausch der Bromatome sank. Die kalorimetrischen Untersuchungen in wässriger Volumenphase zeigten, dass die zunehmende Größe der Kopfgruppen zu einer Destabilisierung der gebildeten Nanofasern führte, wohingegen die zusätzliche Einführung einer Hydroxygruppe einen stabilisierenden Effekt auf die sich ausbildenden Faserstrukturen ausübte.

Einhergehend mit der Einführung von funktionellen Gruppen in die Kopfstruktur der Bolaamphiphile bot sich die Möglichkeit für Folgereaktionen. Innerhalb dieser stellte sich die Click-Reaktion an Propinyl-modifizierten Bolaamphiphilen als sehr wirkungsvolle Methodik heraus, um weitere, größere Moleküle, wie Fluoreszenzmarker, an die Kopfstruktur anzuknüpfen. Des Weiteren konnte eine freie Hydroxygruppe in der Kopfgruppe der Bis(phosphocholine) mittels aktivierter Säurederivate verestert werden. Dies führte im Ergebnis zu Liponsäure-modifizierten Bolaamphiphilen mit schwefelhaltigen Kopfgruppenstrukturen, die in Untersuchungen zur Fixierung von Gold-Nanopartikeln eine höhere Beladungsdichte im Vergleich zu nicht-modifizierten Bolaamphiphilen aufwiesen. Die in der Arbeit vorgestellten neuen wasserlöslichen Matrizen für die eindimensionale Orientierung von Gold-Nanopartikel könnten somit für Anwendungen in Bereichen der Nano-Optoelektronik zur Weiterentwicklung zur Verfügung stehen.

Den Modifikationen in den Kopfgruppen folgten Variationen in der Kettenstruktur der Bolaamphiphile – im Speziellen zu schwefel- und sauerstoffmodifizierten Bolalipiden führend. Die physiko-chemischen Untersuchungen belegten dabei eindrucksvoll den Einfluss dieser heteroatomaren Änderungen innerhalb der Alkylkette auf das Aggregationsverhalten der Bolaamphiphile und die Relevanz langer Kohlenstoffketten für die Ausbildung stabiler Nanofasern. Mit der Einführung von Diacetylengruppen innerhalb der langen Alkylkette wurde ein Zugang zu neuartigen Bolaamphiphilen geschaffen, welche unter Einwirkung von ultravioletter Strahlung polymerisierten. Fortführende Versuche sollten die Möglichkeiten dieser diacetylenmodifizierten Bolaamphiphile zur Ausbildung thermostabiler Hydrogele aufzeigen.

Zusammenfassend liefern die der Promotionsschrift zugrunde liegenden Erkenntnisse einen essentiellen Beitrag für die effektive Synthese von einkettigen, symmetrischen Bolaamphiphilen mit vielfältigen Kopf- und Kettenstrukturen. Die physiko-chemischen Untersuchungen unter Einbezug moderner Methoden, wie der Neutronen-Kleinwinkelstreuung, tragen dabei maßgeblich zum Verständnis des komplexen Zusammenhangs zwischen Veränderungen in der chemischen Struktur der Bolaamphiphile und den entsprechend dazu ausgebildeten Aggregatstrukturen bei.

Die Ergebnisse der vorliegenden Schrift bieten mannigfaltige Ansätze für zukünftige Arbeiten. Dabei sollten an erster Stelle die Entwicklung eines Syntheseansatzes für polymerisierbare, schwefelhaltige Bolaamphiphile und der Ausbau der Kupplungsreaktionen stehen. Einen erheblichen Gewinn könnte auch die Einführung einer freien Aminogruppe in die Kopfgruppenstruktur der Bolaamphiphile bringen, gleichsam dadurch einen großen Spielraum für Folgereaktionen eröffnend. Weiterführende physiko-chemische Charakterisierungen aller bisher und zukünftig auftretenden Aggregatstrukturen unter zusätzlicher Einbeziehung der teildeutierten Bolaamphiphile könnten weitere Zusammenhänge zwischen chemischer Gestalt und zugehöriger Aggregatstruktur eluzidieren.

5 EXPERIMENTELLES

5.1 ANALYSEMETHODEN

Chromatographie

- Dünnschichtchromatographie (DC)

Die Dünnschichtchromatographie diente zur Kontrolle des Reaktionsverlaufs sowie der Reinheit von isolierten Zwischen- und Endprodukten. Als Trägermaterial kamen Fertigplatten der Firma *Merck* (Darmstadt, Deutschland) zum Einsatz, deren stationäre Phase aus Kieselgel 60 F₂₅₄ bestand. Die Substanzen wurden in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst, mittels einer Kapillare dünn aufgetragen und in einer Chromatographiekammer unter Kammerfüllung entwickelt. Als mobile Phase wurden Standardlaufmittel folgender Zusammensetzung (V/V) verwendet:

- | | |
|----------------------------------|--|
| (A) Heptan, | (E) Chloroform/Diethylether 1/1, |
| (B) Heptan/Diethylether 8/2, | (F) Chloroform/Methanol/Ammoniak 50/50/5, |
| (C) Chloroform/Heptan 6/4, | (G) Chloroform/Methanol/Ammoniak 50/50/10, |
| (D) Chloroform/Diethylether 8/2, | (H) Chloroform/Methanol/Ammoniak 50/50/15. |

Die Detektion der Chromatogramme erfolgte nach Trocknung mit:

- UV-Licht der Wellenlänge 254 nm bzw. 366 nm.
- Brom/Methanol-Lösung zur Detektion ungesättigter Verbindungen.
- Bromthymolblau-Lösung im Falle der nicht-phosphorhaltigen Verbindungen. Mit Bromthymolblau ließen sich bereits Spuren von Verbindungen mit lipophilem Charakter nachweisen. Die Empfindlichkeit konnte hier durch Bedampfen mit Ammoniak erhöht werden.
- Molybdato-Phosphat-Spray im Falle der phosphorhaltigen Verbindungen.¹¹¹ In Abhängigkeit von der Konzentration erschienen dunkelblaue bis grünblaue Flecke.

Die angegebenen R_F-Werte wurden nicht korrigiert.

- Säulenchromatographie

Die Säulenchromatographie diente zur Trennung und Reinigung der Zwischen- und Endprodukte. Als Trennmittel kam Kieselgel 60 der Firma *Merck* mit einer Korngröße von 0.063 – 0.200 mm für die drucklose Chromatographie bzw. Kieselgel 60 mit einer Korngröße von 0.040 – 0.063 mm für die Flash-Chromatographie zum Einsatz. Als Elutionsmittel dienten Heptan, Chloroform sowie Heptan/Diethylether-, Chloroform/Diethylether-, Chloroform/Methanol- und Chloroform/Methanol/Wasser-Mischungen unterschiedlicher Zusammensetzung, wobei die Polarität diskontinuierlich erhöht wurde. Die Detektion erfolgte durch Dünnschichtchromatographie.

- MPLC

Die MPLC diente vorwiegend zur Trennung und Reinigung der Endprodukte. Als Trennmittel kam Kieselgel 60 der Firma *Merck* mit einer Korngröße von 0.040 – 0.063 mm zum Einsatz. Die Säulen wurden mittels eines *Cartriger C-670* der Firma *Büchi* befüllt. Die Probensammlung erfolgte über einen *Fraction Collector C-660* (*Büchi*); als Pumpe diente das *Pump Module C-601* und der *Pump Manager C-615* (*Büchi*). Als Elutionsmittel kamen Chloroform, Heptan sowie Chloroform/Heptan- und Chloroform/Methanol/Wasser-Mischungen unterschiedlicher Zusammensetzung zum Einsatz, wobei die Polarität diskontinuierlich erhöht wurde. Die Bedingungen hinsichtlich der Flussrate und die Zusammensetzung der Elutionsmittel wurden dem jeweiligen Trennproblem angepasst. Das Injektionsvolumen betrug je nach Löslichkeit des Produkts 5 – 15 ml. Die Detektion der Endprodukte erfolgte durch DC-Untersuchungen der einzelnen Fraktionen.

Schmelzpunktbestimmung

Die Bestimmung der Schmelzbereiche erfolgte einerseits an einem *Boetius*-Heiztischmikroskop (a) und zum anderen an einem Schmelzpunktbestimmungsgerät *SG 2000* (b) der Firma *HWS Laboratoriumstechnik* (Mainz, Deutschland). Die ermittelten Werte wurden nicht korrigiert.

Elementaranalyse (EA)

Die Kohlenstoff-, Wasserstoff-, Stickstoff- und Schwefelanalysen wurden an einem *CHNS-932* Gerät der Firma *Leco-Corporation* (St. Joseph, Michigan, USA) im automatischen Mikroverfahren durchgeführt. Der Halogengehalt wurde im Halbmikroverfahren durch Verbrennen der Substanz am Platinkontakt in reinem Sauerstoff und anschließender Titration mit Quecksilbernitrat gegen Diphenylcarbazid ermittelt.

Massenspektrometrie (MS)

- Elektronenstoß-Ionisation

Die Aufnahme der Massespektren erfolgte an einem *AMD 402* (70 eV) der Firma *AMD Intecta GmbH* (Harpstedt, Deutschland).

- ESI-MS

Die Probe wurde in einem geeignetem Lösungsmittel gelöst, mittels einer Spritzenpumpe (*Havard Apparatus 22*) über das ESI-Interface in das Ionenfallen-Massenspektrometer *Finnigan MAT SSQ 710 C* eingesprüht (*Thermo Separation Products*, San José, USA bzw. *Thermoquest*, Egelsbach, Deutschland) und vermessen. Die Ionisation wurde dabei im Elektronenspray bei 4.5 kV positiv und negativ durchgeführt. Das Gerät verfügt über eine auf 200 °C beheizbare Kapillare und weist eine Flussrate von 20 µl/min auf. Zum Lösen der Proben wurde ein Lösungsmittelgemisch aus Chloroform, Methanol und Wasser unterschiedlicher Zusammensetzung verwendet.

- GC-MS

Die Aufnahme der GC-MS-Spektren wurde durch Kombination der Geräte der Firma *Hewlett-Packard HP 5890 II* und *MS 5971 A* durchgeführt. Das GC-Gerät besitzt eine Säule mit DB5 30 m × 0,25 mm (Innendurchmesser) × 0,25 µm (Innenbeschichtung). Die Temperatur betragen am Injektor 250 °C und am Detektor 280 °C.

- HR-ESI-MS

Die hochauflösende Massenspektrometrie diente zur Bestimmung des Deuteriumgehaltes der teil-deuterierten Endprodukte. Zum Einsatz kam ein Hybridmassenspektrometer vom Typ *Q-TOF-2* (*Waters/Micromass*, Manchester, UK).

NMR-Spektroskopie

Die ¹H-NMR, ²H-NMR und ¹³C-NMR Spektren wurden an einem *Varian Gemini 2000* bzw. an einem *Varian Inova 500* aufgenommen. Als Lösungsmittel wurden deuteriertes Chloroform bzw. deuterierte Chloroform/Methanol-Mischungen verwendet, die zugleich als innerer Standard dienten. Für die ²H-NMR-Messung wurden nicht deuterierte Lösungsmittel verwendet. Die Messfrequenzen der einzelnen Kerne sowie eine von 27 °C abweichende Messtemperatur sind in den jeweiligen Übersichten der experimentellen Daten angegeben. Die Auflistung der chemischen Verschiebungen δ, angegeben in ppm, beziehen sich für Signale mit definierten Multiplizitäten (d – Dublett, t – Triplett, quar – Quartett, quin – Quintett) auf deren Symmetrieachse unter Angabe der Kopplungskonstant J in Hz. Im Falle eines Multipletts (m) wird der Bereich der Signale angegeben. Ggf. werden Kombinationen von Multiplizitäten wie dd (Dublett vom Dublett) verwendet. Unscharfe Signale mit einer scheinbar geringeren Multiplizität sind mit Anführungszeichen gekennzeichnet.

pK_S-Wert-Bestimmung

Die potentiometrische Bestimmung der pK_S-Werte erfolgt an einem *PCA 101* Gerät der Firma *Sirius* (London, England).

5.2 PHYSIKO-CHEMISCHE METHODEN

Die physiko-chemischen Untersuchungen wurden in Kooperation mit Dr. Annette Meister, Arbeitsgruppe Prof. Dr. habil. Alfred Blume, Institut für Chemie der Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg durchgeführt.

Probenpräparation

Die entsprechende Menge an reinem Bolaphospholipid wurde in Wasser bzw. D₂O suspendiert und bis zum vollständigen Lösen auf 80 °C erhitzt und gevortext. Für Untersuchungen

an Mischungen von Bolaamphiphilen wurden diese gemeinsam in einem geeigneten organischen Lösungsmittel gelöst, eingeengt, im Vakuum getrocknet und in Wasser bzw. D₂O aufgenommen.

Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Die DSC-Messungen wurden an einem *MicroCal VP-DSC* der Firma *MicroCal* (Northampton, USA) durchgeführt. Die Probenlösungen ($c = 1$ mg/ml) wurden, ebenso wie das Wasser für die Referenzzelle, vor jeder Messung unter Vakuum entgast. Die Heizrate betrug 20 bzw. 60 K/h und die Messungen wurden in einem Temperaturintervall von 2 bis 95 °C durchgeführt. Um die Reproduzierbarkeit zu gewährleisten, wurden drei aufeinander folgende Messungen von jeder Probe aufgenommen. Das Referenz-Thermogramm (Wasser/Wasser-Basislinie) wurde vom jeweiligen Mess-Thermogramm subtrahiert. Die Auswertung der DSC-Messungen erfolgte mittels der *MicroCal ORIGIN 7.0* Software.

Transmission Electron Microscopy (TEM)

Die cryo-TEM-Aufnahmen wurden in Kooperation mit G. Karlsson und Prof. Dr. M. Almgren, Institut für Physikalische und Analytische Chemie der Uppsala Universität, Schweden an einem *Zeiss 902 A* Instrument (80 kV) durchgeführt. Die Präparation der Proben erfolgte unter kontrollierten Temperatur- und Feuchtigkeitsbedingungen. Hierzu wurde ein Tropfen der Probenlösung ($c = 1$ mg/ml) auf einem EM-Netz, welches mit einem perforierten Polymerfilm beschichtet ist, platziert und die überschüssige Flüssigkeit mit einem Filterpapier entfernt. Der erhaltene dünne Film der Probenlösung, welcher die Löcher des Polymerfilmes überspannte, wurde durch plötzliches Abschrecken in flüssigem Ethan verglast. Die präparierten Proben wurden während der gesamten Dauer der mikroskopischen Untersuchung unter 108 K gehalten.

Die negativ-kontrastierten, elektronenmikroskopischen Aufnahmen wurden in Zusammenarbeit mit Dr. G. Hause, Biozentrum der Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg erhalten. Die Präparation der Proben erfolgte unter kontrollierten Temperaturbedingungen. Hierzu wurden 5 µl der Probenlösung auf ein Kupfernetz, welches mit einem Formvar-Film beschichtet ist, gegeben. Nach einer Minute Inkubationszeit wurde die überschüssige Flüssigkeit mit einem Filterpapier entfernt und 5 µl einer wässrigen Uranylacetat-Lösung hinzugefügt, welche wiederum nach einer Minute entfernt wurde. Die Aufnahme der getrockneten Proben erfolgte an einem *Zeiss EM 900*.

Small Angle Neutron Scattering (SANS)

Die Kleinwinkel-Neutronenstreu-Experimente wurden am *SANS-I* Instrument des *FRG1* Forschungsreaktors im GKSS Forschungszentrum, Geesthacht unter der Leitung von Dr. V. M. Garamus durchgeführt. Hierbei wurden 4 Probe-Detektor-Abstände (im Bereich 0.7 bis 9.7 m) untersucht, um die vollständige Spannweite des Streuvektors q (0.005 bis 0.25 Å⁻¹) zu

erfassen. Der Neutronenfluss betrug $2 \cdot 10^8 \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$; die Wellenlänge der Neutronen betrug 8.1 Å. Die Messungen erfolgten unter isothermen Bedingungen ($\Delta T = 0.5 \text{ K}$) in einem Temperaturbereich zwischen 10 und 70 °C. Die in D₂O präparierten Proben der Bolaamphiphile wurden in Quarzzellen (Hellma, Müllheim, Deutschland) mit einer Schichtdicke von 5 mm gefüllt und vermessen. Die Rohdaten wurden unter Benutzung konventioneller Prozeduren¹⁸¹ vom Hintergrund des Lösungsmittels und der Probenzelle korrigiert. Die erhaltenen zweidimensionalen, isotropen Streuspektren wurden gemittelt, in eine Absolutwertskala überführt¹⁸¹ und auf die Konzentration c des Bolaamphiphils normiert.

Polymerisierung / UV/VIS-Spektroskopie

Die wässrigen Proben der polymerisierbaren Bolaamphiphile wurden in einer Quarzküvette (Schichtdicke 1 cm) mit einer Quecksilber-Niederdruck-UV-Lampe (254 nm, 15 W) unter kontrollierten Temperaturbedingungen bestrahlt. Durch vorsichtiges Rühren während der Bestrahlung wurde eine gleichmäßige Durchmischung gewährleistet. Die sich anschließenden UV-VIS-spektroskopischen Untersuchungen wurden an einem HP 84524 bzw. an einem HP 8453 Spektrometer mit temperierbarer Probenhalterung in einem Temperaturbereich zwischen 2 und 90 °C durchgeführt. Von den erhaltenen Spektren wurde das Lösungsmittelspektrum subtrahiert und die Daten mittels der *MicroCal* ORIGIN 7.0 Software ausgewertet.

5.3 VERWENDETE CHEMIKALIEN

Alle eingesetzten Lösungsmittel wurden gereinigt und getrocknet¹⁸² sowie unmittelbar vor Gebrauch frisch destilliert.

Kommerziell erworbene Substanzen

Falls nichts anderes angegeben, wurden die Chemikalien von *Sigma-Aldrich* bezogen und unverändert eingesetzt.

Allylbromid	11-Bromundec-1-en
<i>N</i> -Allyl- <i>N,N</i> -dimethylamin (<i>Fluka</i>)	11-Bromundecan-1-ol, 98 %
2-Aminoethanol, 99.5+ %	Bromwasserstoff, 48 %
Azidomethylphenylsulfid, 95 %	<i>n</i> -Butyllithium in Hexan, 1.6M
Bis(2,2,2-trichlorethyl)phosphorsäurechlorid, 98 %	2-Chlor-2-oxo-1,3,2-dioxaphospholan
1-Bromdocosan	2-Chlorethylmethylsulfid, 97 %
2-Bromethanol (<i>Fluka</i>)	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure (<i>Fluka</i>)
8-Bromoct-1-en	3-Chlorpropanthiol, 98 %
1-Bromoctadecan	Cholinchlorid, 99+ %
1-Bromtridecan	1,3-Diaminopropan, 99 %

Dibenzyl- <i>N,N</i> -diisopropylphosphoramidit	Methyldichlorphosphat, 85 %
1,10-Dibromdecan	Natriumascorbat, 99 % (<i>Fluka</i>)
1,12-Dibromdodecan, 98 %	Natriumazid (<i>Merck-Schuchardt</i>)
1,12-Dibromdodecan- d_{24} (<i>CDN-Isotopes</i>)	Natriumhydrid 60 % in Mineralöl
1,7-Dibromheptan	Natriumiodid (<i>Carl Roth GmbH</i>)
1,6-Dibromhexan	Natriumtetraphenylborat
1,9-Dibromnonan	Octa-1,7-dien, 98 %
1,8-Dibromoctan	Octan-1,8-diol
1,5-Dibrompentan	Octan-1,8-dithiol, 97+ %
<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid, 99 %	Oxalsäuredichlorid
Diethylamin (<i>Fluka</i>)	Palladium auf Aktivkohle 10 %
3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyran, 97 %	Palladium auf Aktivkohle 5 %
1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i>)- pyrimidinon, 97.5 %	Palladiumhydroxid auf Aktivkohle 20 % (<i>Acros Organics</i>)
Dimethylamin-Lösung, ethanolisch 5.6M (<i>Fluka</i>)	Paraformaldehyd
2-(Dimethylamino)ethanthiol – Hydrochlorid, 95 %	Pentadec-1-in, 97 % (<i>Fluka</i>)
2-Dimethylaminoethanol, 99.5 %	15-Pentadecanolid, 98 %
4-Dimethylaminopyridin (<i>Merck-Schuchardt</i>)	Phosphoroxchlorid
<i>N,N</i> -Dimethylethylendiamin, 98 % (<i>Fluka</i>)	Platin(IV)oxid
<i>N,N</i> -Dimethyl- <i>N</i> -ethylamin	Prop-2-in-1-ol, Propargylalkohol, 99 % (<i>Fluka</i>)
<i>N,N</i> -Dimethyl- <i>N</i> -propinylamin, 97 %	Pyridiniumtosylat, 98 %
Diphenylphosphorsäurechlorid	Tetradec-1-in
Disiamylboran	Tetradecandisäure, 99 %
Dodecandisäure, 99 %	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylendiamin, 99 %
Ethylmagnesiumchlorid in THF, 2M	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylpropylendiamin, 99+ %
Hexa-1,5-dien, 95 % (<i>Fluka</i>)	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumiodid
16-Hexadecanolid, 97 %	1 <i>H</i> -Tetrazol (<i>Fluka</i>)
Kalium- <i>tert</i> -butylat, 95 %	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure (<i>Fluka</i>)
Kupfer(II)acetat - Monohydrat, 99 % (<i>Fluka</i>)	<i>p</i> -Toluolsulfonsäurechlorid, 98 %
Kupfer(II)chlorid, 99.999 %	Tridecandisäure, 94 %
(±)- α -Liponsäure, 99 %	2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonsäure- chlorid, 97 %
Lithiumbromid, 99+ %	Trimethylamin-Lösung, ethanolisch 4.2M (<i>Fluka</i>)
Lithiumchlorid, 99.99+ %	Triphenylphosphin (<i>Fluka</i>)
Lithiumdraht, 99.9 % in Mineralöl	
2-Mercaptoethanol	
Methansulfonsäurechlorid	
Methylamin-Lösung, ethanolisch 8M (<i>Fluka</i>)	

5.4 SYNTHESEVORSCHRIFTEN

Verbindungen, welche nachfolgend mit (†) gekennzeichnet sind, wurden im Rahmen einer Diplomarbeit im Arbeitskreis von Prof. Dr. habil. Bodo Dobner synthetisiert.

5.4.1 SYNTHESE DER AUSGANGSVERBINDUNGEN

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

16-Hydroxyhexadecansäuremethylester – 34

34 wird aus 16-Hexadecanolid **32** nach einer Vorschrift von CUNDY⁹¹ dargestellt und ohne weitere Reinigung verwendet; ESI-MS: 288.2 [$M^+ + H$], 309.5 [$M^+ + Na$].

15-Hydroxypentadecansäuremethylester – 35

35 wird aus 15-Pentadecanolid **33** nach einer Vorschrift von CUNDY⁹¹ dargestellt und ohne weitere Reinigung verwendet; ESI-MS: 273.4 [$M^+ + H$], 295.4 [$M^+ + Na$].

16-Bromhexadecansäuremethylester – 36

36 wird aus 16-Hydroxyhexadecansäuremethylester **34** nach einer Vorschrift von MORI⁹² hergestellt und durch Säulenchromatographie mittels eines Heptan/Chloroform-Gradienten steigender Polarität gereinigt.

15-Brompentadecansäuremethylester – 37

37 wird aus 15-Hydroxypentadecansäuremethylester **35** nach einer Vorschrift von MORI⁹² hergestellt und durch Säulenchromatographie mittels eines Heptan/Chloroform-Gradienten steigender Polarität gereinigt.

Die Überführung der ω -Bromester **36** und **37** in die entsprechenden ω -Bromalkohole (16-Bromhexadecan-1-ol **47**, 15-Brompentadecan-1-ol **48**) erfolgt nach einer Vorschrift von SALMON-LEGAGNEUR⁹³ durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in abs. Diethylether bei 0 °C, um die Reduktion des Bromatoms zu vermeiden. Die erhaltenen Bromalkohole werden ohne weitere Reinigung weiter verwendet.

Tetradecan-1,14-diol – 44

44 wird aus Tetradecandisäure **38** durch Veresterung mit Methanol/Schwefelsäure und anschließender Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in abs. Diethylether erhalten und ohne weitere Reinigung verwendet; ESI-MS: 231.5 [$M^+ + H$], 253.5 [$M^+ + Na$].

Tridecan-1,13-diol – 45

45 wird aus Tridecandisäure **39** durch Veresterung mit Methanol/Schwefelsäure und anschließender Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in abs. Diethylether erhalten und ohne weitere Reinigung verwendet; ESI-MS: 217.3 [$M^+ + H$], 239.4 [$M^+ + Na$].

Dodecan-1,12-diol – 46

46 wird aus Dodecandisäure **40** durch Veresterung mit Methanol/Schwefelsäure und anschließender Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in abs. Diethylether erhalten und ohne weitere Reinigung verwendet; ESI-MS: 203.5 [$M^+ + H$], 225.6 [$M^+ + Na$].

14-Bromtetradecan-1-ol – 49

49 wird aus Tetradecan-1,14-diol **44** nach einer Vorschrift von KANG⁹⁴ dargestellt und ohne weitere Reinigung verwendet. Die experimentellen Daten stimmen mit der Literatur überein.

13-Bromtridecan-1-ol – 50

50 wird aus Tridecan-1,13-diol **45** nach einer Vorschrift von KANG⁹⁴ dargestellt und ohne weitere Reinigung verwendet. Die experimentellen Daten stimmen mit der Literatur überein.

12-Bromdodecan-1-ol – 51

51 wird aus Dodecan-1,12-diol **46** nach einer Vorschrift von KANG⁹⁴ dargestellt und ohne weitere Reinigung verwendet. Die experimentellen Daten stimmen mit der Literatur überein.

Einführung der THP-Schutzgruppe

Die Darstellung der ω -Brom-1-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]alkane **53-58** erfolgt aus den entsprechenden ω -Bromalkoholen **47-52** in Anlehnung an die von MIYASHITA⁹⁵ beschriebene Vorschrift. Hierzu wird eine Lösung des ω -Bromalkohols **47-52** (50 mmol) in abs. Methylchlorid (150 ml) mit frisch destilliertem 3,4-Dihydro-2H-pyran (7.6 g, 90 mmol) sowie katalytischen Mengen an Pyridiniumtosylat versetzt und für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird Wasser (150 ml) hinzugefügt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Methylchlorid (2× 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie mittels eines Heptan/Diethylether-Gradienten steigender Polarität.

16-Brom-1-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexadecan – 53

53 wurde aus 16-Bromhexadecan-1-ol **47** (16.1 g) dargestellt. Die experimentellen Daten stimmen mit der Literatur überein.

15-Brom-1-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]pentadecan – 54

54 wurde aus 15-Brompentadecan-1-ol **48** (15.4 g) dargestellt. Die experimentellen Daten stimmen mit der Literatur überein.

14-Brom-1-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tetradecan – 55

55 wurde aus 14-Bromtetradecan-1-ol **49** (14.7 g) dargestellt. Die experimentellen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁸³

13-Brom-1-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tridecan – 56

56 wurde aus 13-Bromtridecan-1-ol **50** (14.0 g) dargestellt. Die experimentellen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁸⁴

12-Brom-1-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]dodecan – 57

57 wurde aus 12-Bromdodecan-1-ol **51** (13.3 g) dargestellt. Die experimentellen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁸⁴

11-Brom-1-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]undecan – 58

58 wurde aus kommerziell erhältlichem 11-Bromundecan-1-ol **52** (12.6 g) dargestellt. Die experimentellen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁸⁴

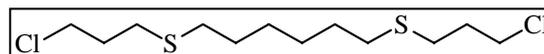
5.4.1.2 Darstellung schwefelhaltiger 1,ω-Dichloralkane durch Photoaddition

In einem ausgeheizten Quarzglaskolben werden unter Argonatmosphäre 3-Chlorpropanthiol **128** (2.5 g, 22,6 mmol) und das entsprechende, endständige Dien **126** bzw. **127** (10 mmol) in abs. Tetrachlorkohlenstoff (10 ml) gelöst und für 3 h mit einer Quecksilber-Niederdruck-UV-Lampe der Wellenlänge 254 nm bestrahlt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz mit Chloroform (100 ml) verdünnt, mit KOH-Lösung (2× 50 ml, 5 %) sowie mit Wasser (50 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Die Reinigung erfolgt über Säulenchromatographie unter Argonatmosphäre mittels eines Heptan/Diethylether-Gradienten steigender Polarität. Bei den Produkten handelt es sich um klare, farblose Flüssigkeiten.

1,14-Dichlor-4,11-dithiatetradecan – 129 (C₁₂H₂₄S₂Cl₂ – 303.36 g/mol)

Ausbeute: 94 % (2.85 g)

R_f: LM B: 0.50



MS: m/z: 304 [19 %, M⁺ Isotopenpeak], 302 [27 %, M⁺], 225 [16 %, M⁺ – C₃H₆Cl], 193 [67 %, M⁺ – SC₃H₆Cl]

EA: ber. C 47.51, H 7.98, S 21.14, Cl 23.37
gef. C 47.32, H 8.14, S 20.88, Cl 22.69

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 1.35–1.42 (m, 4 H, –S(CH₂)₂(CH₂)₂(CH₂)₂S–), 1.54–1.61 (m, 4 H, –SCH₂CH₂(CH₂)₂CH₂CH₂S–), 2.01 (quin, ³J_{CH₂/CH₂} = 6.6 Hz, 4 H, 2×

ClCH₂CH₂CH₂S–), 2.49 (t, ³J_{CH₂/CH₂} = 7.1 Hz, 4 H, –SCH₂(CH₂)₄CH₂S–), 2.64 (t, ³J_{CH₂/CH₂} = 7.1 Hz, 4 H, ClCH₂CH₂CH₂S–), 3.63 ppm (t, ³J_{CH₂/CH₂} = 6.6 Hz, 4 H, ClCH₂CH₂CH₂S–)

1,16-Dichlor-4,13-dithiahexadecan – 130 (C₁₄H₂₈S₂Cl₂ – 331.41 g/mol)

Ausbeute: 79 % (2.61 g)



R_f: LM B: 0.51

MS: m/z: 332 [13 %, M⁺ Isotopenpeak], 330 [19 %, M⁺], 253 [14 %, M⁺ – C₃H₆Cl], 221 [79 %, M⁺ – SC₃H₆Cl]

EA: ber. C 50.74, H 8.52, S 19.35, Cl 21.40
gef. C 50.62, H 8.59, S 18.97, Cl 21.02

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 1.25–1.41 (m, 8 H, –S(CH₂)₂(CH₂)₄(CH₂)₂S–), 1.52–1.60 (m, 4 H, –SCH₂CH₂(CH₂)₄CH₂CH₂S–), 2.01 (quin, ³J_{CH₂/CH₂} = 6.6 Hz, 4 H, 2 × ClCH₂CH₂CH₂S–), 2.49 (t, ³J_{CH₂/CH₂} = 7.1 Hz, 4 H, –SCH₂(CH₂)₆CH₂S–), 2.64 (t, ³J_{CH₂/CH₂} = 7.1 Hz, 4 H, ClCH₂CH₂CH₂S–), 3.63 ppm (t, ³J_{CH₂/CH₂} = 6.6 Hz, 4 H, ClCH₂CH₂CH₂S–)

5.4.2 SYNTHESE LANGKETTIGER KOHLENSTOFF-GRUNDGERÜSTE

5.4.2.1 Darstellung der 1,ω-Diene

Methode A: Synthese langkettiger 1,ω-Diene mittels GRIGNARD-Bis-Kupplung von ω-Bromalkenen mit 1,ω-Dibromalkanen

Eine Lösung des ω-Bromalkens **1** resp. **7** (60 mmol) in abs. Diethylether (50 ml) wird langsam unter kräftigem Rühren und unter Argonatmosphäre zu Magnesiumspänen (2.1 g, 85 mmol) hinzugegeben. Nachdem die exotherme Reaktion abgeklungen ist, wird die Mischung für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Im Anschluss wird das überschüssige Magnesium mittels inerter Filtration entfernt und die erhaltene GRIGNARD-Lösung bei 10 °C und vermindertem Druck eingeeengt. Nach Zugabe von abs. THF (180 ml) wird die Lösung auf 0 °C bis –5 °C abgekühlt und eine frisch dargestellte Dilithiumtetrachlorocuprat(II)-Lösung (3.5 ml, 0.1 M Lösung in THF) eingespritzt. Zu dieser Mischung wird eine Lösung des 1,ω-Dibromalkans **3**, **8-12** resp. **73** (20 mmol) in abs. THF (20 ml) bei 0 °C hinzugegeben. Nach 3 h bei 0 °C wird der Ansatz mit Diethylether (100 ml) und kalt-gesättigter NH₄Cl-Lösung (150 ml) verdünnt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Diethylether (50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Zur Abtrennung der polaren Bestandteile wird der Rückstand in trockenem Heptan aufgenommen und über Kieselgel (100 g, 0.063 – 0.200 mm) filtriert. Zur Abtrennung der kurzkettigen Nebenprodukte wird der Rückstand in abs. THF/Diethylether (100 ml, 1/1, V/V) gelöst und mit abs. Aceton (ca. 70 ml) versetzt. Der

entstandene Niederschlag wird abfiltriert und über P₂O₅ getrocknet. Im Falle der kurzkettigen Diene **15**, **16** sowie ungeradzahligen Diene **18-20** wird abs. Methanol anstelle des Acetons verwendet.

1,ω-Diene mit geradzahliger Kohlenstoffkette:

Dotriaconta-1,31-dien – 4 (C₃₂H₆₂ – 446.83 g/mol)

4 wurde nach Methode A aus **1** (14.0 g) und **3** (6.0 g) synthetisiert.

Ausbeute: 87 % (7.8 g)

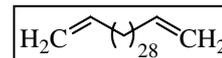
R_f: LMA: 0.60

MS: ESI: 446 [M⁺]

EA: ber. C 86.01, H 13.99

gef. C 86.01, H 13.96

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 1.24–1.28 (m, 48 H, =CHCH₂CH₂(CH₂)₂₄CH₂CH₂CH=), 1.32–1.39 (m, 4 H, =CHCH₂CH₂(CH₂)₂₄CH₂CH₂CH=), 1.99–2.05 (m, 4 H, 2 × H₂C=CHCH₂–), 4.88–5.00 (m, 4 H, 2 × H₂C=), 5.82 ppm (ddt, ³J_{CH/CH₂[E]} = 17.0 Hz, ³J_{CH/CH₂[Z]} = 10.4 Hz, ³J_{CH/CH₂} = 6.6 Hz, 2 H, 2 × =CH–)



Triaconta-1,29-dien – 13 (C₃₀H₅₈ – 418.78 g/mol)

13 wurde nach Methode A aus **1** (14.0 g) und **8** (5.4 g) synthetisiert.

Ausbeute: 80 % (6.7 g)

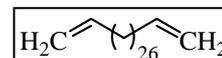
R_f: LMA: 0.59

MS: ESI: 418 [M⁺]

EA: ber. C 86.04, H 13.96

gef. C 86.06, H 13.76

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃: δ = 1.24–1.28 (m, 44 H, =CHCH₂CH₂(CH₂)₂₂CH₂CH₂CH=), 1.33–1.39 (m, 4 H, =CHCH₂CH₂(CH₂)₂₂CH₂CH₂CH=), 1.99–2.04 (m, 4 H, 2 × H₂C=CHCH₂–), 4.89–4.99 (m, 4 H, 2 × H₂C=), 5.81 ppm (ddt, ³J_{CH/CH₂[E]} = 17.0 Hz, ³J_{CH/CH₂[Z]} = 10.4 Hz, ³J_{CH/CH₂} = 6.6 Hz, 2 H, 2 × =CH–)



Octacos-1,27-dien – 14 (C₂₈H₅₄ – 390.73 g/mol)

14 wurde nach Methode A aus **1** (14.0 g) und **9** (4.9 g) synthetisiert.

Ausbeute: 75 % (5.9 g)

R_f: LMA: 0.57

MS: ESI: 390 [M⁺]

EA: ber. C 86.07, H 13.93

gef. C 85.90, H 13.98

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 1.24–1.29 (m, 40 H, =CHCH₂CH₂(CH₂)₂₀CH₂CH₂CH=), 1.33–1.40 (m, 4 H, =CHCH₂CH₂(CH₂)₂₀CH₂CH₂CH=), 1.99–2.05 (m, 4 H, 2 ×



H₂C=CHCH₂–), 4.89–5.00 (m, 4 H, 2× H₂C=), 5.80 ppm (ddt, ³J_{CH/CH₂[E]} = 17.0 Hz, ³J_{CH/CH₂[Z]} = 10.4 Hz, ³J_{CH/CH₂} = 6.6 Hz, 2 H, 2× =CH–)

Hexacosa-1,25-dien – 15 (C₂₆H₅₀ – 362.67 g/mol)

15 wurde nach Methode A aus **7** (11.5 g) und **3** (6.0 g) synthetisiert.

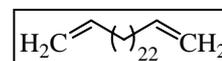
Ausbeute: 82 % (5.9 g)

R_f: LMA: 0.55

MS: ESI: 362 [M⁺]

EA: ber. C 86.10, H 13.90
gef. C 85.95, H 13.88

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃: δ = 1.24–1.28 (m, 36 H, =CHCH₂CH₂(CH₂)₁₈CH₂CH₂CH=), 1.33–1.38 (m, 4 H, =CHCH₂CH₂(CH₂)₁₈CH₂CH₂CH=), 2.00–2.04 (m, 4 H, 2× H₂C=CHCH₂–), 4.89–4.99 (m, 4 H, 2× H₂C=), 5.80 ppm (ddt, ³J_{CH/CH₂[E]} = 17.0 Hz, ³J_{CH/CH₂[Z]} = 10.4 Hz, ³J_{CH/CH₂} = 6.6 Hz, 2 H, 2× =CH–)



Tetracosa-1,23-dien – 16 (C₂₄H₄₆ – 334.62 g/mol)

16 wurde nach Methode A aus **7** (11.5 g) und **8** (5.4 g) synthetisiert.

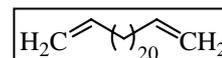
Ausbeute: 78 % (5.2 g)

R_f: LMA: 0.55

MS: ESI: 334 [M⁺]

EA: ber. C 86.14, H 13.86
gef. C 86.08, H 13.91

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 1.23–1.27 (m, 32 H, =CHCH₂CH₂(CH₂)₁₆CH₂CH₂CH=), 1.32–1.39 (m, 4 H, =CHCH₂CH₂(CH₂)₁₆CH₂CH₂CH=), 1.97–2.04 (m, 4 H, 2× H₂C=CHCH₂–), 4.87–4.99 (m, 4 H, 2× H₂C=), 5.80 ppm (ddt, ³J_{CH/CH₂[E]} = 17.0 Hz, ³J_{CH/CH₂[Z]} = 10.4 Hz, ³J_{CH/CH₂} = 6.6 Hz, 2 H, 2× =CH–)



Tetratriaconta-1,33-dien – 74 (C₃₄H₆₆ – 474.89 g/mol)

74 wurde nach Methode A aus **1** (14.0 g) und **73** (6.6 g) synthetisiert.

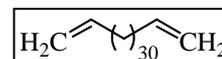
Ausbeute: 77 % (7.3 g)

R_f: LMA: 0.60

MS: ESI: 474 [M⁺]

EA: ber. C 85.99, H 14.01
gef. C 85.91, H 14.07

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 1.24–1.29 (m, 52 H, =CHCH₂CH₂(CH₂)₂₆CH₂CH₂CH=), 1.34–1.37 (m, 4 H, =CHCH₂CH₂(CH₂)₂₆CH₂CH₂CH=), 2.00–2.05 (m, 4 H, 2× H₂C=CHCH₂–), 4.89–5.00 (m, 4 H, 2× H₂C=), 5.81 ppm (ddt, ³J_{CH/CH₂[E]} = 17.0 Hz, ³J_{CH/CH₂[Z]} = 10.4 Hz, ³J_{CH/CH₂} = 6.6 Hz, 2 H, 2× =CH–)



1,ω-Diene mit ungeradzahliger Kohlenstoffkette:

Hentriaconta-1,30-dien – 18 (C₃₁H₆₀ – 432.81 g/mol)

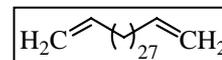
18 wurde nach Methode A aus **1** (14.0 g) und **10** (5.7 g) synthetisiert.

Ausbeute: 75 % (6.5 g)

R_f: LMA: 0.59

MS: ESI: 432 [M⁺]

EA: ber. C 86.03, H 13.97
gef. C 85.92, H 13.91



¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 1.24–1.28 (m, 46 H, =CHCH₂CH₂(CH₂)₂₃CH₂CH₂CH=), 1.32–1.39 (m, 4 H, =CHCH₂CH₂(CH₂)₂₃CH₂CH₂CH=), 1.99–2.05 (m, 4 H, 2 × H₂C=CHCH₂–), 4.89–5.00 (m, 4 H, 2 × H₂C=), 5.81 ppm (ddt, ³J_{CH/CH₂[E]} = 17.0 Hz, ³J_{CH/CH₂[Z]} = 10.4 Hz, ³J_{CH/CH₂} = 6.6 Hz, 2 H, 2 × =CH–)

Nonacosa-1,28-dien – 19 (C₂₉H₅₆ – 404.75 g/mol)

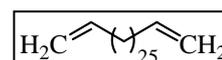
19 wurde nach Methode A aus **1** (14.0 g) und **11** (5.2 g) synthetisiert.

Ausbeute: 72 % (5.8 g)

R_f: LMA: 0.56

MS: ESI: 404 [M⁺]

EA: ber. C 86.05, H 13.95
gef. C 85.82, H 14.07



¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 1.24–1.29 (m, 42 H, =CHCH₂CH₂(CH₂)₂₁CH₂CH₂CH=), 1.33–1.39 (m, 4 H, =CHCH₂CH₂(CH₂)₂₁CH₂CH₂CH=), 1.99–2.05 (m, 4 H, 2 × H₂C=CHCH₂–), 4.89–5.00 (m, 4 H, 2 × H₂C=), 5.80 ppm (ddt, ³J_{CH/CH₂[E]} = 17.0 Hz, ³J_{CH/CH₂[Z]} = 10.4 Hz, ³J_{CH/CH₂} = 6.6 Hz, 2 H, 2 × =CH–)

Heptacosa-1,26-dien – 20 (C₂₇H₅₂ – 376.70 g/mol)

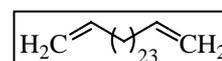
20 wurde nach Methode A aus **1** (14.0 g) und **12** (4.6 g) synthetisiert.

Ausbeute: 70 % (5.3 g)

R_f: LMA: 0.57

MS: ESI: 376 [M⁺]

EA: ber. C 86.08, H 13.92
gef. C 85.93, H 14.10



¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 1.24–1.29 (m, 38 H, =CHCH₂CH₂(CH₂)₁₉CH₂CH₂CH=), 1.33–1.39 (m, 4 H, =CHCH₂CH₂(CH₂)₁₉CH₂CH₂CH=), 1.99–2.05 (m, 4 H, 2 × H₂C=CHCH₂–), 4.89–5.00 (m, 4 H, 2 × H₂C=), 5.80 ppm (ddt, ³J_{CH/CH₂[E]} = 17.0 Hz, ³J_{CH/CH₂[Z]} = 10.4 Hz, ³J_{CH/CH₂} = 6.6 Hz, 2 H, 2 × =CH–)

5.4.2.2 Darstellung der 1, ω -DioleMethode B: Synthese langkettiger 1, ω -Diole durch Hydroborierung und Oxidation der entsprechenden Diene

In einem 250ml-Dreihalskolben werden 40 ml einer Boran-THF-Lösung (1 M) unter Argonatmosphäre auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ herabgekühlt. Eine Lösung von 2-Methylbut-2-en in abs. THF (40 ml, 2 M) wird langsam bei dieser Temperatur hinzugetropft und für weitere 2 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Im Anschluss wird eine Lösung des Diens **4**, **13-20** resp. **74** (10 mmol) in abs. THF (40 ml) bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugetropft und die Mischung für mind. 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die DC-Kontrolle (LM A) die komplette Umsetzung des Diens zeigt, werden für die Aufarbeitung Ethanol (30 ml), NaOH (10 ml, 6 N) und H_2O_2 (20 ml, 30 %) langsam hinzugetropft und der Ansatz für 3 h auf $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird festes K_2CO_3 zum Ansatz hinzugegeben, die organische Phase abgetrennt und der wässrige Rückstand mehrfach mit Diethylether (50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Das weiße, kristalline Rohprodukt wird zur Reinigung mehrfach aus Heptan/Methanol umkristallisiert.

Methode C: Synthese langkettiger 1, ω -Diole über GRIGNARD-Bis-Kupplung von ω -Brom-1-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]alkanen mit 1, ω -Dibromalkanen

Eine Lösung des ω -Brom-1-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]alkans **53-58** (60 mmol) in abs. THF (50 ml) wird langsam unter kräftigem Rühren und unter Argonatmosphäre zu Magnesiumspänen (2.1 g, 85 mmol) hinzugetropft. Nachdem die exotherme Reaktion abgeklungen ist, wird die Mischung für 2 h auf $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhitzt. Im Anschluss wird das überschüssige Magnesium mittels inerter Filtration entfernt, die erhaltene GRIGNARD-Lösung auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und eine frisch dargestellte Dilithiumtetrachlorocuprat(II)-Lösung (3.5 ml, 0.1 M Lösung in THF) eingespritzt. Zu dieser Mischung wird eine Lösung des 1, ω -Dibromalkans **3**, **8**, **9** resp. **75** (20 mmol) in abs. THF (20 ml) bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ hinzugegeben. Nach 3 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird der Ansatz mit Diethylether (100 ml) und kalt-gesättigter NH_4Cl -Lösung (150 ml) verdünnt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Diethylether (50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Zur Abspaltung der THP-Schutzgruppen wird das Rohprodukt des Bis(tetrahydropyranylethers) **59-64**, **76** in trockenem Methanol (100 ml) suspendiert, mit katalytischen Mengen an PyrTos versetzt und für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Der entstehende weiße Niederschlag wird heiß abfiltriert und mehrfach aus Heptan/Methanol umkristallisiert.

Methode D: Synthese langkettiger 1, ω -Diole über GRIGNARD-Mono-Kupplung der ω -Brom-1-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]alkane

Eine Lösung des ω -Brom-1-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]alkans **53-58** (22 mmol) in abs. THF (50 ml) wird langsam unter kräftigem Rühren und unter Argonatmosphäre zu Magnesiumspänen (0.8 g, 33 mmol) hinzugetropfelt. Nachdem die exotherme Reaktion abgeklungen ist, wird der Ansatz für 3 h auf 55 °C erwärmt. Im Anschluss wird das überschüssige Magnesium mittels inerter Filtration entfernt, die GRIGNARD-Lösung auf -5 °C heruntergekühlt und eine frisch dargestellte Dilithiumtetrachlorocuprat(II)-Lösung (3.5 ml, 0.1 M Lösung in THF) eingespritzt. Zu dieser Mischung wird eine Lösung des gleichen ω -Brom-1-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]alkans **53-58** (19 mmol) in abs. THF (50 ml) gegeben und der Ansatz wird für weitere 3 h bei 0 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Diethylether (150 ml) und kalt-gesättigter NH₄Cl-Lösung (150 ml) verdünnt, die organische Phase abgetrennt und der wässrige Rückstand mehrfach mit Diethylether (50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Zur Abspaltung der THP-Schutzgruppen wird das Rohprodukt des Bis(tetrahydropyranylethers) **59-64** in trockenem Methanol (100 ml) suspendiert, mit katalytischen Mengen an PyrTos versetzt und für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Der entstehende weiße Niederschlag wird heiß abfiltriert und mehrfach aus Heptan/Methanol umkristallisiert.

1, ω -Diole mit geradzahlgiger Kohlenstoffkette:

Dotriacontan-1,32-diol – 5 (C₃₂H₆₆O₂ – 482.86 g/mol)

5 wurde nach Methode B aus **4** (4.47 g) und nach Methode D aus **53** (16.62 g) synthetisiert.

Ausbeute: Methode B: 95 % (4.59 g); Methode D: 63 % (5.80 g)

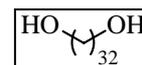
R_f: LM D: 0.18

Fp: a: 115 – 116 °C; b: 114.9 – 115.1 °C

MS: m/z 482 [5 %, M⁺], 446 [19 %, M⁺ – 2 H₂O]

EA: ber. C 79.59, H 13.78
gef. C 79.40, H 13.71

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃: δ = 1.24–1.34 (m, 56 H, HOCH₂CH₂(CH₂)₂₈CH₂CH₂OH), 1.51–1.56 (m, 4 H, HOCH₂CH₂(CH₂)₂₈CH₂CH₂OH), 3.62 ppm (t, ³J_{CH₂/CH₂} = 6.6 Hz, 4 H, 2 × HOCH₂–)



Triacontan-1,30-diol – 21 (C₃₀H₆₂O₂ – 454.81 g/mol)

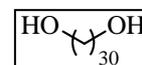
21 wurde nach Methode B aus **13** (4.19 g) und nach Methode D aus **54** (16.05 g) synthetisiert.

Ausbeute: Methode B: 91 % (4.14 g); Methode D: 55 % (4.80 g)

R_f: LM D: 0.18

Fp: a: 112 – 114 °C

MS: m/z 454 [7 %, M⁺], 418 [16 %, M⁺ – 2 H₂O]



EA: ber. C 79.22, H 13.74
gef. C 79.16, H 13.69

$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, CDCl_3 : $\delta = 1.23\text{--}1.34$ (m, 52 H, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{26}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$),
1.52–1.58 (m, 4 H, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{26}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.62 ppm (t, $^3J_{\text{CH}_2/\text{CH}_2} =$
6.6 Hz, 4 H, $2 \times \text{HOCH}_2\text{--}$)

Octacosan-1,28-diol – 22 ($\text{C}_{28}\text{H}_{58}\text{O}_2$ – 426.76 g/mol)

22 wurde nach Methode B aus **14** (3.91 g) synthetisiert.

Ausbeute: 87 % (3.71 g)

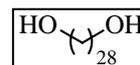
R_f : LMD: 0.20

Fp: a: 109 – 111 °C

MS: m/z 426 [15 %, M^+], 390 [33 %, $\text{M}^+ - 2 \text{H}_2\text{O}$]

EA: ber. C 78.80, H 13.70
gef. C 78.78, H 13.68

$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, CDCl_3 : $\delta = 1.24\text{--}1.35$ (m, 48 H, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{24}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$),
1.53–1.57 (m, 4 H, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{24}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.62 ppm (t, $^3J_{\text{CH}_2/\text{CH}_2} =$
6.6 Hz, 4 H, $2 \times \text{HOCH}_2\text{--}$)



Hexacosan-1,26-diol – 23 ($\text{C}_{26}\text{H}_{54}\text{O}_2$ – 398.70 g/mol)

23 wurde nach Methode B aus **15** (3.63 g) und nach Methode D aus **56** (14.90 g) synthetisiert.

Ausbeute: Methode B: 90 % (3.59 g); Methode D: 60 % (4.50 g)

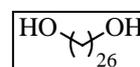
R_f : LMD: 0.19

Fp: a: 106 – 108 °C

MS: m/z 398 [1 %, M^+], 362 [17 %, $\text{M}^+ - 2 \text{H}_2\text{O}$]

EA: ber. C 78.32, H 13.65
gef. C 78.19, H 13.59

$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, CDCl_3 : $\delta = 1.24\text{--}1.35$ (m, 44 H, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{22}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$),
1.53–1.58 (m, 4 H, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{22}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.62 ppm (t, $^3J_{\text{CH}_2/\text{CH}_2} =$
6.6 Hz, 4 H, $2 \times \text{HOCH}_2\text{--}$)



Tetracosan-1,24-diol – 24 ($\text{C}_{24}\text{H}_{50}\text{O}_2$ – 370.65 g/mol)

24 wurde nach Methode B aus **16** (3.35 g) synthetisiert.

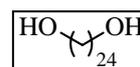
Ausbeute: 85 % (3.15 g)

R_f : LMD: 0.22

Fp: a: 102 – 103 °C

MS: m/z 370 [1 %, M^+], 334 [12 %, $\text{M}^+ - 2 \text{H}_2\text{O}$]

EA: ber. C 77.77, H 13.60
gef. C 77.68, H 13.56



$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, CDCl_3 : $\delta = 1.23\text{--}1.34$ (m, 40 H, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{20}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$),
1.52–1.57 (m, 4 H, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{20}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.62 ppm (t, $^3J_{\text{CH}_2/\text{CH}_2} =$
6.6 Hz, 4 H, $2 \times \text{HOCH}_2\text{--}$)

Docosan-1,22-diol – 25 ($\text{C}_{22}\text{H}_{46}\text{O}_2$ – 342.60 g/mol)

25 wurde nach Methode D aus **58** (13.75 g) synthetisiert.

Ausbeute: 65 % (4.20 g)

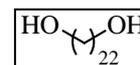
R_f : LMD: 0.23

Fp: a: 96 – 98 °C

MS: m/z 342 [2 %, M^+], 306 [20 %, $\text{M}^+ - 2 \text{H}_2\text{O}$]

EA: ber. C 77.13, H 13.54
gef. C 76.97, H 13.50

$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, CDCl_3 : $\delta = 1.22\text{--}1.33$ (m, 36 H, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{18}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$),
1.52–1.56 (m, 4 H, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{18}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.63 ppm (t, $^3J_{\text{CH}_2/\text{CH}_2} =$
6.6 Hz, 4 H, $2 \times \text{HOCH}_2\text{--}$)



Tetratriacontan-1,34-diol – 77 ($\text{C}_{34}\text{H}_{70}\text{O}_2$ – 510.92 g/mol)

77 wurde nach Methode B aus **74** (4.75 g) synthetisiert.

Ausbeute: 88 % (4.50 g)

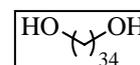
R_f : LMD: 0.18

Fp: b: 117.0 – 118.0 °C

MS: m/z 510 [5 %, M^+], 474 [70 %, $\text{M}^+ - 2 \text{H}_2\text{O}$]

EA: ber. C 79.93, H 13.81
gef. C 79.81, H 13.74

$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, CDCl_3 : $\delta = 1.25\text{--}1.35$ (m, 64 H, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{30}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$),
1.51–1.57 (m, 4 H, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{30}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.62 ppm (t, $^3J_{\text{CH}_2/\text{CH}_2} =$
6.6 Hz, 4 H, $2 \times \text{HOCH}_2\text{--}$)



Hexatriacontan-1,36-diol – 78 ($\text{C}_{36}\text{H}_{74}\text{O}_2$ – 538.97 g/mol)

78 wurde nach Methode C aus **58** (20.10 g) und **75** (7.12 g) synthetisiert.

Ausbeute: 67 % (7.22 g)

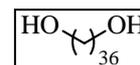
R_f : LMD: 0.14

Fp: b: 116.0 °C

MS: m/z 538 [4 %, M^+], 502 [36 %, $\text{M}^+ - 2 \text{H}_2\text{O}$]

EA: ber. C 80.22, H 13.84
gef. C 80.04, H 14.09

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3 : $\delta = 1.21\text{--}1.31$ (m, 64 H, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{32}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$),
1.51–1.55 (m, 4 H, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{32}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.62 ppm (t, $^3J_{\text{CH}_2/\text{CH}_2} =$
6.6 Hz, 4 H, $2 \times \text{HOCH}_2\text{--}$)

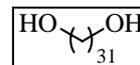


*1, ω -Dirole mit ungeradzahligter Kohlenstoffkette:***Hentriacontan-1,31-diol – 26** (C₃₁H₆₄O₂ – 468.84 g/mol)**26** wurde nach Methode B aus **18** (4.33 g) synthetisiert.

Ausbeute: 85 % (3.99 g)

R_f: LM D: 0.21

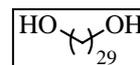
Fp: b: 112.0 – 113.4 °C

MS: m/z 468 [1 %, M⁺], 432 [32 %, M⁺ – 2 H₂O]EA: ber. C 79.41, H 13.76
gef. C 79.33, H 13.83¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 1.16–1.23 (m, 54 H, HOCH₂CH₂(CH₂)₂₇CH₂CH₂OH), 1.41–1.48 (m, 4 H, HOCH₂CH₂(CH₂)₂₇CH₂CH₂OH), 3.49 ppm (t, ³J_{CH₂/CH₂} = 6.6 Hz, 4 H, 2× HOCH₂–)**Nonacosan-1,29-diol – 27** (C₂₉H₆₀O₂ – 440.78 g/mol)**27** wurde nach Methode B aus **19** (4.05 g) synthetisiert.

Ausbeute: 88 % (3.88 g)

R_f: LM D: 0.20

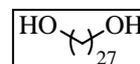
Fp: b: 110.5 – 111.8 °C

MS: m/z 440 [1 %, M⁺], 404 [18 %, M⁺ – 2 H₂O]EA: ber. C 79.02, H 13.72
gef. C 78.89, H 13.78¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 1.14–1.22 (m, 50 H, HOCH₂CH₂(CH₂)₂₅CH₂CH₂OH), 1.39–1.46 (m, 4 H, HOCH₂CH₂(CH₂)₂₅CH₂CH₂OH), 3.46 ppm (t, ³J_{CH₂/CH₂} = 6.6 Hz, 4 H, 2× HOCH₂–)**Heptacosan-1,27-diol – 28** (C₂₇H₅₆O₂ – 412.73 g/mol)**28** wurde nach Methode B aus **20** (3.77 g) synthetisiert.

Ausbeute: 82 % (3.38 g)

R_f: LM D: 0.23

Fp: b: 105.5 – 106.0 °C

MS: m/z 412 [1 %, M⁺], 376 [18 %, M⁺ – 2 H₂O]EA: ber. C 78.57, H 13.68
gef. C 78.30, H 13.27¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 1.16–1.23 (m, 46 H, HOCH₂CH₂(CH₂)₂₃CH₂CH₂OH), 1.42–1.49 (m, 4 H, HOCH₂CH₂(CH₂)₂₃CH₂CH₂OH), 3.49 ppm (t, ³J_{CH₂/CH₂} = 6.6 Hz, 4 H, 2× HOCH₂–)

5.4.3 SYNTHESE DER *N*-METHYL-SUBSTITUIERTEN BIS(PHOSPHOETHANOLAMINE)

Methode E: Darstellung der Bis(phosphocholine), Bis(phosphodimethylethanolamine) und Bis(phosphomonomethylethanolamine) über Phosphorylierung und Quarternierung der 1, ω -Diöle

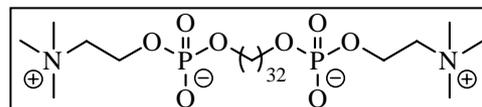
In einem ausgeheizten Kolben wird frisch destilliertes β -Bromethylphosphorsäuredichlorid (1.93 g, 8 mmol) in abs. Chloroform (20 ml) gelöst, auf 0 °C gekühlt und unter Rühren langsam mit einer Lösung von trockenem TEA (1.42 g, 14 mmol) in abs. Chloroform (20 ml) versetzt. Der Ansatz wird für 30 min bei 0 °C gerührt. Im Anschluss wird das 1, ω -Diol **5**, **21-28**, **77** resp. **78** (1 mmol) in fester Form hinzugegeben und die Suspension langsam auf maximal 60 °C erwärmt, bis der Feststoff vollständig in Lösung gegangen ist. Die nun schwach rot gefärbte Lösung wird rasch auf Raumtemperatur abgekühlt und für weitere 24 – 48 h bei dieser Temperatur gerührt, bis die DC-Kontrolle (LM D) die vollständige Umsetzung des Diols zeigt. Zur Aufarbeitung wird das gleiche Volumen an Eis (ca. 40 ml) hinzugegeben und die Mischung für 2 h kräftig gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, der wässrige Rückstand mit kalt-gesättigter NaCl-Lösung (50 ml) versetzt und mehrfach mit Chloroform (50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Zur vollständigen Hydrolyse wird der ölige Rückstand in einer THF/Wasser-Mischung (9/1, V/V, 30 ml) aufgenommen und für 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Für die Quarternierung wird der Ansatz vorsichtig bei 40 °C eingeengt, in einer Mischung aus abs. Chloroform (30 ml) und abs. Acetonitril (30 ml) aufgenommen und mit einer ethanolischen Lösung des Amins (10 ml) versetzt. Diese Mischung wird in einem geschlossenen Kolben für 48 – 72 h auf 40 – 45 °C erwärmt. Nachdem die DC-Kontrolle (LM F, G bzw. H) die Bildung der Bis(phosphocholine) **6**, **65-72**, **79** resp. **80**, der Bis(phosphodimethylethanolamine) **81-87** sowie des Bis(phosphomonomethylethanolamins) **88** anzeigt, wird der komplette Ansatz vorsichtig bei 45 °C eingeengt und in wenig abs. Chloroform/Methanol (1/1, V/V) aufgenommen. Die Reinigung erfolgt mittels MPLC unter Verwendung von Chloroform/Methanol/Wasser-Gemischen steigender Polarität als Elutionsmittel. Die Produkte werden im Anschluss für mind. zwei Tage über P₂O₅ getrocknet. Für physikochemische Charakterisierungen werden die Produkte in sehr wenig abs. Chloroform/Methanol (1/1, V/V) aufgenommen, auf 4 °C abgekühlt und mit ca. dem 10-fachen Volumen an abs. Aceton versetzt. Der sich bildende weiße Niederschlag wird bei 4 °C abzentrifugiert und im Vakuum über P₂O₅ getrocknet.

5.4.3.1 Darstellung der Bis(phosphocholine)

Dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] – 6**PC-C32-PC**

(C₄₂H₉₀N₂O₈P₂ – 813.12 g/mol)

Ausbeute: 60 % (0.49 g)



- R_f: LM H: 0.19
- MS: ESI: positiv: 813.8 [M⁺ + H], 835.7 [M⁺ + Na]
- EA: ber. C 60.69, H 11.16, N 3.37 (+ 1 H₂O)
gef. C 60.72, H 11.23, N 3.53
- ¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 1.15–1.22 (m, 56 H, –O(CH₂)₂(CH₂)₂₈(CH₂)₂O–), 1.47–1.54 (m, 4 H, –OCH₂CH₂(CH₂)₂₈CH₂CH₂O–), 3.11 (s, 18 H, 6× –CH₃), 3.47–3.51 (m, 4 H, 2× NCH₂CH₂O–), 3.74 („quar“, J = 6.6 Hz, 4 H, –OCH₂CH₂(CH₂)₂₈CH₂CH₂O–), 4.10–4.12 ppm (m, 4 H, 2× NCH₂CH₂O–)
- ¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 25.65 (2× –O(CH₂)₂CH₂(CH₂)₁₃–), 29.26 (2× –O(CH₂)₁₅CH₂–), 29.45–29.52 (2× –O(CH₂)₃(CH₂)₁₂CH₂–), 30.62 und 30.70 (d, ³J_{C,P} = 7.4 Hz, 2× –OCH₂CH₂(CH₂)₁₄–), 54.12–54.19 (6× –CH₃), 58.63 und 58.68 (d, ²J_{C,P} = 5.9 Hz, 2× NCH₂CH₂O–), 65.72 und 65.78 (d, ²J_{C,P} = 5.9 Hz, 2× –OCH₂(CH₂)₁₅–), 66.44 ppm (b, 2× NCH₂CH₂O–)

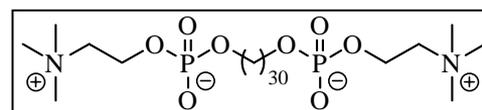
Triacontan-1,30-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] – 65**PC-C30-PC**(C₄₀H₈₆N₂O₈P₂ – 785.06 g/mol)

Ausbeute: 58 % (0.46 g)

R_f: LM H: 0.20MS: ESI: positiv: 785.8 [M⁺ + H], 807.7 [M⁺ + Na]EA: ber. C 58.51, H 11.05, N 3.41 (+ 2 H₂O)
gef. C 58.52, H 10.98, N 3.41

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 1.09–1.19 (m, 52 H, –O(CH₂)₂(CH₂)₂₆(CH₂)₂O–), 1.42–1.46 (m, 4 H, –OCH₂CH₂(CH₂)₂₆CH₂CH₂O–), 3.04 (s, 18 H, 6× –CH₃), 3.40–3.42 (m, 4 H, 2× NCH₂CH₂O–), 3.68 („quar“, J = 6.6 Hz, 4 H, –OCH₂CH₂(CH₂)₂₆CH₂CH₂O–), 4.04–4.05 ppm (m, 4 H, 2× NCH₂CH₂O–)

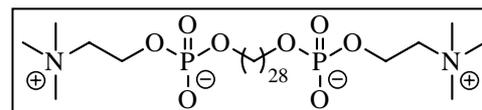
¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 25.56 (2× –O(CH₂)₂CH₂(CH₂)₁₂–), 29.18–29.40 (2× –O(CH₂)₃(CH₂)₁₂–), 30.41 und 30.52 (d, ³J_{C,P} = 7.4 Hz, 2× –OCH₂CH₂(CH₂)₁₃–), 53.97–54.05 (6× –CH₃), 58.51 und 58.56 (d, ²J_{C,P} = 4.4 Hz, 2× NCH₂CH₂O–), 65.66 und 65.72 (d, ²J_{C,P} = 5.9 Hz, 2× –OCH₂(CH₂)₁₄–), 66.38 ppm (b, 2× NCH₂CH₂O–)

**Octacosan-1,28-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] – 66****PC-C28-PC**(C₃₈H₈₂N₂O₈P₂ – 757.01 g/mol)

Ausbeute: 62 % (0.47 g)

R_f: LM H: 0.18MS: ESI: positiv: 757.8 [M⁺ + H], 779.4 [M⁺ + Na]EA: ber. C 57.55, H 10.93, N 3.53 (+ 2 H₂O)
gef. C 57.59, H 11.04, N 3.41

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 1.01–1.15 (m, 48 H, –O(CH₂)₂(CH₂)₂₄(CH₂)₂O–), 1.36–1.43 (m, 4 H, –OCH₂CH₂(CH₂)₂₄CH₂CH₂O–), 2.98 (s, 18 H, 6× –CH₃),



3.34–3.36 (m, 4 H, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}^-$), 3.63 („quar“, $J = 6.6$ Hz, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{24}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}^-$), 3.96–4.02 ppm (m, 4 H, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}^-$)

Hexacosan-1,26-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] – 67

PC-C26-PC

($\text{C}_{36}\text{H}_{78}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}_2 - 728.96$ g/mol)

Ausbeute: 65 % (0.47 g)

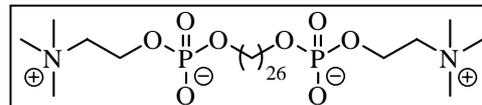
R_f : LM H: 0.23

MS: ESI: positiv: 730.0 [$\text{M}^+ + \text{H}$], 751.9 [$\text{M}^+ + \text{Na}$]

EA: ber. C 56.52, H 10.81, N 3.66 (+ 2 H_2O)

gef. C 56.54, H 10.89, N 3.59

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$: $\delta = 0.93\text{--}1.05$ (m, 44 H, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_{22}(\text{CH}_2)_2\text{O}^-$), 1.26–1.33 (m, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{22}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}^-$), 2.88 (s, 18 H, $6 \times -\text{CH}_3$), 3.25–3.27 (m, 4 H, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}^-$), 3.53 („quar“, $J = 6.6$ Hz, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{22}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}^-$), 3.89–3.90 ppm (m, 4 H, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}^-$)



Tetracosan-1,24-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] – 68

PC-C24-PC

($\text{C}_{34}\text{H}_{74}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}_2 - 700.91$ g/mol)

Ausbeute: 60 % (0.42 g)

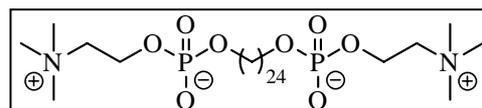
R_f : LM H: 0.17

MS: ESI: positiv: 701.8 [$\text{M}^+ + \text{H}$], 723.7 [$\text{M}^+ + \text{Na}$], 1423.8 [$2 \text{M}^+ + \text{Na}$]

EA: ber. C 55.41, H 10.67, N 3.80 (+ 2 H_2O)

gef. C 55.53, H 10.71, N 3.72

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$: $\delta = 0.89\text{--}0.99$ (m, 40 H, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_{20}(\text{CH}_2)_2\text{O}^-$), 1.22–1.29 (m, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{20}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}^-$), 2.84 (s, 18 H, $6 \times -\text{CH}_3$), 3.21–3.23 (m, 4 H, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}^-$), 3.49 („quar“, $J = 6.6$ Hz, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{20}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}^-$), 3.83–3.88 ppm (m, 4 H, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}^-$)



$^{13}\text{C-NMR}$: 100 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$: $\delta = 25.23$ ($2 \times -\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9-$), 28.81 ($2 \times -\text{O}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_2-$), 29.07 (b, $2 \times -\text{O}(\text{CH}_2)_3(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2-$), 30.17 und 30.25 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 6.9$ Hz, $2 \times -\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}-$), 53.30–53.38 ($6 \times -\text{CH}_3$), 58.31 und 58.35 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 4.6$ Hz, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}^-$), 65.30 und 65.36 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 5.4$ Hz, $2 \times -\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_{11}-$), 65.89 ppm (b, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}^-$)

Docosan-1,22-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] – 69

PC-C22-PC

($\text{C}_{32}\text{H}_{70}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}_2 - 672.85$ g/mol)

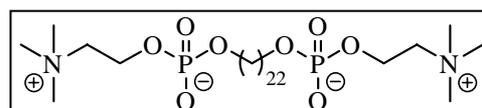
Ausbeute: 54 % (0.36 g)

R_f : LM H: 0.22

MS: ESI: positiv: 673.6 [$\text{M}^+ + \text{H}$], 695.6 [$\text{M}^+ + \text{Na}$]

EA: ber. C 54.22, H 10.53, N 3.95 (+ 2 H_2O)

gef. C 54.29, H 10.56, N 3.83



$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$: $\delta = 0.86\text{--}0.94$ (m, 36 H, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_{18}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$), 1.17–1.26 (m, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{18}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 2.81 (s, 18 H, $6 \times -\text{CH}_3$), 3.17–3.20 (m, 4 H, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 3.44 („quar“, $J = 6.6$ Hz, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{18}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 3.80–3.84 ppm (m, 4 H, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$)

Tetratriacontan-1,34-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] – 79 **PC-C34-PC**

($\text{C}_{44}\text{H}_{94}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}_2 - 841.17$ g/mol)

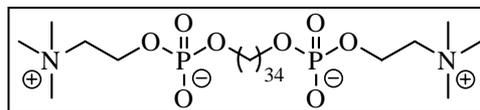
Ausbeute: 60 % (0.50 g)

R_f : LM H: 0.23

MS: ESI: positiv: 841.7 [$\text{M}^+ + \text{H}$], 863.6 [$\text{M}^+ + \text{Na}$], 1705.1 [$2 \text{M}^+ + \text{Na}$]

EA: ber. C 60.24, H 11.26, N 3.19 (+ 2 H_2O)
gef. C 60.07, H 11.18, N 3.05

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$: $\delta = 1.15\text{--}1.27$ (m, 60 H, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_{30}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$), 1.47–1.54 (m, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{30}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 3.11 (s, 18 H, $6 \times -\text{CH}_3$), 3.48–3.50 (m, 4 H, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 3.75 („quar“, $J = 6.6$ Hz, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{30}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4.11–4.12 ppm (m, 4 H, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$)



Hexatriacontan-1,36-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] – 80 **PC-C36-PC**

($\text{C}_{46}\text{H}_{98}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}_2 - 869.22$ g/mol)

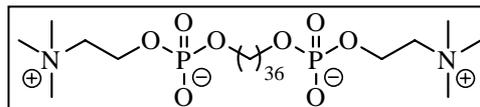
Ausbeute: 62 % (0.54 g)

R_f : LM H: 0.21

MS: ESI: positiv: 869.7 [$\text{M}^+ + \text{H}$], 891.6 [$\text{M}^+ + \text{Na}$], 1761.1 [$2 \text{M}^+ + \text{Na}$]

EA: ber. C 61.03, H 11.36, N 3.09 (+ 2 H_2O)
gef. C 60.89, H 11.35, N 3.01

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$: $\delta = 0.98\text{--}1.09$ (m, 64 H, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_{32}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$), 1.31–1.38 (m, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{32}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 2.93 (s, 18 H, $6 \times -\text{CH}_3$), 3.29–3.32 (m, 4 H, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 3.58 („quar“, $J = 6.6$ Hz, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{32}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 3.91–3.97 ppm (m, 4 H, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$)



Bis(phosphocholine) mit ungeradzahlgiger Kohlenstoffkette:

Hentriacontan-1,31-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] – 70 **PC-C31-PC**

($\text{C}_{41}\text{H}_{88}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}_2 - 799.09$ g/mol)

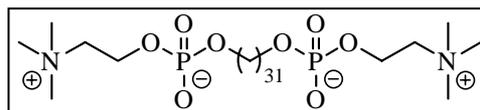
Ausbeute: 58 % (0.46 g)

R_f : LM H: 0.19

MS: ESI: positiv: 799.6 [$\text{M}^+ + \text{H}$], 821.5 [$\text{M}^+ + \text{Na}$], 1620.1 [$2 \text{M}^+ + \text{Na}$]

EA: ber. C 58.96, H 11.12, N 3.35 (+ 2 H_2O)
gef. C 59.06, H 11.13, N 3.29

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$: $\delta = 1.04\text{--}1.13$ (m, 54 H, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_{27}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$), 1.37–1.44 (m, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{27}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 2.99 (s, 18 H, $6 \times -\text{CH}_3$),



3.34–3.37 (m, 4 H, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ –), 3.63 („quar“, $J = 6.6$ Hz, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{27}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ –), 3.97–4.02 ppm (m, 4 H, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ –)

^{13}C -NMR: 100 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$: $\delta = 25.76$ ($-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{25}\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{O}$ –), 29.36 ($-\text{O}(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{15}\text{O}$ –), 29.51–29.61 (b, $-\text{O}(\text{CH}_2)_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}(\text{CH}_2)_3\text{O}$ –), 30.74 und 30.82 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 7.7$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{27}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ –), 54.23–54.30 ($6 \times -\text{CH}_3$), 58.73 und 58.78 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 3.8$ Hz, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ –), 65.74 und 65.80 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 5.4$ Hz, $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_{29}\text{CH}_2\text{O}$ –), 66.50 ppm (b, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ –)

Nonacosan-1,29-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] – 71 PC-C29-PC

($\text{C}_{39}\text{H}_{84}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}_2 - 771.04$ g/mol)

Ausbeute: 55 % (0.42 g)

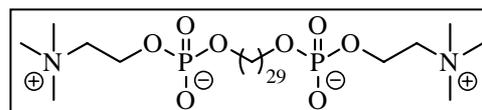
R_f: LM H: 0.23

MS: ESI: positiv: 771.5 [$\text{M}^+ + \text{H}$], 793.4 [$\text{M}^+ + \text{Na}$], 1564.0 [$2 \text{M}^+ + \text{Na}$]

EA: ber. C 58.04, H 11.00, N 3.47 (+ 2 H_2O)

gef. C 58.03, H 11.23, N 3.35

^1H -NMR: 400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$: $\delta = 1.06$ – 1.17 (m, 50 H, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_{25}(\text{CH}_2)_2\text{O}$ –), 1.39– 1.46 (m, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{25}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ –), 3.01 (s, 18 H, $6 \times -\text{CH}_3$), 3.37– 3.39 (m, 4 H, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ –), 3.66 („quar“, $J = 6.6$ Hz, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{25}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ –), 3.99– 4.06 ppm (m, 4 H, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ –)



Heptacosan-1,27-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] – 72 PC-C27-PC

($\text{C}_{37}\text{H}_{80}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}_2 - 742.98$ g/mol)

Ausbeute: 60 % (0.45 g)

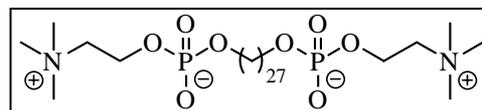
R_f: LM H: 0.22

MS: ESI: positiv: 743.6 [$\text{M}^+ + \text{H}$], 765.5 [$\text{M}^+ + \text{Na}$], 1507.9 [$2 \text{M}^+ + \text{Na}$]

EA: ber. C 57.04, H 10.87, N 3.60 (+ 2 H_2O)

gef. C 57.11 H 10.97, N 3.56

^1H -NMR: 400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$: $\delta = 1.04$ – 1.15 (m, 46 H, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_{23}(\text{CH}_2)_2\text{O}$ –), 1.37– 1.44 (m, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{23}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ –), 2.99 (s, 18 H, $6 \times -\text{CH}_3$), 3.34– 3.37 (m, 4 H, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ –), 3.63 („quar“, $J = 6.6$ Hz, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{23}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ –), 3.97– 4.02 ppm (m, 4 H, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ –)



5.4.3.2 Darstellung der Bis(phosphodimethylethanolamine)

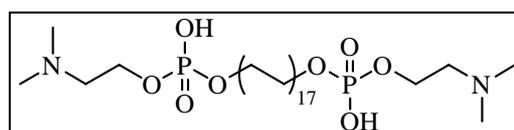
Tetratriacontan-1,34-diyl-bis[2-(dimethylammonio)ethylphosphat] – 81

($\text{C}_{42}\text{H}_{90}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}_2 - 813.12$ g/mol)

Ausbeute: 69 % (0.56 g)

R_f: LM F: 0.52

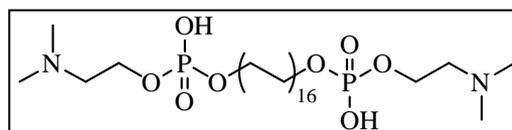
Me₂PE-C34-Me₂PE



- MS: ESI: negativ: 811.8 [$M^+ - H$]
 positiv: 813.7 [$M^+ + H$], 835.6 [$M^+ + Na$]
- EA: ber. C 60.69, H 11.16, N 3.37 (+ 1 H₂O)
 gef. C 60.59, H 10.84, N 3.42
- ¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 1.20–1.30 (m, 60 H, $-O(CH_2)_2(CH_2)_{30}(CH_2)_2O-$),
 1.53–1.60 (m, 4 H, $-OCH_2CH_2(CH_2)_{30}CH_2CH_2O-$), 2.81 (s, 12 H, 4 \times $-CH_3$),
 3.16–3.18 (m, 4 H, 2 \times NCH_2CH_2O-), 3.82 („quar“, J = 6.6 Hz, 4 H, $-OCH_2CH_2$
 $(CH_2)_{30}CH_2CH_2O-$), 4.10–4.14 ppm (m, 4 H, 2 \times NCH_2CH_2O-)
- ¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 25.65 (2 \times $-O(CH_2)_2CH_2(CH_2)_{14}-$), 29.24 (2 \times
 $-O(CH_2)_{16}CH_2-$), 29.51–29.56 (2 \times $-O(CH_2)_3(CH_2)_{13}CH_2-$), 30.55 und 30.62 (d,
³J_{C,P} = 7.7 Hz, 2 \times $-OCH_2CH_2(CH_2)_{15}-$), 43.26 (4 \times $-CH_3$), 58.81–59.02 (2 \times
 NCH_2CH_2O-), 66.09 und 66.14 ppm (d, ²J_{C,P} = 6.1 Hz, 2 \times $-OCH_2(CH_2)_{16}-$)

Dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(dimethylammonio)ethylphosphat] – 82(C₄₀H₈₆N₂O₈P₂ – 785.06 g/mol)**Me₂PE-C32-Me₂PE**

Ausbeute: 70 % (0.55 g)

R_f: LM F: 0.45

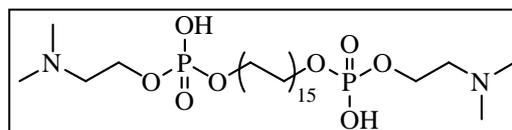
MS: ESI: negativ: 783.7 [$M^+ - H$]
 positiv: 785.5 [$M^+ + H$], 807.5 [$M^+ + Na$]

EA: ber. C 59.82, H 11.05, N 3.49 (+ 1 H₂O)
 gef. C 59.86, H 10.98, N 3.35

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 1.04–1.15 (m, 56 H, $-O(CH_2)_2(CH_2)_{28}(CH_2)_2O-$),
 1.38–1.43 (m, 4 H, $-OCH_2CH_2(CH_2)_{28}CH_2CH_2O-$), 2.66 (s, 12 H, 4 \times $-CH_3$),
 3.04–3.06 (m, 4 H, 2 \times NCH_2CH_2O-), 3.66 („quar“, J = 6.6 Hz, 4 H, $-OCH_2CH_2$
 $(CH_2)_{28}CH_2CH_2O-$), 3.87–3.92 ppm (m, 4 H, 2 \times NCH_2CH_2O-)

Triacontan-1,30-diyl-bis[2-(dimethylammonio)ethylphosphat] – 83 Me₂PE-C30-Me₂PE(C₃₈H₈₂N₂O₈P₂ – 757.01 g/mol)

Ausbeute: 72 % (0.55 g)

R_f: LM F: 0.43

MS: ESI: negativ: 755.8 [$M^+ - H$]
 positiv: 757.6 [$M^+ + H$], 779.5 [$M^+ + Na$]

EA: ber. C 58.89, H 10.93, N 3.61 (+ 1 H₂O)
 gef. C 58.81, H 10.63, N 3.51

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 0.97–1.07 (m, 52 H, $-O(CH_2)_2(CH_2)_{26}(CH_2)_2O-$),
 1.31–1.38 (m, 4 H, $-OCH_2CH_2(CH_2)_{26}CH_2CH_2O-$), 2.58 (s, 12 H, 4 \times $-CH_3$),
 2.97–2.99 (m, 4 H, 2 \times NCH_2CH_2O-), 3.59 („quar“, J = 6.6 Hz, 4 H, $-OCH_2CH_2$
 $(CH_2)_{26}CH_2CH_2O-$), 3.79–3.84 ppm (m, 4 H, 2 \times NCH_2CH_2O-)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 25.37 (2 \times $-O(CH_2)_2CH_2(CH_2)_{12}-$), 28.96 (2 \times
 $-O(CH_2)_{14}CH_2-$), 29.22–29.26 (2 \times $-O(CH_2)_3(CH_2)_{11}CH_2-$), 30.29 und 30.35 (d,

$^3J_{C,P} = 7.4$ Hz, $2 \times -OCH_2CH_2(CH_2)_{13}-$, 42.78 ($4 \times -CH_3$), 58.66–58.76 ($2 \times NCH_2CH_2O-$), 65.81 und 65.87 ppm (d, $^2J_{C,P} = 5.9$ Hz, $2 \times -OCH_2(CH_2)_{14}-$)

Octacosan-1,28-diyl-bis[2-(dimethylammonio)ethylphosphat] – 84 $Me_2PE-C28-Me_2PE$

($C_{36}H_{78}N_2O_8P_2 - 728.96$ g/mol)

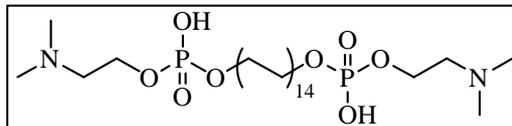
Ausbeute: 65 % (0.47 g)

R_f: LM F: 0.51

MS: ESI: negativ: 727.7 [$M^+ - H$]
positiv: 729.5 [$M^+ + H$], 752.1 [$M^+ + Na$]

EA: ber. C 57.88, H 10.80, N 3.75 (+ 1 H₂O)
gef. C 58.06, H 10.52, N 3.78

1H -NMR: 400 MHz, CDCl₃/CD₃OD: $\delta = 1.14$ – 1.22 (m, 48 H, $-O(CH_2)_2(CH_2)_{24}(CH_2)_2O-$), 1.47–1.54 (m, 4 H, $-OCH_2CH_2(CH_2)_{24}CH_2CH_2O-$), 2.72 (s, 12 H, $4 \times -CH_3$), 3.08–3.11 (m, 4 H, $2 \times NCH_2CH_2O-$), 3.75 („quar“, J = 6.6 Hz, 4 H, $-OCH_2CH_2(CH_2)_{24}CH_2CH_2O-$), 3.99–4.04 ppm (m, 4 H, $2 \times NCH_2CH_2O-$)



Hexacosan-1,26-diyl-bis[2-(dimethylammonio)ethylphosphat] – 85 $Me_2PE-C26-Me_2PE$

($C_{34}H_{74}N_2O_8P_2 - 700.91$ g/mol)

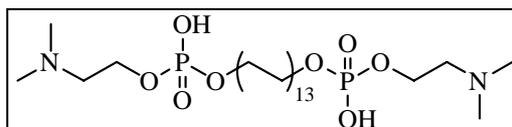
Ausbeute: 68 % (0.48 g)

R_f: LM F: 0.48

MS: ESI: negativ: 699.7 [$M^+ - H$]
positiv: 701.5 [$M^+ + H$], 723.4 [$M^+ + Na$]

EA: ber. C 56.80, H 10.66, N 3.90 (+ 1 H₂O)
gef. C 56.86, H 10.65, N 3.81

1H -NMR: 400 MHz, CDCl₃/CD₃OD: $\delta = 1.06$ – 1.16 (m, 44 H, $-O(CH_2)_2(CH_2)_{22}(CH_2)_2O-$), 1.40–1.47 (m, 4 H, $-OCH_2CH_2(CH_2)_{22}CH_2CH_2O-$), 2.69 (s, 12 H, $4 \times -CH_3$), 3.07–3.09 (m, 4 H, $2 \times NCH_2CH_2O-$), 3.68 („quar“, J = 6.6 Hz, 4 H, $-OCH_2CH_2(CH_2)_{22}CH_2CH_2O-$), 3.91–3.96 ppm (m, 4 H, $2 \times NCH_2CH_2O-$)



^{13}C -NMR: 100 MHz, CDCl₃/CD₃OD: $\delta = 25.50$ ($2 \times -O(CH_2)_2CH_2(CH_2)_{10}-$), 29.09 ($2 \times -O(CH_2)_{12}CH_2-$), 29.37 (b, $2 \times -O(CH_2)_3(CH_2)_9CH_2-$), 30.40 und 30.48 (d, $^3J_{C,P} = 7.7$ Hz, $2 \times -OCH_2CH_2(CH_2)_{11}-$), 42.93 ($4 \times -CH_3$), 58.66–58.92 ($2 \times NCH_2CH_2O-$), 65.94 und 66.00 ppm (d, $^2J_{C,P} = 6.1$ Hz, $2 \times -OCH_2(CH_2)_{12}-$)

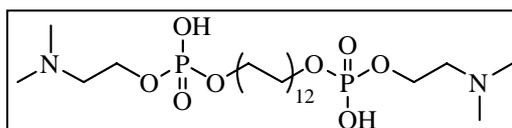
Tetracosan-1,24-diyl-bis[2-(dimethylammonio)ethylphosphat] – 86 $Me_2PE-C24-Me_2PE$

($C_{32}H_{70}N_2O_8P_2 - 672.85$ g/mol)

Ausbeute: 60 % (0.40 g)

R_f: LM F: 0.42

MS: ESI: negativ: 671.6 [$M^+ - H$]
positiv: 673.4 [$M^+ + H$], 695.4 [$M^+ + Na$]



EA: ber. C 55.63, H 10.51, N 4.06 (+ 1 H₂O)
gef. C 55.62, H 10.70, N 3.98

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 1.19–1.28 (m, 40 H, –O(CH₂)₂(CH₂)₂₀(CH₂)₂O–), 1.52–1.59 (m, 4 H, –OCH₂CH₂(CH₂)₂₀CH₂CH₂O–), 2.81 (s, 12 H, 4× –CH₃), 3.16–3.18 (m, 4 H, 2× NCH₂CH₂O–), 3.82 („quar“, J = 6.6 Hz, 4 H, –OCH₂CH₂(CH₂)₂₀CH₂CH₂O–), 4.09–4.13 ppm (m, 4 H, 2× NCH₂CH₂O–)

Docosan-1,22-diyl-bis[2-(dimethylammonio)ethylphosphat] – 87 Me₂PE-C22-Me₂PE

(C₃₀H₆₆N₂O₈P₂ – 644.80 g/mol)

Ausbeute: 56 % (0.36 g)

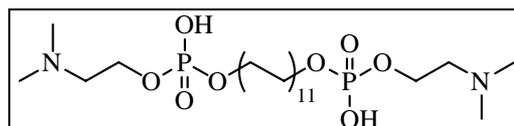
R_f: LM F: 0.45

MS: ESI: negativ: 643.6 [M⁺ – H]
positiv: 645.4 [M⁺ + H], 667.3 [M⁺ + Na]

EA: ber. C 54.36, H 10.34, N 4.23 (+ 1 H₂O)
gef. C 54.32, H 10.53, N 4.52

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 0.96–1.1 (m, 36 H, –O(CH₂)₂(CH₂)₁₈(CH₂)₂O–), 1.35–1.42 (m, 4 H, –OCH₂CH₂(CH₂)₁₈CH₂CH₂O–), 2.65 (s, 12 H, 4× –CH₃), 3.04–3.10 (m, 4 H, 2× NCH₂CH₂O–), 3.63 („quar“, J = 6.6 Hz, 4 H, –OCH₂CH₂(CH₂)₁₈CH₂CH₂O–), 3.87–3.92 ppm (m, 4 H, 2× NCH₂CH₂O–)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 26.11 (–O(CH₂)₂CH₂(CH₂)₈–), 29.69–29.96 (–O(CH₂)₃(CH₂)₈–), 31.01 und 31.08 (2× –OCH₂CH₂(CH₂)₉–), 43.46 (4× –CH₃), 59.03 und 59.46 (2× NCH₂CH₂O–), 66.47 und 66.53 ppm (2× –OCH₂(CH₂)₁₀–)



5.4.3.3 Darstellung der Bis(phosphomonomethylethanolamine)

Dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(methylammonio)ethylphosphat] – 88 MePE-C32-MePE

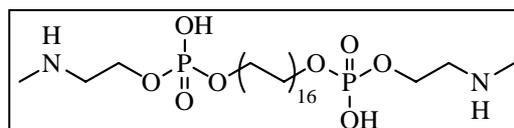
(C₃₈H₈₂N₂O₈P₂ – 757.01 g/mol)

Ausbeute: 20 % (0.15 g)

MS: ESI: negativ: 756.0 [M⁺ – H]
positiv: 758.0 [M⁺ + H], 779.9 [M⁺ + Na]

EA: ber. C 57.55, H 10.93, N 3.53 (+ 2 H₂O)
gef. C 57.44, H 10.52, N 3.03

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 1.11–1.21 (m, 56 H, –O(CH₂)₂(CH₂)₂₈(CH₂)₂O–), 1.45–1.50 (m, 4 H, –OCH₂CH₂(CH₂)₂₈CH₂CH₂O–), 2.66 (s, 6 H, 2× –CH₃), 3.03–3.05 (m, 4 H, 2× NCH₂CH₂O–), 3.70–3.75 (m, 4 H, –OCH₂CH₂(CH₂)₂₈CH₂CH₂O–), 3.93–3.97 ppm (m, 4 H, 2× NCH₂CH₂O–)



5.4.4 ABWANDLUNGEN IN DER KOPFSTRUKTUR DER BOLAAMPHIPHILE

5.4.4.1 Synthese der Bis(phosphorsäurediester) als Vorstufen der Polymethylen-1, ω -diyl-bis-(phosphorsäureester)Synthese der Bis(phosphorsäurediphenylester)

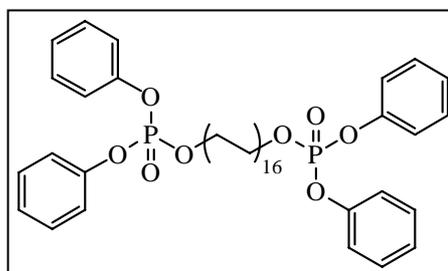
In einem ausgeheizten Kolben wird das 1, ω -Diol **5**, **21-24** (1 mmol) in abs. Chloroform (10 ml) suspendiert, mit trockenem Pyridin (5 ml) versetzt und für 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Mischung wird eine Lösung von DPPC (0.81 g, 3 mmol) in abs. Chloroform (10 ml) hinzugegeben. Die erhaltene Suspension wird im geschlossenen Kolben langsam auf maximal 60 °C erhitzt bis das Edukt **5**, **21-24** vollständig in Lösung gegangen ist. Anschließend wird der Ansatz für 3 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Zur Aufarbeitung wird das gleiche Volumen an Eis hinzugegeben und 3 h kräftig gerührt. Die zwei klaren Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Chloroform (20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂SO₄ (20 ml, 1 %), K₂CO₃-Lösung (30 ml, 5 %) und Wasser (30 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Nach dem Umkristallisieren aus Petrolether (50–70) liegen die Bis(phosphorsäurediphenylester) **96-100** als weiße, kristalline Substanzen dc-rein vor.

Dotriacontan-1,32-diyl-bis(phosphorsäurediphenylester) – 96 (C₅₆H₈₄O₈P₂ – 947.2 g/mol)

Ausbeute: 80 % (0.76 g)

R_f: LMD: 0.63

Fp: b: 77.5 – 78.0 °C

MS: ESI: positiv: 970.6 [M⁺ + Na]EA: ber. C 71.01, H 8.94
gef. C 70.90, H 8.88

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 1.24–1.33 (m, 56 H, –O(CH₂)₂(CH₂)₂₈(CH₂)₂O–), 1.64–1.69 (m, 4 H, –OCH₂CH₂(CH₂)₂₈CH₂CH₂O–), 4.23 („quar“, J = 6.6 Hz, 4 H, –OCH₂CH₂(CH₂)₂₈CH₂CH₂O–), 7.14–7.34 ppm (m, 20 H, 4× –C₆H₅)

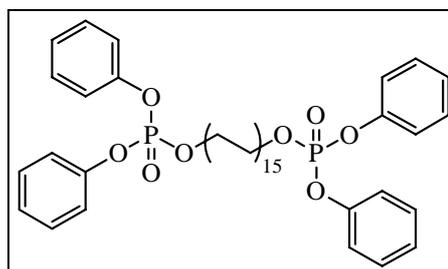
¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 25.50 (2× –O(CH₂)₂CH₂(CH₂)₁₃–), 29.30–30.20 (–OCH₂CH₂CH₂(CH₂)₁₃–), 69.43 (2× –OCH₂(CH₂)₁₅–), 119.95, 125.15, 129.63, 150.47 und 150.54 ppm (4× –C₆H₅)

Triacontan-1,30-diyl-bis(phosphorsäurediphenylester) – 97 (C₅₄H₈₀O₈P₂ – 919.15 g/mol)

Ausbeute: 75 % (0.69 g)

R_f: LMD: 0.60

Fp: b: 73.7 – 74.0 °C

MS: ESI: positiv: 941.6 [M⁺ + Na]

EA: ber. C 70.56, H 8.77
gef. C 70.47, H 8.77

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3 : $\delta = 1.24\text{--}1.33$ (m, 52 H, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_{26}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$), $1.64\text{--}1.71$ (m, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{26}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4.23 („quar“, $J = 6.6$ Hz, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{26}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 7.14–7.33 ppm (m, 20 H, $4 \times -\text{C}_6\text{H}_5$)

Octacosan-1,28-diyl-bis(phosphorsäurediphenylester) – 98 ($\text{C}_{52}\text{H}_{76}\text{O}_8\text{P}_2 - 891.10$ g/mol)

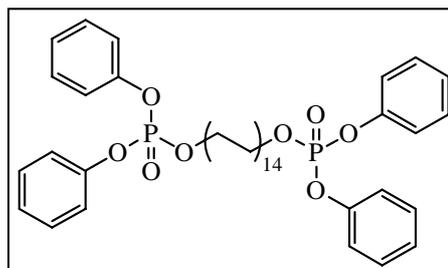
Ausbeute: 75 % (0.67 g)

R_f : LM D: 0.62

Fp: b: 70.2 – 70.8 °C

MS: ESI: positiv: 913.6 [$\text{M}^+ + \text{Na}$]

EA: ber. C 70.09, H 8.60
gef. C 69.92, H 8.49



$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3 : $\delta = 1.24\text{--}1.33$ (m, 48 H, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_{24}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$), $1.64\text{--}1.71$ (m, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{24}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4.23 („quar“, $J = 6.6$ Hz, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{24}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 7.14–7.33 ppm (m, 20 H, $4 \times -\text{C}_6\text{H}_5$)

Hexacosan-1,26-diyl-bis(phosphorsäurediphenylester) – 99 ($\text{C}_{50}\text{H}_{72}\text{O}_8\text{P}_2 - 863.05$ g/mol)

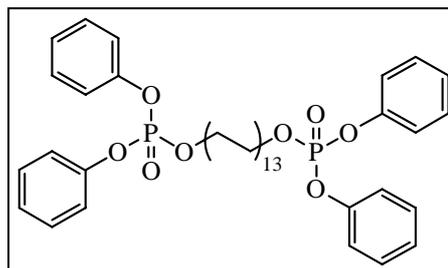
Ausbeute: 80 % (0.69 g)

R_f : LM D: 0.61

Fp: b: 68.0 – 68.5 °C

MS: ESI: positiv: 887.8 [$\text{M}^+ + \text{Na}$]

EA: ber. C 69.58, H 8.41
gef. C 69.74, H 8.38



$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3 : $\delta = 1.24\text{--}1.32$ (m, 44 H, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_{22}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$), $1.66\text{--}1.69$ (m, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{22}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4.23 („quar“, $J = 6.6$ Hz, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{22}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 7.14–7.34 ppm (m, 20 H, $4 \times -\text{C}_6\text{H}_5$)

Tetracosan-1,24-diyl-bis(phosphorsäurediphenylester) – 100 ($\text{C}_{48}\text{H}_{68}\text{O}_8\text{P}_2 - 834.99$ g/mol)

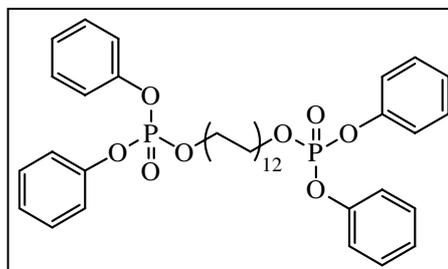
Ausbeute: 75 % (0.63 g)

R_f : LM D: 0.64

Fp: b: 62.6 – 64.4 °C

MS: ESI: positiv: 857.3 [$\text{M}^+ + \text{Na}$]

EA: ber. C 69.04, H 8.21
gef. C 68.95, H 8.15



$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3 : $\delta = 1.24\text{--}1.33$ (m, 40 H, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_{20}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$), $1.64\text{--}1.69$ (m, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{20}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4.23 („quar“, $J = 6.6$ Hz, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{20}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 7.14–7.34 ppm (m, 20 H, $4 \times -\text{C}_6\text{H}_5$)

Synthese der Bis(phosphorsäuredibenzylester)

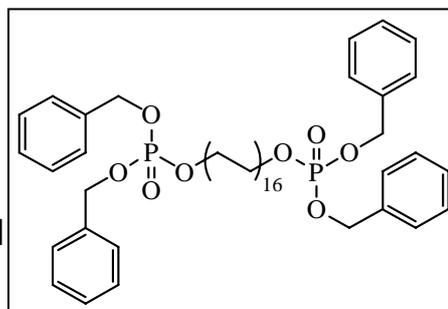
Eine Lösung von 1*H*-Tetrazol (0.56 g, 8 mmol) und Dibenzyl-*N,N*-diisopropylphosphoramidit (1.38 g, 4 mmol) in abs. Chloroform (20 ml) wird für 30 min unter Argonatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Das 1,ω-Diol **5** bzw. **22** (1 mmol) wird in fester Form hinzugegeben, der Ansatz für 3 h auf 60 °C erhitzt und für weitere 12 h bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die schwach opaleszierende Lösung wird auf –20 °C heruntergekühlt, mit MCPBA (1.37 g, 8 mmol) versetzt und für 2 h bei –15 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz auf Raumtemperatur erwärmt, mit Methylenchlorid (100 ml) verdünnt, mit Na₂SO₃ (2× 25 ml, 10 %), NaHCO₃ (2× 25 ml, 10 %) sowie Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeignet. Nach dem Umkristallisieren aus Petrolether (30–50) liegen die Bis(phosphorsäuredibenzylester) **101** und **102** als weiße, kristalline Substanzen dc-rein vor.

Dotriacontan-1,32-diyl-bis(phosphorsäuredibenzylester) – 101(C₆₀H₉₂O₈P₂ – 1003.31 g/mol)

Ausbeute: 90 % (0.91 g)

R_f: LM D: 0.52

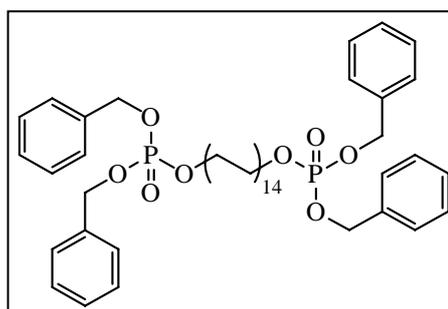
Fp: b: 59.9 – 60.4 °C

MS: ESI: positiv: 1003.8 [M⁺], 1025.6 [M⁺ + Na]EA: ber. C 71.83, H 9.24
gef. C 71.38, H 9.29

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 1.22–1.29 (m, 56 H, –O(CH₂)₂(CH₂)₂₈(CH₂)₂O–), 1.55–1.62 (m, 4 H, –OCH₂CH₂(CH₂)₂₈CH₂CH₂O–), 3.96 („quar“, J = 6.6 Hz, 4 H, –OCH₂CH₂(CH₂)₂₈CH₂CH₂O–), 4.97–5.06 (m, 8 H, 4× –OCH₂C₆H₅), 7.30–7.34 ppm (m, 20 H, 4× –C₆H₅)

Octacosan-1,28-diyl-bis(phosphorsäuredibenzylester) – 102(C₅₆H₈₄O₈P₂ – 947.21 g/mol)

Ausbeute: 85 % (0.81 g)

R_f: LM D: 0.50MS: ESI: positiv: 947.7 [M⁺], 969.7 [M⁺ + Na]EA: ber. C 71.01, H 8.94
gef. C 71.40, H 9.31

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 1.24–1.33 (m, 48 H, –O(CH₂)₂(CH₂)₂₄(CH₂)₂O–), 1.54–1.59 (m, 4 H, –OCH₂CH₂(CH₂)₂₄CH₂CH₂O–), 3.96 („quar“, J = 6.6 Hz, 4 H, –OCH₂CH₂(CH₂)₂₄CH₂CH₂O–), 4.97–5.03 (m, 8 H, 4× –OCH₂C₆H₅), 7.29–7.33 ppm (m, 20 H, 4× –C₆H₅)

Synthese der Bis[phosphorsäure-bis(2,2,2-trichlorethylester)]

In einem ausgeheizten Kolben wird das 1,32-Diol **5** (1 mmol) in abs. Chloroform (10 ml) suspendiert, mit trockenem Pyridin (0.24 g, 3 mmol) versetzt und für 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Mischung wird eine Lösung von Bis(2,2,2-trichlorethyl)phosphorsäurechlorid (1.14 g, 3 mmol) in abs. Chloroform (10 ml) langsam hinzugegeben. Die erhaltene Suspension wird im geschlossenen Kolben für 1 h auf 60 °C erhitzt bis das Edukt vollständig in Lösung gegangen ist. Anschließend wird der Ansatz für 3 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz auf 0 °C herabgekühlt, das gleiche Volumen an Eis hinzugegeben und für 2 h kräftig gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Chloroform (2× 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂SO₄ (50 ml, 1 %) und Wasser (50 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Nach dem Umkristallisieren aus Petrolether (50–70) liegt der Bis[phosphorsäure-bis(trichlorethylester)] **103** als weiße, kristalline Substanz dc-rein vor.

Dotriacontan-1,32-diyl-bis[phosphorsäure-bis(2,2,2-trichlorethylester)] – 103(C₄₀H₇₂O₈P₂Cl₁₂ – 1168.37 g/mol)

Ausbeute: 95 % (1.11 g)

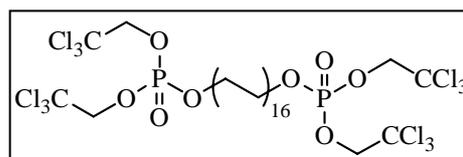
R_f: LMD: 0.65

Fp: b: 78.0 – 82.0 °C (Zersetzung)

MS: ESI: positiv: 1189.1 [M⁺ + Na]EA: ber. C 41.12, H 6.21, Cl 36.4
gef. C 40.96, H 6.16, Cl 35.0

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 1.24–1.41 (m, 56 H, –O(CH₂)₂(CH₂)₂₈(CH₂)₂O–), 1.70–1.77 (m, 4 H, –OCH₂CH₂(CH₂)₂₈CH₂CH₂O–), 4.21 (dt, ³J_{H,P} = 7.5 Hz, ³J_{CH₂/CH₂} = 6.6 Hz, 4 H, –OCH₂CH₂(CH₂)₂₈CH₂CH₂O–), 4.57–4.65 ppm (m, 8 H, 4× –OCH₂CCl₃)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 25.41 (2× –O(CH₂)₂CH₂(CH₂)₁₃–), 29.14 (2× –O(CH₂)₁₅CH₂–), 29.54–29.80 (2× –O(CH₂)₃(CH₂)₁₂CH₂–), 30.14 und 30.20 (d, ³J_{C,P} = 6.9 Hz, 2× –OCH₂CH₂(CH₂)₁₄–), 69.72 und 69.79 (d, ²J_{C,P} = 6.1 Hz, 2× –OCH₂(CH₂)₁₅–), 77.15 und 77.19 (4× –OCH₂CCl₃), 94.65 und 94.77 ppm (4× –OCH₂CCl₃)



5.4.4.2 Selektive Hydrogenolyse der Benzylschutzgruppen

Die Hydrierungen erfolgten in einem *Compact Reactor 5500* der Firma *Parr Instruments* (Illinois, USA) unter kontrollierten Temperatur- und Druckbedingungen.

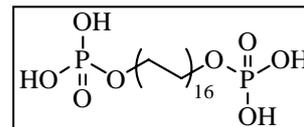
Eine Suspension des Bis(phosphorsäuredibenzylesters) **101** (0.15 mg, 0.15 mmol) in Ethanol (50 ml, HPLC-rein, 99.9 %) wird mit abs. TEA (0.15 g, 1.5 mmol) für die Synthese des Dotriacontan-1,32-diyl-bis(phosphorsäureesters) **105** bzw. NaOH (30 mg, 0.75 mmol) für die

Synthese des Dinatrium-dotriacontan-1,32-diyl-bis(benzylphosphats) **106** sowie Palladium/Kohle-Katalysator (65 mg, 10 %) versetzt und bei Raumtemperatur und 2 bar Wasserstoffdruck hydriert. Nachdem die DC-Kontrolle (LM E) die vollständige Umsetzung des Edukts anzeigt, wird der Katalysator abfiltriert und mit Ethanol gewaschen. Die Lösung wird eingengt und über P₂O₅ im Vakuum getrocknet.

Dotriacontan-1,32-diyl-bis(phosphorsäureester) – 105 (C₃₂H₆₈O₈P₂ – 642.82 g/mol)

Ausbeute: 55 % (70 mg) bezogen auf das Bis-TEA-Salz

MS: ESI: negativ: 641.6 [M⁺ – H], 1283.6 [2 M⁺ – 2 H]
positiv: 744.5 [M⁺ + TEA], 845.4 [M⁺ + 2 TEA]

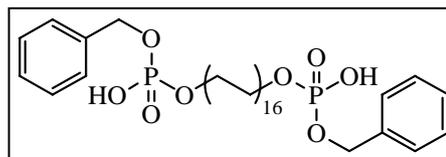


¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 1.22–1.27 (m, 56 H, –O(CH₂)₂(CH₂)₂₈(CH₂)₂O–), 1.58 (m, –OCH₂CH₂(CH₂)₂₈CH₂CH₂O–, unter dem Signal des Wassers); zusätzlich 1.36 (t, ³J_{CH₃/CH₂} = 7.3 Hz, CH₃ des TEA), 3.05 ppm (quar, ³J_{CH₂/CH₃} = 7.3 Hz, CH₂ des TEA)

Dinatrium-dotriacontan-1,32-diyl-bis(benzylphosphat) – 106 (C₄₆H₈₀O₈P₂ – 823.07 g/mol)

Ausbeute: 50 % (65 mg) bezogen auf das Dinatriumsalz

MS: ESI: negativ: 822.2 [M⁺ – H],
844.0 [M⁺ – 2 H + Na]
positiv: 890.0 [M⁺ – 2 H + 3 Na]



¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 1.17–1.24 (m, 56 H, –O(CH₂)₂(CH₂)₂₈(CH₂)₂O–), 1.45–1.52 (m, 4 H, –OCH₂CH₂(CH₂)₂₈CH₂CH₂O–), 3.72 („quar“, J = 6.6 Hz, 4 H, –OCH₂CH₂(CH₂)₂₈CH₂CH₂O–), 4.81 (d, J = 6.2 Hz, 4 H, 2 × –OCH₂C₆H₅), 7.19–7.31 ppm (m, 10 H, 2 × –C₆H₅)

5.4.4.3 Synthese *N*-alkylsubstituierter Bis(phosphoethanolamine) über Phosphorylierung und Quarternierung der 1,ω-Diole

Der Syntheseweg entspricht weitgehend der Methode E. Für die Quarternierung wird jedoch ein Gemisch aus abs. Chloroform (30 ml), abs. Acetonitril (30 ml) und abs. Ethanol (10 ml) verwendet. Die Amin-Komponente (20 mmol) wird in reiner Form vorsichtig hinzugefügt und der geschlossene Kolben für 5–7 Tage auf 45–50 °C erwärmt. Bei luftempfindlichen Aminen wird unter Argonatmosphäre gearbeitet. Die weitere Aufarbeitung und Reinigung der Produkte entspricht der in Methode E beschriebenen Vorgehensweise.

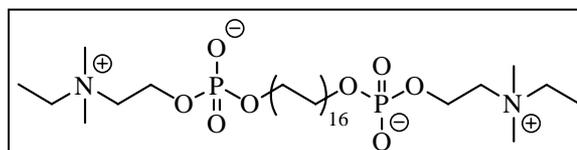
Dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(*N,N*-dimethyl-*N*-ethylammonio)ethylphosphat] – 107

EPC-C32-EPC

(C₄₄H₉₄N₂O₈P₂ – 841.17 g/mol)

Ausbeute: 55 % (0.46 g)

R_f: LM G: 0.28



MS: ESI: positiv: 841.8 [M⁺ + H], 863.6 [M⁺ + Na], 1704.0 [2 M⁺ + Na]
 EA: ber. C 57.79, H 11.26, N 3.07 (+ 4 H₂O)
 gef. C 57.87, H 11.13, N 2.87
¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 1.24–1.38 (m, 62 H, –O(CH₂)₂(CH₂)₂₈(CH₂)₂O–, 2× –CH₂CH₃), 1.57–1.63 (m, 4 H, –OCH₂CH₂(CH₂)₂₈CH₂CH₂O–), 3.19 (s, 12 H, 4× –CH₃), 3.47 (quar, ³J_{CH₂/CH₃} = 7.3 Hz, 4 H, 2× –CH₂CH₃), 3.52–3.54 (m, 4 H, 2× NCH₂CH₂O–), 3.84 (dt, ³J_{H,P} = 6.7 Hz, ³J_{CH₂/CH₂} = 6.4 Hz, 4 H, –OCH₂CH₂(CH₂)₂₈CH₂CH₂O–), 4.17–4.21 ppm (m, 4 H, 2× NCH₂CH₂O–)

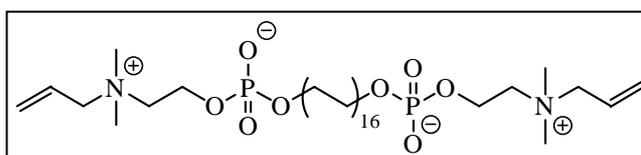
Dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(*N*-allyl-*N,N*-dimethylammonio)ethylphosphat] – 108

APC-C32-APC

(C₄₆H₉₄N₂O₈P₂ – 865.19 g/mol)

Ausbeute: 52 % (0.45 g)

R_f: LM H: 0.14



MS: ESI: positiv: 866.6 [M⁺ + H], 887.8 [M⁺ + Na]

EA: ber. C 58.95, H 10.97, N 2.99 (+ 4 H₂O)

gef. C 59.39, H 10.97, N 2.66

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 1.17–1.31 (m, 56 H, –O(CH₂)₂(CH₂)₂₈(CH₂)₂O–), 1.53–1.60 (m, 4 H, –OCH₂CH₂(CH₂)₂₈CH₂CH₂O–), 3.14 (s, 12 H, 4× –CH₃), 3.61–3.63 (m, 4 H, 2× NCH₂CH₂O–), 3.81 („quar“, J = 6.6 Hz, 4 H, –OCH₂CH₂(CH₂)₂₈CH₂CH₂O–), 4.04 (d, ³J_{CH₂/CH} = 7.5 Hz, 4 H, 2× H₂C=CHCH₂N), 4.21–4.27 (m, 4 H, 2× NCH₂CH₂O–), 5.69–5.73 (m, 4 H, 2× H₂C=CHCH₂N), 5.94 ppm (ddt, ³J_{CH/CH₂[E]} = 17.0 Hz, ³J_{CH/CH₂[Z]} = 10.0 Hz, ³J_{CH/CH₂} = 7.5 Hz, 2 H, 2× H₂C=CHCH₂N)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 25.59 (2× –O(CH₂)₂CH₂(CH₂)₁₃–), 29.19 (2× –O(CH₂)₁₅CH₂–), 29.47 (b, 2× –O(CH₂)₃(CH₂)₁₂CH₂–), 30.55 und 30.62 (d, ³J_{C,P} = 6.9 Hz, 2× –OCH₂CH₂(CH₂)₁₄–), 50.67–50.75 (4× –CH₃), 58.26–58.31 (2× NCH₂CH₂O–), 64.03 (b, 2× H₂C=CHCH₂N), 65.64 und 65.69 (d, ²J_{C,P} = 6.2 Hz, 2× –OCH₂(CH₂)₁₅–), 67.75–67.79 (b, 2× NCH₂CH₂O–), 123.82 (H₂C=CH–), 129.46 ppm (H₂C=CH–)

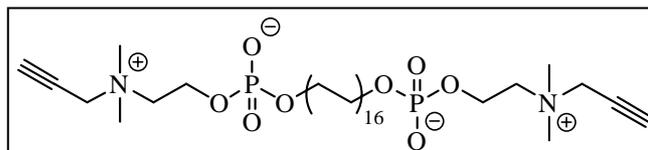
Dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(*N,N*-dimethyl-*N*-propinylammonio)ethylphosphat] – 109

PPC-C32-PPC

(C₄₆H₉₀N₂O₈P₂ – 861.16 g/mol)

Ausbeute: 45 % (0.39 g)

R_f: LM G: 0.20



MS: ESI: negativ: 895.4 [M⁺ + Cl]
 positiv: 861.5 [M⁺], 883.5 [M⁺ + Na]

EA: ber. C 59.20, H 10.59, N 3.00 (+ 4 H₂O)

gef. C 59.43, H 10.44, N 2.97

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$: $\delta = 1.11\text{--}1.21$ (m, 56 H, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_{28}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$), 1.43–1.50 (m, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{28}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 2.92 (t, $^4J_{\text{CH}/\text{CH}_2} = 2.5$ Hz, 2 H, $2 \times \text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{N}$), 3.11 (s, 12 H, $4 \times -\text{CH}_3$), 3.51–3.53 (m, 4 H, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 3.68–3.73 („quar“, $J = 6.6$ Hz, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{28}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4.06–4.10 (m, 4 H, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4.22 (d, $^4J_{\text{CH}_2/\text{CH}} = 2.5$ Hz, 4 H, $2 \times \text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{N}$)

$^{13}\text{C-NMR}$: 100 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$: $\delta = 25.80$ ($2 \times -\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{13}-$), 29.01 ($2 \times -\text{O}(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_2-$), 29.45–29.63 (b, $2 \times -\text{O}(\text{CH}_2)_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_2-$), 30.77 und 30.84 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 7.7$ Hz, $2 \times -\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{14}-$), 51.49 ($4 \times -\text{CH}_3$), 55.36 (b, $2 \times \text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{N}$), 58.72–58.76 ($2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 64.35 und 64.42 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 5.4$ Hz, $2 \times -\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_{15}-$), 65.93 (b, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 71.33 ($\text{HC}\equiv\text{C}-$), 81.20 ppm ($\text{HC}\equiv\text{C}-$)

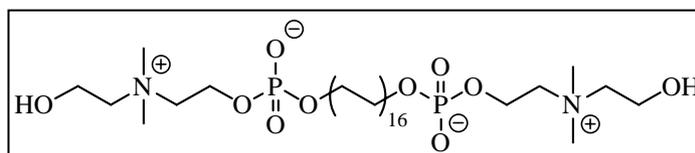
Dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-[N,N-dimethyl-N-(2-hydroxyethyl)ammonio]ethylphosphat] – 110

HEPC-C32-HEPC

($\text{C}_{44}\text{H}_{94}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{P}_2 - 873.17$ g/mol)

Ausbeute: 50 % (0.44 g)

R_f: LM G: 0.22



MS: ESI: positiv: 873.8 [$\text{M}^+ + \text{H}$], 895.7 [$\text{M}^+ + \text{Na}$]

EA: ber. C 58.12, H 10.87, N 3.08 (+ 2 H_2O)
gef. C 58.03, H 10.95, N 3.01

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$: $\delta = 0.93\text{--}1.05$ (m, 56 H, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_{28}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$), 1.26–1.33 (m, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{28}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 2.91 (s, 12 H, $4 \times -\text{CH}_3$), 3.21–3.24 (m, 4 H, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OP}-$), 3.34–3.36 (m, 4 H, $2 \times \text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.52 (dt, $^3J_{\text{H,P}} = 6.8$ Hz, $^3J_{\text{CH}_2/\text{CH}_2} = 6.3$ Hz, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{28}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 3.64–3.67 (m, 4 H, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OP}-$), 3.86–3.93 ppm (m, 4 H, $2 \times \text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}$)

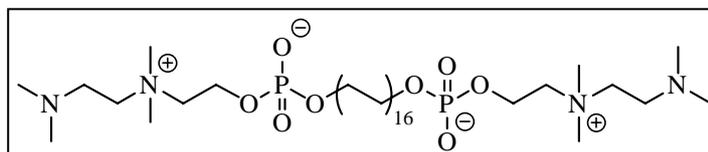
Dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-[N,N-dimethyl-N-(2-dimethylaminoethyl)ammonio]ethylphosphat] – 113

DMAEPC-C32-DMAEPC

($\text{C}_{48}\text{H}_{104}\text{N}_4\text{O}_8\text{P}_2 - 927.31$ g/mol)

Ausbeute: 25 % (0.23 g)

R_f: LM G: 0.18



MS: ESI: positiv: 927.9 [$\text{M}^+ + \text{H}$], 949.9 [$\text{M}^+ + \text{Na}$]

EA: ber. C 57.69, H 11.30, N 5.61 (+ 4 H_2O)
gef. C 57.95, H 11.35, N 5.42

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$: $\delta = 1.06\text{--}1.17$ (m, 56 H, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_{28}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$), 1.38–1.46 (m, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{28}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 2.10 (s, 12 H, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.54–2.57 (m, 4 H, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.03 (s, 12 H, $2 \times -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 3.30 (t, $^3J_{\text{CH}_2/\text{CH}_2} = 6.2$ Hz, 4 H, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$),

3.42–3.45 (m, 4 H, 2× NCH₂CH₂O–), 3.68 („quar“, J = 6.6 Hz, 4 H, –OCH₂CH₂(CH₂)₂₈CH₂CH₂O–), 4.00–4.04 ppm (m, 4 H, 2× NCH₂CH₂O–)

Dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(diethylammonio)ethylphosphat] – 115 Et₂PE-C32-Et₂PE

(C₄₄H₉₄N₂O₈P₂ – 841.17 g/mol)

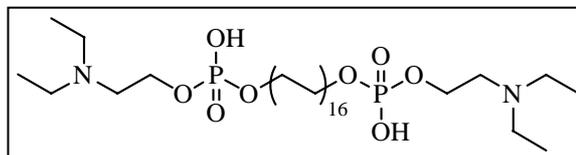
Ausbeute: 57 % (0.48 g)

R_f: CHCl₃/MeOH/NH₃ – 65/35/5: 0.40

MS: ESI: negativ: 839.7 [M⁺ – H]
positiv: 841.8 [M⁺ + H], 863.6 [M⁺ + Na], 1703.8 [2 M⁺ + Na]

EA: ber. C 59.03, H 11.26, N 3.13 (+ 3 H₂O)
gef. C 58.86, H 11.11, N 3.15

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 0.97–1.04 (m, 56 H, –O(CH₂)₂(CH₂)₂₈(CH₂)₂O–), 1.08 (t, ³J_{CH₃/CH₂} = 7.3 Hz, 12 H, 4× –CH₂CH₃), 1.32–1.38 (m, 4 H, –OCH₂CH₂(CH₂)₂₈CH₂CH₂O–), 2.91 (quar, ³J_{CH₂/CH₃} = 7.3 Hz, 8 H, 4× –CH₂CH₃), 2.99–3.00 (m, 4 H, 2× NCH₂CH₂O–), 3.60 („quar“, J = 6.7 Hz, 4 H, –OCH₂CH₂(CH₂)₂₈CH₂CH₂O–), 3.82–3.86 ppm (m, 4 H, 2× NCH₂CH₂O–)



5.4.4.4 Folgereaktionen an funktionalisierten Bis(phosphocholinen)

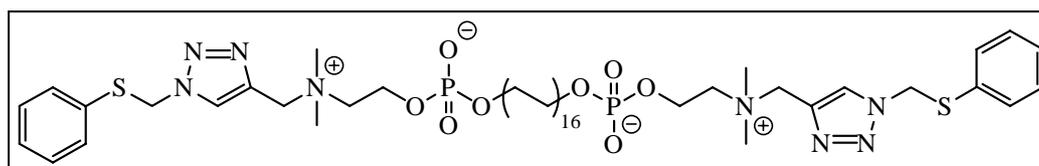
Click-Reaktionen am Propinylcholin-Derivat

In einem Rundkolben wird das PPC-C32-PPC **109** (17.2 mg, 20 μmol) in einer Mischung aus Wasser (5 ml) und Ethanol (2.5 ml) suspendiert und mit der Azidkomponente (40 μmol) versetzt. Nach Zugabe von Natriumascorbat (0.4 ml, 20 mM in Wasser) und Kupfer(II)acetat (0.4 ml, 10 mM in Wasser) wird der Ansatz bei Raumtemperatur und unter Lichtausschluss für 8 – 24 h kräftig gerührt. Nachdem die DC-Kontrolle (Laufmittel G) eine vollständige Umsetzung des PPC-C32-PPC **109** anzeigt, wird der gesamte Ansatz vorsichtig bei 40 °C eingengt und mittels MPLC unter Verwendung von Chloroform/Methanol/Wasser-Gemischen steigender Polarität als Elutionsmittel gereinigt.

Dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-[*N,N*-dimethyl-*N*-[[1-(phenylthiomethyl)-1,2,3-triazol-4-yl]-methyl]ammonio]ethylphosphat] – 119

(C₆₀H₁₀₄N₈O₈P₂S₂ – 1191.59 g/mol)

PTTPC-C32-PTTPC



Ausbeute: 75 % (17.9 mg)

R_f: LM G: 0.35

MS: ESI: negativ: 1225.8 [M⁺ + Cl]
positiv: 1192.2 [M⁺ + H], 1214.8 [M⁺ + Na]

EA: ber. C 57.03, H 8.93, N 8.87, S 5.07 (+ 4 H₂O)
gef. C 57.33, H 9.05, N 8.62, S 4.81

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 1.21–1.31 (m, 56 H, –O(CH₂)₂(CH₂)₂₈(CH₂)₂O–), 1.51–1.59 (m, 4 H, –OCH₂CH₂(CH₂)₂₈CH₂CH₂O–), 3.16 (s, 12 H, 4× –CH₃), 3.54–3.56 (m, 4 H, 2× NCH₂CH₂O–), 3.83 („quar“, J = 6.6 Hz, 4 H, –OCH₂CH₂(CH₂)₂₈CH₂CH₂O–), 4.25–4.29 (m, 4 H, 2× NCH₂CH₂O–), 4.76 (s, 4 H, 2× CCH₂N), 5.70 (s, 4 H, 2× SCH₂N), 7.26–7.35 (m, 10 H, 2× C₆H₅), 8.51 ppm (s, 2 H, 2× CH)

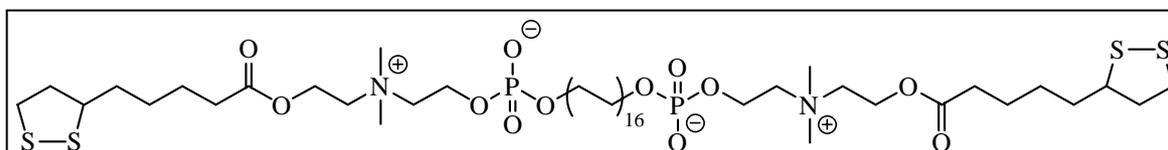
Veresterungen am Hydroxyethylcholin-Derivat

In einem Rundkolben werden (±)-α-Liponsäure (0.24 g, 1.2 mmol) und DCC (0.12 g, 0.6 mmol) in Tetrachlormethan (10 ml) gelöst und für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Der sich bildende Niederschlag wird abgetrennt und die Mutterlauge eingengt. Der Rückstand wird in Chloroform (10 ml) und DMSO (5 ml) aufgenommen, mit DMAP (0.12 g, 0.6 mol) sowie dem HEPC-C32-HEPC **110** (50 mg, 57 μmol) versetzt und für 48 h in einem geschlossenen Kolben auf 50 °C erhitzt. Die nachfolgende Aufarbeitung und Reinigung des Produkts erfolgt wie unter Methode E beschrieben mittels MPLC unter Verwendung von Chloroform/Methanol/Wasser-Gemischen steigender Polarität als Elutionsmittel.

Dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-[N,N-dimethyl-N-[2-[[5-(1,2-dithiolan-3-yl)-1-oxopentyl]-oxy]ethyl]ammonio]ethylphosphat] – 120

(C₆₀H₁₁₈N₂O₁₂P₂S₄ – 1249.79 g/mol)

LAPC-C32-LAPC



Ausbeute: 15 % (10.7 mg)

R_f: LM H: 0.50

MS: ESI: positiv: 1249.5 [M⁺], 1271.5 [M⁺ + Na]

Aufgrund der marginalen Ausbeute und der sehr schlechten Löslichkeit des Produkts in Chloroform und DMSO konnten keine weiteren analytischen Daten erfasst werden.

5.4.5 ABWANDLUNGEN IN DER KETTENSTRUKTUR DER BOLAAMPHIPHILE

5.4.5.1 Einbau von deuterierten Kettenabschnitten

Synthese des THP-geschützten Diols

Die Synthese entspricht weitgehend der unter Methode C beschriebenen Vorschrift. Eine Lösung des 11-Brom-1-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]undecans **58** (3.8 g, 11.3 mmol) in abs. THF (20 ml) wird langsam unter kräftigem Rühren und unter Argonatmosphäre zu

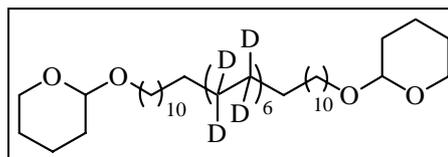
Magnesiumspänen (0.44 g, 16 mmol) hinzugegeben. Nachdem die exotherme Reaktion abgeklungen ist, wird die Mischung für 2 h auf 50 °C erhitzt. Im Anschluss wird das überschüssige Magnesium mittels inerter Filtration entfernt, die erhaltene GRIGNARD-Lösung auf 0 °C abgekühlt und eine frisch dargestellte Dilithiumtetrachlorocuprat(II)-Lösung (1.0 ml, 0.1 M Lösung in THF) eingespritzt. Zu dieser Mischung wird eine Lösung des d_{24} -1,12-Dibromdodecans **121** (1.0 g, 2.8 mmol) in abs. THF (10 ml) bei 0 °C hinzugegeben. Nach 3 h bei 0 °C wird der Ansatz mit Diethylether (50 ml) und kalt-gesättigter NH_4Cl -Lösung (30 ml) verdünnt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Diethylether (30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie unter Schutzgasatmosphäre und unter Verwendung eines Heptan/Diethylether-Gradienten steigender Polarität und einem Zusatz von 1 % TEA gereinigt.

2,2'-[(Tetratriacontan-1,34-diyl-[D₂₄]-12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,17,17,18,18,19,19,20,20,21,21,22,22,23,23)oxy]bis(tetrahydro-2H-pyran) – 122 ($\text{C}_{44}\text{H}_{62}\text{D}_{24}\text{O}_4$ – 702.93 g/mol)

Ausbeute: 74 % (1.47 g)

R_f: LM C: 0.53

MS: ESI: positiv: 725.9 [M^+ + Na]



Abspaltung der THP-Schutzgruppe

Der Bis(tetrahydropyranylether) **122** (0.7 g, 1 mmol) wird in trockenem Methanol (30 ml) suspendiert, mit katalytischen Mengen an PyrTos versetzt und für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Der entstehende weiße Niederschlag wird heiß abfiltriert und mehrfach aus Heptan umkristallisiert.

Tetratriacontan-([D₂₄]-12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,17,17,18,18,19,19,20,20,21,21,22,22,23,23)-1,34-diol – 123

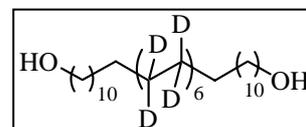
($\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{D}_{24}\text{O}_2$ – 535.09 g/mol)

Ausbeute: 60 % (0.32 g)

R_f: LM D: 0.20

MS: m/z 535 [3 %, M^+], 498 [43 %, M^+ – 2 H₂O]

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl_3 : δ = 1.22–1.56 (m, 40 H, 2× HOCH₂(CH₂)₁₀–), 3.58–3.60 ppm (t, ³J_{CH₂/CH₂} = 6.6 Hz, 4 H, 2× HOCH₂–)



Phosphorylierung und Quarternierung

Die Reaktion zu dem entsprechenden Bis(phosphocholin) **124** bzw. Bis(phosphodimethylethanolamin) **125** entspricht weitgehend Methode E, jedoch wurden die Ansatzmengen auf 0.5 mmol Diol bezogen. Für die Phosphorylierung werden 4 mmol β -Bromethylphosphorsäuredichlorid (0.97 g) und 7 mmol abs. TEA (0.71 g), gelöst in abs. Chloroform (je 10 ml)

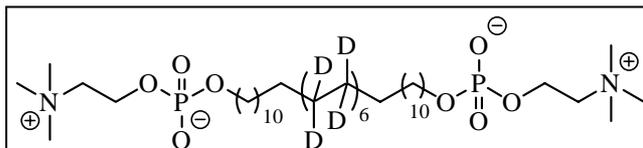
verwendet. Die Quarternierung erfolgt in einer Mischung aus abs. Chloroform (15 ml), abs. Acetonitril (15 ml) und ethanolischer Amin-Lösung (5 ml). Die Ansätze werden mit geschlossenem Kolben für 2 Tage auf 50 °C erhitzt. Die Reinigung der Endprodukte erfolgt wie unter Methode E beschrieben mittels MPLC unter Verwendung von Chloroform/Methanol/Wasser-Gemischen steigender Polarität als Elutionsmittel.

Tetratriacontan-1,34-diyl-([D₂₄]-12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,17,17,18,18,19,19,20,20,21,21,22,22,23,23)-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] – 124 **PC-C34d24-PC**

(C₄₄H₇₀D₂₄N₂O₈P₂ – 865.36 g/mol)

Ausbeute: 55 % (0.24 g)

R_f: LM H: 0.17



MS: ESI: positiv: 865.9 [M⁺ + H], 887.7 [M⁺ + Na], 1753.4 [2 M⁺ + Na]

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 1.13–1.24 (m, 36 H, 2× -OCH₂CH₂(CH₂)₉-), 1.47–1.52 (m, 4 H, 2× -OCH₂CH₂(CH₂)₉-), 3.09 (s, 18 H, 6× -CH₃), 3.45–3.47 (m, 4 H, 2× NCH₂CH₂O-), 3.74 („quar“, J = 6.6 Hz, 4 H, 2× -OCH₂(CH₂)₁₀-), 4.08–4.12 ppm (m, 4 H, 2× NCH₂CH₂O-)

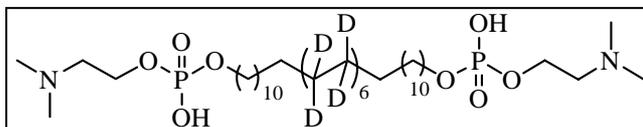
²H-NMR: 76.7 MHz, CHCl₃/CH₃OH: δ = 1.295 ppm (s, -(CD₂)₁₂-)

Tetratriacontan-1,34-diyl-([D₂₄]-12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,17,17,18,18,19,19,20,20,21,21,22,22,23,23)-bis[2-(dimethylammonio)ethylphosphat] – 125 **Me₂PE-C34d24-Me₂PE**

(C₄₂H₆₆D₂₄N₂O₈P₂ – 837.31 g/mol)

Ausbeute: 75 % (0.31 g)

R_f: LM F: 0.43



MS: ESI: negativ: 836.1 [M⁺ - H], 1672.0 [2 M⁺ - 2 H]
positiv: 838.9 [M⁺ + H], 860.7 [M⁺ + Na]

¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 1.13–1.24 (m, 36 H, 2× -OCH₂CH₂(CH₂)₉-), 1.48–1.54 (m, 4 H, 2× -OCH₂CH₂(CH₂)₉-), 2.76 (s, 12 H, 4× -CH₃), 3.13–3.15 (m, 4 H, 2× NCH₂CH₂O-), 3.76 („quar“, J = 6.6 Hz, 4 H, 2× -OCH₂(CH₂)₁₀-), 4.00–4.05 ppm (m, 4 H, 2× NCH₂CH₂O-)

5.4.5.2 Einführung von Heteroatomen

Synthese des THP-geschützten Dithiadisols

In einem ausgeheizten Kolben wird das Octan-1,8-dithiol **132** (0.5 g, 2.8 mmol) unter Argonatmosphäre in abs. THF (25 ml) gelöst, mit Kalium-*tert*-butylat (0.63 g, 5.6 mmol) versetzt und für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird eine Lösung von 2-[(11-Bromundecyl)oxy]tetrahydro-2*H*-pyran **58** (1.88 g, 5.6 mmol) in abs. THF (25 ml) bei Raumtemperatur langsam hinzugegeben und der Ansatz für 10 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Ansatz mit Diethylether (100 ml) verdünnt und mit gesättigter NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen. Die abgetrennte wässrige Phase wird zweimal mit Diethylether (50 ml)

extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, eingengt und über P_2O_5 getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie unter Verwendung eines Heptan/Diethylether-Gradienten steigender Polarität als Elutionsmittel und einem Zusatz von 1 % TEA.

2,2'-[(12,21-Dithiadotriacontan-1,32-diyl)oxy]bis(tetrahydro-2H-pyran) – 136

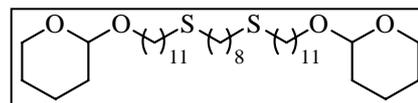
($\text{C}_{40}\text{H}_{78}\text{O}_4\text{S}_2$ – 687.14 g/mol)

Ausbeute: 90 % (1.73 g)

R_f: LM C: 0.23, LM E: 0.66

MS: ESI: positiv: 709.8 [M^+ + Na]

EA: ber. C 69.91, H 11.44, S 9.33
gef. C 69.90, H 11.20, S 9.58



$^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, CDCl_3 : δ = 1.25–1.35 (m, 36 H, $2 \times -\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_7(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2-$), 1.48–1.59, 1.66–1.73 und 1.77–1.85 (3m, 24 H, $2 \times -\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2-$ und $2 \times -\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-$), 2.48 (t, $^3\text{J}_{\text{CH}_2/\text{CH}_2} = 7.5$ Hz, 8 H, $2 \times -\text{CH}_2\text{SCH}_2-$), 3.36 und 3.71 (2dt, $^2\text{J} = 9.5$ Hz, $^3\text{J}_{\text{CH}_2/\text{CH}_2} = 6.6$ Hz 2×2 H, $2 \times -\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{S}-$), 3.45–3.51 und 3.83–3.88 (2m, 2×2 H, $2 \times -\text{CH}_2\text{OCHO}(\text{CH}_2)_{11}\text{S}-$), 4.55–4.56 ppm (m, 2 H, $-\text{CH}-$)

Synthese des THP-geschützten Dioxadiols

In einem ausgeheizten Kolben wird NaH (0.84 g, 21 mmol, 60 %) in abs. THF (15 ml) unter Argonatmosphäre vorgelegt und langsam mit Octan-1,8-diol **133** (1.5 g, 10.3 mmol) gelöst in abs. THF (25 ml) versetzt. Der Ansatz wird für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wird eine Lösung von 2-[(11-Bromundecyl)oxy]tetrahydro-2H-pyran **58** (6.7 g, 20 mmol) in abs. THF (10 ml) sowie katalytische Mengen an Tetra-*n*-butylammoniumiodid hinzugegeben. Der Ansatz wird für mindestens 24 h unter Rückfluss erhitzt, nach dem Erkalten mit Diethylether (100 ml) verdünnt und mit gesättigter NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen. Die abgetrennte wässrige Phase wird mehrfach mit Diethylether (je 50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung eines Heptan/Diethylether-Gradienten steigender Polarität als Elutionsmittel und einem Zusatz von 1 % TEA.

2,2'-[(12,21-Dioxadotriacontan-1,32-diyl)oxy]bis(tetrahydro-2H-pyran) – 137

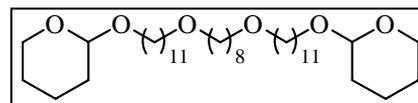
($\text{C}_{40}\text{H}_{78}\text{O}_6$ – 655.04 g/mol)

Ausbeute: 10 % (0.67 g)

R_f: LM D: 0.31

MS: ESI: positiv: 672.4 [M^+ + NH_3]

EA: ber. C 73.34, H 12.00
gef. C 73.31, H 11.84



Abspaltung der THP-Schutzgruppe

Die Bis(tetrahydropyranylether) **136**, **137** (1 mmol) werden in abs. Methanol (30 ml) suspendiert, mit katalytischen Mengen an PyrTos versetzt und für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Der entstehende Niederschlag wird heiß abfiltriert und mehrfach aus Heptan umkristallisiert.

12,21-Dithiadotriacontan-1,32-diol – 138 (C₃₀H₆₂O₂S₂ – 518.91 g/mol)

Ausbeute: 90 % (0.47 g)

R_f: LM D: 0.11, LM E: 0.20

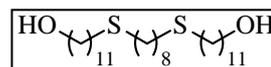
Fp: b: 94.1 – 94.5 °C

MS: m/z 518 [10 %, M⁺], 347 [16 %, M⁺ – C₁₁H₂₃O], 315 [100 %, M⁺ – C₁₁H₂₃OS], 144 [80 %, M⁺ – C₂₂H₄₆O₂S]

EA: ber. C 69.43, H 12.04, S 12.36
gef. C 69.29, H 11.91, S 12.42

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 1.26–1.37 (m, 36 H, 2× HO(CH₂)₂(CH₂)₇(CH₂)₂S(CH₂)₂(CH₂)₂–), 1.52–1.59 (m, 12 H, 2× HOCH₂CH₂(CH₂)₇CH₂CH₂SCH₂CH₂–), 2.48 (t, ³J_{CH₂/CH₂} = 7.5 Hz, 8 H, 2× –CH₂SCH₂–), 3.62 ppm (t, ³J_{CH₂/CH₂} = 6.6 Hz, 4 H, 2× HOCH₂–)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃: δ = 25.85 (2× HO(CH₂)₂CH₂(CH₂)₈S–), 28.97, 29.04, 29.23, 29.34, 29.50, 29.60, 29.82 und 29.86 (2× HO(CH₂)₃(CH₂)₇CH₂SCH₂(CH₂)₃–), 32.33 und 32.35 (2× –CH₂SCH₂–), 32.93 (2× HOCH₂CH₂(CH₂)₉S–), 63.12 ppm (2× HOCH₂–)

**12,21-Dioxadotriacontan-1,32-diol – 139** (C₃₀H₆₂O₄ – 486.81 g/mol)

Ausbeute: 60 % (0.29 g)

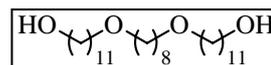
R_f: LM E: 0.13

MS: m/z 487 [3 %, M⁺], 315 [40 %, M⁺ – C₁₁H₂₃O], 297 [76 %, M⁺ – C₁₁H₂₅O₂], 187 [42 %, M⁺ – C₁₉H₃₉O₂]

ESI: positiv: 488.2 [M⁺ + H], 509.6 [M⁺ + Na]

EA: ber. C 74.02, H 12.84
gef. C 73.91, H 12.69

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 1.26–1.35 (m, 36 H, 2× HO(CH₂)₂(CH₂)₇(CH₂)₂O(CH₂)₂(CH₂)₂–), 1.51–1.58 (m, 12 H, 2× HOCH₂CH₂(CH₂)₇CH₂CH₂OCH₂CH₂–), 3.37 (t, ³J_{CH₂/CH₂} = 6.6 Hz, 8 H, 2× –CH₂OCH₂–), 3.61 ppm (t, ³J_{CH₂/CH₂} = 6.2 Hz, 4 H, 2× HOCH₂–)

Phosphorylierung und Quarternierung

Die Reaktion zu den entsprechenden Bis(phosphocholinen) **140**, **141** bzw. Bis(phosphodimethylethanolamin) **142** entspricht weitgehend Methode E, jedoch wurden die Ansatzmengen auf 0.5 mmol Diol bezogen. Für die Phosphorylierung werden 4 mmol β-Bromethylphosphorsäuredichlorid (0.97 g) und 7 mmol trockenem TEA (0.71 g) gelöst in abs. Chloroform (je

10 ml) verwendet. Die Quarternierung erfolgt in einer Mischung aus abs. Chloroform (15 ml), abs. Acetonitril (15 ml) und ethanolischer Amin-Lösung (5 ml). Die Ansätze werden mit geschlossenem Kolben für 2 Tage auf 50 °C erhitzt. Die Reinigung der Endprodukte erfolgt wie unter Methode E beschrieben mittels MPLC unter Verwendung von Chloroform/Methanol/Wasser-Gemischen steigender Polarität als Elutionsmittel.

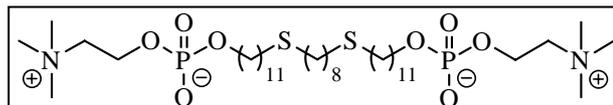
12,21-Dithiadotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] – 140

(C₄₀H₈₆N₂O₈P₂S₂ – 849.15 g/mol)

PC-C32SS-PC

Ausbeute: 70 % (0.30 g)

R_f: LM G: 0.14



MS: ESI: positiv: 849.4 [M⁺ + H], 871.4 [M⁺ + Na]

EA: ber. C 54.27, H 10.25, N 3.16, S 7.24 (+ 2 H₂O)
gef. C 54.22, H 10.41, N 3.13, S 7.17

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 1.20–1.32 (m, 36 H, 2× –O(CH₂)₂(CH₂)₇(CH₂)₂S(CH₂)₂(CH₂)₂–), 1.48–1.57 (m, 12 H, 2× –OCH₂CH₂(CH₂)₇CH₂CH₂SCH₂CH₂–), 2.44 (t, ³J_{CH₂/CH₂} = 7.5 Hz, 8 H, 2× –CH₂SCH₂–), 3.19 (s, 18 H, 6× –CH₃), 3.59–3.60 (m, 4 H, 2× NCH₂CH₂O–), 3.79 („quar“, J = 6.6 Hz, 4 H, 2× –OCH₂(CH₂)₁₀S–), 4.16–4.22 ppm (m, 4 H, 2× NCH₂CH₂O–)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 25.84 (2× –O(CH₂)₂CH₂(CH₂)₈S–), 28.74, 28.93, 29.00, 29.24, 29.40, 29.51, 29.54, 29.60, 29.66 und 29.76 (2× –O(CH₂)₃(CH₂)₇CH₂SCH₂(CH₂)₃–), 30.86 und 30.93 (d, ³J_{C,P} = 6.9 Hz, 2× –OCH₂CH₂(CH₂)₉S–), 32.16 und 32.20 (2× –CH₂SCH₂–), 54.36–54.42 (6× –CH₃), 58.90 und 58.95 (d, ²J_{C,P} = 4.6 Hz, 2× NCH₂CH₂O–), 65.72 und 65.78 (d, ²J_{C,P} = 6.1 Hz, 2× –OCH₂(CH₂)₁₀S–), 66.49 ppm (b, 2× NCH₂CH₂O–)

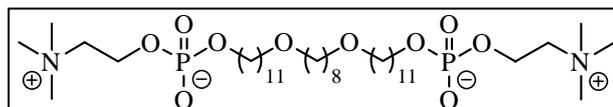
12,21-Dioxadotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] – 141

(C₄₀H₈₆N₂O₁₀P₂ – 817.06 g/mol)

PC-C32OO-PC

Ausbeute: 45 % (0.18 g)

R_f: LM G: 0.12



MS: ESI: positiv: 817.7 [M⁺ + H], 839.6 [M⁺ + Na]

EA: ber. C 56.31, H 10.64, N 3.28, (+ 2 H₂O)
gef. C 56.12, H 10.86, N 3.21

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 1.09–1.14 (m, 36 H, 2× –O(CH₂)₂(CH₂)₇(CH₂)₂O(CH₂)₂(CH₂)₂–), 1.35–1.47 (m, 12 H, 2× –OCH₂CH₂(CH₂)₇CH₂CH₂OCH₂CH₂–), 3.04 (s, 18 H, 6× –CH₃), 3.22 (t, ³J_{CH₂/CH₂} = 6.6 Hz, 8 H, 2× –CH₂OCH₂–), 3.42–3.44 (m, 4 H, 2× NCH₂CH₂O–), 3.66 („quar“, J = 6.6 Hz, 4 H, 2× –OCH₂(CH₂)₁₀O–), 3.99–4.09 ppm (m, 4 H, 2× NCH₂CH₂O–)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 25.65, 25.88 und 26.01 (6× –O(CH₂)₂CH₂–), 29.18, 29.29, 29.35, 29.45, 29.48 und 29.53 (2× –O(CH₂)₃(CH₂)₅CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂–), 30.64 und 30.70 (2× –OCH₂CH₂(CH₂)₉O–), 54.10–54.16

(6× -CH₃), 58.86 und 58.89 (2× NCH₂CH₂O-), 65.81 und 65.86 (2× -OCH₂(CH₂)₁₀O-), 66.33 (b, 2× NCH₂CH₂O-), 70.75 und 70.79 ppm (2× -CH₂OCH₂-)

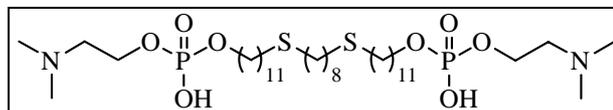
12,21-Dithiadotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(dimethylammonio)ethylphosphat] – 142

(C₃₈H₈₂N₂O₈P₂S₂ – 821.14 g/mol)

Me₂PE-C32SS-Me₂PE

Ausbeute: 77 % (0.32 g)

R_f: CHCl₃/MeOH/NH₃ –
65/35/5: 0.47



MS: ESI: negativ: 820.0 [M⁺ – H]
positiv: 822.2 [M⁺ + H], 844.1 [M⁺ + Na]

EA: ber. C 54.39, H 10.09, N 3.34, S 7.64 (+ 1 H₂O)
gef. C 54.33, H 9.77, N 3.38, S 7.14

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 1.25–1.39 (m, 36 H, 2× -O(CH₂)₂(CH₂)₇(CH₂)₂S(CH₂)₂(CH₂)₂-), 1.52–1.63 (m, 12 H, 2× -OCH₂CH₂(CH₂)₇CH₂CH₂SCH₂CH₂-), 2.48 (t, ³J_{CH₂/CH₂} = 7.5 Hz, 8 H, 2× -CH₂SCH₂-), 2.85 (s, 12 H, 4× -CH₃), 3.15–3.18 (m, 4 H, 2× NCH₂CH₂O-), 3.88 („quar“, J = 6.6 Hz, 4 H, 2× -OCH₂(CH₂)₁₀S-), 4.23–4.28 ppm (m, 4 H, 2× NCH₂CH₂O-)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 25.66 (2× -O(CH₂)₂CH₂(CH₂)₈S-), 28.68, 28.83, 28.93, 29.13, 29.22, 29.41, 29.46, 29.57 und 29.65 (2× -O(CH₂)₃(CH₂)₇CH₂SCH₂(CH₂)₃-), 30.58 und 30.66 (d, ³J_{C,P} = 7.4 Hz, 2× -OCH₂CH₂(CH₂)₉S-), 32.08 und 32.11 (2× -CH₂SCH₂-), 43.44 (4× -CH₃), 58.84, 58.88 und 59.16, 59.20 (2× NCH₂CH₂O-), 66.10 und 66.16 ppm (d, ²J_{C,P} = 5.9 Hz, 2× -OCH₂(CH₂)₁₀S-)

5.4.5.3 Einführung polymerisierbarer Diacetylengruppen

Synthese der Alk-2-in-1-ole

Methode F: Darstellung der Alk-2-in-1-ole über Kondensation von Formaldehyd mit endständigen Alkinen

In einem Dreihalskolben wird das Alkin **143**, **144** (24 mmol) in abs. THF (30 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Eine Lösung von Ethylmagnesiumchlorid in THF (12 ml, 2 M) wird langsam hinzugegeben, so dass die Temperatur 0 °C nicht übersteigt. Im Anschluss wird das Reaktionsgemisch für 2 – 3 h auf 45 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird Paraformaldehyd (1.44 g, 48 mmol) hinzugegeben und die Mischung für 24 h bei der gleichen Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird Wasser (ca. 60 ml) langsam zugetropft, die Mischung vorsichtig mit konz. Salzsäure angesäuert und mit Diethylether (4× 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit kalt-gesättigter NaCl-Lösung sowie mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Die Reinigung der Alkinole **148** und **149** erfolgt über Flash-Chromatographie mittels eines Heptan/Diethylether-Gradienten steigender Polarität als Elutionsmittel.

Methode G: Darstellung der Alk-2-in-1-ole über Alkylierung von Propargyalkohol

Eine Lösung von Propargyalkohol **145** (5.6 g, 0.1 mol) in abs. Methylenchlorid (50 ml) wird mit frisch destilliertem 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (15.1 g, 0.18 mol) sowie katalytischen Mengen an PyrTos versetzt und für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird Wasser (100 ml) hinzugefügt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Methylenchlorid (2× 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Im Anschluss wird eine Lösung des erhaltenen 2-(Prop-2-in-1-yloxy)tetrahydro-2*H*-pyrans (2.94 g, 20 mmol) in abs. THF (20 ml) auf 0 °C gekühlt und mit *n*-Butyllithium (5.5 ml, 1.6 M, in Hexan) versetzt. Anschließend wird eine Lösung des entsprechenden Alkylbromides **146-148** (23 mmol) in abs. DMPU langsam hinzuge tropft und die Mischung für 12 – 24 h bei Raumtemperatur oder gelindem Erwärmen gerührt. Nachdem die DC-Kontrolle (LM C) die vollständige Umsetzung des Alkylbromides zeigt, wird kalt-gesättigte NH₄Cl-Lösung (50 ml) hinzugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Heptan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Zur Abspaltung der THP-Schutzgruppe wird das Rohprodukt in abs. Methanol (50 ml) aufgenommen, mit katalytischen Mengen an PyrTos versetzt und bei Raumtemperatur für 12 h gerührt. Je nach verwendetem Alkylbromid kann es notwendig sein, den Ansatz vorsichtig zu erwärmen. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz auf Eiswasser gegossen, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Die Reinigung der Alkinole **150-152** erfolgt über Flash-Chromatographie mittels eines Heptan/Diethylether-Gradienten steigender Polarität als Elutionsmittel.

Pentadec-2-in-1-ol – 149 † (C₁₅H₂₅O – 224.38 g/mol)

149 wurde nach Methode F aus **143** (4.66 g) synthetisiert.

Ausbeute: 30 % (1.62 g)

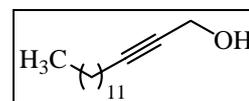
R_f: LM C: 0.13, LM E: 0.54

Fp: a: 41 °C

MS: m/z 224 [1 %, M⁺], 206 [4 %, M⁺ – H₂O]

EA: ber. C 80.29, H 12.58
gef. C 80.25, H 12.74

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 0.87 (t, ³J_{CH₃/CH₂} = 6.6 Hz, 3 H, –CH₃), 1.20–1.54 (m, 20 H, –(CH₂)₁₀CH₃), 2.19 (tt, ³J_{CH₂/CH₂} = 7.1 Hz, ⁵J_{CH₂/CH₂} = 2.1 Hz, 2 H, –C≡C CH₂CH₂–), 4.31 ppm (t, ⁵J_{CH₂/CH₂} = 2.1 Hz, 2 H, HOCH₂–)



Hexadec-2-in-1-ol – 150 † (C₁₆H₃₀O – 238.41 g/mol)

150 wurde nach Methode F aus **144** (5.0 g) und nach Methode G aus **146** (6.1 g) synthetisiert.

Ausbeute: Methode F: 57 % (3.26 g); Methode G: 7 % (0.33 g)

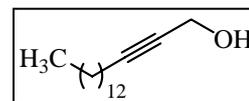
R_f: LM C: 0.13, LM E: 0.57

Fp: a: 52 °C

MS: m/z 237 [2 %, M⁺], 220 [2 %, M⁺ – H₂O]

EA: ber. C 80.60, H 12.69
gef. C 80.62, H 12.65

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 0.87 (t, ³J_{CH₃/CH₂} = 6.6 Hz, 3 H, –CH₃), 1.24–1.37 (m, 20 H, –(CH₂)₁₀CH₃), 1.51–1.54 (m, 2 H, –C≡CCH₂CH₂–), 2.19 (tt, ³J_{CH₂/CH₂} = 7.1 Hz, ⁵J_{CH₂/CH₂} = 2.1 Hz, 2 H, –C≡CCH₂CH₂–), 4.23 ppm (t, ⁵J_{CH₂/CH₂} = 2.1 Hz, 2 H, HOCH₂–)

**Henicos-2-in-1-ol – 151** † (C₂₁H₄₀O – 308.54 g/mol)

151 wurde nach Methode G aus **147** (7.7 g) synthetisiert.

Ausbeute: 14 % (0.86 g)

R_f: LM C: 0.17, LM E: 0.59

MS: m/z 308 [2 %, M⁺]

EA: ber. C 81.75, H 13.07
gef. C 81.61, H 13.21

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 0.87 (t, ³J_{CH₃/CH₂} = 6.6 Hz, 3 H, –CH₃), 1.19–1.52 (m, 32 H, –(CH₂)₁₆CH₃), 2.19 (tt, ³J_{CH₂/CH₂} = 7.1 Hz, ⁵J_{CH₂/CH₂} = 2.1 Hz, 2 H, –C≡CCH₂CH₂–), 4.23 ppm (t, ⁵J_{CH₂/CH₂} = 2.1 Hz, 2 H, HOCH₂–)

**Pentacos-2-in-1-ol – 152** † (C₂₅H₄₈O – 364.65 g/mol)

152 wurde nach Methode G aus **148** (8.9 g) synthetisiert.

Ausbeute: 8 % (0.58 g)

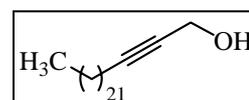
R_f: LM C: 0.18, LM E: 0.60

Fp: a: 70 °C

MS: m/z 364 [1 %, M⁺], 346 [9 %, M⁺ – H₂O]

EA: ber. C 82.34, H 13.27
gef. C 81.82, H 13.13

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 0.87 (t, ³J_{CH₃/CH₂} = 6.6 Hz, 3 H, –CH₃), 1.24–1.52 (m, 40 H, –(CH₂)₂₀CH₃), 2.19 (tt, ³J_{CH₂/CH₂} = 7.1 Hz, ⁵J_{CH₂/CH₂} = 2.1 Hz, 2 H, –C≡CCH₂CH₂–), 4.23 ppm (t, ⁵J_{CH₂/CH₂} = 2.1 Hz, 2 H, HOCH₂–)

Baseninduzierte Alkinisomerisierung

Für die Isomerisierung der Alk-2-in-1-ole zu den analogen Alk-ω-in-1-olen wird Natriumhydrid (0.41 g, 17 mmol) unter Argonatmosphäre in DAP (15 ml), welches zuvor über

Bariumoxid destilliert wurde, suspendiert und für 2 h auf 70 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird eine Lösung des entsprechenden Alkinols **149-152** (2.1 mmol) in DAP (8 ml) hinzugegeben und die Mischung für weitere 3 – 5 h auf 55 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz auf Eiswasser gegossen und mehrfach mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser, verdünnter Salzsäure sowie mit kaltesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Die Reinigung der Produkte erfolgt mittels MPLC und Chloroform als Elutionsmittel.

Pentadec-14-in-1-ol – 153 † (C₁₅H₂₈O – 224.38 g/mol)

Ausbeute: 40 % (0.19 g)

R_f: LM E: 0.42

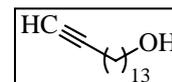
Fp: a: 39 °C

MS: m/z 224 [1 %, M⁺]

EA: ber. C 80.29, H 12.58

gef. C 80.19, H 12.67

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 1.17–1.58 (m, 22 H, -(CH₂)₁₁CH₂C≡CH), 1.92 (t, ⁴J_{CH/CH₂} = 2.5 Hz, 1 H, -C≡CH), 2.16 (td, ³J_{CH₂/CH₂} = 7.1 Hz, ⁴J_{CH₂/CH} = 2.5 Hz, 2 H, -CH₂C≡CH), 3.62 ppm (t, ³J_{CH₂/CH₂} = 6.6 Hz, 2 H, HOCH₂-)



Hexadec-15-in-1-ol – 154 † (C₁₆H₃₀O – 238.41 g/mol)

Ausbeute: 32 % (0.16 g)

R_f: LM C: 0.10, LM E: 0.43

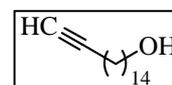
Fp: a: 48 °C

MS: m/z 238 [1 %, M⁺]

EA: ber. C 80.60, H 12.69

gef. C 80.45, H 12.65

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 1.15–1.58 (m, 24 H, -(CH₂)₁₂CH₂C≡CH), 1.92 (t, ⁴J_{CH/CH₂} = 2.5 Hz, 1 H, -C≡CH), 2.16 (td, ³J_{CH₂/CH₂} = 7.1 Hz, ⁴J_{CH₂/CH} = 2.5 Hz, 2 H, -CH₂C≡CH), 3.62 ppm (t, ³J_{CH₂/CH₂} = 6.6 Hz, 2 H, HOCH₂-)



Kupplung zu Diacetylenen

Für die oxidative Kupplung der Alk-ω-in-1-ole zu den Diacetylenen wird Kupfer(II)acetat Monohydrat (15 g, 75 mmol) in Pyridin (50 ml) suspendiert und mit einer Lösung des Alk-ω-in-1-ols **153**, **154** (20.5 mmol) in Methanol/Diethylether (50 ml, 3/2, V/V) versetzt. Die türkisblaue Mischung wird für 24 h auf ca. 70 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz auf Eiswasser gegossen und vorsichtig mit kalter, halbkonzentrierter Salzsäure (150 ml) versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Chloroform/Diethylether (1/1, V/V) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit

Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Die Reinigung der erhaltenen Alkadiin-1, ω -diol **155** und **156** erfolgt mittels MPLC und Chloroform als Elutionsmittel.

Triacenta-14,16-diin-1,30-diol – 155 † ($\text{C}_{30}\text{H}_{54}\text{O}$ – 446.75 g/mol)

Ausbeute: 15 % (1.38 g)

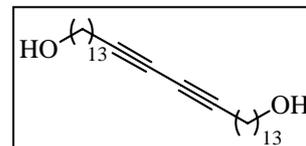
R_f: LM E: 0.19

Fp: a: 93 °C

MS: m/z 446 [10 %, M⁺]

EA: ber. C 80.65, H 12.19
gef. C 80.24, H 12.01

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl_3 : δ = 1.24–1.58 (m, 44 H, $2 \times -(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$), 2.22 (t, $^3J_{\text{CH}_2/\text{CH}_2} = 7.1$ Hz, 4 H, $2 \times -\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$), 3.62 ppm (t, $^3J_{\text{CH}_2/\text{CH}_2} = 6.6$ Hz, 4 H, $2 \times \text{HOCH}_2-$)



Dotriaconta-15,17-diin-1,32-diol – 156 † ($\text{C}_{32}\text{H}_{58}\text{O}$ – 474.80 g/mol)

Ausbeute: 7 % (0.68 g)

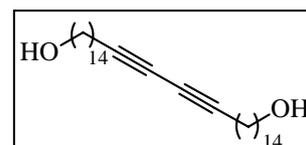
R_f: LM E: 0.23

Fp: a: 92 °C

MS: m/z 474 [26 %, M⁺]

EA: ber. C 80.95, H 12.31
gef. C 80.58, H 12.13

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl_3 : δ = 1.24–1.57 (m, 48 H, $2 \times -(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$), 2.22 (t, $^3J_{\text{CH}_2/\text{CH}_2} = 7.1$ Hz, 4 H, $2 \times -\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$), 3.62 ppm (t, $^3J_{\text{CH}_2/\text{CH}_2} = 6.6$ Hz, 4 H, $2 \times \text{HOCH}_2-$)



Phosphorylierung und Quarternierung

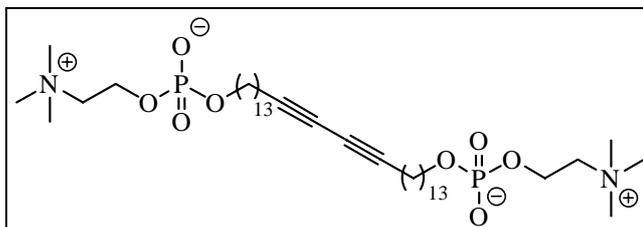
Die Reaktion zu den entsprechenden Bis(phosphocholinen) **157** und **158** bzw. Bis(phosphodimethylethanolamin) **159** entspricht weitgehend Methode E, jedoch werden die Ansatzmengen auf 0.5 mmol Diol bezogen sowie unter Lichtausschluss und Schutzgasatmosphäre gearbeitet. Für die Phosphorylierung werden 4 mmol β -Bromethylphosphorsäuredichlorid (0.97 g) und 7 mmol abs. TEA (0.71 g), gelöst in abs. Chloroform (je 10 ml) verwendet. Die Quarternierung erfolgt in einer Mischung aus abs. Chloroform (15 ml), abs. Acetonitril (15 ml) und ethanolischer Amin-Lösung (5 ml). Die Ansätze werden im geschlossenen Kolben für zwei Tage auf 50 °C erhitzt. Die Reinigung der Endprodukte erfolgt wie unter Methode E beschrieben mittels MPLC unter Verwendung von Chloroform/Methanol/Wasser-Gemischen steigender Polarität als Elutionsmittel.

Triacenta-14,16-diin-1,30-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] – 157 †**PC-C30diAc-PC**(C₄₀H₇₈N₂O₈P₂ – 777.00 g/mol)

Ausbeute: 20 % (78 mg)

R_f: LM H: 0.12

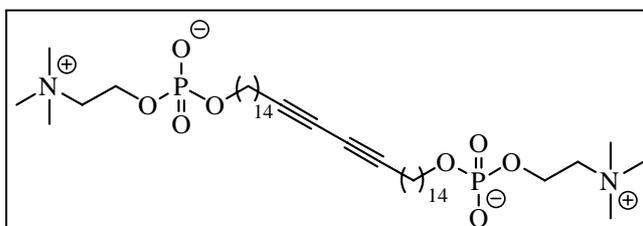
Fp: a: 190 °C (Zersetzung)

MS: ESI: positiv: 777.6 [M⁺ + H],
799.5 [M⁺ + Na]EA: ber. C 56.58, H 10.21, N 3.30 (+ 4 H₂O)
gef. C 56.77, H 9.84, N 3.57¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 1.17–1.55 (m, 44 H, 2× –OCH₂(CH₂)₁₁CH₂C≡C–), 2.16 (t, ³J_{CH₂/CH₂} = 7.1 Hz, 4 H, 2× –CH₂C≡C–), 3.13 (s, 18 H, 6× –CH₃), 3.50–3.55 (m, 4 H, 2× NCH₂CH₂O–), 3.77 („quar“, J = 6.6 Hz, 4 H, 2× –OCH₂(CH₂)₁₂C≡C–), 4.11–4.17 ppm (m, 4 H, 2× NCH₂CH₂O–)¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 19.03 (2× –CH₂C≡C–), 25.68 (2× –O(CH₂)₂CH₂(CH₂)₁₀C≡C–), 28.22, 28.69, 28.95, 29.27, 29.34, 29.46 und 29.49 (2× –O(CH₂)₃(CH₂)₉CH₂C≡C–), 30.64 und 30.71 (d, ³J_{C,P} = 6.9 Hz, 2× –OCH₂CH₂(CH₂)₁₁C≡C–), 54.10–54.17 (6× –CH₃), 58.63 und 58.69 (2× NCH₂CH₂O–), 65.12 (2× –CH₂C≡C–), 65.75 und 65.80 (2× –OCH₂(CH₂)₁₂C≡C–), 66.43 (b, 2× NCH₂CH₂O–), 77.20 ppm (2× –CH₂C≡C–)**Dotriaconta-15,17-diin-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] – 158 †****PC-C32diAc-PC**(C₄₂H₈₂N₂O₈P₂ – 805.05 g/mol)

Ausbeute: 17 % (70 mg)

R_f: LM H: 0.13

Fp: a: 200 °C (Zersetzung)

MS: ESI: positiv: 805.5 [M⁺ + H],
828.5 [M⁺ + Na]EA: ber. C 57.51, H 10.34, N 3.19 (+ 4 H₂O)
gef. C 57.26, H 9.96, N 3.38¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 1.10–1.14 (m, 48 H, 2× –OCH₂(CH₂)₁₂CH₂C≡C–), 1.95 (t, ³J_{CH₂/CH₂} = 7.1 Hz, 4 H, 2× –CH₂C≡C–), 2.97 (s, 18 H, 6× –CH₃), 3.33–3.36 (m, 4 H, 2× NCH₂CH₂O–), 3.62 („quar“, J = 6.6 Hz, 4 H, 2× –OCH₂(CH₂)₁₃C≡C–), 3.97–4.00 ppm (m, 4 H, 2× NCH₂CH₂O–)¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 19.01 (2× –CH₂C≡C–), 25.65 (2× –O(CH₂)₂CH₂(CH₂)₁₁C≡C–), 28.21, 28.68, 28.93, 29.26, 29.31, und 29.48 (2× –O(CH₂)₃(CH₂)₁₀CH₂C≡C–), 30.62 und 30.69 (d, ³J_{C,P} = 6.9 Hz, 2× –OCH₂CH₂(CH₂)₁₂C≡C–), 54.09–54.16 (6× –CH₃), 58.57 und 58.62 (2× NCH₂CH₂O–), 65.09 (2×

$-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$), 65.71 und 65.77 ($2\times -\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_{13}\text{C}\equiv\text{C}-$), 66.48 (b, $2\times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 77.26 ppm ($2\times -\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$)

Dotriaconta-15,17-diin-1,32-diyl-bis[2-(dimethylammonio)ethylphosphat] – 159 †

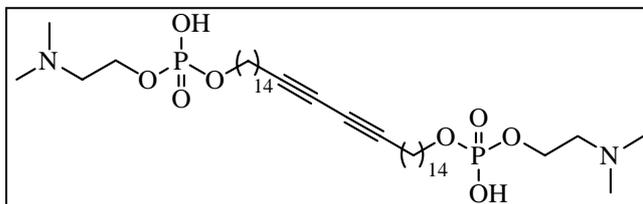
Me₂PE-C32diAc-Me₂PE

(C₄₀H₇₈N₂O₈P₂ – 777.00 g/mol)

Ausbeute: 35 % (136 mg)

R_f: LM F: 0.43

MS: ESI: negativ: 775.6 [M⁺ – H]
positiv: 778.4 [M⁺ + H], 799.6 [M⁺ + Na]



EA: ber. C 56.58, H 10.21, N 3.30 (+ 4 H₂O)
gef. C 56.41, H 10.13, N 3.45

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃: δ = 1.24–1.39 (m, 40 H, $2\times -\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_{10}(\text{CH}_2)_2\text{C}\equiv\text{C}-$), 1.46–1.53 (m, 4 H, $2\times -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$), 1.57–1.64 (m, 4 H, $2\times -\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{C}\equiv\text{C}-$), 2.24 (t, ³J_{CH₂/CH₂} = 7.1 Hz, 4 H, $2\times -\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$), 2.82 (s, 12 H, $4\times -\text{CH}_3$), 3.12–3.14 (m, 4 H, $2\times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 3.89 („quar“, J = 6.6 Hz, 4 H, $2\times -\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_{13}\text{C}\equiv\text{C}-$), 4.22–4.26 ppm (m, 4 H, $2\times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$)

¹³C-NMR: 100 MHz, CDCl₃/CD₃OD: δ = 18.97 ($2\times -\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$), 25.59 ($2\times -\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{11}\text{C}\equiv\text{C}-$), 28.18, 28.64, 28.89, 29.19, 29.27, und 29.43 ($2\times -\text{O}(\text{CH}_2)_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$), 30.51 und 30.58 (d, ³J_{C,P} = 6.9 Hz, $2\times -\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{C}\equiv\text{C}-$), 43.19 ($4\times -\text{CH}_3$), 58.59, 58.64 und 59.04, 59.09 ($2\times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 65.05 ($2\times -\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$), 65.98 und 66.04 ($2\times -\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_{13}\text{C}\equiv\text{C}-$), 77.25 ppm ($2\times -\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$)

6 LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Fuhrhop, J.-H.; Wang, T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2901-2937.
- (2) Benvegna, T.; Brard, M.; Plusquellec, D. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2004**, *8*, 469-479.
- (3) Meister, A.; Blume, A. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2007**, *12*, 138-147.
- (4) Woese, C. R.; Kandler, O.; Wheelis, M. L. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1990**, *87*, 4576-4579.
- (5) Kates, M. *Biochem. Soc. Symp.* **1992**, *58*, 51-72.
- (6) Kandler, O. *Biochem. Soc. Symp.* **1992**, *58*, 195-207.
- (7) Woese, C. R.; Fox, G. E. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1977**, *74*, 5088-5090.
- (8) Fuhrman, J. F.; McCallum, K.; Davis, A. A. *Nature* **1992**, *356*, 148-149.
- (9) Delong, E. F.; Wu, K. Y.; Prézelin, B. B.; Jovine, R. V. M. *Nature* **1994**, *371*, 695-697.
- (10) Nishihara, M.; Morii, H.; Koga, Y. *J. Biochem.* **1987**, *101*, 1007-1015.
- (11) Sprott, G. D. *J. Bioenerg. Biomembr.* **1992**, *24*, 555-566.
- (12) Kates, M. In *The Biochemistry of Archaea*; Kates, M., Kushner, D. J., Matheson, A. T., Eds.; Elsevier: Amsterdam, London, New York, Tokio, **1993**.
- (13) Sprott, G. D.; Ekiel, L.; Dicaire, C. J. *J. Bio. Chem.* **1990**, *265*, 13735-13740.
- (14) Gambacorta, A.; Gliozzi, A.; de Rosa, M. *World J. Microbiol. Biotechn.* **1995**, *11*, 115-131.
- (15) de Rosa, M.; Esposito, E.; Gambacorta, A.; Nicolaus, B.; Bu'Lock, J. D. *Phytochemistry* **1980**, *19*, 827-831.
- (16) Gabriel, J. L.; Chong, P. L. G. *Chem. Phys. Lipids* **2000**, *105*, 193-200.
- (17) Sugai, A.; Sakuma, R.; Fukuda, I.; Kurosawa, N.; Itoh, Y. H.; Kon, K.; Ando, S.; Itoh, T. *International Workshop for Molecular Biology and Biotechnology of Extremophiles and Archaeobacteria* **1993**, 29-30.
- (18) Kates, M. In *The archaeobacteria: biochemistry and biotechnology*; Dawson, M. J., Hough, D. W., Lunt, G. G., Eds.; Portland Press: London and Chapel Hill, **1992**.
- (19) de Rosa, M.; Gambacorta, A.; Gliozzi, A. *Microbiol. Rev.* **1986**, *50*, 70-80.
- (20) de Rosa, M. *Thin Solid Films* **1996**, *284-285*, 13-17.
- (21) Yamauchi, K.; Kinoshita, M. *Prog. Polym. Sci.* **1993**, *18*, 763-804.
- (22) Gliozzi, A.; Relini, A.; Chong, P. L. G. *J. Membr. Sci.* **2002**, *206*, 131-147.
- (23) Gliozzi, A.; Relini, A.; Rolandi, R.; Dante, S.; Gambacorta, A. *Thin Solid Films* **1994**, *242*, 208-212.
- (24) Elferink, M. G. L.; de Wit, J. G.; Driessen, A. J. M.; Konings, W. N. *Biochim. Biophys. Acta* **1994**, *1193*, 247-254.
- (25) Tolson, D. L.; Latta, R. K.; Patel, G. B.; Sprott, G. D. *J. Lip. Res.* **1996**, *6*, 755-776.
- (26) Chang, E. L. *Biochim. Biophys. Res. Commun.* **1994**, *202*, 673-679.
- (27) Choquet, G. C.; Patel, G. B.; Sprott, G. D. *Can. J. Microbiol.* **1996**, *42*, 183-186.

-
- (28) Komatsu, H.; Chong, P. L. G. *Biochemistry* **1998**, *37*, 107-115.
- (29) Sprott, G. D.; Tolson, D. L.; Patel, G. B. *FEMS Microbiol. Lett.* **1997**, *154*, 17-22.
- (30) Patel, G. B.; Agnew, B. J.; Deschateles, L.; Fleming, L. P.; Sprott, G. D. *Int. J. Pharm.* **2000**, *194*, 39-49.
- (31) Cornell, B. A.; Braach-Maksvytis, V. B. L.; King, G. L.; Osman, P. D. J.; Raguse, B.; Wieczorek, L. *Nature* **1997**, *387*, 580-583.
- (32) Eguchi, T.; Terachi, T.; Kakinuma, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 137-138.
- (33) Eguchi, T.; Kano, H.; Arakawa, K.; Kakinuma, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 2545-2554.
- (34) Eguchi, T.; Ibaragi, K.; Kakinuma, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2689-2698.
- (35) Menger, F. M.; Chen, X. Y.; Brocchini, S.; Hopkins, H. P.; Hamilton, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6600-6608.
- (36) Yamauchi, K.; Togawa, K.; Kinoshita, M. *J. Biochem (Tokyo)* **1996**, *119*, 115-9.
- (37) Yamauchi, K.; Moriya, A.; Kinoshita, M. *Biochim. Biophys. Acta* **1989**, *1003*, 151-160.
- (38) Guilbot, J.; Benvegna, T.; Legros, N.; Plusquellec, D. *Langmuir* **2001**, *17*, 613-618.
- (39) Benvegna, T.; Lecollinet, G.; Guilbot, J.; Roussel, M.; Brard, M.; Plusquellec, D. *Polym. Int.* **2003**, *52*, 500-506.
- (40) Estroff, L. A.; Hamilton, A. D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1201-1218.
- (41) Newkome, G. R.; Baker, G. R.; Arai, S.; Saunders, M. J.; Russo, P. S.; Theriot, K. J.; Moorefield, C. N.; Rogers, L. E.; Miller, J. E.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8458-8465.
- (42) Nakazawa, I.; Masuda, M.; Okada, Y.; Hanada, T.; Yase, K.; Asai, M.; Shimizu, T. *Langmuir* **1999**, *15*, 4757-4764.
- (43) Zhan, C.; Gao, P.; Liu, M. *Chem. Commun.* **2005**, 462-464.
- (44) Kogiso, M.; Hanada, T.; Yase, K.; Shimizu, T. *Chem. Commun.* **1998**, 1791-1792.
- (45) Iwaura, R.; Yoshida, K.; Masuda, M.; Yase, K.; Shimizu, T. *Chem. Mater.* **2002**, *14*, 3047-3053.
- (46) Köhler, K.; Förster, G.; Hauser, A.; Dobner, B.; Heiser, U. F.; Ziethe, F.; Richter, W.; Steiniger, F.; Drechsler, M.; Stettin, H.; Blume, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 245-247.
- (47) Ziethe, F. Dissertation A, Martin-Luther-Universität, **2003**.
- (48) Köhler, K.; Förster, G.; Hauser, A.; Dobner, B.; Heiser, U. F.; Ziethe, F.; Richter, W.; Steiniger, F.; Drechsler, M.; Stettin, H.; Blume, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16804-16813.
- (49) Haines-Butterick, L.; Rajagopal, K.; Branco, M.; Salick, D.; Rughani, R.; Pilarz, M.; Lamm, M. S.; Pochan, D. J.; Schneider, J. P. *PNAS* **2007**, *104*, 7791-7796.
- (50) Heiser, U. F. Dissertation A, Martin-Luther-Universität, **1998**.
- (51) Hébert, N.; Beck, A.; Lennox, R. B.; Just, G. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1777-1783.

-
- (52) Eguchi, T.; Terachi, T.; Kakinuma, K. *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, 2175-2178.
- (53) McMurry, J. E.; Fleming, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4708-4709.
- (54) McMurry, J. E. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 405-411.
- (55) McMurry, J. E. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1513-1524.
- (56) Eguchi, T.; Kano, H.; Kakinuma, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 365-366.
- (57) Menger, F. M.; Chen, X. Y. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 323-326.
- (58) Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Letters* **1973**, *14*, 4833-4836.
- (59) Kocienski, P. J.; Lythgoe, B.; Ruston, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 829-834.
- (60) Yamauchi, K.; Sakamoto, Y.; Moriya, A.; Yamada, K.; Hosokawa, T.; Higuchi, T.; Kinoshita, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3188-3191.
- (61) Kim, J. M.; Thompson, D. H. *Langmuir* **1992**, *8*, 637-644.
- (62) Svenson, S.; Thompson, D. H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7180-7182.
- (63) Yamauchi, K.; Doi, K.; Kinoshita, M. *Biochim Biophys Acta* **1996**, *1283*, 163-9.
- (64) Thompson, D. H.; Svendsen, C. B.; Di Meglio, C.; Anderson, V. C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2945-2955.
- (65) Wang, G.; Hollingsworth, R. I. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4140-4147.
- (66) Berkowitz, W. F.; Pan, D.; Bittman, R. *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, 4297-4300.
- (67) Tamura, M.; Kochi, J. *Synthesis* **1971**, 303-305.
- (68) Bergbreiter, D.; Whitesides, G. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 779-782.
- (69) Ziegler, K.; Hechelhammer, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1937**, 528, 114-142.
- (70) Hünig, S.; Buysch, H.-J. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 4017-4026.
- (71) Grechishnikova, I. V.; Johansson, L. B.-A.; Molotkovsky, J. G. *Chem. Phys. Lipids* **1996**, *81*, 87-98.
- (72) Suzuki, S.; Shiono, M.; Fujita, Y. *Synthesis* **1983**, 804-806.
- (73) Mirviss, S. B. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1948-1951.
- (74) Lipshutz, B. H.; Kozlowski, J. A.; Wilhelm, R. S. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 546-550.
- (75) Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Kozlowski, J. A. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 5005-5038.
- (76) Friedman, L.; Shani, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7101-7103.
- (77) Nunomoto, S.; Kawakami, Y.; Yamashita, Y. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1912-1914.
- (78) Okazaki, R.; Ooka, M.; Tokitoh, N.; Inamoto, N. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 180-185.
- (79) Hosomi, A.; Hoashi, K.; Tominaga, Y.; Otaka, K.; Sakurai, H. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2947-2948.
- (80) Normant, J. F. *Synthesis* **1972**, 63-80.
- (81) Heiser, U. F.; Dobner, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 809-815.
- (82) Giner, J. L.; Margot, C.; Djerassi, C. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2117-2125.
- (83) Schlosser, M.; Bossert, H. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6287-6292.
- (84) Cahiez, G.; Chaboche, C.; Jézéquel, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2733-2737.
- (85) Brown, H. C.; Zweifel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1241-1246.
- (86) Zweifel, G.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2066-2072.

- (87) Brown, H. C.; Chen, J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3978-3988.
- (88) Fouquet, G.; Schlosser, M. *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 50-51.
- (89) Schill, G.; Merkel, C. *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 1446-1452.
- (90) Mohr, W.; Horn, C. R.; Stahl, J.; Gladysz, J. A. *Synthesis* **2003**, *8*, 1279-1285.
- (91) Cundy, D. J.; Gurr, P. A. *Organic Prep. and Proc. Int.* **2000**, *32*, 461-468.
- (92) Mori, K.; Ohki, M.; Sato, A.; Matsui, M. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 3739-3745.
- (93) Salmon-Legagneur, F.; Neveu, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1965**, 2270-2275.
- (94) Kang, S. K.; Kim, W. S.; Moon, B. H. *Synthesis* **1985**, *12*, 1161-1162.
- (95) Miyashita, M.; Yoshikoshi, A.; Greco, P. A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3772-3774.
- (96) Hirt, G.; Berechthold, R. *Pharm. Acta Helv.* **1958**, *33*, 349-356.
- (97) Eibl, H. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1987**, *74*, 4074-4077.
- (98) Dannenmuller, O.; Arakawa, K.; Eguchi, T.; Kakinuma, K.; Blanc, S.; Albrecht, A.-M.; Schmutz, M.; Nakatani, Y.; Ourisson, G. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 645-654.
- (99) Miyawaki, K.; Takagi, T.; Shibakami, M. *Synlett* **2002**, 1326-1328.
- (100) Köhler, K.; Meister, A.; Förster, G.; Dobner, B.; Drescher, S.; Ziethe, F.; Richter, W.; Steiniger, F.; Drechsler, M.; Hause, G.; Blume, A. *Soft Matter* **2006**, *2*, 77-86.
- (101) Aneja, R.; Chadha, J. S.; Davies, A. P. *Biochim Biophys Acta* **1970**, *218*, 102-111.
- (102) Rüger, H. J.; Kertscher, H. P. Dissertation A, Universität Leipzig, 1979.
- (103) Hanessian, S.; Prabhanjan, H.; Qiu, D.; Nambiar, S. *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 1731-1737.
- (104) Banfi, L.; Guanti, G.; Riva, R. *Tetrahedron: Asym.* **1999**, *10*, 3571-3592.
- (105) Uhlenbroek, J. H.; Verkade, P. E. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas et de la Belgique* **1953**, *72*, 395-410.
- (106) Hancock, A. J.; Stokes, M. H.; Sable, H. Z. *J. Lipid Research* **1977**, *18*, 81-92.
- (107) Brachwitz, H.; Langen, P.; Hintsche, R.; Schildt, J. *Chem. Phys. Lipids* **1982**, *31*, 33-52.
- (108) Atherton, F. R. *Biochem. Prep.* **1957**, *5*, 1-4.
- (109) Yu, K.-L.; Fraser-Reid, B. *Tetrahedron Letters* **1988**, *29*, 979-982.
- (110) Lammers, J. G.; van Boom, J. H. *J. Royal Netherlands Chem. Soc.* **1979**, *98*, 243-250.
- (111) Dittmer, J. C.; Lester, R. L. *J. Lipid Research* **1964**, *5*, 126-127.
- (112) Zymalkowski, F. In *Katalytische Hydrierungen im Organisch-Chemischen Laboratorium*; Ferdinand Enke Verlag: Stuttgart, **1965**.
- (113) Aneja, R.; Chadha, J. S. *Biochim Biophys Acta* **1971**, *248*, 455-457.
- (114) Kingsley, P. B.; Feigenson, G. W. *Chem. Phys. Lipids* **1979**, *24*, 135-147.
- (115) Harbison, G. S.; Griffin, R. G. *J. Lipid Res.* **1984**, *25*, 1140-1142.
- (116) Eibl, H.; Unger, C.; Engel, J. In *Eur. Pat. Appl.*; EPXXDW EP 534445 A1 19930331, **1993**.
- (117) Eibl, H.; Unger, C.; Engel, J. In *U.S. 5,980,915*; USXXAM US 6254879 B1 20010703: U.S., **2001**.

-
- (118) Perrissoud, D.; Pietras, M.; Engel, J. In *PCT Int. Appl.*; PIXXD2 WO 2007071658 A2 20070628, **2007**.
- (119) Sabapathy, R. C.; Bhattacharyya, S.; Leavy, M. C.; Cleland, W. E.; Hussey, C. L. *Langmuir* **1998**, *14*, 124-136.
- (120) Posner, T. *Ber. dtsch. chem. Ges.* **1905**, *38*, 646-657.
- (121) Griesbaum, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1970**, *9*, 273-287.
- (122) Lee, R. T.; Lee, Y. C. *Carbohydrate Research* **1974**, *37*, 193-201.
- (123) Kieburg, C.; Dubber, M.; Lindhorst, T. K. *Synlett* **1997**, *12*, 1447-1449.
- (124) Hanessian, S.; Benalil, A.; Laferriere, C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4786-4797.
- (125) Leydet, A.; Moullet, C.; Roque, J. P.; Witvrouw, M.; Pannecouque, C.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Neyts, J.; Schols, D.; De Clercq, E. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4927-4932.
- (126) Fulton, D. A.; Stoddart, J. F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8309-8319.
- (127) Schmidt, M. Dissertation A, Martin-Luther-Universität, **2000**.
- (128) Bock, V. D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51-68.
- (129) Kolb, H. C.; Finn, M. K.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.
- (130) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Disc. Today* **2003**, *8*, 1128-1137.
- (131) Huisgen, R. In *1,3-Dipolar Cycloadditional Chemistry*; Padwa, A., Ed.; Wiley: New York, **1984**.
- (132) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.
- (133) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.
- (134) Kuijpers, B. H. M.; Groothuys, S.; Keereweer, A. R.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Blaauw, R. H.; vanDelft, F. L.; Rutjes, F. P. J. T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3123-3126.
- (135) Cuccia, L. A.; Morin, F.; Beck, A.; Hébert, N.; Just, G.; Lennox, R. B. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 4379-4384.
- (136) Song, J.; Cheng, Q.; Kopta, S.; Stevens, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3205-3213.
- (137) Song, J.; Cisar, J. S.; Bertozzi, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8459-8465.
- (138) Corey, E. J.; Katzenellenbogen, J. A.; Gilman, N. W.; Roman, S. A.; Erickson, B. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5618-5620.
- (139) Corey, E. J.; Katzenellenbogen, J. A.; Roman, S. A.; Gilman, N. W. *Tetrahedron Letters* **1971**, *12*, 1821-1824.
- (140) Takano, S.; Sugihara, T.; Ogasawara, K. *Synlett* **1991**, 279-282.
- (141) Schwarz, M.; Waters, R. M. *Synthesis* **1972**, 567-568.
- (142) Oppolzer, W.; Radinov, R. N.; El-Sayed, E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4766-4770.
- (143) Normant, H. *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 1029-1050.
- (144) Brown, C. A.; Yamashita, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 891-892.
- (145) Brown, C. A.; Yamashita, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 959-960.

- (146) Hommes, H.; Brandsma, L. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1977**, *96*, 160.
- (147) Favorsky, A. *Ber.* **1888**, *21*, 177.
- (148) Kraft, F.; Reuter, L. *Ber.* **1892**, *25*, 2243.
- (149) Bourguel, M. *Ann. Chim. (Paris)* **1925**, *3*, 325.
- (150) Macaulay, S. R. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 734-735.
- (151) Eglinton, G.; Galbraith, A. R. *J. Chem. Soc.* **1959**, 889-896.
- (152) Eibl, H. *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 247-262.
- (153) Israelachvili, J. N. In *Intermolecular and Surface Forces*; 2. ed.; Jovanovich, H. B., Ed.; Academic Press Limited: London, **1994**.
- (154) Ackermann, T. In *Physikalische Biochemie*; Springer Verlag: Berlin Heidelberg, 1992.
- (155) Köhler, K.; Meister, A.; Dobner, B.; Drescher, S.; Ziethe, F.; Blume, A. *Langmuir* **2006**, *22*, 2668-2675.
- (156) Meister, A.; Weygand, M. J.; Brezesinski, G.; Kerth, A.; Drescher, S.; Dobner, B.; Blume, A. *Langmuir* **2007**, *23*, 6063-6069.
- (157) Drescher, S.; Meister, A.; Blume, A.; Karlsson, G.; Almgren, M.; Dobner, B. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5300-5307.
- (158) Shimizu, T.; Masuda, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2812-2818.
- (159) Schneider, J.; Messerschmidt, C.; Schulz, A.; Gnade, M.; Schade, B.; Luger, P.; Bombicz, P.; Hubert, V.; Fuhrhop, J.-H. *Langmuir* **2000**, *16*, 8575-8584.
- (160) Matsuzawa, Y.; Kogiso, M.; Matsumoto, M.; Shimizu, T.; Shimada, K.; Itakura, M.; Kinugasa, S. *J. Mater. Chem* **2004**, *14*, 3532-3539.
- (161) Meister, A.; Bastrop, M.; Koschoreck, S.; Garamus, V. M.; Sinemus, T.; Hempel, G.; Drescher, S.; Dobner, B.; Richtering, W.; Huber, K.; Blume, A. *Langmuir* **2007**, *23*, 7715-7723.
- (162) Glatter, O. *J. Appl. Cryst.* **1977**, *10*, 415-421.
- (163) Pedersen, J. S.; Schurtenberger, P. *Macromol.* **1996**, *29*, 7602-7612.
- (164) Pedersen, J. S. *Adv. Colloid Interface Sci.* **1997**, *70*, 171-210.
- (165) Drescher, S.; Meister, A.; Graf, G.; Hause, G.; Blume, A.; Dobner, B. *Chem. Eur. J.* **2008**, in press.
- (166) Escuder, B.; Martí, S.; Miravet, J. F. *Langmuir* **2005**, *21*, 6776-6787.
- (167) Meister, A.; Drescher, S.; Garamus, V. M.; Karlsson, G.; Graf, G.; Dobner, B.; Blume, A. *Langmuir* **2008**, in press.
- (168) Meister, A.; Köhler, K.; Drescher, S.; Dobner, B.; Karlsson, G.; Edwards, K.; Hause, G.; Blume, A. *Soft Matter* **2007**, *3*, 1025-1031.
- (169) Wegner, G. *Z. Naturforsch. B: Chem. Sci.* **1969**, *24*, 824.
- (170) Carpick, R. W.; Mayer, T. M.; Sasaki, D. Y.; Burns, A. R. *Langmuir* **2000**, *16*, 4639-4647.
- (171) Carpick, R. W.; Sasaki, D. Y.; Burns, A. R. *Langmuir* **2000**, *16*, 1270-1278.
- (172) Charych, D.; Nagy, J. O.; Spevak, W.; Bednarski, M. D. *Science* **1993**, *261*, 585-588.

-
- (173) Charych, D.; Cheng, Q.; Reichert, A.; Kuziemko, G.; Stroh, M.; Nagy, J. O.; Spevak, W.; Stevens, R. C. *Chemistry & Biology* **1996**, *3*, 113-120.
- (174) Song, J.; Cheng, Q.; Zhu, S.; Stevens, R. C. *Biomed. Microdevices* **2002**, *4*, 213-221.
- (175) Orchard, B. J.; Tripathy, S. K. *Macromolecules* **1986**, *19*, 1844-1850.
- (176) Bastrop, M. *unveröffentlichte Ergebnisse* **2007**.
- (177) Wyrwa, D.; Beyer, N.; Schmid, G. *Nano Lett.* **2002**, *2*, 419-421.
- (178) Reuter, T.; Vidoni, O.; Torma, V.; Schmid, G.; Nan, L.; Gleiche, M.; Chi, L.; Fuchs, H. *Nano Lett.* **2002**, *2*, 709-711.
- (179) Bae, A.-H.; Numata, M.; Hasegawa, T.; Li, C.; Kaneko, K.; Sakurai, K.; Shinkai, S. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2066-2069.
- (180) Meister, A.; Drescher, S.; Mey, I.; Wahab, M.; Graf, G.; Garamus, V. M.; Hause, G.; Mögel, H.-J.; Janshoff, A.; Dobner, B.; Blume, A. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 4506-4511.
- (181) Wignall, G. D.; Bates, F. S. *J. Appl. Cryst.* **1987**, *20*, 28-40.
- (182) Becker; Berger In *Organikum*; 20. ed., **1999**.
- (183) Easwar, S.; Argade, N. *Synthesis* **2006**, 831-838.
- (184) Grube, A.; Timm, C.; Köck, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 1285-1295.

7 ANHANG

SANS-UNTERSUCHUNGEN

Berechnung der einzelnen Parameter am Beispiel des PC-C34-PC ($c = 1 \text{ mg/ml}$, $T = 20 \text{ }^\circ\text{C}$):

Aus dem Fit wurden der Gyrationradius $R_{CS,g} = 18.5 \text{ \AA}$ und $I(0)/c = 4.55 \text{ cm}^2/\text{g}$ erhalten.

PC-C34-PC: $\text{C}_{44}\text{H}_{94}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}_2 - M_G = 841.17 \text{ g/mol}$

Berechnung der kohärenten Streulänge b_i :

$$b_i = \sum_i n_i \cdot E_i$$

$$b_i = 1.6518 \cdot 10^{-12} \text{ cm}$$

Berechnung des Molekülvolumens V_M :

$$V_M = \sum_j m_j \cdot F_j$$

$$V_{M,L\alpha} = 1303.6 \text{ \AA}^3$$

$$V_{M,L\beta} = 1262.8 \text{ \AA}^3$$

Element E	Streulänge [$\times 10^{-13} \text{ cm}$]
H	-3.741
D	6.674
C	6.653
N	9.370
O	5.805
P	5.130
S	2.847

Fragment F	Volumina [\AA^3]	
	L α (Mizellen)	L β (Fasern)
CH ₃	52.7	/
CH ₂	28.1	26.9
PHOS	53.7	
CHOL	120.4	
Me ₂ PE	103.6	
MePE	80.0	
PE	55.4	

Volumen der Elemente kann aus den Atomradien berechnet werden.

Berechnung des molaren Molekülvolumens:

$$V_m = \frac{V_M}{10^{24}} \cdot N$$

$$V_{m,L\alpha} = \frac{1303.3 \text{ \AA}^3}{10^{24}} \cdot 6.022 \cdot 10^{23} \text{ 1/mol} = 785.03 \text{ cm}^3/\text{mol}$$

$$V_{m,L\beta} = 760.46 \text{ cm}^3/\text{mol}$$

Berechnung der Dichte:

$$\rho = \frac{M_G}{V_m}$$

$$\rho_{L\alpha} = \frac{841.17 \text{ g/mol}}{785.03 \text{ cm}^3/\text{mol}} = 1.0715 \text{ g/cm}^3$$

$$\rho_{L\beta} = 1.1061 \text{ g/cm}^3$$

Berechnung der Streulängendichtedifferenz:

$$\Delta\rho_m = \frac{\left(\frac{b_i}{V_M \cdot 10^{-24}} \right) - \rho_s}{\rho}$$

$$\Delta\rho_{m,L\alpha} = \frac{\left(\frac{1.6518 \cdot 10^{-12} \text{ cm}}{1303.6 \text{ \AA}^3 \cdot 10^{-24}} \right) - 6.33 \cdot 10^{10} \text{ 1/cm}^2}{1.0715 \text{ g/cm}^3} = -5.789 \cdot 10^{10} \text{ cm/g}$$

$$\Delta\rho_{m,L\beta} = -5.604 \cdot 10^{10} \text{ cm/g}$$

Berechnung der Aggregationszahl N_{agg} als Zahl der Moleküle pro Mizelle bzw. pro Längenabschnitt der Faser:

$$N_{agg} = \frac{I(0)/c \cdot N}{(\Delta\rho_m)^2 \cdot M_G} = \frac{4.55 \text{ cm}^2/\text{g} \cdot 6.022 \cdot 10^{23} \text{ 1/mol}}{(-5.604 \cdot 10^{10} \text{ cm/g})^2 \cdot 841.17 \text{ g/mol}} = 1.03$$

Berechnung der Masse M der Mizellen bzw. der Masse pro Längeneinheit M_L der Fasern:

$$M = \frac{I(0)/c}{(\Delta\rho_m)^2}$$

$$M_L = \frac{10^8 \cdot I(0)/c}{(\Delta\rho_m)^2} = \frac{10^8 \text{ } \frac{1}{\text{cm}} \cdot 4.55 \text{ } \frac{\text{cm}^2}{\text{g}}}{\left(-5.604 \cdot 10^{10} \text{ } \frac{\text{cm}}{\text{g}}\right)^2} = 1.45 \cdot 10^{-13} \text{ } \frac{\text{g}}{\text{cm}}$$

Berechnung des Durchmessers der Mizellen bzw. der Fasern aus dem Gyrationradius:

Der Gyrationradius R_g (oder Trägheitsradius bzw. Streumassenradius) ist für verschiedene Körpergeometrien wie folgt definiert:

Geometrie	Parameter	Gyrationradius
Kugel	R: Kugelradius	$\langle R_g^2 \rangle = \frac{3}{5} R^2$
Langer Stab	L: Stablänge	$\langle R_g^2 \rangle = \frac{1}{12} L^2$
Zylindrische Scheibe	R_{CS} : Scheibendurchmesser	$\langle R_g^2 \rangle = \frac{1}{2} R_{CS}^2$
Ellipsoid	a,b,c: Halbachsen	$\langle R_g^2 \rangle = \frac{1}{5} (a^2 + b^2 + c^2)$

Daraus ergibt sich für den Durchmesser D kugelförmiger Mizellen:

$$D = 2 \cdot \sqrt{\frac{5}{3}} \cdot R_g$$

und für den Durchmesser D_{CS} zylindrischer Stäbchen bzw. Scheiben:

$$D_{CS} = 2 \cdot \sqrt{2} \cdot R_{CS,g}$$

Ergebnisse der SANS-Untersuchungen von äquimolaren Mischungen der Bolaamphiphile ($c = 1 \text{ mg/ml}$):

Bolalipid	T [°C]	Aggregat- form	D_{max} [Å]	R_g bzw. $R_{CS,g}$ [Å]	M [g] M_L [g/cm]	N_{agg} [1/Å]	D [Å]	KUHN- ^a Länge [Å]	a [Å] ^a	b [Å] ^a
PC-C26/ 32-PC	20	Fasern	55	16.8 ± 0.20	1.37×10^{-13}	1.1	47.5	600 ± 50	18 ± 1	28 ± 2
	55	Mizellen	65	21.3 ± 0.10	6.23×10^{-20}	48.6	55.0	22 ± 1	22 ± 1	37 ± 2
PC-C24/ 32-PC	20	kurze Fasern	50	34.5 ± 0.81	1.18×10^{-19}	94.1	89.1	/	/	/
	42	Mizellen	60	21.4 ± 0.10	6.21×10^{-20}	49.5	55.3	23 ± 1	23 ± 1	35 ± 2
	70	Mizellen	55	19.2 ± 0.10	4.58×10^{-20}	36.5	49.6	21 ± 1	21 ± 1	30 ± 2
PC/Me ₂ PE- C32	20	Fasern	55	18.2 ± 0.14	1.24×10^{-13}	1.0	51.4	600 ± 50	20 ± 1	31 ± 2
	50	Fasern	50	16.4 ± 0.10	1.09×10^{-13}	0.9	46.4	600 ± 50	19 ± 1	27 ± 2
	70	Mizellen	75	26.0 ± 0.10	8.66×10^{-20}	64.1	67.1	25 ± 1	25 ± 1	48 ± 2

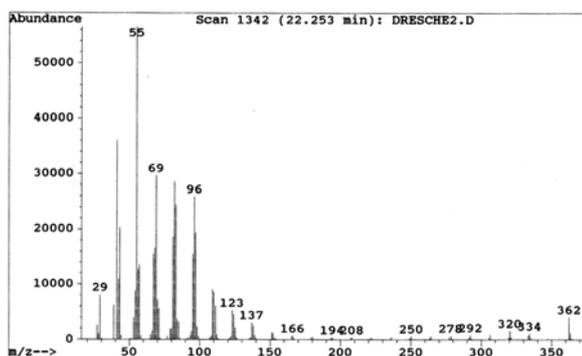
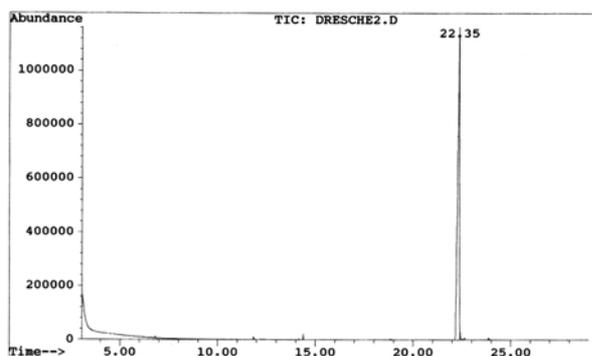
^a Im Falle von Mizellen erfolgt die Angabe der Halbachsen a , a und ϵa .

$^1\text{H-NMR}$ -, $^{13}\text{C-NMR}$ - UND MASSENSPEKTREN AUSGEWÄHLTER VERBINDUNGEN

Hexacos-1,25-dien – 15 ($M_G = 362.67 \text{ g/mol}$)

GC-MS:

File : C:\HPCHEM\1\DATA\4\DRESCH2.D
Operator : E.L.
Acquired : 19 Apr 93 11:36 am using AcqMethod SCAN1
Instrument : 5972 - In
Sample Name: LSD Old umkrist.
Misc Info : 3/1-70/10-250
Vial Number: 1

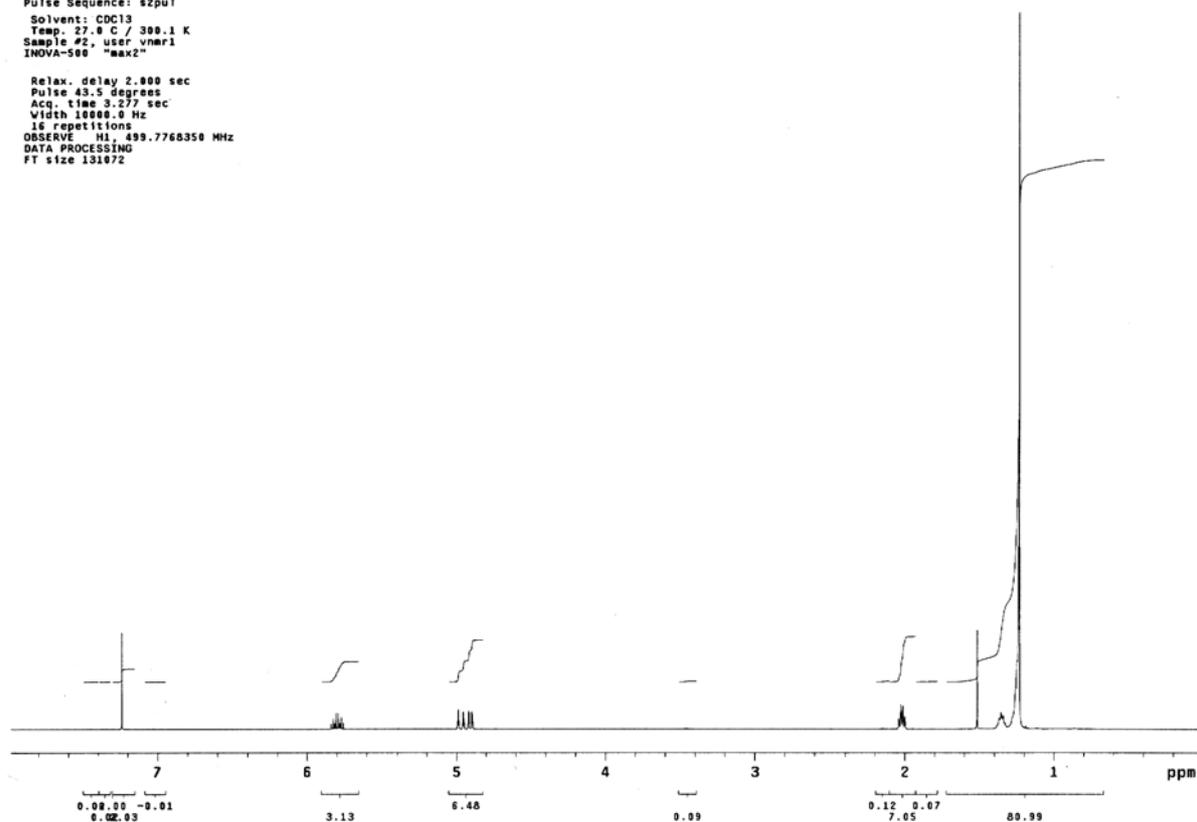


$^1\text{H-NMR}$:

Drescher
81/d
Nr. 3841

Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: CDCl3
Temp. 27.0 C / 300.1 K
Sample #2, user vnr1
INOVA-500 "max2"

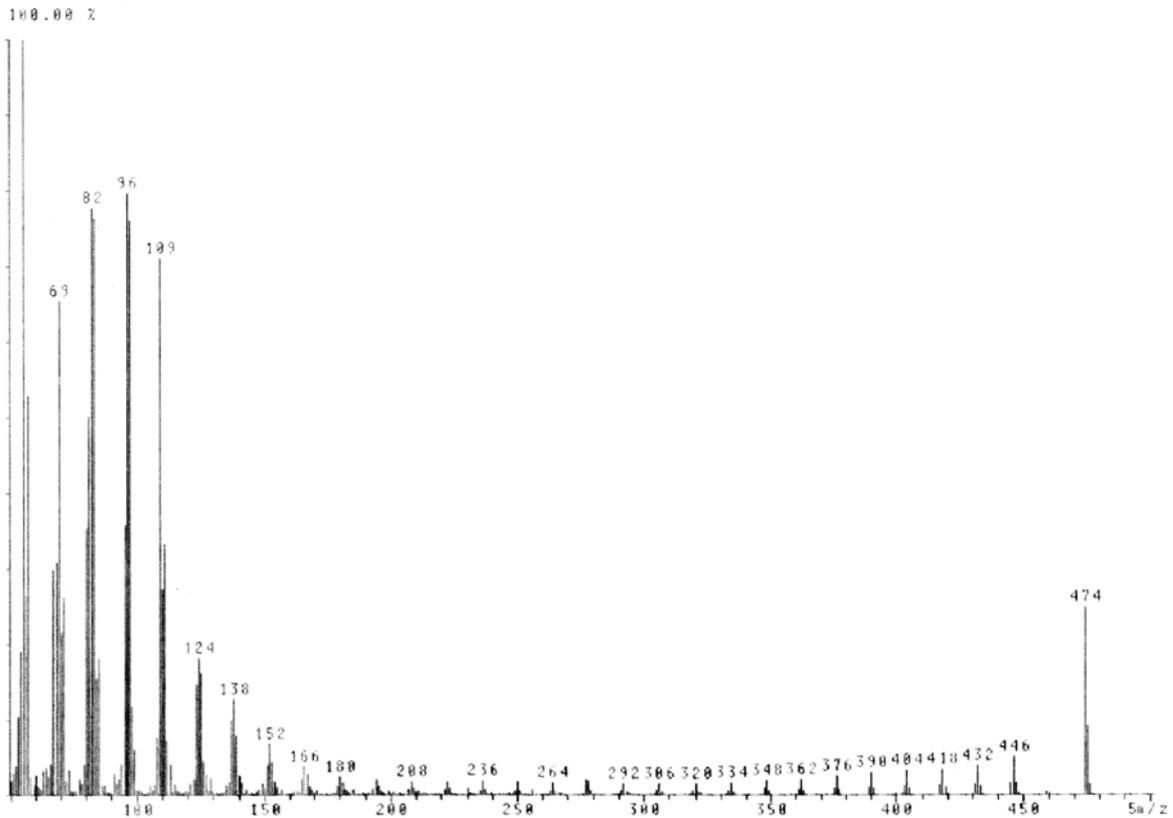
Relax. delay 2.000 sec
Pulse 43.5 degrees
Acq. time 3.277 sec
Width 10000.0 Hz
16 repetitions
OBSERVE H1, 499.7768350 MHz
DATA PROCESSING
FT size 131872



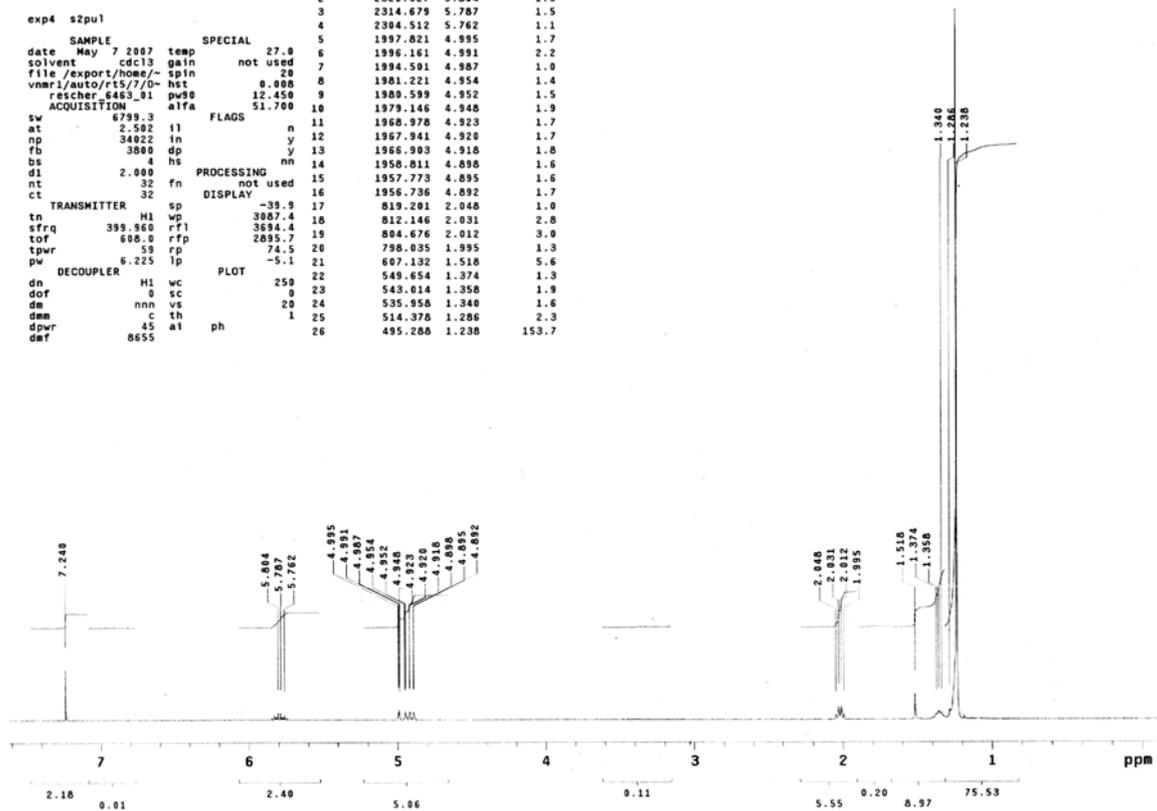
Tetratriaconta-1,33-dien – 74 ($M_G = 474.89$ g/mol)

MS:

File : DRESCHER2, Vers. 1 Comment: LSD-01/6 IX UMKRIST. / PHARM. CHEM. PROF. DOBNER
 of No. 22.02.1994, 14:56 h Commission: HMD 402 LW: 25 BEARBEITER: LEISSRING
 Spectrum 3 <n> = basepeak <g> = 1.00 <d> = user

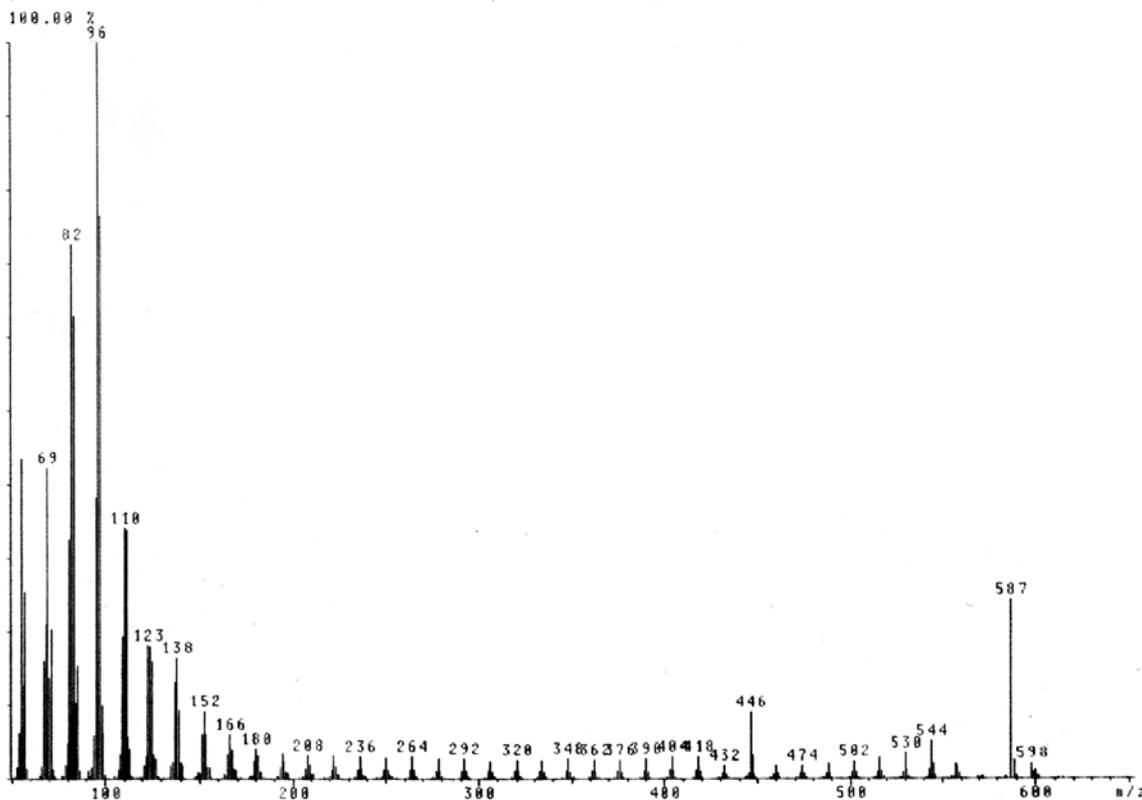
 $^1\text{H-NMR}$:

INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	2895.690	7.240	10.8
2	2321.527	5.804	1.5
3	2314.679	5.787	1.5
4	2304.512	5.762	1.1
5	1997.021	4.995	1.7
6	1996.161	4.991	2.2
7	1994.591	4.987	1.0
8	1981.221	4.954	1.4
9	1980.599	4.952	1.5
10	1979.146	4.948	1.9
11	1968.978	4.923	1.7
12	1967.941	4.920	1.7
13	1966.903	4.916	1.6
14	1958.011	4.898	1.6
15	1957.773	4.895	1.6
16	1956.736	4.892	1.7
17	819.201	2.048	1.0
18	812.146	2.031	2.8
19	804.676	2.012	3.0
20	798.035	1.995	1.3
21	607.132	1.510	5.6
22	549.054	1.374	1.3
23	543.014	1.358	1.9
24	535.958	1.340	1.6
25	514.378	1.286	2.3
26	495.288	1.238	153.7



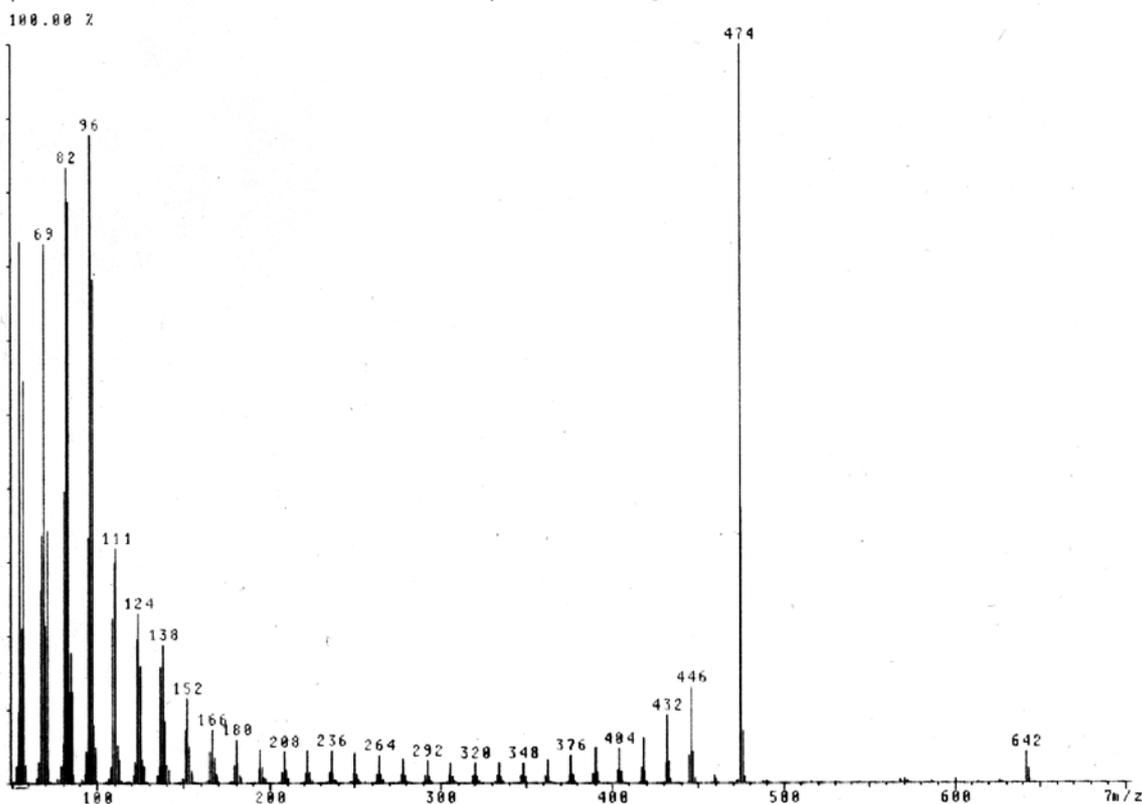
Dotriaconta-1,31-dien – 4 ($M_G = 446.8$ g/mol) mit Nebenprodukt **Dotetraconta-1,41-dien – 31** ($M_G = 587.1$ g/mol)

File : DRESCHER9, Vers. 1 Comment: LSD 01A 1:2 DRESCHER /PHARM. CHEMIE PROF. DOBNER
of Di, 10.03.1993, 00:51 h Commission: AMD 402 LW: 20 BEARBEITER: LEISSRING
Spectrum 12 <n> = basepeak <g> = 1.00 <d> = user



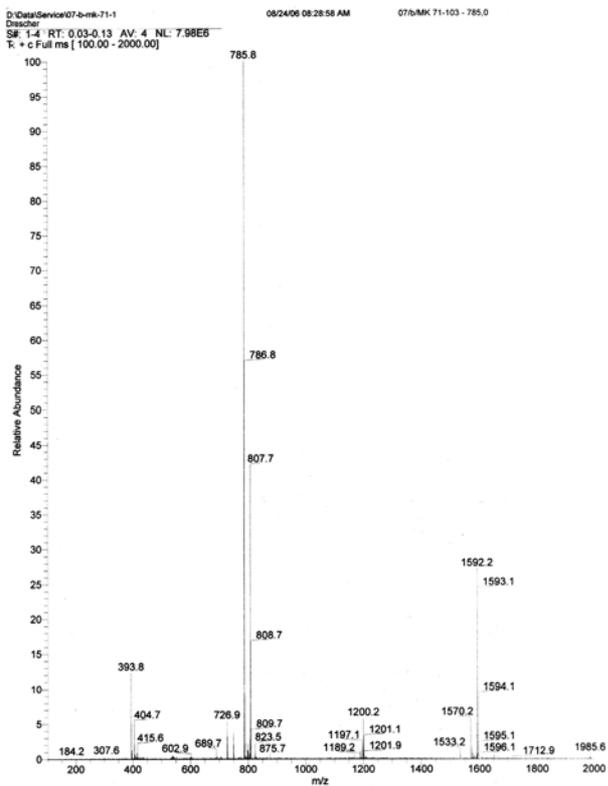
Tetratriaconta-1,33-dien – 74 ($M_G = 474.89$ g/mol) mit **Hexatetraconta-1,45-dien** ($M_G = 643.2$ g/mol)

File : DRESCHER1, Vers. 1 Comment: LSD-01/6 PHARM. CHEM. PROF. DOBNER
of No, 22.02.1994, 14:24 h Commission: AMD 402 LW: 25 BEARBEITER: LEISSRING
Spectrum 9 <n> = basepeak <g> = 1.00 <d> = user

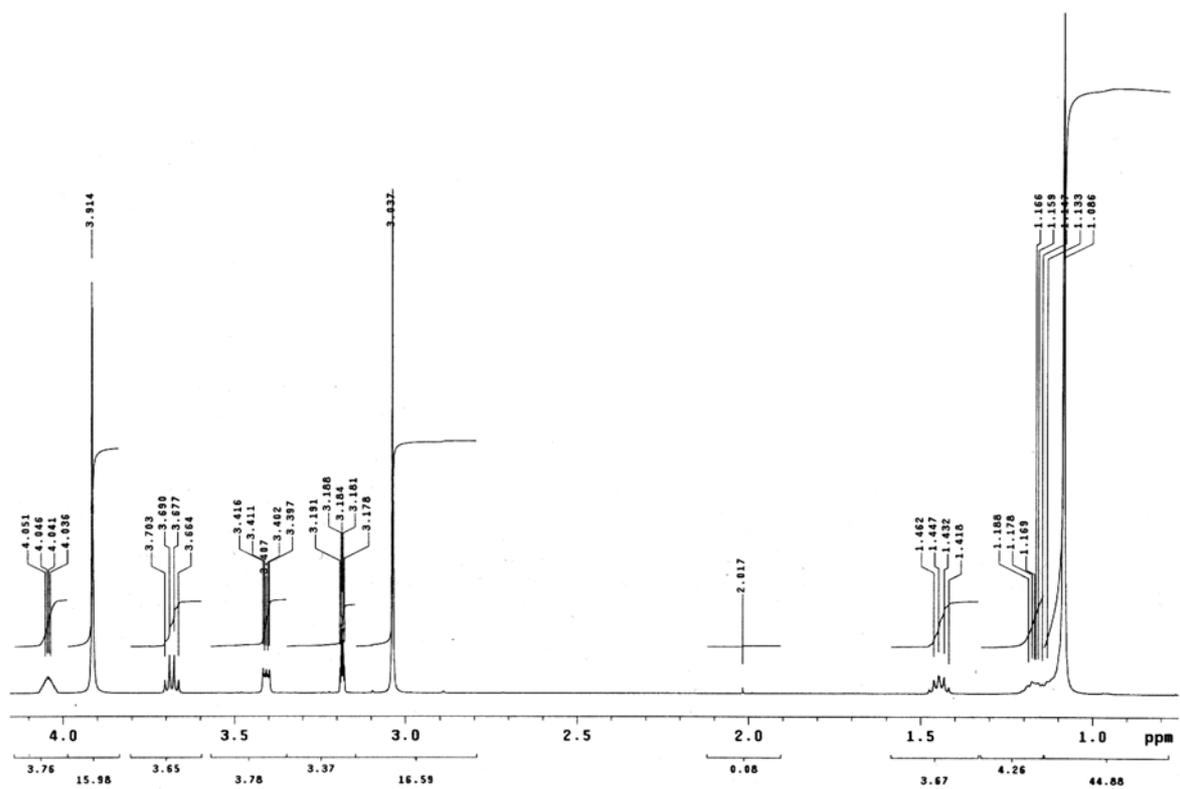


Triacontan-1,30-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] – 65 – PC-C30-PC ($M_G = 785.06$ g/mol)

ESI-MS – positiv Modus:

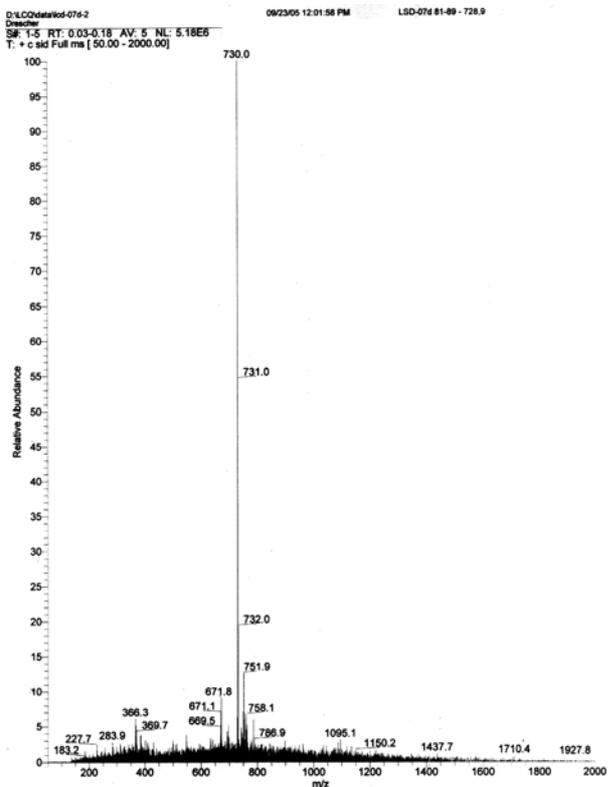


$^1\text{H-NMR}$:

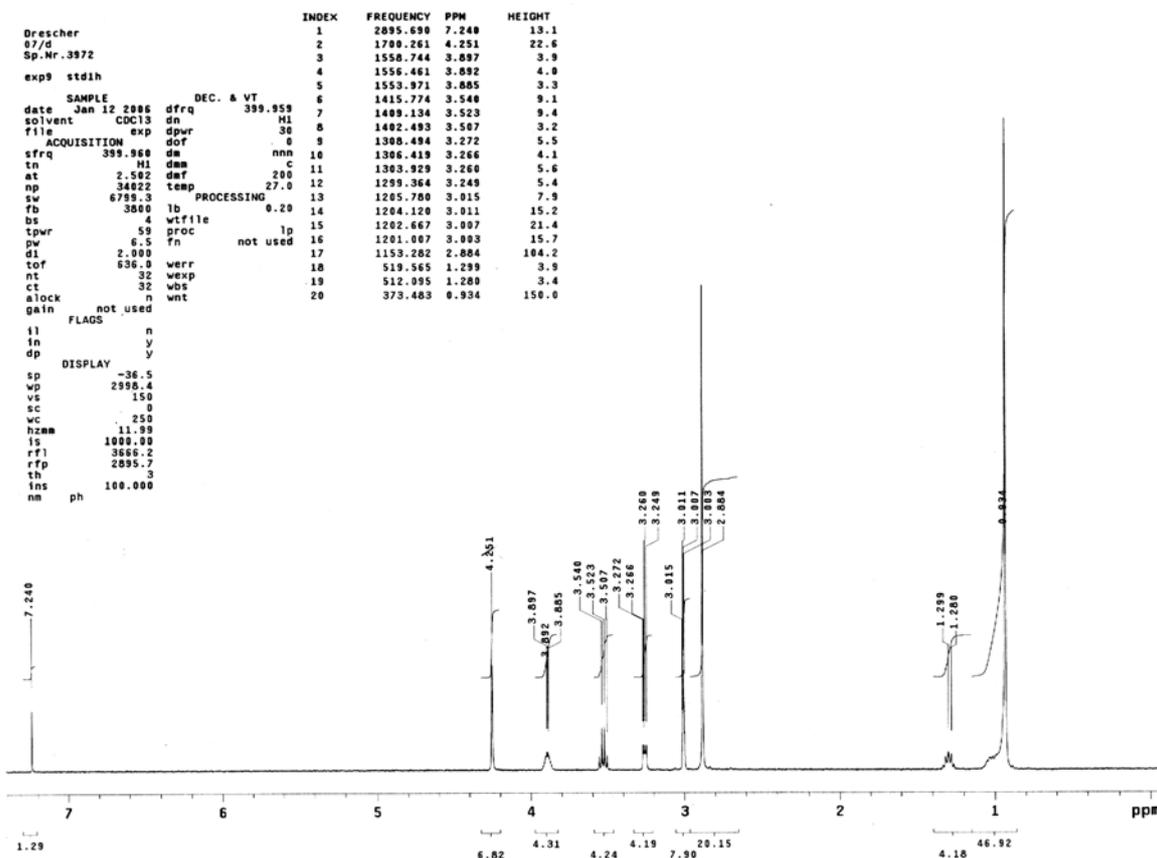


Hexacosan-1,26-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] – 67 – PC-C26-PC (M_G = 728.96 g/mol)

ESI-MS – positiv Modus:

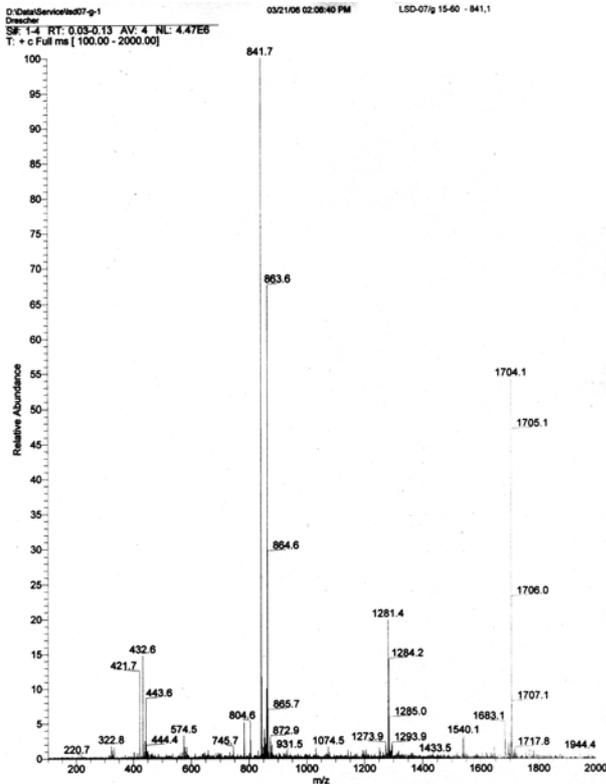


¹H-NMR:

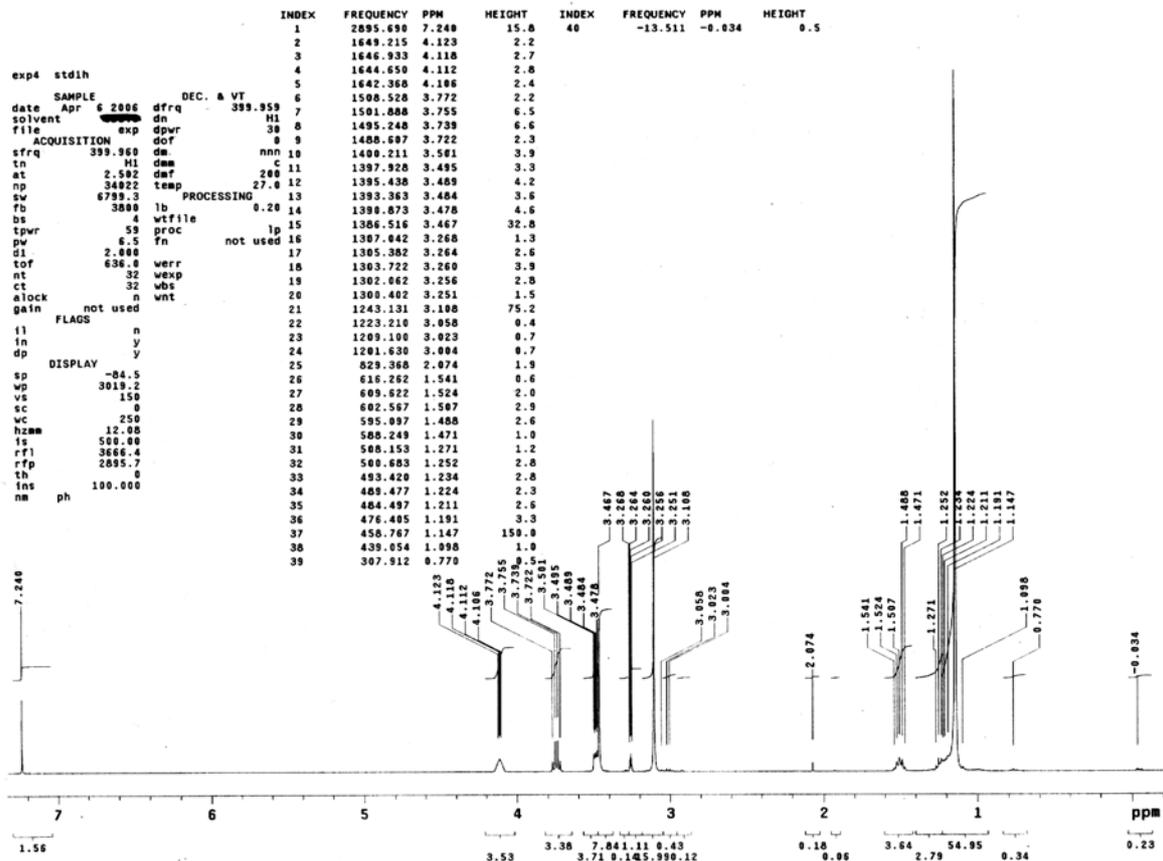


Tetratriacontan-1,34-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] – 79 – PC-C34-PC
($M_G = 841.17 \text{ g/mol}$)

ESI-MS – positiv Modus:

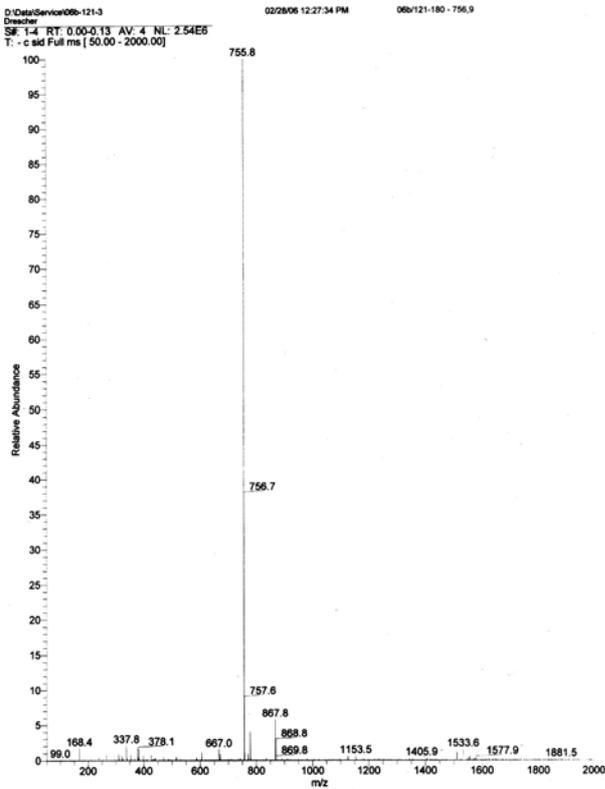


$^1\text{H-NMR}$:

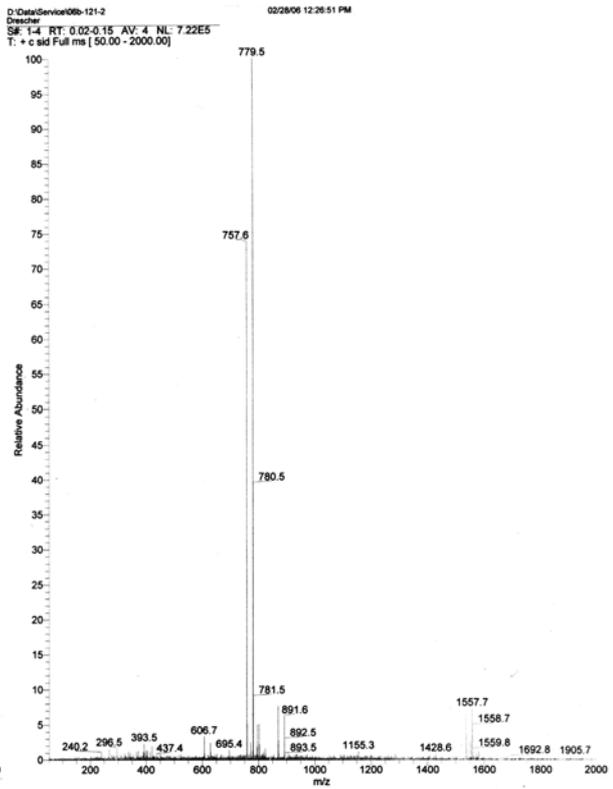


Triacontan-1,30-diyl-bis[2-(dimethylammonio)ethylphosphat] – 83 – Me₂PE-C30-Me₂PE
(M_G = 757.01 g/mol)

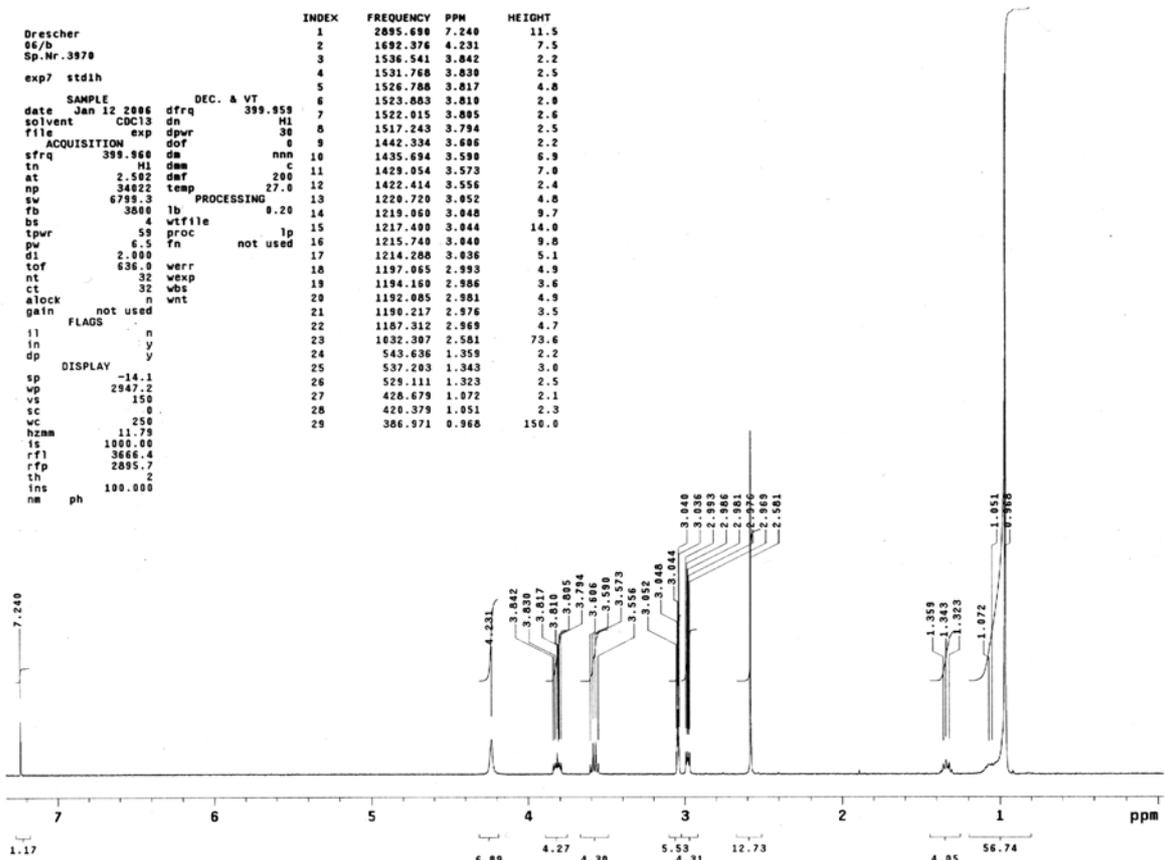
ESI-MS – negativ Modus:



positiv Modus:



¹H-NMR:

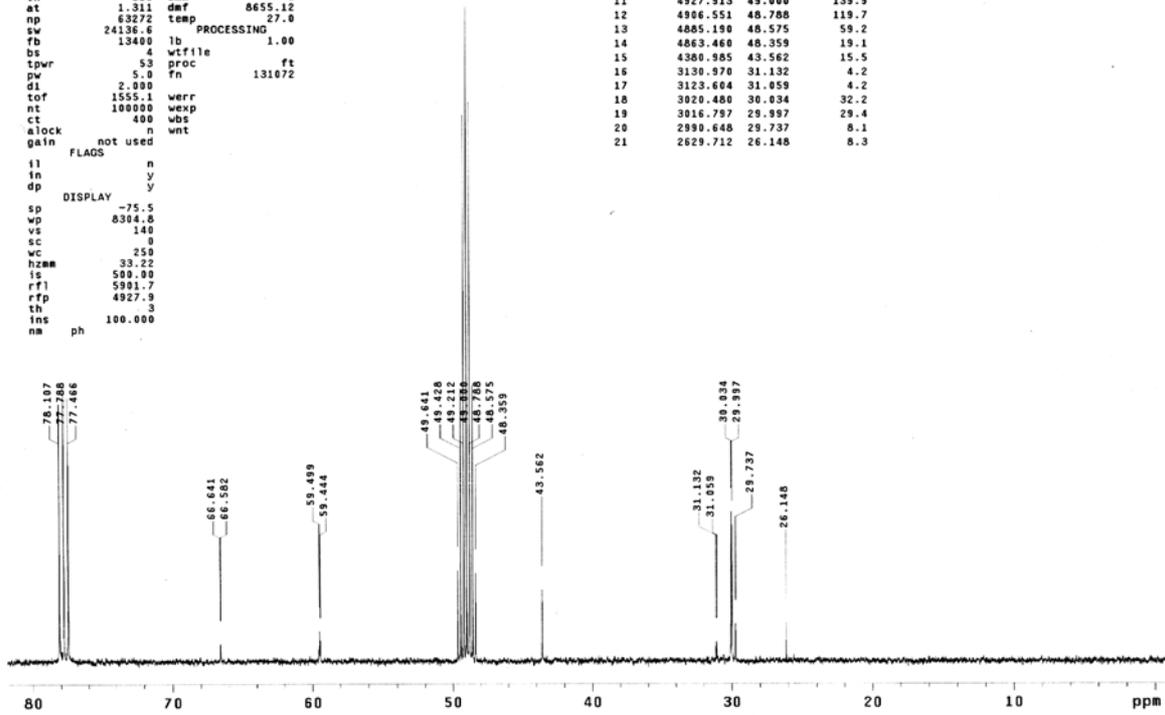


¹³C-NMR:

```

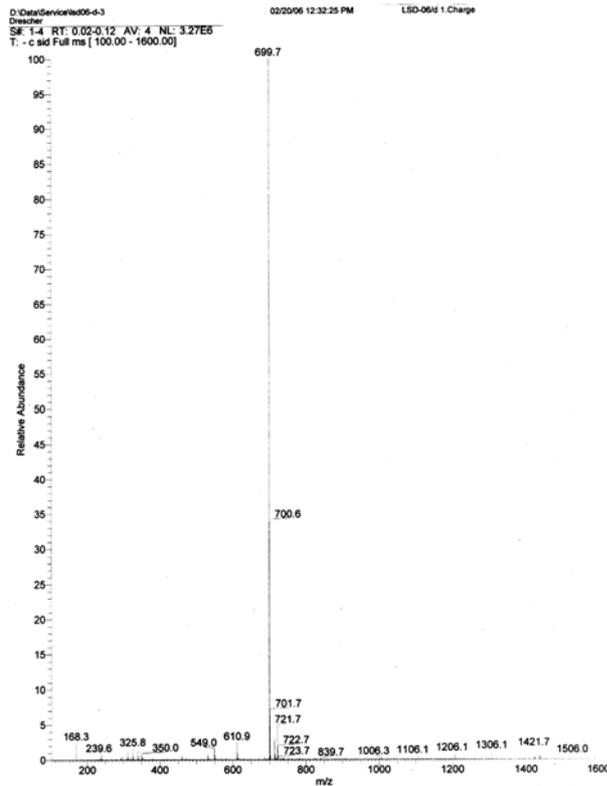
Drescher
06/b
Sp.Nr. 4635
exp9 std13c
SAMPLE DEC. & VT
date Feb 3 2006 dfrq 399.361
solvent CD300 dn H1
file C13 exp dpr 45
ACQUISITION exp dof 0
sfrq 100.581 dm yvy
in C13 dm w
at 1.311 dmf 8655.12
np 63272 temp 27.0
sw 24136.6 PROCESSING lb
fb 13400 lb wtf file ft
bs 4 wtf file ft
tpwr 53 proc Fn 131072
pw 5.0
d1 2.000
tof 1555.1 verr
nt 100000 wep
ct 400 wbs
alock n wnt
gain not used
FLAGS
il n
in y
dp y
DISPLAY
sp -75.5
wp 8304.8
vs 140
sc 0
wc 259
hzmm 33.22
is 500.00
rf1 5901.7
rfp 4927.9
th 3
ins 100.000
nm ph
    
```

INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	7855.172	78.107	55.3
2	7823.129	77.788	57.6
3	7790.719	77.466	56.6
4	6702.020	66.641	3.8
5	6696.127	66.582	3.9
6	5983.833	59.489	6.7
7	5978.308	59.444	4.4
8	4992.365	49.641	19.7
9	4971.004	49.428	58.5
10	4949.274	49.212	117.0
11	4927.913	49.000	139.9
12	4906.551	48.788	119.7
13	4885.190	48.575	59.2
14	4863.460	48.359	19.1
15	4380.985	43.562	15.5
16	3130.970	31.132	4.2
17	3123.604	31.059	4.2
18	3020.480	30.034	32.2
19	3016.797	29.997	29.4
20	2990.648	29.737	8.1
21	2629.712	26.148	8.3

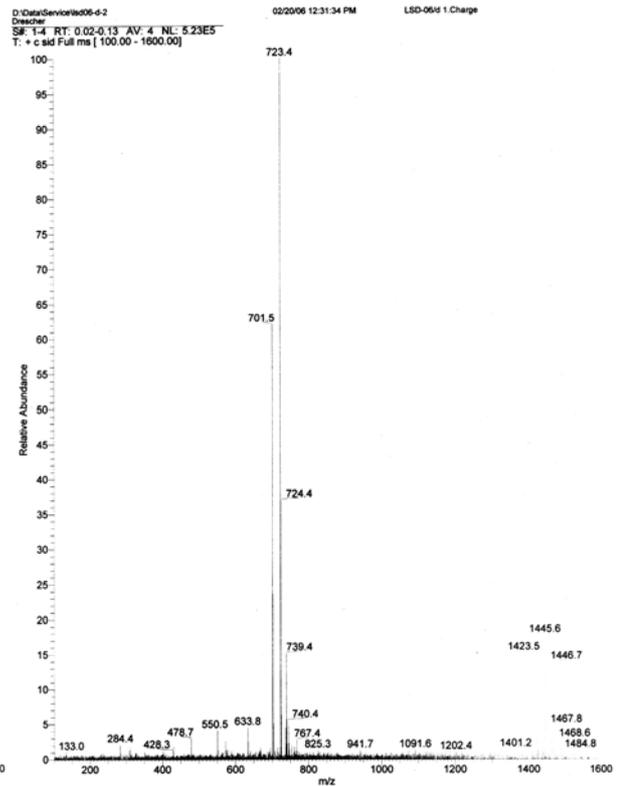


Hexacosan-1,26-diyl-bis[2-(dimethylammonio)ethylphosphat] – 85 – Me₂PE-C26-Me₂PE
(M_G = 700.91 g/mol)

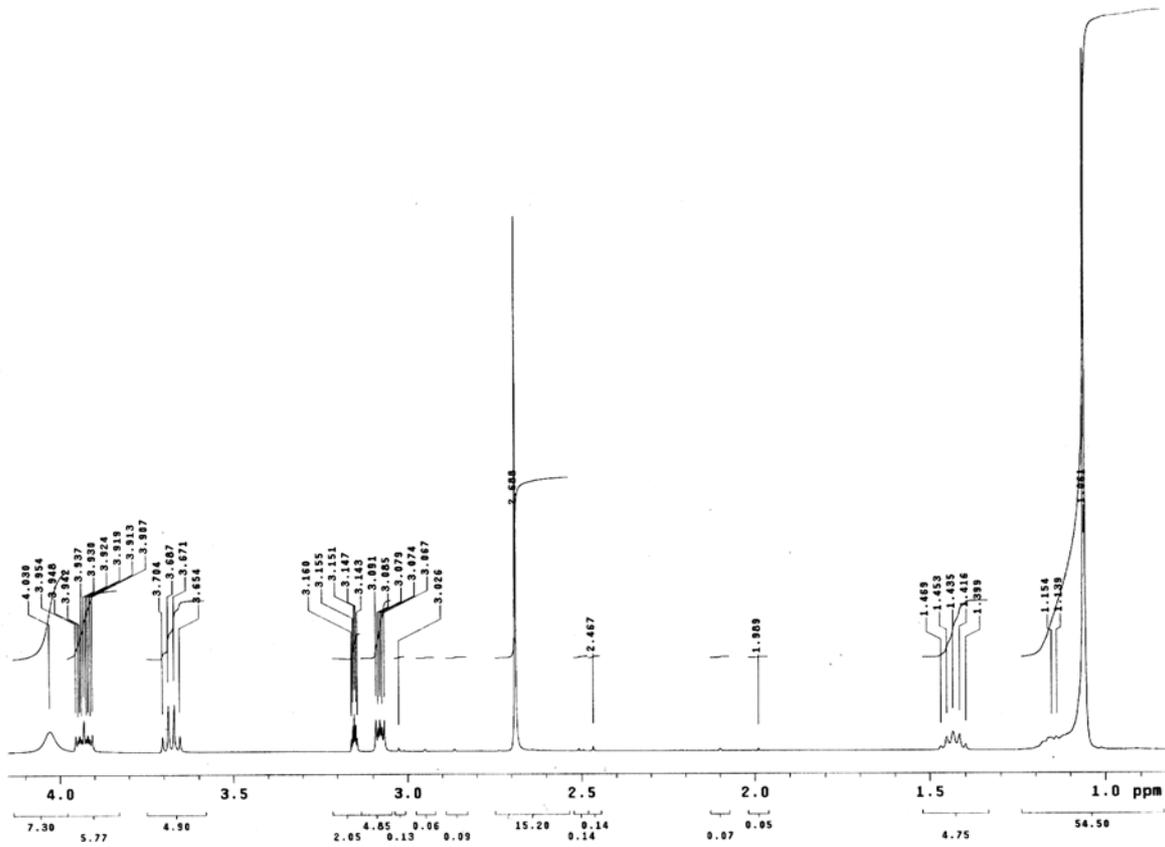
ESI-MS – negativ Modus:



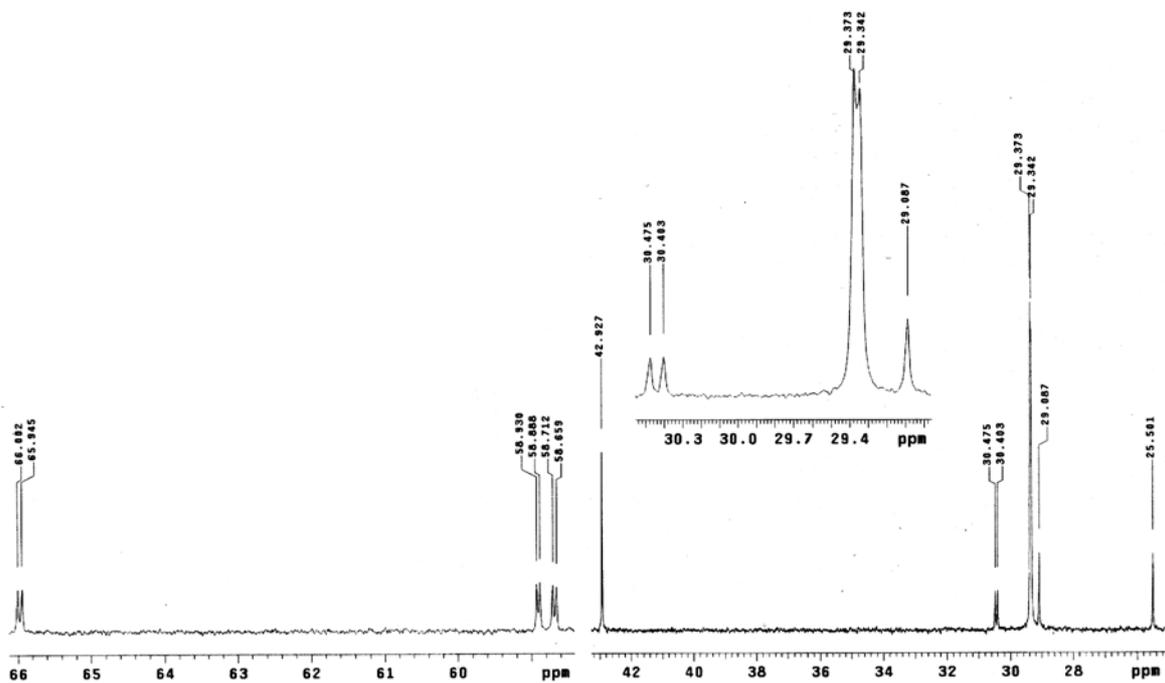
positiv Modus:



$^1\text{H-NMR}$:

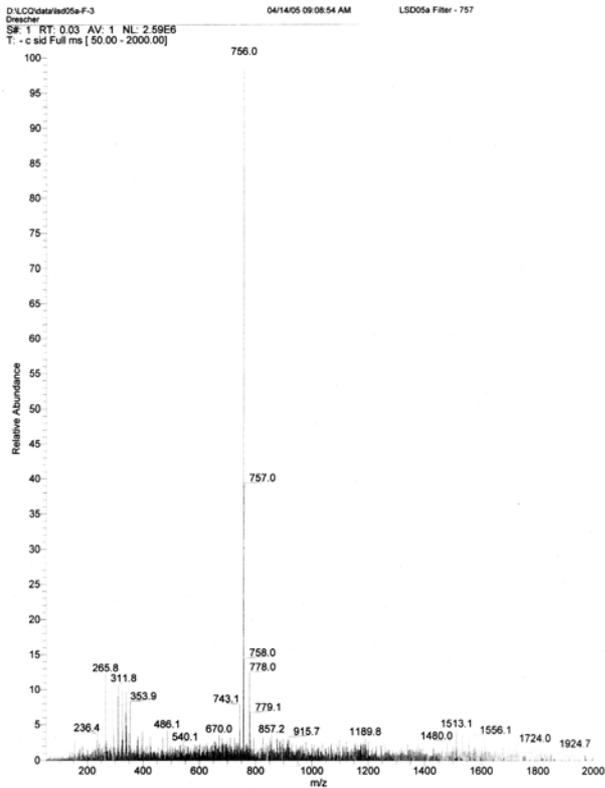


$^{13}\text{C-NMR}$:

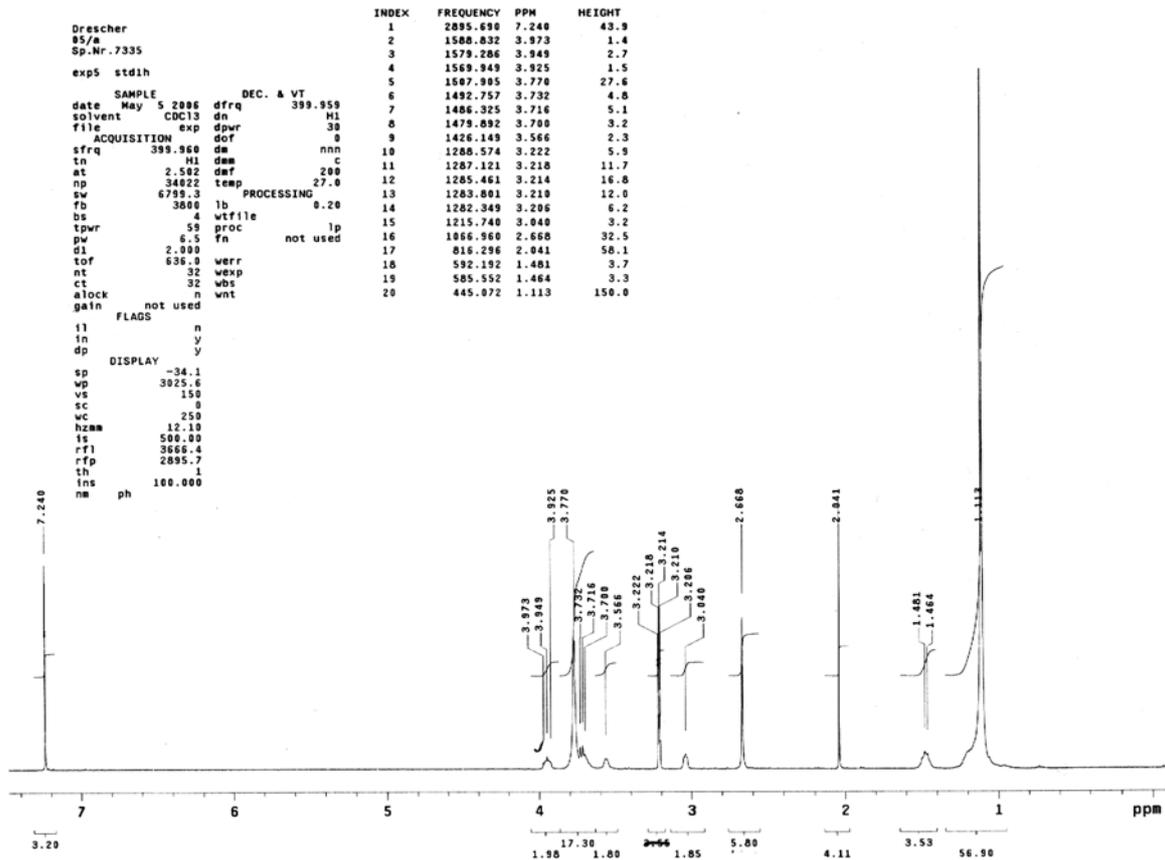


Dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(methylammonio)ethylphosphat] – 88 – MePE-C32-MePE
($M_G = 757.01$ g/mol)

ESI-MS – negativ Modus:

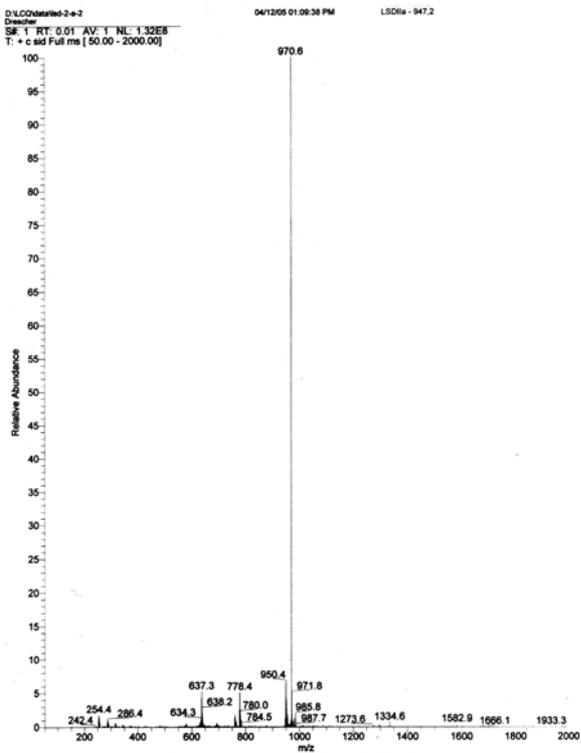


1H -NMR:



Dotriacontan-1,32-diyl-bis(phosphorsäurediphenylester) – 96 (M_G = 947.2 g/mol)

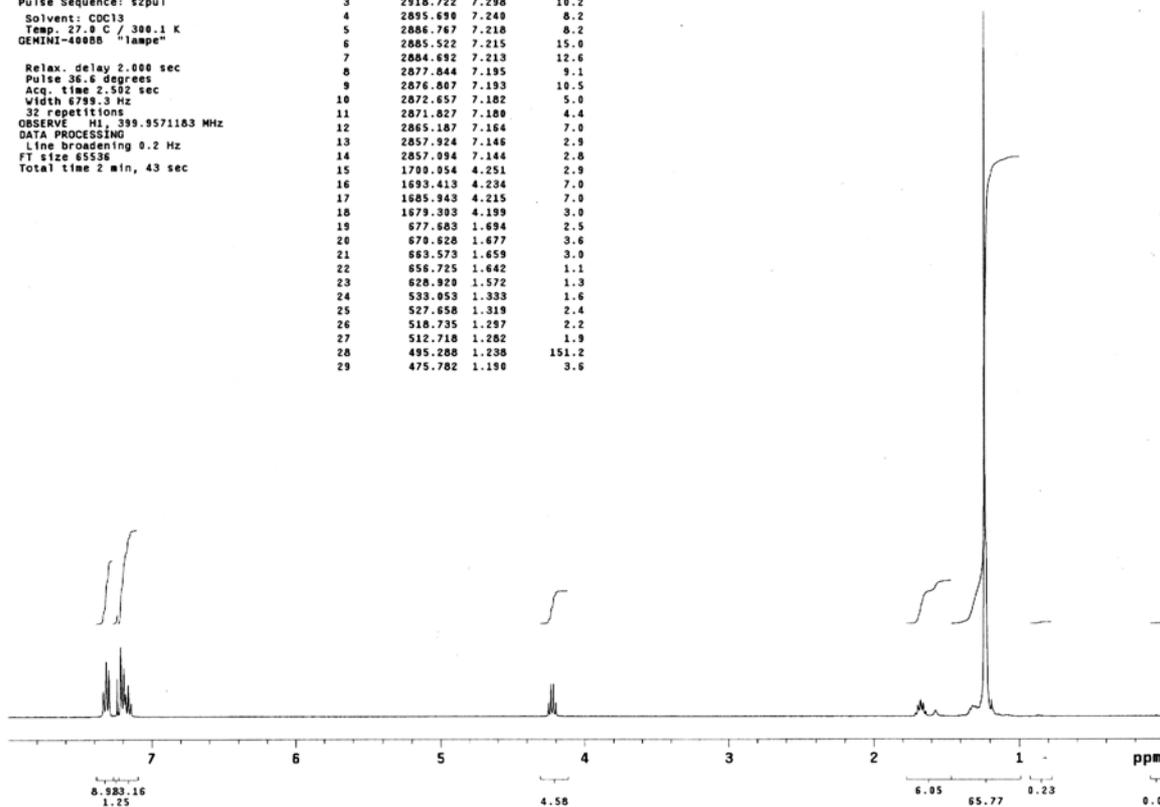
ESI-MS – positiv Modus:

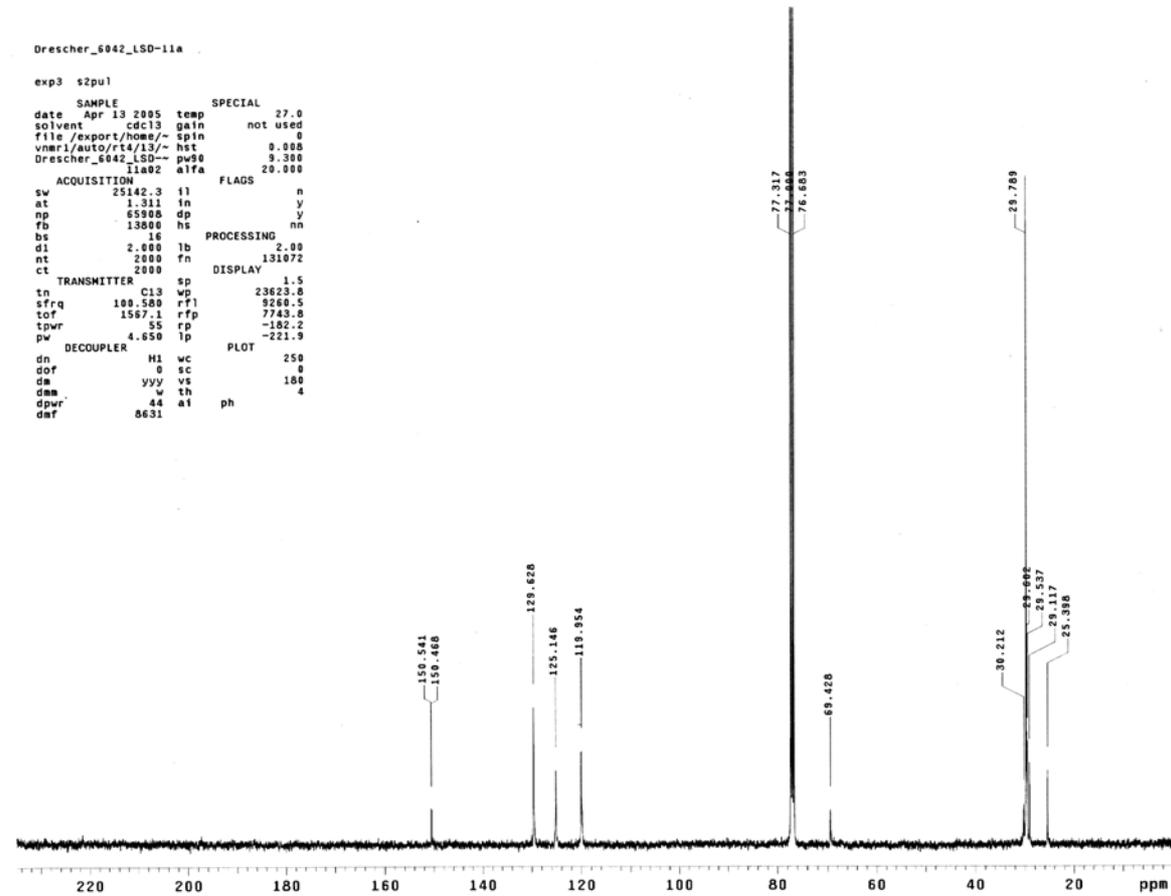


¹H-NMR:

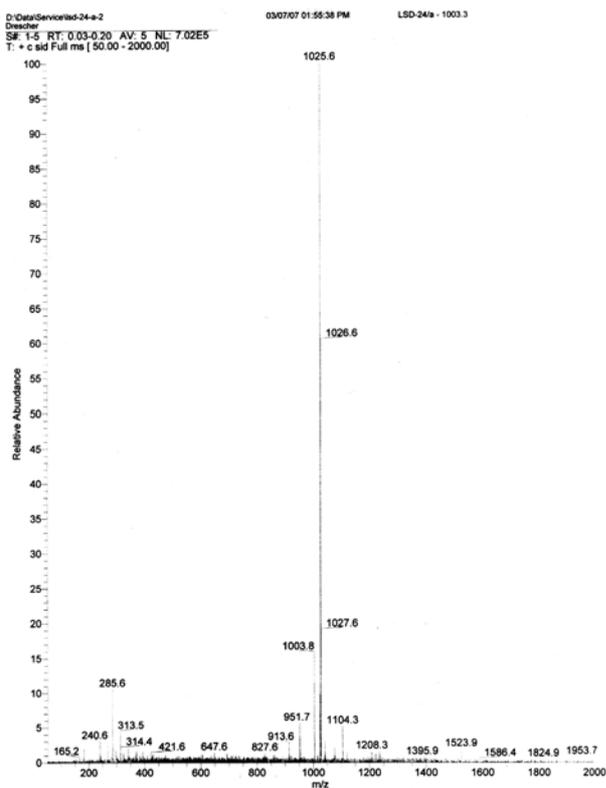
Drescher
LSO-11a
Nr. 8831
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl₃
Temp. 27.9 C / 388.1 K
GEMINI-400BB "lampe"
Relax. delay 2.000 sec
Pulse 36.6 degrees
Acq. time 2.502 sec
Width 6799.3 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1 399.9571183 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.2 Hz
FT size 6536
Total time 2 min, 43 sec

INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	2934.493	7.337	5.6
2	2926.193	7.316	11.9
3	2918.722	7.298	10.2
4	2895.699	7.249	8.2
5	2886.767	7.218	8.2
6	2885.522	7.215	15.0
7	2884.692	7.213	12.6
8	2877.844	7.195	9.1
9	2876.807	7.193	10.5
10	2872.657	7.182	5.0
11	2871.827	7.180	4.4
12	2865.187	7.164	7.0
13	2857.924	7.146	2.9
14	2857.094	7.144	2.8
15	1709.054	4.251	2.9
16	1693.413	4.234	7.0
17	1685.943	4.215	7.0
18	1679.303	4.199	3.0
19	677.683	1.694	2.5
20	676.928	1.677	3.6
21	663.573	1.659	3.0
22	656.725	1.642	1.1
23	626.920	1.572	1.3
24	539.053	1.333	1.6
25	527.658	1.319	2.4
26	518.735	1.297	2.2
27	512.718	1.282	1.9
28	495.288	1.238	151.2
29	475.782	1.198	3.6

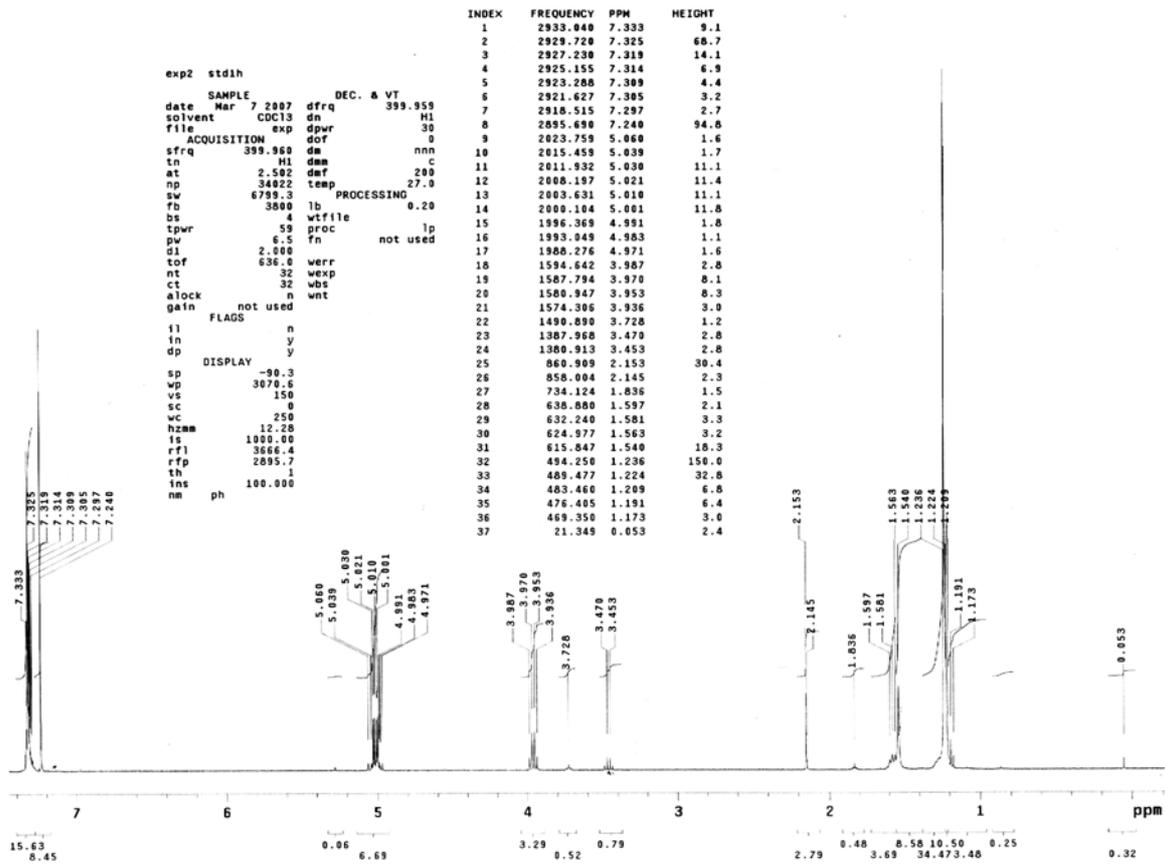


¹³C-NMR:Dotriacontan-1,32-diyl-bis(phosphorsäuredibenzylester) – 101 ($M_G = 1003.31$ g/mol)

ESI-MS – positiv Modus:

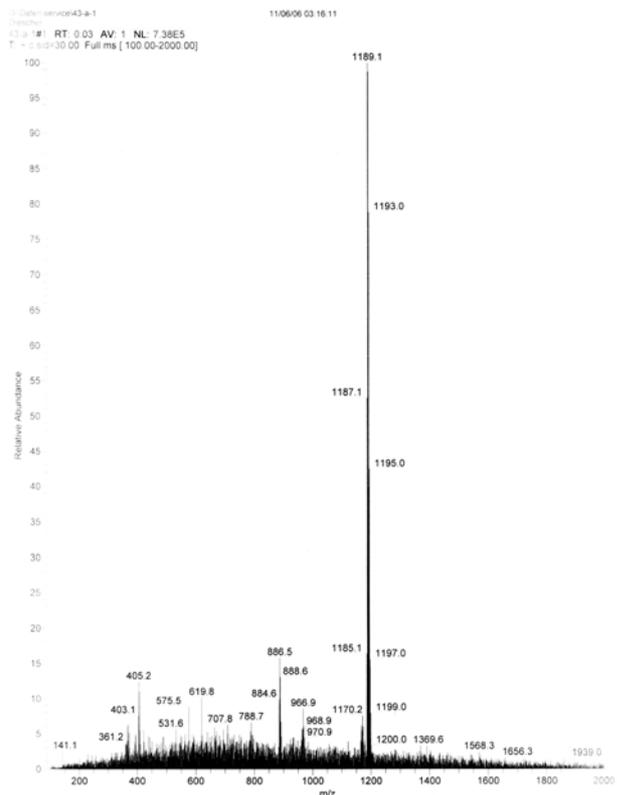


¹H-NMR:

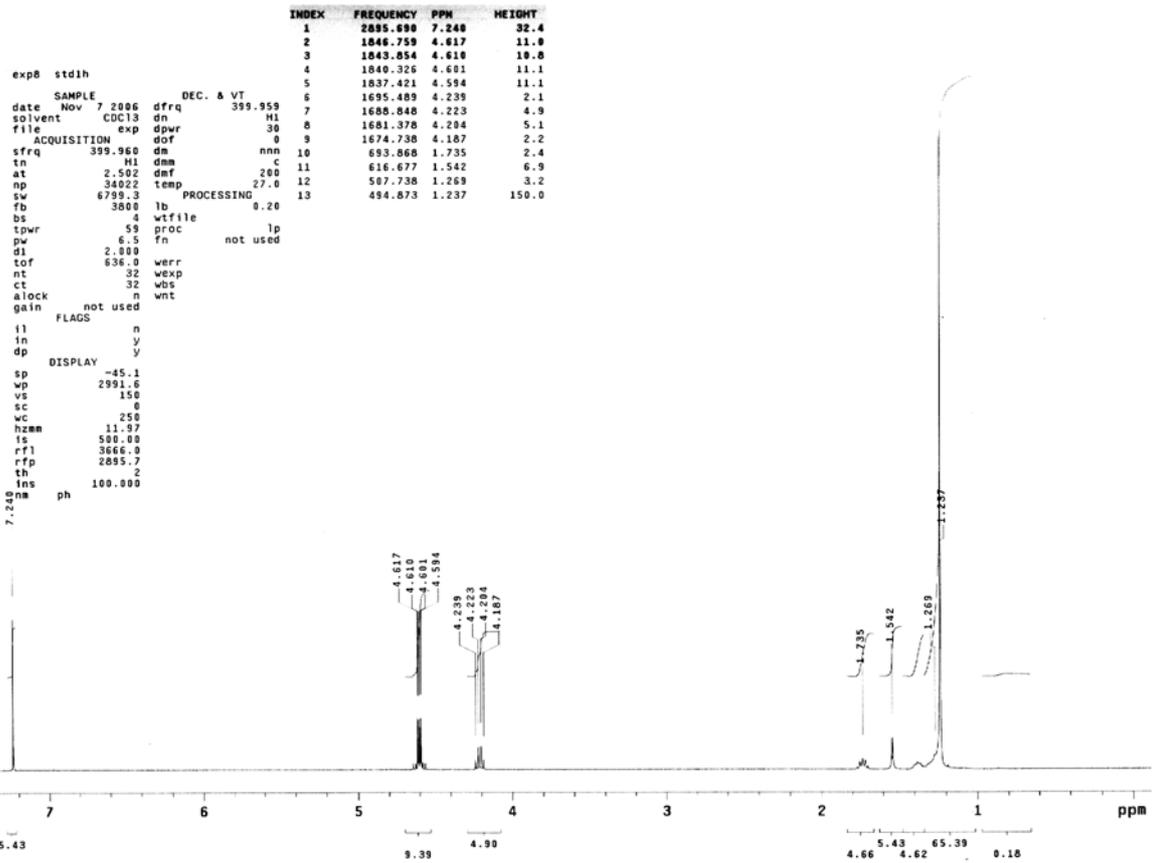


Dotriacontan-1,32-diyl-bis[phosphorsäure-bis(2,2,2-trichlorethylester)] – 103 (M_G = 1168.37 g/mol)

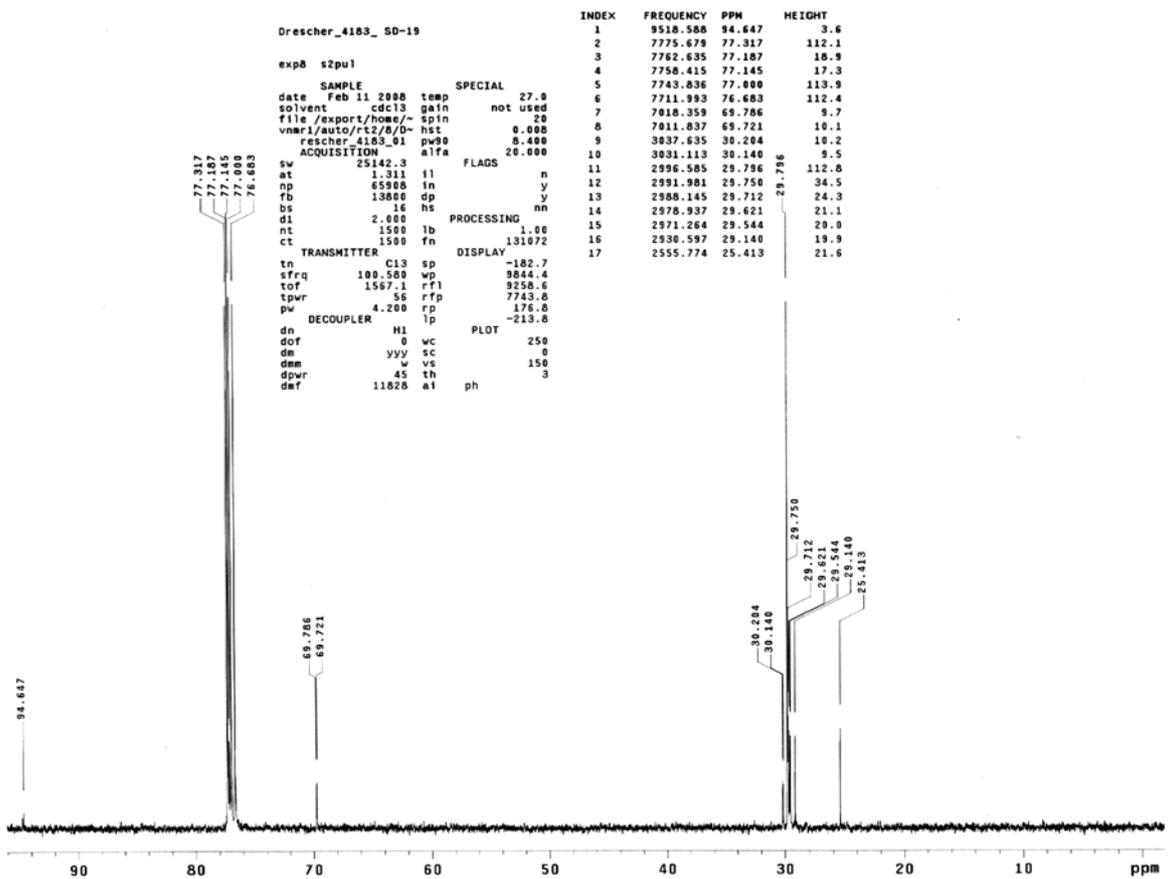
ESI-MS – positiv Modus:



¹H-NMR:

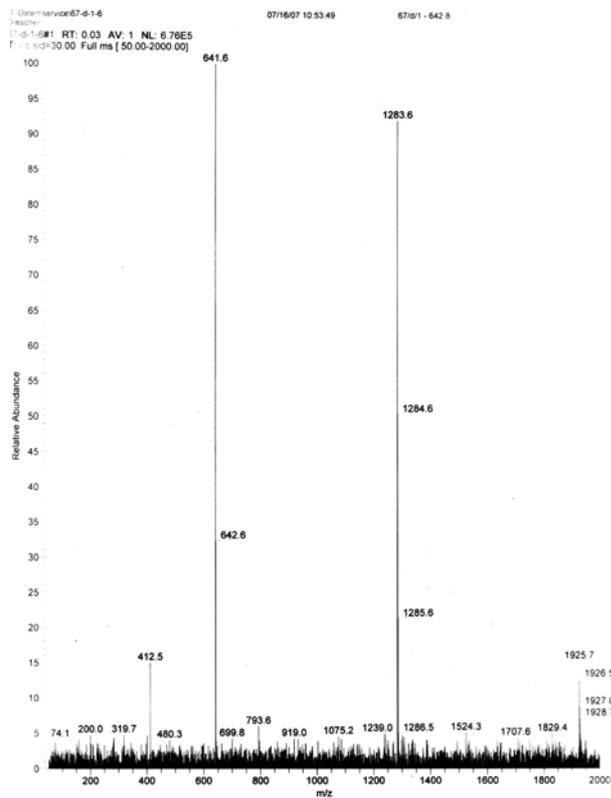


¹³C-NMR:

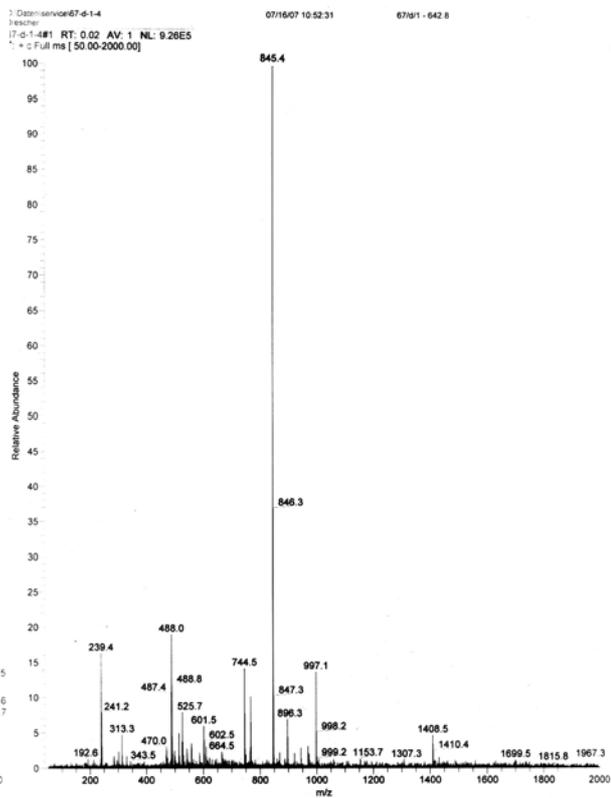


Dotriacontan-1,32-diyl-bis(phosphorsäureester) – 105 (M_G = 642.82 g/mol)

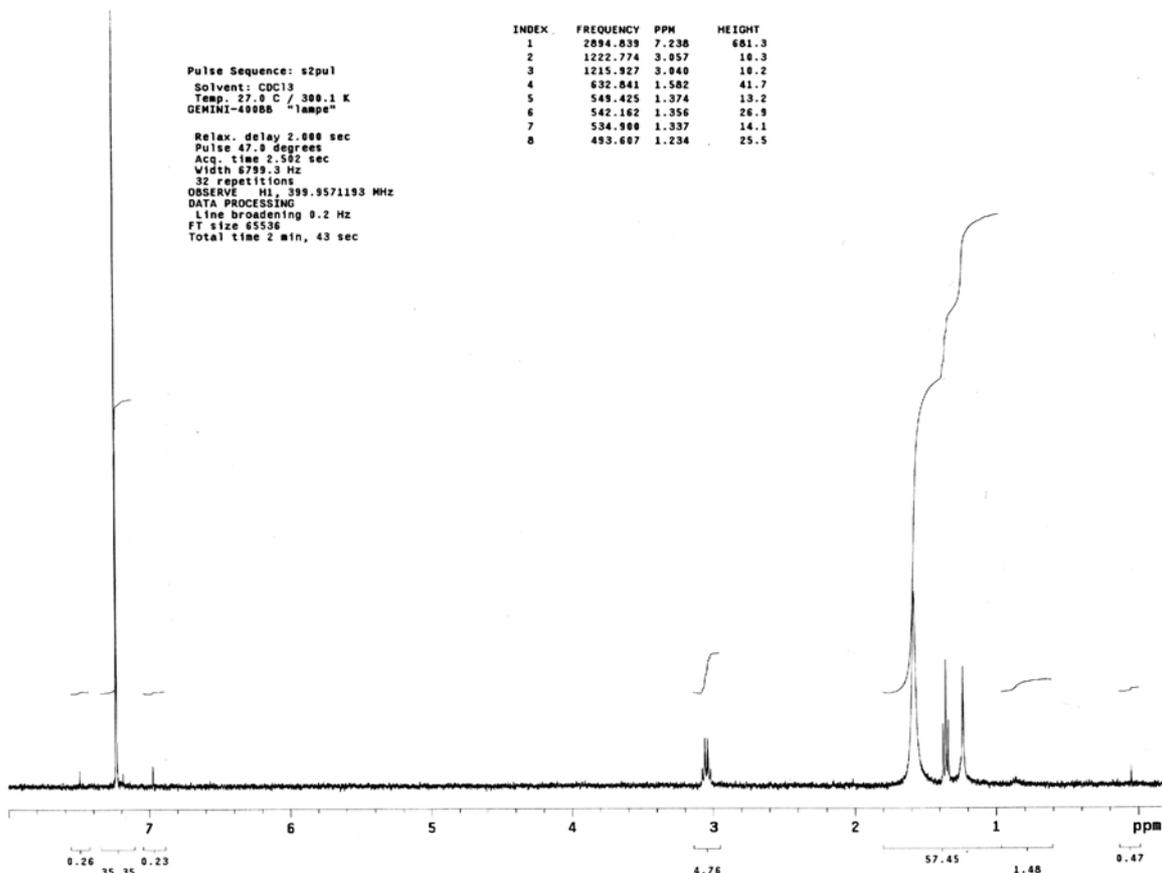
ESI-MS – negativ Modus:



positiv Modus:

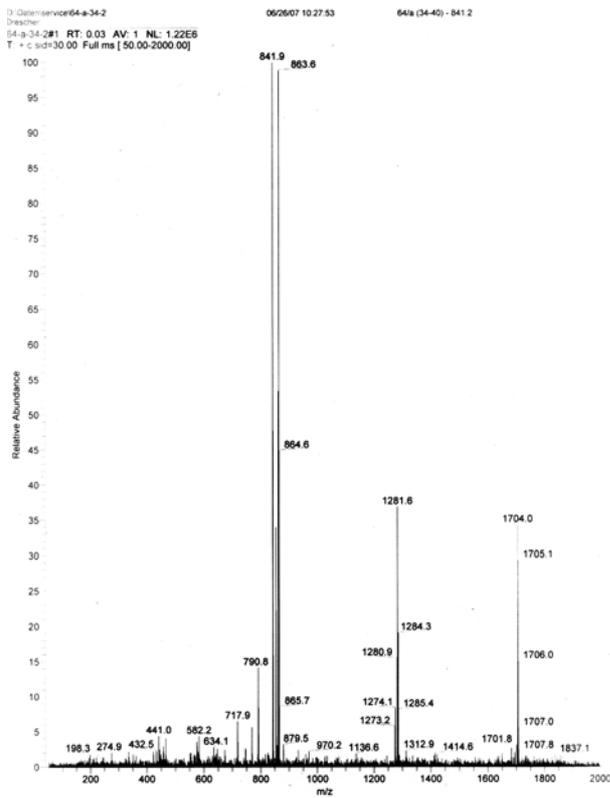


¹H-NMR:

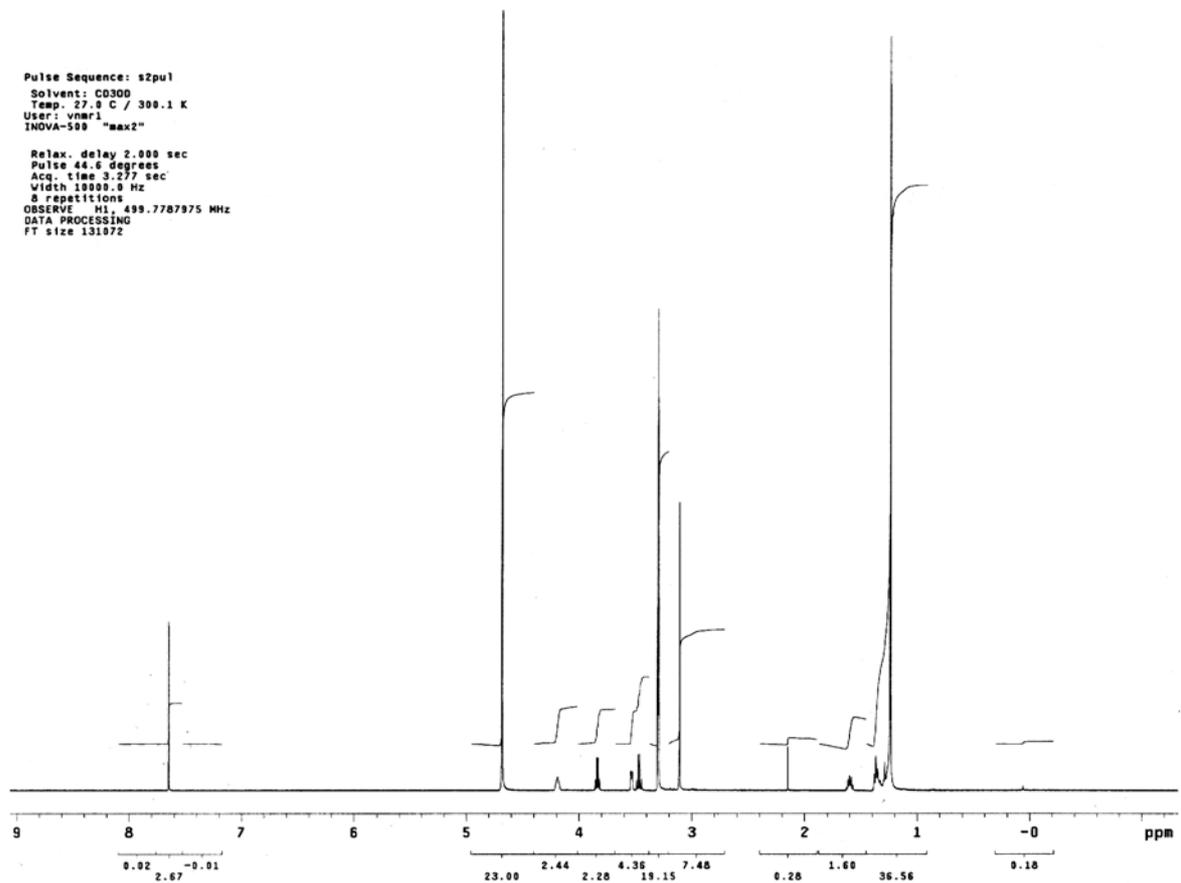


Dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(N,N-dimethyl-N-ethylammonio)ethylphosphat] – 107 – EPC-C32-EPC
(M_G = 841.17 g/mol)

ESI-MS – positiv Modus:

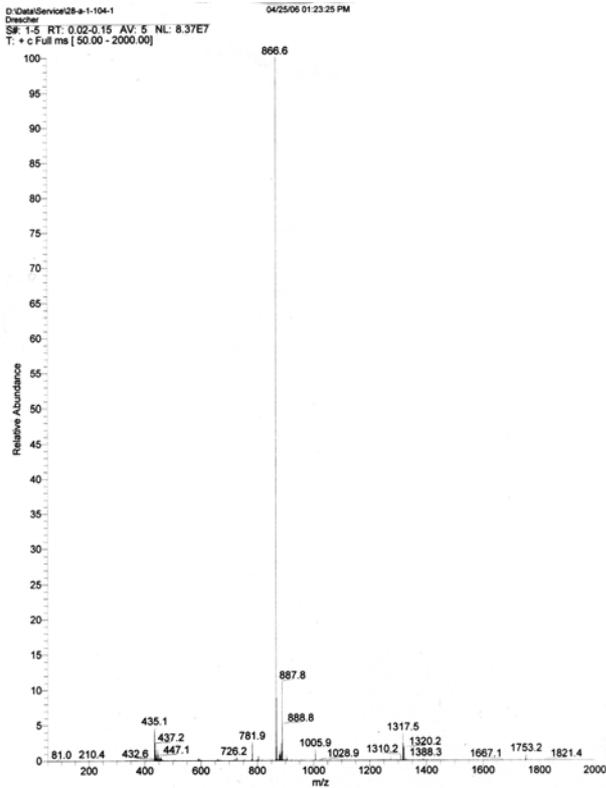


¹H-NMR:



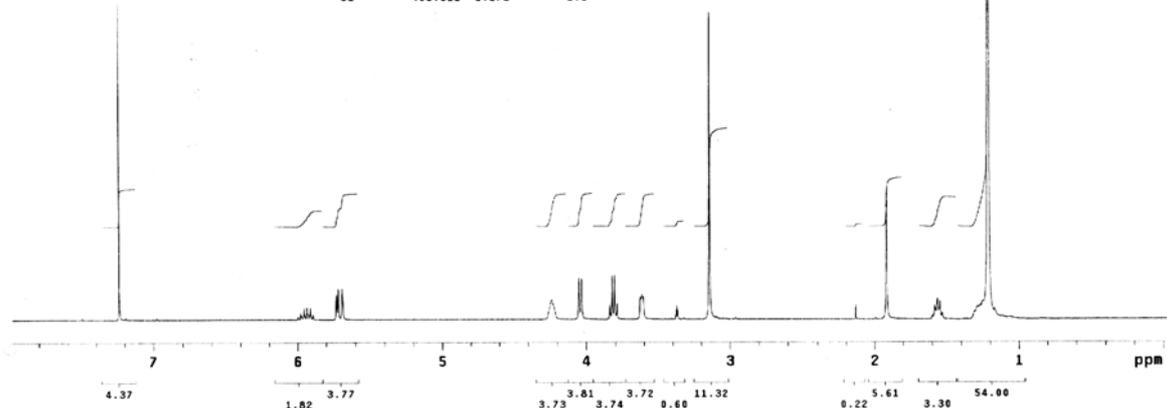
Dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(N-allyl-N,N-dimethylammonio)ethylphosphat] – 108 – APC-C32-APC
($M_G = 865.19 \text{ g/mol}$)

ESI-MS – positiv Modus:



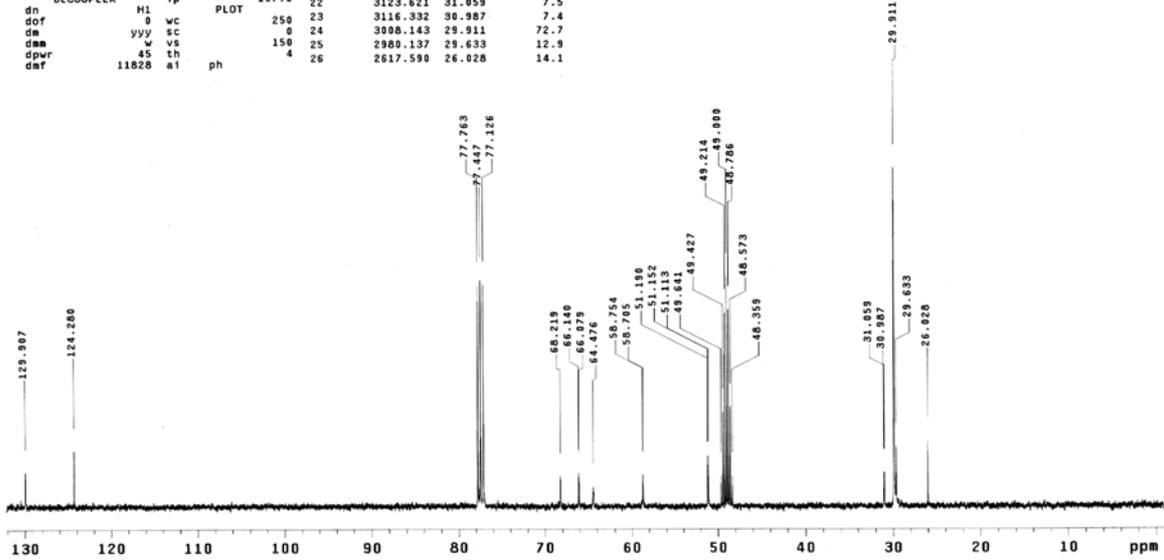
$^1\text{H-NMR}$:

Drescher	INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
LSD 14/a	1	2895.696	7.240	67.7
Nr. 7168	2	2380.873	5.953	2.5
Pulse Sequence: s2pul	3	2373.610	5.935	2.7
Solvent: CDC13	4	2363.858	5.910	2.6
Temp: 27.9 C / 389.1 K	5	2299.816	5.728	5.5
GEMINI-40988 "lampe"	6	2286.458	5.717	6.7
	7	2275.461	5.689	6.6
Relax. delay 2.000 sec	8	1694.451	4.237	4.2
Pulse 47.9 degrees	9	1619.957	4.050	8.9
Acq. time 2.582 sec	10	1612.487	4.032	8.8
Width 6799.3 Hz	11	1535.296	3.839	3.2
32 repetitions	12	1528.656	3.822	9.4
OBSERVE H1 399.9571183 MHz	13	1522.015	3.805	9.6
DATA PROCESSING	14	1515.375	3.788	3.4
Line broadening 0.2 Hz	15	1458.842	3.627	4.9
FT size 65536	16	1446.277	3.616	5.4
Total time 2 min, 43 sec	17	1441.712	3.605	4.9
	18	1349.995	3.375	2.0
	19	1348.335	3.371	3.0
	20	1346.675	3.367	2.1
	21	1257.448	3.144	65.7
	22	852.816	2.132	4.1
	23	767.117	1.918	27.4
	24	632.655	1.582	3.0
	25	625.600	1.564	4.4
	26	618.130	1.545	3.8
	27	513.755	1.285	2.8
	28	508.153	1.271	3.1
	29	487.817	1.228	151.2
	30	484.912	1.212	98.8
	31	468.312	1.171	2.3



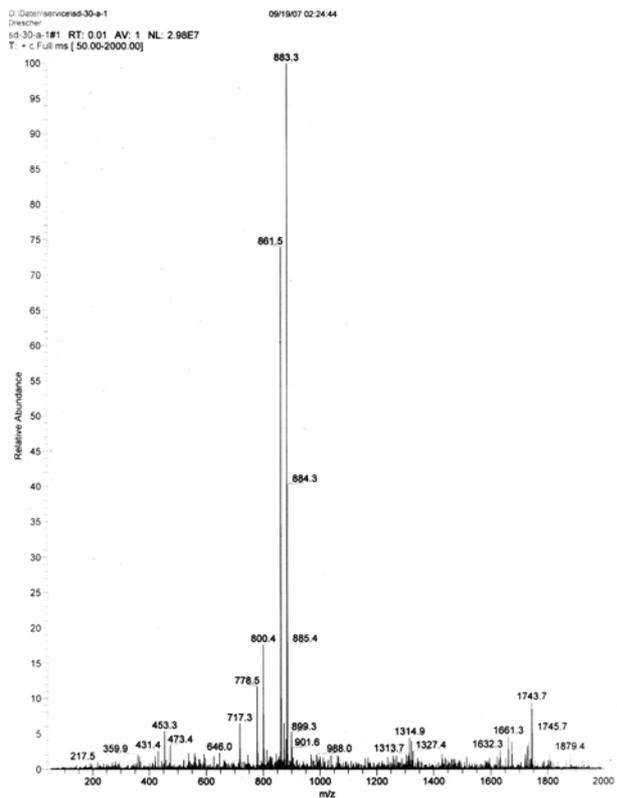
¹³C-NMR:

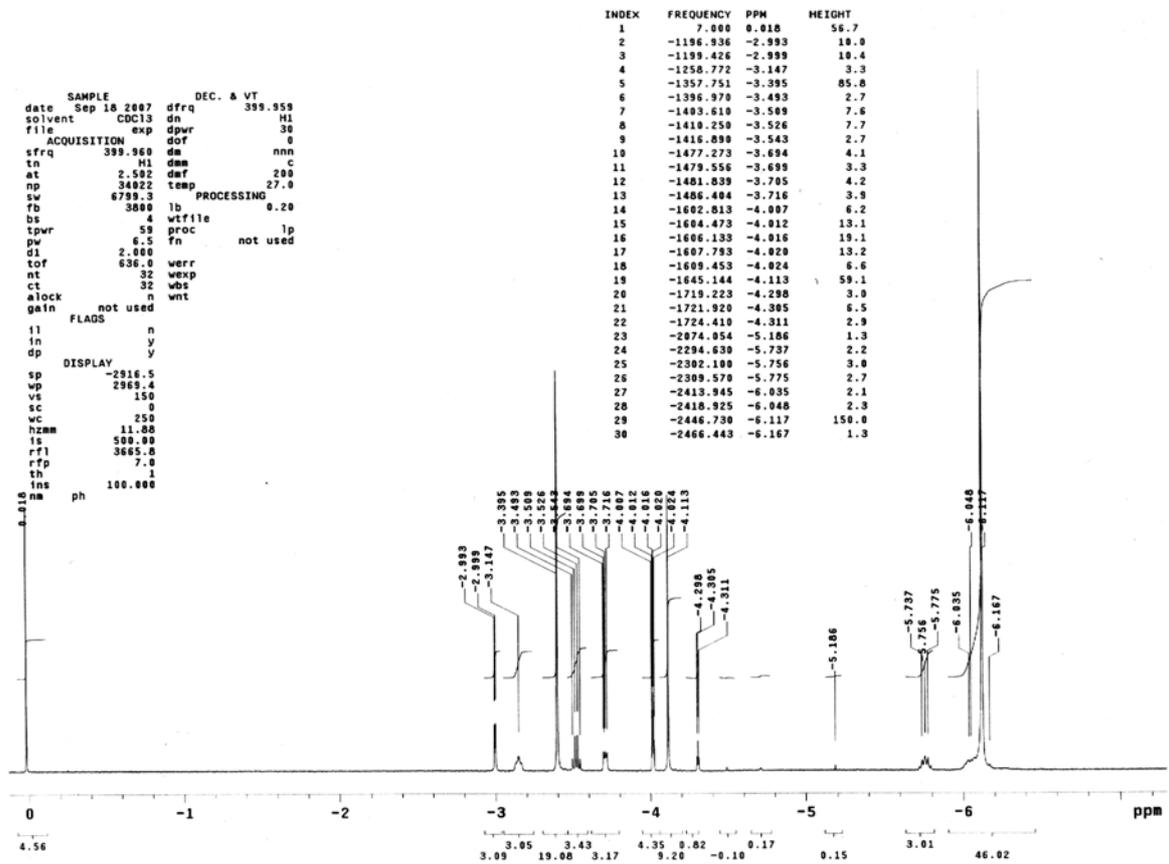
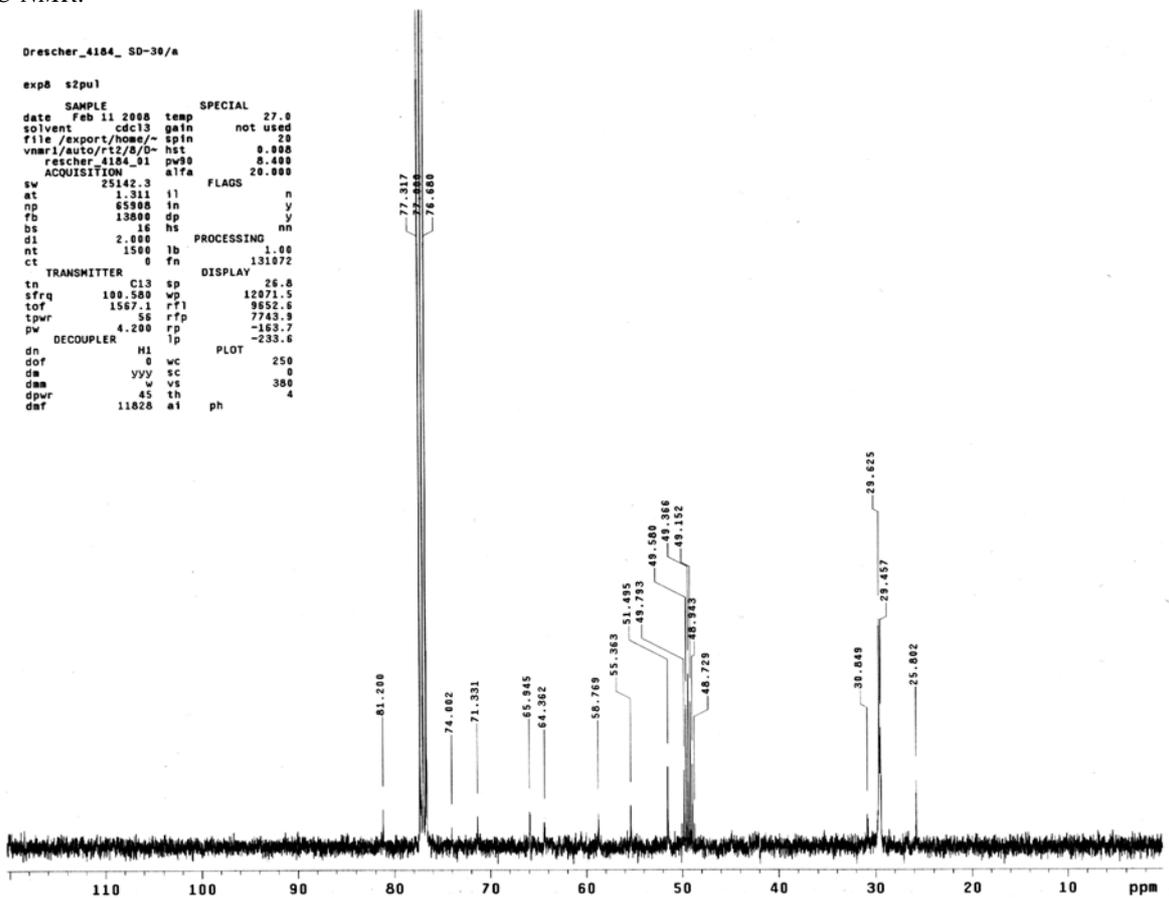
	INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
Drescher_4069_SD-14/a	1	13064.689	129.907	7.6
	2	12498.809	124.280	12.2
exp3 s2pul	3	7820.814	77.763	47.6
	4	7788.771	77.447	48.6
	5	7756.545	77.126	47.7
date Feb 6 2008 temp SPECIAL	6	6868.729	68.219	6.5
solvent cdc13 gain not used	7	6651.641	66.140	7.3
file /export/home/~ spin	8	6645.503	66.079	6.4
vnmr1/autofrt2/4/d/ hst	9	6484.371	64.476	4.3
rescher_4069_01 pw90	10	5988.900	58.754	7.0
ACQUISITION alpha	11	5903.913	58.705	6.7
sw 25142.3	12	5148.127	51.190	9.0
at 1.311 f1	13	5144.291	51.152	11.0
np 65908 in	14	5140.454	51.113	9.1
fb 13890 dp	15	4992.367	49.641	6.6
bs 16 hs	16	4970.862	49.427	20.4
d1 2.000	17	4949.398	49.214	41.6
nt 1024 lb	18	4927.914	49.000	49.4
ct 1024 fn	19	4906.430	48.786	42.4
TRANSMITTER C13 sp	20	4884.945	48.573	21.5
tn 100.500 wp	21	4863.461	48.359	6.6
sfreq 1567.1 rfl	22	3129.621	31.059	7.5
tof 56 rfp	23	3116.332	30.987	7.4
tpwr 4.200 rp	24	3088.143	29.911	72.7
pw DECOUPLER H1	25	2980.137	29.633	12.9
dn 8 wc	26	2617.590	26.028	14.1
dof 3 sc				
dm yyy vs				
dmm w vs				
dpr 45 th				
daf 11828 al ph				



Dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(N,N-dimethyl-N-propinylammonio)ethylphosphat] – 109 – PPC-C32-PPC
(M_G = 861.16 g/mol)

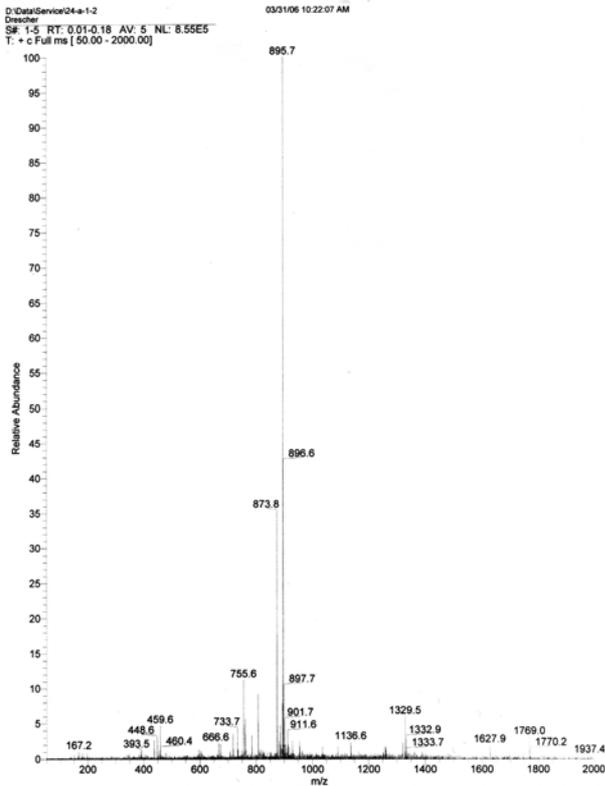
ESI-MS – positiv Modus:



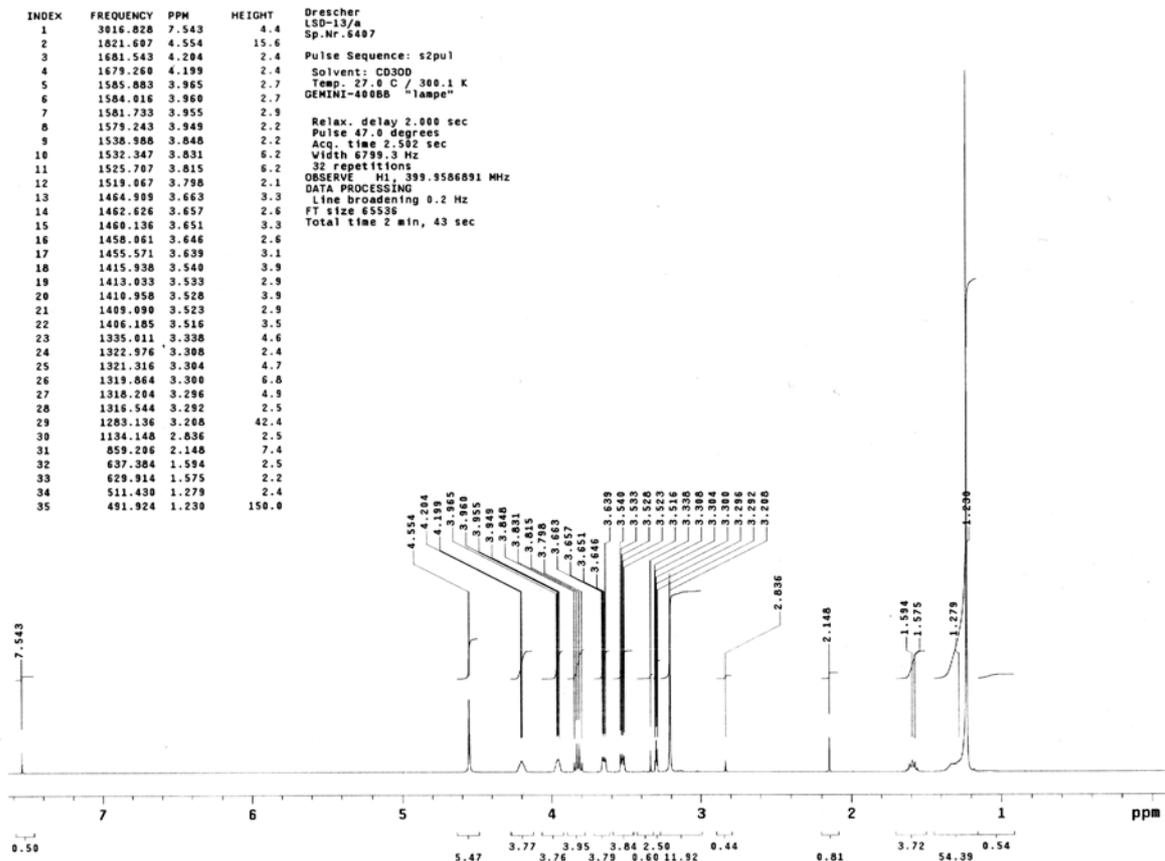
¹H-NMR: (falsche Kalibrierung der ppm-Skala)¹³C-NMR:

**Dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-[N,N-dimethyl-N-(2-hydroxyethyl)ammonio]ethylphosphat] – 110
HEPC-C32-HEPC (M_G = 873.17 g/mol)**

ESI-MS – positiv Modus:

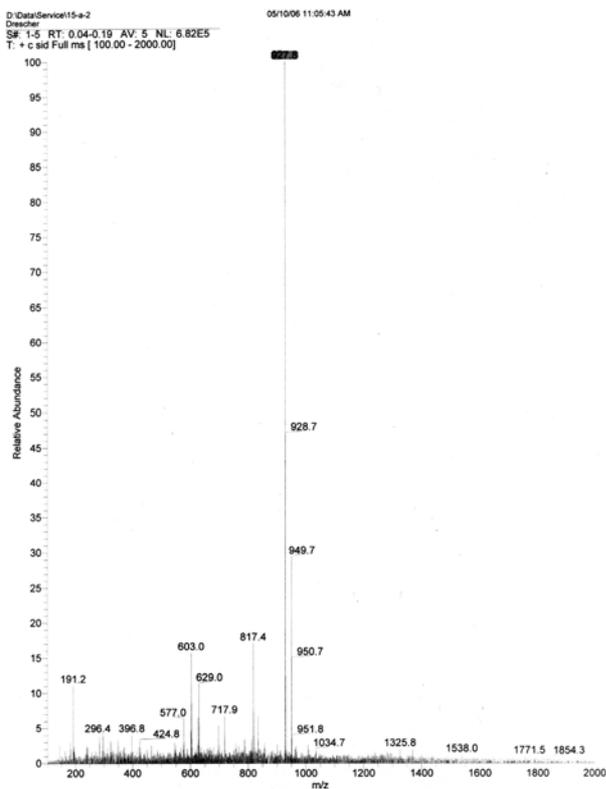


¹H-NMR: (ppm-Skala auf Methanol kalibriert)

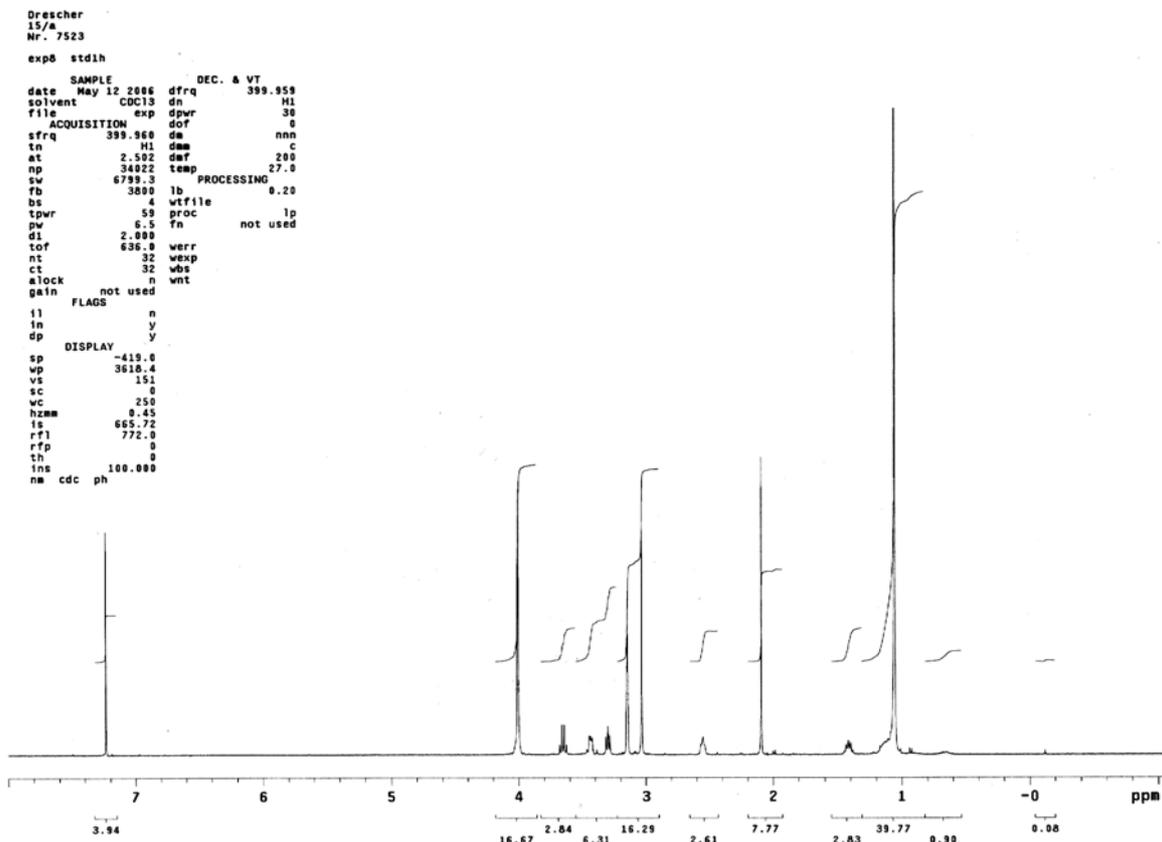


**Dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-[N,N-dimethyl-N-(2-dimethylaminoethyl)ammonio]ethylphosphat] – 113
DMAEPC-C32-DMAEPC ($M_G = 927.31$ g/mol)**

ESI-MS – positiv Modus:

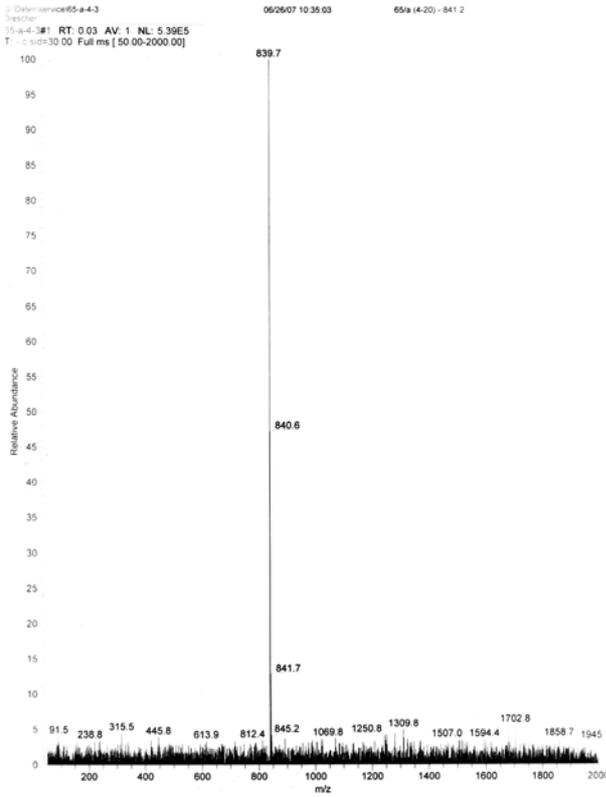


$^1\text{H-NMR}$:

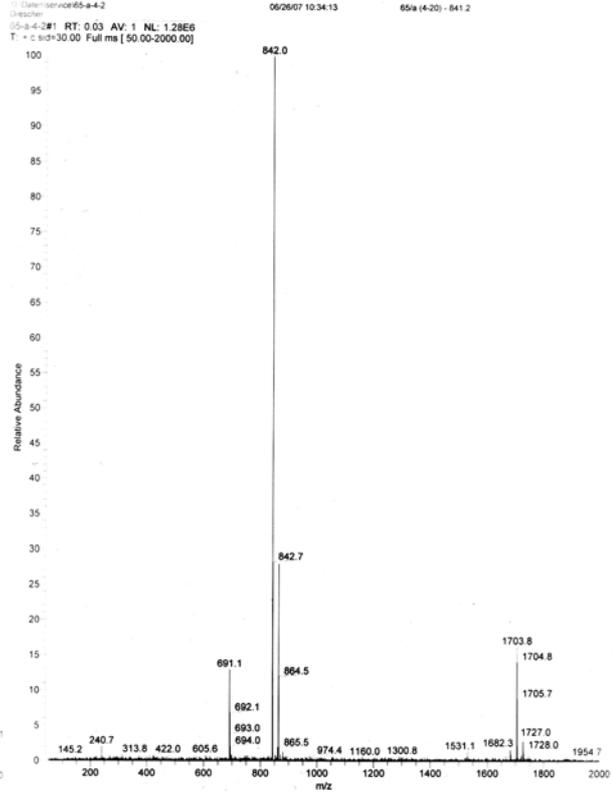


Dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(diethylammonio)ethylphosphat] – 115 – Et₂PE-C32-Et₂PE
(M_G = 841.17 g/mol)

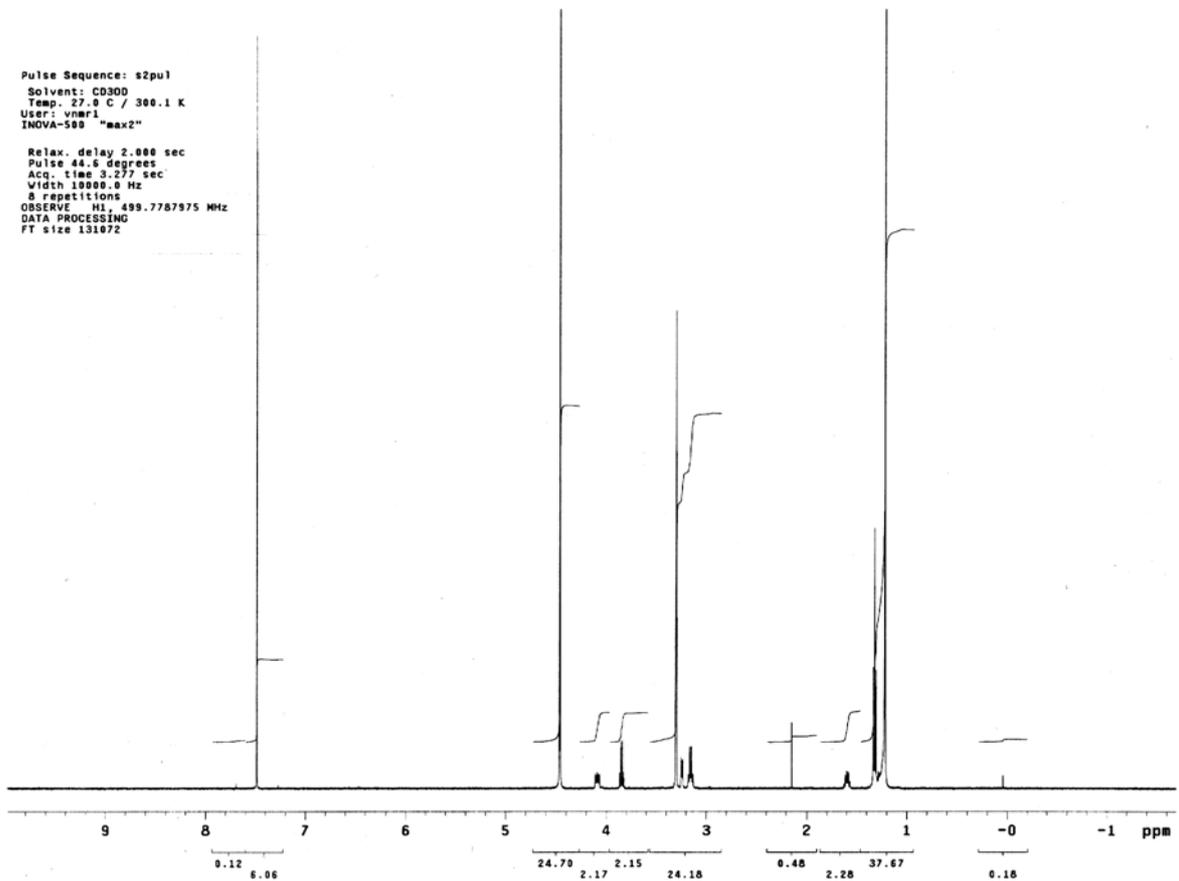
ESI-MS – negativ Modus:



positiv Modus:

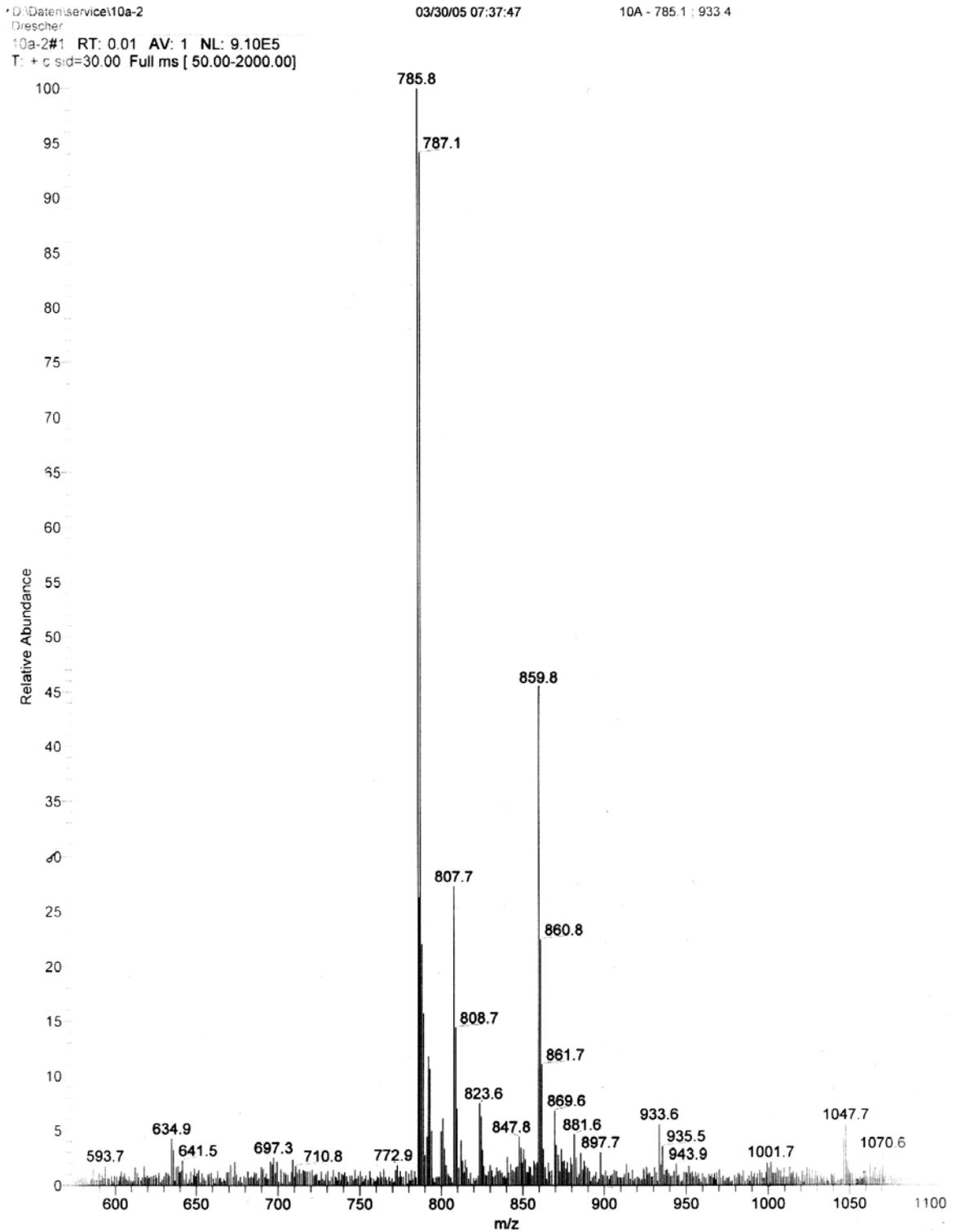


¹H-NMR:



ESI-MS (positiv Modus) des Alkylierungsansatzes **116**:

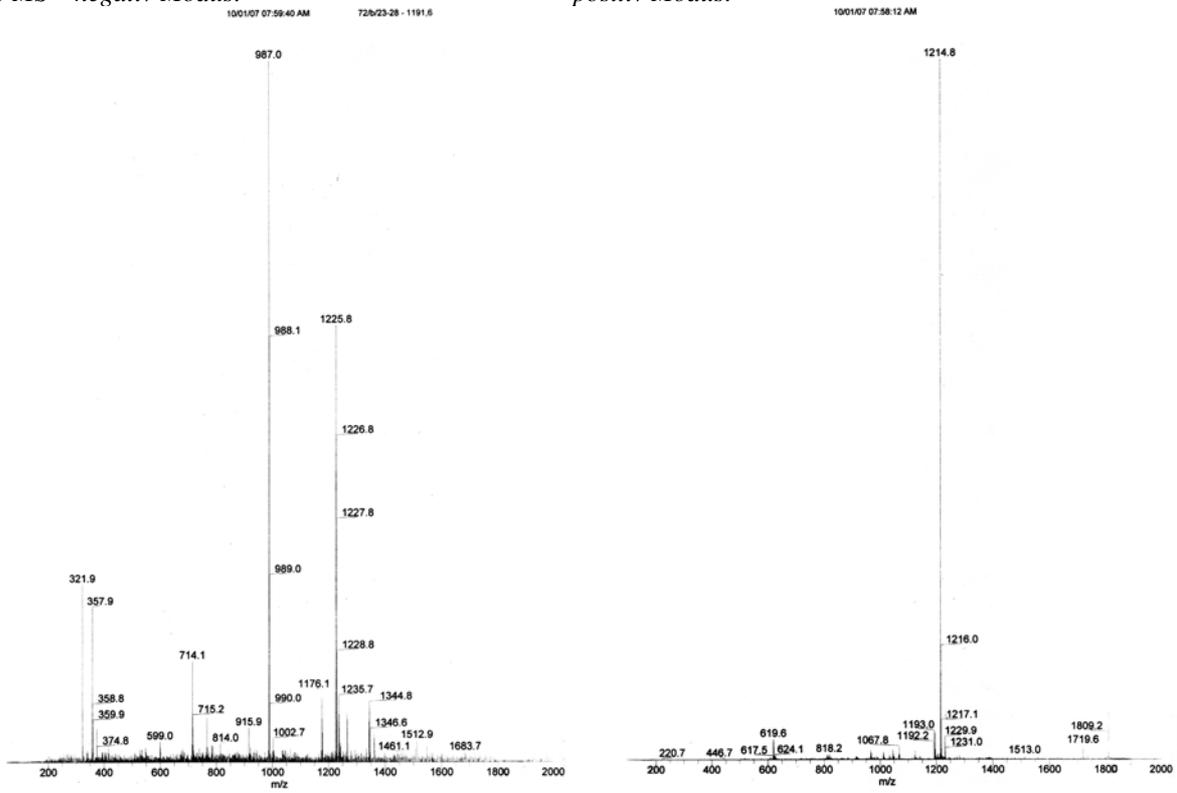
Edukt Me₂PE-C32-Me₂PE – **82** (M_G = 785.06 g/mol) sowie monoalkyliertes (M_G = 859.21 g/mol) und bisalkyliertes Produkt (M_G = 933.36 g/mol)



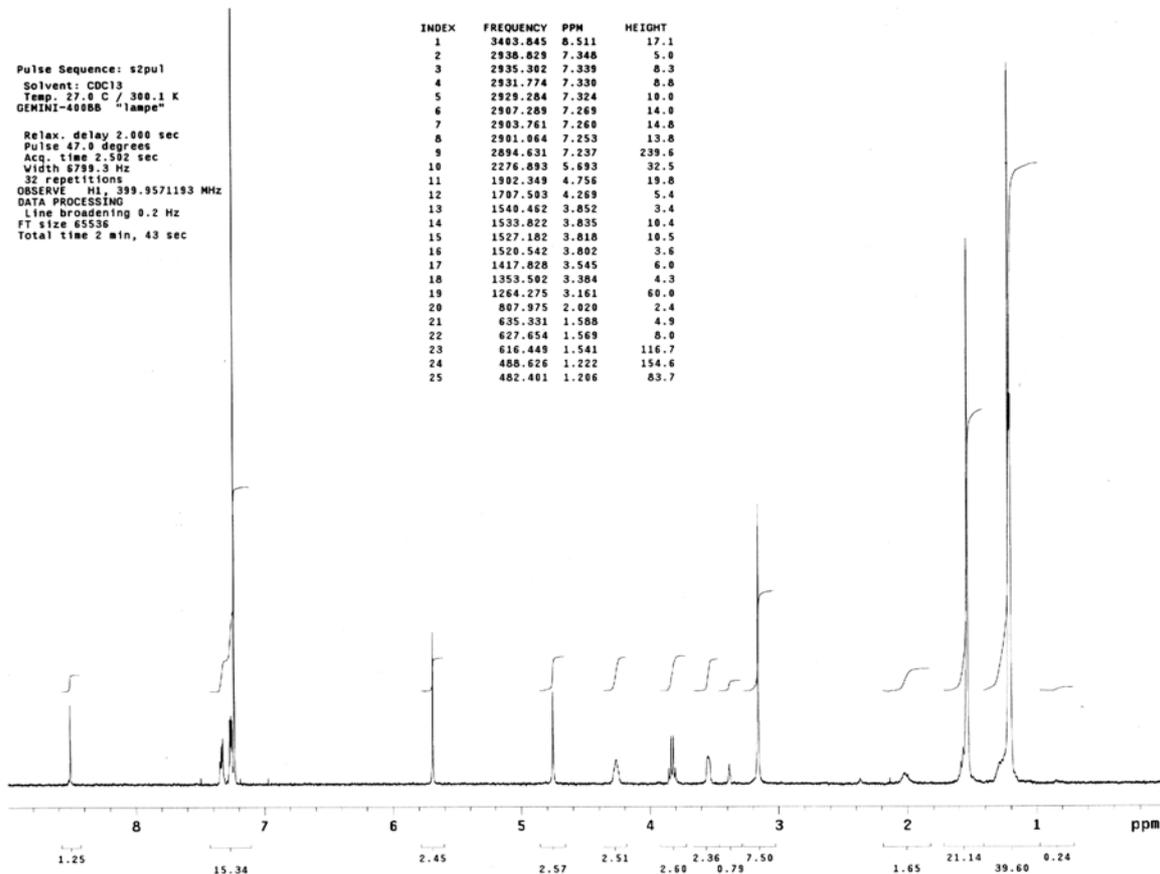
Dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-[N,N-dimethyl-N-[[1-(phenylthiomethyl)-1,2,3-triazol-4-yl]methyl]ammonio]-ethylphosphat] – 119 – PTTPC-C32-PTTPC (M_G = 1191.59 g/mol)

ESI-MS – negativ Modus:

positiv Modus:

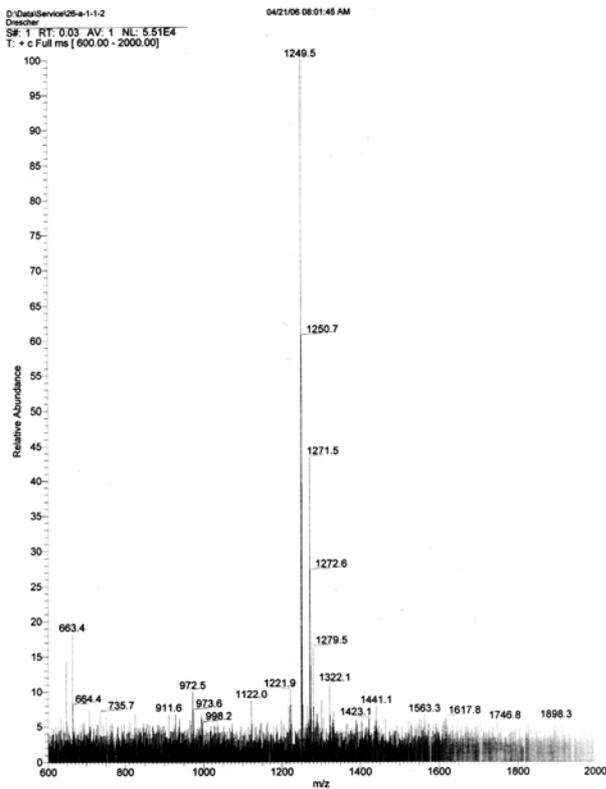


¹H-NMR:



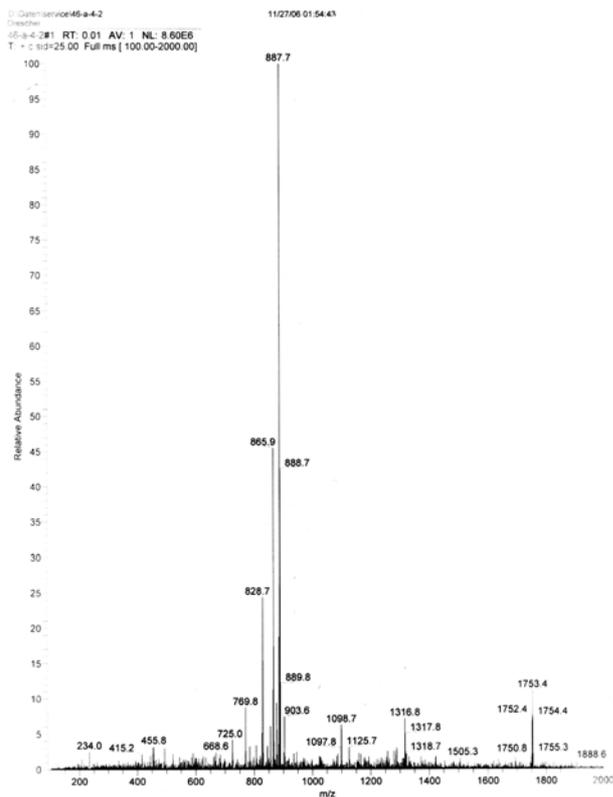
Dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-[N,N-dimethyl-N-[2-[[5-(1,2-dithiolan-3-yl)-1-oxopentyl]oxy]ethyl]ammonio]-ethylphosphat] – 120 – LAPC-C32-LAPC ($M_G = 1249.79$ g/mol)

ESI-MS – positiv Modus:

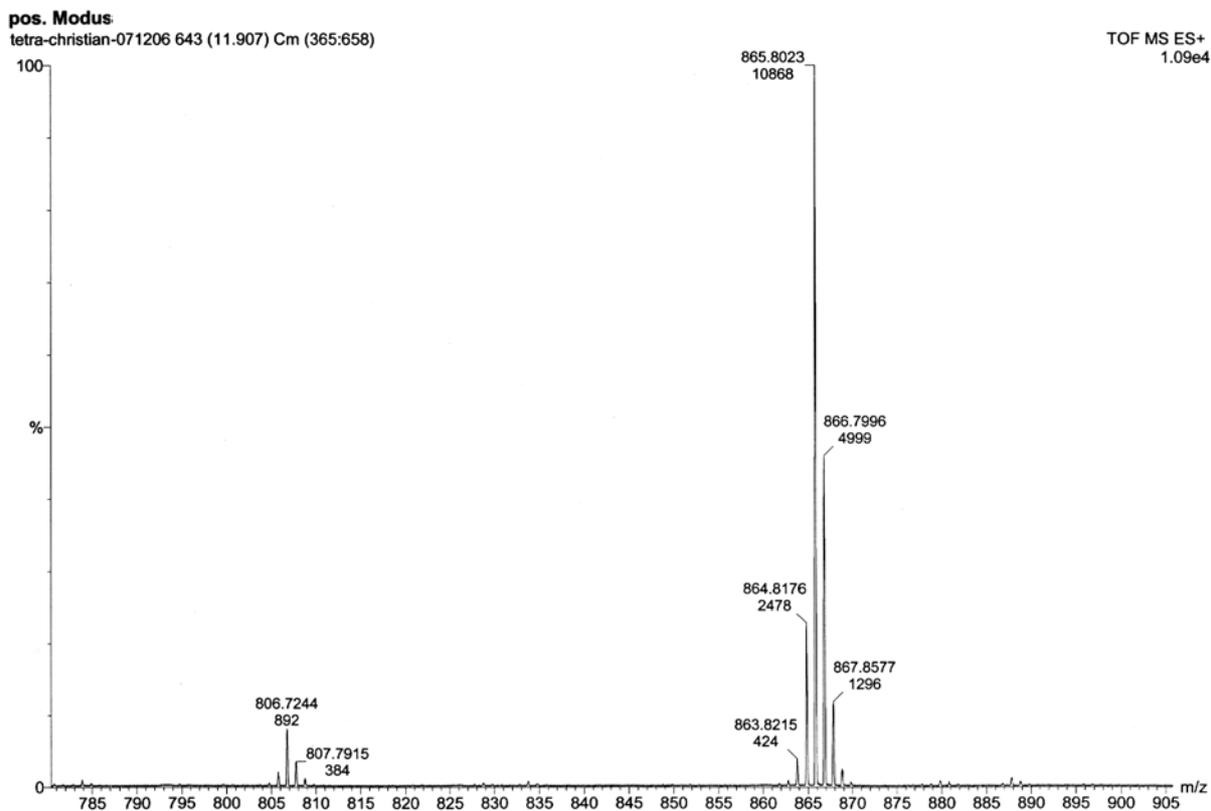


Tetatriacontan-1,34-diyl-([D₂₄]-12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,17,17,18,18,19,19,20,20,21,21,22,22,23,23)-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] – 124 – PC-C34d24-PC ($M_G = 865.36$ g/mol)

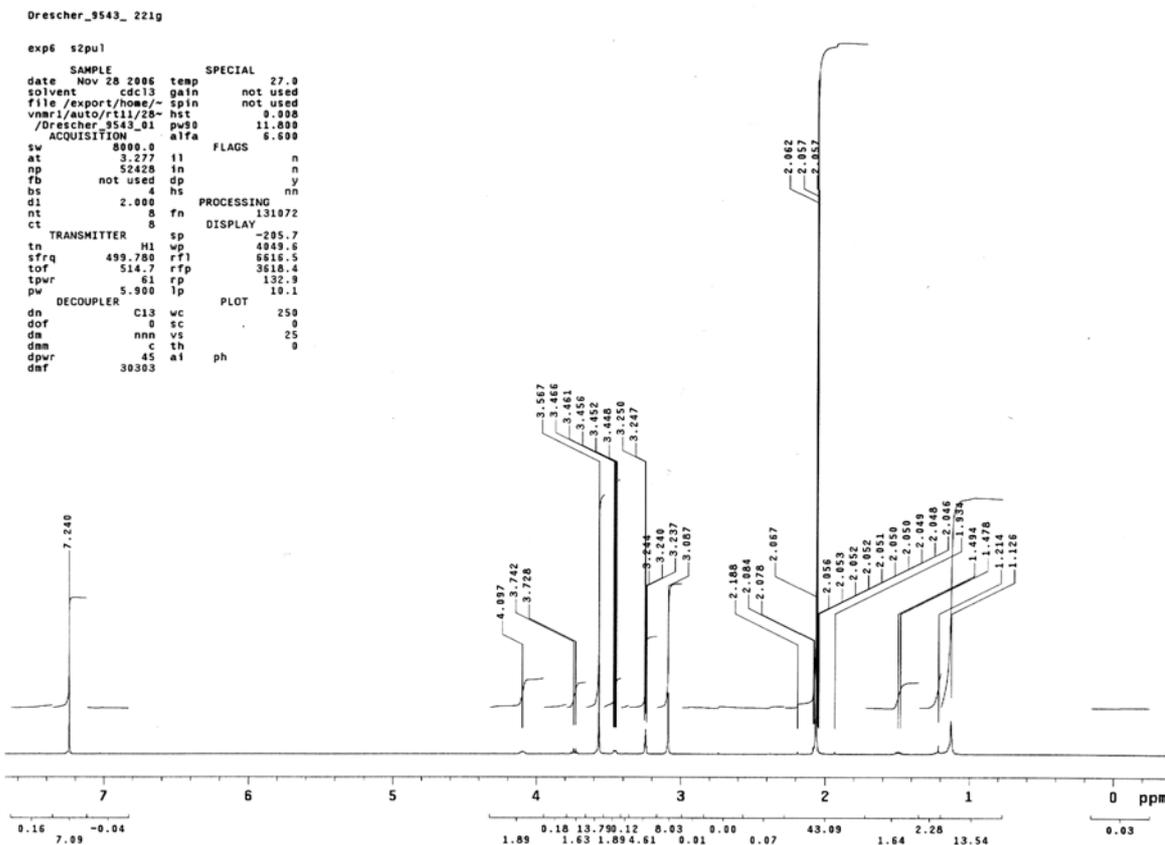
ESI-MS – positiv Modus:



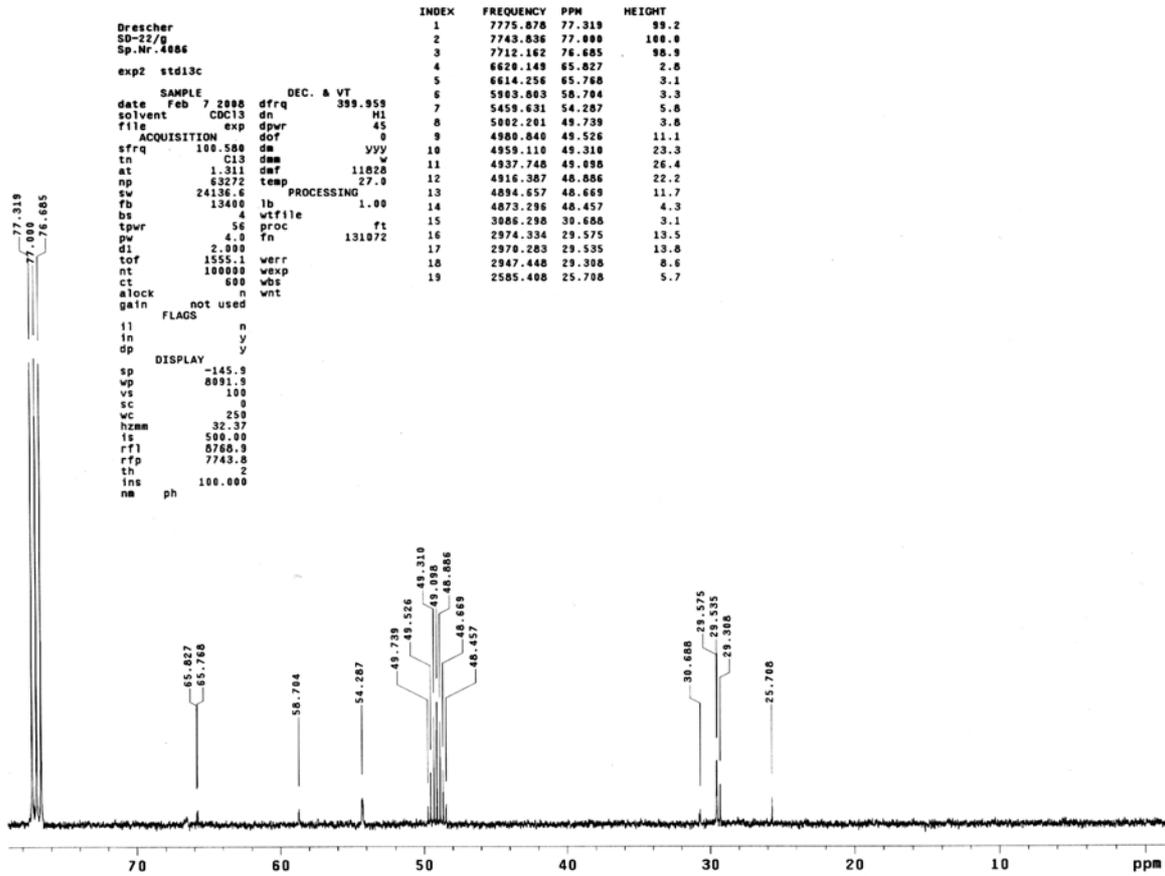
HRMS:



¹H-NMR:



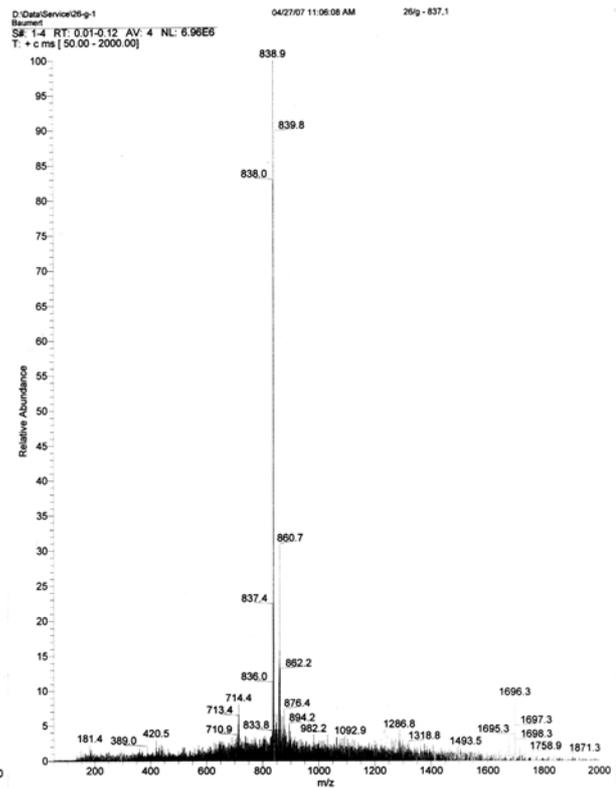
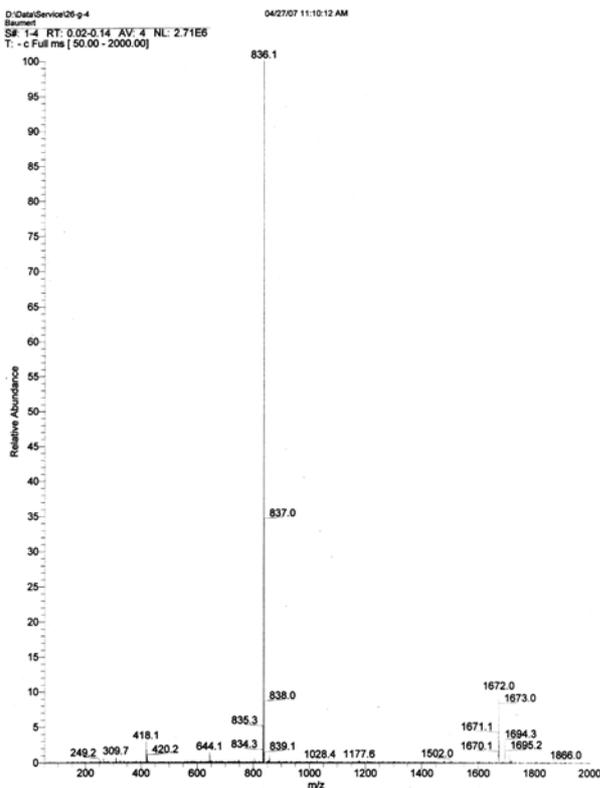
¹³C-NMR:



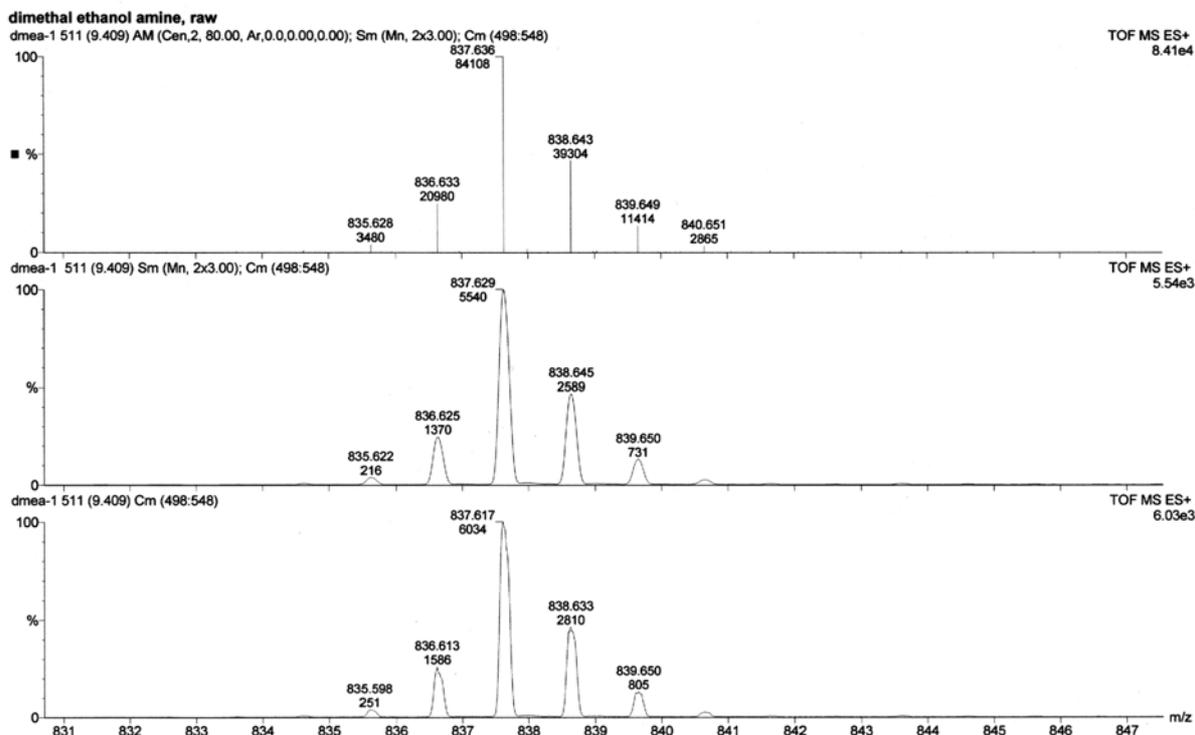
Tetratriacontan-1,34-diyl-([D₂₄]-12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,17,17,18,18,19,19,20,20,21,21,22,22,23,23)-bis[2-(dimethylammonio)ethylphosphat] – 125 – Me₂PE-C34d24-Me₂PE (M_G = 837.31 g/mol)

ESI-MS – negativ Modus:

positiv Modus:

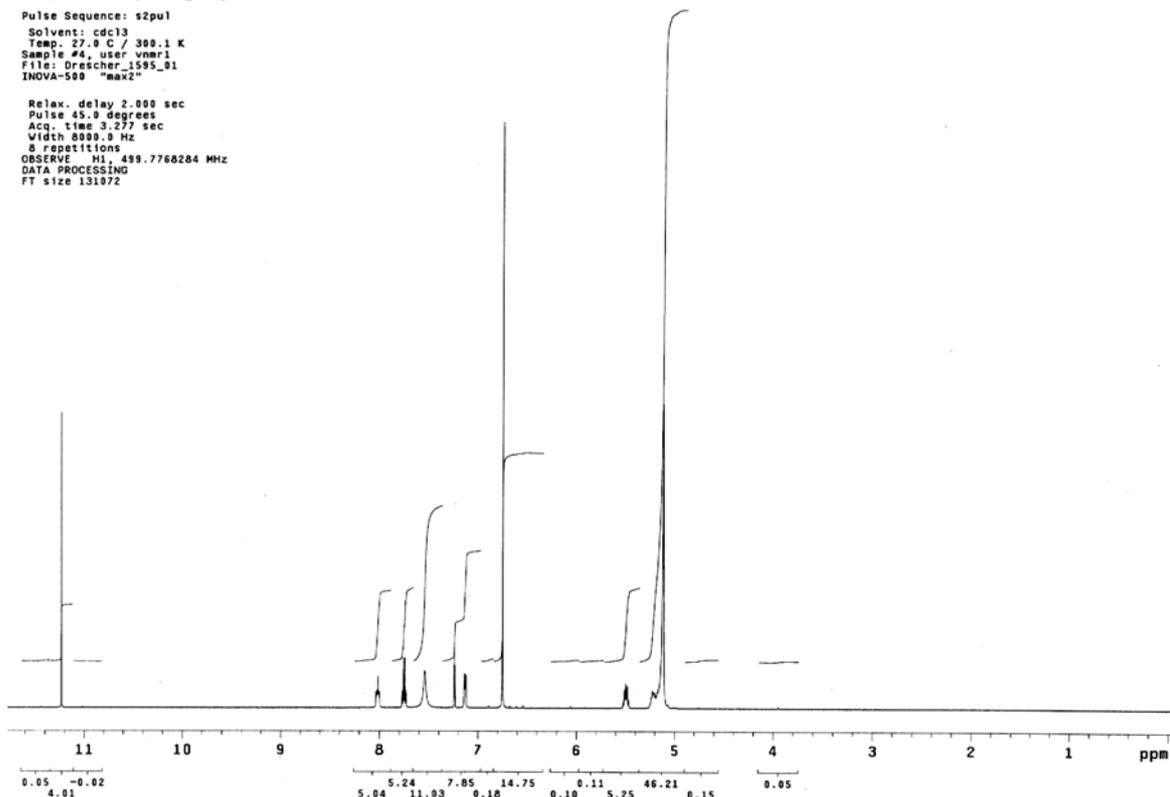


HRMS:



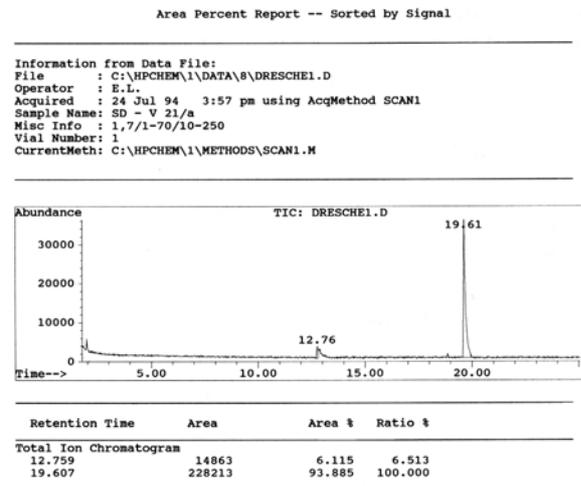
$^1\text{H-NMR}$:

Archive directory: /export/home/vnr1/vnr1sys/data
Sample directory: auto_97May2007
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: cdcl3
Temp: 27.0 C / 300.1 K
Sample #4, user vnr1
File: Drescher_1595_01
INOVA-500 "max2"
Relax. delay 2.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 3.277 sec
Width 8000.0 Hz
6 repetitions
OBSERVE H1, 499.7768284 MHz
DATA PROCESSING
FT size 131972

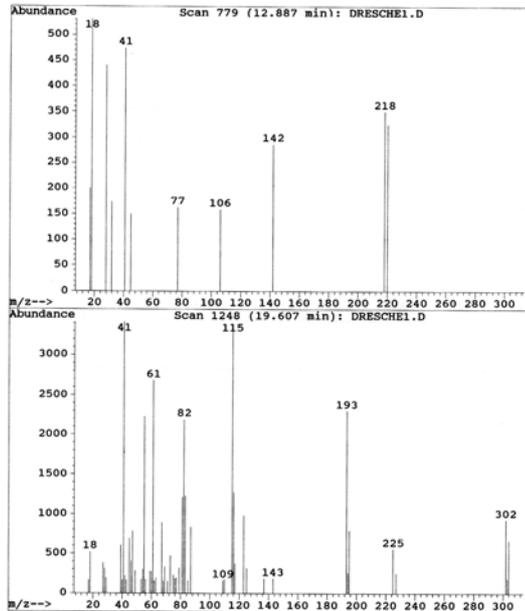


1,14-Dichlor-4,11-dithiatetradecan – 129 ($M_G = 303.36$ g/mol)

GC-MS:



File : C:\HPCHEM\1\DATA\8\DRESCHE1.D
 Operator : E.L.
 Acquired : 24 Jul 94 3:57 pm using AcqMethod SCAN1
 Instrument : 5972 - In
 Sample Name: SD - V 21/a
 Misc Info : 1,7/1-70/10-250
 Vial Number: 1



C:\HPCHEM\1\DATA\8\DRESCHE1.D Sun Jul 24 16:22:59 1994

Page 1

 $^1\text{H-NMR}$:

```

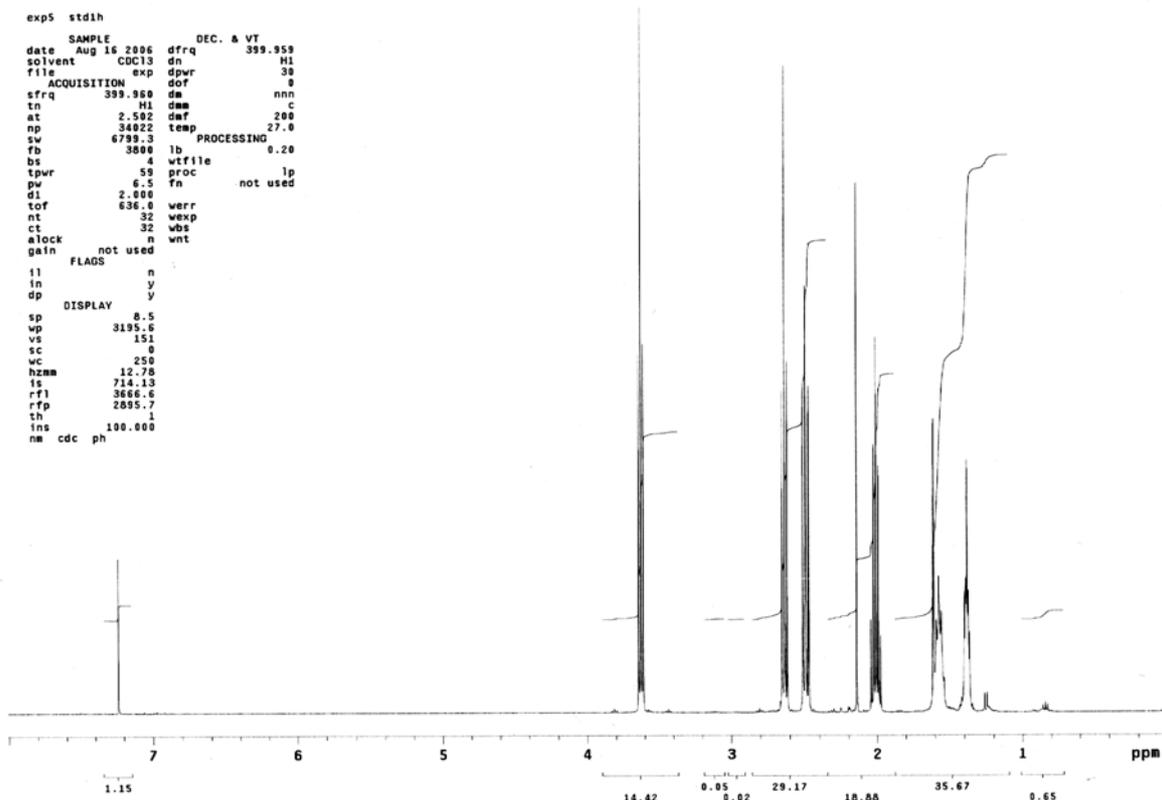
Drescher
SD-V21/a
Nr. 9868

exp5 std1h

SAMPLE      DEC. & VT
date Aug 16 2006 dfrq 399.959
solvent CDCl3 dn M1
file exp dpwr 30
ACQUISITION dof 9
cfrq 399.960 dm nnn
tn M1 dmm c
at 2.502 dmf 200
np 34822 temp 27.0
sw 6799.3 PROCESSING
fb 3800 lb 0.20
bs 4 wtfle
tpwr 59 proc lp
pw 6.5 fn not used
dl 2.000
tof 636.0 verr
nt 32 wexp
ct 32 wbs
alock n wnt
gain not used

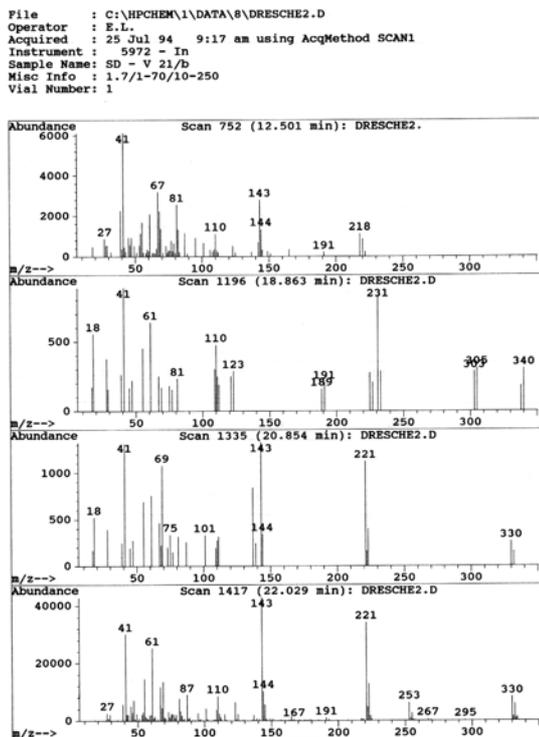
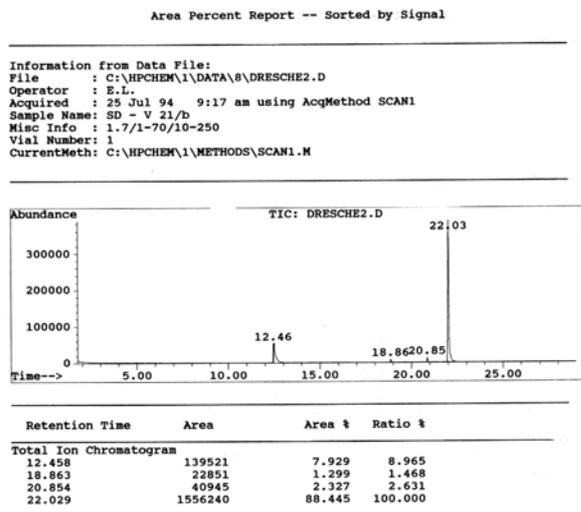
FLAGS
tl n
in y
dp y
DISPLAY
sp 8.5
vp 3195.6
vs 151
sc 0
wc 250
hzmm 12.78
fs 714.13
rf1 3666.6
rfp 2895.7
th 1
ins 100.000
nm cdc ph

```



1,16-Dichlor-4,13-dithiahexadecan – 130 (M_G = 331.41 g/mol)

GC-MS:

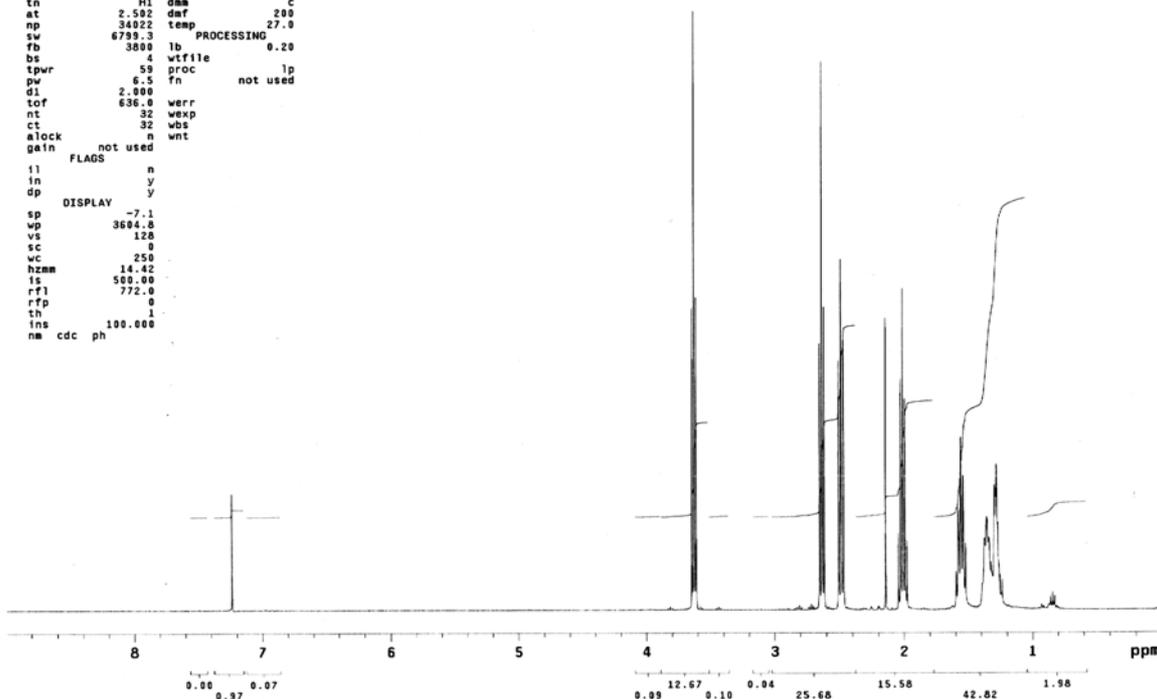


C:\HPCHEM\1\DATA\8\DRESCH2.D Mon Jul 25 10:20:31 1994

Page 1

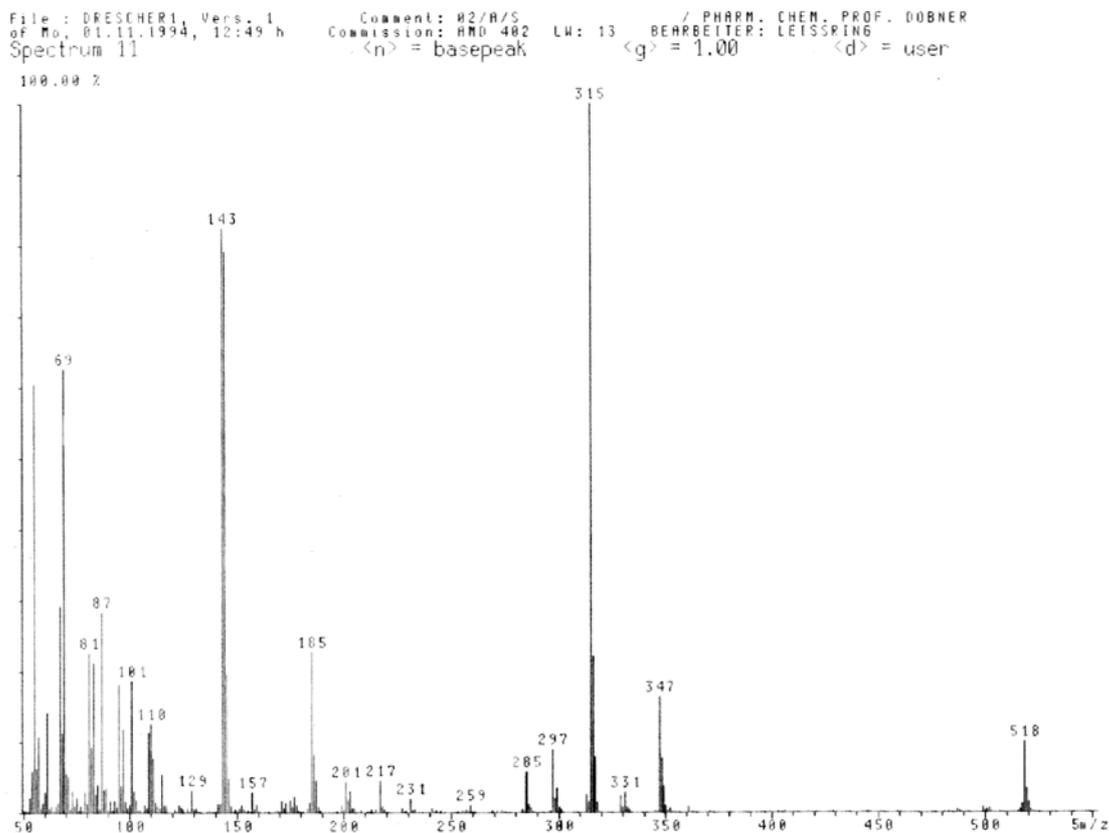
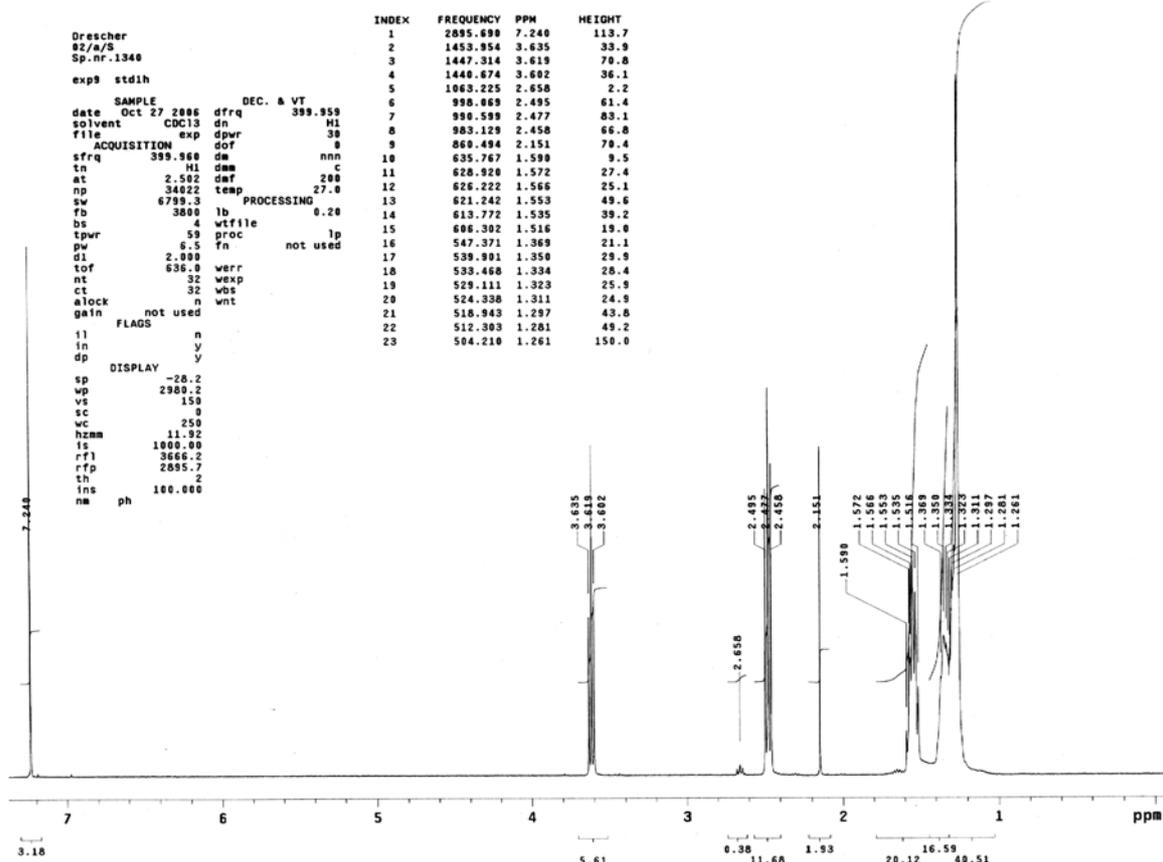
¹H-NMR:

```
Drescher  
SD-V21/b  
Nr. 9859  
  
exp6 stdih  
  
SAMPLE      DEC. & VT  
date Aug 16 2006 dfrq 399.959  
solvent CDC13 dn H1  
file exp dpwr 30  
ACQUISITION dof s  
sfrq 399.968 dm nnn  
tn H1 dma c  
at 2.582 dmf 200  
np 34922 temp 27.0  
sw 6795.3 PROCESSING  
fb 3800 lb 0.20  
bs 4 wtfite  
tpwr 59 proc lp  
pw 6.5 fn not used  
dl 2.000  
tof 636.0 werr  
nt 32 wexp  
ct 32 wbs  
alock n wnt  
gain not used  
FLAGS  
il n  
in y  
dp y  
DISPLAY  
sp -7.1  
vp 3604.8  
vs 128  
sc 0  
wc 250  
hzmm 14.42  
ts 500.00  
rfl 772.0  
rfp 0  
th 1  
fns 100.000  
na cdc ph
```



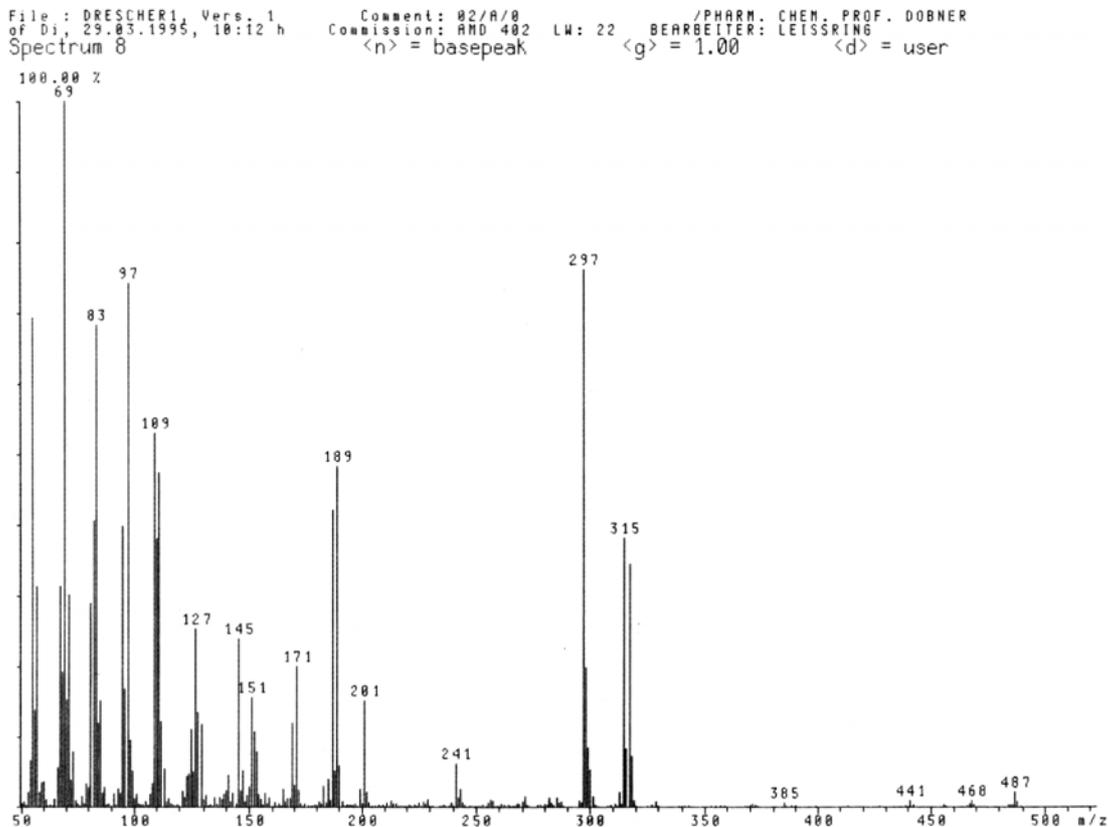
12,21-Dithiadotriacontan-1,32-diol – 138 (M_G = 518.91 g/mol)

MS:

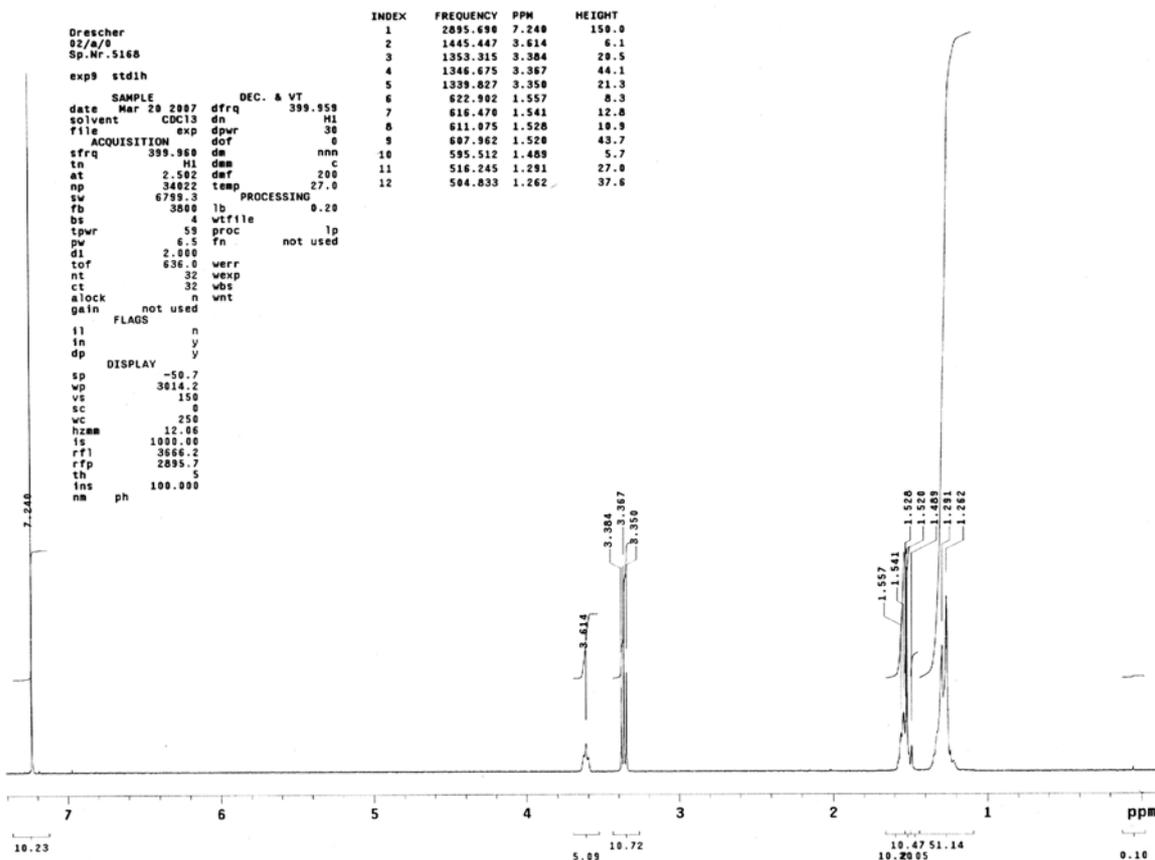
¹H-NMR:

12,21-Dioxadotriacontan-1,32-diol – 139 (M_G = 486.81 g/mol)

MS:

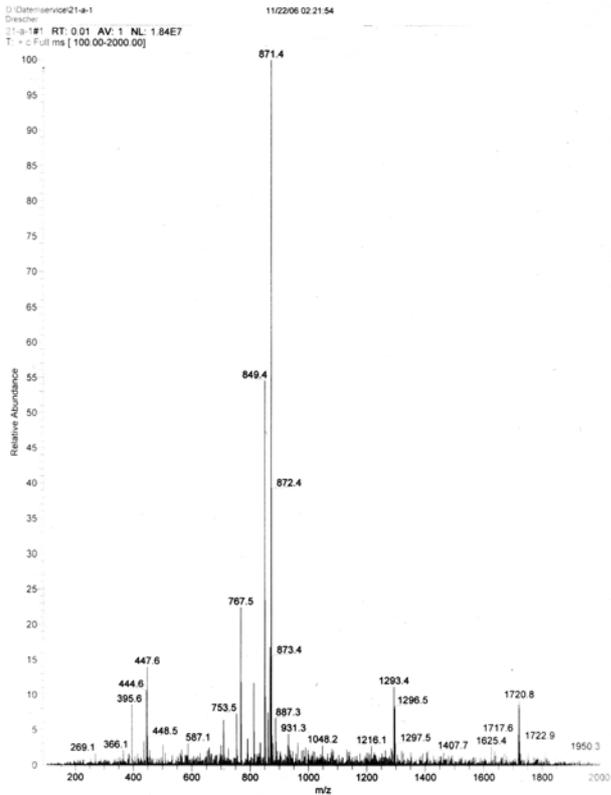


¹H-NMR:

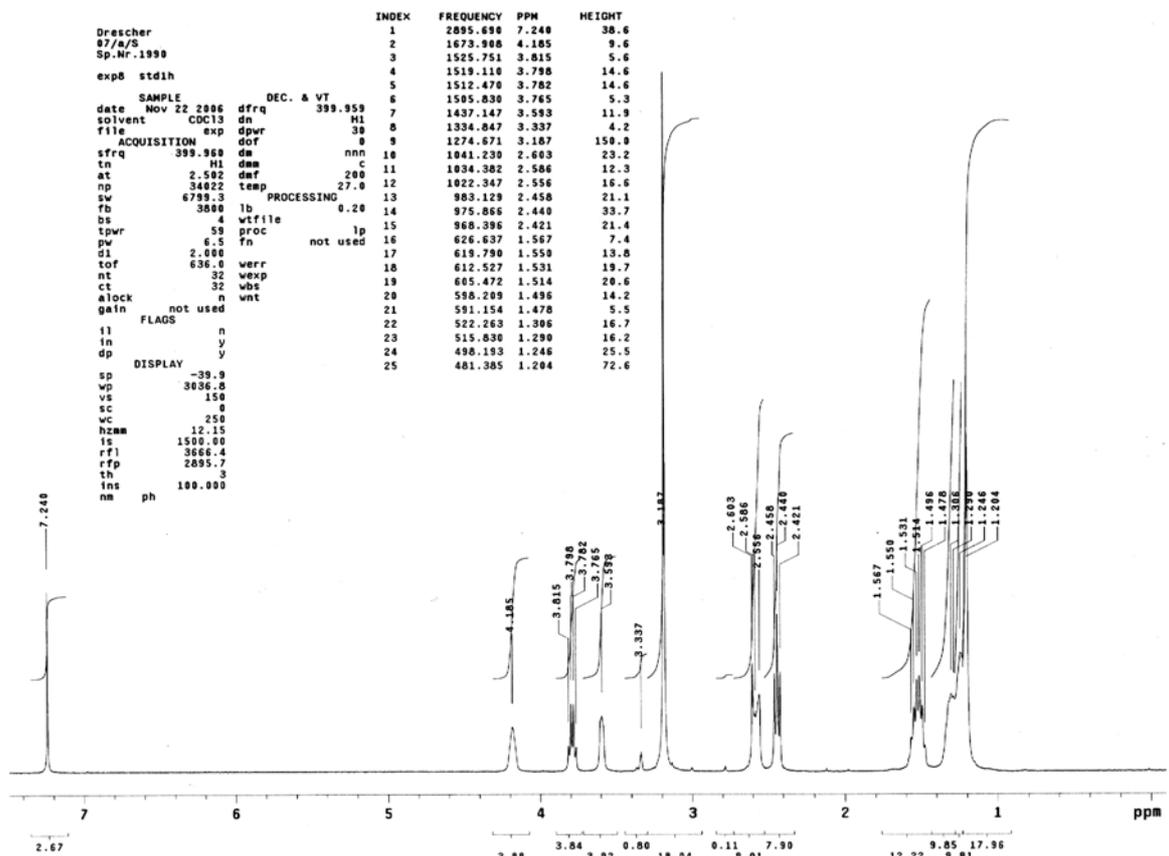


12,21-Dithiadotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] – 140 – PC-C32SS-PC
($M_G = 849.15$ g/mol)

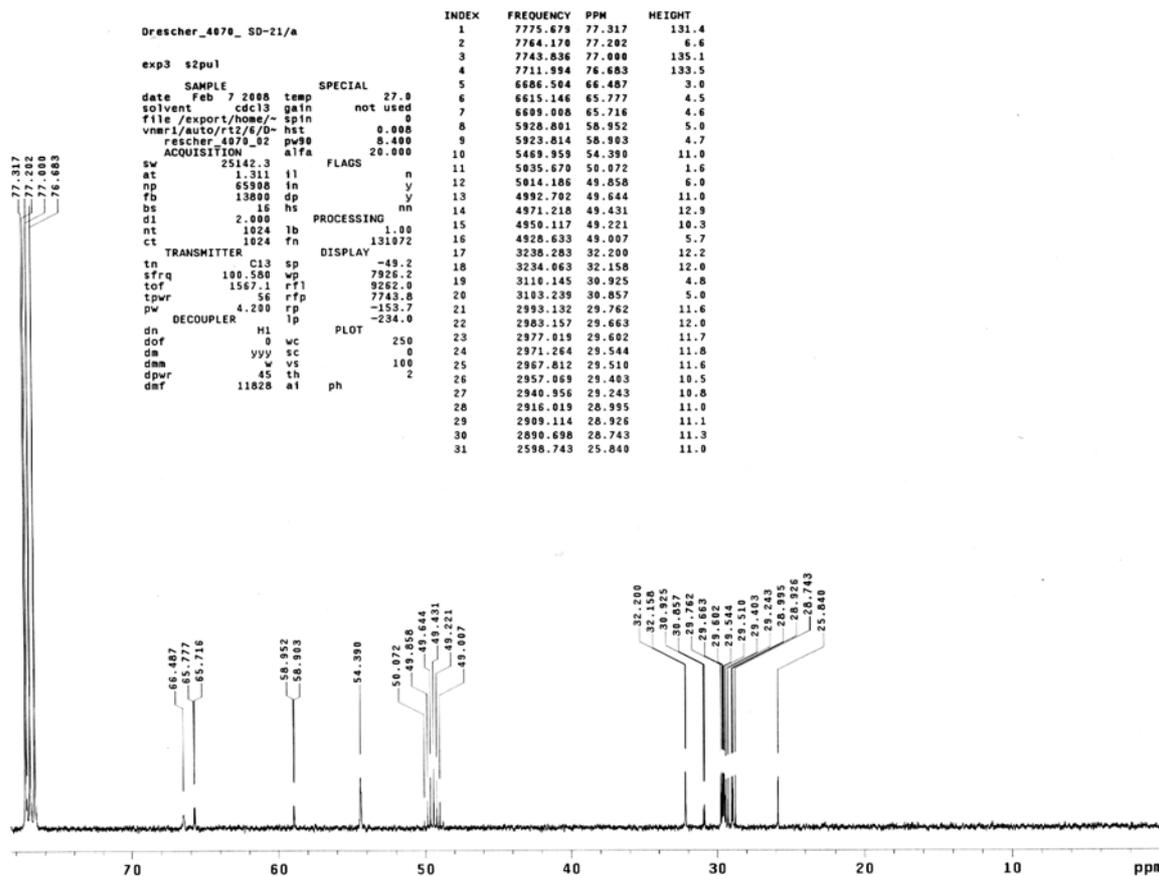
ESI-MS – positiv Modus:



$^1\text{H-NMR}$:

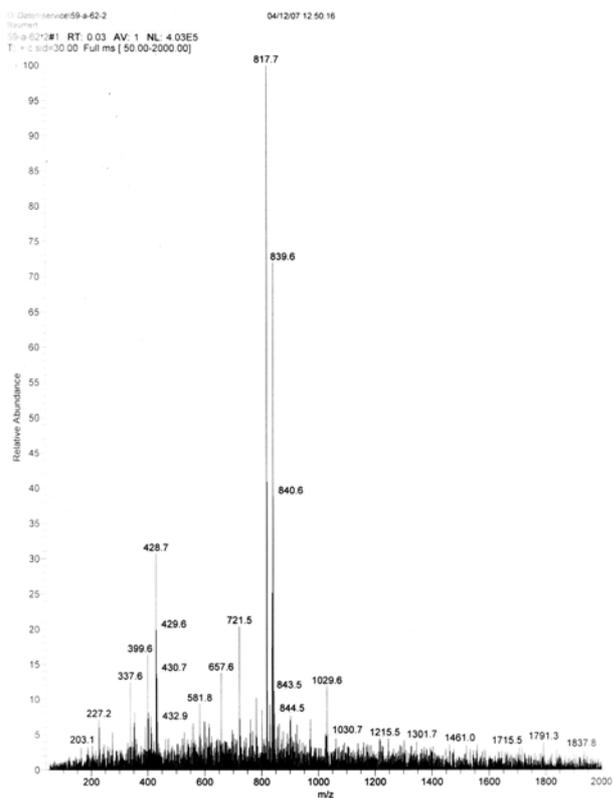


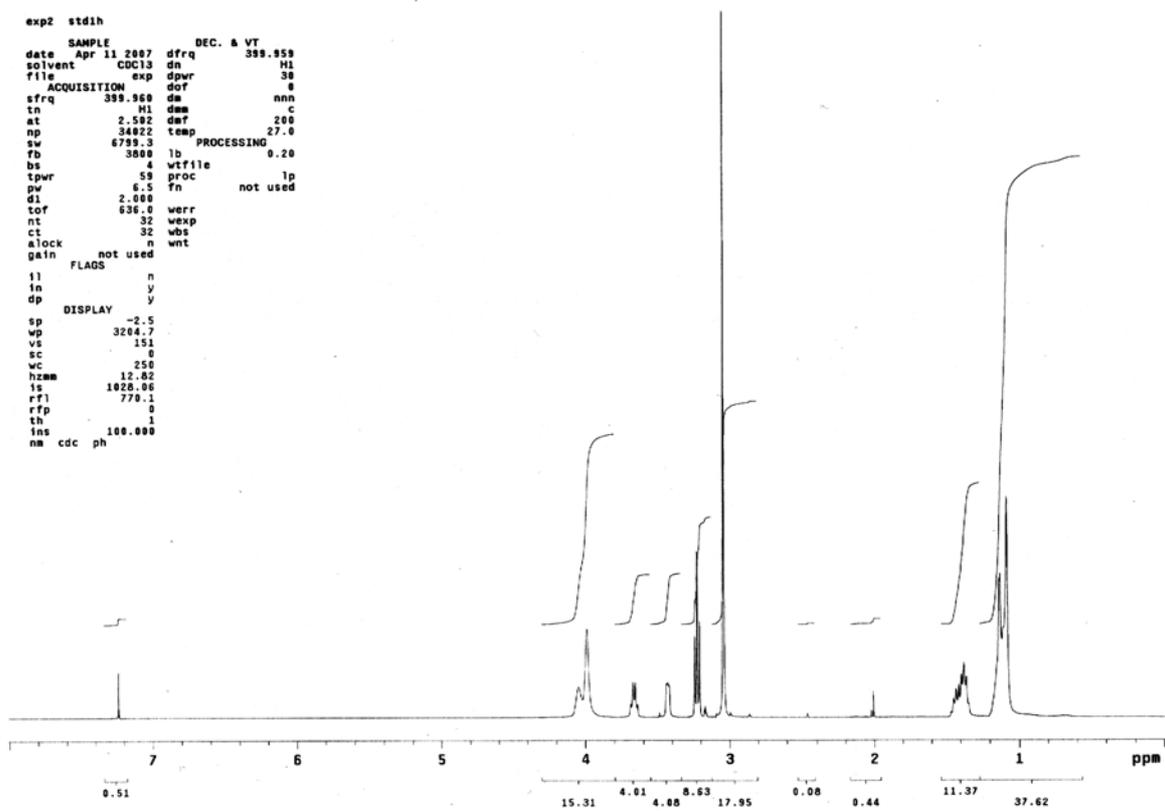
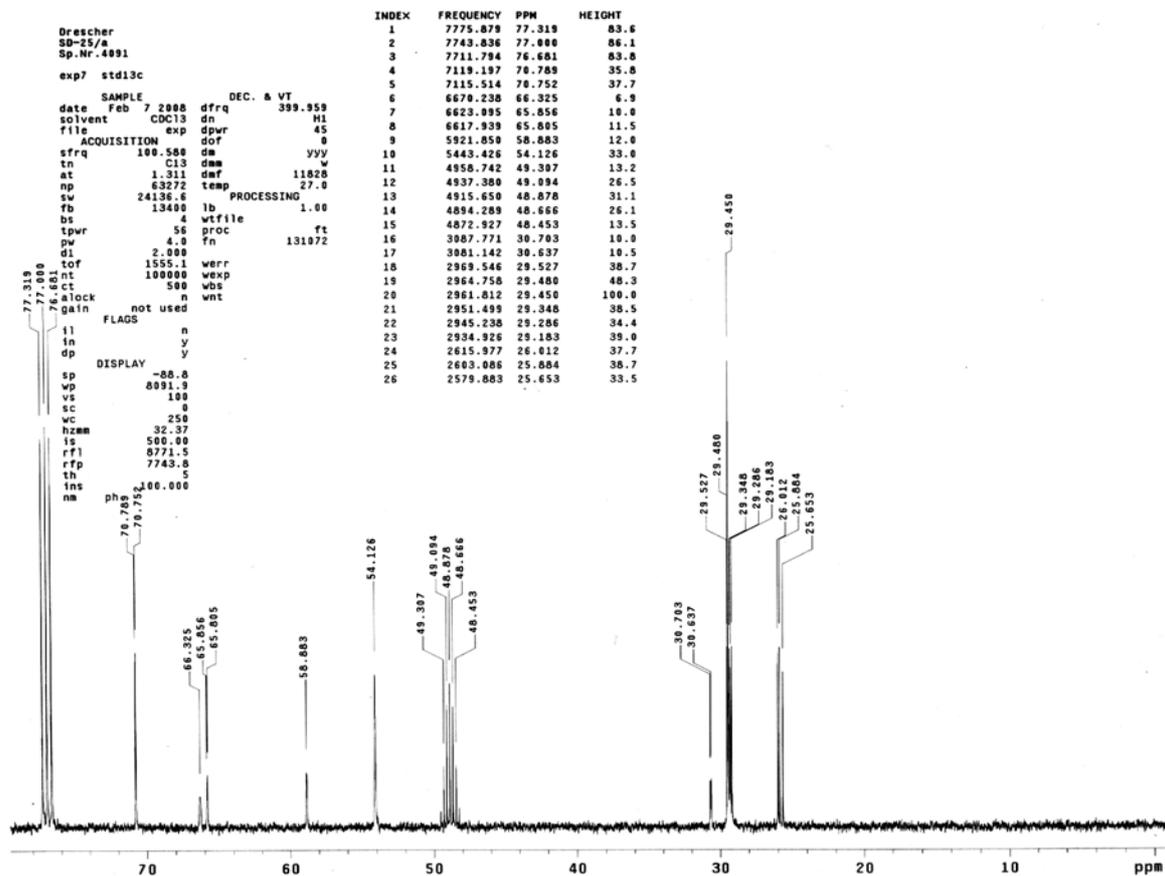
¹³C-NMR:



12,21-Dioxadotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] – 141 – PC-C3200-PC
(M_G = 817.06 g/mol)

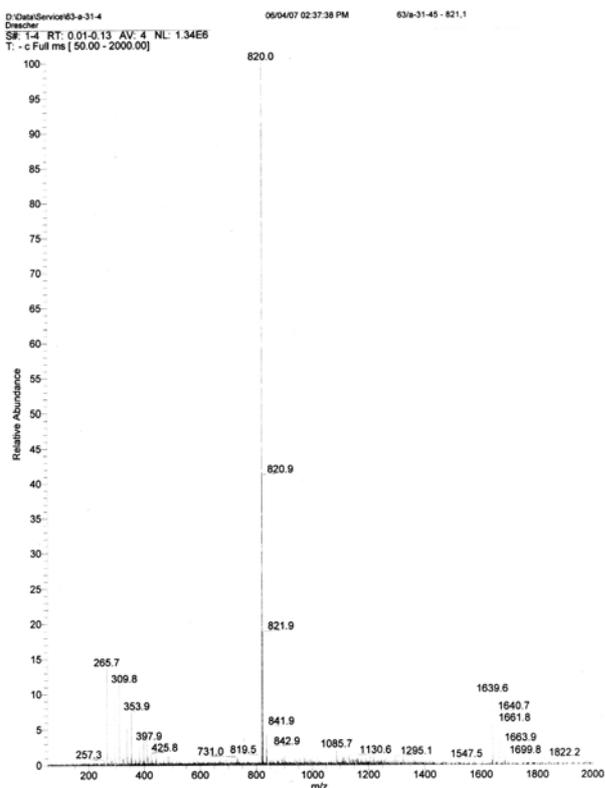
ESI-MS – positiv Modus:



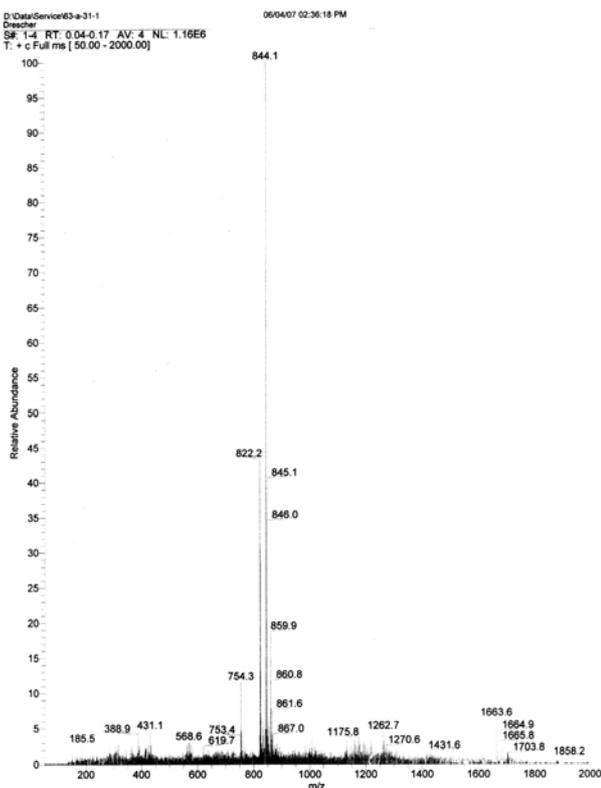
¹H-NMR:¹³C-NMR:

12,21-Dithiadotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(dimethylammonio)ethylphosphat] – 142 – Me₂PE-C32SS-Me₂PE
(M_G = 821.14 g/mol)

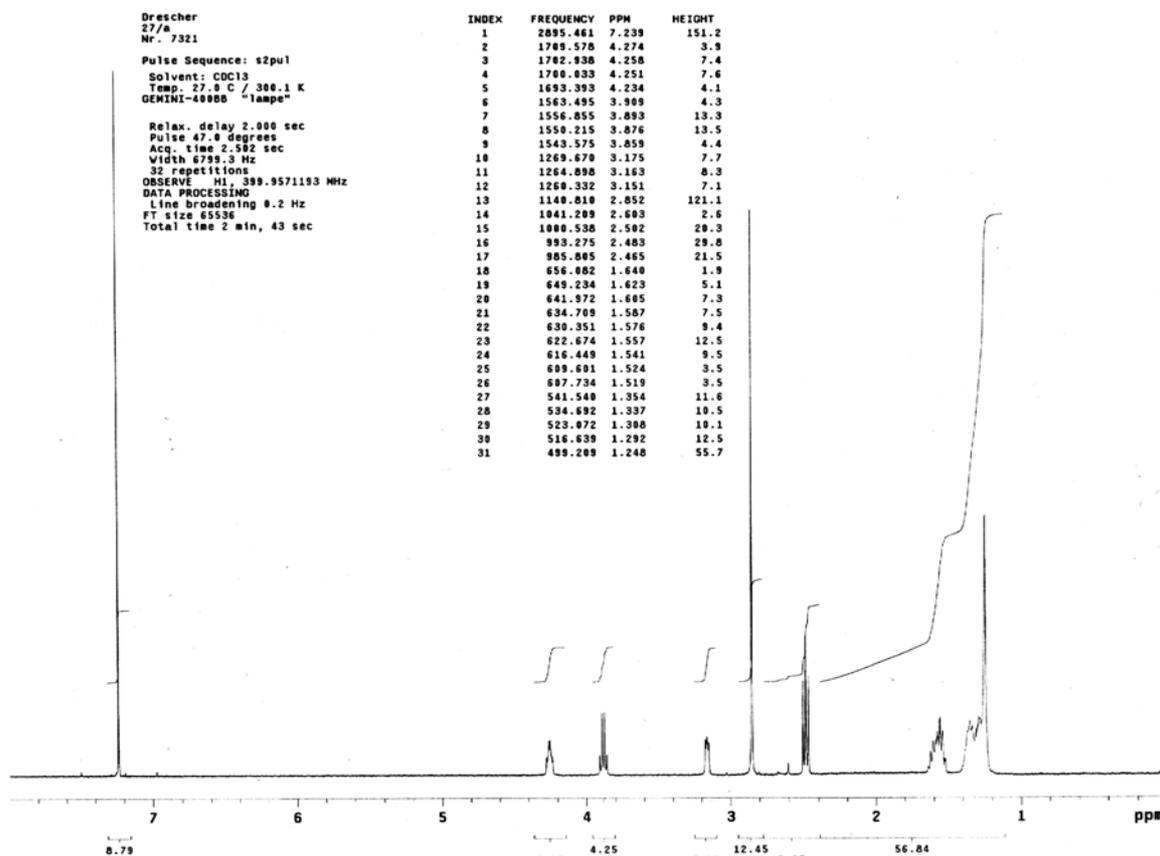
ESI-MS – negativ Modus:



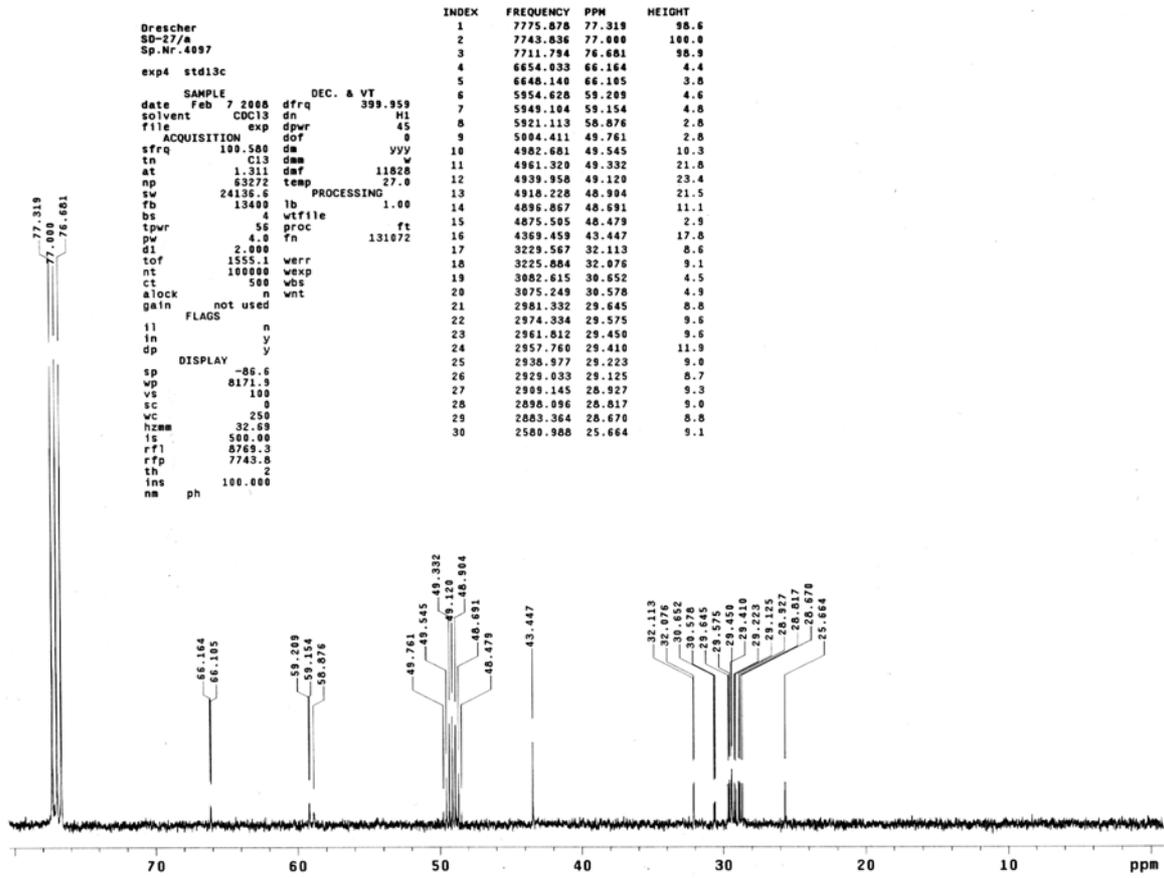
positiv Modus:



¹H-NMR:

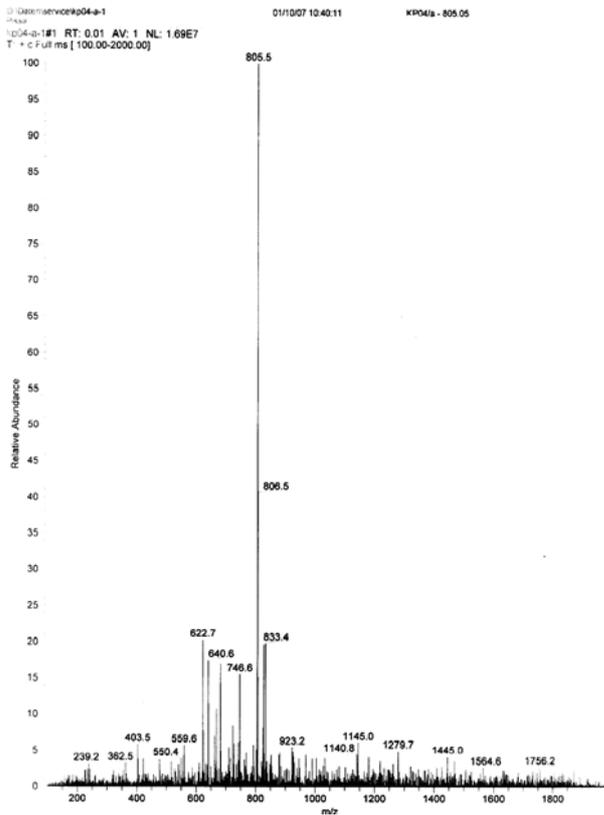


¹³C-NMR:

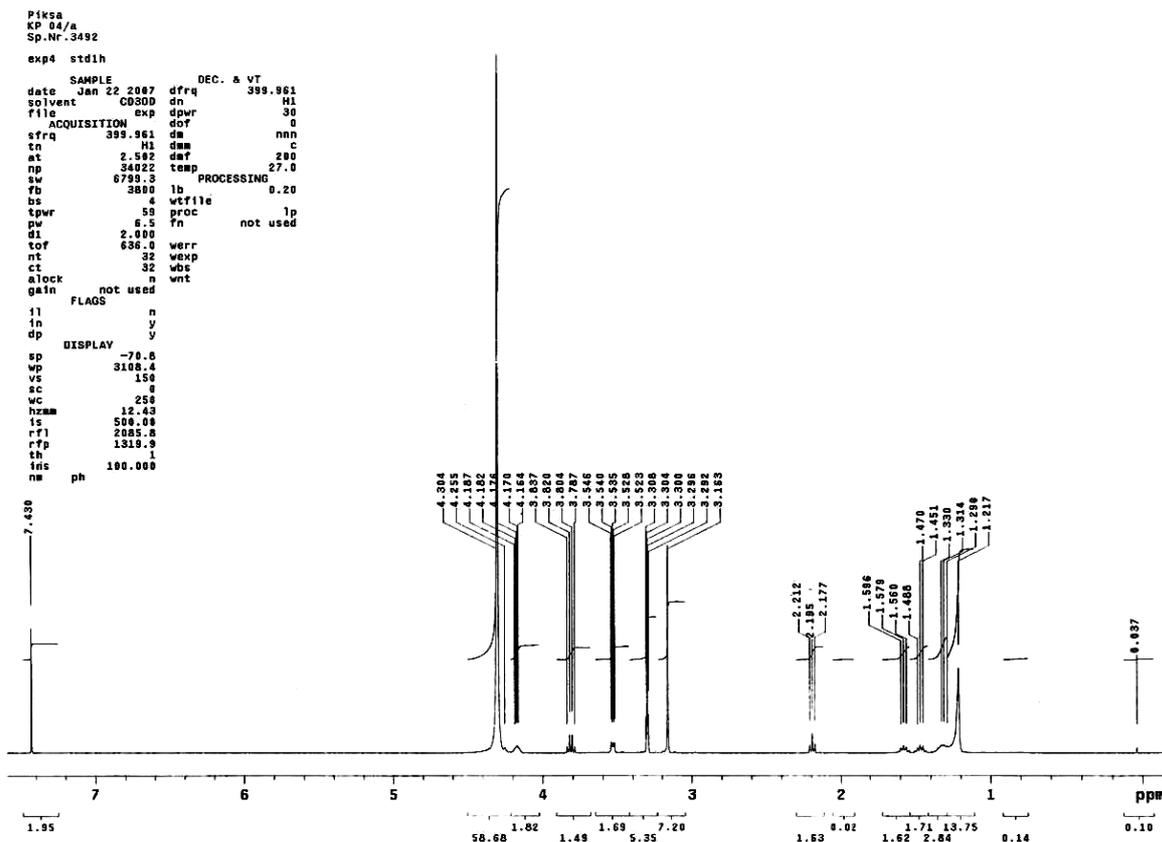


Dotriacontan-15,17-diin-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] – 158 – PC-C32diAc-PC
 (M_G = 805.05 g/mol)

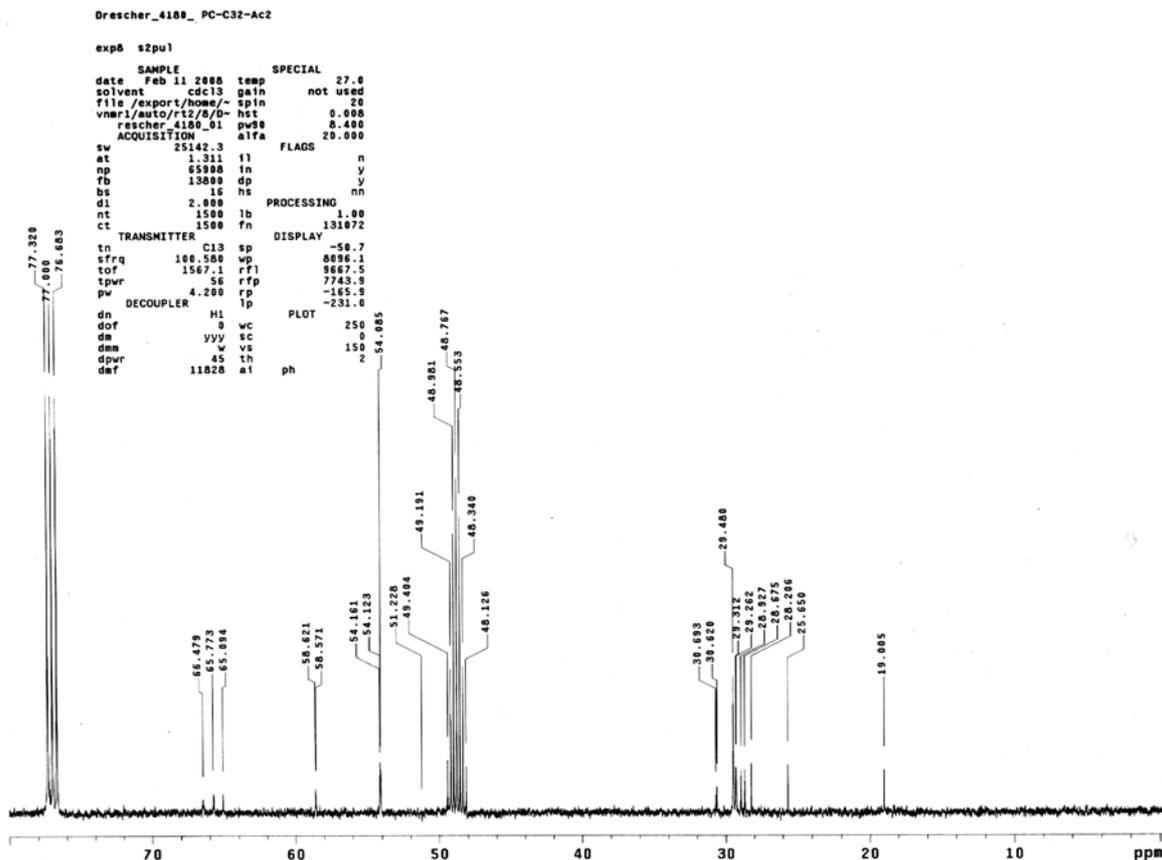
ESI-MS – positiv Modus:



¹H-NMR:

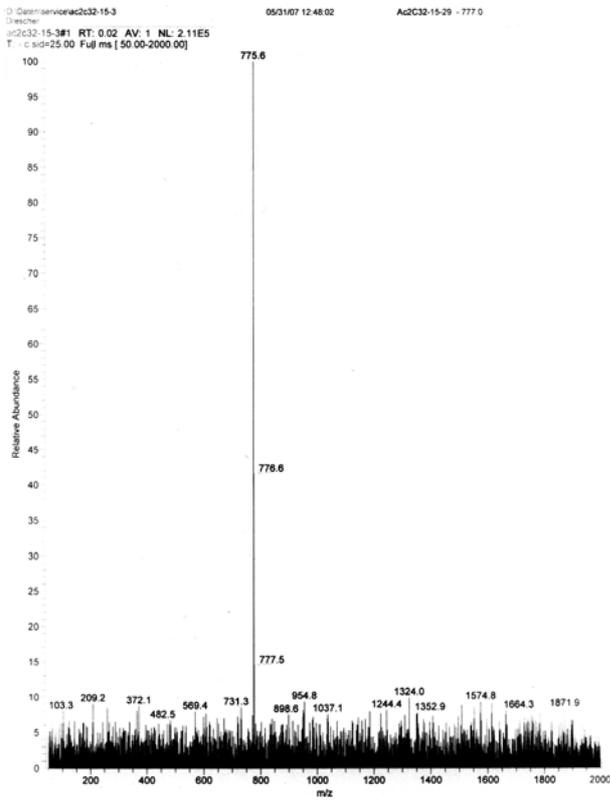


¹³C-NMR:

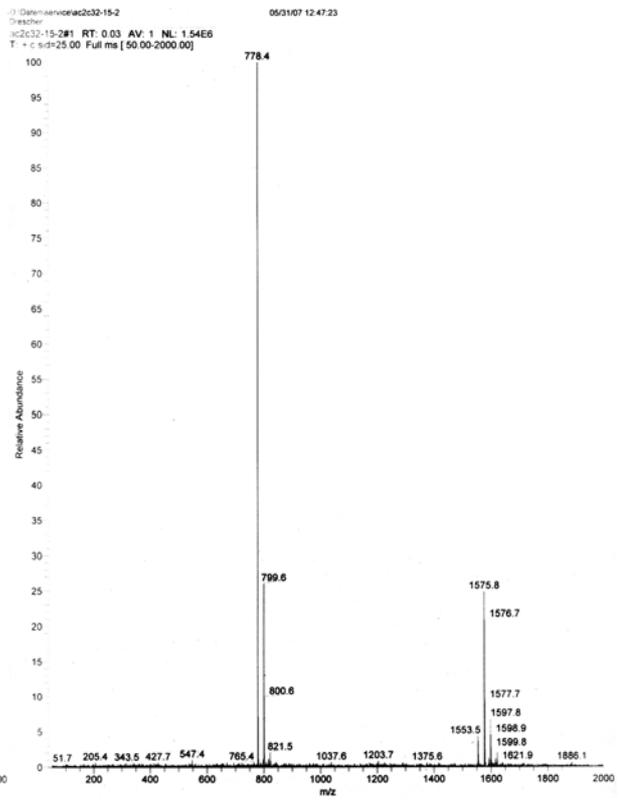


Dotriacontan-15,17-diin-1,32-diyl-bis[2-(dimethylammonio)ethylphosphat] – 159 – Me₂PE-C32diAc-Me₂PE (M_G = 777.00 g/mol)

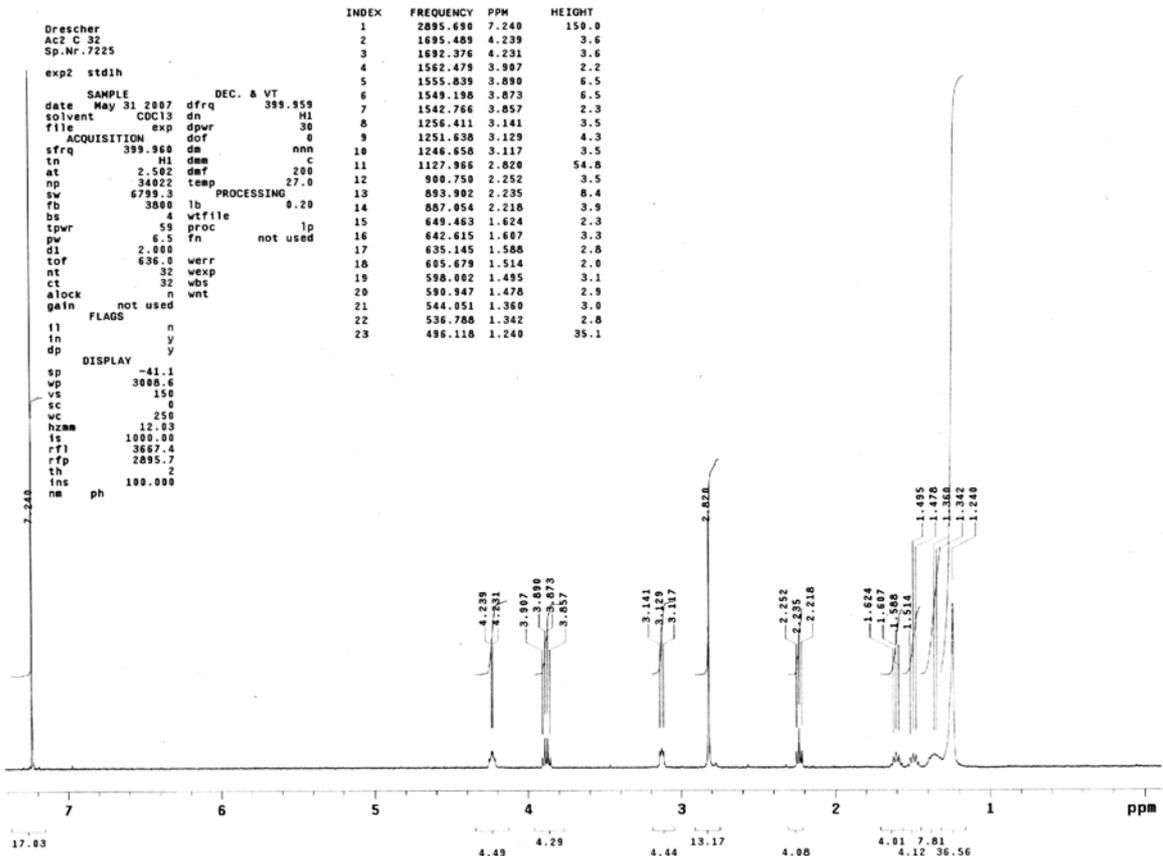
ESI-MS – negativ Modus:



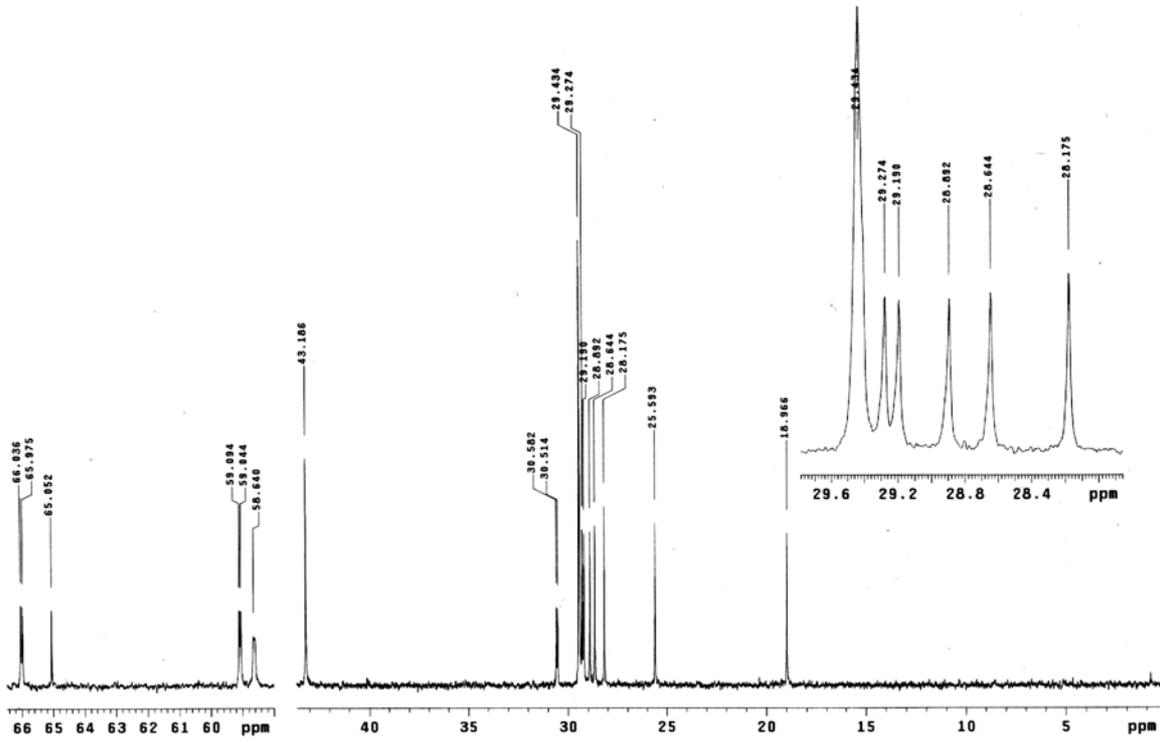
positiv Modus:



¹H-NMR:



$^{13}\text{C-NMR}$:



LISTE DER VERÖFFENTLICHUNGEN

Publikationen: Bolaamphiphile – Synthese und Aggregationsverhalten

Köhler, K.; Meister, A.; Förster, G.; Dobner, B.; Drescher, S.; Ziethe, F.; Richter, W.; Steininger, F.; Drechsler, M.; Hause, G.; Blume, A.:

Conformational and Thermal Behavior of a pH-sensitive Bolaform Hydrogelator
Soft Matter 2006, 2, 77-86.

Köhler, K.; Meister, A.; Dobner, B.; Drescher, S.; Ziethe, F.; Blume, A.:

Temperature-Dependent Aggregation Behavior of Symmetric Long-Chain Bolaamphiphiles at the Air-Water Interface
Langmuir 2006, 22, 2668-2675.

Drescher, S.; Meister, A.; Blume, A.; Karlsson, G.; Almgren, M.; Dobner, B.:

General Synthesis and Aggregation Behaviour of a Series of Single-chain 1, ω -Bis(phosphorcholines)
Chem. Eur. J. 2007, 13, 5300-5307.

Meister, A.; Weygand, M. J.; Brezesinski, G.; Kerth, A.; Drescher, S.; Dobner, B.; Blume, A.:

Evidence for a Reverse U-Shaped Conformation of Single-Chain Bolaamphiphiles at the Air-Water Interface

Langmuir 2007, 23, 6063-6069.

Meister, A.; Bastrop, M.; Koschoreck, S.; Garamus, V. M.; Sinemus, T.; Hempel, G.; Drescher, S.; Dobner, B.; Richtering, W.; Huber, K.; Blume, A.:

Structure-Property Relationship in Stimulus-Responsive Bolaamphiphile Hydrogels
Langmuir 2007, 23, 7715-7723.

Meister, A.; Köhler, K.; Drescher, S.; Dobner, B.; Karlsson, G.; Edwards, K.; Hause, G.; Blume, A.:

Mixing Behavior of a Symmetrical Single-Chain Bolaamphiphile with Phospholipids
Soft Matter 2007, 3, 1025-1031.

Meister, A.; Drescher, S.; Mey, I.; Wahab, M.; Graf, G.; Garamus, V. M.; Hause, G.; Mögel, H.-J.; Janshoff, A.; Dobner, B., Blume, A.:

Helical Nanofibers of Self-Assembled Bipolar Phospholipids as Template for Gold Nanoparticles
J. Phys. Chem. B 2008, 112, 4506-4511.

Drescher, S.; Meister, A.; Graf, G.; Hause, G.; Blume, A.; Dobner, B.:
General Synthesis and Aggregation Behaviour of Novel Single-chain Bolaamphiphiles: Variations in Chain and Headgroup Structures
Chem. Eur. J. 2008, in press.

Meister, A.; Drescher, S.; Garamus, V. M.; Karlsson, G.; Graf, G.; Dobner, B.; Blume, A.:
Temperature-dependent Self-assembly and Mixing Behavior of Symmetrical Single-chain Bolaamphiphiles
Langmuir 2008, in press.

Poster und Vorträge: Bolaamphiphile – Synthese und Aggregationsverhalten

Drescher, S.; Dobner, B.:
Synthesis of Bolaamphiphiles – A Promising Approach for Novel Chain and Headgroup Structures
DPhG-Tagung – Erlangen 2007.

Drescher, S.; Meister, A.; Bastrop, M.; Karlsson, G.; Garamus, V. M.; Blume, A.; Dobner, B.:
Self-Assembly of Single-chain 1,1'-Bis(phosphodimethylethanolamines): The Formation of Temperature and pH-responsive Hydrogels
International Congress on Biohydrogels – Viareggio (Italy) 2007.

weitere Veröffentlichungen:

Briel, D.; Drescher, S.; Dobner, B.:
Selective Nucleophilic Replacement of the Benzylsulfanyl Group in 2,4-Disulfanyl-substituted Thieno[2.3-d]pyrimidin-6-carboxylic Acid Derivatives by Secondary Amines
J. Het. Chem. 2005, 42, 841-846.

Drescher, S.; Ramsbeck, D.; Briel, D.; Dobner, B.:
Selective Nucleophilic Substitution Reactions in 2,4,6-Trisulfanyl-substituted Pyrimidin-5-carbonitriles by Secondary Amines
J. Het. Chem. 2007, 44, 757-763.

Drescher, S.; Franz, F.; Ramsbeck, D.; Briel, D.; Dobner, B.:
Synthesis and Reactions of Substituted Pyrimidines and Thieno[2.3-d]pyrimidines
GDCh-Tagung - Leipzig 2005

Danksagung

Die Untersuchungen wurden in der Zeit von 10/2004 bis 01/2008 im Institutsbereich Pharmazeutische Chemie und Klinische Pharmazie des Instituts für Pharmazie der Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg durchgeführt.

Die vorliegende Dissertationsschrift wäre nicht ohne die Unterstützung, den Rat und die Geduld zahlreicher Personen möglich gewesen, bei denen ich mich abschließend herzlich bedanken möchte.

Mein besonderer Dank gilt meinem Lehrer, Herrn Prof. Dr. habil. Bodo Dobner, für die Möglichkeit zur Anfertigung dieser Dissertation und die Überlassung des spannenden Themas sowie dessen sehr freie Gestaltung. Seine fortwährende, freundliche Betreuung, die zahlreichen anregenden Diskussionen sowie die vielen Tipps und Ratschläge praktischer Natur bleiben unvergessen und haben in großem Maße zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen. Der gesamten Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dobner und Herrn Prof. Langner gilt mein Dank für die freundliche Arbeitsatmosphäre und die kooperative Zusammenarbeit. Frau Dipl. Pharm. Katrin Piksa danke ich für Ihre synthetischen Arbeiten, die Eingang in diese Dissertationsschrift fanden. Mein spezieller Dank gilt Frau Munk für ihre Herzlichkeit und Unterstützung in organisatorischen Fragen.

Ein großer Dank geht ebenfalls an Herrn Prof. Dr. habil. Alfred Blume und dessen Mitarbeiter für die zahlreichen physiko-chemischen Untersuchungen. Zu außerordentlichem Dank bin ich dabei Frau Dr. Annette Meister verpflichtet – für die vielen fachlichen Hinweise und Anmerkungen und natürlich auch für die netten Gespräche abseits wissenschaftlicher Fragestellungen. Frau Dipl. Chem. Gesche Graf und Herrn Dipl. Pharm. Martin Bastrop danke ich an dieser Stelle ebenfalls für die sehr gute Zusammenarbeit.

Weiterhin danke ich Frau Woigk und Frau Leissring für die schnelle und sorgfältige Anfertigung der Massenspektren, Frau Brandt für die Durchführung der Elementaranalysen sowie Herrn Dr. Ströhl und Mitarbeitern für die Erstellung der unzähligen NMR-Spektren. Dr. Vasil Garamus vom GKSS Forschungszentrum gilt mein Dank für die Realisierung der SANS-Untersuchungen sowie für seine stetige Diskussionsbereitschaft. Спасибо!

Allen Angehörigen des Institutsbereichs für Pharmazeutische Chemie und Klinische Pharmazie, die mich während der Anfertigung der Dissertation unterstützt haben, hier aber unerwähnt geblieben sind, bin ich ebenfalls zu besonderem Dank verpflichtet.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und Herrn Prof. Dr. habil. Karsten Mäder danke ich für die finanzielle Unterstützung während der Promotionszeit.

Schließlich danke ich meiner Familie und Frau Dipl. Pharm. Franziska Simmel für ihre moralische Unterstützung in allen Lebenslagen ganz herzlich.

Erklärung

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

Ich versichere, dass ich diese Arbeit bisher an keiner anderen Universität oder Hochschule im In- und Ausland vorgelegt habe.

Halle/Saale im April 2008

Simon Drescher

Lebenslauf

Persönliches

Name	Simon Drescher (Dipl. Pharm.)
Geburtsdatum, Geburtsort	17. August 1978 in Zwickau
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig
Wohnsitz	Karl-Liebknecht-Str. 36, 06114 Halle (Saale)

postgraduale Ausbildung

seit 02/2008	Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg, Institut für Pharmazie, Abteilung Biochemische Pharmazie
10/2007 – 01/2008	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Angewandte Dermatopharmazie an der Martin-Luther-Universität e.V.
10/2004 – 09/2007	Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg (Promotionsstudium), Fachbereich Pharmazie, Institut für Pharmazeutische Chemie
01/2004 – 09/2004	Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg, Fachbereich Pharmazie, Institut für Pharmazeutische Chemie
05/2003 – 10/2003	Diplomarbeit zur Erlangung des akademischen Grades: Diplompharmazeut (Dipl. Pharm.) Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg, Fachbereich Pharmazie, Institut für Pharmazeutische Chemie „Selektive nucleophile Substitutionsreaktionen an hochfunktionalisierten Thieno[2.3- <i>d</i>]pyrimidinen“

Lehrtätigkeit

2004 – 2006	Praktikumsbetreuung im Grundstudium der Pharmazie
10/2000 – 03/2001	Tutorentätigkeit an der Martin-Luther-Universität

Studium und praktische Ausbildung

03/2004	Approbation als Apotheker
02/2004	Dritter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
10/2002 – 03/2003	Praktische Ausbildung im Rahmen des Dritten Abschnitts Apotheke Am Borberg in Kirchberg

09/2002 Zweiter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
08/2000 Erster Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
10/1998 – 10/2002 Studium der Pharmazie an der Martin-Luther-Universität, Halle-
Wittenberg

Wehrdienst

11/1997 – 08/1998 Wehrpflicht (Rechnungsführer) in Homberg/Efze

Schulbildung

08/1991 – 07/1997 Abitur Käthe-Kollwitz-Gymnasium in Zwickau
09/1985 – 07/1991 Polytechnische Oberschule „Julian Marchlewski“ in Zwickau

Stipendien

seit 02/2008 Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Synthese langkettiger
Bolaphospholipide und physiko-chemische Charakterisierung
ihrer Aggregatstrukturen: Untersuchungen an Nanofasern und
Hydrogelen.
10/2004 – 09/2007 Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Synthese langkettiger
symmetrischer Bolaphospholipide und physiko-chemische
Charakterisierung ihrer Aggregatstrukturen.

Halle (Saale) im April 2008