

Carba-analoge Phospho- und Etherlipide: Enzymunterstützte Synthesen



Vom Fachbereich C
der Bergischen Universität Wuppertal
zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

– Dr. rer. nat. –

genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Karsten Lange
aus Wuppertal

2004

Die Dissertation kann wie folgt zitiert werden:

urn:nbn:de:hbz:468-20050085

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=urn%3Anbn%3Ade%3Ahbz%3A468-20050085>]

Tag der mündlichen Prüfung: 19.11.2004

1. Gutachter: Prof. Dr. M. P. Schneider

2. Gutachter: Prof. Dr. H.-J. Altenbach

Meiner Familie:

Sabine Lange

Alexandra Lange

Viktoria Lange

Ingrid und Michael Röll

Meinen Eltern

Marianne und Willi Lange

in Dankbarkeit

Danksagungen

Die experimentellen Arbeiten wurden im Zeitraum Januar 2000 bis Juli 2004 am Institut für Organische Chemie der Bergischen Universität Wuppertal unter Leitung von Herrn Prof. Dr. M. P. Schneider durchgeführt, dem ich hiermit für die Aufgabenstellung und seine freundliche Unterstützung danke.

Folgenden Personen, die am Gelingen dieser Arbeit beteiligt waren, gilt mein besonderer Dank:

- Herrn Prof. Dr. H.J. Altenbach und seinem Arbeitskreis, sowie
- meinen Laborkollegen: Dr. Bernd Aha, Dr. Fabio Fazio, Dr. Davis Maliakal, Dr. S. Müller, Dipl. Chem. Mohamed Elsayed, Dipl. Chem. Thorsten Bünnagel, Dipl. Chem. Iris Thomitzny, Dipl. Chem. Argiri Tsami für manche Diskussion und Anregung,
- Frau I. Polanz und Herrn Dr. C. M. Weisshuhn für die Aufnahme von Hochfeld- NMR Spektren.
- Herrn Dr. Christian Lehman für die Röntgenstrukturaufnahme von (*R*)-(-)-**52** (Max-Planck-Institut für Kohlenforschung; Mülheim a.d. Ruhr).
- den Herrn Dipl. Chem. Marc Constapel und Marc Schellenträger für die Aufnahme von hochauflösenden ES⁺- Massenspektren (HPLC-MS).
- Herrn Frank Sondermann für die HPLC- Analytik.
- Frau Dipl. Ing. Simone Bettinger und Frau Dipl. Ing. Eva Smeets für die Aufnahme von EI- Massenspektren.
- Herrn Dipl. Ing. Volker Fahrney für die technische Unterstützung.

Ferner danke ich meinen Freunden und Geschäftspartnern Gitti Raffler-Palm und Norbert Palm für die notwendige Unterstützung und Entlastung in der finalen Phase dieser Arbeit.

Abstract

Molecules with diglyceride substructure are among the most important biologically active molecules in living organisms. While certain phospholipids are essential constituents of cell membranes, others are involved in highly important processes of cell regulation and signal transduction, resulting – due to specifically acting phospholipases - in the formation of important second messengers such as arachidonic acid, 1,2-*sn*-diglycerides and inositolphosphates. Platelet activating factor (PAF), an etherlipid, is an important mediator of platelet aggregation, inflammation and anaphylaxis. In view of indications in the literature that carba- analogues of phospholipids could be interesting substrates (competitive inhibitors) e.g. of phospholipase A₂ and the fact that certain derivatives of PAF e.g. 1-Octadecyl -2-*O*-Methyl -*sn*-glycero -3- phosphocholine (Edelfosine, ET-18-O-CH₃) are potential anticancer compounds, we decided to synthesize a series of such molecules in which the sp³ oxygens of the acyl groups are systematically replaced by sp³ carbons. These changes result in isosteric mimics of the natural molecules with minimal deviations regarding bond angles and bond distances.

Based on the retrosynthesis of the title compounds (Schemes Abb. 20 and Abb. 61) a flexible synthetic strategy for the synthesis of both enantiomeric series of these target molecules was developed. Key building blocks for the molecular backbone were a) the 1,3 diol **10**, functionalized in the potential *sn*-2 position and thus representing the “glycerol” backbone; b) thioketals derived from aldehydes carrying the desired chain length, which were then coupled with **10** using the well established Corey-Seebach methodology. The resulting achiral 1,3-diols - already carrying all essential functionalities - were then desymmetrized into the corresponding monoesters of high enantiomeric purities using lipase-catalyzed esterifications. Interestingly, two lipases were identified which allowed complementary the synthesis of either (*R*)- or (*S*)- configured molecules. These, in turn, were converted into the desired isosters of phospholipids (*R*)- and (*S*)- **31**, **32** using known procedures. Their absolute configurations were secured **both** *via* chemical correlation with known compounds and X-ray crystallography of a crystalline derivative.

Using much the same technology the “glycerol” backbone for PAF analogues was constructed. In this case it proved best to introduce first the ether linkage by alkylation. Kinetic resolution of the resulting esters allowed the required introduction of chirality, finally leading to the desired isosteric analogues of PAF (*R*)- and (*S*)- **49**.

Both enantiomeric series of the target molecules can now be studied regarding their biological activities and interactions with phospholipases A₂, C and D.

Inhaltsverzeichnis

<i>Abbildungsverzeichnis</i>	11
1 Einleitung	15
1.1 Enzyme und Lipasen in der organischen Synthese	15
1.2 Enzymkinetik	16
1.3 Lipasen	18
1.4 Phospholipide- Struktur und Funktion	21
1.5 Phospholipasen und deren biologische Funktion	23
1.5.1 Phospholipase A₁ (PLA₁) EC3.1.1.32:	23
1.5.2 Phospholipase A₂ (PLA₂) EC3.1.1.4:	24
1.5.3 Phospholipase B (PLB) EC3.1.1.5:	26
1.5.4 Phospholipase C (PLC) EC3.1.4.3:	26
1.5.5 Phospholipase D (PLD) EC3.1.4.3:	27
1.6 Etherlipide – PAF (Platelet Activating Factor)	28
2 Ziel der Arbeit	31
3 Durchführung	33
3.1 Synthese carba-analoger Phospholipide	33
3.1.1 Retrosynthetische Analysen und Synthesestrategien	33
3.1.1.1 Bekannte Syntheserouten.....	33
3.1.1.2 Analyse und Diskussion der bekannten Syntheserouten.....	35
3.1.1.3 Retrosynthetische Analyse der Zielmoleküle	36
3.1.2 Synthese des zentralen Synthesebausteines F	37
3.1.3 Synthese der Bausteine G	40
3.1.3.1 Synthese von 2- Undecyl- 1,3 dithian (12)	40
3.1.3.2 Synthese von 2- Pentadecyl- 1,3 dithian (14)	40
3.1.4 Darstellung von Baustein E	41
3.1.4.1 Matallierung von 1,3- Dithianen.....	42
3.1.4.2 Umsetzung der lithiierten Dithiane 12 und 14 mit 10 – weitere Optimierungen	44
3.1.4.3 Abspaltung der Ketalschutzgruppe in 15 und 16	44
3.1.5 2- Alkylsubstituierte- 1,3- diole 17 und 18 – Spektroskopische Charakterisierung	45
3.1.6 Enantioselektive Differenzierung der enantiotopen Hydroxygruppen in den achiralen 1,3 – diolen 17 und 18	47
3.1.6.1 Modellstudien: Auswahl geeigneter Lipasen zur enantioselektiven Acylierung von 17 – HPLC Analytik	48
3.1.6.2 Enantioselektive Acylierungen von 17 und 18	50

3.1.7	3-Hydroxy-2- [(2-undecyl -1,3- dithian-2-yl) methyl] propyl laurat [(R)-19] - Charakterisierung	53
3.1.8	Einführung der Phosphocholin- Kopfgruppen	55
3.1.8.1	Synthese des Phosphorylierungsreagenzes 24	56
3.1.8.2	Phosphorylierung von (R)-,(S)-19 sowie (R)-,(S)-20	57
3.1.8.3	Charakterisierung der 3-[(2-bromoethoxy)(methoxy)phosphoryl]oxy-2-[(2-alkyl-1,3- dithian-2-yl)methyl]propyl- Laurate (R)-25, (S)-25 und (R)-26, (S)-26	58
3.1.9	Darstellung der Zielmoleküle – sn-2- carba-analoge Phospholipide	63
3.1.9.1	Abspaltung der 1,3- Dithian Schutzgruppen.....	63
3.1.9.2	Einführung der Phosphocholin- Kopfgruppe, - Synthese von sn- 2-carbaanalogen Phospholipiden	64
3.1.9.3	Charakterisierung sn-2- carba-analoger Phospholipide am Beispiel von (S)-31.....	64
3.1.9.4	Synthese sn-2- carba-analoger Phospholipide - Zusammenfassung	67
3.2	Synthese sn- 2-carba-analoger Etherlipide - PAF-Analoga	68
3.2.1	Retrosynthetische Analysen und Synthesestrategien	68
3.2.1.1	Literatursynthesen.....	68
3.2.1.2	Retrosynthetische Betrachtung von PAF Analoga.....	69
3.2.2	Synthese enantiomerenreiner 2- Alkylsubstituierter – mono -O- alkylierter -1,3-diole	71
3.2.2.1	Über 2-(2-Methylallyl)-1,3-propandiol.....	71
3.2.2.2	Darstellung enantiomerenreiner 2- alkylsubstituierter – mono -O- alkylierter -1,3-Diole: Über 2-[(2-Methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-1,3-propandiol.....	75
3.2.2.3	Charakterisierung von 3-(Dodecyloxy)-2-[(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-1-propanol [(±)-45]	78
3.2.3	Lipase- katalysierte, kinetische Racematspaltung von (±)-45	79
3.2.3.1	Enzymatische Acylierungen	80
3.2.3.2	Enzymatische Hydrolysen	82
3.2.4	Phosphorylierung der Verbindungen (±)-45, (R)-(-)-45 und (S)-(+)-45	84
3.2.5	Charakterisierung von (±)-47, (S)-47 und (R)-47	84
3.2.6	Darstellung der sn-2- carba-analogen Etherlipide – PAF Analoga	86
3.2.7	Charakterisierung der PAF- analogen Etherlipide (±)-49, (S)-49 und (R)-49	87
3.2.8	Zusammenfassung zur Synthese PAF – analoger Etherlipide	89
3.3	Phospholipide - Bestimmung der absoluten Konfiguration	91
3.3.1	Einführung	91
3.3.2	Korrelation unabhängig synthetisierter carba-analoger Phospholipide	91
3.3.3	Absolute Konfiguration der Acylierungsprodukte durch chemische Korrelation	93
3.3.4	Absolute Konfiguration mittels Röntgenstrukturanalyse	94
3.3.5	Enantioselektivitäten der Lipasen	95
4	Zusammenfassung	97
4.1	sn-2- carba-analoge Phospholipide	97

4.2	<i>sn</i> -2- carba-analoge Etherlipide, PAF-Analoga	98
4.3	Absolute Konfigurationen	99
4.3.1	<i>sn</i> -2- carba-analoge Phospholipide	99
4.3.2	Enantioselektivitäten der verwendeten Lipasen.....	100
4.3.3	<i>sn</i> -2- carba-analoge Etherlipide – PAF Analoga	100
5	<i>Experimenteller Teil</i>	101
5.1	Allgemeines.....	101
5.2	Verwendete Lipasen:	103
5.3	Experimente.....	104
5.3.1	Ethyl- dimethyl- methantricarboxylat (1).....	104
5.3.2	Diethyl -bis-(hydroxymethyl) –malonat (2).....	105
5.3.3	2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5,5 bis-carbonsäureethylester (3).....	106
5.3.4	2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-carbonsäureethylester (4).....	107
5.3.5	(2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)methanol (5).....	108
5.3.6	Dimethyl -bis-(hydroxymethyl) –malonat (6).....	109
5.3.7	2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5,5 bis-carbonsäuremethylester (7).....	110
5.3.8	2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-carbonsäuremethylester (8)	111
5.3.9	5-(Brommethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan (9).....	112
5.3.10	5-(Chlormethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan (10).....	113
5.3.11	(2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)methyl 4-methyl-1-benzensulfonat (11).....	115
5.3.12	Undecyl-1,3-Dithian (12).....	116
5.3.13	<i>n</i> -Hexadecanal (13).....	117
5.3.14	2-Pentadecyl- 1,3- dithian (14)	118
5.3.15	2,2-Dimethyl-5-[(2-undecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-1,3-dioxan (15)	119
5.3.16	2,2-Dimethyl-5-[(2-pentadecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-1,3- dioxan (16)	121
5.3.17	2-[(2-Undecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-1,3-propandiol (17).....	122
5.3.18	2-[(2-Pentadecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-1,3-propandiol (18)	123
5.3.19	(<i>R</i>)-(-)- 3-Hydroxy-2-[(2-undecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl laurat -[(<i>R</i>)-(-)-19]	124
5.3.20	(<i>S</i>)-(+)-3- Hydroxy -2- [(2- undecyl -1,3- dithian-2-yl) methyl] propyl laurat- [(<i>S</i>)-(+)-19].....	126
5.3.21	(±) 3-Hydroxy-2-[(2-undecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl laurat [(±)-19].....	126
5.3.22	(<i>R</i>)-(+)-3-Hydroxy-2-[(2-pentadecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]- propyl laurat [(<i>R</i>)-(+)-20]	127
5.3.23	(<i>S</i>)-(-)- 3-Hydroxy-2-[(2-pentadecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl laurat [(<i>S</i>)-(-)-20].....	129
5.3.24	Stearinsäurevinylester (21).....	130
5.3.25	(<i>R</i>)-(-)-3-Hydroxy-2-[(2-pentadecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl laurat [(<i>R</i>)-(-)-22]	132
5.3.26	(<i>R</i>)-(+)-3-Hydroxy-2-[(2-undecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl acetat [(<i>R</i>)-(+)-23].....	133
5.3.27	Phosphorsäure-2-bromethylester-dichlorid (24)	135

5.3.28	(<i>S</i>)-3-[(2-Bromoethoxy)(methoxy)phosphoryl]oxy-2-[(2-undecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl laurat [(<i>S</i>)-25].....	136
5.3.29	(<i>R</i>)-3-[(2-Bromoethoxy)(methoxy)phosphoryl]oxy-2-[(2-undecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl laurat [(<i>R</i>)-25]	138
5.3.30	(<i>S</i>)-3-[(2-Bromoethoxy)(methoxy)phosphoryl]oxy-2-[(2-pentadecyl- 1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl laurat [(<i>S</i>)-26].....	139
5.3.31	(<i>R</i>)-3-[(2-Bromoethoxy)(methoxy)phosphoryl]oxy-2-[(2-pentadecyl- 1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl laurat [(<i>R</i>)-26]	140
5.3.32	Phosphorsäure-2-bromethylester-dimethylester (28).....	141
5.3.33	(<i>S</i>)-2-([(2-Bromoethoxy)(methoxy)phosphoryl]oxy)methyl-4-oxopentadecyl laurat [(<i>S</i>)-29].....	141
5.3.34	(<i>R</i>)-2-([(2-Bromoethoxy)(methoxy)phosphoryl]oxy)methyl-4-oxopentadecyl laurat [(<i>R</i>)-29]	143
5.3.35	(<i>S</i>)-2-([(2-Bromoethoxy)(methoxy)phosphoryl]oxymethyl)-4-oxononadecyl laurat [(<i>S</i>)-30].....	144
5.3.36	(<i>R</i>)-2-([(2-Bromoethoxy)(methoxy)phosphoryl]oxymethyl)-4-oxononadecyl laurat [(<i>R</i>)-30]	145
5.3.37	(<i>S</i>)-(2-[(Dodecanoyloxy)methyl]-4-oxopentadecyloxy)(oxo)[2-(1,1,1-trimethyl-ammonio) ethoxy]phosphoranolat [(<i>S</i>)-(-)-31]	146
5.3.38	(<i>R</i>)-(-)-(2-[(Dodecanoyloxy)methyl]-4-oxopentadecyloxy)(oxo)[2-(1,1,1-trimethylammonio)ethoxy]phosphoranolat [(<i>R</i>)-(+)-31]	147
5.3.39	(<i>S</i>)-(+)-(2-[(Dodecanoyloxy)methyl]-4-oxopentadecyloxy)(oxo)[2-(1,1,1-trimethyl-ammonio) ethoxy]phosphoranolat [(<i>S</i>)-(+)-32]	148
5.3.40	(<i>R</i>)-(-)-(2-[(Dodecanoyloxy)methyl]-4-oxopentadecyloxy)(oxo)[2-(1,1,1-trimethyl-ammonio) ethoxy]phosphoranolat [(<i>R</i>)-(-)-32].....	149
5.3.41	(2-Methylen-propyl)-malonsäurediethylester (33)	150
5.3.42	2-(2-Methylen-propyl)-propan-1,3-diol (34)	151
5.3.43	(2 <i>R</i>)-(+)-2-(Hydroxymethyl)-4-methyl-4-pentenyl acetat [(<i>R</i>)-(+)-35]	152
5.3.44	(±)-2-(Hydroxymethyl)-4-methyl-4-pentenyl acetat [(±)-35]	153
5.3.45	(2 <i>R</i>)-2-[(2-Methoxyethoxy)methoxy]methyl-4-methyl-4-pentenyl acetat [(<i>R</i>)-36].....	154
5.3.46	(2 <i>S</i>)-(-)-2-[(2-Methoxyethoxy)methoxy]methyl-4-methyl-4-penten-1-ol [(<i>S</i>)-(-)-37]	155
5.3.47	(4 <i>S</i>)-(-)-5-(Dodecyloxy)-4-[(2-methoxyethoxy)methoxy]methyl-2-methyl-1-penten [(<i>S</i>)-(-)-38].....	156
5.3.48	(2 <i>R</i>)-(+)-2-[(Dodecyloxy)methyl]-4-methyl-4-penten-1-ol [(<i>R</i>)-(+)-39].....	157
5.3.49	2-Methyl- 1,3-dithian (40).....	158
5.3.50	2,2-Dimethyl-5-[(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-1,3-dioxan (41)	159
5.3.51	2-[(2-Methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-1,3-propandiol (42)	161
5.3.52	2,2-Dimethyl-5-(2-methylprop-2-en-1-yl)-1,3-dioxan (43)	162
5.3.53	1-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-yl) aceton (44)	163
5.3.54	3-(Dodecyloxy)-2-[(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-1-propanol [(±)-45]	164
5.3.55	(±)-3-(Dodecyloxy)-2-[(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl acetat [(±)-46].....	167

5.3.56	Racematspaltung von (\pm)-46 zu (<i>R</i>)-(-)-45 und (<i>R</i>)-46.....	168
5.3.57	(<i>S</i>)-(+)-3-(Dodecyloxy)-2-[(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-1-propanol [(<i>S</i>)-(+)-45].....	170
5.3.58	(\pm)-2-Bromoethyl 3-(dodecyloxy)-2-[(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl methyl phosphat [(\pm)-47]	171
5.3.59	(<i>S</i>)(+)-2-Bromoethyl 3-(dodecyloxy)-2-[(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl methyl phosphat [(<i>S</i>)-(+)-47].....	173
5.3.60	(<i>R</i>)(-)-2-Bromoethyl 3-(dodecyloxy)-2-[(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl methyl phosphat [(<i>R</i>)-(-)-47]	173
5.3.61	(\pm)- 2-Bromoethyl 2-[(dodecyloxy)methyl]-4-oxopentyl methyl phosphat [(\pm)-48].....	174
5.3.62	(<i>S</i>)-2-Bromoethyl 2-[(dodecyloxy)methyl]-4-oxopentyl methyl phosphat [(<i>S</i>)-48].....	175
5.3.63	(<i>R</i>)- 2-Bromoethyl 2-[(dodecyloxy)methyl]-4-oxopentyl methyl phosphat [(<i>R</i>)-48].....	175
5.3.64	(\pm)-(2-[(Dodecyloxy) methyl]-4-oxopentyloxy) (oxo) [2-(1,1,1-trimethylammonio) ethoxy] phosphoranolat [(\pm)-49].....	176
5.3.65	(<i>S</i>)-(+)-(2-[(Dodecyloxy) methyl]-4-oxopentyloxy) (oxo) [2-(1,1,1-trimethylammonio) ethoxy] phosphoranolat [(<i>S</i>)-(+)-49]	177
5.3.66	(<i>R</i>)-(-)-(2-[(Dodecyloxy) methyl]-4-oxopentyloxy) (oxo) [2-(1,1,1-trimethylammonio) ethoxy] phosphoranolat [(<i>R</i>)-(-)-49]	177
5.3.67	(2 <i>S</i>)-(+)-4-Methyl-2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]oxymethyl)-4-pentenyl acetat [(<i>S</i>)-(+)-50].....	178
5.3.68	(2 <i>S</i>)(+)-2-(Hydroxymethyl)-4-methyl-4-pentenyl 4-methyl-1-benzenesulfonat [(<i>S</i>)-(+)-51].....	179
5.3.69	(2 <i>R</i>)-(-)-2-[(4-Bromophenyl)sulfonyl]oxymethyl)-4-methyl-4-pentenyl 4-methyl-1- benzenesulfonate [(<i>R</i>)-(-)-52]	180
5.3.70	(2 <i>R</i>)-(+)-3-Hydroxy-2-[(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl laurat [(<i>R</i>)-(+)-53]	183
5.3.71	(2 <i>S</i>)-3-[(2-Bromoethoxy)(methoxy)phosphoryl]oxy-2-[(2-methyl- 1,3-dithian-2-yl) methyl] propyl laurat [(<i>S</i>)-54]	184
5.3.72	(2 <i>S</i>)-2-[(2-Bromoethoxy)(methoxy)phosphoryl]oxymethyl)-4-oxopentyl laurat [(<i>S</i>)-55].....	186
5.3.73	((2 <i>S</i>)-(-)-2-[(Dodecanoyloxy)methyl]-4-oxopentyloxy)(oxo)[2-(1,1,1- trimethylammonio)ethoxy]phosphoranolat [(<i>S</i>)-(-)-56]	187
6	<i>Literatur</i>	189

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Zeit-Umsatz-Kurven einer einfachen Michaelis-Menten- Reaktion ⁶	17
Abb. 2 Lineweaver - Burk Diagramm der umgeformten MM- Gleichung zur Bestimmung von V_{max} und K_M	18
Abb. 3 Katalytischer Zyklus einer Lipase – Esterhydrolyse.....	19
Abb. 4 Bändermodell der <i>Candida antarctica</i> B Lipase; Sicht auf das aktive Zentrum.....	20
Abb. 5 Ausschnitt aus einer eukaryontischen Zellmembran.....	21
Abb. 6 Phospholipide bilden in wässrigen Lösungen Liposomen.....	21
Abb. 7 Nomenklatur und allgemeine Struktur natürlicher Phospholipide.....	22
Abb. 8 Phospholipasen und deren locospezifische Spaltpositionen.....	23
Abb. 9 Substratbindung durch Ca^{2+} abhängige Phospholipase A_2	24
Abb. 10 Arachidonsäurekaskade.....	25
Abb. 11 Signaltransduktion an Zellmembranen – second messengers.....	27
Abb. 12 Allgemeine Struktur von PAF (1-O-Alkyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphocholin).....	28
Abb. 13 PAF - Biosynthese und Abbau.....	29
Abb. 14 Beispiele für PAF-Analoga mit antiproliferierender, antitumor- bzw. wachstums- inhibierender-, hämolytischer-, Apoptose- induzierender- oder cytotoxischer Wirkung.....	30
Abb. 15 Allgemeine Zielstrukturen der sn-2- carba-analogen Phospholipide.....	32
Abb. 16 Zielstrukturen der sn-2- carba-analogen Etherlipide/ PAF Analoga.....	32
Abb. 17 Synthese sn-2- carba-analoger Triglyceride - Mannich Route nach M. Berger et. al. (1993, 1994).....	33
Abb. 18 Carba-analoge Phospholipide nach B. Jakob ¹¹⁸ (1998).....	34
Abb. 19 Lactolbildung bei carba-analogen Diglyceriden.....	35
Abb. 20 Retrosynthese sn- 2- carba-analoger Phospholipide.....	36
Abb. 21 Retrosynthese des Synthesebausteins F.....	37
Abb. 22 Versuch zur Synthese von Tris-(hydroxymethyl)methan.....	37
Abb. 23 Synthese des zentralen Bausteines 5.....	38
Abb. 24 Überführung der Hydroxygruppe von 5 in geeignete Abgangsgruppen.....	39
Abb. 25 Darstellung von 2- Undecyl- 1,3 Dithian (12).....	40
Abb. 26 Darstellung von 2- Pentadecyl- 1,3 dithian (14).....	41
Abb. 27 Verknüpfung der Bausteine F und G.....	41
Abb. 28 Untersuchung der Metallierungsgeschwindigkeit nach D. Seebach.....	42
Abb. 29 ¹ H NMR Spektrum von 2 – Undecyl- 1,3- dithian (12), - Deuteriumaustausch (t = 0).....	42
Abb. 30 ¹ H NMR Spektrum von 2- Undecyl, 1,3- dithian (12) - Deuteriumaustausch (t = 24h).....	43
Abb. 31 Freisetzung der sn-2- carba-analogen Glycero -1,3 diole 17 und 18.....	45
Abb. 32 ¹ H- NMR Spektrum von 17 (400MHz/CDCl ₃).....	46
Abb. 33 ¹³ C- NMR Spektrum von 17 (100MHz/ CDCl ₃).....	47
Abb. 34 Enzymatische Acylierung von achiralen 1,3- Diolen durch irreversiblem Acyltransfer, - Schematisch.....	47
Abb. 35 Chemische Synthese von (±)-19 als Referenzsubstanz.....	48
Abb. 36 Chromatogramme von: (±)-19 (oben) mit den UV-Spektren der Peaks bei 15 und 17 min; (S)-19 und (R)-19.....	49
Abb. 37 Lipasenkatalysierte, enantioselektive Acylierung von 17 zu (S)-19 und zu (R)-19.....	50
Abb. 38 Enantioselektive enzymatische Acylierung von 18.....	51
Abb. 39 HPLC Chromatogramme - A: 1:1 Mischung von (R)-20 und (S)-20 mit übereinander gelegten UV-Spektren der Peaks bei 20,3min und 25,9min; B: (R)-20 (ex <i>Mucor miehei</i>); C: (S)-20 (ex <i>Candida antarctica</i> B); Bedingungen: Säule- Chiralcel OD-H; Flow- 1ml/min, n-Heptan/Isopropanol 99:1; DAD- 200-420nm; 249nm fix.....	51
Abb. 40 Weitere lipasekatalysierte Acylierungen von 17 und 18.....	52
Abb. 41 Chromatogramme A: (R)-22; Bedingungen: Säule- Chiralcel OD-H; Flow- 1ml/min, n-Heptan/Isopropanol 99:1; DAD- 200-420nm; 249nm fix; B: (R)-23; Bedingungen: Säule- Chiralcel OD-H; Flow- 1ml/min, n-Heptan/Isopropanol 97:3; DAD- 200-420nm; 249nm fix.....	52
Abb. 42 ¹ H- NMR Spektrum von 19 (400MHz/ in CDCl ₃).....	54
Abb. 43 ¹³ C- NMR Spektrum von 19 (100MHz/ in CDCl ₃).....	54
Abb. 44 Verschiedene Methoden zur Einführung einer Phosphocholingruppe.....	55
Abb. 45 Synthese des Phosphorylierungsreagenzes 24.....	56
Abb. 46 Phosphorylierungen der Diglyceride (R)-,(S)-19 und (R)-,(S)-20.....	57
Abb. 47 ¹ H- NMR Spektrum von (S)-25 (400MHz/ CDCl ₃).....	58
Abb. 48 Ausschnitt aus dem ¹³ C- NMR Spektrum von (S)-25 (100MHz/ CDCl ₃).....	59
Abb. 49 Darstellung von 2-Bromethyldimethylphosphat (28) zur Strukturbestätigung von (S)-25.....	60
Abb. 50 ¹³ C-NMR Spektrum von 28.....	60
Abb. 51 Vergleich der ¹³ C Subspektren von (R)-19 mit (S)-25 bei 29ppm (100 MHz/ CDCl ₃).....	61
Abb. 52 ³¹ P-NMR Spektrum von (S)-25 (162 MHz/ CDCl ₃).....	62

Abb. 53 Abspaltung der 1,3- Dithian Schutzgruppe.....	63
Abb. 54 Darstellung der Endverbindungen, sn-2- carbaanaloge Phospholipide.....	64
Abb. 55 ¹ H- NMR Spektrum von (S)-31 (400MHz, CDCl ₃).....	65
Abb. 56 ¹³ C- NMR Spektrum von (S)-31 (100MHz, CDCl ₃).....	66
Abb. 57 Hochauflösendes ES ⁺ - Massenspektrum von (S)-31 (mit 0,01% H ₃ PO ₄ als Standard).....	66
Abb. 58 Organigramme aller chiralen Verbindungen, - ausgehend von den achiralen 1,3- Diolen 17 und 18 und zugehörige Drehwerte α_D^{20}	67
Abb. 59 Synthese racemischer sn-2- carba-analoger Etherlipide nach Golec ⁸⁸ (1992)	68
Abb. 60 PAF- Analoga – Syntheseroute nach H. Peters (1997).....	69
Abb. 61 Carba-analoge Etherlipide, Retrosynthese.....	70
Abb. 62 Versuche zur Racematspaltung O-alkylierter 2- alkylsubstituierter - 1,3 Diole (nach H.Peters)	71
Abb. 63 Enantioselektive Acylierungen von achiralem 2-(2-Methylenpropyl) 1,3- propandiol nach B. Jakob..	71
Abb. 64 Strategie zur Darstellung enantiomerenreiner Mono-Alkylether - ausgehend von 2-(2-Methylallyl)-1,3- propandiol	72
Abb. 65 Synthese von 2-(2-Methylallyl)-1,3-propandiol 34.....	72
Abb. 66 Enzymatische Acylierung von 34 zu (R)-35	73
Abb. 67 HPLC Chromatogramme von racemischen (\pm)-35 (links) und (R)-35 (rechts); Laufmittel: 2-Propanol/ Heptan 3:97; Säule: Chiralcel OD-H; UV 215nm.....	73
Abb. 68 Einführung einer MEM Schutzgruppe in (R)-35.....	74
Abb. 69 Abspaltung der Acetat- Schutzgruppe in (R)-36 zu (S)-37.....	74
Abb. 70 Veretherung von (S)-37.....	74
Abb. 71 Abspaltung der MEM Schutzgruppe in (S)-38 zu (S)-39.....	75
Abb. 72 Darstellung von 2-[(2-Methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]1,3-propandiol 42	76
Abb. 73 Alternative Synthese von 2-[(2-Methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]1,3-propandiol (42) ausgehend von 34	76
Abb. 74 Synthese von (\pm)-45 durch Monoalkylierung von 42	77
Abb. 75 ¹ H-NMR Spektrum von (\pm)-45 (400MHz, CDCl ₃).....	78
Abb. 76 ¹³ C NMR Spektrum von (\pm)-45 (100MHz, CDCl ₃).....	79
Abb. 77 Enzymatische Racematspaltung von (\pm)-45: Lipase- katalysierte Acylierung vs. Hydrolyse	80
Abb. 78 Enzymatische Acylierung von (\pm)-45	81
Abb. 79 Enzymatische Hydrolysen von (\pm)-46 - kinetische Racematspaltung	82
Abb. 80 HPLC Chromatogramme von a: (\pm)-45 , b: (R)-(-)-45; c: (S)-(+)-45; HPLC Bedingungen: Chiralcel OD-H; Laufmittel: n- Heptan : Isopropanol (99,5 : 0,5); Flow: 1,0 ml/min; Detektion: DAD: 220- 400nm	83
Abb. 81 Phosphorylierung von (R)-(-)-48 und (S)-(+)-48, sowie (\pm)-48	84
Abb. 82 ¹ H-NMR Spektrum von (S)-50; (400MHz, CDCl ₃)	85
Abb. 83 ¹³ C- NMR Spektrum von (S)-47; (100MHz, CDCl ₃)	86
Abb. 84 Darstellung der PAF analogen Zielmoleküle (\pm)-49, (S)-49 und (R)-49.....	86
Abb. 85 ¹ H-NMR Spektrum von (S)-49; (400MHz, CDCl ₃)	87
Abb. 86 ¹³ C- NMR Spektrum von (S)-49; (100MHz, CDCl ₃)	88
Abb. 87 Hochauflösendes Massenspektrum von (S)-49	89
Abb. 88 Organigramm zur Synthese der PAF-Analoga (S)-49 und (R)-49 ausgehend von (\pm)-46 (incl. zugehöriger Drehwerte α_D^{20}).....	89
Abb. 89 (S)-2-(2-Oxo-propyl)-propan-1,3-diolmonolauroyl-phosphorylcholin ausgehend von 34 bzw. 42.....	91
Abb. 90 Synthese von (S)- 56 zur Korrelation der Drehwerte.....	92
Abb. 91 B. Jakobs Derivatisierung von zu (2S)-2,4-Dimethylpent-4-en-1-ol.....	93
Abb. 92(2-S)-2,4-Dimethylpent-4-en-1-ol - Zwischenprodukt der Ferensimycin B Synthese; (i) LDA, β - Methallyliodid (73%); (ii) LiAlH ₄ / Et ₂ O (85%) nach D.A. Evans 1991.	93
Abb. 93 Synthese von (R)-(-)-52 zu Bestimmung der absoluten Konfiguration.....	94
Abb. 94 Röntgenstruktur von (R)-(-)-52.....	95
Abb. 95 HPLC Chromatogramme von (R)-(+)-53 durch Katalyse unterschiedlicher Lipasen (nicht optimiert); HPLC Bedingungen: Chiralcel OD-H; Laufmittel: n- Heptan : Isopropanol (98 : 2); Flow: 1,0 ml/min; Detektion: DAD: 220-400nm (Fix 248 nm).....	96
Abb. 96 Lipasekatalysierte Acylierung achiraler 2-[(2-Alkyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-propan-1,3-diole	96
Abb. 97 sn-2- carba-analoge Phospholipide (R)-(-)- und (S)-(+)-31 und (R)-(+)- und (S)-(-)-32	97
Abb. 98 Übersicht über zentrale Synthesestufen zu sn-2- carba-analogen- Phospho- und Etherlipiden.....	98
Abb. 99 Zielverbindungen (S)-(+)- und (R)-(-)-49.....	99
Abb. 100 Korrelation von absoluten Konfigurationen.....	100

Verwendete Abkürzungen

Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
COSY	Coupled Spectroscopy
COX	Cyclooxygenase
d	Dublett
DAD	Diode Array Detector
DAG	Diacylglyceride
DC	Dünnschichtchromatographie
DEPT	Distortionless Enhancement of Polarisation Transfer
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMPU	1,3- Dimethyl 4,5,6- tetrahydro 2(1H)-pyrimidinon
DMSO	Dimethylsulfoxid
ee	enantiomeric excess (Enantiomerenüberschuss)
ESI	Elektrospray - Ionisation
Et	Ethyl
ges.	gesättigt
h	Stunde
HCl	Salzsäure
HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
Hz	Hertz
IP ₃	Inositol-1,4,5-trisphosphat
IR	Infrarot
konz.	konzentriert
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
Lsg.	Lösung
Lsgm.	Lösungsmittel
m	Multiplett
Me	Methyl
min.	Minute

ml	Milliliter
MTBE	<i>t</i> -Butylmethylether
MS	Massenspektroskopie
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
PC	Phosphocholin
PL	Phospholipide
<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
ppm	parts per million
q	Quartett
rf	Ratio of Front
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
Schmp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
THF	Tetrahydrofuran
Tos	<i>p</i> -Toluolsulfonyl-

1 Einleitung

1.1 Enzyme und Lipasen in der organischen Synthese

Seitdem Emil Fischer, der 1894 eine Reihe von Berichten über Experimente mit Hefe¹ veröffentlichte und dabei zum ersten Mal das „Schlüssel Schloss-Prinzip“, definierte, dauerte aber ein halbes Jahrhundert bis die Enzymkatalyse in der organischen Synthese Einzug fand.

Im Vergleich zu anderen Katalysatoren, die in der organischen Synthese eingesetzt werden, haben Enzyme entscheidende Vorteile²: a) Sie sind sehr vielseitig, d.h. das Spektrum der Reaktionen ist sehr breit und Enzyme katalysieren Reaktionen häufig bei Raumtemperatur sowie unter fast pH neutralen Bedingungen, b) Enzyme sind meist sehr selektiv in Bezug auf Reaktionstyp, sowie Strukturen und Stereochemie von Substraten und Produkten.

In den frühen Achtziger Jahren wurden dann auch Coenzym abhängige Biotransformationen durchgeführt³ und erste Synthesen in organischen Lösungsmitteln⁴. Bis 1994 waren rund 3200 Enzyme bekannt und aufgelistet.

Dem Reaktionstyp⁵ entsprechend, hat die IUB (International Union of Biochemistry) die Enzyme in 6 Klassen eingeteilt:

1) Oxidoreduktasen (EC 1. -. -.)

Katalysieren Oxidationen/Reduktionen, transferieren Sauerstoff, Wasserstoff und Elektronen zwischen Molekülen. Zu dieser Enzymklasse gehören

- Dehydrogenasen (H-Transfer)
- Oxidasen (e^- - Transfer auf molekularen Sauerstoff)
- Oxigenasen (Sauerstoff-Transfer)
- Peroxidasen (e^- - Transfer auf Peroxid)

2) Transferasen (EC 2. -. -.)

Katalysieren den Transfer von Atomgruppen wie Amino-, Acetyl-, Phosphoryl-, Glycosyl-, etc. von einem Donor zu einem passenden Akzeptor.

3) Hydrolasen (EC 3. -. -.)

Katalysieren die hydrolytische Spaltung von Ester- und Amidbindungen. Zu den Hydrolasen gehören z.B. Proteasen, Amylasen, Acylasen, Lipasen, Phospholipasen oder Esterasen.

4) Lyasen (EC 4. -. -.)

Katalysieren die nicht hydrolytische Spaltung von C-C, C-O oder C-N – Bindungen durch Eliminierung unter Bildung einer Doppelbindung, oder umgekehrt die Addition einer Gruppe an eine Doppelbindung. Zu dieser Enzymklasse gehören u.a. Fumarasen, Aspartasen, Decarboxylasen, Dehydratasen, Aldolasen, Oxinitrilasen etc.

5) Isomerasen (EC 5. -. -.)

Katalysieren Isomerisierungen und unimolekulare Reaktionen.

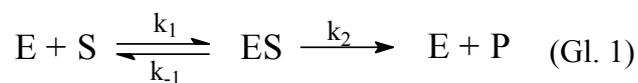
6) Ligasen (EC 6. -. -.)

Katalysieren die kovalente Knüpfung von 2 Molekülen unter der Hydrolyse einer energiereichen Bindung wie ATP. Ligasen finden bislang nur geringe Anwendung in der Synthese.

1.2 Enzymkinetik

Die Enzymkinetik^{6,7,8,9,10}, also die Messung des zeitlichen Ablaufes enzymatischer Reaktionen, ist eine wichtige Methode zur Aufklärung der Katalysemeechanismen von Enzymen.

L. Michaelis und M. Menten stellten bereits 1913 die nach ihnen benannte Grundgleichung der Enzymkinetik auf. Sie basiert auf der Annahme, dass eine enzymatische Gesamtreaktion aus zwei Elementarreaktionen besteht, bei denen zunächst das Substrat (S) einen Komplex (ES) mit dem Enzym (E) ausbildet, welches dann wiederum in das Produkt (P) und das Enzym zerfällt (Gl. 1).



Unter der Annahme, dass sich das Substrat rasch an das Enzym bindet und dass die Dissoziation des Enzym-Substrat Komplexes (ES) der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist, lautet das zugehörige Geschwindigkeitsgesetz (Gl. 2):

$$v = \frac{d[P]}{dt} = k_2[ES] \quad (\text{Gl. 2})$$

Für die Bildung von ES ist die Differenz zwischen Bildungs- und Dissoziationsgeschwindigkeit ausschlaggebend (Gl. 3).

$$\frac{d[ES]}{dt} = k_1[E][S] - k_{-1}[ES] - k_2[ES] \quad (\text{Gl. 3})$$

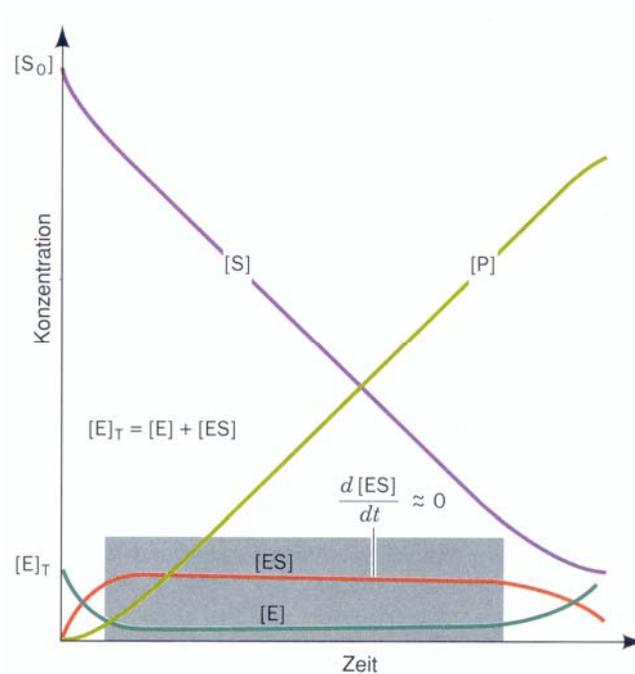


Abb. 1 Zeit-Umsatz-Kurven einer einfachen Michaelis-Menten- Reaktion⁶

Durch Annahme eines „steady state“ (stationären-) Zustandes, (siehe Abb. 1 – rote Verlaufskurve) reduziert sich Gleichung 3 auf folgende Geschwindigkeitsbeziehung (Gl. 4):

$$\frac{d[ES]}{dt} = 0 \quad (\text{Gl. 4})$$

Durch weitere Vereinfachung, wobei die totale Enzymkonzentration $[E]_T$ (siehe Abb. 1) durch nachstehende Gleichung (Gl. 5) definiert wird,

$$[E]_T = [E] + [ES] \quad (\text{Gl. 5})$$

ergibt sich für die Maximalgeschwindigkeit durch Zusammenfassen und einigen Umformungen (Gl. 6)

$$V_{\max} = k_2 [E]_T \quad (\text{Gl. 6})$$

und letztendlich die Michaelis- Menten- Gleichung (MM) (Gl. 7)

$$v_o = \frac{V_{\max} [S]}{K_M + [S]} \quad (\text{Gl. 7})$$

mit der Michaelis Konstante K_M (Gl. 8).

$$K_M = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1} \quad (\text{Gl. 8})$$

Die umgeformte MM-Gleichung führt grafisch zu einem sog. *Lineweaver - Burk* Diagramm, aus dem direkt wichtige Größen wie V_{\max} und K_M abzuleiten sind (Abb. 2).

$$\frac{1}{v} = \frac{[S] + K_M}{V_{\max}[S]} = \frac{1}{V_{\max}} + \frac{K_M}{V_{\max}} * \frac{1}{[S]} \quad (\text{Gl. 9})$$

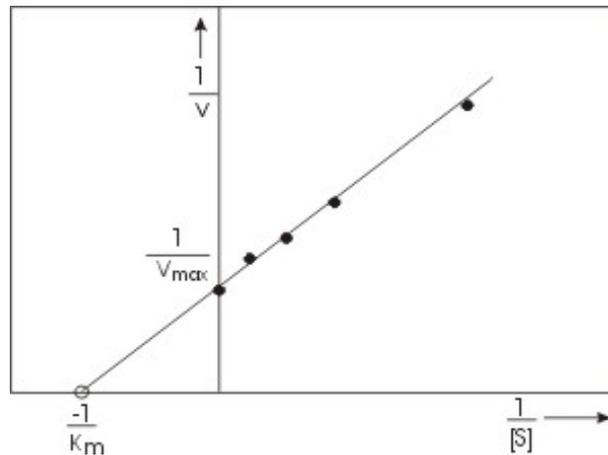


Abb. 2 Lineweaver - Burk Diagramm der umgeformten MM- Gleichung zur Bestimmung von V_{\max} und K_M

1.3 Lipasen

Durch ihre besonderen Eigenschaften bilden Lipasen in vorliegender Arbeit einen Schwerpunkt. Sie gehören zu den Esterhydrolasen (EC 3.1.-.-) bzw. zur Untergruppe der Hydrolasen (EC 3.-.-.-). Ihre natürlichen Substrate sind Triglyceride. Sie sind aus unterschiedlichsten Organismen zugänglich, werden heutzutage jedoch meist aus verschiedenen Mikroorganismen gewonnen und stehen sowohl in nativer- als auch in immobilisierter Form kommerziell zur Verfügung.

Wegen ihrer Robustheit, breiten Substrattoleranz und hoher Selektivität sowie Stabilität in organischen Lösungsmitteln bei gleichzeitig milden Reaktionsbedingungen sind Lipasen als Katalysatoren für die organische Synthese äußerst attraktiv.

Zu den synthetisch genutzten, lipasenkatalysierten Transformationen gehören in der Hauptsache:

- Hydrolysen
- Veresterungen
- Umesterungen

Dabei sind die Reaktionsbedingungen entscheidend für den Erfolg des Synthesevorhabens. Bei Betrachtung des Katalysemechanismus¹¹ wird dies deutlich:

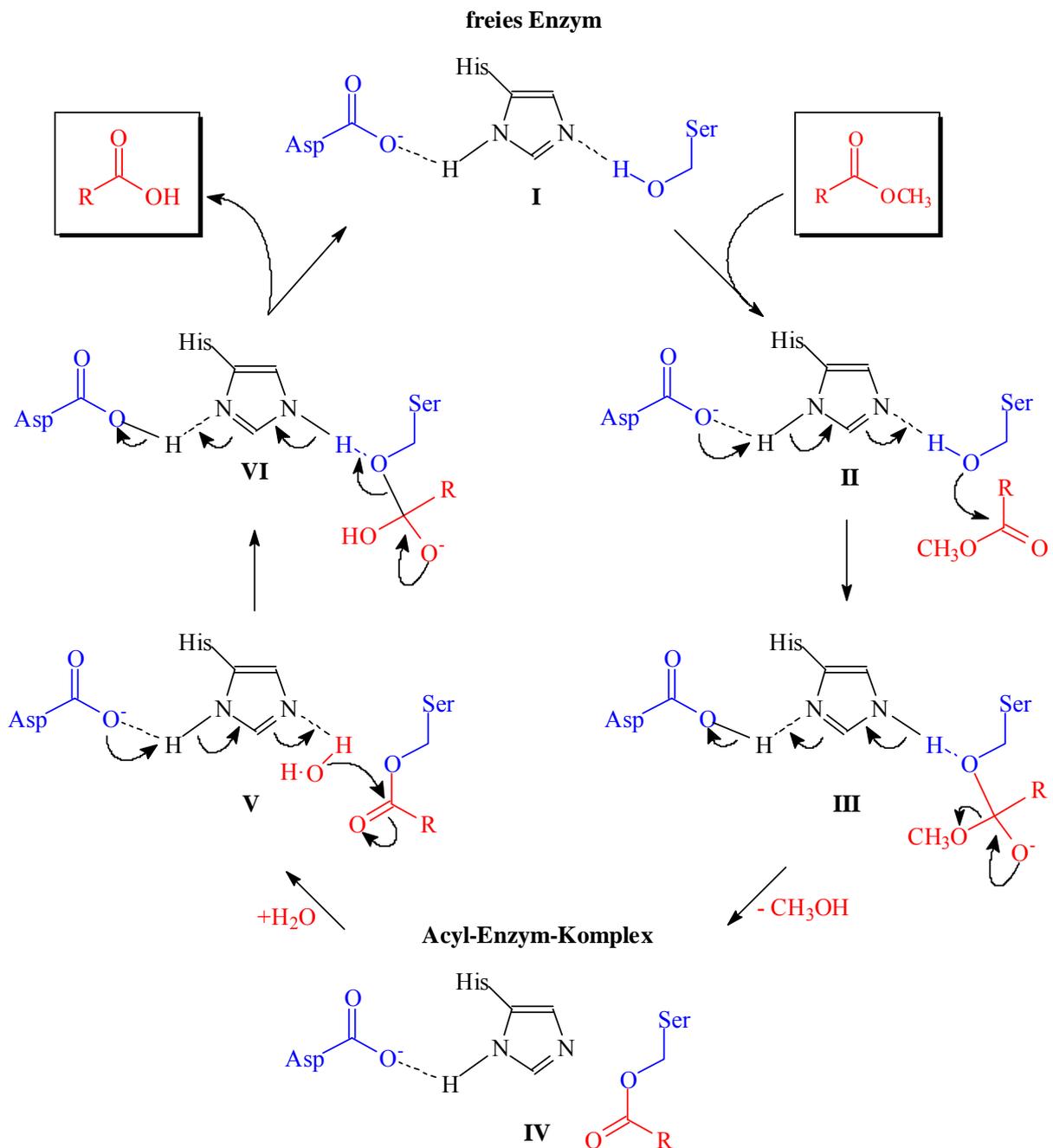


Abb. 3 Katalytischer Zyklus einer Lipase – Esterhydrolyse

Der gegenwärtig akzeptierte Katalyse-Mechanismus einer Lipase ist in Abb. 3 am Beispiel der Hydrolyse eines Carbonsäuremethylesters gezeigt. Entscheidend ist das Zusammenwirken der Aminosäuren Serin, Histidin und Asparaginsäure im aktiven Zentrum des Enzyms, der so genannten katalytischen Triade. Dabei bildet sich zunächst aus dem freien Enzym **I** und dem Substrat durch die erhöhte Nucleophilie des Serins über die Zwischenstufen

II und **III** ein Enzym - Acyl- Komplex **IV**. Darin ist der Acylrest mit dem Serin kovalent verknüpft. Der Carbonylkohlenstoff des Esters durchläuft dabei einen tetraedrischen Übergangszustand **III**, der über Wasserstoffbrücken zu Stickstoffatomen zweier Peptidbindungen der Proteinhauptkette im so genannten "Oxyanion-hole" stabilisiert wird (nicht abgebildet). Das vom Serin auf den Imidazolring des Histidins übertragene Proton wird im Folgenden an den Ester-Sauerstoff weitergegeben. Anschließend erfolgt unter Bindungsspaltung die Freisetzung des Alkohols - hier Methanol. Der Enzym-Acyl-Komplex **IV**, ein aktivierter Ester, geht anschließend durch Anlagerung eines Nucleophils in Zustand **V** über, - hier durch Anlagerung eines Wassermoleküls. Wenn es an dieser Stelle gelingt, dem gebildeten E/S – Komplex **IV** nur ein bestimmtes Nucleophil anzubieten, indem man z.B. den nach Zustand **III** austretenden Alkohol aus dem Reaktionsraum entfernt, wird sich das chemische Gleichgewicht der Reaktion weitestgehend auf die Produktseite verschieben. Im vorliegenden Beispiel wird nach dem nucleophilen Angriff des Wassers der Acetylrest als Carbonsäure abgespalten, wobei wiederum der tetraedrische Übergangszustand in Zustand **VI** durchlaufen wird. Auch andere Nucleophile wie Alkohole oder Amine können eingesetzt werden, wodurch Ester oder Amide entstehen.

In vorliegender Arbeit wurde vielfach eine Lipase aus *Candida antarctica B* verwendet, deren räumliche Struktur mit dem aktiven Zentrum in Abb. 4 gezeigt ist.

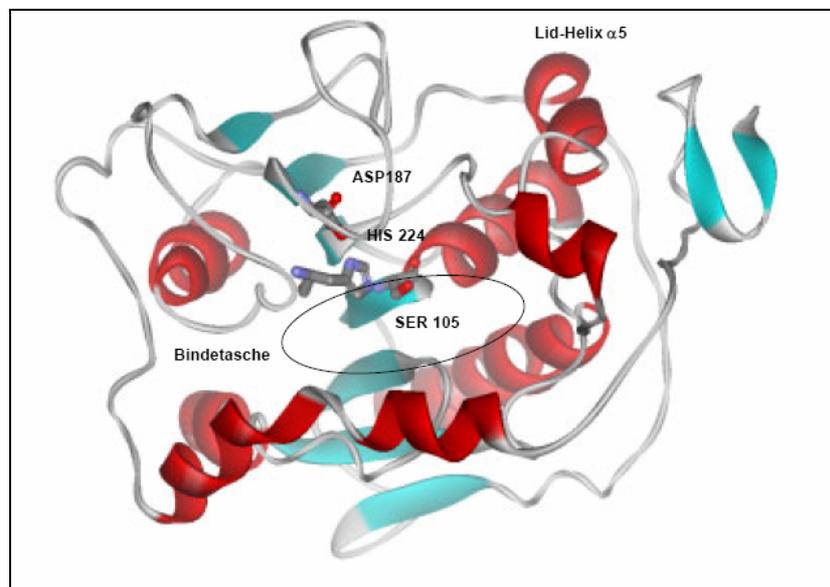


Abb. 4 Bändermodell der *Candida antarctica B* Lipase¹²; Sicht auf das aktive Zentrum

1.4 Phospholipide- Struktur und Funktion

Phospholipide^{13,14,15} sind Phosphorsäuredi- oder monoester, die aufgrund ihres Aufbaus aus langkettigen Fettsäuren zu den Lipiden gerechnet werden. Sie sind die wichtigsten Bausteine für den Aufbau von Membrandoppelschichten in vielen Organismen (Abb. 5).

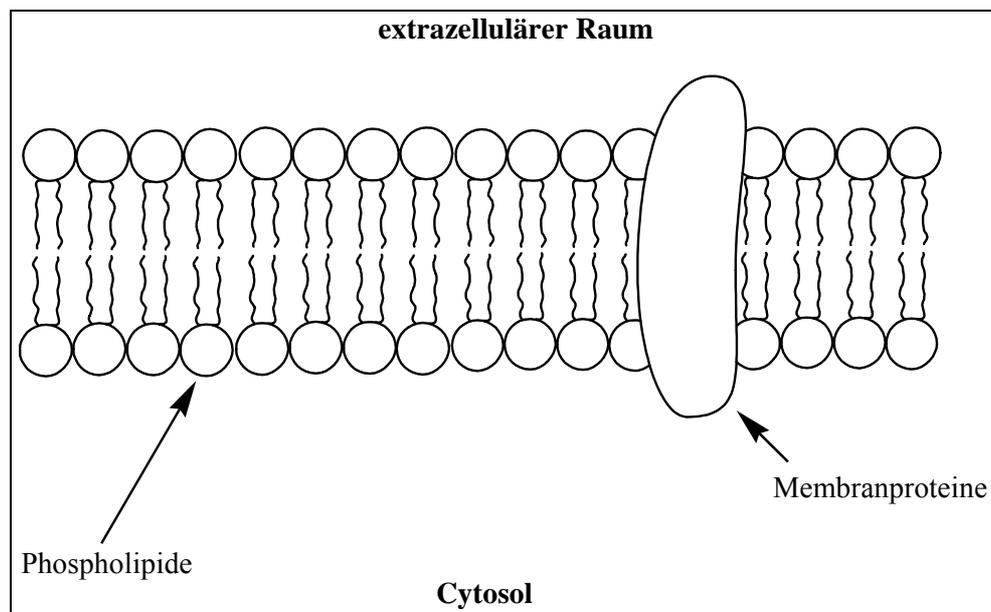


Abb. 5 Ausschnitt aus einer eukaryontischen Zellmembran

Besonders reichlich vorhanden sind Phospholipide in der Hirnsubstanz und im Myelin. Phospholipide sind auch Tenside, d.h. amphiphile Moleküle - bestehend aus hydrophilen polaren „Kopfgruppen“ und den lipophilen Fettsäuren. Suspensiert man sie in Wasser, so vereinigen sie sich zu geordneten Aggregaten wie Micellen, Lamellen und Liposomen (Abb. 6) oder Doppelschichten (vergl. Abb. 5).

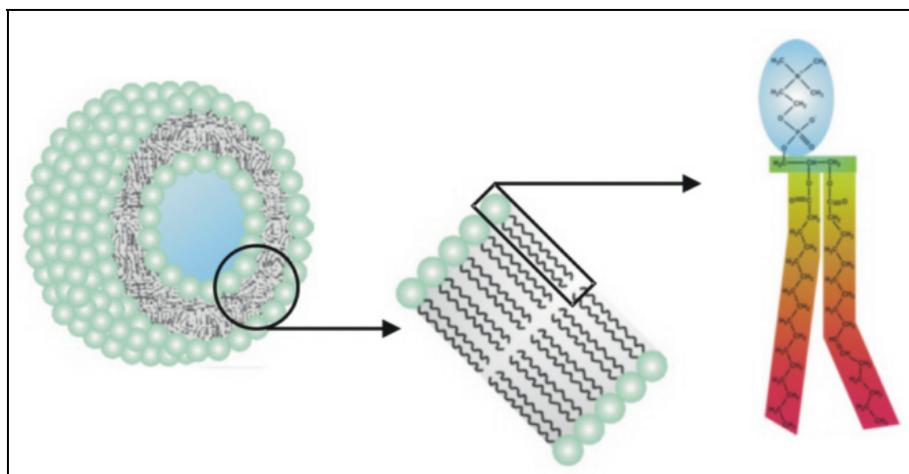


Abb. 6 Phospholipide bilden in wässrigen Lösungen Liposomen

Dabei sind die Fettsäureketten parallel ausgerichtet wie z.B. in Flüssigkristallen, und die Phosphorsäureester-Gruppen weisen in die wässrige Phase. So bilden Phospholipide eine Matrix, in der z.B. Proteine eingelagert und orientiert sind – viele dieser Proteine sind nur in Gegenwart von spezifischen Phospholipiden aktiv. Als Lösungsvermittler für die Blutfette findet man Phospholipide in mehreren Lipoprotein Fraktionen. Das Gehirn benötigt so genannte essentielle Phospholipide, worunter man Phosphatidylcholine (Lecithine) mit hochungesättigten Fettsäuren versteht.

Die meisten Phospholipide sind jedoch Derivate des Glycerins bzw. des *sn*-Glycerin-3-phosphates. Sie werden auch als Phosphoglyceride oder Phosphatide bezeichnet.

In der Lipidnomenklatur hat sich für asymmetrisch substituierte Glycerin-Derivate die so genannte *stereospezifische Nummerierung* (Abk.: *sn*-, nach IUPAC/IUB-Regel Lip-1.13¹⁶) als nützlich erwiesen. Dabei wird die (freie oder substituierte) Hydroxy- Gruppe in Position 2 des Glyceringerüsts nach links und das geminale Wasserstoffatom nach rechts gezeichnet. Beide Substituenten liegen dabei oberhalb der Papierebene (Abb. 7). Natürliche Phospholipide sind demnach (*R*)- konfiguriert.

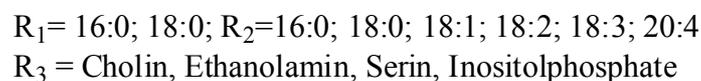
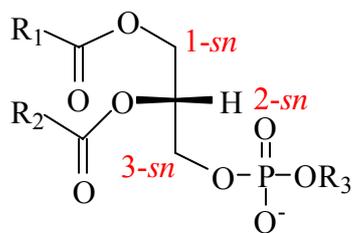


Abb. 7 Nomenklatur und allgemeine Struktur natürlicher Phospholipide

Phosphatidsäuren sind Glycerin-Derivate, die in *sn*-1- und *sn*-2- Stellung mit Fettsäuren (*sn*-1- Position meist gesättigt - z.B. 18:0 = C₁₈-Fettsäure, gesättigt = Stearinsäure; *sn*-2- Position meist ein- oder mehrfach ungesättigt - z.B. 20:4 = C₂₀-Fettsäure, 4-fach ungesättigt = Arachidonsäure), an *sn*-3- Position dagegen mit Phosphorsäure(-estern) verestert sind (Abb. 7). Der Phosphat-Rest besteht meistens aus Aminoalkoholen wie Cholin (Lecithin = *sn*-3-Phosphatidylcholin) oder 2-Aminoethanol (Ethanolamin) bzw. L-Serin (Kephalin(e)= *sn*-3-

Phosphatidylethanolamin bzw. L-Serin). Mit *myo*- Inositol verestert findet man sie häufig als Phosphoinositiden in Geweben [1-(3-*sn*-Phosphatidyl)-D-*myo*-inositen], mit Glycerin zu den im Fruchtwasser nachgewiesenen Phosphatidylglycerinen, die auch beim Protein-Export aus gramnegativen Bakterien eine Rolle spielen sollen. Cardiolipine (1,3-Bisphosphatidylglycerine) sind aus Mitochondrien-Membranen des Herzmuskels isolierte Phospholipide, bestehend aus zwei über Glycerin verknüpften Phosphatidsäuren.

Zu den Phospholipiden rechnet man ferner die Plasmalogene, in denen statt einer Fettsäure in 1-Stellung ein Aldehyd (in Form eines Enolethers) gebunden ist; die den Phosphatidylcholinen entsprechenden *O*-*sn*-1-Alkenyl-Verb. z.B. heißen Phosphatidalcholine.

1.5 Phospholipasen und deren biologische Funktion

Phospholipasen gehören zur Familie der Hydrolasen bzw. Esterasen. Sie sind am Katabolismus der Zellmembranen, d.h. der Phospholipide direkt beteiligt. Sie sind aber spezialisiert auf Phospholipide (PL) und deren Derivate. In den folgenden Abschnitten sind die Interaktionen der Phospholipasen und deren spezifische Spaltpositionen näher beschrieben:

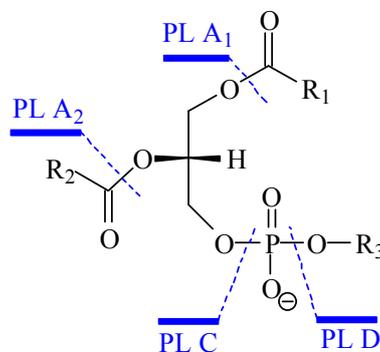


Abb. 8 Phospholipasen und deren locospezifische Spaltpositionen

1.5.1 Phospholipase A₁ (PLA₁) EC3.1.1.32:

PLA₁ hydrolysiert die - meistens gesättigten - Fettsäuren in der *sn*-1-Position der Phospholipide. Hydrolyseprodukte sind dabei die Fettsäuren und die so genannten Lysophospholipide, die sich in Ihren physikalischen Eigenschaften deutlich von den Phospholipiden unterscheiden. In Gegenwart höherer Konzentrationen an PLA_(1 und 2) werden ganze Membranstrukturen in zellulären Systemen lysiert bzw. aufgelöst. Daher findet man diese Phospholipasen, neben der PLA₂ auch in „Giftcocktails“ von Bienen und Schlangen.

1.5.2 Phospholipase A₂ (PLA₂) EC3.1.1.4:

PLA₂ spaltet durch Esterhydrolyse bevorzugt Fettsäuren, die sich in *sn*-2- Position der Phospholipide befinden ab. Mehrere Isoformen der PLA₂ sind bekannt und werden derzeit in mindestens vier Gruppen eingeteilt³⁸. Die extrazellulären Spezies (I-III) mit einem niedrigen Molekulargewicht zwischen 13-18 kDa wurden bereits in den Anfängen des 20. Jahrhunderts insbesondere aus Bienen- und Schlangengiften isoliert, charakterisiert und mechanistisch untersucht, wobei auch einige dieser Enzyme bereits in Cytosolen gefunden wurden^{17,18,19,20}. In einer Vielzahl von Zelltypen^{21,22,23}, u.a. auch in verschiedenen Humangeweben²⁴, wurde eine Gruppe IV von Ca²⁺-abhängigen PLA₂ mit einem hohen Molekulargewicht von ca. 85 kDa gefunden, die spezifisch arachidonsäurehaltige Phospholipide in der *sn*-2- Position hydrolysieren.

Calcium- abhängige Isoformen der PLA₂ werden erst nach Freisetzung (siehe Abschnitt 1.5.4) von cytosolischem Ca²⁺ aktiv(iert) (Abb. 9). Dabei fixiert das Ion die Phospholipide in der Bindetasche und unterstützt durch Stabilisierung des tetraedrischen Übergangszustandes die Hydrolyse der Substrate²⁵.

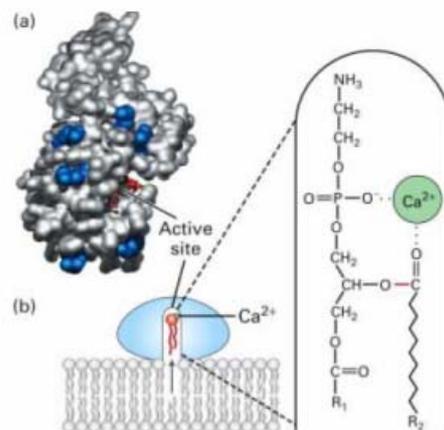


Abb. 9 Substratbindung durch Ca²⁺ abhängige Phospholipase A₂

Wie in Abb. 10 verdeutlicht, ist die Arachidonsäure ein bedeutender „*second messenger*“, der in einer enzymatischen Kaskade (Arachidonsäurekaskade) zu physiologisch bedeutenden Verbindungen wie Prostaglandinen, Thromboxanen, Prostacyclinen, Leukotrienen und Lipoxinen führen, die unter der Bezeichnung Eicosanoide zusammengefasst werden.

Als Folge von Zellmembranschädigungen jeglicher Art wird Arachidonsäure aus Phospholipiden freigesetzt. Damit zählen die Prostaglandine bzw. damit direkt verbunden die PLA₂ zu den „pro –inflammatorischen“ Molekülen im Organismus.

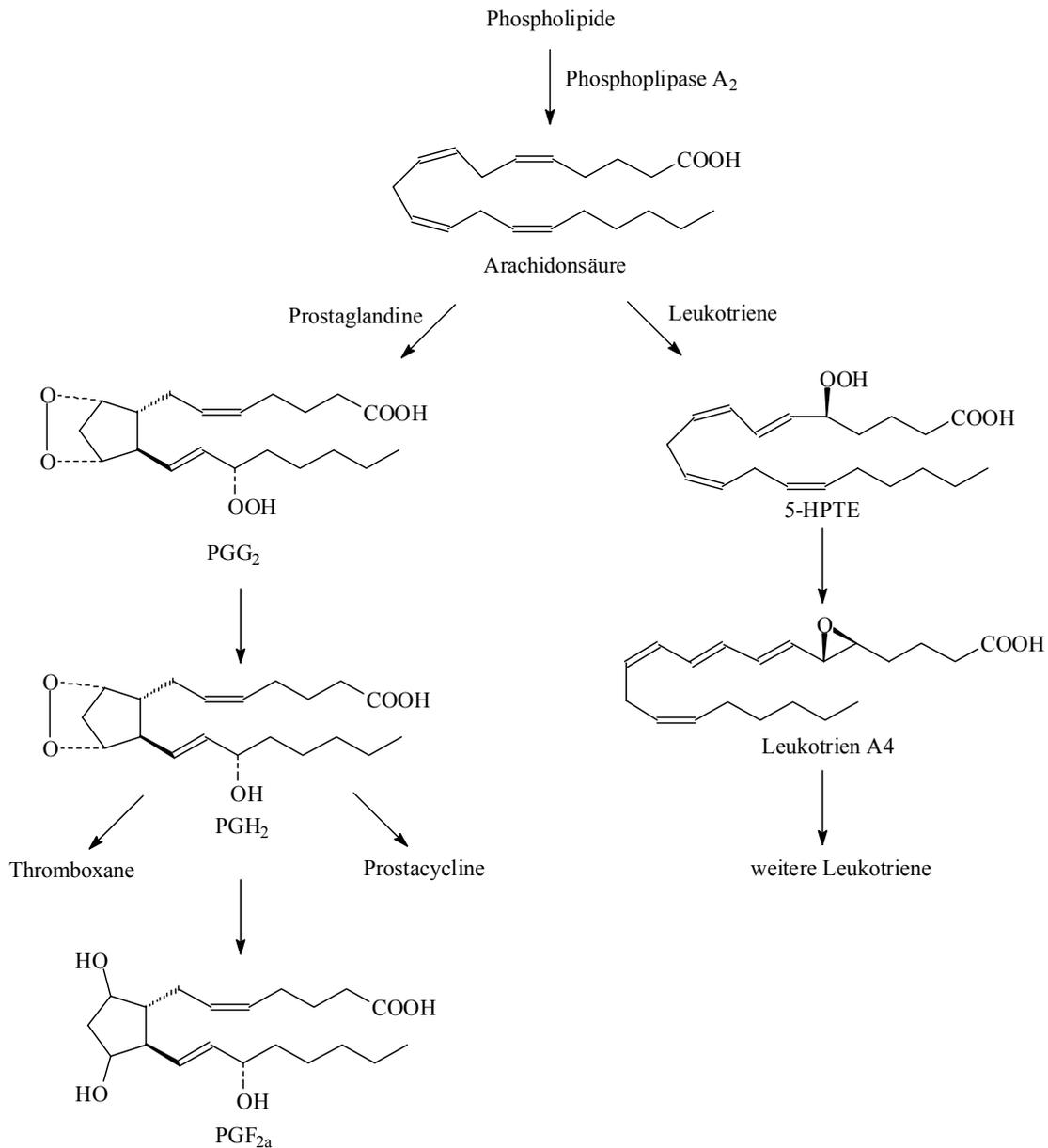


Abb. 10 Arachidonsäurekaskade

Totalsynthesen von Prostaglandinen (PGF_{2a}; PGE₂) und Leukotrienen gehen erstmals auf E.J. Corey 1969²⁶ und die Synthesevarianten von G. Stork aus den Jahren 1976²⁷ und 1978²⁸ zurück.

Eine weitere wichtige physiologische Bedeutung der PLA₂ kommt den Enzymen bei der Biosynthese des Platelet Activating Factors (PAF) in „entzündeten“ Zellgeweben zu. Wenn in *sn*-1-Position statt einer Ester- Bindung eine Alkylether- Bindung in den Phospholipiden vorhanden ist, entsteht durch Hydrolyse der Fettsäure in *sn*-2- Position Lyso- PAF, welches anschließend über Acetyltransferasen in PAF überführt werden kann (vergl. Abschn. 1.6; Abb. 13).

Eines der Hauptprobleme im klinischen Alltag, bei dem stets erhöhte Aktivitäten bzw. Konzentrationen an PLA₂ festgestellt werden, ist bei intensivmedizinisch behandelten Patienten die sog. Sepsis bzw. schwere Sepsis, d.h. eine komplexe Interaktion pro- und anti-inflammatorischer Gerinnungsprozesse mit Infektion und ohne Infektion (SIRS- systemic inflammatory response syndrome). In den USA wurden ca. 700.000 Fälle jährlich registriert und machen Platz 13 der Todesursachen insgesamt²⁹ aus.

Ein septischer Schock mit Multiorganversagen ist dort die Haupttodesursache auf operativen Intensivstationen³⁰ und eine deutliche Zunahme wird in der nächsten Dekade erwartet^{31,32}.

Die Therapieansätze sind zurzeit sehr unterschiedlich und basieren auf mehreren Säulen:

- Beherrschung der Infektion durch antimikrobielle Chemotherapie
- Sicherung oder Ersatz von Organfunktionen
- Hemmung inflammatorischer Reaktionen (überwiegend durch COX – Inhibitoren)

Direkte PLA₂-Inhibitoren könnten möglicherweise ein Lösungsansatz zur Therapie der Sepsis sein.

1.5.3 Phospholipase B (PLB) EC3.1.1.5:

PLB hydrolysiert Lyso-phosphatidylcholin zu Fettsäuren und den davon abgeleiteten Glycerinphosphorsäurecholinestern.

1.5.4 Phospholipase C (PLC) EC3.1.4.3:

Von ebenfalls großer physiologischer Bedeutung ist die Calcium-abhängige PLC. Es ist eines der Schlüsselenzyme beim Metabolismus von Phosphatidylinositolen und ist damit an Signaltransduktions- Mechanismen entscheidend beteiligt^{33,34}. Verschiedene Isoformen (PLC_{α,β,γ}) werden durch Tyrosin- Kinasen oder durch G-Proteine aktiviert. Die Enzyme der einzelnen Gruppen haben eine unterschiedliche Verbreitung, Regulation und Substratspezifität. Die aktivierte Phospholipase C spaltet z.B. Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat zu IP₃ und Diacylglycerol³⁵ (Phosphatidylinositole; siehe Abb. 11).

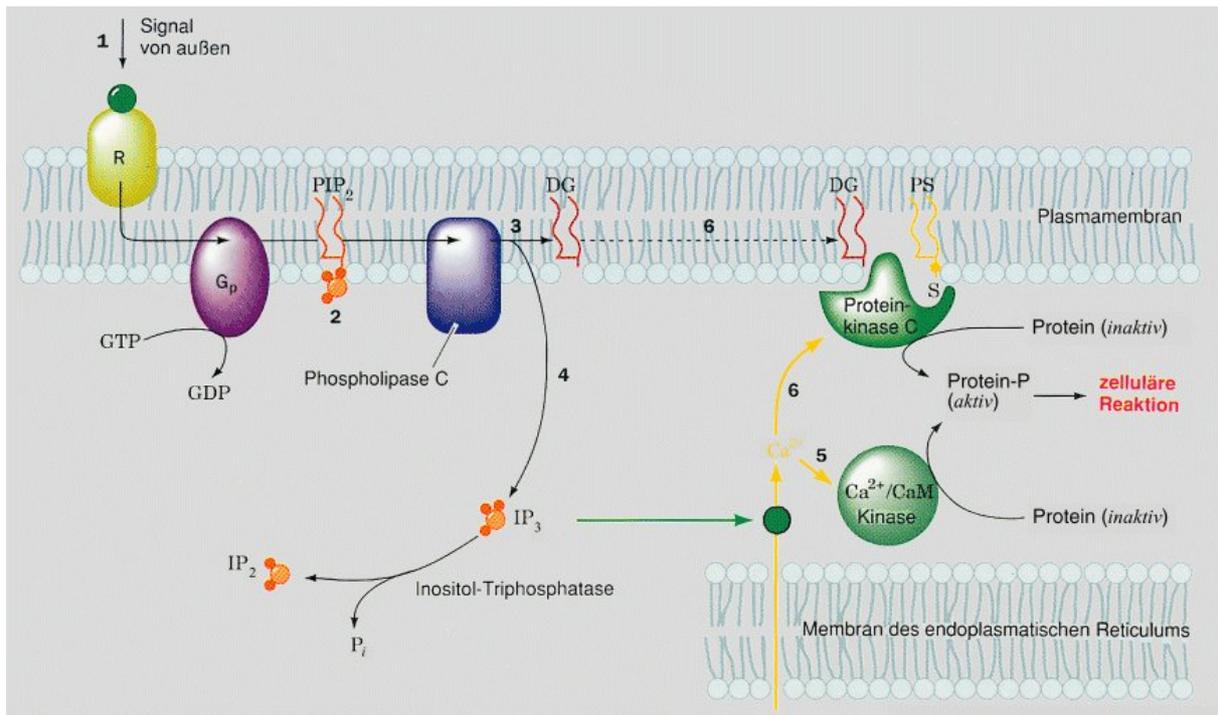


Abb. 11 Signaltransduktion an Zellmembranen³⁶ – second messengers

Wenn ein Agonist (1) an einen Oberflächenrezeptor R - meist Transmembranproteine - bindet, wird über das G-Protein die membrangebundene Phospholipase C aktiviert, die dann ihrerseits die Hydrolyse von PIP_2 (2) zu Inositoltriphosphat (IP_3) und Diacylglycerol (3) (DG oder DAG) katalysiert. Das wasserlösliche IP_3 sorgt für die Freisetzung von Ca^{2+} , das im endoplasmatischen Reticulum gespeichert ist (4). Dieses aktiviert dann über Calmodulin und seine Homologen weitere Vorgänge in der Zelle (5). Das unpolare DAG bleibt mit der Membran verbunden und aktiviert dort die Proteinkinase C, die für die Phosphorylierung zellulärer Proteine verantwortlich ist (6) und somit deren Aktivität beeinflusst³⁷.

1.5.5 Phospholipase D (PLD) EC3.1.4.3:

Phospholipasen D hydrolysieren bevorzugt das Membranphospholipid Phosphatidylcholin zu PA und Cholin. Aus diesen Reaktionsprodukten können wichtige intrazelluläre Botenstoffe oder extrazelluläre Signalmoleküle gebildet werden, welche ihrerseits auf spezifische Zielproteine wirken. So können aus PA durch die Aktivität einer PA- Phosphohydrolase und Phospholipase A₂ die beiden Botenstoffe DAG und Lysophosphatidsäure (LPA) gebildet werden^{38,39}. Während aus PA gebildetes DAG offensichtlich eine intrazelluläre Funktion^{40,41}

hat, kann LPA nach Ausschleusung aus der Zelle mit spezifischen LPA-GPCRs interagieren⁴². Das gebildete Cholin dient u.a. für die Biosynthese von Acetylcholin in Neuronen und kann weiter zu Phosphorylcholin umgewandelt werden, welches möglicherweise für die Zellproliferation von Bedeutung ist⁴³.

Aber auch PA selbst, das direkte PLD- Reaktionsprodukt, fungiert als intrazellulärer Botenstoff. Zahlreiche biologische Funktionen, die der PLD zugeschrieben werden, wie Regulation von Vesikeltransport, Sekretion, Reorganisation des Zytoskelettes und Mitogenese werden durch PA beeinflusst. Auf der Basis der Gene von Pflanzen und Hefen wurden bei Säugetieren die beiden PLD- Isoformen PLD1 und PLD2 identifiziert^{44,45}.

1.6 Etherlipide – PAF (Platelet Activating Factor)

Als spezielles Phospho- bzw. Etherlipid wurde 1970 – 1972 der **Platelet Activating Factor** (PAF) während immunologischer Studien gefunden^{46,47,48}. Die heute allgemein akzeptierte Strukturformel wurde von Hanahan^{49,50} 1980 aufgeklärt (Abb. 12). Seitdem sind in vielen Studien die vielfältigen biologischen Eigenschaften von PAF entdeckt worden⁵¹.

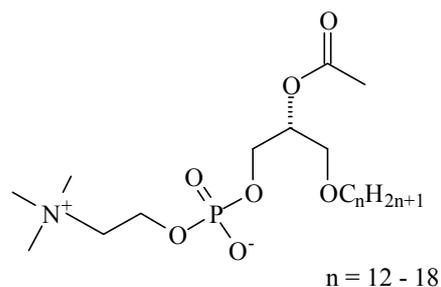


Abb. 12 Allgemeine Struktur von PAF (1-*O*-alkyl-2-acetyl-*sn*-glycero-3-phosphocholin)

So hat es sich gezeigt, dass PAF sowohl beim interzellularen Signaltransport als auch bei einer Vielzahl von pathophysiologischen Prozessen eine große Rolle spielt. Eine große Anzahl von Zelltypen und Geweben sind in der Lage PAF zu synthetisieren und nach Stimulation freizusetzen⁵², - und zusätzlich auch „biologische Antworten“ auf dieses Molekül zu zeigen. Einige der intrazellulären Reaktionen auf die Freisetzung von PAF sind die Aggregation von Thrombozyten, akute Entzündungen, Asthma und systemische Anaphylaxie,

durch Endotoxin und Immunfaktoren eingeleitete Schocks, Pankreatitis, erhöhte Gefäßpermeabilität, Vasokonstriktion, intrazelluläre Kalzium-Ionen-Akkumulation, Ödembildung und Leukozytenaktivierung und ist damit auch an postischämischen Zellschäden ursächlich beteiligt⁵³. Auch von traumatischen Auswirkungen auf den Gastrointestinaltrakt wurde berichtet⁵⁴, begleitet von septischen oder endotoxischen Schocks⁵⁵.

Die Biosynthese von PAF (Abb. 13) ist über zwei Wege (A und B) nachgewiesen:

A⁵⁶: Nach Stimulation wird durch PLA₂ der Fettsäureester der *sn*-2- Position hydrolysiert und das entstandene lyso-PAF durch eine Acetylhydrolase in PAF überführt. Ein weiterer Weg, der aber nicht in entzündeten Zellen festgestellt⁵⁷ worden ist unter B⁵⁸ dargestellt: Ausgehend von 1-O-Alkyl-2-lyso-*sn*-glycero-3-phosphat wird über weitere Acetylierung, Dephosphorylierung und Phosphorylcholin – Transfer PAF freigesetzt.

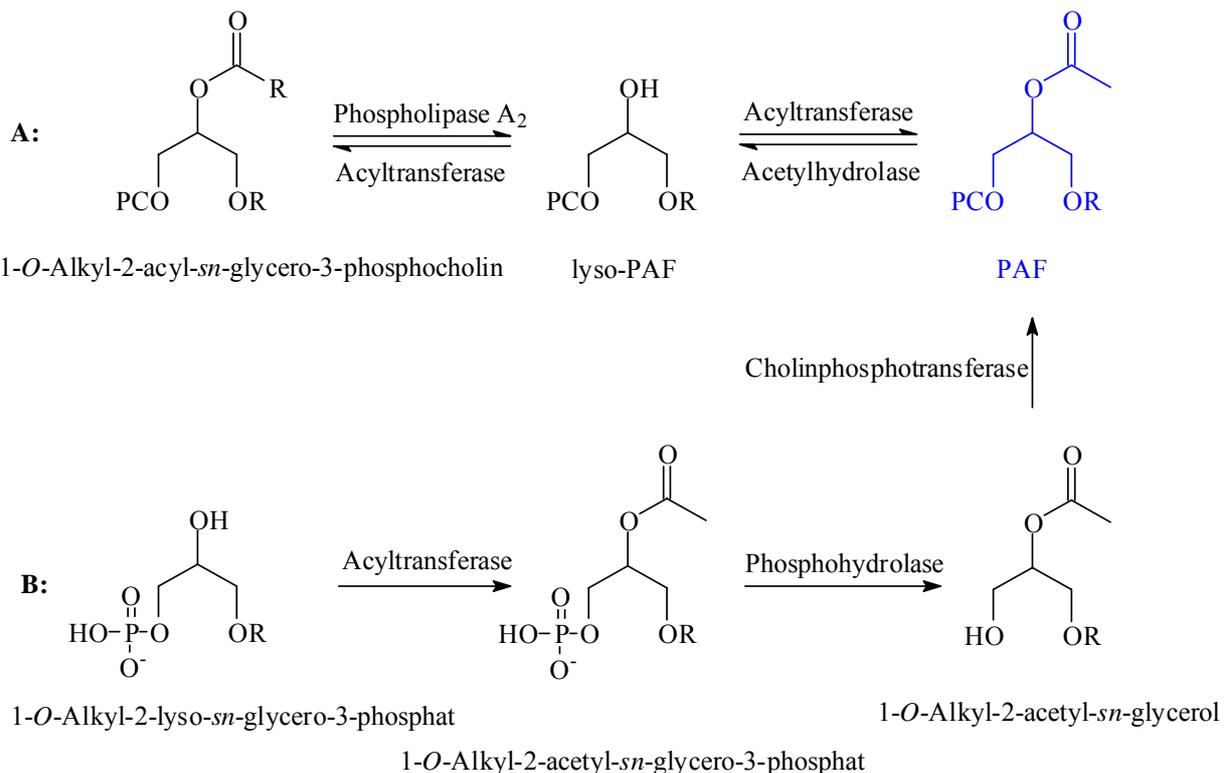


Abb. 13 PAF - Biosynthese und Abbau

Weitere Untersuchungen zeigten⁵⁹, dass es eine Reihe von spezifischen PAF Rezeptoren in verschiedensten Geweben gibt und diese Verbindung als Mediator für traumatische Antworten auf Zellen (cellular response) und Gewebe verantwortlich ist. Bei Studien an PAF Rezeptoren konnten diverse biochemische Effekte nachgewiesen werden. Neben der Expression von Protoonkogenen^{60,61,62,63}, die Aktivierung der Phospholipase C (PLC) und

damit verbundene Freisetzung von zwei wichtigen „second messengers“: Diacylglycerole (DAG) und Inositol-1,4,5-trisphosphat (IP₃). DAG sind verantwortlich für die Aktivierung der Protein Kinase C^{64,65} und für die Phosphorylierung verschiedener Substrate. IP₃ sind verantwortlich für eine Erhöhung der cytosolischen Ca²⁺ Konzentration^{66,67} und die damit direkt verbundene Aktivierung der PLA₂. Diese ist für die Freisetzung der Arachidonsäure aus den Phospholipiden verantwortlich und damit auch für die anschließenden Synthesen von Prostaglandinen, Thromboxanen und Leukotrienen (Abb. 10, Abb. 11).

Diese Erkenntnisse führten dazu, dass eine Reihe verwandter und analoger Verbindungen des PAF synthetisiert wurden, um entweder PAF Antagonisten oder PLA₂-, PLC- bzw. Protein Kinase C- Inhibitoren⁶⁸ zu erhalten.

So konnte bereits 1980 gezeigt werden, dass strukturell modifizierte 1-Alkylglycerophosphocholine, die in *sn*-2- Position hydrolyseresistente Substituenten tragen, cytotoxisch sind, bzw. Tumorzellen direkt zerstören⁶⁹.

Die Verbindung *rac*-1-*O*-Octadecyl-2-*O*-methyl-glycero-3-phosphocholin (ET-18-OCH₃ - Edelfosine) wurde als viel versprechende antitumorwirksame bzw. wachstumshemmende Substanz entdeckt und deren Wirksamkeit z.B. (isoliert oder liposomal⁷⁰) an MCF-7- (human breast carcinoma), A549 (human nonsmall cell lung carcinoma), HL-60 (human leukemia cell line) u.v.a. mit Erfolg untersucht^{71,72,73,74,75,76,77}. Hier konnte insbesondere eine Inhibierung zweier wichtiger Enzyme der Signaltransduktion, nämlich der PLC und der Protein Kinase C nachgewiesen werden⁷⁸. Auch strukturelle Anforderungen zur Produktoptimierung bzgl. der Induktion der Apoptose in HL-60 bzw. U937 Zellen, die durch strukturell sehr ähnliche Edelfosine Derivate realisiert wurden, wurden erforscht⁷⁹. Dabei zeigten beide Enantiomere des Edelfosins gleiche Wirkungen.

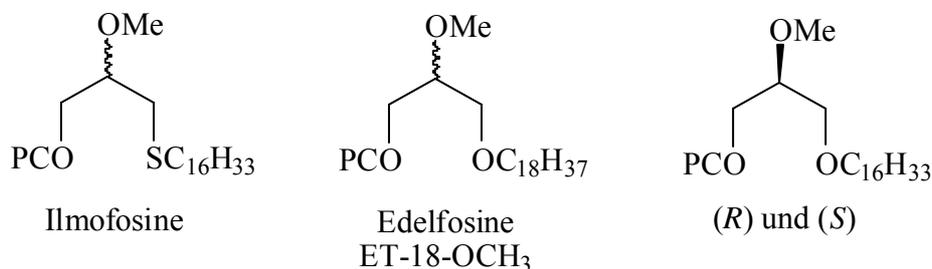


Abb. 14 Beispiele für PAF- Analoga mit antiproliferierender, antitumor- bzw. wachstums- inhibierender-, hämolytischer-, Apoptose- induzierender- oder cytotoxischer Wirkung

Als thioanaloge Verbindung wurde 1988 von einer Boehringer- Mannheim Gruppe (Herrmann et al.) die Verbindung Ilmofosin (BM 41.440) gefunden, deren antiproliferierende

bzw. cytotoxische Wirkung festgestellt^{80,81,82} und in klinischen Studien getestet⁸³. Aktuell befindet sich dieser Wirkstoff als Chemotherapeutikum in der klinischen Phase I+II⁸⁴ und wird dabei pharmakokinetisch untersucht.

Von Bittman et al.^{85,86} wurde das Sauerstoffanalogon des Ilmofosins bzw. das C-16-Analogon des Edelfosins enantioselektiv synthetisiert - mit einer asymmetrischen Hydroborierung eines prochiralen Alkens als Schlüsselschritt - und an mehreren Krebszell-Linien getestet (sehr cytotoxisch gegen MCF-7, Inhibition der A549 Proliferation). Einen signifikanten Einfluss der Chiralität auf die cytotoxischen Eigenschaften konnte aber auch hier nicht festgestellt werden.

Nachdem im Jahre 1981 eine Röntgenstruktur des aktiven Zentrums der PLA₂ aus Schweinepankreas publiziert⁸⁷ wurde, synthetisierte Golec et. al.⁸⁸ ebenfalls eine Bibliothek racemischer Etherlipidanaloga (siehe auch Abb. 59, Seite 68) als potentielle Phospholipase A₂-Inhibitoren.

2 Ziel der Arbeit

In unserem Arbeitskreis haben enantioselektive Synthesen carba-analoger Triglyceride, Phospholipide und Etherlipide Tradition: So befassten sich bereits M. Berger 1993¹¹⁸, B. Jakob 1992 bzw. 1997^{89,90}, P. Andersch 1995⁹¹, und H. Peters 1997¹⁴⁰ mit diesen Themen. Im Rahmen dieser Arbeit sollten die dort in Ansätzen entwickelten Methodologien und Synthesen vervollständigt werden und im Sinne von Synthesen definierter Zielmoleküle weiter entwickelt werden.

Ein Ziel dieser Arbeit ist die Synthese möglicher Phospholipase A₂ Inhibitoren bzw. PAF-Antagonisten. Die Substitution eines sp³ Sauerstoffes durch einen sp³ Kohlenstoff in der 2-Position soll Hydrolyse verhindern, das Vorhandensein aller übrigen strukturellen Merkmale könnte so zu einer kompetitiven oder irreversiblen Inhibierung durch Anlagerung des Substrates in der Bindungstasche dieser Enzyme führen. Daher erschien uns die Synthese enantiomerenreiner, *sn*-2- carba-analoger Phospholipide, insbesondere von Analoga des Phosphatidylcholins, interessant. Die allgemeine Struktur der Zielmoleküle ist in Abb. 15 dargestellt. Der Pfeil deutet auf den sp³ Kohlenstoff. Im Hinblick auf geplante Untersuchungen der biologischen Aktivitäten (pharmakologische- bzw. enzymatische-) sollten sowohl die natürlichen (*R*)- wie auch die nicht-natürlichen (*S*)- konfigurierten Moleküle dargestellt werden.

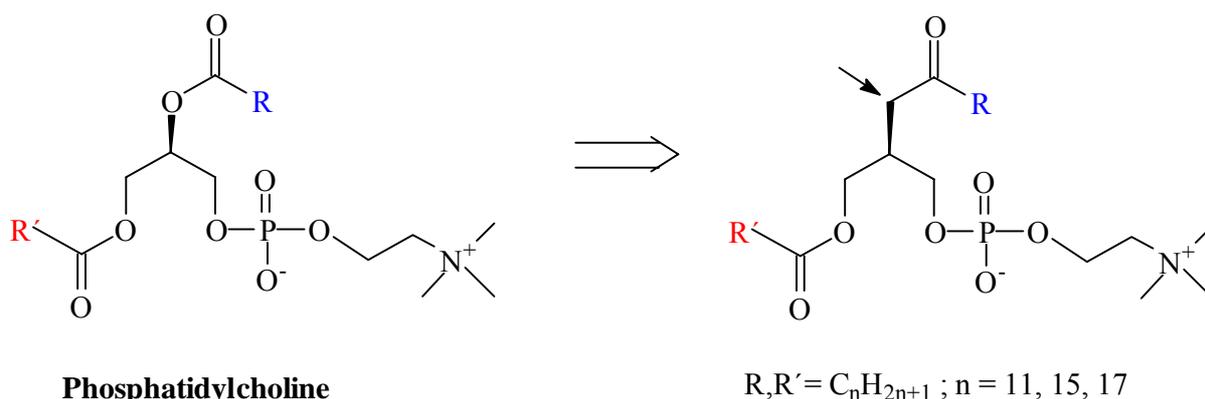


Abb. 15 Zielstrukturen der *sn*-2- carba-analogen Phospholipide - allgemein

Ein weiteres Ziel war die Synthese enantiomerenreiner *sn*-2- carba-analoger Etherlipide: Aufgrund der biologischen Aktivität von PAF selbst und der Antitumorwirkung einiger PAF-Analoga (Kap.1.6) sollten auch hier einige Derivate beider enantiomerer Reihen synthetisiert werden (siehe Abb. 16).

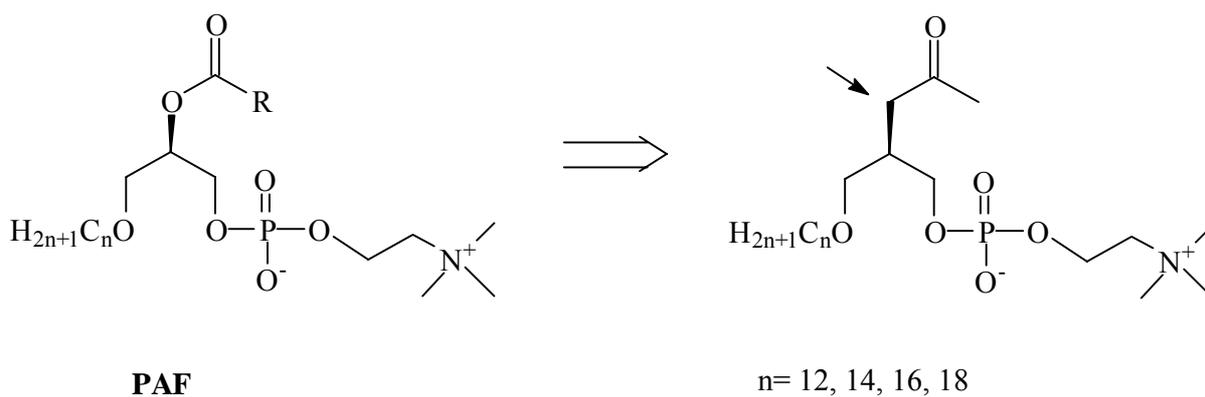


Abb. 16 Zielstrukturen der *sn*-2- carba-analogen Etherlipide/ PAF Analoga

Drittes Hauptziel dieser Arbeiten war schließlich die Bestimmung der absoluten Konfiguration aller synthetisierten Titelverbindungen.

3 Durchführung

3.1 Synthese carba-analoger Phospholipide

3.1.1 Retrosynthetische Analysen und Synthesestrategien

3.1.1.1 Bekannte Syntheserouten

3.1.1.1.1 Carba-analoge Triglyceride über Mannich Reaktion

M. Berger¹¹⁸ entwickelte in seiner Dissertation eine Methode zur Herstellung von carba-analogen Triglyceriden, bei denen der sp^3 Sauerstoff in der *sn*-2- Position durch einen sp^3 Kohlenstoff ausgetauscht wurde (Berger M., et al. 1993, 1994; Abb. 17).

Dabei wird ein aliphatischer Aldehyd im Sinne einer Mannich Reaktion durch Umsetzung mit Me_2NH/CH_2O in den entsprechenden α,β - ungesättigten Aldehyd überführt. Reduktion mit Natriumborhydrid zum Alkohol, gefolgt von einer Halogenierung mit $PBr_3/Pyridin$ liefert 2-alkylsubstituierte Allylbromide. Malonestersynthese und anschließende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid (LAH) liefert das entsprechende 2-alkenylsubstituierte Propan-1,3-diol. Durch Acylierung der Hydroxygruppen und oxidativer Spaltung der olefinischen Doppelbindung wird das entsprechende carba-analoge Triglycerid erhalten (Abb. 17).

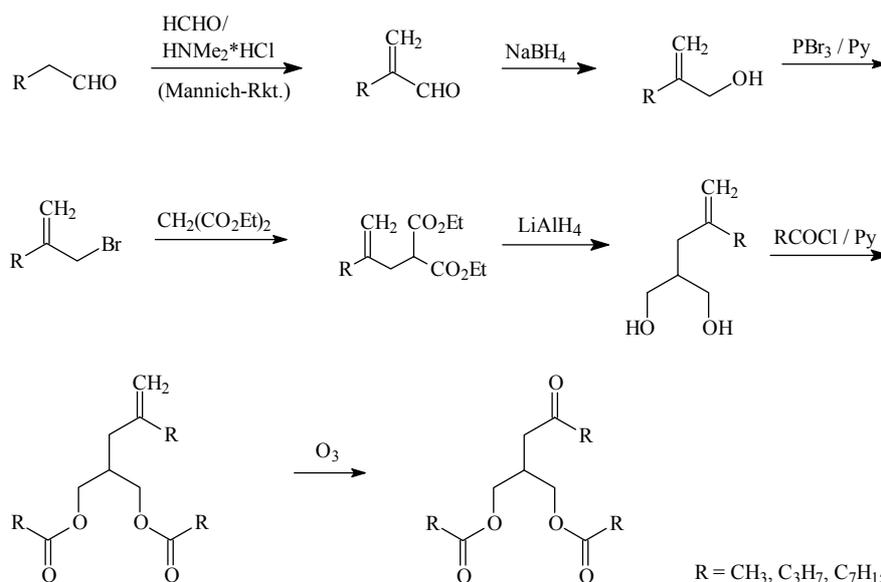


Abb. 17 Synthese *sn*-2 carba-analoger Triglyceride - Mannich Route nach M. Berger et. al. (1993, 1994)

3.1.1.1.2 Synthese carba-analoger Phospholipide- erste Beispiele

Die ersten Synthesen carba-analoger Phospholipide mit hohen Enantiomerenreinheiten gelang B. Jakob¹¹⁷ (1998) (Abb. 18).

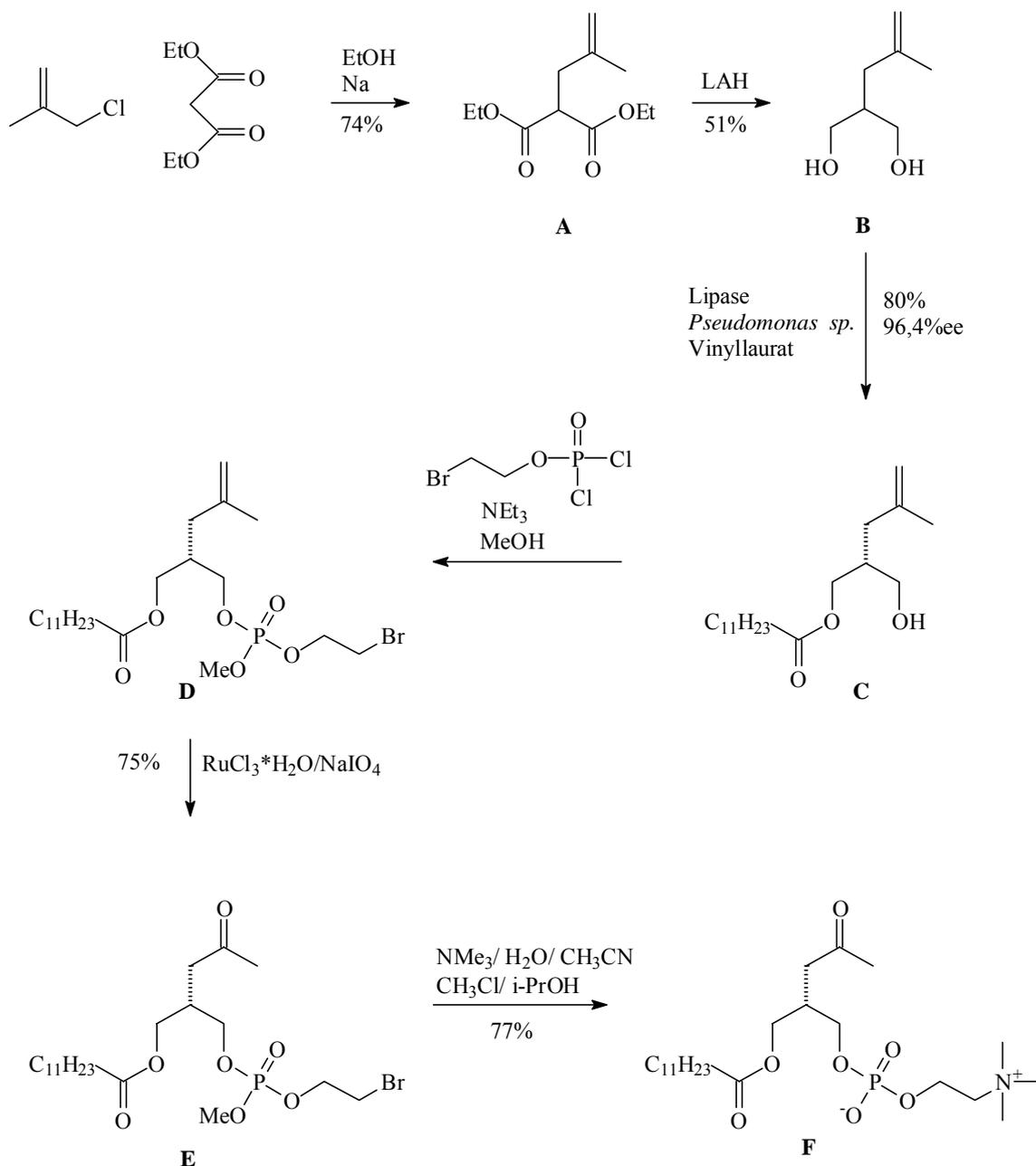


Abb. 18 Carba-analoge Phospholipide nach B. Jakob¹¹⁷ (1998)

Alkylierung von Diethylmalonat mit kommerziell verfügbarem Methallylchlorid lieferte den monosubstituierten Malonester **A**, der danach mit LAH zum achiralen Baustein 2-Methallyl-1,3-Propandiol **B** reduziert wurde. In Gegenwart der Lipase aus *Pseudomonas species* und unter Verwendung von Vinyl Laurat als Acyldonor gelang die enzymatische Acylierung von **B** in hohen chemischen (80%) und optischen Ausbeuten (96%ee).

C wurde anschließend mit Dichlorphosphorsäure-2-bromethylester und Methanol in Gegenwart von Triethylamin zu **D** umgesetzt. Anschließend oxidative Spaltung der Doppelbindung in Gegenwart von RuCl_3 und NaIO_4 im Sinne einer *Lemieux - von Rudloff-Oxidation*⁹² bzw. nach *Shing*^{93,94} (Alternative zur Ozonolyse) führte zu **E**. Dessen Behandlung mit Trimethylamin unter Druck lieferte das carba-analoge, (*S*)- konfigurierte Phospholipid **F**.

3.1.1.2 Analyse und Diskussion der bekannten Syntheserouten

Zentrales Problem bei der Synthese *sn*-2- carba-analoger Phospho- bzw. Etherlipide ist die Notwendigkeit, die Carbonylgruppe auf irgendeine Art und Weise zu „maskieren“, da sonst die resultierenden γ - Hydroxyketone im Gleichgewicht mit den entsprechenden Hemiketalen vorliegen (vergl. Abb. 19). Daher wurde von B. Jakob die enzymatische Differenzierung an der „*exo*-Methylen“ Verbindung **B** durchgeführt und die Carbonylgruppe erst zum Schluss der Synthese regeneriert bzw. freigesetzt (vergl. Abb. 18).

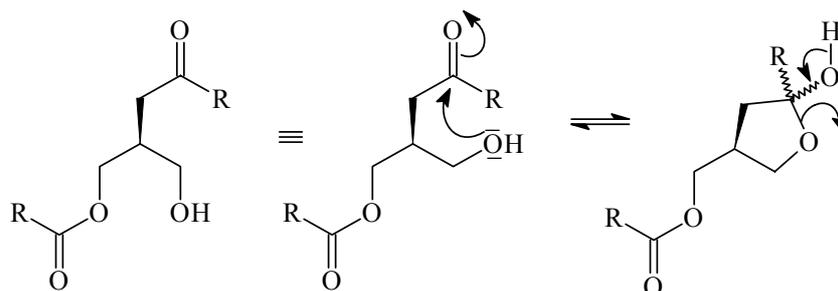


Abb. 19 Lactolbildung bei carba-analogen Diglyceriden

Hervorzuheben ist dagegen die einfache und effektive enzymatische Differenzierung des achiralen- Diols **B** (Abb. 18), die mit hoher Enantioselektivität und hoher chemischer Ausbeute abläuft. Die Einführung der Phosphocholin Gruppe gelang ebenfalls mit hohen Ausbeuten und scheint daher ein geeigneter Weg zur Synthese dieser Phospholipide zu sein. Die Syntheseroute nach B. Jakob lieferte allerdings nur ein spezielles (*S*)- konfiguriertes Phospholipid. Die Synthese des (*R*)- Enantiomeren blieb dagegen offen.

Ziel musste es also sein, zunächst eine effektive Route zur Einführung beliebiger Substituenten in die *sn*-2- Position zu entwickeln.

Einen Lösungsansatz bietet hier der Weg nach M. Berger (Abb. 17). Hierbei wird das wichtige Zwischenprodukt - das achirale, *sn*-2- substituierte 1,3-Diol - in 5 Stufen über eine lineare Synthese erhalten.

3.1.1.3 Retrosynthetische Analyse der Zielmoleküle

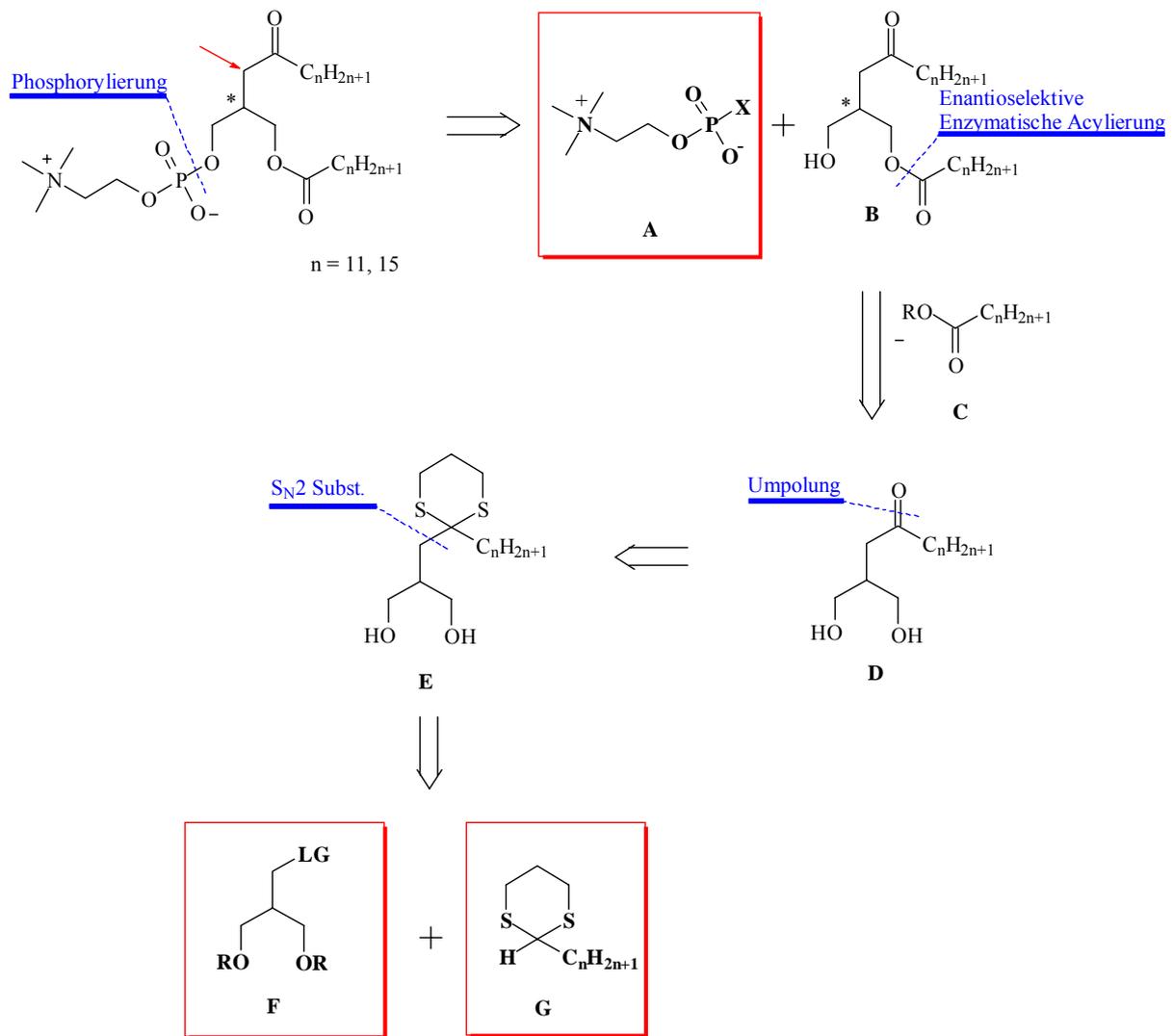


Abb. 20 Retrosynthese *sn*-2- carba-analoger Phospholipide

Abspaltung der Phosphocholin- Kopfgruppe **A** in Abb. 20 führt zu einem enantiomerenreinen, carba-analogen *sn*-2- Diglycerid **B**, welches über enantioselektive, enzymatische Acylierung mit dem achiralen 1,3-Diol **D** korreliert werden kann. Die notwendige Maskierung der Carbonylgruppe kann im Sinne einer Corey- Seebach- Umpolung^{95,96,97} auf elegante Weise über eine 1,3-Dithian- Funktionalität erfolgen, die zum Einen als Schutzgruppe dient und zum Anderen beliebige Fettaldehyde in nucleophile Bausteine **G** überführt, die wiederum im Sinne einer klassischen $\text{S}_{\text{N}}2$ Substitution mit dem geschützten *sn*-2- carba-analogen- 1,3-Diol **F** kombiniert werden können. Dabei ist **F** ganz klar der zentrale Synthesebaustein, - das Glycerid – Grundgerüst.

3.1.2 Synthese des zentralen Synthesebausteines F

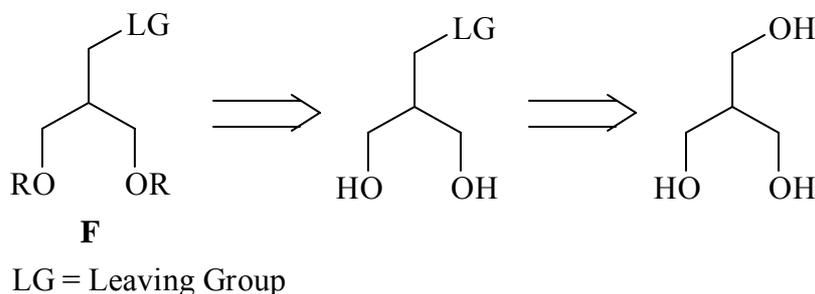


Abb. 21 Retrosynthese des Synthesebausteins F

Der Synthesebaustein **F** (Abb. 20) lässt sich retrosynthetisch auf ein in der 2-Position alkylsubstituiertes 1,3-Diol zurückführen, welches wiederum mit Tris-(hydroxymethyl)methan korreliert werden kann (Abb. 21). Letztes ist zwar kommerziell erhältlich, aber nur in kleinen Mengen und für einen sehr hohen Preis.

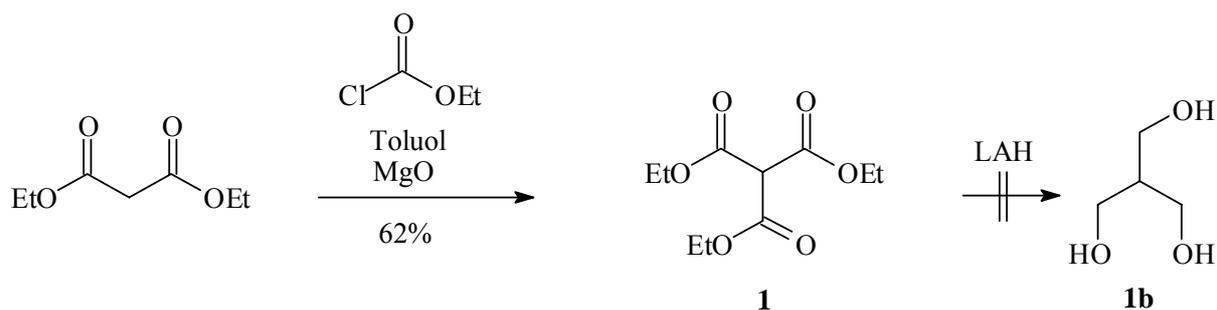


Abb. 22 Versuch zur Synthese von Tris-(hydroxymethyl)methan

Zunächst wurde daher versucht, Tris-(hydroxymethyl)methan in einer zweistufigen Synthese (Abb. 22) zugänglich zu machen. Die Mono-Alkylierung von Diethylmalonat mit Chlorameisensäureethylester⁹⁸ in Gegenwart von MgO in Toluol lieferte zwar den Methantricarbonsäureethylester **1** in einer isolierten Ausbeute von 62%. Leider gelang die anschließende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid (LAH) in Diethylether nicht. Es entstanden wiederholt Produktgemische, in denen **1b** nicht in präparativ interessanten Mengen nachweisbar war.

Auf der Basis früherer Arbeiten von M. Berger⁹⁹ konnte schließlich eine optimale Syntheseroute erarbeitet werden (Abb. 23):

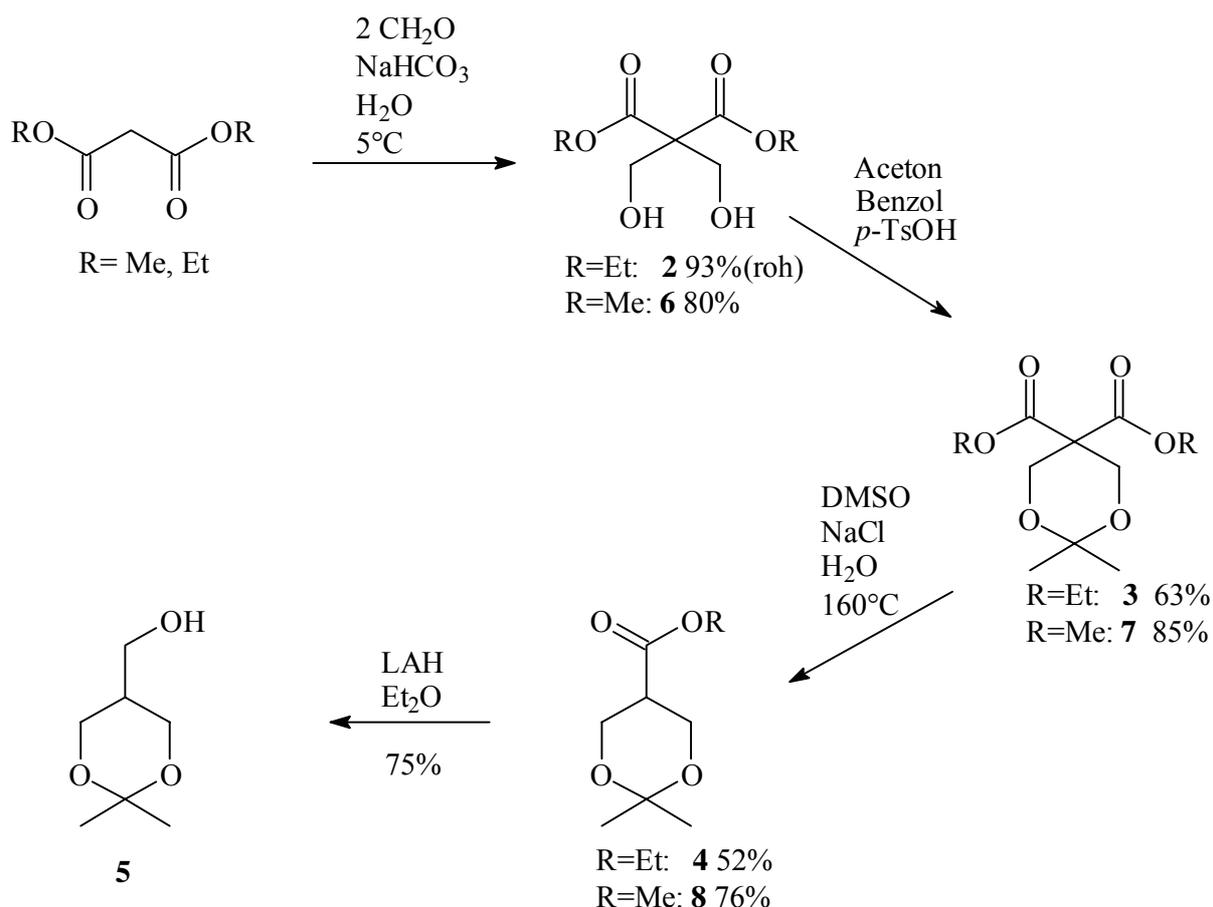


Abb. 23 Synthese des zentralen Bausteines **5**

Dazu wurde zunächst Diethylmalonat¹⁰⁰ bzw. Dimethylmalonat¹⁰¹ mit zwei Äquivalenten Formaldehyd in Gegenwart von NaHCO₃ bei 5°C umgesetzt. Nach erschöpfender Extraktion der wässrigen Phase mit Ethylacetat und anschließender Entfernung des Lösungsmittels kristallisierten die Produkte **2** bzw. **6** am Ölpumpenvakuum. Während die Aufreinigung von **2** durch das amphiphile Verhalten so erschwert wurde, so dass es nur als Rohprodukt erhalten werden konnte, war es möglich, **6** durch Waschen der rhombischen Kristalle mit Diethylether sehr rein zu erhalten.

Unter saurer Katalyse wurden anschließend die 1,3-Diole **2** bzw. **6** als Acetonide geschützt und die so erhaltenen Produkte **3** bzw. **7** in Ausbeuten (nach Vakuumdestillation) von 63% bzw. 85% erhalten. Die anschließende Decarboxylierung nach Krapcho^{102,103} in DMSO bei 160°C in Gegenwart von NaCl führte bei Verbindung **4** zu nur mäßigen Ausbeuten von 52%. Wenig erfreulich war auch die lange Reaktionszeit von bis zu 72h, während der eine CO₂ Entwicklung festzustellen war.

Deutlich kürzere Reaktionszeiten von max. 12h zeigte dagegen der Methylester **7** (vergl. McMurry, 1976¹⁰⁴) aus dem **8** in 76% Ausbeute erhalten werden konnte. Reduktion der Esterfunktion von **4** bzw. **8** erfolgte mit LAH in Ether. Zur Aufarbeitung wurde die Methode

nach *Micovic und Mihailowic*¹⁰⁵ gewählt, wobei Alkyloxyaluminat durch dosierte Zugabe von 2N NaOH in kristallines Al(OH)₃ überführt wurden. Letzteres wurde durch einfache Filtration über Glasfritten abgetrennt. Nach Vakuumdestillation erhielt man so das als Acetonid geschützte Tris- (hydroxymethyl)methan (**5**) in 75% Ausbeute.

Für die oben beschriebenen Synthesesequenzen ergibt sich eine Gesamtausbeute von **5** nach 4 Stufen von ca. 23% ausgehend von Diethylmalonat und von 39% ausgehend von Dimethylmalonat. **5** ist damit in nahezu beliebigen Mengen schnell und einfach zugänglich.

Im nächsten Schritt – und basierend auf der retrosynthetischen Synthese (Abb. 20) - mußte die Hydroxyfunktion von **5** in eine gute Abgangsgruppe überführt werden. Nur so entsteht ein Elektrophil welches mit Verbindungen **G** (Abb. 20, Seite 36) zur Reaktion gebracht werden kann.

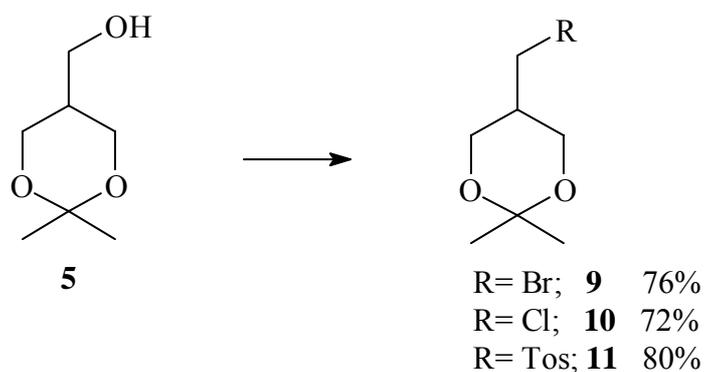


Abb. 24 Überführung der Hydroxygruppe von **5** in geeignete Abgangsgruppen

Zur Vorbereitung dieser Folgereaktionen wurde die Hydroxygruppe von **5** in drei unterschiedliche Funktionalitäten überführt (Abb. 24).

Die Überführung in die Halogenide **9** (R= Br) und **10** (R= Cl) gelang mit Tetrabromkohlenstoff bzw. Tetrachlorkohlenstoff in Gegenwart von Triphenylphosphin. Bei der Chlorierung wurde das Reagenz auch gleichzeitig als Lösungsmittel eingesetzt, bei der Bromierung wurde CH₂Cl₂ als Lösungsmittel verwendet. Die Überführung in das Tosylat **11** (R= Tos)¹⁰⁶, gelang in Pyridin unter Verwendung von *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (*p*-TsCl) in Ausbeuten um 80%. Leider erwies sich **11** als nicht lagerstabil und zersetzte sich nach ca. 4 Wochen bei Raumtemperatur im geschlossenen Gefäß. Da **10** a) in Vorversuchen mit Nucleophilen vom Typ **G** (Abb. 20) die höchsten Ausbeuten lieferte, b) sich als sehr lagerstabil erwies und c) atomökonomische Vorteile gegenüber **9** (28% Gew. Anteil am Produktgemisch bei 100% Umsatz) aufweist, wurde **10** für alle weiteren Synthesen eingesetzt.

3.1.3 Synthese der Bausteine G

Zur Einführung beliebiger Fettsäurereste in die *sn*-2- Position der Phospholipide, sollten entsprechende Alkanale gemäß einer Seebach'schen Umpolung in die korrespondierenden 1,3- Dithiane überführt werden. Diese sollten dann mit den Verbindungen **9** - **11** umgesetzt werden.

3.1.3.1 Synthese von 2-Undecyl-1,3-dithian (12)

Dodecanal ist kommerziell verfügbar und wurde in Dichlormethan mit 1,3-Propandithiol in Gegenwart von BF₃-Etherat¹⁰⁷ bei 0°C zu **12** umgesetzt (Abb. 25). Um eine quantitative Umsetzung des Aldehyds zu erreichen, wurde 1,3-Propandithiol in ca. 5%igem Überschuss eingesetzt. Die anschließende Trennung des Produktes **12** vom überschüssigen „Dithiol“ gelang durch eine „Filtration“ über Kieselgel mit sehr unpolaren Laufmitteln. In diesem Fall wurde eine Mischung von *n*-Hexan: Essigsäureethylester im Verhältnis 25:1 als mobile Phase verwendet.

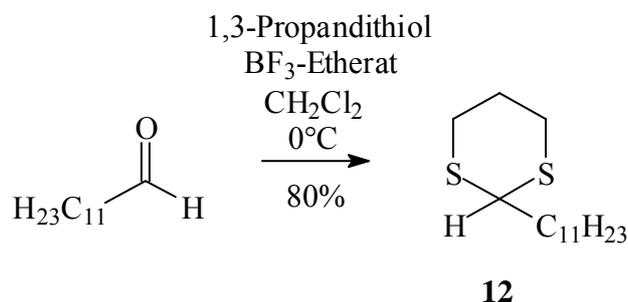


Abb. 25 Darstellung von 2-Undecyl-1,3-dithian (**12**)

Erhalten wurde **12** als farbloser Feststoff mit einem Schmp. von 27– 29°C in Ausbeuten um 85-95%.

3.1.3.2 Synthese von 2-Pentadecyl-1,3-dithian (14)

Längerkettige bzw. nicht kommerziell verfügbare Alkanale müssen zunächst aus den entsprechenden Alkanolen dargestellt werden (Abb. 26).

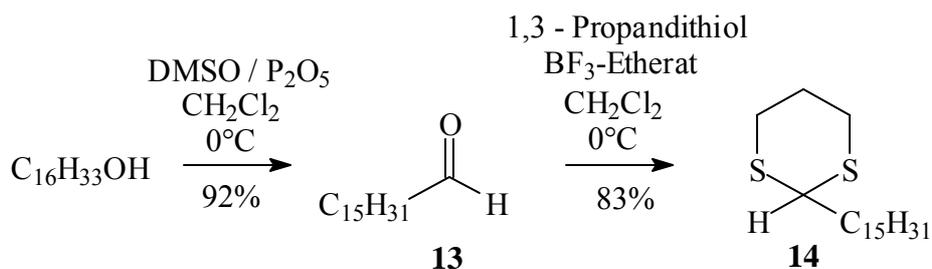


Abb. 26 Darstellung von 2- Pentadecyl-1,3-dithian (**14**)

Dazu wurde zunächst *n*-Hexadecanol in Anlehnung an eine *Swern*- Oxidation^{108,109} in *n*-Hexanal (**13**) überführt. Vorteilhafterweise kann mit dieser Methode die Oxidation bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Langkettige *n*-Alkanole neigen nämlich dazu, bei Temperaturen kleiner als -5°C in dem verwendeten Lösungsmittel auszukristallisieren. DMSO wird bei dieser Variante von P_2O_5 aktiviert.

Die Überführung des so erhaltenen Aldehyds **13** in 2-Pentadecyl-1,3-dithian (**14**) erfolgte analog der Synthese von **12**.

3.1.4 Darstellung von Baustein E

Die in Kap. 3.1.2 und Kap. 3.1.3 erfolgreich dargestellten Bausteine **F** und **G** sollten jetzt zu Baustein **E** verknüpft werden (Abb. 27, vergl. Abb. 20).

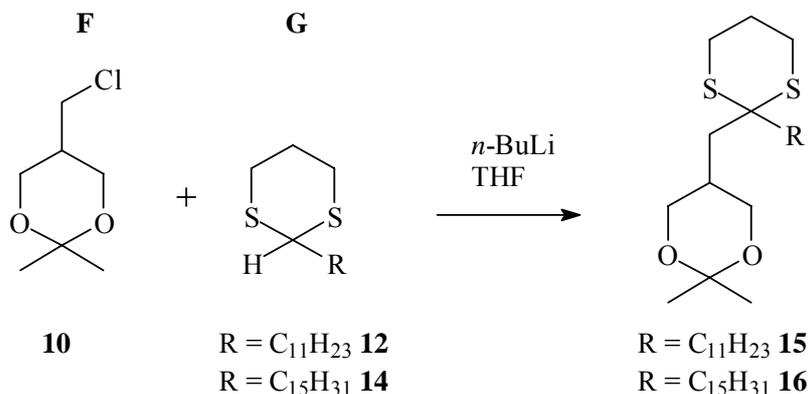


Abb. 27 Verknüpfung der Bausteine **F** und **G**

Dazu sollte gemäß der Seebach'schen Vorgehensweise¹¹⁰ **G** zunächst in Gegenwart von *n*-BuLi deprotoniert werden und die Carbanionen anschließend mit Baustein **F** (also Verbindung **10**) zur Reaktion gebracht werden.

3.1.4.1 Metallierung von 1,3- Dithianen

Anfängliche Schwierigkeiten in der Reaktionsführung, die zunächst sehr variable Ausbeuten lieferte - bis hin zu fehlendem Umsatz, machten eine detaillierte Untersuchung der Reaktionsparameter erforderlich (Abb. 28):

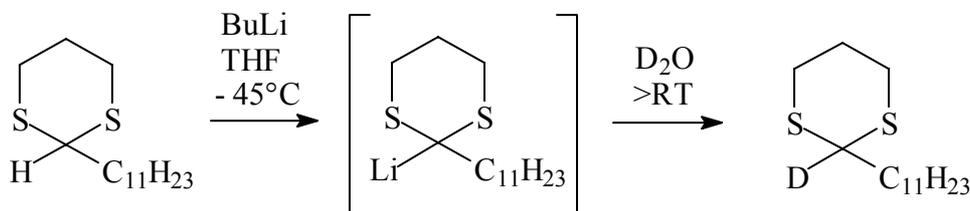


Abb. 28 Untersuchung der Metallierungsgeschwindigkeit nach D. Seebach¹¹⁰

Zur Bestimmung der Deprotonierungsgeschwindigkeit bzw. Grad der Metallierung wurden Lösungen von 2-Undecyl-1,3-dithian (**12**) in THF bei -45°C gerührt. Dazu wurde *n*-Butyllithium (1,6 M in Hexan) in 5% stöchiometrischen Überschuss langsam unter Rühren zugetropft (Abb. 28). Eine Abkühlung auf tiefere Temperaturen, die üblicherweise für diesen Reaktionstyp bei ca. -80°C liegen, war nicht möglich, da schon bei einer Konzentration von ca. 0,5 mol/l (3,00g auf 20ml THF) eine „Erstarrung“ der flüssigen Phase bei ca. -50 bis -55°C beobachtet wurde. Nach definierten Zeiten wurden Aliquote entnommen und mit D_2O versetzt. Nach Erwärmen der Flüssigkeit auf Raumtemperatur wurde die „wässrige“ Phase mit trockenem Ether extrahiert, eingengt, der erhaltenen Rückstand am Ölpumpenvakuum getrocknet und dann mittels ^1H NMR untersucht.

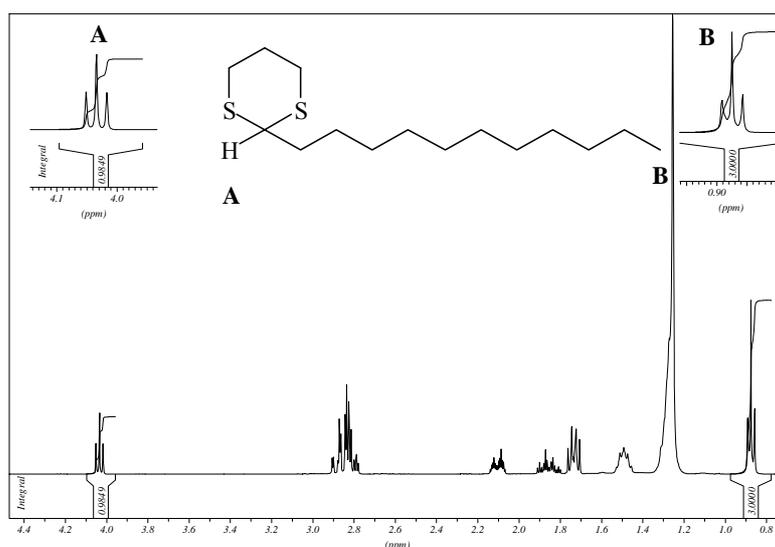


Abb. 29 ^1H NMR Spektrum von 2-Undecyl-1,3-dithian (**12**), - Deuteriumaustausch ($t = 0$)

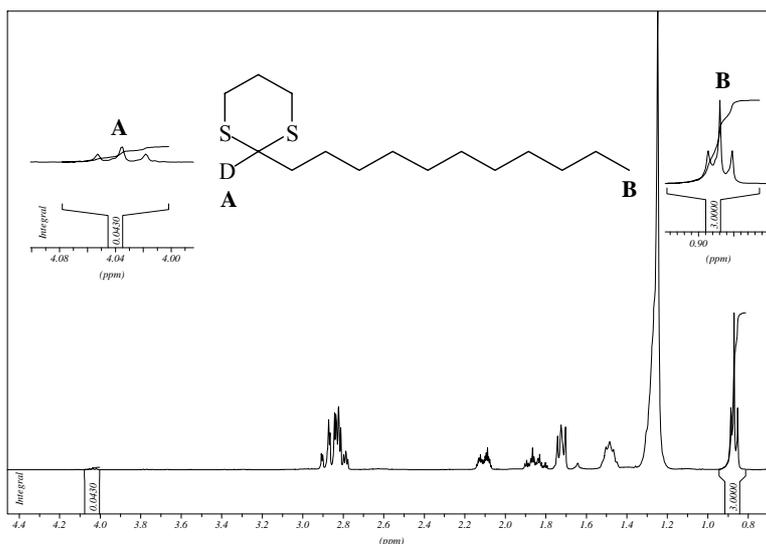


Abb. 30 ^1H NMR Spektrum von 2-Undecyl-1,3-dithian (**12**) - Deuteriumaustausch ($t = 24\text{h}$)

Zur Bestimmung der Zeitabhängigkeit wurden Proben nach 60-, 90-, 120-, 150 min, 24h sowie 48h nach obigem Schema aufgearbeitet und von den so erhaltenen Produkten jeweils ^1H -NMR Spektren aufgenommen und ausgewertet (Abb. 29; Abb. 30). Dabei wurden die Integrale des Triplets bei 4,1 ppm - A -, das dem Proton in der 2- Position des 1,3-Dithians zuzuordnen ist, in Relation zu dem Integral B, der als „NMR- Sonde“ ausgewählten Methylgruppe bei 0,87ppm, gesetzt. Daraus resultierte der Metallierungsgrad (Mg) = Deprotonierungsgrad (Tabelle 1). Dieser errechnet sich aus $\text{Mg} = (1 - (\text{Integral bei } 4,1\text{ppm})) \times 100$. Der Integrationsfehler wurde mit $\pm 4\%$ angenommen.

Zeit	Mg
60 min	73 %
90 min	84%
120 min	86%
150 min	86%
24 h	96%
48 h	96%

Tabelle 1 Metallierungsgrad von 2-Undecyl-1,3-dithian (**12**) in Gegenwart von n -Buli in THF - Zeitabhängigkeit

Zur Vollständigkeit sollte hier noch erwähnt werden, dass die Proben bei 24h und 48h nicht mehr bei -45°C, sondern bei -35°C im Tiefkühlschrank gelagert wurden. Generell erwiesen sich Lösungen, die 2-Lithio-1,3-Dithiane enthielten, über Wochen unter diesen Bedingungen als lagerstabil.

3.1.4.2 Umsetzung der lithiierten Dithiane 12 und 14 mit 10 – weitere Optimierungen

Die Ergebnisse aus Abschn. 3.1.4.1 zeigten, dass nach ca. 3-4h Reaktionszeit bei -45°C die Deprotonierung von **12** in Gegenwart von *n*-BuLi nahezu quantitativ erfolgt war. Trotzdem wurden bei den Umsetzungen mit 5-(Chlormethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan (**10**) zunächst immer noch geringe oder variable Ausbeuten beobachtet. Schließlich gelang es durch „Trocknung“ von **10** über P₂O₅ die Ausbeuten der Reaktion deutlich auf ca. 70% zu verbessern.

Zugabe von HMPT oder alternativ DMPU zur Reaktionslösung - typische Cosolvenzien¹¹¹ für diesen Reaktionstyp, die Ionen- Komplexe¹¹² in Lösung stabilisieren - konnten dann aber die Ausbeuten nicht weiter erhöhen.

Die Deprotonierung von 2-Pentadecyl-1,3-dithian (**14**) durch Zugabe von vorgekühltem *n*-BuLi in THF gelang bei -25°C - unterhalb dieser Temperatur neigte die Reaktionslösung ebenfalls zur Erstarrung (s. Abschn. 3.1.4.1).

Auf diese Weise wurden die Acetonid geschützten 2-alkylsubstituierten-1,3-diole **15** bzw. **16**, (vergl. Abb. 27) in akzeptablen Ausbeuten von 67% bzw. 71% erhalten.

3.1.4.3 Abspaltung der Ketalschutzgruppe in 15 und 16

Die Freisetzung der 1,3-Diole **17** und **18** aus den (Acetonid-) geschützten Derivaten **15** und **16** erfolgte bei Raumtemperatur in Ethanol (ca. 96%ig) und in Gegenwart katalytischer Mengen an *p*-TsOH (Abb. 31). Die Reaktionsdauer betrug üblicherweise 8-12h. Das Ende der Reaktion wurde mittels DC ermittelt. Die Verwendung von verdünnten Mineralsäuren z.B. 1 N HCl in THF 1:1¹¹³, in deren Gegenwart viel kürzere Reaktionszeiten zu beobachten waren, lieferten allerdings beträchtliche Mengen an Nebenprodukten.

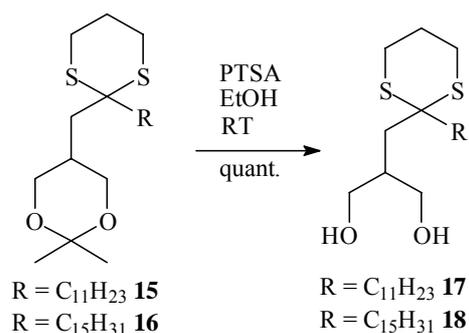


Abb. 31 Freisetzung der *sn*-2- carba-analogen Glycero-1,3-diole **17** und **18**

3.1.5 2- Alkylsubstituierte- 1,3- diole **17** und **18** – Spektroskopische Charakterisierung

Wie für **17** exemplarisch gezeigt, findet man im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum (Abb. 32) bei $\delta = 0,88$ ppm das Triplet der endständigen Methylgruppe der Alkylkette mit einem Integral von 3 Protonen und einer typischen $^{14}J_{(\text{H,H})}$ Kopplungskonstanten von ca. 7,5Hz. Weitere 16 Wasserstoffe der Alkylkette sind dem Signal bei $\delta = 1,27$ ppm zuzuordnen. Zwischen $\delta = 1,87$ ppm bis $\delta = 1,92$ ppm findet man überlagerte Signale der Protonen in den Positionen 3, 4 und 6. Das Wasserstoffatom des tertiären Kohlenstoffatoms 7 sieht man isoliert bei $\delta = 2,08$ ppm als Multiplett, die 4 Protonen der Methylengruppen neben den Schwefelatomen des 1,3-Dithianringes (Position 5) bei $\delta = 2,83$ ppm, die beiden Wasserstoffe der Alkoholfunktionen als breites Signal bei $\delta = 2,87$ ppm, die diastereotopen Protonen der Methylengruppen 8 sieht man als zwei Multipletts. Sie erscheinen als AB Teil eines ABX Spinsystemes bei $\delta = 3,74$ ppm und $\delta = 3,85$ ppm. Eindeutige Zuordnungen der Signale und damit die Bestätigung der Struktur gelangen nur durch zusätzliche $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ COSY bzw. $^1\text{H-}^1\text{H}$ COSY und DEPT135 Messungen.

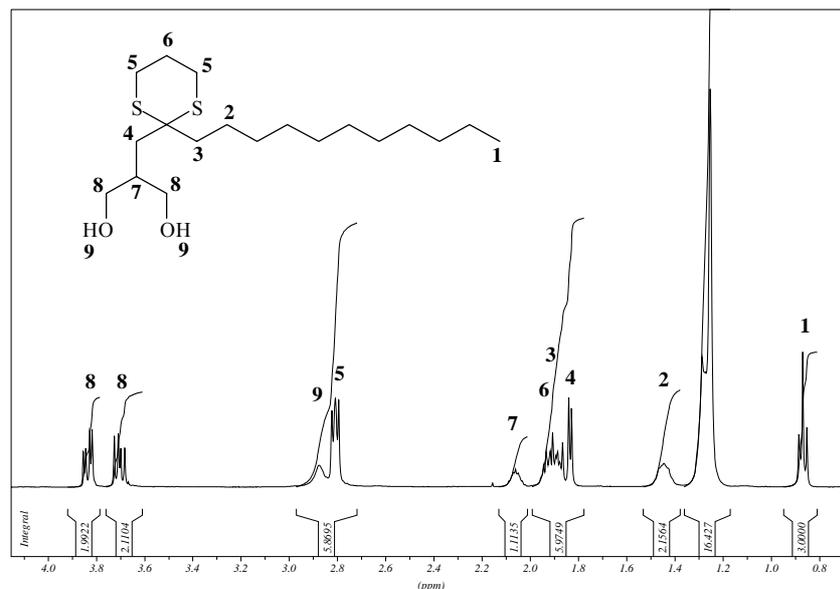


Abb. 32 ¹H- NMR Spektrum von **17** (400MHz/CDCl₃)

Charakteristisch für **17** im ¹³C- NMR Spektrum (Abb. 33) sind die Signale des Kohlenstoffes C-1 der endständigen Methylgruppe bei $\delta = 14,0$ ppm, bei $\delta = 22,6$ ppm C-2, bei $\delta = 25,1$ ppm C-8 und $\delta = 26,2$ ppm C-7 des Dithianringes und die Alkylkette verdichtet bei $\delta = 29$ ppm. Neben den Signalen des tertiären Kohlenstoffes C-10 bei $\delta = 38,7$ ppm und von C-5 bei $\delta = 39,3$ ppm, findet man die Signale des quaternären Kohlenstoffes C-6 bei $\delta = 53,7$ ppm und die der Kohlenstoffe C-11 bei $\delta = 66,5$ ppm. Die Aussagen werden zusätzlich durch DEPT 135 Spektren und ¹H-¹³C COSY bzw. ¹H-¹H COSY untermauert.

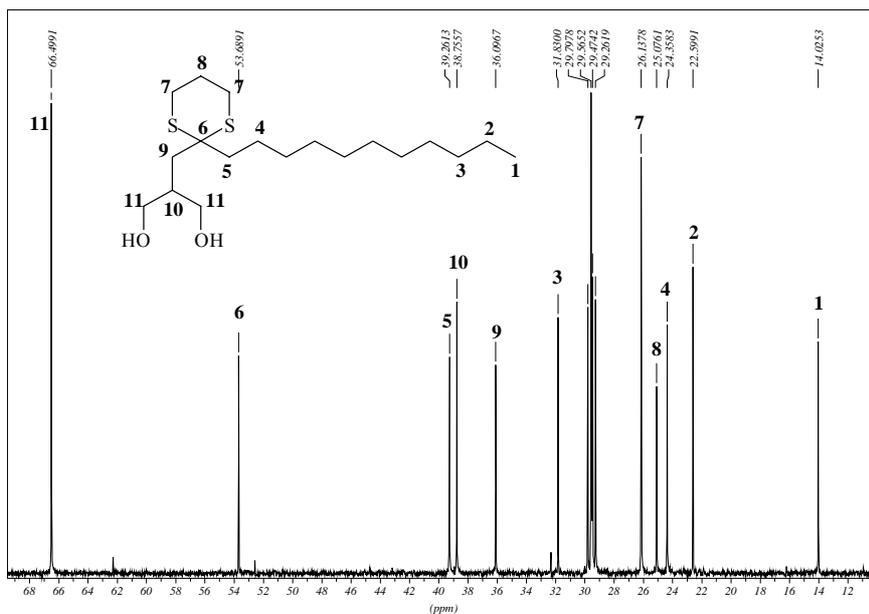


Abb. 33 ^{13}C - NMR Spektrum von **17** (100MHz / CDCl_3)

3.1.6 Enantioselektive Differenzierung der enantiotopen Hydroxygruppen in den achiralen 1,3 – diolen **17** und **18**

Durch die im Arbeitskreis entwickelten Methoden zur enantioselektiven Hydrolyse bzw. Acylierung^{115,116,117,118} (mit und ohne irreversiblen Acyltransfer) von Alkoholen, Diolen, Triolen etc. und der damit verbunden Darstellung von Partialglyceriden¹¹⁹, sollte man erwarten, dass die oben dargestellten achiralen 1,3-Diole **17** und **18** (Kap. 3.1.4) in Gegenwart geeigneter Lipasen in die entsprechenden chiralen Monoester überführt werden können, und dies in hohen chemischen und optischen Ausbeuten. Nach den Vorarbeiten von B. Jakob (Abb. 18) schienen dazu Acylierungen mittels irreversiblen Acyltransfer besonders geeignet zu sein (Abb. 34).

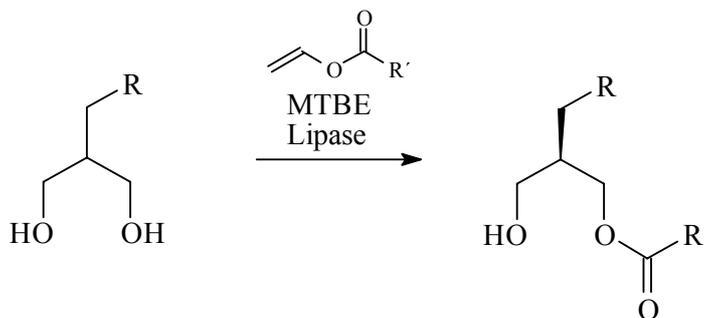


Abb. 34 Enzymatische Acylierung von achiralen 1,3-Diolen durch irreversiblen Acyltransfer - Schematisch

3.1.6.1 Modellstudien: Auswahl geeigneter Lipasen zur enantioselektiven Acylierung von **17** – HPLC Analytik

Enzym-, „Screening“:

Als Zielverbindung für Modellstudien zur Suche nach geeigneten Lipasen optimaler Reaktionsparameter, sowie geeigneter HPLC- Analysemethoden wurde (*R,S*)-3-Hydroxy-2-[(2-undecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl laurat ((±)-**19**) definiert, da die entsprechenden Laurinsäurederivate (-chlorid bzw. -vinylester) kommerziell verfügbar sind.

Dazu wurden im Rahmen eines „Enzym-Screenings“ aus einer Palette von 15 verschiedenen Lipasen (Liste s. Abschn. 5.2) diejenigen ausgewählt, die die enantioselektive Monoacylierung von **17** (Abb. 34) am effektivsten katalysierten. Dazu wurden in Parallelansätzen jeweils 5 mg **17**, ca. 1 mg der entsprechenden Lipase und 5 µl Vinyl Laurat in 500 µl MTBE bei Raumtemperatur 10h inkubiert. Erste Selektionen wurden mittels DC vorgenommen. Nicht weiter berücksichtigt wurden die Lipasen, die die Reaktion entweder nicht katalysierten, oder aber zu (achiralen) Diestern führten.

Zur Bestimmung der Enantiomerenreinheiten musste zunächst eine geeignete HPLC-Methode entwickelt und optimiert werden.

HPLC- Methodenentwicklung:

Als Referenzsubstanz wurde zunächst unter klassischen Bedingungen racemisches (±)-**19** synthetisiert. Dazu wurde **17** bei Raumtemperatur mit Lauroylchlorid in Dichlormethan und in Gegenwart der Hünig- Base (*N,N*-Diisopropyl- *N*-ethyl-amin) umgesetzt (Abb. 35).

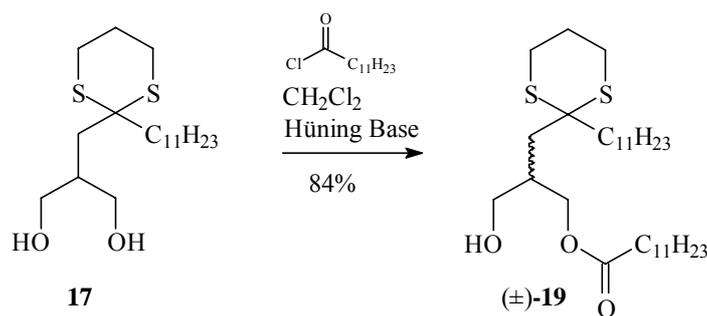


Abb. 35 Chemische Synthese von (±)-**19** als Referenzsubstanz

Aus den UV-Spektren konnte Verbindung (±)-**19** ein Absorptionsmaximum bei $\lambda = 249\text{nm}$ zugeordnet werden (vergl. Abb. 36) (Schwefel $n-\pi^*$ Übergang^{110,120}). Dadurch war es möglich, **19** direkt und ohne weitere Derivatisierung mittels DAD zu detektieren!

Auf diese Weise wurden optimale HPLC Bedingungen gefunden werden, bei denen die Signale (Peaks) der beiden Enantiomeren von (\pm)-**19** im Chromatogramm basisliniengetreunt werden konnten.

Säule: (Daicel) Chiralcel OD-H; Laufmittel: n- Heptan: Isopropanol (99:1); Flow: 1 ml/min; Detektion: UV-DAD: 220 - 400nm; Festwellenlänge: 249nm.

Ergebnisse:

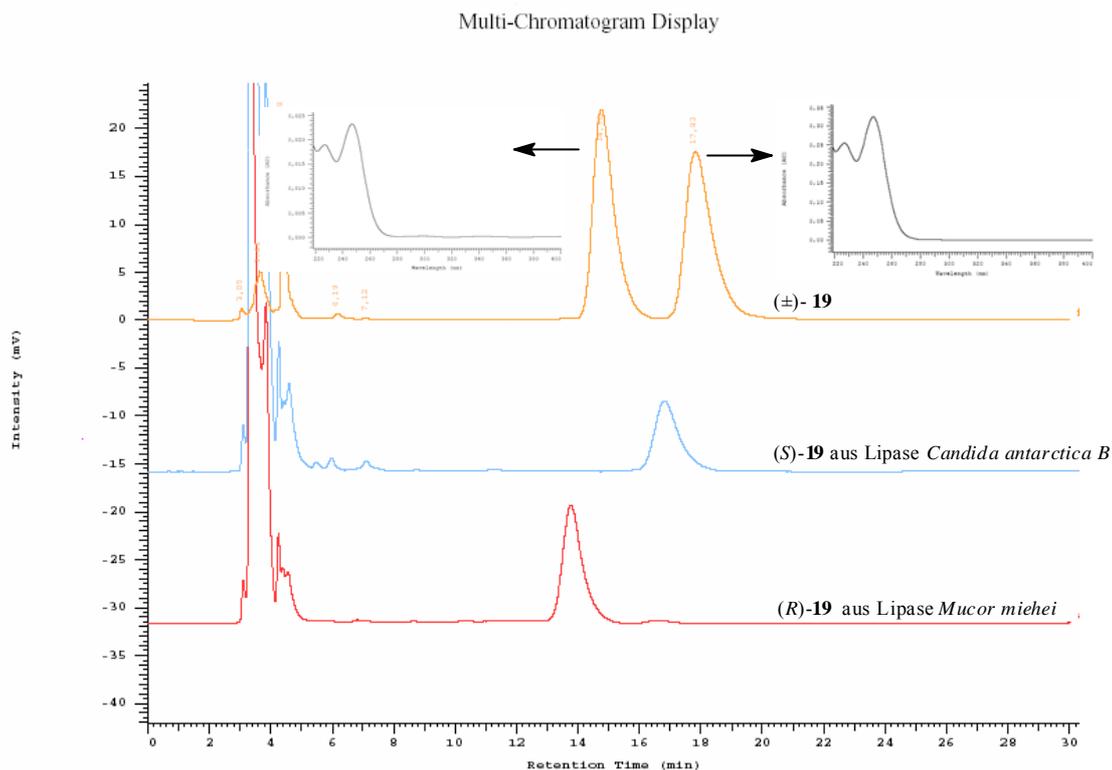


Abb. 36 Chromatogramme von: (\pm)-**19** (oben) mit den UV-Spektren der Peaks bei 15 und 17 min; (*S*)-**19** und (*R*)-**19**

Interessanterweise haben die Analysen gezeigt, dass es ohne weitere Schutzgruppentechnik möglich ist, beide Enantiomere (*R*)-**19** und (*S*)-**19** direkt durch Lipasen katalysierte Acylierung von **17** herzustellen (Abb. 36)! Die Lipase aus *Candida antarctica B* war die einzige Lipase, bei der (*S*)-**19** entstand, - alle übrigen Lipasen setzten stets das Substrat **17** zu (*R*)-**19** (Abb. 36, Abb. 37 und Tabelle 2) um.

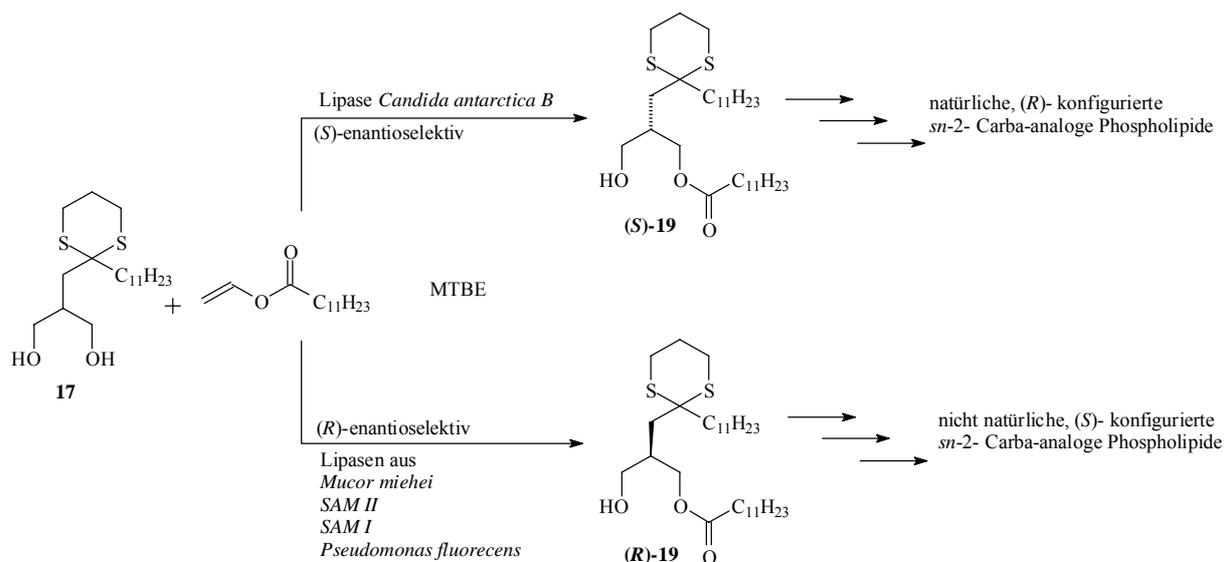


Abb. 37 Lipasenkatalysierte, enantioselective Acylierung von **17** zu (*S*)-**19** und zu (*R*)-**19**

Lipase aus	Produkt	ee (%)
<i>Mucor miehei</i> (immob.)	(<i>R</i>)- 19	95 - 98
<i>Candida antarctica B</i> (immob.)	(<i>S</i>)- 19	95 - 99
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	(<i>R</i>)- 19	95 - 99
<i>SAM II</i>	(<i>R</i>)- 19	> 95
<i>SAM I</i>	(<i>R</i>)- 19	83

Tabelle 2: Enantioselective Acylierung von **17** – Produkte und Enantiomerenreinheiten

Fazit:

Für alle weiteren lipasenkatalysierten Acylierungen dieser achiralen von 1,3-Diole wurden ausschließlich die immobilisierten Lipasen aus *Mucor miehei* bzw. *Candida antarctica B* verwendet. Damit wurden die Enantiomeren in kurzen Inkubationszeiten (1-3h) und in hohen Reinheiten erhalten.

3.1.6.2 Enantioselective Acylierungen von **17** und **18**

In Hinblick auf die Synthese weiterer carba-analoger Phospholipide, wurde auch **18** analog zu **17** mit den immobilisierten Lipasen aus *Mucor miehei* und *Candida antarctica B* zu (*R*)-**20** bzw. (*S*)-**20** umgesetzt (Abb. 38).

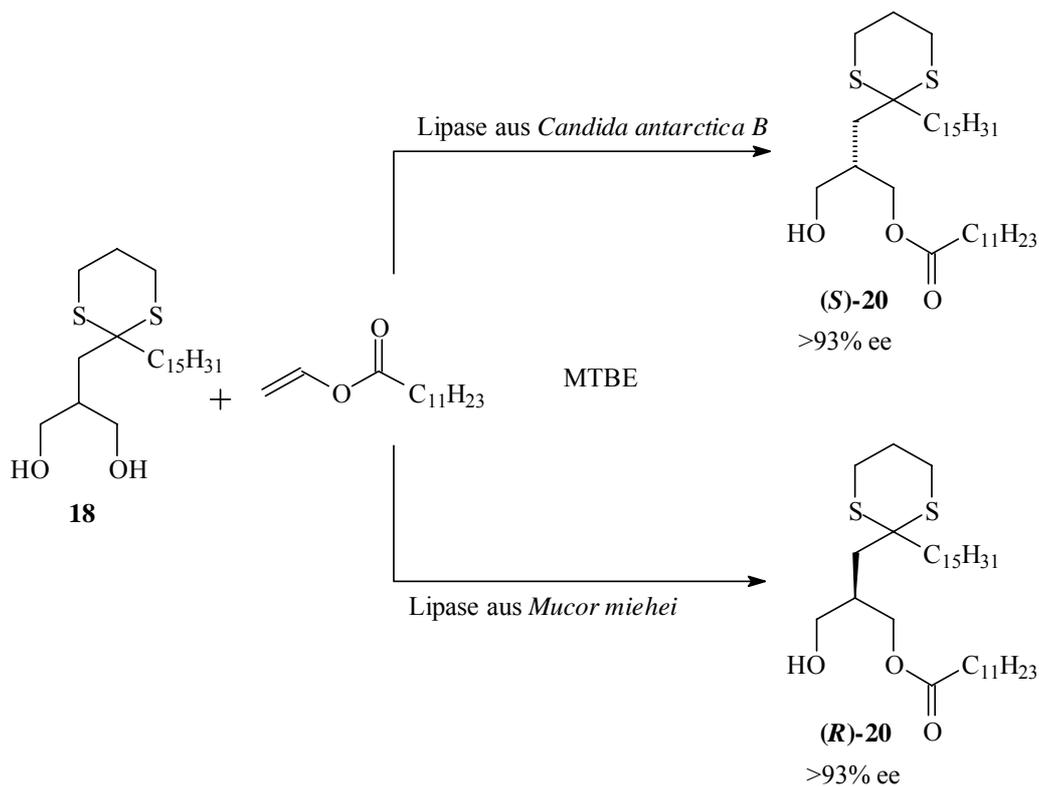


Abb. 38 Enantioselektive enzymatische Acylierung von **18**

Die Enantioselektivitäten der Lipasen beider Acylierungen von **18** waren mit der Umsetzung von **17** zwar vergleichbar (Abb. 37), jedoch wurden nur Enantiomerenreinheiten um 93% ee gefunden.

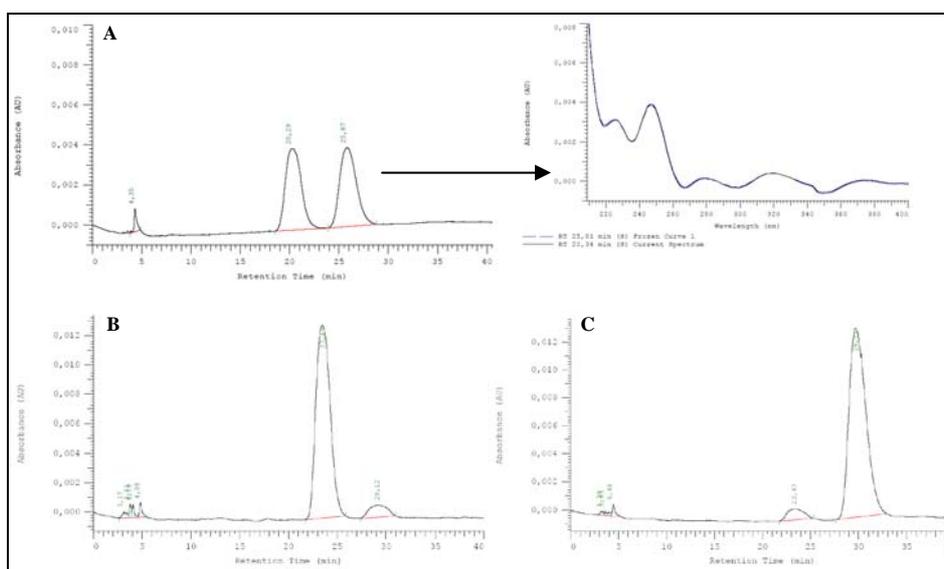


Abb. 39 HPLC Chromatogramme - **A:** 1:1 Mischung von (*R*)-**20** und (*S*)-**20** mit übereinander gelegten UV-Spektren der Peaks bei 20,3min und 25,9min; **B:** (*R*)-**20** (ex *Mucor miehei*); **C:** (*S*)-**20** (ex *Candida antarctica B*); Bedingungen: Säule- Chiralcel OD-H; Flow- 1ml/min, N-Heptan/Isopropanol 99:1; DAD- 200-420nm; 249nm fix

Aufgrund der charakteristischen UV-Spektren sowie durch HPLC- „spiking“- Experimente, - wobei (*R,S*)-**20** gleichzeitig verwendet wurde, konnten in den Chromatogrammen die Enantiomere eindeutig zugeordnet werden (Abb. 39).

Die Methode wurde auch mit anderen Acyldonatoren durchgeführt. So wurde **18** mit Vinylstearat **21** zu (*R*)-**22** umgesetzt (Abb. 40-a). **21** wurde durch Vinyl-Transfer von Vinylacetat auf Stearinsäure in Gegenwart von KOH und kat. Mengen Pd(OAc)₂^{121,122} dargestellt.

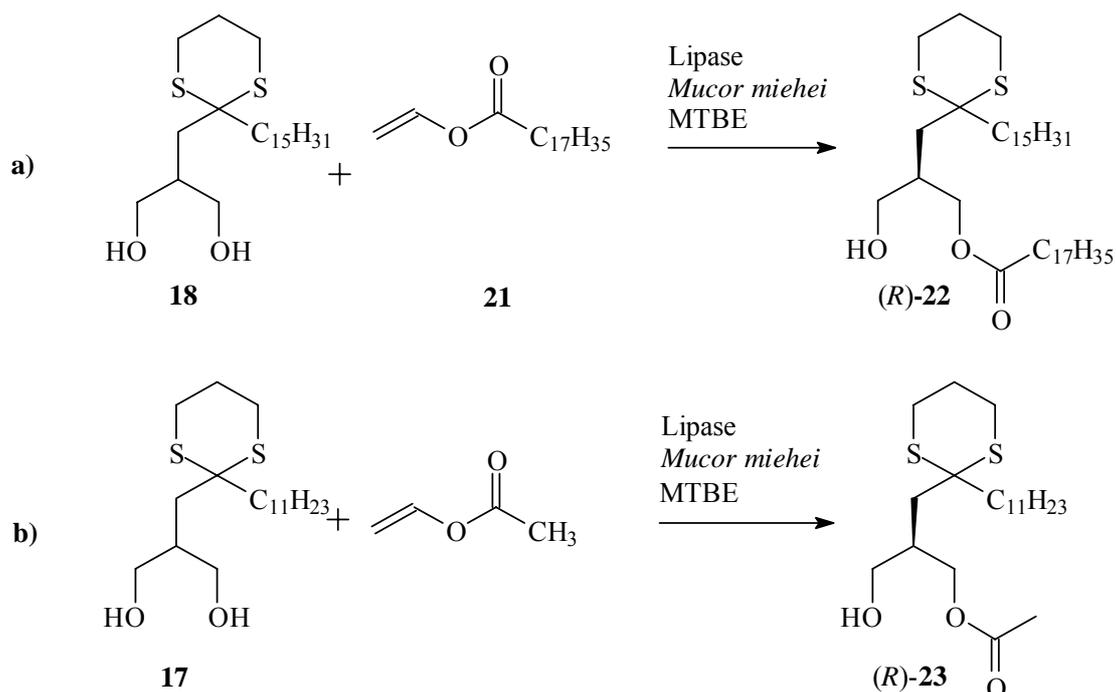


Abb. 40 Weitere lipasenkatalysierte Acylierungen von **17** und **18**

Ein weiteres Derivat (*R*)-**23** mit einem Acetatrest wurde aus **17** in Gegenwart von Vinylacetat hergestellt (Abb. 40- b). Die Inkubationsbedingungen wurden in diesem Falle nicht optimiert.

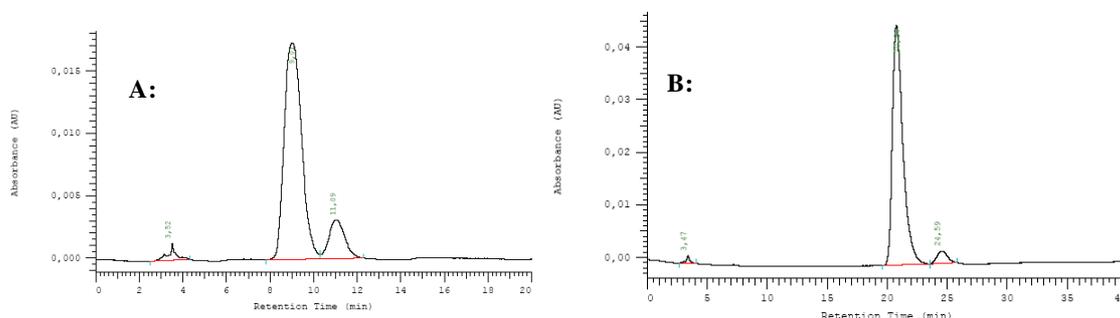


Abb. 41 Chromatogramme **A:** (*R*)-**22**; Bedingungen: Säule- Chiralcel OD-H; Flow- 1ml/min, *n*-Heptan/Isopropanol 99:1; DAD- 200-420nm; 249nm fix; **B:** (*R*)-**23**; Bedingungen: Säule- Chiralcel OD-H; Flow- 1ml/min, *n*-Heptan/Isopropanol 97:3; DAD- 200-420nm; 249nm fix

Es konnte gezeigt werden, dass alle aus den *sn*-2- carba-analogen 1,3- Diolen **17** und **18** durch Katalyse in Gegenwart der Lipase aus *Mucor miehei* erhaltenen (*R*)- konfigurierten Produkte stets kürzere Retentionszeiten in den Chromatogrammen (Chiralcel OD-H) zeigten als die (*S*)- Enantiomeren (vergl. Abb. 36, Abb. 39, und Abb. 41).

Wenn man nun annimmt, dass eine bestimmte Lipase bei der Acylierung von 2- [(2 -Alkyl-1,3- dithian- 2- yl) methyl]- 1,3-propandiolen immer dieselbe enantiotope Hydroxygruppe acyliert und dies ungeachtet der Kettenlänge der (Fett)säurevinylester – sowie mittels Korrelationen (Abschn. 3.3), kann man allen Acylierungsprodukten die in Gegenwart der Lipase aus *Mucor miehei* erhalten wurden, die (*R*)- Konfiguration zuordnen. Der endgültige Beweis für diese Annahme kann nur mittels Röntgenstrukturanalyse kristalliner Derivate erbracht werden. Dies steht zurzeit noch aus.

3.1.7 3- Hydroxy-2- [(2-undecyl -1,3- dithian-2-yl) methyl] propyl laurat [(*R*)-19] - Charakterisierung

Für diese Substanzklasse soll (*R*)-**19** exemplarisch betrachtet werden. Neben den charakteristischen Signalen des Eduktes **17** (Kap.3.1.5), findet man nun auch die Signale der hinzugekommenen Laurinsäurekette. So die Protonen an den Positionen 8 und 3 der Fettsäurekette bei $\delta = 2,30$ ppm bzw. 1,62 ppm (^1H NMR von **19**; Abb. 42). Die endständigen Methylgruppen der Kohlenwasserstoffketten bei $\delta = 0,87$ ppm integrieren erwartungsgemäß zu sechs Wasserstoffen, die Protonen des Dithianringes in der Position 10 zu vier Protonen. Die Signale der diastereotopen Wasserstoffe an den Positionen 11 - bei $\delta = 3,85$ ppm- und 12 - bei $\delta = 4,09$ ppm – erscheinen separat als AB Teile von ABX Spinsystemen.

Auch das ^{13}C NMR Spektrum (Abb. 43) von **19** zeigt zusätzlich zu den in Kap. 3.1.5 beschriebenen Signalen des Eduktes **17** diese charakteristischen neuen Signale. So liegt der Carbonylkohlenstoff C-5 bei 174,3 ppm, der Kohlenstoff C-4 bei $\delta = 34,2$ ppm sowie die Kohlenstoffe C-13 bei $\delta = 63,3$ ppm und C-14 bei $\delta = 64,9$ ppm. Diese Zuordnungen der Kohlenstoffe wurden auch durch DEPT135-, sowie COSY $^1\text{H}^1\text{H}$ und COSY $^1\text{H}^{13}\text{C}$ Spektren von **19** bestätigt.

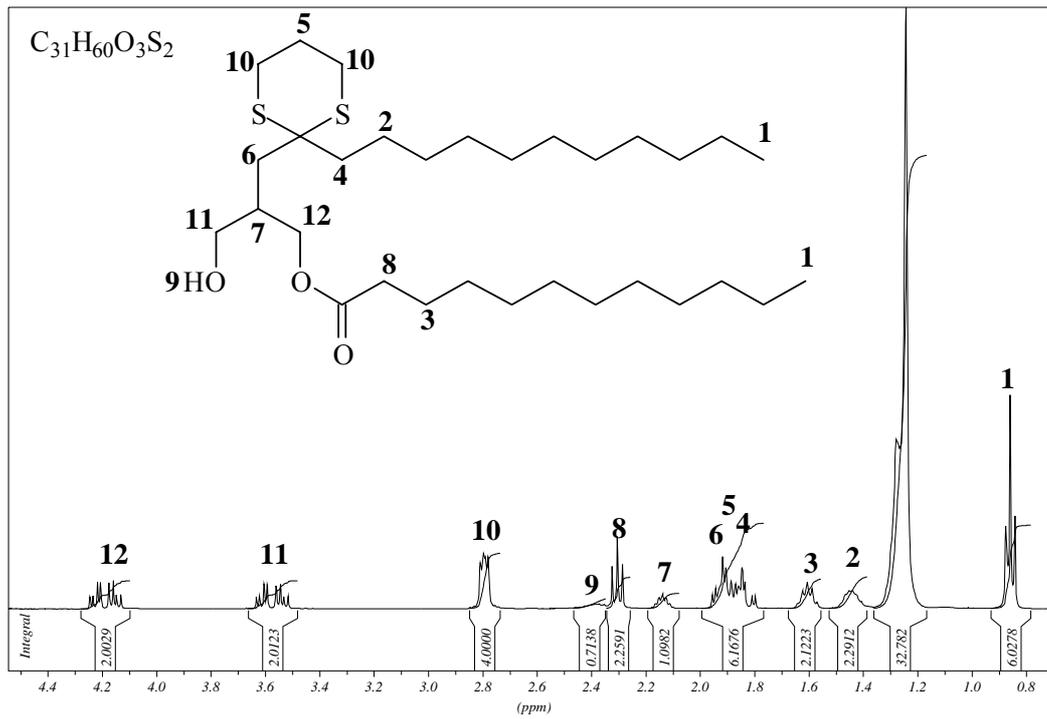


Abb. 42 1H -NMR Spektrum von **19** (400MHz/ in $CDCl_3$)

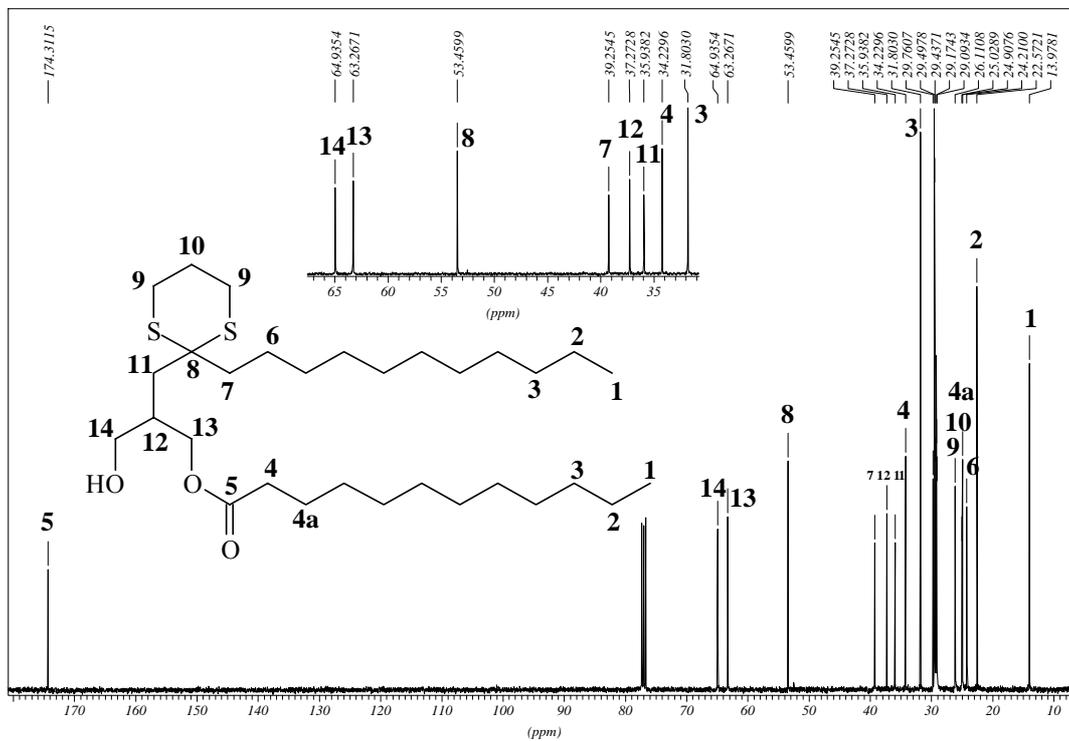


Abb. 43 ^{13}C -NMR Spektrum von **19** (100MHz/ in $CDCl_3$)

3.1.8 Einführung der Phosphocholin- Kopfgruppen

In der Vergangenheit haben sich mehrere Arbeitskreise mit der Einführung einer Phosphocholin – „Kopfgruppe“ in den Glycerid - Grundkörper beschäftigt. Einige Beispiele aus der Literatur^{123,124,125,126,127,128,129,130,131,132,150} sind in Abb. 44 zusammengestellt:

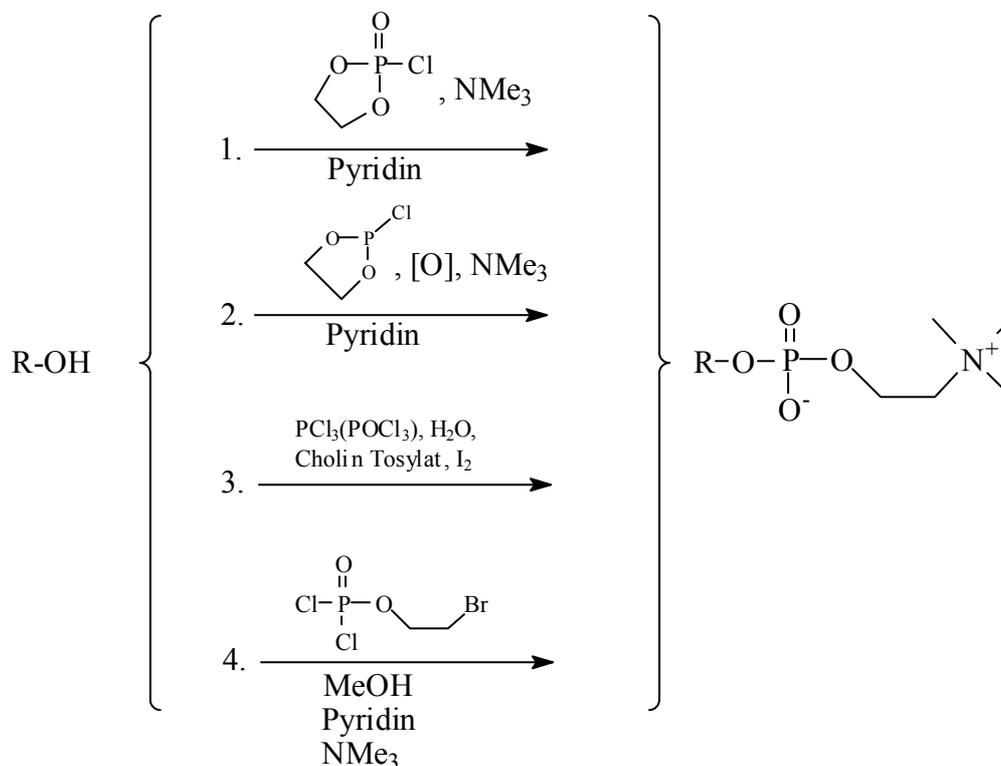


Abb. 44 Verschiedene Methoden zur Einführung einer Phosphocholingruppe

Bei **Weg 1**^{123,124} wird kommerziell erhältliches 2-Chlor-1,3-dioxaphospholan-2-oxid in Dichlormethan in Gegenwart von Pyridin mit dem Glycerid- Grundgerüst umgesetzt. Ohne weitere Isolation oder Aufreinigung wird danach das zyklische Phospholan Derivat mittels Trimethylamin im Druckbehälter geöffnet und so in das gewünschte Phosphocholin überführt.

Weg 2¹²⁵ ähnelt **Weg 1**, - nur wird hierbei der dreiwertige Phosphor in einer weiteren Synthesestufe zum fünfwertigen Phosphor oxidiert.

Bei **Weg 3**^{126,127,128} gelingt die direkte Verknüpfung von Cholin mit der freien Hydroxygruppe des Glycerid- Grundgerüsts über Phosphorsäureester, und zwar mit Cholintosylat in Gegenwart von Phosphortrichlorid (PCl_3), wobei der Phosphor anschließend wiederum in die höhere Oxydationsstufe überführt werden muss. Alternativ zur Verwendung von PCl_3 ist die Kupplung auch direkt über Phosphorylchlorid (POCl_3) gelungen.

Bei **Weg 4**^{129,130,131,132} wird zunächst POCl_3 mit 2-Bromethanol zu dem Phosphorylierungsreagenz 2-Bromoethyl-dichloridphosphat umgesetzt. In Gegenwart einer

Base, hier Pyridin, wird in einer zweistufigen Reaktion zuerst das Phosphorylierungsreagenz mit dem Glycerid verknüpft und dann so gebildete Phosphorsäurechlorid durch Zugabe von Methanol in den Methylester überführt. Die so erhaltene, isolierbare Zwischenstufe wird anschließend mit Trimethylamin unter Druck zum Phosphocholin umgesetzt.

Für die hier vorgestellten Umsetzungen musste aus diesen Methoden die optimale Route gewählt werden. Wegen der Gefahr der Lactolbildung (Abb. 19, Seite 35) darf die Keto-Schutzgruppe (also hier das 1,3- Dithian) erst nach dem Phosphorylierungsschritt abgespalten werden. Zusätzlich sollten auch Aufarbeitungs- und Aufreinigungsprobleme umgangen werden, die sich aus den Eigenschaften amphiphiler Verbindungen ergeben. Nach Möglichkeit sollten die Ladungen des Phosphocholin- Teils erst im letzten Syntheseschritt freigesetzt bzw. eingeführt werden.

Vor diesem Hintergrund schienen die Synthesewege 1, 2 und 4 (Abb. 44) zunächst geeignet zu sein. Jedoch zeigten sich bei der Isolation des Adduktes aus (*R*)-**19** und 2-Chlor-1,3-dioxaphospholan-2-oxid beträchtliche Schwierigkeiten. Es ist auf diese Weise nie gelungen, das Produkt durch NMR- Spektroskopie zu identifizieren. Selbst die Spektren des kommerziell erhältlichen Reagenzes zeigten mehrere nicht interpretierbare Signale, die auf Verunreinigungen bzw. auf einen Zerfall hindeuteten. Deshalb wurden auch keine weiteren Versuche zur Einführung der Phosphocholin- Kopfgruppe über zyklische Dioxaphospholane unternommen. Dagegen wurde versucht, die Synthesesequenz über Weg 4 (Abb. 44) zu nutzen.

3.1.8.1 Synthese des Phosphorylierungsreagenzes **24**

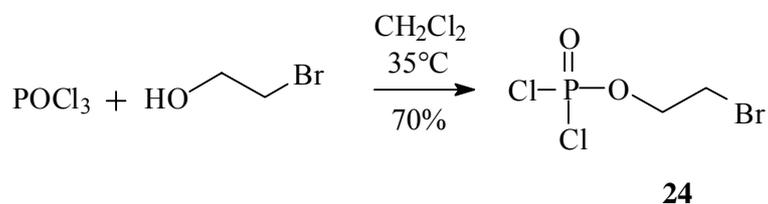


Abb. 45 Synthese des Phosphorylierungsreagenzes **24**

Dazu wurde Phosphorylchlorid (POCl₃) mit 2-Bromethanol in Dichlormethan am Rückfluss gekocht. Nach Vakuumdestillation wurde 2-Bromoethyl-dichloridophosphat **24** in 71%iger Ausbeute erhalten. **24** ist stabil und kann luftdicht im Kühlschrank (8°C) gelagert werden.

3.1.8.2 Phosphorylierung von (R)-, (S)-19 sowie (R)-, (S)-20

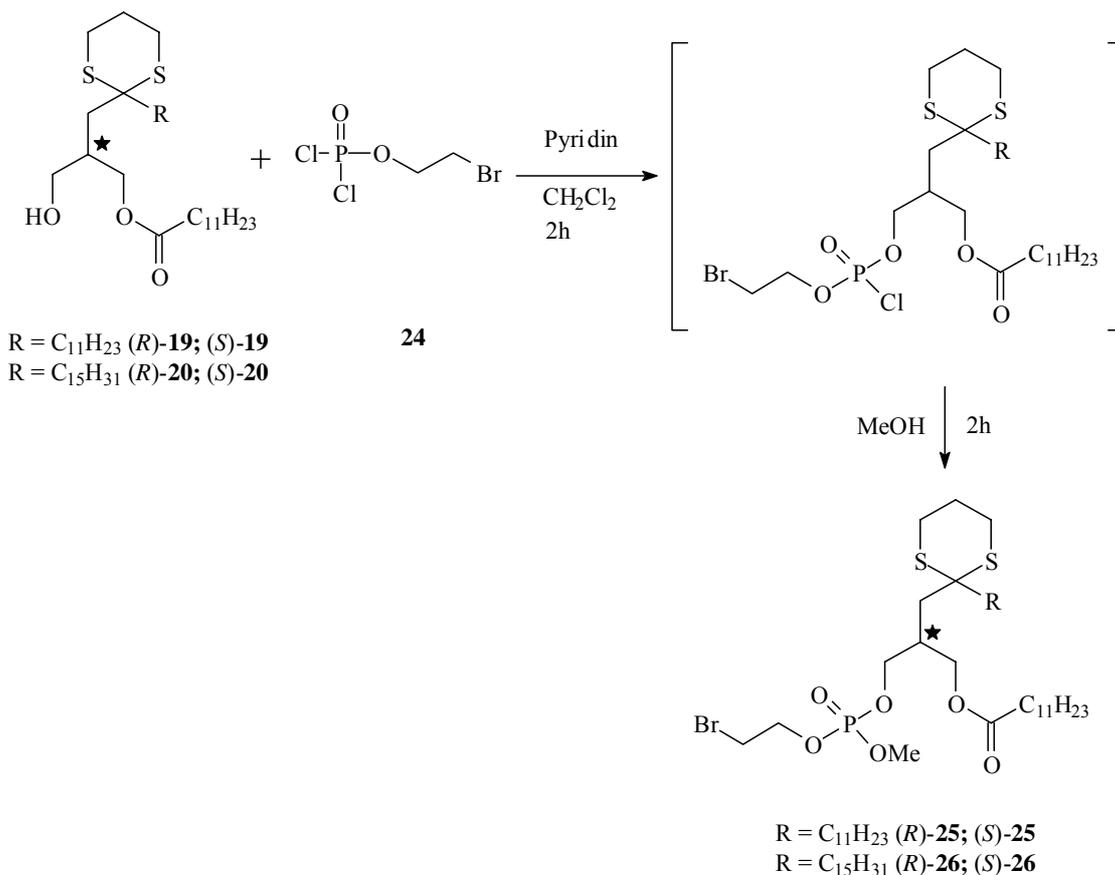


Abb. 46 Phosphorylierungen der Diglyceride (*R*)-, (*S*)-**19** und (*R*)-, (*S*)-**20**

Das oben (Kap 3.1.6) dargestellten *sn*-2- carba-analogen- Derivate (*R*)-, (*S*)-**19** und (*R*)-, (*S*)-**20** wurden mit 2-Bromoethyl-dichloridophosphat (**24**) in einer „Eintopf“ - Reaktion zunächst in trockenem Dichlormethan 2h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde unter Eiskühlung Methanol zugegeben und 2h weitergerührt. Nach Aufarbeitung und Kieselgelchromatographie erhielt man die 3-[(2-Bromoethoxy)(methoxy)phosphoryl]oxy-2-[(2-alkyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl-laurate [(*R*)-**25**, (*S*)-**25** und (*R*)-**26**, (*S*)-**26**] in akzeptablen Ausbeuten von ca. 65 %.

3.1.8.3 Charakterisierung der 3-[(2-bromoethoxy)(methoxy)phosphoryl]oxy-2-[(2-alkyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl- laurate (*R*)-25, (*S*)-25 und (*R*)-26, (*S*)-26

Die spektroskopische Charakterisierung dieser Verbindungen soll am Beispiel von (*S*)-25 beschrieben werden. Die Summe der auf ganze Stellen gerundeten Integrale des ^1H - NMR Spektrums (Abb. 47) ergibt numerisch die Anzahl der im Molekül vorhandenen 66 Protonen.

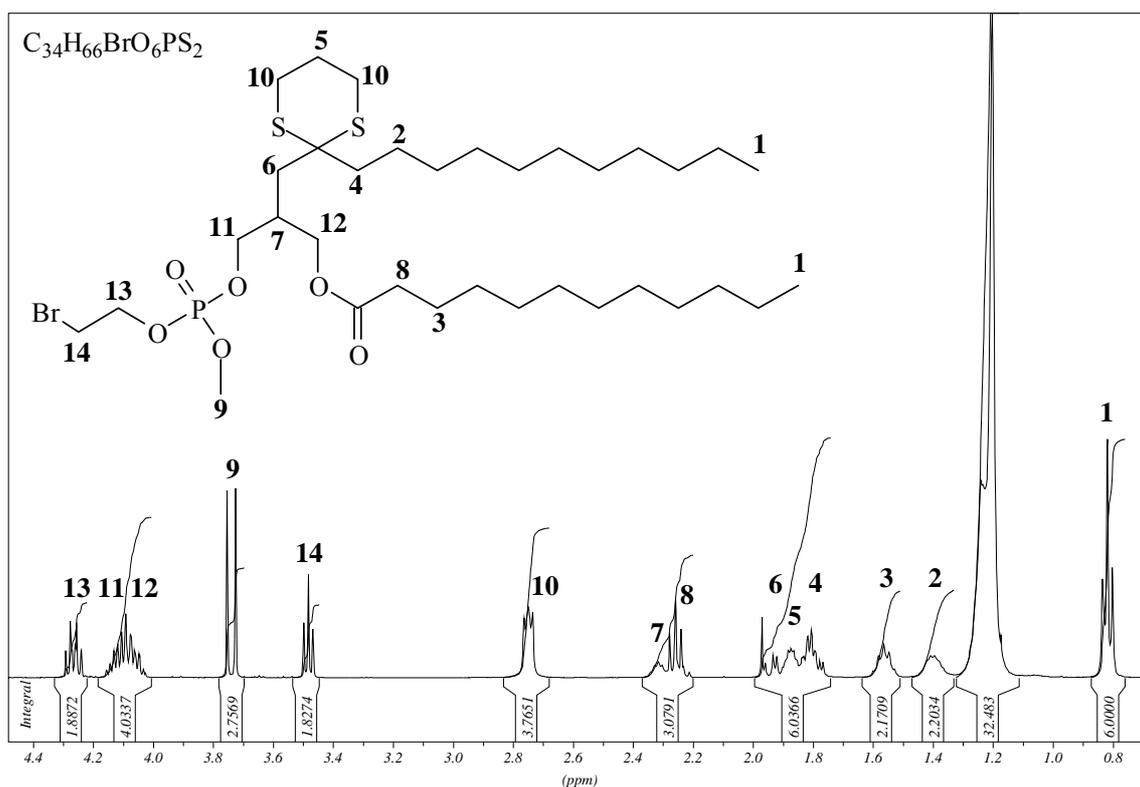


Abb. 47 ^1H - NMR Spektrum von (*S*)-25 (400MHz / CDCl_3)

Neben den bereits in Kap. 3.1.8.3 analysierten Vorstufen (**17** und (*R*)-**19**) von (*S*)-25 erkennt man in diesem Spektrum die zusätzlichen, signifikanten Signale:

Bei $\delta = 3,48$ ppm sieht man isoliert die beiden Protonen an Position 14 als Triplet mit einer Kopplungskonstante von $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = 6,11$ Hz. Als Dublett bei $\delta = 3,74$ ppm erscheinen die drei Protonen des Phosphorsäuremethylesters 9 mit einer Kopplungskonstanten von $^3J(^1\text{H}, ^{31}\text{P}) = 11,19$ Hz. Die beiden Methylengruppen 11 und 12 erscheinen in diesem Spektrum als Multipllett von $\delta = 4,03$ ppm bis $\delta = 4,13$ ppm. Die beiden Protonen an Position 13 sind am äußersten Tieffeldrand des Spektrums bei $\delta = 4,25$ ppm als Multipletts zu sehen. Auf den ersten Blick sieht dieses Multipllett wie ein Quartett aus, jedoch sieht man bei Spreizung des Signals insgesamt 6 Linien eines Signals höherer Ordnung. Dies ergibt sich aus der $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H})$ - und einer gleichzeitigen $^3J(^1\text{H}, ^{31}\text{P})$ Kopplung.

Im ^{13}C - NMR Spektrum von (*S*)-**25** (Abb. 48), beobachtet man eine Linienaufspaltung für alle zum Phosphat α - und β - ständigen Kohlenstoffe. Diese Dubletts ergeben sich einmal aus einer $^2\text{J}(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P})$ - Kopplung für alle α -Positionen, - für C-15 bei $\delta = 54,63$ ppm mit einem Δ von 6,09Hz, C-16 bei $\delta = 66,93$ ppm mit einem Δ von 5,08Hz und von C-14 bei $\delta = 68,45$ ppm mit einem Δ von 6,10Hz. C-12 in β - Position sieht man bei $\delta = 35,45$ ppm mit einer Kopplungskonstanten von $^3\text{J}(^{13}\text{C}, ^{31}\text{P}) = 8,14\text{Hz}$. C-17 ist aufgrund der geringen Auflösung des Spektrums hier nicht zu sehen, wird aber später in Abb. 51 diskutiert. An dieser Stelle wurde auf die Darstellung des Carbonylkohlenstoffes C-5 bei 173,31 ppm zugunsten einer detaillierten Auflösung zwischen 10 ppm und 70 ppm verzichtet.

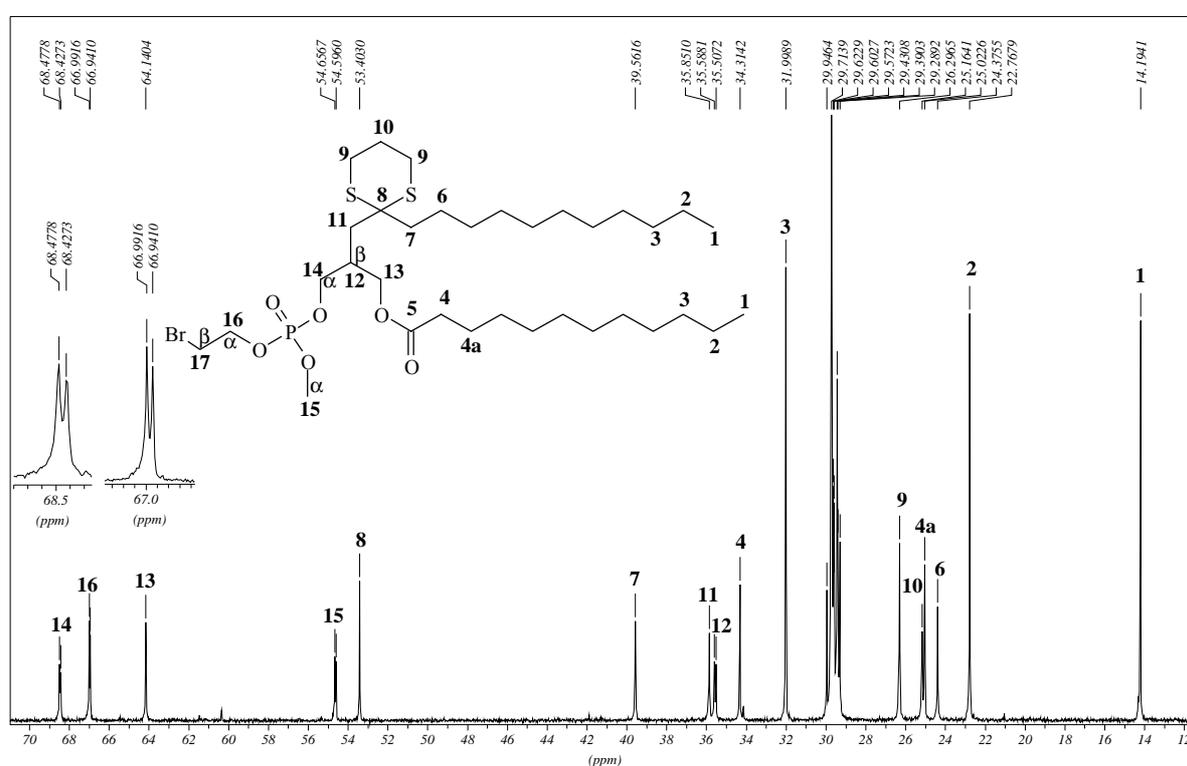


Abb. 48 Ausschnitt aus dem ^{13}C - NMR Spektrum von (*S*)-**25** (100MHz / CDCl_3)

Alle Aussagen werden auch hier von DEPT135, $\text{COSY}^1\text{H}^{13}\text{C}$ und $\text{COSY}^1\text{H}^1\text{H}$ untermauert. Ein besonderes Augenmerk soll nun auf die Brom- substituierte Methylengruppe C-17 (Abb. 48) gerichtet werden, deren Existenz nicht direkt spektroskopisch nachgewiesen werden konnte. Um hier die Beweiskette zu schließen, wurde **24** mit Methanol in Dichlormethan in Gegenwart einer Base zu 2-Brommethyldimethylphosphat (**28**) umgesetzt, um so weitere Informationen aus den NMR-Spektren zu gewinnen.

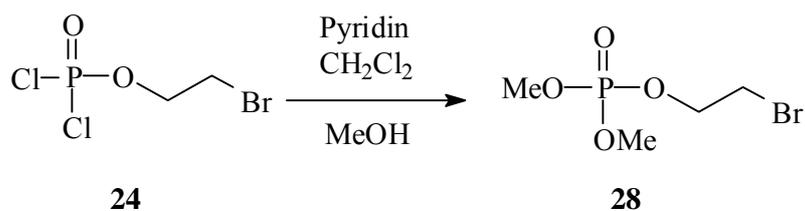


Abb. 49 Darstellung von 2-Bromethyldimethylphosphat (**28**) zur Strukturbestätigung von (*S*)-**25**

Über das ^{13}C -NMR Spektrum von **28** (Abb. 50) gelang es schließlich, die chemische Verschiebung des Kohlenstoffes in Nachbarschaft des Broms, hier an Position 1, bei $\delta = 29,25$ ppm bzw. $\delta = 29,33$ ppm zu lokalisieren. Alle anderen Kohlenstoffsignale von **28** haben ungefähr die gleiche chemische Verschiebung wie die entsprechenden Signale von (*S*)-**25**. Auch hier wird die Aufspaltung der α -Kohlenstoffe von 6,10 Hz bzw. für die β -Kohlenstoffe bei 8,14 Hz zum Phosphor beobachtet.

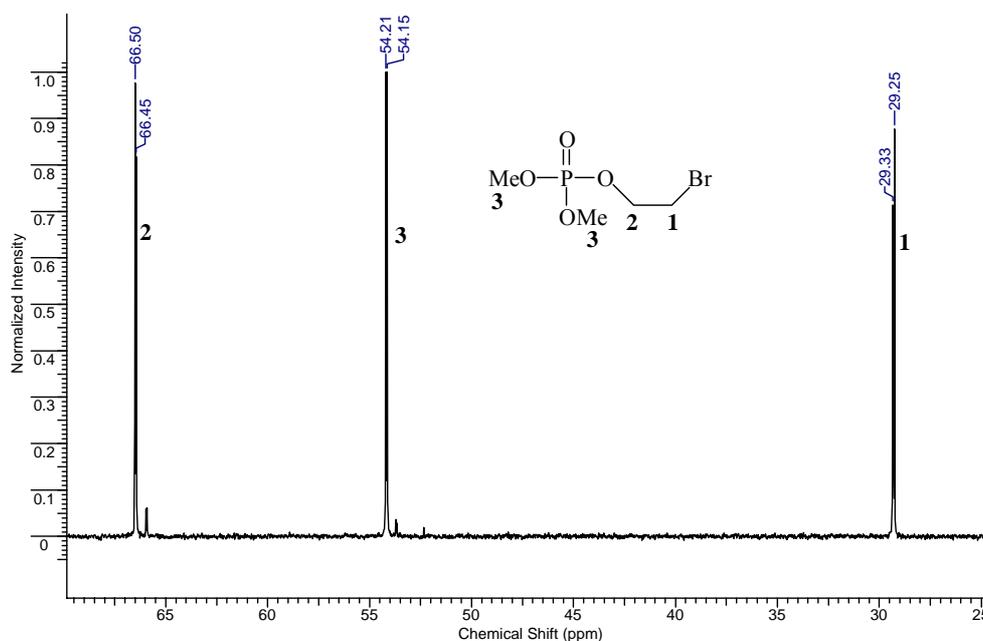


Abb. 50 ^{13}C -NMR Spektrum von **28**

Zur Auffindung dieses Kohlenstoffsignals im ^{13}C -NMR Spektrum von (*S*)-**25** wurde der entsprechende Ausschnitt um 29 ppm herum mit dem gleichen Ausschnitt des ^{13}C -NMR Spektrums der Vorstufe (*R*)-**19** verglichen (Abb. 51). Leider befindet sich das gesuchte Signal inmitten der C-Atome der Fettsäureketten des Moleküls, so dass das gesuchte Kohlenstoffatom nicht eindeutig einer Linie zuzuordnen ist. Aber der Vergleich zeigt eindeutig, dass ein Signal mehr vorhanden ist als in der Ausgangsverbindung und dass es auch die gleiche chemische Verschiebung hat, wie C-1 in **28** (Abb. 50). Dies lässt den Schluss auf das richtige Substitutionsmuster zu. Zusätzlich zeigt das COSY- $^1\text{H}^{13}\text{C}$ Spektrum von (*S*)-**25**

eindeutig die Korrelation zwischen einem Kohlenstoff aus obiger Signalgruppe mit dem isolierten Triplet des ^1H -NMR Spektrums bei $\delta = 3,48$ ppm (ohne Abb.) Im ^1H -NMR Spektrum von **28** hat dieses Triplet ebenfalls eine chemische Verschiebung von $\delta = 3,42$ ppm (ohne Abb).

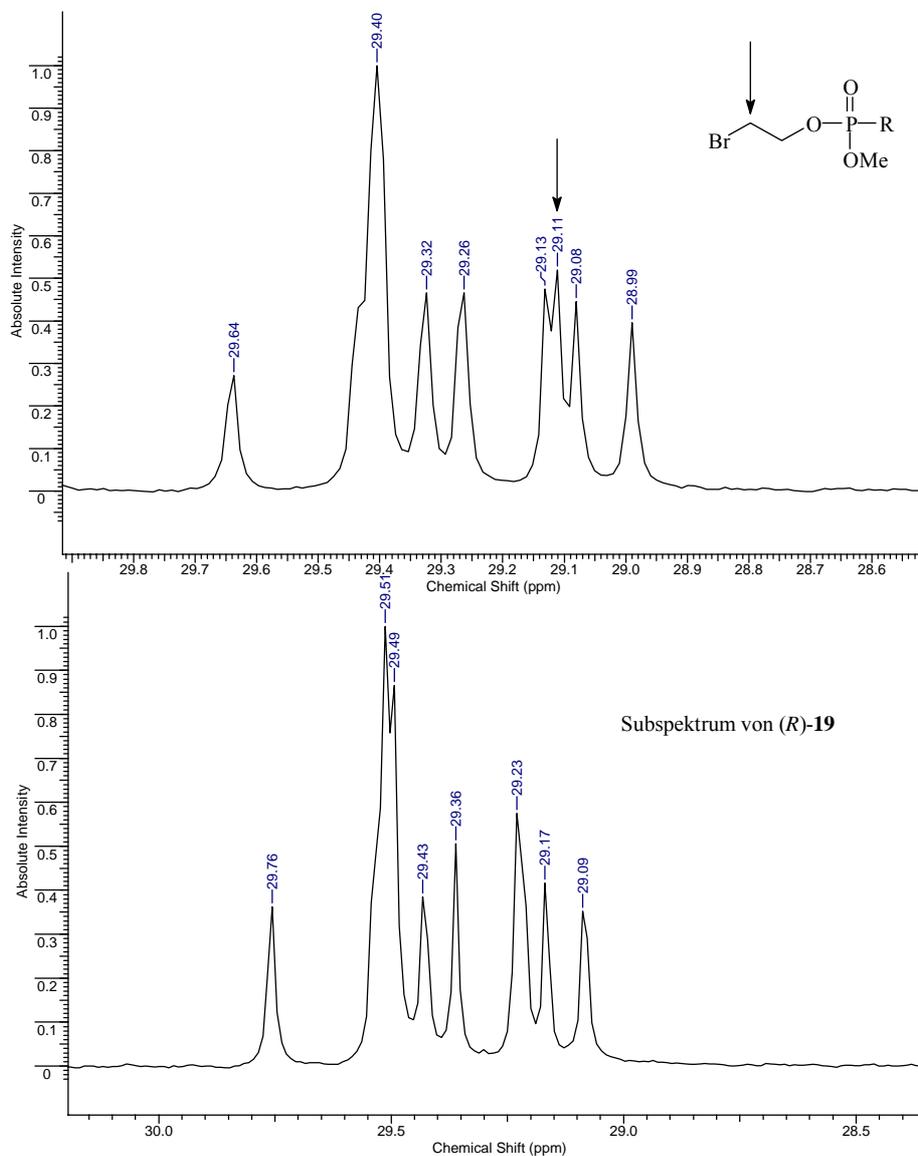


Abb. 51 Vergleich der ^{13}C Subspektren von (*R*)-**19** mit (*S*)-**25** bei 29ppm (100 MHz / CDCl_3)

Das ^{31}P - NMR Spektrum zeigt den Phosphor, aufgespalten in zwei Linien bei $\delta = 0,82$ und $0,83$ ppm mit einem Δ von 2,08 Hz. (Abb. 52)

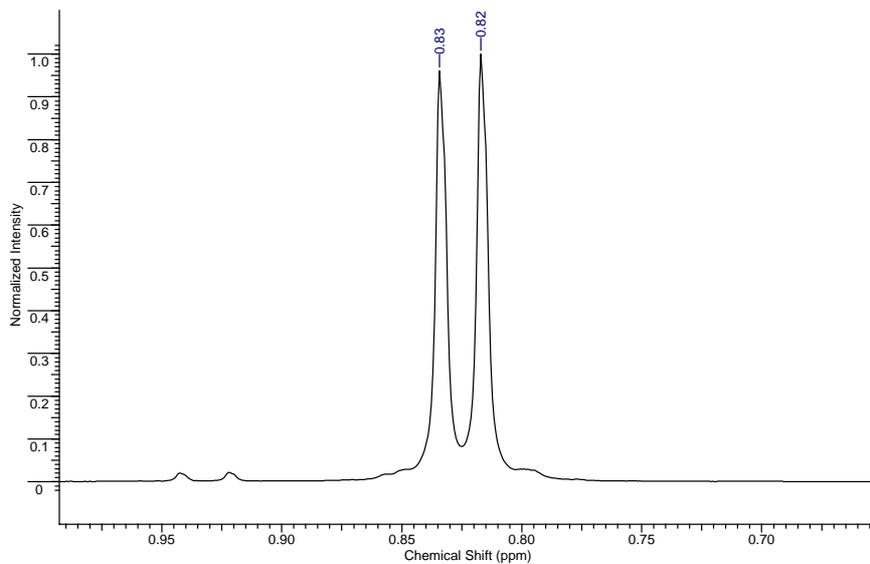


Abb. 52 ^{31}P -NMR Spektrum von (*S*)-**25** (162 MHz / CDCl_3)

Insgesamt gelingt also die Aufklärung dieser wichtigen Zwischenstufe (*S*)-**25** mittels NMR Spektroskopie.

3.1.9 Darstellung der Zielmoleküle – *sn*-2- carba-analoge Phospholipide

3.1.9.1 Abspaltung der 1,3- Dithian Schutzgruppen

Im vorletzten Schritt dieser Syntheseroute muss die Freisetzung der Ketofunktion in der *sn*-2-Position, also die Abspaltung der 1,3- Dithian- Funktion erfolgen. Auf klassische Weise wird diese Schutzgruppe mit Quecksilbersalzen, wie z.B. $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ in Methanol und Chloroform bei Raumtemperatur^{133,134} CuCl_2 , CuO , in Aceton unter Rückfluss¹³⁵, oder mit AgNO_3 in Ethanol in Gegenwart von Wasser bei $50\text{ }^\circ\text{C}$ ¹³⁶ abgespalten.

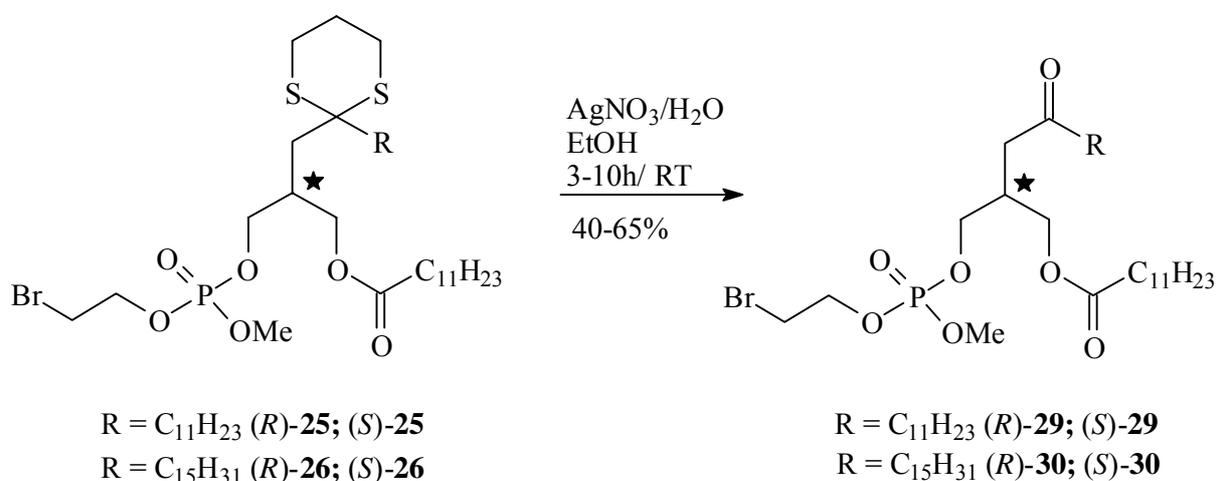


Abb. 53 Abspaltung der 1,3- Dithian Schutzgruppe

Aufgrund der Toxizität von Quecksilbersalzen wurde an dieser Stelle die letzte Variante erprobt. Dazu wurden die Edukte **25** - **26** in Ethanol gelöst und 3-10h bei Raumtemperatur mit AgNO_3 gerührt. Anschließend wurde gesättigte NaCl - Lösung zugegeben um überschüssige Ag^+ -Ionen als AgCl zu fällen. Nach Abtrennung des Präzipitats und anschließender Kieselgelchromatographie erhielt man die Produkte **29** - **30** in Ausbeuten zwischen 40-65%.

Auch eine metallfreie Variante für die 1,3-Dithian- Abspaltung wurde schließlich erfolgreich durchgeführt (vergl. Kap.3.3): In Gegenwart von Chloramin-T¹³⁷ ($p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{N}(\text{Cl})\text{Na}$), in wässrigem Ethanol, wurde die Ketofunktion in 79%iger Ausbeute freigesetzt.

3.1.9.2 Einführung der Phosphocholin- Kopfgruppe, - Synthese von *sn*-2-carba-analogen Phospholipiden

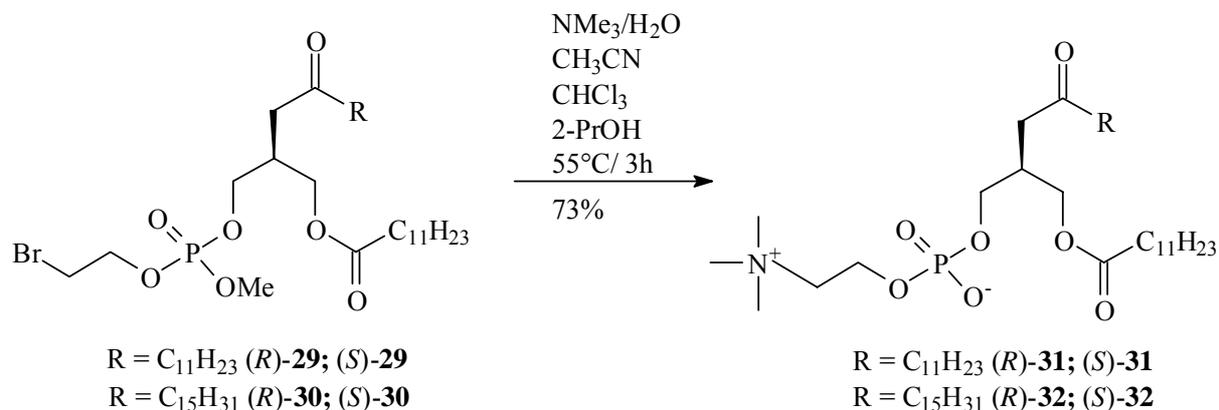


Abb. 54 Darstellung der Endverbindungen, *sn*-2- carba-analoge Phospholipide

Dazu wurden die Edukte **29** - **30** bei 55°C in einer Lösung bestehend aus Acetonitril, Isopropanol, Chloroform und 25%iger Trimethylamin- Lösung im Volumen- Verhältnis 2:2:1:5 ca. 3h in einem geschlossenen Einhalskolben gerührt (Abb. 54). Dabei wird Trimethylamin im Sinne einer S_N2 Reaktion eingeführt und gleichzeitig der Phosphorsäuremethylester abgespalten.

Anschließende Chromatographie über Kieselgel führte zu den Endverbindungen **31** - **32**.

3.1.9.3 Charakterisierung *sn*-2- carba-analoger Phospholipide am Beispiel von (*S*)-**31**

Im ¹H- NMR Spektrum von (*S*)-**31**(Abb. 55) werden nach Integration insgesamt 66 Protonen beobachtet. Neben den Signalen der Fettsäureketten bei δ = 0,83 ppm, δ = 1,21 ppm, δ = 0,50 ppm, δ = 2,20 ppm und δ = 2,35 ppm, erkennt man deutlich das Singulett bei δ = 3,35 ppm der neun Protonen der Methylgruppen am Stickstoff (Pos. 11). Die Methylen-Signale des Phosphocholin- Teils an den Positionen 9 und 10 werden bei δ = 4,24 ppm (9) und δ = 3,79 ppm (10) als Mutipletts beobachtet. Die Protonen des carba-analoger Triglycerid- Grundkörpers erscheinen für die Positionen 5 und 7 bei δ = 2,46 ppm (5) bzw. 2,49 ppm (7) und sind überlagert. Die diastereotopen Protonen an 6 zeigen sich bei δ = 3,90 ppm und δ = 4,15 ppm als AB-Teil eines ABX- Subspektrums. Durch eine zusätzliche ²J(³¹P-¹H) -Kopplung findet man für die diastereotopen H-Atome an Position 8 bei δ = 3,72 ppm ein Signal höherer Ordnung (vergl. (*S*)-**25**, Abb. 47).

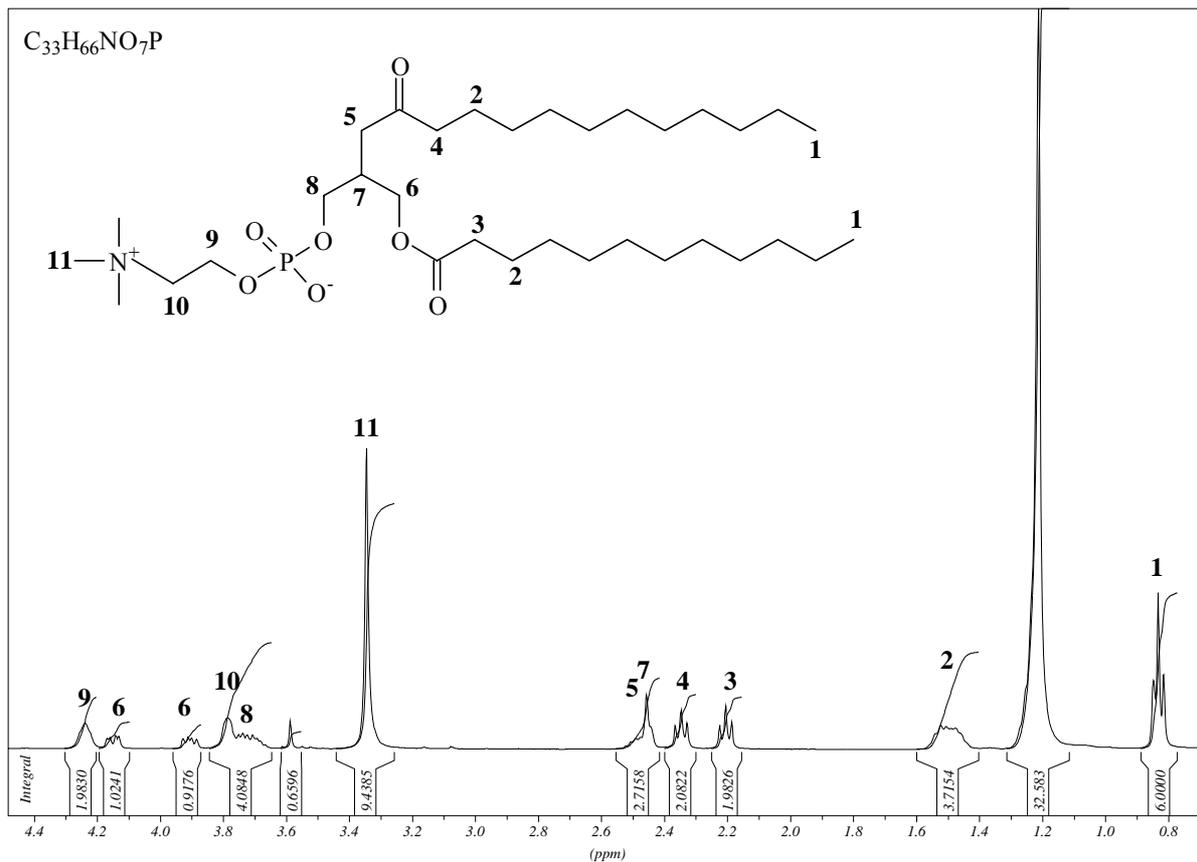


Abb. 55 1H - NMR Spektrum von (*S*)-**31** (400MHz, $CDCl_3$)

Die signifikanten Signale des ^{13}C -NMR Spektrums von (*S*)-**31** (Abb. 56) sind zum einen diejenigen der Fettsäureketten C-1 bis C-8 sowie der Carbonylgruppe C-9 bei $\delta = 209,6$ ppm. Zum anderen sind es die Signale des carba-analogen Glycerid- Grundkörpers mit C-10 bei $\delta = 34,1$ ppm und den Kohlenstoffen mit einer ^{13}C - ^{31}P Kopplung, - C-12 bei $\delta = 34,84$ ppm ($d, ^3J = 7,4$ Hz) und C-11 bei $\delta = 65,02$ ppm ($d, ^2J = 4,9$ Hz). C-13 zeigt sich bei $\delta = 64,28$ ppm. Die Methylenkohlenstoffe des Phosphocholins beobachtet man für C-14 bei $\delta = 65,23$ ppm ($d, ^2J = 6,4$ Hz) und für C-15 bei $\delta = 59,14$ ppm ($d, ^3J = 4,9$ Hz). Bei $\delta = 54,22$ ppm erkennt man die Methylgruppen des Stickstoffes.

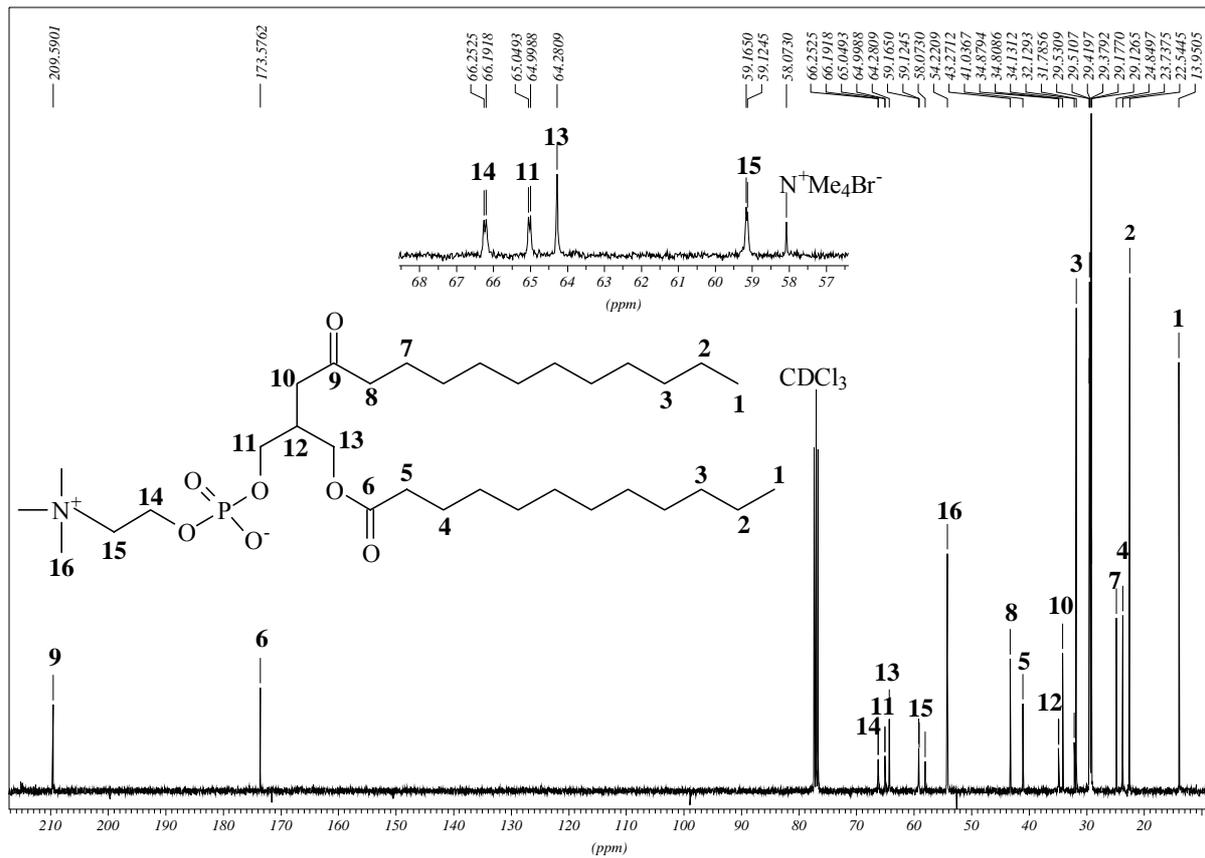


Abb. 56 ^{13}C -NMR Spektrum von (*S*)-**31** (100MHz, CDCl_3)

Mittels HPLC-MS wurden von den Endverbindungen (*S*)-**31** (Abb. 57) und (*S*)-**32** hochauflösende ES^+ -Massenspektren aufgenommen.

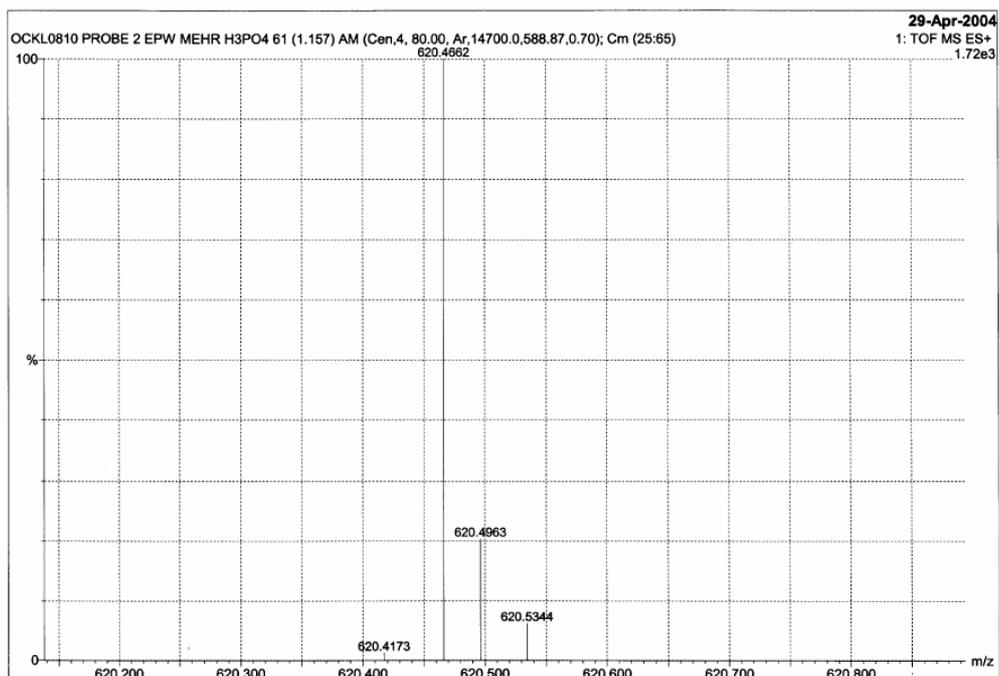


Abb. 57 Hochauflösendes ES^+ -Massenspektrum von (*S*)-**31** (mit 0,01% H_3PO_4 als Standard)

Für (*S*)-**31** wurde eine Masse von $(M^+H)^+=620,4662D$ $\Delta = 1,1ppm$ gefunden, (berechnet¹³⁸ 620,4655D) und für (*S*)-**32** $(M^+H)^+=676,5226D$ $\Delta = 5,3ppm$ (berechnet 676,5281D)

3.1.9.4 Synthese *sn*-2- carba-analoger Phospholipide - Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit ist es gelungen, eine Reihe *sn*-2- carba-analoger Phospholipide zu synthetisieren. Schlüsselschritt für die Einführung der Chiralität war die enantioselektive Acylierung der achiralen 1,3-Diole **17** und **18** unter Nutzung der Lipasen aus *Candida antarctica B* und *Mucor miehei*. Der Syntheseweg zu den Titelverbindungen, ausgehend von **17** und **18**, inklusiv ihrer chiroptischen Daten ist in Abb. 58 zusammengefasst.

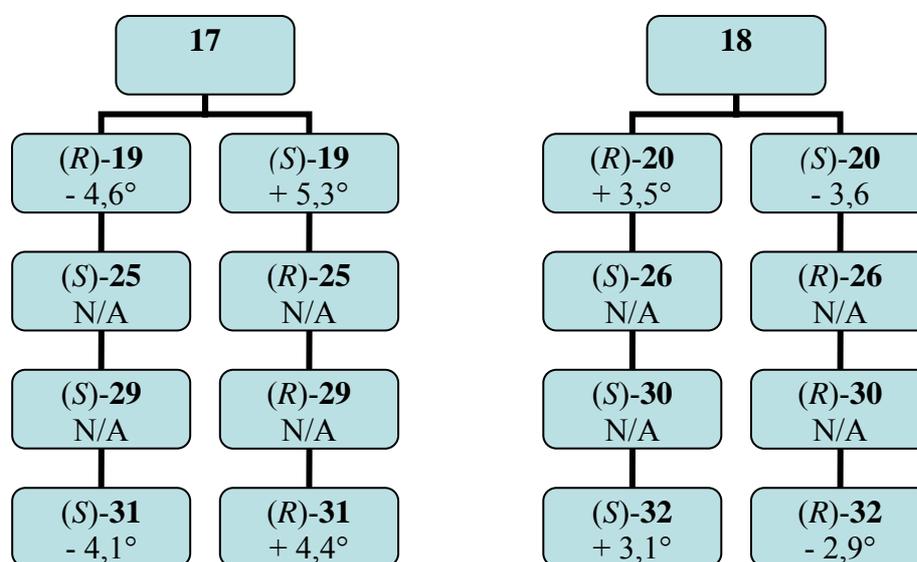


Abb. 58 Organigramme aller chiralen Verbindungen, - ausgehend von den achiralen 1,3- Diolen **17** und **18** und zugehörige Drehwerte α_D^{20}

Grundsätzlich konnte also gezeigt werden, dass das Konzept einer konvergenten Synthese für diese Substanzklasse (vgl. Abb. 20, Seite 36) erfolgreich war. Ausgehend von dem zentralen Baustein **10** konnten a) beliebige Fettsäuren in die *sn*-2- Position eingeführt und b) die entsprechenden 1,3-Diole enantioselektiv acyliert werden. Dabei konnte auch gezeigt werden, dass hier beliebige Acyldonoren bzw. Substrate verwendet werden konnten, die aufgrund der HPLC- Daten auf der Chiralphase (Chiralcel- OD-H) immer zu den gleichen Enantiomeren führten (Kap.3.1.6., Seite 47). Auf diese Weise ist es möglich, nahezu jedes beliebige enantiomere *sn*-2-carba-analoge- Phospholipid darzustellen. Die Verbindungen sind potentiell im „Gramm-Maßstab“ herstellbar.

3.2 Synthese *sn*-2-carba-analoger Etherlipide - PAF-Analoga

3.2.1 Retrosynthetische Analysen und Synthesestrategien

3.2.1.1 Literatursynthesen

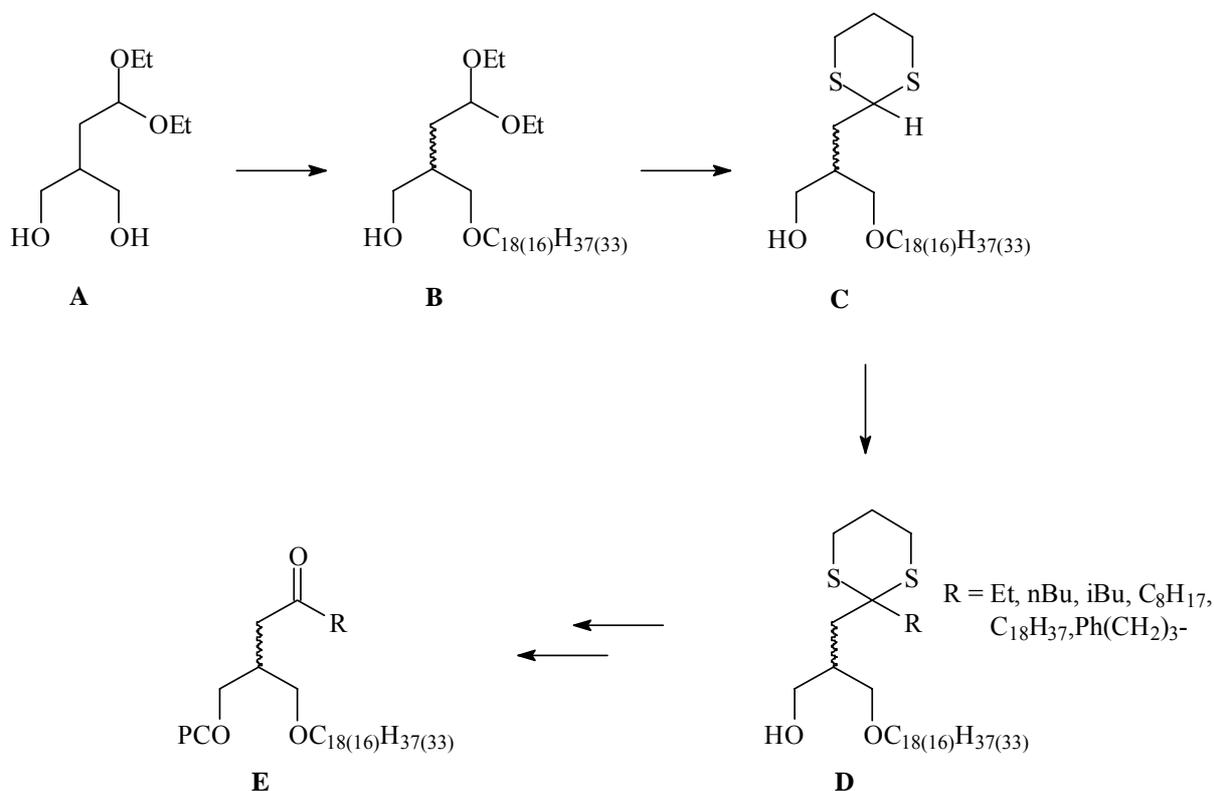


Abb. 59 Synthese racemischer *sn*-2- carba-analoger Etherlipide nach Golec⁸⁸ (1992)

Neben den bereits seit 1984 bekannten Arbeiten zu Synthese¹³⁹ racemischer *sn*-2- carba-analoger PAF Derivate, hatte J.M.C. Golec 1992 eine kleine Bibliothek racemischer PAF-analoger Derivate dargestellt (Abb. 59). Das Ziel waren Phospholipase A₂ Inhibitoren. Dazu wurde als Diethylacetal- geschütztes- 4-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)butanal **A** mit verschiedenen 1-Halogenalkanen monoalkyliert und anschließend in die 1,3-Dithiane **C** überführt. Durch weitere Alkylierungen der 2-Positionen dieser 1,3-Dithiane, Einführung einer PC- Kopfgruppe sowie abschließender Entschützung der Thioacetale konnten die racemischen Verbindungen **E** erhalten werden.

H. Peters¹⁴⁰ hatte in unserem Arbeitskreis dann 1997 versucht, *sn*-2- carba-analoges PAF enantiomerenrein darzustellen (Abb. 60). Dazu wurde der bereits im Arbeitskreis verfügbare Grundkörper 2-(2-Methylenpropyl)- 1,3- propandiol **A** auf bekannte Weise hergestellt.

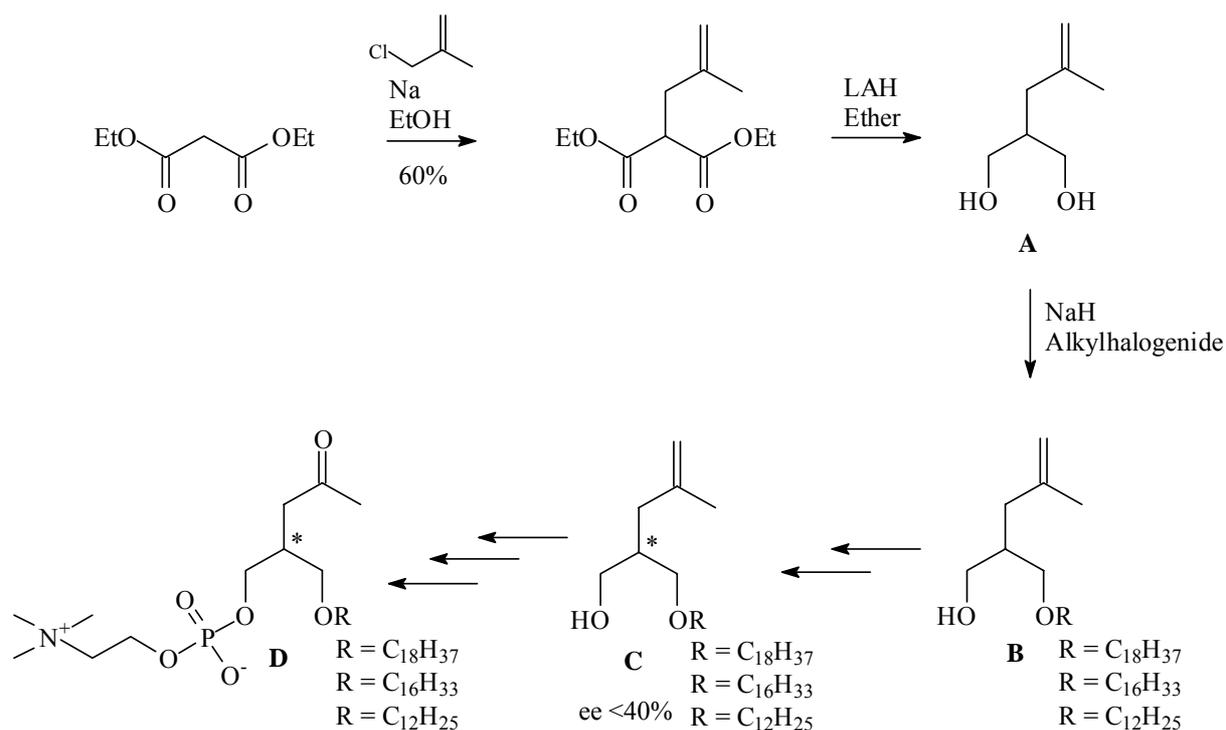


Abb. 60 PAF- Analoga – Syntheseroute nach H. Peters (1997)

Dieser wurde mit verschiedenen Alkylhalogeniden in Gegenwart von NaH zu den Derivaten **B** mono-alkyliert. Leider wurden dabei nur sehr niedrige Ausbeuten der racemischen Alkylether **B** von 20-30% beobachtet. Enzymatische Enantiomerendifferenzierungen - sowohl durch Hydrolyse der Buttersäureester, als auch durch Acylierung (mit irreversiblen Acyltransfer) von **B** führten zu **C**, jedoch mit recht geringen optischen Ausbeuten von $ee \leq 40\%$. Die Einführung der Phosphocholin Kopfgruppe verlief analog derjenigen von **B**. Jakob (Abb. 18, Seite 34).

Voraussetzung für eine erfolgreiche Synthese enantiomerenreiner *sn*-2- carba-analoger-Etherlipide (PAF-Analoga) in hohen chemischen und optischen Ausbeuten sind also: a) Erhöhung der Ausbeuten bei der Monoalkylierung der achiralen 1,3-Diole und b) Erhöhung der Enantiomerenreinheiten der Zielverbindungen.

3.2.1.2 Retrosynthetische Betrachtung von PAF Analoga

Wiederum führt die Abspaltung der Phosphocholin- Kopfgruppe **B** (Abb. 61) zu enantiomerenreinem **A**, welches über Konvertierung (Ozonolyse oder Entschützung) der Ketofunktion, *O*-Alkylierung sowie enantioselektive, enzymatische Differenzierung mit den achiralen 1,3-Diolen **C** und **D** korreliert werden kann.

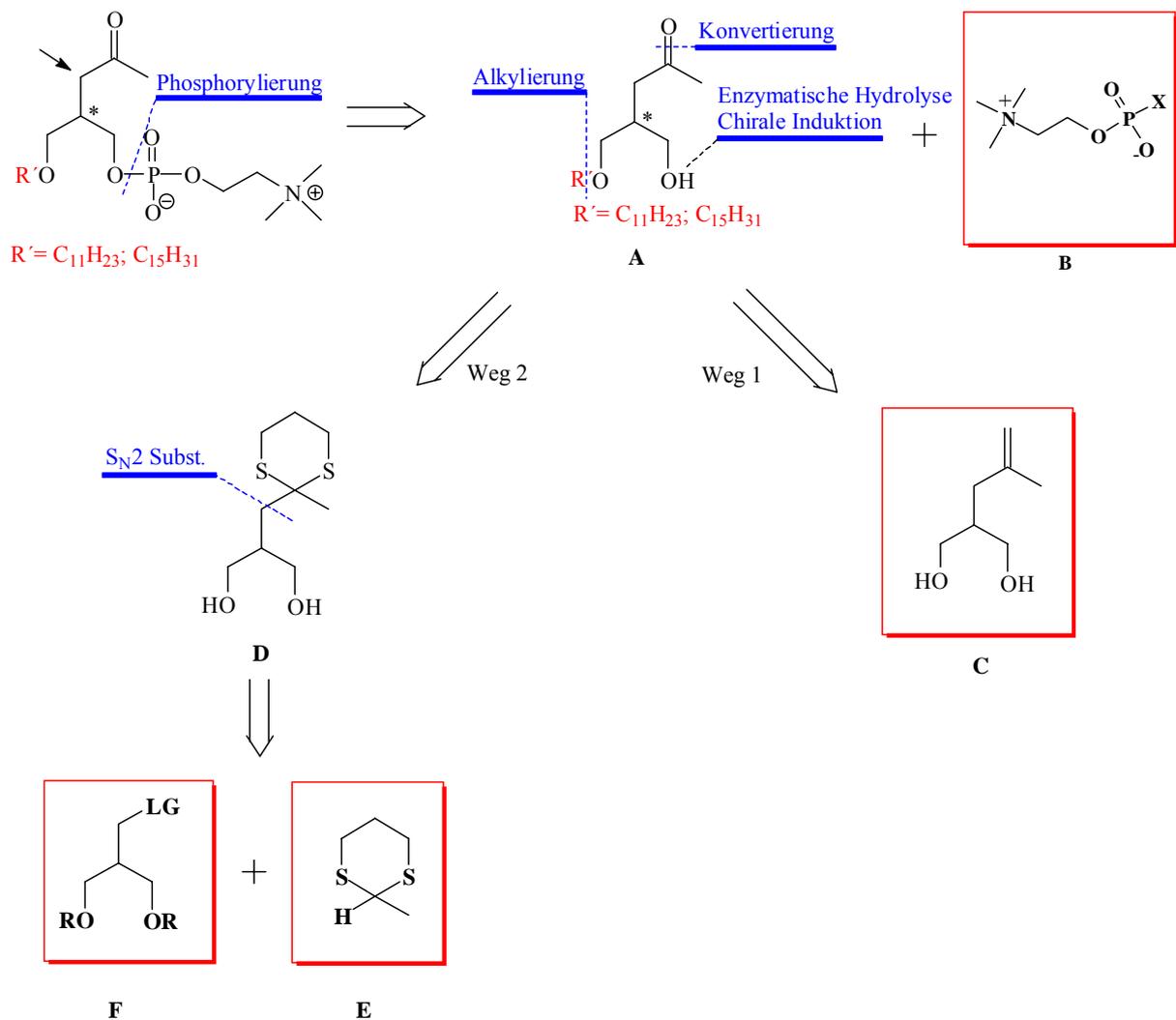


Abb. 61 Carba-analoge Etherlipide, Retrosynthese

Über *Weg 1*, der sich an die Synthesen von H. Peters (1997) und B. Jakob (1999) anlehnt, lässt sich **A** auf 2-(2-Methylallyl)-1,3-propanediol **C** zurückführen. Alternativ könnte **A** aber auch über *Weg 2* dargestellt werden. Denn **D** könnte, basierend auf den Erfahrungen in der Phospholipidsynthese (Kap. 3.1), durch Verknüpfung von 2-Methyl-1,3-dithian **E** und 5-(Chlormethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan **F** (**10**) (Abb. 24, Seite 39) hergestellt werden. **E** würde man wiederum durch Lewisäure katalysierte Reaktion von Acetaldehyd mit 1,3-Propandithiol erhalten.

3.2.2 Synthese enantiomerenreiner 2-alkylsubstituierter – mono -O-alkylierter -1,3-Diole

3.2.2.1 Über 2-(2-Methylallyl)-1,3-propandiol

Wie bereits erwähnt, ist es H. Peters¹⁴⁰ nicht gelungen, racemische O-alkylierte 2-(2-Methylallyl)-1,3-propandiole in Produkte hoher Enantiomerenreinheit zu überführen (Abb. 62).

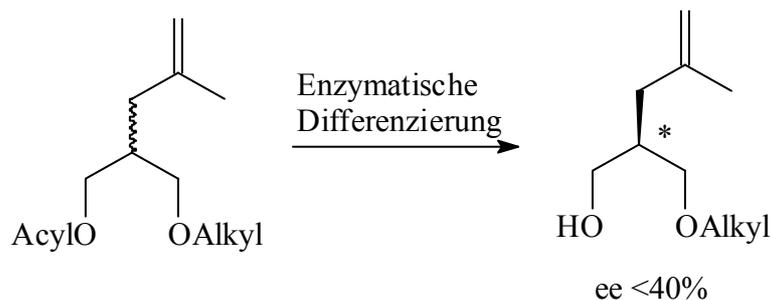


Abb. 62 Versuche zur Racematspaltung O-alkylierter 2-alkylsubstituierter -1,3-Diole (nach H.Peters)

Das im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte „Enzym-screening“ bestätigte diese Ergebnisse. Keines der untersuchten Enzyme lieferten weder bei der Hydrolyse der entsprechenden Ester, noch bei Acylierungen hohe Enantiomerenüberschüsse der Produkte.

Dagegen hatte B. Jakob¹¹⁷ im Rahmen seiner Synthesen carba-analoger Phospholipide gefunden, dass sich die Lipase aus *Pseudomonas fluorescens* (*Ps. fl.*) als sehr selektiv gegenüber 2-(2-Methylenpropyl)-1,3-propandiol zeigte (Abb. 63). Die acylierten Produkte, hier das Lauroylderivat, wurden in hohen chemischen Ausbeuten (>70%) sowie mit sehr hohen Enantiomerenüberschüssen (> 98% ee) erhalten.

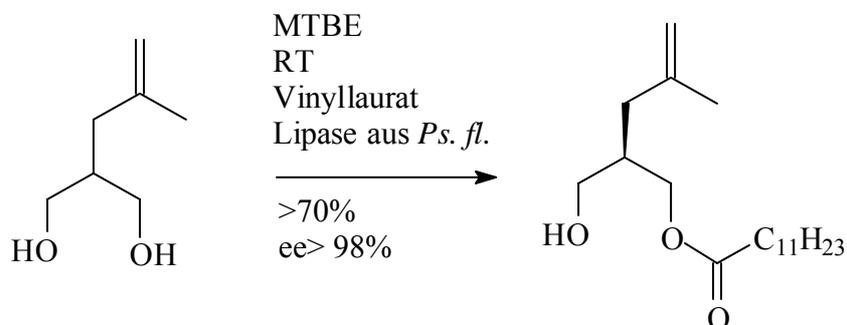


Abb. 63 Enantioselektive Acylierungen von achiralem 2-(2-Methylenpropyl)-1,3-propandiol nach B. Jakob

Wenn sich also die 1,3-Diole - im Gegensatz zu den racemischen Monoethern - durch einfache enzymatische Acylierung in Produkte hoher Enantiomerenreinheit überführen lassen,

sollte es gelingen, vielleicht über eine geeignete orthogonale Schutzgruppenstrategie die gewünschten *O*-alkylierten Derivate darzustellen (Abb. 64).

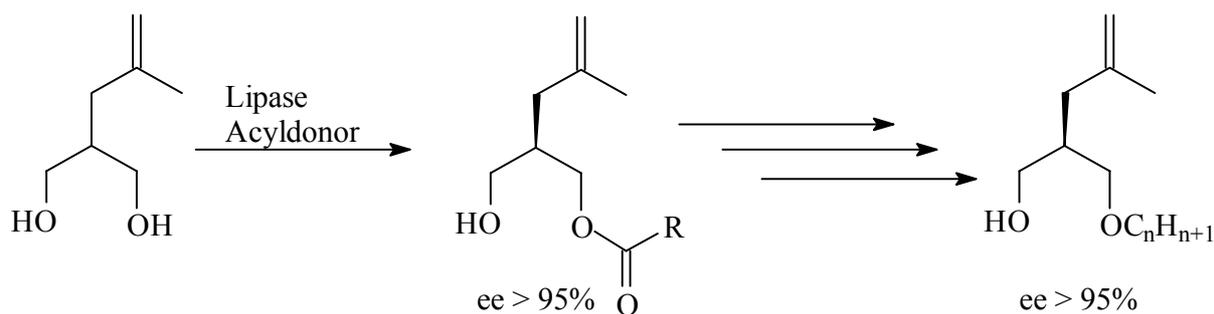


Abb. 64 Strategie zur Darstellung enantiomerenreiner mono-Alkylether - ausgehend von 2-(2-Methylallyl)-1,3-propandiol

Auf bereits beschriebene Weise (Abb. 18) wurde das gewünschte 1,3-Diol zunächst aus Diethylmalonat durch Alkylierung mittels 2-Methylallylchlorid erhalten (Abb. 65). Das Zwischenprodukt **33** wurde anschließend mit LAH reduziert und wiederum nach dem Verfahren von *Micovic und Mihailovic*¹⁰⁵ aufgearbeitet. Für **34** wurden schließlich Ausbeuten von ca. 75% beobachtet.

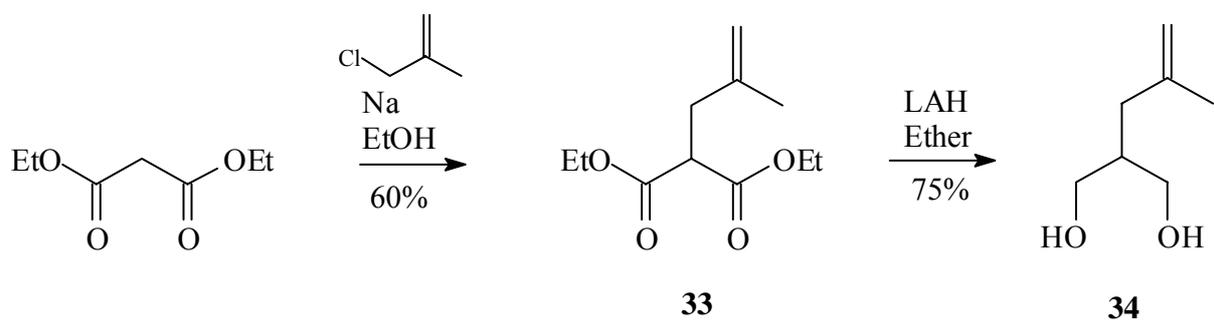


Abb. 65 Synthese von 2-(2-Methylallyl)-1,3-propandiol **34**

In folgendem Schlüsselschritt erfolgte die lipasenkatalysierte Acylierung von **34** mit Vinylacetat in Gegenwart der Lipase *Pseudomonas fluorescens* (Abb. 66) zu (*R*)-**35** mit hohen chemischen Ausbeuten und mit hohen Enantiomerenreinheiten zwischen 95 - 99% ee. Die Enantiomerenverhältnisse wurden mittels HPLC bestimmt.

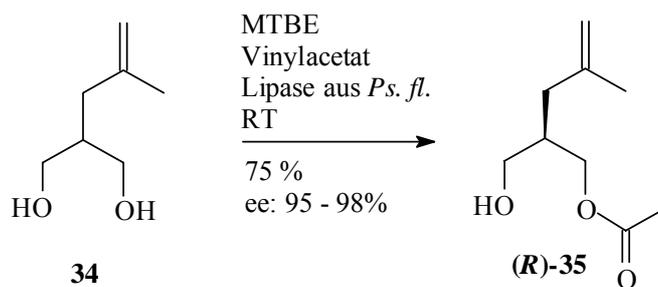


Abb. 66 Enzymatische Acylierung von **34** zu (*R*)-**35**

Als Referenzsubstanz und zur HPLC- Methodenentwicklung wurde zunächst (\pm)-**35** durch Acylierung von **34** mit Acetylchlorid in Dichlormethan in Gegenwart von *N*-Ethyl-*N,N*-diisopropylamin hergestellt.

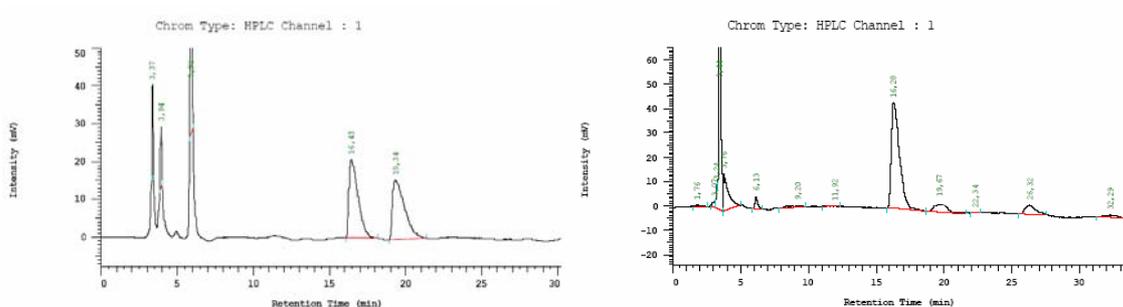


Abb. 67 HPLC Chromatogramme von racemischen (\pm)-**35** (links) und (*R*)-**35** (rechts); Laufmittel: 2-Propanol/ Heptan 3:97; Säule: Chiralcel OD-H; UV 215nm

Gemäß Abb. 64 sollte nunmehr (*R*)-**35** unter Erhalt der Chiralität in die entsprechenden Monoalkylether überführt werden. Die direkte Einführung einer Alkylkette, im Sinne einer Williamson'schen- Ethersynthese¹⁴¹, wobei Alkoholate mit Alkylhalogeniden umgesetzt werden, erschien unter den stark basischen Bedingungen wenig aussichtsreich; Nebenreaktionen an der Esterfunktion waren zu erwarten. Auch metallkatalysierte Varianten¹⁴² schienen aufgrund der bekannten Reaktivität der Exomethylen- Gruppe mit Lewis-Säuren nicht realisierbar.

Letzendlich musste eine Schutzgruppe für die freie Hydroxyfunktion von (*R*)-**35** gefunden werden, die sich unter milden basischen Bedingungen in Gegenwart des Acetats einführen lässt. Die Doppelbindung im Molekül limitiert das Spektrum der verfügbaren Schutzgruppen erheblich, denn wie oben schon angedeutet, übersteht diese Funktionalität säurekatalysierte Reaktionen nicht. Nach ergiebiger Recherche und diversen Vorversuchen mit THP, Bz etc. fiel die Wahl dann auf die Methoxy-Ethoxy-Methyl- Schutzgruppe (MEM), deren erstmalige Verwendung auf E.J. Corey et.al. zurück geht¹⁴³.

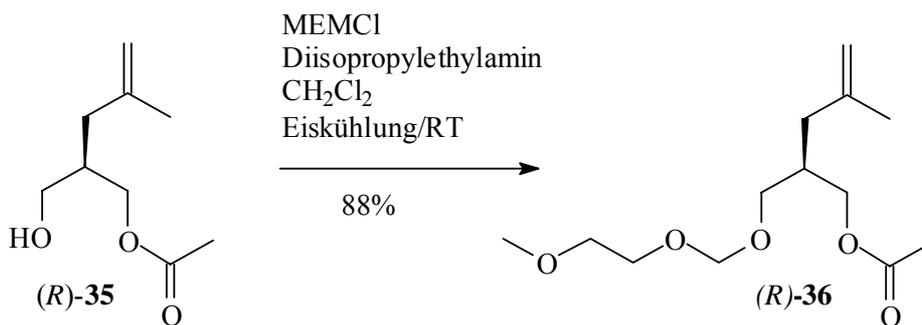


Abb. 68 Einführung einer MEM Schutzgruppe in (R)-35

Die Einführung der MEM- Schutzgruppe gelingt mit MEMCl in Dichlormethan in Gegenwart der *N,N*-Diisopropyl-*N*-ethylamin unter Eiskühlung und zweistündigem Nachrühren bei Raumtemperatur mit 88% isolierter Ausbeute (Abb. 68).

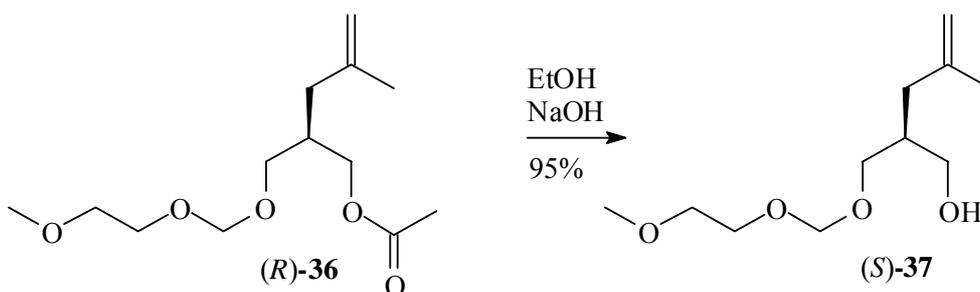


Abb. 69 Abspaltung der Acetat- Schutzgruppe in (R)-36 zu (S)-37

Durch basenkatalysierte Umesterung (EtOH/ NaOH) wird die Acetat- Schutzgruppe quantitativ abgespalten, die übrigen Funktionen sind basenstabil (Abb. 69).

Die nachfolgende Alkylierung der freien Hydroxygruppe in (S)-37 war in der Vergangenheit nur in Ausbeuten von 20-30% gelungen (vgl. Abb. 60).

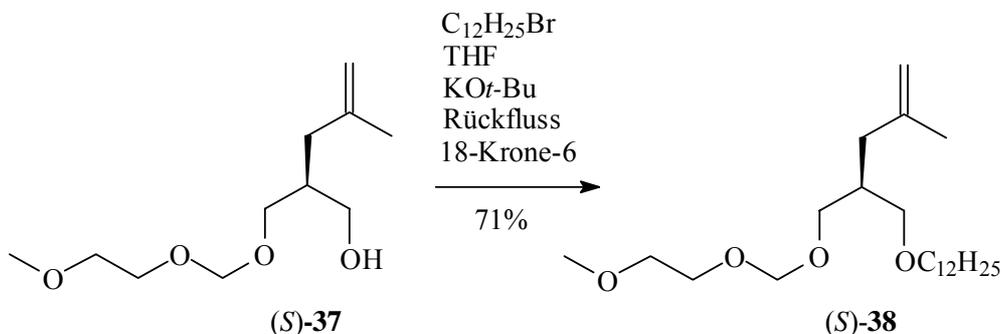


Abb. 70 Veretherung von (S)-37

Durch die Verwendung katalytischer Mengen (ca. 1mol%) von Kronenether¹⁴⁴ (hier 18-Krone-6), konnten die Ausbeuten auf 65 - 71% gesteigert werden (Abb. 70).

Die anschließende Abspaltung der MEM Schutzgruppe aus (*S*)-**38** erwies sich aber leider als sehr problematisch. Die meisten Abspaltungsmethoden werden durch Lewis-Säuren katalysiert, wie z.B. durch ZnBr₂¹⁴⁵, TiCl₄¹⁴³ in Dichlormethan oder FeCl₃, K₂CO₃ in Ac₂O¹⁴⁶. Eine neutrale, schnellere Variante sollte eigentlich die Verwendung von CeCl₃ *7H₂O in Acetonitril¹⁴⁷ sein. Leider aber wurden nur Ausbeuten um 20% beobachtet. Alle isolierten Nebenprodukte zeigten darüber hinaus in den NMR Spektren den Verlust der Doppelbindung.

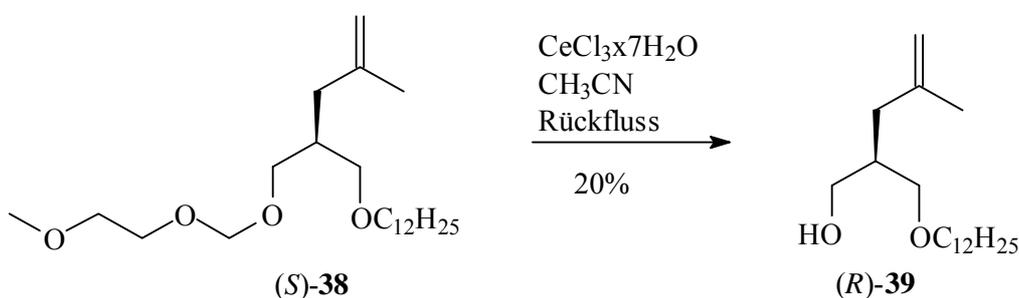


Abb. 71 Abspaltung der MEM Schutzgruppe in (*S*)-**38** zu (*S*)-**39**

Alle Erfahrungen mit den Folgeverbindungen aus **34** machten letztendlich grundsätzliche Alternativen erforderlich, denn in Hinblick auf die Synthese der Zielverbindungen dürfen solche „Flaschenhalse“ nicht vorhanden sein.

3.2.2.2 Darstellung enantiomerenreiner 2-alkylsubstituierter – mono-*O*-alkylierter -1,3-Diole: Über 2-[(2-Methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-1,3-propandiol

Von den in Abb. 61 skizzierten zwei möglichen Wegen zu enantiomerenreinen Etherlipiden war *Weg 1* mit den oben erläuterten Schwierigkeiten behaftet, die letztendlich eine alternative Syntheseroute notwendig machten. Daher sollte jetzt *Weg 2* erprobt werden, ausgehend von dem zentralen Synthesebaustein 2-[(2-Methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]1,3-propandiol (**42**) (Abb. 72).

Dazu musste zunächst 2-Methyl-1,3-dithian dargestellt werden. Dies gelingt problemlos aus Acetaldehyd (ca.20% Überschuss) und 1,3-Propandithiol in Gegenwart von BF₃- Etherat in

Dichlormethan. Nach Vakuumdestillation erhielt man **40** in Ausbeuten von über 90% (ohne Abb.).

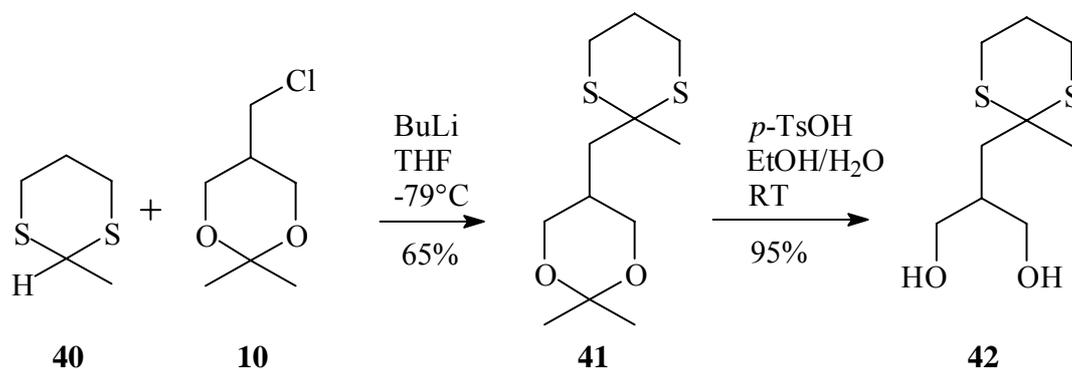


Abb. 72 Darstellung von 2-[(2-Methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]1,3-propandiol **42**

40 wurde dann auf erprobte Weise (Kap. 3.1.4) in THF bei -79°C mit *n*-BuLi „lithiiert“ und danach mit **10** umgesetzt. Das Produkt **41** wurde nach Chromatographie (SiO₂) in 65% Ausbeute erhalten. Die Abspaltung der Acetonid-Schutzgruppe in **41** gelang wiederum unter sauren Bedingungen (*p*-TsOH) in Gegenwart stöchiometrischer Mengen Wasser und man erhielt so 2-[(2-Methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]1,3-propandiol (**42**) in praktisch quantitativer Ausbeute.

Alternativ gelang es auch, **42** ausgehend von **34** herzustellen (Abb. 73):

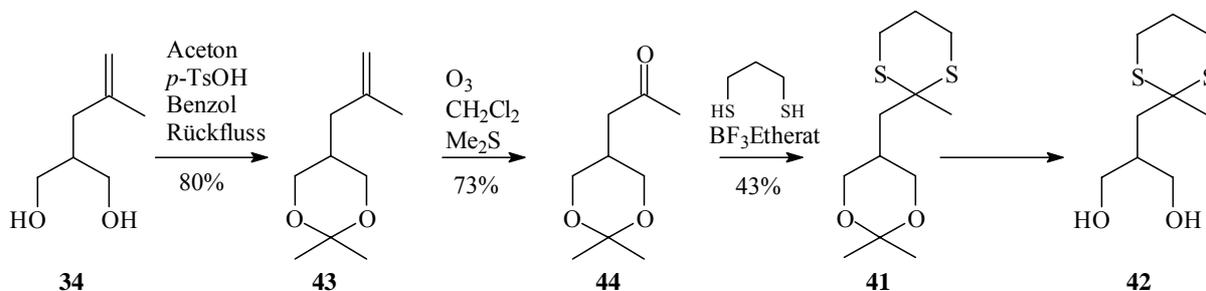


Abb. 73 Alternative Synthese von 2-[(2-Methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]1,3-propandiol (**42**) ausgehend von **34**

Dazu wurde **34** zunächst mit Aceton und in Benzol und in Gegenwart von *p*-TsOH am Wasserabscheider zu **43** umgesetzt (Abb. 73). Anschließende Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung überführt die *exo*- Doppelbindung in das entsprechende Keton **44** mit Ausbeuten um 73%. Die nachfolgende Überführung der Ketofunktion in das korrespondierende 1,3-Dithian durch Umsetzung mit 1,3-Propanedithiol in Gegenwart von BF₃-Etherat verlief nicht einheitlich. Als Nebenprodukt wurde u.a. durch Umacetalisierung gebildetes 2,2-Dimethyl-1,3-dithian beobachtet. Daher wurde **41** hier nur in 43%iger Ausbeute erhalten. **41** wurde danach auf bekannte Weise zu **42** umgesetzt.

Das so erhaltene Rohprodukt **42** kann aus *n*-Hexan (um)kristallisiert werden.

Mit diesen Experimenten sollte hauptsächlich gezeigt werden, dass es möglich ist, den wichtigen Grundkörper **42** auf zwei unterschiedlichen Wegen darzustellen. Einmal nutzt man die Dithian-Gruppe zur Umpolung der Aldehydfunktionalität (Abb. 72), andererseits dient sie als Schutzgruppe (Abb. 73) der Ketofunktion, um eine Lactolisierung (Abb. 19) zu vermeiden.

Für die weiteren Versuche wurde **42** aber bevorzugt durch Kupplung von 2-Methyl-1,3-dithan (**40**) mit **10** dargestellt (Abb. 72).

Zur Vermeidung umfangreicher Schutzgruppentechniken und um so zu einer möglichst effektiven Syntheseroute zu gelangen, sollte hier anders als bei der Darstellung der carba-analogen- Phospholipide (Kap.3.1), das 1,3-Diol **42** nicht durch enzymatische Acylierung in enantiomerenreine Monoester (vergl. Abschn. 3.1.6) überführt werden. Und dies obwohl Vorversuche zeigten, dass sich **42** in Gegenwart der Lipasen aus *Candida antarctica B* bzw. *Mucor miehei* und unter Verwendung von Vinylacetat als Acyldonor leicht in die entsprechenden Enantiomere überführen ließ. Stattdessen wurde für eine kinetische Racematspaltung eines monoalkylierten Derivates von **42** optioniert. Dazu wurde **42** - analog zu (*S*)-**37** (Abb. 70)- mit Dodecylbromid in THF in Gegenwart von KO*t*-Bu und Kronenether in Ausbeuten um 68% zu racemischen 3-(Dodecyloxy)-2-[(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-1-propanol [(±)-**45**] umgesetzt (Abb. 74).

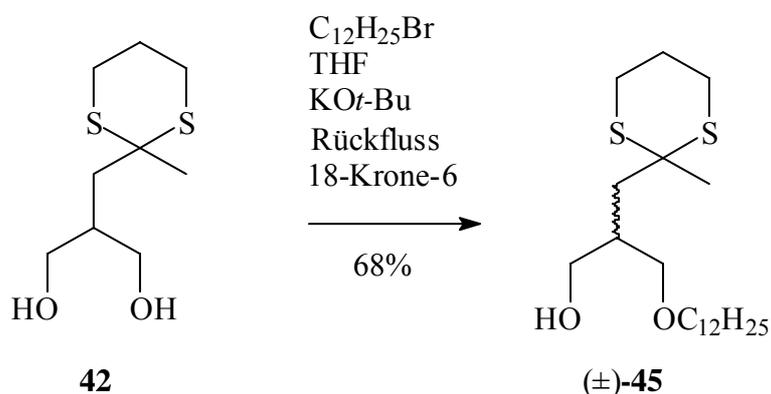


Abb. 74 Synthese von (±)-**45** durch Monoalkylierung von **42**

3.2.2.3 Charakterisierung von 3-(Dodecyloxy)-2-[(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-1-propanol [(±)-45]

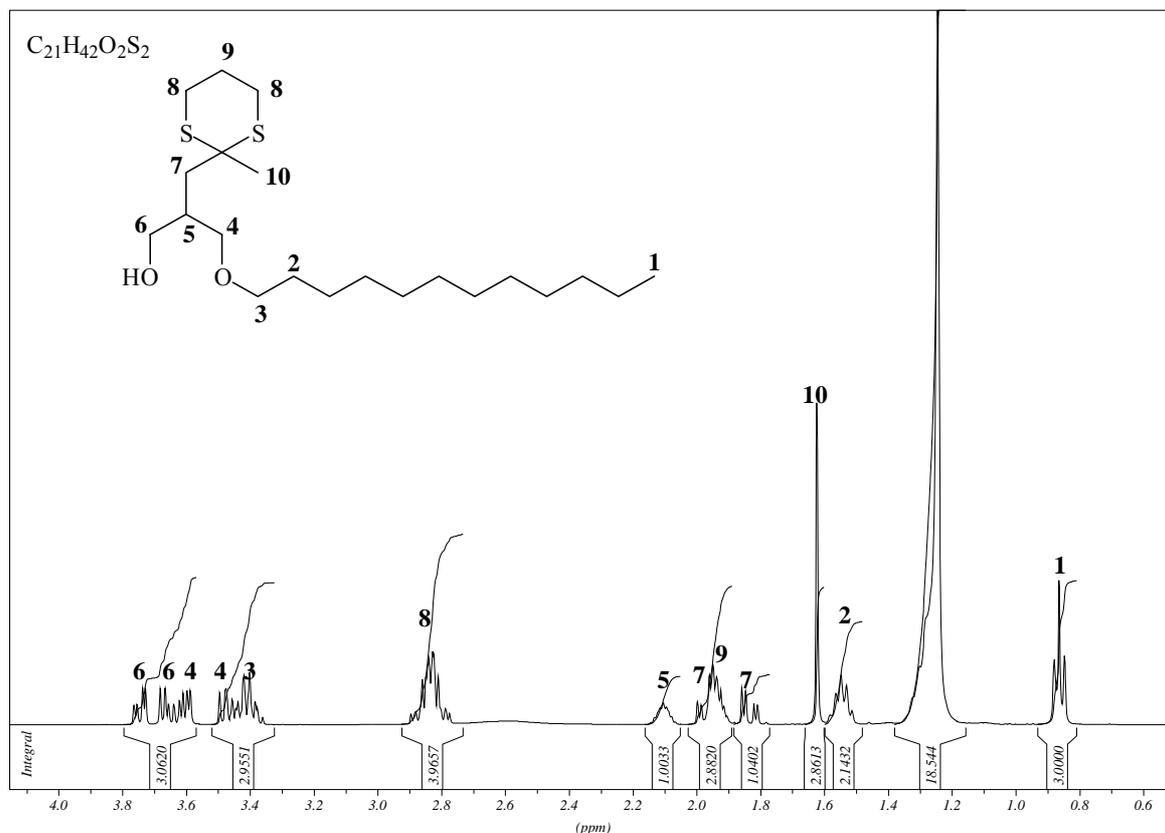


Abb. 75 $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von (±)-45 (400MHz, CDCl_3)

Im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum (Abb. 75) von (±)-45 findet man alle charakteristischen Signale der Verbindung. In der Alkylkette bei $\delta = 0,84$ ppm das Signal der endständigen Methylgruppe 1 als Triplet, die 18 Protonen von 9 Methylengruppen bei $\delta = 1,23$ ppm und die beiden Protonen an Position 3 bei $\delta = 3,34 - 3,47$ ppm; überlagert von Signalen der diastereotopen H-Atomen an der Position 4. Die Signale der Positionen 4, 6 und 7 erscheinen jeweils mit 8 Linien als AB-Teile von ABX Subspektren, jedoch meist überlagert. Die Methylgruppe 10 erkennt am sehr deutlich bei $\delta = 1,60$ ppm als Singulett.

Als signifikante Signale im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von (±)-45 (Abb. 76) erkennt man die Kohlenstoffe der Alkylkette bei $\delta = 13,91$ ppm (C-1), $\delta = 22,54$ ppm (C-2) und weit tieffeldverschoben bei $\delta = 75,24$ ppm (C-5). Weitere eindeutige Signale der Verbindung sind: Der quaternäre Kohlenstoff C-13 bei $\delta = 49,15$ ppm, die Methylgruppe C-12 bei $\delta = 28,17$ ppm, der Methylenkohlenstoff C-9 bei $\delta = 39,11$ ppm und das tertiäre C-Atom C-7 bei $\delta = 37,42$ ppm.

Diese eindeutigen Zuordnungen der Kohlenstoffe wurden nur durch COSY¹H-¹³C, COSY¹H-¹H und DEPT135 Spektren dieser Verbindung möglich.

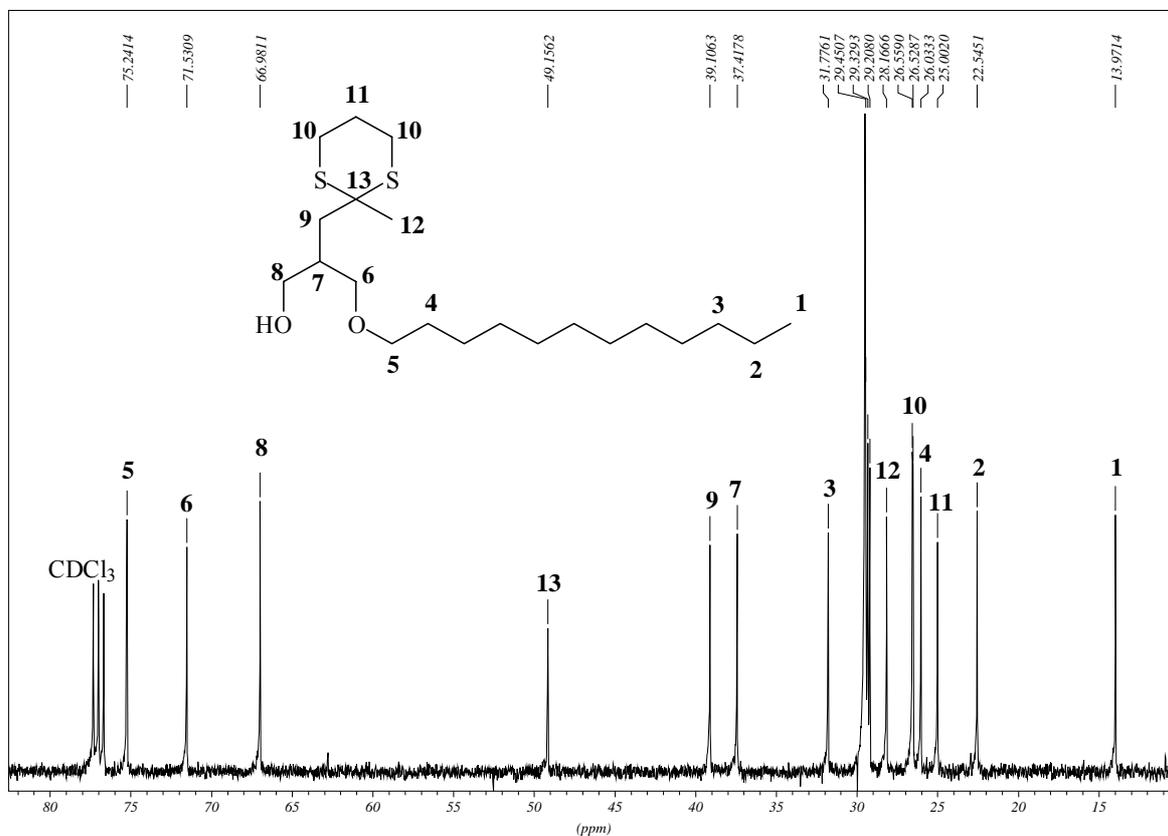


Abb. 76 ¹³C NMR Spektrum von (±)-45 (100MHz, CDCl₃)

3.2.3 Lipase- katalysierte, kinetische Racematspaltung von (±)-45

(±)-45 sollte nun durch kinetische Racematspaltung in die Enantiomere differenziert werden. Dazu stehen grundsätzlich zwei Wege zur Verfügung (Abb. 77): 1. Die enzymatische Acylierung unter Verwendung von Vinylestern als Acyldonoren oder 2. die Hydrolyse der entsprechenden Acetate.

Zur Untersuchung der enzymatischen Hydrolysen wurde (±)-45 zunächst in die entsprechenden Acetate überführt. Dies gelang quantitativ mit Acetylchlorid in Dichlormethan in Gegenwart von Pyridin zu (±)-46 (Abb. 77).

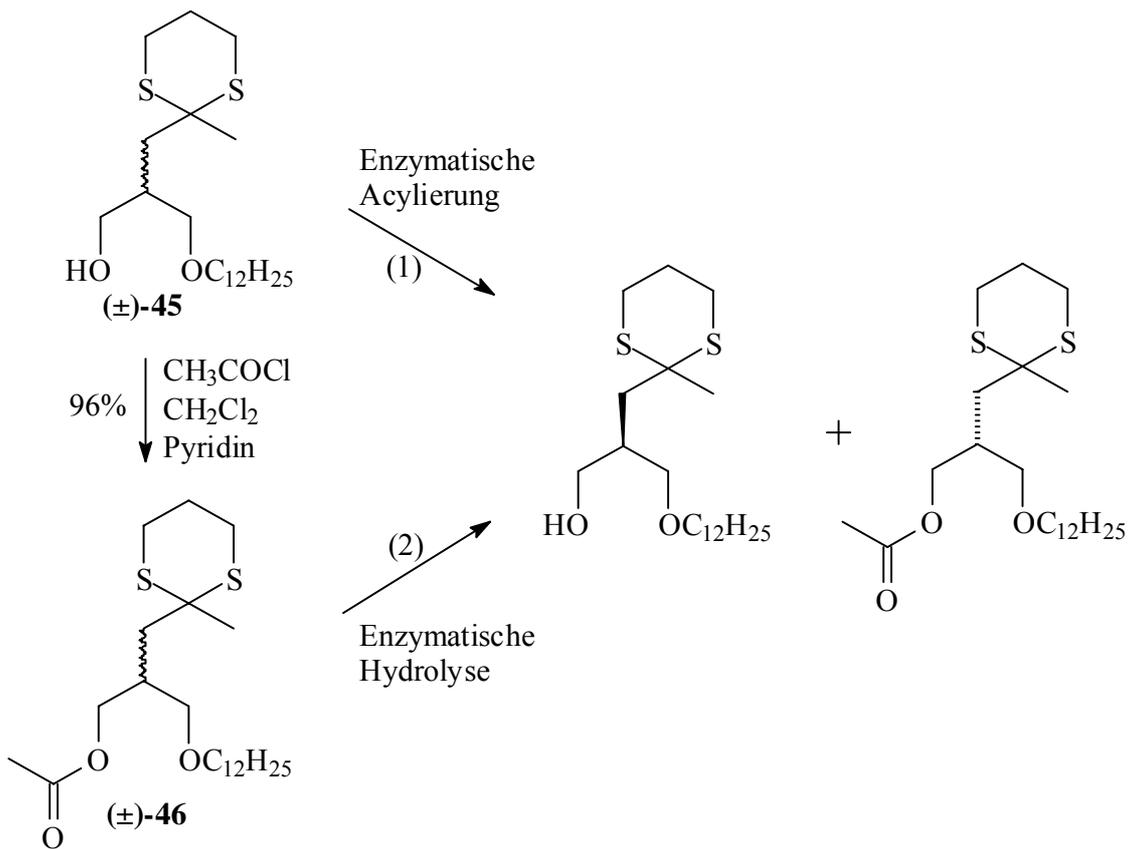


Abb. 77 Enzymatische Racematspaltung von (±)-45: Lipase- katalysierte Acylierung vs. Hydrolyse

3.2.3.1 Enzymatische Acylierungen

Zunächst wurde versucht (±)-45 durch lipase- katalysierte Acylierung in die Enantiomere zu differenzieren. Dazu wurde das Racemat mit Vinylacetat in MTBE in Gegenwart verschiedener Lipasen acyliert. Die Reaktion wurde mittels HPLC (Chiralcel OD-H) verfolgt. Leider konnte dabei nur (±)-45 detektiert bzw. beobachtet werden. (±)-46 konnte auf den verfügbaren Chiralphasen nicht in die Enantiomere getrennt werden.

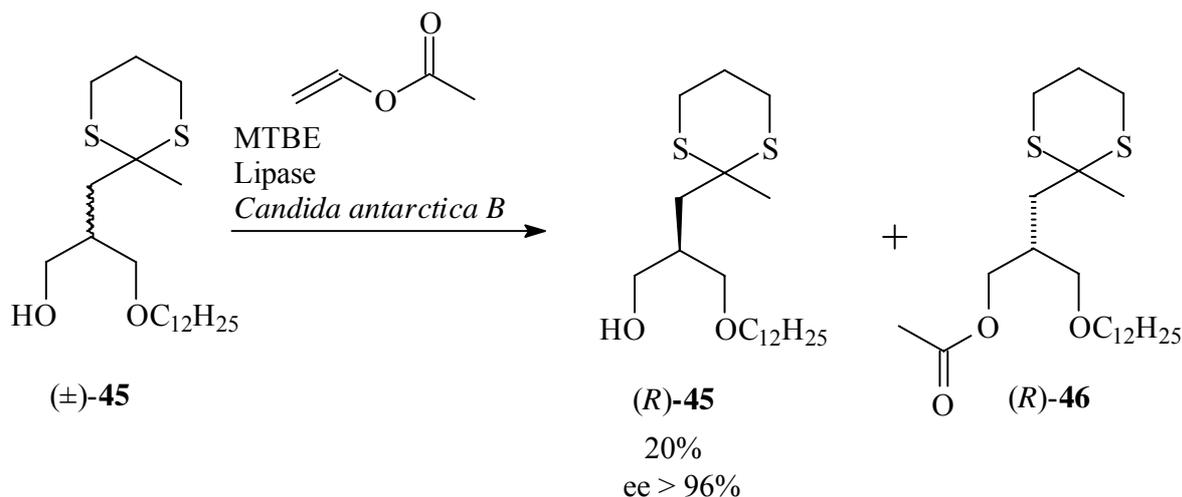


Abb. 78 Enzymatische Acylierung von $(\pm)\text{-45}$

Nach mehreren Vorversuchen zeigte die Lipase aus *Candida antarctica B* mit Abstand die größte Aktivität aller untersuchten Enzyme. Die Reaktion wurde solange fortgeführt, bis $(\text{R})\text{-48}$ mit einer Enantiomerenreinheit von >96% ee. vorlag (ca. 72h). Durch nachfolgende Trennung der Produkte durch Kieselgelchromatographie erhielt man den Monoether $(\text{R})\text{-45}$ leider nur in chemischen Ausbeuten um 20% und das Acetat $(\text{R})\text{-46}$ mit 162% (Abb. 78).

Das so erhaltene $(\text{R})\text{-46}$ wurde mit KOH in Methanol zu $(\text{S})\text{-45}$ „hydrolysiert“ und mittels HPLC- Chiralphase analysiert. $(\text{S})\text{-45}$ zeigte dabei eine Enantiomerenreinheit von nur ca. 5%ee.

Die Lipase *Candida antarctica B* zeigte also nur eine geringe Selektivität gegenüber $(\pm)\text{-45}$, - und dies bei sehr langer Reaktionszeit. Die Racematspaltung von $(\pm)\text{-45}$ über lipasenkatalysierte Acylierung erwies sich somit als ungeeignet.

3.2.3.2 Enzymatische Hydrolysen

Zur Suche nach geeigneten Lipasen für die Hydrolysen von (\pm)-**46** wurde wiederum ein so genanntes „Enzym-screening“- durchgeführt. Dazu wurden jeweils 5mg (\pm)-**46** in 500 μ l MTBE gelöst, und mit 500 μ l einer Phosphat-Pufferlösung (pH 7) unterschichtet. Dazu wurde eine Spatelspitze der entsprechenden Lipase zugegeben und die Gemische 12h bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach DC- bzw. HPLC- Analytik fiel dann die Wahl auf die Lipase *SAMIII* (*Pseudomonas species*). Mit diesem Enzym konnte (*R*)-(-)-**45** schließlich in hohen Ausbeuten bzw. Enantiomerenreinheiten gewonnen werden.

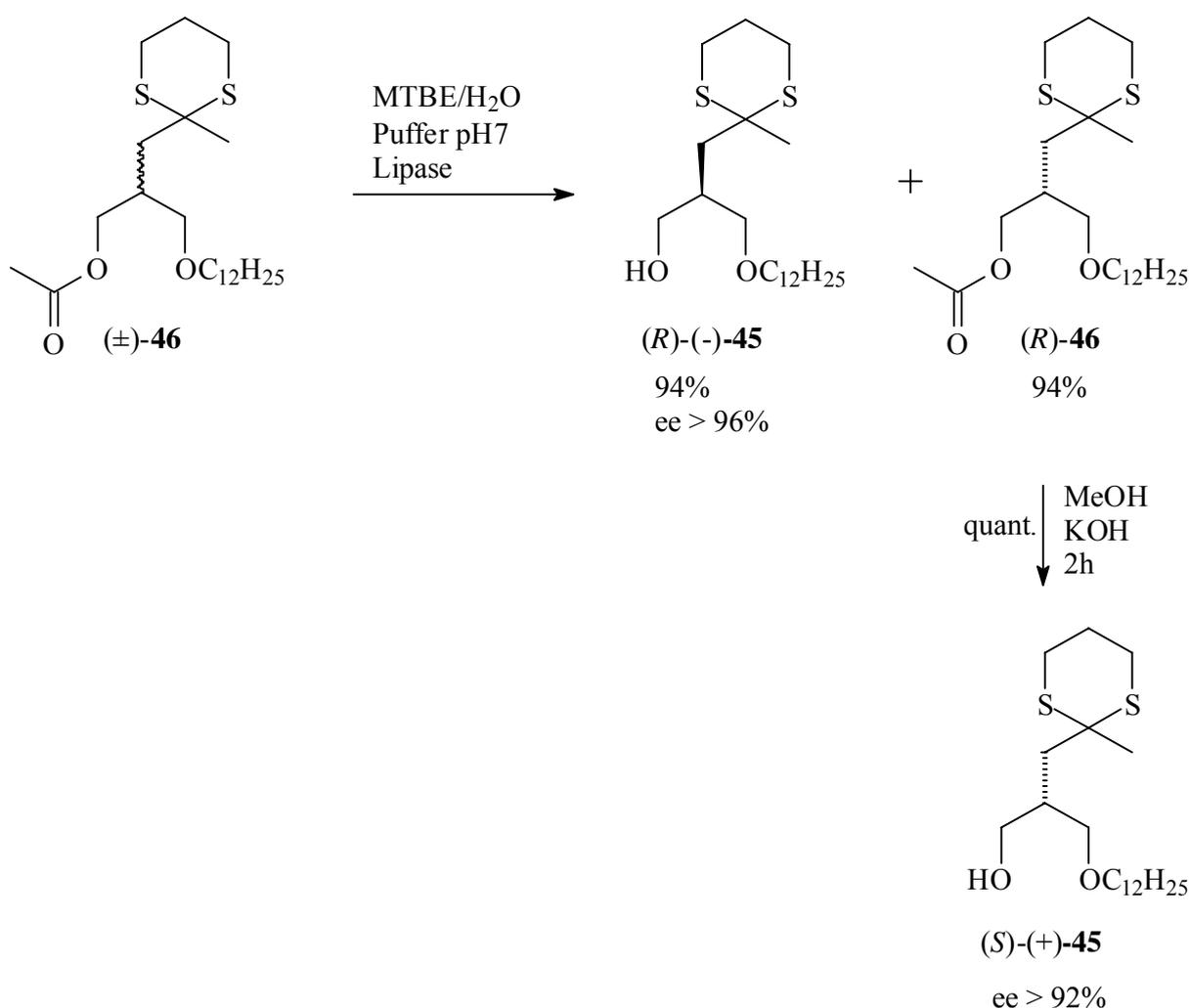


Abb. 79 Enzymatische Hydrolysen von (\pm)-**46** - kinetische Racematspaltung

Basierend auf diesen Ergebnissen wurden 1,21g (\pm)-**46** in Gegenwart der Lipase *SAMIII* 24h bei Raumtemperatur inkubiert. Nach chromatographischer Trennung (SiO₂) erhielt man (*R*)-(-)-**45** in Ausbeuten von 94% (ee > 96%) und (*R*)-**46** ebenfalls mit 94% Ausbeute (Abb. 80). Anschließende Hydrolyse von (*R*)-**46** in Methanol in Gegenwart von KOH führte

zu (*S*)-(+)-**45** in quantitativer Ausbeute mit einem Enantiomerenüberschuss von $ee > 92\%$ (Abb. 80).

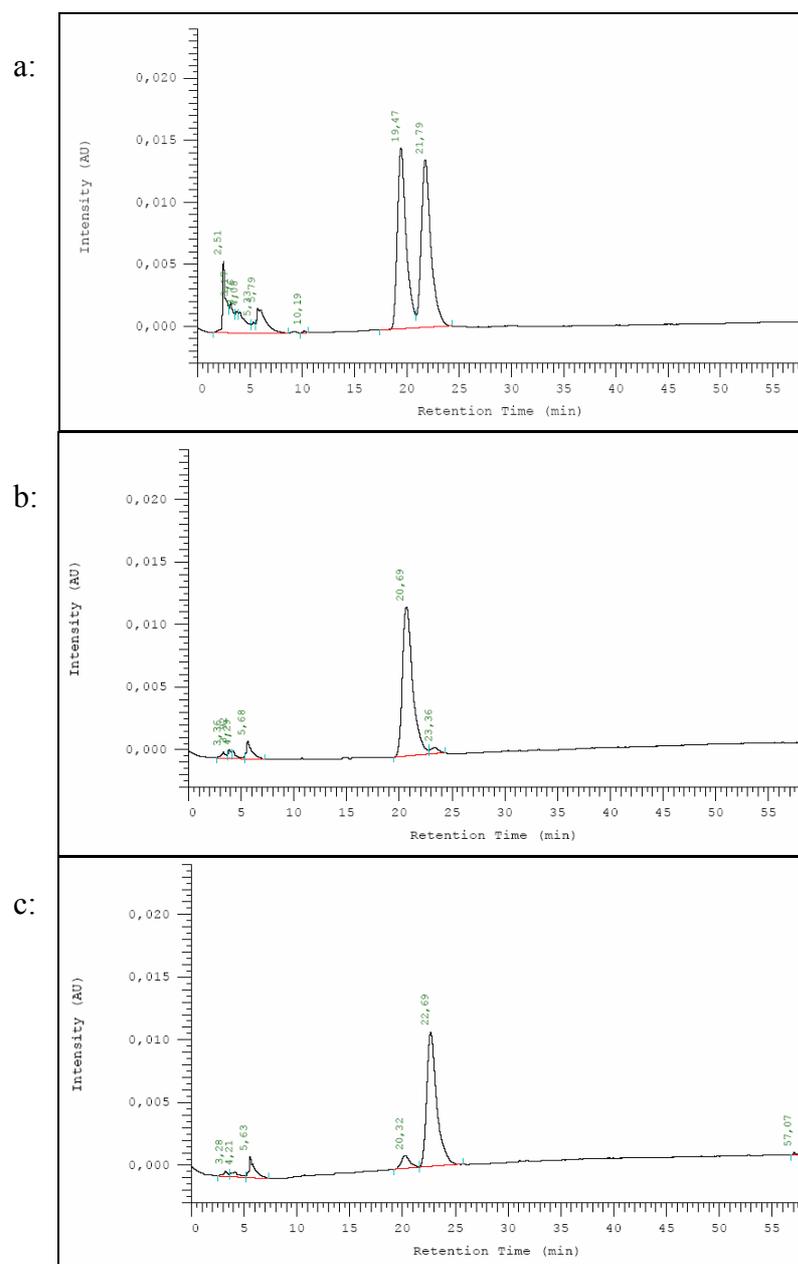


Abb. 80 HPLC Chromatogramme von a: (\pm)-**45** , b: (*R*)-(-)-**45**; c: (*S*)-(+)-**45**; HPLC Bedingungen: Chiralcel OD-H; Laufmittel: *n*-Heptan : Isopropanol (99,5 : 0,5); Flow: 1,0 ml/min; Detektion: DAD: 220-400nm – 248nm fix

Eine Basislinientrennung der Enantiomere in den HPLC- Chromatogrammen gelang leider nicht. Damit muss für die gemessenen Enantiomerenreinheiten ein Fehler von etwa $\pm 3\%$ angenommen werden. Wie man aber aus Abb. 80 deutlich erkennen kann, ist die kinetische Racematspaltung von (\pm)-**46** in die Enantiomeren (*R*)-(-)-**45** und (*S*)-(+)-**45** mit hohen optischen Ausbeuten gelungen. Eine Optimierung der Reaktionsparameter bzw. die

als Dublett mit einer Kopplung von ${}^3J({}^1\text{H} - {}^{31}\text{P}) = 12,08 \text{ Hz}$ und die Wasserstoffe der Methylengruppen an C-13 bei $\delta = 3,46 \text{ ppm}$ als Triplet und an C-12 bei $\delta = 4,22 \text{ ppm}$. Insgesamt beobachtet man in der Summe der Integrale über alle Signale die erwarteten 48 Protonen.

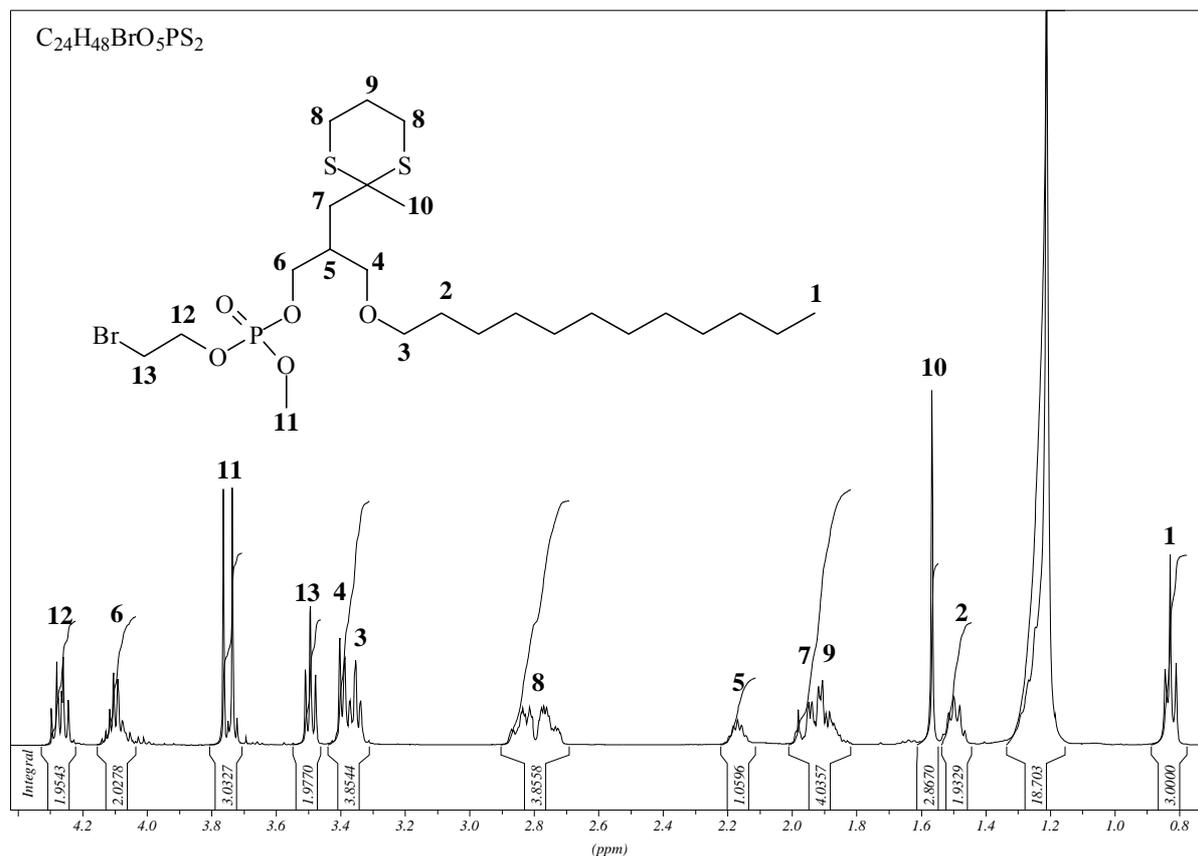


Abb. 82 ${}^1\text{H}$ -NMR Spektrum von (*S*)-**50**; (400MHz, CDCl_3)

Ebenso erkennt man im ${}^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum von (*S*)-**50** (Abb. 83) für den 2-Brommethyl-methyl- phosphatidyl –Teil die Signale des Methylkohlenstoffes C-14 bei $\delta = 54,28 \text{ ppm}$ mit einer Aufspaltung von $\Delta = 6,10 \text{ Hz}$ für die ${}^2J({}^{13}\text{C} - {}^{31}\text{P})$ - Kopplung und einer kleinen Linienaufspaltung von $\Delta = 2,04 \text{ Hz}$, resultierend aus der Chiralität des Phosphors. Auch das Signal von C-15 bei $\delta = 66,55 \text{ ppm}$ zeigt ein gleiches Aufspaltungsmuster. Lediglich die Signale des dritten, zum Phosphor benachbarten Kohlenstoffes C-8 spaltet hier im Spektrum in zwei Linien bei $\delta = 68,77 \text{ ppm}$, ebenfalls mit einem $\Delta = 6,10 \text{ Hz}$ auf. Für die ${}^3J({}^{13}\text{C} - {}^{31}\text{P})$ -Kopplung, die man für C-7 bei $\delta = 36,54 \text{ ppm}$ beobachtet wurde, zeigt sich eine Kopplung von $\Delta = 7,12 \text{ Hz}$ (vergl. Kap. 3.1.8.3).

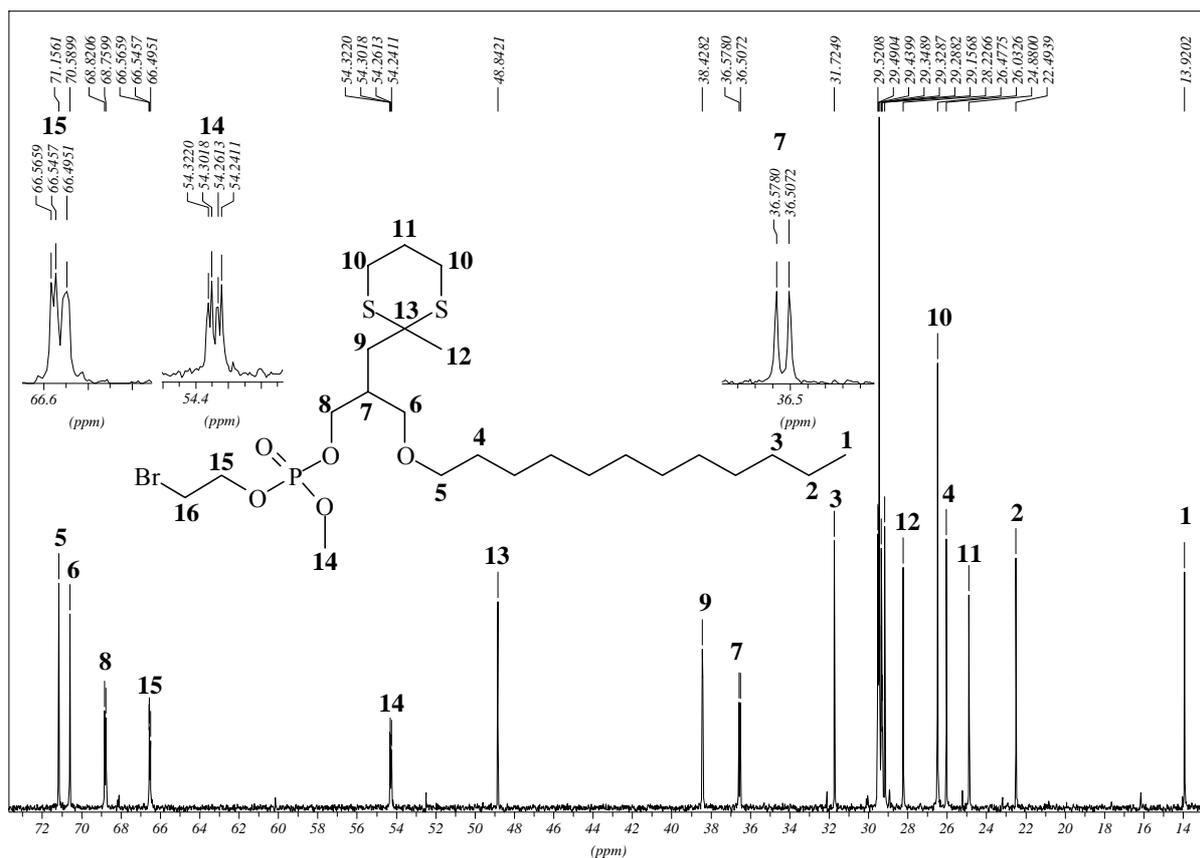


Abb. 83 ^{13}C -NMR Spektrum von (*S*)-47; (100MHz, CDCl_3)

3.2.6 Darstellung der *sn*-2- carba-analogen Etherlipide – PAF Analoga

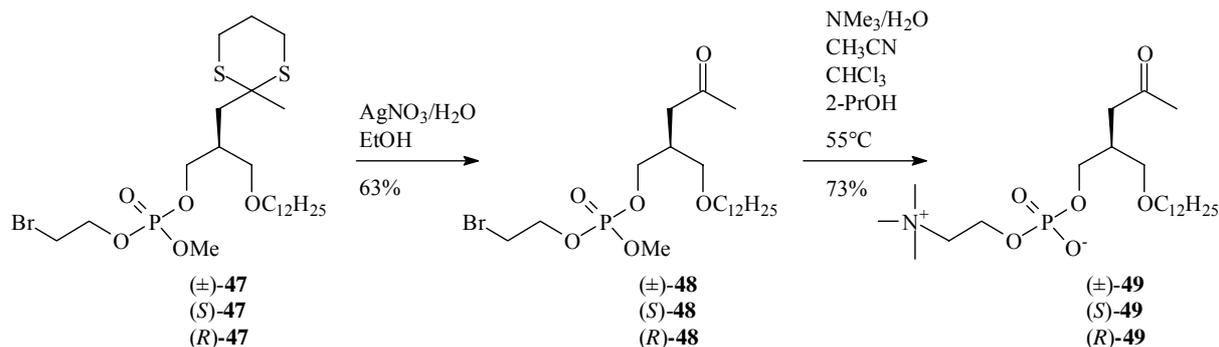


Abb. 84 Darstellung der PAF analogen Zielmoleküle (\pm)-49, (*S*)-49 und (*R*)-49

Aus den oben erhaltenen Verbindungen (\pm)-47, (*S*)-47 und (*R*)-47 wurden wiederum die 1,3-Dithian Schutzgruppen mit Silbernitrat in 90%igem Ethanol entfernt und die Verbindungen damit in die Ketone (\pm)-48, (*S*)-48 und (*R*)-48 überführt.

Diese wurden wiederum im letzten Schritt mit einer Lösung aus Acetonitril, Isopropanol, Chloroform und einer 25%igen Lösung von Trimethylamin in Wasser, im Volumen-Verhältnis 2:2:1:5 ca. 3h in einem geschlossenen Einhalskolben bei 55°C gerührt (vergl. Kap.

3.1.9.2). Die Zielmoleküle (\pm)-**49**, (*S*)-**49** und (*R*)-**49** wurden mit Ausbeuten um 73% als beige, amorphe Feststoffe erhalten.

3.2.7 Charakterisierung der PAF- analogen Etherlipide (\pm)-**49**, (*S*)-**49** und (*R*)-**49**



Abb. 85 ¹H-NMR Spektrum von (*S*)-**49**; (400MHz, CDCl₃)

In den ¹H-NMR Spektren der PAF- analogen Zielverbindungen (\pm)-**49**, (*S*)-**49** und (*R*)-**49**, hier exemplarisch für (*S*)-**49** beschrieben, sieht man neben den Signalen der Alkylkette bei $\delta = 0,83$ ppm (3H an C-1), $\delta = 1,21$ ppm (18H der Alkylkette), $\delta = 2,20$ ppm (2H an C-2) und $\delta = 2,35$ ppm deutlich das Singulett bei $\delta = 3,26$ ppm der neun Protonen der Methylgruppen 11 am Stickstoff; jedoch überlagert von den Multipletts der Protonen an C-6 und C-7. Die Methylen- Wasserstoffe des Phosphocholin- Teils, an den Positionen 9 und 10 werden bei $\delta = 4,16$ ppm (9) und $\delta = 3,68$ ppm (10) beobachtet.

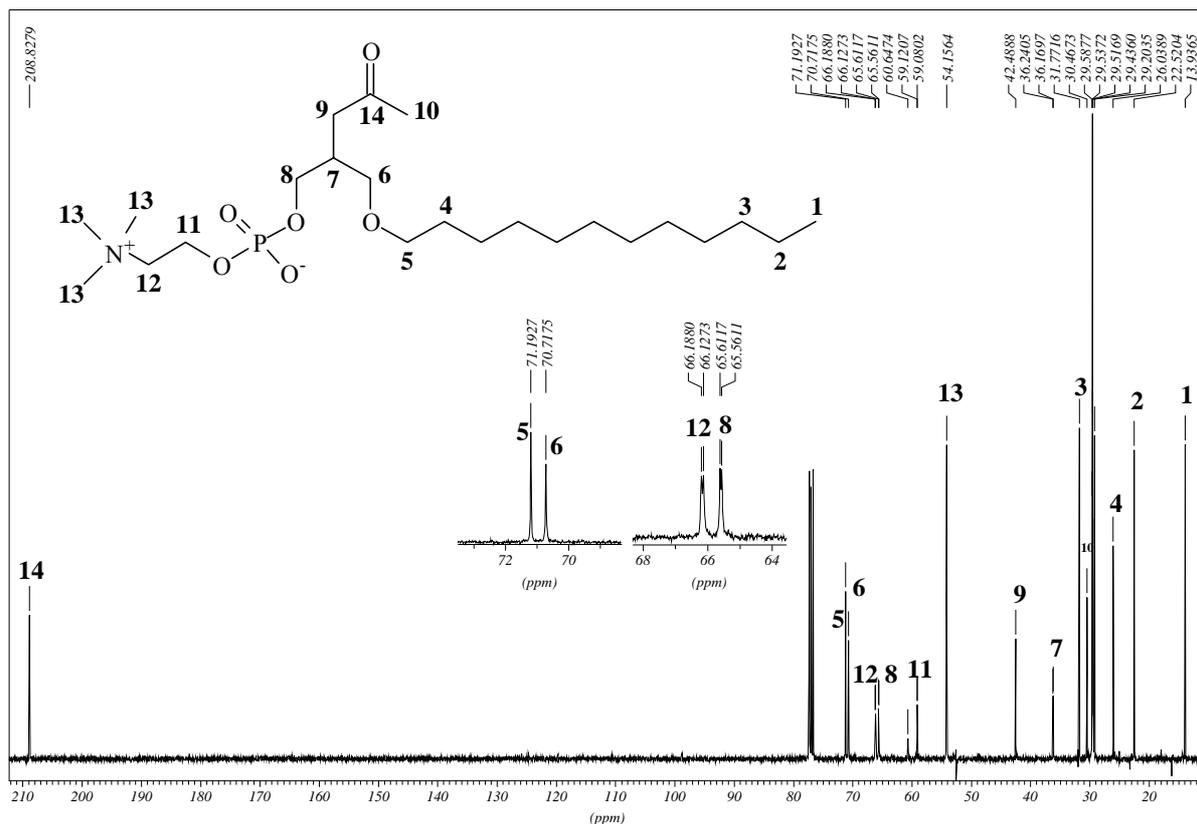


Abb. 86 ^{13}C -NMR Spektrum von (*S*)-**49**; (100MHz, CDCl_3)

(*S*)-**49** konnte auch durch das ^{13}C -NMR Spektrum (Abb. 86) eindeutig identifiziert werden. Neben den charakteristischen Signalen der Alkylkette (vgl. Kap. 3.2.5), erkennt man die Methylgruppe C-10 bei $\delta = 30,47$ ppm, C-14 bei $\delta = 208,82$ ppm und C-9 bei $\delta = 42,49$ ppm. Die am N-Atom vorhandenen Methylgruppen C-13 sieht man bei 54,16 ppm. Die in α - und β -Position befindlichen Kohlenstoffe C-7, C-8, C-11 und C-12 spalten in bekannter Weise durch die ^{13}C - ^{31}P Kopplung auf (vgl. Kap. 3.2.5).

Im hochauflösenden Massenspektrum (ES^+) von (*S*)-**49** (Abb. 87) wurde eine Masse von $(\text{MH}^+)^+ = 466,3292\text{D}$ gefunden (berechnet¹³⁸ 466,3297) mit $\Delta = 1,1$ ppm.

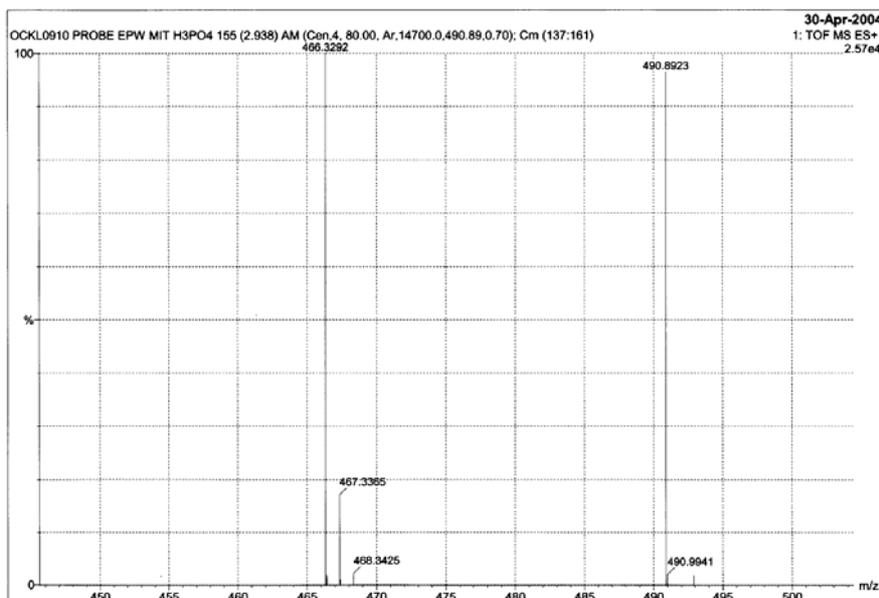


Abb. 87 Hochauflösendes Massenspektrum von (*S*)-49

3.2.8 Zusammenfassung zur Synthese PAF – analoger Etherlipide

In Übereinstimmung mit den Arbeiten von B. Jakob und H. Peters, die ausgehend von 2-(2-Methylallyl)-1,3-propandiol (**34**) versucht hatten, enantiomerenreine Etherlipide bzw. Phospholipide darzustellen, führten zunächst alle diesbezüglichen Strategien nicht zum Ziel. Erst durch die erfolgreiche kinetische Racematspaltung von 3-(Dodecyloxy)-2-[(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-1-propanol [(±)-**46**] (Abb. 79), dem eigentlichen Schlüsselschritt, war es letztendlich möglich, beide Enantiomere der Titelverbindungen (*S*)-**49** und (*R*)-**49** in hoher Reinheit darzustellen (Abb. 88).

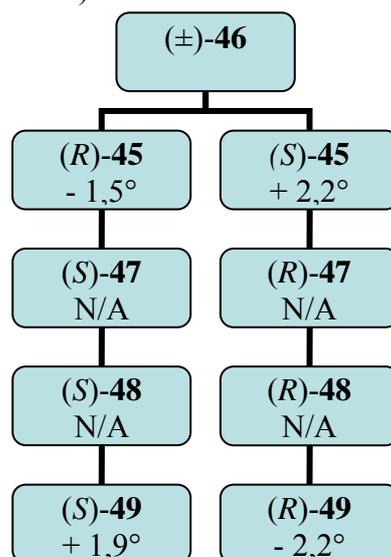


Abb. 88 Organigramm zur Synthese der PAF-Analoga (*S*)-**49** und (*R*)-**49** ausgehend von (±)-**46** (inkl. zugehöriger Drehwerte α^{20}_{D})

(±)-**49** wurde durch Alkylierung und nachfolgende Acetylierung des 1,3-Diols **42** dargestellt werden. **42** wiederum wurde durch Kupplung der Synthesebausteine 5-(Chlormethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan (**10**) und 2-Methyl-1,3-dithian erhalten. Alles genau im Sinne der konvergenten Synthesestrategie für die vorher beschriebenen carba-analogen Phospholipide (vgl. Abb. 61).

Für geplante biologische Tests wurde zusätzlich auch das racemische PAF- Analogon (±)-**49** dargestellt.

3.3 Phospholipide - Bestimmung der absoluten Konfiguration

3.3.1 Einführung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde eine Reihe carba-analoger Phospho- und Etherlipide mit hohen Enantiomerenreinheiten synthetisiert. Trotz vieler indirekter Hinweise auf die absolute Konfiguration ist es letztendlich zwingend, derartige Konfigurationen unabhängig zu belegen.

Nur folgende Methoden liefern wirklich zuverlässige Daten:

- Chemische Korrelation mit Verbindungen bekannter absoluter Konfiguration
- Röntgenstrukturanalysen
- NMR- NOE – Korrelationen - z.B. bei zyklischen Verbindungen

Die Verfahren a) und b) wurden direkt und indirekt hier zur Anwendung gebracht.

3.3.2 Korrelation unabhängig synthetisierter carba-analoger Phospholipide

Im Rahmen seiner Dissertation hatte B. Jakob¹¹⁷ (*S*)-2-(2-Oxo-propyl)-propan-1,3-diolmonolauroyl-phosphorylcholin (vgl. Abb. 18, Abb. 89) mit hoher optischer Reinheit

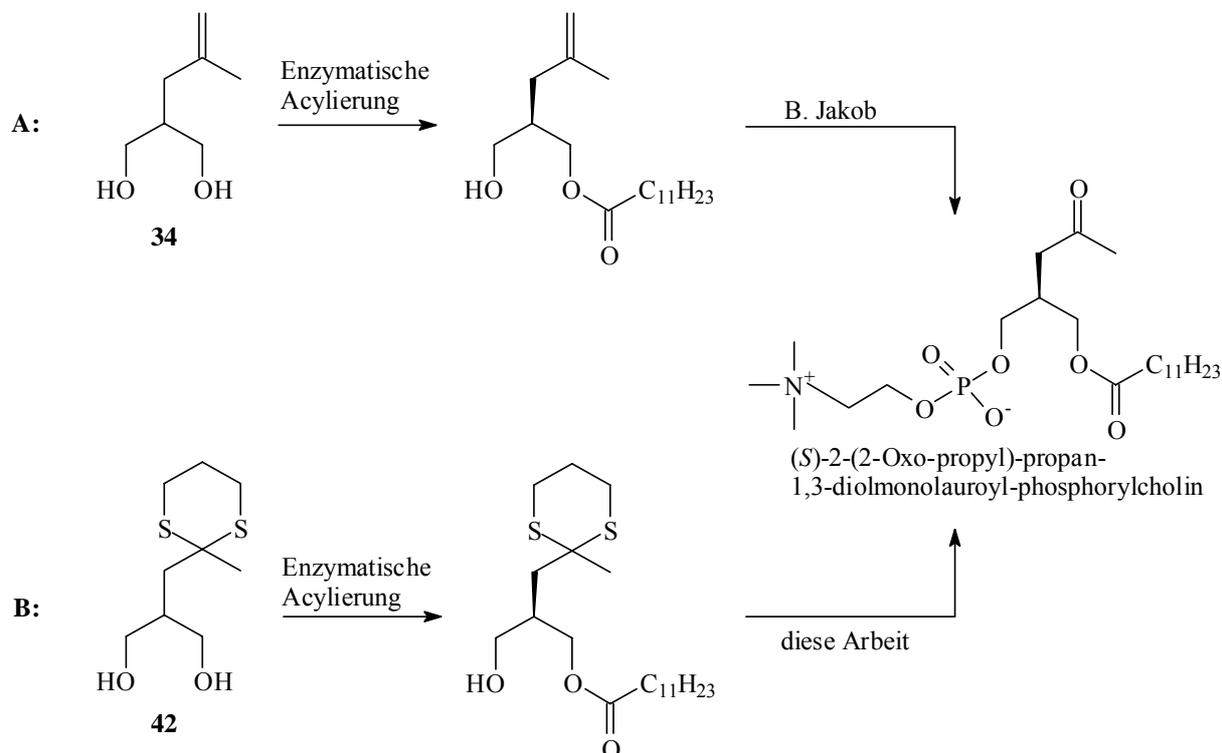


Abb. 89 (*S*)-2-(2-Oxo-propyl)-propan-1,3-diolmonolauroyl-phosphorylcholin ausgehend von **34** bzw. **42**

synthetisiert und dieser Verbindung die (*S*)-Konfiguration mit einem Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = -4,3^\circ$ ($c = 0,3$; CH_2Cl_2) zugeordnet. Diese wurde wiederum durch chemische Korrelation mit

einer Verbindung bekannter absoluter Konfiguration gesichert (s. Kap. 3.3.3). Zur eindeutigen Verknüpfung dieses carba-analogen Phospholipids mit den chiralen Bausteinen dieser Arbeit wurde nun das gleiche Molekül auf unabhängigem Wege synthetisiert (Abb. 89).

Während in der Dissertation von B. Jakob die enzymatische Acylierung der *exo*-Methylenverbindung **34** als Schlüsselschritt eingesetzt wurde (Weg A, Abb. 89), konnte das identische Produkt (*S*)-(-)-**56** ausgehend von **42** über Weg B (Abb. 89, vgl. Abb. 90) hergestellt werden.

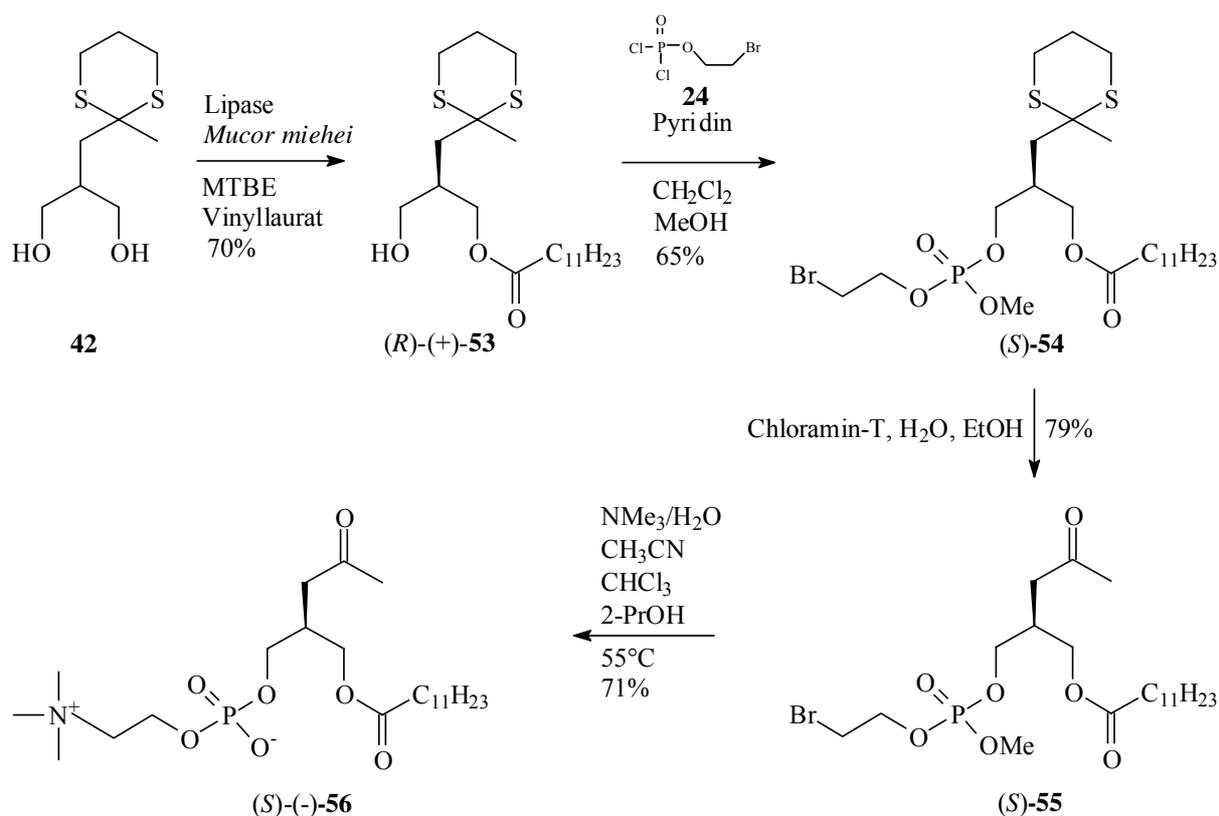


Abb. 90 Synthese von (*S*)-(-)- **56** zur Korrelation der absoluten Konfiguration (Weg B, Abb. 89)

Dazu wurde zunächst **42** in Gegenwart der Lipase aus *Mucor miehei* in (*R*)-(+)-**53** überführt und dieses wie in Kap. 3.1.8 und Kap. 3.1.9 beschrieben zu (*S*)-2-(2-Oxo-propyl)-propan-1,3-diolmonolauroyl-phosphorylcholin (*S*)-(-)-**56** umgesetzt. Für die Entschützung von (*S*)-**54** zu (*S*)-**55** wurde anstelle von Silbernitrat Chloramin-T¹³⁷ verwendet, - eine Variante, die die Abspaltung der 1,3-Dithian Gruppe unter metallfreien Bedingungen ermöglicht. Nach Chromatographie erhielt man damit sogar (*S*)-**55** in Ausbeuten von 79%.

Für das so hergestellte, carba-analoge Phospholipid (*S*)-(-)-**56** wurde ein Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = -4,8^\circ$ ($c = 0,9$; CH₂Cl₂) bestimmt und damit die (*S*)- Konfiguration gesichert.

3.3.3 Absolute Konfiguration der Acylierungsprodukte durch chemische Korrelation

Wie in Abb. 89, Weg A angedeutet, konnte B. Jakob¹¹⁷ das achirale 1,3-Diol **34** durch enzymatische Acylierung in den entsprechenden (*R*)-konfigurierten Monoester **A** (Abb. 91) überführen.

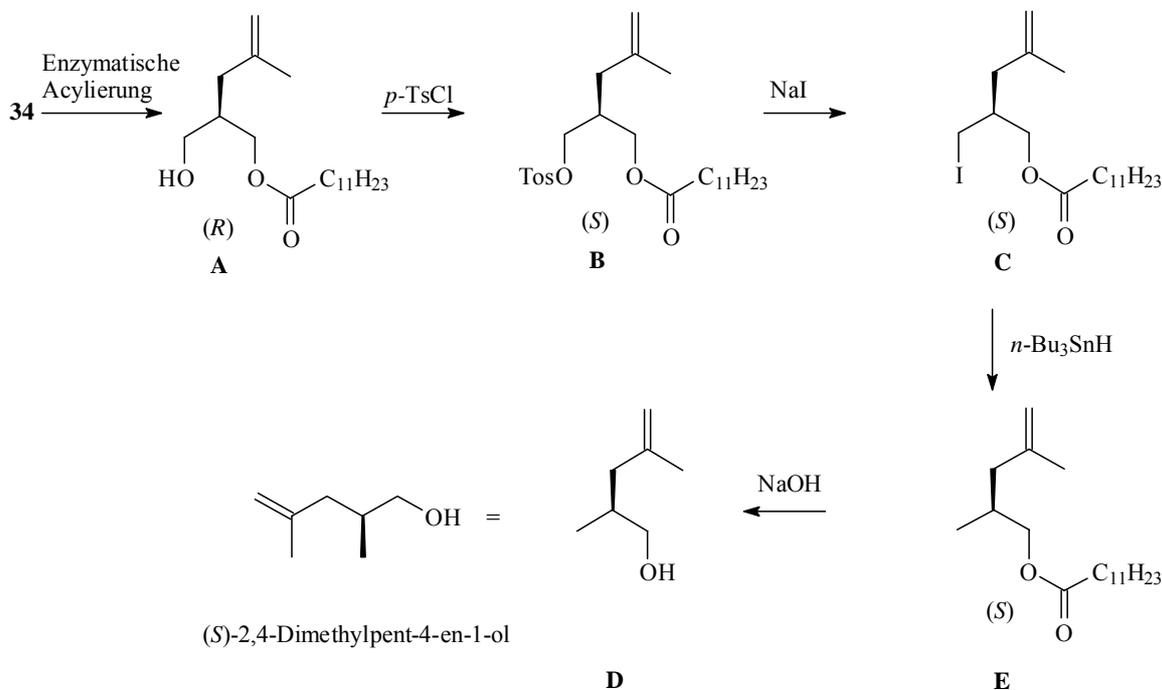


Abb. 91 Derivatisierung von **A** zu (*2S*)-2,4-Dimethylpent-4-en-1-ol nach B. Jakob

Zur Korrelation der absoluten Konfiguration wurde **A** über die in Abb. 91 formulierte Sequenz in (*2S*)-2,4-Dimethylpent-4-en-1-ol (**D**) überführt.

D wurde wiederum von Evans im Rahmen seiner Totalsynthese von *Ferensimycin B*¹⁴⁸ (Abb. 96) mit der absoluten Konfiguration des Naturstoffes korreliert und damit gesichert.

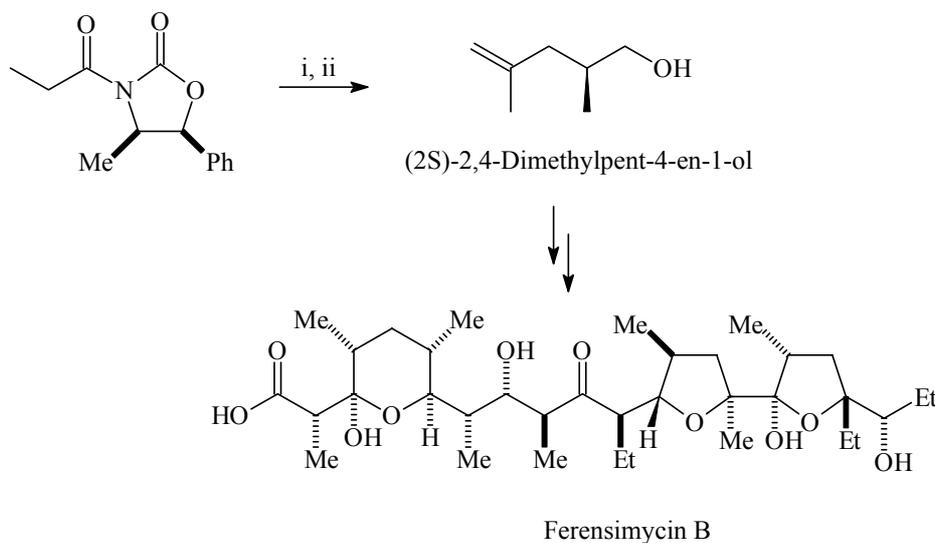


Abb. 92 (*2S*)-2,4-Dimethylpent-4-en-1-ol - Zwischenprodukt der *Ferensimycin B* Synthese; (i) LDA, β -Methallyliodid (73%); (ii) $\text{LiAlH}_4 / \text{Et}_2\text{O}$ (85%) nach D.A. Evans 1991.

Der Drehwert von (2*S*)-2,4-Dimethylpent-4-en-1-ol wurde von D. Evans mit $[\alpha]_D^{20} = -3.9^\circ$ ($c = 4.1$, CH_2Cl_2) angegeben, während von B. Jakob ein Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = -6.6^\circ$ ($c = 3.4$, CH_2Cl_2) gefunden wurde. Obgleich sich kleine numerische Differenzen in den Beträgen zeigten, haben aber beide Werte das gleiche Vorzeichen, also den gleichen Drehsinn und damit die gleiche absolute Konfiguration.

3.3.4 Absolute Konfiguration mittels Röntgenstrukturanalyse

Zur einer völlig unabhängigen Bestimmung absoluter Konfigurationen kann die Röntgenstrukturanalyse eingesetzt werden. Dazu muss in das enantiomere Molekül entweder a) mit einem Auxiliar bekannter absoluter Konfiguration in ein Diastereomeres oder b) in ein Derivat mit Schweratom überführt werden¹⁴⁹.

Nach zahlreichen Versuchen gelang es schließlich das Monoacetat (*R*)-(+)-**35** in ein kristallines Derivat mit Schweratom zu überführen (Abb. 93).

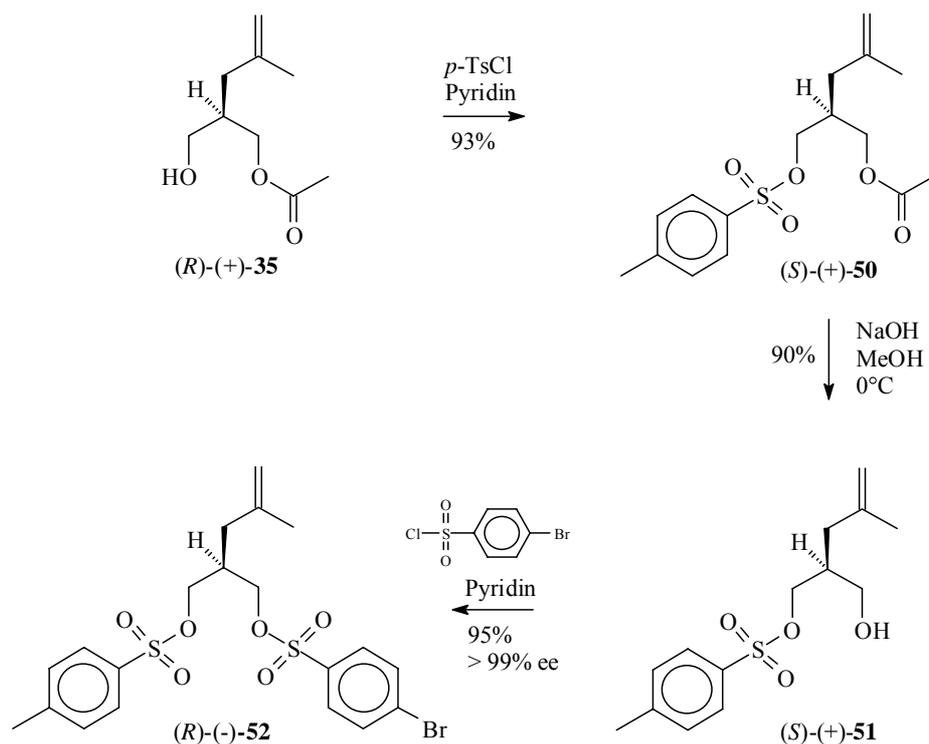


Abb. 93 Synthese von (*R*)-(-)-**52** zur Bestimmung der absoluten Konfiguration

Dazu wurde (*R*)-(+)-**35** durch Umsetzung mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in (*S*)-(+)-**50** überführt. Anschließend erfolgte die Hydrolyse der Acetatgruppe in Gegenwart von NaOH/Ethanol bei 0°C zu (*S*)-(+)-**51**. Die nachfolgende Umsetzung mit *p*-Bromsulfonsäurechlorid in Pyridin lieferte mit (*R*)-(-)-**52** ein gut kristallisierendes Derivat mit dem gewünschten Schweratom. (*R*)-(-)-**52** wurde durch mehrfache Umkristallisation enantiomerenrein (>99% ee) erhalten.

Die damit erhaltene Röntgenstruktur (Abb. 94) belegt eindeutig die absolute Konfiguration von (*R*)-(-)-**52** und damit auch diejenige von (*R*)-(+)-**35**.

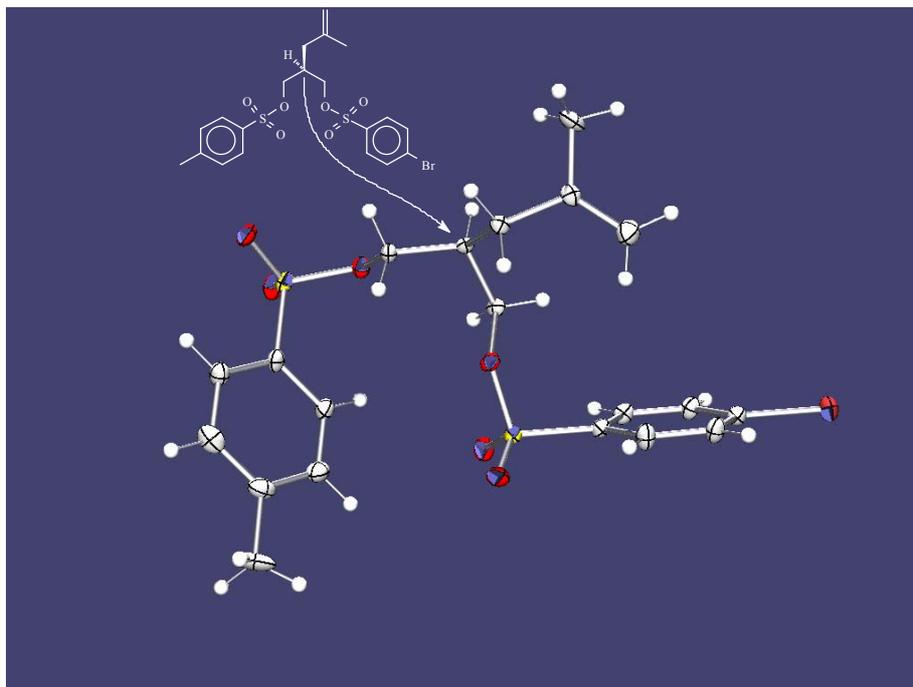


Abb. 94 Röntgenstruktur von (*R*)-(-)-**52**

3.3.5 Enantioselektivitäten der Lipasen

Mit der eindeutigen Absicherung dieser absoluten Konfigurationen sind indirekt auch die Enantioselektivitäten der verwendeten Lipasen definierbar.

So liefern die Lipasen *SAM II* (*Pseudomonas species*), *Pseudomonas fluorescens* und *Mucor miehei* bei der enantioselektiven Acylierung von **42** (Abb. 90) stets (*R*)-(+)-**53** (vergl. Kap. 3.1.6) während in Gegenwart der Lipase *Candida antarctica B* (*S*)-(-)-**53** gebildet wird (ohne Abb). Die entsprechenden HPLC Trenndiagramme sind in Abb. 95 zusammengestellt.

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, dass 2-[(2-Alkyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-1,3-propandiole in Gegenwart der Lipase aus *Mucor miehei* immer in (*R*)-konfigurierte Monoester (Abb. 96) überführt werden, - und zwar unabhängig von der Länge der Alkylkette in *sn*-2-Position und der Kettenlänge der Karbonsäurevinylester. Die entsprechenden (*S*)-Enantiomeren erhält man unter Verwendung der Lipase *Candida antarctica B*.

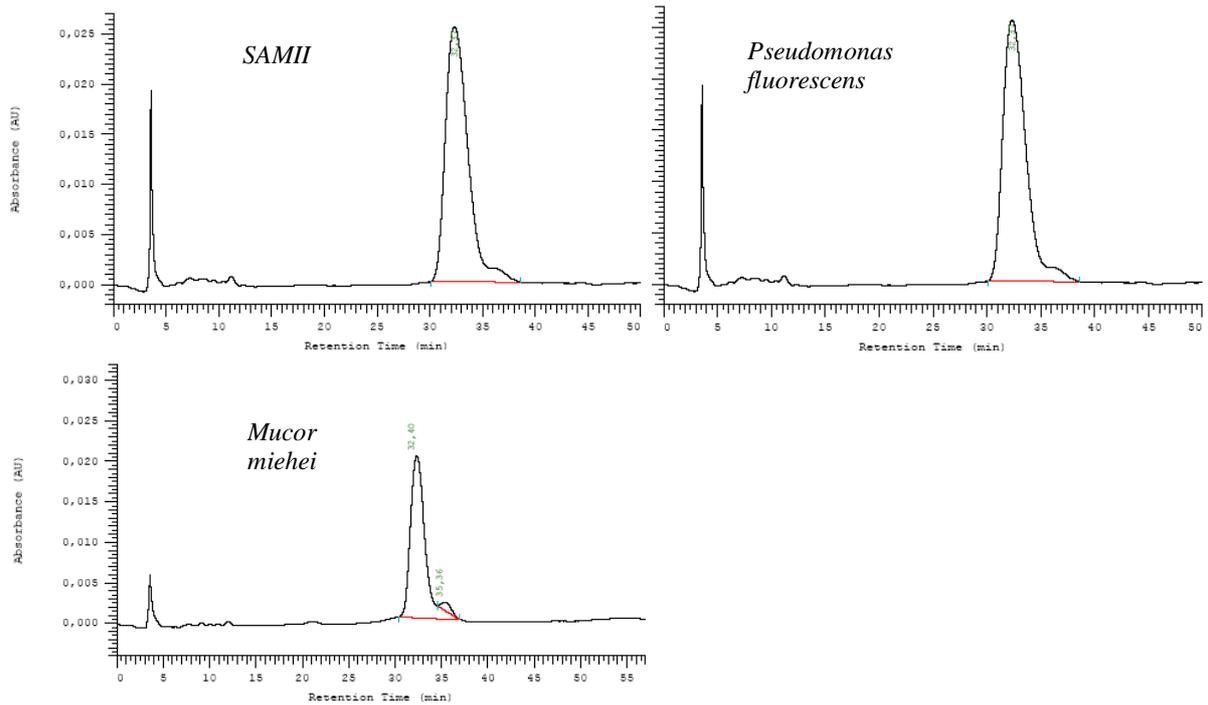


Abb. 95 HPLC Chromatogramme von (*R*)-(+)-**53** durch Katalyse unterschiedlicher Lipasen (nicht optimiert); HPLC Bedingungen: Chiralcel OD-H; Laufmittel: *n*-Heptan : Isopropanol (98 : 2); Flow: 1,0 ml/min; Detektion: DAD: 220-400nm (Fix 248 nm)

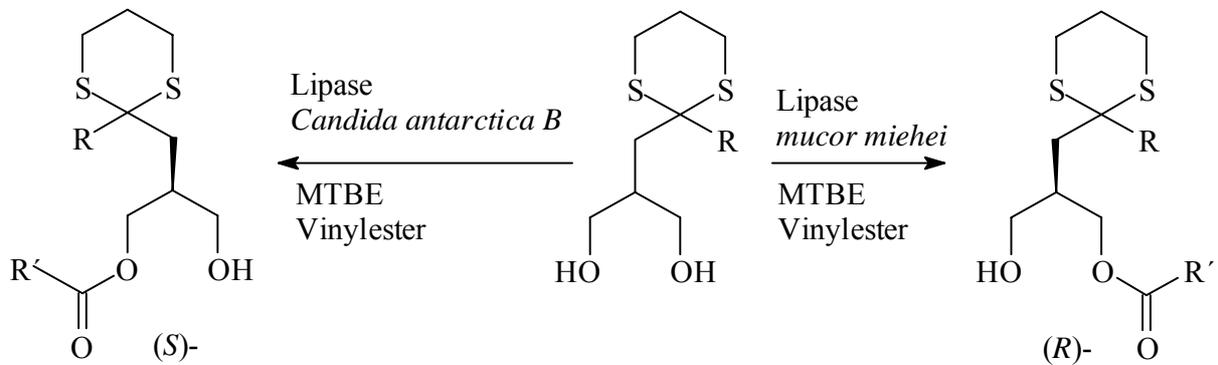


Abb. 96 Lipasenkatalysierte Acylierung achiraler 2-[(2-Alkyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-propan-1,3-diole - Enantioselektivitäten

4 Zusammenfassung

4.1 *Sn*-2- carba-analoge Phospholipide

Im Rahmen dieser Arbeit ist es, wie in Abb. 97 zusammengefasst, gelungen durch enzymunterstützte Synthesen vier *sn*-2- carba-analoge Phospholipide (*R*)-(-)- und (*S*)-(+)-**31** und (*R*)-(+)- und (*S*)-(-)-**32** darzustellen.

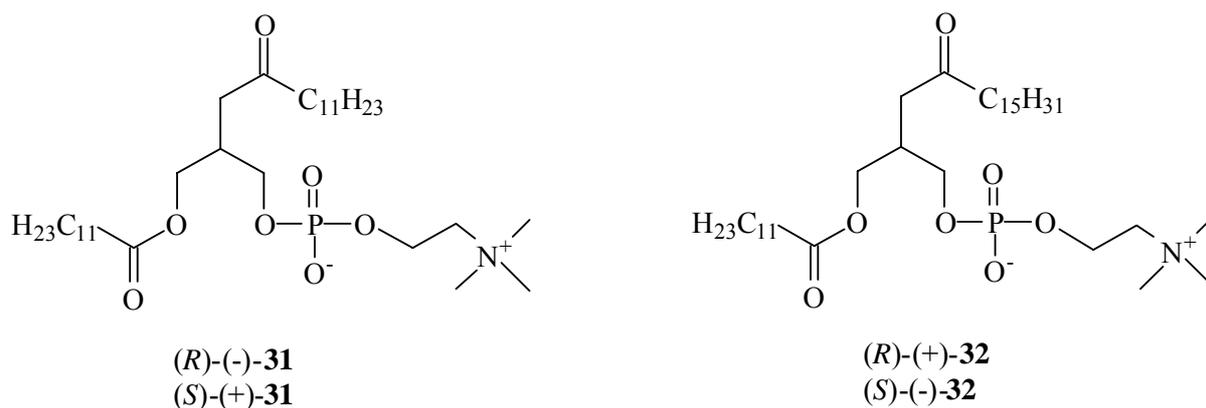


Abb. 97 *sn*-2- carba-analoge Phospholipide (*R*)-(-)- und (*S*)-(+)-**31** sowie (*R*)-(+)- und (*S*)-(-)-**32**

Unter Nutzung einer konvergenten Synthesestrategie, die in Abb. 98 zusammengefasst ist, konnten, ausgehend von einem zentralen Synthesebaustein **10** durch Kupplungsreaktionen im Sinne einer Seebach'schen Umpolung beliebige Alkylgruppen in die *sn*-2-carba-analogen Glycerid-Grundkörper eingeführt werden. Die resultierenden achiralen 1,3-Diole **17**, **18** und **42** konnten in Gegenwart der Lipase *Mucor miehei* in (*R*)-konfigurierten Monoester (*R*)- **19**, **20** sowie (*R*)-**53** überführt (Abb. 37 und Abb. 38) werden. Die Lipase aus *Candida antarctica B* lieferte dagegen die (*S*)-konfigurierten Derivate (*S*)- **19** und (*S*)- **20**.

Anschließende Phosphorylierungen der carba-analogen Diglyceride mit **24** und weitere Folgereaktionen führten schließlich zu den Titelverbindungen.

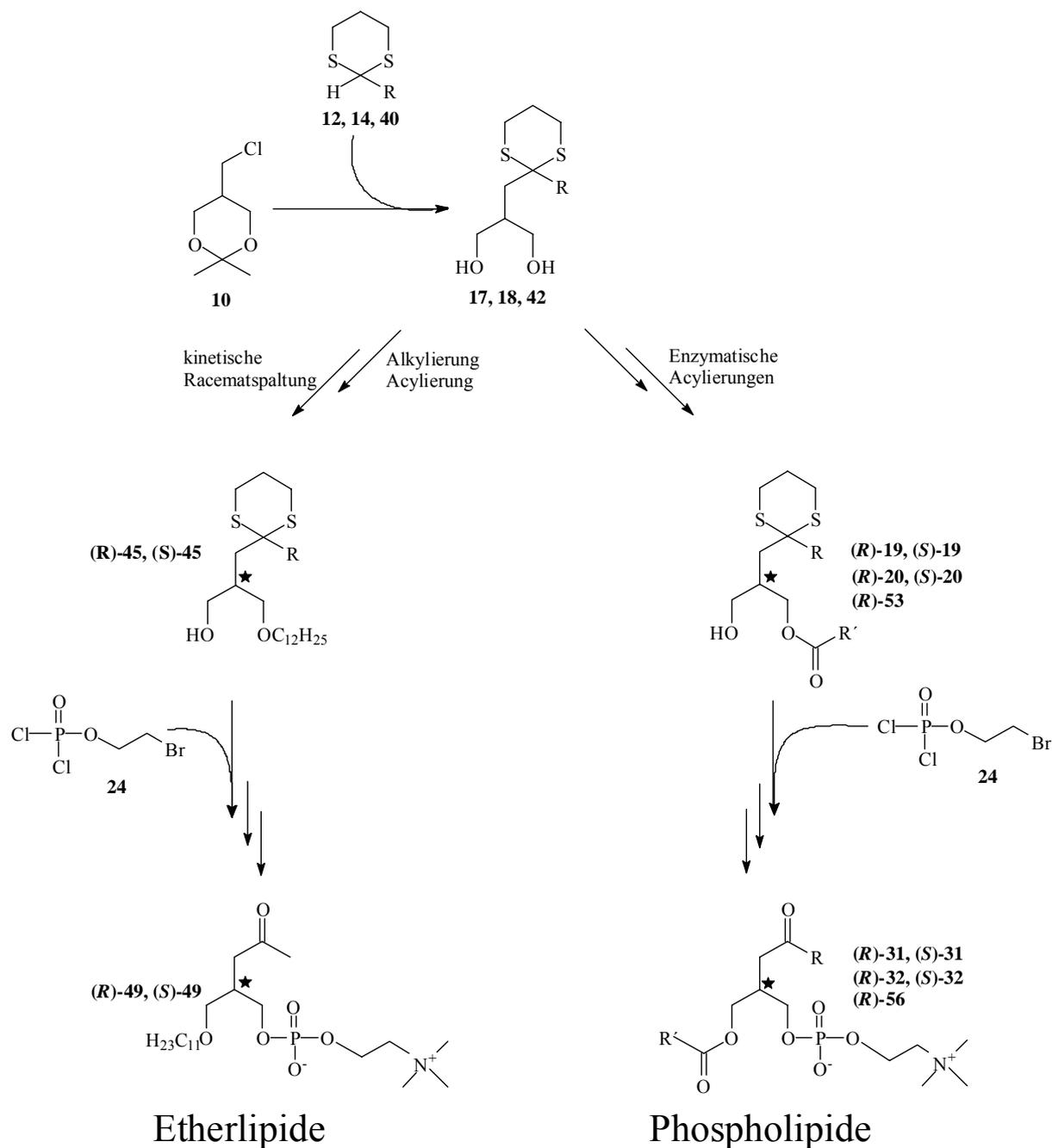


Abb. 98 Synthesewege zu *sn*-2-carba-analogen- Phospho- und Etherlipiden - Übersicht

4.2 *Sn*-2- carba-analoge Etherlipide, PAF-Analoga

Alle Versuche zur Synthese enantiomerenreiner, *sn*-2-carba-analoger Etherlipide, ausgehend von 2-(2-Methylallyl)-1,3-propanediol **34** waren erfolglos. Erst durch eine Strategieänderung, die sich an die oben beschriebenen Synthesen zu den Phospholipiden anlehnt, war es möglich, die Titelverbindungen (*R*)-(+)-**49** und (*S*)-(-)-**49** (Abb. 99) mit hohen Enantiomerenreinheiten zu synthetisieren. Dazu wurde das 1,3-Diol **42** durch a) Alkylierung und b) anschließende

Acylierung in (\pm)-**46** überführt. Schlüsselschritt zur Einführung der Chiralität war eine kinetische Racematspaltung von (\pm)-**46** unter Verwendung der Lipase *SAMII* (*Pseudomonas sp.*). Beide Enantiomere (*R*)-**45** und (*S*)-**45** wurden so in hohen optischen Reinheiten erhalten (Abb. 99). Die Syntheseroute zu den Zielverbindungen ist wiederum in Abb. 98 zusammengefasst.

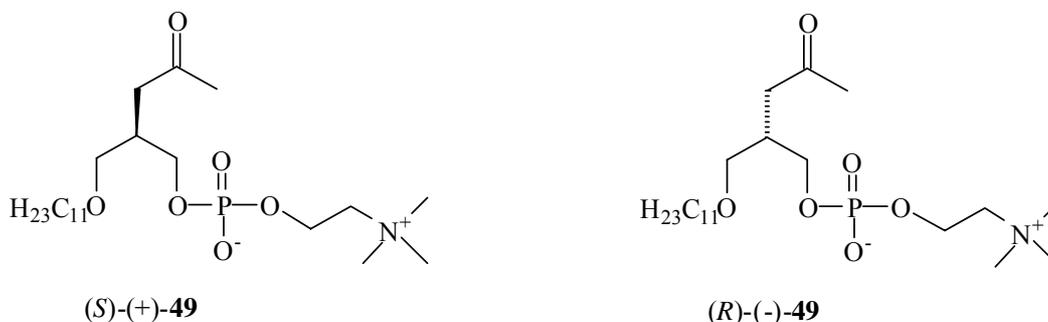


Abb. 99 Zielverbindungen (*S*)-(+)- und (*R*)-(-)-**49**

Für geplante biologische Tests wurde zusätzlich (\pm)-**49** hergestellt.

4.3 Absolute Konfigurationen

4.3.1 *sn*-2- carba-analoge Phospholipide

Zur Sicherung der absoluten Konfigurationen wurde das *sn*-2- carba-analoge Phospholipid (*S*)-(-)-**56** über zwei völlig unterschiedliche Wege hergestellt (Abb. 100): a) im Rahmen dieser Arbeit ausgehend von **42**; b) In der Dissertation von B. Jakob ausgehend von **34**. In beiden Fällen wurden lipasenkatalysierte Acylierungen achiraler 1,3-Diole als Schlüsselschritte verwendet. Durch Vergleich der spektroskopischen Daten und der Drehwerte [(B. Jakob, Abb. 18) $[\alpha]_D^{20} = -4,5^\circ$; diese Arbeit, (Abb. 90) mit $[\alpha]_D^{20} = -4,8^\circ$] erwiesen sich beide Verbindungen als identisch. Unabhängig davon wurde die absolute Konfiguration des Bausteines (*R*)-(+)-**35** auf zweierlei Weisen abgesichert:

- a) in der Dissertation B. Jakob¹¹⁷ durch chemische Korrelation (Abb. 91).
- b) in vorliegender Arbeit durch Überführung von (*R*)-(+)-**35** in das kristalline Derivat (*R*)-(-)-**52** und dessen Röntgenstrukturanalyse (Abb. 93 und Abb. 94).

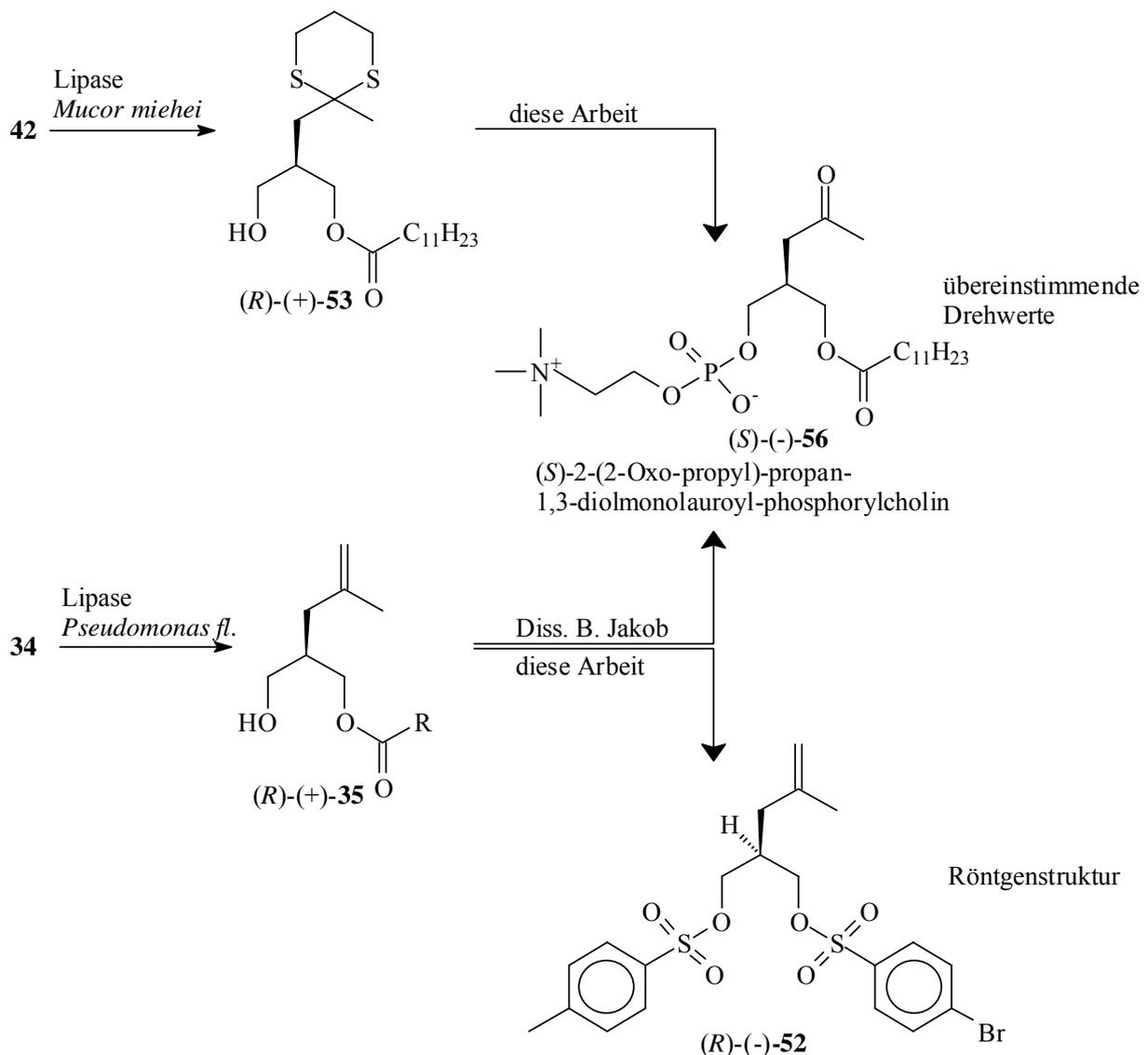


Abb. 100 Korrelation von absoluten Konfigurationen

4.3.2 Enantioselektivitäten der verwendeten Lipasen

Nach Sicherung der absoluten Konfigurationen der *sn*-2-carba-analogen Phospholipide und der enzymatisch hergestellten Derivate konnten auch indirekt die Enantioselektivitäten der verwendeten Lipasen abgesichert werden: So liefert die Lipasen aus *Mucor miehei*, *Pseudomonas fluorescens*, *SAM II*, *SAM I* (*Pseudomonas species*) stets (*R*)-konfigurierte Monoester (vgl. Abb. 96), lediglich *Candida antarctica B* liefert die entsprechenden (*S*)-Enantiomeren (vgl. Abb. 37, Abb. 38).

4.3.3 *sn*-2-carba-analoge Etherlipide – PAF Analoga

Die bislang den Etherlipiden zugewiesenen absoluten Konfigurationen sind noch ungesichert. Bislang gelang weder eine chemische Korrelation noch eine Röntgenstrukturanalyse kristalliner Derivate.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeines

Verwendete Geräte, Chemikalien und Software

¹H-NMR-Spektren: **Bruker WM 400** (400.13 MHz).

¹³C-NMR-Spektren: **Bruker WM 400** (100.63 MHz).

³¹P-NMR-Spektren: **Bruker WM 400** (161.98 MHz).

Massenspektren: **Finnigan MAT 8200:**

Massenbereich bis m/z 2000 (bei voller Beschleunigungsspannung); Standardmassenbereich bis m/z 1000 (UB = 3 kV) Direkteinlass- und Referenzeinlasssystem
Datensystem MASPEC von Mass Spectrometry Services Ltd

Ionisierungsmethoden:

- Elektronenstoßionisation (EI)
- Chemische Ionisation (CI)
- Desorption durch Chemische Ionisation (DCI)

Varian MAT 311A:

Massenbereich bis m/z 1000 (UB = 3 kV)

Ionisierungsmethoden:

- Elektronenstoßionisation (EI)

IR-Spektren: **Perkin-Elmer Infrared Spektrometer 397 bzw. 1420.**

Feststoffe wurden mit Kaliumbromid verrieben (KBr-Preßling), Flüssigkeiten wurden als Filme gemessen.

Schmelzpunkte: Büchi 510 Schmelzpunktapparatur, Aufheizrate 1 °C/min.
(unkorrigiert).

Drehwerte: Perkin-Elmer Polarimeter 241, thermostatisierten Quarzküvette mit 1 ml Probenvolumen, Länge 10 cm. Alle verwendeten Lösungsmittel wurden in p.a. Qualität eingesetzt. Alle Bestimmungen erfolgten bei einer Temperatur von 20,0 °C.

DC: Kieselgelfertigplatten 60 F254 5x10 cm der Firma Merck.
 Detektion ¹⁵⁰:
 a) unter UV-Licht (254 nm)
 b) längeres Stehen der DC Platte in einer Iodkammer
 c) Besprühen mit 1% Vanillin in konz. Schwefelsäure und Erhitzen der Platte auf ca. 150 °C mit dem Heißluftföhn
 d) ANS (8-Anilinonaphtalin-1-sulfonsäure-Ammoniumsalz) Reagenz. (Lösung von 100mg/ 100ml Wasser) Entwicklung: Besprühen der DC Platte mit der o.g. Lsg., Trocknung und Betrachtung unter langwelligem UV Licht bei 366nm.
 e) Tauchen der DC Platte in eine 3%-ige KMnO₄ Lösung
 Anschließende Entwicklung mit dem Heißluftföhn.

Säulenchromatographie: Kieselgel 60, von 230-400 mesh der Fa. Merck.

HPLC Anlagen: Merck-Hitachi LaChrom, Pumpe L7100; DAD: L7455; Sampler L7200;

HPLC-MS: Waters 2690(ohne Säule); Micromass Q-Tof Ultima TM API (kalibriert mit Phosphorsäure); Software: MassLynx 3.5

HPLC-Säulen: OA-4100; Sumitomo Chemical Co, Osaka Japan
 (R,R)-Welk; Merck; Darmstadt Deutschland
 Chira-Sept; Merck; Darmstadt Deutschland
 Chiralcel OD; Daicel Chemical Industries, LTD, Tokyo Japan
 Chiralcel OD-H; Daicel Chemical Industries, LTD, Tokyo Japan

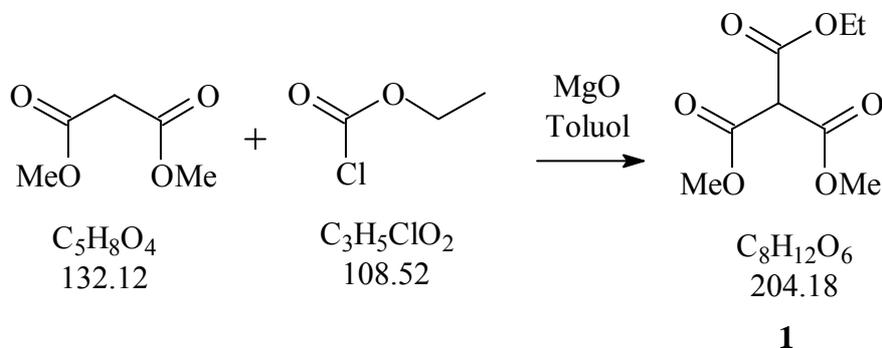
Software: Chemwindow Spectroscopy 6.5, ACD Labs Vers. 3.0 bzw. 7.0
 ACD Labs NAME Vers. 2.51

5.2 Verwendete Lipasen:

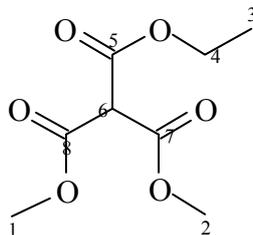
1. *Aspergillus niger* (Amano)
2. *Aspergillus oryzae* (Amano)
3. *Aspergillus sojae* (Amano)
4. *Candida antarctica* B immob. (Novozym 435, Boehringer Mannheim)
5. *Pseudomonas fluorescens* (Amano)
6. *Pseudomonas species* (SAM I; SAM II) (Amano)
7. *Pseudomonas aeruginosa* (Amano)
8. *Candida species*
9. *Candida cylindracea*
10. *Rhizopus niveus*
11. *Bacillus subtilis*
12. *Mucor miehei* immob. (Lipozym; Novo)
13. *Mucor javanicus*
14. *Candida lipolytica*
15. *Lipoproteinlipase*

5.3 Experimente

5.3.1 Ethyl- dimethyl- methantricarboxylat (1)



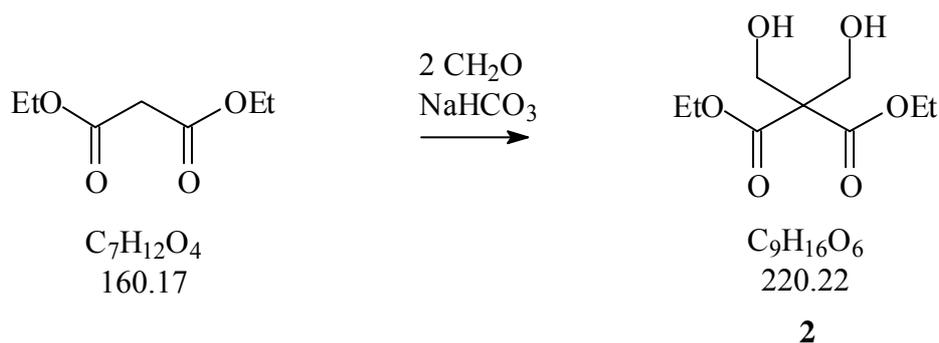
20g MgO wurden in 100 ml Toluol suspendiert. Dazu wurden 28g Chlorameisensäure-ethylester (0,26mol) und 34g Dimethylmalonat (0,26mol) gegeben und die Mischung für 3h bei 80°C gerührt. Abtrennung des Feststoffes erfolgte durch Filtration und anschließende Vakuumdestillation (89°C / 14Torr) führten zu 34g **1** (64% isolierte Ausbeute).



$^1\text{H-NMR}$ (400.13 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,23\text{ppm}$ t, 3H an **C3**; $\delta = 3,75\text{ppm}$ s, 6H an **C1+C2**; $\delta = 4,21\text{ppm}$ q, 2H an **C4**; $\delta = 4,38\text{ppm}$ s, 1H an **C6**

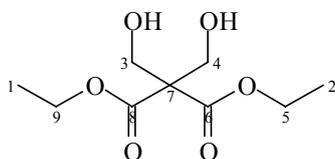
$^{13}\text{C-NMR}$; DEPT; COSY $^1\text{H}^{13}\text{C}$ (100.625 MHz, CDCl_3): $\delta = 13,65\text{ppm}$ **C3**; $\delta = 52,99\text{ppm}$ **C1+C2**; $\delta = 58,40\text{ppm}$ **C4**; $\delta = 62,30\text{ppm}$ **C6**; $\delta = 163,50\text{ppm} + 164,08$ **C5, C7, C8**

5.3.2 Diethyl -bis-(hydroxymethyl) –malonat (2)



150g (0,94mol) Diethylmalonat wurden mit 160ml (2,14mol) 37%iger Formaldehydlösung und 150ml VE-Wasser vorgelegt. Die Lösung wurde auf ca. 5°C gekühlt und mit 3g NaHCO₃ versetzt. Unter Eiskühlung wurde ca. 1,5h nachgerührt. Mit 15%iger HCl Lösung wurde der pH-Wert auf pH 3 gestellt und die so erhaltene Mischung 6x mit Ethylacetat extrahiert.

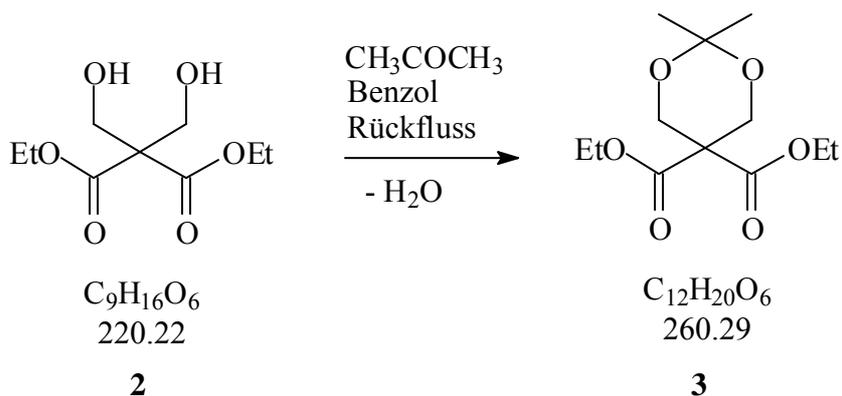
Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde anschließend am Ölpumpenvakuum (10⁻³mbar) zur Kristallisation gebracht. Erhalten wurden 187g **2** in Form farbloser Kristalle (91% Rohausbeute).



¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃) **COSY ¹H/¹³C**: δ = 1,23ppm, t (7,12Hz) (6H) an **C1+C2**; δ = 3,30ppm, s (2H) an **OH**; δ = 4,05ppm, s (4H) an **C3+C4**; δ = 4,19ppm, q (7,12Hz) (4H) an **C9+C5**

¹³C- NMR; DEPT; COSY ¹H/¹³C (100.625 MHz, CDCl₃) : δ = 13,78ppm **C2+C1** ; δ = 61,01ppm **C7**; δ = 61,66 ppm **C5+C9**; δ = 169,56ppm **C4+C5**;

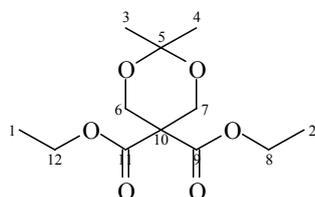
5.3.3 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5,5 bis-carbonsäureethylester (3)



120g rohes Diethyl-bis-(hydroxymethyl)-malonat (**2**) wurden in 500ml Benzol mit 40ml Aceton in Gegenwart einer Spatelspitze (ca. 100mg) *p*-Toluolsulfonsäure 12h am Wasserabscheider zum Rückfluss erhitzt.

Anschließend wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rest im Ölpumpenvakuum destilliert. Sdp.: 110°C / 10⁻³mbar

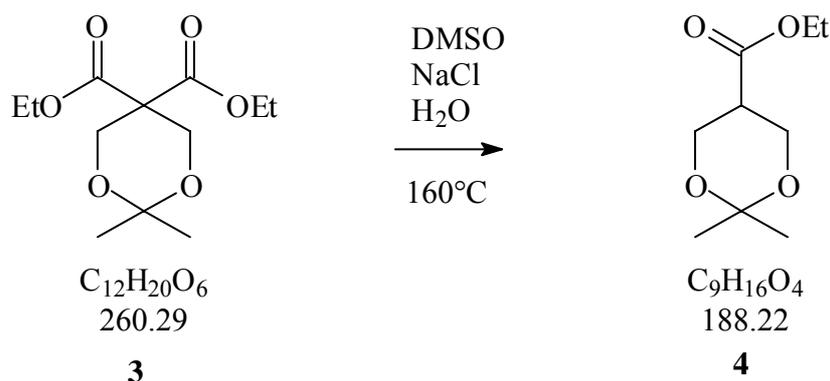
Erhalten wurden 90 g **3** als farblose Flüssigkeit (63% isolierte Ausbeute).



¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃) **COSY ¹H/¹³C**: δ = 1,22ppm, t (7,12Hz) (6H) an **C1+C2**; δ = 1,36ppm, s (6H) an **C3+C4**; δ = 4,19ppm, q (7,12Hz) (4H) an **C8+C12**; δ = 4,24ppm, s (4H) an **C6+C7**

¹³C- NMR; DEPT; COSY ¹H/¹³C (100.625 MHz, CDCl₃) : δ = 13,82ppm **C2+C1** ; δ = 23,39ppm **C3+C4** ; δ = 53,61ppm **C10** ; δ = 61,01ppm **C7**; δ = 61,67 ppm **C8+C12**; δ = 62,27ppm **C6+C7** ; δ = 98,31ppm **C5**; δ = 167,79ppm **C9+C11**

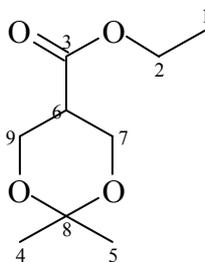
5.3.4 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-carbonsäureethylester (4)



14g (53mmol) 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5,5-bis-carbonsäureethylester (**3**) wurden in 80ml DMSO in Gegenwart von 3g NaCl und 1ml H_2O bei $160^\circ C$ für ca. 24h gerührt. Nach Beendigung der Gasentwicklung wurde die Reaktionslösung abgekühlt und mit Wasser (100ml) sowie Ethylacetat (300ml) versetzt. Die organische Phase wurde noch zweimal mit Wasser extrahiert, schließlich über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rest wurde im Vakuum fraktioniert destilliert. Sdp. $100^\circ C/ 18mbar$ (Wasserstrahlvakuum).

Erhalten wurden 4,2g von **4** als farblose Flüssigkeit (41% isolierte Ausbeute).

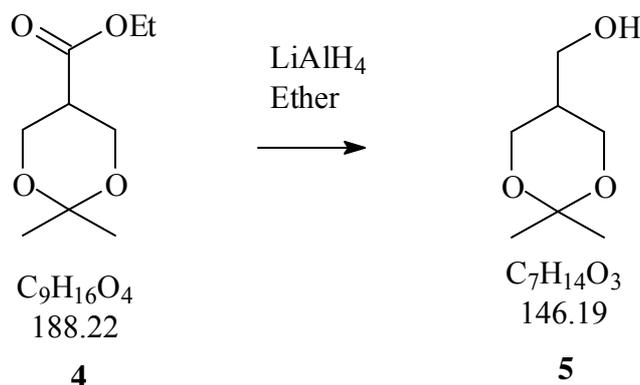
DC: Ethylacetat / Hexan (1:3); Rf: 0,3; Detektion: $KMnO_4$ -Lsg.



1H -NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) **COSY $^1H/^{13}C$** : $\delta = 1,20ppm$, t (7,12Hz) (3H) an **C1**; $\delta = 1,34ppm$, s (3H) an **C4** ax. ; $\delta = 1,37ppm$, s (3H) an **C5** eq.; $\delta = 2,78ppm$, m (1H) an **C6**; $\delta = 4,02ppm$, m (4H) an **C7+C9**; $\delta = 4,11ppm$, q (7,12Hz) (2H) an **C2**

^{13}C -NMR(100.625 MHz, $CDCl_3$); **DEPT; COSY $^1H/^{13}C$** : $\delta = 13,93ppm$ **C1**; $\delta = 20,86ppm$ **C4** eq.; $\delta = 26,26ppm$ **C5** ax.; $\delta = 39,97ppm$ **C6**; $\delta = 60,30ppm$ **C7+C9**; $\delta = 60,55ppm$ **C2**; $\delta = 97,83ppm$ **C8**; $\delta = 170,62ppm$ **C3**

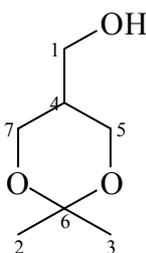
5.3.5 (2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)methanol (5)



Zu einer Suspension von 2,0g LiAlH_4 in 80ml trockenem Diethylether wurden 5,3g 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-carbonsäureethylester (**4**) (oder 4,9g 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-carbonsäuremethylester (**8**)) gelöst in 30ml trockenem Ether unter Eiskühlung und Rühren zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 12h bei 23°C (RT) gerührt. Bei 0°C wurde dann 2N NaOH –Lösung solange tropfenweise zugeführt, bis sich ein weißer kristalliner Niederschlag gebildet hatte. Der Feststoff wurde abgesaugt und mit Ethylacetat nachgewaschen. Die organische Phase wurde eingeeengt und der Rückstand im Vakuum destilliert.

Erhalten wurden 3,3g **5** als farblose Flüssigkeit (75% isolierter Ausbeute).

DC: Ethylacetat / Hexan (1:1); R_f : 0,3; Detektion: KMnO_4 -Lsg.



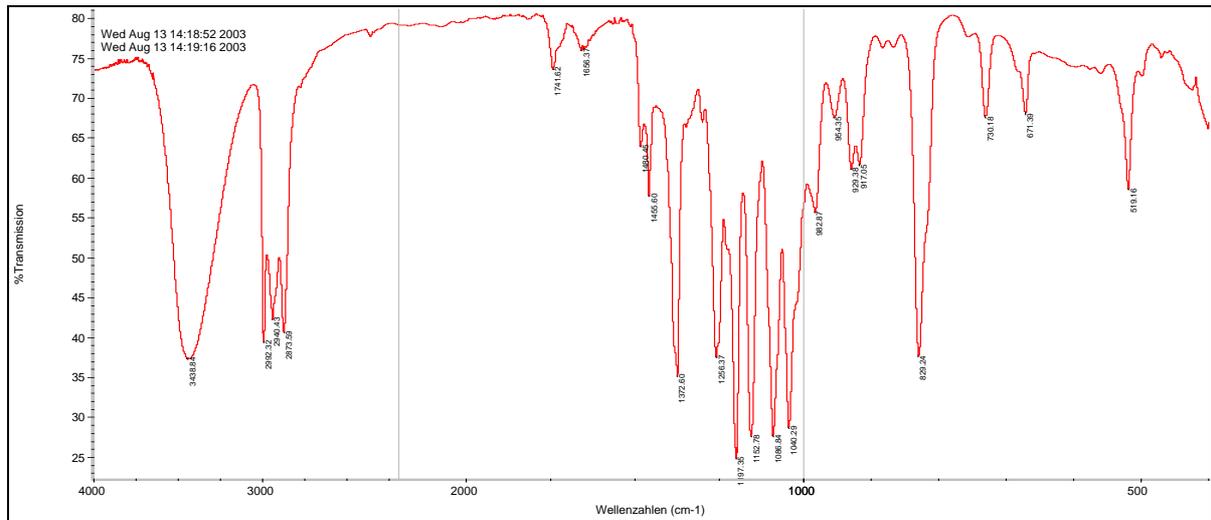
$^1\text{H-NMR}$; COSY $^1\text{H}^{13}\text{C}$ (400.13 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,35\text{ppm}$, s (3H) an **C3** ax; $\delta = 1,39\text{ppm}$, s (3H) an **C2** eq; $\delta = 1,80\text{ppm}$, (1H) an **C4**; $\delta = 3,6\text{ppm}$, dd (2H) an **C3**

$^{13}\text{C-NMR}$; DEPT; COSY $^1\text{H}^{13}\text{C}$ (100.625 MHz, CDCl_3) : $\delta = 23,14\text{ppm}$ **C2** eq.; $\delta = 24,40\text{ppm}$ **C3** ax.; $\delta = 36,44\text{ppm}$ **C4**; $\delta = 61,25\text{ppm}$ **C1**; $\delta = 62,0\text{ppm}$ **C5+C7**; $\delta = 98,05\text{ppm}$ **C6**

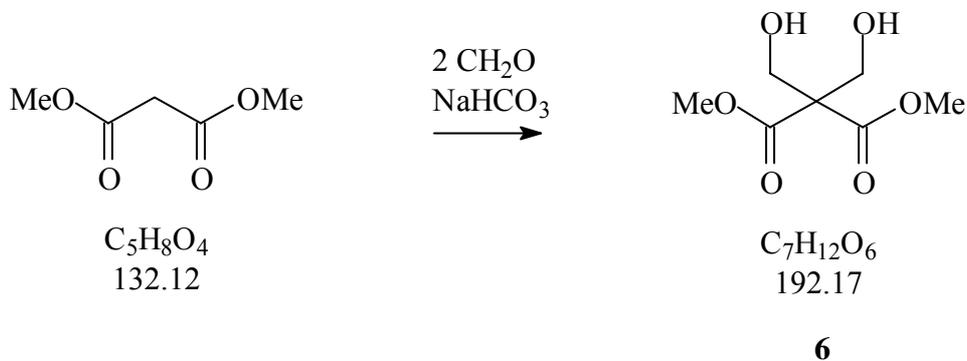
Massenspektrum: (RI= Relative Intensity)

m/z (**131**) (M- CH_3) = $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_3^+$ (RI =70,21); m/z (**71**) = $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}^+$ (RI =19,85); m/z (**59**) = $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}^+$ (RI =69,20); m/z (**43**) = C_3H_6^+ (RI =100,00);

IR- Spektrum:



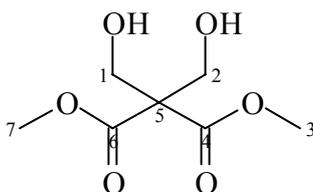
5.3.6 Dimethyl -bis-(hydroxymethyl) –malonat (6)



Zu einer Lösung aus 115g Formaldehyd 37%ig (1,42mol), 100ml Wasser und 12g NaHCO₃ (10mol%) wurde unter Rühren und Eiskühlung 90g Dimethylmalonat (0,68mol) getropft. Die Temperatur sollte dabei 10°C nicht übersteigen. Bei dieser Temperatur wurden 30 min nachgerührt, gefolgt von weiteren 2h bei Raumtemperatur. Die so erhaltene Mischung wurde 6x mit Essigsäureethylester extrahiert.

Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Im Ölpumpenvakuum wurde dann das restliche Lösungsmittel entfernt. Der entstandene feste Rückstand wurde dann in Ether aufgenommen und die disperse Mischung filtriert. Die zurückgebliebenen Kristalle wurden anschließend im Hochvakuum getrocknet.

Erhalten wurden ca. 117g **6** als farblose Kristalle (ca. 80% isolierte Ausbeute) Schmp. 76°C.

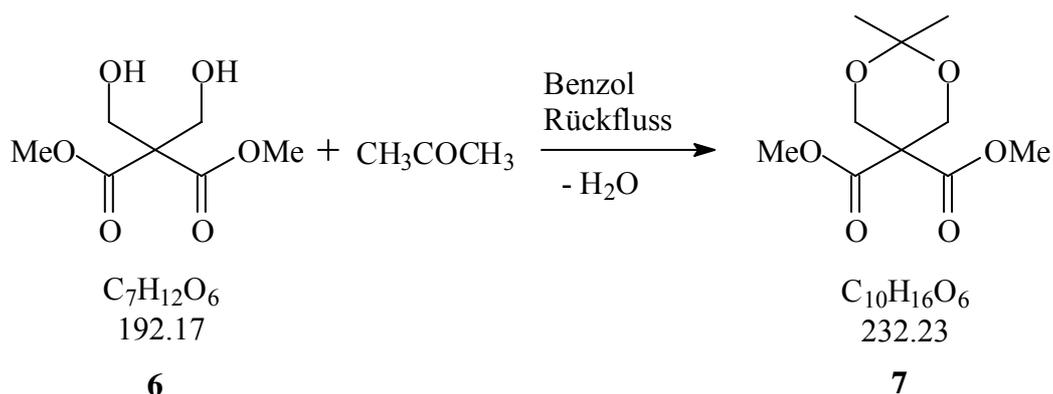


$^1\text{H-NMR}$ (400.13 MHz, CDCl_3) **COSY $^1\text{H}/^{13}\text{C}$** :

$\delta = 3,71\text{ppm}$, s (6H) an **C3+C7**; $\delta = 4,03\text{ppm}$, s (4H) an **C1+C2**

$^{13}\text{C-NMR}$; DEPT; COSY $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ (100.625 MHz, CDCl_3): $\delta = 52,59\text{ppm}$ **C3 +C7**; $\delta = 61,14\text{ppm}$ **C5**; $\delta = 62,66\text{ppm}$ **C1+C2**; $\delta = 169,56\text{ppm}$ **C4+C5**

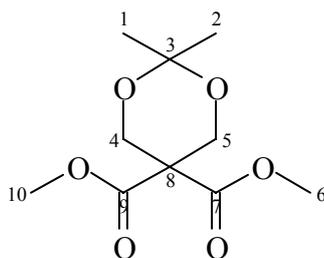
5.3.7 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5,5 bis-carbonsäuremethylester (7)



200g Dimethyl -bis-(hydroxymethyl) –malonat (**6**) (0,63mol) wurden in 300ml Benzol mit 40ml Aceton in Gegenwart einer Spatelspitze (kat. Mengen) *p*-Toluolsulfonsäure ca. 12h am Wasserabscheider zum Rückfluss erhitzt.

Anschließend wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rest am Ölpumpenvakuum destilliert. Sdp.: $104^\circ\text{C} / 10^{-3}\text{mbar}$

Erhalten wurden 205 g **7** als farblose Flüssigkeit (85% isolierte Ausbeute).



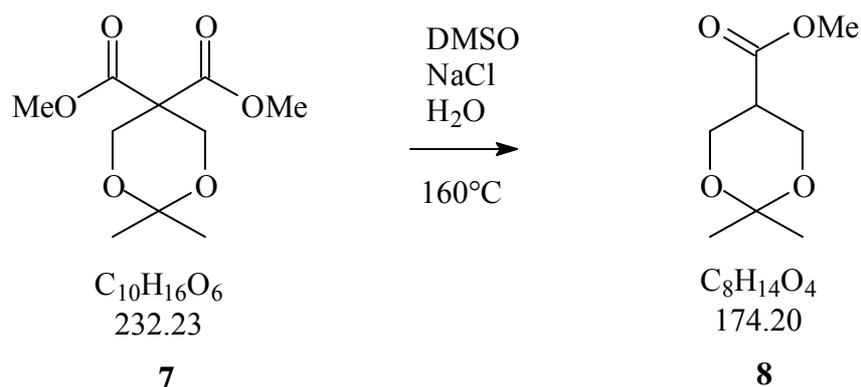
$^1\text{H-NMR}$ (400.13 MHz, CDCl_3) **COSY $^1\text{H}/^{13}\text{C}$** : $\delta = 1,34\text{ppm}$, s (6H) an **C1+C2**; $\delta = 3,71\text{ppm}$, s (6H) an **C4+C5**; $\delta = 4,23\text{ppm}$, s (4H) an **C4+C5**

$^{13}\text{C-NMR}$; DEPT; COSY $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ (100.625 MHz, CDCl_3) : $\delta = 23,31\text{ppm}$ **C1 +C2**; $\delta = 52,83\text{ppm}$ **C6 +C10**; $\delta = 53,62\text{ppm}$ **C8**; $\delta = 62,24\text{ppm}$ **C4+C5**; $\delta = 98,33\text{ppm}$ **C3**; $\delta = 168,14\text{ppm}$ **C9+C7**

Massenspektrum: (RI= Relative Intensity)

$m/z(\mathbf{217}) = \text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_6^+$ (RI =51); $m/z(\mathbf{145}) = \text{C}_6\text{H}_8\text{O}_4^+$ (RI =35); $m/z(\mathbf{113}) = \text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2^+$ (RI =100); $m/z(\mathbf{59}) = \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2^+$ (RI =74); $m/z(\mathbf{43}) = \text{C}_3\text{H}_6^+$ (RI =39)

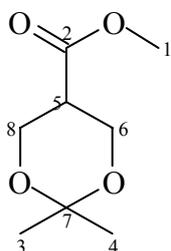
5.3.8 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-carbonsäuremethylester (8)



120g 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5,5 bis-carbonsäuremethylester (**7**) (0,52mol) wurden in 400ml DMSO in Gegenwart von 33g NaCl (0,55mol) und 20ml H_2O bei 160°C für ca.12h gerührt. Nach Beendigung der Gasentwicklung wurde die Reaktionslösung abgekühlt und mit Wasser (100ml) und Ethylacetat (300ml) versetzt. Die organische Phase wurde noch zweimal mit Wasser extrahiert, schließlich über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde im Vakuum fraktioniert destilliert (Sdp. $67^\circ\text{C}/10^{-3}$ mbar).

Erhalten wurden 66,13 g **8** als farblose Flüssigkeit (76% isolierte Ausbeute).

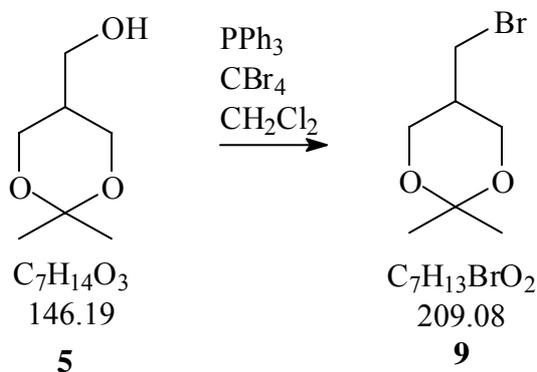
DC: Ethylacetat / Hexan (1:5); Rf: 0,3; Detektion: KMnO₄-Lsg.



¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,34\text{ppm}$, s (3H) an **C4** ax. ; $\delta = 1,37\text{ppm}$, s (3H) an **C3** eq.; $\delta = 2,74\text{ppm}$, m (1H) an **C5**; $\delta = 3,65\text{ppm}$, s (3H) an **C1**; $\delta = 4,02\text{ppm}$, m (4H) an **C6+C8**

¹³C-NMR; DEPT; COSY ¹H/¹³C (100.625 MHz, CDCl₃) : $\delta = 21,07\text{ppm}$ **C3** eq.; $\delta = 26,09\text{ppm}$ **C4** ax.; $\delta = 39,90\text{ppm}$ **C5**; $\delta = 51,70\text{ppm}$ **C1**; $\delta = 60,27\text{ppm}$ **C8+C6**; $\delta = 97,88\text{ppm}$ **C7**; $\delta = 171,08\text{ppm}$ **C2**

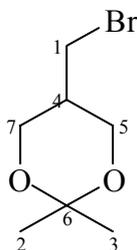
5.3.9 5-(Brommethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan (**9**)



3g (2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)methanol (**5**) (21mmol) wurde zusammen mit 5,4g (21mmol) Triphenylphosphin (M=262) und 10,2g (30mmol) Tetrabromkohlenstoff (M=331) in 25ml trockenem Dichlormethan gelöst und ca. 12h am Rückfluss gerührt. Danach wurden

ca. 50ml Hexan zur Reaktionslösung gegeben und der Feststoff abfiltriert. Die flüssige Phase wurde eingengt und schließlich im Vakuum destilliert.

Erhalten wurden 3,3g **9** als farblose Flüssigkeit; Sdp.: 74°C bei 3mbar (76% isolierte Ausbeute).



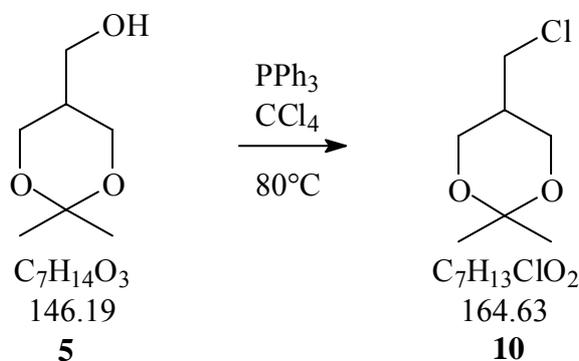
¹H-NMR; COSY¹H¹³C (400.13 MHz, CDCl₃): δ = 1,40ppm, s (3H) an **C3** ax.; δ = 1,44ppm, s (3H) an **C2** eq; δ = 2,17ppm, (1H) an **C4**; δ = 3,6ppm, m (2H) an **C1**

¹³C- NMR; DEPT; COSY¹H¹³C (100.625 MHz, CDCl₃): δ = 22,98ppm C2 eq.; δ = 24,50ppm **C3** ax.; δ = 32,19ppm **C1**; δ = 36,61ppm **C4**; δ = 62,70ppm **C5+C7**; δ = 98,29ppm **C6**

Massenspektrum:

m/z (**193, 195**) = C₆H₁₀O₂Br⁺ (RI= 78); m/z (**135, 133**) = C₄H₇Br⁺ (RI= 5); m/z (**99**) = C₅H₈O₂⁺ (RI= 26); m/z (**73**) = C₃H₆O₂⁺ (RI= 22); m/z (**59**) = C₃H₆O⁺ (RI= 18); m/z (**43**) = C₃H₆⁺ (RI= 100)

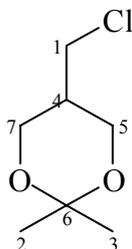
5.3.10 5-(Chlormethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan (**10**)



Eine Lösung von 3,2g (2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)methanol (**5**) und 8,0g PPh₃ in 50ml CCl₄ wurde ca. 12h bei 80°C gerührt. Danach wurden ca. 50ml *n*-Hexan zur Reaktionslösung

gegeben und der Feststoff abfiltriert. Die flüssige Phase wurde eingeeengt und anschließend im Vakuum destilliert.

Erhalten wurden 2,6g **10** als farblose Flüssigkeit; Sdp.: 70°C im Wasserstrahlvakuum (18mbar) (72% isolierte Ausbeute); $d_{20} = 1,2\text{g/ml}$.



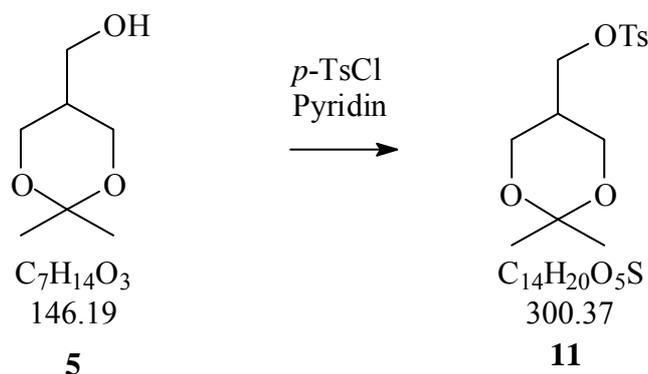
$^1\text{H-NMR}$; COSY $^1\text{H}^{13}$ (400,13 MHz, CDCl_3) : $\delta = 1,38$ (s, 3H, an C3); 1,42 (s, 3H, an C2); 1,93 (m, 1H, an C4); 3,64 (dd, 2H, an C1, $^3J_{\text{aa}}=7,12$, $^3J_{\text{ae}}=2,54$); 3,77 (dd, 2H, an C5 und C7, $^3J_{\text{aa}}=12,21$, $^3J_{\text{ae}}=5,09$); 4,02 (dd, 2H, an C5 und C7, $^3J_{\text{aa}}=11,95$, $^3J_{\text{ae}}=3,81$)

$^{13}\text{C-NMR}$; DEPT; COSY $^1\text{H}^{13}\text{C}$ (100.625 MHz, CDCl_3) : $\delta = 22,53\text{ppm}$ C2 eq.; $\delta = 24,92\text{ppm}$ C3 ax.; $\delta = 36,72\text{ppm}$ C4; $\delta = 43,70\text{ppm}$ C1; $\delta = 61,73\text{ppm}$ C5+C7; $\delta = 98,24\text{ppm}$ C6

Massenspektrum: (RI= Relative Intensity)

$m/z(\mathbf{149})$ (M-15) = $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2^{35}\text{Cl}^+$ (RI =74,61); $m/z(\mathbf{151})$ (M-15) = $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2^{37}\text{Cl}^+$ (RI =22,79); $m/z(\mathbf{99})$ (M-65) = $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2^+$ (RI =7,78); $m/z(\mathbf{89})$ (M-75) = $\text{C}_4\text{H}_7^{37}\text{Cl}^+$ (RI =6,36); $m/z(\mathbf{91})$ (M-75) = $\text{C}_4\text{H}_7^{35}\text{Cl}^+$ (RI =2,19); $m/z(\mathbf{73})$ (M-91) = $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_2^+$ (RI =21,27); $m/z(\mathbf{59})$ (M-105) = $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}^+$ (RI =53,61); $m/z(\mathbf{43})$ (M-121) = C_3H_6^+ (RI =100)

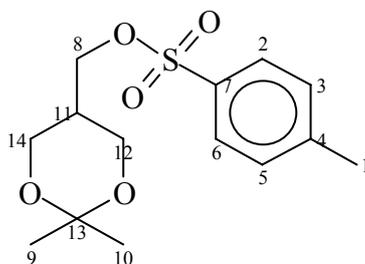
5.3.11 (2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)methyl 4-methyl-1-benzensulfonat (**11**)



2,0g (2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)methanol (**5**) (14mmol) wurden in 20ml Pyridin vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Dazu wurden 2,7g *p*-TsCl gegeben und die Mischung 10h bei 16°C (RT) gerührt. Zur Reaktionsmischung wurden Wasser und CH₂Cl₂ gegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, dann zunächst am Membranpumpenvakuum - und später am Ölpumpenvakuum eingengt. Der Rückstand wurde über ca. 20ml Kieselgel 60 mit dem Laufmittel Ethylacetat/ Hexan (1:2) in einer kurzen Glassäule „filtriert“. Die erhaltene organische Phase wurde eingengt und im Ölpumpenvakuum von den Lösungsmitteln befreit.

Erhalten wurden 3,3g **11** als farbloser Feststoff; Schmp. 60-61°C (80% isolierte Ausbeute).

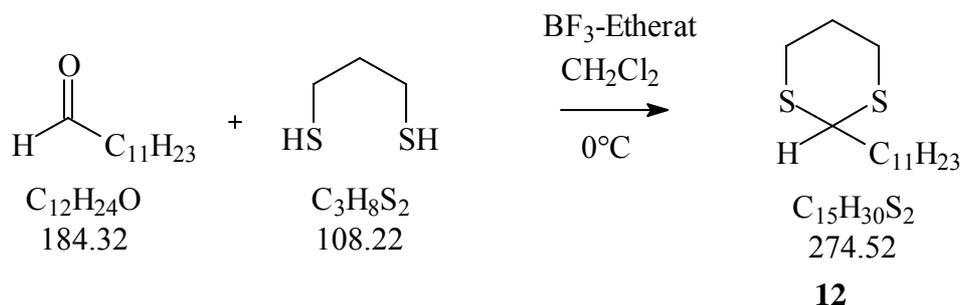
DC: Ethylacetat/Hexan 1:2; Rf: 0,4 ; Detektion: UV 254nm



¹H-NMR; COSY¹H¹³C (400.13 MHz, CDCl₃) : δ = 1,28ppm, s (3H) an **C9** ax; δ = 1,38ppm, s (3H) an **C10** eq; δ = 1,93ppm, (1H) an **C11**; δ = 2,44ppm, m (1H) an **C1**; δ = 3,65ppm, m (2H) an **C12/C14**; δ = 3,95ppm, m (2H) an **C12/C14**; δ = 4,15ppm, d, ³J= 7,78Hz (2H) an **C8**; δ = 7,34ppm, m (2H) an **C3/C5**; δ = 7,78ppm, m (2H) an **C2/C6**

¹³C- NMR; DEPT; COSY¹H¹³C (100.625 MHz, CDCl₃) : δ = 21,51ppm **C1**; δ = 21,58ppm **C10** eq.; δ = 25,66ppm **C9** ax.; δ = 33,44ppm **C11**; δ = 60,28ppm **C14+C12**; δ = 68,87ppm **C8**; δ = 98,19ppm **C13**; δ = 127,83ppm **C3+C5**; δ = 129,82ppm **C2+C6**; δ = 132,75ppm **C4**; δ = 144,82ppm **C7**

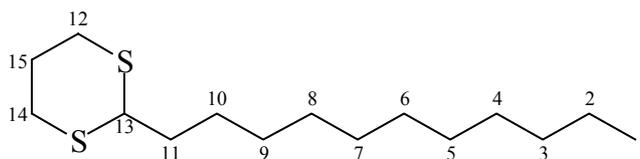
5.3.12 Undecyl-1,3-Dithian (12)



10g Dodecanal (54mmol) wurden in 100ml trockenem Dichlormethan vorgelegt und die Mischung auf 0°C gekühlt. Anschließend wurden 6,5ml 1,3-Propanedithiol (d=1,076) (56mmol) und 7,0ml Bortrifluorid-Etherat zugegeben und die Mischung unter Eisbadkühlung noch 2h weitergerührt. Danach wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 100ml ges. NaHCO₃ Lösung langsam zugesetzt. Anschließend wurde solange festes NaHCO₃ zugegeben, bis keine Schaumbildung mehr zu erkennen war. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel vollständig (im Abzug) abdestilliert. Der Rückstand wurde auf eine kurze Kieselgel - Säule aufgetragen und mit einer Mischung aus *n*-Hexan/ Ethylacetat (50:2) eluiert. Die organische Phase wurde eingengt und am Hochvakuum getrocknet.

Erhalten wurden 14,0 g **12** (95 % d.Th.) als farbloser Feststoff; Schmp. 27-29°C.

DC: Hexan- Ethylacetat (50:2): Rf: 0,4 Detektion: I₂-Kammer oder H₂SO₄/ Vannilin



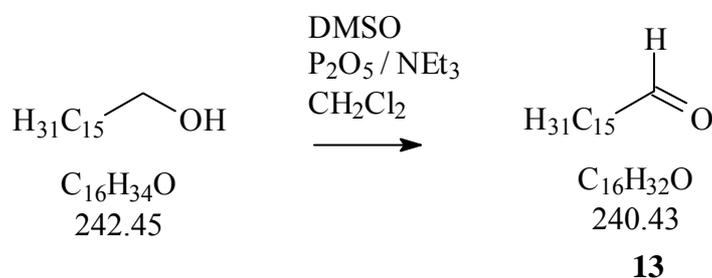
¹H-NMR; COSY¹H¹³C; COSY¹H¹H (400.13 MHz, CDCl₃) : δ = 0,78ppm, t (3H) (³J_(HH) = 7,15Hz) an **C1**; : δ = 1,26 ppm m (16H) Alkylkette; δ = 1,49ppm, m (2H) an **C10**; δ = 1,73ppm, m (2H) an **C11**; δ = 1,49ppm, m (2H) an **C10**; δ = 1,87ppm, m (1H) an **C15**; δ = 2,10ppm, m (1H) an **C15**; δ = 2,84ppm, m (4H) an **C14+C12**; δ = 4,03ppm, t (1H) an **C13**

¹³C- NMR; DEPT; COSY¹H¹³C (100.625 MHz, CDCl₃) : δ = 14,01ppm **C4**; δ = 22,06ppm **C2**; δ = 26,03ppm **C10**; δ = 26,56 **C15**; 25,17; 29,26; 29,31; 29,46; 29,52; 29,55 ppm **C4-C9**; δ = 30,43ppm **C14+C12** ; δ = 31,83 **C3** ; δ = 35,43ppm **C11**; δ = 47,62ppm **C13**

Massenspektrum: (RI = Relative Intensity):

$m/z(274)$ (M^+) = $C_{15}H_{30}S_2^+$ (RI=76,70); $m/z(200)$ ($M-74$) = $C_{12}H_{23}S^+$ (RI=11,41); $m/z(199)$ ($M-75$) = $C_{12}H_{24}S^+$ (RI=85,46); $m/z(119)$ ($M-155$) = $C_4H_7S_2^+$ (RI=100); $m/z(106)$ ($M-168$) = $C_3H_6S_2^+$ (RI=32,98); $m/z(83)$ ($M-191$) = $C_6H_{12}^+$ (RI=16,62); $m/z(73)$ ($M-201$) = $C_3H_6S^+$ (RI=31,56); $m/z(69)$ ($M-206$) = $C_5H_{10}^+$ (RI=27,67); $m/z(60)$ ($M-214$) = $C_2H_4S^+$ (RI=23,42); $m/z(57)$ ($M-217$) = $C_4H_9^+$ (RI=13,08); $m/z(55)$ ($M-219$) = $C_4H_8^+$ (RI=53,50); $m/z(45)$ ($M-229$) = CH_2S^+ (RI=17,63); $m/z(43)$ ($M-231$) = $C_3H_7^+$ (RI=45,28); $m/z(41)$ ($M-233$) = $C_3H_6^+$ (RI=56,68);

5.3.13 *n*-Hexadecanal (**13**)

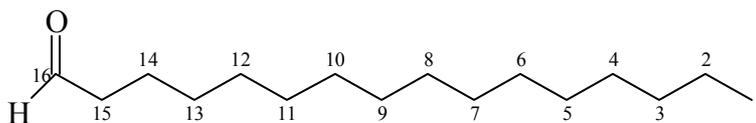


8g *n*-Hexadecanol wurden in 150ml trockenem CH_2Cl_2 vorgelegt und die Lösung mit 5,19g (4,7ml) DMSO versetzt. Unter Eiskühlung wurden 9,4g P_2O_5 zugegeben. Bei Raumtemperatur wurde dann solange weitergerührt, bis mittels DC kein Ausgangsmaterial mehr zu erkennen war (1h). Danach wurde die Reaktionsmischung auf $0^\circ C$ gekühlt und tropfenweise mit 17ml NEt_3 versetzt. Bei RT wurde noch 1h gerührt.

Die Lösung wurde dann schließlich solange mit ca. 18% HCl Lösung versetzt, bis pH 2 erreicht war. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt.

Das so erhaltene Produkt wurde über ca. 40ml Kieselgel (Ethylacetat/Hexan 1:10) chromatographiert, die mobile Phase später eingengt und bei 10^{-6} mbar getrocknet.

Erhalten wurden 7,3g **13** als farblose Substanz (92 % d.Th.); Schmp.: $32^\circ C$.



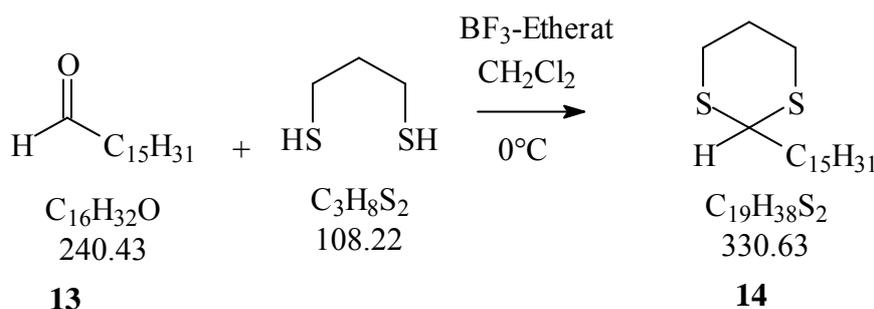
1H -NMR; (400.13 MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 0,87$ ppm t (3H) ($^3J_{(HH)} = 7,5$ Hz) an **C1**; $\delta = 1,26$ ppm, m (24H) an **C2-C13**; $\delta = 1,60$ ppm, m (2H) an **C14**; $\delta = 2,41$ ppm, m (2H) an **C15**; $\delta = 9,75$ ppm, t (1H) an **C16**

^{13}C - NMR; DEPT (100.625 MHz, CDCl_3) : $\delta = 14,02\text{ppm}$ **C1**; $\delta = 22,07\text{ppm}$ **C2**; $\delta = 22,64\text{ppm}$ **C14**; $\delta = 31,89\text{ppm}$ **C3**; ; $\delta = 43,86\text{ppm}$ **C15**; ; $\delta = 29,14 - 29,62\text{ppm}$ **C4-C12**; $\delta = 202,65\text{ppm}$ **C16**

Massenspektrum: (RI= Relative Intensity)

$m/z(\mathbf{240})$ (M^+) = $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}^+$ (RI =3); $m/z(\mathbf{222})$ = $\text{C}_{16}\text{H}_{31}^+$ (RI =34); $m/z(\mathbf{196})$ = $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}^+$ (RI =20); $m/z(\mathbf{184})$ = $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{O}^+$ (RI =4); $m/z(\mathbf{166})$ = $\text{C}_{13}\text{H}_{23}^+$ (RI =6);); $m/z(\mathbf{110})$ = $\text{C}_8\text{H}_{15}^+$ (RI =17); $m/z(\mathbf{96})$ = $\text{C}_7\text{H}_{13}^+$ (RI =72); $m/z(\mathbf{82})$ = $\text{C}_6\text{H}_{11}^+$ (RI =100); $m/z(\mathbf{68})$ = C_5H_9^+ (RI =59); $m/z(\mathbf{57})$ = C_4H_8^+ (RI =61); $m/z(\mathbf{43})$ = C_3H_7^+ (RI =62)

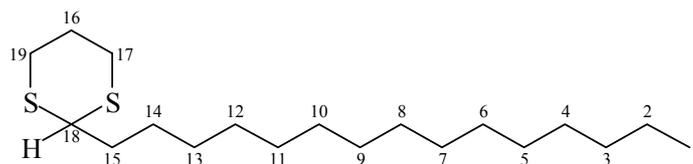
5.3.14 2-Pentadecyl- 1,3- dithian (**14**)



7,0g *n*-Hexadecanal (**13**) (29 mmol) wurden in 50 ml trockenem Dichlormethan vorgelegt und die Lösung auf 0°C gekühlt. Anschließend wurden 3,2ml 1,3-Propanedithiol ($d=1,076$) (31 mmol) und 7,0 ml Bortrifluorid-Etherat zugegeben und die Mischung unter Eisbadkühlung 2h gerührt. Anschließend wurde auf Raumtemperatur erwärmt und langsam ca. 100ml ges. NaHCO_3 Lösung zugesetzt. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase erneut zweimal mit ca. 100 ml ges. NaHCO_3 ausgeschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel vollständig (im Abzug) abdestilliert. Der Rückstand wurde auf eine kurze Kieselgel - Säule aufgetragen und mit einer Mischung aus *n*-Hexan- Ethylacetat (50:2) eluiert. Die organische Phase wurde eingengt und am Hochvakuum getrocknet.

Erhalten wurden 8,1 g **14** (85 % d.Th.) als farbloser Feststoff, Schmp. 43°C .

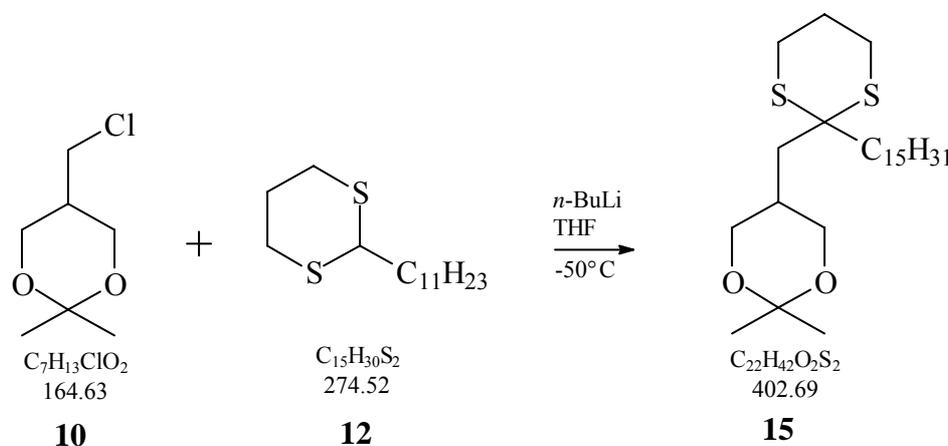
DC: Hexan- Ethylacetat (50:2): Rf: 0,4 Detektion: I_2 -Kammer oder H_2SO_4 / Vannilin



$^1\text{H-NMR}$; $\text{COSY}^1\text{H}^{13}\text{C}$; $\text{COSY}^1\text{H}^1\text{H}$ (400.13 MHz, CDCl_3) : $\delta = 0,87\text{ppm}$, t (3H) ($^3J_{(\text{HH})} = 7,15\text{Hz}$) an **C1**; : $\delta = 1,24\text{ ppm}$ m (24H) Alkylkette; $\delta = 1,48\text{ppm}$, m (2H) an **C14**; $\delta = 1,73\text{ppm}$, m (2H) an **C15**; $\delta = 1,87\text{ppm}$, m (1H) an **C16**; $\delta = 2,10\text{ppm}$, m (1H) an **C16**; $\delta = 2,84\text{ppm}$, m (4H) an **C19+C17**; $\delta = 4,02\text{ppm}$, t (1H) an **C18**

$^{13}\text{C-NMR}$; DEPT ; $\text{COSY}^1\text{H}^{13}\text{C}$ (100.625 MHz, CDCl_3) : $\delta = 14,00\text{ppm}$ **C1**; $\delta = 22,59\text{ppm}$ **C2**; $\delta = 26,01\text{ppm}$ **C14**; $\delta = 26,54$ **C16**; 29,16; - 29,59 ppm Alkylkette **C4-C13**; $\delta = 30,40\text{ppm}$ **C19+C17** ; $\delta = 31,84$ **C3** ; $\delta = 35,43\text{ppm}$ **C15**; $\delta = 47,59\text{ppm}$ **C18**

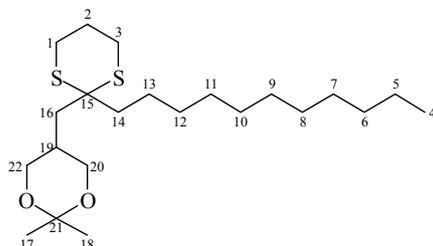
5.3.15 2,2-Dimethyl-5-[(2-undecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-1,3-dioxan (**15**)



10g 2-Undecyl-1,3-dithian (**12**) (36mmol) wurden in 50ml absoluten THF gelöst und die Lösung unter Argonatmosphäre auf -45°C gekühlt. 23ml (37mmol) *n*-Butyllithium in *n*-Hexan ($c=1,6\text{mol/l}$) wurden innerhalb von 10min über eine Einmal-Injektionsspritze durch ein Septum langsam zugetropft. Es wurden 2-4 h bei dieser Temperatur nachgerührt. Die so erhaltene Lösung ist bei -35°C für mindestens eine Woche im Tiefkühlschrank lagerfähig.

Bei -35°C wurden dazu 6g 5-(Chloromethyl)-2,2-Dimethyl-1,3-Dioxan (**10**), ebenfalls auf -35°C gekühlt, langsam zugetropft. Es wurde noch 1h gerührt, danach auf Raumtemperatur erwärmt, gesättigte NaHCO_3 -Lösung zugesetzt und nach Phasentrennung die organische

Phase mit Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde über Kieselgel chromatographisch gereinigt. Laufmittel: Essigsäureethylester /n-Hexan (1:4) Erhalten wurden 9,7g **15** als gelbliches, viskoses Öl (67 % d.Th.).
DC: EE/Hex 1:3 : Rf= 0,3



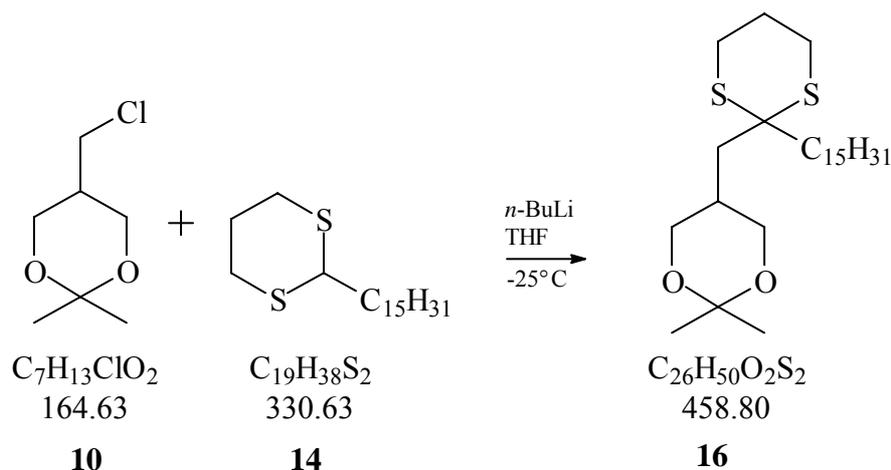
¹H-NMR; COSY¹H¹³C; COSY¹H¹H (400.13 MHz, CDCl₃) : δ = 0,78ppm, t (3H) (³J_(HH) = 7,12Hz) an **C4**; : δ = 1,26ppm, m, 16H an **C5-C12**; δ = 1,38ppm, s (3H) an **C17** ax; δ = 1,41ppm, s (3H) an **C18** eq. und m (2H), an **C13** (überlagert); δ = 1,74ppm d (2H) an C16; δ = 1,86 ppm m (2H) an **C14**; δ = 1,91ppm m (2H) an **C2**; δ = 2,10ppm m (1H) an **C19**; δ = 2,77 ppm, m (4H) an **C1+C3**; δ = 3,61ppm ps. dd (2H) **C20+C22**; δ = 3,94ppm ps. dd (2H) **C20+C22**

¹³C- NMR; DEPT; COSY¹H¹³C (100.625 MHz, CDCl₃) : δ = 14,01ppm **C4**; δ = 21,03ppm **C18** eq.; δ = 22,59ppm **C5**; δ = 24,25; 25,09; 29,23; 29,42; 29,51; 29,72 ppm **C7-C13**; δ = 26,66ppm **C17** ax.; δ = 26,14ppm **C3+C1**; δ = 31,18ppm **C19**; δ = 31,82ppm **C6**; δ = 37,41ppm **C16**; δ = 39,05ppm **C14**; δ = 52,99ppm **C15**; δ= 65,58ppm **C20+22**; δ = 97,50 ppm **C21**

Massenspektrum: (RI= Relative Intensity)

m/z(**402**) (M⁺) = C₆H₁₀O₂³⁵Cl⁺ (RI =74,61); m/z(**151**) (M-15) = C₆H₁₀O₂³⁷Cl⁺(RI =22,79); m/z(**99**) (M-65) = C₅H₈O₂⁺(RI =7,78); m/z(**89**) (M-75) = C₄H₇³⁷Cl⁺(RI =6,36); m/z(**91**) (M-75) = C₄H₇³⁵Cl⁺(RI =2,19); m/z(**73**) (M-91) = C₃H₆O₂⁺(RI =21,27); m/z(**59**) (M-105) = C₃H₆O⁺(RI =53,61); m/z(**43**) (M-121) = C₃H₆⁺(RI =100)

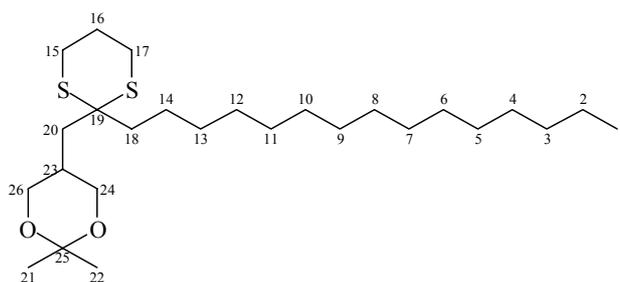
5.3.16 2,2-Dimethyl-5-[(2-pentadecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-1,3-dioxan (16)



3g 2-Pentadecyl-1,3-dithian (**14**) (9,1mmol) wurden in 20ml absoluten THF gelöst und unter Argonatmosphäre auf -25°C gekühlt. 7ml (11mmol) *n*-Butyllithium in Hexan ($c = 1,6\text{mol/l}$) wurden innerhalb von 1 min über eine Einmal-Injektionsspritze durch ein Septum zugesetzt. Es wurde noch 2h bei dieser Temperatur nachgerührt. Bei -25°C wurden dann 1,5g 5-(Chloromethyl)-2,2-Dimethyl-1,3-Dioxan (**10**), ebenfalls auf -25°C gekühlt, langsam zutropft. Es wurde noch 1h nachgerührt, danach auf Raumtemperatur erwärmt, die Mischung mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung versetzt und nach Phasentrennung die organische Phase mit Na_2SO_4 getrocknet und eingeeignet. Das so erhaltene Rohprodukt wurde über Kieselgel chromatographisch gereinigt. Laufmittel: Essigsäureethylester /*n*-Hexan (1:4).

Erhalten wurden 2,9 g **16** als gelblich viskoses Öl (71 % d.Th.)

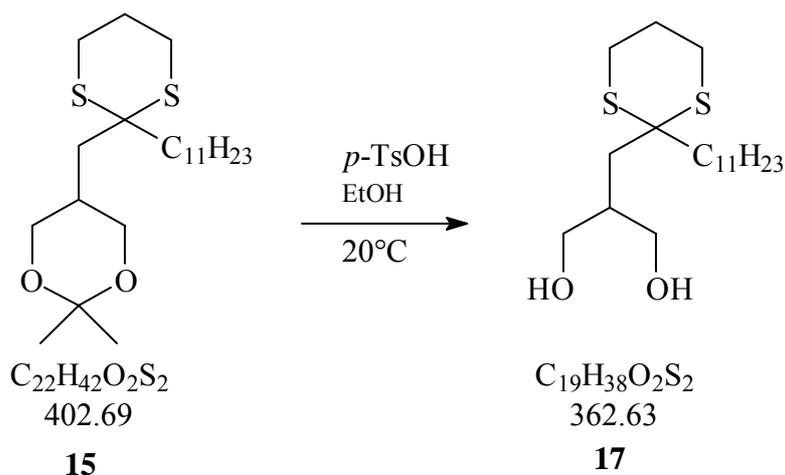
DC: EE/Hex 1:4 : Rf= 0,3



$^1\text{H-NMR}$; $\text{COSY}^1\text{H}^{13}\text{C}$; $\text{COSY}^1\text{H}^1\text{H}$ (400.13 MHz, CDCl_3) : $\delta = 0,78\text{ppm}$, t (3H) ($^3J_{(\text{HH})} = 7,15\text{Hz}$) an **C1**; $\delta = 1,26\text{ppm}$, m, 24H an **C2-C13**; $\delta = 1,38\text{ppm}$, s (3H) an **C21** ax; $\delta = 1,41\text{ppm}$, s (3H) an **C22** eq. und m (2H), an **C14** (überlagert); $\delta = 1,74\text{ppm}$ d (2H) an **C20**; $\delta = 1,86\text{ppm}$ m (2H) an **C18**; $\delta = 1,91\text{ppm}$ m (2H) an **C16**; $\delta = 2,10\text{ppm}$ m (1H) an **C23**; $\delta = 2,76\text{ppm}$, m (4H) an **C15+C16**; $\delta = 3,61\text{ppm}$ ps. dd (2H) **C26+C24**; $\delta = 3,94\text{ppm}$ ps. dd (2H) **C26+C24**

^{13}C - NMR; DEPT; COSY $^1\text{H}^{13}\text{C}$ (100.625 MHz, CDCl_3) : $\delta = 14,03\text{ppm}$ C1; $\delta = 21,03\text{ppm}$ C21 eq.; $\delta = 22,59\text{ppm}$ C2; $\delta = 24,25; 25,09; 29,2 - 29,78$ ppm C4-C14; $\delta = 26,66\text{ppm}$ C22 ax.; $\delta = 26,14\text{ppm}$ C15+C17; $\delta = 31,15\text{ppm}$ C23; $\delta = 31,82\text{ppm}$ C3; $\delta = 37,40\text{ppm}$ C20; $\delta = 39,01\text{ppm}$ C18; $\delta = 52,99\text{ppm}$ C19; $\delta = 65,55\text{ppm}$ C26+24; $\delta = 97,50$ ppm C25

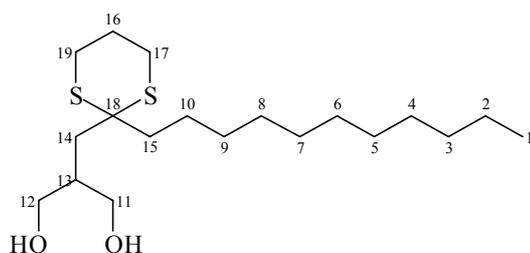
5.3.17 2-[(2-Undecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-1,3-propandiol (17)



12g 2,2-Dimethyl-5-[(2-undecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-1,3-dioxan (**15**) wurden in 30 ml Ethanol gelöst, mit 2ml Wasser und mit katalytischen Mengen (ca. 100mg) *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Die Reaktionslösung wurde 12h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde festes NaHCO_3 zugegeben und die Reaktionslösung nach dem Abklingen der CO_2 -Entwicklung am Rotationsverdampfer eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde über Kieselgel chromatographiert. Laufmittel: Hexan / Ethylacetat (1:1) ; R_f : 0,3

Das Produkt wurde dann aus *n*-Hexan umkristallisiert.

Erhalten wurden 9,6g **17** als farbloser Feststoff (89 % d.Th); Schmp.: 60-61°C.



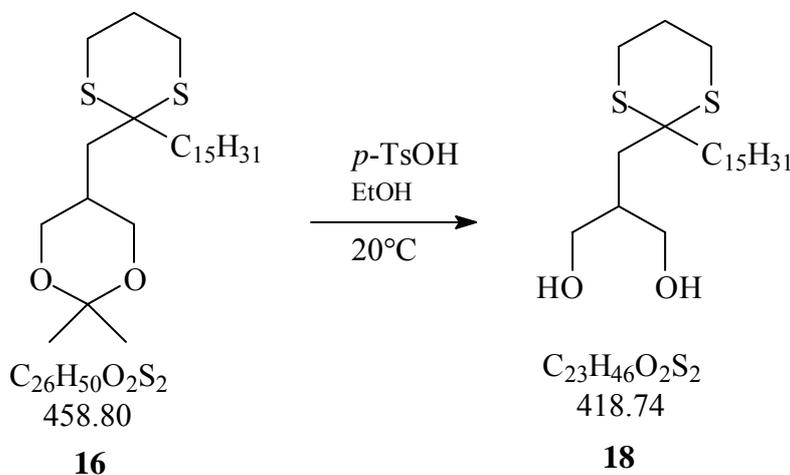
$^1\text{H-NMR}$; $\text{COSY}^1\text{H}^{13}\text{C}$; $\text{COSY}^1\text{H}^1\text{H}$ (400.13 MHz, CDCl_3) : $\delta = 0,88\text{ppm}$, t (3H) ($^3J_{\text{HH}} = 7,46\text{Hz}$) an **C1**; $\delta = 1,27\text{ppm}$, m, 16H an **C2-C9**; $\delta = 1,46\text{ppm}$, m (2H), an **C10**; $\delta = 1,87\text{ppm}$ bis $\delta = 1,92\text{ppm}$ m überlagert (6H) an **C14**, **C15**, **C16**, ; $\delta = 2,08\text{ppm}$ m (1H) an **C13**; $\delta = 2,46\text{ppm}$ (2H) **OH**; $\delta = 2,83\text{ppm}$, m (4H) an **C17+C19**; $\delta = 3,74\text{ppm}$ m (2H) **C11+C12**; $\delta = 3,85\text{ppm}$ m (2H) **C11+C12**

$^{13}\text{C-NMR}$; DEPT ; $\text{COSY}^1\text{H}^{13}\text{C}$ (100.625 MHz, CDCl_3) : $\delta = 14,05\text{ppm}$ **C1**; $\delta = 22,63\text{ppm}$ **C2**; $\delta = 24,39$ **C10**; $\delta = 25,08$ **C16**; $\delta = 26,14\text{ppm}$ **C19+C17**; $\delta = 29,29$; $29,50$; $29,58$; $29,82\text{ppm}$ **C4-C8**; $\delta = 31,68\text{ppm}$ **C3**; $\delta = 36,14\text{ppm}$ **C14**; $\delta = 38,83\text{ppm}$ **C13**; $\delta = 39,32\text{ppm}$ **C15**; $\delta = 53,70\text{ppm}$ **C18**; $\delta = 65,58\text{ppm}$ **C11+12**

Massenspektrum: (RI= Relative Intensity)

$m/z(362)$ (M^+) = $\text{C}_{31}\text{H}_{60}\text{O}_3\text{S}_2^+$ (RI =8,47); $m/z(273)$ = $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{S}_2^+$ (RI =19,76); $m/z(255)$ = $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{O}_2^+$ (RI =100,0); $m/z(207)$ = $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}_2^+$ (RI =19,76); $m/z(107)$ = $\text{C}_3\text{H}_6\text{S}_2^+$ (RI =14,56); $m/z(74)$ = $\text{C}_3\text{H}_6\text{S}^+$ (RI =46,28); $m/z(55)$ = (RI =52,76); $m/z(41)$ = (RI =56,01)

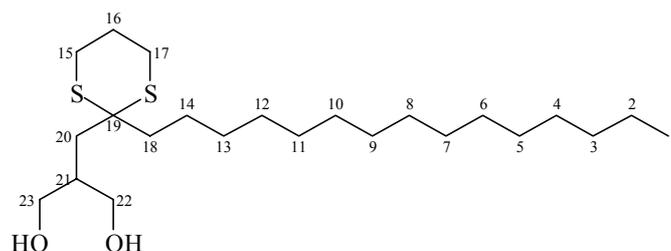
5.3.18 2-[(2-pentadecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-1,3-propandiol (**18**)



6,5g 2,2-Dimethyl-5-[(2-pentadecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-1,3-dioxan (**16**) (14mmol) wurden in 5 ml Ethanol gelöst und die Lösung mit 50 μl Wasser sowie kat. Mengen (ca. 60mg) *p*-TsOH versetzt. Die Reaktionslösung wurde 12h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde festes NaHCO_3 zugegeben und die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde aus *n*-Hexan umkristallisiert.

DC: Hexan / Ethylacetat (1:1) ; R_f : 0,3

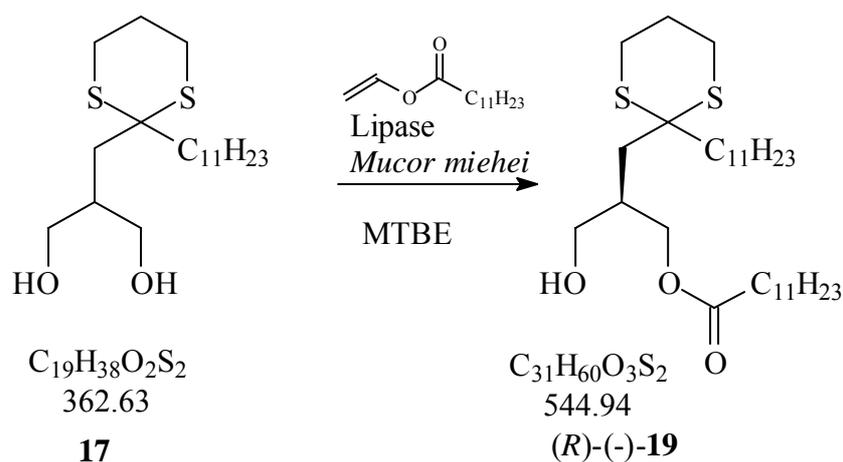
Erhalten wurden 5,3g **18** als farbloser Feststoff (90% d.Th.); Schmp.: 50-51°C.



¹H-NMR; COSY¹H¹³C; COSY¹H¹H (400.13 MHz, CDCl₃) : δ = 0,89ppm, t (3H) (³J_(HH) = 7,52Hz) an **C1**; δ = 1,27ppm, m, 14H an **C2-C13**; δ = 1,46ppm, m (2H), an **C10**; δ = 1,87ppm bis δ = 1,92ppm m überlagert (6H) an **C14, C15, C16**; ; δ = 2,08ppm m (1H) an **C13**; δ = 2,46ppm (2H) OH; δ = 2,83ppm, m (4H) an **C17+C19**; δ = 3,74ppm m (2H) **C11+C12**; δ = 3,85ppm m (2H) **C11+C12**

¹³C-NMR; DEPT; COSY¹H¹³C (100.625 MHz, CDCl₃) : δ = 14,05ppm **C1**; δ = 22,60ppm **C2**; δ = 24,39 **C14**; δ = 25,06 **C16**; δ = 26,14ppm **C15+C17**; δ = 29,29 - 29,82ppm **C4-C13**; δ = 31,66ppm **C3**; δ = 36,12ppm **C20**; δ = 38,80ppm **C21**; δ = 39,30ppm **C18**; δ = 53,71ppm **C19**; δ = 65,58ppm **C22+23**

5.3.19 (R)-(-)- 3-Hydroxy-2-[(2-undecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl laurat - [(R)-(-)-19]



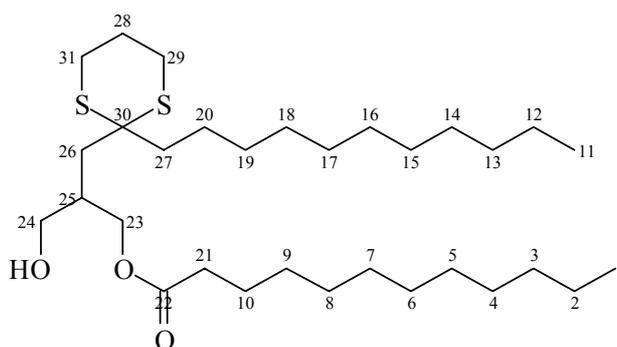
10,0g (27,6mmol) 2-[(2-Undecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-1,3-propanediol (**17**) wurden in 70ml MTBE gelöst und die Lösung mit 6,2g (27,6mmol) Vinylaurat versetzt.

Dazu wurden ca. 500mg der immobilisierten Lipase aus *Mucor miehei* (LP129) zugegeben und die Mischung 1,5h geschüttelt. Danach wurde die Lipase abfiltriert und die organische Phase eingengt.

Nach Kieselgelchromatographie (Hexan: Ethylacetat/ 3:1) erhielt man 10,1g (*R*)-(-)-**19** als leicht gelbes Öl (67% isolierte Ausbeute).

$[\alpha]_{20}^D = -4,6 \pm 0,6^\circ$ ($c = 0,39\text{g}/100\text{ml CHCl}_3$) (19,5mg/5ml); ee = 96%

HPLC: Chiralcel OD- H; Flow: 1ml/min; UV: 249nm; Heptan/ Isopropanol 99:1 (siehe Abb. 36)



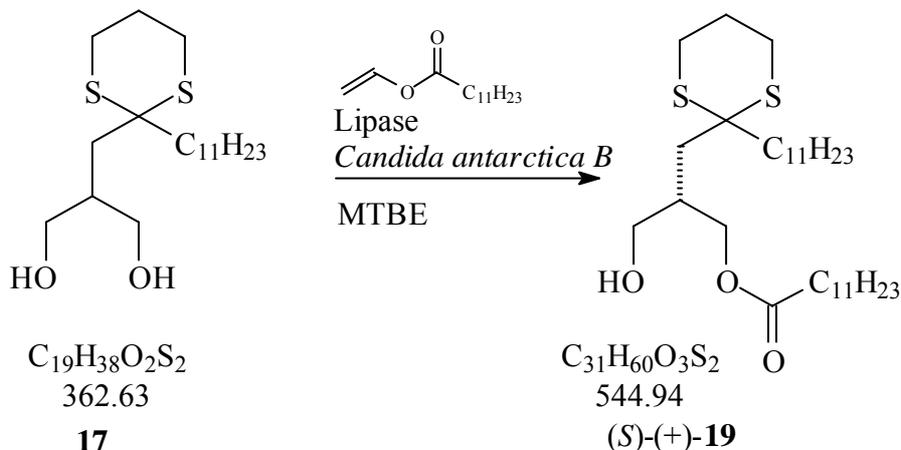
$^1\text{H-NMR}$; COSY $^1\text{H}^{13}\text{C}$; COSY $^1\text{H}^1\text{H}$ (400.13 MHz, CDCl_3) : $\delta = 0,86\text{ppm}$, t (6H) ($^3J_{\text{HH}} = 7,50\text{Hz}$) an **C1+C11**; $\delta = 1,24\text{-}1,28\text{ppm}$, m, 32H an **C2-C9+C12-C19**; $\delta = 1,45\text{ppm}$, m (2H), an **C20**; $\delta = 1,60\text{ppm}$, m (2H), an **C10**; $\delta = 1,84\text{ppm}$ bis $\delta = 1,95\text{ppm}$ m überlagert (6H) an **C26, C27, C28**; $\delta = 2,14\text{ppm}$, m (1H), an **C25**; $\delta = 2,30\text{ppm}$, t (2H), an **C21**; $\delta = 2,80\text{ppm}$, m (4H), an **C29+C31**; $\delta = 3,48\text{-}3,67\text{ppm}$, m (2H), an **C24**; $\delta = 4,11\text{-}4,26\text{ppm}$, m (2H), an **C23**

$^{13}\text{C-NMR}$; DEPT; COSY $^1\text{H}^{13}\text{C}$ (100.625 MHz, CDCl_3) : $\delta = 13,97\text{ppm}$ **C1+C11**; $\delta = 22,56\text{ppm}$ **C2+C12**; $\delta = 24,20$ **C20**; $\delta = 24,90$ **C10**; $\delta = 25,02$ **C28**; $\delta = 26,10$ **C31+C29**; $\delta = 29,10$; $29,17$; $29,23$; $29,36$; $29,43$; $29,49$; $29,51$; $29,75\text{ppm}$ **C4-C8 + C14-C18**; $\delta = 31,80\text{ppm}$ **C3+C13**; $\delta = 34,22\text{ppm}$ **C21**; $\delta = 35,93\text{ppm}$ **C26**; $\delta = 37,27\text{ppm}$ **C25**; $\delta = 39,25\text{ppm}$ **C27**; $\delta = 53,45\text{ppm}$ **C30**; $\delta = 63,26\text{ppm}$ **C23**; $\delta = 64,93\text{ppm}$ **C24**; $\delta = 174,31\text{ppm}$ **C22**

Massenspektrum: (RI= Relative Intensity)

$m/z(\mathbf{544})$ (M^+) = $\text{C}_{31}\text{H}_{60}\text{O}_3\text{S}_2^+$ (RI =10,47); $m/z(\mathbf{437};\mathbf{438})$ = $\text{C}_{28}\text{H}_{54}\text{O}_3^+$ (RI =100;73); $m/z(\mathbf{389})$ = $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{O}_3\text{S}_2^+$ (RI =12,53); $m/z(\mathbf{273})$ = $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{S}_2^+$ (RI =51,10); $m/z(\mathbf{255})$ = $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_2^+$ (RI = 25,20); $m/z(\mathbf{237})$ (RI = 95,30); $m/z(\mathbf{189})$ (RI = 20,15); $m/z(\mathbf{107})$ (RI = 20,83); $m/z(\mathbf{83})$ (RI = 21,14); $m/z(\mathbf{71})$ (RI = 24,23); $m/z(\mathbf{57})$ (RI = 66,47); $m/z(\mathbf{43})$ (RI = 73,11)

5.3.20 (S)-(+)-3-Hydroxy-2-[(2-undecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl laurat- [(S)-(+)-19]

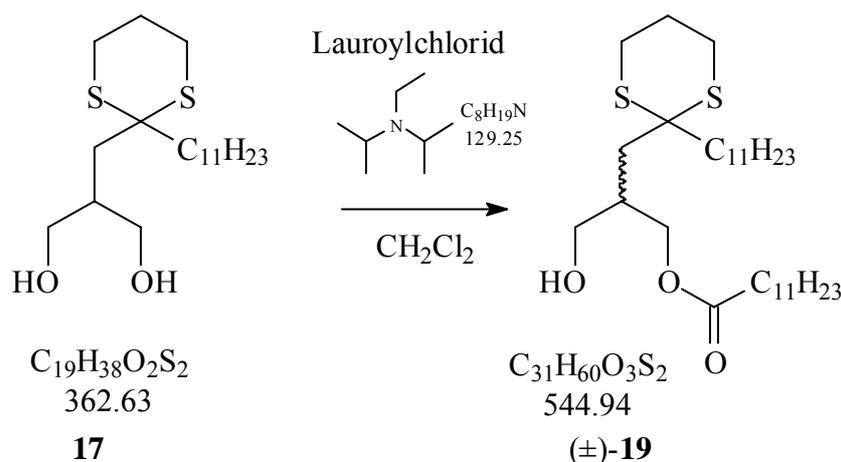


10g (27,6mmol) 2-[(2-Undecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-1,3-propandiol (**17**) wurden in 70ml MTBE gelöst und die Lösung mit 6,2g (27,6mmol) Vinylaurat versetzt. Dazu wurden ca. 500mg der Lipase aus *Candida antarctica B* (immobilisiert) gegeben und die Mischung ca. 2h geschüttelt. Danach wurde die Lipase abfiltriert und die Reaktionslösung eingeeengt. Nach Kieselgelchromatographie (*n*-Hexan: Ethylacetat/ 3:1) erhielt man 12,1g (S)-(+)-**19** als farblose Flüssigkeit (80% isolierte Ausbeute).

$[\alpha]_{20}^D = +5,0 \pm 0,6^\circ$ ($c = 0,38g/100ml CHCl_3$) (19mg/5ml); ee = 98%

NMR- bzw. HPLC- Analytik: siehe (R)-(-)-**19**

5.3.21 (±) 3-Hydroxy-2-[(2-undecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl laurat [(±)-19]



500 mg (mmol) 2-[(2-Undecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-1,3-propandiol (**17**) wurden in 10ml trockenem Dichlormethan gelöst, die Lösung mit 660µl (3,8mmol) Hünig-Base versetzt und dazu langsam 380µl (3,8mmol) Lauroylchlorid zugegeben. Es wurde noch 1h bei RT gerührt.

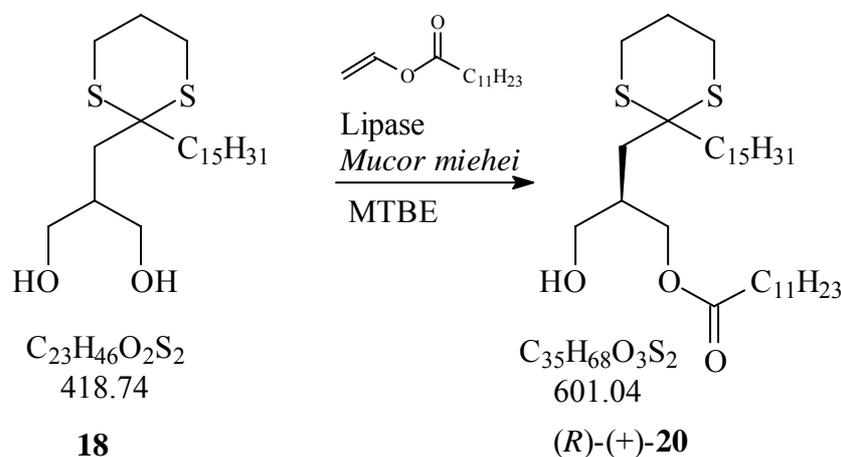
Anschließend wurde die Reaktionslösung eingengt und das Rohprodukt zur Aufreinigung über Kieselgel chromatographiert. (Ethylacetat/ *n*-Hexan 1:3) Nach Entfernen der Lösungsmittel wurden 550mg (\pm)-**19** als farblose Flüssigkeit (84% isolierte Ausbeute) erhalten.

DC: EE/Hex 1:3; Detektion H₂SO₄/Vanillin Rf: 0,3

NMR- bzw. HPLC- Analytik: siehe (*R*)-(-)-**19**

5.3.22 (*R*)-(+)-3-Hydroxy-2-[(2-pentadecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]- propyl laurat

[(*R*)-(+)-**20**]



2,1g (5,0mmol) 2-[(2-Pentadecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-1,3-propandiol (**18**) wurden in 20ml MTBE gelöst und die Lösung mit 1,2g (5,3mmol) Vinyl Laurat (M= 226,36; d= 0,873) versetzt. Zu der Mischung wurden ca. 100mg der immobilisierten Lipase aus *Mucor miehei* (LP129) gegeben und ca. 2h geschüttelt. Danach wurde die Lipase abfiltriert und die organische Phase am Rotationsverdampfer eingengt.

Nach Kieselgelchromatographie (Hexan: Ethylacetat/ 3:1) erhielt man 2,2g (*R*)-(+)-**20** als farblosen Feststoff (72% isolierte Ausbeute).

$[\alpha]_{20}^D = +3,5 \pm 0,6^\circ$ (c = 0,96g/100ml CHCl₃) (48mg/5ml); ee \geq 92%

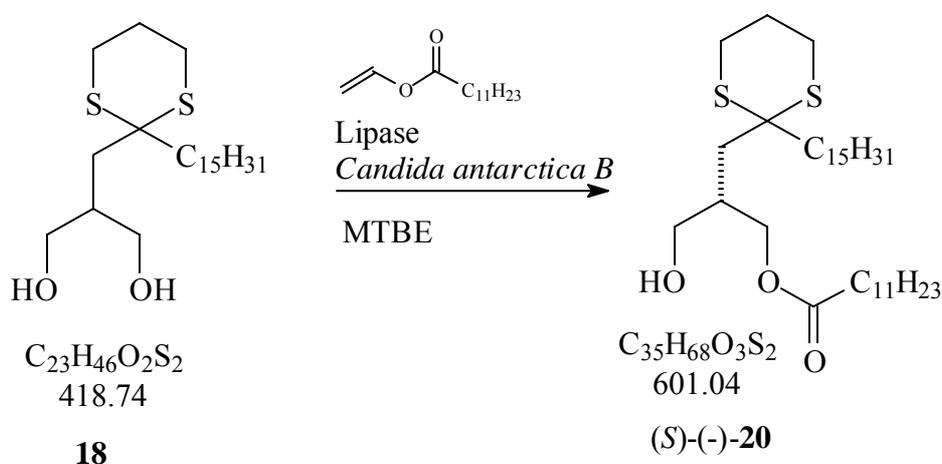
HPLC- Analytik:

Chiralcel OD- H; Flow: 1ml/min; UV: 249nm; Heptan/ Isopropanol 99:1

¹H-NMR; COSY¹H¹³C; COSY¹H¹H (400.13 MHz, CDCl₃) : δ = 0,86ppm, t (6H) (³J_(HH) = 7,50Hz) an **C1+C15**; δ = 1,24-1,28ppm, m, 40H an **C2-C13+C15-C23**; δ = 1,45ppm, m (2H), an **C14**; δ = 1,60ppm, m (2H), an **C24**; δ = 1,84ppm bis δ = 1,95ppm m überlagert (6H) an **C30, C31, C32**; δ = 2,14ppm, m (1H), an **C29**; δ = 2,33ppm, t (2H), an **C25**; δ = 2,80ppm, m (4H), an **C35+C33**; δ = 3,48- 3,67ppm, m (2H), an **C28**; δ = 4,11- 4,26ppm, m (2H), an **C27**

¹³C- NMR; DEPT; COSY¹H¹³C (100.625 MHz, CDCl₃) : δ = 14,03ppm **C1+C15**; δ = 22,63ppm **C2+C16**; δ = 24,28 **C14**; δ = 24,90 **C24**; δ = 24,97 **C32**; δ = 26,17 **C35+C23**; δ = 29,10 - 29,75ppm **C4-C13 + C18-C23**; δ = 31,87ppm **C3+C17**; δ = 34,28ppm **C25**; δ = 36,02ppm **C30**; δ = 37,31ppm **C29**; δ = 39,31ppm **C31**; δ = 53,51ppm **C34**; δ = 63,26ppm **C27**; δ = 64,93ppm **C28**; δ = 174,37ppm **C26**

5.3.23 (S)-(-)- 3-Hydroxy-2-[(2-pentadecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl laurat [(S)-(-)-20]



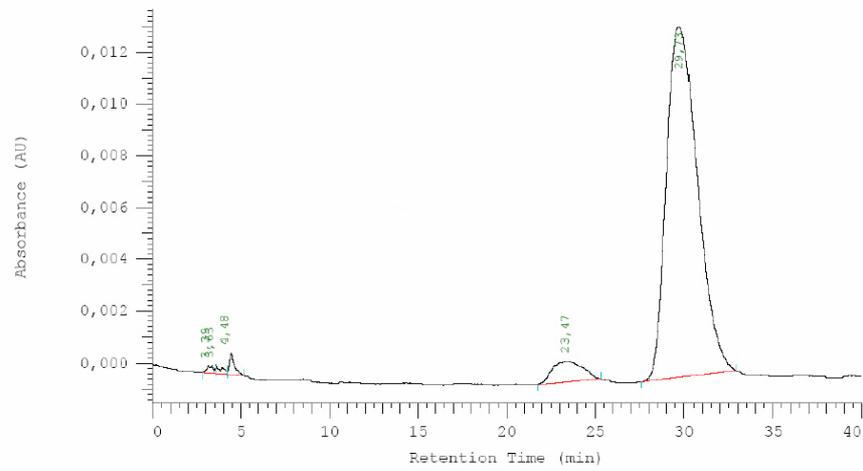
2,1g (5,0mmol) 2-[(2-Pentadecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-1,3-propandiol (**18**) wurden in 20ml MTBE gelöst und die Lösung mit 1,2g (5,3mmol) Vinyl Laurat (M= 226,36; d= 0,873) versetzt. Dazu wurden ca. 100mg der immobilisierten Lipase aus *Candida antarctica B* zugegeben und die Mischung ca. 2h geschüttelt. Danach wurde die Lipase abfiltriert und die organische Phase am Rotationsverdampfer eingengt.

Nach Kieselgelchromatographie (Hexan/Ethylacetat 3:1) erhielt man 2,1g (S)-(-)-**20** als farblose Flüssigkeit (69% isolierte Ausbeute).

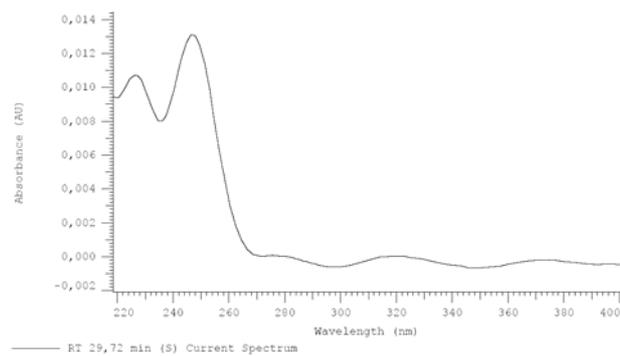
$[\alpha]_{20}^D = -3,6 \pm 0,6^\circ$ (c = 0,74g/100ml CHCl₃) (37mg/5ml); ee ≥ 92%

HPLC- Analytik:

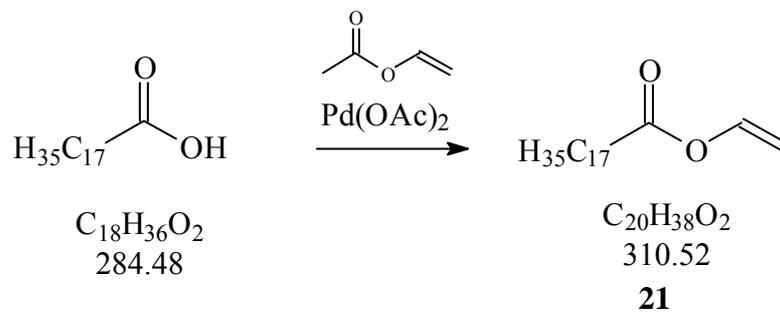
Chiralcel OD- H; Flow: 1ml/min; UV: 249nm; Heptan/ Isopropanol 99:1



UV-Spektrum:

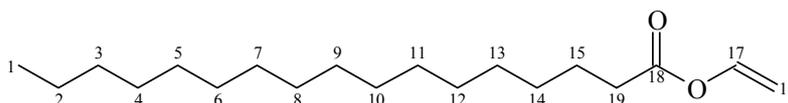


5.3.24 Stearinsäurevinylester (21)



250 mg Palladiumacetat wurden in 200ml Vinylacetat suspendiert und anschließend 25g Stearinsäure zugegeben. Die Lösung wurde dann 24h bei 65°C gerührt.

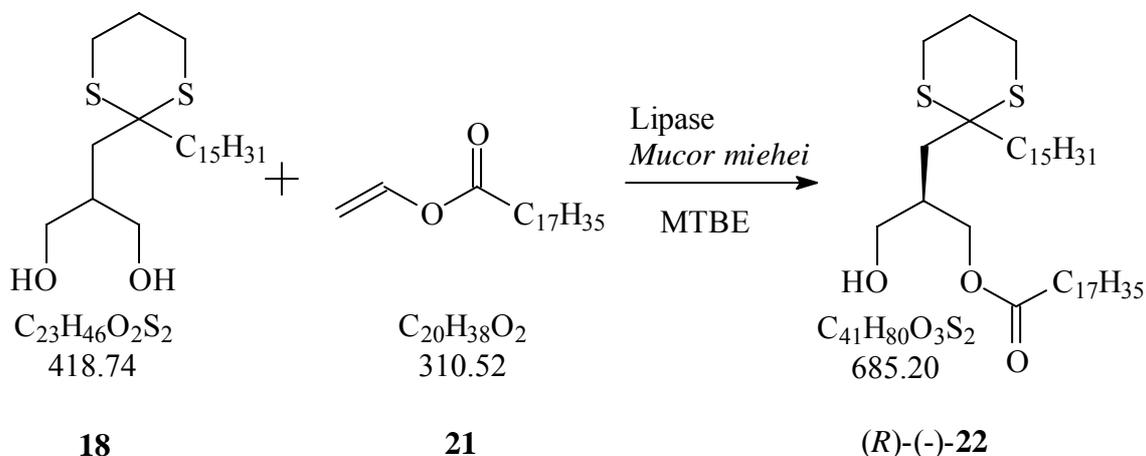
Nach Reaktionskontrolle (DC: Ethylacetat/Hexan 1:10, Detektion: KMnO_4 -Lsg) wurde die Lösung am Rotationsverdampfer eingengt, dann am Ölpumpenvakuum und später am Hochvakuum (10^{-6} mbar) getrocknet. Der Rückstand wurde dann mit Aktivkohle aus *n*-Hexan umkristallisiert. Nach Absaugen und Trocknen erhielt man 23g **21** (74% isolierte Ausbeute) als farblosen Feststoff; Schmp. 43°C.



$^1\text{H-NMR}$; COSY $^1\text{H}^{13}\text{C}$; COSY $^1\text{H}^1\text{H}$ (400.13 MHz, CDCl_3) : $\delta = 0,89\text{ppm}$, t (3H) ($^3J_{(\text{HH})} = 7,30\text{Hz}$) an **C1**; $\delta = 1,27\text{ppm}$, m, 26H an **C2-C14**; $\delta = 1,46\text{ppm}$, m (2H), an **C15**; $\delta = 2,37\text{ppm}$, m (2H), an **C19**; $\delta = 4,55\text{ppm}$, $4,57\text{ppm}$ dd (1H), A- Teil eines ABX Spinsystemes an **C16**; $\delta = 4,86\text{ppm}$, $4,90\text{ppm}$ dd (1H), B- Teil eines ABX Spinsystemes an **C16**; $\delta = 7,29\text{ppm}$, (1H), X- Teil eines ABX Spinsystemes- an **C17**

$^{13}\text{C-NMR}$; DEPT; COSY $^1\text{H}^{13}\text{C}$ (100.625 MHz, CDCl_3) : $\delta = 14,05\text{ppm}$ **C1**; $\delta = 22,64\text{ppm}$ **C2**; $\delta = 24,60$ **C15**; $\delta = 29,29 - 29,82\text{ppm}$ **C4-C14**; $\delta = 31,88\text{ppm}$ **C3**; $\delta = 33,92\text{ppm}$ **C19**; $\delta = 97,29\text{ppm}$ **C16**; $\delta = 141,25\text{ppm}$ **C17**; $\delta = 170,76\text{ppm}$ **C18**

**5.3.25 (R)-(-)-3-hydroxy-2-[(2-pentadecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl laurat
[(R)-(-)-22]**



1,0g (2,3mmol) 2-[(2-Pentadecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-1,3-propandiol (**18**) wurden in 10ml MTBE gelöst und die Lösung mit 800mg (2,6mmol) Vinylstearat (**21**) versetzt.

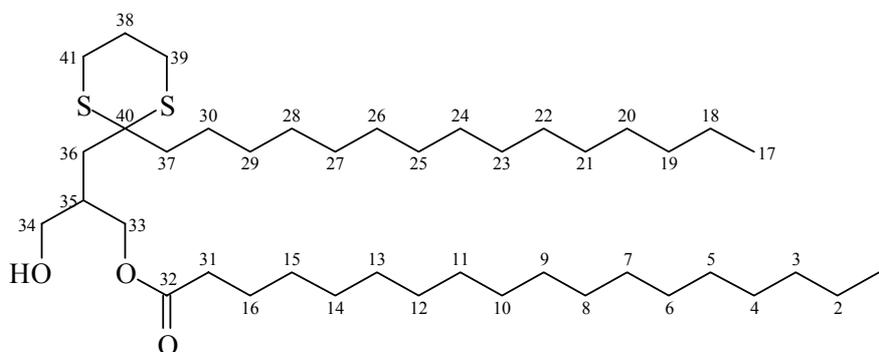
Dazu wurden ca. 100mg der immobilisierten Lipase aus *Mucor miehei* (LP129) gegeben und die Mischung ca. 2h geschüttelt. Danach wurde die Lipase abfiltriert und die organische Phase am Rotationsverdampfer eingengt.

Nach Kieselgelchromatographie (Hexan: Ethylacetat/ 4:1) erhielt man 870mg (R)-(-)-**22** als farblosen Feststoff (53% isolierte Ausbeute).

$[\alpha]_{20}^D = -2,1^\circ \pm 0,6^\circ$ ($c = 1,20\text{g}/100\text{ml CHCl}_3$) (60mg/5ml); ee $\geq 90\%$ (nicht optimiert)

HPLC- Analytik:

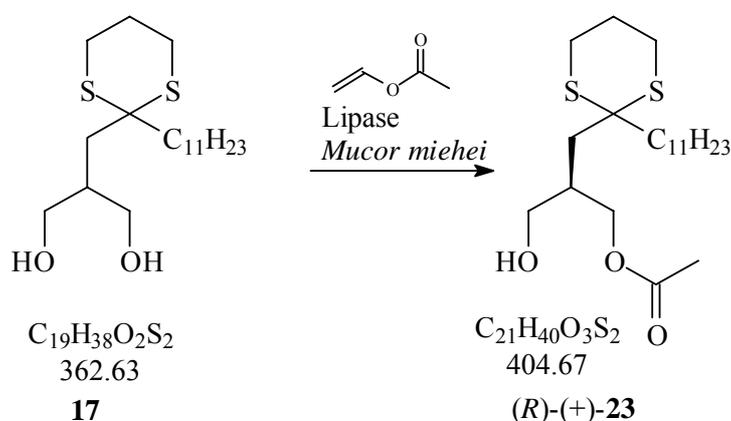
Chiralcel OD- H; Flow: 1ml/min; UV: 249nm; Heptan/ Isopropanol 99:1



¹H-NMR; COSY¹H¹³C; COSY¹H¹H (400.13 MHz, CDCl₃) : δ = 0,87ppm, t (6H) (³J_(HH) = 7,69Hz) an **C1+C17**; δ = 1,24-1,28ppm, m, 52H an C2-C15 + C18-C29; δ = 1,45ppm, m (2H), an **C30**; δ = 1,60ppm, m (2H), an **C16**; δ = 1,84ppm bis δ = 1,95ppm m überlagert (6H) an **C36, C37, C38**; δ = 2,14ppm, m (1H), an **C35**; δ = 2,33ppm, t (2H), an **C31**; δ = 2,80ppm, m (4H), an **C39+C41**; δ = 3,48- 3,67ppm, m (2H), an **C34**; δ = 4,11- 4,26ppm, m (2H), an **C33**

¹³C- NMR; DEPT; COSY¹H¹³C (100.625 MHz, CDCl₃) : δ = 14,03ppm **C1+C17**; δ = 22,63ppm **C2+C18**; δ = 24,28 **C30**; δ = 24,90 **C16**; δ = 24,97 **C38**; δ = 26,17 **C39+C41**; δ = 29,10 - 29,75ppm **C4-C14 + C19-C29**; δ = 31,87ppm **C3+C19**; δ = 34,28pm **C31**; δ = 36,02pm **C36**; δ = 37,31ppm **C35**; δ = 39,31ppm **C37**; δ = 53,51ppm **C40**; δ = 63,26ppm **C33**; δ = 64,93ppm **C34**; δ = 174,37ppm **C32**

5.3.26 (R)-(+)-3-Hydroxy-2-[(2-undecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl acetat [(R)-(+)-**23**]

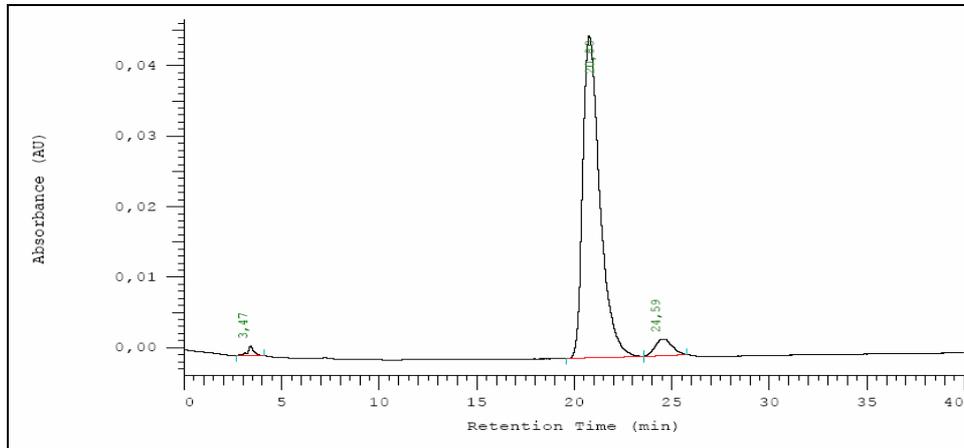


2,0g (5,5mmol) 2-[(2-Undecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-1,3-propanediol (**17**) wurden in 20ml MTBE gelöst und die Lösung mit 1,0ml (11,6mmol) Vinylacetat (M= 86,09; d= 0,932) versetzt. (Alternativ kann die Reaktion auch in reinem Vinylacetat durchgeführt werden.) Zu der Mischung wurden ca. 100mg der immobilisierten Lipase aus *Mucor miehei* (LP129) gegeben und ca. 2h gerührt. Danach wurde die Lipase abfiltriert und die organische Phase am Rotationsverdampfer eingengt.

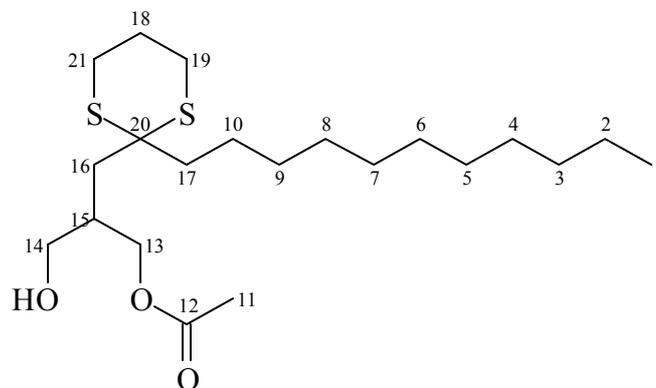
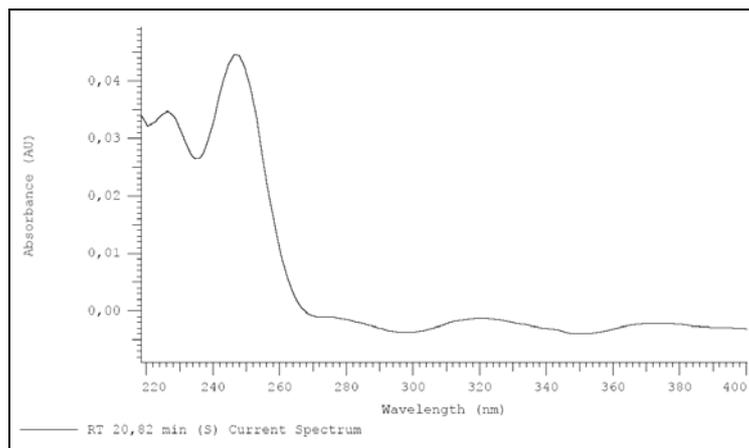
Nach Kieselgelchromatographie (Hexan/Ethylacetat 1:1) erhielt man 1,4g (R)-(+)-**23** als farblose Flüssigkeit (65% isolierte Ausbeute).

$[\alpha]_{20}^D = +4,14^\circ \pm 0,6^\circ$ (c = 0,70g/100ml CHCl₃) (35mg/5ml); ee \geq 92% (nicht optimiert)

HPLC Bedingungen: Chiralcel OD- H; Flow: 1ml/min; UV: 249nm; Heptan/ Isopropanol
97:3



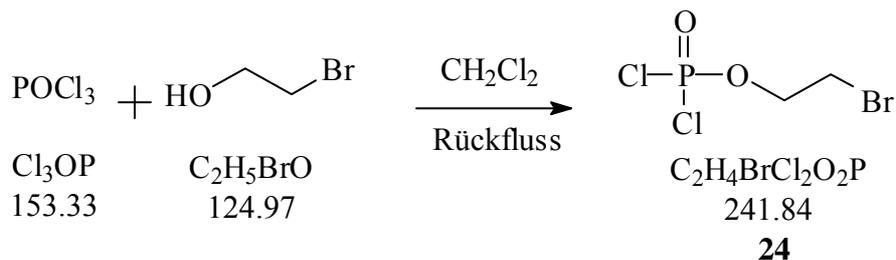
UV Spektrum:



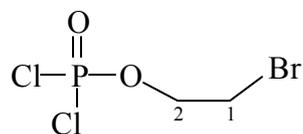
¹H-NMR; COSY¹H¹³C; COSY¹H¹H (400.13 MHz, CDCl₃) : δ = 0,86ppm, t (3H) (³J_(HH) = 7,53Hz) an **C1**; δ = 1,24-1,28ppm, m, 16H an C2-C9; δ = 1,45ppm, m (2H), an **C10**; δ = 1,79ppm bis δ = 1,97ppm m (6H) überlagert an **C16, C17, C18**; δ = 2,06ppm, s (3H), an **C11**; δ = 2,33ppm, δ = 2,15ppm, m (1H), an **C15**; δ = 2,31ppm, s breit (1H) OH; δ = 2,80ppm, m (4H), an **C19+C21**; δ = 3,48- 3,67ppm, m (2H), an **C14**; δ = 4,11- 4,26ppm, m (2H), an **C13**

¹³C- NMR; DEPT; COSY¹H¹³C (100.625 MHz, CDCl₃) : δ = 14,03ppm **C1**; δ = 20,81ppm **C11**; δ = 22,56ppm **C2**; δ = 24,21 **C10**; δ = 25,02 **C18**; δ = 26,12 **C19+C21**; δ = 29,21 - 29,75ppm **C4-C9**; δ = 31,79ppm **C3**; δ = 35,98ppm **C16**; δ = 37,16ppm **C15**; δ = 39,31ppm **C17**; δ = 53,47ppm **C20**; δ = 63,27ppm **C13**; δ = 65,22ppm **C14**; δ = 171,48ppm **C12**

5.3.27 Phosphorsäure-2-bromethylester-dichlorid (**24**)



40,0ml (0,44 mol) Phosphoroxotrichlorid wurden in 150ml CH₂Cl₂ gelöst und dazu 15,5ml (0,22mol) 2-Bromethanol unter Rühren bei RT zugetropft. Es wurde solange am Rückfluss (ca. 5h) gekocht, bis keine HCl- Entwicklung mehr zu beobachten war. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und die anschließende Destillation im Vakuum lieferte 53,0g **24** (70%) als farblose Flüssigkeit. Sdp.: 65 °C/0.2 mbar; d₂₀ = 1,78g/ml (100µl = 178mg).



¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ = 3,63 t, (2H), (³J_(HH) = 6,5 Hz) an C1; δ = 4,60ppm, dt (2H) (³J_(HH) = 6.3 Hz, ³J_(HP) = 10.6 Hz) an C2

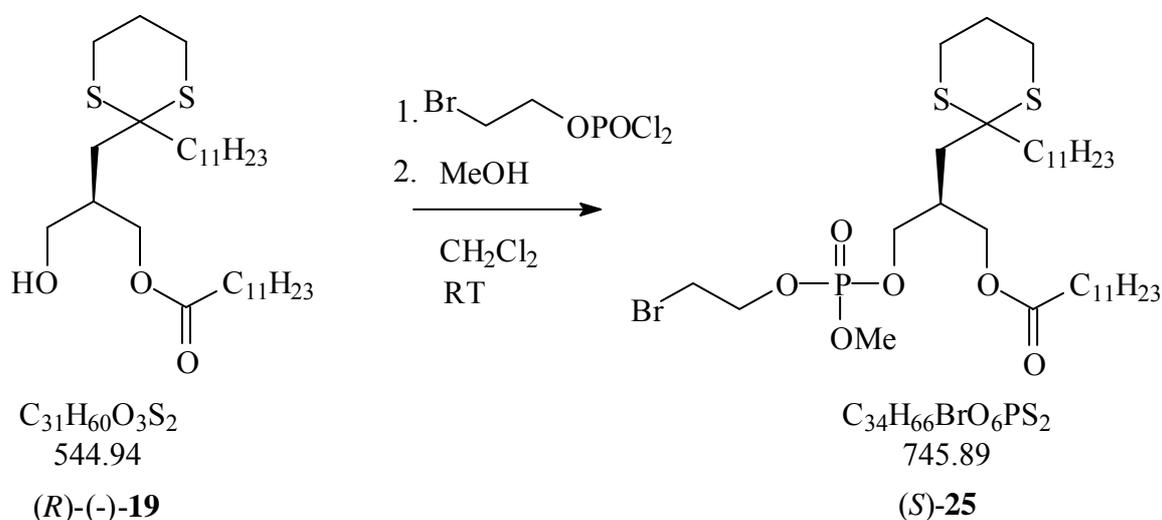
¹³C-NMR (100.625 MHz, CDCl₃): δ = 27,24 und 27,34 **C1**; δ = 69,84 und 69,93 **C2**.

³¹P-NMR (161.975 MHz, CDCl₃): δ = 8,53

Massenspektrum: (RI= Relative Intensity)

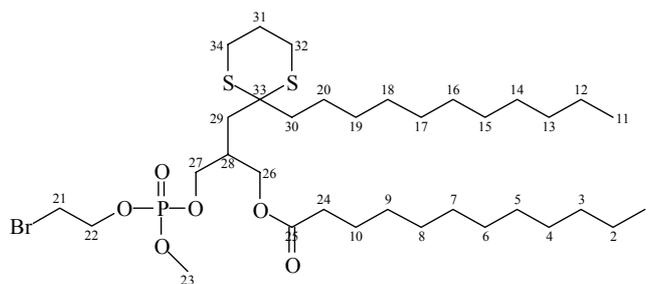
$m/z(\mathbf{241}) (M^+) = C_2H_4BrCl_2O_2P^+$ (RI =4); $m/z(\mathbf{163}) = C_2H_4Cl_2O_2P^+$ (RI =84); $m/z(\mathbf{161}) = C_2H_4Cl_2O_2P^+$ (RI =92); $m/z(\mathbf{149}) = CHCl_2O_2P^+$ (RI =71); $m/z(\mathbf{147}) = CHCl_2O_2P^+$ (RI =96); $m/z(\mathbf{135}) = Cl_2O_2P^+$ (RI =93); $m/z(\mathbf{119}) = Cl_2OP^+$ (RI =75); $m/z(\mathbf{117}) = Cl_2OP^+$ (RI =89); $m/z(\mathbf{117}) = Cl_2OP^+$ (RI =89); $m/z(\mathbf{106,107,108,108}) = C_2H_4Br^+$; $m/z(\mathbf{99}) = ClO_2P^+$ (RI =86);

5.3.28 (*S*)-3-[(2-Bromoethoxy)(methoxy)phosphoryl]oxy-2-[(2-undecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl laurat [(*S*)-**25**]



1,8g (3,3mmol) (*R*)-3-Hydroxy-2-[(2-undecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl-laurat [(*R*)-(-)-**19**] wurden in 10ml trockenem CH₂Cl₂ gelöst und die Lösung mit 2ml Pyridin versetzt. Anschließend wurden 1,0ml (7,4mmol) Phosphorsäure-2-bromethylester-dichlorid (**24**) (M=242; d=1,78g/ml) zugegeben und die Mischung 2h bei RT gerührt. Danach wurde langsam unter Eiskühlung 1ml absolutes Methanol zugesetzt und die Lösung weitere 2h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Reaktionslösung wurde danach Wasser zugegeben und anschließend 3x mit 0,1N HCl ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel chromatographiert (Ethylacetat/ *n*-Hexan 1:1).

Erhalten wurden 1,6 g (*S*)-**25** als farblose, viskose Flüssigkeit (66% isolierte Ausbeute).

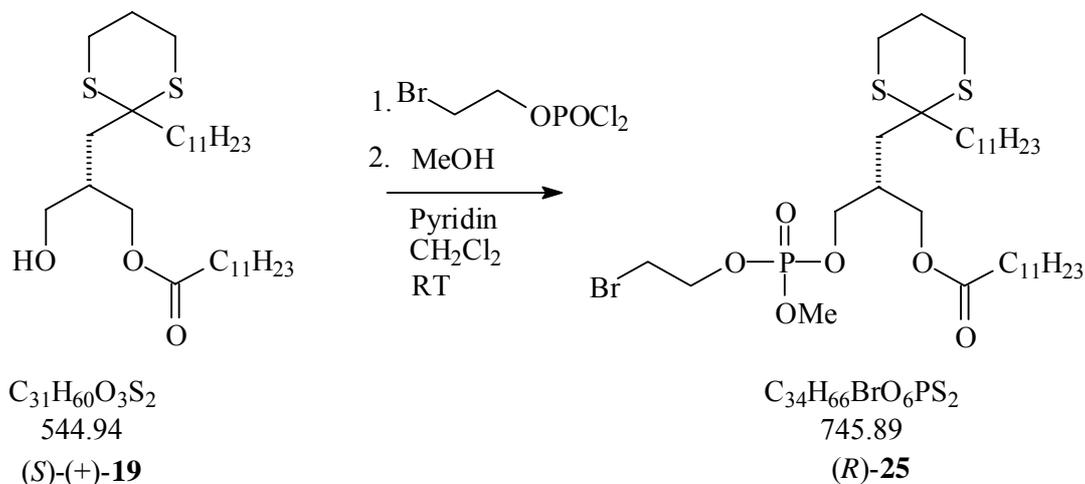


$^1\text{H-NMR}$; $\text{COSY}^1\text{H}^{13}\text{C}$; $\text{COSY}^1\text{H}^1\text{H}$ (400.13 MHz, CDCl_3) : $\delta = 0,86$ ppm, t (6H) ($^3J_{(\text{HH})} = 7,50\text{Hz}$) an **C1+C11**; $\delta = 1,24\text{-}1,28$ ppm, m, 32H an **C2-C9+C12-C19**; $\delta = 1,39$ ppm, m (2H), an **C20**; $\delta = 1,56$ ppm, m (2H), an **C10**; $\delta = 1,77\text{ppm}$ bis $\delta = 1,95\text{ppm}$ m überlagert (6H) an **C29, C30, C31**; $\delta = 2,26\text{ppm}$, t (7,63Hz) (2H), an **C24**; $\delta = 2,32\text{ppm}$, m (1H), an **C28**; $\delta = 2,75\text{ppm}$, m (4H), an **C32+C34**; $\delta = 3,48$ t (6,11Hz) (2H), an **C21**; $\delta = 3,74$ ppm, d, $^3J_{(\text{H,P})} = 11,19\text{Hz}$ (3H) an **C23**; $\delta = 4,09$ ppm, m (4H) an **C26 + C27**; $\delta = 3,74$ ppm, ps. q (2H) an **C22**

$^{13}\text{C-NMR}$; DEPT ; $\text{COSY}^1\text{H}^{13}\text{C}$ (100,625 MHz, CDCl_3) : $\delta = 13,90\text{ppm}$ **C1+C11**; $\delta = 22,48\text{ppm}$ **C2+C12**; $\delta = 24,09$ **C20**; $\delta = 24,74$ **C10**; $\delta = 24,85$ **C31**; $\delta = 26,02$ **C32+C34**; $\delta = 28,97 - 29,97\text{ppm}$ **C4-C8 + C14-C18**; $\delta = 29,59$ **C21**; $\delta = 31,72\text{ppm}$ **C3+C13**; $\delta = 34,04\text{ppm}$ **C24**; $\delta = 35,20\text{ppm} + \delta = 35,28\text{ppm}$ **C28**; $\delta = 35,57\text{ppm}$ **C29**; $\delta = 39,28\text{ppm}$ **C30**; $\delta = 53,12\text{ppm}$ **C33**; $\delta = 54,38\text{ppm} + \delta = 54,44\text{ppm}$ **C23**; $\delta = 63,87\text{ppm}$ **C26**; $\delta = 66,68\text{ppm} + \delta = 66,73\text{ppm}$ **C22**; $\delta = 68,19\text{ppm} + \delta = 68,24\text{ppm}$ **C27**; $\delta = 173,50\text{ppm}$ **C25**

$^{31}\text{P-NMR}$ (161.975 MHz, CDCl_3), *PH-COSY* : $\delta = 0,835\text{ppm} + 0,837\text{ppm}$

5.3.29 (R)-3-[(2-Bromoethoxy)(methoxy)phosphoryl]oxy-2-[(2-undecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl laurat [(R)-25]

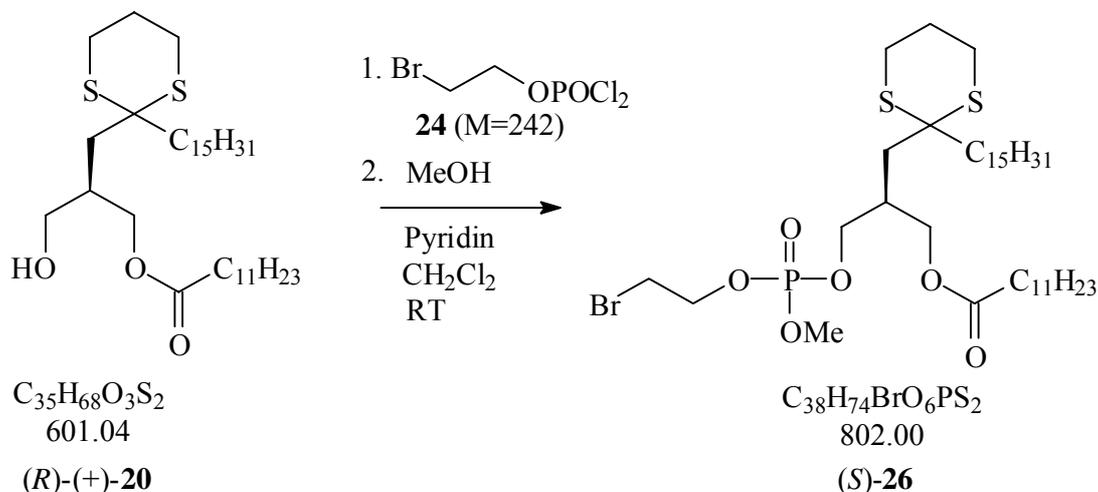


1,5g (2,8mmol) (S)-3-Hydroxy-2-[(2-undecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl-laurat [(S)-**19**] wurden in 10ml trockenem CH_2Cl_2 gelöst und die Lösung mit 2ml Pyridin versetzt. Anschließend wurden 900 μ l (6,6mmol) Phosphorsäure-2-bromethylester-dichlorid (**24**) (M=242; d=1,78g/ml) zugegeben und die Mischung 2h bei RT gerührt. Danach wurde langsam unter Eiskühlung 1ml absolutes Methanol zugesetzt und die Lösung weitere 2h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Reaktionslösung wurde danach Wasser gegeben und anschließend 3x mit 0,1N HCl ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel chromatographiert (Ethylacetat/ *n*-Hexan 1:1).

Erhalten wurden 1,4 g (R)-**25** als farblose, viskose Flüssigkeit (67% isolierte Ausbeute).

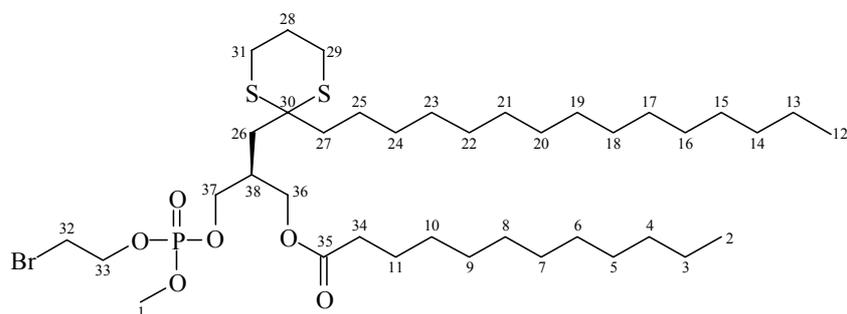
Analytik: siehe unter (S)-**25**

5.3.30 (S)-3-[(2-Bromoethoxy)(methoxy)phosphoryl]oxy-2-[(2-pentadecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl laurat [(S)-26]



1,5g (2,5mmol) (R)-3-Hydroxy-2-[(2-pentadecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl-laurat [(R)-(+)-**20**] wurden in 7ml trockenem CH_2Cl_2 gelöst und die Lösung mit 1ml Pyridin versetzt. Anschließend wurde 680 μ l (5,0mmol) Phosphorsäure-2-bromethylester-dichlorid (**24**) (M=242; d=1,78g/ml) zugegeben und die Mischung 2h bei RT nachgerührt. Danach wurde langsam unter Eiskühlung 2ml absolutes Methanol zugefügt und weitere 2h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Reaktionslösung wurde danach Wasser gegeben und anschließend 3x mit 0,1N HCl ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel chromatographiert (Ethylacetat/ *n*-Hexan 1:2).

Erhalten wurden 1,3 g (S)-**26** als farblose, viskose Flüssigkeit (63% isolierte Ausbeute).



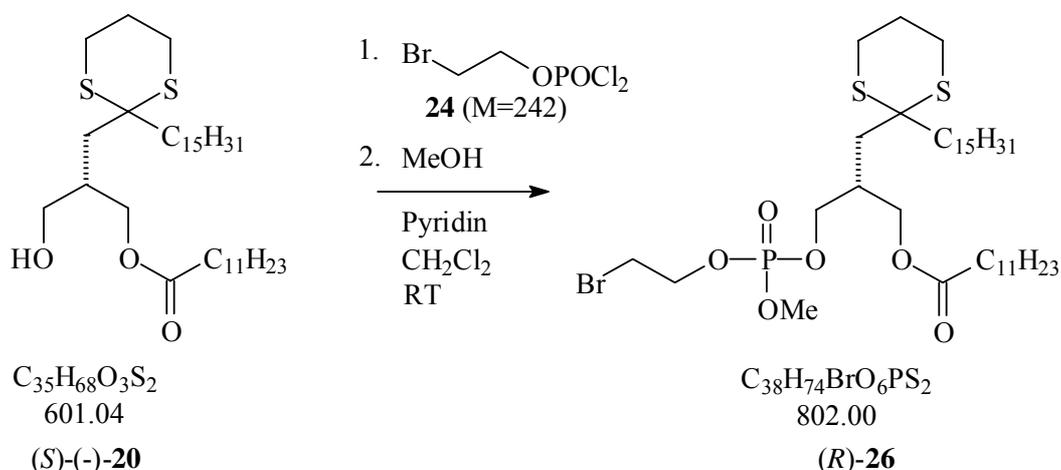
1H -NMR; COSY 1H ^{13}C ; COSY 1H 1H (400.13 MHz, $CDCl_3$) : δ = 0,85 ppm, t (6H) ($^3J_{(HH)} = 7,68$ Hz) an **C2+C12**; δ = 1,24-1,28 ppm, m, (40H) an **C3-C10+C13-C24**; δ = 1,38 ppm, m (2H), an **C25**; δ = 1,56 ppm, m (2H), an **C11**; δ = 1,77ppm bis δ = 1,95ppm m überlagert (6H) an **C26, C27, C28**; δ = 2,26ppm, t (7,60Hz) (2H), an **C34**; δ = 2,32ppm, m (1H), an

C38; $\delta = 2,75\text{ppm}$, m (4H), an **C31+C29**; $\delta = 3,48\text{ t}$ (6,11Hz) (2H), an **C32**; $\delta = 3,74\text{ ppm}$, d, $^3J_{(H,P)} = 11,25\text{Hz}$ (3H) an **C1**; $\delta = 4,09\text{ ppm}$, m (4H) an **C36 + C37**; $\delta = 3,74\text{ ppm}$, ps. q (2H) an **C33**

^{13}C - NMR; DEPT; COSY $^1\text{H}^{13}\text{C}$ (100,625 MHz, CDCl_3) : $\delta = 13,95\text{ppm}$ **C2+C12**; $\delta = 22,52\text{ppm}$ **C3+C13**; $\delta = 24,14$ **C25**; $\delta = 24,79$ **C11**; $\delta = 24,85$ **C28**; $\delta = 26,02$ **C29+C31**; $\delta = 28,85 - 29,99\text{ppm}$ **C5-C10 + C15-C24 + C32**; $\delta = 31,72\text{ppm}$ **C4+C14**; $\delta = 34,09\text{ppm}$ **C34**; $\delta = 35,25\text{ppm} + \delta = 35,33\text{ppm}$ **C38**; $\delta = 35,64\text{ppm}$ **C26**; $\delta = 39,28\text{ppm}$ **C27**; $\delta = 53,18\text{ppm}$ **C30**; $\delta = 54,38\text{ppm} + \delta = 54,44\text{ppm}$ **C1**; $\delta = 63,94\text{ppm}$ **C36**; $\delta = 66,68\text{ppm} + \delta = 66,73\text{ppm}$ **C33**; $\delta = 68,24\text{ppm} + \delta = 68,29\text{ppm}$ **C37**; $\delta = 173,50\text{ppm}$ **C35**

^{31}P -NMR (161.975 MHz, CDCl_3): *PH-COSY* : $\delta = 0,847\text{ppm} + 0,832\text{ppm}$

5.3.31 (*R*)-3-[(2-Bromoethoxy)(methoxy)phosphoryl]oxy-2-[(2-pentadecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl laurat [(*R*)-**26**]

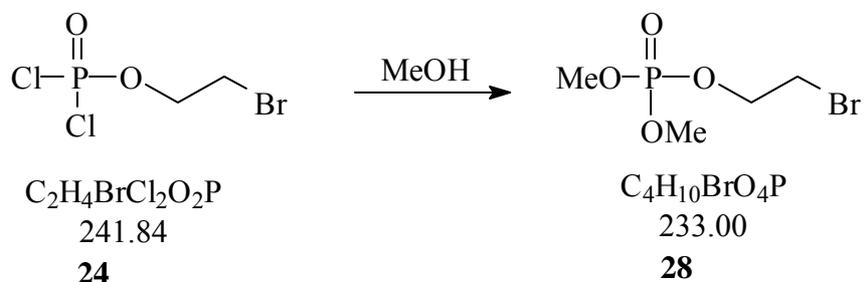


1,3g (2,2mmol) (*S*)-3-Hydroxy-2-[(2-pentadecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl-laurat [(*S*)-**20**] wurden in 7ml trockenem CH_2Cl_2 gelöst und mit 1ml Pyridin versetzt. Anschließend wurden 600 μl (4,4mmol) Phosphorsäure-2-bromethylester-dichlorid (**24**) (M=242; $d=1,78\text{g/ml}$) zugegeben und 2h bei RT nachgerührt. Danach wurde langsam unter Eiskühlung 2ml absolutes Methanol zugefügt und die Mischung weitere 2h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Reaktionslösung wurde danach Wasser zugegeben und anschließend 3x mit 0,1N HCl ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel chromatographiert (Ethylacetat/ *n*-Hexan 1:2).

Erhalten wurden 1,0 g (*R*)-**26** als farblose, viskose Flüssigkeit (60% isolierte Ausbeute).

Analytik: siehe unter (S)-26

5.3.32 Phosphorsäure-2-bromethylester-dimethylester (28)



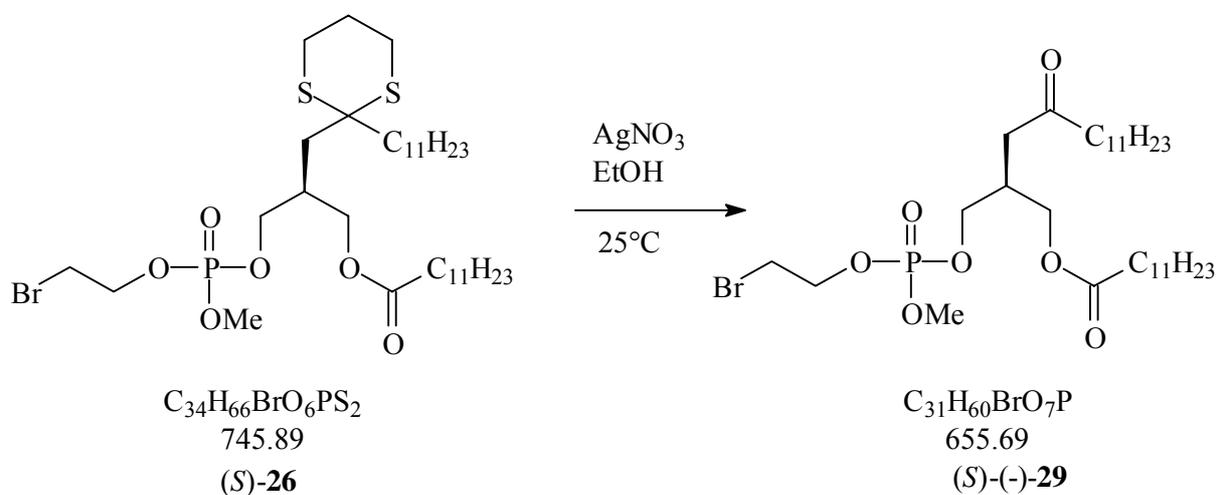
500mg Phosphorsäure-2-bromethylester-dichlorid (**24**) wurden unter Eiskühlung zu 10ml absoluten MeOH gegeben. Anschließend wurde das Lösungsmittel abdestilliert.

Erhalten wurden ca. 480mg **28** als farblose Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$ (400.13 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,48$ ppm, m (2H) $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$; $\delta = 3,48$ ppm, m (6H) $-\text{POCH}_3$; $\delta = 4,24$ ppm, m (2H) $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$

$^{13}\text{C-NMR}$; DEPT (100,625 MHz, CDCl_3): $\delta = 29,25\text{ppm} + \delta = 29,33\text{ppm}$ $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$; $\delta = 54,15\text{ppm} + \delta = 54,21\text{ppm}$ $-\text{POCH}_3$; $\delta = 66,45\text{ppm} + \delta = 66,50\text{ppm}$ $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$

5.3.33 (S)-2-(((2-bromoethoxy)(methoxy)phosphoryl)oxy)methyl)-4-oxopentadecyl laurat [(S)-29]

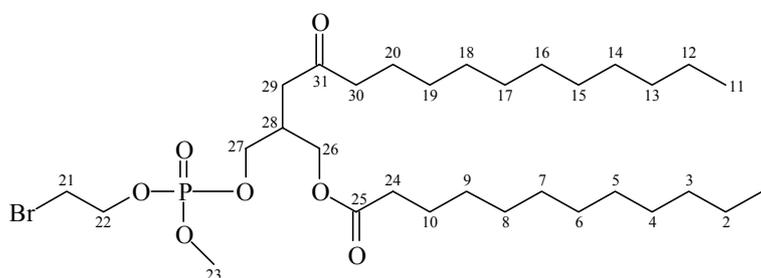


500mg (S)-3-[(2-Bromoethoxy)-(methoxy)-phosphoryl]oxy-2-[(2-pentadecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl-laurat [(S)-**26**] (0,7mmol) wurden in 10ml Ethanol gelöst und die Lösung nach Versetzen mit 400mg AgNO₃ 6h bei RT gerührt. Danach wurde zunächst konz. NaCl-Lösung zugegeben, die Mischung abfiltriert und die Lösung eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat und Wasser versetzt, die Phasen getrennt und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wurde anschließend über Kieselgel chromatographiert (Ethylacetat/ *n*-Hexan 1:1).

Erhalten wurden 285mg (S)-**29** als farblose, viskose Flüssigkeit (65% d.Th.).

DC: R_f = 0,3; Detektion Vanillin/ Schwefelsäure

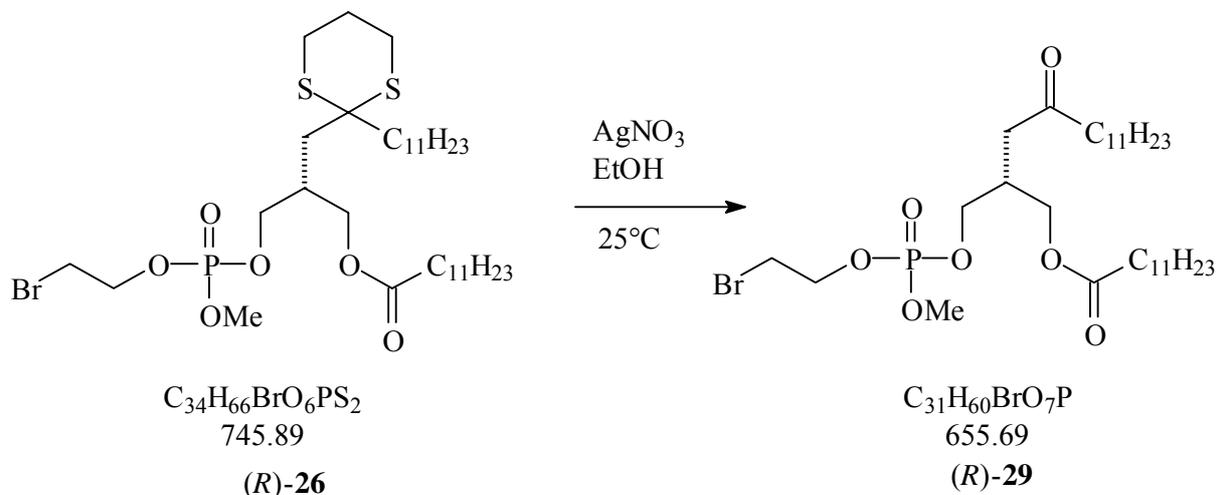
$[\alpha]_{20}^D = -11,2 \pm 0,6^\circ$ (c = 0,58g/100ml CHCl₃) (29mg/5ml)



¹H-NMR; COSY¹H¹³C; COSY¹H¹H (400.13 MHz, CDCl₃) : $\delta = 0,86$ ppm, t (6H) (³J_(HH) = 7,50Hz) an **C1+C11**; $\delta = 1,24-1,28$ ppm, m, 32H an **C2-C9+C12-C19**; $\delta = 1,39$ ppm, m (2H), an **C20**; $\delta = 1,56$ ppm, m (2H), an **C10**; $\delta = 2,28$ ppm, t (7,63Hz) (2H), an **C24**; $\delta = 2,39$ ppm, t (7,53Hz) (2H), an **C30**; $\delta = 2,50$ ppm, dd (¹J_(HH) = 19,65Hz; ³J_(HH) = 6,44Hz) (2H), an **C29**; $\delta = 2,63$ ppm, m (1H), an **C28**; $\delta = 3,48$ t (6,11Hz) (2H), an **C21**; $\delta = 3,77$ ppm, d 11,19Hz (3H) an **C23**; $\delta = 4,07$ ppm, m (4H) an **C26 + C27**; $\delta = 4,30$ ppm, ps. q (2H) an **C22**

¹³C- NMR; DEPT; COSY¹H¹³C (100.625 MHz, CDCl₃) : $\delta = 14,00$ ppm **C1+C11**; $\delta = 22,59$ ppm **C2+C12**; $\delta = 23,72$ **C20**; $\delta = 24,85$ **C10**; $\delta = 29,24 - 29,97$ ppm **C4-C9 + C14-C18**; $\delta = 29,59$ **C21**; $\delta = 31,83$ ppm **C3+C13**; $\delta = 34,10$ pm **C24**; $\delta = 34,23$ pm + $\delta = 34,21$ pm **C28**; $\delta = 40,19$ ppm **C29**; $\delta = 43,26$ ppm **C30**; $\delta = 54,53$ ppm + $\delta = 54,59$ pm **C23**; $\delta = 63,04$ ppm **C26**; $\delta = 66,85$ ppm + $\delta = 66,91$ pm **C22**; $\delta = 67,34$ ppm + $\delta = 67,40$ pm **C27**; $\delta = 173,45$ ppm **C25**; $\delta = 208,50$ ppm **C31**

5.3.34 (R)-2-([(2-bromoethoxy)(methoxy)phosphoryl]oxy)methyl)-4-oxopentadecyl laurat [(R)-29]



500mg (R)-3-[(2-Bromoethoxy)-(methoxy)-phosphoryl]oxy-2-[(2-pentadecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl laurat [(R)-26] (0,7mmol) wurden in 10ml Ethanol gelöst und die Lösung nach Versetzen mit 400mg AgNO₃ 6h bei RT gerührt. Danach wurde zunächst konz. NaCl-Lösung zugegeben, die Mischung abfiltriert und die Lösung eingengt. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat und Wasser versetzt, die Phasen getrennt und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Das Produkt wurde anschließend über Kieselgel chromatographiert (Ethylacetat/ *n*-Hexan 1:1).

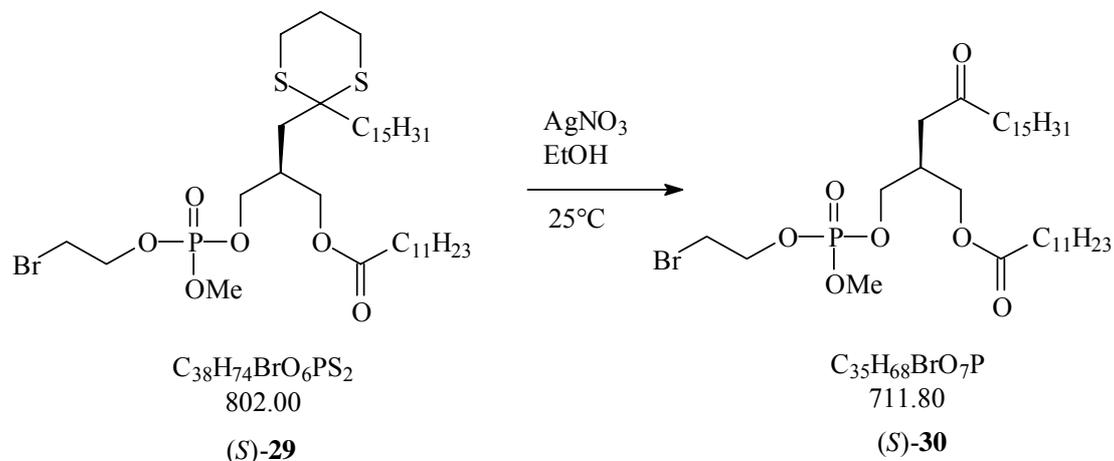
Erhalten wurden 250mg (R)-29 als farblose, viskose Flüssigkeit (54% d. Th.)

DC: R_f = 0,3; Detektion Vanillin/ Schwefelsäure

$[\alpha]_{20}^D = +10,1 \pm 0,6^\circ$ (c = 0,70g/100ml CHCl₃) (35mg/5ml)

Analytik siehe (S)-29

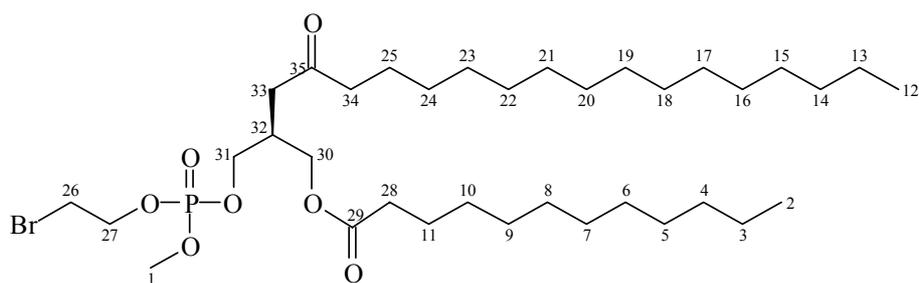
5.3.35 (S)-2-([(2-Bromoethoxy)(methoxy)phosphoryl]oxymethyl)-4-oxononadecyl laurat [(S)-30]



500mg (S)-3-[(2-Bromoethoxy)-(methoxy)-phosphoryl]oxy-2-[(2-pentadecyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl laurat [(S)-29] (0,3mmol) wurden in 10ml Ethanol gelöst und die Lösung nach Versetzen mit 200mg AgNO₃ 6h bei RT gerührt. Danach wurde zunächst konz. NaCl-Lösung zugegeben, die Mischung abfiltriert und die Lösung eingengt. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat und Wasser versetzt, die Phasen getrennt und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Das Produkt wurde anschließend über Kieselgel chromatographiert (Ethylacetat/ *n*-Hexan 1:2).

Erhalten wurden 285mg (S)-30 als farblose, viskose Flüssigkeit (65% d. Th.).

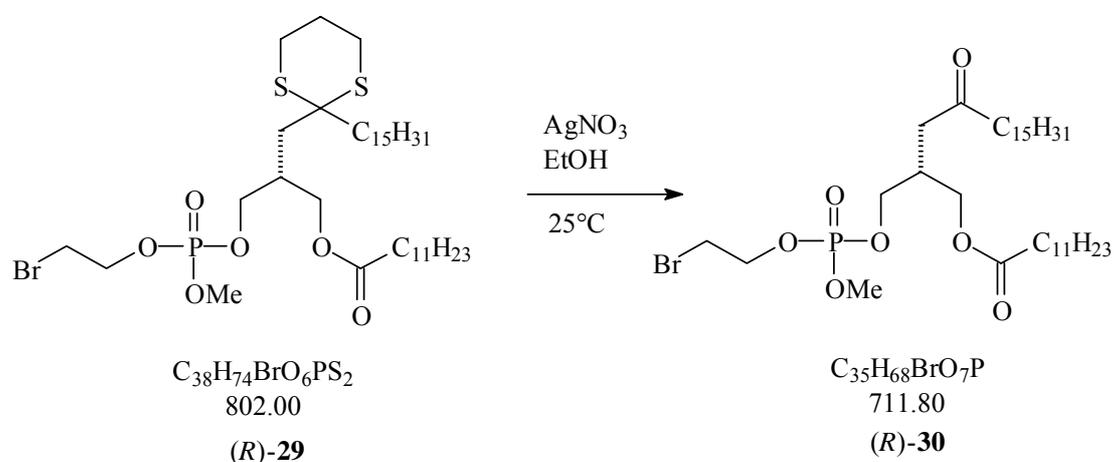
DC: R_f = 0,3; Detektion Vanillin/ Schwefelsäure



¹H-NMR; COSY¹H¹³C; COSY¹H¹H (400.13 MHz, CDCl₃) : δ = 0,87ppm, t (6H) (³J_(HH) = 7,65Hz) an **C2+C12**; δ = 1,25-1,29ppm, m, 40H an **C3-C10+C13-C24**; δ = 1,37ppm, m (2H), an **C25**; δ = 1,55ppm, m (2H), an **C11**; δ = 2,27ppm, t (³J_(HH)=7,63Hz) (2H), an **C28**; δ = 2,40ppm, t (7,53Hz) (2H) an **C34**; δ = 2,50ppm, m (2H) an **C33**; δ = 2,63ppm, m (1H), an **C32**; δ = 3,48 t (6,11Hz) (2H), an **C26**; δ = 3,77 ppm, d (³J_(HP)=11,23Hz) (3H) an **C1**; δ = 4,07 ppm, m (4H) an **C31+ C30**; δ = 4,30 ppm, ps. q (2H) an **C27**

^{13}C - NMR; DEPT; COSY $^1\text{H}^{13}\text{C}$ (100.625 MHz, CDCl_3) : $\delta = 14,00\text{ppm}$ C2+C12; $\delta = 22,59\text{ppm}$ C3+C13; $\delta = 23,72$ C25; $\delta = 24,85$ C11; $\delta = 29,24 - 29,97\text{ppm}$ C5-C10 + C15-C24 + C26; $\delta = 31,83\text{ppm}$ C4+C14; $\delta = 34,10\text{ppm}$ C28; $\delta = 34,23\text{ppm} + \delta = 34,21\text{ppm}$ C32; $\delta = 40,19\text{ppm}$ C33; $\delta = 43,26\text{ppm}$ C34; $\delta = 54,53\text{ppm} + \delta = 54,59\text{ppm}$ C1; $\delta = 63,04\text{ppm}$ C30; $\delta = 66,85\text{ ppm} + \delta = 66,91\text{ppm}$ C27; $\delta = 67,34\text{ppm} + \delta = 67,40\text{ppm}$ C31; $\delta = 173,40\text{ppm}$ C29; $\delta = 208,32\text{ppm}$ C35

5.3.36 (*R*)-2-[(2-Bromoethoxy)(methoxy)phosphoryl]oxymethyl)-4-oxonadecyl laurat [(*R*)-30]



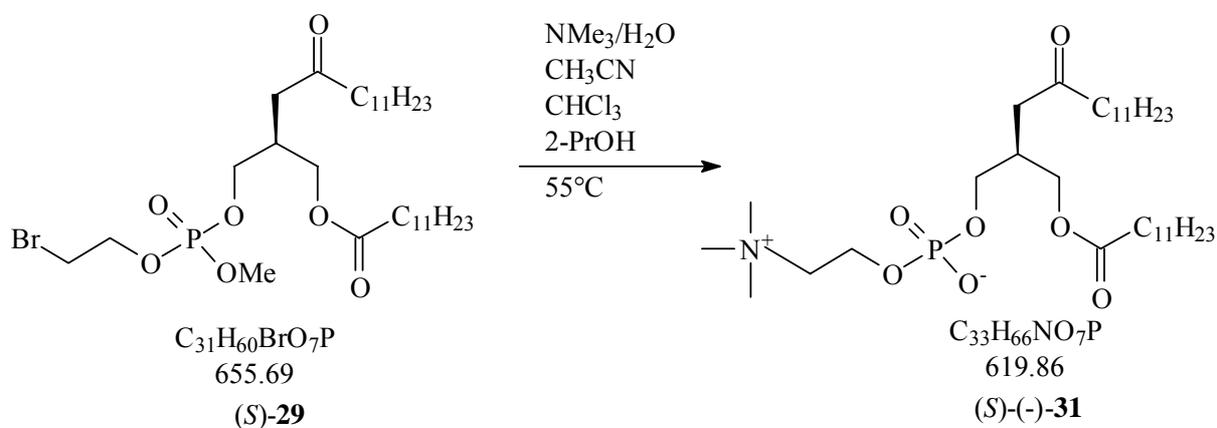
500mg (*R*)-3-[(2-Bromoethoxy)- (methoxy)- phosphoryl]oxy-2-[(2-pentadecyl- 1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl laurat [(*R*)-29] (0,3mmol) wurden in 10 ml Ethanol gelöst und die Lösung nach Versetzen mit 200mg AgNO_3 6h bei RT gerührt. Danach wurde zunächst konz. NaCl -Lösung zugegeben, die Mischung abfiltriert und die Lösung eingengt. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat und Wasser versetzt, die Phasen getrennt und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Das Produkt wurde anschließend über Kieselgel chromatographiert (Ethylacetat/ *n*-Hexan 1:2).

Erhalten wurden 285mg (*R*)-30 als farblose, viskose Flüssigkeit (65% d. Th.).

DC: $R_f = 0,3$; Detektion Vanillin/ Schwefelsäure

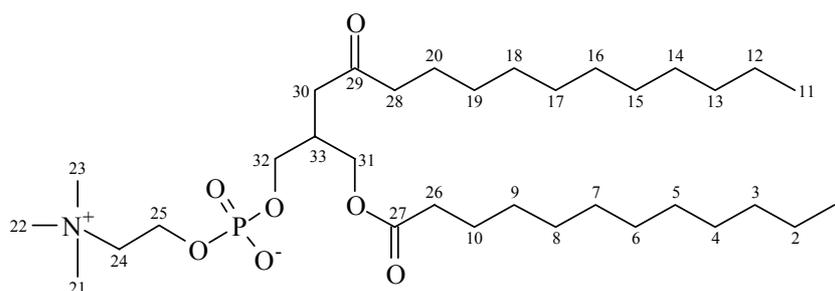
Analytik siehe (*S*)-30

5.3.37 (S)-2-[(dodecanoyloxy)methyl]-4-oxopentadecyloxy(oxo)[2-(1,1,1-trimethylammonio) ethoxy]phosphoranolat [(S)-(-)-31]



100mg (S)-2-[(2-Bromoethoxy)-(methoxy)-phosphoryl]oxymethyl)-4-oxopentadecyl-laurat [(S)-29] wurden bei 55°C in einer Lösung aus Acetonitril, Isopropanol, Chloroform und einer 25%igen- Trimethylaminlösung im Volumenverhältnis von 2:2:1:5 ca. 3h in einem geschlossenen Einhalskolben gerührt. Danach wurden im Ölpumpenvakuum die flüchtigen Bestandteile entfernt. Anschließende Kieselgelchromatographie (MeOH/ 25% NH₃-Lsg 9:1) brachte 66mg (S)-(-)-31 als beige, amorphe Substanz (70 % isolierte Ausbeute).

$[\alpha]_{20}^{\text{D}} = -4,6 \pm 0,6^\circ$ (c = 0,48g/100ml CHCl₃) (24mg/5ml)

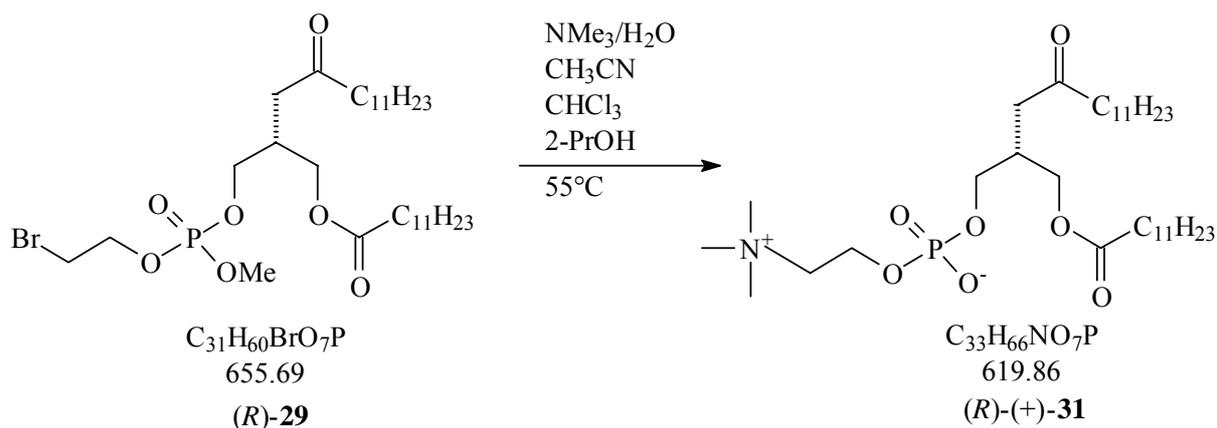


¹H-NMR; COSY¹H¹³C; COSY¹H¹H (400.13 MHz, CDCl₃) : $\delta = 0,83$ ppm, t (6H) (³J_(HH) = 7,50Hz) an **C1+C11**; $\delta = 1,20\text{-}1,26$ ppm, m, 32H an **C2-C9+C12-C19**; $\delta = 1,50$ ppm, m (4H), an **C20+ C10**; $\delta = 2,20$ ppm, t (7,60Hz) (2H), an **C26**; $\delta = 2,35$ ppm, t (7,62Hz) (2H), an **C28**; $\delta = 2,46$ ppm, m (2H), an **C30** überlagert mit $\delta = 2,49$ ppm, m (1H), an **C33**; $\delta = 3,35$ ppm s (9H), an **C21,22,23**; $\delta = 3,65\text{-}3,82$ ppm, m überlagert (4H) an **C32** und **C24**; $\delta = 3,91$ ppm m (1H) und $\delta = 4,15$ ppm m (1H) an **C31**; $\delta = 4,24$ ppm, (2H) an **C25**

^{13}C - NMR; DEPT; COSY $^1\text{H}^{13}\text{C}$ (100.625 MHz, CDCl_3) : $\delta = 13,95\text{ppm}$ C1+C11; $\delta = 22,54\text{ppm}$ C2+C12; $\delta = 23,73\text{ppm}$ C20; $\delta = 25,84\text{ppm}$ C10; $\delta = 29,12 - 29,51\text{ppm}$ C4-C9 + C14-C19; $\delta = 31,78\text{ppm}$ C3+C13; $\delta = 32,12\text{ppm}$ C33; $\delta = 34,13\text{ppm}$ C26; $\delta = 34,81\text{ppm}$ C28; $\delta = 54,22\text{ppm}$ C21,C22,C23; $\delta = 59,13\text{ppm} + 59,13\text{ppm}$ C24; $\delta = 64,28\text{ppm}$ C31; $\delta = 64,04\text{ppm} + 65,05\text{ppm}$ C32; $\delta = 66,19\text{ppm} + 66,25\text{ppm}$ C25; $\delta = 173,58\text{ppm}$ C27; $\delta = 209,59\text{ppm}$ C29

ES $^+$ - Massenspektrum HPLC-MS: $(\text{MH}^+)^+ = 620,4662\text{D}$ $\Delta = 1,1\text{ppm}$ (berechnet: 620,4655D) mit 0,01% H_3PO_4 als Standard

5.3.38 (R)-(-)-(2-[(dodecanoyloxy)methyl]-4-oxopentadecyloxy)(oxo)[2-(1,1,1-trimethylammonio)ethoxy]phosphoranolat [(R)-(+)-31]

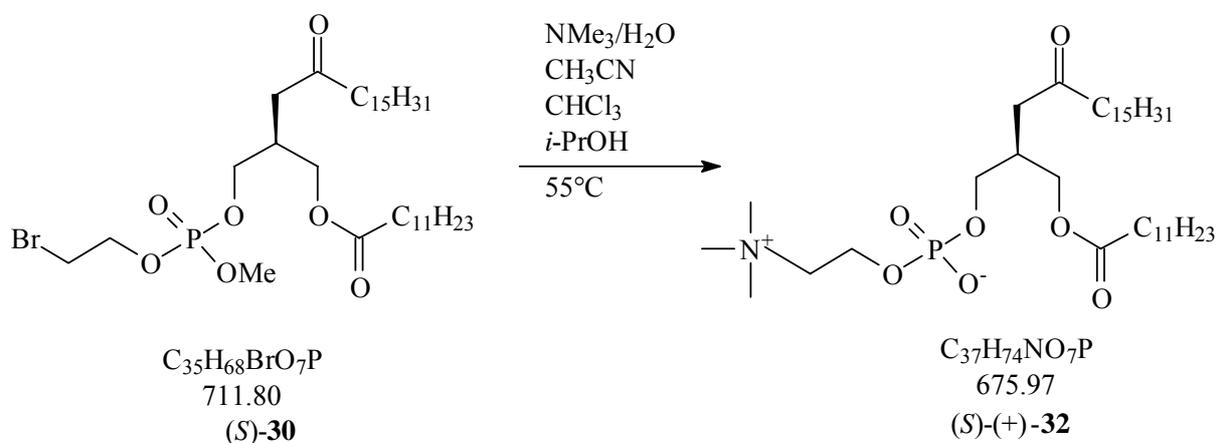


100mg (R)-2-([(2-Bromoethoxy)-(methoxy)-phosphoryl]oxymethyl)-4-oxopentadecyl-laurat [(R)-29] wurden bei 55°C in einer Lösung aus Acetonitril, Isopropanol, Chloroform und einer 25%igen- Trimethylaminlösung im Volumenverhältnis 2:2:1:5 ca. 3h in einem geschlossenen Einhalskolben gerührt. Danach wurden im Ölpumpenvakuum alle flüchtigen Bestandteile entfernt. Anschließende Kieselgelchromatographie (MeOH/ 25% NH_3 -Lsg (9:1)) brachte 70mg (R)-(+)-31 als amorphe, beige Substanz (75% isolierte Ausbeute).

$[\alpha]_{20}^{\text{D}} = +4,4^\circ \pm 0,6^\circ$ ($c = 0,54\text{g}/100\text{ml}$ CHCl_3) (27mg/5ml)

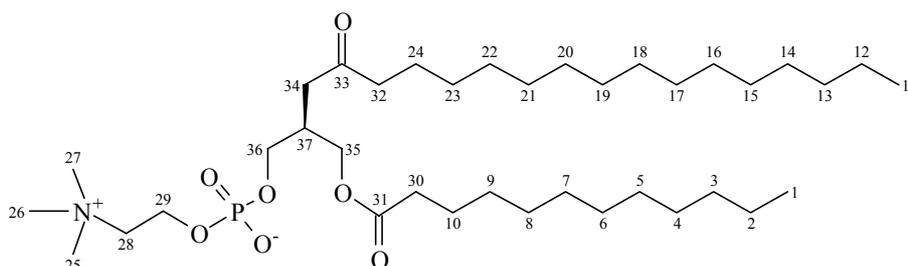
Analytik siehe unter (S)-(+)-31

5.3.39 (S)-(+)-(2-[(Dodecanoyloxy)methyl]-4-oxopentadecyloxy)(oxo)[2-(1,1,1-trimethylammonio) ethoxy]phosphoranolat [(S)-(+)-32]



100mg (S)-2-[(2-Bromoethoxy)-(methoxy)-phosphoryl]oxymethyl)-4-oxononadecyl-laurat [(S)-30] wurden bei 55°C in einer Lösung aus Acetonitril, Isopropanol, Chloroform und einer 25%igen- Trimethylaminlösung im Volumenverhältnis 2:2:1:5 ca. 3h in einem geschlossenen Einhalskolben gerührt. Danach wurden im Ölpumpenvakuum alle flüchtigen Bestandteile entfernt. Anschließende Kieselgelchromatographie (MeOH/ 25% NH₃-Lsg 9:1) brachte 66mg (S)-(+)-32 als beige amorphe Substanz (70 % isolierte Ausbeute).

$[\alpha]_{20}^D = +3,1 \pm 0,6^\circ$ (c = 0,38g/100ml CHCl₃) (19mg/5ml)

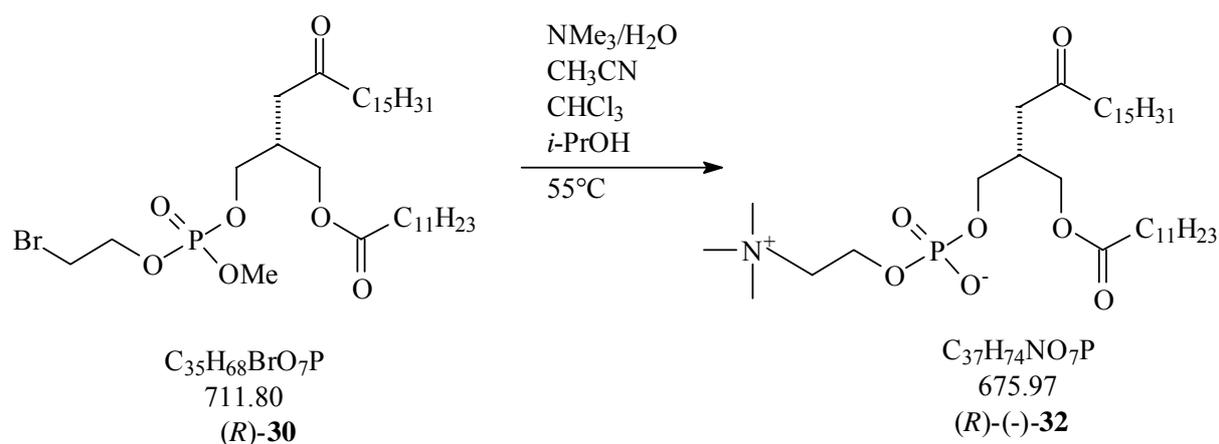


¹H-NMR; COSY¹H¹³C; COSY¹H¹H (400.13 MHz, CDCl₃) : $\delta = 0,87$ ppm, t (6H) (³J_(HH) = 7,68Hz) an **C1+C11**; $\delta = 1,20$ -1,27 ppm, m, 40H an **C2-C9+C12-C23**; $\delta = 1,50$ ppm, m (4H), an **C24+ C10**; $\delta = 2,20$ ppm, t (7,65Hz) (2H), an **C30**; $\delta = 2,35$ ppm, t (7,62Hz) (2H), an **C32**; $\delta = 2,46$ ppm, m (2H), an **C34** überlagert mit $\delta = 2,49$ ppm, m (1H), an **C37**; $\delta = 3,35$ ppm s (9H), an **C25,26,27**; $\delta = 3,65$ -3,82ppm, m überlagert (4H) an **C36** und **C28**; $\delta = 3,91$ ppm m (1H) und $\delta = 4,15$ ppm m (1H) an **C35**; $\delta = 4,24$ ppm, (2H) an **C29**

^{13}C - NMR; DEPT; COSY $^1\text{H}^{13}\text{C}$ (100.625 MHz, CDCl_3) : $\delta = 13,90\text{ppm}$ C1+C11; $\delta = 22,49\text{ppm}$ C2+C12; $\delta = 23,69\text{ppm}$ C24; $\delta = 25,84\text{ppm}$ C10; $\delta = 29,12 - 29,51\text{ppm}$ C4-C9 + C14-C23; $\delta = 31,72\text{ppm}$ C3+C13; $\delta = 32,07\text{ppm}$ C37; $\delta = 34,10\text{ppm}$ C30; $\delta = 34,75\text{ppm}$ C32; $\delta = 54,18\text{ppm}$ C25C26,C27; $\delta = 59,13\text{ppm} + 59,13\text{ppm}$ C28; $\delta = 64,28\text{ppm}$ C35; $\delta = 64,00\text{ppm} + 65,01\text{ppm}$ C36; $\delta = 66,14\text{ppm} + 66,21\text{ppm}$ C29; $\delta = 173,53\text{ppm}$ C31; $\delta = 209,53\text{ppm}$ C33

ES $^+$ - Massenspektrum HPLC-MS: $(\text{M}^+\text{H})^+ = 676,5226$ $\Delta = 5,3\text{ppm}$ (berechnet: 676,5281) mit 0,01% H_3PO_4 als Standard

5.3.40 (R)-(-)-(2-[(Dodecanoyloxy)methyl]-4-oxopentadecyloxy)(oxo)[2-(1,1,1-trimethylammonio) ethoxy]phosphoranolat [(R)-(-)-32]

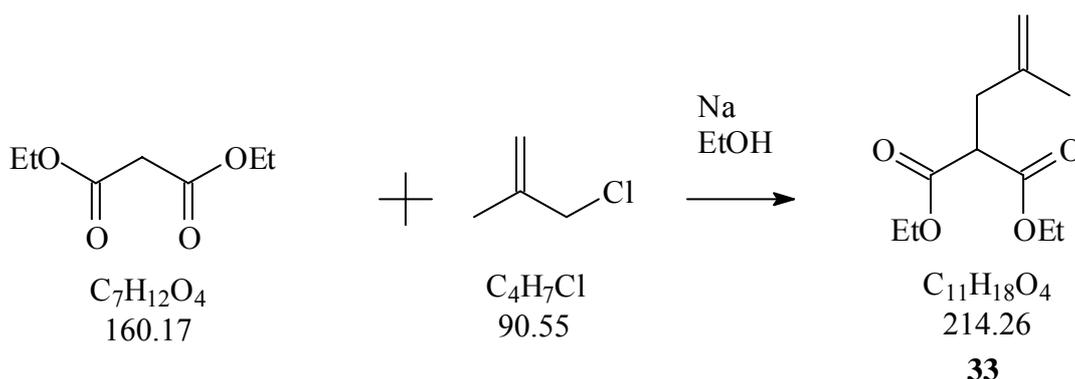


100mg (R)-2-([(2-Bromoethoxy)- (methoxy)- phosphoryl]oxymethyl)-4-oxononadecyl-laurat (R)-30 wurden bei 55°C in einer Lösung aus Acetonitril, Isopropanol, Chloroform und einer 25%igen- Trimethylaminlösung im Volumenverhältnis von 2:2:1:5 ca. 3h in einem geschlossenen Einhalskolben gerührt. Danach wurden im Ölpumpenvakuum alle flüchtigen Bestandteile entfernt. Anschließende Kieselgelchromatographie (LM: MeOH/ 25% NH_3 -Lsg (9:1)) brachte 66 mg (R)-(-)-32 als beige, amorphe Substanz (70 % isolierte Ausbeute).

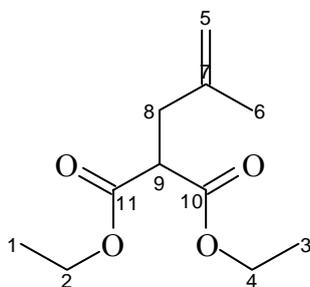
$[\alpha]_{20}^{\text{D}} = -2,9 \pm 0,6^\circ$ ($c = 0,46\text{g}/100\text{ml}$ CHCl_3) (23mg/5ml)

Analytik siehe unter (S)-(+)-32

5.3.41 (2-Methylen-propyl)-malonsäurediethylester (**33**)



In 450ml trockenem Ethanol wurden 11.5g (0,5mol) Natrium portionsweise aufgelöst. Anschließend wurden nacheinander 120g (0,75mol) Malonsäurediethylester und 45g (0,5mol) β -Methallylchlorid langsam zugetropft. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in Ethylacetat/Wasser aufgenommen. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase zweimal mit 2N Schwefelsäure, gesättigter NaHCO_3 -Lösung, gesättigter NaCl -Lösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde im Wasserstrahlvakuum über eine 30cm Vigreuxkolonne fraktioniert destilliert. Erhalten wurden 76g **33** (75%) als farblose Flüssigkeit (Sdp.: 112°C/18 mbar).

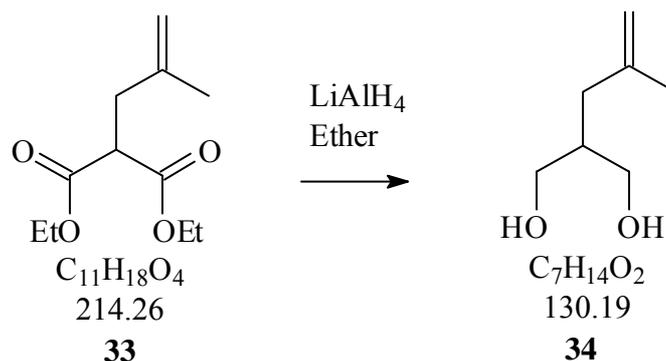


$^1\text{H-NMR}$; $\text{COSY}^1\text{H}^{13}\text{C}$; $\text{COSY}^1\text{H}^1\text{H}$ (400.13 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,21\text{ppm}$ t (6H) ($^3J_{(\text{H,H})} = 7,3$ Hz) an C1,C3; $\delta = 1,70\text{ppm}$ s (3H) an C6; $\delta = 2,57\text{ppm}$ d (2H) ($^3J_{(\text{H,H})} = 7,8$ Hz) an C8, $\delta = 3,53\text{ppm}$ t, (1H) ($^3J_{(\text{H,H})} = 7,8$ Hz) an C9, $\delta = 4,14\text{ppm}$ q (4H) ($^3J_{(\text{H,H})} = 7,1$ Hz) an C4, $\delta = 4,68\text{ppm}$ und $4,74\text{ppm}$ 2 s (2H) an C5

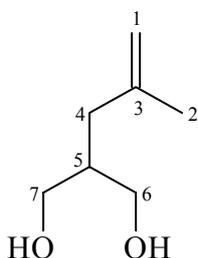
$^{13}\text{C-NMR}$; DEPT; $\text{COSY}^1\text{H}^{13}\text{C}$ (100.625 MHz, CDCl_3): $\delta = 13,75\text{ppm}$ C1,C3; $\delta = 22,0\text{ppm}$ C6, $\delta = 36,25\text{ppm}$ C8, $\delta = 50,25\text{ppm}$ C9, $\delta = 61,12\text{ppm}$ C4, $\delta = 112,01\text{ppm}$ C5, $\delta = 141,45$ C7, $\delta = 168.84\text{ppm}$ C10, C11

IR (Film) : 3090 (w, v CH olefin.), 3010-2800 (s, v CH aliph.), 1745 (vs, v C=O), 1650 (w, v C=C), 1450 (m, δ CH aliph.), 1370 (m, δ CH₃), 1320-1130 (v C-O-C), 900 (s, δ CH olefin.), weitere Banden bei : 1335 (w), 1100 (w), 1030 (w), 865 (w), 535 (w) cm⁻¹.

5.3.42 2-(2-Methylen-propyl)-propan-1,3-diol (**34**)



In einem Dreihalskolben mit KPG-Rührer und Kühler wurden 11,5g (0,3mol) Lithiumaluminiumhydrid in 650ml trockenem Ether suspendiert und die Mischung auf 0°C gekühlt. Eine Lösung von 53g (0,25mol) 2-Methylenpropyl-malonsäurediethylester (**33**), verdünnt in 200ml trockenem Ether, wurde langsam unter Eiskühlung zugetropft. Bei Raumtemperatur wurde anschließend 3h nachgerührt. Wiederum bei 0°C unter Eiskühlung wurde dann solange 2N KOH langsam zugetropft, bis sich ein feiner, weißer Niederschlag gebildet hatte. Dieser wurde über eine Glasfritte abgesaugt, das Präzipitat mit Ether gewaschen und die organische Phase am Rotationsverdampfer eingeeengt. Anschließende Destillation im Vakuum ergaben 23g **34** (71% d. Th.) als farbloses Öl (Sdp.: 92°C/ 1mbar).

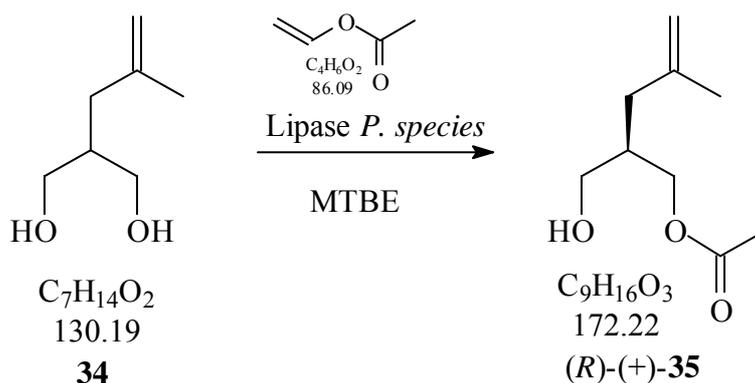


¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ = 1,69ppm s (3H) an C2; δ = 1,92ppm m, überlagert (3H) an C4 und C5; δ = 3,51-3,71ppm, m (4H) an C6, C7; δ = 3,76ppm, s breit (2H) OH; δ = 4,72ppm, d (2H) $^1J(\text{H,H}) = 27,98\text{Hz}$

¹³C-NMR (100.625 MHz, CDCl₃): δ = 21,96ppm **C2**; δ = 36,31ppm **C4**; δ = 39,42ppm **C5**; δ = 64,87ppm **C6, C7**; δ = 111,96 **C1**; δ = 143,08 **C3**.

IR (Film) : 3600-3100 (s, v OH), 3090 (w, v CH olefin.), 3000-2800 (s, v CH aliph.), 1650 (m, v C=C), 1450 (m, δ CH aliph.), 1380 (m, δ CH₃), 1040 (s, br, v C-OH), 900 (s, δ CH olefin.), weitere Banden bei : 1110 (m), 970 (m) cm⁻¹.

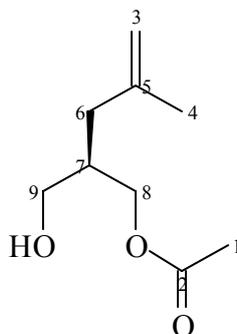
5.3.43 (2*R*)-(+)-2-(Hydroxymethyl)-4-methyl-4-pentenyl acetat [(*R*)-(+)-**35**]



5,0g 2-(2-Methylallyl)-1,3-propandiol (**34**) (38mmol) wurden in 60ml MTBE gelöst und mit 3,6ml (38mmol) Vinylacetat in Gegenwart von ca. 60mg der Lipase aus *Pseudomonas species* 18h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Enzym abfiltriert und die Reaktionslösung eingeeengt.

Zur Aufreinigung wurde das Rohprodukt über Kieselgel chromatographiert. (Ethylacetat/ *n*-Hexan 1:1). Erhalten wurden 5,0g (*R*)-(+)-**35** als farblose Flüssigkeit (76% isolierte Ausbeute).

DC: Ethylacetat/ *n*-Hexan 1:1; Det: H₂SO₄/Vanillin Rf: 0,3



¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ = 1,70ppm s, 3H an **C4**, δ = 2,10ppm m, überlagert, 6H an **C7,C6,C4**; δ = 3,55ppm m, 2H an **C8**; δ = 4,12ppm m, 2H an **C9**; δ = 4,ppm m, 2H an **C8**; δ = 4,72ppm, d (2H) ¹J(¹H,¹H) = 28,38Hz

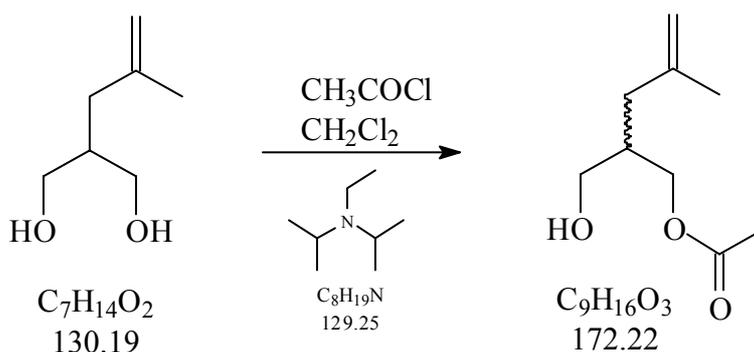
¹³C- NMR; DEPT; COSY¹H¹³C (100.625 MHz, CDCl₃) : δ = 20,67ppm **C1**; δ = 21,93ppm **C4**; ; δ = 36,55ppm **C6**; δ = 38,07ppm **C4**; δ = 62,41ppm **C8**; δ = 64,03ppm **C9**; δ = 112,4ppm **C3**; δ = 142,77ppm **C5**; δ = 171,49ppm **C2**

HPLC: Laufmittel 2-Propanol/ Heptan 3:97 Säule: Chiralcel OD-H

ee: > 96%

[α]₂₀^D = + 10,5 ± 0,6° (c = 0,36g/100ml) (18mg/5ml)

5.3.44 (±)-2-(Hydroxymethyl)-4-methyl-4-pentenyl acetat [(±)-**35**]

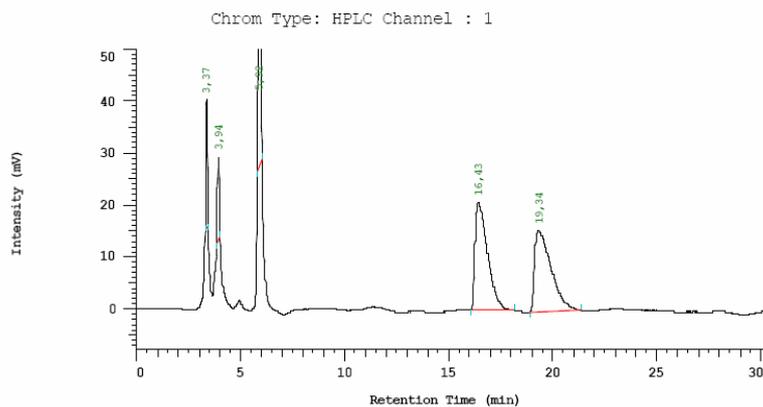


500mg 2-(2-Methylallyl)-1,3-propandiol (**34**) (3,8mmol) wurden in 5ml trockenem Dichlormethan gelöst, mit 660µl (3,8mmol) Hünig-Base versetzt und zu der Mischung 380µl (3,8mmol) Acetylchlorid langsam zugetropft. Es wurde 1h bei RT nachgerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung eingengt und zur Aufreinigung wurde das Rohprodukt über Kieselgel chromatographiert. (Ethylacetat/ *n*-Hexan 1:1) Nach Entfernen der Lösungsmittel wurden 550mg (±)-**35** als farblose Flüssigkeit erhalten (84% isolierte Ausbeute).

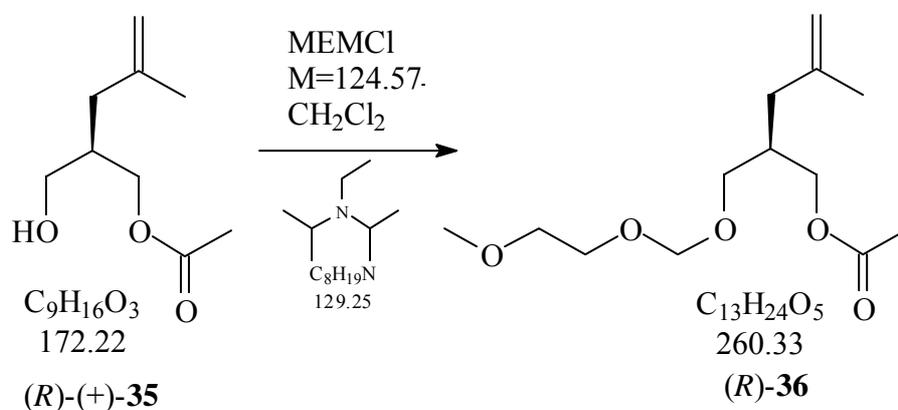
DC: Ethylacetat/ *n*-Hexan 1:1; Detektion H₂SO₄/Vanillin Rf: 0,3

Analytik siehe unter (*R*)-(+)-**35**

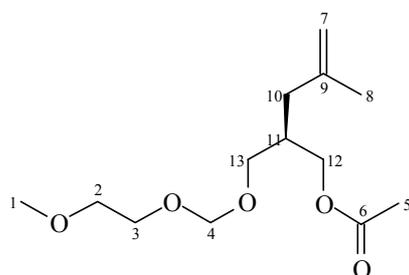
HPLC: Laufmittel 2-Propanol/ Heptan 3:97 Säule: Chiralcel OD-H



5.3.45 (2*R*)-2-[(2-Methoxyethoxy)methoxy]methyl-4-methyl-4-pentenyl acetat [(*R*)-**36**]



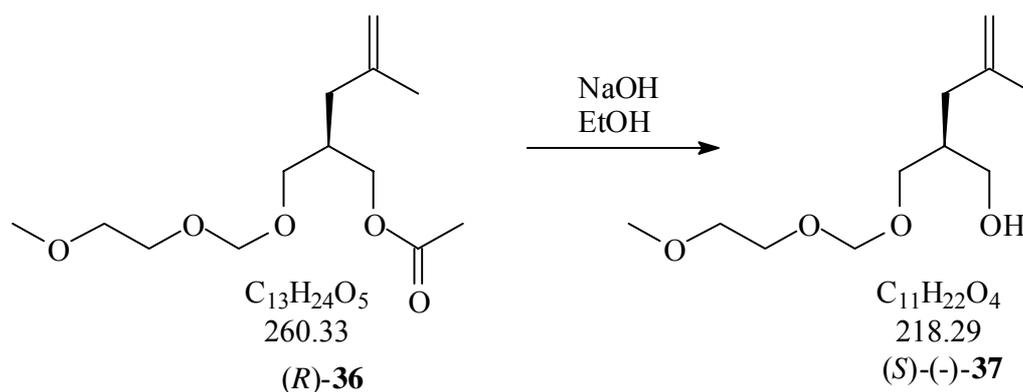
1,5g (*R*)-(+)-2-(Hydroxymethyl)-4-methyl-4-pentenyl acetat [(*R*)-(+)-**35**] (8,7mmol) und 2ml *N,N*-Diisopropyl-*N*-ethylamin wurden in 10ml trockenem Dichlormethan gelöst. Unter Eiskühlung wurden dazu langsam 1,2g MEMCl (9,7mmol) gegeben und die Mischung weitere 2h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch eingeeengt und das Rohprodukt über Kieselgel chromatographiert (Ethylacetat/ *n*-Hexan 1:1). Erhalten wurden 2,0g (*R*)-**36** als farblose Flüssigkeit (88% isolierte Ausbeute).



¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ = 1,70ppm, s (3H) an **C8**, δ = 2,01ppm, s (3H) an **C5**; δ = 2,01ppm - 2,17ppm (3H) an **C11+C10** überlagert; δ = 3,66ppm s (3H) an **C1**; δ = 3,45ppm-3,53ppm m, (4H) an **C2+C3**; δ = 3,64ppm m, (2H) an **C13**; δ = 4,05ppm m (2H) an **C12**; δ = 4,66ppm s (2H) an **C4**; δ = 4,72ppm, d (2H) ¹J(H,H) = 28,01Hz

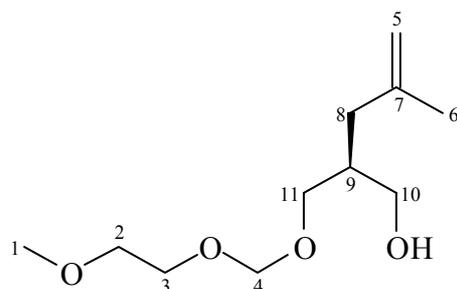
¹³C- NMR; DEPT; COSY¹H¹³C (100.625 MHz, CDCl₃) : δ = 20,72ppm **C5**; δ = 22,03ppm **C8**; δ = 35,94ppm **C10**; δ = 36,86ppm **C11**; δ = 58,85ppm **C1**; δ = 64,40ppm **C12**; δ = 66,69ppm **C3**; δ = 67,52ppm **C13**; δ = 71,68ppm **C2**; δ = 95,62ppm **C4**; δ = 112,37ppm **C7**; δ = 142,62ppm **C9**; δ = 170,78ppm **C6**

5.3.46 (2S)-(-)-2-[(2-Methoxyethoxy)methoxy]methyl-4-methyl-4-penten-1-ol [(S)-(-)-37]



2,0g (2R)-2-[(2-Methoxyethoxy)methoxy]methyl-4-methyl-4-pentenyl acetat [(R)-36] wurden mit ca. 500mg NaOH in 20ml Ethanol etwa 4h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Ethylacetat und Wasser gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase weitere 3x mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Erhalten wurden 1,6g (S)-(-)-37 als farblose Flüssigkeit (95% isolierte Ausbeute).

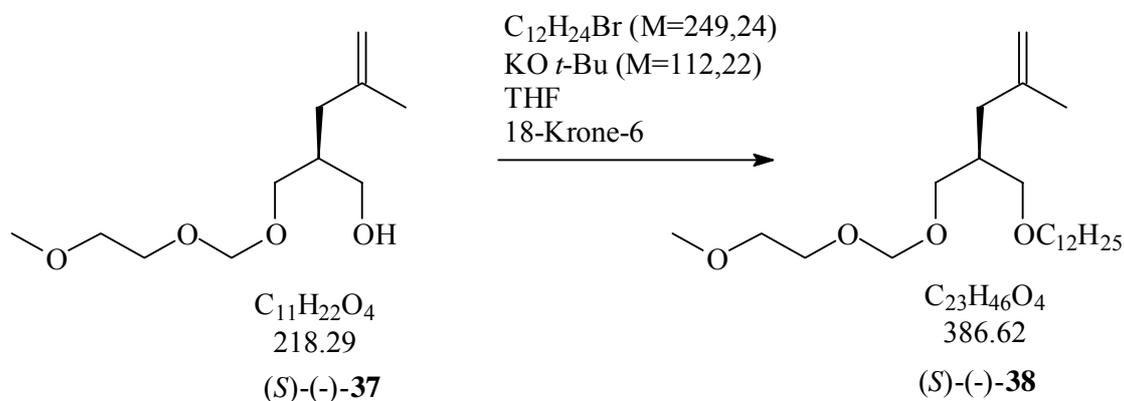
$[\alpha]_{20}^D = - 8,5 \pm 0,6^\circ$ (c = 0,90g/100ml CHCl₃)



¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ = 1,65ppm, s (3H) an **C6**; δ = 2,01ppm - 2,17ppm (3H) an **C8+C9** überlagert; δ = 2,76ppm s (breit) (1H) OH; δ = 3,31ppm s (3H) an **C1**; δ = 3,44ppm- 3,64ppm m, (8H) an **C2+C3+C11+C10** überlagert; δ = 4,62ppm s (2H) an **C4**; δ = 4,68ppm, d (2H) ¹J(H,H) = 26,68Hz

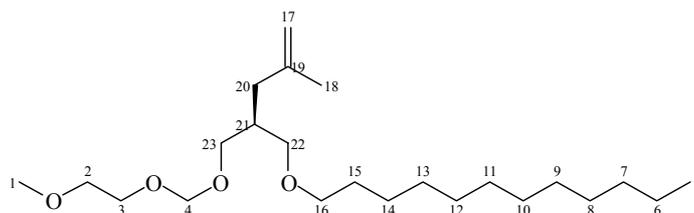
¹³C- NMR; DEPT; COSY¹H¹³C (100.625 MHz, CDCl₃): δ = 21,96ppm **C6**; δ = 36,55ppm **C9**; δ = 38,37ppm **C8**; δ = 58,85ppm **C1**; δ = 63,85ppm **C10**; δ = 66,64ppm **C3**; δ = 69,00ppm **C11**; δ = 71,60ppm **C2**; δ = 95,30ppm **C4**; δ = 111,90ppm **C5**; δ = 143,11ppm **C7**

5.3.47 (4S)-(-)-5-(Dodecyloxy)-4-[(2-methoxyethoxy)methoxy]methyl-2-methyl-1-penten [(S)-(-)-38]



500mg (2S)-2-[(2-Methoxyethoxy)methoxy]methyl-4-methyl-4-penten-1-ol [(S)-(-)-37] wurden mit 310mg Kalium-tert.butanolat und 1,14g Dodecylbromid in 15ml THF (abs.) in Gegenwart von ca. 50mg Kronenether (18-Krone-6) 18h am Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Ethylacetat/ Wasser gegeben. Nach Trennung der Phasen wurde die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wurde dann über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Ethylacetat/ Hexan 1:4). Erhalten wurden 630mg (S)-(-)-38 als farblose Flüssigkeit (71% isolierte Ausbeute).

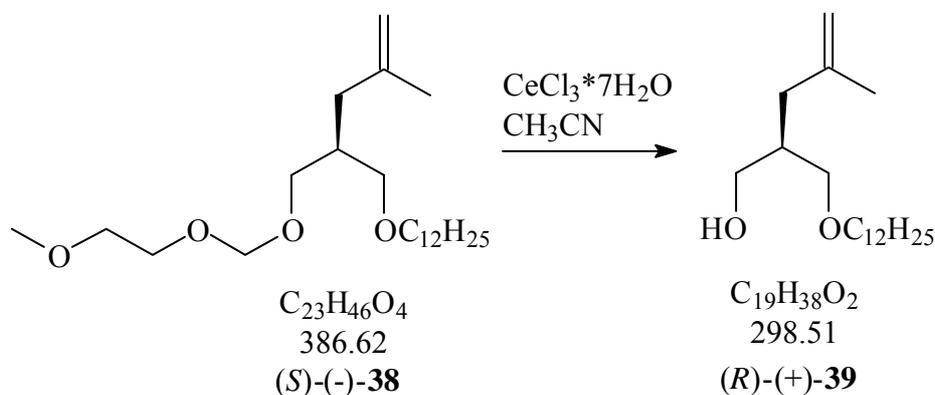
$[\alpha]_{20}^D = -5,3 \pm 0,6^\circ$ (c = 0,86g/100ml CHCl₃)



¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,87\text{ppm}$, s (3H) an **C5**; $\delta = 1,26\text{ppm}$, m (18H) an **C7-C14**; $\delta = 1,53\text{ppm}$, m (2H) an **C15**; $\delta = 1,71\text{ppm}$, s (3H) an **C18**; $\delta = 2,01\text{ppm} - 2,17\text{ppm}$ (3H) an **C21+C20** überlagert; $\delta = 3,38\text{ppm}$ s (3H) an **C1**; $\delta = 3,35\text{ppm}$ m, (4H) + $\delta = 3,53\text{ppm}$ m (4H) + $\delta = 3,68\text{ppm}$ m (2H) an **C16+C22+C23+C2+C3** überlagert; $\delta = 4,69\text{ppm}$ m(3H) an **C4 + C17**; $\delta = 4,75\text{ppm}$ m (1H) an **C17**

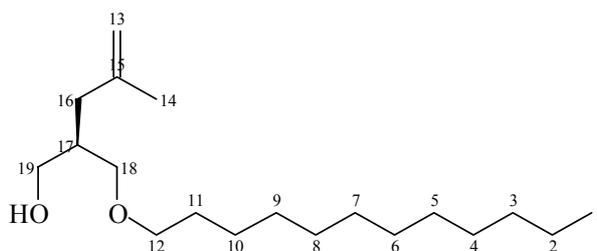
¹³C- NMR; DEPT; COSY¹H¹³C (100.625 MHz, CDCl₃): $\delta = 14,01\text{ppm}$ **C5**; $\delta = 22,22\text{ppm}$ **C6**; $\delta = 22,61\text{ppm}$ **C18**; $\delta = 26,17\text{ppm}$ **C14**; $\delta = 29,29\text{ppm} - 29,68\text{ppm}$ **C8-C13**; $\delta = 31,87\text{ppm}$ **C7**; $\delta = 37,10\text{ppm}$ **C20**; $\delta = 37,12\text{ppm}$ **C21**; $\delta = 58,90\text{ppm}$ **C1**; $\delta = 66,59\text{ppm}$ **C3**; $\delta = 68,19\text{ppm}$ **C2**; $\delta = 70,75\text{ppm}$ **C16**; $\delta = 71,19\text{ppm}$ **C22**; $\delta = 71,75\text{ppm}$ **C23**; $\delta = 95,31\text{ppm}$ **C4**; $\delta = 111,80\text{ppm}$ **C19**; $\delta = 143,61\text{ppm}$ **C17**

5.3.48 (2*R*)(+)-2-[(Dodecyloxy)methyl]-4-methyl-4-penten-1-ol [(*R*)-(+)-**39**]



500mg (4*S*)-5-(Dodecyloxy)-4-[(2-ethoxyethoxy)methoxy]methyl-2-methyl-1-penten [(*S*)-(+)-**38**] (1,2mmol) wurden in 10 ml Acetonitril gelöst und mit 240mg CeCl₃*7H₂O (0,6mmol) ca. 12h am Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel abdestilliert und das Rohprodukt über Kieselgel chromatographiert (Ethylacetat/ Hexan 1:5). Erhalten wurden 85mg (*R*)-(+)-**39** als farblose Flüssigkeit (22% isolierte Ausbeute).

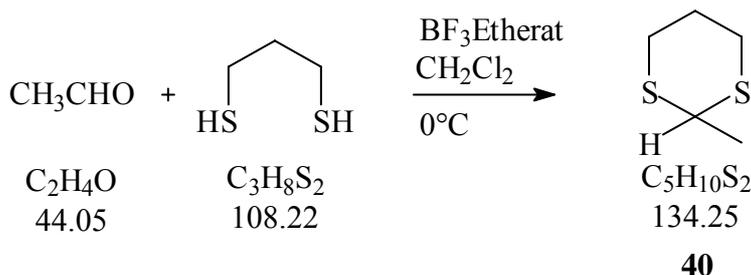
$[\alpha]_{20}^D = + 7,5 \pm 0,6^\circ$ (c = 0,90g/100ml CHCl₃)



¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,87\text{ppm}$, t (3H) $^3J(\text{H,H}) = 7,45\text{Hz}$ an **C1**; $\delta = 1,26\text{ppm}$, m (18H) an **C2-C10**; $\delta = 1,56\text{ppm}$, m (2H) an **C11**; $\delta = 1,74\text{ppm}$, s (3H) an **C14**; $\delta = 1,98\text{ppm}$ d (2H) $^3J(\text{H,H}) = 7,63\text{Hz}$ an **C16**; $\delta = 2,07\text{ppm}$, m (1H) an **C17**; $\delta = 2,67\text{ppm}$, s (breit) (1H) OH; $\delta = 3,36\text{ppm}-3,71\text{ppm}$ m (6H) an **C19+C18+C12** überlagert; $\delta = 4,74\text{ppm}$, d (2H) $^1J(\text{H,H}) = 27,98\text{Hz}$

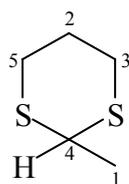
¹³C- NMR; DEPT; COSY¹H¹³C (100.625 MHz, CDCl₃): $\delta = 14,01\text{ppm}$ **C1**; $\delta = 22,14\text{ppm}$ **C2**; $\delta = 22,65\text{ppm}$ **C14**; $\delta = 26,13\text{ppm}$ **C10**; $\delta = 29,29\text{ppm}-29,68\text{ppm}$ **C4-C9**; $\delta = 31,89\text{ppm}$ **C3**; $\delta = 36,78\text{ppm}$ **C16**; $\delta = 38,08\text{ppm}$ **C17**; $\delta = 66,62\text{ppm}$ **C19**; $\delta = 71,70\text{ppm}$ **C18**; $\delta = 74,68\text{ppm}$ **C12**; $\delta = 112,08\text{ppm}$ **C15**; $\delta = 143,28\text{ppm}$ **C13**

5.3.49 2-Methyl-1,3-dithian (40)



11,2ml (8,8g; $d=0,78$; 200mmol) Acetaldehyd wurden in 100 ml trockenem CH_2Cl_2 vorgelegt und unter Eiskühlung mit 25ml (27,0 g; 250mmol) 1,3-Propanedithiol versetzt. Dazu wurden 10ml Bortrifluorid-Etherat langsam zugetropft. Bei 0°C wurde die Lösung 3h gerührt. Anschließend wurde die Lösung dreimal mit 10%iger KOH-Lsg. und schließlich mit gesättigter NaCl Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wurde zuerst Dichlormethan abdestilliert und weiterhin der Rückstand im (Wasserstrahl-) Vakuum über eine 40cm Vigreux- Kolonne destilliert (Sdp. bei 12mbar: $79-81^\circ\text{C}$).

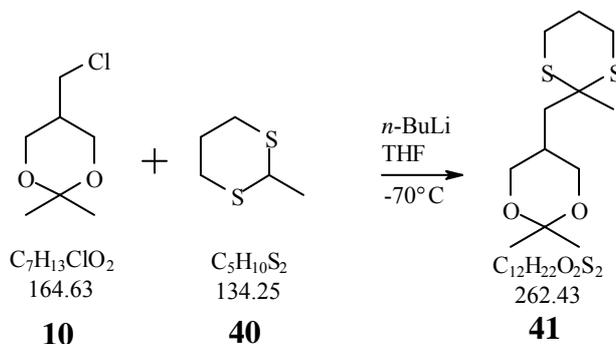
Erhalten wurden 27,1g **40** als gelbliche, klare Flüssigkeit (90 % d.Th.)



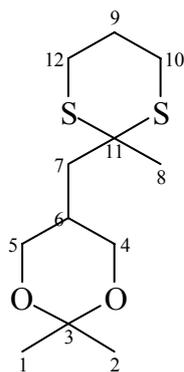
$^1\text{H-NMR}$; $\text{COSY}^1\text{H}^{13}\text{C}$; $\text{COSY}^1\text{H}^1\text{H}$ (400.13 MHz, CDCl_3) : $\delta = 1,44\text{ppm}$, d (3H) ($^3J_{(\text{HH})} = 8,0\text{Hz}$) an **C1**; $\delta = 1,78\text{ppm}$, m (1H) an **C2**; $\delta = 2,08\text{ppm}$, m (1H) an **C2**; $\delta = 2,84\text{ ppm}$, m (4H) an **C3+C5**; $\delta = 4,09\text{ppm}$, q (1H) ($^3J_{(\text{HH})} = 8,0\text{Hz}$) an **C4**

$^{13}\text{C-NMR}$; DEPT ; $\text{COSY}^1\text{H}^{13}\text{C}$ (100.625 MHz, CDCl_3) : $\delta = 21,15\text{ppm}$ **C1**; $\delta = 25,14\text{ppm}$ **C2**; $\delta = 30,54\text{ppm}$ **C3+C5**; $\delta = 41,67\text{ppm}$ **C4**

5.3.50 2,2-Dimethyl-5-[(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-1,3-dioxan (**41**)



2,5g 2-Methyl-1,3-dithian (**40**) (18,7mmol) wurden in 20ml absoluten THF gelöst und unter Argonatmosphäre auf -79°C gekühlt. 14 ml (22mmol) n-Butyllithium in Hexan ($c = 1,6\text{mol/l}$) wurden innerhalb von 1 min über eine Einmal-Injektionsspritze durch ein Septum zugegeben. 2h wurde bei dieser Temperatur gerührt. Bei -79°C wurden dann 3,0g 5-(Chloromethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan (**10**) (18,3mmol) zugetropft. Es wurde noch 1h nachgerührt, dann auf Raumtemperatur erwärmt, gesättigte NaHCO_3 - Lösung zugegeben und nach Phasentrennung die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Essigsäureethylester/ n-Hexan 1:4) Erhalten wurden 3,3g **41** als farblose Flüssigkeit (65%).



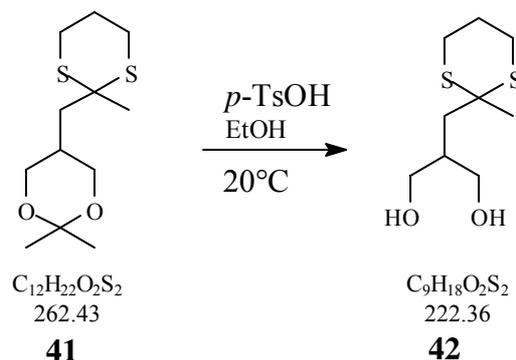
$^1\text{H-NMR}$; $\text{COSY}^1\text{H}^{13}\text{C}$; $\text{COSY}^1\text{H}^1\text{H}$ (400.13 MHz, CDCl_3) : $\delta = 1,36\text{ppm}$, s (3H) an **C1**; $\delta = 1,39\text{ppm}$, s (3H) an **C2**; $\delta = 1,61\text{ppm}$, s (3H) an **C8**; $\delta = 1,77\text{ppm}$, d (2H) ($^3J(\text{H,H}) = 8,0\text{Hz}$) an **C7**; $\delta = 1,91\text{ppm}$, m (2H) an **C9**; $\delta = 2,09\text{ppm}$, m (1H) an **C6**; $\delta = 2,84\text{ppm}$, m (4H) an **C12+C10**; $\delta = 3,56\text{ppm}-3,60\text{ppm}$ und $\delta = 3,91\text{ppm}-3,95\text{ppm}$ m (4H) an **C4+C5**

$^{13}\text{C-NMR}$; DEPT ; $\text{COSY}^1\text{H}^{13}\text{C}$ (100.625 MHz, CDCl_3) : $\delta = 21,16\text{ppm}$ **C1**; $\delta = 24,93\text{ppm}$ **C2**; $\delta = 26,45\text{ppm}$ **C9**; $\delta = 26,56\text{ppm}$ **C12+C10**; $\delta = 28,28\text{ppm}$ **C8**; $\delta = 31,43\text{ppm}$ **C6**; $\delta = 40,69\text{ppm}$ **C7**; $\delta = 48,59\text{ppm}$ **C11**; $\delta = 66,50\text{ppm}$ **C4+C5**; $\delta = 97,45\text{ppm}$ **C3**

Massenspektrum: (RI: Relative Intensity)

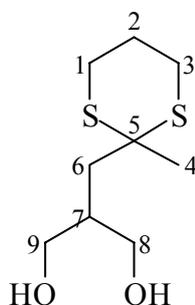
m/z (247) (M-15)= $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{S}_2^+$ (RI= 35,54); m/z (133) (M-129)= $\text{C}_5\text{H}_9\text{S}_2^+$ (RI= 85,78); m/z (113) (M-149)= $\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_2^+$ (RI= 26,90); m/z (99) (M-163)= $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2^+$ (RI= 58,36); m/z (74) (M-188)= $\text{C}_2\text{H}_4\text{S}^+$ (RI=60,21); m/z (59) (M-203)= $\text{C}_2\text{H}_4\text{S}^+$ (RI= 60,87); m/z (43) (M-219)= C_3H_6^- (RI=100).

5.3.51 2-[(2-Methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-1,3-propandiol (**42**)



2,5g 2,2-Dimethyl-5-[(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-1,3-dioxan (**41**) wurden in 30 ml Ethanol gelöst und die Lösung mit 70 μ l Wasser sowie katalytischen Mengen (ca. 20mg) *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Die Reaktionslösung wurde 12h bei Raumtemperatur nachgerührt. Danach wurde festes NaHCO₃ zugegeben und nach dem Abklingen der CO₂ Entwicklung die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde über Kieselgel chromatographiert (Ethylacetat; R_f: 0,3). Alternativ kann aus MTBE / Hexan (1:1) umkristallisiert werden.

Erhalten wurden 1,9g **42** als farbloser Feststoff (91% d.Th.), Schmp.: 76°C.



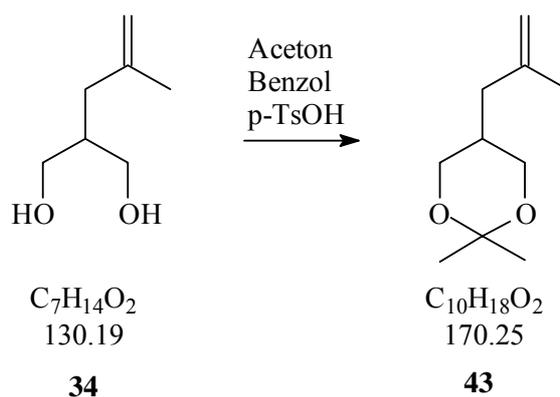
¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃); **COSY¹H¹³C**; **COSY¹H¹H**: $\delta = 1,63\text{ppm s (3H) an C4}$; $\delta = 1,86\text{ppm d } (^3J = 7,17\text{Hz}) (2\text{H) an C6}$; $\delta = 1,94\text{ppm m (2H) an C2}$; $\delta = 2,03\text{ppm m (1H) an C7}$; $\delta = 2,85\text{ppm m (4H) an C1+C3}$; $\delta = 1,63\text{ppm s (3H) an C4}$; $\delta = 3,10\text{ppm (2H) OH}$; $\delta = 3,69\text{ppm m (2H) an C8+C9}$; $\delta = 3,81\text{ppm m (2H) an C8+C9}$

¹³C-NMR; **DEPT**; **COSY¹H¹³C** (100.625 MHz, CDCl₃): $\delta = 24,99\text{ppm C2}$; $\delta = 26,58\text{ppm C1+C3}$; $\delta = 28,29\text{ppm C4}$; $\delta = 39,06\text{ppm C7}$; $\delta = 39,12\text{ppm C6}$; $\delta = 49,15\text{ppm C5}$; $\delta = 52,54\text{ppm C5}$; $\delta = 66,30\text{ppm C8+C9}$

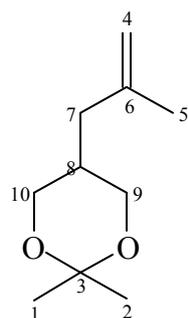
Massenspektrum: (RI= Relative Intensity)

$m/z(\mathbf{222}) (M^+) = C_9H_{18}O_2S_2^+$ (RI =7,14); $m/z(\mathbf{133}) = C_5H_9S_2^+$ (RI = 36,24); $m/z(\mathbf{115}) = C_6H_{12}O_2^+$ (RI =100,00); $m/z(\mathbf{133}) = C_5H_9S_2^+$ (RI =36,24); $m/z(\mathbf{74}) = C_3H_6S^+$ (RI =68,82); $m/z(\mathbf{59}) = C_3H_6O^+$ (RI =38,25); $m/z(\mathbf{42}) = C_3H_6^+$ (RI = 41,06)

5.3.52 2,2-Dimethyl-5-(2-methylprop-2-en-1-yl)-1,3-dioxan (**43**)



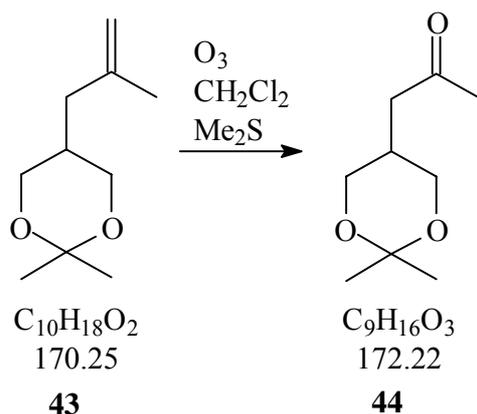
10,0g 2-(Methallyl)-1,3-propanediol (**34**) wurde in 60 ml Benzol mit 8ml Aceton gelöst. Dazu wurden etwa 100mg *p*-TsOH gegeben und ca. 8h am Wasserabscheider am Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel abdestilliert und das Rohprodukt über ca. 100ml Kieselgel auf einer Glasfritte eluiert (Ethylacetat/ Hexan 1:5). Erhalten wurden nach erneuter Destillation 12,1g **43** als farblose Flüssigkeit (92% isolierte Ausbeute).



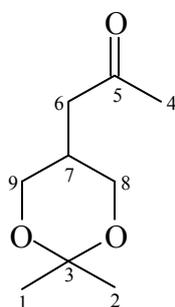
1H -NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$); **$COSY^1H^{13}C$** ; **$COSY^1H^1H$** : $\delta = 1,36ppm$ s (3H) an **C1**; $\delta = 1,38ppm$ s (3H) an **C2**; $\delta = 1,62ppm$ s (3H) an **C5**; $\delta = 1,88ppm$ d (2H) ($^3J = 7,17Hz$) an **C7**; $\delta = 2,00ppm$ m (1H) an **C8**; $\delta = 3,48ppm$ - $3,56ppm$ und $\delta = 3,76ppm$ - $3,80ppm$ m (4H) an **C9+C10**; $\delta = 4,65ppm$ und $4,72ppm$ 2x s (2H) an **C4**

^{13}C -NMR; DEPT; COSY $^1\text{H}^{13}\text{C}$ (100.625 MHz, CDCl_3): $\delta = 20,71\text{ppm}$ **C1**; $\delta = 22,05\text{ppm}$ **C2**; $\delta = 26,99\text{ppm}$ **C5**; $\delta = 31,76\text{ppm}$ **C7**; $\delta = 37,18\text{ppm}$ **C8**; $\delta = 64,57\text{ppm}$ **C9+C10**; $\delta = 97,66\text{ppm}$ **C3**; $\delta = 112,05\text{ppm}$ **C4**; $\delta = 142,06\text{ppm}$ **C6**

5.3.53 1-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)aceton (**44**)



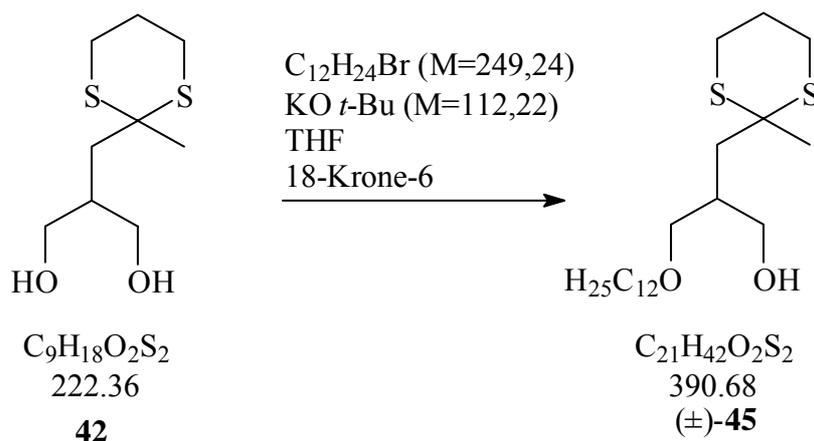
1,5g 2,2-Dimethyl-5-(2-methylprop-2-en-1-yl)-1,3-dioxan (**43**) wurden in 15ml Dichlormethan gelöst und auf -79°C gekühlt. Durch diese Lösung wurde kontinuierlich Ozon geleitet, bis sie eine hell-blaue Färbung zeigte. Anschließend wurde durch die Lösung solange noch O_2 geleitet, bis sich die Färbung nicht mehr erkennen ließ. Danach wurden 2ml Dimethylsulfid hinzugegeben und die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und nach Chromatographie über Kieselgel (Ethylacetat/ Hexan 1:4) erhielt man 1,11g **44** (73% Ausbeute).



^1H -NMR (400.13 MHz, CDCl_3); COSY $^1\text{H}^{13}\text{C}$; COSY $^1\text{H}^1\text{H}$: $\delta = 1,35\text{ppm}$ s (3H) an **C1**; $\delta = 1,37\text{ppm}$ s (3H) an **C2**; $\delta = 2,21\text{ppm}$ s (3H) an **C4**; $\delta = 2,44\text{ppm}$ m (1H) an **C7**; $\delta = 2,76\text{ppm}$ m (2H) an **C6**; $\delta = 3,61\text{ppm}$ - $3,75\text{ppm}$ m (4H) an **C8 + C9**

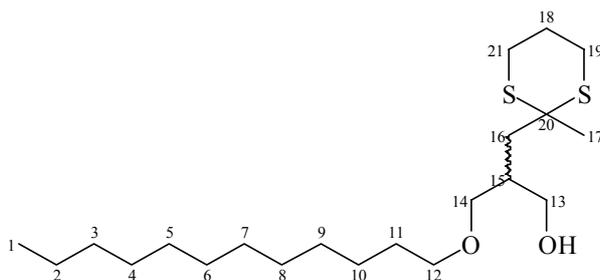
^{13}C - NMR; DEPT; COSY $^1\text{H}^{13}\text{C}$ (100.625 MHz, CDCl_3): $\delta = 19,30\text{ppm}$ **C1**; $\delta = 21,30\text{ppm}$ **C2**; $\delta = 27,86\text{ppm}$ **C7**; $\delta = 29,71\text{ppm}$ **C6**; $\delta = 42,40\text{ppm}$ **C6**; $\delta = 64,71\text{ppm}$ **C8+C9**; $\delta = 97,48\text{ppm}$ **C3**; $\delta = 207,55\text{ppm}$ **C5**

5.3.54 3-(Dodecyloxy)-2-[(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-1-propanol [(±)-**45**]



3,0g 2-[(2-Methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-1,3-propanediol (**42**) (0,0135mol) wurden mit 5ml Dodecylbromid (M= 249,24; d=1,04) (0,021mol), 100mg 18-Krone-6 und 1,7g Kalium-tert. Butanolat (0,015mol) über Nacht in absolutem THF unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wurden ca. 100ml Wasser sowie ca. 100ml Ethylacetat zugegeben, geschüttelt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde noch zweimal mit Wasser und anschließend mit gesättigter NaCl Lösung ausgeschüttelt. Es wurde über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Hexan/ Ethylacetat 3:1).

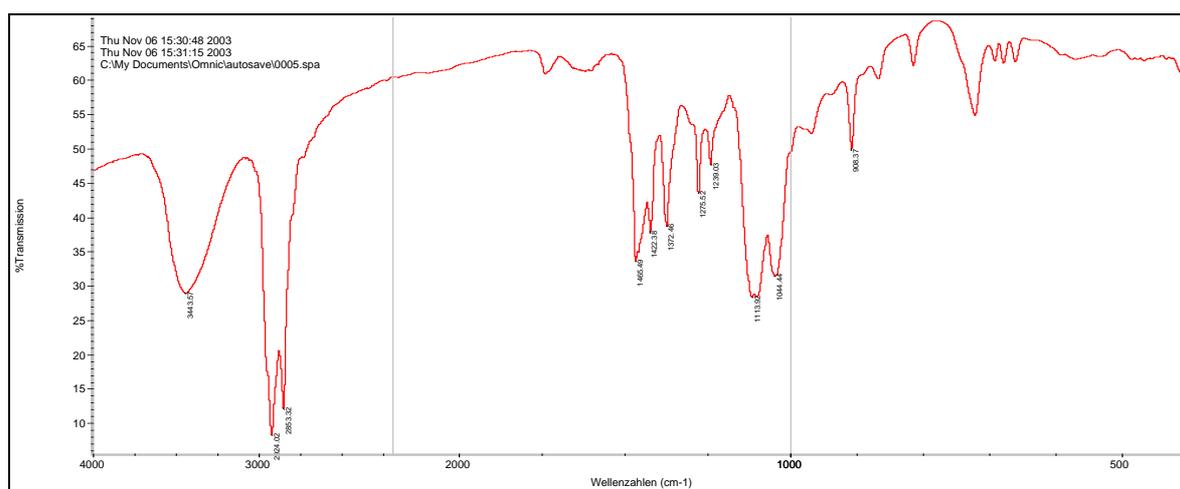
Erhalten wurden 3,5g (±)-**45** als ölartige Flüssigkeit (68% isolierte Ausbeute).



¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃); **COSY¹H¹³C**; **COSY¹H¹H**: δ = 0,84ppm t (3H) an **C1**; δ = 1,23ppm m (18H) an **C2-C10**; δ = 1,53ppm m (2H) an **C11**; δ = 1,60ppm s (3H) an **C17**; δ = 1,81 - 1,99ppm m (2H) an **C16** (AB Teil eines ABX Subspektrums, - überlagert); δ = 1,93ppm m (2H) an **C18**; δ = 2,12ppm m (1H) an **C15**; δ = 2,83ppm m (4H) an **C19+C21**; δ = 3,34 - 3,47ppm m (3H) an **C12 (2H)** und an **C14 (1H)** überlagert; δ = 3,56- 3,78ppm m (3H) an **C14 (1H)** und an **C13 (2H)** überlagert

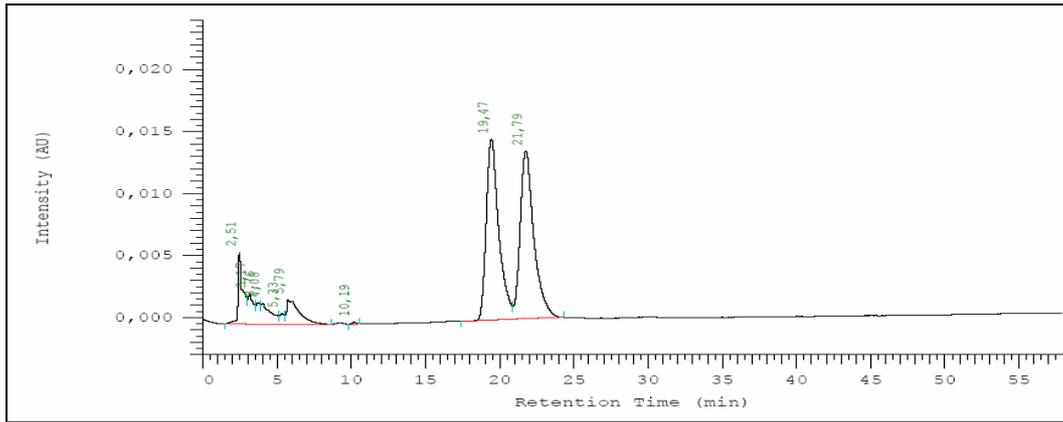
¹³C- NMR; **DEPT**; **COSY¹H¹³C** (100.625 MHz, CDCl₃): δ = 13,93ppm **C1**; δ = 22,54ppm **C2**; δ = 24,99ppm **C18** ; δ = 26,03ppm **C10**; δ = 26,55ppm **C19+ C21**; δ = 28,16ppm **C17**; δ = 29,20-29,49ppm **C4- C9**; δ = 31,77ppm **C3**; δ = 37,41ppm **C15**; δ = 39,10ppm **C16**; δ = 49,15ppm **C20**; δ = 66,97ppm **C13**; δ = 71,52ppm **C14**; δ = 75,23ppm **C12**

IR:

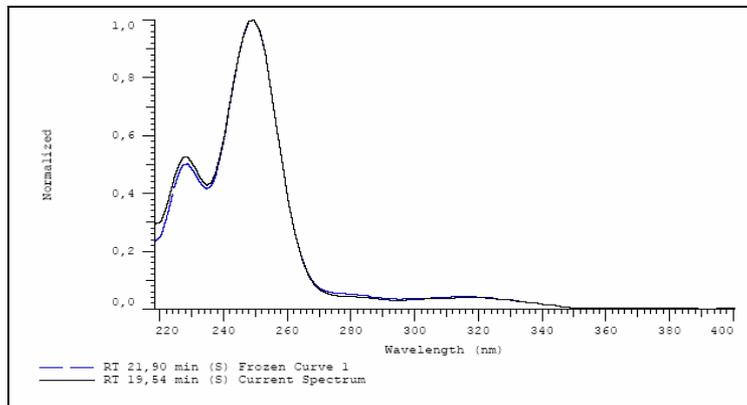


HPLC Analytik:

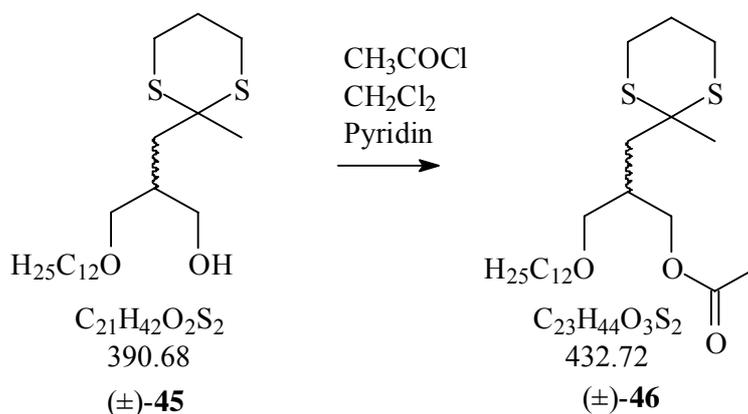
Bedingungen: Chiralcel OD-H; Laufmittel: *n*- Heptan : Isopropanol (99,5 : 0,5); Flow: 1,0 ml/min; Detektion: DAD: 220-400nm; Festwellenlänge: 249nm



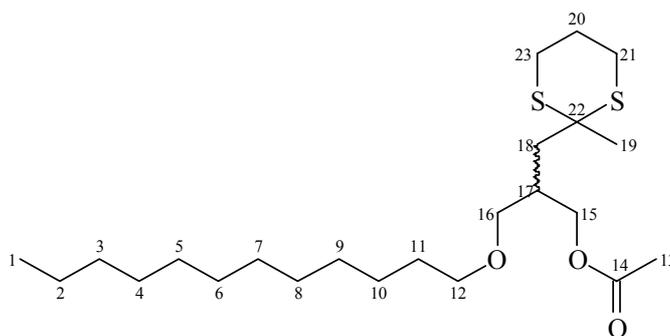
UV- Spektrum: Absorptionsmaximum bei 249nm



5.3.55 (±)-3-(Dodecyloxy)-2-[(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl acetat [(±)-46]



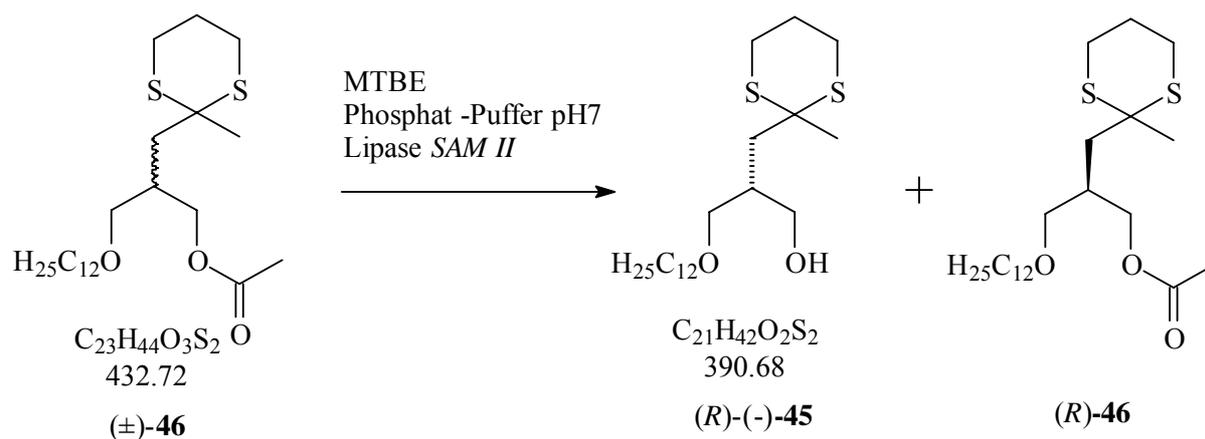
1,20g 3-(Dodecyloxy)-2-[(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-1-propanol [(±)-**45**] (3,1mmol) wurden in 20ml trockenem Dichlormethan gelöst und mit 1ml Pyridin versetzt. Zur Reaktionslösung wurden unter Eiskühlung 500µl Acetylchlorid (6,4mmol) gegeben und noch 2h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde anschließend einmal mit Wasser, dann mit 2N HCl- Lösung ausgeschüttelt, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wurde über 20ml Kieselgel in einer Glasfritte aufgereinigt. Dazu wurde das Produkt zunächst auf SiO_2 aufgetragen und danach mit *n*-Hexan/ Ethylacetat (5:1) eluiert. Erhalten wurden 1,25g (±)-**46** als farbloses Öl (98% isolierte Ausbeute).



$^1\text{H-NMR}$ (400.13 MHz, CDCl_3); $\text{COSY}^1\text{H}^{13}\text{C}$; $\text{COSY}^1\text{H}^1\text{H}$: $\delta = 0,86\text{ppm}$ t (3H) an **C1**; $\delta = 1,24\text{ppm}$ m (18H) an **C2-C10**; $\delta = 1,53\text{ppm}$ m (2H) an **C11**; $\delta = 1,60\text{ppm}$ s (3H) an **C19**; $\delta = 1,85 - 1,95\text{ppm}$ m (3H) an **C18 (1H)** und an **C20 (2H)** überlagert; $\delta = 1,96 - 2,10\text{ppm}$ m (4H) an **C18 (1H)** und $\delta = 2,03\text{ppm}$ s (3H) an **C13** überlagert ; $\delta = 2,20\text{ppm}$ m (1H) an **C17**; $\delta = 2,83\text{ppm}$ m (4H) an **C23+C21**; $\delta = 3,39\text{ppm}$ m (4H) an **C15 (2H)** und an **C16 (2H)** überlagert; $\delta = 4,11\text{ppm}$ m (2H) an **C15**

^{13}C - NMR; DEPT; COSY $^1\text{H}^{13}\text{C}$ (100.625 MHz, CDCl_3): $\delta = 13,93\text{ppm}$ C1; $\delta = 20,84\text{ppm}$ C13; $\delta = 22,58\text{ppm}$ C2; $\delta = 25,01\text{ppm}$ C20 ; $\delta = 26,09\text{ppm}$ C10; $\delta = 26,56\text{ppm}$ C23 + C21; $\delta = 28,19\text{ppm}$ C19; $\delta = 29,20\text{-}29,49\text{ppm}$ C4- C9; $\delta = 31,82\text{ppm}$ C3; $\delta = 35,32\text{ppm}$ C17; $\delta = 39,17\text{ppm}$ C18; $\delta = 49,02\text{ppm}$ C22; $\delta = 65,67\text{ppm}$ C15; $\delta = 71,50\text{ppm}$ C16; $\delta = 71,50\text{ppm}$ C12; $\delta = 170,87\text{ppm}$ C14

5.3.56 Racematspaltung von (\pm)-46 zu (R)-(-)-45 und (R)-46



1,21 g (\pm)-3-(Dodecyloxy)-2-[(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl-acetat [(\pm)-46] wurden in 15ml MTBE gelöst und mit 15ml Phosphatpuffer pH 7 unterschichtet. Dazu wurden ca. 30mg der Lipase SAM II gegeben und die Mischung heftig 24h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden die Phasen getrennt, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Das Produktgemisch wurde über Kieselgel getrennt (Ethylacetat/ Hexan 1:3).

Erhalten wurden:

510 mg (R)-(-)-45 (94% isolierte Ausbeute) und

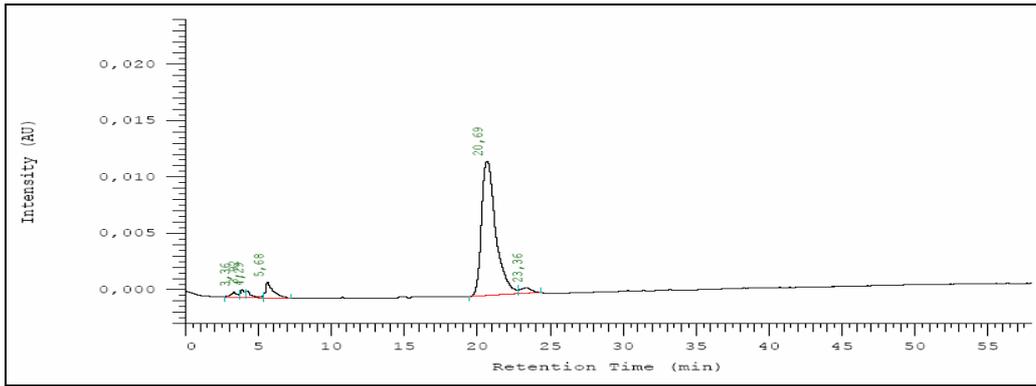
570 mg (R)-46 (94% isolierte Ausbeute)

(R)-(-)-45: $[\alpha]_{20}^{\text{D}} = -1,5 \pm 0,3^\circ$ ($c = 0,74\text{g}/100\text{ml}$) (37mg/5ml CHCl_3)

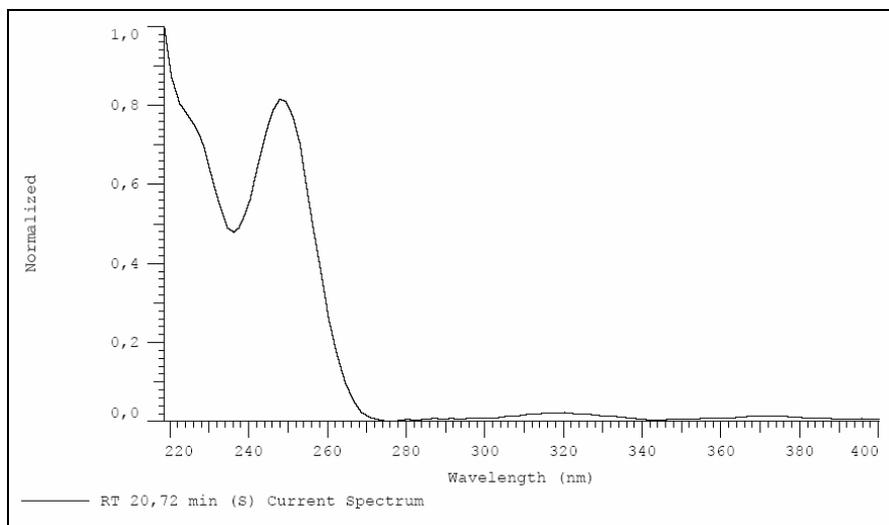
(R)-(-)-45: ee $\geq 96\%$ ($\pm 3\%$)

HPLC Analytik von (R)-(-)-45:

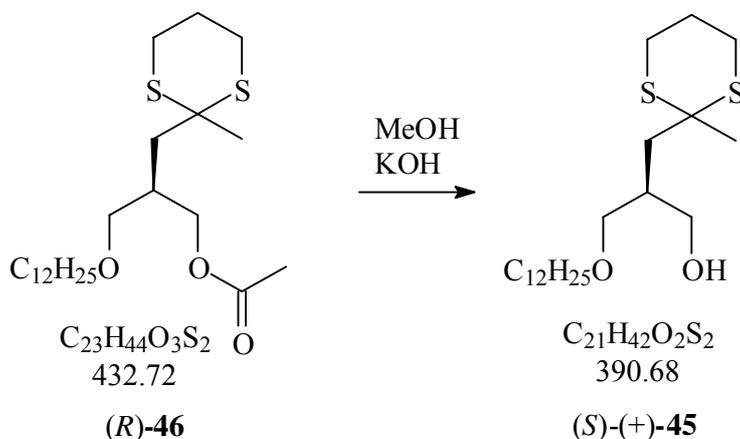
Bedingungen: Chiralcel OD-H; Laufmittel: n- Heptan : Isopropanol (99,5 : 0,5); Flow: 1,0 ml/min; Detektion: DAD: 220-400nm



UV- Spektrum von (R)-(-)-45: Absorptionsmaximum bei 249nm



5.3.57 (S)-(+)-3-(Dodecyloxy)-2-[(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-1-propanol
[(S)-(+)-45]



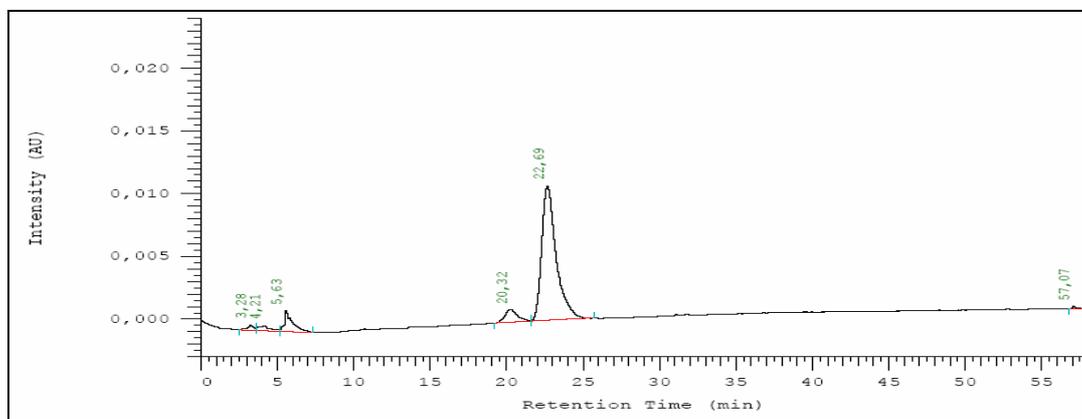
540mg (R)-3-(Dodecyloxy)-2-[(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl-acetat [(R)-46] wurden in 5ml MeOH mit 50mg KOH –Pulver versetzt und die Mischung 2h bei RT gerührt. Der Reaktionslösung wurden 20ml Ethylacetat und 20ml Wasser zugesetzt, die Phasen getrennt, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Erhalten wurden 486mg (S)-(+)-45 als farblose Flüssigkeit (98%).

$[\alpha]_{20}^D = +2,2 \pm 0,3^\circ$ ($c = 0,68\text{g}/100\text{ml CHCl}_3$) (34mg/5ml)

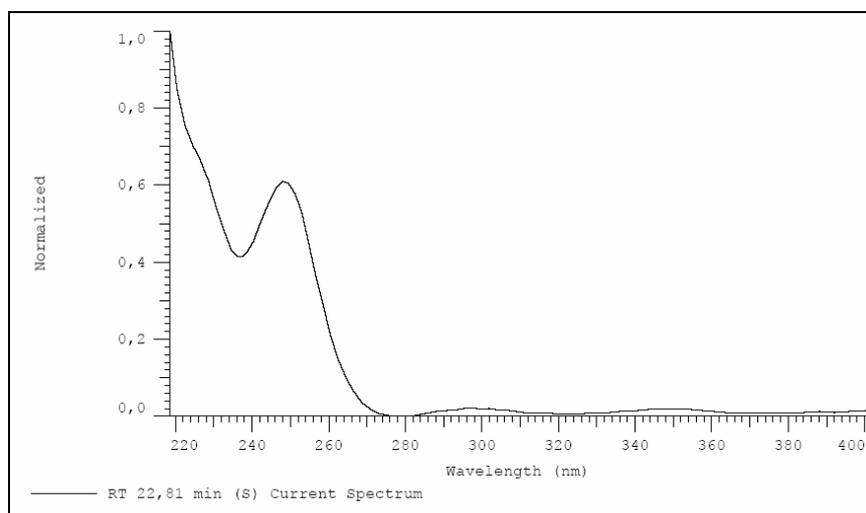
ee $\geq 92\%$ ($\pm 3\%$)

HPLC Analytik von (S)-(+)-48:

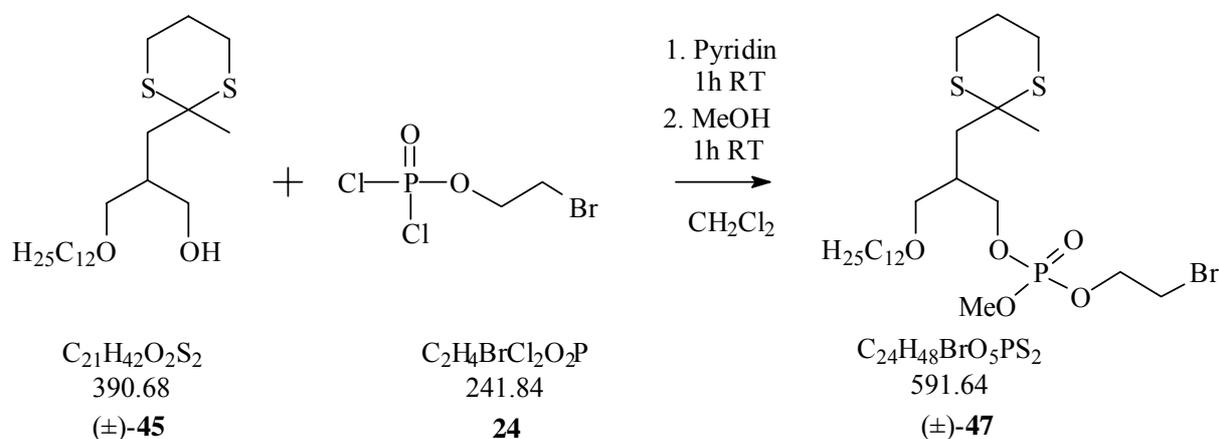
Bedingungen: Chiralcel OD-H; Laufmittel: n- Heptan : Isopropanol (99,5 : 0,5); Flow: 1,0 ml/min; Detektion: DAD: 220-400nm



UV- Spektrum von (+)(S)-48: Absorptionsmaximum bei 249nm

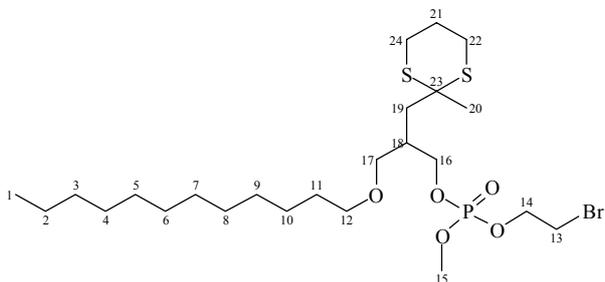


5.3.58 (±)-2-Bromoethyl 3-(dodecyloxy)-2-[(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl methyl phosphat [(±)-47]



500mg (±)-3-(Dodecyloxy)-2-[(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-1-propanol [(±)-45] wurden in 10ml trockenem CH_2Cl_2 gelöst und die Lösung mit 2ml Pyridin versetzt. Anschließend wurde schnell 1ml 2-Bromoethyl-dichloridophosphat (**24**) zugegeben und das Ganze für 2h bei RT gerührt. Dann wurde 1 ml absolutes MeOH langsam (u.U. unter Eiskühlung) zugesetzt und weitere 2h gerührt. Zur Reaktionslösung wurde erst Wasser gegeben und anschließend 3x mit 0,1N HCl Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel chromatographiert

(Ethylacetat/ *n*-Hexan 1:1). Erhalten wurden 620mg (\pm)-**47** als farblose viskose Flüssigkeit.
(91% isolierte Ausbeute)

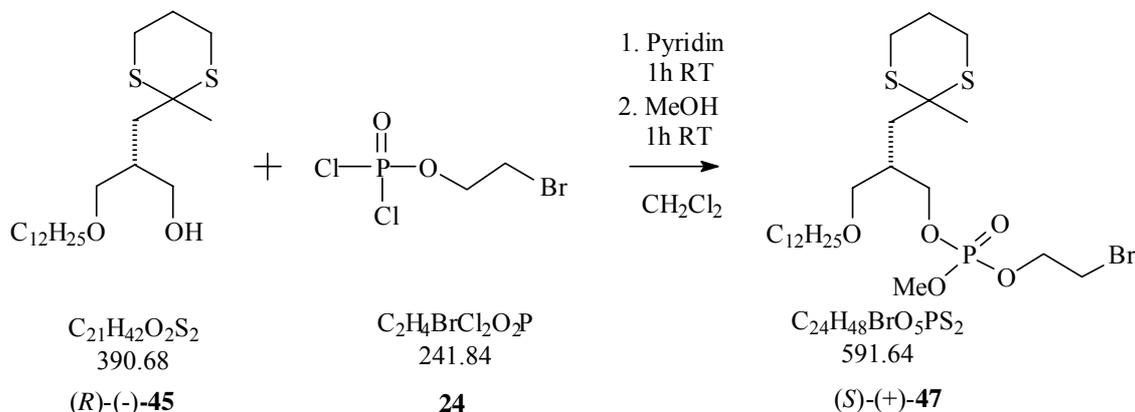


¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃); **COSY¹H¹³C**; **COSY¹H¹H**: δ = 0,79 ppm (t, 3 H) an **C1**; δ = 1,20 ppm (m, 18 H) an **C2 - C10**; δ = 1,46 ppm (m, 2 H) an **C11**; δ = 1,53 ppm (s, 3 H) an **C20**; 1,81 – 1,96 ppm (m, 4 H) an **C21 + C19** überlagert; δ = 2,14 ppm (m, 1 H) an **C18**; δ = 2,71- 2,80 ppm (m, 4 H) an **C24 + C22**; δ = 3,34 ppm (m, 4 H) an **C17 + C12** überlagert, δ = 3,46 ppm (t, 2 H) an **C13**, δ = 3,71 ppm (d, 3 H, ³J (¹H -³¹P) 12,08 Hz) an **C15**, δ = 4,06 ppm (m, 2 H) an **C16**; δ = 4,22 ppm (m, 2 H) an **C14**

¹³C- NMR; **DEPT**; **COSY¹H¹³C** (100.625 MHz, CDCl₃): δ = 13,83 ppm **C1**; δ = 22,39 ppm **C2**; δ = 24,78 ppm **C21**; δ = 25,93 ppm **C10**; δ = 26,37 ppm **C24 + C22**; δ = 28,13 ppm **C20**; δ = 29,05 - 29,41 ppm **C4-C9 + C13**; δ = 31,62 ppm **C3**; δ = 36,40 + 36,47 ppm **C18**; δ = 38,31 **C19**; δ = 48,73 **C23**; δ = 54,12; 54,14; 54,18; 54,21 ppm **C15**; δ = 66,39, 66,41; 66,44; 66,46 **C14**; δ = 68,64 + 68,70 ppm **C16**; δ = 70,48 ppm **C17**; δ = 71,03 **C12**

³¹P-NMR (161.975 MHz, CDCl₃), **PH-COSY** : δ = 0,885ppm

5.3.59 (S)(+)-2-Bromoethyl 3-(dodecyloxy)-2-[(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl methyl phosphat [(S)-(+)-47]

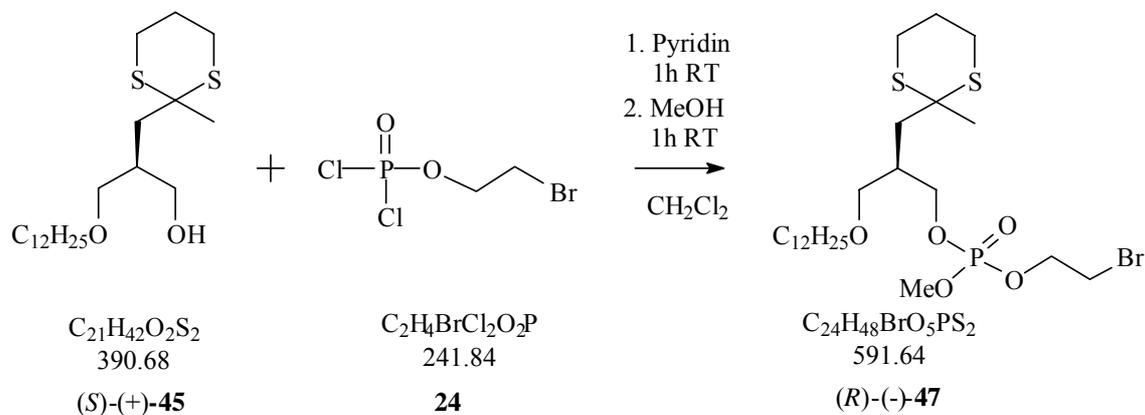


Reaktionsbedingungen, Isolation und NMR Analytik siehe unter (±)-47.

Aus 500mg (R)-(-)-3-(Dodecyloxy)-2-[(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-1-propanol [(R)-(-)-45] wurden 538 mg (S)-(+)-47 erhalten (71% isolierte Ausbeute).

$[\alpha]_{20}^D = +2,68 \pm 0,30^\circ$ (c = 0,82g/100ml CHCl_3) (41mg/5ml)

5.3.60 (R)(-)-2-Bromoethyl 3-(dodecyloxy)-2-[(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl methyl phosphat [(R)-(-)-47]

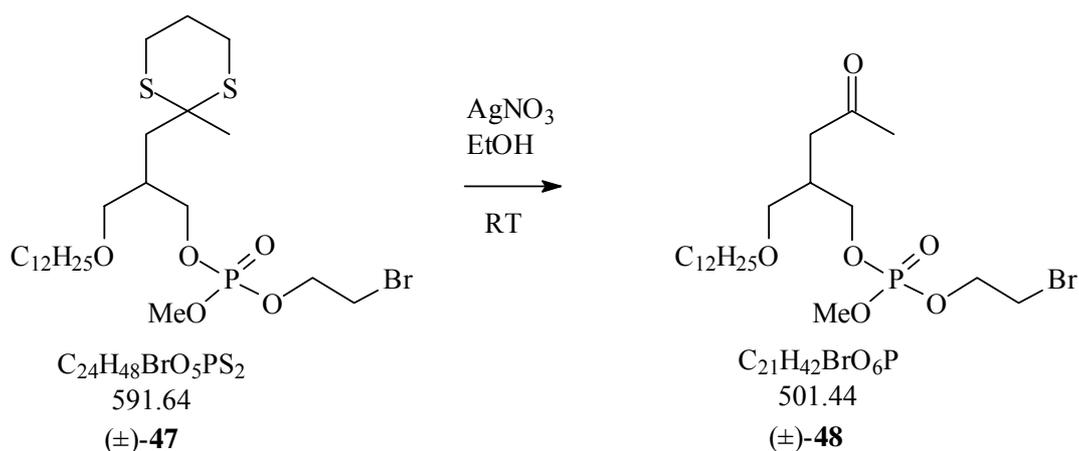


Reaktionsbedingungen, Isolation und NMR Analytik siehe unter (±)-47.

Aus 510mg (S)(+)-3-(Dodecyloxy)-2-[(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-1-propanol [(S)(+)-45] wurden 526 mg (R)-(-)-47 erhalten (68% isolierte Ausbeute).

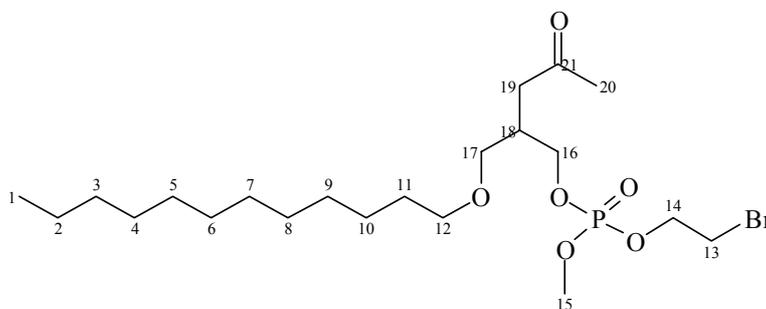
$[\alpha]_{20}^D = -2,50 \pm 0,30^\circ$ (c = 0,88g/100ml CHCl_3) (44mg/5ml)

5.3.61 (±)- 2-Bromoethyl 2-[(dodecyloxy)methyl]-4-oxopentyl methyl phosphat [(±)-48]



600mg (±)-2-Bromoethyl-3-(dodecyloxy)-2-[(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl-methyl-phosphat [(±)-47] wurden in 10ml Ethanol gelöst und nach Versetzen mit 400mg AgNO_3 für 6h bei RT gerührt. Danach wurde konzentrierte NaCl Lösung zugegeben und über eine Glasfritte abgesaugt. Die ethanolische Phase wurde am Rotationsverdampfer eingengt, der Rückstand mit Ethylacetat versetzt, 3x mit verdünnter NaCl- Lösung geschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt.

Erhalten wurden 304mg (±)-48 als farblose, ölarartige Flüssigkeit. (61% isolierte Ausbeute).

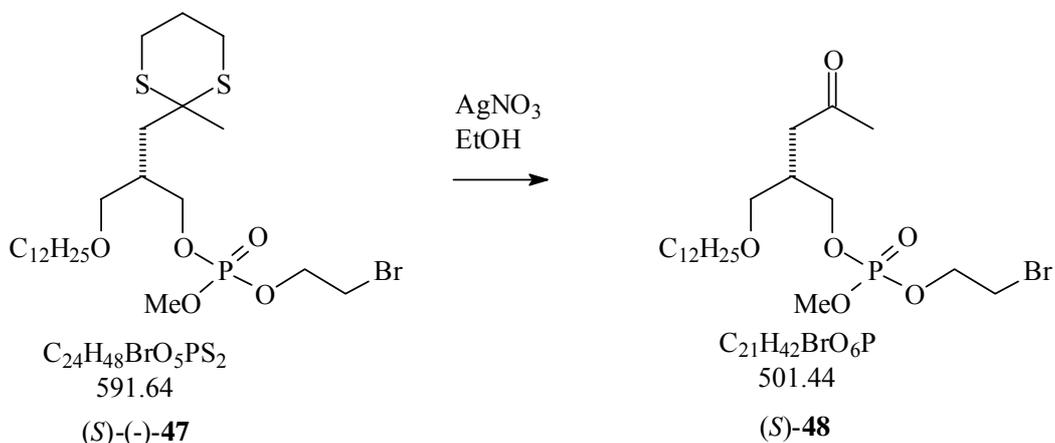


$^1\text{H-NMR}$ (400.13 MHz, CDCl_3); $\text{COSY}^1\text{H}^{13}\text{C}$; $\text{COSY}^1\text{H}^1\text{H}$: $\delta = 0,79$ ppm (t, 3 H) an **C1**; $\delta = 1,20$ ppm (m, 18 H) an **C2 - C10**; $\delta = 1,43$ ppm (m, 2 H) an **C11**; $\delta = 2,06$ ppm (s, 3 H) an **C20**; $\delta = 2,44$ ppm (m, 3 H) an **C19 + C18** überlagert; $\delta = 3,27$ ppm (m, 4 H) an **C12 + C17** überlagert; $\delta = 3,45$ ppm (t, 2 H) an **C13**; $\delta = 3,70$ ppm (m, 3 H) an **C15**; $\delta = 3,98$ ppm (m, 2 H) an **C16**; $\delta = 4,22$ ppm (m, 2 H) an **C14**

$^{13}\text{C-NMR}$; DEPT ; $\text{COSY}^1\text{H}^{13}\text{C}$ (100.625 MHz, CDCl_3): $\delta = 13,80$ ppm **C1**; $\delta = 22,39$ ppm **C2**; $\delta = 25,87$ ppm **C10**; $\delta = 29,06 - 29,45$ ppm **C4-C9 + C13**; $\delta = 30,08$ ppm **C20**; $\delta = 31,63$ ppm **C3**; $\delta = 35,10 + 35,18$ ppm **C18**; $\delta = 41,28$ ppm **C19**; $\delta = 54,20 + 54,26$ ppm **C15**;

$\delta = 66,55 + 66,60$ ppm **C14**; $\delta = 67,82 + 67,88$ ppm **C16**; $\delta = 69,38$ ppm **C17**; $\delta = 71,06$ ppm **C12**; $\delta = 208,06$ ppm **C21**

5.3.62 (S)-2-Bromoethyl 2-[(dodecyloxy)methyl]-4-oxopentyl methyl phosphat [(S)-48]



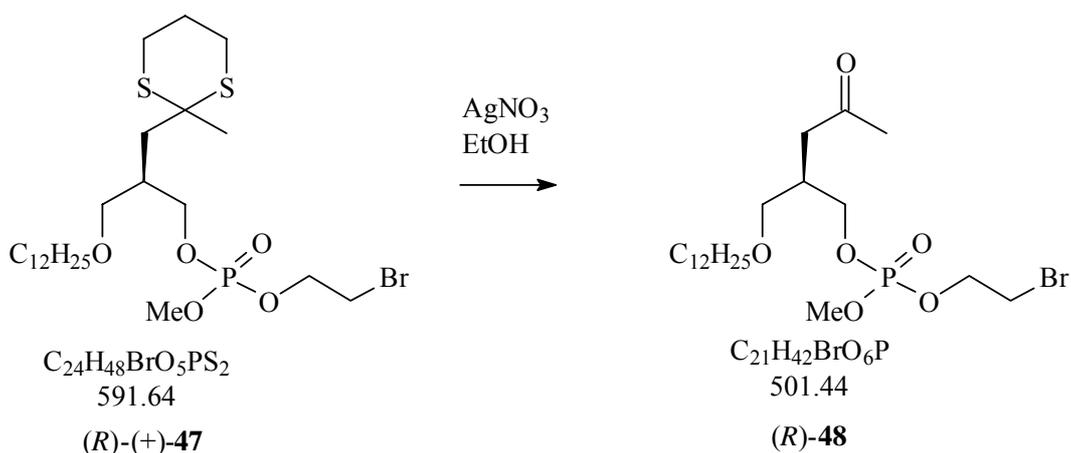
Reaktionsbedingungen, Isolation und NMR Analytik siehe unter (\pm)-48.

Aus 510mg (S)-(-)-2-Bromoethyl-3-(dodecyloxy)-2-[(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl-methyl-phosphat [(S)-(-)-47] wurden 268mg (S)-48 erhalten (62% isolierte Ausbeute).

$[\alpha]_{20}^D = N/A$

Analytik siehe unter (\pm)-48

5.3.63 (R)- 2-Bromoethyl 2-[(dodecyloxy)methyl]-4-oxopentyl methyl phosphat [(R)-48]



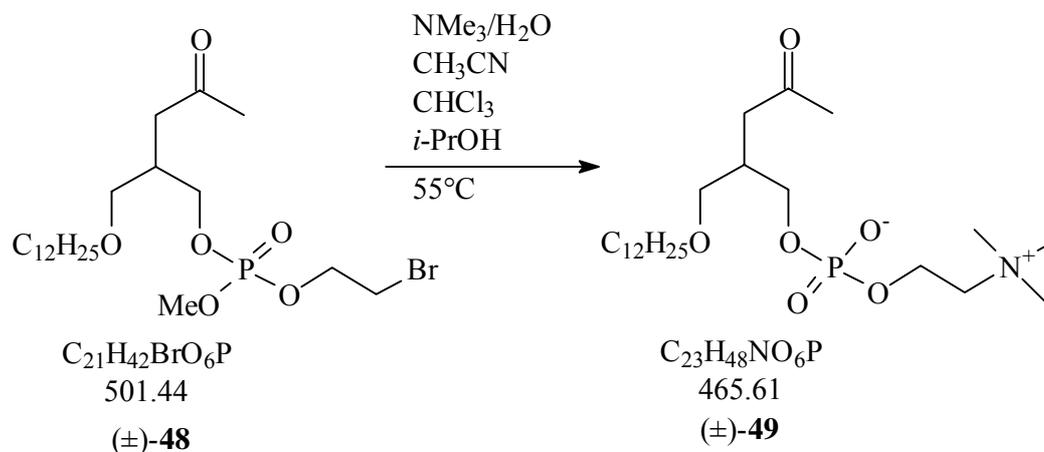
Reaktionsbedingungen, Isolation und NMR Analytik siehe unter (\pm)-48.

Aus 520mg (R)-(+)-2-Bromoethyl-3-(dodecyloxy)-2-[(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl-methyl-phosphat [(R)-(+)-47] wurden 260mg (R)-48 erhalten (59% isolierte Ausbeute).

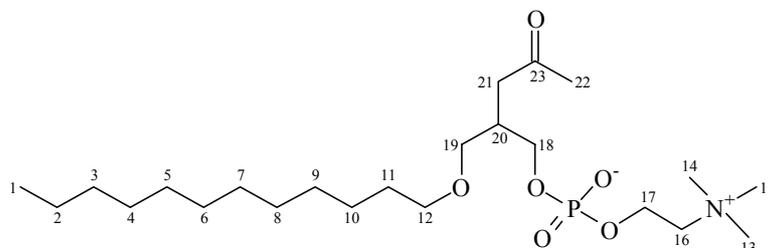
$[\alpha]_{20}^D = N/A$

Analytik siehe unter (\pm)-48

5.3.64 (±)-(2-[(Dodecyloxy)methyl]-4-oxopentyloxy)(oxo)[2-(1,1,1-trimethylammonio)ethoxy] phosphoranolat [(±)-49]



300mg (±)-2-Bromoethyl-2-[(dodecyloxy)methyl]-4-oxopentyl-methyl-phosphat [(±)-48] wurde bei 55°C in einer Lösung aus Acetonitril, Isopropanol, Chloroform und einer 25%igen-Trimethylaminlösung im Volumenverhältnis von 2:2:1:5 ca. 3h in einem geschlossenen Einhalskolben gerührt. Danach wurden im Ölpumpenvakuum alle flüssigen und flüchtigen Bestandteile entfernt und der Rückstand in 1ml Methanol aufgenommen. Anschließende Kieselgelchromatographie in MeOH/ 25% NH₃-Lsg (9:1) lieferte 180mg (±)-49 als beige, amorphe Substanz (65% isolierte Ausbeute).

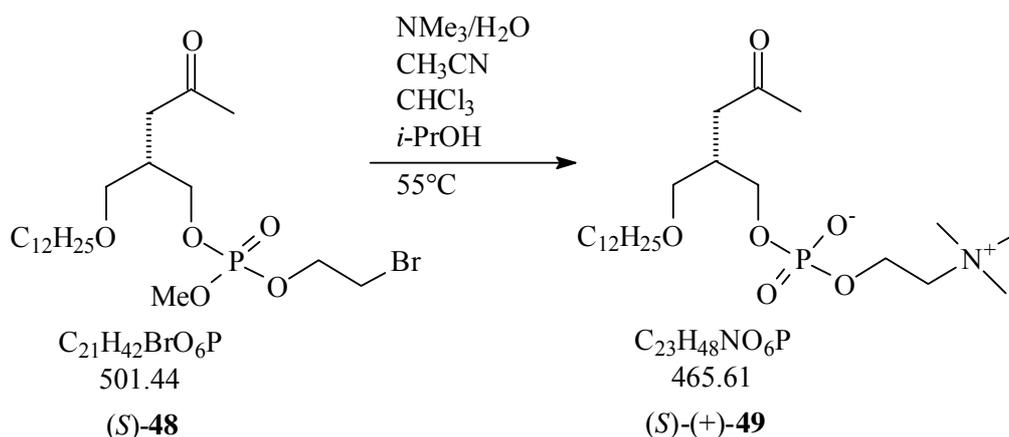


¹H-NMR (400.13 MHz, CD₃OD); **COSY¹H¹³C**; **COSY¹H¹H**: δ = 0,79 ppm (t, 3 H) an **C1**; δ = 1,28 ppm (m, 18 H) an **C2 - C10**; δ = 1,52 ppm (m, 2 H) an **C11**; δ = 2,16 ppm (s, 3 H) an **C22**; δ = 2,45 ppm (m, 1 H) an **C20**; δ = 2,57 ppm (ps. t, 2 H) an **C21**; δ = 3,23 ppm (s, 9 H) an **C14,15,16**; δ = 3,38 - 3,45 ppm (m, 4 H) an **C12 + C19** überlagert; δ = 3,63 ppm (m, 2 H) an **C16**; δ = 3,83 ppm (m, 2 H) an **C18**; δ = 4,24 ppm (m, 2 H) an **C17**

¹³C-NMR; **DEPT**; **COSY¹H¹³C** (100.625 MHz, CD₃OD): δ = 14,43 ppm **C1**; δ = 23,69 ppm **C2**; δ = 27,26 ppm **C10**; δ = 30,43 – 30,79 ppm **C4-C9**; δ = 33,03 ppm **C3**; δ = 37,37 + 37,45 ppm **C20**; δ = 43,28 ppm **C21**; δ = 54,70, 54,74, 54,78 ppm **C13,14,15**; δ = 60,31 + 60,26

ppm **C17**; $\delta = 66,94 + 67,00$ ppm **C18**; $\delta = 67,54$ ppm **C16**; $\delta = 71,74$ ppm **C19**; $\delta = 72,27$ ppm **C12**

5.3.65 (S)-(+)-(2-[(Dodecyloxy) methyl]-4-oxopentyloxy)(oxo)[2-(1,1,1-trimethylammonio)ethoxy]phosphoranolat [(S)-(+)-49]



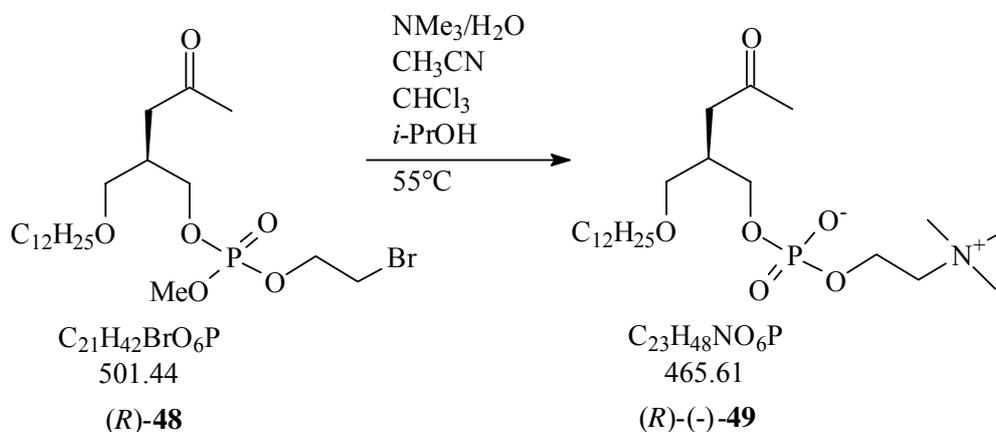
Reaktionsbedingungen, Isolation und NMR Analytik siehe unter (\pm)-49.

Aus 200mg (S)-2-Bromoethyl 2-[(dodecyloxy)methyl]-4-oxopentyl-methyl-phosphat [(S)-48] wurden 109mg (S)-(+)-49 erhalten (59% isolierte Ausbeute).

$[\alpha]_{20}^D = +1,9^\circ$ ($c = 0,40\text{g}/100\text{ml CHCl}_3$)

ES⁺ - Massenspektrum HPLC-MS: $(\text{MH}^+)^+ = 466,3292\text{D}$ $\Delta = 1,1$ ppm (berechnet: 466,3297D)

5.3.66 (R)-(-)-(2-[(Dodecyloxy) methyl]-4-oxopentyloxy) (oxo) [2-(1,1,1-trimethylammonio) ethoxy] phosphoranolat [(R)-(-)-49]

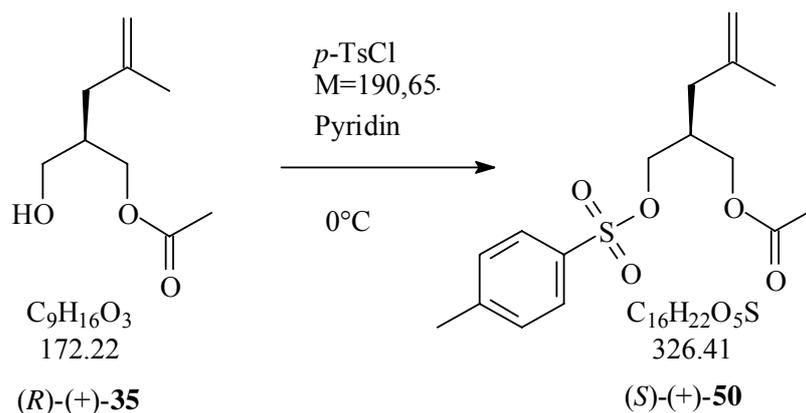


Reaktionsbedingungen, Isolation und NMR Analytik siehe unter (\pm)-48.

Aus 250 mg (*R*)-2-Bromethyl-2-[(dodecyloxy)methyl]-4-oxopentyl-methyl-phosphat [(*R*)-**48**] wurden 146mg (*R*)-(-)-**49** erhalten (63% isolierte Ausbeute).

$[\alpha]_{20}^D = -2,2^\circ$ ($c = 0,70\text{g}/100\text{ml CHCl}_3$)

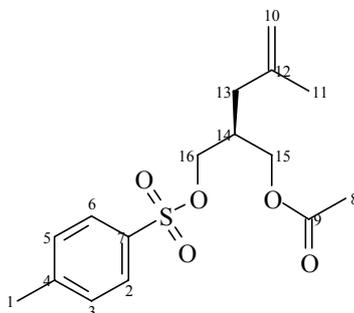
5.3.67 (2*S*)-(+)-4-Methyl-2-([(4-methylphenyl)sulfonyl]oxymethyl)-4-pentenyl-acetat [(*S*)-(+)-50**]**



1,8g (*2R*)-(Hydroxymethyl)-4-methyl-4-pentenyl-acetat [(*R*)-(+)-**35**] (10,5mmol) wurden in 20ml Pyridin gelöst und bei 0°C mit 2,0g *p*-TsCl (10,5mmol) versetzt. Die erhaltene Mischung wurde 48h bei dieser Temperatur weitergerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit ca. 40ml Ethylacetat versetzt und mit Wasser extrahiert. Danach wurde die organische Phase zweimal mit verd. H_2SO_4 ausgeschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde zur Reinigung über Kieselgel chromatographiert (Ethylacetat/ *n*- Hexan 1:2). Erhalten wurden 3,2g (*S*)-(+)-**50** (94% d.Th.).

DC: Ethylacetat /*n*- Hexan 1:2; R_f :0,3; Detektion: UV; Vanillin/ H_2SO_4

$[\alpha]_{20}^D = +9,8^\circ \pm 0,6^\circ$ ($c = 0,40\text{g}/100\text{ml}$) (20mg/5ml)

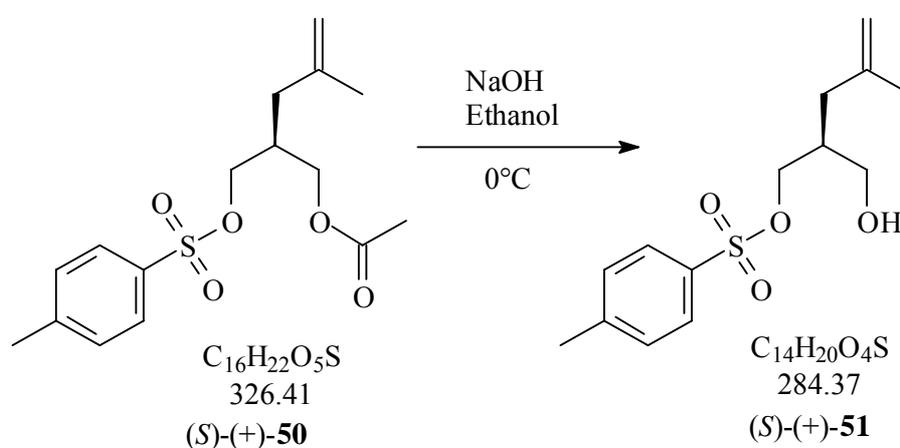


$^1\text{H-NMR}$ (400.13 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,66\text{ppm s}$, 3H an **C11**; $\delta = 1,94\text{ppm s}$, 3H an **C1**; $\delta = 2,03\text{ppm m}$, 2H an **C13**; $\delta = 2,20\text{ppm m}$, 1H an **C14**; $\delta = 2,44\text{ppm s}$, 3H an **C8**; $\delta = 3,88\text{ppm} - 4,05\text{ppm m}$, 4H an **C15+C16**; $\delta = 4,74\text{ppm, d}$ (2H) $^1J(\text{H,H}) = 28,5\text{Hz}$ an **C10**; $\delta = 7,34\text{ppm m}$, 2H an **C3+C5**; $\delta = 7,77\text{ppm m}$, 2H an **C2+C6**

^{13}C - NMR; DEPT; COSY $^1\text{H}^{13}\text{C}$ (100.625 MHz, CDCl_3) : $\delta = 20,56\text{ppm}$ **C8**; $\delta = 21,52\text{ppm}$ **C1**; $\delta = 21,90\text{ppm}$ **C11**; $\delta = 35,28\text{ppm}$ **C14**; $\delta = 36,06\text{ppm}$ **C13**; $\delta = 63,15\text{ppm}$ **C14**; $\delta = 69,36\text{ppm}$ **C14**; $\delta = 113,28\text{ppm}$ **C10**; $\delta = 127,88\text{ppm}$ **C2+C6**; ; $\delta = 129,77\text{ppm}$ **C3+C5**; $\delta = 132,87\text{ppm}$ **C7**; $\delta = 141,30\text{ppm}$ **C12**; $\delta = 144,78\text{ppm}$ **C4**; $\delta = 170,53\text{ppm}$ **C9**

5.3.68 (2S)(+)-2-(Hydroxymethyl)-4-methyl-4-pentenyl 4-methyl-1-benzenesulfonat

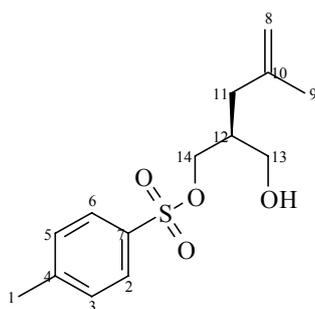
[(S)-(+)-51]



2g 4-Methyl-2-([(4-methylphenyl)sulfonyl]oxymethyl)-4-pentenyl-acetat [(S)-(+)-50]

(6,13mmol) wurden mit 1g NaOH in 50ml Ethanol für 12h bei 0°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 50 ml Wasser versetzt und 3x mit Ethylacetat extrahiert; die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde zur Reinigung über Kieselgel chromatographiert (*n*-Hexan/ Ethylacetat 3:7). Rf: 0,3. Erhalten wurden 1,6g (S)-(+)-51 als farblose Flüssigkeit (92% Ausbeute).

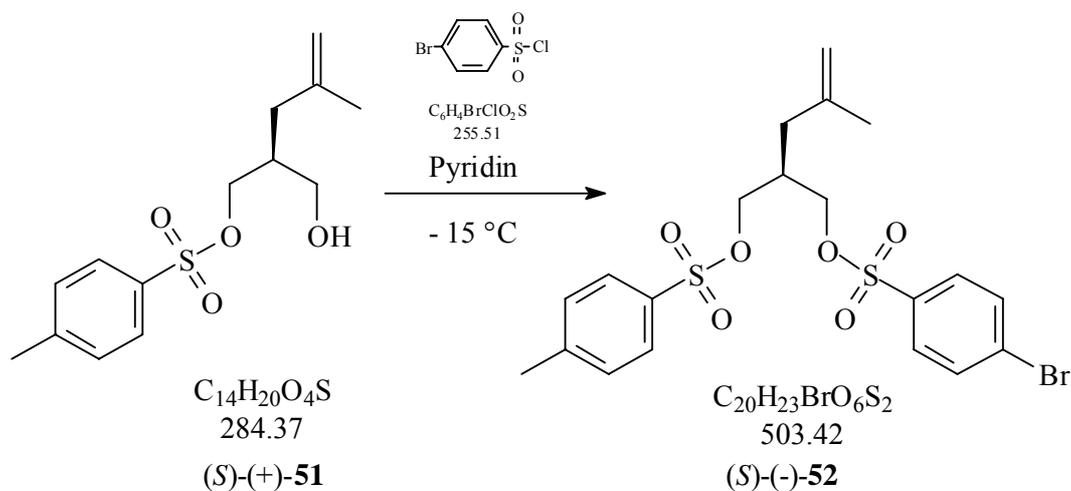
$[\alpha]_{20}^{\text{D}} = + 6,8 \pm 0,6^\circ$ ($c = 0,44\text{g}/100\text{ml}$ Ethanol, abs.) (22mg/5ml).



¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ = 1,62ppm s (3H) an **C9**; δ = 1,81ppm-2,12ppm m, (3H) an **C11+C12**; δ = 2,44ppm s, 3H an **C1**; δ = 3,56ppm -3,61ppm m (2H) an **C13**; δ = 4,03ppm- 4,10ppm m (2H) an **C14**; δ = 4,76ppm, d (2H) ¹J(H,H) = 27,98Hz an **C8**; δ = 7,36ppm m, 2H an **C3+C5**; δ = 7,79ppm m, 2H an **C2+C6**

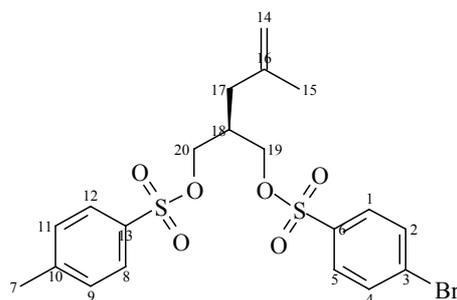
¹³C- NMR; DEPT; COSY¹H¹³C (100.625 MHz, CDCl₃): δ = 22,55ppm **C1**; δ = 22,10ppm **C9**; δ = 35,90ppm **C12**; δ = 38,25ppm **C11**; δ = 61,73ppm **C14**; δ = 70,03ppm **C13**; δ = 112,82ppm **C8**; δ = 127,93ppm **C2+C6**; δ = 129,83ppm **C3+C5**; δ = 132,96ppm **C7**; δ = 142,21ppm **C10**; δ = 144,81ppm **C4**

5.3.69 (2R)-(-)-2-([(4-Bromophenyl)sulfonyl]oxymethyl)-4-methyl-4-pentenyl-4-methyl-1-benzenesulfonate [(R)-(-)-52]



500mg (2S)- 2-(Hydroxymethyl)-4-methyl-4-pentenyl-4-methyl-1-benzolsulfonat [(S)-(+)-**41**] (1,76mmol) wurden in 10ml Pyridin gelöst und bei -15°C mit 897mg *p*-Bromobenzolsulfonsäuechlorid (3,52mmol) über Nacht gerührt. Zur Lösung wurden Eis gegeben und die Mischung 3x mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit 10%iger HCl – Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde zur Reinigung über Kieselgel chromatographiert (Hexan/ Ethylacetat 3:7; Rf: 0,3). Erhalten wurden 805mg (S)-(-)-**52** als farblose Kristalle (91% Ausbeute); Schmp. 62-63°C

Zur Aufreinigung wurde zusätzlich aus Ether/Hexan umkristallisiert.



$^1\text{H-NMR}$ (400.13 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,60\text{ppm}$ s, (3H) an **C15**; $\delta = 2,00\text{ppm}$ d, $2\text{H } ^3\text{J}(\text{H,H}) = 7,65\text{Hz}$ an **C17**; $\delta = 2,19\text{ppm}$ m, (1H) an **C18**; $\delta = 2,45\text{ppm}$ s, (3H) an **C7**; $\delta = 3,88 - 4,05\text{ppm}$ m (4H) an **C19+C20**; $\delta = 4,56$ und $4,73$ (2x s) (2H), an **C14**; ; $\delta = 7,34\text{ppm}$ m, (2H) an **C9+C11**; $\delta = 7,71\text{ppm}$ m, (6H) an **C12,C8,C1;C5;C4;C3**

$^{13}\text{C-NMR}$; DEPT; COSY $^1\text{H}^{13}\text{C}$ (100.625 MHz, CDCl_3): $\delta = 21,53\text{ppm}$ **C15**; $\delta = 21,77\text{ppm}$ **C7**; $\delta = 35,38\text{ppm}$ **C18**; $\delta = 35,68\text{ppm}$ **C17**; $\delta = 68,28\text{ppm}$ u. $68,93\text{ppm}$ **C19** und **C60**; $\delta = 113,71\text{ppm}$ **C14**; $\delta = 127,77\text{ppm}$ **C1+C5**; $\delta = 129,26\text{ppm}$ **C2+C4**; $\delta = 129,08\text{ppm}$ **C6**; $\delta = 129,86\text{ppm}$ **C9+C11**; $\delta = 132,47\text{ppm}$ **C13**; $\delta = 132,59\text{ppm}$ **C8+C12**; $\delta = 134,54\text{ppm}$ **C3**; $\delta = 140,53\text{ppm}$ **C16**; $\delta = 144,53\text{ppm}$ **C10**

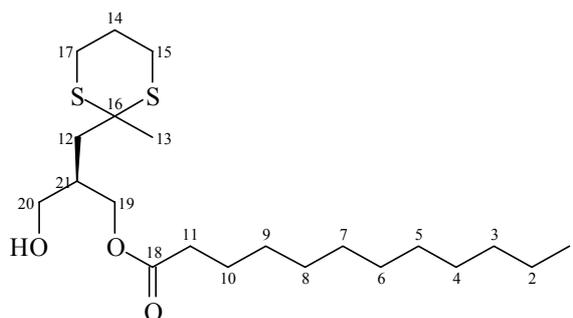
$[\alpha]_{20}^{\text{D}} = - 8,8 \pm 1,6^\circ$ ($c = 0,4\text{g}/100\text{ml}$) (20mg/5ml)

Röntgenstrukturdaten:

Crystal data and structure refinement.

dentification code	3999
Empirical formula	$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BrO}_6\text{S}_2$
Color	colorless
Formula weight	$503.41 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$
Temperature	100 K
Wavelength	0.71073 \AA
Crystal system	Triclinic
Space group	P1, (no. 1)

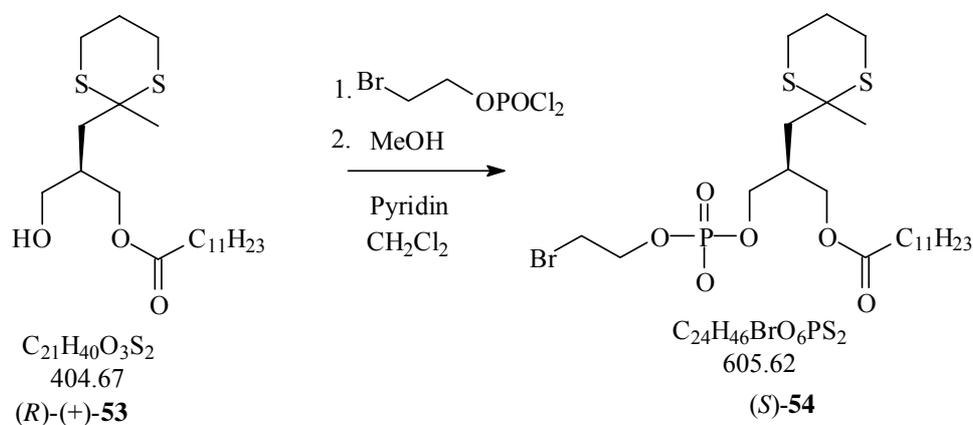
Unit cell dimensions	a = 9.59550(10) Å	a = 96.7120(10)°.
	b = 12.1253(2) Å	b = 93.0420(10)°.
	c = 18.5504(2) Å	g = 90.8200(10)°.
Volume	2140.04(5) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.562 Mg · m ⁻³	
Absorption coefficient	2.150 mm ⁻¹	
F(000)	1032 e	
Crystal size	0.27 x 0.21 x 0.16 mm ³	
q range for data collection	4.19 to 33.15°.	
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 14, -18 ≤ k ≤ 14, -28 ≤ l ≤ 28	
Reflections collected	25456	
Independent reflections	21135 [R _{int} = 0.0559]	
Reflections with I > 2s(I)	19468	
Completeness to q = 33.15°	99.1 %	
Absorption correction	Gaussian	
Max. and min. transmission	0.77 and 0.41	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	21135 / 3 / 1053	
Goodness-of-fit on F ²	1.090	
Final R indices [I > 2s(I)]	R ₁ = 0.0627	wR ² = 0.1627
R indices (all data)	R ₁ = 0.0708	wR ² = 0.1744
Absolute structure parameter	0.030(5)	
Largest diff. peak and hole	2.511 and -2.664 e · Å ⁻³	



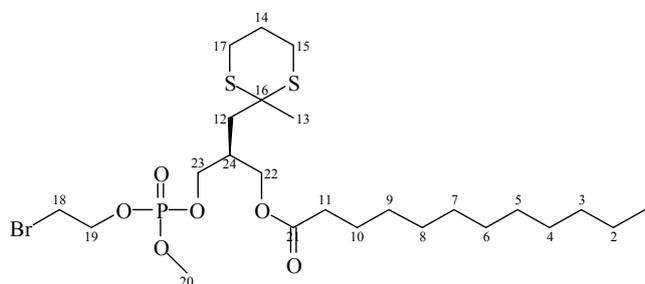
$^1\text{H-NMR}$; $\text{COSY}^1\text{H}^{13}\text{C}$; $\text{COSY}^1\text{H}^1\text{H}$ (400.13 MHz, CDCl_3) : $\delta = 0,85\text{ppm}$, t (3H) ($^3J_{\text{HH}} = 7,71\text{Hz}$) an **C1**; $\delta = 1,24\text{-}1,28\text{ppm}$, m, 16H an **C2-C9**; $\delta = 1,61\text{ppm}$, m (4H) an **C13 + C10**; $\delta = 1,84\text{ppm} - \delta = 1,95\text{ppm}$ m überlagert (4H) an **C14+ C12**; $\delta = 2,15\text{ppm}$, m (1H), an **C21**; $\delta = 2,30\text{ppm}$, t (2H), an **C11**; $\delta = 2,80\text{ppm}$, m (4H), an **C15+C17**; $\delta = 3,48\text{-}3,67\text{ppm}$, m (2H), an **C19**; $\delta = 4,11\text{-}4,26\text{ppm}$, m (2H), an **C20**

$^{13}\text{C-NMR}$; DEPT ; $\text{COSY}^1\text{H}^{13}\text{C}$ (100.625 MHz, CDCl_3) : $\delta = 13,97\text{ppm}$ **C1**; $\delta = 22,56\text{ppm}$ **C2**; $\delta = 24,86$ **C10**; $\delta = 24,90$ **C14**; $\delta = 26,54$ **C15+C17**; $\delta = 28,23$ **C13**; $\delta = 29,10\text{-}29,75\text{ppm}$ **C4-C8**; $\delta = 31,77\text{ppm}$ **C3**; $\delta = 33,08\text{ppm}$ **C11**; $\delta = 37,51\text{ppm}$ **C21**; $\delta = 38,96\text{ppm}$ **C12**; $\delta = 52,54\text{ppm}$ **C16**; $\delta = 63,26\text{ppm}$ **C19**; $\delta = 64,97\text{ppm}$ **C20**; $\delta = 174,32\text{ppm}$ **C18**

5.3.71 (2S)-3-[(2-Bromoethoxy)(methoxy)phosphoryl]oxy-2-[(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl] propyl laurat [(S)-54]



600mg (1,5mmol) (*R*)-3-Hydroxy-2-[(2-Methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]propyl-laurat [(*R*)-(+)-**53**] wurden in 5 ml trockenem CH₂Cl₂ gelöst und die Lösung mit 1 ml Pyridin versetzt. Anschließend wurden 500µl (3,2mmol) Phosphorsäure-2-bromethylester-dichlorid (**24**) (d=1,78g/ml) zugegeben und 2h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde langsam unter Eiskühlung 1 ml absolutes Methanol zugesetzt und weitere 2h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Reaktionslösung wurde danach Wasser zugegeben und anschließend weitere 3x mit 0,1N HCl- Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel chromatographiert (Ethylacetat/ Hexan 1:1). Erhalten wurden 550mg (*S*)-**54** als farblose, viskose Flüssigkeit (61% isolierte Ausbeute).

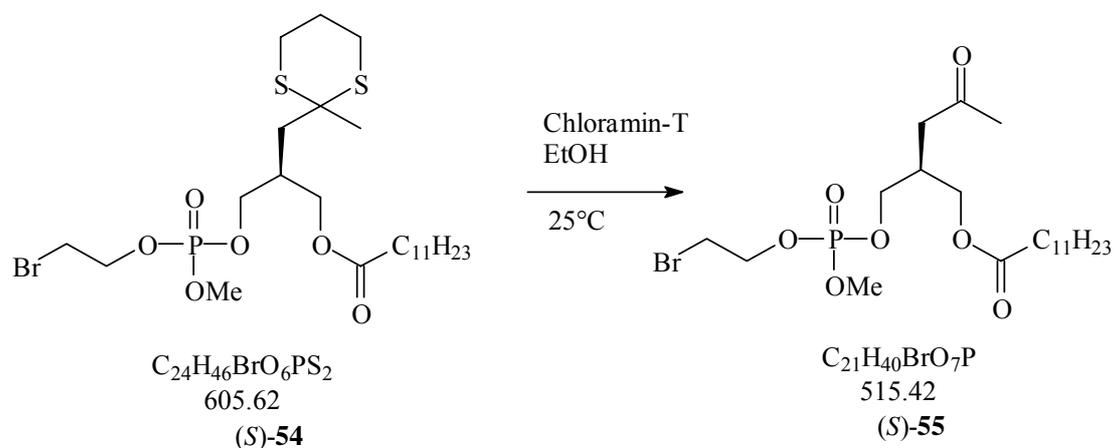


¹H-NMR; COSY¹H¹³C; COSY¹H¹H (400.13 MHz, CDCl₃) : δ = 0,86 ppm, t (3H) (³J_(HH) = 7,55Hz) an **C1**; δ = 1,24-1,28 ppm, m, 16H an **C2-C9**; δ = 1,59 ppm, m (5H), an **C10+C13** überlagert; δ = 1,77ppm bis δ = 1,99ppm m überlagert (4H) an **C12+ C14**; δ = 2,26ppm, m (3H), an **C11+C24** überlagert; δ = 2,75ppm, m (4H), an **C15+C17**; δ = 3,48 t (6,15Hz) (2H), an **C18**; δ = 3,74 ppm, d, ³J_(H,P) = 11,25Hz (3H) an **C20**; δ = 4,09 ppm, m (4H) an **C22 + C23**; δ = 3,74 ppm, ps. q (2H) an **C19**

¹³C- NMR; DEPT; COSY¹H¹³C (100,625 MHz, CDCl₃) : δ = 13,90ppm **C1**; δ = 22,51ppm **C2**; δ = 24,77ppm **C10**; δ = 24,78ppm **C14**; δ = 26,51 **C15+C17**; δ = 28,28ppm **C13**; δ = 28,97 - 29,97ppm **C4-C8**; δ = 31,74ppm **C3**; δ = 34,09pm **C11**; δ = 35,58pm + δ = 35,65pm **C24**; δ = 38,50ppm **C12**; δ = 54,12ppm **C16**; δ = 54,43ppm + δ = 54,50pm **C20**; δ = 63,95ppm **C22**; δ = 66,70ppm + δ = 66,76pm **C19**; δ = 68,18ppm + δ = 68,25pm **C23**; δ = 173,50ppm **C25**

³¹P-NMR (161.975 MHz, CDCl₃), PH-COSY : δ = 0,869ppm + 0,855ppm

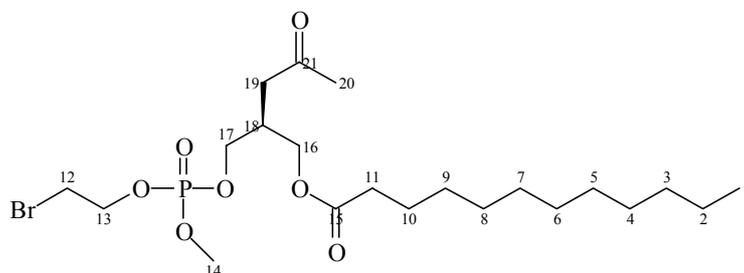
5.3.72 (2S)-2-([(2-Bromoethoxy)(methoxy)phosphoryl]oxymethyl)-4-oxopentyl laurat [(S)-55]



300mg (2S)-3-[(2-Bromoethoxy)(methoxy)phosphoryl]oxy-2-[(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)methyl] propyl laurat [(S)-54] wurden in 5 ml Ethanol gelöst und mit 200mg Chloramin-T 8h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel abdestilliert und das Rohprodukt über Kieselgel chromatographiert (Ethylacetat).

Erhalten wurden 201mg (S)-55 als farblose viskose Flüssigkeit (79% isolierte Ausbeute).

DC: $R_f = 0,4$; Detektion Vanillin/ Schwefelsäure

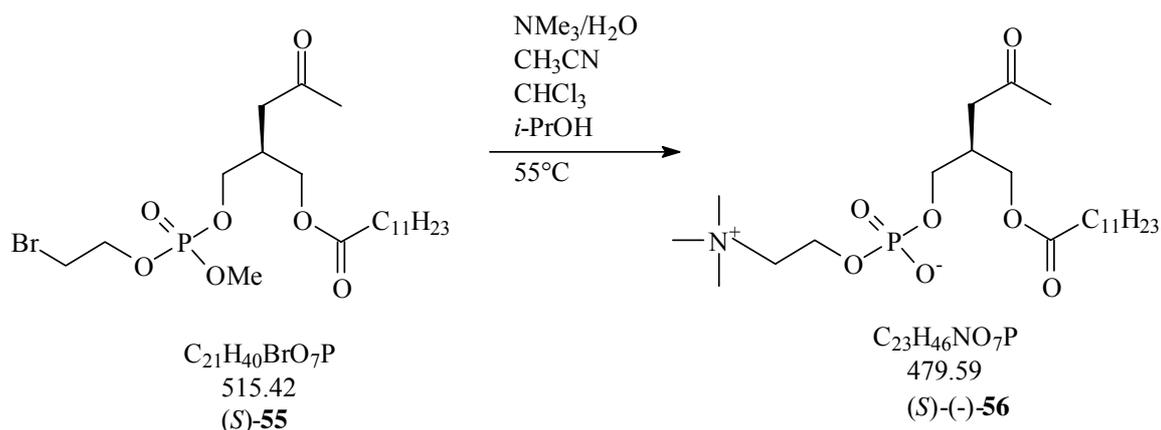


$^1\text{H-NMR}$; $\text{COSY}^1\text{H}^{13}\text{C}$; $\text{COSY}^1\text{H}^1\text{H}$ (400.13 MHz, CDCl_3) : $\delta = 0,86$ ppm, t (3H) ($^3J_{(\text{HH})} = 7,52\text{Hz}$) an **C1**; $\delta = 1,24\text{-}1,28$ ppm, m, 16H an **C2-C9**; $\delta = 1,57$ ppm, m (2H), an **C10**; $\delta = 2,12$ ppm, s (3H) an **C20**; $\delta = 2,41$ ppm, t (7,53Hz) (2H), an **C11**; $\delta = 2,50$ ppm, dd ($^1J_{(\text{HH})} = 19,65\text{Hz}$; $^3J_{(\text{HH})} = 6,44\text{Hz}$) (2H), an **C19**; $\delta = 2,63$ ppm, m (1H), an **C18**; $\delta = 3,48$ t (6,11Hz) (2H), an **C12**; $\delta = 3,77$ ppm, d 11,19Hz (3H) an **C14**; $\delta = 4,07$ ppm, m (4H) an **C16 + C17**; $\delta = 4,30$ ppm, ps. q (2H) an **C12**

$^{13}\text{C-NMR}$; DEPT; $\text{COSY}^1\text{H}^{13}\text{C}$ (100.625 MHz, CDCl_3) : $\delta = 14,02$ ppm **C1**; $\delta = 22,53$ ppm **C2**; $\delta = 23,72$ **C20**; $\delta = 24,85$ **C10**; $\delta = 29,24 - 29,97$ ppm **C4-C9**; $\delta = 30,41$ ppm **C20**; $\delta = 31,80$ ppm **C3**; $\delta = 34,15$ pm **C11**; $\delta = 34,20$ pm + $\delta = 34,17$ pm **C18**; $\delta =$

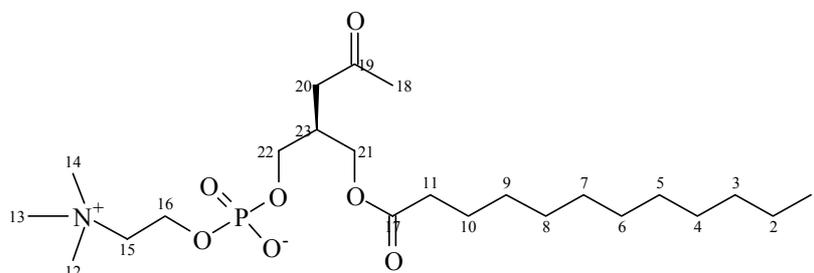
41,36ppm **C19**; $\delta = 54,50\text{ppm} + \delta = 54,56\text{ppm}$ **C14**; $\delta = 63,34\text{ppm}$ **C16**; $\delta = 66,82\text{ ppm} + \delta = 66,88\text{ppm}$ **C13**; $\delta = 67,34\text{ppm} + \delta = 67,40\text{ppm}$ **C17**; $\delta = 173,67\text{ppm}$ **C15**; $\delta = 206,52\text{ppm}$ **C21**

5.3.73 ((2*S*)-(-)-2-[(Dodecanoyloxy)methyl]-4-oxopentyloxy)(oxo)[2-(1,1,1-trimethylammonio)ethoxy]phosphoranolat [(*S*)-(-)-**56**]



150mg (2*S*)-2-([(2-Bromoethoxy)(methoxy)phosphoryl]oxymethyl)-4-oxopentyl-laurat [(*S*)-**55**] wurden bei 55°C in 5ml einer Lösung aus Acetonitril, Isopropanol, Chloroform und einer 25%igen- Trimethylaminlösung im Volumenverhältnis 2:2:1:5 ca. 3h in einem geschlossenen Einhalskolben gerührt. Danach wurden im Ölpumpenvakuum alle flüchtigen Bestandteile entfernt. Anschließende Kieselgelchromatographie (MeOH/ 25% NH₃-Lsg 9:1) brachte 97mg (*S*)-(-)-**56** als beige Substanz (70 % isolierte Ausbeute).

$[\alpha]_{20}^{\text{D}} = -4,8 \pm 0,6^\circ$ ($c = 0,90\text{g}/100\text{ml CH}_2\text{Cl}_2$) (45mg/5ml)



¹H-NMR; COSY¹H¹³C; COSY¹H¹H (400.13 MHz, CDCl₃) : $\delta = 0,83\text{ ppm}$, t (6H) (³J_(HH) = 7,50Hz) an **C1**; $\delta = 1,27\text{ ppm}$, m, 16H an **C2-C9**; $\delta = 1,51\text{ ppm}$, m (2H), an **C10**; $\delta = 2,13\text{ppm}$, s (3H), an **C18**; $\delta = 2,24\text{ppm}$, t (7,60Hz) (2H) an **C1**; $\delta = 2,46\text{ppm}$, m (2H), an

C20 überlagert mit $\delta = 2,49\text{ppm}$, m (1H), an **C23**; $\delta = 3,32\text{ ppm}$ s (9H), an **C12,13,14**; $\delta = 3,65 - 3,82\text{ppm}$, m überlagert (4H) an **C22** und **C15**; $\delta = 3,91\text{ppm}$ m (1H) und $\delta = 4,15\text{ppm}$ m (1H) an **C21**; $\delta = 4,24\text{ ppm}$ m (2H) an **C16**

^{13}C -NMR; DEPT; COSY $^1\text{H}^{13}\text{C}$ (100.625 MHz, CDCl_3) : $\delta = 14,02\text{ppm}$ **C1**; $\delta = 22,59\text{ppm}$ **C2**; $\delta = 24,87\text{ppm}$ **C10**; $\delta = 29,12 - 29,51\text{ppm}$ **C4-C9**; $\delta = 30,43\text{ppm}$ **C18**; $\delta = 31,78\text{ppm}$ **C3**; $\delta = 34,15\text{ppm}$ **C11**; $\delta = 34,97\text{ppm}$ und $35,05\text{ppm}$ **C23**; $\delta = 42,05\text{ppm}$ **C20**; $\delta = 54,23\text{ppm}$ **C12,C13,C14**; $\delta = 59,18\text{ppm} + 59,23\text{ppm}$ **C15**; $\delta = 64,36\text{ppm}$ **C21**; $\delta = 64,04\text{ ppm} + 65,05\text{pm}$ **C22**; $\delta = 66,26\text{ppm} + 66,29\text{pm}$ **C16**; $\delta = 173,69\text{ppm}$ **C17**; $\delta = 207,65\text{ppm}$ **C19**

^{31}P -NMR (161.975 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,398\text{ppm}$

6 Literatur

-
- ¹ *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, **1894**, 27, 2892, 3229.
- ² Jones JB, Sih CJ, Perlman; *Applications of Biochemical Systems In Organic Chemistry, Part I, Volume X*; **1976**; Wiley - Interscience
- ³ Chenault HK, Simon ES, Whitesides GM; *Biotechnol. Genetic Engin. Rev.*; **1988**; 6; 221
- ⁴ Martinek K, Semenov AN, Berezin IV; *Biochim. Biophys. Acta.*; **1981**; 76; 658.
- ⁵ *Enzyme Nomenclature 1992* [Academic Press, San Diego, California, ISBN 0-12-227164-5 (hardback), 0-12-227165-3 (paperback)] with Supplement 1 (1993), Supplement 2 (1994), Supplement 3 (1995), Supplement 4 (1997) and Supplement 5 (in *Eur. J. Biochem.* **1994**, **223**, 1-5; *Eur. J. Biochem.* **1995**, 232, 1-6; *Eur. J. Biochem.* **1996**, 237, 1-5; *Eur. J. Biochem.* **1997**, 250; 1-6, and *Eur. J. Biochem.* **1999**, 264, 610-650)
- ⁶ Segal IH; *Enzyme Kinetics*; **1975**; Wiley & Sons, New York
- ⁷ Fromm HJ; *Initial rate kinetics*; **1975**; Springer Verlag, Berlin
- ⁸ Cornish-Bowden A; *Fundamentals of Enzyme kinetic*; **1979**; Butterworths, London
- ⁹ Bisswanger H; *Enzymkinetik-Theorie und Methode*; **2000**; Wiley & Sons, Weinheim
- ¹⁰ Lasch J; *Enzymkinetik*; **1987**; Springer Verlag, Berlin;
- ¹¹ Gololobov MY; *Biotechnol. Bioeng.*; **1988**; 32; 866
- ¹² Bocola M; *Dissertation*; **2002**; Philipps Universität zu Marburg
- ¹³ Eibl H; *Angewandte Chemie*; **1984**; 4; 247-314
- ¹⁴ Stryer; *Biochemie*; **1990**; 296–304, 573–578, Heidelberg: Spektrum der Wissenschaft Verlagsges.
- ¹⁵ Alberts et al.; *Molekularbiologie der Zelle*; **1990**; 2. Aufl., S. 280–283, Weinheim: VCH Verlagsges.
- ¹⁶ *Eur. J. Biochem.*; **1977**; 79; 11–21
- ¹⁷ Wittcoff H; *The Phosphatides*; **1951**; pp. 99-115, Reinhold Publishing Corp. New York

-
- ¹⁸ Dennis EA; *The Enzymes*; **1983**; (Boyer PD, ed) 3rd Ed., Vol. 16, pp. 307353, Academic Press, New York
- ¹⁹ Verheij HM, Slotboom AJ, de Haas GH; *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*; **1981**; 91; 92-203
- ²⁰ Waite M; *The Phospholipases*; **1987**; Plenum Press, New York
- ²¹ Van den Bosch H, Aarsman AJ, De Jong, JGN, Arnoldussen E, Neys FW, Wassenaar PD; *J. Biol. Chem.*; **1989**; 264; 10008-10014
- ²² Leslie CC, Voelker DR, Channon JY, Wall MW, Zelarney PT; *Biochim. Biophys. Acta*; **1988**; 963; 476-492
- ²³ Sharp JD, White DL, Chiou XG, Goodson T, Gamboa GC, McClure D, Burgett S, Hoskins J, Skatrud PL, Sportsman JR, Becker GW, Kang LH, Roberts EF, Kramer RM; *J. Biol. Chem.*; **1991**; 266; 14850-14853
- ²⁴ Kramer RM, Roberts EF, Manetta J and Putnam JE; **1991**; *J. Biol. Chem.*; 286; 5268-5272
- ²⁵ Yu L, Dennis EA; *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*; **1991**; 68; 9325-9329
- ²⁶ Corey EJ, Weinshenker NM, Schaaf TK, Huber W; *J. Am. Chem. Soc.*; **1969**; 91; 5675
- ²⁷ Stork G, Raucher SJ; *J. Am. Chem. Soc.*; **1976**; 98; 1583
- ²⁸ Stork G, Takahashi T, Kawamoto I, Suzuki T; *J. Am. Chem. Soc.*; **1979**; 100; 8272
- ²⁹ Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J et al.; *Crit Care Med.*; **2001**; 29; 7; 13303-1310
- ³⁰ Dands KE, Bates DW, Lancken PN; *JAMA*; **1997**; 278; 3; 234-240
- ³¹ Schmid A, Burchardi H, Clouth J et al.; *Eur. J. Health Econom.*; **2002**; 3; 77-82
- ³² Kavalovich K, De Angelis RA, Li W; *Hepatology*; **2000**; 31; 1; 149-159
- ³³ Berridge MJ, Irvine RF; *Nature*; **1989**; 41; 197-205
- ³⁴ Berridge MJ; *Nature*; **1993**; 361; 315-325
- ³⁵ Berridge MJ; *Ann. Rev. Biochem.*; **1987**; 56; 159-193
- ³⁶ Voet D, Voet JG; *Biochemie*; **1992**; S 1179; VCH- Weinheim- Deutschland

-
- ³⁷ Rhee SG, Suh PG, Ryu SH, Lee SY; *Science*; **1989**; 244; 546-550
- ³⁸ Dennis EA; *J. Biol. Chem.*; **1994**; 269; 13057-13060
- ³⁹ Sciorra VA, Morris AJ; *Mol. Biol. Cell*; **1999**; 10; 3863-3876
- ⁴⁰ Pettitt TR, Martin A, Horton T, Liossis C, Lord JM, Wakelam MJO; *J. Biol. Chem*; **1997**; 272; 17354-17359
- ⁴¹ Hodgkin MN, Clark JM, Rose S, Saqib K, Wakelam MJO; *Biochem. J.*; **1999**; 339, 87-93
- ⁴² Fukushima N, Ishii I, Contos JJA, Weiner JA, Chun, J.; *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*; **2001**; 41; 507-534
- ⁴³ Cuadrado A, Carnero A, Dolfi F, Jimenez B, Lacal JC; *Oncogene*; **1993**; 8, 2959-2968
- ⁴⁴ Hammond SM, Jenco JM, Nakashima S, Cadwallader K, Gu QM, Cook S, Nozawa Y, Prestwich GD, Frohman MA, Morris AJ; *J. Biol. Chem*; **1997**; 272, 3860-3868
- ⁴⁵ Colley WC, Sung TC, Roll R, Jenco J, Hammond SM, Altshuller Y, Bar-Sagi D, Morris AJ & Frohman MA; *Curr. Biol.*; **1997**; 7; 191-201
- ⁴⁶ Henson PM; *J. Exp. Med.*, **1970**; 131; 287-304
- ⁴⁷ Siraganian RP, Osler AG; *J. Immunol.*; **1971**; 106; 1244-1251
- ⁴⁸ Benviste J, Henson PM, Concane CG; *J. Exp. Med.*; **1972**; 136; 1356-1377
- ⁴⁹ Demopoulos CA, Pinckard RN, Hanahan DJ; *J. Biol. Chem*; **1979**; 254; 9355-9358
- ⁵⁰ Hanahan, DJ, Demopoulos CA, Liehr J, Pinckard RN; *J. Biol. Chem*; **1980**; 255; 5514-5516
- ⁵¹ Review: Hanahan DJ; *Annu. Rev. Biochem.*; **1986**; 55; 183-509
- ⁵² Benveniste J in: Karnovsky ML, Leaf A, Bolis LC; *Biological Membranes*; **1988**; Liss AR, New York, pp. 43-85
- ⁵³ Review: Chao W, Olson MS; *Biochemical Journal*; **1993**; 292; 617-629
- ⁵⁴ Review: Izzo AA; *J. Pharm. Pharmacol.*; **1996**; 48; 1103-1111
- ⁵⁵ Terashita Z, Imura Y, Nishikawa K, Sumida S; *Eur. J. Pharmacol.*; **1985**; 109; 257-261
- ⁵⁶ Billah M.M., Bryant R., Siegel M.I.; *J Biol. Chem.*; **1985**; 260; 6899-6906

-
- ⁵⁷ Morley J; *Textbook of Immunopharmacology*; Chapter XVI; Blackwell Scientific Publications; Oxford; pp-186-195; **1984**
- ⁵⁸ Snyder F; *Proc. Exp. Biol. Med.*; **1989**; *190*; 125-135
- ⁵⁹ Hwang SB; *J. Lipid Mediators*; **1990**; *2*; 123-158
- ⁶⁰ Snyder F; *Med. Res. Rev.*; **1985**; *5*; 107-140
- ⁶¹ Prescott SM, Zimmerman GA, McIntyre TM; *J. Biol. Chem.*; **1990**; *265*; 17381-17384
- ⁶² Snyder F; *Am. J. Physiol.*; **1990**; *259*; c697-c708
- ⁶³ Braquet P, Touqui L, Shen TY, Vargafing BB; *Pharmacol. Rev.*; **1987**; *39*; 97-145
- ⁶⁴ Nishizuka Y; *Nature*; **1984**; *308*; 693-698
- ⁶⁵ Nishizuka Y; *Science*; **1986**; *233*; 305-312
- ⁶⁶ Berridge MJ; *Biochem. J.*; **1984**; *220*; 345-360
- ⁶⁷ Berridge MJ, Irvine, RF; *Nature*; **1984**; *312*; 315-321
- ⁶⁸ Levitzki A; *Eur. J. Biochem*; **1994**; *226*; 1-13
- ⁶⁹ Runge MH, Andreesen R, Pfeider A, Munder PG; *J. Natl. Cancer Inst.*; **1980**; *64*; 1301-1306
- ⁷⁰ Mayhew E, Ahmad I, Bhatia S, Dause R, Filep J, Janoff AS, Kaisheva E, Perkins WR, Zha Y, Franklin JC; *Biochim. Biophys. Acta*; **1997**; *1329*; 139-148
- ⁷¹ Peters AC, Ahmad I, Janoff AS, Pushkareva MY, Mayhew E; *Lipids*; **1997**; *32*; *10*; 1045-1054
- ⁷² Boggs KP, Rock, CO, Jackowski S; *J. Biol. Chem.*; **1995**; *270*; 11612-11618
- ⁷³ Diomede L, Colotta F, Piovani B, Re F, Medest EJ, Salmona M; *Int. J. Cancer*; **1993** *53*; 124-130
- ⁷⁴ Houlihan WJ, Lohmeyer M, Workman P, Cheon SH; *Med. Res. Rev.*; **1995**; *15*; 157-223
- ⁷⁵ Brachwitz H, Vollgraf C; *Pharmac. Ther.*; **1995**; *66*; 39-82
- ⁷⁶ Van Blitterswijk WJ; Hilkmann H; Storme GA; *Lipids*; **1987**; *22*; 820-823

-
- ⁷⁷ Montrucchio G, Sapino A, Bussolati B, Ghisolfi G, Rizea-Savu S, Silvestro L, Lupia E, Camussi G; *Am. J. Pathol.*; **1998**; 135; 5; 1589-1596
- ⁷⁸ Powis G; *Tumori*; **1994**; 80; 69-87
- ⁷⁹ Mollinedo F, Fernandez-Luna JL, Gajate C, Martin-Martin B, Benito A, Martinez Dalmau R, Modolell M; *Cancer Research*; **1997**; 57; 1320-1328
- ⁸⁰ Herrmann DBJ, Bicker U.; *Drugs Future*; **1988**; 13,543-554
- ⁸¹ Herrmann DBJ, Pahlke W, Opitz HG, Bicker U; *Cancer Treatment Rev*; **1990**; 17; 247-252
- ⁸² Herrmann DBJ, Opitz HG, Munder PG; *Lipids*; **1991**; 26; 1431-1436
- ⁸³ Herrmann DBJ, Neumann HA; Heim AE, Berdel WE, Fromm M, Andereesen R, Queisser W, Boerner D, Sterz R, Besenfelder E, Bicker U; *Contrib. Oncol.*; **1989**; 37; 236-247
- ⁸⁴ Giantonio BJ, Derry C, McAleer C, McPhillips JJ, O'Dwyer PJ; *CLINICAL CANCER RESEARCH*; **2004**; 10; 4; 1282-1288
- ⁸⁵ Reddy KC, Byun HS, Bittman R; *Tetrahedron Lett.*; **1994**; 35; 17; 2679-2682
- ⁸⁶ Reddy KC, Byun HS, Bittman R, Samadder P, Arthur G; *J. Med. Chem.*; **1997**; 40; 1391-1395
- ⁸⁷ Dijkstra BW, Kalk KH, Hol WGJ., Drenth J; *Biol.*; **1981**; 147; 97
- ⁸⁸ Golec JMC, Hedgecock CJR, Kennewell PD, *Tetrahedron Lett.* **1992**; 33; 4; 547
- ⁸⁹ Andersch P, Jakob B, Schiefer R, Schneider MP, in: *Molecular Mechanisms of Signalling and Membrane Transport*, Edited by Wirtz KWA., Springer-Verlag Berlin Heidelberg **1997**
- ⁹⁰ Andersch P, Jakob B, Haase B, Schneider M, *Indian J. Chem.* **1997**; 36B; 981
- ⁹¹ Andersch P, *Dissertation*, Bergische Universität-GH-Wuppertal **1995**
- ⁹² Brückner R; *Reaktionsmechanismen 2. Auflage*; **2003**; 760 ff.
- ⁹³ Shing TKM, Tam EKW, Tai VWF, Chung IHF, Chung J; *Eur. J. Chem*; **1996**; 2; 50
- ⁹⁴ Shing TKM, Tam EKW; *Tetrahedron Lett.*; **1999**; 40; 2179
- ⁹⁵ Corey EJ, Seebach D; *Angew. Chemie*; **1965**; 77; 1134

-
- ⁹⁶ Corey EJ, Seebach D; *Angew. Chemie Int. Ed.*; **1965**; 4; 1075
- ⁹⁷ Seebach D; Corey EJ; Beck AK; *Chem. Ber.*; **1974**; 107; 367
- ⁹⁸ Skarzewski J; *Tetrahedron*; **1989**; 45; 14; 4593-4598
- ⁹⁹ Berger M, Jakob B, Schneider MP; *Bioorganic & Medicinal Chemistry*; **1994**; 2; 7; 573-588
- ¹⁰⁰ Ishihara J; Yamamoto Y; Kanoh N; Murai A; *Tetrahedron Lett.*; **1999**; 40; 23; 4387-4390
- ¹⁰¹ Melnick M, Reich SH, Lewis KK, Mitchell LJ, Nguyen D, Trippe AJ, Dawson H, Davies JF, Appelt K, Wu BW, Musick L, Gehlhaar DK, Webber S, Shetty B, Kosa M, Kahil D, Andrada D; *J. Med. Chem.*; **1996**; 39; 2795-2811
- ¹⁰² Bigley DB; Clarke MJ; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*; **1982**, 1, 1-13 und darin enthaltene Zitate
- ¹⁰³ Krapcho AP; *Synthesis*; **1982**; 805-822, 893-914
- ¹⁰⁴ McMurry; *Org. React.*; **1976**; 24; 187-224
- ¹⁰⁵ Micovic VM; Mihailovic M; *J. Org. Chem.*; **1953**; 18; 1190
- ¹⁰⁶ Dubois J, Foures C, Bory S, Falcou S, Gaudry M, Marquet A; *Tetrahedron*; **1991**; 47; 6; 1001-1012
- ¹⁰⁷ Marshall JA, Belletire; *Tetrahedron Lett.*; **1971**; 871
- ¹⁰⁸ Fernandes AF, Kumar P; *Eur. J. Org. Chem.*; **2000**; 3447-3449
- ¹⁰⁹ He L, Byun HS, Bittmann R; *J. Org. Chem.*; **2000**; 65; 7618-7626
- ¹¹⁰ Seebach D, Corey EJ; *J. Org. Chem.*; **1975**; 40; 2; 231ff.
- ¹¹¹ Mukhopadhyay T, Seebach D; *Helv. Chim. Acta*; **1982**; 65; 39; 385-391
- ¹¹² Gilkerson WR, Jackson MD; *J. Am. Chem. Soc.*; **1979**; 101; 4096
- ¹¹³ Angyal SJ; Beveridge RJ; *Carbohydrate Res.*; **1978**; 65; 229
- ¹¹⁴ Hesse M, Meier H, Zeeh B; *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 4. Aufl.; **1991**; Georg Thieme Verlag Stuttgart – New York

-
- ¹¹⁵ Ader U, Andersch P, Berger M, Goergens U, Haase B, Hermann J, Laumen K, Seemayer R, Waldinger C, Schneider MP; *METHODS IN ENZYMOLOGY* ; **1997**; 286; 351-386
- ¹¹⁶ Andersch P, Berger M, Hermann J, Laumen K, Lobell M, Seemayer R, Waldinger C, Schneider MP; *METHODS IN ENZYMOLOGY*; **1997**; 286: 406-443
- ¹¹⁷ Dissertation Jakob B; **1999**; Bergische Universität GH Wuppertal
- ¹¹⁸ Dissertation Berger M; **1993**; Bergische Universität GH Wuppertal
- ¹¹⁹ Schneider MP, Laumen K, Berger M; *US Patent No: 5,508,182*; **1996**
- ¹²⁰ Oae et al.; *Tetrahedron*; **1964**; 20; 437,440
- ¹²¹ Kawamoto F.; Tanaka Y; Honma Y; *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*; **1978**; 78.127.410; **1979**;
CA90 121031
- ¹²² Lobell M.; Dissertation; **1993**; Bergische Universität GH Wuppertal
- ¹²³ Kim Ui T, Bhatia S K, Hajdu J., *Tetrahedron Lett.*; **1991**; 32; 45; 6521
- ¹²⁴ Dijkman R, Dekker N, de Haas GH ; *Biochim. Biophys. Acta*; **1990**; 1043 ; 67
- ¹²⁵ Erukulla RK, Byun HS, Bittman R ; *Tetrahedron Lett.* ; **1994** ; 35; 32 ; 5783
- ¹²⁶ Lindh I, Stawiski J, *J. Org. Chem.*; **1989**; 54; 1338
- ¹²⁷ Yu L, Deems RA, Hajdu J, Dennis EA; *J. Biol. Chem.*; **1990**; 265; 2657
- ¹²⁸ Alcaraz ML, Peng L, Klotz P, Goeldner M; *J. Org. Chem.*; **1996**; 61; 192
- ¹²⁹ Hansen WJ, Murari R, Wedmid Y, Baumann WJ; *Lipids*; **1982**; **17**; 453
- ¹³⁰ Ukawa K et al. ; *Chem. Pharm. Bull.*; **1989**; 37; 1249
- ¹³¹ Eibl H, Woolley P; *Chem. Phys. Lipids*; **1988**; 47; 63
- ¹³² Woolley P, Eibl H; *Chem. Phys. Lipids*; **1988**; 47; 55
- ¹³³ Fujjata E, Nagao Y, Kaneko K; *Chem. Pharm. Bull.*; **1978**; 26; 3743
- ¹³⁴ Lipschutz BH, Moretti R, Crow R; *Tetrahedron Lett.*; **1989**; 30; 15
- ¹³⁵ Stütz P; Stadler PA; *Org. Synth.*; **1977**; 56; 8 - Collect. Vol. VI **1988** 109

-
- ¹³⁶ Reece CA, Rodin JO, Brownlee RG, Duncan WG, Silverstein RM; *Tetrahedron*, **1968**; 24; 4249
- ¹³⁷ Emerson DW, Wynberg H; *Tetrahedron Lett.*; **1971**; 3445
- ¹³⁸ MassLynx Software nach *Pure & Applied Chemistry*; **1991**; 63, 7, 975-990
- ¹³⁹ Nakamura N, Miyazaki H, Ohkawa N, Koike H, Sada T et al.; *Chem. Pharm. Bull.*; **1984**; 32; 6; 2452-2455
- ¹⁴⁰ Diplomarbeit Hartwig Peters; **1998**; Bergische Universität Wuppertal
- ¹⁴¹ Williamson W; *Justus Liebigs Ann. Chem.*; **1851**; 77; 37-49
- ¹⁴² Kalinowski HO, Grass G, Seebach D; *Chem. Ber.*; **1981**; 114; 477-487
- ¹⁴³ Corey EJ, Gras JL, Ulrich P; *Tetrahedron Lett.*; **1976**; 11; 809-812
- ¹⁴⁴ Lehmann U, Schlüter AD; *Eur. J. Org. Chem.*; **2000**; 20 3483-3488
- ¹⁴⁵ Nicolaou KC, Yue EW, La Greca S, Nadin A, Yang Z, Leresche JE, Tsuru T, Naniwa, De Riccardis F.; *Chem. Eur. J.*; **1995**; 1; 467
- ¹⁴⁶ Kim S, Park YH, Kee IS; *Tetrahedron Lett.*; **1991**; 32; 3099
- ¹⁴⁷ Sabitha G, Babu RS, Raikumar M, Srivdya R, Yadav JS; *Org. Lett.*; **2001**; 3; 8
- ¹⁴⁸ Evans D.A., Polniaszek R.P., DeVries K.M., Guinn D.E., Mathre D.J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**; 113; 7613
- ¹⁴⁹ Eliel EL, Wilen HW; *Stereochemistry Of Organic Compounds*; **1994**; Wiley Interscience
- ¹⁵⁰ Jork, Funk, Fischer, Wimmer; *Dünnschichtchromatographie* Band 1a; VCH Verlagsgesellschaft mbH; **1989**