

Jens Oldendorf

**Enantioselektive Synthese fluorierter
Dihydroceramide**

Analoga natürlicher Sphingolipide

2002

Organische Chemie

**Enantioselektive Synthese fluorierter
Dihydroceramide
Analoga natürlicher Sphingolipide**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften im Fachbereich Chemie und Pharmazie
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms Universität Münster

Jens Oldendorf
aus Norden

2002

Dekan:	Prof. Dr. W. Lange
Erster Gutachter:	Prof. Dr. G. Haufe
Zweiter Gutachter:	Prof. Dr. E.-U. Würthwein
Tage der mdl. Prüfungen:	25.03.02, 26.03.02 und 27.03.02
Tag der Promotion:	27.03.02

Der experimentelle Teil dieser Arbeit wurde in der Zeit von Februar 1999 bis Dezember 2001 am Organisch Chemischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster angefertigt.

Meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. G. Haufe, danke ich für die Überlassung des interessanten Themas, die zahlreichen anregenden fachlichen Diskussionen, die umfangreiche Freiheit beim wissenschaftlichen Arbeiten und das mir entgegengebrachte Vertrauen.

Adriane
und
meinen Eltern

Norden - Ostfriesland

Die Bezeichnung "Norden" wird im täglichen Sprachgebrauch stets als Himmelsrichtung verstanden. In der äußersten Nordwestecke der Bundesrepublik Deutschland liegt unmittelbar an der ostfriesischen Nordseeküste jedoch eine Stadt gleichen Namens, die Stadt Norden (unten rechts das Stadtwappen).

Fläche (Stand: 3/2002):	104,05 qkm
Einwohnerzahl:	27.758 Einwohner
Geografische Lage:	7° 12' östliche Länge, 53° 35' nördliche Breite
Nord-Süd Ausdehnung:	max. 21 km
West-Ost Ausdehnung:	max. 13 km
Höchste Erhebung:	ca. 9,5 m
Landkreis Aurich:	184.000 Einwohner
Wirtschaftsschwerpunkte:	Fremdenverkehr (Nordseebad Norden-Norddeich), Dienstleistungen, Maschinenbau, Metallverarbeitung, Baustoffe, Drucktechnik, Kühl- technik, Teeverarbeitung
Regierungsbezirk:	Weser-Ems (Sitz in Oldenburg)
Kfz-Kennzeichen:	AUR (Aurich)
Vorgelagerte Inseln:	Juist, Norderney
Ortsteile:	Bargebur (0,648 qkm), Tidofeld (0,468 qkm), Süderneuland I (6,055 qkm), Süderneuland II (4,547 qkm), Neuwesteel (15,068 qkm), Leybuchtpolder (10,253 qkm), Westermarsch I (19,424 qkm), Westermarsch II (11,687 qkm), Ostermarsch (13,135 qkm), Norddeich (10,429 qkm)



Das zentrale Bauwerk der Stadt ist die auf dem sechs Hektar großen baumbestandenen Marktplatz befindliche imposante **Ludgerikirche**, im Mittelalter aus rheinischem Tuff- und Backstein errichtet. Sie wurde nach dem Apostel der Friesen und Schutzheiligen des Norderlandes Liudger benannt. Das Langhaus als ältester Teil des heute größten mittelalterlichen Gotteshaus Ostfrieslands stammt bereits aus dem frühen 13. Jahrhundert. Das Querschiff in der heutigen Gestalt entstand 1445, nachdem ein vermutlich 1318 begonnener Vorgängerbau eingefallen war. Der dreischiffige Hochchor wurde vermutlich um 1455 fertiggestellt. An den beiden letzten Bauabschnitten war der Norder Häuptling und spätere ostfriesische Reichsgraf Ulrich I. Cirksena maßgeblich beteiligt.



Im Querschiff beeindruckt die 1712 eingeweihte barocke Kanzel; ihr reichhaltiger Figureschmuck erzählt die Heilsgeschichte. Die ältesten Sitzgelegenheiten sind der 1587 für den Magistrat errichtete Herrenboden und der 1596 gebaute Fürstenthron für das Haus Cirksena. Aus dem Jahre 1678 stammt das steinerne Grabdenkmal für Unico Manninga, den Lütetsburger Ahnherrn der Grafen und Fürsten zu Inn- und Knyphausen. Wahre Prachtstücke sind die sechs Messing-Kronleuchter, deren ältester von 1643 stammt. Zu den besonderen Kostbarkeiten im Hochchor zählen der Taufstein aus dem frühen 14. Jahrhundert, das gotische Chorgestühl, ein um 1500 aus Kalksandstein errichtetes Sakramentshaus sowie der Hochaltar. Mit der in der zweiten Hälfte des 17. Jahrhunderts von dem Hamburger Meister Arp Schnitger eingebauten Barock-Orgel besitzt die Kirche ein inzwischen international berühmtes Instrument von unschätzbarem Wert. Die Register mit ihren 3110 Pfeifen sind auf fünf verschiedene Werke verteilt. Die Klangfülle der zweitgrößten in Deutschland erhaltenen **Schnitger-Orgel** begeistert Experten und Liebhaber aus aller Welt. Die Kirche und die Orgel sind 1980 - 1985 gründlich restauriert worden.

Der freistehende **Glockenturm** mit einem Geläut aus drei Bronzeglocken geht auf das frühe 14. Jahrhundert zurück. Seit dem Ende des 16. Jahrhunderts war die Stadtwaage darin untergebracht. Im Erdgeschoß befindet sich seit dem Ende des 1. Weltkrieges eine Ehrenhalle für die Gefallenen. Viermal am Tag erklingt das 1992 eingerichtete Glockenspiel.

Chronik

- 2.500 bis 1.800 v. Chr.: Älteste Spuren der Besiedlung des Norderlandes aus der Steinzeit
8. Jahrhundert: Gründung vermutlich im 8. Jahrhundert als dörfliche Warfsiedlung; Jahrhundertelang Hauptort des westlichen Norderlandes; ursprünglich dem Bistum Münster, später dem Bistum Bremen zugeordnet; ältester Ortskern vermutlich die hochgelegene Westerstraße
- um 1235: Der älteste Teil der Ludgerikirche entsteht
21. April 1255: Erstmalige urkundliche Erwähnung anlässlich einer Zusammenkunft von Bevollmächtigten der Stadt Bremen mit Vertretern des Emsgaues und des Norderlandes wegen des Abschlusses eines Vertrages zur Wahrung des Friedens und zur Sicherung der Verkehrswege; die Klosteranlage, im östlich gelegenen Ortsteil Ekel beginnend und nordöstlich in das Marktareal einmündend, verband das im 12. Jahrhundert gegründete Benediktinerinnenkloster Marienthal mit dem Kernbereich Nordens um St. Ludgeri; die Marktanlage wird in der ersten Hälfte des 13. Jahrhunderts erstellt
- 1277: Schaffung eines Rechtsorgans, bestehend aus drei Richtern und einem Sprecher; mit dem Bau der Andreaskirche wird begonnen
- um 1370: Hafenstadt nach Einbruch der Leybucht; dadurch rascher Aufstieg zum bedeutendsten Ort der Region; der Hafen diente für Jahrhunderte als Umschlagplatz für eingeführte und auszuführende Waren
11. November 1491: Erste offizielle Nennung als "Stadt" neben Emden und Aurich in der Rolle der Emdener Goldschmiedezunft
19. Januar 1498: Das älteste Norder Stadtsiegel ist an der Urkunde "Grafschaft Rietberg Nr. 526" nachweisbar; Graf Edzard von Ostfriesland regelt in dieser Urkunde den Lebensunterhalt für seine Gemahlin im Falle seines Todes
- 1535: Erlaß der Verordnung "Instituta Nordana" durch die Grafen Enno II. und Johann: Aufzeichnungen zu landesherrlichen Verwaltungsvorschriften, zur Gerichtsbarkeit, dem Bürgerrecht sowie zum Markt- und Gewerbebereich
- 1744: Ostfriesland wird preußisch; Friedrich der Große erhält den Titel eines Fürsten von Ostfriesland; es folgt die wirtschaftliche Festigung Ostfrieslands, u.a. durch Fabrikgründungen und das Vorantreiben der Moorkultivierung
- 1806: Unter dem Einfluß Napoleons zunächst eine Besatzung von Holländern, 1810 von Franzosen; die von Napoleon veranlaßte Kontinentalsperre gegen England verleitet die Ostfriesen zu umfangreichen Schmuggeleien
- 1815 bis 1866: Ostfriesland gehört nach den Vereinbarungen des Wiener Kongresses zum Königreich Hannover, ab 1866 mit Hannover zusammen wieder zu Preußen
- 1882: Anschluß an das Eisenbahnnetz
- 1892: Ausbau der Strecke Norden-Norddeich
- 1895: 6794 Einwohner
- 1908: Neben der weit über Ostfriesland hinaus bekannten Geneverbrennerei Doornkaat mit einem jährlichen Ausstoß von rund 2 Millionen Liter Genever zählte die 1848 gegründete Norder Eisenhütte mit 200 Arbeitern und die Tabakmanufaktur Steinbömer & Lubinus vor dem 1. Weltkrieg zu den wichtigsten Arbeitgebern
- 1910: Die Einwohnerzahl beträgt 6893
- 1925: Eingemeindung der Sandbauerschaft; die Einwohnerzahl wächst auf 11.025
- 1929: Nach der Errichtung des Schöpfwerkes Neuwesteel ist Norden ohne direkte Verbindung zum Meer
- 1945: Eingliederung Ostfrieslands in das neugebildete Land Niedersachsen
- 1952: Eingemeindung von Tidofeld (vormals Teil der Gemeinde Lütetsburg)
- 1972: Im Rahmen der Gemeindereform werden die Gemeinden Bargebur, Süderneuland I, Süderneuland II, Neuwesteel, Leybucht polder, Westermarsch I, Westermarsch II, Norddeich (Lintelermarsch) und Ostermarsch als Ortsteile eingemeindet
- 1977: Der Landkreis Norden geht im Zuge der Gebiets- und Verwaltungsreform in den Landkreis Aurich auf

Teile der in dieser Arbeit beschriebenen Ergebnisse wurden bereits veröffentlicht:

a) Veröffentlichungen

"Synthesis of α,β -unsaturated, γ -fluorinated carboxylic esters"

J. Oldendorf, G. Haufe, *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 52-57

b) Posterbeiträge

"Synthesis of 4-Fluorosphinganine"

J. Oldendorf, G. Haufe, 13th European Symposium on Fluorine Chemistry, Bordeaux, France, July 15-20, **2001**

"Synthesis of precursors of stereoisomeric 4-Fluoroceramides"

J. Oldendorf, G. Haufe, Symposium des Sonderforschungsbereiches 424 "Molekulare Orientierung als Funktionskriterium in chemischen Systemen", Münster, 07.-09. November **2001**

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Fluor in der Natur.....	1
1.2	Fluorierte organische Verbindungen und ihre Bedeutung für die pharmazeutische Industrie	2
1.3	Sphingolipide	3
1.3.1	Klassifizierung und struktureller Aufbau der Sphingolipide	3
1.3.2	Eigenschaften und Funktionen der Sphingolipide	5
1.3.3	Biosynthese der Sphingolipide	6
1.3.4	Einflüsse auf die biologische Aktivität der Sphingolipide	8
1.3.4.1	Die <i>trans</i> -konfigurierte Δ^4 -Doppelbindung	8
1.3.4.2	Die simple Diastereochemie an C-2 und C-3	8
1.3.4.3	Fluorierte Ceramide	9
2	Aufgabenstellung	11
3	Allgemeiner Teil.....	13
3.1	Literatursynthesen zur Darstellung von Ceramiden und Dihydroceramiden	13
3.2	Synthesepanung	17
3.3	Bromfluorierung von Olefinen.....	20
3.3.1	Allgemeines.....	20
3.3.2	Mechanismus der Bromfluorierung.....	21
3.3.3	Darstellung von 1-Brom-2-fluoralkanen	22
3.4	Darstellung von 1-Acetoxy-2-fluoralkanen	24
3.5	Darstellung von β -Fluoralkoholen aus 1-Acetoxy-2-fluoralkanen	25
3.6	Darstellung von α -Fluoraldehyden durch SWERN-Oxidation	27
3.7	Darstellung von γ -Fluor- α,β -ungesättigten Carbonsäureestern durch HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion	30
3.8	Oxidation von Olefinen durch höherwertige Metalloxide zu Diolen	32
3.8.1	Historische Entwicklung und Allgemeines	32
3.8.2	Die Entwicklung unterschiedlicher Katalysatorenssysteme zur enantioselektiven Dihydroxylierung	34
3.8.3	Mechanismus der Dihydroxylierung mit $\text{OsO}_4/\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ im <i>tert</i> -Butanol/Wasser-Gemisch.....	36
3.8.4	Einfluß des Allylsubstituenten auf die Selektivität der Dihydroxylierung	38
3.8.5	Dihydroxylierung von (<i>E</i>)-4-Fluorooctadec-2-ensäureethylester.....	41
3.8.6	Dihydroxylierung von (<i>E</i>)-4,4-Difluorooctadec-2-ensäureethylester.....	45
3.9	Darstellung von 5-Alkyl-2-oxo-2 λ^4 (1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureestern (Cyclische Sulfite).....	46

3.9.1	Allgemeines.....	46
3.9.2	Darstellung cyclischer Sulfite.....	47
3.10	Darstellung von 5-Alkyl-2,2-dioxo-2 λ^6 (1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureestern (Cyclische Sulfate).....	51
3.10.1	Allgemeines.....	51
3.10.2	Darstellung cyclischer Sulfate.....	52
3.11	Selektive Darstellung von α -Azido- γ -fluor- β -hydroxycarbonsäureestern durch Ringöffnung cyclischer Sulfite bzw. Sulfate.....	54
3.11.1	Allgemeines.....	54
3.11.2	Mechanismus der Ringöffnung.....	55
3.11.3	Ringöffnung cyclischer Sulfite zu Azidohydrinen.....	57
3.11.4	Ringöffnung cyclischer Sulfate zu Azidohydrinen.....	62
3.11.5	Fazit der Darstellung der fluorierten Azidohydrine.....	65
3.12	Reduktion der Azidocarbonsäureester zur Darstellung von Dihydroceramiden.....	68
3.12.1	Versuche zur parallelen Reduktion der Azid- und Esterfunktion mit LiAlH ₄	68
3.12.2	Selektive Reduktion der Azidfunktion in Gegenwart der Esterfunktion durch STAUDINGER Reaktion.....	69
3.12.2.1	Allgemeines.....	69
3.12.2.2	Mechanismus der Reduktion.....	70
3.12.2.3	Selektive Darstellung von α -Amido- γ -fluor- β -hydroxycarbonsäureestern aus α -Azido- γ -fluor- β -hydroxycarbonsäureestern.....	70
3.12.3	Selektive Reduktion der Esterfunktion in Gegenwart der Amidfunktion.....	74
3.12.3.1	Reduktionsversuche mit Aluminium- und Lithiumreagenzien.....	74
3.12.3.2	Selektive Darstellung von β -Amido- δ -fluor- γ -hydroxyalkoholen (Dihydroceramiden) aus α -Amido- γ -fluor- β -hydroxycarbonsäureestern mit durch Methanol aktiviertem NaBH ₄	76
3.13	Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse.....	80
3.13.1	Derivatisierung der bishydroxylierten Carbonsäureester.....	80
3.13.2	Bestimmung des Enantiomerenüberschusses durch NMR-Shiftexperimente.....	82
3.13.2.1	Allgemeines und theoretischer Ansatz.....	82
3.13.2.2	Eigene Untersuchungen.....	84
3.14	Bestimmung der Absolutkonfiguration.....	91
3.15	Filmwaagemessungen zur Bestimmung der Oberflächenaktivität.....	97
3.15.1	Allgemeines, Meßanordnung und theoretischer Hintergrund.....	97
3.15.2	Druck/Flächen-Diagramme (Schubflächendiagramme).....	101
3.15.3	Gesamtergebnisse.....	116
4	Zusammenfassung und Ausblick.....	119
5	Experimenteller Teil.....	129
5.1	Allgemeine Hinweise.....	129

5.1.1	Meßgeräte und Methoden.....	129
5.1.2	Verwendete Chemikalien und Lösungsmittel.....	132
5.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV).....	132
5.2.1	Bromfluorierung von terminalen Alkenen: AAV 1.....	132
5.2.2	Brom-Acetataustausch an 1-Brom-2-fluoralkanen: AAV 2.....	133
5.2.3	Hydrolyse von 1-Acetoxy-2-fluoralkanen: AAV 3.....	133
5.2.4	Oxidation von β -Fluoralkoholen zu α -Fluoraldehyden nach SWERN: AAV 4.....	134
5.2.5	Darstellung von γ -Fluor- α,β -ungesättigten Carbonsäureestern aus α -Fluoraldehyden: AAV 6.....	134
5.2.6	Dihydroxylierung von γ -Fluor- α,β -ungesättigten Carbonsäureestern: AAV 7.....	135
5.2.6.1	Racemische Dihydroxylierung mit Kaliumpermanganat (AAV 7a).....	135
5.2.6.2	Enantioselektive Dihydroxylierung nach SHARPLESS (AAV 7b).....	135
5.2.7	Darstellung von 5-Alkyl-2-oxo- $2\lambda^4(1,3,2)$ dioxathiolan-4-carbonsäureestern (Cyclische Sulfite): AAV 8.....	136
5.2.8	Darstellung von 5-Alkyl-2,2-dioxo- $2\lambda^6(1,3,2)$ dioxathiolan-4-carbonsäureestern (Cyclische Sulfate): AAV 9.....	136
5.2.9	Selektive Darstellung von α -Azido- γ -fluor- β -hydroxycarbonsäureestern durch Ringöffnung cyclischer Sulfite bzw. Sulfate: AAV 10.....	137
5.2.9.1	Ringöffnung der cyclischen Sulfite: AAV 10a.....	137
5.2.9.2	Ringöffnung der cyclischen Sulfate: AAV 10b.....	138
5.2.10	Selektive Darstellung von α -Amido- γ -fluor- β -hydroxycarbonsäureestern aus α -Azido- γ -fluor- β -hydroxycarbonsäureestern: AAV 11.....	138
5.2.11	Selektive Darstellung von β -Amido- δ -fluor- γ -hydroxyalkoholen aus α -Amido- γ -fluor- β -hydroxycarbonsäureestern: AAV 12.....	138
5.3	Darstellung von 1-Brom-2-fluoralkanen.....	139
5.3.1	Darstellung von 1-Brom-2-fluorhexadecan (49a).....	139
5.3.2	Darstellung von 1-Brom-2,2-difluorhexadecan (49b).....	140
5.3.2.1	Darstellung von 2-Fluorhexadec-1-en (14b).....	140
5.3.2.2	Bromfluorierung von 2-Fluorhexadec-1-en (14b).....	142
5.4	Brom-Acetataustausch an 1-Brom-2-fluoralkanen.....	143
5.4.1	Darstellung von 1-Acetoxy-2-fluorhexadecan (47a).....	143
5.4.2	Darstellung von 1-Acetoxy-2,2-difluorhexadecan (47b).....	145
5.5	Hydrolyse von 1-Acetoxy-2-fluoralkanen.....	146
5.5.1	Darstellung von 2-Fluorhexadecan-1-ol (48a).....	146
5.5.2	Darstellung von 2,2-Difluorhexadecan-1-ol (48b).....	148
5.6	Oxidation von β -Fluoralkoholen zu α -Fluoraldehyden nach SWERN.....	149
5.6.1	Darstellung von 2-Fluorhexadecan-1-al (46a).....	149
5.6.2	Darstellung von 2,2-Difluorhexadecan-1-al (46b).....	150
5.7	Darstellung von γ -Fluor- α,β -ungesättigten Carbonsäureestern.....	151
5.7.1	Darstellung von (<i>E</i>)-4-Fluorooctadec-2-ensäureethylester (45a).....	151

5.7.2	Darstellung von (<i>E</i>)-4,4-Difluorooctadec-2-ensäureethylester (45b).....	153
5.8	Dihydroxylierung von γ -Fluor- α,β -ungesättigten Carbonsäureestern	154
5.8.1	Darstellung von <i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-Fluor-2,3-dihydroxyoctadecansäureethylester ((\pm)- (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 44a) und <i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-Fluor-2,3-dihydroxyoctadecansäureethylester ((\pm)- (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 44a).....	154
5.8.2	Darstellung von (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-Fluor-2,3-dihydroxyoctadecansäureethylester ((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 44a) und (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-Fluor-2,3-dihydroxyoctadecansäureethylester ((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 44a).....	156
5.8.3	Darstellung von (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-Fluor-2,3-dihydroxyoctadecansäureethylester ((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- 44a) und (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-Fluor-2,3-dihydroxyoctadecansäureethylester ((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)- 44a).....	157
5.9	Darstellung von (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-carbonsäure- ethylester ((4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)- 114) und (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2,2-dimethyl[1,3]dioxolan-4- carbonsäureethyl-ester ((4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)- 114)	158
5.10	Darstellung von 5-Alkyl-2-oxo-2 λ^4 (1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureestern (Cyclische Sulfite).....	160
5.10.1	Darstellung von <i>rel</i> -(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2-oxo-2 λ^4 (1,3,2)dioxathiolan-4- carbonsäureethylester ((\pm)-(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)- 43a) und <i>rel</i> -(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-5-(1-Fluorpenta-decyl)-2-oxo- 2 λ^4 (1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((\pm)-(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)- 43a)	160
5.10.2	Darstellung von (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2-oxo-2 λ^4 (1,3,2)dioxathiolan-4- carbonsäureethylester ((4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)- 43a) und (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2-oxo- 2 λ^4 (1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)- 43a)	163
5.10.3	Darstellung von (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2-oxo-2 λ^4 (1,3,2)dioxathiolan- 4-carbonsäureethylester ((4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)- 43a) und (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2-oxo- 2 λ^4 (1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)- 43a)	164
5.11	Darstellung von 5-Alkyl-2,2-dioxo-2 λ^6 (1,3,2)dioxathiolan-4-carbon-säureestern (Cyclische Sulfate)	165
5.11.1	Darstellung von <i>rel</i> -(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2,2-dioxo-2 λ^6 (1,3,2)dioxathiolan- 4-carbonsäureethylester ((\pm)-(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)- 42a) und <i>rel</i> -(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-5-(1-Fluor-pentadecyl)- 2,2-dioxo-2 λ^6 (1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((\pm)-(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)- 42a)	165
5.11.2	Darstellung von (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2,2-dioxo-2 λ^6 (1,3,2)dioxathiolan- 4-carbonsäureethylester ((4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)- 42a) und (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2,2-dioxo- 2 λ^6 (1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)- 42a)	167
5.11.3	Darstellung von (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2,2-dioxo-2 λ^6 (1,3,2)dioxathiolan- 4-carbonsäureethylester ((4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)- 42a) und (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-5-(1-Fluorpentadecyl)- 2,2-dioxo-2 λ^6 (1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)- 42a)	168
5.12	Selektive Darstellung von α -Azido- γ -fluor- β -hydroxycarbonsäureestern durch Ringöffnung cyclischer Sulfite bzw. Sulfate	169
5.12.1	Darstellung von <i>rel</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-Azido-4-fluor-3-hydroxyoctadecansäureethylester ((\pm)- (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 38a) und <i>rel</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2-Azido-4-fluor-3-hydroxyoctadecansäureethylester ((\pm)-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 38a) durch Ringöffnung der cyclischen Sulfate (\pm)-(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)- 42a und (\pm)-(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)- 42a	169

5.12.2	Darstellung von (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-Azido-4-fluor-3-hydroxyoctadecansäureethylester ((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-38a) und (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2-Azido-4-fluor-3-hydroxyoctadecansäureethylester ((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-38a) durch Ringöffnung der cyclischen Sulfate (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)- 42a und (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)- 42a	171
5.12.3	Darstellung von (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-Azido-4-fluor-3-hydroxyoctadecansäureethylester ((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-38a) und (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-Azido-4-fluor-3-hydroxyoctadecansäureethylester ((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-38a) durch Ringöffnung der cyclischen Sulfate (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)- 42a und (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)- 42a	172
5.13	Selektive Darstellung von α -Amido- γ -fluor- β -hydroxycarbonsäureestern aus α -Azido- γ -fluor- β -hydroxycarbonsäureestern	172
5.13.1	Darstellung von <i>rel</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-Fluor-3-hydroxy-2-(stearoylamido)octadecansäureethylester ((\pm)-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 40a) und <i>rel</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-Fluor-3-hydroxy-2-(stearoylamido)octadecansäureethylester ((\pm)-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 40a).....	172
5.13.2	Darstellung von (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-Fluor-3-hydroxy-2-(stearoylamido)octadecansäureethylester ((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 40a) und (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-Fluor-3-hydroxy-2-(stearoylamido)octadecansäureethylester ((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 40a).....	175
5.13.3	Darstellung von (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-Fluor-3-hydroxy-2-(stearoylamido)octadecansäureethylester ((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- 40a) und (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-Fluor-3-hydroxy-2-(stearoylamido)octadecansäureethylester ((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)- 40a).....	176
5.14	Selektive Darstellung von β -Amido- δ -fluor- γ -hydroxyalkoholen aus α -Azido- γ -fluor- β -hydroxycarbonsäureestern	178
5.14.1	Darstellung von <i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-Fluor-2-(stearoylamido)octadecan-1,3-diol ((\pm)-(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 11a).....	178
5.14.2	Darstellung von <i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-Fluor-2-(stearoylamido)octadecan-1,3-diol ((\pm)-(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 11a).....	179
5.14.3	Darstellung von (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-Fluor-2-(stearoylamido)octadecan-1,3-diol ((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 11a).....	180
5.14.4	Darstellung von (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-Fluor-2-(stearoylamido)octadecan-1,3-diol ((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 11a).....	181
5.14.5	Darstellung von (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-Fluor-2-(stearoylamido)octadecan-1,3-diol ((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- 11a).....	182
5.14.6	Darstellung von (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-Fluor-2-(stearoylamido)octadecan-1,3-diol ((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)- 11a).....	182
6	Anhang.....	185
6.1	Weiterführende Informationen zur Filmwaagemessung	185
6.2	Abbildungsverzeichnis.....	187
6.3	Tabellenverzeichnis	189
6.4	Diagrammverzeichnis	190
6.5	Abkürzungsverzeichnis.....	191
7	Literaturverzeichnis.....	195

1 Einleitung

1.1 Fluor in der Natur

Elementares Fluor wurde 1886 erstmals von dem französischen Chemiker HENRI MOISSAN (1852 - 1907) durch Elektrolyse von flüssigem Kaliumfluorid dargestellt, viele Jahre nach der Entdeckung der anderen Halogene Chlor (1774, SCHEELE), Iod (1812, COURTOIS) und Brom (1826, BALARD).¹ Diese Tatsache deutet bereits auf die besondere Stellung des Fluors im Vergleich zu anderen Elementen hin. Fluor ist eines der stärksten Oxidationsmittel und gilt als das Element mit der höchsten chemischen Reaktivität.² Es kommt daher fast ausschließlich anionisch gebunden als Fluorid vor. Vor allem die fluorhaltigen Mineralien Kryolith (Na_3AlF_6), Apatit [$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{F},\text{OH},\text{Cl},\frac{1}{2}\text{CO}_3)$] und der weit verbreitete Flußspat (CaF_2) besitzen in der Technik einen hohen Stellenwert. Während Fluorapatit ein wichtiges Ausgangsmaterial in der Phosphorherstellung ist, werden Kryolith und Flußspat bei der Schmelzelektrolyse von Aluminiumoxid zugesetzt, um den Schmelzpunkt zu erniedrigen bzw. die Leitfähigkeit zu erhöhen.³ Seinen Namen verdankt Fluor genau dieser Eigenschaft (fluo (lat.) = fließen, strömen), denn schon früher wurde CaF_2 bei der Verhüttung den Erzen als Flußmittel zugesetzt, um durch Bildung eines Eutektikums schon bei geringerer Temperatur das Metall freisetzen zu können.²

Auch im menschlichen Organismus kann Fluor fast überall nachgewiesen werden: Der Zahnschmelz (0.1 - 0.3 g/kg), das Dentin (0.2 - 0.7 g/kg), die Knochen (0.9 - 2.7 g/kg) und das Blut (0.18 mg/L) enthalten das meiste Fluor. In diesem Zusammenhang steht auch das medizinische Interesse an fluoridhaltigen Stoffen. Fluoridiertes Trinkwasser und Zahnpasta mit Fluoridzusatz verringern nachweislich die Häufigkeit von kariösen Erkrankungen,² und bei osteoporösen Beschwerden kann durch Applikation von fluoridhaltigen Präparaten die Festigkeit der Knochen durch Verkleinerung der Grenzfläche zwischen Mineralkristallen und Proteinmaterial deutlich erhöht werden.² Die therapeutische Breite dieser Pharmaka ist allerdings relativ gering. So führen Überdosen zu erhöhter Kariesbildung (Dentalfluorose) und Versprödung der Knochen (Osteosklerose).⁴

Über diese anorganischen Verbindungen hinaus sind auch wenige organische Fluorverbindungen als Naturstoffe bekannt, die meist starke Gifte sind. Als Beispiel sei hier Monofluoressigsäure genannt, aus der im menschlichen Organismus Monofluorcitrat gebildet

wird, das kompetitiv das Enzym Aconitase hemmt. Die damit verbundene Unterbrechung des Citronensäure-Cyclus verhindert den oxidativen Abbau von Nährstoffen in den Mitochondrien und blockiert somit die Energieproduktion der Zelle.⁵

1.2 Fluorierte organische Verbindungen und ihre Bedeutung für die pharmazeutische Industrie

Fluorierte organische Verbindungen spielten lange Zeit eine untergeordnete Rolle, sind sie doch in der Natur deutlich seltener anzutreffen als ihre anorganischen Pendanten.⁶ In den letzten Jahrzehnten – und der Trend ist ungebrochen – stieg jedoch das Interesse an Fluororganika merklich, insbesondere als bekannt wurde, daß diese neben verbesserten sogar völlig neuartige pharmakologische Wirkungen im Vergleich zu ihren nicht fluorierten Stammverbindungen erzielen können.^{7,8,9,10} So ist es nicht erstaunlich, daß im Jahr 2000 global bereits 18 % aller Pharmawirkstoffe mindestens eine C-F-Bindung enthielten.¹¹ Bekannte Beispiele hierfür sind das Antidepressivum Fluoxetine (Prozac[®]) (1), das Cancerostatikum Fluoruracil (2) oder das Antiphlogistikum Betamethason (3).

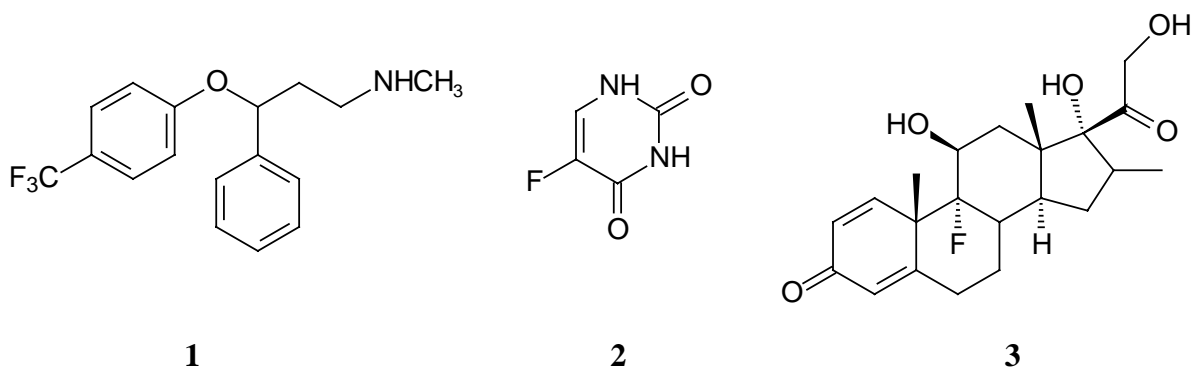


Abb. 1 Wichtige fluorierte Wirkstoffe aus der Pharmaindustrie

Diese vorteilhaften Effekte beruhen im wesentlichen auf zwei grundlegenden Tatsachen. Zum einen kommt es aufgrund der im Vergleich zur C-H- stärkeren C-F-Bindung (C-H: 412 kJ/mol, C-F: 484 kJ/mol)¹² zu einer verzögerten Metabolisierung dieser Substanzen,¹³ die sich in einer erhöhten Verweilzeit und damit verlängerten Wirksamkeit äußert. Dies führt wiederum zu stabileren und damit effektiveren Pharmaka.^{9,10} Eine zweite entscheidende Auswirkung ist die durch Fluorsubstituenten erhöhte Lipophilie und ggf. auch bessere Wasserlöslichkeit, die eine gesteigerte Resorptions- und Transportfähigkeit nach sich ziehen.^{14,15} Sterische Effekte wie der ähnliche VAN-DER-WAALS Radius eines Fluor- bzw. Wasserstoffsubstituenten ($r_{\text{H}} = 1.20 \text{ \AA}$, $r_{\text{F}} = 1.47 \text{ \AA}$)¹⁶ sowie die Beeinflussung der Acidität

von Nachbargruppen als Folge der höchsten Elektronegativität aller Elemente überhaupt (EN nach PAULING = 4.0)¹⁷ unterstreichen die Ausnahmestellung des Fluors. In Kombination mit der vieldiskutierten Isosterie und Isopolarität einer C-F-Bindung zu einer C-OH-Bindung^{7,13} sind weitere Möglichkeiten der Simulierung von Wechselwirkungen fluorierter Analoga von Wirkstoffen mit biologischen Systemen gegeben.

Alle Pharmaka, unabhängig von der Art ihrer stofflichen Zusammensetzung und ihren Eigenschaften, müssen mit Zellen als kleinste Einheiten des Organismus in intensive Wechselwirkung treten, um so letztendlich ihre Wirkung zu entfalten. Dabei bedienen sie sich im Regelfall der körpereigenen Transportsysteme bzw. -phänomene (z.B. Blut, Lymphe, Vesikel, Konzentrationsgradienten). Eine natürliche Barriere, die es dabei ggf. zu überwinden gilt, ist die Zellmembran, zu deren Hauptbestandteilen die Sphingolipide zählen. Die schlechte Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffes, nicht seine biologische Aktivität an sich, stellt sich bei neuartigen Wirkstoffen häufig im nachhinein als unüberwindbares Hindernis heraus. Die aktuelle Forschung ist deshalb auch immer daran interessiert, beispielsweise Membranen und Membranbestandteile zu modifizieren oder zu simulieren.

1.3 Sphingolipide

1.3.1 Klassifizierung und struktureller Aufbau der Sphingolipide

Bereits 1884 gelang es dem deutschen Arzt und Chemiker THUDICHUM, aus Hydrolysextrakten des menschlichen Hirngewebes eine damals völlig unbekannte, wachsartige Substanz zu isolieren, die er nach der sagenumwobenen Sphinx Sphingosin nannte.^{18,19} Weiterführende Strukturaufklärungen durch CARTER^{20,21} aus dem Jahre 1947 und anderer Gruppen^{22,23,24,25,26,27,28} mündeten 1953 in der ersten racemischen Sphingosinsynthese durch SHAPIRO und SEGAL.²⁹ Parallele Untersuchungen des Biochemikers KLENK³⁰ Ende der dreißiger Jahre an pathogenem Hirngewebe offenbarten die nach ihm benannten Ganglioside (die kompliziertesten Sphingolipide). Die exakte Struktur des Gangliosids GM₁ konnte durch KUHN und WIEGAND erst 1963 vollständig aufgeklärt werden.^{31,32} Somit schloß sich über die seit 1884 vergangenen knapp 80 Jahre mehr und mehr der Kreis zwischen Sphingosin sowie den Sphingolipiden und ihren strukturellen Beziehungen untereinander.

Heute weiß man, daß die Stoffklasse der Sphingolipide mit Sphingosin (**4**) bzw. Dihydrosphingosin (Sphinganin, **5**) einen *trans*-ungesättigten bzw. gesättigten, vicinalen C-18

Aminodialkohol als zentralen Baustein besitzen (Kettenlängen C-16, C-17, C-19 und C-20 sind eher selten).^{19,33} Die meisten natürlich vorkommenden Sphingosine weisen die (2*S*,3*R*)-Konfiguration) (*D-erythro*) auf.³⁴

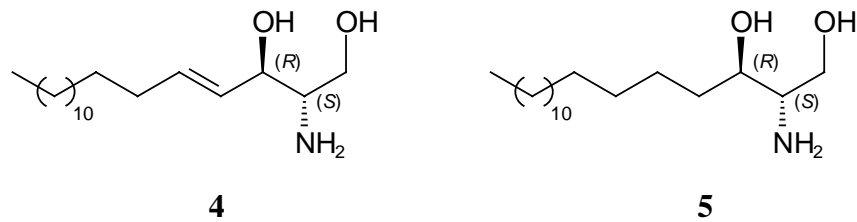


Abb. 2 (D-erythro)-Sphingosin (**4**) und (D-erythro)-Dihydrosphingosin (Sphinganin, **5**)

In biologischen Systemen liegt die OH-Funktion an C-3 wahrscheinlich stets ungebunden vor^{35,36,37} und kann als Linker fungieren, z.B. zum Cholesterin.³⁸ Die Aminofunktion an C-2 ist *N*-acyliert, wobei die Alkylkette des Amids durchaus verschiedene Funktionalitäten in den unterschiedlichsten Positionen aufweisen kann.^{19,39,40,41} Die eigentliche Einteilung der Sphingolipide in unterschiedliche Unterklassen erfolgt allerdings über die Funktionalisierung an C-1.³³ Im Falle eines Phosphocholin- oder Phosphoethanolaminrestes spricht man vom Sphingomyelin (**6**) (auch Sphingophospholipid genannt). Trägt die C-1-Position dagegen einen Zuckerrest, so handelt es sich um ein Sphingoglycolipid. Cerebroside besitzen nur einen einfachen Zuckerrest, z.B. β -D-Galactose, und werden dementsprechend auch Galactocerebroside genannt. Komplexere Oligosaccharidstrukturen mit mindestens einem Sialinsäurerest (*N*-Acylneuraminsäure) sind Kennzeichen der Ganglioside, die zu den kompliziertesten Sphingolipiden überhaupt gehören. Bleibt jedoch die C-1-Position als Alkohol unsubstituiert, spricht man von (Dihydro-) Ceramiden (z.B. **7**), die auch unter der Bezeichnung *N*-Acylsphingosine (*N*-Acylsphinganine) geläufig sind.

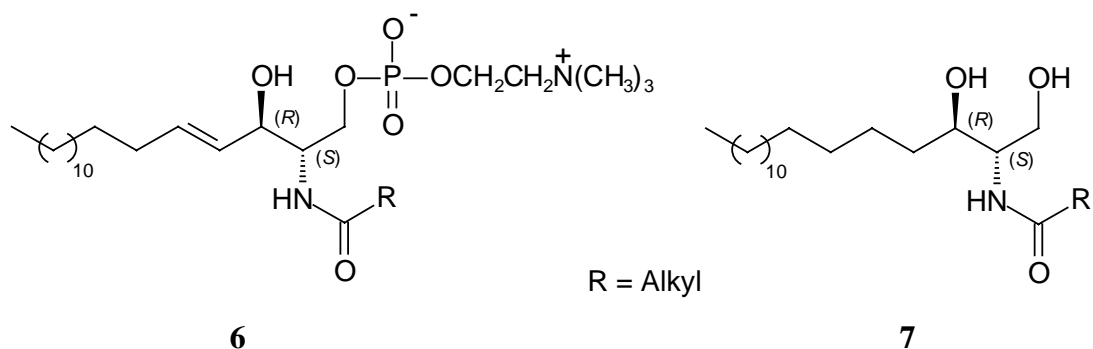


Abb. 3 Sphingomyelin (**6**) und ein Dihydroceramid (**7**)

1.3.2 Eigenschaften und Funktionen der Sphingolipide

Neben Fettsäuren, Triacylglycerinen, Glycerophospholipiden und Cholesterin gehören Sphingolipide zu den wichtigsten Bestandteilen biologischer Membranen eukaryontischer Zellen. Sie neigen aufgrund ihrer Struktur zur Ausbildung einer sogenannten Lipiddoppelschicht an der Zell-Zell-Grenzfläche, wobei die hydrophilen Kopfgruppen ins Zellinnere (Cytoplasma) und in den extrazellulären Raum ragen. Die hydrophoben Alkylketten der Membran stehen sich dementsprechend innen direkt gegenüber. Lipiddoppelschichten besitzen eine Dicke von ca. 6 nm, was auf eine gestreckte Anordnung der Kohlenwasserstoffketten hindeutet. Sphingolipide können ferner große, scheibchenförmigen Micellen bilden und ordnen sich dabei aufgrund ihrer zweiten Alkylkette rechteckähnlich an.³³

An für die Zelle essentiellen Vorgängen wie Zell-Zell-Kommunikation, Zellwachstum und Zelldifferenzierung haben Sphingolipide maßgeblichen Anteil,^{19,34,42,43,44,45} obwohl sich die eindeutige Beweisführung aufgrund der Komplexität der Vorgänge als schwierig erweist und noch längst nicht abgeschlossen ist.^{19,45} Diese Eigenschaften basieren vor allen Dingen auf den zelltypspezifischen Erkennungsmustern an der Zelloberfläche, die vornehmlich durch die Art, Anzahl und Verknüpfung der Zuckerbausteine bestimmt werden.¹⁹ Mit dem Grad der Differenzierung der Zelle und bei viraler oder onkogener Transformation verändern sich diese Muster teils erheblich.^{18,19} So konnten die komplexen Saccharidkopfgruppen der Sphingolipide (Ganglioside) als spezifische Rezeptoren für Glycoprotein hormone der Hypophyse und für bakterielle Proteotoxine (z.B. Cholera-Toxin) identifiziert werden.³³ Auch Viren und Bakterien nutzen diese Zelladhäsionsphänomene aus.^{46,47}

In den letzten Jahren konnten zudem immer mehr Hinweise auf eine Rolle von Sphingolipiden als second messenger gefunden werden.^{42,48,49,50,51,52} Eine Aktivierung des Enzyms Sphingomyelinase, die aus Sphingomyelin Ceramid freisetzt, wird bei der Stimulation von Signalkaskaden beobachtet, die durch das extrazelluläre Signalprotein Tumor Nekrosis Faktor α (TNF α) ausgelöst wird. Das gebildete Ceramid wiederum regelt als lipophiler, membranständiger Botenstoff die Aktivität spezifischer Enzyme, wie z.B. einer Proteinphosphatase. Denselben Effekt, also die Funktion eines Botenstoffes in der Signalübertragung, trifft man beim Interleukin 1 oder γ -Interferon an.⁵³

Auch bei der Apoptose, also dem programmierten und daher kontrollierten Zelltod (\leftrightarrow Nekrose), spielen Sphingolipide eine entscheidende Rolle,⁵⁴ obwohl auch hier noch

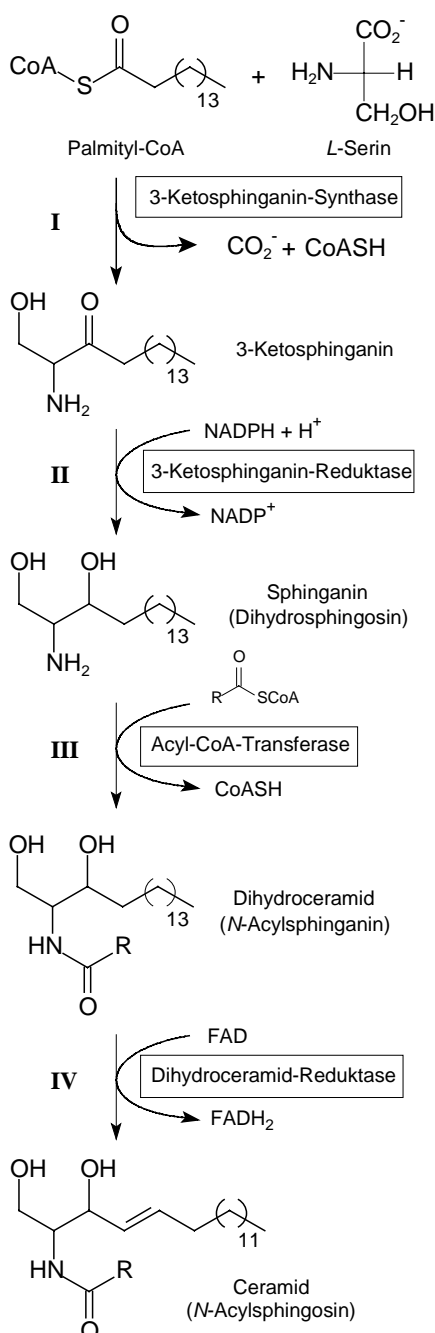
weitgehende Unklarheit über die exakten Prozesse besteht.^{55,56,57} Die Konzentration an freiem Ceramid im Verhältnis zu Sphingosin selbst und Sphingosin-1-Phosphat scheint entscheidenden Einfluß auf die Apoptose zu haben.⁵⁸ Eine hohe Konzentration an Ceramid fördert vermeintlich Apoptose,^{45,59,60} während ein hoher Anteil an Sphingosin-1-Phosphat offensichtlich mitogene Effekte auslöst.^{45,61} Verschiedenste Mechanismen zur Beeinflussung dieses Gleichgewichts⁵¹ sind bekannt, wie die Beschleunigung der Ceramid *de novo* Biosynthese^{45,62} oder die Inhibierung ceramidauf-^{63,64} oder -abbauender⁶⁵ Enzyme, aber auch die simple Gegenwart anderer Sphingolipide.⁶⁶ Sphingosin selbst - ansonsten seit Jahren ein geläufiger Proteinkinase C-Hemmer⁵² - konnte in Abwesenheit von Ceramiden ebenfalls als apoptoseauslösend identifiziert werden.⁶⁷

In der menschlichen Haut (Hornschicht der Epidermis) tragen Sphingolipide in entscheidender Weise dazu bei, die lebensnotwendige Wasserpermeabilitätsbarriere aufzubauen.^{68,69} Wie wichtig sie sind, zeigt das folgende Beispiel der GAUCHER'schen Erkrankung.⁷⁰ Diese seltene Erbkrankheit führt aufgrund eines Totalausfalls der Glucocerebrosidase zu einem kurz nach der Geburt einsetzenden, transepidermalen Wasserverlust, der innerhalb weniger Stunden tödlich verläuft.⁷¹ Charakteristisch für die Zusammensetzung der Ceramide in den Keratinocyten ist dabei das Vorhandensein der Sphingoidbase Phytosphingosin (D-*ribo*-4-Hydroxysphinganin), die mit bis zu 40%igem Anteil hier eine bedeutende Stellung einnimmt.⁷² Aufgrund der zusätzlichen freien Hydroxyfunktion und damit einer erhöhten Anzahl an Wasserstoffbrückenbindungen wird vermutet, daß sich die Rigidität der multilamellaren Lipidschicht erhöht, was wiederum zu einem geringeren transepidermalen Wasserverlust führt. Phytosphingosin konnte aber auch in zahlreichen anderen Säugetierkörperzellen (z.B. Niere,⁷³ Gebärmutter⁷⁴) nachgewiesen werden. Galactosyl- und Glucosylsphingolipide des Phytosphingosins zeigen ferner hohe Antitumoraktivität.^{75,76}

1.3.3 Biosynthese der Sphingolipide

Die Biosynthese der Sphingolipide wird vornehmlich durch die Bildung ihrer natürlichen Vorstufen, der Ceramide, bestimmt.³³ Für die Darstellung dieser wiederum gibt es zwei grundsätzlich unterschiedliche Wege. Eine Alternative stellt der Anabolismus aus einfachen Vorstufen im Endoplasmatischen Reticulum analog dem weiter unten aufgeführten Mechanismus dar.³³ Im Golgi-Apparat werden dann aus dem Ceramid nachfolgend die

entsprechenden Zucker- oder Phosphorderivate synthetisiert und in die Lipiddoppelschicht eingebaut.⁷⁷ Transportphänomene wie laterale (sehr häufig, $v_{\text{lateral}} = \text{ca. } 1 \mu\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$) und transversale Diffusion (Flip-Flop,⁷⁸ selten) führen zu einem Transfer der Lipide innerhalb der Schichten. Eine zweite Möglichkeit bietet der enzymkatalysierte Katabolismus komplexer Sphingomyeline.³³ Störungen beim Abbau der Ganglioside in den Lysosomen sind erkannte Ursachen verschiedener Sphingolipidspeicherkrankheiten. Am häufigsten tritt dabei die TAY-SACHS-Krankheit auf (autosomal-rezessiv vererbter Defekt der Hexosaminidase A), die sich in einer Akkumulation des Gangliosids GM₂ im Nervengewebe äußert und schon in den ersten Lebensmonaten zu motorischen Störungen und über Demenz bis zum Tod führt.



Für die Biosynthese von *N*-Acylsphingosin aus Palmitoyl-CoA und (*S*)-Serin sind in biologischen Systemen vier Reaktionen notwendig:

- 3-Ketosphinganine-Synthase, die Pyridoxalphosphat als Coenzym benötigt, katalysiert in einem ersten Reaktionsschritt (**I**) die Kondensation von Palmitoyl-CoA mit (*S*)-Serin zu 3-Ketosphinganine.
- 3-Ketosphinganine-Reduktase katalysiert im folgenden zweiten Schritt (**II**) die NADPH vermittelte Reduktion der Ketogruppe an C-3 zum Sphinganine.
- Im vorletzten Reaktionsschritt (**III**) katalysiert Acyl-CoA-Transferase die Amidierung der Aminofunktion an C-2 durch Übertragung einer Acylgruppe zum Dihydroceramid.
- Dihydroceramid-Reduktase beschleunigt im vierten Reaktionsschritt (**IV**) mit Hilfe einer FAD-abhängigen Oxidationsreaktion die Dehydrierung von Sphinganine zum Sphingosinderivat (hier *N*-Acylsphingosin).

Abb. 4 Biosynthese von Ceramid³³

1.3.4 Einflüsse auf die biologische Aktivität der Sphingolipide

1.3.4.1 Die *trans*-konfigurierte Δ^4 -Doppelbindung

Die Bedeutung der *trans*-konfigurierten Δ^4 -Doppelbindung bei Sphingolipiden wird durchaus kontrovers diskutiert. Beim Vergleich von (2*S*,3*R*)-Sphingosinanaloga mit (2*S*,3*R*)-Sphingaminanaloga (jeweils Kettenlänge C-12) konnte eindeutig eine erhöhte Aktivität zu Gunsten der ungesättigten Verbindung als Inhibitor der Sphingosinkinase festgestellt werden.⁹⁰ In der gleichen Arbeit wurde gezeigt, daß dieser Effekt ebenfalls eintritt, wenn die C-3-Position anstatt der natürlich auftretenden Hydroxyfunktion einen Fluorsubstituenten trägt. BITTMAN und Mitarbeiter konnten darüberhinaus in Versuchen mit RNA-Viren zeigen, daß nicht nur das Vorhandensein einer Doppelbindung bezüglich der ceramidvermittelten Semliki Forest Virus-(SFV) Fusion essentiell ist,³⁶ sondern auch deren Position. Das entsprechende *trans*- Δ^5 -Derivat war vollkommen inaktiv.⁷⁹ Das unverzichtbare Vorhandensein der Doppelbindung wird indes auf ihre Wechselwirkungen mit Rezeptormolekülen zurückgeführt^{80,81,82,83} und kann offensichtlich nur dann kompensiert werden, wenn an C-4 eine weitere OH-Funktion lokalisiert ist. Phytosphingosin selbst wurde als Streßsignal von Hefen identifiziert,^{84,85} und ein α -Galactosyl-Phytoceramid ist als hochgradig potentes Cancerostatikum unter dem Namen KRN7000 bekannt geworden.⁷⁶

1.3.4.2 Die simple Diastereochemie an C-2 und C-3

Im Hinblick auf die biologische Aktivität kann bezüglich der simplen Diastereochemie keine generelle Aussage getroffen werden. Anhand von Apoptoseuntersuchungen mit U937-Zellen konnte zwar gezeigt werden, daß die D- und L-*threo* Ceramide potenter als ihre entsprechenden *erythro*-Isomere sind.⁶⁰ Allerdings deuten Versuchsreihen zur Sphingosinkinasehemmung offenbar auf komplexere Zusammenhänge hin:⁹⁰ Bei langkettigen Sphingosinderivaten war im Gegensatz zu den U937-Zellen hier kaum ein Unterschied zwischen den beiden Stereoisomeren erkennbar. Vielmehr zeigte sich, daß die *threo*- und *erythro*-Konfiguration in Kombination mit der Δ^4 -Doppelbindung einen deutlichen Einfluß ausübt. Die beiden Isomere der Δ^4 -ungesättigten Derivate mit einem Phenylsubstituenten an C-5 (anstatt der natürlichen Alkylkette) zeigten kaum Unterschiede in der hemmenden Aktivität, wohingegen bei der gesättigten Verbindung das *threo*-Isomer deutlich stärker als das *erythro*-Isomer inhibierte. Dies steht mit der seit längerem bekannten Tatsache in

Einklang, daß eine racemische Mischung aus *threo*-Dihydrosphingosinen⁸⁶ neben *N,N*-Dimethylsphingosin⁸⁷ als Sphingosinkinasehemmer bekannt ist. Daß auch lediglich die natürlich vorkommende *D-erythro*-Form eines Ceramids biologisch aktiv sein kann, bewiesen WILSCHUT und Mitarbeiter bei Experimenten mit dem SFV-Virus, und begründeten diese Ergebnisse mit der stereospezifischen Erkennung des Virus.⁸⁸

1.3.4.3 Fluorierte Ceramide

In der Arbeitsgruppe um HERDEWIJN sind in jüngster Zeit in unterschiedlichen Arbeiten^{37,89,90,91} zahlreiche fluorierte Sphingosin- und Sphinganinderivate synthetisiert und hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität untersucht worden. In ihrer 1999 erschienenen Arbeit⁸⁹ beispielsweise wurden mit ganz unterschiedlichen Zellkulturtypen Apoptoseuntersuchungen an den Sphingolipiden **8a-10a** und ihren 3-Norhydroxy-3-fluorderivaten **8b-10b** durchgeführt. In allen Fällen (außer **10b** bei Lymphocyten) konnte dabei eine deutliche Erhöhung der Apoptoseaktivität nachgewiesen werden (vgl. Tab. 1).

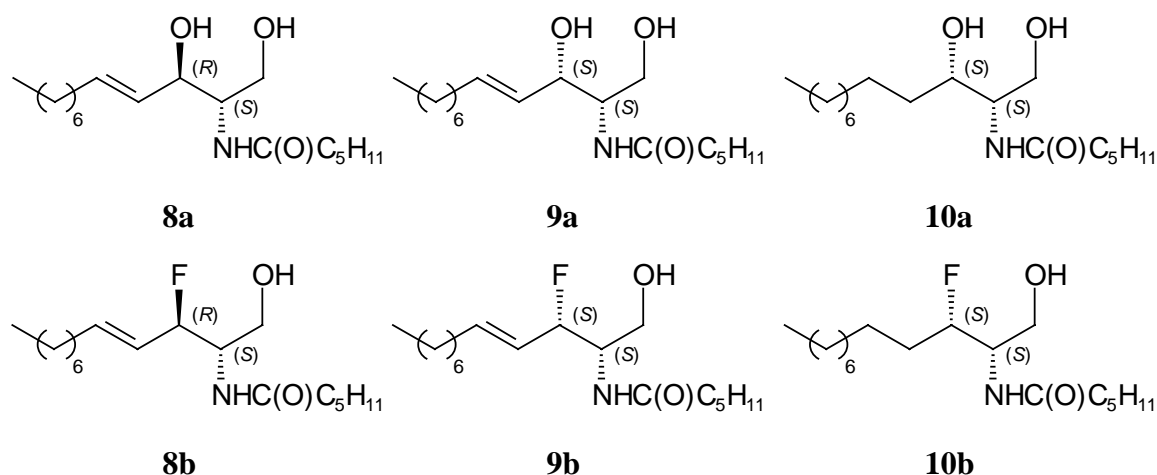


Abb. 5 Unfluorierte Ceramide und Dihydroceramide **8a**, **9a**, **10a** sowie ihre fluorierten Analoga **8b**, **9b**, **10b**

Tab. 1 Prozentsatz der apoptotischen Zellen (24 h, 30 μ M Lösung der Ceramide **8-10**)⁸⁹

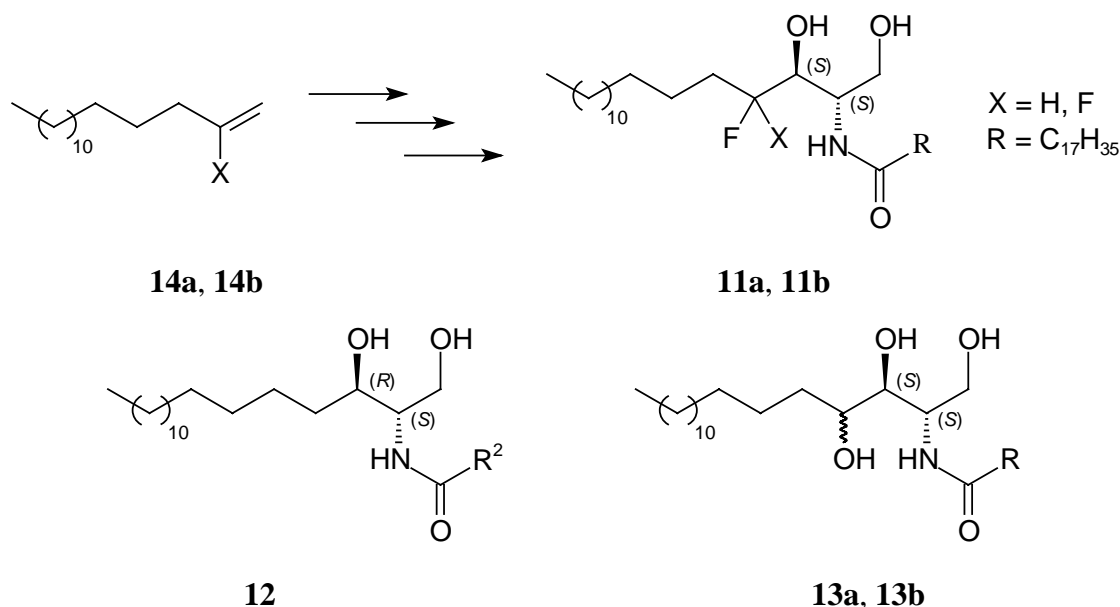
Verbindung	Hautzellen	K-422-Zellen	Lymphocyten
8a	3.5 \pm 3.5	12.5 \pm 2.7	12.0 \pm 12.0
8b	11.0 \pm 3.1	34.7 \pm 7.4	40.0 \pm 4.3
9a	1.0 \pm 0.6	32.7 \pm 3.9	33.5 \pm 12.5
9b	13.7 \pm 5.9	51.2 \pm 8.5	47.7 \pm 12.9
10a	9.0 \pm 3.5	15.0 \pm 6.5	57.0 \pm 10.2
10b	31.6 \pm 6.1	32.0 \pm 7.9	46.0 \pm 12.5

Mit ähnlich strukturierten, fluorierten bzw. unfluorierten Sphingolipidderivaten konnten sie diesen Trend bekräftigen.⁹⁰ In diesen Untersuchungen zeigten die fluorhaltigen Substrate bezüglich der Inhibierungsaktivität gegenüber Sphingosinkinase (Enzym, das die Darstellung des wahrscheinlich apoptoseverhindernden^{45,61} Sphingosin-1-Phosphats katalysiert) ein merklich höheres Potential und damit indirekt eine gestiegene Apoptoseaktivität. Studien zur Inhibierung von Fumonisin B₁ (FB₁), das nachweislich den Aufbau von Ceramiden verhindert,^{92,93} zeigten für die fluorierten Ceramide **8b** und **9b** eine nur teilweise gesteigerte Aktivität, die zwar höher als die der unfluorierten *syn*-Verbindung **9a**, aber geringer als die des *anti*-Substrats **8a** lag.³⁷ In Versuchen zur Inhibierung der Dihydroceramid-desaturase an Mikrosomen aus Rattenleberzellen konnte das fluorierte Dihydroceramid **9b** dagegen nur eine mäßige Wirkung erzielen (Senkung der Enzymaktivität von 100 % auf 73 %).⁹¹

Schlußfolgernd aus den beschriebenen Erkenntnissen erscheint es besonders interessant und reizvoll, Dihydroceramidanaloga zu synthetisieren, die an der strategisch wichtigen 4-Position mono- oder sogar difluoriert sind. Auf diese Weise kann einerseits formal ein hohes Maß an Ähnlichkeit zum Naturstoff verwirklicht werden, da die natürlich vorkommenden Kopffunktionalitäten erhalten bleiben. Andererseits spricht vieles dafür, daß Fluor-substituenten gerade in dieser Position die Moleküleigenschaften signifikant verändern können. Vor dem Hintergrund des Phytosphingosins wird von der Fluorierung der 4-Position ein Beitrag zum Verständnis der OH/F-Isosterie und Isopolarität erwartet.

2 Aufgabenstellung

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation sollen in 4-Position mono- und difluorierte Analoga **11a** und **11b** des natürlichen (2*S*,3*R*)-Dihydroceramids **12** synthetisiert werden, die für den monofluorierten Fall (X = H) ebenfalls als Isostere des (2*S*,3*S*)-Phytoceramids **13a** bzw. **13b** ((2*S*,3*S*,4*R*)-*ribo* bzw. (2*S*,3*S*,4*S*)-*lyxo*-Isomer) aufgefaßt werden können.



Dabei soll an racemischen Verbindungen eine grundlegende Synthesestrategie entwickelt werden, die durch eine bequem zu steuernde und hohe Enantioselektivität an allen drei Stereozentren (im Falle der difluorierten Verbindung zwei Stereozentren) komplettiert wird. In diesem Zusammenhang kommt der Frage nach der selektiven Darstellung einzelner Stereoisomere eine große Bedeutung zu. Als wichtiger stereochemischer Aspekt muß die Einhaltung der natürlich vorherrschenden, simplen Diastereochemie (korrekte *erythro*- bzw. *anti*-Konfiguration) und der absoluten Konfiguration der Sphingolipide **11a** und **11b** an C-2 bzw. C-3 beachtet werden.

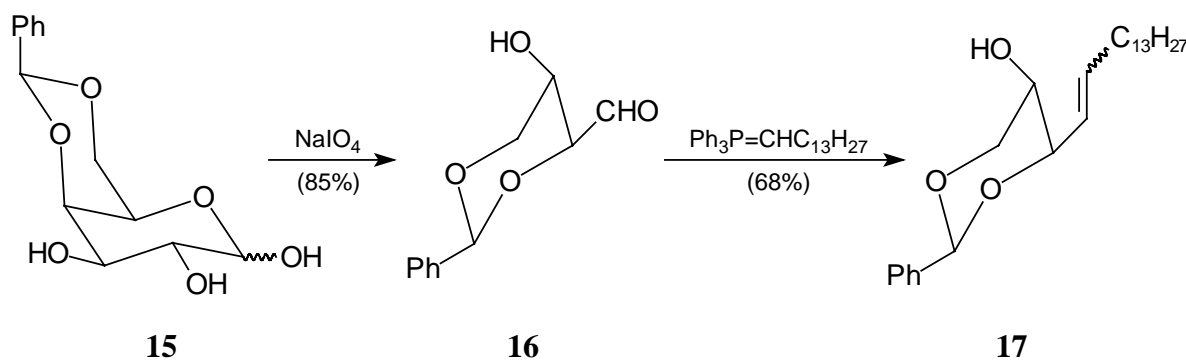
Mit Hilfe der LANGMUIR-Filmwaagetechnik sollen im Anschluß an die Synthese erste Untersuchungen zum amphiphilen Verhalten der fluorierten Dihydroceramide **11a** und **11b** und deren Vorstufen an der Luft/Wasser-Grenzfläche vorgenommen werden. Besonders vielversprechend sollte einerseits der Vergleich racemischer mit enantiomerenreinen Verbindungen des gleichen Strukturtyps sein. Auf der anderen Seite können für die monofluorierten Verbindungen aus vergleichenden Betrachtungen der durch das Fluoratom an C-4 hervorgerufenen Diastereomere interessante Aussagen erwartet werden.

3 Allgemeiner Teil

3.1 Literatursynthesen zur Darstellung von Ceramiden und Dihydroceramiden

Die Darstellung der heute über 300 bekannten Sphingolipidstrukturen¹⁸ wird prinzipiell durch die Synthese ihres zentralen Grundbausteins (Dihydro-) Sphingosin bestimmt. Die darin enthaltene 2-Amino-1,3-Diolgrundstruktur stellt dabei wohl die größte Herausforderung an den organischen Synthetiker dar: Zum einen muß die korrekte simple Diastereochemie an den Zentren C-2 und C-3 erzeugt und zum anderen die absolute Konfiguration dieser Zentren effektiv kontrolliert werden. Im Fall von Sphingosinen kommt die *trans*-konfigurierte Δ^4 -Doppelbindung hinzu. Im Laufe der vergangenen knapp 50 Jahre seit der ersten racemischen Synthese durch SHAPIRO und SEGAL²⁹ wurden ganz unterschiedliche Synthesestrategien entwickelt, wobei einerseits auf natürlich vorkommende Edukte aus dem Chiral Pool (Kohlenhydrate, Aminosäuren), andererseits auf bewährte Methoden der enantioselektiven Synthese zurückgegriffen wird.

Die in den achtziger Jahren von ZIMMERMANN und SCHMIDT^{94,95} sowie der Arbeitsgruppe um KISO⁹⁶ vorgestellten Synthesen von *D-erythro*-Sphingosin (**4**) nutzten die in Zuckern natürlich vorhandene Chiralität aus. Die 2,4-*O*-geschützte Threose **16**, die aus geschützter D-Galactose (**15**) durch Periodatspaltung entsteht, wurde in einer WITTIG-Reaktion in "zufriedenstellenden" *cis/trans*-Selektivitäten zum ungesättigten Derivat **17** umgesetzt. Nach Darstellung des Azids **18** durch Substitution der OH-Gruppe und anschließender Reduktion wurde nach Abspaltung der Benzylidenschutzgruppe das Zielmolekül **4** in einer Gesamtausbeute von 28 % über insgesamt sechs Stufen erhalten.



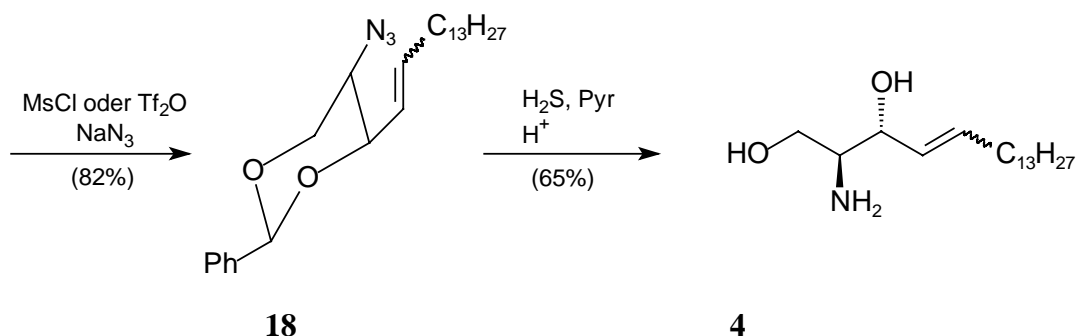


Abb. 6 Synthese von *D*-erythro-Sphingosin (**4**) nach ZIMMERMANN und SCHMIDT⁹⁴

Eine weitere Möglichkeit ist der Einsatz der natürlichen α -Aminosäure (*S*)-Serin, die in der Arbeitsgruppe um GARNER⁹⁷ (\Rightarrow GARNER's Aldehyd^{98,99,100} **21**) und unabhängig davon ebenso von HEROLD,¹⁰¹ LIOTTA¹⁰² und RADUNZ¹⁰³ im Rahmen von Sphingosinsynthesen untersucht wurde. Ausgehend von (*S*)-Serin (**19**) wird nach Derivatisierung der Carboxylat- und Aminofunktion *N*-Boc-(*S*)-Serinmethylester (**20**) erhalten. Bildung eines Oxazolins und Reduktion der Esterfunktion liefert das als konfigurationsstabil beschriebene und nach GARNER benannte Serinal **21**. Addition von Pentadecyllithium an die Aldehydfunktion ermöglicht die Darstellung des *erythro*-Additionsproduktes **22** mit sehr hoher Selektivität. Reduktion der Dreifachbindung und Abspaltung der Schutzgruppe durch saure Hydrolyse setzen schließlich das Zielmolekül **4** frei. Der Zusatz von Zinkbromid bei der Ethinylierung oder die Reduktion der Dreifachbindung mit Hilfe des LINDLAR-Katalysators lassen neben dem *threo*-Produkt auch die *cis*-konfigurierte Doppelbindung zu,¹⁰¹ womit die synthetische Bandbreite dieser Darstellungsvariante unterstrichen wird.

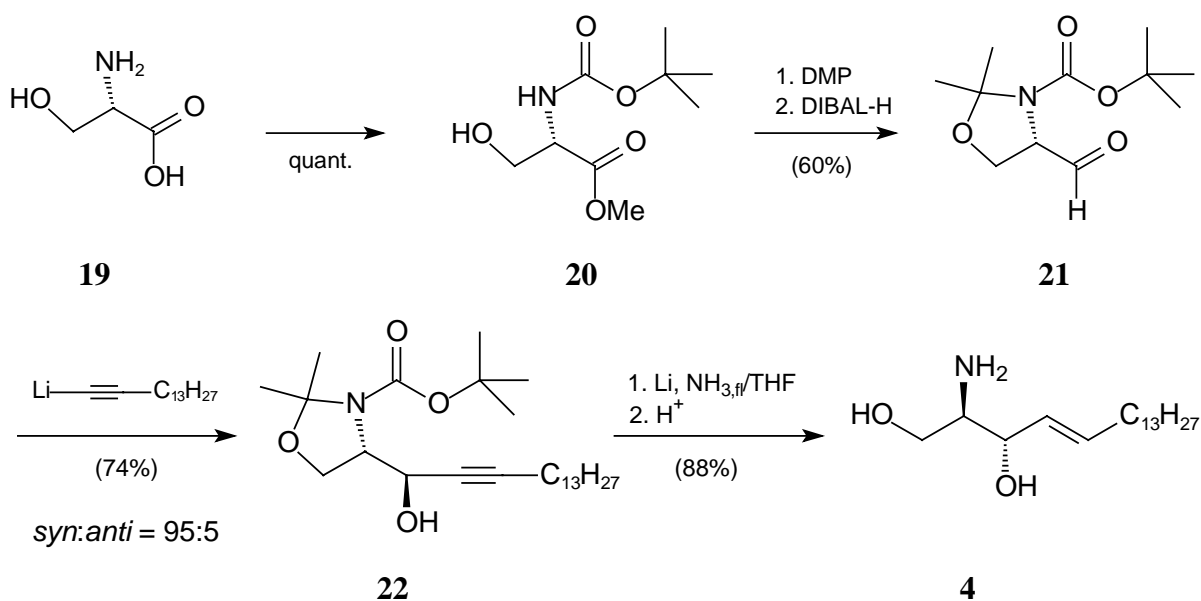


Abb. 7 Darstellung von *D*-erythro-Sphingosin (**4**) nach GARNER⁹⁷

Eine grundsätzlich unterschiedliche Methode ist die Verwendung von enantioselektiven Synthesen, wobei sich die Arbeitsgruppe um NICOLAOU¹⁰⁴ die Aldolreaktion nach der EVANS-Methode zu Nutze gemacht hat. Das Oxazolidinonderivat **23** wird mittels Triethylamins in das entsprechende Borenolat überführt und in einer Aldolreaktion mit *trans*-Hexadec-2-enal ausschließlich zum *syn*-Bromhydrin **24** umgesetzt. Austausch des Bromids gegen Azid, gefolgt von einer Silylierung der 3-OH-Gruppe und Reduktion mit LiBH₄ ergibt das geschützte Azidosphingosinderivat **25**. Die Abspaltung der Silylschutzgruppe und Reduktion der Azidfunktion setzen schließlich das gewünschte Produkt **4** frei.

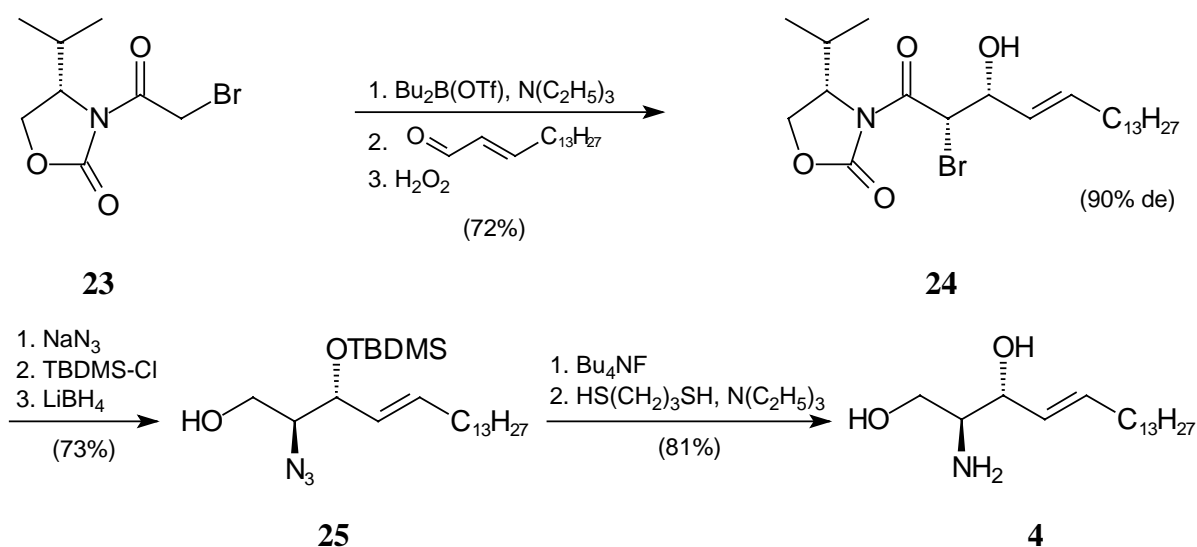
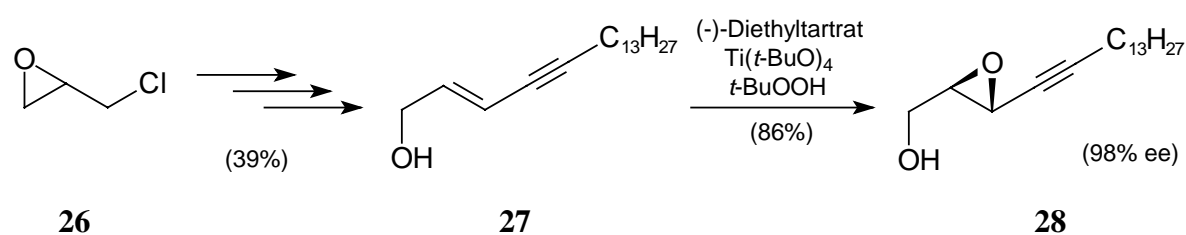


Abb. 8 Darstellung von *D*-erythro-Sphingosin (**4**) nach NICOLAOU¹⁰⁴

Weitaus häufiger wurden für enantioselektive Synthesen die SHARPLESS Epoxidierung und später die Dihydroxylierung eingesetzt. In einer der ersten Veröffentlichungen dazu haben VASELLA und Mitarbeiter^{105,106} Epichlorhydrin (**26**) in vier Stufen in 39%iger Gesamtausbeute zum Allylkohol **27** derivatisiert. Enantioselektive Epoxidierung zu **28** und anschließende Umsetzung mit Benzylisocyanat in Gegenwart von Natriumhydrid liefern nach einer von ROUSH entwickelten Methodik¹⁰⁷ das Oxazolidinon **29**. Reduktion der Dreifachbindung und Abspaltung der Schutzgruppe führen letztendlich zum gewünschten *D*-erythro-Sphingosin (**4**).



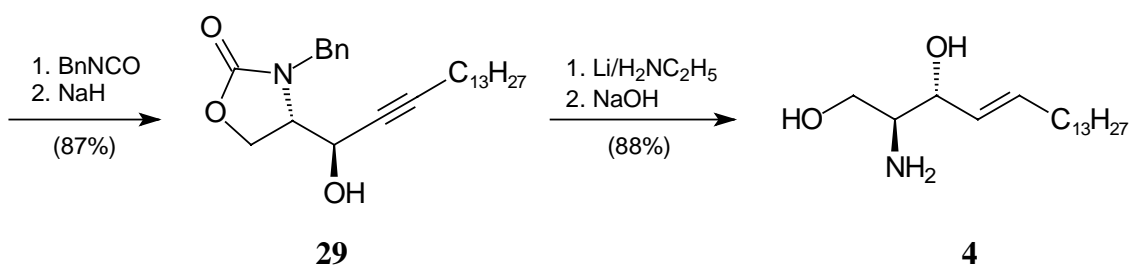


Abb. 9 Darstellung von *D*-erythro-Sphingosin (**4**) nach VASELLA^{105,106}

Erst in jüngerer Zeit wurden Synthesen für Dihydrosphingosin (Sphinganin, **5**) entwickelt, die auf der enantioselektiven Dihydroxylierung nach SHARPLESS basieren. Damit konnte im Falle des Dihydrosphingosins (**5**) eine Alternativroute zur konventionellen Hydrierung der Sphingosine entwickelt werden. Im Jahre 1999 stellten FERNANDES und KUMAR¹⁰⁸ in einer WITTIG-Reaktion aus Hexadecanal (**30**) den α,β -ungesättigten Carbonsäureester **31** dar. Enantioselektive Dihydroxylierung unter SHARPLESS-Bedingungen und Umsetzung des gebildeten Diols **32** mit Thionylchlorid ergaben in sehr guten Ausbeuten das cyclische Sulfit **33**. Regioselektive Ringöffnung zum Azidosphinganinderivat **34** und anschließende Reduktion und Acetylierung lieferten schließlich das Zielmolekül **35**, das zu **5** entschützt werden kann.

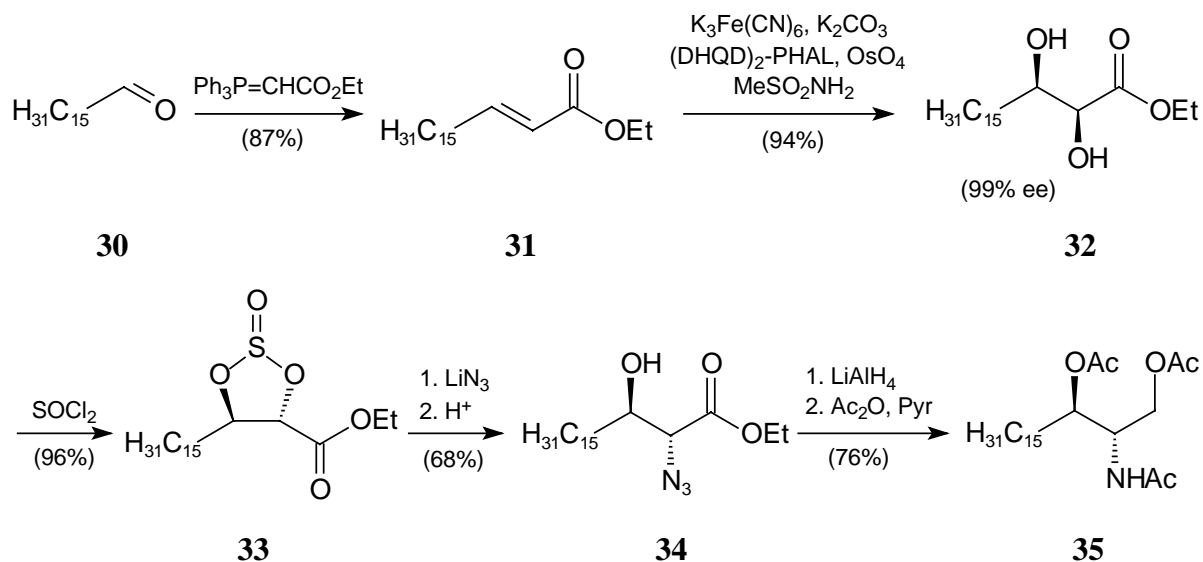


Abb. 10 Darstellung von *D*-erythro-Sphinganintriacetat (**35**) nach KUMAR¹⁰⁸

Über die vorgestellten Synthesen hinaus existiert noch eine Vielzahl von Arbeiten zur Darstellung von Sphingosinen und Dihydrosphingosinen, deren Erläuterung den Rahmen dieser Arbeit jedoch übersteigen würde. Zahlreiche Arbeiten behandeln Verbesserungen in Ausbeuten und/oder Selektivitäten oder führen andere Zwischenstufen ein. Es sind aber auch – vor allen Dingen in den letzten Jahren – andersartige Ansätze zu unterschiedlichen

Sphingolipidgerüsten vorgestellt worden, z.B. über enzymatische Schlüsselschritte^{109,110} oder metallorganische Kupplungsreaktionen.^{111,112}

Die Synthese der (Dihydro-) Ceramide gelingt, ausgehend von Sphingosin (**4**) bzw. Dihydrosphingosin (**5**) oder einer der Vorstufen, in der Regel durch konventionelle Amidierung der freien Aminofunktion, meist, jedoch nicht zwangsläufig in Gegenwart von Hydroxyschutzgruppen an C-1 und/oder C-3. Vielfach verwendete Reagenzien sind aktivierte Carbonylderivate wie Säurechloride¹¹³ und Säureanhydride,¹¹⁴ oder auch reaktive Carboxylate¹¹⁵ und Ester, z.B. *p*-Nitrophenylderivate.^{116,117} Im unten aufgeführten Beispiel ist ein Ausschnitt aus einer Sphingomyelinsynthese nach KATSUMURA¹¹⁸ gezeigt, in der das cyclische Carbamat **36** zunächst zum freien Amin geöffnet wird, das in einem weiteren Schritt unter basischen Bedingungen durch Capronsäureanhydrid zum THP-geschützten Ceramidanalogon **37** amidiert wird.

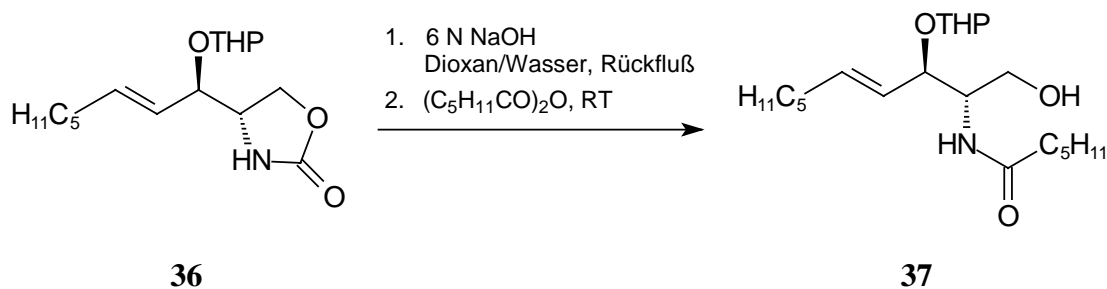


Abb. 11 Amidierung einesamins in Gegenwart einer THP-geschützten Hydroxyfunktion im Rahmen einer Sphingomyelinsynthese¹¹⁸

Vor dem Hintergrund literaturbekannter Beispiele zur Darstellung unfluorierter Sphingolipidstrukturen wird im folgenden Kapitel 3.2 die retrosynthetische Analyse der in 4-Position fluorierten Dihydroceramide **11a** und **11b** vorgestellt.

3.2 Syntheseplanung

Der von uns vorgesehene Weg zur Darstellung der in 4-Position fluorierten bzw. difluorierten Dihydroceramide **11a** (X = H) und **11b** (X = F) läßt sich in drei retrosynthetische Abschnitte untergliedern. Im ersten Abschnitt (vgl. Abb. 12) könnten die Zielmoleküle **11a** bzw. **11b** dabei auf zwei verschiedenen Darstellungswegen auf die Azidohydrine **38a** bzw. **38b** zurückgeführt werden. Während als erste Alternative eine gleichzeitige Reduktion der Ester- und Azidfunktion der α -Azidocarbonsäureester **38a** bzw. **38b** vor der sich anschließenden Amidierung der 1,3-Dihydroxyamine **39a** bzw. **39b** zu den Zielmolekülen durchgeführt

werden könnte, erfordert die zweite Möglichkeit einen zusätzlichen Syntheseschritt, greift aber auf zwei selektivere Reduktionsmethoden zurück. In Gegenwart der Amidgruppe der α -Amidocarbonsäureester **40a** bzw. **40b** ist im letzten Syntheseschritt eine selektive Reduktion der Esterfunktion zur Hydroxyfunktion erforderlich. Die Derivate **40a** bzw. **40b** wiederum könnten durch Amidierungsreaktionen der Amine **41a** bzw. **41b** zugänglich gemacht werden, welche durch eine selektive Reduktion der Azidfunktion der α -Azidocarbonsäureester **38a** bzw. **38b** in Gegenwart ihrer Esterfunktionen dargestellt werden sollen.

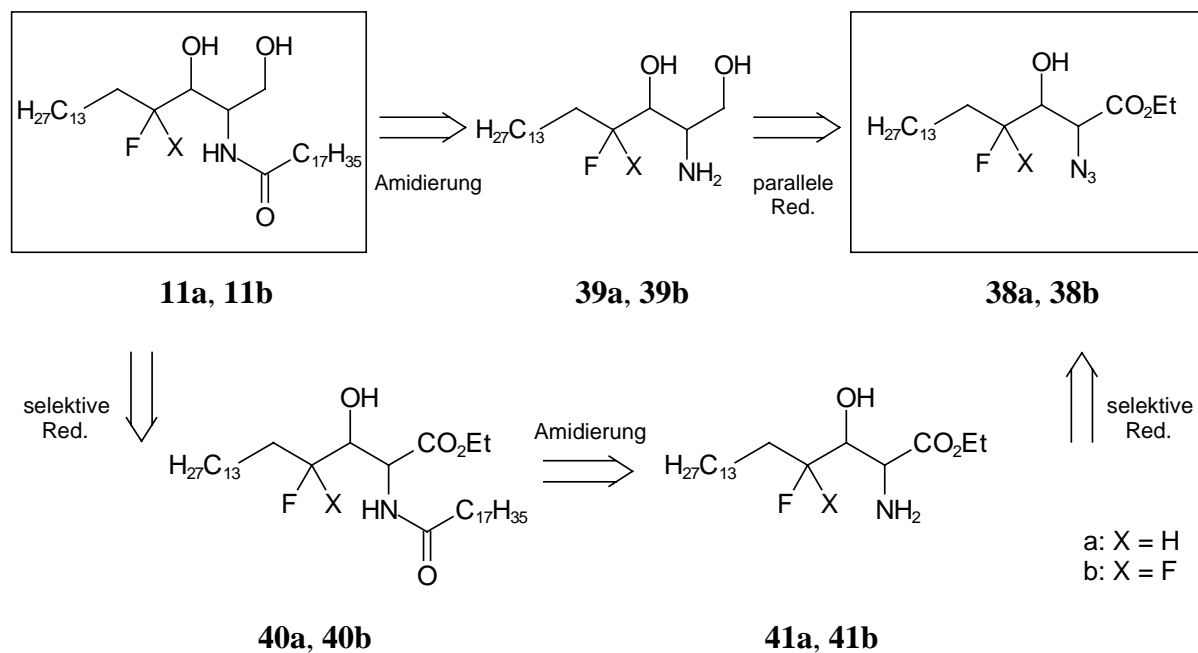


Abb. 12 Erster Abschnitt der Retrosynthese zu den Dihydroceramiden **11a** und **11b**

Der umfangreiche mittlere Abschnitt beinhaltet die Schlüsselreaktionen der Synthesesequenz. Neben der regioselektiven Einführung der Stickstofffunktion an C-2 sowie der sekundären Hydroxygruppe an C-3 muß hier die gewünschte relative und absolute Stereochemie festgelegt werden (*anti*-Stellung der Substituenten an C-2/C-3; (2*S*,3*S*)-Konfiguration). Die Darstellung der Azidohydrine **38a** und **38b** wird dabei durch eine nucleophile Ringöffnungsreaktion cyclischer Sulfate **42a** bzw. **42b** durch Natriumazid angestrebt, die durch Oxidation aus den cyclischen Sulfiten **43a** bzw. **43b** dargestellt werden sollen. Auch eine direkte Ringöffnung der Sulfite ist denkbar. Die nach einem $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus verlaufende Öffnungsreaktion der cyclischen Schwefelsäureester verspricht zudem eine hohe Kontrolle der Stereoselektivität. Die Schwefligsäureester **43a** bzw. **43b** sollten sich aus einer Kondensationsreaktion der Dirole **44a** bzw. **44b** und Thionylchlorid erzeugen lassen. Die Darstellung der Dirole **44a** und **44b** wiederum kann aus der diastereoselektiven Dihydroxylierung *trans*-konfigurierter, γ -fluorierter α,β -ungesättigter Carbonsäureester **45a**

bzw. **45b** formuliert werden. Die ausschließliche Bildung *syn*-konfigurierter Diole **44a** bzw. **44b** ist dabei die Voraussetzung für die *erythro*-Konfiguration an C-2/C-3 bei den Azidohydrinen **38a** bzw. **38b**, da der entscheidende Ringöffnungsschritt mit einer WALDEN-Umkehr an C-2 verbunden ist. Im Dihydroxylierungsschritt können als Erweiterung der racemischen Variante unter Verwendung der SHARPLESS-Methodik (AD) enantiomerenangereicherte Zwischenstufen dargestellt werden, die neben den "richtig" konfigurierten Naturstoffanaloga auch deren Enantiomere hervorbrächten.

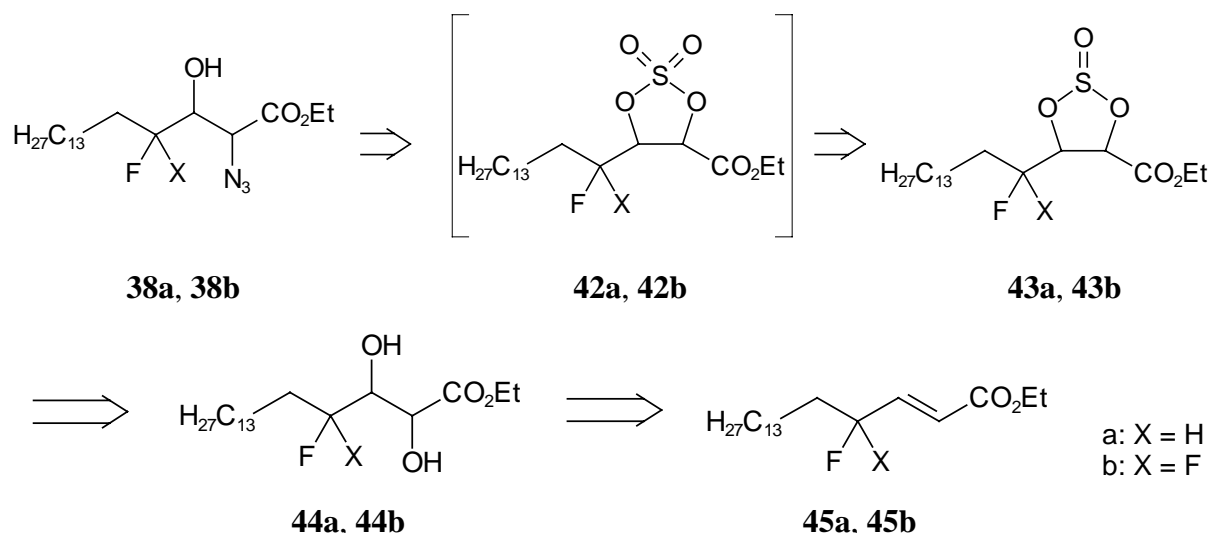


Abb. 13 Zentraler Abschnitt der Retrosynthese zur Steuerung der Regiochemie und der relativen und absoluten Stereochemie

Der dritte retrosynthetische Abschnitt behandelt die Darstellung der γ -fluorierten α,β -ungesättigten Carbonsäureester **45a** und **45b**, deren Synthese nach Erfahrungen aus früheren Arbeiten^{119,120} auf dem in Abb. 14 gezeigten Weg möglich sein sollte. Ausgehend von unterschiedlich substituierten Styrolderivaten sowie einem gesättigten Alkylderivat der Kettenlänge C-10 gelang so bereits die Darstellung ähnlicher, ungesättigter Verbindungen.¹¹⁹

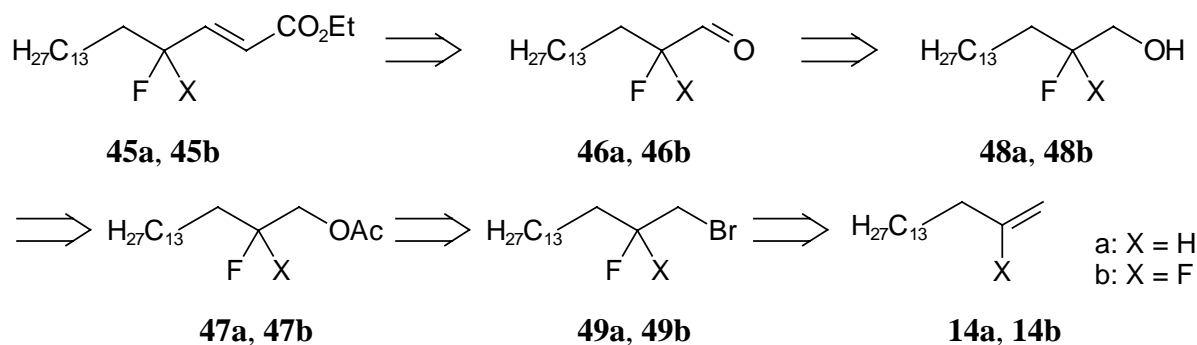


Abb. 14 Einleitender Abschnitt der linearen Synthese zu fluorierten Dihydroceramiden **11a** bzw. **11b**

Die ungesättigten Carbonylverbindungen **45a** bzw. **45b** könnten in einer HORNER-WADSWORTH-EMMONS-(HWE) Reaktion aus den α -Fluoraldehyden **46a** bzw. **46b** und Triethylphosphoniumacetat dargestellt werden. Die Synthese der Alkanale **46a** bzw. **46b** wiederum sollte sich durch Bromfluorierung von Hexadec-1-en (**14a**) bzw. 2-Fluorhexadecen (**14b**) zu **49a** bzw. **49b**, anschließenden Brom-Acetataustausch zu **47a** bzw. **47b**, alkalische Hydrolyse (**47a** \rightarrow **48a** bzw. **47b** \rightarrow **48b**) und SWERN-Oxidation realisieren lassen. Hexadec-1-en (**14a**) ist kommerziell erhältlich, und die fluorierte Verbindung **14b** ist durch Bromfluorierung von Hexadec-1-en (**14a**) und anschließende Dehydrobromierung zugänglich.¹²¹ Der folgende Abschnitt 3.3 erörtert mit der einleitenden Bromfluorierung den ersten Reaktionsschritt der mindestens neunstufigen (elf Stufen für das difluorierte Produkt, X = F) Sequenz.

3.3 Bromfluorierung von Olefinen

3.3.1 Allgemeines

Die Substitution von Wasserstoffatomen oder funktionellen Gruppen durch Fluor gilt bereits seit vielen Jahren als Herausforderung an die Synthesechemie.¹²² Entsprechend reichhaltig und vielseitig sind die zur Verfügung stehenden Methoden. Neben der Verwendung von elementarem Fluor in hoher Verdünnung, absolutem Fluorwasserstoff und Metallfluoriden in den Anfängen der Fluorchemie sind immer wieder neuartige Reagenzien (-kombinationen) und Verfahren entwickelt worden, die schonendere, weniger gefährliche und anwendungstechnisch bequemere Verfahren zur Einführung von Fluor zum Ziel haben. Kriterien wie Selektivität, Effizienz und in neuerer Zeit auch Wirtschaftlichkeit spielen bei der Auswahl eine große Rolle.¹²²

Die Verwendung von *N*-Bromsuccinimid in Kombination mit Alkylamin-hydrofluorid-komplexen hat sich bei ungesättigten Verbindungen als eine einfache und vorteilhafte Methode erwiesen, Fluorsubstituenten einzuführen.^{123,124} Die schwach sauren Fluorierungsreagenzien Et₃N·3HF und Me₃N·2HF zeigen eine große thermische Stabilität (Zersetzung oberhalb 150 °C),¹²⁵ können problemlos in konventionellen Glasapparaturen eingesetzt werden, da kein freies HF vorliegt, und lösen sich gut in organischen Lösungsmitteln wie Methylenchlorid oder THF.^{123,125}

3.3.2 Mechanismus der Bromfluorierung

Die Bromfluorierung ist eine Dreikomponentenreaktion¹²⁶ von Olefin, Elektrophil und Nucleophil. Sie verläuft als eine mehrstufige elektrophile Addition nach einem bimolekularen Mechanismus (A_E2). Unter katalytischer Wirkung eines Protons wird im ersten Schritt solcher Reaktionen¹²⁷ über einen π -Komplex **50** aus *N*-Bromsuccinimid und Olefin ein elektrophiles "Br⁺" im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt auf die Doppelbindung übertragen. Das so gebildete cyclische Bromoniumion **51** kann im zweiten Schritt von einem nucleophilen Fluoriddonor nur von der Rückseite angegriffen werden. Untersuchungen an den stereoisomeren Cyclododecenen haben gezeigt, daß Bromfluorierungen stereospezifisch als *anti*-Addition verlaufen.¹²³

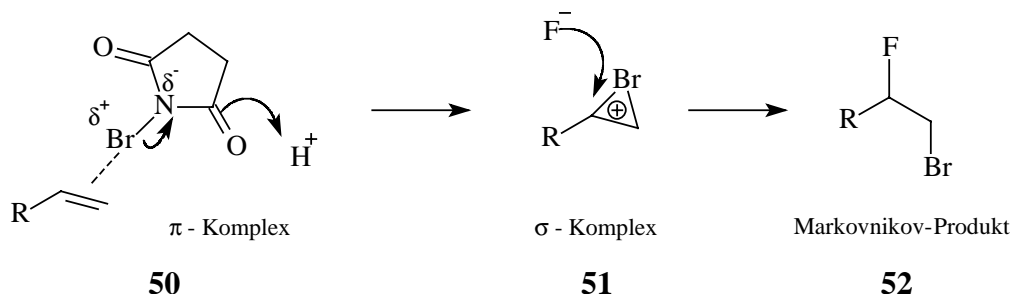
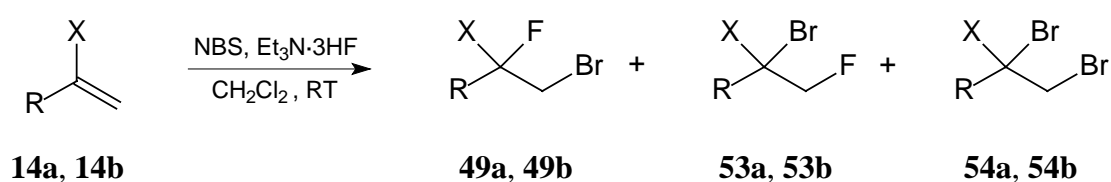


Abb. 15 Bromfluorierung nach einem A_E2 -Mechanismus

Bei unsymmetrischen Olefinen hängt die Regioselektivität der Öffnung des σ -Komplexes durch das Anion von der Stabilisierung der positiven Ladung ab. Gewöhnlich kann die positive Ladung besser an höher substituierten Kohlenstoffatomen stabilisiert werden, so daß hauptsächlich das MARKOVNIKOV-Produkt **52** gebildet wird. Bei Additionen von Protonensäuren werden meist ausschließlich die der MARKOVNIKOV-Regel entsprechenden Produkte erhalten.¹²⁸ Im Falle von Halogen- und Interhalogenadditionen können in Abhängigkeit von der Polarisierbarkeit und damit Verbrückungstendenz des Halogens Abweichungen von dieser Regel auftreten.¹²⁹ Auch induktive oder mesomere Effekte durch elektronenziehende (elektronenschiebende) Gruppen oder sterische Hinderungen durch anspruchsvolle Reste können einen so starken Einfluß ausüben, daß sich unter Umständen die Regiochemie sogar umkehren kann.^{130,131} Genauere Vorhersagen der Regiochemie sind daher nicht immer möglich.

3.3.3 Darstellung von 1-Brom-2-fluoralkanen

Die Darstellung von 1-Brom-2-fluoralkanen ist entsprechend der Syntheseplanung (vgl. Kap. 3.2, Seite 17) der erste Schritt auf dem Wege zu den fluorierten Dihydroceramiden **11a** und **11b**. Einerseits kann durch diese Reaktion Fluor in das Molekül eingeführt werden, andererseits wird eine für die Folgereaktionen wichtige zweite Halogenfunktion angebracht. Die endständigen Olefine werden nach der Methode von ALVERNHE, LAURENT und HAUFE mit *N*-Bromsuccinimid und Triethylamin-trishydrofluorid in absolutem Dichlormethan bei Raumtemperatur umgesetzt.¹²³ Die entsprechenden 1-Brom-2-fluoralkane entstehen dabei in guten Ausbeuten (vgl. Tab. 2).



Tab. 2 Ergebnisse der Bromfluorierung terminaler Olefine

Edukt	R	X	Produkt	Ausbeute (%)	49:53:54 (GC)
14a	C ₁₄ H ₂₉	H	49a	84	85 : 9 : 6
14b	C ₁₄ H ₂₉	F	49b	88*	97 : < 2 : < 2

* umsatzbezogene Ausbeute

2-Fluorhexadec-1-en (**14b**) muß zuvor durch Dehydrobromierung von 1-Brom-2-fluorhexadecan (**49a**) dargestellt werden. Analog einer Vorschrift von MEYER wird **49a** dazu mit zwei Äquivalenten Kalium-*tert*-butylat in Pentan für zwei Stunden am Rückfluß gekocht.^{132,133,134}

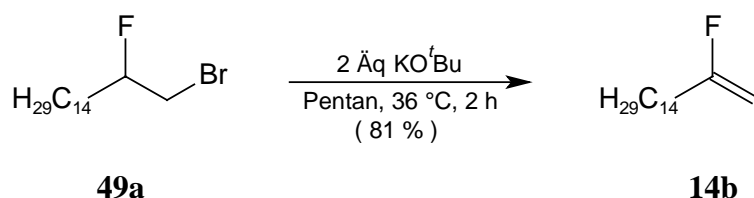


Abb. 16 Darstellung von 2-Fluorhexadec-1-en (**14b**) analog einer Vorschrift von MEYER¹³³

Die Regiochemie bei der Produktbildung läßt sich mit Hilfe der MARKOVNIKOV-Regel erklären. An höher substituierten Kohlenstoffatomen wird die positive Ladung besser stabilisiert, so daß der Anteil an Produkten mit Fluor in der sekundären Position grundsätzlich

hoch ausfällt. Allerdings kann der +I-Effekt des langen Alkylrestes die Ladung weniger effektiv stabilisieren als beispielsweise ein Phenylring,¹¹⁹ so daß auch 9 % des *anti*-MARKOVNIKOV-Produktes **53a** gebildet werden. Im Falle des 2-Fluorhexadec-1-ens (**14b**) trägt der +M-Effekt des Fluorsubstituenten offensichtlich entscheidend zur Ladungsstabilisierung bei, so daß das falsche Regioisomer **53b** nur zu < 2 % gebildet wird.

Die in unserem Arbeitskreis bereits früher dargestellten Produkte **49a**¹²¹ und **49b** sind spektroskopisch leicht zu identifizieren. Die Protonen der terminalen Methylgruppe weisen als Triplet eine Verschiebung von $\delta = 0.89$ ppm bzw. 0.88 ppm (**49b**) auf. Zwischen $\delta = 1.26$ ppm und 1.55 ppm erscheinen die Protonen der langen Alkylkette als breites Multiplett, wobei die dem Fluorsubstituenten nächstgelegene CH₂-Gruppe der Kette basisliniengetreunt ein breites Multiplett zwischen $\delta = 1.64$ ppm und $\delta = 1.84$ ppm (**49a**) bzw. $\delta = 1.89$ ppm und $\delta = 2.20$ ppm zeigt. Die Protonen der zum Brom benachbarten CH₂-Gruppe in β -Stellung zum Fluor zeigen im ¹H-NMR-Spektrum eine charakteristische Signallage bei $\delta = 3.42 - 3.50$ ppm bzw. 3.50 ppm mit einer ³J_{H,F}-Kopplung von 19.8 Hz bzw. 12.9 Hz. Für die monofluorierte Verbindung **49a** kann das Proton an C-2 als Dublett vom Multiplett in einem Signalebereich von 4.37 ppm bis 4.74 ppm beobachtet werden. Die dazugehörige ²J_{H,F}-Kopplungskonstante von 47.8 Hz wird auch im ¹⁹F-NMR-Spektrum gefunden ($\delta = -178.0$ ppm, ²J_{F,H} = 47.7 Hz).

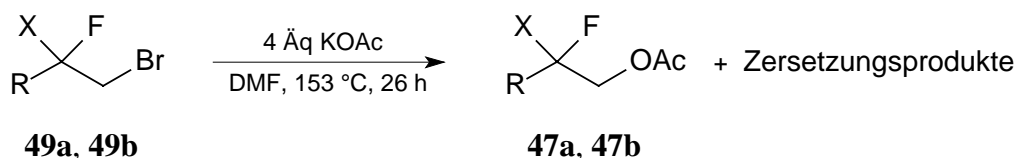
Die ¹⁹F-NMR-Verschiebung von **49b** beträgt $\delta = -99.1$ ppm, wobei ³J_{F,H}-Kopplungen von 15.3 Hz und 13.4 Hz vorliegen. Im ¹³C-NMR-Spektrum sind die Kohlenstoffatome an 1-Position bei $\delta = 33.4$ oder 33.6 ppm (d) bzw. $\delta = 34.6$ ppm (t) zu finden, wobei die Kopplungskonstanten der ²J_{C,F}-Kopplung 21.6 Hz oder 25.4 Hz bzw. 24.2 Hz betragen. Während das den Fluorsubstituenten tragende Kohlenstoffatom von **49a** als Dublett bei einer Verschiebung von $\delta = 92.1$ ppm (¹J_{C,F} = 174.2 Hz) gefunden wird, kann für die difluorierte Verbindung neben einer größeren ¹J_{C,F}-Kopplungskonstante von 242.9 Hz eine Tieffeldverschiebung auf $\delta = 121.5$ ppm (Triplet) beobachtet werden. Auch das Zerfallsmuster im Massenspektrum liefert zusätzliche Informationen über die 1-Brom-2-fluoralkane. Das Verhältnis der Molekülionenpeaks entspricht mit annähernd 50:50 dem der natürlichen Isotopenverteilung (⁸¹Br/⁷⁹Br = 100:98).¹³⁵ Im IR-Spektrum werden neben anderen die deutlichen C-F-Valenzschwingungen im Bereich von $\tilde{\nu} = 1115 - 1250$ cm⁻¹ gefunden.

Im Produktgemisch tritt in Anteilen von 2-6 % (GC) jeweils ein 1,2-Dibromalkan auf, das durch Addition von elementarem Brom an die Doppelbindung erklärt werden kann. Die Bildung von Dibromiden unter den Bedingungen der Bromfluorierung wurde erstmals bei der

Untersuchung der Stereochemie der entsprechenden Reaktion von Norbornadien beobachtet.¹³⁶ Von GUERRERO et al.¹³⁷ wurde später nachgewiesen, daß unter den Bedingungen der Bromfluorierung mit NBS/Bu₄NHF₂ elementares Brom entsteht. Kürzlich haben BURCHARDT¹³⁸ und LÜBKE¹³⁰ in ihren Arbeiten gezeigt, daß das Ausmaß der Bildung von Dibromiden einerseits vom Fluorierungsreagenz abhängig ist, andererseits aber auch die Reaktivität des Alkens eine wichtige Rolle spielt. So wird die Dibromidbildung vor allem bei den schwach sauren, aber relativ nucleophilen Amin-HF-Reagenzien wie Et₃N·3HF und Me₃N·2HF beobachtet, während diese Reaktion in Gegenwart von OLAH's Reagenz keine Rolle spielt. Andererseits steigt der Anteil an Dibromiden mit fallender Reaktivität der eingesetzten Alkene.^{130,138}

3.4 Darstellung von 1-Acetoxy-2-fluoralkanen

Der Brom-Acetataustausch an Bromfluoralkanen wird in unserem Arbeitskreis schon seit Jahren als Methode zur weiteren Funktionalisierung fluorierter Verbindungen benutzt.^{139,140} Nach einer von BURCHARDT verbesserten Methode^{138,141} wurden aus den oben erhaltenen 1-Brom-2-fluoralkanen **49a** bzw. **49b** durch Brom-Acetataustausch die entsprechenden 1-Acetoxy-2-fluoralkane **47a** bzw. **47b** durch Kochen mit vier Äquivalenten Kaliumacetat in *N,N*-Dimethylformamid dargestellt. Die nachfolgende Tab. 3 zeigt die so erreichten Ausbeuten.



Tab. 3 Brom-Acetataustausch an 1-Brom-2-fluoralkanen

Edukt	R	X	Produkt	Ausbeute (%)
49a *	C ₁₄ H ₂₉	H	47a **	67
49b	C ₁₄ H ₂₉	F	47b	71

* als 92:8-Regioisomerengemisch mit 2-Brom-1-fluorhexadecan (**53a**) eingesetzt

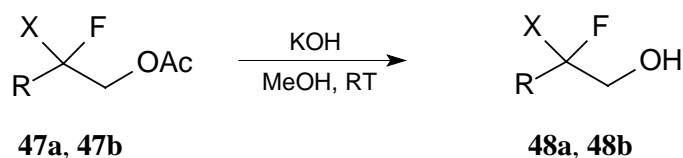
** als 98:2-Regioisomerengemisch mit 2-Acetoxy-1-fluorhexadecan (**55a**) isoliert

Die Acetate **47a** bzw. **47b** lassen sich anhand der folgenden spektroskopischen Daten leicht identifizieren. Im ¹H-NMR-Spektrum sind neben der endständigen Methylgruppe bei δ =

0.88 ppm die drei äquivalenten Protonen der Acetoxy-Gruppe als Singulett in einem sehr engen Signalbereich bei $\delta = 2.10$ ppm bzw. 2.12 ppm zu finden. Die diastereotopen Protonen der in Nachbarschaft zur Acetoxy-Gruppe stehenden CH_2 -Gruppe von **47a** zeigen bei chemischen Verschiebungen von $\delta = 4.12$ ppm und 4.21 ppm typische $^3J_{\text{H,F}}$ Kopplungskonstanten von 21.4 Hz bzw. 27.4 Hz, wobei die gemeinsame $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplung zu 12.4 Hz bestimmt werden konnte (**47b**: $\delta = 4.23$ ppm, $^3J_{\text{H,F}} = 12.6$ Hz). Für die monofluorierte Verbindung kann das Proton an C-2 als ddddd bei einer Signallage von $\delta = 4.65$ ppm angegeben werden ($^2J_{\text{H,F}} = 49.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, 6.7 Hz, 4.8 Hz, 2.9 Hz). Die Verschiebungen im ^{19}F -NMR-Spektrum betragen $\delta = -187.5$ ppm (u.a. $^2J_{\text{F,H}} = 49.6$ Hz) bzw. $\delta = -106.2$ ppm (u.a. $^3J_{\text{F,H}} = 12.6$ Hz). Im protonenentkoppelten ^{13}C -NMR-Spektrum werden die zum Dublett bzw. Triplet aufgespaltenen Signale der Kohlenstoffatome in 1-Position bei $\delta = 65.8$ bzw. 63.8 ppm mit $^3J_{\text{C,F}}$ -Kopplungskonstanten von 22.5 Hz bzw. 33.1 Hz beobachtet. Während als Signal für C-2 im Falle der monofluorierten Verbindung **47a** ein Dublett bei $\delta = 93.1$ ppm ($^1J_{\text{C,F}} = 172.3$ Hz) bestimmt wird, tritt das zu **47b** gehörige Triplet deutlich hochfeldverschoben bei $\delta = 121.6$ ppm ($^1J_{\text{C,F}} = 241.6$ Hz) auf. Die Verschiebungen der Carbonylkohlenstoffatome werden als Singuletts bei $\delta = 170.7$ ppm bzw. 169.9 ppm lokalisiert. Im Massenspektrum ist die für Acetate charakteristische Abspaltung mit einer Massendifferenz von 43 zum Molekülionenpeak erkennbar ($\text{M}^+ - \text{COCH}_3$). Das IR-Spektrum zeigt neben den bekannt intensiven Valenzschwingungen der C=O-Bindung bei $\tilde{\nu} = 1745$ cm^{-1} bzw. 1764 cm^{-1} auch C-O-C-Valenzschwingungen, die jedoch häufig durch die bei gleichen Wellenzahlen auftretenden C-F-Valenzschwingungen überlagert und dadurch nicht eindeutig als solche zuzuordnen sind ($\tilde{\nu} = 1060 - 1270$ cm^{-1}).

3.5 Darstellung von β -Fluoralkoholen aus 1-Acetoxy-2-fluoralkanen

Die für die Oxidation notwendigen Fluorhydrine sind durch Verseifung der entsprechenden 1-Acetoxy-2-fluoralkane **47a** und **47b** leicht zugänglich. Analog einer leicht modifizierten Vorschrift von BURCHARDT¹³⁸ erfolgt die Hydrolyse mit 2.5 Äquivalenten Kaliumhydroxid in Methanol innerhalb von zwei bis vier Stunden vollständig. Die nachfolgende Tab. 4 gibt eine Übersicht über die dabei erzielten Ausbeuten.



Tab. 4 Hydrolyse von 1-Acetoxy-2-fluoralkanen

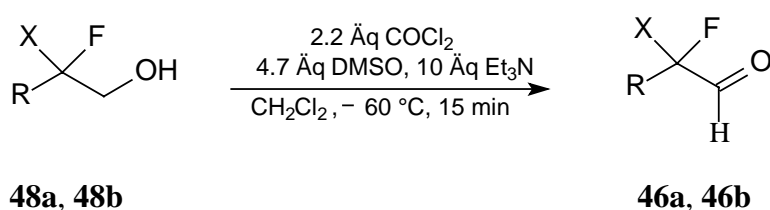
Edukt	R	X	Produkt	Ausbeute (%)
47a *	C ₁₄ H ₂₉	H	48a	92
47b	C ₁₄ H ₂₉	F	48b	90

* als 98:2-Regioisomerengemisch mit 2-Acetoxy-1-fluorhexadecan (**55a**) eingesetzt

Eine Charakterisierung der beiden 2-Fluoralkanoole ist leicht möglich. So weisen für **48a** die zur OH-Gruppe benachbarten und diastereotopen Protonen der CH₂-Gruppe als dddm einen Verschiebungsbereich von $\delta = 3.58$ bis 3.78 ppm auf, wobei die gemeinsame $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstante zu 12.4 Hz bestimmt wird. Der Alkohol **48b** ist durch ein Triplett bei $\delta = 3.73$ ppm gekennzeichnet ($^3J_{\text{H,F}} = 12.9$ Hz). Das Proton der Alkoholfunktion kann als in beiden Fällen leicht verbreitertes Singulett bei einer Verschiebung von $\delta = 1.95$ ppm (**48a**) bzw. $\delta = 1.71$ ppm gefunden werden. Im Fall der monofluorierten Verbindung lokalisiert man das Wasserstoffatom an C-2 bei einer Signallage von $\delta = 4.56$ ppm (dddd, $^2J_{\text{H,F}} = 49.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, 6.2 Hz, 4.8 Hz, 3.1 Hz). Anhand des ^{19}F -NMR-Spektrums werden bei Verschiebungen von $\delta = -190.0$ ppm bzw. $\delta = -109.1$ ppm die bereits im ^1H -NMR gefundenen Kopplungskonstanten bestätigt (**48a**: $^3J_{\text{F,H}} = 49.6$ Hz, **48b**: 12.9 Hz). In den ^{13}C -NMR-Spektren werden die zum Dublett bzw. Triplett aufgespaltenen, primären Kohlenstoffatome des Alkohols bei $\delta = 65.1$ ppm bzw. 64.2 ppm detektiert. Die Kopplungskonstanten der $^2J_{\text{C,F}}$ -Kopplung nehmen dabei Werte von 21.6 Hz bzw. 33.8 Hz an. Während das den Fluorsubstituenten tragende Kohlenstoffatom an C-2 als Dublett (**48a**) bei einer Verschiebung von $\delta = 94.8$ ppm ($^1J_{\text{C,F}} = 167.8$ Hz) gefunden wird, kann für die difluorierte Verbindung neben einer größeren $^1J_{\text{C,F}}$ -Kopplungskonstante von 241.7 Hz eine Tieffeldverschiebung auf $\delta = 123.4$ ppm (Triplett) beobachtet werden. Die EI-Massenspektren beider Alkohole zeigen zwar keine Molekülionenpeaks, weisen jedoch die charakteristischen Fragmente der HF-Abspaltung auf. Mit Hilfe der ESI- (**48a**) bzw. CI-Methode (**48b**) können die Molpeaks allerdings nachgewiesen werden. In charakteristischer Weise tritt in den IR-Spektren die sehr breite, besonders intensive Bande der O-H-Valenzschwingung im Bereich von $\tilde{\nu} = 3250 - 3400$ cm⁻¹ auf. Ein weiteres, leicht zu erkennendes Merkmal ist die mittelstarke C-O-Valenzschwingung bei $\tilde{\nu} = 1050 - 1075$ cm⁻¹, die speziell auf primäre Alkohole hindeutet.

3.6 Darstellung von α -Fluoraldehyden durch SWERN-Oxidation

In früheren Arbeiten^{119,120} haben wir gezeigt, daß die SWERN-Oxidation sehr gut für die Darstellung von α -Fluoraldehyden aus β -Fluorhydrinen geeignet ist. Nach einer nochmals verbesserten Arbeitsvorschrift in Anlehnung an SWERN und Mitarbeiter¹⁴² werden die Fluorhydrine **48a** und **48b** nun in sehr hohen Rohproduktausbeuten bei vollständigem Umsatz zu den entsprechenden Carbonylverbindungen umgesetzt. Unter wasserfreien Bedingungen wird bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ in Dichlormethan mit einem deutlichen Überschuß an DMSO und Oxalylchlorid gearbeitet. Als Base wird der Reaktionsmischung Triethylamin zugesetzt. Nach Aufarbeitung wurden die in der folgenden Übersicht zusammengestellten Ausbeuten gaschromatographisch bestimmt.



Tab. 5 Oxidation der Fluorhydrine nach SWERN et al.¹⁴²

Edukt	R ¹	R ²	Produkt	GC-Ausbeute (%)
48a	C ₁₄ H ₂₉	H	46a	> 95
48b	C ₁₄ H ₂₉	F	46b	> 97

α -Fluoraldehyde sind bekanntermaßen instabil^{143,144,145} und neigen zu bisher nicht näher charakterisierten Folgereaktionen. Auch in dieser Arbeit waren sie nicht analysenrein zu erhalten. In der Literatur wird in diesem Zusammenhang als mögliche Folgereaktion eine Hydrat- oder Acetalbildung diskutiert,^{146,147,148} die durch ein mehr oder weniger ausgeprägtes Gleichgewicht charakterisiert ist. Insbesondere bei perfluorierten Aldehyden ist die Addition von Wasser ein bekanntes Phänomen,^{149,150} das sogar zur gezielten Reaktionsführung eingesetzt werden kann, um beispielsweise formal einen Wasserstoffsubstituenten gegen eine Hydroxyfunktion zu tauschen.¹⁵¹

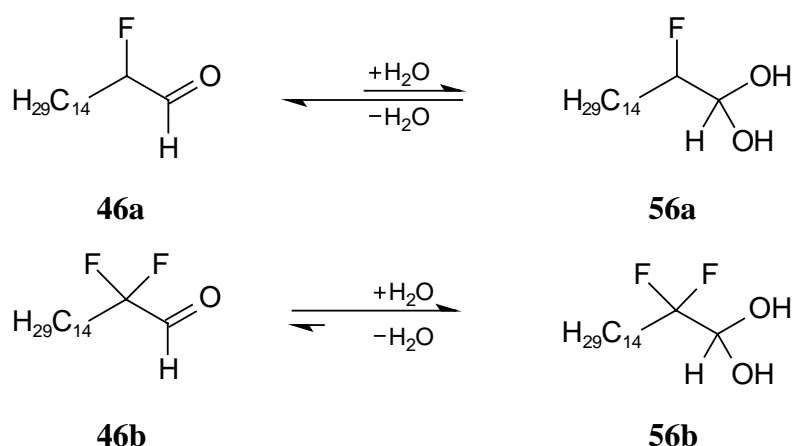


Abb. 17 Postulierte Hydrate der α -Fluoraldehyde **46a** und **46b** durch Addition von Wasser

Bei den dargestellten α -Fluoraldehyden ließ sich diese Vermutung im Rahmen dieser Arbeit verifizieren. Bei starker Erwärmung spalten beide Verbindungen erwartungsgemäß Wasser ab und sind daher gaschromatographisch in Form der freien Aldehyde zu analysieren (M^+ und $\text{M}^+ - \text{HF}$ sind durch GC/MS jeweils detektierbar). Der Aldehyd **46a** läßt sich neben kleinen Verunreinigungen durch IR- und NMR-spektroskopische Untersuchungen nach einer kurzen Filtrationssäule über Kieselgel eindeutig als solcher analysieren. Das zum Dublett vom Dublett aufgesplante Aldehydproton mit einer Verschiebung von $\delta = 9.75$ ppm weist eine für diese Substanzklasse typisch kleine $^3J_{\text{H,F}}$ -Kopplungskonstante von 6.2 Hz und eine sehr kleine $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstante von 1.0 Hz auf. Im ^{13}C -NMR-Spektrum besitzt das im Vergleich zur unfluorierten Verbindung hochfeldverschobene Carbonylkohlenstoffatom ($\Delta\delta = 2.5$ ppm)¹⁵² eine charakteristische Signallage von $\delta = 200.2$ ppm mit $^2J_{\text{C,F}} = 34.3$ Hz. Eine deutlich sichtbare Carbonylbande bei $\tilde{\nu} = 1742$ cm^{-1} und eine nur leicht angedeutete OH-Bande bei $\tilde{\nu} = 3394$ cm^{-1} belegen ebenfalls die Gleichgewichtsstruktur **46a**.

Vollkommen anders verhält sich dagegen der difluorierte Aldehyd **46b**. Im Infrarotspektrum tritt deutlich die breite OH-Bande bei $\tilde{\nu} = 3400$ cm^{-1} auf. Dagegen kann keine Carbonylbande identifiziert werden, die auf das Vorhandensein eines Aldehyds schließen ließe. Ferner zeigen ^1H - und ^{13}C -NMR-spektroskopische Untersuchungen in einem $\text{CDCl}_3/\text{MeOH-d}_4$ -Gemisch (3:1) neben geringen Verunreinigungen einwandfrei die postulierte Verbindung **56b**. Im ^1H -NMR-Spektrum ist bei $\delta = 4.54$ ppm ein Triplett mit einer Kopplungskonstante von $^3J_{\text{H,F}} = 6.9$ Hz zu erkennen. Bei Verschiebungen von $\delta = 95.8$ ppm und $\delta = 121.3$ ppm im ^{13}C -NMR-Spektrum sind jeweils Triplets lokalisierbar, die mit Kopplungskonstanten von 33.1 Hz bzw. 243.5 Hz das primäre und sekundäre Kohlenstoffatom repräsentieren. Dagegen wird kein Signal für eine Carbonylgruppe im Bereich von 200 ppm beobachtet. Die im ^1H - und

^{13}C -NMR-Spektrum gefundenen Verschiebungen stimmen indes mit berechneten Verschiebungen für **56b** sehr gut überein.¹⁵³ Ein besonderer, bisher in der Literatur noch nicht beschriebener Effekt tritt im ^{19}F -NMR-Spektrum auf. Unter den Aufnahmebedingungen sind die beiden Fluoratome der CF_2 -Einheit (im Gegensatz zu den Vorstufen) diastereotop, vermutlich aufgrund einer eingeschränkten freien Drehbarkeit um die C-C-Achse. In der nachfolgenden Abb. 18 erkennt man deutlich die vier jeweils zum Dublett vom Dublett vom Dublett (zu den drei Protonen) aufgespaltenen Signale der beiden Fluoratome, wobei die beiden jeweils äußeren Signalsätze unter Berücksichtigung des Dacheffektes die geminale Fluorkopplung widerspiegeln.

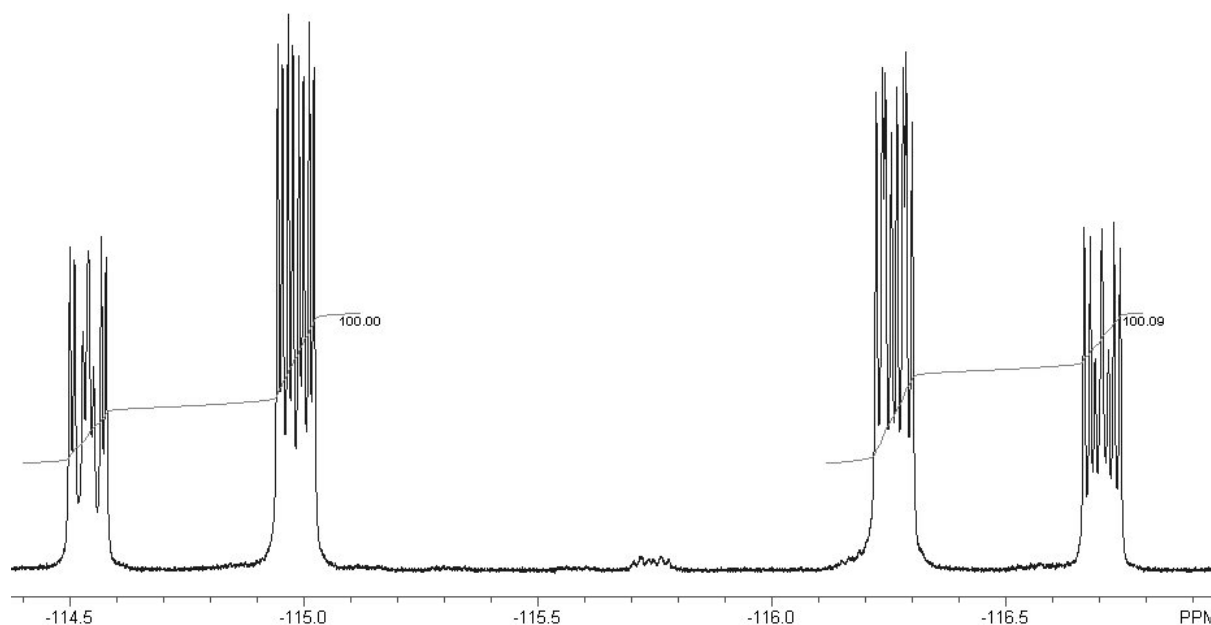


Abb. 18 Diastereotope Fluoratome des geminalen Diols **56b** im gekoppelten ^{19}F -NMR-Spektrum (599.04 MHz)

Die beiden chemisch und magnetisch nicht äquivalenten Fluorkerne ergeben somit ein AB-Spektrum mit einem exakt auflösbaren Kopplungsmuster zu den Nachbarprotonen (F_1 : $^3J_{\text{F,H}} = 25.6 \text{ Hz}$, 12.5 Hz , 5.6 Hz ; F_2 : $^3J_{\text{F,H}} = 25.0 \text{ Hz}$, 10.8 Hz , 7.3 Hz). Die $^2J_{\text{F,F}}$ -Kopplung kann zu 250.3 Hz bestimmt werden. Daß es sich bei den links und rechts gezeigten Dubletts (vgl. Abb. 19 unten) wirklich um koppelnde und nicht zufällig dort lokalisierte Fluoratome handelt, beweist die Aufnahme derselben Verbindung bei Meßfrequenzen von 282.37 MHz und 599.04 MHz . Mit Verdopplung (Faktor: 2.12) der Meßfrequenz halbiert sich in sehr guter Näherung der Abstand der beiden Peaks ($\Delta\delta_{282} = 0.901 \text{ ppm}$ bzw. $\Delta\delta_{599} = 0.444 \text{ ppm}$, Faktor: 2.02^{-1}) zueinander, während die umgerechnete Kopplungskonstante bestehen bleibt.

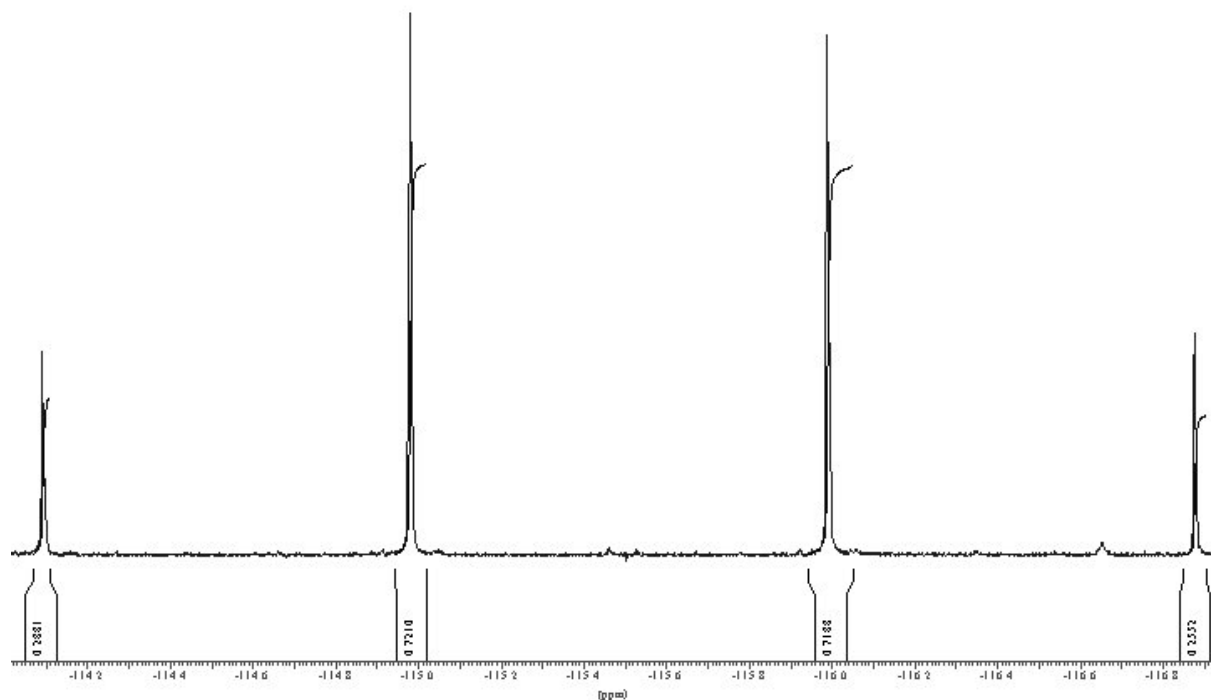


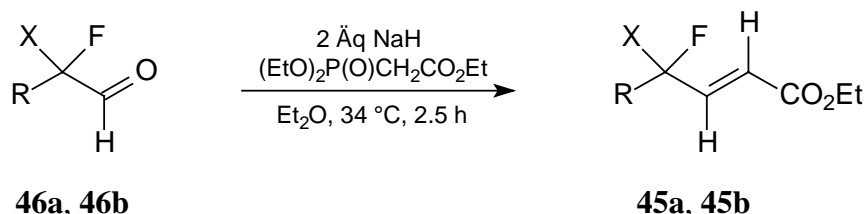
Abb. 19 Diastereotope Fluoratome des geminalen Diols **56b** im entkoppelten ^{19}F -NMR-Spektrum (282.37 MHz)

Bereits früher wurde eine relative Abstufung der Reaktivitäten von α -Fluoraldehyden als Folge des Einflusses der beiden weiteren Substituenten in α -Position beobachtet.^{119,120} Diese Beobachtungen konnten in dieser Arbeit ausgeweitet werden. Die lange Alkylkette trägt im Gegensatz zu einem Phenylring zur Stabilisierung der Aldehydform bei, der zweite Fluorsubstituent fördert dagegen die Anlagerung von Wasser. Als Folge dessen liegt im Fall der monofluorierten Verbindung **46a** das Gleichgewicht größtenteils auf der Aldehydseite, während es bei **46b** auf der Seite des Hydrats liegt. Bei der Synthese der Verbindungen **46a** und **46b** treten in geringem Umfang (< 10 % laut ^{19}F -NMR) Nebenreaktionen zu Produkten auf, die bisher nicht charakterisiert werden konnten.

3.7 Darstellung von γ -Fluor- α,β -ungesättigten Carbonsäureestern durch HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion

Die HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion (HWE-Reaktion) als Weiterentwicklung der WITTIG-Reaktion eignet sich bekannterweise hervorragend zur Darstellung von Olefinen.^{154,155} Sie stellt aufgrund von hohen Ausbeuten¹⁵⁴ und sehr guten *trans*-Selektivitäten^{154,156} sowie präparativer Vorteile^{154,157} eine Alternative zur WITTIG-Reaktion selbst und deren Varianten dar. Nach einer modifizierten Vorschrift von WADSWORTH und EMMONS¹⁵⁸ werden

zweimolare Mengen Natriumhydrid und äquimolare Mengen an Phosphonessigsäuretriethyl-ester mit den frisch dargestellten Fluoraldehyden **46a** und **46b** versetzt und für zweieinhalb Stunden unter Rückfluß erhitzt. Da die als Edukte eingesetzten Aldehyde nicht in reiner Form isolierbar waren, beziehen sich die Ausbeuteangaben auf die entsprechenden Fluorhydrine **48a** und **48b**, aus denen sie synthetisiert worden sind (vgl. Tab. 6). In guten bis sehr guten Ausbeuten und mit hohen Diastereoselektivitäten entstehen so (*E*)-4-Fluorooctadec-2-ensäure-ethylester (**45a**) und (*E*)-4,4-Difluorooctadec-2-ensäureethylester (**45b**).



Tab. 6 HWE-Reaktionen von α -Fluoraldehyden

Edukt	R	X	Produkt	<i>trans/cis</i> *	Ausbeute** (%)
46a	C ₁₄ H ₂₉	H	45a	> 95:5	66
46b	C ₁₄ H ₂₉	F	45b	> 95:5	80

* im ¹H- und ¹⁹F-NMR ist kein *cis*-Produkt nachweisbar ** über zwei Stufen

Die γ -Fluor- α,β -ungesättigten Carbonsäureester **45a** und **45b** mit *trans*-konfigurierter Doppelbindung lassen sich anhand folgender Daten leicht identifizieren. Im ¹H-NMR-Spektrum liegen die zum Triplet aufgespaltenen Signale der Methylprotonen der Estergruppe in einem engen Signalbereich bei $\delta = 1.29$ bzw. 1.31 ppm. Die ³J_{H,H}-Kopplungen zu den benachbarten Methylenprotonen ($\delta = 4.21$ ppm bzw. 4.24 ppm) wurden zu 6.7 Hz bzw. 7.2 Hz ermittelt. Die chemischen Verschiebungen der olefinischen Protonen betragen $\delta = 6.04$ ppm (2-CH, **45a**) und 6.88 ppm bzw. $\delta = 6.79$ ppm und 6.24 ppm mit einer *trans*-³J_{H,H}-Kopplung von 15.7 Hz bzw. 16.0 Hz. Erwartet klein ist mit Werten von 1.7 Hz bzw. 2.4 Hz die ⁴J_{H,F}-Kopplung des γ -ständigen olefinischen Protons zum Fluor, da sich hier keine *W*-Konformation zwischen den koppelnden Kernen ausbilden kann. Das zum Fluoratom β -ständige Proton des Olefins **45a** hat eine Verschiebung von $\delta = 5.06$ ppm und weist ein stark aufgespaltenes Kopplungsmuster auf (dddd, ²J_{H,F} = 48.4 Hz, ³J_{H,H} = 8.1 Hz, 4.3 Hz, 2.6 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz).

Die Kohlenstoffatome der Estergruppe treten im ^{13}C -NMR-Spektrum bei $\delta = 14.1$ ppm (primäre C-Atome), $\delta = 60.5$ bzw. 61.0 ppm (sekundäre C-Atome) und $\delta = 166.0$ ppm bzw. 165.1 ppm (Carbonylkohlenstoffe) auf. Die olefinischen β -C-Atome werden bei $\delta = 145.1$ ppm (d) bzw. 139.6 ppm (t) mit $^2J_{\text{C,F}}$ -Kopplungen von 19.1 Hz bzw. 26.7 Hz gefunden. Das α -C-Atom weist Verschiebungen von $\delta = 121.1$ ppm bzw. 124.8 ppm mit $^3J_{\text{C,F}}$ -Kopplungs-konstanten von 10.2 Hz bzw. 8.3 Hz auf. Im ^{19}F -NMR-Spektrum ist für **45a** ein Multiplett bei $\delta = -184.3$ ppm zu finden, während das Signal für **45b** bei $\delta = -99.0$ ppm mit $^3J_{\text{F,H}}$ -Kopplungskonstanten von zweimal 11.4 Hz beobachtet wird. Das Massenspektrum zeigt in beiden Fällen neben dem Molekülionenpeak M^+ die für Ethylester charakteristische Abspaltung von 45 Masseinheiten zum Basispeak (**45a**: 328 , **45b**: 346) ($M^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$). In beiden Fällen ist die Abspaltung von HF und die für Ethylester bekannte Massendifferenz von 73 für das Fragment $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$ zu erkennen. Als aussagekräftige Banden sind im IR-Spektrum neben der $\text{C}=\text{O}$ -Valenzschwingung mit Wellenzahlen von $\tilde{\nu} = 1732$ cm^{-1} bzw. 1731 cm^{-1} die $\text{C}=\text{C}$ -Valenzschwingungen ($\tilde{\nu} = 1667$ cm^{-1} bzw. 1661 cm^{-1}) signifikant.

3.8 Oxidation von Olefinen durch höherwertige Metalloxide zu Diolen

3.8.1 Historische Entwicklung und Allgemeines

Bereits im Jahre 1894 entdeckte PHILIPPS^{159,160} die oxidierende Wirkung von Osmiumtetroxid auf ungesättigte Kohlenwasserstoffe. Damit war ihm eine außergewöhnliche Entdeckung gelungen, die dem präparativen Chemiker in vielfältiger Weise noch heute sehr nützlich ist. Das zunächst stöchiometrisch eingesetzte, leicht flüchtige und toxische Osmiumtetroxid war damals wie heute extrem kostspielig, weshalb schon früh Bemühungen unternommen wurden, das Oxidationsmittel nur in katalytischen Mengen einzusetzen und die Rückoxidation der reduzierten Osmiumspezies *in situ* durch äquimolare Mengen eines billigeren Oxidationsmittels zu bewerkstelligen. HOFMANN konnte in seiner 1912 publizierte Arbeit erstmals Erfolge in der osmiumkatalysierten Oxidation von Alkenen vorweisen, indem er Natrium- bzw. Kaliumchlorat als Reoxidationsmittel verwandte.¹⁶¹ Den damaligen Wissensstand deutlich ausweiten und ergänzen konnte die Arbeitsgruppe um MILAS durch Dihydroxylierungen mit Osmiumtetroxid/Wasserstoffperoxid in *tert*-Butanol.^{162,163,164} Die Grundlagen unseres heutigen Wissens über die osmiumvermittelte Dihydroxylierung schuf größtenteils CRIEGEE in der Mitte der 30er Jahre.^{165,166} Als generelles Problem galt lange Zeit

die schlechte Chemoselektivität des zusätzlichen Oxidans, was allerdings nach und nach durch den Einsatz milderer Oxidationsmittel verbessert wurde. In den siebziger Jahren entwickelten SHARPLESS et al. ein auf *tert*-Butylhydroperoxid basierendes Verfahren unter alkalischen Bedingungen.^{167,168} Noch bessere Ergebnisse konnten mit Amin-*N*-Oxiden wie Trimethylamin-*N*-Oxid¹⁶⁹ oder *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid (UPJOHN-Prozeß)^{170,171} erzielt werden. Eine erneute Verbesserung gelang Anfang der 90er Jahre der japanischen Arbeitsgruppe um TSUJI, die diese Reaktion in einem Zweiphasengemisch aus Wasser und *tert*-Butanol unter Verwendung eines dreimolaren Überschusses an Kaliumcarbonat und rotem Blutlaugensalz ($K_3[Fe(CN)_6]$) durchführten.¹⁷² Eine bemerkenswerte Weiterentwicklung dieser traditionsreichen Reaktion gelang HENTGES und SHARPLESS Ende der 70er Jahre, als sie durch den Einsatz von Dihydrochinidinacetat erstmals einen signifikant hohen Enantiomerenüberschuß für die Dihydroxylierung von (*E*)-Stilben erzielen konnten.¹⁷³

Neben der nur wenig zuvor entdeckten enantioselektiven Epoxidierung durch KATSUKI und SHARPLESS¹⁷⁴ war mit der enantioselektiven Dihydroxylierung von Doppelbindungen ein weiterer Fortschritt gelungen, der die Folgechemie der Doppelbindung außerordentlich stark beeinflusste und ungewöhnlich facettenreich werden ließ. Trotz des Aufschwungs in den vergangenen Jahren hat diese Reaktion mit all den existierenden Varianten bis heute nicht den Sprung in die industrielle Anwendung geschafft, was vor allem durch den Preis und die Toxizität des verwendeten Katalysators begründet ist.¹⁷⁵ Ferner stellen vor dem Hintergrund großindustrieller Maßstäbe die großen Mengen anorganischer Salze zunächst beim Erwerb und dann bei der anschließenden Entsorgung heute einen bedeutenden Wirtschaftlichkeitsfaktor dar.¹⁷⁵

Im Labor dagegen besitzt die Reaktion wegen ihrer Vielseitigkeit, guter Handhabbarkeit und den in der Regel sehr guten Ausbeuten unter milden Reaktionsbedingungen kaum Konkurrenz. Der seit Jahren ungebrochene Boom in der Darstellung enantiomerenreiner Verbindungen verlangt zudem nach probaten Methoden mit hohen Enantiomerenüberschüssen und Ausbeuten. Gerade in vielstufigen Naturstoffsynthesen wurde die enantioselektive Methode nach SHARPLESS des öfteren erfolgreich eingesetzt und ist anderen Verfahren deutlich überlegen. Mit der Verleihung des Chemienobelpreises im Jahr 2001 unter anderem an SHARPLESS wurden seine Verdienste um die Entwicklung katalytischer, enantioselektiver Reaktionen gewürdigt.

3.8.2 Die Entwicklung unterschiedlicher Katalysatorensysteme zur enantioselectiven Dihydroxylierung

Die 1980 von HENTGES und SHARPLESS erschienene Publikation¹⁷³ zur osmium-tetroxidvermittelten enantioselectiven Dihydroxylierung von Doppelbindungen mittels eines chiralen^{i,176} Amins¹⁷⁷ war der Anstoß einer wahren Flut von Forschungsbemühungen auf diesem Gebiet. Die stürmische Entwicklung in der Ligandensynthese (u.a. chirale Diaminliganden durch HIRAMA^{178,179} oder COREY¹⁸⁰) mündete in den Folgejahren schließlich in der Formulierung weniger Leitstrukturen, die für bestimmte Typen von Olefinen (z.B. terminal oder tetrasubstituiert) besonders gute Enantiomerenüberschüsse lieferten. Am besten geeignet sind dabei die ursprünglich gefundenen Chinaalkaloidliganden auf Basis des Dihydrochinidins (DHQD), z.B. **57**, bzw. Dihydrochinins (DHQ), z.B. **58**, die ursprünglich aus den Baumrinden südamerikanischer Cinchonaarten (Rubiaceae) stammen.² Die eingesetzten Katalysatoren der ersten Generation waren Kondensationsprodukte aus einem Molekül DHQD oder DHQ zum *p*-Chlorbenzoat (CLB), Phenanthrylether (PHN) oder zu einem 4-Methyl-2-chinolinylether (MEQ). Die meisten Katalysatoren der zweiten Generation sind "Dimere", wobei zwei chirale Liganden über eine Brückenmolekül (spacer, linker) miteinander verbunden sind. Neben dem Pyrimidin- (PYR), Indolin- (IND) oder Anthrachinongerüst (AQN) hat sich als spacer vor allen Dingen das Phthalazin (PHAL) bewährt.

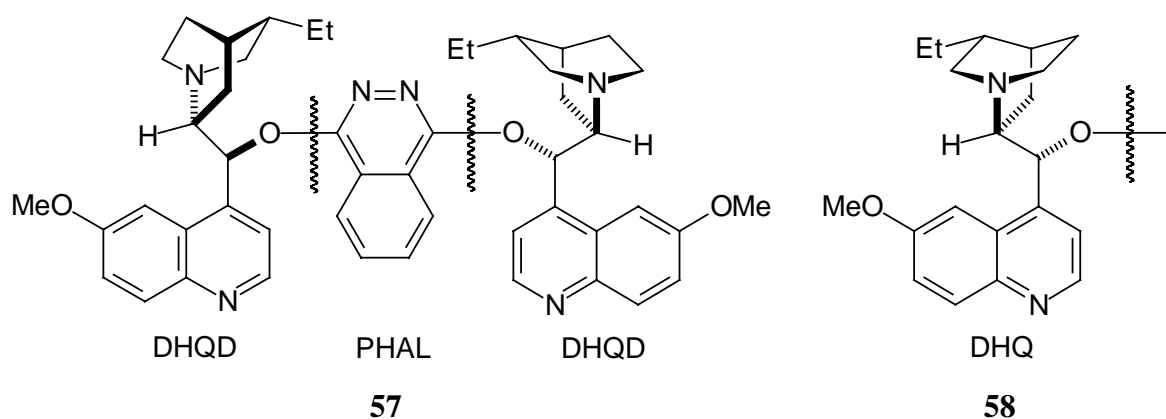


Abb. 20 Strukturformeln der chiralen SHARPLESS-Liganden (DHQD)₂PHAL (**57**) und DHQ (**58**)

ⁱ der Begriff wird in dieser Arbeit abweichend von der Empfehlung der IUPAC¹⁷⁶ als Synonym für enantiomerenrein benutzt.

Eine mögliche Erklärung für die Enantioselektivität der Dihydroxylierung bietet die Betrachtung zweier Übergangszustände, hier in Abb. 21 am Beispiel eines trisubstituierten Olefins mit einem chiralen Liganden gezeigt.¹⁸⁴ Im bevorzugten Übergangszustand **60** existieren attraktive Wechselwirkungen zwischen dem R²-Substituenten am Metall-oxetanring und dem RO-Rest des Ligandensystems ("binding pocket", enzymartige, chirale Tasche). Dieser Effekt wird zusätzlich durch repulsive Wechselwirkungen zwischen dem Olefinrest R und H im weniger bevorzugten Übergangszustand **61** verstärkt. COREY favorisiert dagegen ein anderes Modell, bei dem der "dimere" Katalysator eine U-förmige Tasche bildet, in dessen Mitte sich das Olefin einlagern kann.^{185,186,187}

Im Laufe der Jahre ist eine unüberschaubare Anzahl verschiedener Olefine enantioselektiv dihydroxyliert worden. Bei monoalkylsubstituierten terminalen Olefinen beispielsweise steigt der ee deutlich mit Zunahme der Kettenlänge von knapp 40 % für Propen auf über 90 % für Dec-1-en an.¹⁷⁷ Als geradezu ideal haben sich *trans*-konfigurierte α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen herausgestellt, die als Zweitsubstituenten einen Phenylrest oder eine (lange) Alkylkette tragen. Hier sind mit bis zu 99.8 % die höchsten Enantiomerenüberschüsse überhaupt bekannt geworden.¹⁸⁸

3.8.3 Mechanismus der Dihydroxylierung mit OsO₄/K₃[Fe(CN)₆] im *tert*-Butanol/Wasser-Gemisch

Der Mechanismus der Dihydroxylierung wird in der Literatur kontrovers diskutiert, was die einleitende Addition des Osmiumtetroxids an das Olefin betrifft. CRIEGEE schlug in seinen historischen Untersuchungen einen konzertierten [3+2]-Mechanismus vor,^{165,166,189,190} der ursprünglich von BÖSEKEN bereits 1922 formuliert wurde (Weg A).¹⁶⁰

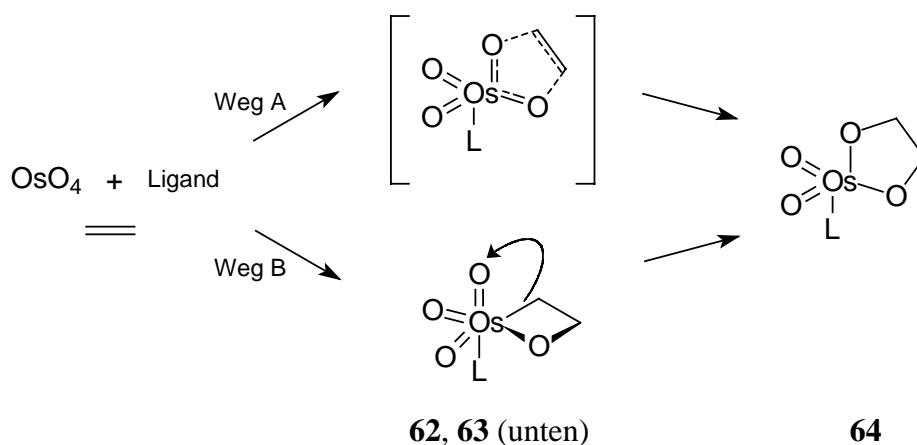


Abb. 22 Mechanismus der osmiumtetroxidvermittelten Dihydroxylierung nach CRIEGEE^{165,166} (Weg A) und SHARPLESS¹⁹¹ (Weg B)

SHARPLESS veröffentlichte viele Jahre später einen Mechanismus, der über die Bildung eines Osmaoxetans **63** durch eine [2+2]-artige Addition (Weg B) verläuft. Dieses lagert sich in einem weiteren Reaktionsschritt zum cyclischen Ester **64** um.^{191,192,193} Die Bildung eines solchen Esters ist im übrigen auch dafür verantwortlich, daß die Reaktion diastereoselektiv als *syn*-Addition verläuft. Die Ergebnisse kinetischer Untersuchungen¹⁸³ und *ab initio* Berechnungen^{194,195} stützen die Theorie von SHARPLESS. Im Gegensatz dazu favorisiert COREY den ursprünglich von CRIEGEE vorgeschlagenen Mechanismus und begründete seine Auffassung u.a. mit der beobachteten MICHAELIS-MENTEN-Kinetik und einigen Unstimmigkeiten in den Annahmen, die dem SHARPLESS-Modell zugrundelagen.^{185,186,187} Unstrittig ist dagegen der weitere Ablauf der Oxidation, die heutzutage standardmäßig in einem Zweiphasengemisch aus *tert*-Butanol und Wasser mit Kaliumhexacyanoferrat(III) durchgeführt wird,¹⁷² um das Einsetzen eines zweiten Katalysecyclus zu verhindern.¹⁹⁶ Dieser unerwünschte (weil nur geringe oder gar keine Enantioselektivitäten erzielt werden) Katalysecyclus¹⁹⁷ tritt bevorzugt dann auf, wenn mit katalytischen Mengen an Osmiumtetroxid und z.B. *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid in einphasigen Lösungsmittelsystemem gearbeitet wird,¹⁹⁸ und führt zur Bildung eines Osmiumdiglykolats.

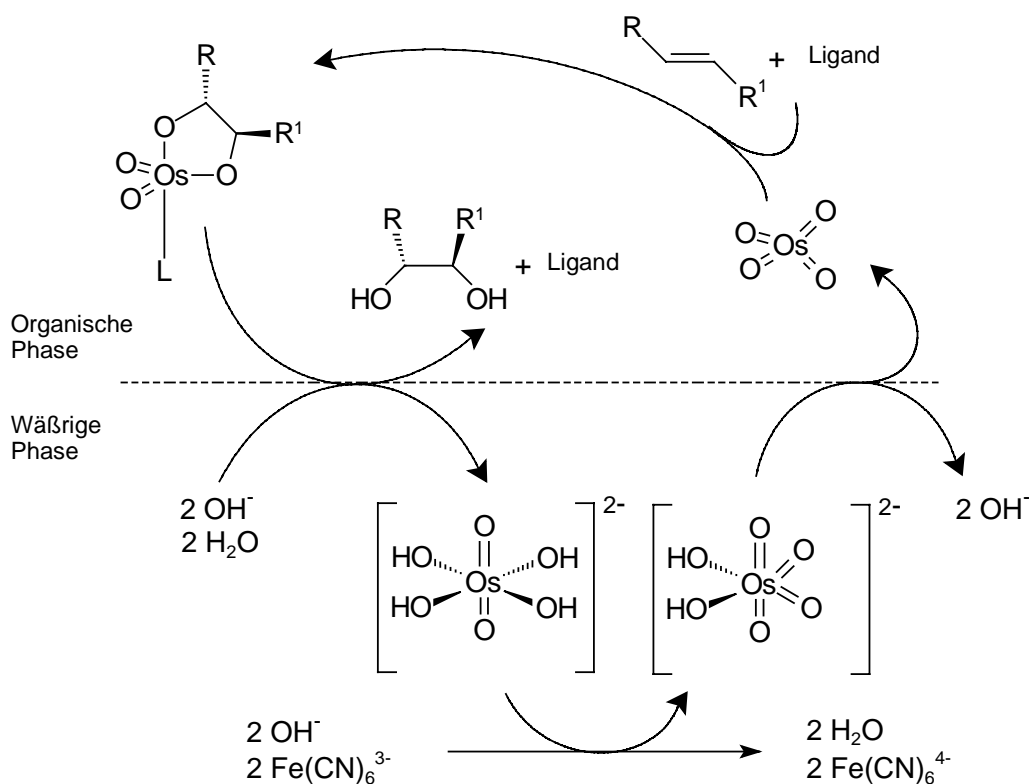


Abb. 23 Katalysecyclus des Oxidationssystems $OsO_4/K_3[Fe(CN)_6]$ im Zweiphasensystem *tert*-Butanol/Wasser¹⁹⁶

In Abb. 23 oben rechts beginnend, werden in der organischen Phase zunächst das Olefin und der chirale Ligand an das Osmiumtetroxid addiert und bilden über die weiter oben vorgestellten Mechanismen einen cyclischen Osmiumsäureester. Diese Spezies wird im Folgeschritt hydrolysiert und setzt dabei den Liganden und das *cis*-Diol frei. Gleichzeitig werden zwei Hydroxidionen und zwei Wassermoleküle an das Metallzentrum addiert und die so gebildete Spezies in die wäßrige Phase überführt. Dadurch wird die Addition eines weiteren Olefinmoleküls verhindert, und der unerwünschte zweite Katalysezyklus tritt nicht ein. Eine äquimolare Zugabe von Methansulfonamid beschleunigt die Hydrolyse des Osmiumesters bis zum 50fachen der ursprünglichen Geschwindigkeit (AMBERG und XU, 1992).¹⁸⁸ In der wäßrigen Phase wird die nun hydratisierte Osmium(VI)-Spezies zur Osmium(VIII)-Verbindung reoxidiert. Gleichzeitig wird das rote Blutlaugensalz (Fe^{3+}) zum gelben $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$ reduziert. Die hydratisierte Os(VIII)-Spezies wird unter Abgabe von zwei Hydroxydionen als Osmiumtetroxid in die organische Phase abgegeben und kann erneut in den Cyclus eintreten.

3.8.4 Einfluß des Allylsubstituenten auf die Selektivität der Dihydroxylierung

Wird ein in Allylposition disubstituiertes, enantiomerenreines *trans*-Olefin (z.B. **65**) dihydroxyliert, gibt es zwei grundsätzliche (diastereomere) Möglichkeiten der Produktbildung. Die beiden zueinander *syn* stehenden Hydroxyfunktionen (Diastereoselektivität der Dihydroxylierung) können zum Substituenten R^1 ebenfalls *syn*-ständig sein (**66**) oder die *anti*-Konfiguration einnehmen (**67**).

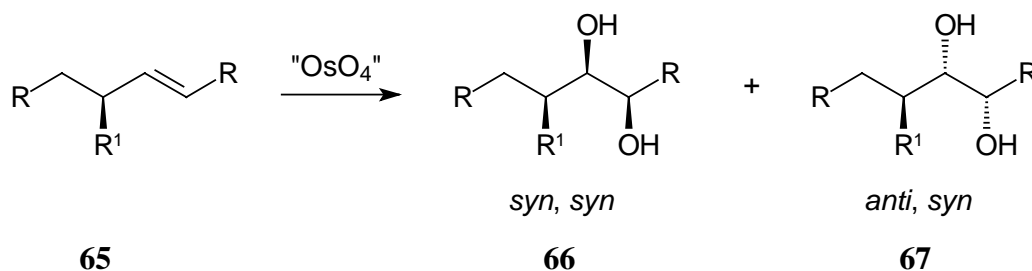


Abb. 24 Mögliche Diastereomere der Dihydroxylierung eines chiralen Olefins

Der Einfluß der Größe und Art des Allylsubstituenten wurde in zahlreichen Publikationen erforscht.^{177,199,200} Eine eindeutige Erklärung oder gar Gesetzmäßigkeit konnte allerdings noch nicht formuliert werden. KISHI stellte im Jahre 1983 nach Untersuchungen an ungesättigten Allylalkoholen und Allylethern eine empirische Regel auf, nach der die relative Stereochemie zwischen der bestehenden Sauerstofffunktion und der in Nachbarposition neu

gebildeten Hydroxyfunktion überwiegend die *erythro*-(oder *anti*-)Konfiguration besitzt.^{201,202} Er begründete diese Regel damit, daß sich das Proton der Allylgruppe in der reaktiven Konformation ekliptisch zur reagierenden Doppelbindung anordnet. Der Angriff des Osmiumtetroxids erfolgt dann von der der Alkoxygruppe gegenüberliegenden Seite.²⁰³ Die von KISHI angestellten Überlegungen zu Übergangszuständen wurden zeitgleich durch Arbeiten von STORK²⁰⁴ sowie in den Folgejahren durch HOUK und JÄGER^{205,206,207,208} (sekundäre Orbitalwechselwirkungen) und VEDEJS^{209,210,211} (Hyperkonjugationseffekte) ergänzt. Die tatsächlichen Verhältnisse im Übergangszustand sind komplizierter als zunächst angenommen und bedürfen weiterer Klärung.

Die damals von KISHI entworfene Faustregel der Diastereoselektivität wurde, abgesehen von wenigen Ausnahmen, in über einhundert Literaturbeispielen bestätigt.¹⁹⁹ Allerdings erlaubt sie keine Aussagen darüber, in welchem Ausmaß das eine Diastereomer im Vergleich zum anderen gebildet wird. 1,1-Disubstituierte Olefine beispielsweise zeigten bei hohen bis sehr hohen *anti*-Selektivitäten kaum Abweichungen von dieser Regel. Im Falle des Acrylsäurederivats **68** konnte bei quantitativem Umsatz lediglich das Diol **69** nachgewiesen werden.²¹²

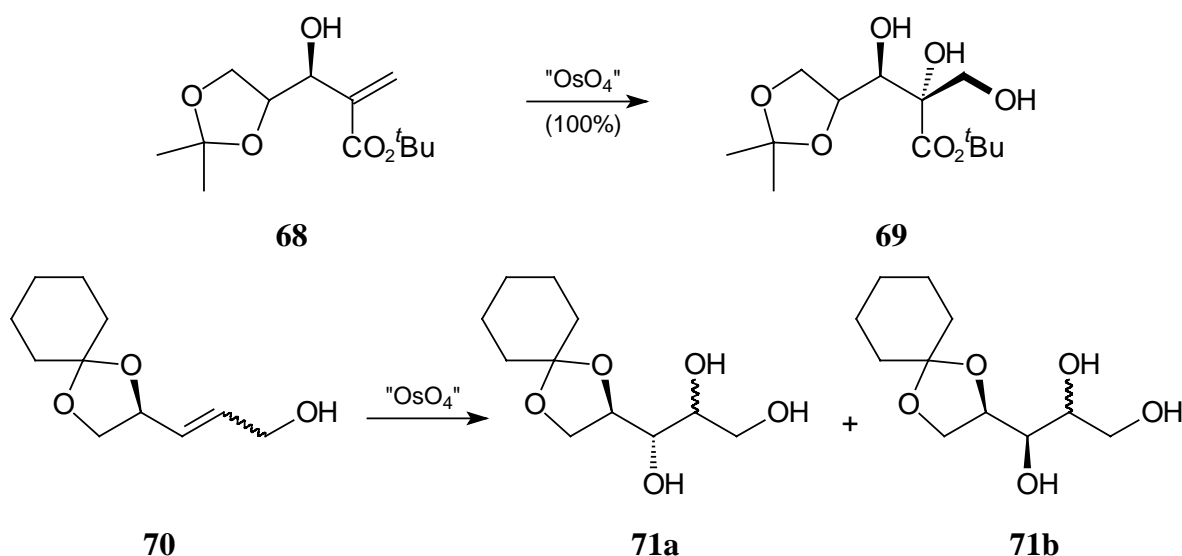


Abb. 25 Umsetzung des Acrylsäurederivats **68**²¹² und des Allylalkohols **70**¹⁹⁹ mit Osmiumtetroxid zu diastereomeren Triolen

Auf *cis*-konfigurierte Olefine scheint die Regel besser zuzutreffen als auf Olefine mit einer *trans*-Doppelbindung.¹⁹⁹ So ergab die Umsetzung des *cis*-konfigurierten Allylalkohols **70** mit Osmiumtetroxid ein Verhältnis von **71a**:**71b** = 6:1, wohingegen für das *trans*-Olefin nur eine 3:1-Selektivität erzielt wurde.^{202,201,203} Während *trans*- γ -substituierte α,β -ungesättigte Carbonylderivate ebenfalls diesen Trend bestätigen, entstehen aus *cis*- γ -substituierten α,β -un-

gesättigten Carbonylderivaten als wirkliche Ausnahmen bevorzugt die *syn*-Diole.^{213,214,215,216} Ebenfalls uneinheitlich, jedoch mit deutlich schlechteren Selektivitäten reagieren hingegen Olefine, die in Allylposition Stickstoffsubstituenten (z.B. Amine oder Amide) tragen.¹⁹⁹

Eine spannende Fragestellung wird aufgeworfen, wenn die normale diastereofaciale Selektivität zusätzlich durch chirale Katalysatoren beeinflusst wird. Diese doppelte Stereodifferenzierung,²¹⁷ die bei Aldol- und Diels-Alder-Reaktionen eine große Bedeutung erlangt hat, führt auch bei der enantioselektiven Dihydroxylierung zu einer Verstärkung der Diastereoselektivität (matched pair) oder zu einer Verringerung (mismatched pair), je nachdem, ob der Katalysator die normale *anti*-Selektivität verstärkt oder nicht. Gerade bei der Kombination des mismatched pair ist es von Interesse, ob der bevorzugte *anti*-Angriff durch den Einfluß des chiralen Katalysators ausgeglichen oder gar überkompensiert werden kann. Im matched pair wird dagegen im Regelfall die Selektivität gesteigert.²¹⁷ Sehr ausführlich wurde das unten aufgeführte Beispiel der Dihydroxylierung des substituierten Pent-2-ensäureesters **72** untersucht.²¹⁸

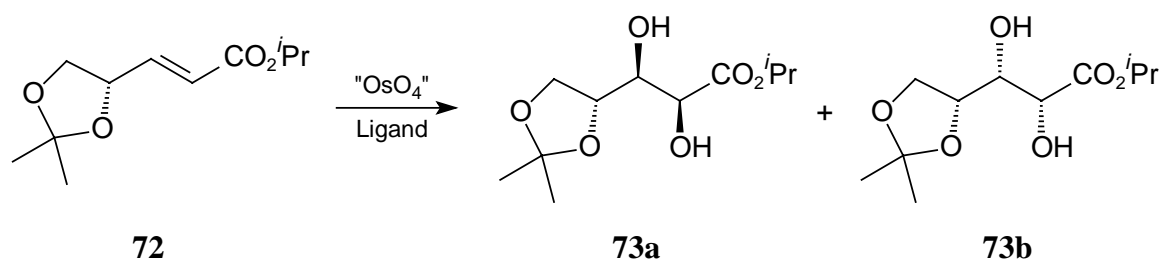


Abb. 26 Doppelte Stereodifferenzierung am Beispiel der Dihydroxylierung eines chiralen Pent-2-ensäureesters **72** nach SHARPLESS et al.²¹⁸

Bei Zugabe von 10 mol% (bezogen auf **72**) des achiralen Chinuclidins (1-Aza-bicyclo[2.2.2]octan) entstehen die *anti*-Glykolderivate **73a** und **73b** im Verhältnis 2.6:1.²¹⁸ Das *anti*-Isomer wird also – wie erwartet – bevorzugt gebildet. Der Zusatz eines chiralen Liganden führt im Falle des matched pair zur Erhöhung der *anti*-Selektivität. So ließ sich bei Verwendung von $(\text{DHQD})_2\text{-PYR}$, DHQD-CLB , $(\text{DHQD})_2\text{-PYR(OME)}_3$ und dem bewährten $(\text{DHQD})_2\text{-PHAL}$ die zum *erythro*-Produkt führende *anti*-Selektivität bei der Bildung der Diole **73a** und **73b** von 7:1 über 10:1 und 12:1 bis zu 39:1 steigern.²¹⁸ Deutlich anders sieht die Situation für den Fall des mismatched pair aus. Die Selektivität geht z. T. völlig verloren oder die Reaktion wird sogar *syn*-selektiv, doch erreicht die *syn*-Selektivität bei weitem nicht die Werte der *anti*-Selektivität des matched pair. Im einzelnen wurden unter Zusatz von DHQ-CLB , $(\text{DHQ})_2\text{-PHAL}$, $(\text{DHQ})_2\text{-PYR}$ bzw. $(\text{DHQ})_2\text{PYR(OME)}_3$ Verhältnisse für **73a:73b** von 1:1, 1:1.3, 1:4.1 und 1:7 nachgewiesen.²¹⁸

In der Literatur wurden zahlreiche weitere Beispiele – vor allen Dingen im Rahmen von Naturstoffsynthesen – mit teilweise überraschenden Ergebnissen diskutiert.^{200,219,220,221,222,223,224} Festzuhalten bleibt, daß der Einfluß eines Allylsubstituenten stark von dessen Eigenschaften (geometrisch und elektronisch) abhängt und Vorhersagen über das Ausmaß der dirigierenden Wirkung vom Einzelfall abhängen.

3.8.5 Dihydroxylierung von (*E*)-4-Fluorooctadec-2-ensäureethylester (**45a**)

Kaliumpermanganat werden bei deutlich geringerer Toxizität ähnliche Möglichkeiten in der Bishydroxylierung wie Osmiumetroxid zugeschrieben (vgl. BAeyer-Probe).^{1,2} Für die Laborarbeit stellt dieses Salz eine einfache und gleichzeitig kostengünstige erste Alternative dar. Nach einer allgemeinen Vorschrift¹²⁹ wurde daher der γ -fluorierte α,β -ungesättigte Ester **45a** erfolgreich zu den racemischen Diolen *rel*-(2*S*,3*S*,4*R*)-4-Fluor-2,3-dihydroxy-octadecansäureethylester ((\pm)-(2*S*,3*S*,4*R*)-**44a**) und *rel*-(2*S*,3*S*,4*S*)-4-Fluor-2,3-dihydroxy-octadecansäureethylester ((\pm)-(2*S*,3*S*,4*S*)-**44a**) umgesetzt.

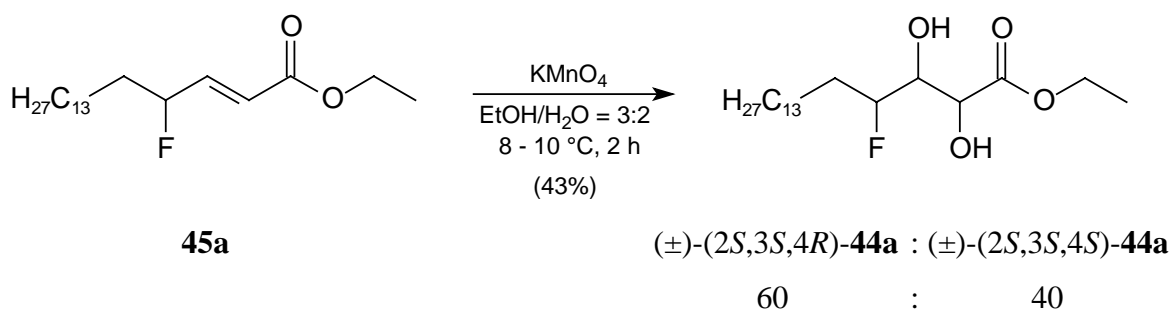
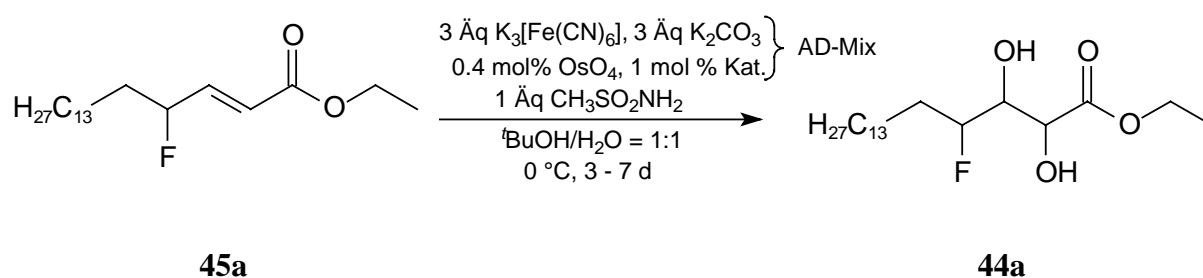


Abb. 27 Racemische Dihydroxylierung von (*E*)-4-Fluorooctadec-2-ensäureethylester (**45a**)

Anhand von Vorversuchen wurden die Umsatzraten der nur mit mäßigen Ausbeuten verlaufenden racemischen Synthese so optimiert (Reaktionstemp.: 8 °C < T < 10 °C, Lösungsmittel: Ethanol/Wasser = 3:2), daß (\pm)-(2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und (\pm)-(2*S*,3*S*,4*S*)-**44a** als bisher nicht trennbares 60:40-Diastereomerenmisch in 43%iger Ausbeuteⁱⁱ isoliert werden konnten. Die Verbindung (\pm)-(2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** steht dabei für das *syn,anti*-Diastereomer, während (\pm)-(2*S*,3*S*,4*S*)-**44a** das *syn,syn*-Isomer kennzeichnet.

ⁱⁱ mit OsO₄ können höhere Ausbeuten erzielt werden (vgl. Kap. 5.2.6.1, Seite 135)

In Anlehnung an KUMAR et al.¹⁰⁸ wurde der fluoriierte Carbonsäureester **45a** anschließend mit dem AD-Mix α bzw. AD-Mix β in guten bis sehr guten umsatzbezogenen Ausbeutenⁱⁱⁱ zu den praktisch enantiomerenreinen Diolen (*2S,3S,4R*)-4-Fluor-2,3-dihydroxyoctadecansäureethylester ((*2S,3S,4R*)-**44a**) und (*2S,3S,4S*)-4-Fluor-2,3-dihydroxyoctadecansäureethylester ((*2S,3S,4S*)-**44a**) sowie (*2R,3R,4S*)-4-Fluor-2,3-dihydroxyoctadecansäureethylester ((*2R,3R,4S*)-**44a**) und (*2R,3R,4R*)-4-Fluor-2,3-dihydroxyoctadecansäureethylester ((*2R,3R,4R*)-**44a**) funktionalisiert.



Tab. 7 Enantioselektive Dihydroxylierung von (*E*)-4-Fluorooctadec-2-ensäureethylester (**45a**)

Edukt	Katalysator	Produkt	dr ^{iv}	ee [*]	Ausbeute ^{**} (%)
45a	(DHQD) ₂ -PHAL AD-Mix β	(<i>2S,3S,4R</i>)- 44a und (<i>2S,3S,4S</i>)- 44a	63:37	> 98 %	97
45a	(DHQ) ₂ -PHAL AD-Mix α	(<i>2R,3R,4S</i>)- 44a und (<i>2R,3R,4R</i>)- 44a	69:31	> 98 %	78

* ee nur für die *syn,anti*-Produkte (*2R,3R,4S*)-**44a** und (*2S,3S,4R*)-**44a** bestimmbar (vgl. Kap. 3.13.2.2, S. 84)

** auf den Umsatz bezogene Ausbeute

Analog der racemischen Synthese konnten die diastereomeren Glykolderivate auch in diesem Fall chromatographisch nicht getrennt werden. Die Verbindungen (*2S,3S,4R*)-**44a** und (*2R,3R,4S*)-**44a** repräsentieren das *syn,anti*-Diastereomer, während (*2S,3S,4S*)-**44a** und (*2R,3R,4R*)-**44a** die *syn,syn*-Isomere darstellen.

ⁱⁱⁱ trotz der gegenüber der unfluorierten Verbindung drastisch verlängerten Reaktionszeit wurden nur unvollständige Umsätze erzielt

^{iv} die Reaktion lieferte wechselnde Diastereomerenverhältnisse (55:45 < (*2S,3S,4R*)-**44a** : (*2S,3S,4S*)-**44a** < 65:35; 60:40 < (*2R,3R,4S*)-**44a** : (*2R,3R,4R*)-**44a** < 76:24)

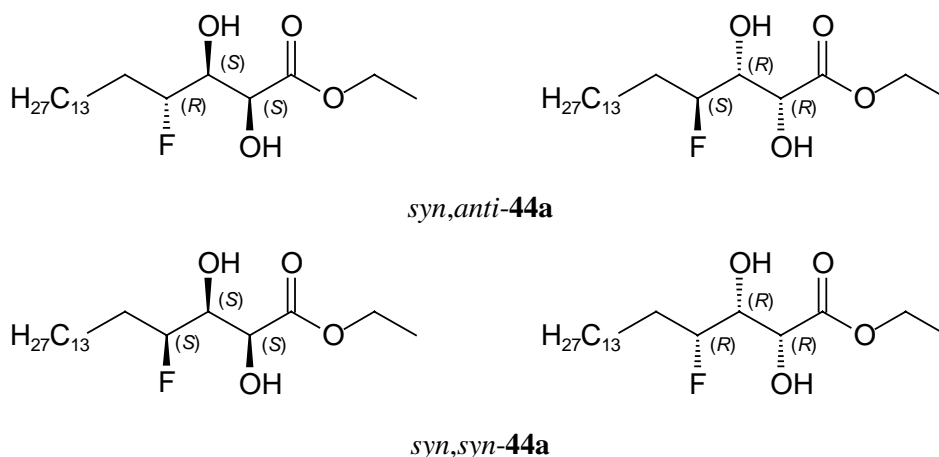


Abb. 28 Strukturformeln der jeweils zwei diastereo- und enantiomeren Diole **44a**

Die beiden diastereomeren Diole lassen sich analytisch unter Zuhilfenahme von NMR-Sondermessungen (Langzeitmessung bei 600 MHz, ^1H - ^1H -Korrelation, Entkopplungsexperimente) unterscheiden. Das *syn,anti*-Produkt^v weist im ^1H -NMR-Spektrum (bestimmt an (2*S*,3*S*,4*R*)-**44a**) mit Signallagen von $\delta = 1.35$ ppm (t) und 4.31 ppm (q) sowie einer $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplung von 7.2 Hz die typischen Verschiebungen für einen Ethylester auf. Das Proton an C-2 kann bei $\delta = 4.44$ ppm als ein nicht weiter aufgelöstes, breites Singulett identifiziert werden. Das hiermit koppelnde Nachbarproton an C-3 zeigt als ddd bei einer Verschiebung von $\delta = 3.87$ ppm neben den beiden $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten von 8.6 Hz und 1.0 Hz eine signifikant kleine $^3J_{\text{H,F}}$ -Kopplung zum Fluoratom (6.0 Hz), was die *syn*-Anordnung der beiden koppelnden Kerne und damit die *anti*-Stellung, also die *erythro*-Konfiguration dieser beiden Stereozentren wahrscheinlich macht. Auch die beiden genannten $^3J_{\text{H,H}}$ sprechen für eine *anti*-Anordnung von H-3 und H-4 bzw. eine *syn*-Stellung zwischen H-3 und H-2 und damit für die angegebene Stereochemie dieses Produktes. Die $^2J_{\text{H,F}}$ -Kopplung des Protons an C-4 ($\delta = 4.47$ ppm) liegt mit 47.8 Hz im erwarteten Bereich, ebenso wie die Kopplungen zur diastereotopen CH_2 -Gruppe der Alkylkette ($^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 2.4$ Hz) und dem Nachbarproton an C-3 ($^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Hz). Im ^{19}F -NMR-Spektrum werden bei einer Verschiebung von $\delta = -190.7$ ppm die $^3J_{\text{F,H}}$ - bzw. $^2J_{\text{F,H}}$ -Kopplungskonstanten mit 5.7 Hz und 48.2 Hz bestätigt.

Das *syn,syn*-Produkt verhält sich im ^1H -NMR-Spektrum (bestimmt an (2*S*,3*S*,4*S*)-**44a**) bezüglich der Estergruppe nahezu identisch ($\delta = 1.31$ ppm bzw. 4.31 ppm, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz). Teilweise deutlich andere Kopplungskonstanten und Verschiebungen zeigen jedoch die

^v zur Zuordnung der Absolutkonfiguration vgl. Kap. 3.14, Seite 91

Protonen in α -Stellung zu den Kopffunktionalitäten. So tritt das zum Dublett aufgespaltene Proton an C-2 mit $\delta = 4.23$ ppm und einer $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten von 2.1 Hz leicht hochfeldverschoben auf. Die beiden Kerne sollten sich also in *syn*-Stellung befinden. Das zum Dublett vom Dublett vom Dublett aufgespaltene Wasserstoffatom an C-3 weist bei einer Signallage von $\delta = 3.90$ ppm $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten von 5.0 Hz und 2.7 Hz auf, zum benachbarten Fluoratom dagegen eine auffällig große ($^3J_{\text{H,F}} = 18.2$ Hz). Daraus läßt sich schlußfolgern, daß sowohl H-2 als auch H-4 *syn*-ständig zu H-3 sind, während H-3 und das Fluoratom *anti*-konfiguriert sein sollten. Danach sollte dieses Produkt die *syn,syn*-Konfiguration besitzen. Leicht tieffeldverschoben bei $\delta = 4.63$ ppm ist das Proton an dem Fluorkohlenstoff als dddd zu lokalisieren. Hier werden neben der etwas größeren $^2J_{\text{H,F}}$ -Kopplung (49.8 Hz) $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten von 8.8 Hz und 4.1 Hz zu den benachbarten Protonen der CH₂-Gruppe sowie 5.1 Hz gefunden. Die im ¹H-NMR-Spektrum ermittelten Kopplungskonstanten wurden erwartungsgemäß im ¹⁹F-NMR-Spektrum ($\delta = -197.8$ ppm, $^3J_{\text{F,H}} = 17.2$ Hz, $^2J_{\text{F,H}} = 49.6$ Hz) wiedergefunden.

Im ¹³C-NMR-Spektrum findet man für die beiden Diastereomere (2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und (2*S*,3*S*,4*S*)-**44a** Signallagen für die α - und β -Carbonylkohlenstoffatome C-2 und C-3 bei $\delta = 69.7$ ppm und 70.7 ppm bzw. $\delta = 72.9$ ppm und 73.6 ppm mit typischen Kopplungskonstanten von $^3J_{\text{C,F}} = 5.1$ Hz^{vi} bzw. $^2J_{\text{C,F}} = 25.4$ Hz und 20.3 Hz. Die zum Dublett aufgespaltenen Kohlenstoffatome an C-4 weisen Verschiebungen von $\delta = 92.1$ ppm und 93.0 ppm auf. Die große $^1J_{\text{C,F}}$ -Kopplungskonstante hat dabei mit 172.9 Hz bzw. 170.4 Hz typische Werte. Als Singulett fallen die beiden Carbonylkohlenstoffe bei $\delta = 172.7$ ppm und 173.4 ppm beinahe zusammen. Mit Hilfe der ESI-MS Methode kann die Anlagerung eines Natriumions beobachtet werden [$M + \text{Na}^+ = 385$]. Im IR-Spektrum werden neben der starken OH-Absorption ($\tilde{\nu} = 3477$ cm⁻¹) intensive Carbonylbanden bei $\tilde{\nu} = 1742$ cm⁻¹ und 1728 cm⁻¹ gefunden. Im Bereich geringerer Wellenzahlen ($\tilde{\nu} = 1033 - 1301$ cm⁻¹) überlagern sich zahlreiche Valenzschwingungen der Esterfunktion und der C-F-Einheit sowie allgemeine Gerüstschwingungen. Lediglich die separierbare Bande bei $\tilde{\nu} = 1067$ cm⁻¹ deutet auf die C-O-Valenzschwingung eines sekundären Alkohols hin.

^{vi} eine zweite Kopplungskonstante ist nicht auszumachen

Die bei der Dihydroxylierung beobachteten diastereofacialen Selektivitäten stehen mit den allgemeinen Erkenntnissen zum Einfluß eines Allylsubstituenten in Einklang. Die enantioselektive Synthese bestätigt mit einem *anti,syn*-Verhältnis von 60:40 die von KISHI gefundene *anti*-Selektivität der Reaktion. Die Konstellation matched pair bzw. mismatched pair ist für die beiden Oxidationen unter Einsatz der chiralen Katalysatorsysteme (DHQD)₂-PHAL und (DHQ)₂-PHAL identisch, da jeweils 50 % eines Enantiomers (des Esters **45a**) für das matched pair bzw. mismatched pair zur Verfügung stehen. Überraschend ist dann auch nicht, daß beide Katalysatoren die Diastereoselektivität gegenüber dem racemischen Fall kaum verändern (etwa 65:35). Wie erwartet, wird aber nur die Bildung eines Enantiomers katalysiert. Mit einem Enantiomerenüberschuß von ee > 98 % für die jeweiligen *syn,anti*-Isomere (2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und (2*R*,3*R*,4*S*)-**44a** konnte ferner die aus der Literatur bekannte These bestätigt werden, daß *trans*-konfigurierte, langkettige α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen ideale Substrate für eine enantioselektive Dihydroxylierung sind.

3.8.6 Dihydroxylierung von (*E*)-4,4-Difluorooctadec-2-ensäureethylester (**45b**)

Mit Hilfe der bereits zuvor erfolgreich eingesetzten Dihydroxylierungsmethoden (KMnO₄ bzw. AD nach SHARPLESS) wurde auch die Dihydroxylierung des γ,γ -difluorierten Esters **45b** versucht. Das ungesättigte Carbonylderivat **45b** ließ sich aber weder mit Kaliumpermanganat (racemisch) noch durch Osmiumtetroxid in Gegenwart enantiomerenreiner Liganden zum Diol **44b** umsetzen. Während bei der Reaktion mit Kaliumpermanganat noch ein GC-Anteil < 5 % des Produktes nachweisbar war, konnte bei der enantioselektiven Synthese selbst bei Temperaturerhöhung von standardmäßigen 0 °C auf 20 °C, 30 °C und 40 °C sowie einer Verdopplung der Reaktionsäquivalente kein Umsatz beobachtet werden.

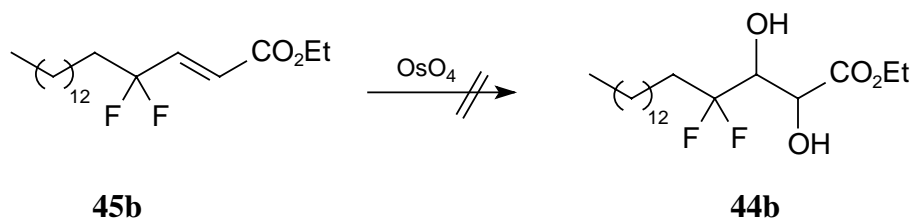


Abb. 29 Erfolgreicher Versuch zur Dihydroxylierung des Difluorcarbonsäureesters **45b**

Vermutlich übt die Difluoreinheit einen so starken Elektronenzug aus, daß die Doppelbindung zu elektronenarm für einen Angriff elektrophiler Oxidationsreagenzien wird. Diese Vermutung steht mit der Tatsache im Einklang, daß schon für den monofluorierten Ester **45a**

mit bis zu sieben Tagen – wie bereits erwähnt – eine sehr viel längere Reaktionszeit nötig ist als für unfluorierte Substrate (Reaktionszeit: 12-24 h).^{108,225}

3.9 Darstellung von 5-Alkyl-2-oxo-2 λ^4 (1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureestern (Cyclische Sulfite)

3.9.1 Allgemeines

Vicinale Diole stellen den Ausgangspunkt für vielfältige Folgesynthesen dar. Neben den bekannten Derivatisierungen aus der Chemie der Monohydroxyverbindungen (z.B. Reaktion zum Ether, Ester, Carbamat) eignen sie sich unter anderem zum Aufbau von Oxacyclen, wie z.B. den cyclischen Sulfiten. Cyclische Sulfite sind zwar schon seit über 90 Jahren bekannt,^{226,227} aber es gibt nur relativ wenige Darstellungsmethoden. Als typische Darstellungswege mit hohen Ausbeuten gelten Kondensationsreaktionen von 1,2- oder 1,3-Diolen mit Thionylchlorid²²⁸ oder eine Umesterung eines Dialkylsulfits mit einem Diol.²²⁹ Als Alternativen sind in der Literatur auch Reaktionen von Epoxiden mit Schwefeldioxid oder Diolen mit Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) erwähnt.²³⁰

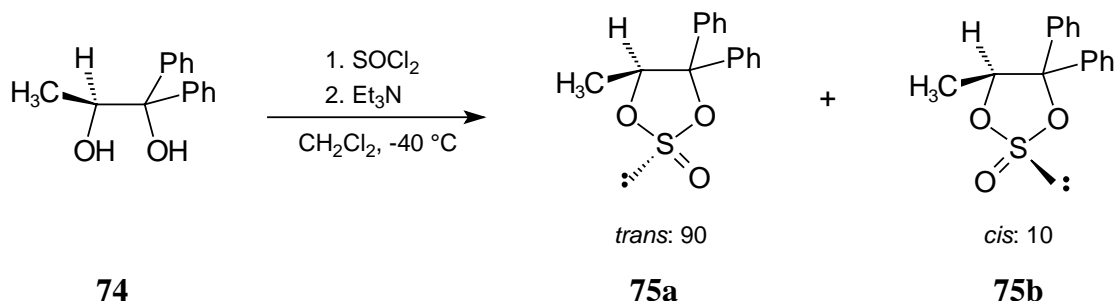


Abb. 30 Diastereoselektive Darstellung cyclischer Sulfite aus 1,2-Diolen²³²

Bei tiefen Temperaturen kann eine hohe Diastereoselektivität bezüglich des freien Elektronenpaares am Schwefel induziert werden.^{231,232} Aus dem enantiomerenreinen Diol **74** entsteht bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ bevorzugt das *trans*-Isomer **75a** im Vergleich zum sterisch gehinderten *cis*-Isomer **75b**,²³² wenn man zu einer Lösung aus Diol und Thionylchlorid langsam Triethylamin gibt. Dabei ist die Reihenfolge der Zugabe entscheidend. Wenn säurelabile Gruppen im Molekül enthalten sind, werden Basen zugesetzt. Dies dient außerdem der Gleichgewichtsverschiebung (Abfangen von $\text{HCl}_{(\text{g})}$).

3.9.2 Darstellung cyclischer Sulfite

Optimierungsversuche an einem Diastereomergemisch aus (2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und (2*S*,3*S*,4*S*)-**44a** im Vorfeld zeigten, daß andere Lösungsmittel als siedender Tetrachlorkohlenstoff ungeeignet sind. So führten Umsetzungen in Anlehnung an eine bekannte Arbeitsvorschrift²³³ in *tert*-Butylmethylether (54-55 °C, 6 h, 2 Äq SOCl₂) oder Cyclohexan (20 °C, 90 h, 10 Äq SOCl₂) nicht zum gewünschten Produkt. Selbst nach Zusatz äquimolarer Mengen an Pyridin oder Triethylamin konnte gaschromatographisch nur eine geringe Umsatzsteigerung auf 20 % (Cyclohexan, 10 °C, 5 h, 2 Äq SOCl₂, Pyr) bzw. 31 % (Cyclohexan, 80-81 °C, 7 h, 2 Äq SOCl₂, Et₃N) nachgewiesen werden. Wird die Reaktion zwar in CCl₄ als Lösungsmittel, aber lediglich bei Raumtemperatur durchgeführt, ist ebenfalls kaum Umsatz zu beobachten (10%iger GC-Anteil bei 5 Äq SOCl₂, 12 h). Die jeweils als Diastereomergemische anfallenden cyclischen Sulfite *rel*-(4*S*,5*S*,6*R*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2-oxo-2λ⁴(1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((±)-(4*S*,5*S*,6*R*)-**43a**) und *rel*-(4*S*,5*S*,6*S*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2-oxo-2λ⁴(1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((±)-(4*S*,5*S*,6*S*)-**43a**), (4*S*,5*S*,6*R*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2-oxo-2λ⁴(1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((4*S*,5*S*,6*R*)-**43a**) und (4*S*,5*S*,6*S*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2-oxo-2λ⁴(1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((4*S*,5*S*,6*S*)-**43a**) sowie (4*R*,5*R*,6*S*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2-oxo-2λ⁴(1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((4*R*,5*R*,6*S*)-**43a**) und (4*R*,5*R*,6*R*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2-oxo-2λ⁴(1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((4*R*,5*R*,6*R*)-**43a**) wurden aus den bishydroxylierten Carbonsäureestern analog einer Vorschrift von SHARPLESS und Mitarbeitern²³³ mit einem Überschuß an Thionylchlorid in siedendem Tetrachlorkohlenstoff dargestellt. Tab. 8 zeigt die so erreichten Ausbeuten und Diastereomerenverhältnisse der chromatographisch nicht trennbaren cyclischen Sulfite. Im Vergleich zu den Vorstufen haben sich die Diastereomerenverhältnisse (ohne Berücksichtigung des zusätzlichen stereogenen Zentrums am Schwefel) nur unwesentlich geändert. Die Verbindungen (±)-(4*S*,5*S*,6*R*)-**43a**, (4*S*,5*S*,6*R*)-**43a** und (4*R*,5*R*,6*S*)-**43a** sind dabei stellvertretend für das *syn,anti*-Diastereoisomer, während (±)-(4*S*,5*S*,6*S*)-**43a**, (4*S*,5*S*,6*S*)-**43a** und 4*R*,5*R*,6*R*)-**43a** und das *syn,syn*-Produkt darstellen.



Tab. 8 Darstellung der cyclischen Sulfite aus den γ -fluorierten, bishydroxylierten Carbonsäureestern

Edukt	dr*	Produkt	dr**	Ausbeute (%)
(\pm)-(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 44a und (\pm)-(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 44a	56:44	(\pm)-(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)- 43a und (\pm)-(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)- 43a	30/28 : 20/22	81
(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 44a und (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 44a	56:44	(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)- 43a und (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)- 43a	29/31 : 18:22	92
(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- 44a und (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)- 44a	75:25	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)- 43a und (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)- 43a	33/29 : 20/18	88

* Diastereomerenverhältnisse der fluorierten Diole **44a** (vgl. Kap. 3.8.5, Seite 41), die jedoch nicht zwingend aus derselben Charge stammen

** durch das Chiralitätszentrum am Schwefel in jeweils zwei weitere Diastereomere aufgespalten

Die Struktursicherung der chromatographisch bisher nicht trennbaren Diastereomeren-gemische soll am Beispiel von Gemischen aus (\pm)-(4*S*,5*S*,6*R*)-**43a** und (\pm)-(4*S*,5*S*,6*S*)-**43a** bzw. (4*S*,5*S*,6*R*)-**43a** und (4*S*,5*S*,6*S*)-**43a** exemplarisch verdeutlicht werden. Sie gelang allerdings erst durch Unterstützung von NMR-Sondermessungen (Langzeitmessung bei 600 MHz, ^1H - ^1H -Korrelation, ^1H - ^{13}C -Korrelation, Entkopplungsexperimente) unter Ausnutzung von wechselnden Diastereomerenverhältnissen (Integration). Im ^1H -NMR-Spektrum weisen – mit geringfügigen Abweichungen zueinander – alle vier Isomeren die erwarteten Verschiebungen der Alkylkette ($\delta = 1.26 - 1.48$ ppm) und Esterfunktion (t, $\delta = 1.33$ oder 1.34 ppm; q, $\delta = 4.30, 4.32$ oder 4.33 ppm, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz) auf.

Das erste Diastereoisomer der *syn,anti*-Verbindung (bestimmt an (4*S*,5*S*,6*R*)-**43a**) zeigt für das Proton am zur Carbonylfunktion α -ständigen Kohlenstoff ein Dublett vom Dublett mit einer $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten von 4.0 Hz und einer $^4J_{\text{H,F}}$ -Kopplung von 1.4 Hz ($\delta = 5.35$ ppm). Das hiermit koppelnde Proton in β -Stellung zeigt als ddd bei einer Verschiebung von $\delta = 4.71$ ppm neben einer weiteren $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten von 8.0 Hz eine signifikant kleine Kopplung zum Fluoratom ($^3J_{\text{H,F}} = 8.9$ Hz). Dies deutet auf eine *anti*-Stellung von H-5 zu H-6 hin, was mit einer *erythro*-Konfiguration des Fluor- zum Sauerstoffsubstituenten einhergeht. Die $^2J_{\text{H,F}}$ -Kopplung des zum dddd aufgespaltenen Protons an C-6 ($\delta = 4.80$ ppm) liegt mit 47.8 Hz im erwarteten Bereich, ebenso wie die Kopplungen zur diastereotopen CH_2 -Gruppe der Alkylkette ($^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 2.8$ Hz). Im ^{19}F -NMR-Spektrum werden bei einer Verschiebung von $\delta = -185.7$ ppm die $^3J_{\text{F,H}}$ - bzw. $^2J_{\text{F,H}}$ -Kopplungskonstanten mit 9.5 Hz und 45.8 Hz bestätigt.

Beim zweiten Diastereoisomer der *syn,anti*-Verbindung (bestimmt an (4*S*,5*S*,6*R*)-**43a**) kann das Wasserstoffatom an C-4 bei einer Verschiebung von $\delta = 4.99$ ppm lokalisiert werden (d, $^3J_{\text{H,H}} = 5.1$ Hz). Die annähernd gleichgroße $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstante von 5.2 Hz sowie eine weitere zum Nachbarproton mit einem Betrag von 3.8 Hz kennzeichnen das zum ddd aufgespaltene Proton an C-5 ($\delta = 5.27$ ppm), das eine im Vergleich recht große $^3J_{\text{H,F}}$ -Kopplungskonstante von 18.4 Hz besitzt. Nur als Multiplett im Bereich von $\delta = 4.60$ -4.84 ppm kann dagegen das Proton in 6-Position ausgemacht werden, das mit dem entsprechenden H-6 aus dem *syn,syn*-Isomer überlagert ist. Aus dem ^{19}F -NMR-Spektrum mit einer Verschiebung von $\delta = -195.0$ ppm läßt sich mit 49.6 Hz die aus dem ^1H -NMR-Spektrum nicht zugängliche $^2J_{\text{F,H}}$ -Kopplungskonstante ermitteln. Gleichzeitig wird die $^3J_{\text{F,H}}$ -Kopplung mit 19.1 Hz bestätigt.

Beim ersten Diastereoisomer der *syn,syn*-Verbindung (bestimmt an (4*S*,5*S*,6*S*)-**43a**) tritt das Wasserstoffatom an C-4 mit einer Verschiebung von $\delta = 5.32$ ppm und einer $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten von 7.9 Hz auf. Das zum Dublett vom Dublett vom Dublett aufgespaltene Proton am zweiten Ringkohlenstoffatom weist bei einer Signallage von $\delta = 4.61$ ppm $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten von 7.9 Hz und geringen 2.9 Hz auf, zum benachbarten Fluoratom dagegen eine auffällig große ($^3J_{\text{H,F}} = 22.4$ Hz). Hieraus kann im Vergleich zum ersten Diastereomer der *syn,anti*-Verbindung abgeleitet werden, daß das Wasserstoffatom an C-5 *syn*-ständig zum Proton an C-6 sein sollte. Daraus folgt für den Fluor- und Sauerstoffsubstituenten ebenfalls eine *syn*-Konfiguration. In einem engen Signalbereich von $\delta = 4.71$ -4.80 ppm ist das Proton an dem fluorierten Kohlenstoff als Dublett vom Multiplett mit einer $^2J_{\text{H,F}}$ -Kopplungskonstanten von 48.0 Hz zu lokalisieren. Im ^{19}F -NMR-Spektrum werden bei einer Verschiebung von $\delta = -194.5$ ppm die $^3J_{\text{F,H}}$ - und $^2J_{\text{F,H}}$ -Kopplungskonstanten mit 22.9 Hz bzw. 47.7 Hz bestätigt.

Das zweite Diastereoisomer der *syn,syn*-Verbindung (bestimmt an (4*S*,5*S*,6*S*)-**43a**) zeigt für das Proton in C-4-Position ein Signal bei $\delta = 4.97$ ppm, das mit einer $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten von 7.2 Hz zum Dublett aufgespalten ist. Das zum ddd aufgespaltene Signal des Nachbarprotons bei $\delta = 5.14$ ppm weist $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungen von 6.9 Hz und 1.7 Hz auf. Die Kopplung zum Fluoratom ist mit $^3J_{\text{H,F}} = 24.3$ Hz etwas größer als die im ersten Diastereomer beobachtete. Ein Vergleich der relevanten Kopplungskonstanten ($^3J_{\text{H,F}} = 24.3$ Hz zu 18.4 Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz zu 3.8 Hz) läßt eine *syn*-Stellung sowohl der Protonen als auch der funktionellen Gruppen vermuten. Das Proton an C-6 kann nur als Multiplett in einem Signalbereich von 4.60-4.84 ppm identifiziert werden. Dieses Signal ist mit dem aus einem

der *syn,anti*-Isomeren überlagert. Die Verschiebung im ^{19}F -NMR-Spektrum liegt bei $\delta = -199.2$ ppm ($^2J_{\text{F,H}} = 45.8$ Hz, $^3J_{\text{F,H}} = 24.8$ Hz).

Im ^{13}C -NMR-Spektrum des Gemisches aller vier Diastereomere findet man für das zur Estergruppe α -ständige Kohlenstoffatom Verschiebungen von $\delta = 76.2$ ppm, 77.3 ppm, 77.6 ppm bzw. 79.7 ppm. Die zum Dublett aufgespaltenen Signale weisen charakteristisch kleine $^3J_{\text{C,F}}$ -Kpplungskonstanten von 6.4 Hz, 5.1 Hz, wiederum 6.4 Hz bzw. 2.5 Hz auf. Etwas tieffeldverschoben zum anderen Ringkohlenstoffatom bei $\delta = 82.4$ ppm, 83.2 ppm, 84.8 ppm bzw. 86.0 ppm sind die ebenfalls zum Dublett aufgespaltenen weiteren Kohlenstoffatome des Fünfrings lokalisierbar. Die $^2J_{\text{C,F}}$ -Kpplungskonstanten liegen mit Werten von 19.1 Hz, 24.2 Hz, 29.2 Hz bzw. 20.3 Hz im typischen Bereich. Bei Signallagen von $\delta = 89.9$ ppm, 90.2 ppm, 91.2 ppm bzw. 91.7 ppm sind die jeweiligen Kohlenstoffe in 6-Position anzutreffen (je d, $^1J_{\text{C,F}} = 181.9$ Hz, 181.9 Hz, 178.1 Hz bzw. 174.2 Hz). Die Carbonylkohlenstoffe fallen als Singulett bei $\delta = 166.6$ ppm, 167.0 ppm, 167.5 ppm bzw. 167.7 ppm beinahe zusammen.

Auch das Zerfallsmuster im Massenspektrum gibt generellen Aufschluß über die Sulfite. Unterschieden werden können die einzelnen Diastereoisomere jedoch mit dieser Methode nicht. So wird zwar in keinem Fall der Molekülionenpeak ($M^+ = 408$) detektiert, sehr wohl aber treten in allen vier Fällen Massendifferenzen von 157 zum Molpeak auf, die stellvertretend für eine sukzessive Abspaltung von HF, SO_2 und des Fragments CO_2Et stehen. Bei dem einen oder anderen Diastereoisomer werden die oben angesprochenen Abspaltungen der Neutralteilchen HF bzw. SO_2 nicht gefunden, oder es kommt die Abspaltung von H_2O hinzu. Zusätzlich kann mit Hilfe der ESI-MS-Technik die Anlagerung von Natriumionen beobachtet werden $[(M + 23)^+]$. Im IR-Spektrum werden neben den gewohnt starken Valenzschwingungen der CH_2 - und CH_3 -Gruppen im Bereich $\tilde{\nu} = 2900 - 3000$ cm^{-1} vor allen Dingen die charakteristische Carbonylbande mit $\tilde{\nu} = 1762$ cm^{-1} gefunden. Die S=O-Valenzschwingung bei $\tilde{\nu} = 1035$ cm^{-1} ist durch C-O-C-Schwingungen der Esterfunktion und anderer Gerüstschwingungen (fingerprint-Bereich) überlagert und kann nur bedingt als Kriterium herangezogen werden.

3.10 Darstellung von 5-Alkyl-2,2-dioxo-2 λ^6 (1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureestern (Cyclische Sulfate)

3.10.1 Allgemeines

Im Jahre 1931 wurde bei der Umsetzung von 1,2-Dibromethan mit Silbersulfat Ethylensulfat als erstes literaturbekanntes cyclisches Sulfat dargestellt.^{234,235} Die Entwicklung präparativer Zugangsmöglichkeiten entwickelte sich in den Folgejahren rasch und läßt sich in zwei grundlegend unterschiedliche Darstellungswege klassifizieren.²³⁹ Zur ersten Variante, der Umsetzung mit Schwefelsäurederivaten, zählen beispielsweise die Reaktion des Epoxids **76** mit Fluorsulfonsäure (und anschließender Basenbehandlung)²³⁶ zu **77** oder die Umsetzung von 1,2-Diolen mit Sulfurylchlorid.²³⁷

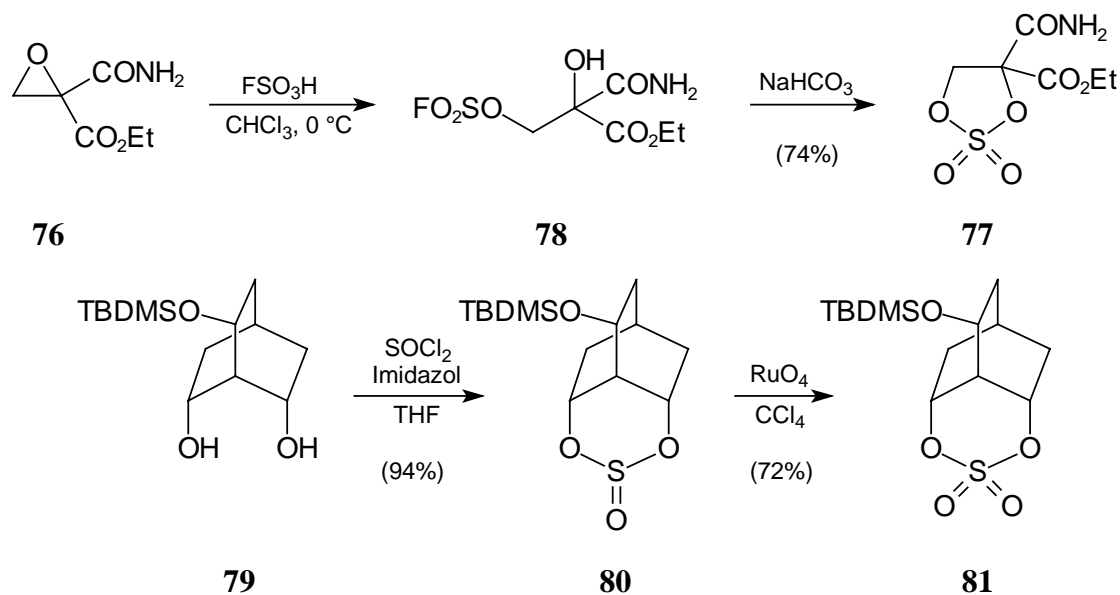
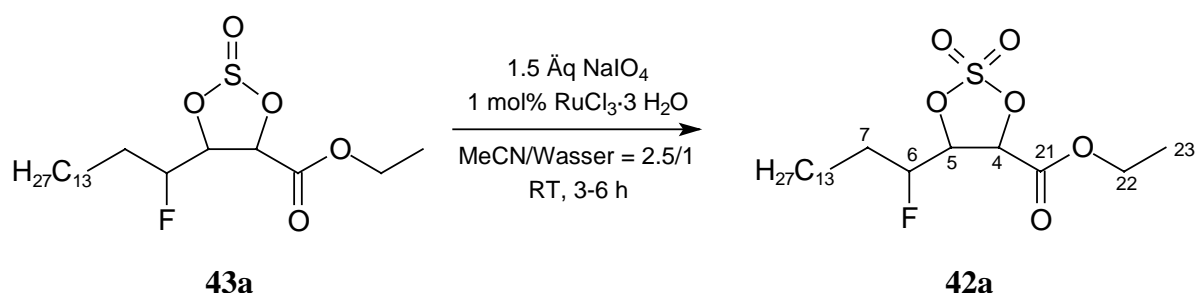


Abb. 31 Verschiedene Darstellungsmöglichkeiten cyclischer Sulfate²³⁶

Die Oxidation cyclischer Sulfite (z.B. **80** zu **81**) als zweite Alternative ist zwar häufig mit ähnlichen oder besseren Ausbeuten verbunden, galt allerdings lange Zeit wegen des notwendigen Einsatzes des kostspieligen Rutheniumtetroxids als unpraktikabel. Ein großer Fortschritt konnte in diesem Zusammenhang durch die Entdeckung des Oxidationssystems Natriumperiodat/Rutheniumtetroxid (cat.) erreicht werden.²³³ Diese Methodik ist allerdings auf gesättigte Systeme beschränkt.²³⁸

3.10.2 Darstellung cyclischer Sulfate

Die Darstellung der cyclischen Sulfate *rel*-(4*S*,5*S*,6*R*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2,2-dioxo-2λ⁶(1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((±)-(4*S*,5*S*,6*R*)-**42a**) und *rel*-(4*S*,5*S*,6*S*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2,2-dioxo-2λ⁶(1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((±)-(4*S*,5*S*,6*S*)-**42a**), (4*S*,5*S*,6*R*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2,2-dioxo-2λ⁶(1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((4*S*,5*S*,6*R*)-**42a**) und (4*S*,5*S*,6*S*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2,2-dioxo-2λ⁶(1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((4*S*,5*S*,6*S*)-**42a**) sowie (4*R*,5*R*,6*S*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2,2-dioxo-2λ⁶(1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((4*R*,5*R*,6*S*)-**42a**) und (4*R*,5*R*,6*R*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2,2-dioxo-2λ⁶(1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((4*R*,5*R*,6*R*)-**42a**) aus den cyclischen Sulfiten erfolgt nach einer leicht abgeänderten Vorschrift von SHARPLESS et al.²³³ in einem 2.5:1-Lösungsmittelgemisch aus Acetonitril und Wasser unter Verwendung von 1.5 Äq Natriumperodat und katalytischen Mengen Rutheniumtrichlorids (1 mol%) als Oxidationssystem. Wie bei den cyclischen Sulfiten, konnten auch auf dieser Stufe die jeweiligen Diastereomere der Sulfate bisher nicht getrennt werden. Ebenso wie in den vorherigen Stufen unterscheiden sich die Diastereoisomerenverhältnisse der Edukte und Produkte kaum voneinander. Die unten aufgeführte Tab. 9 informiert über die erreichten Ausbeuten, wobei zwischen *syn,anti*-Verbindungen ((±)-(4*S*,5*S*,6*R*)-**42a**, (4*S*,5*S*,6*R*)-**42a**, (4*R*,5*R*,6*S*)-**42a**) und *syn,syn*-Isomeren ((±)-(4*S*,5*S*,6*S*)-**42a**, (4*S*,5*S*,6*S*)-**42a**, (4*S*,5*S*,6*R*)-**42a**) unterschieden wurde.



Tab. 9 Oxidation cyclischer Sulfiten zu cyclischen Sulfaten

Edukt	dr	Produkt	dr	Ausbeute (%)
(±)-(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)- 43a und (±)-(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)- 43a	40/26 : 19/15	(±)-(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)- 42a und (±)-(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)- 42a	60:40	76
(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)- 43a und (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)- 43a	29/31 : 18:22	(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)- 42a und (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)- 42a	63:37	92
(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)- 43a und (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)- 43a	33/29 : 20/18	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)- 42a und (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)- 42a	61:39	90

Die Strukturen der Sulfate wurden durch die aus den Spektren der Gemische entnommenen Daten zugeordnet. Insbesondere NMR-Sondermessungen (Langzeitmessung bei 600 MHz, ^1H - ^1H -Korrelation, Entkopplungsexperimente) unterstützten die Zuordnung. Das *syn,anti*-Produkt weist im ^1H -NMR-Spektrum (bestimmt an (4*S*,5*S*,6*R*)-**42a**) neben den erwarteten Verschiebungen für die Estergruppe (t, $\delta = 1.36$ ppm, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz und m, $\delta = 4.33$ - 4.39 ppm) für das Proton an dem Ringkohlenstoff C-4 ein Dublett mit einer $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten von 5.1 Hz auf ($\delta = 5.17$ ppm). Das hiermit koppelnde Proton an C-5 zeigt als ddd bei einer Verschiebung von $\delta = 5.02$ ppm neben einer $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten von ebenfalls 5.1 Hz zum Wasserstoffatom an C-6 eine signifikante Kopplung zum Fluoratom ($^3J_{\text{H,F}} = 15.0$ Hz). Die $^2J_{\text{H,F}}$ -Kopplung des Protons an C-6 ($\delta = 4.82$ ppm) liegt mit 47.9 Hz im erwarteten Bereich, ebenso wie die Kopplungen zur diastereotopen CH_2 -Gruppe der Alkylkette ($^3J_{\text{H,H}} = 8.9$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.1$ Hz). Im ^{19}F -NMR-Spektrum werden bei einer Verschiebung von $\delta = -195.7$ ppm die $^3J_{\text{F,H}}$ - bzw. $^2J_{\text{F,H}}$ -Kopplungskonstanten mit 15.3 Hz und 49.6 Hz bestätigt.

Das *syn,syn*-Produkt (bestimmt an (4*S*,5*S*,6*S*)-**42a**) zeigt für die Estergruppe nahezu gleiche chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten wie die *syn,anti*-Verbindung (t, $\delta = 1.37$ ppm, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz und m, $\delta = 4.33$ - 4.39 ppm). Vershoben und mit teilweise deutlich anderen Kopplungskonstanten erscheinen jedoch die Protonen an den Kohlenstoffatomen, die die Funktionalitäten tragen. So tritt im ^1H -NMR-Spektrum das Proton an C-4 mit $\delta = 5.26$ ppm und einer $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten von 7.4 Hz leicht tieffeldverschoben auf. Das zum Dublett vom Dublett vom Dublett aufgespaltene Wasserstoffatom an C-5 weist bei einer Signallage von $\delta = 4.94$ ppm (leicht hochfeldverschoben im Vergleich zum anderen Diastereomer) $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten von 7.4 Hz und auffallend kleinen 1.9 Hz auf, zum benachbarten Fluoratom dagegen eine auffällig große ($^3J_{\text{H,F}} = 23.4$ Hz). Diese im Vergleich zum anderen Diastereomer deutlich größere $^3J_{\text{H,F}}$ -Kopplung (23.4 Hz zu 15.0 Hz) läßt bei gleichzeitig erheblich kleinerer $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplung (1.9 Hz zu 5.1 Hz) den Schluß zu, daß H-5 zu F-6 eine *anti*-Stellung einnimmt. Daraus folgt, daß der Fluorsubstituent an C-6 zur quasi geschützten Hydroxyfunktion an C-5 *syn*-ständig stehen sollte. Leicht hochfeldverschoben bei $\delta = 4.73$ ppm ist das Proton an dem Fluor tragenden Kohlenstoff als dddd zu lokalisieren. Hier werden neben der nur wenig unterschiedlichen $^2J_{\text{H,F}}$ -Kopplung (46.4 Hz) $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten von 9.1 Hz und 4.6 Hz zu den benachbarten Protonen der CH_2 -Gruppe sowie von 1.9 Hz zum C-5 Proton gefunden. Die im ^1H -NMR-Spektrum

ermittelten Kopplungskonstanten werden im ^{19}F -NMR-Spektrum ($\delta = -198.5$ ppm, $^3J_{\text{F,H}} = 22.9$ Hz, $^2J_{\text{F,H}} = 45.8$ Hz) ebenfalls gefunden.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum findet man für die beiden Diastereomere (bestimmt an einem Gemisch aus (4*S*,5*S*,6*R*)-**42a** und (4*S*,5*S*,6*S*)-**42a**) Signallagen für die Ringkohlenstoffatome C-4 bzw. C-5 bei $\delta = 75.5$ ppm und 75.8 ppm bzw. $\delta = 82.0$ und 82.5 ppm mit typischen Kopplungskonstanten von $^3J_{\text{C,F}} = 6.4$ Hz bzw. 5.1 Hz sowie $^2J_{\text{C,F}} = 26.7$ Hz bzw. 19.1 Hz. Die zum Dublett aufgespaltenen Kohlenstoffatome an C-6 weisen Verschiebungen von 89.4 ppm bzw. 90.4 ppm auf. Die große $^1J_{\text{C,F}}$ -Kopplungskonstante hat mit 183.1 Hz bzw. 179.3 Hz typische Werte. Als Singulets fallen die beiden Carbonylkohlenstoffe bei $\delta = 165.1$ ppm bzw. 165.3 ppm beinahe zusammen. Auch das Zerfallsmuster im Massenspektrum gibt Aufschluß über die cyclischen Sulfate. Neben dem Molekülionenpeak ($M^+ = 424$) kann für beide Diastereomere ein Fragmentpeak bei m/e von 251 beobachtet werden, was für eine sukzessive Abspaltung von HF und SO_3 (Neutralteilchen) sowie des Fragments $-\text{CO}_2\text{Et}$ spricht. Im IR-Spektrum werden neben der gewohnt starken Carbonylbande ($\tilde{\nu} = 1744$ cm^{-1}) charakteristische Valenzschwingungen der SO_2 -Gruppe bei $\tilde{\nu} = 1403$ cm^{-1} (intensiv, Sulfurylverbindungen) gefunden. Im Bereich geringer Wellenzahlen ($\tilde{\nu} = 1034 - 1200$ cm^{-1}) überlagern sich zahlreiche Valenzschwingungen der Esterfunktion, der C-F-Einheit und allgemeiner Gerüstschwingungen, so daß eine exakte Zuordnung nicht sinnvoll erscheint.

3.11 Selektive Darstellung von α -Azido- γ -fluor- β -hydroxycarbonsäureestern durch Ringöffnung cyclischer Sulfite bzw. Sulfate

3.11.1 Allgemeines

Die Ringöffnung cyclischer Sulfite und vor allen Dingen cyclischer Sulfate durch verschiedene Nucleophile (z.B. N_3^- , RNH_2 , RCH_2O^- , CN^-) gewinnt zwar zunehmend an Bedeutung,^{239,240,241} konkurriert allerdings mit der deutlich populäreren Ringöffnung von Epoxiden, die nicht zuletzt aufgrund der enantioselektiven SHARPLESS-Epoxidierung und zahlreicher Varianten zur enantioselektiven Ringöffnung mittels chiraler Katalysatoren einen deutlichen Aufschwung erhielt, der bis heute ungebrochen ist. Ein weiterer Grund liegt wohl in der auch lange Zeit teuren und ineffizienten Synthese cyclischer Sulfate.²³⁹

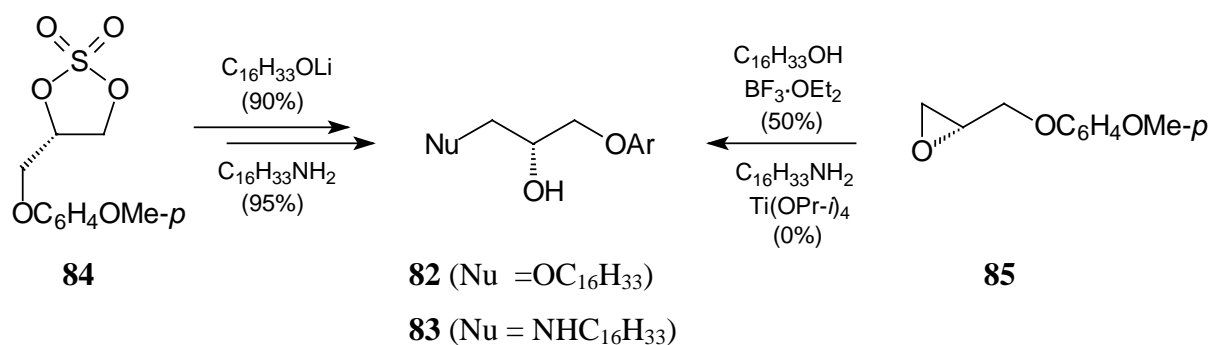


Abb. 32 Darstellung optisch aktiver sekundärer Alkohole durch alternative Ringöffnung eines Epoxids bzw. Sulfats^{242,243}

Die Vorteile der Ringöffnung von Sulfaten liegen jedoch in der deutlich höheren Reaktivität. Als erläuterndes Beispiel sei hier auf die regioselektive Darstellung der sekundären Alkohole **82** und **83** aus ihren Vorstufen **84** (Sulfat) bzw. **85** (Epoxid) verwiesen (vgl. Abb. 32). Während die BF₃-katalysierte Ringöffnung des Epoxids **85** mit Hexadecan-1-ol noch in 50%iger Ausbeute zum β-Hydroxyether **82** führte, setzte sich das Epoxid mit dem primären Amin in Gegenwart von Ti(O^{*i*}Pr)₄ nicht um. Die Ringöffnung des cyclischen Sulfats **84** hingegen ermöglichte neben einer deutlich verbesserten Ausbeute für die Umsetzung mit dem Sauerstoffnucleophil (90 %) eine fast quantitativ verlaufende Reaktion mit Hexadecylamin zu **83** auch ohne Katalysator. Nicht nur in den oben erwähnten Fällen, bei denen Epoxidringöffnungen versagten oder nur geringere Ausbeuten lieferten, konnten mit Sulfatringöffnungen häufig bessere Ergebnisse erzielt werden, was – wie bereits erwähnt – durch die in der Regel höhere Reaktivität der cyclischen Sulfate²³⁹ begründet ist. Durch die Bildung salzartiger Zwischenprodukte nach dem ersten Schritt der insgesamt zweistufigen Reaktion können Nebenprodukte leichter abgetrennt werden.

3.11.2 Mechanismus der Ringöffnung

Cyclische Sulfite und Sulfate können – wie bereits erwähnt – durch verschiedenste Nucleophile ringgeöffnet und durch anschließende Hydrolyse der gebildeten Schwefel- oder Schwefligsäurehalbesten in funktionalisierte Alkohole überführt werden.²³⁹ Der Angriff des Nucleophils kann prinzipiell an drei verschiedenen Reaktionszentren des Dioxathiolan-*S*-oxids **86** vonstatten gehen. Im Fall der Sulfitringöffnung ist die Natur des Nucleophils in hohem Maße dafür verantwortlich, ob der Angriff an einem der beiden Kohlenstoffatome (Wege 1 und 2) oder an dem Schwefelatom (Weg 3) erfolgt. Nach dem HSAB-Prinzip²⁴⁴

greifen harte, wenig polarisierbare Nucleophile (wie z.B. BnNH^-) bevorzugt den Schwefel an. Über das Intermediat **87** wird nach hydrolytischer Spaltung einer endocyclischen S-O-Bindung das meist als Edukt für die Darstellung des Sulfits **86** eingesetzte Diol **88** zurückgewonnen (Weg 3).

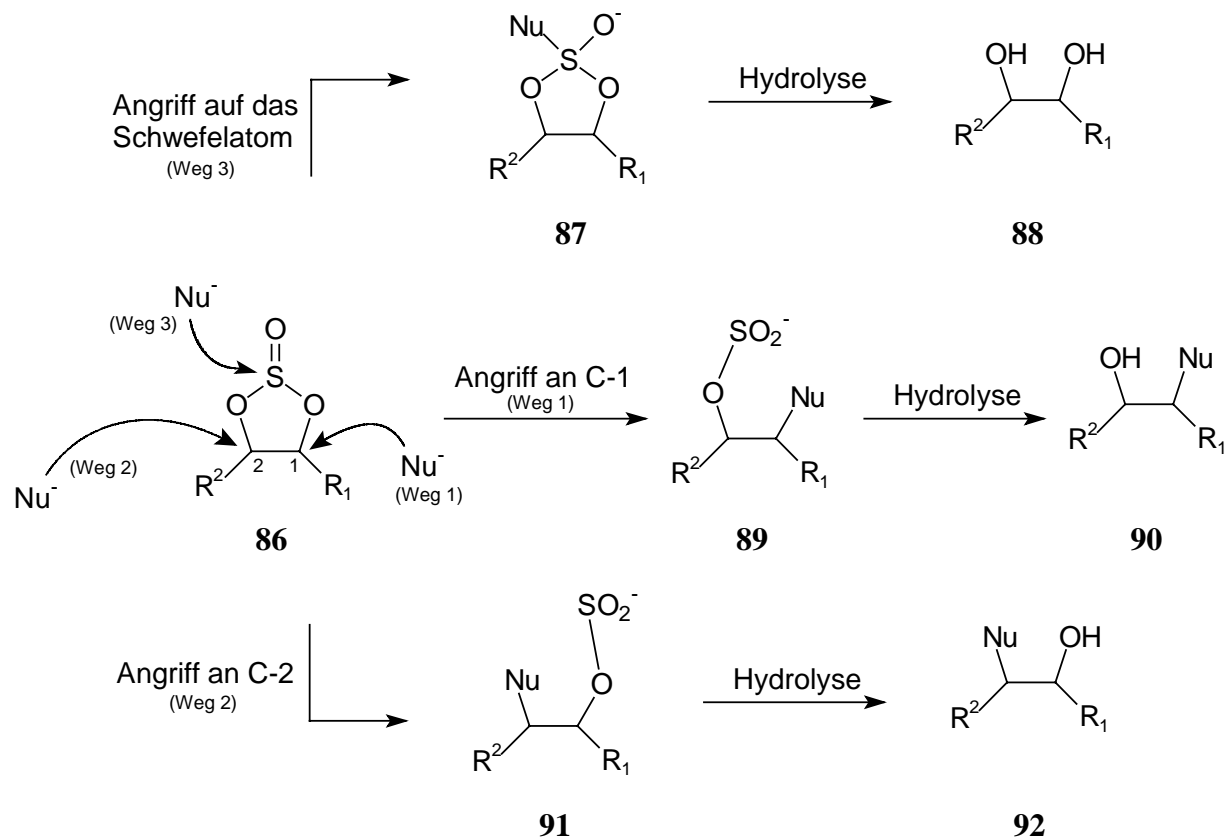


Abb. 33 Verschiedene Möglichkeiten der Ringöffnung und die dazugehörigen Mechanismen am Beispiel des Sulfits **86**

Den cyclischen Sulfaten wird im Gegensatz zu den Sulfiten ein höherer Doppelbindungscharakter der beiden Ringsauerstoffe und des Schwefelatoms zugesprochen.^{245,246} Dies ist wohl der Grund dafür, daß hier ausschließlich der Angriff auf eines der beiden Kohlenstoffzentren stattfindet. Die Ringöffnung erfolgt dabei in der Regel nach einem $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus und liefert damit neben der Vorhersagbarkeit eine definierte Stereochemie (Inversion der Konfiguration, WALDEN-Umkehr). Lediglich in einem literaturbekannten Fall wurde *syn*-Selektivität beobachtet und dafür Wasserstoffbrückenbindungen im Übergangszustand verantwortlich gemacht.²⁴⁷ Die Frage, welches der beiden möglichen Regioisomere (**90** oder **92**) bevorzugt oder sogar ausschließlich gebildet wird, hängt sowohl von sterischen als auch elektronischen Effekten der jeweiligen Substituenten R^1 und R^2 ab und kann nicht immer im Vorfeld beantwortet werden.

Ist R^2 ein Proton, kann durch die Wahl des Substituenten R^1 die Regiochemie der Ringöffnung variiert werden (vgl. Abb. 34 unten). Liegt eine Neopentylstruktur vor, wie in **93**, erfolgt der Angriff des Nucleophils aus sterischen Gründen ausschließlich am primären C-Atom zu **94**. Eine andere Situation liegt vor, wenn R^1 wie in **95** ein Carbonylrest ist. Der elektronenziehende Effekt des Carbonsäureesterrestes überkompensiert den sterischen Effekt, und der Angriff des Nucleophils unter S_N2 -Bedingungen findet bevorzugt am sekundären C-Atom (Verhältnis 6:1) statt. Selbstverständlich haben auch der sterische Anspruch und die Nucleophilie des angreifenden Teilchens einen Einfluß auf das Regioisomerenverhältnis.

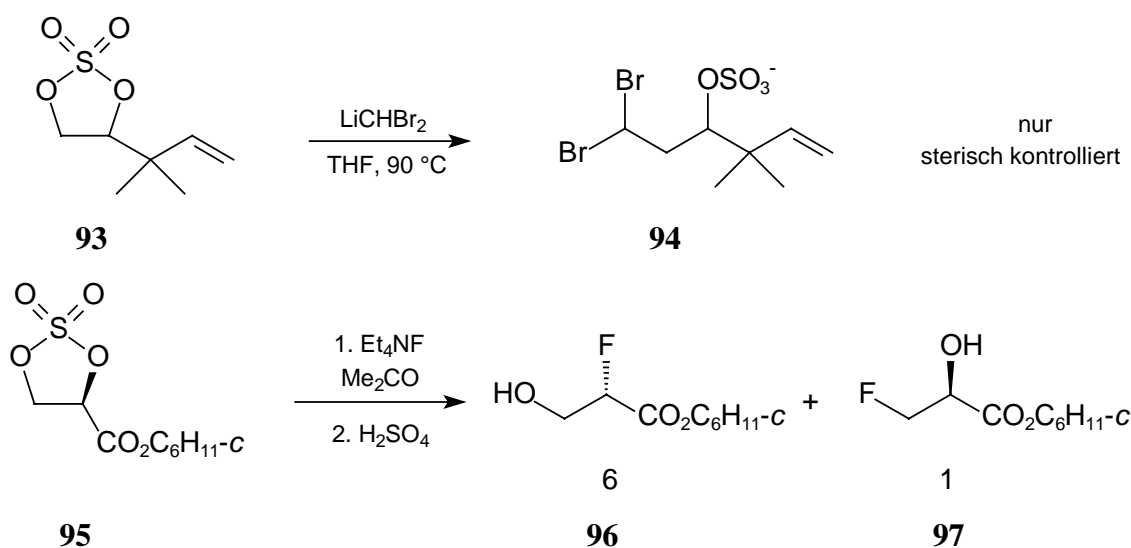


Abb. 34 Sterische und/oder elektronische Steuerung der Regiochemie der Sulfatringöffnung²³⁹

KUMAR nutzte den Effekt der hohen Regioselektivität erfolgreich im Rahmen der von ihm vorgestellten Synthese von Sphinganintriacetat aus, als er ein cyclisches Sulfit mit α -ständiger Carbonylfunktion durch Lithiumazid bei 90 °C in *N,N*-Dimethylformamid hochregioselektiv zu einem Azidohydrin öffnete.¹⁰⁸ Für die von uns vorgesehene Ringöffnung der Sulfit- und Sulfate ist sowohl der elektronische und sterische Einfluß der Esterfunktionen als auch der bekannte starke elektronische Effekt des Fluorsubstituenten maßgebend für die Regiochemie der Ringöffnung mit Azid. Im folgenden werden daher die Ergebnisse ausführlicher Reihenuntersuchungen diskutiert.

3.11.3 Ringöffnung cyclischer Sulfit- zu Azidohydrinen

In Weiterführung der Synthesesequenz zu den Ceramiden **11a** (vgl. Seite 17 ff.) schließen sich nun Reihenuntersuchungen zur Optimierung der Regio- und Diastereoselektivität der

Ringöffnung der cyclischen Sulfite (4*S*,5*S*,6*R*)-**43a** und (4*S*,5*S*,6*S*)-**43a** sowie Sulfate (4*S*,5*S*,6*R*)-**42a** und (4*S*,5*S*,6*S*)-**42a** an. Hier war zu Beginn unserer Untersuchungen gerade eine Arbeit von FERNANDES und KUMAR an den fluorfreien Verbindungen bekannt geworden, an der wir uns orientiert haben.¹⁰⁸ Die fluorierten cyclischen Sulfite (4*S*,5*S*,6*R*)-**43a** und (4*S*,5*S*,6*S*)-**43a** wurden in allen Untersuchungen als 55:45-Diastereomergemisch (genauer 27.5:27.5/15:30) in *N,N*-Dimethylformamid nucleophil durch Natriumazid ringgeöffnet.^{vii} Nach Auswertung einiger Vorversuche wurden neben der molaren Menge des Nucleophils (4.1 Äq bzw. 8.2 Äq Natriumazid) vor allen Dingen die Reaktionsdauer (18 h und 90 h) sowie die Reaktionstemperatur (100 °C, 75 °C, 50 °C, 20 °C, 10 °C, 0 °C) variiert.

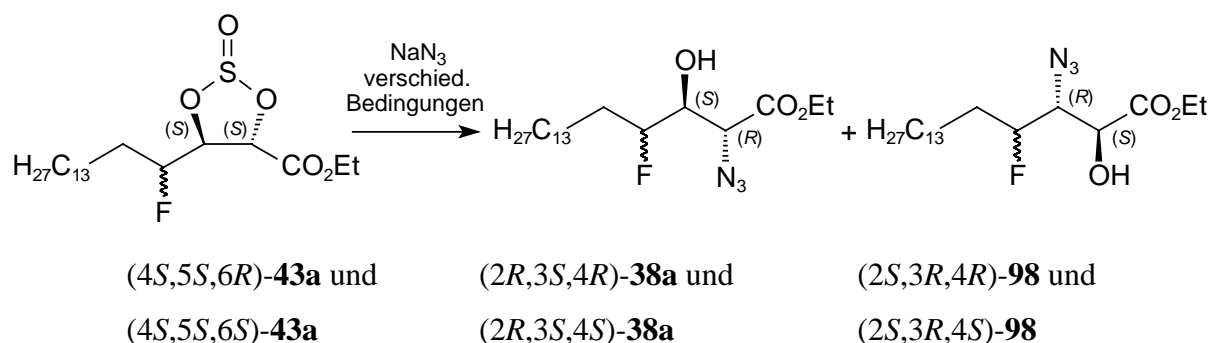


Abb. 35 Ringöffnung cyclischer Sulfite und mögliche regioisomere Produkte

Die Bestimmung der Produktverhältnisse wurde durch Integration der Peaks im entkoppelten ¹⁹F-NMR-Spektrum aus Rohproduktgemischen vorgenommen, wobei die eindeutige Zuordnung der jeweiligen Regioisomere im Gemisch durch aufwendige NMR-Experimente (Langzeitmessung bei 600 MHz, Entkopplungsexperimente) im ¹H-NMR möglich war. In den folgenden Diagrammen (Diagramm 1 bis Diagramm 5) sind die Produktverhältnisse bei jeweils einer der oben angeführten Temperaturen veranschaulicht. Bei unvollständigem Umsatz wurden die Prozentangaben der Azidohydrine auf 100 % Umsatz normiert. Bei 100 °C hingegen trat eine vollständige Zersetzung des Eduktes zu einem nicht näher charakterisierbaren Produktgemisch ein.

^{vii} 1 ml DMF sowie 1 ml einer 38.1 μmolaren (gilt für Versuche bei 100 °C, 75 °C, 50 °C, 20 °C hier bei 90 h) oder 42.9 μmolaren (gilt für Versuche bei 20 °C, 10 °C, 0 °C) Eduktstammlösung wurden nach der AAV 10a (vgl. Kap. 5.2.9.1, Seite 137) umgesetzt.

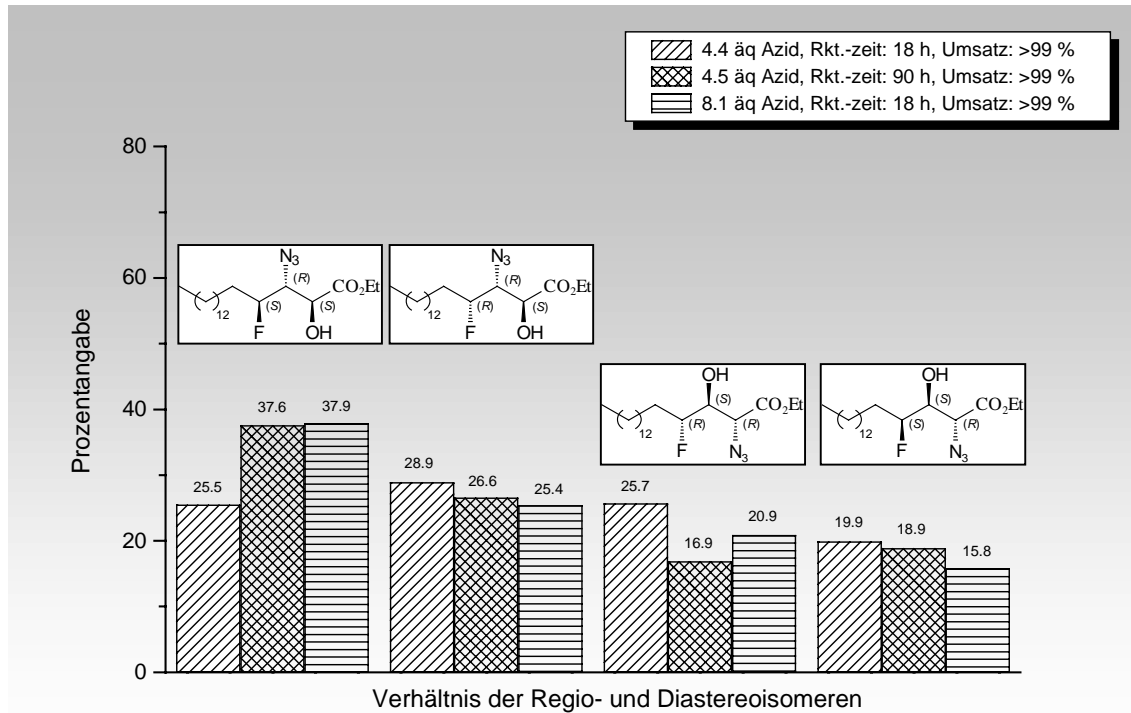


Diagramm 1 Verhältnis der diastereo- und regioisomeren Azidohydrine bei 75 °C

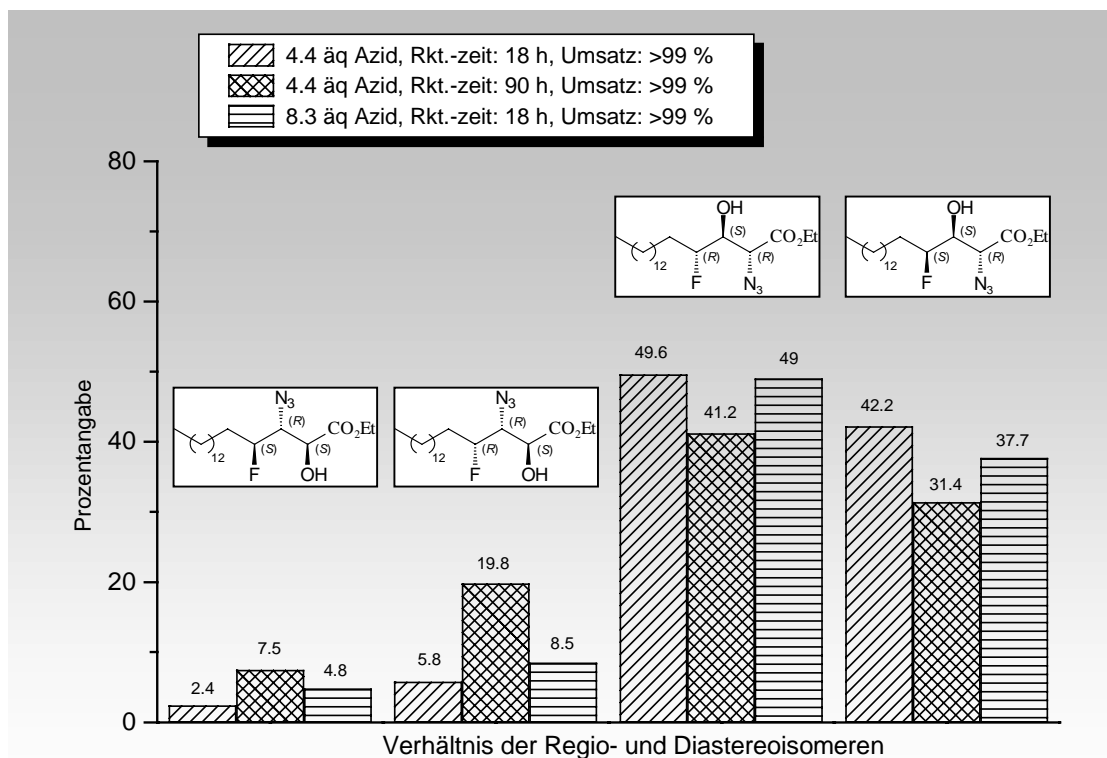


Diagramm 2 Verhältnis der diastereo- und regioisomeren Azidohydrine bei 50 °C

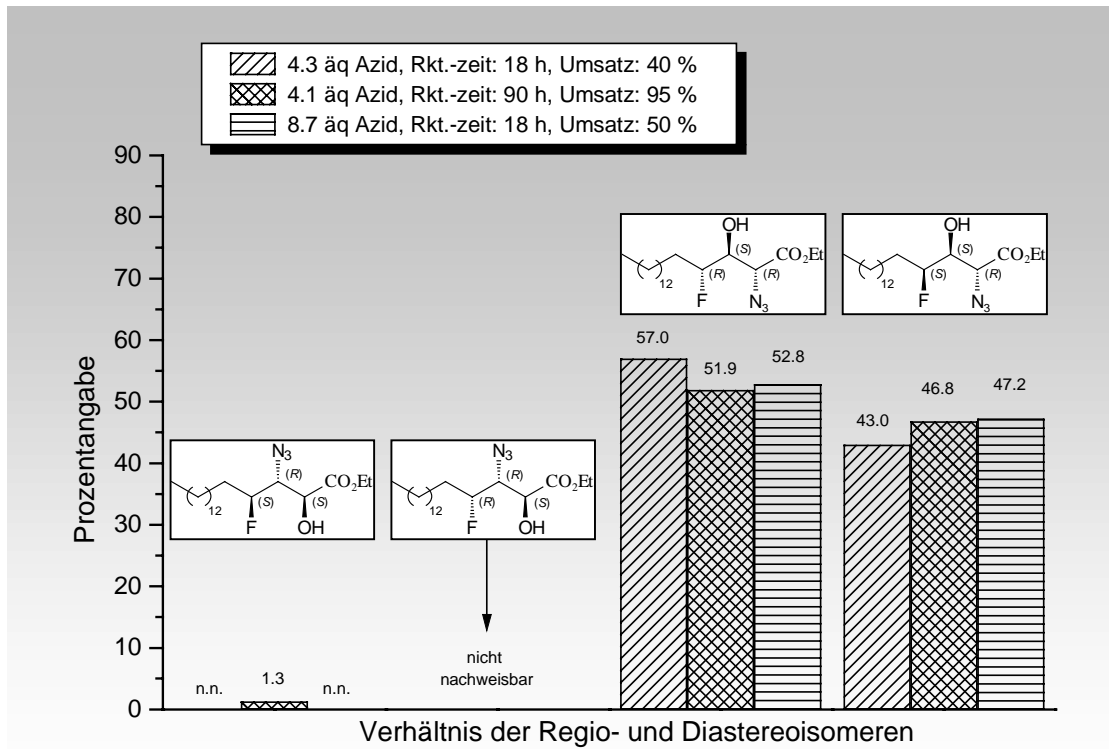


Diagramm 3 Verhältnis der diastereo- und regioisomeren Azidohydrine bei 20 °C

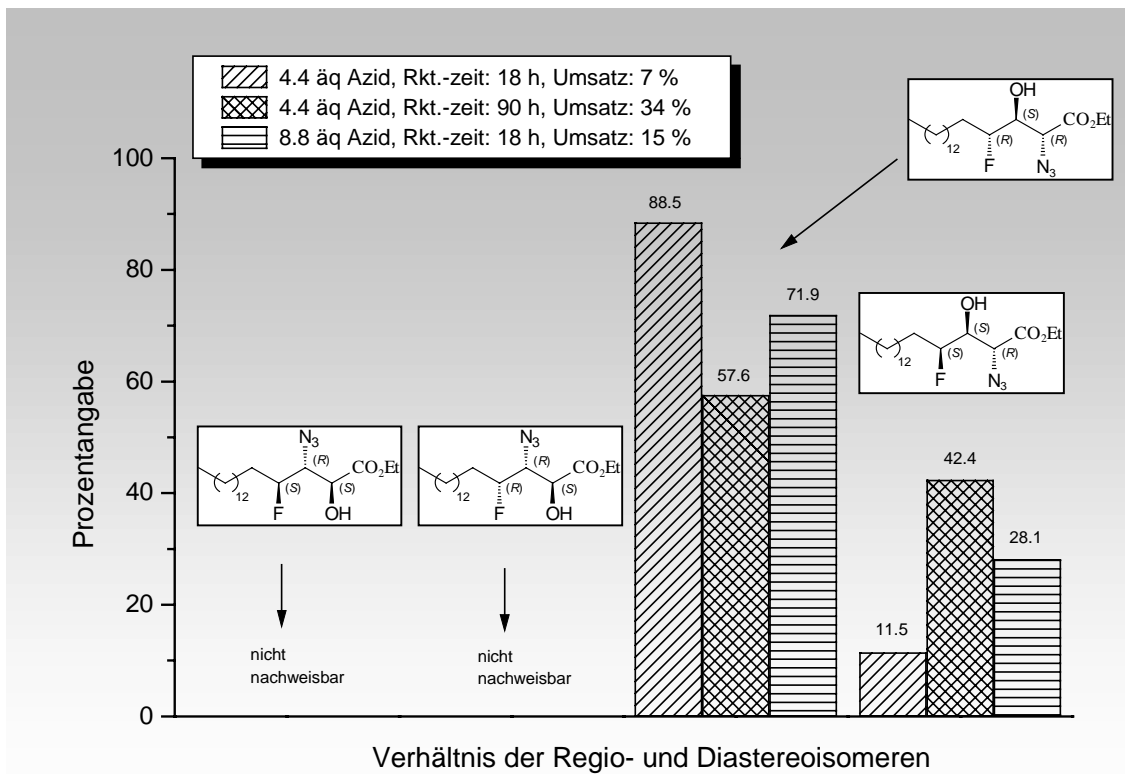


Diagramm 4 Verhältnis der diastereo- und regioisomeren Azidohydrine bei 10 °C

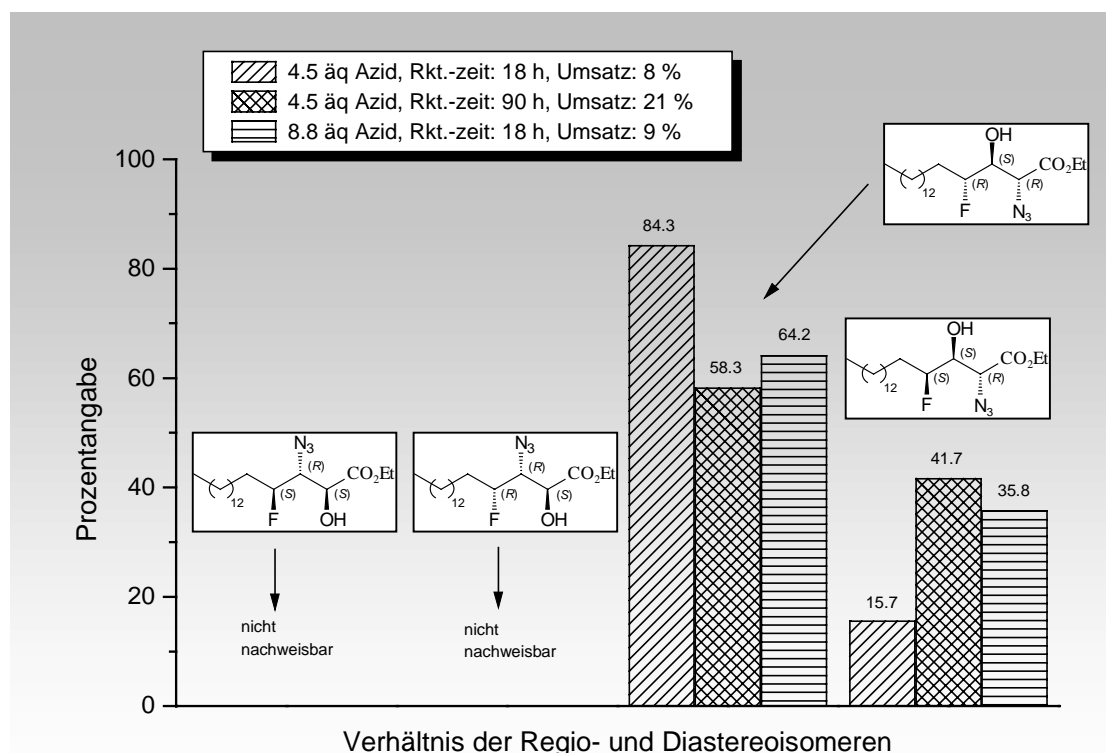


Diagramm 5 Verhältnis der diastereo- und regioisomeren Azidohydrine bei 0 °C

Die Ringöffnung der cyclischen Sulfite (4*S*,5*S*,6*R*)-**43a** und (4*S*,5*S*,6*S*)-**43a** durch Azid fand ausschließlich an den Kohlenstoffatomen statt. Im ¹⁹F-NMR-Spektrum konnte in keinem Versuch ein Peak detektiert werden, der für die bishydroxylierten Carbonsäureester (2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und/oder (2*S*,3*S*,4*S*)-**44a** spricht. Welches der beiden Kohlenstoffatome C-2 oder C-3 angegriffen wird, hängt in entscheidendem Ausmaße von der Reaktionstemperatur ab. Bei Temperaturen von 0 °C, 10 °C und 20 °C (mit einer geringfügigen Ausnahme) greift das Azidion ausschließlich das zur Esterfunktion α -ständige Kohlenstoffatom an, so daß praktisch ausschließlich die für die weitere Synthesesequenz gewünschten Produkte (2*R*,3*S*,4*R*)-**38a** und (2*R*,3*S*,4*S*)-**38a** entstehen. Die Bildung der Regioisomere (2*S*,3*R*,4*R*)-**98** und (2*S*,3*R*,4*S*)-**98** gewinnt hingegen bei 50 °C mit Anteilen zwischen 8 % und 27 % schon merklich an Bedeutung, und bei 75 °C überwiegt der Angriff auf das zur Esterfunktion β -ständige Kohlenstoffatom, und es werden die Azidohydrine (2*S*,3*R*,4*R*)-**98** und (2*S*,3*R*,4*S*)-**98** in Anteilen von 54 % bis 63 % gefunden.

Die Reaktionstemperatur ist neben der Reaktionsdauer der wichtigste Parameter für den Umsatz. Lediglich bei 75 °C und 50 °C war der Umsatz vollständig, bei 20 °C wurden nach einer Reaktionszeit von 90 h immerhin noch 95 % erreicht. Allerdings wurde hier zu einem

sehr geringen Anteil schon das "falsche" Regioisomer (2*S*,3*R*,4*S*)-**98** gebildet (1.3 %). Bei tieferen Temperaturen sank der Umsatz selbst nach 90 h auf 34 % und weniger ab. Die Erhöhung der Azidkonzentration führte zu einem geringfügig höheren Umsatz.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß die Ringöffnung der Sulfite bei Temperaturen < 50 °C selektiv an C-2 erfolgt und bei vollständigem Umsatz das Diastereomerenverhältnis der Edukte in den Produkten erhalten bleibt. Bei Reaktionstemperaturen < 20 °C zeigt sich bei unvollständigem Umsatz, daß das *syn,anti*-Sulfit (4*S*,5*S*,6*R*)-**43a** schneller als sein Diastereomer reagiert und so durch eine kinetische "Diastereomerspaltung" eine Anreicherung des *anti,anti*-Azids (2*R*,3*S*,4*R*)-**38a** auf 88:12, gegenüber einem 55:45 Diastereomerenverhältnis der eingesetzten Sulfite, erfolgt. Andererseits tritt insbesondere bei einer Reaktionstemperatur von 75 °C eine Umkehrung der Regioselektivität ein, und die Ringöffnung findet nun bevorzugt an C-3 statt. Außerdem wird bei dieser Temperatur auch eine partielle Epimerisierung an C-4 beobachtet.

Die Ringöffnung der cyclischen Sulfite (4*S*,5*S*,6*R*)-**43a** und (4*S*,5*S*,6*S*)-**43a** ist also bei Temperaturen ≤ 20 °C hochregioselektiv, benötigt aber eine sehr lange Reaktionszeit. Es sollte deshalb nachfolgend untersucht werden, ob die Ringöffnung der reaktiveren cyclischen Sulfate (4*S*,5*S*,6*R*)-**42a** und (4*S*,5*S*,6*S*)-**42a** ebenfalls regioselektiv verläuft.

3.11.4 Ringöffnung cyclischer Sulfate zu Azidhydrinen

In Anlehnung an Arbeiten von BITTMAN et al.²⁴⁸ wurden deshalb in einer weiteren Reihenuntersuchung die fluorierten cyclischen Sulfate (4*S*,5*S*,6*R*)-**42a** und (4*S*,5*S*,6*S*)-**42a** jeweils als 54:46-Diastereomerenmischung in einem Lösungsmittelgemisch aus Aceton/Wasser im Verhältnis 2:1 nucleophil durch Natriumazid ringgeöffnet.^{viii} Nach wenigen Vorversuchen und dem Streben, eine möglichst gute Vergleichbarkeit zu den Sulfitöffnungsreaktionen zu haben, wurden als zu variierende Parameter neben der molaren Menge an Nucleophil (4.2 Äq bzw. 8.3 Äq Natriumazid) vor allem eine kürzere Reaktionsdauer (3 h und 10 h) sowie die Reaktionstemperaturen 75 °C, 50 °C, 20 °C, 10 °C, 0 °C, -10 °C gewählt. Die Auswertung erfolgte analog der der Sulfitringöffnung.

^{viii} 1 ml Aceton, 1 ml Wasser und 1 ml einer 33.5 µmolaren Eduktstammlösung wurden nach der AAV 10b (vgl. Kap. 5.2.9.2) umgesetzt

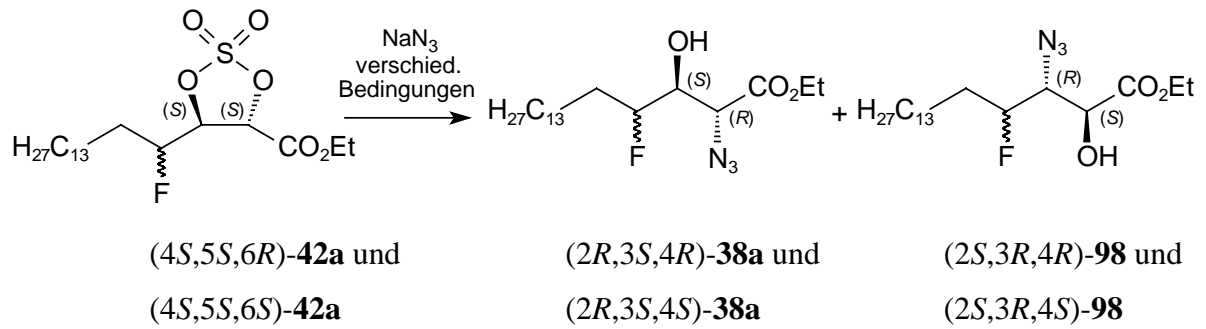


Abb. 36 Ringöffnung cyclischer Sulfate und mögliche regioisomere Azidohydrine

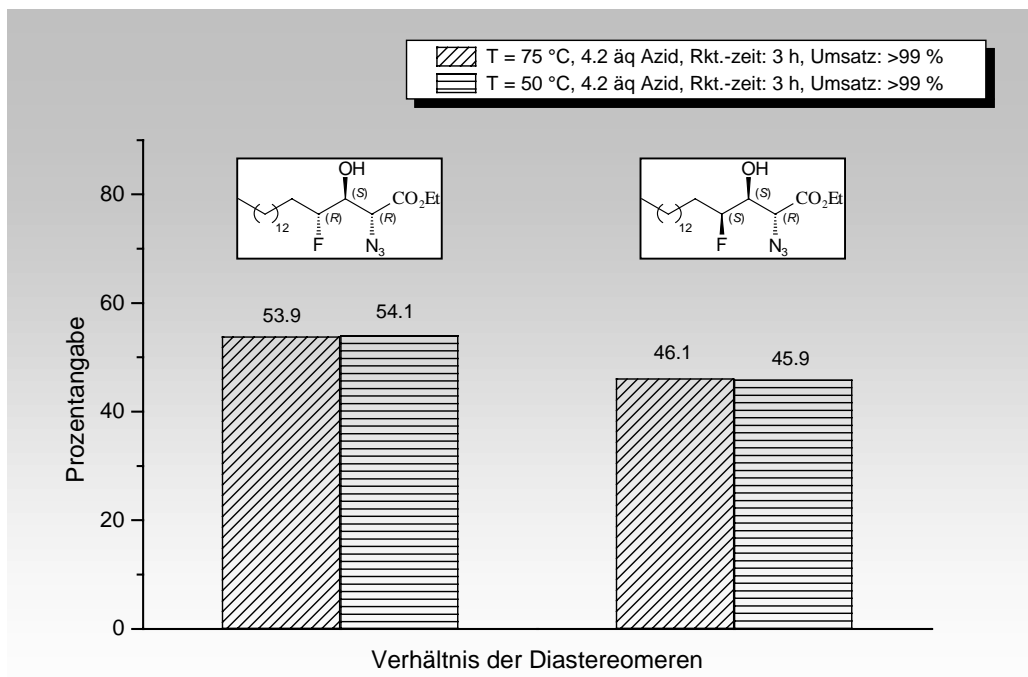


Diagramm 6 Verhältnis der diastereoisomeren Azidohydrine bei 50 °C und 75 °C

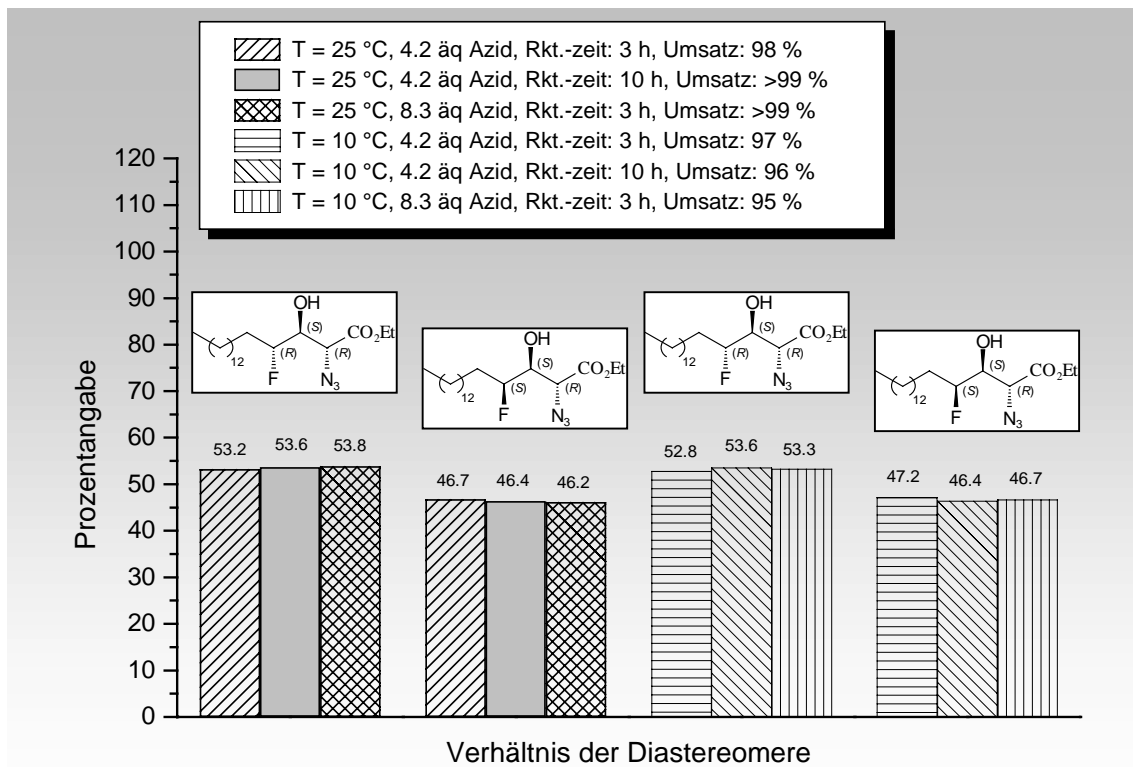


Diagramm 7 Verhältnis der diastereoisomeren Azidohydrine bei 10 °C und 20 °C

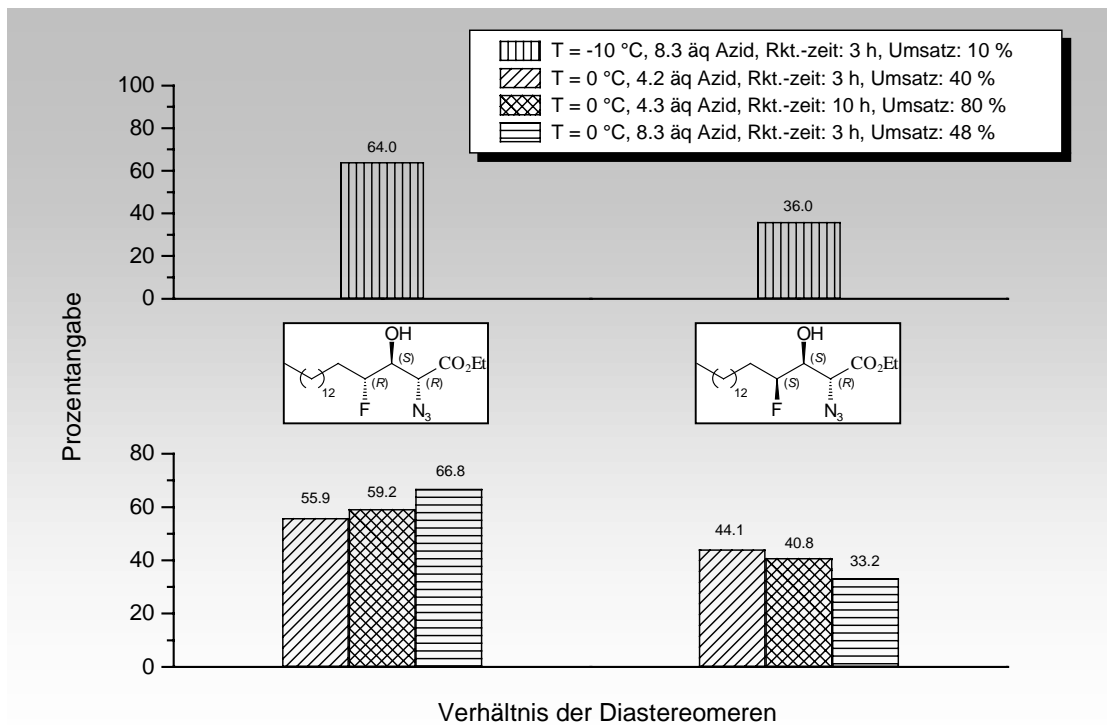


Diagramm 8 Verhältnis der diastereoisomeren Azidohydrine bei 0 °C und -10 °C

Die Ringöffnung der cyclischen Sulfate (4*S*,5*S*,6*R*)-**42a** und (4*S*,5*S*,6*S*)-**42a** durch Azid fand erwartungsgemäß ausschließlich am Kohlenstoffatom statt. Im ¹⁹F-NMR-Spektrum konnte in keinem Versuch ein Peak detektiert werden, der für die bishydroxylierten Carbonsäureester (2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und/oder (2*S*,3*S*,4*S*)-**44a** spricht. Ausnahmslos und unabhängig von der Temperatur greift das Azidion ausschließlich das zur Esterfunktion α -ständige Kohlenstoffatom an, so daß nur die in der Synthesesequenz gewünschten Produkte (2*R*,3*S*,4*R*)-**38a** und (2*R*,3*S*,4*S*)-**38a** entstehen. Bei Temperaturen von 75 °C, 50 °C und 20 °C ist der Umsatz vollständig, bei 10 °C konnten immerhin noch Umsatzraten von 95-97 % ohne jegliche Nebenproduktbildung erreicht werden. Bei noch geringeren Temperaturen (0 °C, -10 °C) sank der Umsatz auf 80 % und weniger ab, wobei eine längere Reaktionszeit und eine Erhöhung der Azidkonzentration erwartungsgemäß zu höherem Umsatz führen. Auch bei höheren Temperaturen findet keine Epimerisierung statt. Bei Temperaturen von 0 °C und darunter wurde das Eduktgemisch nicht vollständig umgesetzt. Dabei zeigte sich, daß (4*S*,5*S*,6*R*)-**42a** etwas schneller reagiert als (4*S*,5*S*,6*S*)-**42a**. Daraus resultierte im besten Falle ein Diastereomerenverhältnis von 63:37.

3.11.5 Fazit der Darstellung der fluorierten Azidohydrine

Die Ringöffnung der cyclischen Sulfate (4*S*,5*S*,6*R*)-**42a** und (4*S*,5*S*,6*S*)-**42a** hat sich also eindeutig als die besser geeignete Variante zur Darstellung von α -Azido- γ -fluor- β -hydroxycarbonsäureestern erwiesen. Neben der vollständigen Regioselektivität werden auch unter milden Reaktionsbedingungen sehr gute Umsätze und Ausbeuten erreicht. Aus präparativer Sicht stört lediglich der zusätzliche Oxidationsschritt im Rahmen der Gesamtsynthese, der die Gesamtausbeute geringfügig verringert. Die Ringöffnung der cyclischen Sulfite erweist sich im Gegensatz dazu als empfindlich gegenüber allen untersuchten Reaktionsparametern. Insbesondere hat die Temperatur einen starken Einfluß auf die Regioisomerenverteilung. Bei geringerer Reaktionstemperatur können zwar auch hier selektiv die gewünschten Azidohydrine dargestellt werden, allerdings gelingt dies nur auf Kosten der Ausbeute und damit präparativer Mehrarbeit. Ferner muß auf das als T(+) eingestufte Lösungsmittel *N,N*-Dimethylformamid zurückgegriffen werden, was zweifellos die schlechtere Alternative zum Aceton/Wasser-Gemisch der Sulfatringöffnung ist.

Im präparativen Maßstab wurden die cyclischen Sulfate (\pm)-(4*S*,5*S*,6*R*)-**42a** und (\pm)-(4*S*,5*S*,6*S*)-**42a**, (4*S*,5*S*,6*R*)-**42a** und (4*S*,5*S*,6*S*)-**42a** sowie (4*R*,5*R*,6*S*)-**42a** und (4*R*,5*R*,6*R*)-

Verschiebung von $\delta = 4.00$ ppm neben einer ${}^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten von 7.2 Hz zum Wasserstoffatom an C-4 eine signifikant kleine Kopplung zum Fluoratom (${}^3J_{\text{H,F}} = 7.2$ Hz), was für eine *syn*-Stellung von H-3 und F-4 spricht. Die ${}^2J_{\text{H,F}}$ -Kopplung des Protons an C-4 ($\delta = 4.58$ ppm) liegt mit 47.7 Hz im erwarteten Bereich, ebenso wie die Kopplungen zur diastereotopen CH_2 -Gruppe der Alkylkette (${}^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, ${}^3J_{\text{H,H}} = 3.1$ Hz). Im ${}^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum werden bei einer Verschiebung von $\delta = -191.1$ ppm die ${}^3J_{\text{F,H}}$ - bzw. ${}^2J_{\text{F,H}}$ -Kopplungskonstanten mit 7.2 Hz und 47.7 Hz bestätigt. Im ${}^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum findet man für C-2, C-3 und C-4 bei Verschiebungen von $\delta = 62.8$ ppm, 73.4 ppm bzw. 92.9 ppm typische Kopplungskonstanten von ${}^3J_{\text{C,F}} = 3.1$ Hz, ${}^2J_{\text{C,F}} = 25.4$ Hz sowie ${}^1J_{\text{C,F}} = 170.4$ Hz.

Im ${}^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des *anti,syn*-Produktes (bestimmt an (2*R*,3*S*,4*S*)-**38a**) werden für die Estergruppe nahezu die gleichen Werte wie in seinem Diastereomer gefunden. Andere chemische Verschiebungen und teilweise deutlich andere Kopplungskonstanten zeigen jedoch die Protonen an den Kohlenstoffatomen, die die Funktionalitäten tragen. So tritt im ${}^1\text{H}$ -NMR-Spektrum das Proton an C-2 mit $\delta = 4.00$ ppm und einer ${}^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten von 7.6 Hz leicht hochfeldverschoben auf. Das zum Dublett vom Dublett vom Dublett aufgespaltene Wasserstoffatom an C-3 weist bei einer Signallage von $\delta = 3.81$ ppm (ebenfalls hochfeldverschoben im Vergleich zum anderen Diastereomer) ${}^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten von 7.6 Hz und auffallend kleinen 2.1 Hz auf, zum benachbarten Fluoratom dagegen eine auffällig große (${}^3J_{\text{H,F}} = 24.7$ Hz), was für die *anti*-Stellung von H-3 und F-4 typisch ist. Mit $\delta = 4.66$ ppm ist das Proton an dem Fluorkohlenstoff als dddd zu lokalisieren. Hier werden neben der nahezu identischen ${}^2J_{\text{H,F}}$ -Kopplung (48.2 Hz) ${}^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten von 6.9 Hz und 4.7 Hz zu den benachbarten Protonen der CH_2 -Gruppe sowie 2.1 Hz gefunden. Die im ${}^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ermittelten Kopplungskonstanten treten auch im ${}^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum ($\delta = -200.8$ ppm, ${}^3J_{\text{F,H}} = 24.8$ Hz, ${}^2J_{\text{F,H}} = 48.2$ Hz) auf. Im ${}^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum findet man für C-2, C-3 und C-4 bei Verschiebungen von $\delta = 62.4$ ppm, 72.3 ppm bzw. 92.3 ppm typische Kopplungskonstanten von ${}^2J_{\text{C,F}} = 20.3$ Hz sowie ${}^1J_{\text{C,F}} = 172.9$ Hz.

Auch das Muster im Massenspektrum gibt Aufschluß über die Azidohydrine. So können mit Hilfe der ESI-MS-Technik die Anlagerung von Natrium-, Kalium- und Ammoniumionen sowie Chloridionen beobachtet werden $[(387 + 39)^+, (M + 23)^+, (M + 18)^+ \text{ und } (M + 35)/(M + 37)]$. Im IR-Spektrum wird neben den für einen Alkohol typischen Valenzschwingungen im Bereich um $\tilde{\nu} = 3400 \text{ cm}^{-1}$ und bei $\tilde{\nu} = 1070 \text{ cm}^{-1}$ vor allen Dingen die sehr charakteristische Azidbande bei $\tilde{\nu} = 2110 \text{ cm}^{-1}$ gefunden. Die Lage der Carbonylbande ist mit $\tilde{\nu} = 1735 \text{ cm}^{-1}$ ebenso aussagekräftig.

Auf der Stufe der Azidohydrine gelang es zum ersten Mal, die Enantiomerenüberschüsse für alle vier Isomere zu bestimmen. Der durchweg hohe Enantiomerenüberschuß ($ee > 97\%$) bestätigt die stereoselektiv verlaufende Sulfatringöffnung nach einem S_N2 -Mechanismus. In allen Fällen (vgl. Tab. 10 oben) bleibt der hohe Enantiomerenüberschuß des Diols, wie bei $(2S,3S,4R)$ -**44a** ($> 98\%$ ee), im Azid $(2R,3S,4R)$ -**38a** ($> 98\%$ ee) erhalten.

Rückwirkend kann auf diese Weise auch der hohe, aber auf der Stufe der Diole mit den üblichen Methoden nicht bestimmbare Enantiomerenüberschuß der *syn,syn*-Isomere $(2S,3S,4S)$ -**44a** und $(2R,3R,4R)$ -**44a** angenommen werden. Indirekt kann ferner die naheliegende Tatsache belegt werden, daß bei der Darstellung der cyclischen Sulfite und Sulfate keine Epimerisierung an C-2, C-3 und/oder C-4 stattfindet.

3.12 Reduktion der Azidocarbonsäureester zur Darstellung von Dihydroceramiden

3.12.1 Versuche zur parallelen Reduktion der Azid- und Esterfunktion mit $LiAlH_4$

In Anlehnung an die Sphinganintriacetatsynthese von FERNANDES und KUMAR,¹⁰⁸ in der erfolgreich eine Parallelreduktion der Azid- und Esterfunktion mit dem starken Reduktionsmittel Lithiumaluminiumhydrid dokumentiert ist, wurde versucht, die fluorierten Azidocarbonsäureester $(2R,3S,4R)$ -**38a** und $(2R,3S,4S)$ -**38a** in das Diastereomergemisch der 4-Fluordihydrosphingosine ($(2R,3S,4R)$ -**99** und $(2R,3S,4S)$ -**99**) zu überführen. Zur besseren Isolierung und Charakterisierung der Verbindungen sollte das Rohprodukt der Reduktion im Anschluß nach einer Standardvorschrift (Überschuß Ac_2O , Pyridin, RT über Nacht)^{108,249} gemäß der unten abgebildeten Sequenz in die acetylierten Verbindungen $(2R,3S,4R)$ -**100** und $(2R,3S,4S)$ -**100** überführt werden.

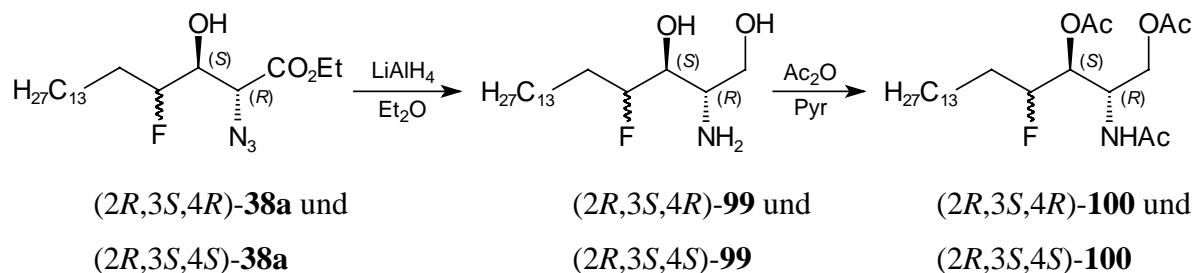


Abb. 37 Erfolgreicher Versuch zur Parallelreduktion der Azid- und Esterfunktion mit $LiAlH_4$ von $(2R,3S,4R)$ -**38a** und $(2R,3S,4S)$ -**38a** mit nachfolgender Acetylierung

Bei verschiedenen Reaktionstemperaturen (0 °C, RT), Reaktionszeiten (10 h bis zwei Tage) und Reaktionsäquivalenten an Lithiumaluminiumhydrid (2.4 Äq - 3.5 Äq) konnte in allen untersuchten Fällen zwar vollständiger Umsatz des Eduktes beobachtet werden, doch eine einheitliche Produktbildung blieb aus. Die Rohproduktgemische ließen sich chromatographisch nicht reinigen. Sowohl das Rohprodukt der Reduktion als auch das der anschließenden Acetylierung zeigten in den ^{19}F -NMR-Spektren zwischen acht und zwölf fluoriierte Verbindungen, deren Verschiebung von $\delta = -173.2$ ppm bis $\delta = -197.8$ ppm allesamt für einen sekundären Fluorsubstituenten sprechen. Im folgenden wird über selektivere Reduktionsmethoden berichtet.

3.12.2 Selektive Reduktion der Azidfunktion in Gegenwart der Esterfunktion durch STAUDINGER Reaktion

3.12.2.1 Allgemeines

Neben einer großen Vielfalt von Reagenzien zur Reduktion eines Azids zum Amin,²⁵⁰ wie zum Beispiel LiAlH_4 ,²⁵¹ Mg (in Methanol),²⁵² katalytische Hydrierung²⁵³ oder Zinnorganyle,²⁵⁴ hat sich als eine gebräuchliche Variante die STAUDINGER Reaktion durchgesetzt.^{255,256} Diese Reaktion verkörpert im Grunde die Umsetzung von organischen Aziden mit dreiwertigen Phosphorverbindungen (**101**) zu ungesättigten Stickstoff-Phosphor-Verbindungen (Phosphortriazen, z.B. **102**) und erlangte schon vor der KIRSANOV-^{256,257} und MICHAELIS-ARBUZOV-Reaktion^{129,258} große Bedeutung in der Chemie der Stickstoff-Phosphor-Verbindungen.

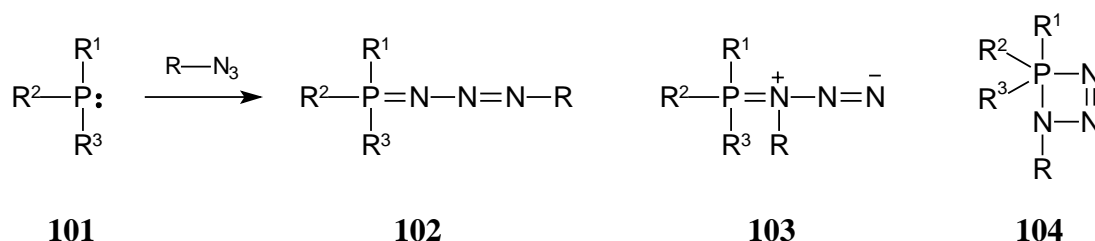


Abb. 38 STAUDINGER Reaktion zur Darstellung von $\text{R}_3\text{P}=\text{N}$ -Verbindungen

Als Addukt entsteht wahrscheinlich ein lineares Phosphortriazen **102**,^{259,260} ebenso wurden aber auch ein verzweigtes^{261,262} (**103**) und ein cyclisches Produkt²⁶³ (**104**) diskutiert. Die enorme Bandbreite dieser Reaktion liegt in der großen Anzahl an Freiheitsgraden der drei- oder fünfwertigen Phosphorverbindungen begründet, die neben Kohlenstoff- auch Sauerstoff-, Stickstoff- oder Halogensubstituenten (und deren Kombinationen) tragen können.²⁵⁶

3.12.2.2 Mechanismus der Reduktion

Der Mechanismus der Reduktion sei am Beispiel der Umsetzung vom üblicherweise verwendeten Triphenylphosphin (**105**) und einem organischen Azid erläutert.²⁶⁴ Als Addukt wird im ersten Schritt das in der Regel sehr instabile Phosphortriazen **106** gebildet, welches häufig spontan elementaren Stickstoff abspaltet. Das Triphenylphosphazene **107** wiederum kann durch Hydrolyse in Triphenylphosphinoxid (**108**) und das Amin **109** gespalten werden (starke P=O-Doppelbindung).²⁶⁵

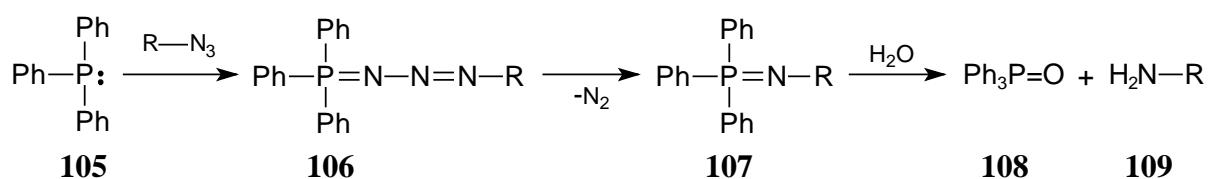


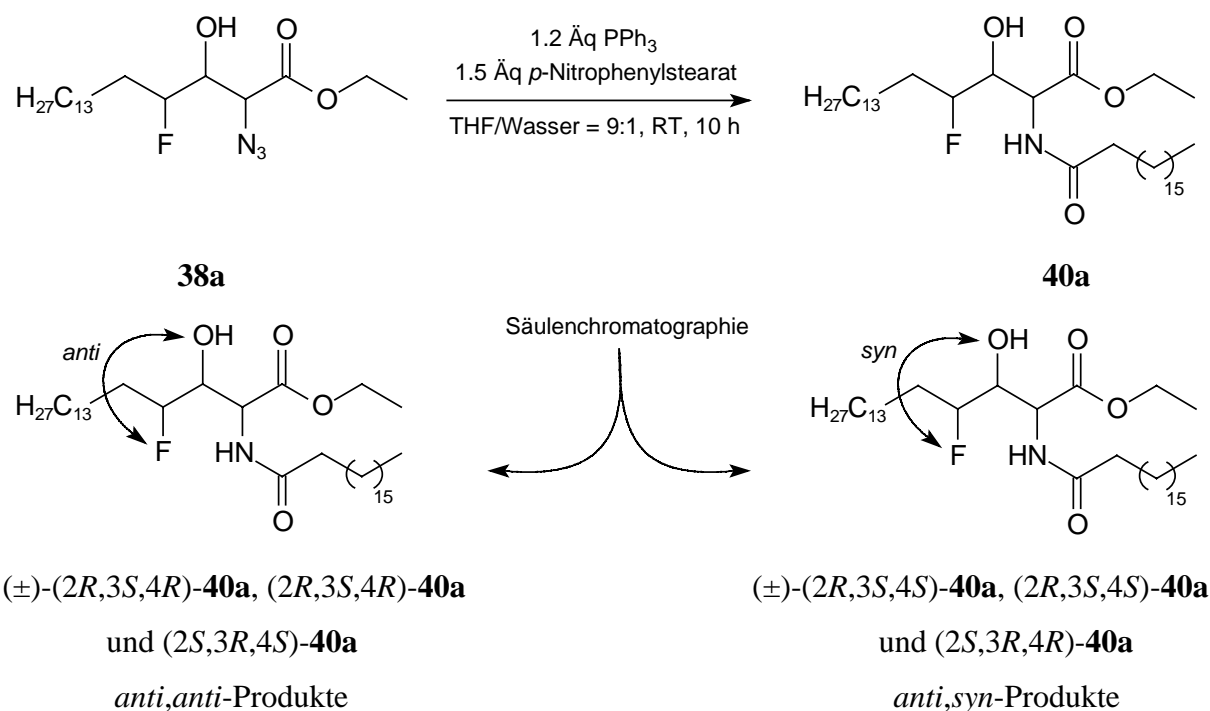
Abb. 39 Mechanismus der STAUDINGER Reaktion sowie der sich anschließenden Hydrolyse des Iminophosphorans **107**

3.12.2.3 Selektive Darstellung von α -Amido- γ -fluor- β -hydroxycarbonsäureestern aus α -Azido- γ -fluor- β -hydroxycarbonsäureestern

Als Alternative zur Reduktion mit anschließender Amidierung der entstandenen Amine (vgl. auch 3.1, S. 13) können Azide in einem Eintopfverfahren unter reduktiven Bedingungen und Zusatz reaktiver Carbonylderivate auch direkt in die entsprechenden Amide überführt werden. Diese elegante und präparativ wertvolle Methodik greift im Grunde auf Arbeiten von HORNER und Mitarbeitern²⁶² zurück und konnte unter anderem von WILT et al.²⁶⁶ in Beiträgen zur Peptidsynthese erweitert werden.

Nach einer modifizierten Vorschrift von BITTMAN et al.²⁴⁸ wurden die α -Azido- γ -fluor- β -hydroxycarbonsäureester (\pm)-(2*R*,3*S*,4*R*)-**38a** und (\pm)-(2*R*,3*S*,4*S*)-**38a**, (2*R*,3*S*,4*R*)-**38a** und (2*R*,3*S*,4*S*)-**38a** sowie (2*S*,3*R*,4*S*)-**38a** und (2*S*,3*R*,4*R*)-**38a** unter Verwendung von 1.2 Äquivalenten Triphenylphosphin und 1.5 Äquivalenten *p*-Nitrophenylstearat in einem 9:1-Gemisch aus Tetrahydrofuran und Wasser bei Raumtemperatur zu *rel*-(2*R*,3*S*,4*R*)-4-Fluor-3-hydroxy-2-(stearoylamido)octadecansäureethylester ((\pm)-(2*R*,3*S*,4*R*)-**40a**), *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*)-4-Fluor-3-hydroxy-2-(stearoylamido)octadecansäureethylester ((\pm)-(2*R*,3*S*,4*S*)-**40a**), (2*R*,3*S*,4*R*)-4-Fluor-3-hydroxy-2-(stearoylamido)octadecansäureethyl-ester ((2*R*,3*S*,4*R*)-**40a**), (2*R*,3*S*,4*S*)-4-Fluor-3-hydroxy-2-(stearoylamido)octadecansäureethylester ((2*R*,3*S*,4*S*)-**40a**), (2*S*,3*R*,4*S*)-4-Fluor-3-hydroxy-2-(stearoylamido)octadecansäureethylester ((2*S*,3*R*,4*S*)-

40a) und (2*S*,3*R*,4*R*)-4-Fluor-3-hydroxy-2-(stearoylamido)octadecansäureethylester ((2*S*,3*R*,4*R*)-**40a**) umgesetzt. Auf der Stufe der Amide lassen sich nun erstmals die durch das Fluoratom begründeten und stets erhaltenen Diastereomere säulenchromatographisch trennen, so daß selektiv die *anti*- bzw. *syn*-konfigurierten Fluorhydrine erhalten werden. Die unten aufgeführte Tab. 11 informiert über die dabei erreichten Ausbeuten.



Tab. 11 Reduktion und *in situ* Amidierung von α -Azido- γ -fluor- β -hydroxycarbonsäureestern

Edukt	Produkt	de	ee (%)	Ausbeute (%)	Gesamt (%)
(±)-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 38a und (±)-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 38a	(±)-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 40a	> 99 %	–	39	54
	(±)-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 40a	> 99 %	–	15	
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 38a und (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 38a	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 40a	> 99 %	> 98 %	39	67
	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 40a	> 99 %	> 98 %	28	
(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- 38a und (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)- 38a	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- 40a	> 99 %	> 98 %	51	83*
	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)- 40a	> 99 %	> 98 %	17	

* inklusive 15 % eines Gemisches aus (2*S*,3*R*,4*S*)-**40a** und (2*S*,3*R*,4*R*)-**40a**

Die Bildung der α -Amido- γ -fluor- β -hydroxycarbonsäureester läßt sich mit verschiedenen Methoden nachweisen. NMR-spektroskopisch lassen sich die Strukturen der Produkte jedoch nur unter Zuhilfenahme von Sondermessungen (Langzeitmessung 600 MHz, ^1H - ^1H -Korrelation, ^1H - ^{13}C -Korrelation) aufklären.

Das *anti,anti*-Produkt zeigt im ^1H -NMR-Spektrum (bestimmt an (2*R*,3*S*,4*R*)-**40a**) neben dem typischen Verschiebungs- und Aufspaltungsmuster der Estergruppe (Triplet, $\delta = 1.30$ ppm, Quartett, $\delta = 4.25$ ppm und 4.26 ppm; $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz) ein deutlich intensiviertes Signal – stellvertretend für beide Alkylketten – im Bereich von $\delta = 1.26$ ppm bis 1.53 ppm. Die dem Fluorsubstituenten bzw. der Amidcarbonylfunktion benachbarten CH_2 -Gruppen treten als Multiplett im Bereich von $\delta = 1.58$ ppm bis 1.85 ppm bzw. als Triplet bei einer Signallage von $\delta = 2.32$ ppm ($^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz) deutlich aus dem Alkylbereich heraus. Stark tieffeldverschoben ($\delta = 6.70$ ppm) kann das zum Dublett aufgespaltene Amidproton mit einer $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplung von 5.0 Hz identifiziert werden. Das benachbarte Wasserstoffatom α -ständig zur Carbonylfunktion des Esters liegt als Dublett vom Dublett mit $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten von 1.9 Hz bzw. 5.0 Hz vor ($\delta = 4.72$ ppm). Das hiermit koppelnde Proton in β -Stellung zeigt als ddd bei einer Verschiebung von $\delta = 4.13$ ppm neben einer weiteren $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten von 8.8 Hz eine auffällig kleine Kopplung zum Fluoratom ($^3J_{\text{H,F}} = 3.3$ Hz), was für eine *syn*-Stellung von H-3 und F-4 spricht. Damit ergibt sich die *anti*-Konfiguration für die Fluorhydrineinheit. Die $^2J_{\text{H,F}}$ -Kopplung des zum dddd aufgespaltenen Protons an C-4 ($\delta = 4.30$ ppm) liegt mit 47.7 Hz im erwarteten Bereich, ebenso wie die Kopplungen zur diastereotopen CH_2 -Gruppe der Alkylkette ($^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 3.1$ Hz). Im ^{19}F -NMR-Spektrum werden bei einer Verschiebung von $\delta = -189.3$ ppm die $^3J_{\text{F,H}}$ - bzw. $^2J_{\text{F,H}}$ -Kopplungskonstanten mit 3.8 Hz und 47.7 Hz bestätigt.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum liegen das C-Atom α -ständig zur Estercarbonylgruppe (C-2) und das Methylenkohlenstoffatom der Estergruppe jeweils als Singulett mit Verschiebungen von $\delta = 57.4$ ppm bzw. $\delta = 62.4$ ppm in einem ähnlichen Bereich. Das sekundäre Kohlenstoffatom der Hydroxyfunktion kann als Dublett tieffeldverschoben bei $\delta = 74.7$ ppm lokalisiert werden ($^2J_{\text{C,F}} = 25.4$ Hz). Typische 170.4 Hz beträgt die $^1J_{\text{C,F}}$ -Kopplungskonstante des C-4-Atoms, das als Dublett eine Lage von $\delta = 93.2$ ppm aufweist. Die beiden als Singulett vorliegenden Carbonylkohlenstoffe (Ester, Amid) zeigen vergleichbare Verschiebungen mit $\delta = 169.2$ ppm bzw. $\delta = 175.9$ ppm.

Für das *anti,syn*-Produkt liegen die Verhältnisse im ^1H -NMR-Spektrum (bestimmt an (2*R*,3*S*,4*S*)-**40a**) bezüglich der Estergruppe, der beiden Alkylketten sowie der beiden separierbaren CH_2 -Gruppen sehr ähnlich. Unterschiede existieren jedoch für die Protonen der polaren Kopfgruppe. So tritt das zum Dublett aufgespaltene Amidproton im Vergleich zum anderen Diastereomer leicht hochfeldverschoben ($\delta = 6.36$ ppm) auf. Über eine $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstante von 8.1 Hz wechselwirkt dieses wiederum mit dem Wasserstoffatom an C-2, das als dd bei einer Verschiebung von $\delta = 4.74$ ppm lokalisiert werden kann ($^3J_{\text{H,H}} = 4.1$ Hz und 8.1 Hz). Dieselbe $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstante von 4.1 Hz sowie ein nicht weiter auflösbares Kopplungsmuster zu den Nachbarprotonen kennzeichnen das zum ddm aufgespaltene H-Atom an C-3 ($\delta = 3.91$ ppm), das eine vergleichsweise große $^3J_{\text{H,F}}$ -Kopplungskonstante von 21.5 Hz besitzt. Diese große Kopplungskonstante resultiert aus einer *anti*-Stellung des Protons an C-3 und dem Fluoratom an C-4, so daß als logische Folge die Fluorhydrineinheit *syn*-konfiguriert sein sollte. Durch eine Signallage von $\delta = 4.54$ ppm ist das Proton in 4-Position charakterisiert. Sowohl die Kopplungskonstanten zu den diastereotopen Protonen der benachbarten CH_2 -Gruppe ($^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz und 4.2 Hz), als auch die sich wiederholende $^3J_{\text{H,H}}$ - sowie die $^2J_{\text{H,F}}$ -Kopplung liegen mit 4.2 Hz bzw. 48.7 Hz in einer typischen Größenordnung. Das ^{19}F -NMR-Spektrum bestätigt bei einer Verschiebung von $\delta = -196.0$ ppm mit 48.7 Hz und 21.0 Hz die bereits im ^1H -NMR-Spektrum ermittelte $^2J_{\text{F,H}}$ - bzw. $^3J_{\text{F,H}}$ -Kopplung.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum finden sich das Signal von C-2 (α -ständig zur Estercarbonylgruppe) und das Methylenkohlenstoffatom der Estergruppe jeweils leicht hochfeldverschoben im Vergleich zum anderen Konformer mit Signallagen von $\delta = 54.6$ ppm und $\delta = 61.9$ ppm wieder. Bei fast der gleichen Verschiebung von $\delta = 73.6$ ppm kann das Dublett des sekundären Kohlenstoffatoms mit Hydroxyfunktion lokalisiert werden ($^2J_{\text{C,F}} = 20.3$ Hz). Ebenso wie beim anderen Diastereomer beträgt die $^1J_{\text{C,F}}$ -Kopplungskonstante des C-Atoms an 4-Position 170.4 Hz, jedoch bei etwas tieferem Feld ($\delta = 94.1$ ppm). Die beiden als Singulett vorliegenden Carbonylkohlenstoffe (Ester, Amid) zeigen vergleichbare Verschiebungen mit $\delta = 169.8$ ppm bzw. $\delta = 173.6$ ppm.

Mit Hilfe der ESI-Methode gelang die Ermittlung der exakten Masse zu $M = 650.5524$ g/mol für die Natriumverbindung $[\text{M} + \text{Na}]^+$. Im IR-Spektrum kann zur Bestimmung neben der starken Valenzschwingung der O-H- bzw. N-H-Funktionen bei Wellenzahlen um $\tilde{\nu} = 3400$ cm^{-1} die C=O-Valenz der Estercarbonylbande ($\tilde{\nu} = 1758$ cm^{-1}) oder des Amids

($\tilde{\nu} = 1637 \text{ cm}^{-1}$) zur Charakterisierung herangezogen werden. Die NH-Deformations-schwingung bei $\tilde{\nu} = 1537 \text{ cm}^{-1}$ ist im Gegensatz zu den sich mit Gerüstschwingungen überlagernden -O-C-O-, C-OH und C-F-Valenzschwingungen ($\tilde{\nu} = 1030\text{-}1200 \text{ cm}^{-1}$) gut separierbar. Die Schmelzpunkte der Racemate und der praktisch reinen Enantiomere unterscheiden sich etwas. So weisen die racemischen Verbindungen (\pm)-(2*R*,3*S*,4*R*)-**40a** und (\pm)-(2*R*,3*S*,4*S*)-**40a** Schmelzpunkte von 89-90 °C bzw. 91-92 °C auf, während die enantiomerenangereicherten Amide (2*R*,3*S*,4*R*)-**40a** und (2*R*,3*S*,4*S*)-**40a** Werte aufweisen, die mit 88-89 °C bzw. 92-93 °C leicht erniedrigt bzw. erhöht sind.

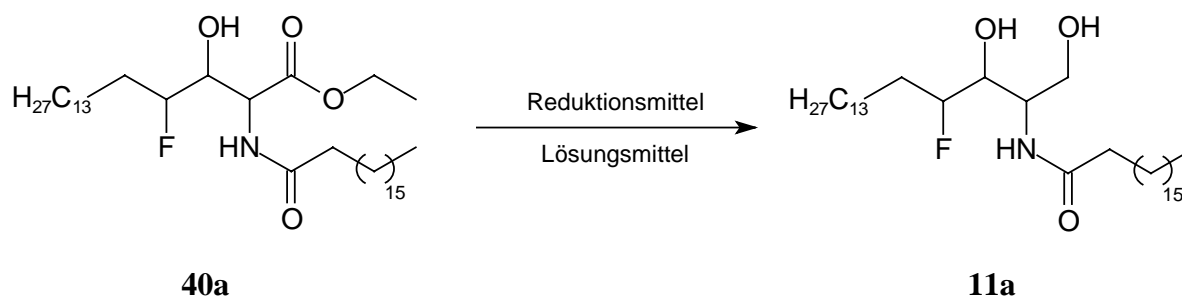
Nachdem zwei der ursprünglich geplanten drei Syntheseschritte zu den Diastereomeren **40a** erfolgreich gekoppelt werden konnten (Reduktion Azid zum Amin mit anschließender Amidierung), bleibt im Rahmen der Synthese als letzter Schritt die Reduktion der Esterfunktion übrig, um zu den gewünschten Dihydroceramiden **11a** zu gelangen.

3.12.3 Selektive Reduktion der Esterfunktion in Gegenwart der Amidfunktion

3.12.3.1 Reduktionsversuche mit Aluminium- und Lithiumreagenzien

Für die Reduktion einer Esterfunktion in Gegenwart eines Amids sind in der Literatur verschiedene Methoden bekannt.¹²⁸ Dazu zählt vor allen Dingen die Verwendung von *in situ* gebildeten Reduktionsmitteln wie Lithiumborhydrid bzw. Aluminiumboranat ($\text{Al}(\text{BH}_4)_3$) in Diglyme,¹²⁸ die in der Regel aus der Umsetzung von Natriumborhydrid und Lithiumbromid/Lithiumchlorid²⁶⁷ bzw. Aluminiumtrichlorid^{268,269} erhalten werden. Auch die Verwendung von Lithiumaluminiumtri-*tert*-butoxyhydrid in THF¹²⁸ oder gewöhnlich nicht geeignete, weil zu starke Reduktionsmittel, wie Lithiumaluminiumhydrid,^{270,271,272} werden gelegentlich eingesetzt.

Im folgenden wurden daher verschiedene Versuche zur chemoselektiven Reduktion der α -Amido- γ -fluor- β -hydroxycarbonsäureester unter Verwendung von Lithium- und Aluminiumspezies unternommen. Die Versuchsbedingungen und Ergebnisse sind tabellarisch zusammengefaßt (vgl. Tab. 12 unten).



Tab. 12 Unselektive Reduktionen von α -Amido- γ -fluor- β -hydroxycarbonsäureestern

Versuch 1: 2.2 Äquivalente DIBAL-H, Diethylether, 0 °C auf RT, über Nacht		nach KUMAR et al. ²⁷³
Edukt	10 Produkte, Verschiebung in ppm, (Anteil in %)*	
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 40a	-187.6 (5.5), -189.72, -189.73, -189.75, (Σ 40.2), -190.29 (6.6), -190.36 (9.3), -191.10, -191.12 (Σ 25.8)** , -191.7 (5.8), -192.6 (6.7)	
Versuch 2: 0.5 Äquivalente LiAlH ₄ , Diethylether, 0 °C auf RT, 1.5 h		nach allgemeiner Vorschrift ¹²⁹
Edukt	9 Produkte, Verschiebung in ppm, (Anteil in %)*	
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 40a und (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 40a	-184.3, (8.8), -189.3, (24.5), -190.1, (4.0), -190.6 (11.5), -191.2 (3.4), -196.05 (31.2), -196.5, (7.0), -197.56 (5.3), -197.8 (4.2)	
Versuch 3: 2 Äq. NaBH ₄ , 2 Äq. LiCl, EtOH/THF = 1:1, RT, 48 h		nach GLUNZ et al. ²⁷⁴
Edukt	7 Produkte, Verschiebung in ppm, (Anteil in %)*	
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 40a	-195.6, (4.9), -195.8, (14.2), -196.5, (18.0), -196.90, -196.92 (Σ 14.2), -197.21, -197.24 (Σ 48.7)	
Versuch 4: 12 Äq. NaBH ₄ , 10 Äq. LiBr, THF, 0 °C auf RT, 90 h		nach BITTMAN et al. ²⁴⁸
Edukt	4 Produkte, Verschiebung in ppm, (Anteil in %)*	
(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- 40a und (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)- 40a (1.2:1-Gemisch)	-191.3, (28.5)** , -194.3, (27.6), -197.5, (22.6), -199.2, (21.2)	

* aus entkoppelten ¹⁹F-NMR-Spektren ermittelt** in nachfolgenden Untersuchungen als gewünschtes Dihydroceramid **11a** ermittelt

Die eingesetzten lithium- oder aluminiumhaltigen Reduktionsmittel führten also unter den verwendeten Reaktionsbedingungen unselektiv zu bisher nicht trennbaren Produktgemischen, wobei teilweise auch noch das Edukt nachgewiesen wurde. So ließ sich im Nachhinein^{ix} zwar feststellen, daß die Reduktion mit DIBAL-H (Versuch 1) einen Produktanteil für (2*S*,3*S*,4*R*)-

^{ix} aus vergleichenden Untersuchungen der weiter unten erfolgreich synthetisierten Dihydroceramide ermittelt

11a von maximal^x 21.5 % ergab, doch gerade in dieser Reaktion lag die Anzahl der unterschiedlichen Fluorverbindungen mit zehn am höchsten. In Versuch 4 (12 Äq. NaBH₄, 10 Äq. LiBr) entstand (2*R*,3*R*,4*S*)-**11a** zu 28 %, eingesetzt wurde aber eine 1:1-Mischung beider Konfigurationsisomere. Unselektive Nebenreaktionen überwiegen unter allen hier verwendeten Reaktionsbedingungen die gewünschte Reduktion. Da auch schon die gleichzeitige Reduktion der Azid- und Estergruppe (vgl. Kap. 3.12.1, Seite 68) mit LiAlH₄ unselektiv verlief, wurden die weiteren Reaktionen ohne Lithium- oder Aluminiumreagenzien durchgeführt.

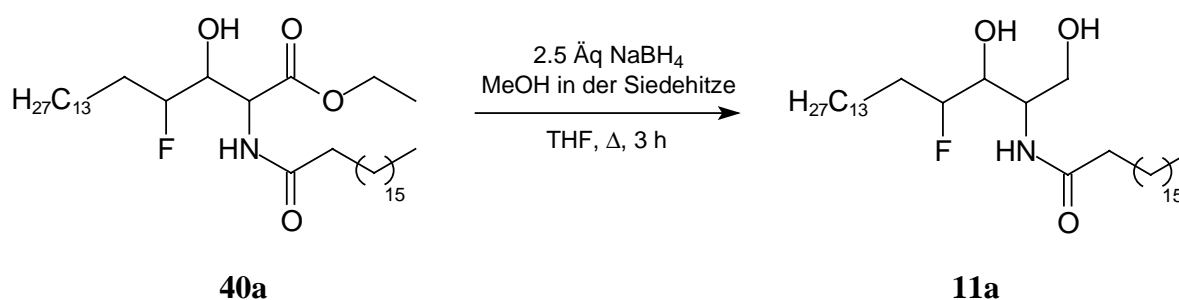
3.12.3.2 Selektive Darstellung von β -Amido- δ -fluor- γ -hydroxyalkoholen (Dihydroceramiden) aus α -Amido- γ -fluor- β -hydroxycarbonsäureestern mit durch Methanol aktiviertem NaBH₄

Die Reduktion von Estern zu Alkoholen mit NaBH₄ in Ethanol wird zwar in allgemeinen Lehrbüchern^{128,129} als nicht durchführbar beschrieben, diese generelle Aussage gilt jedoch nicht für Ester, die zur Komplexbildung geeignete Nachbargruppen^{275,276} oder eine stark elektronenziehende Gruppe als Alkoholkomponente enthalten.^{277,278} Auch die Verwendung eines deutlichen Überschusses an NaBH₄ (20 Äq) in Methanol führte in bestimmten Fällen zum Erfolg.²⁷⁹ Eine recht ungewöhnliche, chemoselektive Methode ist die erstmals im Jahre 1982 von SOAI und Mitarbeitern²⁸⁰ beschriebene Variante der langsamen Zugabe von Methanol (bis zu 20 vol% des eigentlichen Lösungsmittels) zu einer siedenden Lösung von NaBH₄ und dem jeweiligen Ester in *tert*-Butanol oder THF.²⁸¹ Es wird vermutet, daß die Reduktion durch intermediär im Gleichgewicht befindliche Alkoxyhydroborate unterschiedlichen Methoxylierungsgrades bewirkt wird.²⁸²

Eine Umsetzung von (2*S*,3*R*,4*S*)-**40a** in dem System *tert*-Butanol/NaBH₄/MeOH in der Siedehitze ergab analog der Vorschrift von SOAI et al.²⁸¹ ähnliche Selektivitäten wie die mit einem Überschuß an LiBH₄ durchgeführte Reduktion (siehe Versuch 4, S. 75). Im ¹⁹F-NMR-Spektrum wurden hier – neben Produkten im Spurenbereich bei -180.2 ppm und -189.7 ppm – Signale bei -191.07 ppm (43 %) und 191.31 ppm (47 %) detektiert. In Vorversuchen an

^x die beiden Signale sind nicht getrennt zu integrieren (Fläche Peak -191.10 : Fläche Peak -191.12 \approx 1 : 5)

(2*R*,3*S*,4*R*)-**40a** konnte dagegen in siedendem THF als Lösungsmittel selektiv nur eine der beiden zuvor detektierten Verbindungen nachgewiesen werden (-191.10 ppm), die sich in Folgeuntersuchungen als die gewünschte Verbindung (2*R*,3*R*,4*S*)-**11a** herausgestellt hat. Analog der Vorschrift von SOAI et al.²⁸¹ wurden daher die beiden isomeren α -Amidocarbonsäureester in racemischer und den beiden enantiomeren Formen unter Verwendung von 20 Äquivalenten Methanol, 2.5 Äquivalenten Natriumborhydrid und Tetrahydrofuran als Lösungsmittel zu *rel*-(2*S*,3*S*,4*R*)-4-Fluor-2-(stearoylamido)octadecan-1,3-diol ((\pm)-(2*S*,3*S*,4*R*)-**11a**), *rel*-(2*S*,3*S*,4*S*)-4-Fluor-2-(stearoylamido)octadecan-1,3-diol ((\pm)-(2*S*,3*S*,4*S*)-**11a**), (2*S*,3*S*,4*R*)-4-Fluor-2-(stearoylamido)octadecan-1,3-diol ((2*S*,3*S*,4*R*)-**11a**), (2*S*,3*S*,4*S*)-4-Fluor-2-(stearoylamido)octadecan-1,3-diol ((2*S*,3*S*,4*S*)-**11a**), (2*R*,3*R*,4*S*)-4-Fluor-2-(stearoylamido)octadecan-1,3-diol ((2*R*,3*R*,4*S*)-**11a**) und (2*R*,3*R*,4*R*)-4-Fluor-2-(stearoylamido)octadecan-1,3-diol ((2*R*,3*R*,4*R*)-**11a**) umgesetzt. Die Tab. 13 zeigt die so erreichten Ausbeuten und spezifischen Drehwerte von Edukt und Produkt.



Tab. 13 Darstellung der β -Amido- δ -fluor- γ -hydroxyalkohole (Dihydroceramide)

Edukt	Produkt	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} (^{\circ})^*$		Ausbeute (%)
		Edukt	Produkt	
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 40a	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 11a	- 20.9	+ 7.2	45
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 40a	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 11a	- 14.9	+ 1.1	72
(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- 40a	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- 11a	+ 21.4	- 4.8	90
(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)- 40a	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)- 11a	+ 15.7	- 0.6	81
(\pm)-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 40a	(\pm)-(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 11a	-	-	84
(\pm)-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 40a	(\pm)-(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 11a	-	-	73

* die leicht unterschiedlichen Absolutwerte der spezifischen Rotation werden durch unterschiedlich hohe Enantiomerenüberschüsse verursacht ((2*R*,3*S*,4*R*)-**40a**, (2*R*,3*S*,4*S*)-**40a**, (2*S*,3*R*,4*R*)-**40a**: je > 98 % ee; (2*S*,3*R*,4*S*)-**40a**: ee = 93 %)

Die Struktur der dargestellten Dihydroceramide läßt sich mit Hilfe verschiedener analytischer Methoden eindeutig nachweisen, insbesondere unter Zuhilfenahme verschiedener

NMR-Sondermessungen (Langzeitmessung bei 600 MHz, ^1H - ^1H -Korrelation, ^1H - ^{13}C -Korrelation, Entkopplungsexperimente). Das *anti,anti*-Produkt zeigt im ^1H -NMR-Spektrum (bestimmt an (2*R*,3*R*,4*S*)-**11a**) neben den endständigen Methylgruppen (t , je 0.89 ppm, je $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz) ein breites und im Vergleich zu allen anderen Peaks sehr intensives Multiplett stellvertretend für beide Alkylketten in einem Signalfeld von $\delta = 1.27$ ppm bis 1.45 ppm. Ebenfalls als Multiplett können bei einer Verschiebung von $\delta = 1.51$ ppm bis 1.81 ppm basisliniengetrennt die Signale der Protonen an C-5 identifiziert werden. Die der Amidcarbonylgruppe benachbarte CH_2 -Gruppe findet sich als Triplet mit einer Verschiebung von $\delta = 2.23$ ppm und einer $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplung von 7.6 Hz. Jeweils als Dublett vom Dublett treten die beiden diastereotopen Protonen des primären Kohlenstoffatoms an C-1 bei $\delta = 3.72$ ppm bzw. $\delta = 3.90$ ppm auf. Während die gemeinsame $^2J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstante 11.5 Hz beträgt, ergeben sich $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungen zu dem benachbarten Wasserstoffatom von 3.3 Hz und 4.7 Hz. Dieses Proton an C-2 kann in einem Verschiebungsbereich von $\delta = 4.02$ ppm bis 4.05 ppm nur als breites Multiplett angegeben werden. Das zugrundeliegende Kopplungsmuster kann jedoch durch die $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstante von 8.5 Hz des zum Dublett aufgespaltenen Amidprotons ($\delta = 7.08$ ppm) ergänzt werden. Das in der Kette benachbarte Wasserstoffatom an C-3 zeigt als Dublett vom Dublett bei einer Signallage von $\delta = 3.76$ ppm eine typische $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplung von 5.9 Hz zum Proton an C-4, während die $^3J_{\text{H,F}}$ -Kopplung mit 10.5 Hz eher klein ausfällt und die *syn*-Konfiguration der beiden koppelnden Kerne bestätigt. Dieselbe $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplung von 6.3 Hz sowie 2.7 Hz und 9.1 Hz zu den diastereotopen Protonen der Nachbar- CH_2 -Gruppe kennzeichnen neben einer typischen $^2J_{\text{H,F}}$ -Kopplungskonstanten von 48.2 Hz zum Fluoratom das Wasserstoffatom an C-4 ($\delta = 4.46$ ppm). Die bereits im ^1H -NMR-Spektrum gefundenen Kopplungskonstanten werden im ^{19}F -NMR-Spektrum bei einer Verschiebung von $\delta = -191.1$ ppm bestätigt ($^3J_{\text{F,H}} = 11.5$ Hz bzw. $^2J_{\text{F,H}} = 47.9$ Hz).

Im ^{13}C -NMR-Spektrum wird das Singulett des die primäre OH-Gruppe tragenden Kohlenstoffatoms bei $\delta = 61.4$ ppm gefunden. Als Dublett mit einer kleinen $^3J_{\text{C,F}}$ -Kopplung von 2.2 Hz findet man das benachbarte C-2-Atom leicht hochfeldverschoben bei $\delta = 51.6$ ppm. Das die sekundäre OH-Gruppe tragende C-Atom tritt als Dublett mit einer $^2J_{\text{C,F}}$ -Kopplungskonstanten von typischen 23.5 Hz in Erscheinung ($\delta = 73.0$ ppm). Eine Verschiebung von $\delta = 94.0$ ppm charakterisiert das ebenfalls zum Dublett aufgespaltene Kohlenstoffatom des Fluorsubstituenten ($^1J_{\text{C,F}} = 171.2$ Hz). Das Carbonylkohlenstoffatom wird bei einer normalen Verschiebung von $\delta = 174.4$ ppm lokalisiert.

Für das *anti,syn*-Produkt (bestimmt an (2*R*,3*R*,4*R*)-**11a**) liegen die Verhältnisse im ¹H-NMR-Spektrum bezüglich der Alkylketten sowie der drei separierbaren CH₂-Gruppen sehr ähnlich. Die diastereotopen Protonen an C-1 ($\delta = 3.67$ ppm und 3.87 ppm) unterscheiden sich lediglich in der ³J_{H,H}-Kopplungskonstanten zum benachbarten Wasserstoff, die mit jeweils 4.3 Hz identisch ist. Wesentliche Unterschiede existieren dagegen für die weiteren Protonen der polaren Kopfgruppe. So tritt das zum Dublett aufgespaltene Amidproton im Vergleich zum anderen Diastereomer deutlich hochfeldverschoben ($\delta = 6.63$ ppm) auf. Über eine sehr kleine ³J_{H,H}-Kopplungskonstante von 1.2 Hz koppelt dieses dann mit dem Wasserstoffatom an C-2 ($\delta = 4.00$ ppm), dessen Kopplungsmuster im Gegensatz zum anderen Diastereomer in diesem Fall als dddd hochaufgelöst werden kann. Neben ³J_{H,H}-Kopplungskonstanten von 1.2 Hz zum Amid sowie zweimal 4.3 Hz zu den diastereotopen Nachbarprotonen an C-1 wird eine ³J_{H,H}-Kopplung von 6.8 Hz zum benachbarten Proton an C-3 gefunden. Dieses ist durch eine Verschiebung von $\delta = 3.66$ ppm gekennzeichnet und weist neben einer ³J_{H,H}-Kopplung von 2.6 Hz eine vergleichsweise große ³J_{H,F}-Kopplungskonstante von 25.6 Hz auf, aus der auf die *anti*-Stellung der beiden koppelnden Kerne geschlossen werden kann. Durch eine Signallage von $\delta = 4.53$ ppm ist das Proton in 4-Position charakterisiert. Sowohl die Kopplungskonstanten zu den diastereotopen Protonen der benachbarten CH₂-Gruppe (³J_{H,H} = 8.1 Hz und 12.1 Hz), als auch die sich wiederholende ³J_{H,H}- sowie die ²J_{H,F}-Kopplung liegen mit 3.9 Hz bzw. 47.9 Hz in einer typischen Größenordnung. Im ¹⁹F-NMR-Spektrum wiederholen sich bei einer Verschiebung von $\delta = -196.7$ ppm mit 47.9 Hz und 24.8 Hz die bereits im ¹H-NMR ermittelten ²J_{F,H}- bzw. ³J_{F,H}-Kopplungen.

Im ¹³C-NMR-Spektrum finden sich das C-1-Atom (primäre OH-Gruppe) und das Kohlenstoffatom der *N*-Acylgruppe im Vergleich zum anderen Diastereomer praktisch unverändert mit Verschiebungen von $\delta = 61.6$ ppm bzw. $\delta = 52.0$ ppm (d, ³J_{C,F} = 2.9 Hz) wieder. Leicht hochfeldverschoben kann bei einer Signallage von $\delta = 72.0$ ppm das C-Atom mit der sekundären Hydroxyfunktion in Form eines Dubletts mit einer ²J_{C,F}-Kopplung von 18.9 Hz lokalisiert werden. Das C-4 ist durch eine zu seinem Diastereomer sehr ähnliche Verschiebung von $\delta = 93.5$ ppm (d, ¹J_{C,F} = 172.2 Hz) charakterisiert. Das als Singulett auftretende Carbonylkohlenstoffatom des Amids zeigt eine charakteristische Verschiebung mit $\delta = 174.3$ ppm.

Mit Hilfe des ESI-Verfahrens wird massenspektrometrisch die exakte Masse zu $M = 608.5418$ g/mol ($M + \text{Na}$)⁺ bestimmt ((2*R*,3*R*,4*S*)-**11a**). Im IR-Spektrum kann neben den starken Valenzschwingungen der O-H- bzw. N-H-Funktionen bei Wellenzahlen um $\tilde{\nu} =$

3400 cm⁻¹ die C=O-Valenz der Amidcarbonylbande bei $\tilde{\nu} = 1640 \text{ cm}^{-1}$ zur Charakterisierung der Verbindungen herangezogen werden. Die NH-Deformationsschwingung bei $\tilde{\nu} = 1576 \text{ cm}^{-1}$ ist im Gegensatz zu den sich mit Gerüstschwingungen überlagernden C-OH-Valenzschwingungen (prim. und sek. Alkohol) im Bereich von $\tilde{\nu} = 1040 - 1080 \text{ cm}^{-1}$ gut separierbar.

Die Schmelzpunkte der Racemate und der praktisch reinen Enantiomere unterscheiden sich signifikant. So weisen die racemischen Verbindungen (\pm)-(2*S*,3*S*,4*R*)-**11a** und (\pm)-(2*S*,3*S*,4*S*)-**11a** Schmelzpunkte von 100-101 °C bzw. 118-119 °C auf, während die enantiomerenangereicherten Ceramide (2*R*,3*R*,4*S*)-**11a** und (2*R*,3*R*,4*R*)-**11a** mit 110-111 °C bzw. 114-115 °C deutlich erhöhte bzw. erniedrigte Werte aufweisen. Offenbar differiert die Kristallpackung so stark, daß deutliche Unterschiede gefunden werden.

Die Ergebnisse der Drehwertmessungen an dem jeweiligen Ethylester und seinem Reduktionsprodukt (vgl. obige Tab. 13) zeigen, daß die *anti,anti*-Diastereomere sowohl im Edukt als auch im Produkt jeweils einen vom Betrag her höheren Wert aufweisen als die entsprechenden *anti,syn*-Isomere.

3.13 Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse

3.13.1 Derivatisierung der bishydroxylierten Carbonsäureester

Zunächst wurde mit allgemein bekannten Methoden eine Derivatisierung der Diole (2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und (2*S*,3*S*,4*S*)-**44a** versucht, um gaschromatographisch den Enantiomerenüberschuß bestimmen zu können, da die freien Alkohole erfahrungsgemäß nicht für diese Bestimmungsmethode geeignet sind.²⁸³ Unter verschiedensten Bedingungen (vgl. Abb. 40) gelang es dabei unter Verwendung allgemein bekannter Arbeitsvorschriften nicht, die Diole (2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und (2*S*,3*S*,4*S*)-**44a** vollständig und reproduzierbar zu derivatisieren. Entweder konnte das Edukt reisoliert werden ((2*S*,3*S*,4*R*)-**44a**/(2*S*,3*S*,4*S*)-**44a** → (2*S*,3*S*,4*R*)-**110**/(2*S*,3*S*,4*S*)-**110**), nicht weiter untersuchte Nebenreaktionen dominierten ((2*S*,3*S*,4*R*)-**44a**/(2*S*,3*S*,4*S*)-**44a** → (2*S*,3*S*,4*R*)-**111**/(2*S*,3*S*,4*S*)-**111**, (2*S*,3*S*,4*R*)-**44a**/(2*S*,3*S*,4*S*)-**44a** → (2*S*,3*S*,4*R*)-**112**/(2*S*,3*S*,4*S*)-**112**) oder es wurde ein chromatographisch nicht trennbares Gemisch ((2*S*,3*S*,4*R*)-**44a**/(2*S*,3*S*,4*S*)-**44a** → (2*S*,3*S*,4*R*)-**113**/(2*S*,3*S*,4*S*)-**113**) gebildet, in dem das gewünschte Produkt nur zu einem gewissen Anteil enthalten war.

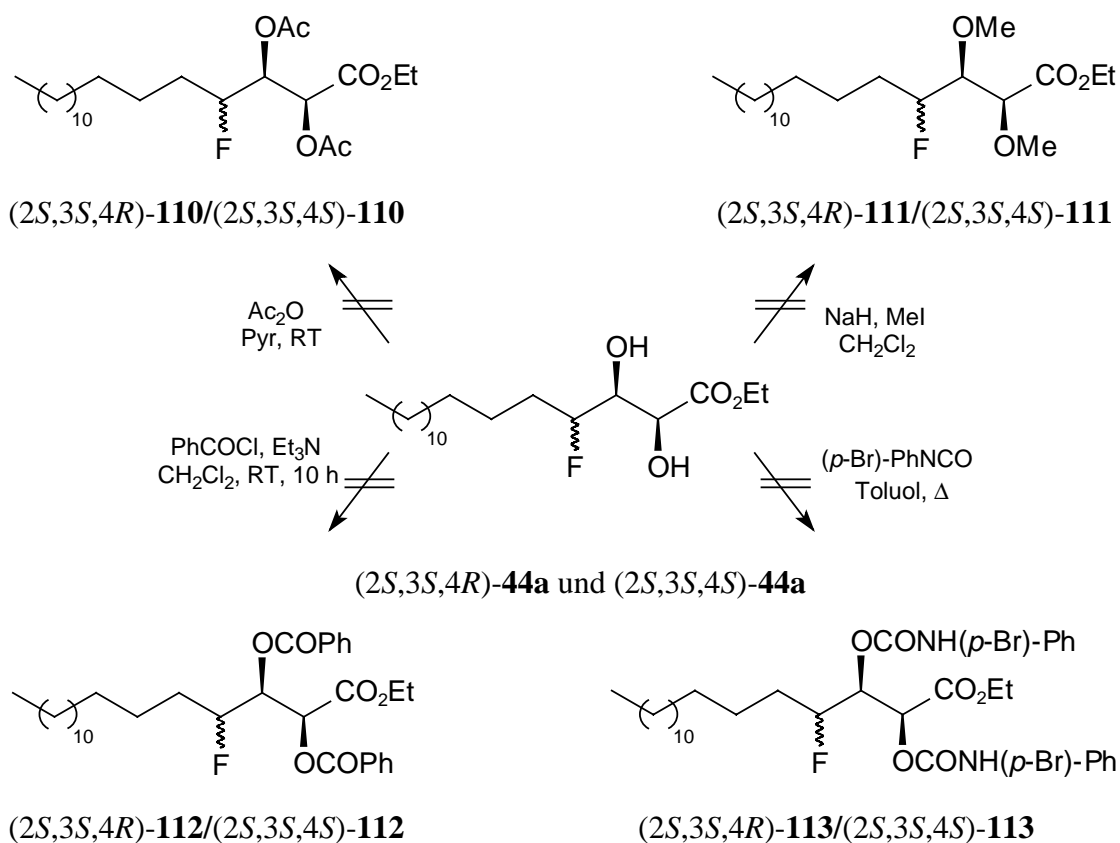


Abb. 40 Gescheiterte Versuche zur Derivatisierung von (2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und (2*S*,3*S*,4*S*)-**44a**

Nach zahlreichen erfolglosen Versuchen (Aceton/ZnCl₂/H₃PO₄, Aceton/HCl, DMF/DMP/*p*-TsOH) zur Darstellung der Acetonide (4*S*,5*S*,6*R*)-**114** und (4*S*,5*S*,6*S*)-**114** als weitere eventuell für die Gaschromatographie an chiralen Phasen geeignete Derivate gelang die Synthese der cyclischen Acetale mit Dimethoxypropan als Lösungsmittel und kataytischen Mengen von *p*-Toluolsulfonsäure.

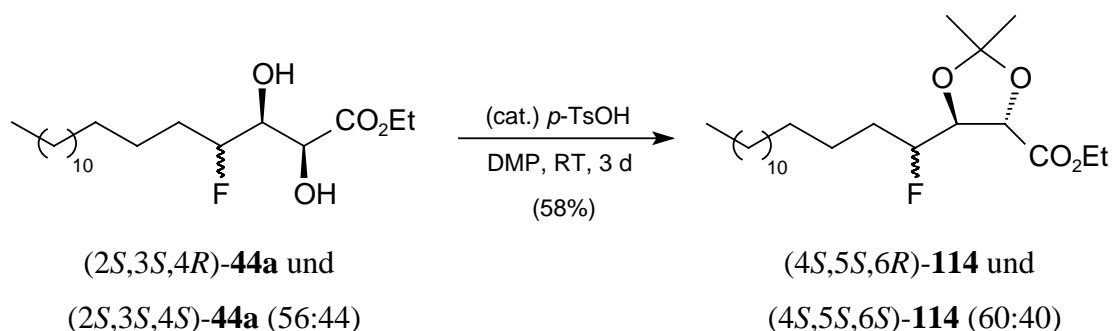


Abb. 41 Darstellung der Acetonide aus den bishydroxylierten Carbonsäureestern (2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und (2*S*,3*S*,4*S*)-**44a**

Nach der Synthese der racemischen cyclischen Acetale (±)-(4*S*,5*S*,6*R*)-**115** und (±)-(4*S*,5*S*,6*S*)-**115** aus den Fluordiolen (±)-(2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und (±)-(2*S*,3*S*,4*S*)-**44a** zeigten jedoch gaschromatographische Vergleiche (T = 195 °C, isotherm), daß lediglich die beiden durch das

Fluorzentrum erzeugten Diastereomere, nicht aber die Enantiomere getrennt wurden. Es mußte deshalb nach weiteren Alternativmethoden zur Enantiomerentrennung gesucht werden.

3.13.2 Bestimmung des Enantiomerenüberschusses durch NMR-Shiftexperimente

3.13.2.1 Allgemeines und theoretischer Ansatz

Durch den Zusatz chiraler Verschiebungsreagenzien wie $[\text{Eu}(\text{hfc})_3]/[\text{Pr}(\text{hfc})_3]$ oder auch $[\text{Eu}(\text{fod})_3]$ (achiral) kann im Rahmen von NMR-Untersuchungen ein unter dem Namen Pseudokontakt-Komplex bekanntes Phänomen ausgenutzt werden.²⁸⁴ Allgemeine Folge dieses Anfang der siebziger Jahre entdeckten Phänomens ist eine Verschiebung der jeweiligen Kernsignale auf der NMR-Skala, so daß eng benachbarte Signale weiter getrennt und damit besser bestimmt werden können.^{135,285} Bei der Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen nutzt man die Bildung eines diastereomeren Komplexes aus, der die beiden Enantiomere in Form von zwei Signalen unterschiedlicher Verschiebung sichtbar macht. Die Signale selbst sind im Vergleich zur Messung ohne Shiftreagenz ebenfalls verschoben. Damit konnte eine einfache Alternative zur Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen im Vergleich zu den bereits etablierten Methoden (Derivatisierung mit enantiomerenreinen Reagenzien, z.B. MOSHER's-Säure,^{286,287,288} oder Verwendung eines chiralen Lösungsmittels²⁸⁹) gefunden werden, die auf das Vorhandensein einer ganz speziellen Funktionalität im Molekül und den eigentlichen Derivatisierungsschritt verzichten kann.

Ursache der Verschiebung ist die Beeinflussung der Kernresonanz durch die ungepaarten Valenzelektronen der Seltenerdmetalle (anisotropes paramagnetisches Zentrum) in Form einer dipolaren Wechselwirkung zwischen den magnetischen Momenten über den Raum.²⁸⁴ Einen quantitativen Zusammenhang über die Verschiebungsdifferenz Δ_i liefert die MCCONNELL-ROBERTSON-Beziehung²⁹⁰ (Gl. 1), wobei K eine Proportionalitätskonstante, Φ_i der Winkel zwischen der magnetischen Hauptachse des Komplexes und der Verbindungslinie des Kerns i zum Lanthanoidenatom und r_i der Abstand zwischen dem Kern i und dem Lanthanoidenzentralatom darstellt.

$$\Delta_i = K \cdot (3 \cdot \cos^2 \cdot \Phi_i - 1) \cdot r_i^{-3} \quad (\text{Gl. 1})$$

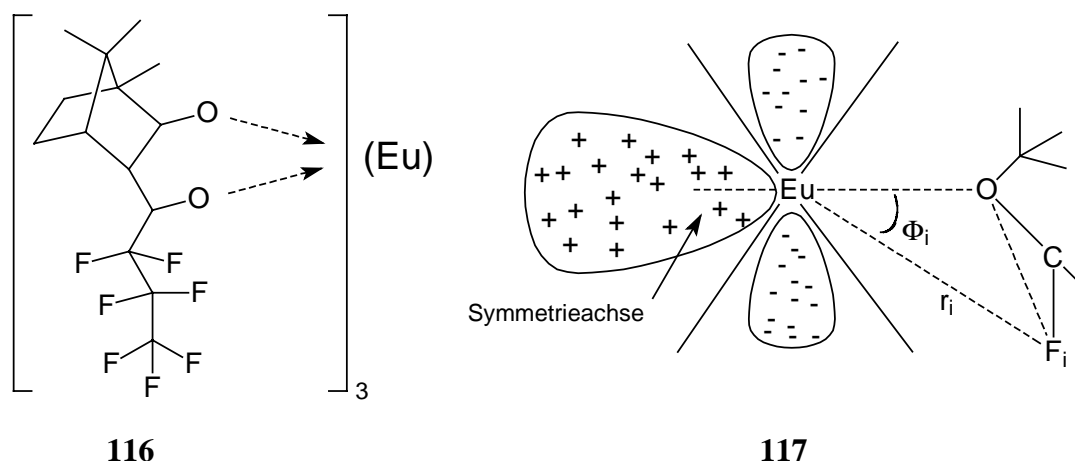


Abb. 42 Strukturformel von $[\text{Eu}(\text{hfc})_3]$ (**116**) und Veranschaulichung des Pseudokontakt-Komplexes am Beispiel eines fluorierten Ethers (**117**)^{284,135}

Voraussetzung für den Effekt ist allerdings die in einem Gleichgewicht befindliche Komplexierung des Seltenerdmetalls an das zu untersuchende Molekül, weshalb reine Kohlenwasserstoffe lediglich in Ausnahmefällen²⁸⁴ geeignet sind. Für die Stärke des Verschiebungseffektes sind neben Lösungsmittel- und Temperatureffekten vor allen Dingen die Basizität der komplexierenden Funktionalität und die Lage des zu untersuchenden Kerns entscheidend.²⁸⁵ Die Fähigkeit, als Lewis-Base zu fungieren, nimmt dabei in der Reihenfolge $\text{NH}_2 > \text{OH} \gg -\text{O}- > -\text{S}- > \text{C}=\text{O} > \text{COOR} > \text{CN}$ deutlich ab.² Je geringer sich der Abstand des zu untersuchenden Kerns orthogonal zur Symmetrieachse einstellt, desto kleiner ist der Winkel ϕ_i (und größer sein Cosinus) und damit die induzierte Verschiebung Δ_i . Die Konzentration an Shift-Reagenz spielt ebenfalls eine entscheidende Rolle. Das für die NMR-Zeitskala sehr schnelle Gleichgewicht der Komplexbildung bewirkt, daß bei einer Messung lediglich zeitliche Durchschnittverschiebungen der unkomplexierten (**118**) und der jeweils komplexierten Formen **119** und **120** im Spektrum visualisiert werden können.²⁸⁵ Eine sukzessive Erhöhung der Shift-Reagenzkonzentration bewirkt eine Verschiebung des Gleichgewichtes auf die Seite der Komplexe **119** und **120**, die dann zeitanteilig häufiger vorliegen, wodurch der Shift Δ_i steigt. Trotzdem ist der Shift als Funktion der Shift-Reagenzienkonzentration nicht immer vorhersagbar und muß nicht proportional ansteigen. Außerdem werden bei hohen Konzentrationen häufig Linienverbreiterungen hervorgerufen, die die Auflösung der Signale wieder verschlechtert.

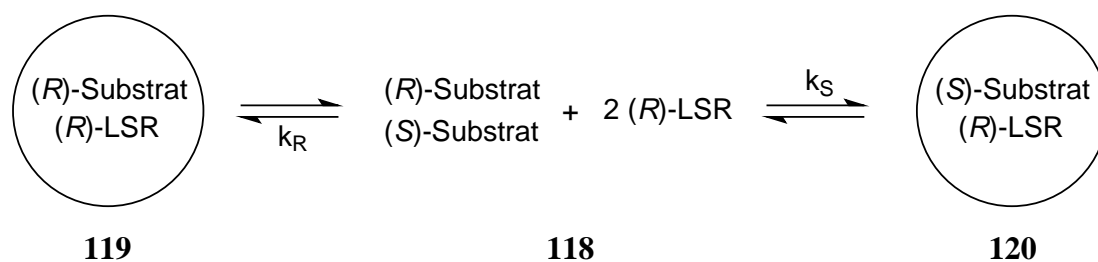
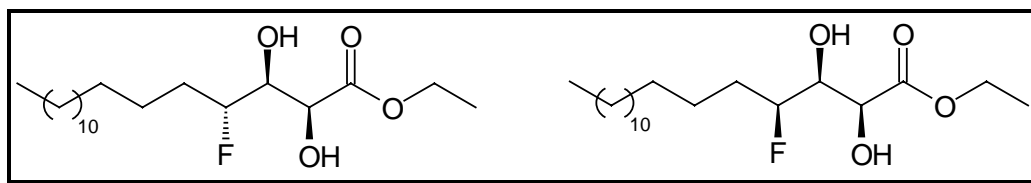


Abb. 43 Darstellung des Gleichgewichts eines Pseudokontakt-Komplexes mit Lanthanoiden-Shift-Reagenz (LSR)²⁸⁵

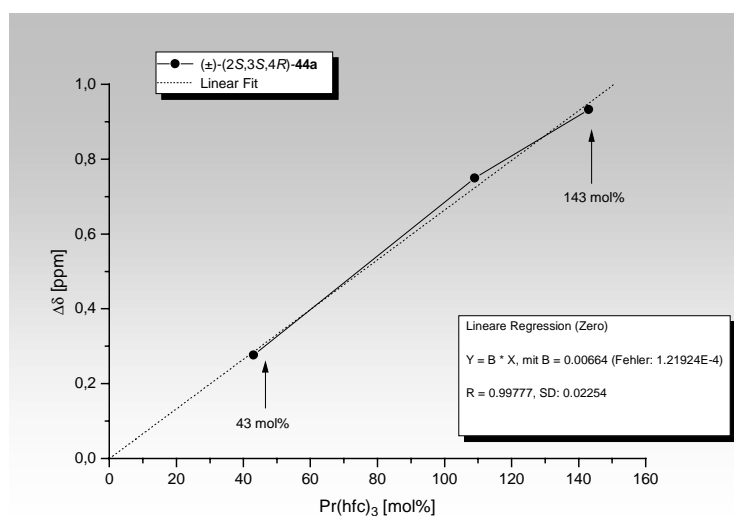
Die Art der Verschiebung (zu tiefem oder hohem Feld) wird durch das Zentralatom des Komplexes bestimmt. Europium-Shift-Reagenzien erzeugen meist eine Tieffeldverschiebung (Entschirmung),¹³⁵ sofern sich die zu untersuchenden Kerne im Bereich von 0° bis $\pm 54.7^\circ$ zur Symmetrieachse des Komplexes befinden. In dem in Abb. 42 mit "+" gekennzeichneten Bereich, der aus Gründen der Übersichtlichkeit nur einmal eingezeichnet ist, hat die Cosinusfunktion hier positive Funktionswerte. Europium besitzt ein positives Dipolfeld ($K > 0$), in der Summe ergibt sich nach Gl. 1 also ein $+\Delta_i$. Praseodymreagenzien erzeugen umgekehrt aufgrund des negativen Dipolfeldes des Lanthanoidzentralatoms ($K < 0$) daher fast immer einen Hochfeldshift (Abschirmung, $-\Delta_i$).²⁸⁴

3.13.2.2 Eigene Untersuchungen

Unter Zusatz der chiralen Shiftreagenzien $[\text{Eu}(\text{hfc})_3]$ und $[\text{Pr}(\text{hfc})_3]$ wurden neben den racemischen Diolen $(\pm)\text{-(}2S,3S,4R\text{)-44a}$ und $(\pm)\text{-(}2S,3S,4S\text{)-44a}$ weitere aus strukturemischer Sicht vielversprechende racemische Verbindungen (Azide $(\pm)\text{-(}2R,3S,4R\text{)-38a}$ und $(\pm)\text{-(}2R,3S,4S\text{)-38a}$, Amide $(\pm)\text{-(}2R,3S,4R\text{)-40a}$ und $(\pm)\text{-(}2R,3S,4S\text{)-40a}$, Dihydroceramide $(\pm)\text{-(}2S,3S,4R\text{)-11a}$ und $(\pm)\text{-(}2S,3S,4S\text{)-11a}$) der vorgestellten Synthesesequenz NMR-spektroskopisch untersucht. Im folgenden werden zunächst die jeweiligen Strukturformeln der Verbindung, im Anschluß tabellarisch die erzielten Messergebnisse und als Auswertung Diagramme vorgestellt. Die Messungen erfolgten bei Raumtemperatur in CDCl_3 (Ausnahme: $(\pm)\text{-(}2S,3S,4R\text{)-11a}$ und $(\pm)\text{-(}2S,3S,4S\text{)-11a}$, jeweils $\text{CDCl}_3:\text{MeOH-d}_4 = 10:1$) und ergaben bei erfolgreicher Antrennung ein 1:1-Verhältnis zweier diastereomerer Komplexe. Eine zuverlässige Integration kann allerdings nur dann erfolgen, wenn die Signale basisliniengetrennt vorliegen.

 (\pm) -(2*S*,3*S*,4*R*)-**44a***syn,anti*-Produkt ($\delta_F = -190.7$ ppm) (\pm) -(2*S*,3*S*,4*S*)-**44a***syn,syn*-Produkt ($\delta_F = -197.8$ ppm)Tab. 14 Ergebnisse der Shiftexperimente an den Diolen (\pm) -(2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und (\pm) -(2*S*,3*S*,4*S*)-**44a**

Verbindung	Shift-Reagenz	δ (ppm)		anetr.	basislinienetr.	$\Delta\delta$ (ppm)
(\pm) -(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 44a	43 mol% [Pr(hfc) ₃]	- 192.668	- 192.945	ja	nein	0.277
(\pm) -(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 44a	109 mol% [Pr(hfc) ₃]	-195.957	- 196.706	ja	vollständig	0.749
(\pm) -(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 44a	143 mol% [Pr(hfc) ₃]	- 197.321	-198.253	ja	vollständig	0.932
(\pm) -(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 44a	59 mol% [Eu(hfc) ₃]	- 189.034	- 189.284	ja	vollständig	0.250
(\pm) -(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 44a	108 mol% [Eu(hfc) ₃]	CD ₃ CN:CDCl ₃ = 10:1; Singulett, keine Aussage möglich				
(\pm) -(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 44a	99 mol% [Pr(hfc) ₃]	CD ₃ CN:CDCl ₃ = 10:1; Singulett, keine Aussage möglich				
(\pm) -(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 44a	43-143 mol% [Pr(hfc) ₃]	keine aussagefähigen Ergebnisse				
(\pm) -(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 44a	59 mol% [Eu(hfc) ₃]	breites Singulett, keine Aussage möglich				
(\pm) -(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 44a	108 mol% [Eu(hfc) ₃]	CD ₃ CN:CDCl ₃ = 10:1; Singulett, keine Aussage möglich				
(\pm) -(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 44a	99 mol% [Pr(hfc) ₃]	CD ₃ CN:CDCl ₃ = 10:1; Singulett, keine Aussage möglich				

Diagramm 9 $\Delta\delta$ (ppm) in Abhängigkeit der [Pr(hfc)₃]-Konzentration bei (\pm) -(2*S*,3*S*,4*R*)-**44a**

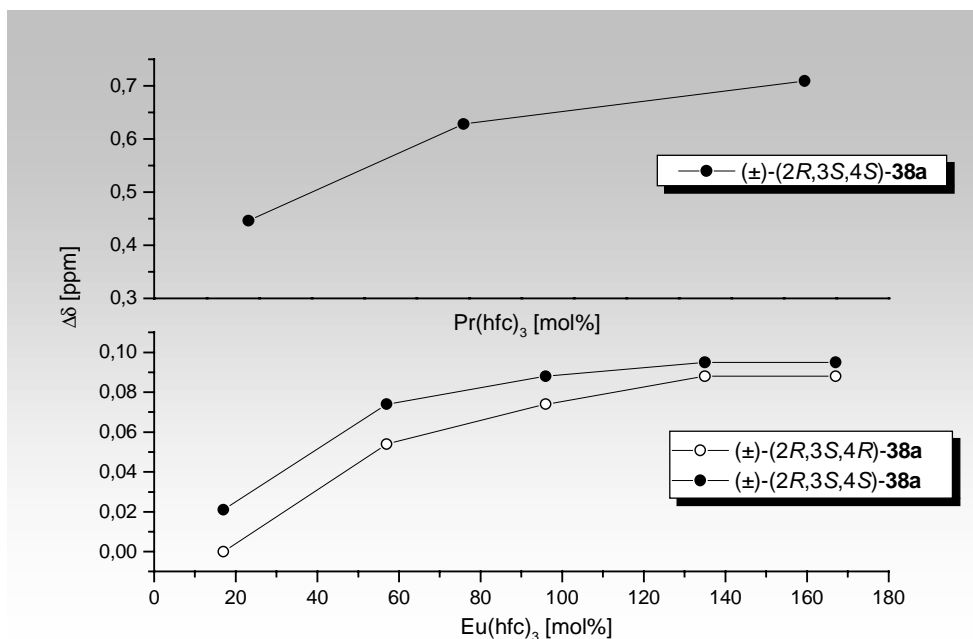
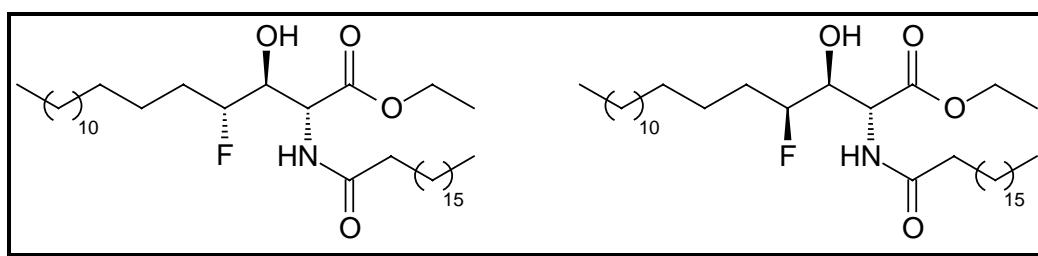


Diagramm 10 $\Delta\delta$ (ppm) in Abhängigkeit der $[\text{Eu}(\text{hfc})_3]$ - bzw. $[\text{Pr}(\text{hfc})_3]$ -Konzentration bei (\pm) - $(2R,3S,4R)$ -**38a** und (\pm) - $(2R,3S,4S)$ -**38a**



(\pm) - $(2R,3S,4R)$ -**40a**

anti,anti-Produkt ($\delta_{\text{F}} = -189.3$ ppm)

(\pm) - $(2R,3S,4S)$ -**40a**

anti,syn-Produkt ($\delta_{\text{F}} = -196.0$ ppm)

Tab. 16 Ergebnisse der Shiftexperimente an den Amiden (\pm) - $(2R,3S,4R)$ -**40a** und (\pm) - $(2R,3S,4S)$ -**40a**

Verbindung	Shift-Reagenz	δ (ppm)		anetr.	basisliniengetr.	$\Delta\delta$ (ppm)
(\pm) - $(2R,3S,4R)$ - 40a	53 mol% $[\text{Pr}(\text{hfc})_3]$	-193.512	–	nein	nein	–
(\pm) - $(2R,3S,4R)$ - 40a	164 mol% $[\text{Pr}(\text{hfc})_3]$	-197.510	-197.767	ja	nein	0.257
(\pm) - $(2R,3S,4R)$ - 40a	320 mol% $[\text{Pr}(\text{hfc})_3]$	-198.422	-198.908	ja	ja	0.486
(\pm) - $(2R,3S,4R)$ - 40a	396 mol% $[\text{Pr}(\text{hfc})_3]$	-198.530	-199.037	ja	ja	0.507

(±)-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 40a	51 mol% [Eu(hfc) ₃]	-188.217	-188.420	ja	nein	0.203
(±)-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 40a	103 mol% [Eu(hfc) ₃]	-187.325	-187.650	ja	ja	0.325
(±)-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 40a	204 mol% [Eu(hfc) ₃]	-186.509	-186.873	ja	ja	0.364
(±)-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 40a	52 mol% [Pr(hfc) ₃]	-201.500	–	nein	nein	–
(±)-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 40a	153 mol% [Pr(hfc) ₃]	-207.364	-207.439	ja	nein	0.075
(±)-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 40a	307 mol% [Pr(hfc) ₃]	-208.641	-208.790	ja	nein	0.149
(±)-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 40a	388 mol% [Pr(hfc) ₃]	-208.796	-209.005	ja	nein	0.209
(±)-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 40a	52 mol% [Eu(hfc) ₃]	-194.917	-195.011	ja	nein	0.096
(±)-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 40a	104 mol% [Eu(hfc) ₃]	-193.789	-194.086	ja	ja	0.297
(±)-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 40a	153 mol% [Eu(hfc) ₃]	-193.195	-193.640	ja	ja	0.445

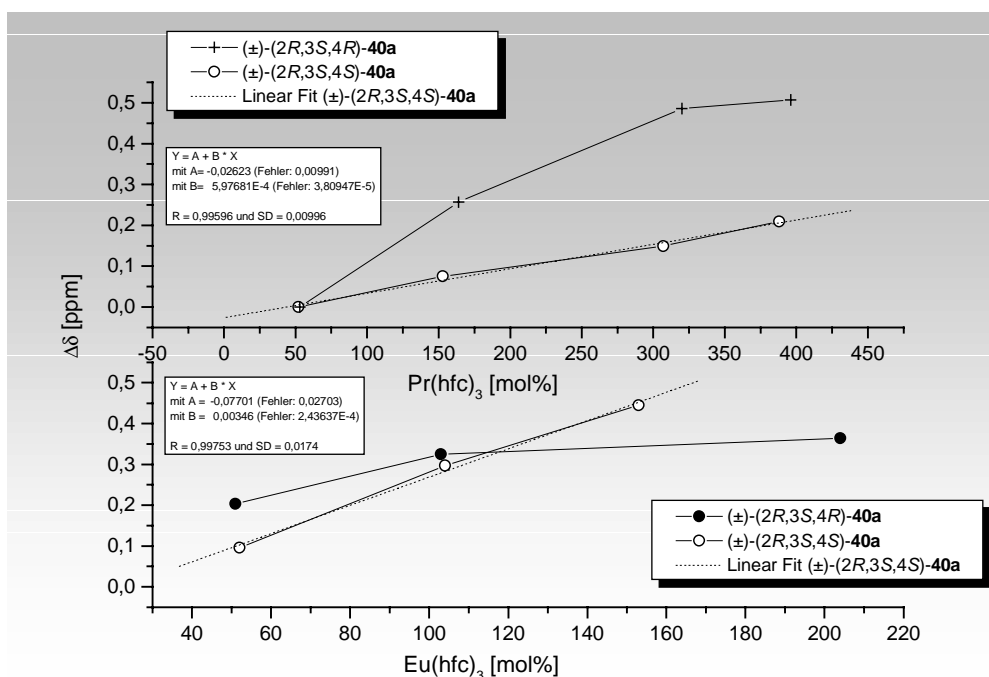
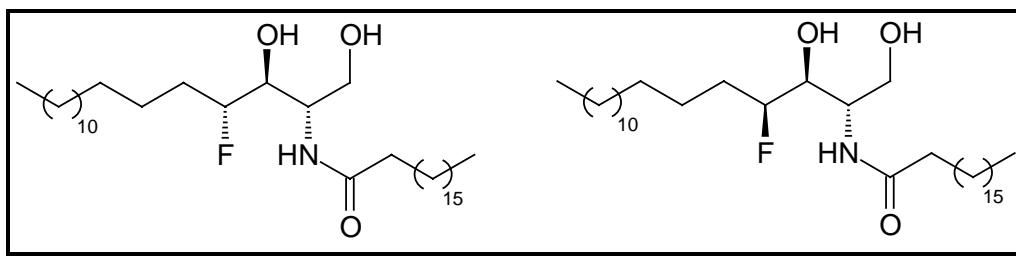
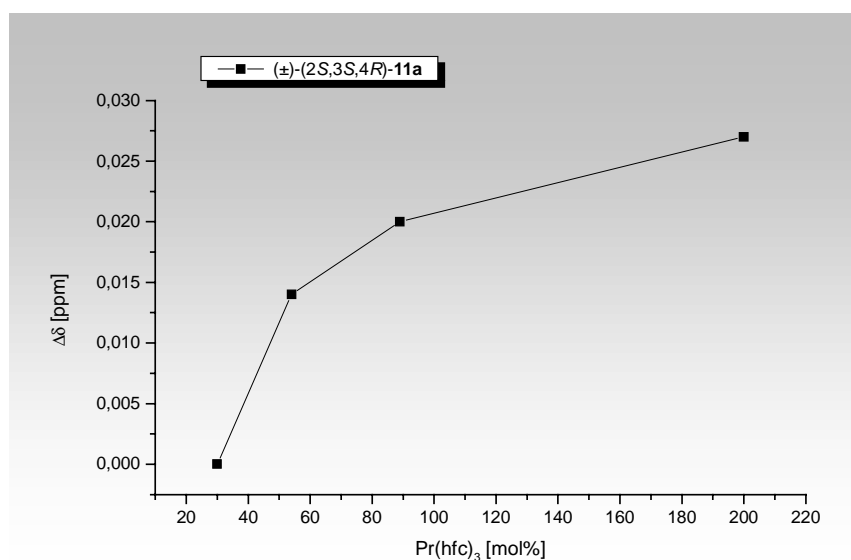


Diagramm 11 $\Delta\delta$ (ppm) in Abhängigkeit der [Eu(hfc)₃]- bzw. [Pr(hfc)₃]-Konzentration bei (\pm) -(2*R*,3*S*,4*R*)-**40a** und (\pm) -(2*R*,3*S*,4*S*)-**40a**

 (\pm) -(2*S*,3*S*,4*R*)-**11a***anti,anti*-Produkt ($\delta_{\text{F}} = -191.1$ ppm) (\pm) -(2*S*,3*S*,4*S*)-**11a***anti,syn*-Produkt ($\delta_{\text{F}} = -196.7$ ppm)Tab. 17 Ergebnisse der Shiftexperimente an den Dihydroceramiden (\pm) -(2*S*,3*S*,4*R*)-**11a** und (\pm) -(2*S*,3*S*,4*S*)-**11a**

Verbindung	Shift-Reagenz	δ (ppm)		angetr.	basisliniengetr.	$\Delta\delta$ (ppm)
(\pm) -(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 11a	30 mol% [Pr(hfc) ₃]	-191.202	–	nein	nein	–
(\pm) -(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 11a	54 mol% [Pr(hfc) ₃]	-191.256	-191.270	ja	nein	0.014
(\pm) -(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 11a	89 mol% [Pr(hfc) ₃]	-191.358	-191.378	ja	nein	0.020
(\pm) -(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 11a	200 mol% [Pr(hfc) ₃]	-191.364	-191.391	ja	nein	0.027
(\pm) -(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 11a	21-196 mol% [Eu(hfc) ₃]	keine aussagefähigen Ergebnisse				
(\pm) -(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 11a	27-177 mol% [Pr(hfc) ₃]	keine aussagefähigen Ergebnisse				
(\pm) -(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 11a	23-197 mol% [Eu(hfc) ₃]	keine aussagefähigen Ergebnisse				

Diagramm 12 $\Delta\delta$ (ppm) in Abhängigkeit der [Pr(hfc)₃]-Konzentration bei (\pm) -(2*S*,3*S*,4*R*)-**11a**

Mit Hilfe chiraler Verschiebungsreagenzien lassen sich bei vielen Produkten der Synthesesequenz die Enantiomerenüberschüsse bestimmen. Während bei den beiden Azidhydrinen (\pm)-(2*R*,3*S*,4*R*)-**38a** und (\pm)-(2*R*,3*S*,4*S*)-**38a** bei [Eu(hfc)₃]-Zugabe (57 mol% bzw. 17 mol%) bereits eine Antrennung in den Diastereomeren sichtbar war, gelang aber eine Basislinientrennung wegen Linienverbreiterung bis zu einem Zusatz von 167 mol% nicht. Andererseits gelang mit [Pr(hfc)₃]-Konzentrationen ab 144 mol% für (\pm)-(2*R*,3*S*,4*S*)-**38a** die vollständige Trennung der Signale beider Komplexe. Für (\pm)-(2*R*,3*S*,4*R*)-**38a** war allerdings auch bei dieser Konzentration keine Aufspaltung der Signale erkennbar. Bessere Ergebnisse wurden für das Amid erreicht. Beide racemischen Diastereomere ((\pm)-(2*R*,3*S*,4*R*)-**40a** und (\pm)-(2*R*,3*S*,4*S*)-**40a**) zeigten ab jeweils 103 mol% zugesetzten [Eu(hfc)₃]-Reagenzes basisliniengetrennte Signale. Mit dem Praseodymreagenz gelang für (\pm)-(2*R*,3*S*,4*R*)-**40a** eine vollständige Trennung, allerdings erst bei einer Konzentration von 320 mol% [Pr(hfc)₃].

Lediglich bei den Diolen scheinen chelatisierende Effekte der Dioleinheit stark zu stören. So kann beim Diol (\pm)-(2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** zwar noch der Enantiomerenüberschuß bestimmt werden (ab 60 mol% [Eu(hfc)₃] oder ab 109 mol% [Pr(hfc)₃]), die Analyse des Diastereomers (\pm)-(2*S*,3*S*,4*S*)-**44a** war im Gegensatz dazu allerdings weder durch [Eu(hfc)₃] noch durch [Pr(hfc)₃] oder die Wahl von CD₃CN als alternatives Lösungsmittel zu bewerkstelligen. Die Enantiomerenüberschüsse der beiden Ceramide (2*S*,3*S*,4*R*)-**11a** und (2*S*,3*S*,4*S*)-**11a** ließen sich unter den in Tab. 17, Seite 89, aufgeführten Versuchsbedingungen nicht ermitteln. Hier konnte für (2*S*,3*S*,4*R*)-**11a** lediglich eine Antrennung der Signale mit [Pr(hfc)₃] erzielt werden.

Abschließend kann festgehalten werden, daß in allen Fällen relativ hohe Konzentrationen an dem jeweiligen Shiftreagenz notwendig waren, um eine Trennung der Signale der jeweilig diastereomeren Komplexe zu erreichen. In allen Versuchen wurde der allgemein bekannte Tieffeldeffekt des [Eu(hfc)₃] bzw. Hochfeldeffekt des [Pr(hfc)₃]-Reagenzes gefunden. In der Regel fielen beim [Pr(hfc)₃] die absoluten Verschiebungsdifferenzen der Signale höher aus.

3.14 Bestimmung der Absolutkonfiguration

Die Bestimmung der Absolutkonfiguration, also der tatsächlichen räumlichen Anordnung von Atomen oder Atomgruppen an einem Chiralitätszentrum, gelang Anfang der 50er Jahre erstmals BIJVOET mit einer Röntgenkristallstrukturanalyse an einem Natriumrubidiumtartrat,²⁹¹ ein Meilenstein in dem bis dahin auf Vermutungen basierenden Forschungsgebiet. Die Absolutkonfiguration neu dargestellter Verbindungen kann allerdings auch häufig über wohl definierte Auf- und Abbaureaktionen zu Molekülen bekannter Absolutkonfiguration bestimmt werden.² Auch die Bestimmung eines Drehwertes (Rotationsdispersion) kann, wenn das Vorzeichen und der Betrag eines optischen Antipoden bekannt ist, ein einfaches und probates Verfahren zur Bestimmung der Absolutkonfiguration sein.²⁹² Insbesondere bei Naturstoffen, die man zwar isolieren, aber bezüglich der Absolutstereochemie nicht analysieren konnte, leistete dieses Verfahren bei der sich anschließenden Laborsynthese gute Dienste.

Alternativ steht mit der CD-Spektroskopie eine weitere moderne Methode zur Verfügung, die jedoch auf das Vorhandensein bestimmter Funktionalitäten angewiesen ist.^{293,294} Das neben der Röntgenkristallstrukturanalyse jedoch am häufigsten verwendete Verfahren ist die NMR-spektroskopische Untersuchung der Verbindung. Die dabei ermittelte Kopplungskonstante J zwischen zwei Kernen, die gewissermaßen als quantitatives Maß für die magnetische Kopplung aufzufassen ist, gibt häufig Aufschluß über Bindungswinkel und Torsionswinkel (Diederwinkel), also konformative Eigenschaften, die in vielen Fällen eine Aussage über die relative Anordnung von Substituenten zuläßt.¹³⁵ Ist im Vorfeld die Absolutkonfiguration eines Zentrums bekannt, kann auf diese Weise auch die absolute Konfiguration an Nachbarzentren ermittelt werden. Bei Verbindungen, die eine C-C-Achse mit freier Drehbarkeit aufweisen und bei denen die Rotation um diese Achse bezüglich der NMR-Zeitskala schnell verläuft, erhält man für 3J -Kopplungen zeitliche Mittelwerte aller möglichen Konformationen, wobei auch die Population der einzelnen Konformationen eingeht. Die vicinale $^3J_{\text{H,F}}$ -Kopplung zeigt dabei im Gegensatz zur $^3J_{\text{H,H}}$ - eine stärkere Abhängigkeit vom Torsionswinkel (vgl. Abb. 44 unten).²⁹⁵ Insbesondere bei der $^3J_{\text{H,F}}$ -Kopplung in offenkettigen Verbindungen spielen Substituenteneffekte eine größere Rolle als in Ringsystemen.^{296,297}

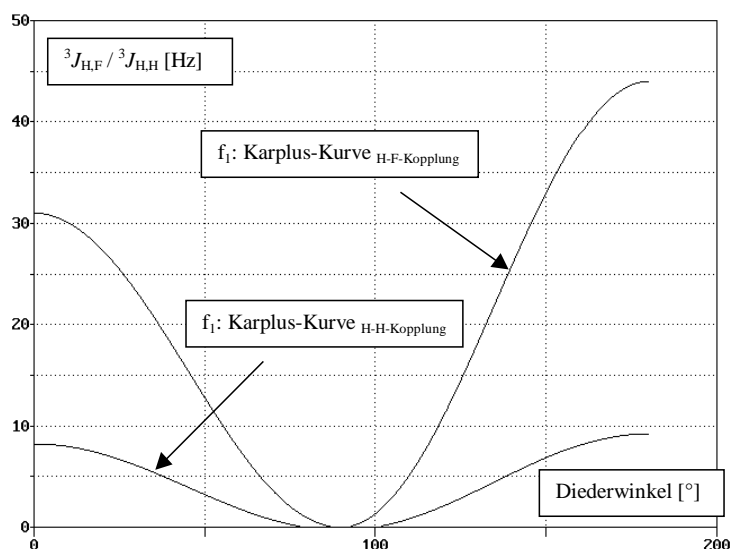


Abb. 44 Durch mathematischen Ansatz angenäherter, qualitativer Vergleich zweier KARPLUS-Kurven f_1 und f_2 als Ausdruck der ${}^3J_{\text{H,F}}$ - und ${}^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten in Abhängigkeit vom Diederwinkel^{135,295}

Für den Fall, daß bei Raumtemperatur eine Vorzugskonformation vorliegt, sollten sowohl die ${}^3J_{\text{H,F}}$ -Kopplung als auch die ${}^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplung herangezogen werden können, um die relativen Anordnungen des Fluorsubstituenten und des Wasserstoffatoms an der benachbarten $\text{CH}(\text{OH})\text{R}$ -Gruppe zu bestimmen. Die absolute Zuordnung am Fluorzentrum kann dann relativ zur Orientierung der Hydroxy- bzw. Folgefunktionen der SHARPLESS-Dihydroxylierung erfolgen. In Abb. 45 sind dazu noch einmal die Strukturformeln und NEWMAN-Projektionen der *syn*-Anordnung von Fluor und Wasserstoff (**121**) sowie der *anti*-Konfiguration dieser Atome (**122**) am Beispiel von $(2S,3S,4R)$ -**44a** und $(2S,3S,4S)$ -**44a** dargestellt.^{xi}

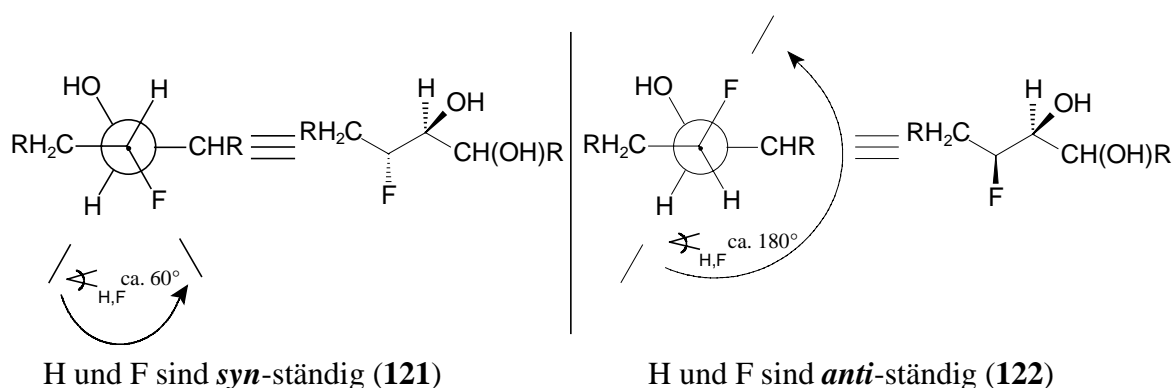


Abb. 45 Newman-Projektionen *syn*- bzw. *anti*-ständiger Wasserstoff-Fluor-Anordnungen am Beispiel von $(2S,3S,4R)$ -**44a** und $(2S,3S,4S)$ -**44a**

^{xi} eine hier z.B. gezeigte *syn*-Anordnung von Wasserstoff und Fluor (**121**) bedeutet eine *syn,anti*-Anordnung der funktionellen Gruppen in den Produkten

Für den idealisierten Fall einer reinen *syn*-Anordnung der beiden Substituenten beispielsweise ergeben sich gemäß der obigen KARPLUS-Kurve bei einem H/F-Winkel von 60° und H/H-Winkel von 180° Werte für $^3J_{\text{H,F}}$ und $^3J_{\text{H,H}}$ jeweils kleiner 10 Hz. Im umgekehrten Fall lägen die Werte bei größer 35 Hz und kleiner 5 Hz. An cyclischen Systemen mit festgelegter Konformation sowie an fluorierten Zuckern wurden in der Literatur für die $^3J_{\text{H,F}}$ -Kopplung Werte für einen Torsionswinkel um 60° von 3.4-12.0 Hz gefunden.²⁹⁸ Für Winkel um 0° oder 180° dagegen lagen die Kopplungskonstanten zwischen 19.8 Hz und 43.5 Hz. Die folgende Tabelle (Tab. 18) gibt über die an den in dieser Arbeit dargestellten Molekülen bestimmten Kopplungskonstanten Auskunft.

Tab. 18 Übersicht über die experimentell ermittelten $^3J_{\text{H,F}}$ - und $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten an verschiedenen Diastereoisomeren zur Bestimmung der Absolutkonfiguration des den Fluorsubstituenten tragenden C-Atoms

Diastereoisomer ⇒		121		122	
Verbindung ↓	Kopplung ⇒	$^3J_{\text{H,F}}$ (Hz)	$^3J_{\text{H,H}}$ (Hz)	$^3J_{\text{H,F}}$ (Hz)	$^3J_{\text{H,H}}$ (Hz)
Dirole (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 44a und (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 44a		6.0	8.7	18.2	5.0
Acetonide (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)- 114 und (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)- 114		15.4	4.5	23.5	2.6
Sulfite (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)- 43a und (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)- 43a		8.9 / 18.4	8.0 / 3.8	22.4 / 24.3	2.9 / 1.7
Sulfate (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)- 42a und (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)- 42a		15.0	5.1	23.4	1.9
Azide (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 38a und (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 38a		7.2	7.2	24.7	2.1
Amide (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 40a und (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 40a		3.3	8.8	21.5	4.2
Dihydroceramide (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 11a und (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 11a		10.5	6.1*	25.6	3.1*

* gemittelte Kopplungskonstanten

Die ermittelten $^3J_{\text{H,F}}$ - und $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten stimmen gut mit den theoretisch erwarteten Werten überein, so daß die Bestimmung der Absolutkonfiguration von C-4 (bzw. C-6 bei cyclischen Produkten) vorgenommen werden konnte. In allen acht vorliegenden Fällen kann für die *syn*-Anordnung von H und F (**121**) eine im Vergleich zur *anti*-Anordnung **122** signifikant kleinere $^3J_{\text{H,F}}$ -Kopplungskonstante gefunden werden, wobei Minimal- bzw. Maximaldifferenzen von 5.9 Hz bzw. 18.2 Hz gemessen wurden. Gleichzeitig ist die dazugehörige $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstante ausnahmslos größer, minimal um 1.9 Hz, maximal um 5.1 Hz. Die Größe von J hängt bei den einzelnen Verbindungen dann wiederum von der Art der Substituenten und den jeweiligen Vorzugskonformationen ab, die jedoch noch nicht abschließend bestimmt werden konnten.

Als ein weiteres Unterscheidungsmerkmal zwischen den *syn*- bzw. *anti*-ständigen Anordnungen vom Wasserstoff- und Fluoratom können die Verschiebungen in den ^{19}F -NMR-Spektren herangezogen werden. Während die chemischen Verschiebungen der aus **121** hervorgehenden Signale um $\delta = -191$ ppm liegen (die Signale der cyclischen Verbindungen werden bei 2-5 ppm höherem Feld gefunden), sind die aus der Anordnung **122** resultierenden Signale bei etwa $\delta = -198$ ppm signifikant hochfeldverschoben (vgl. Tab. 19).

Tab. 19 ^{19}F -NMR-Verschiebungen der jeweiligen *syn*- und *anti*-Anordnungen des Wasserstoffs zum Fluoratom, vgl. **121** bzw. **122**

Verbindung ↓	Verschiebung ⇒	δ_{121} (ppm)	δ_{122} (ppm)	$\Delta\delta$ (ppm)
Diole (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 44a und (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 44a		-190.7	-197.8	7.1
Acetonide (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)- 114 und (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)- 114		-192.9	-197.3	4.4
Sulfite (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)- 43a und (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)- 43a		-185.7 / -195.0	-194.5 / -199.2	8.8 / 4.2
Sulfate (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)- 42a und (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)- 42a		-195.7	-198.5	2.8
Azide (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 38a und (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 38a		-191.1	-200.8	9.7

Amide (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 40a und (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 40a	-189.3	-196.0	6.7
Dihydroceramide (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 11a und (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 11a	-190.8	-196.7	5.9

Aus diesen allgemeinen Trends lassen sich die relativen Konfigurationen an C-3 und C-4 relativ sicher zuordnen.

3.15 Filmwaagemessungen zur Bestimmung der Oberflächenaktivität

3.15.1 Allgemeines, Meßanordnung und theoretischer Hintergrund

Filmwaagemessungen geben Aufschluß über das Verhalten amphiphiler Substanzen an der Luft/Wasser-Grenzfläche. Amphiphile bestehen aus einem hydrophoben und einem hydrophilen Teil und richten sich unter Ausbildung eines monomolekularen Films an Grenzflächen aus. Bereits im Jahre 1917 entdeckte LANGMUIR mit Hilfe der nach ihm benannten Filmwaage dieses Phänomen an langkettigen Fettsäuren.²⁹⁹ Er schlußfolgerte, daß die einzelnen Moleküle monomolekulare Schichten ausbilden, in denen die polaren Carboxylgruppen an der Wasseroberfläche verankert sind, während die unpolaren Alkylketten in die Luft ragen, wobei sie sich möglichst parallel anordnen.^{299,300} Viele Jahre später wurde die kleinste Fläche, die ein einzelnes Fettsäuremolekül in einer Monoschicht beansprucht, zu ca. 20 \AA^2 bestimmt (z.B. Stearinsäure).^{301,302} Aus logischen Überlegungen sowie Untersuchungen zur Bestimmung der Dicke von Lipiddoppelschichten³³ ergibt sich für Sphingolipide und ähnlich strukturierte Verbindungen ein doppelt so großer Wert von ca. $40\text{-}42 \text{ \AA}^2 / \text{Molekül}$.³⁰³

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde eine Filmwaage nach RIEGLER&KIRSTEIN mit temperierbarem Teflontrog verwendet.^{304,305,306,307} Die Bestimmung des Filmdrucks erfolgte anhand einer WILHELMY-Meßanordnung (vgl. Abb. 46), mit deren Hilfe EDV-unterstützt in regelmäßigen Zeitabständen Druck/Flächen-Meßwertpaare aufgezeichnet wurden.

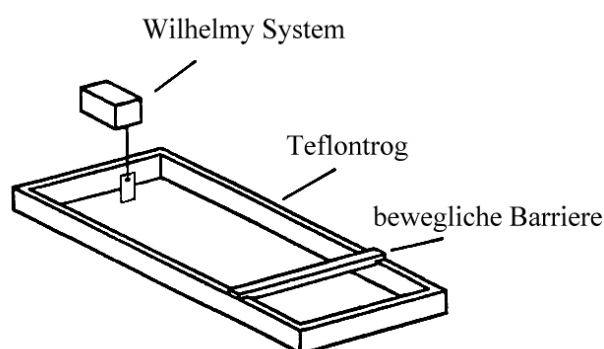


Abb. 46 Schematische Darstellung einer Filmwaage mit WILHELMY-Meßsystem

Vor einer Messung wird der Teflontrog mit Reinstwasser befüllt. Mit Hilfe einer Mikroliterspritze wird das zuvor exakt eingewogene und in Chloroform oder Chloroform/Methanolgemischen gelöste Amphiphil vorsichtig *auf* die Wasseroberfläche

aufgetragen (Spreiten, Spreitvorgang). Die gewünschte monomolekulare Schicht bildet sich ohne weiteres Zutun nach Verdunstung des Lösungsmittels innerhalb kurzer Zeit aus. Neben dem korrekten Auftragen der Substanz ist eine weitere Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche Messung die Wasserunlöslichkeit der zu untersuchenden Substanz, da diese nicht in die Subphase (Reinstwasser) abtauchen oder sich gar in ihr lösen darf. Die zu Beginn der Messung maximal ausgefahrene Barriere wird nun oberflächenverkleinernd kontinuierlich in Richtung des in die Subphase eintauchenden Filterpapiers geschoben. Währenddessen wird der durch den Film ausgeübte Oberflächendruck π , der als Differenz der Oberflächenspannungen der mit einer Monoschicht bedeckten Subphase γ_0 und einer unbedeckten Subphase γ definiert ist (vgl. Gleichung 1), mit Hilfe der WILHELMY-Meßanordnung detektiert. Diese besteht vereinfacht gesprochen aus einer kleinen Feder, deren Rückstellkraft die auf das Filterpapier wirkende Kräfte wie Gravitation, Auftrieb und Oberflächenspannung kompensiert und damit über Umrechnungsfaktoren einen Rückschluß auf den herrschenden Oberflächendruck zuläßt.

$$\pi = \Delta \gamma = \gamma_0 - \gamma \quad (1)$$

Die so erhaltene Funktion des Drucks π (Einheit: mN/m) in Abhängigkeit von der den einzelnen Molekülen zur Verfügung stehenden Fläche A (Einheit: $\text{\AA}^2/\text{Molekül}$) läßt sich in Form sogenannter Druck/Flächen-Diagramme visualisieren (vgl. Abb. 47 unten rechts). Die ausgewerteten Druck/Flächen-Diagramme sind charakteristisch, aber nicht einzigartig für jede zu untersuchende Substanz. Aus dem genaueren Verlauf der Isothermen können Informationen über das Phasenverhalten, die Orientierung an der Oberfläche oder auch mögliche Wechselwirkungen der Amphiphile untereinander erhalten werden. Im Laufe der Messung können dabei unterschiedliche Filmzustände durchlaufen werden, die mit der Kompression eines realen Gases verglichen werden können (Typ 1).^{308,309,310} Das Druck/Flächen-Diagramm für einen monomolekularen Film ist in der unteren Abbildung im Vergleich zum realen Gas modellhaft dargestellt.

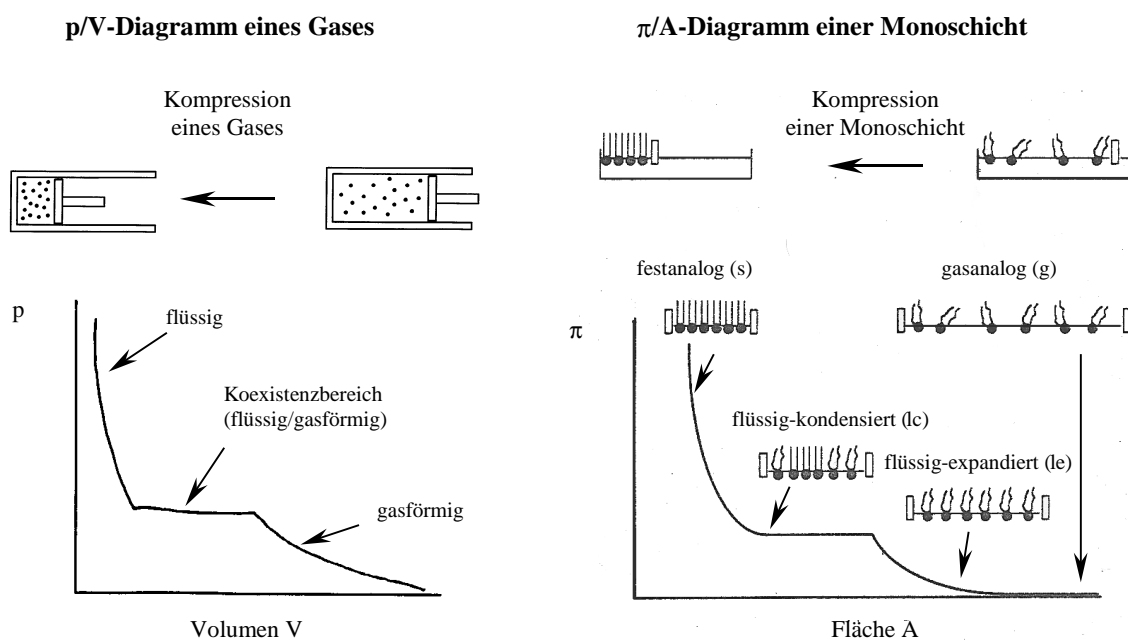
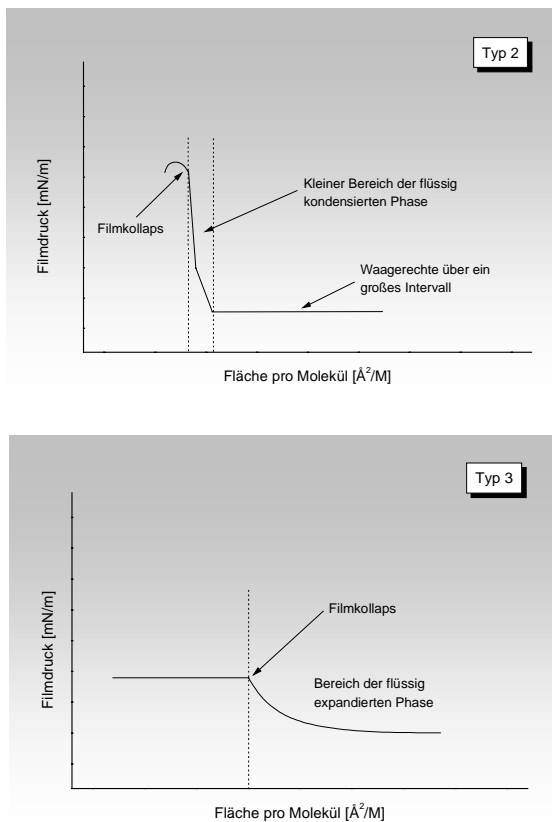


Abb. 47 Vergleich der Kompressionsisothermen eines realen Gases (links) und einer Lipidmonoschicht (rechts) nach Typ 1

Bei geringen Drücken steht den Amphiphilen eine große Fläche zur Verfügung, so daß sie einen möglichst großen Abstand zueinander einnehmen können. In diesem gasanalogen Zustand (g) wechselwirken die Moleküle kaum. Der Druck steigt trotz Verkleinerung der Fläche zunächst nicht an und verharrt auf dem zu Beginn der Messung eingestellten Niveau. Nach sukzessiver Flächenverkleinerung kommt es im sogenannten flüssig expandierten Zustand (liquid expanded, le) zu einem ersten, hyperbolischen Druckanstieg. Die Moleküle sind mit der polaren Kopfgruppe an der Wasseroberfläche verankert und richten sich nach und nach auf, können aber aufgrund der völlig freien und ungerichteten Bewegung der Alkylketten weiterhin (sanft) komprimiert werden. Im Anschluß erreicht die Kurve über einen mehr oder weniger ausgeprägten Knickpunkt einen waagerechten Plateaubereich, der durch eine Gleichgewichtslage zwischen flüssig expandierter und flüssig kondensierter Phase (liquid condensed, lc) ähnlich dem Koexistenzbereich eines realen Gases und dessen kondensierter Phase gekennzeichnet ist. In der kondensierten Phase, deren Anteil im Plateau bei zunehmender Flächenverkleinerung nach und nach zunimmt, ordnen sich die Alkylketten senkrecht zur Wasseroberfläche und parallel zueinander an, wobei ihre Beweglichkeit zunehmend eingeschränkt wird. An einem weiteren Knickpunkt sind alle Alkylketten vollständig parallel und fast unbeweglich angeordnet, aber immer noch kompressibel. Eine geringfügige Flächenverkleinerung äußert sich jetzt in einem deutlich stärkeren Druckanstieg, der in einem sehr steilen Druckanstieg mündet. Hier liegt der festanaloge Zustand (solid, s)

vor und den Molekülen steht – dichtest gepackt – kein weiterer Platz mehr zur Verfügung. Verkleinert man trotzdem unvermindert die Fläche, kommt es zwangsläufig zu einem sogenannten Kollaps des Films (nicht eingezeichnet). Die Moleküle quetschen sich aus dem monomolekularen Film heraus und verlassen die festanaloge Anordnung, wobei sie sich unter Druckabfall einerseits aufschichten können oder in die Subphase abtauchen. Der Kollapsunkt stellt eine wichtige Meßgröße dar, da er Aussagen über die Filmstabilität und den Platzbedarf der Moleküle zuläßt. Die oben vorgestellte Kompressionsisotherme gilt als beispielhaft für den Verlauf einer Druck/Flächen-Isotherme amphiphiler Substanzen. Ob die Übergänge in der gezeigten Form oder überhaupt vorhanden sind, wird vor allen Dingen durch die Substanz selbst, die verwendete Subphase und die Temperatur bestimmt. Ergänzend



zu dem oben ausführlich vorgestellten Modell (Typ 1) werden zwei weitere Varianten diskutiert.³¹¹ So bleiben z.B. bei der Messung von Stearinsäure³¹² (Typ 2) die flüssig expandierte Phase und der Koexistenzbereich (Plateau) vollständig aus. Der Druckanstieg erfolgt steil aus der flüssig kondensierten Phase in die festanaloge Phase hinein, gefolgt von einem Kollaps. Auffallend anders verhalten sich Systeme des Typs 3: Hier erfolgt der Kollaps direkt aus der flüssig expandierten Phase heraus. Dieses Verhalten äußert

sich in dem zunächst gewohnten (teilweise steilen) Druckanstieg zu Beginn, der über einen typischen Knick in ein Plateau mündet, welches allerdings nicht zu enden scheint. Bei Sphingolipiden wird bei einem ähnlichen Kurvenverlaufe der Kollapsunkt definitionsgemäß mit Eintritt des Plateaus erreicht.³⁰³

Vergleicht man racemische mit enantiomerenreinen oder -angereicherten Verbindungen, kommt man zwangsläufig zur Fragestellung der chiralen Diskriminierung. Aus dem Verlauf der Isothermen enantiomerenreiner und racemischer Verbindungen allerdings eine eindeutige Zuordnung der Art der chiralen Diskriminierung zu treffen, erscheint schwierig und wird in

der Literatur kontrovers diskutiert.^{313,314,315} Eine vorherrschende Meinung ist die folgende: Verläuft die Isotherme des Racemats in einem Plateaubereich, der allgemein als Beginn der Bildung einer kristallinen Phase (flüssig kondensiert) angesehen werden kann, bei höheren Drücken als die des reinen Enantiomers, so geht man von einer homochiralen Diskriminierung aus.^{316,317} Die Wechselwirkung zwischen Enantiomeren gleicher Konfiguration ist hier bevorzugt im Vergleich zur antipodalen Wechselwirkung (effektive Interaktionsenergie E_{R-R} oder $E_{S-S} > E_{R-S}$). Im Umkehrschluß heißt das, daß für den Fall einer heterochiralen Diskriminierung die Wechselwirkung zwischen Enantiomeren gleicher Konfiguration untereinander benachteiligt ist (E_{R-R} oder $E_{S-S} < E_{R-S}$), die Isotherme der Enantiomere verläuft im Plateaubereich folglich bei höheren Drücken.³¹⁴

3.15.2 Druck/Flächen-Diagramme (Schubflächendiagramme)

Die Oberflächenaktivität regioisomerer Fluorhydroxycarbonsäuremethylester unterschiedlicher Kettenlängen mit ω -Fluorhydrineinheit³⁰⁷ und dihydroxylierter Octadecansäuremethylester mit vicinalen Dioleinheiten³⁰⁴ an unterschiedlichen Positionen der Kette wurde ausführlich untersucht. Die Veränderung der Kopfgruppenpolarität durch Variation der Substituenten in 2-, 3- und 4-Position des Octadecansäureethylestergerüsts könnte neuartige und interessante Effekte bezüglich der Oberflächenaktivität bewirken. Die Racemate und reinen Enantiomere des 2,3-Dihydroxyoctadecansäuremethylesters und die entsprechenden Ethylester waren bereits Gegenstand vorheriger Untersuchungen.³⁰⁴ Beginnend mit den 4-Fluor-2,3-dihydroxyoctadecansäureethylestern **44a**, ist die Auswahl der weiteren Substanzen durch die Synthesesequenz der Dihydroceramide vorgegeben.

Im Vordergrund steht dabei zunächst die Frage, in welcher Weise die Verbindungen generell oberflächenaktiv sind. Als weitere Aspekte kommen der Vergleich racemischer mit praktisch enantiomerenreinen Verbindungen und der durch das Fluoratom begründeten Diastereomere hinzu. Im einzelnen wurden daher Druck/Flächen-Diagramme folgender als Diastereomeren-gemische eingesetzter Verbindungen aufgenommen:

- Bishydroxylierte Carbonsäureester (\pm)-(2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und (\pm)-(2*S*,3*S*,4*S*)-**44a** (dr = 60:40), (2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und (2*S*,3*S*,4*S*)-**44a** (dr = 56:44, 86 % ee für (2*S*,3*S*,4*R*)-**44a**), (2*R*,3*R*,4*S*)-**44a** und (2*R*,3*R*,4*R*)-**44a** (dr = 76:24, 94 % ee für (2*R*,3*R*,4*S*)-**44a**),
- Cyclische Sulfite (\pm)-(4*S*,5*S*,6*R*)-**43a** und (\pm)-(4*S*,5*S*,6*S*)-**43a** (dr = 40:26::19:15), (4*S*,5*S*,6*R*)-**43a** und (4*S*,5*S*,6*S*)-**43a** (dr = 28:29::19:23, 86 % ee des als Edukt eingesetzten Diols (2*S*,3*S*,4*R*)-**44a**), (4*R*,5*R*,6*S*)-**43a** und (4*R*,5*R*,6*R*)-**43a** (dr = 33:29::20:18, 94 % ee des als Edukt eingesetzten Diols (2*R*,3*R*,4*S*)-**44a**),
- Cyclische Sulfate (\pm)-(4*S*,5*S*,6*R*)-**42a** und (\pm)-(4*S*,5*S*,6*S*)-**42a** (dr = 59:41), (4*S*,5*S*,6*R*)-**42a** und (4*S*,5*S*,6*S*)-**42a** (dr = 63:37, 86 % ee des zwei Stufen zuvor als Edukt eingesetzten Diols (2*S*,3*S*,4*R*)-**44a**), (4*R*,5*R*,6*S*)-**42a** und (4*R*,5*R*,6*R*)-**42a** (dr = 60:40, 94 % ee des zwei Stufen zuvor als Edukt eingesetzten Diols (2*S*,3*S*,4*R*)-**44a**),
- Azide (\pm)-(2*R*,3*S*,4*R*)-**38a** und (\pm)-(2*R*,3*S*,4*S*)-**38a** (dr = 64:36), (2*R*,3*S*,4*R*)-**38a** und (2*R*,3*S*,4*S*)-**38a** (dr = 62:38, jeweils ee > 98 %), (2*S*,3*R*,4*S*)-**38a** und (2*S*,3*R*,4*R*)-**38a** (dr = 62:38, jeweils ee > 98 %),

zusätzlich die diastereomerenrein vorliegenden

- Amide (\pm)-(2*R*,3*S*,4*R*)-**40a**, (\pm)-(2*R*,3*S*,4*S*)-**40a**, (2*R*,3*S*,4*R*)-**40a** (ee > 98 %), (2*R*,3*S*,4*S*)-**40a** (ee > 98 %), (2*S*,3*R*,4*S*)-**40a** (ee = 93 %) und (2*S*,3*R*,4*R*)-**40a** (ee > 98 %) und
- Dihydroceramide (\pm)-(2*S*,3*S*,4*R*)-**11a**, (\pm)-(2*S*,3*S*,4*S*)-**11a**, (2*S*,3*S*,4*R*)-**11a** (aus Amid (2*R*,3*S*,4*R*)-**40a** mit ee > 98 % synthetisiert), (2*S*,3*S*,4*S*)-**11a** (aus Amid (2*R*,3*S*,4*S*)-**40a** mit ee > 98 % ee synthetisiert), (2*R*,3*R*,4*S*)-**11a** (aus Amid (2*S*,3*R*,4*S*)-**40a** mit ee = 93 % synthetisiert) und (2*R*,3*R*,4*R*)-**11a** (aus Amid (2*S*,3*R*,4*R*)-**40a** mit ee > 98 % synthetisiert).

Um eine möglichst hohe Reproduzierbarkeit dieser ersten Untersuchungen zu gewährleisten, wurde jede Messung mindestens zweimal hintereinander durchgeführt. Die genauen Einwaagen und Bedingungen der Versuchsvorbereitung sind ausführlich im Anhang (vgl. Kap. 6.1, Seite 185) dokumentiert. Im Anschluß an jedes Diagramm werden die Meßergebnisse interpretiert.

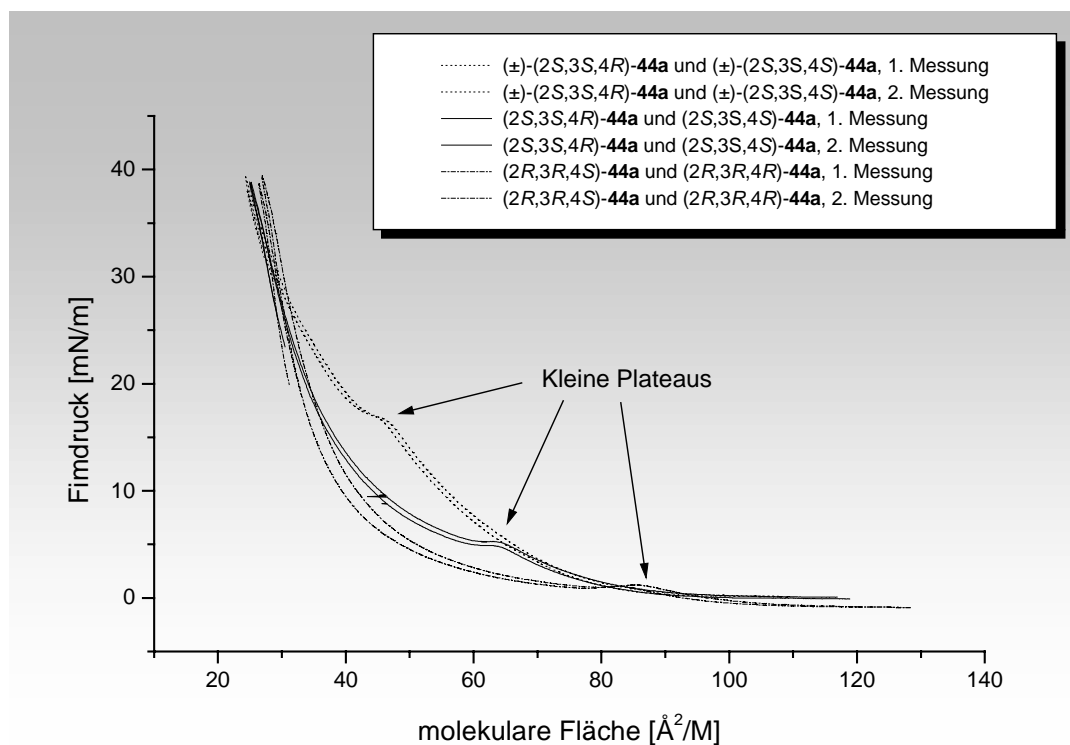


Diagramm 13 Druck/Flächen-Diagramme γ -fluorierter- α,β -dihydroxylierter Carbonsäureester

Die sehr gut reproduzierbaren Druck/Flächen-Diagramme der drei jeweils als Diastereomerenmischung eingesetzten Fluordiole (\pm)-(2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und (\pm)-(2*S*,3*S*,4*S*)-**44a**, (2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und (2*S*,3*S*,4*S*)-**44a** sowie (2*R*,3*R*,4*S*)-**44a** und (2*R*,3*R*,4*R*)-**44a** dokumentieren ein insgesamt typisches Oberflächenverhalten, das mit einem ausgiebigen hyperbolischen Anstieg (l_e-Phase) aus der gasanalogen Phase eingeleitet wird. Der durch einen unscharfen Knick (46 Å²/M, 16 mN/m) beginnende, auffällig gering ausgebildete und nicht waagrecht verlaufende Plateaubereich der racemischen Diole (\pm)-(2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und (\pm)-(2*S*,3*S*,4*S*)-**44a** mündet unscharf in einen recht steilen Druckanstieg (~41 Å²/M und ~18 mN/m). Hier geht bei einer Molekülfläche von 25 Å² und einem Druck von 38 mN die flüssig kondensierte Phase endgültig in die festanaloge Phase (s) über. Die Plateaus der enantiomerenangereicherten Diole werden dagegen bei merklich geringeren Druck/Flächen-Paaren beobachtet. Während die Diole (2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** bzw. (2*S*,3*S*,4*S*)-**44a** bei waagrecht Plateau gut ausgebildete Knickpunkte bei 64 Å²/M und 5 mN/m bzw. 60 Å²/M und 5 mN/m zeigen, kann für (2*R*,3*R*,4*S*)-**44a** und (2*R*,3*R*,4*R*)-**44a** nur der unscharfe Übergang der flüssig expandierten in die kondensierte Phase beobachtet werden (~87 Å²/M und ~2 mN/m). Die Kurven der beiden enantiomeren Diole verlaufen im Anschluß hyperbolisch und enden in dem bereits für das racemische Gemisch gefundenen festanalogem Bereich bei 25 Å²/M und

38 mN/m. Der steile, aber noch nicht senkrechte Druckanstieg der Isothermen erfolgt bei einer Fläche von etwa $25 \text{ \AA}^2/\text{M}$ und nähert sich dem theoretisch erwarteten Wert von $20 \text{ \AA}^2/\text{M}$ in guter Übereinstimmung an.

Das deutlich unterschiedliche Verhalten der racemische Diole (\pm) -(2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und (\pm) -(2*S*,3*S*,4*S*)-**44a** und der Enantiomere (2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und (2*S*,3*S*,4*S*)-**44a** sowie (2*R*,3*R*,4*S*)-**44a** und (2*R*,3*R*,4*R*)-**44a** geht auf eine chirale Diskriminierung zurück. Allerdings muß die Frage noch offenbleiben, ob es sich dabei um eine homochirale Diskriminierung ($E_{R-S} < E_{R-R}$ oder E_{S-S}) als Folge der molekularen Entmischung zu Konglomeraten oder um eine heterochirale Diskriminierung ($E_{R-S} > E_{R-R}$ oder E_{S-S}) als Folge der Mischbarkeit und bevorzugten Ausbildung racemischer Kristalle handelt. Unabhängig davon, welche Ursache verantwortlich ist, kann im vorliegenden Beispiel der bei gleichen Flächenwerten für Racemate höhere Druck mit einer besseren Wechselwirkung enantiomerenreiner Moleküle untereinander gedeutet werden. Es muß demnach mehr Kraft ($p \propto F$) aufgewendet werden, um die racemischen Moleküle auf die vorgegebene Fläche zu drängen als dies für die Enantiomere (2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und (2*S*,3*S*,4*S*)-**44a** bzw. (2*R*,3*R*,4*S*)-**44a** und (2*R*,3*R*,4*R*)-**44a** der Fall ist. Das unterschiedliche Verhalten der enantiomeren Diole untereinander (Gemisch aus (2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und (2*S*,3*S*,4*S*)-**44a** im Vergleich zu dem Gemisch aus (2*R*,3*R*,4*S*)-**44a** und (2*R*,3*R*,4*R*)-**44a**) sollte vorwiegend in dem deutlich unterschiedlichen Diastereomerenverhältnis (56:44 bzw. 76:24) begründet sein. Möglicherweise spielt auch der geringfügig unterschiedliche Enantiomerenüberschuß (86 % ee bzw. 94 % ee) eine Rolle.

Vergleicht man die Druck/Flächen-Diagramme der fluorierten Verbindungen (\pm) -(2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und (\pm) -(2*S*,3*S*,4*S*)-**44a** und (2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und (2*S*,3*S*,4*S*)-**44a** mit denen der unfluorierten und als Methylester vorliegenden Analoga,³⁰⁴ stellt man zunächst den gleichen Effekt fest, daß die Isotherme der racemischen Verbindung bei gleichen Flächenwerten (z.B. $40 \text{ \AA}^2/\text{M}$) permanent höhere Werte als die der enantiomerenangereicherten aufweist. Die Druckunterschiede in den Plateaus sind jedoch mit 5 mN/m für das unfluorierte Diol und 10 mN/m für die fluorierten Diole deutlich unterschiedlich. Während im unfluorierten Fall beide Verbindungen ein Plateau über ein Intervall von $20 \text{ \AA}^2/\text{M}$ ausbilden,³⁰⁴ zeigen die fluorhaltigen Verbindungen (\pm) -(2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und (\pm) -(2*S*,3*S*,4*S*)-**44a** bzw. (2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und (2*S*,3*S*,4*S*)-**44a** nicht scharf abgegrenzte, deutlich kleinere Plateauintervalle ($\sim 5 \text{ \AA}^2/\text{M}$ bzw. $\sim 4 \text{ \AA}^2/\text{M}$). Die Absolutwerte des ersten Knickpunktes sind für die racemische Verbindung noch ähnlich ($\sim 45 \text{ \AA}^2/\text{M}$), während sich die der enantiomerenangereicherten schon deutlich unterscheiden (unfluoriert: $\sim 48 \text{ \AA}^2/\text{M}$, fluoriert: $\sim 65 \text{ \AA}^2/\text{M}$). Ein weiterer

Vergleich der fluorierten racemischen Diole (\pm)-(2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und (\pm)-(2*S*,3*S*,4*S*)-**44a** mit deren unfluorierten Analoga (2,3-Dihydroxyoctadecansäureethylester)³⁰⁴ zeigt einen sehr ähnlichen Kurvenverlauf bis zu Flächenwerten von ca. 40 Å²/M. Während das unfluorierte Racemat an dieser Stelle bei einem Druck von 27 mN/m einen Plateaubereich mit Druckabfall ausbildet (Intervall: 14 Å²/M), um danach den Anstieg fortzuführen, besitzen (\pm)-(2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und (\pm)-(2*S*,3*S*,4*S*)-**44a** bei Flächenwerten von 45 Å²/M und einem deutlich geringeren Druck von 17 mN/m nur eine ausgesprochen kurzes Plateau. Der nach dem Plateau folgende Verlauf der lc-Phase mit einem Übergang in die festanaloge Phase ist praktisch identisch.

Im Rahmen des Vergleichs von (\pm)-(2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und (\pm)-(2*S*,3*S*,4*S*)-**44a** sowie (2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und (2*S*,3*S*,4*S*)-**44a** mit den unfluorierten 2,3-Dihydroxyoctadecansäuremethylestern liegen die Ursachen der unterschiedlichen Verhaltensweisen vermutlich einerseits in der Alkoholkomponente des Esters, andererseits sind sie aber auch auf Effekte des Fluorsubstituenten und seiner Wechselwirkungen mit Hydroxygruppen zurückzuführen, was der Vergleich von (\pm)-(2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und (\pm)-(2*S*,3*S*,4*S*)-**44a** zur 2,3-Dihydroxyoctadecansäureethylester bekräftigt. Ob und in welchem Maße diese Effekte eine Rolle spielen, kann im Rahmen dieser Messungen letztendlich nicht geklärt werden und muß zukünftigen Untersuchungen vorbehalten bleiben.

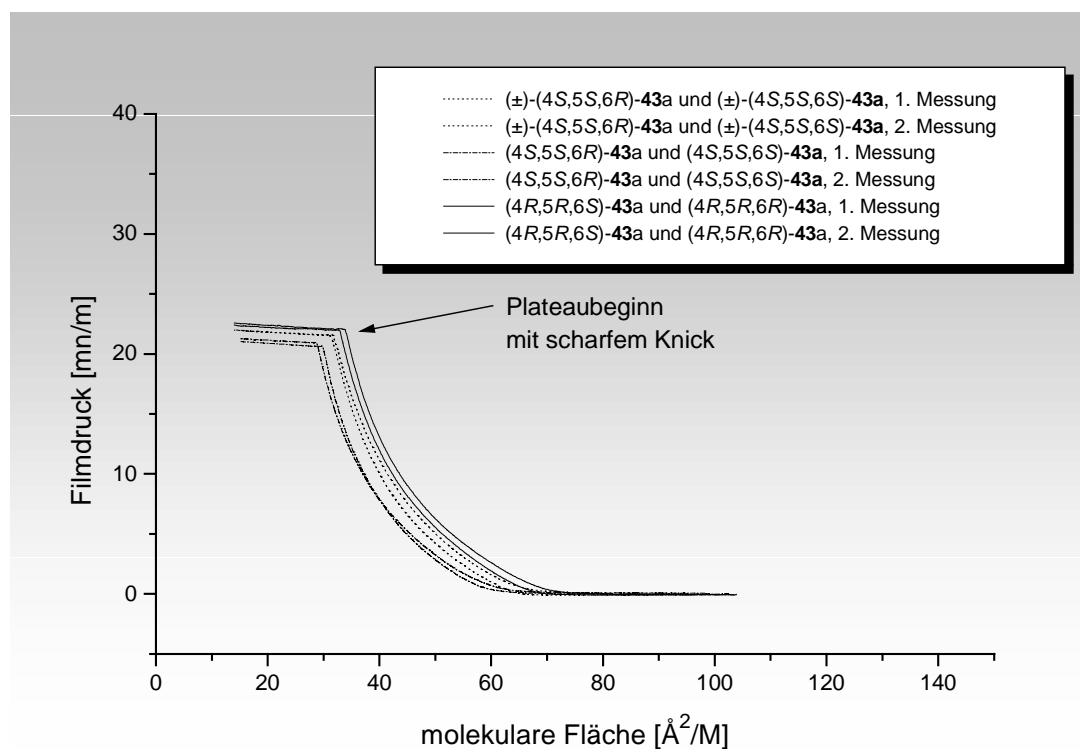


Diagramm 14 Druck/Flächen-Diagramme cyclischer Sulfite

Die drei unterschiedlichen, jeweils als Gemisch von vier Stereoisomeren eingesetzten cyclischen Sulfite (\pm) -(4*S*,5*S*,6*R*)-**43a** und (\pm) -(4*S*,5*S*,6*S*)-**43a**, (4*S*,5*S*,6*R*)-**43a** und (4*S*,5*S*,6*S*)-**43a** sowie (4*R*,5*R*,6*S*)-**43a** und (4*R*,5*R*,6*R*)-**43a** bilden zunächst einen stabilen Monofilm aus und weisen im Bereich der flüssig expandierten Phase den typischen Anfangsverlauf amphiphiler Substanzen auf. Während der erste hyperbolisch verlaufende Druckanstieg für die Gemische aus (\pm) -(4*S*,5*S*,6*R*)-**43a** und (\pm) -(4*S*,5*S*,6*S*)-**43a** (Racemat) sowie (4*R*,5*R*,6*S*)-**43a** und (4*R*,5*R*,6*R*)-**43a** bei annähernd identischen Flächenwerten von $72 \text{ \AA}^2/\text{M}$ erfolgt, beginnt die Druckerhöhung für das Diastereomergemisch aus (4*S*,5*S*,6*R*)-**43a** und (4*S*,5*S*,6*S*)-**43a** erst bei etwas kleineren Flächenwerten von $63 \text{ \AA}^2/\text{M}$. Über sehr ähnlich verlaufende Anstiege münden die Kurven jeweils über einen scharf definierten Knickpunkt ((\pm) -(4*S*,5*S*,6*R*)-**43a** und (\pm) -(4*S*,5*S*,6*S*)-**43a**: $31 \text{ \AA}^2/\text{M}$ und 21.5 mN/m , (4*R*,5*R*,6*S*)-**43a** und (4*R*,5*R*,6*R*)-**43a**: $33 \text{ \AA}^2/\text{M}$ und 22.5 mN/m , (4*S*,5*S*,6*R*)-**43a** und (4*S*,5*S*,6*S*)-**43a**: $28 \text{ \AA}^2/\text{M}$ und 19.5 mN/m) in ein Plateau, das auch noch bei Flächenwerten deutlich kleiner $20 \text{ \AA}^2/\text{M}$ Bestand hat. Daraus kann geschlossen werden, daß die Filme direkt aus der flüssig expandierten Phase kollabieren (Kurventyp 3). Dieses Verhalten ist wahrscheinlich auf die geringere Polarität und den zunehmenden sterischen Anspruch der Kopfgruppe zurückzuführen.

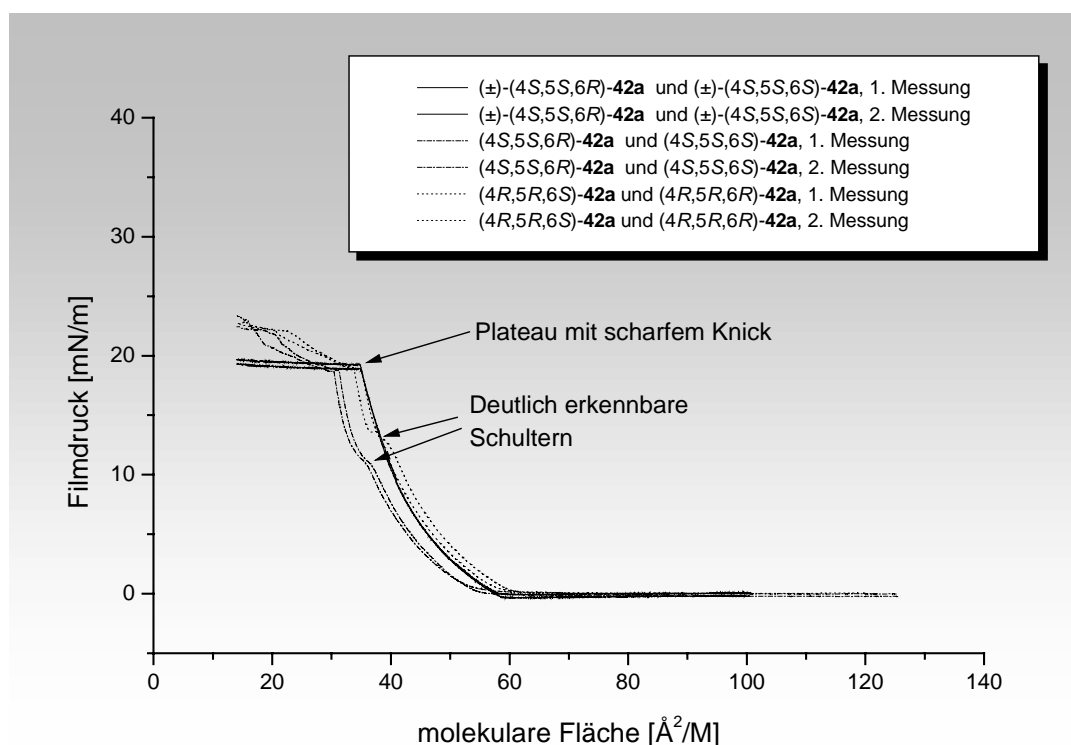


Diagramm 15 Druck/Flächen-Diagramme cyclischer Sulfate

Die sehr gut reproduzierbaren Druck/Flächen-Diagramme der drei jeweils als Diastereomerengemisch eingesetzten cyclischen Sulfate (\pm)-(4*S*,5*S*,6*R*)-**42a** und (\pm)-(4*S*,5*S*,6*S*)-**42a**, (4*S*,5*S*,6*R*)-**42a** und (4*S*,5*S*,6*S*)-**42a** sowie (4*R*,5*R*,6*S*)-**42a** und (4*R*,5*R*,6*R*)-**42a** sprechen eindeutig für die anfängliche Ausbildung eines monomolekularen Films. Die Isothermen gehen bei Flächenwerten von 58-60 Å²/M vom gasanalogen Zustand in die flüssig expandierte Phase über, was sich in einem typisch hyperbolischen Anstieg äußert. Während der Verlauf des racemischen Sulfatgemisches (\pm)-(4*S*,5*S*,6*R*)-**42a** und (\pm)-(4*S*,5*S*,6*S*)-**42a** jedoch am Punkt 25 Å²/M und 19 mN/m einen scharfen Knick erfährt, deuten sich bei den Enantiomeren unscharfe Knickpunkte und leichte Schultern an, die als partielle Plateaubildung interpretiert werden können. Bei (4*S*,5*S*,6*R*)-**42a** und (4*S*,5*S*,6*S*)-**42a** ist dieses Verhalten bei einer Fläche von 37 Å²/M und dem dazugehörigen Druck von 11 mN/m auszumachen, während für (4*R*,5*R*,6*S*)-**42a** und (4*R*,5*R*,6*R*)-**42a** ein Wertepaar von 40 Å²/M und 13 mN/m beobachtet wird. Danach erfahren aber auch die Enantiomere (4*S*,5*S*,6*R*)-**42a** und (4*S*,5*S*,6*S*)-**42a** bzw. (4*R*,5*R*,6*S*)-**42a** und (4*R*,5*R*,6*R*)-**42a** einen Knick ($p = 19$ mN/m), wobei sich die Isotherme allerdings nicht wie bei der racemischen Verbindung waagrecht als Plateau fortsetzt, sondern mit einem Winkel von ca. 135° zur Abzisse annähernd linear verläuft. Wie bei den cyclischen Sulfiten auch, kollabieren die Sulfate an dieser Stelle offenbar (deutliches Unterschreiten der Flächenwerte von 20 Å²/M). Die Enantiomere zeigen zunächst das typisch amphiphile Verhalten (Typ 1), kollabieren dann aber bald ähnlich den Sulfiten (Typ 3). Dieses auffällige Kurvenverhalten ist offenbar auf eine chirale Diskriminierung und nicht auf unterschiedliche Diastereomerenverhältnisse zurückzuführen, da die Diastereomerenverhältnisse praktisch identisch sind ($d_r = 59:41$, $d_r = 63:37$, $d_r = 60:40$). Damit wird auch klar, daß der unterschiedliche Verlauf (Ausbildung von Schultern) der jeweiligen Isothermen der enantiomeren Sulfatgemische ((4*S*,5*S*,6*R*)-**42a** und (4*S*,5*S*,6*S*)-**42a** im Vergleich zu (4*R*,5*R*,6*S*)-**42a** und (4*R*,5*R*,6*R*)-**42a**)) (vgl. Seite 106) in der Differenz des Enantiomerenüberschusses (86 % ee zu 94 % ee) begründet ist. Die Einführung eines zweiten Sauerstoffatoms im Vergleich zum cyclischen Sulfid hat neben dem sterischen Anspruch der Kopfgruppe sicherlich auch dessen Polarität erhöht, die allerdings bei weitem noch nicht ausreicht, um nachhaltig einen sehr stabilen, monomolekularen Film auszubilden. Der Film kollabiert direkt aus der flüssig expandierten Phase heraus bei vergleichsweise geringen Drücken (um 20 mN/m). Festzuhalten bleibt jedoch, daß durch das zweite Sauerstoffatom in jedem Fall das Einsetzen einer chiralen Diskriminierung bewirkt werden konnte.

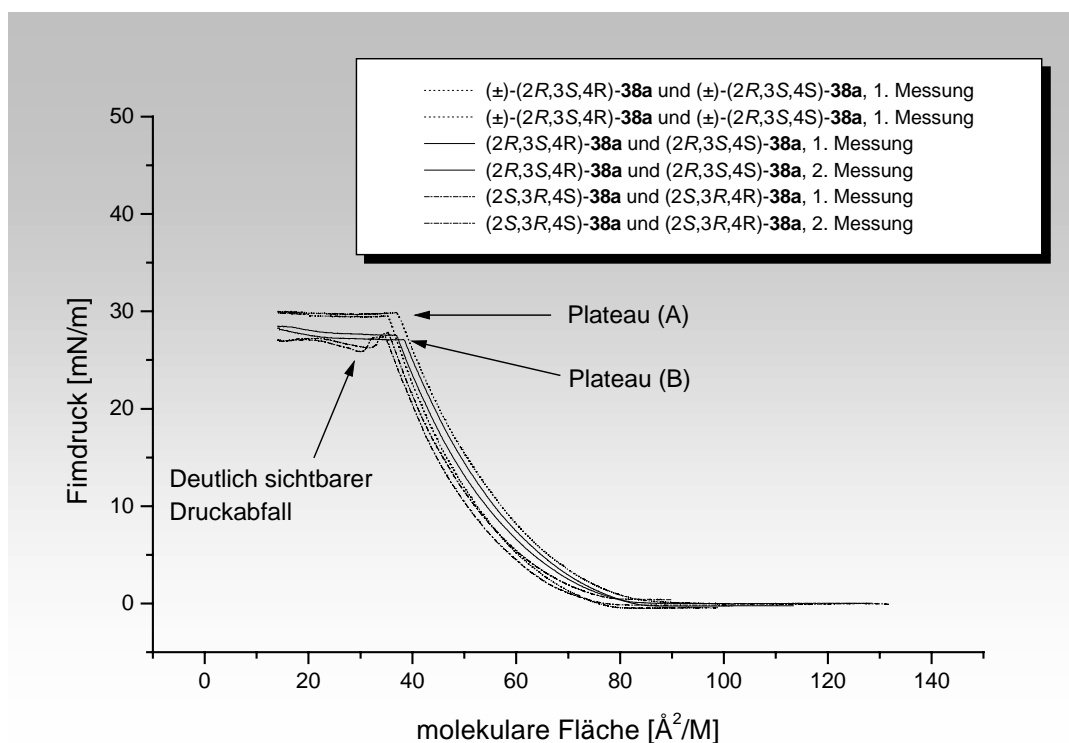


Diagramm 16 Druck/Flächen-Diagramme von 2-Azido-4-fluor-3-hydroxycarbonsäureestern

Die sehr gut reproduzierbaren Druck/Flächen-Diagramme der drei jeweils als Diastereomerenmisch eingesetzten Azide (\pm) -(2*R*,3*S*,4*R*)-**38a** und (\pm) -(2*R*,3*S*,4*S*)-**38a**, (2*R*,3*S*,4*R*)-**38a** und (2*R*,3*S*,4*S*)-**38a** sowie (2*S*,3*R*,4*S*)-**38a** und (2*S*,3*R*,4*R*)-**38a** zeigen die grundsätzliche Ausbildung eines monomolekularen Films. Alle Isothermen verlassen den gasanalogen Zustand bei Flächenwerten von 80-82 Å²/M und münden in einen hyperbolischen Anstieg, der sich über ein weites Intervall bis 42-44 Å²/M erstreckt. Im Anschluß erfolgt nach einem scharf definierten Knickpunkt der Übergang in ein Plateau, das weit in den Bereich von Flächenwerten kleiner 20 Å²/M hineinreicht. Auch hier kollabiert also der Film – wie das schon bei den Sulfiten und Sulfaten festgestellt wurde - direkt aus der flüssig expandierten Phase ohne Bildung einer flüssig kondensierten oder gar festanalogen Phase. Neben einer in geringem Umfang feststellbaren chiralen Diskriminierung und dem bisher nicht zu erklärenden Druckabfall (ein Meßfehler ist unwahrscheinlich, da der Kurvenverlauf reproduzierbar ist) im waagerechten Plateaubereich verlaufen die Isothermen der enantiomerenangereicherten Gemische aus (2*R*,3*S*,4*R*)-**38a** und (2*R*,3*S*,4*S*)-**38a** bzw. (2*S*,3*R*,4*S*)-**38a** und (2*S*,3*R*,4*R*)-**38a** im Rahmen der Meßgenauigkeiten praktisch gleichförmig und bestätigen damit indirekt den gleichhohen Enantiomerenüberschuß von > 98 % ee. Ein Einfluß der Diastereomerenüberschüsse auf die vorliegenden Ergebnisse ist aufgrund der großen Ähnlichkeit daher auszuschließen (dr = 64:36, dr = 62:38, dr = 62:38).

Mit Einführung der Hydroxyfunktion konnte im Vergleich zu den cyclischen Sulfaten eine Steigerung der Polarität erzielt werden, die sich in dem deutlich stabileren Film äußert, der erst bei Drücken knapp unter 30 mN/m kollabiert. Ferner sollte sich als Folge der Ringöffnung der sterische Anspruch der polaren Kopfgruppe geändert haben.

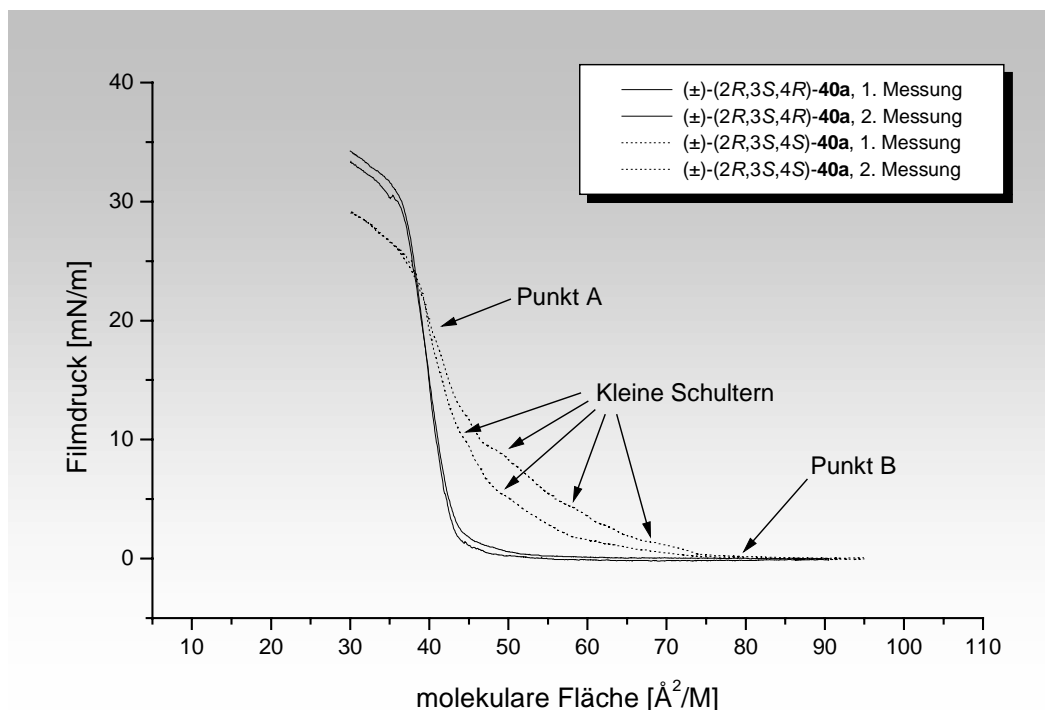


Diagramm 17 Druck/Flächen-Diagramme von racemischen, diastereomerenreinen 2-Amido-4-fluor-3-hydroxycarbonsäureestern

Die Druck/Flächen-Diagramme der racemischen, aber bezüglich des Fluoratoms diastereomerenreinen Amide (\pm) - $(2R,3S,4R)$ -**40a** und (\pm) - $(2R,3S,4S)$ -**40a** zeigen ein deutlich amphiphiles Verhalten in grundsätzlicher Übereinstimmung zu bekannten Sphingolipiden.³⁰³ Dem Übergang vom gasanalogen Zustand in die flüssig expandierten Phase schließt sich ein hyperbolischer bzw. recht steiler Kurvenverlauf an, der weich abknickend in ein waagerechtes oder leicht ansteigendes Plateau mündet.

Beim *anti,anti*-Isomer (\pm) - $(2R,3S,4R)$ -**40a** ist der Verlauf der Isothermen sehr gut reproduzierbar. Das Schub-Flächendiagramm verläuft bis zu einer Fläche von $50 \text{ \AA}^2/\text{M}$ praktisch parallel zur Abzisse ($p = 0$) unterhalb der Kurve von (\pm) - $(2R,3S,4S)$ -**40a**, erfährt einen zunächst leicht hyperbolischen Anstieg, der bei $44 \text{ \AA}^2/\text{M}$ in einen steilen Umschlag. Nach einem Wendepunkt bei $37.5 \text{ \AA}^2/\text{M}$ und 28 mN/m erfolgt über eine allmählich stärkeres Krümmungsverhalten der Übergang in einen linearen (Winkel zur x-Achse ca. 135°) Anstieg,

dessen Beginn ($36 \text{ \AA}^2/\text{M}$ und 30 mN/m) mit einem Kollaps des Film einhergeht, da unter anderem Flächenwerte kleiner $40 \text{ \AA}^2/\text{M}$ erreicht werden.

Überraschend anders ist der Kurvenverlauf beim *anti,syn*-Diastereomer (\pm)-(2*R*,3*S*,4*S*)-**40a**. Die Kurven aus zwei Messungen unterscheiden sich deutlich. Außerdem ist vom Punkt B bis zum Punkt A (vgl. Diagramm 17) der Anstieg des Druckes in der flüssig expandierten Phase steiler und weniger gleichförmig (kleine Schultern) als der des anderen Diastereomers. Der Raumbedarf des *anti,syn*-Diastereomers ist offenbar viel größer, was darauf hindeutet, daß es wahrscheinlich schlechter eine zick-zack-Konformation einnehmen kann als das *anti,anti*-Isomer. Im Punkt A ($41 \text{ \AA}^2/\text{M}$ und 18 mN/m) ändert sich die Krümmung der Kurve. Die Isotherme schneidet bei $38 \text{ \AA}^2/\text{M}$ und 23.5 mN/m die des anderen Diastereoisomers, knickt vorzeitig ab und geht bei einem Druck von 25 mN/m in einen linear ansteigenden Bereich über ($38 \text{ \AA}^2/\text{M}$). Das deutet ebenfalls auf weniger stabile Monoschichten des Diastereomers mit Fluor in *syn*-Stellung zur 3-Hydroxyfunktion hin.

Es bleibt also festzuhalten, daß die Stereochemie am Fluorzentrum einen großen Einfluß auf die Stabilität des monomolekularen Films ausübt.

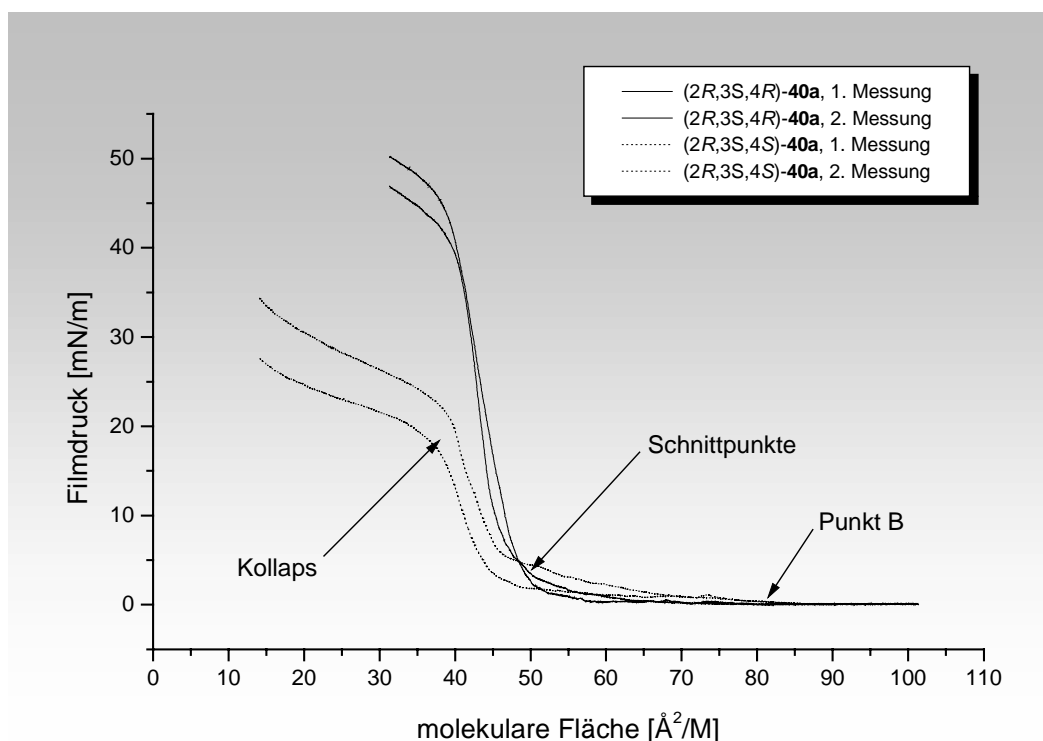


Diagramm 18 Druck/Flächen-Diagramme von praktisch enantio- und diastereomerenreinen 2-Amido-4-fluor-3-hydroxycarbonsäureestern

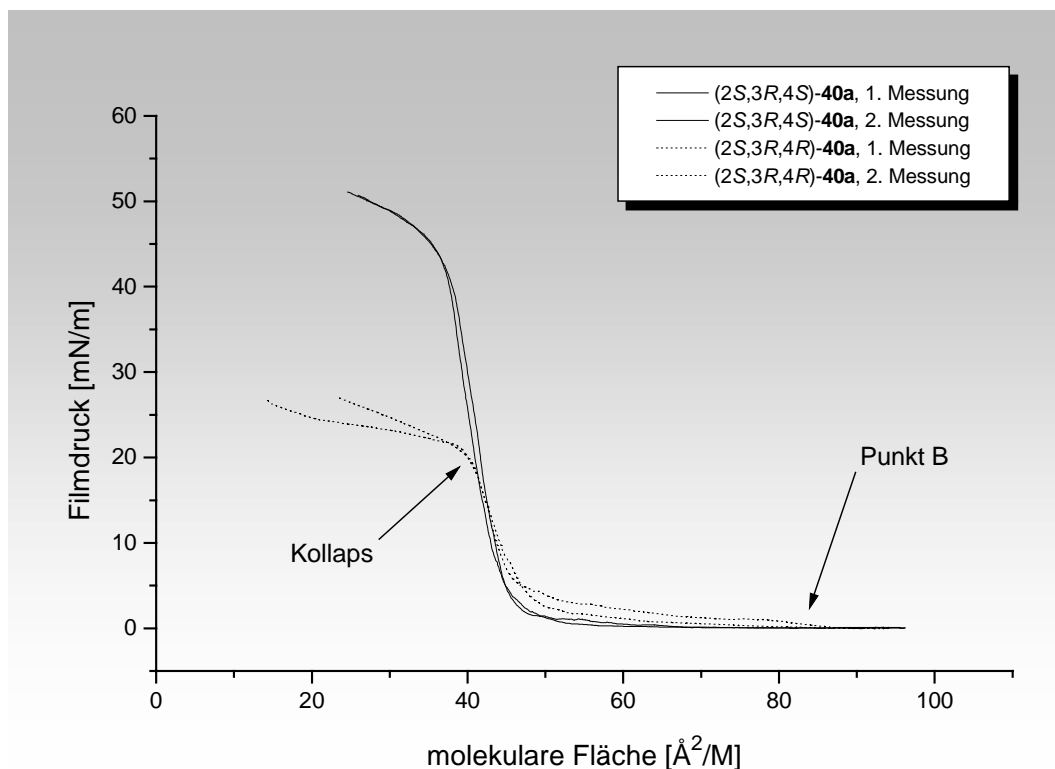


Diagramm 19 Druck/Flächen-Diagramme von praktisch enantio- und diastereomerenreinen 2-Amido-4-fluor-3-hydroxycarbonsäureestern

Die enantiomerenangereicherten und diastereomerenreinen Amide (*2S,3R,4S*)-**40a** (ee = 93 %) und (*2S,3R,4R*)-**40a** (ee > 98 %) sind wie erwartet ebenfalls oberflächenaktiv. Während das *anti,syn*-Isomer (*2S,3R,4R*)-**40a** bei Flächenwerten von 85 Å²/M erstmals die gasanaloge Phase verläßt, tritt dieser Vorgang für das andere Diastereomer (*2S,3R,4S*)-**40a** erst bei Flächen von ca. 60 Å²/M ein. Bis zum gemeinsamen Schnittpunkt bei etwa 44 Å²/M und 12 mN/m verläuft die Isotherme von (*2S,3R,4R*)-**40a** (bei recht unterschiedlichem Anstieg zweier Messungen) stets oberhalb der des anderen Diastereoisomers, nimmt danach einen typisch hyperbolischen Verlauf inklusive des Wendepunktes an und kollabiert bei einem Druck/Flächen-Paar von 21 mN/m und 39 Å²/M.

Die Kurve des *anti,anti*-Amids (*2S,3R,4S*)-**40a** steigt ähnlich dem Verhalten einer lankettigen Carbonsäure steil an, um bei vergleichsweise hohen Druckwerten von 42 mN/m den Übergang in die Linearität zu vollziehen (Kollaps bei 40 Å²/M). Wie schon bei den racemischen Diastereomeren (\pm)-(*2R,3S,4R*)-**40a** und (\pm)-(*2R,3S,4S*)-**40a** ist die Stabilität des Films eine Funktion der zur Verfügung stehenden Fläche, wobei der Wechsel in der Stabilität zugunsten der *anti,anti*-Verbindung (*2S,3R,4S*)-**40a** bei Flächenwerten von 50 Å²/M einsetzt.

Als Zwischenfazit kann festgehalten werden, daß bei kleinen Flächen die attraktiven Wechselwirkungen der *anti,syn*-Verbindungen untereinander deutlich größer sind als die der *anti,anti*-Isomere untereinander. Um (2*S*,3*R*,4*R*)-**40a** auf eine vorgegebenen Fläche zu drängen, benötigt man also weniger Kraft (geringerer Druck), weil die Moleküle untereinander besser wechselwirken und sich idealer auf der Oberfläche anordnen.

Das weiter oben abgebildete Diagramm 18, das die Schubflächendiagramme der beiden anderen Enantiomere (2*R*,3*S*,4*R*)-**40a** (ee > 98 %) und (2*R*,3*S*,4*S*)-**40a** (ee > 98 %) zeigt, weist erwartungsgemäß kaum Abweichungen vom Kurvenverlauf der Enantiomere auf und wird daher nicht eingehender diskutiert.

Ein Vergleich der racemischen mit den enantiomerenangereicherten Amiden gleicher Konfiguration (also (±)-(2*R*,3*S*,4*R*)-**40a** mit (2*R*,3*S*,4*R*)-**40a** oder (2*S*,3*R*,4*S*)-**40a** bzw. (±)-(2*R*,3*S*,4*S*)-**40a** mit (2*R*,3*S*,4*S*)-**40a** oder (2*S*,3*R*,4*R*)-**40a**) deutet auf eine chirale Diskriminierung bei der Bildung der Monoschichten hin. Während die Filme der racemischen Verbindungen bei Drücken von 30 mN/m ((±)-(2*R*,3*S*,4*R*)-**40a**) bzw. 25 mN/m ((±)-(2*R*,3*S*,4*S*)-**40a**) kollabieren, erfolgt dies bei den Enantiomeren des *anti,anti*-Diastereomers (2*R*,3*S*,4*R*)-**40a** oder (2*S*,3*R*,4*S*)-**40a** mit Werten von 42 mN/m deutlich höher, die der *anti,syn*-Isomere mit 21 mN/m leicht tiefer. Mit anderen Worten heißt das, daß enantiomerenreine Verbindungen untereinander entweder besser (im Falle der *anti,syn*-Isomere) oder deutlich schlechter wechselwirken (im Falle der *anti,anti*-Isomere) als die jeweiligen Racemate. Genau dieser Effekt kann mit Hilfe der ermittelten Schmelzpunkte untermauert werden (Schmp. (±)-(2*R*,3*S*,4*R*)-**40a** = 89-90 °C, (±)-(2*R*,3*S*,4*S*)-**40a** = 91-92 °C, (2*R*,3*S*,4*R*)-**40a** = 88-89 °C (schlechtere Wechselwirkung bedeutet tieferen Schmelzpunkt), (2*R*,3*S*,4*S*)-**40a** = 92-93 °C (bessere Wechselwirkung bedeutet höheren Schmelzpunkt).

Die Druck/Flächen-Diagramme der diastereomerenreinen racemischen Dihydroceramide (vgl. Diagramm 20 unten) (±)-(2*S*,3*S*,4*R*)-**11a** und (±)-(2*S*,3*S*,4*S*)-**11a** zeigen ebenfalls amphiphiles Verhalten. Das *anti,anti*-Isomer (±)-(2*S*,3*S*,4*R*)-**11a** verläßt den gasanalogen Zustand bei ca. 80 Å²/M und mündet in einen typisch hyperbolischen Anstieg. Innerhalb der flüssig expandierten Phase wird bei einer fast senkrecht verlaufenden Kurve der Wendepunkt bei einem Druck/Flächen-Wertepaar von 8 mN/m und 44 Å²/M beobachtet. Zu kleineren Flächen hin (Punkt A) laufen die Kurvenäste der 1. und 2. Messung aus bisher nicht geklärten Gründen leicht auseinander. Sukzessive und nicht scharf abgegrenzt, gehen beide Kurven in

eine Linearität über (Winkel zur Abzisse ca. 135°). Bei $40\text{--}42 \text{ \AA}^2/\text{M}$ und $12.5\text{--}14.5 \text{ mN/m}$ kollabiert der Film.

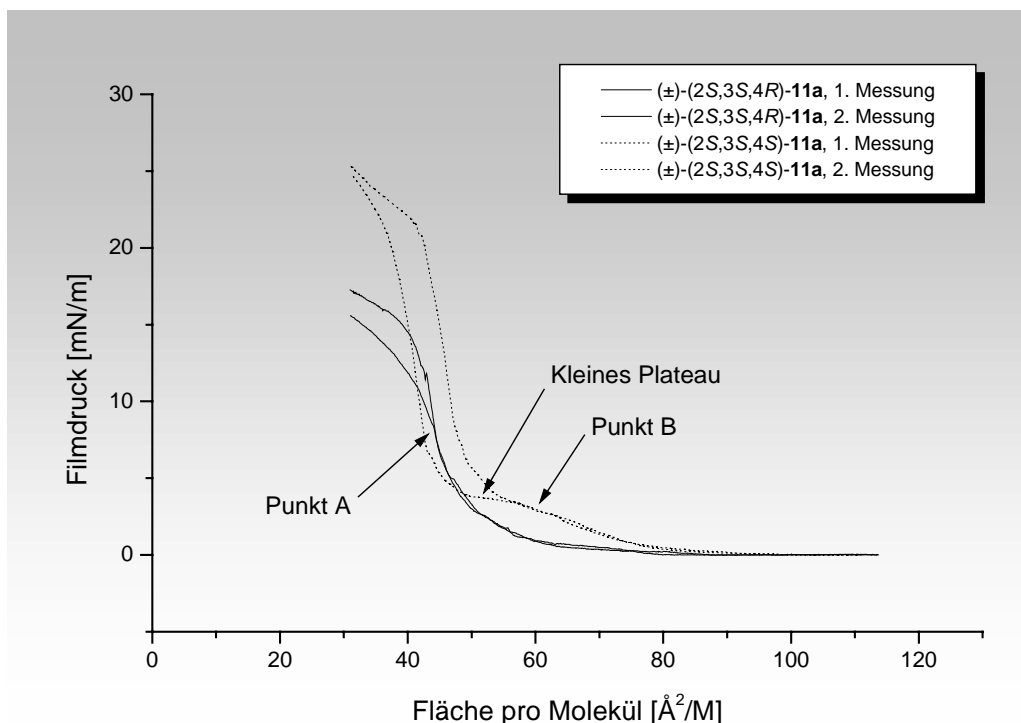


Diagramm 20 Druck/Flächen-Diagramme racemischer, diastereomerenreiner Dihydroceramide

Beim *anti,syn*-Isomer $(\pm)\text{-(}2S,3S,4S\text{)-11a}$ steigt der Druck erstmals ab Flächen von ca. $90 \text{ \AA}^2/\text{M}$ an. Nach einem zunächst fast linearen Anstieg beider Meßkurven bildet sich ausgehend von Punkt B (vgl. Diagramm 20) bei der einen Messung ein kleines Plateau aus, während die andere Isotherme ihren hyperbolischen Verlauf fortsetzt. Nach dem Plateau steigen beide Kurven parallel an und treffen sich bei einer Fläche von $35 \text{ \AA}^2/\text{M}$ und dem dazugehörigen Druck von 23 mN/m wieder. Für dieses eigentümliche Verhalten liegt derzeit noch keine Erklärung vor. Bei $41 \text{ \AA}^2/\text{M}$ und 22.5 mN/m bzw. $37 \text{ \AA}^2/\text{M}$ und 22 mN/m kollabieren die Filme. Gerade beim letzteren bleibt zu klären, ob ein Wert von $37 \text{ \AA}^2/\text{M}$ überhaupt realistisch ist, bedenkt man, daß die Moleküle eine Fläche von mindestens um $40 \text{ \AA}^2/\text{M}$ beanspruchen sollten. In der Regel liegen bei gleichen Flächenwerten stets höhere Drücke für die Moleküle der *anti,syn*-Verbindung $(\pm)\text{-(}2S,3S,4S\text{)-11a}$ vor, das heißt, sie wechselwirken schlechter untereinander (oder stoßen sich stärker ab). Folglich bildet $(\pm)\text{-(}2S,3S,4S\text{)-11a}$ auch den stabileren monomolekularen Film aus.

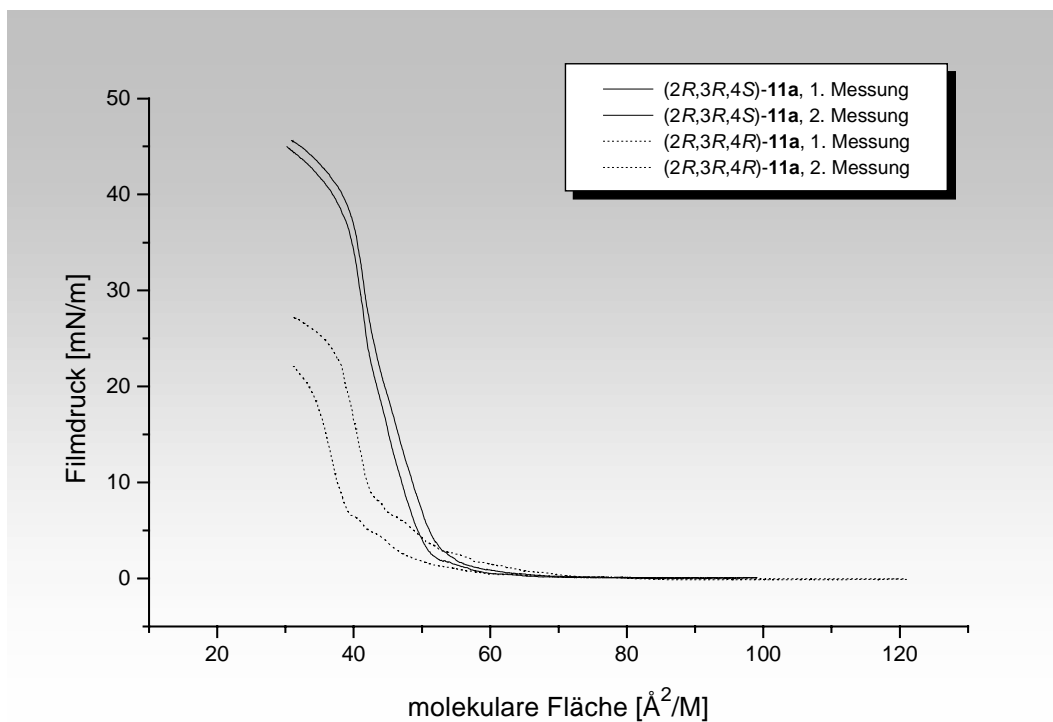


Diagramm 21 Druck/Flächen-Diagramme praktisch enantio- und diastereomerenreiner Dihydroceramide ((*2R,3R,4S*)-**11a**: ee = 93 %; (*2R,3R,4R*)-**11a**: ee > 98 %, de jeweils > 99 %)

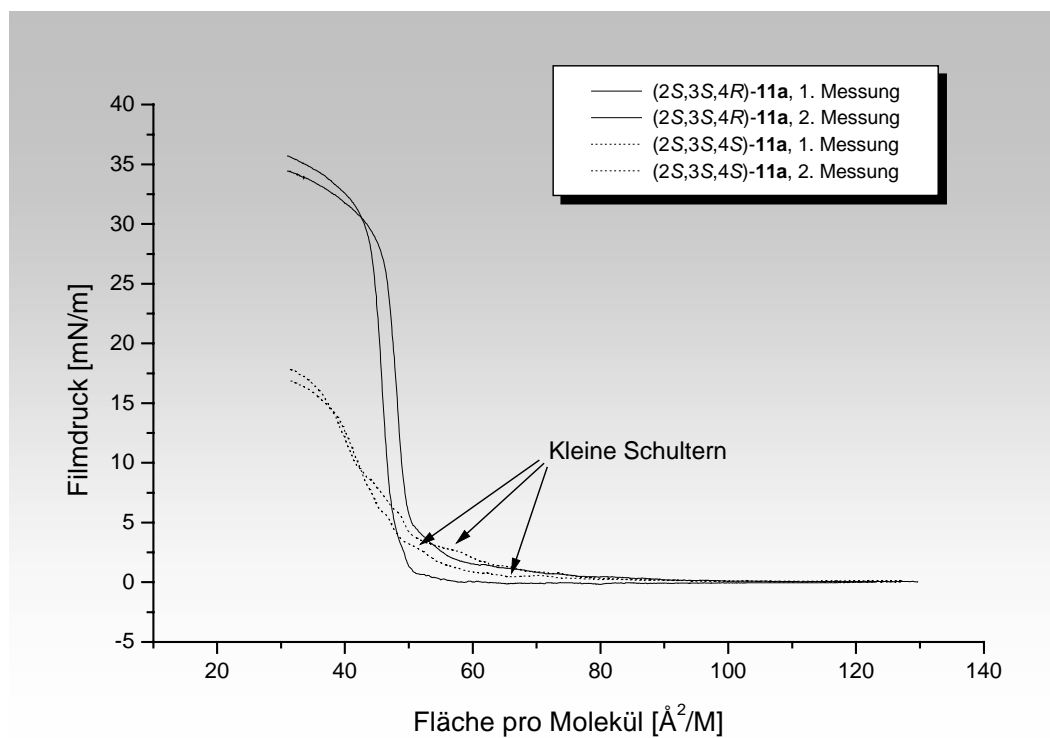


Diagramm 22 Druck/Flächen-Diagramme enantio- und diastereomerenreiner Dihydroceramide ((*2S,3S,4R*)-**11a**: ee > 98 %; (*2S,3S,4S*)-**11a**: ee > 98 % ee, de jeweils > 99 %)

Die Druck/Flächen-Diagramme der praktisch enantio- und diastereomerenreinen Dihydroceramide (2*S*,3*S*,4*R*)-**11a** und (2*S*,3*S*,4*S*)-**11a** sind wie ihre racemischen Pendanten oberflächenaktiv. Die hohen Druckwerte im Kollapsbereich sind für (2*S*,3*S*,4*R*)-**11a** und (2*R*,3*R*,4*S*)-**11a** leicht verständlich, bedenkt man, daß diese an C-2/C-3 *anti*-konfigurierten Verbindungen unfluoriert und hoch enantiomerenrein als Membranbestandteile in biologischen Systemen – wie schon in der Einleitung erwähnt – einem teilweise großen Lateraldruck (Erythrocytenmembran: ca. 30 mN/m)³⁰³ ausgesetzt sind.^{33,303}

Die Isotherme des *anti,syn*-Isomers (2*S*,3*S*,4*S*)-**11a** zeigt ein typisch hyperbolisches Ansteigen als Ausdruck der flüssig expandierten Phase, das bei etwa 70 Å²/M einsetzt. Der weitere Kurvenverlauf der geringfügig auseinander laufenden Isothermen wird durch kleine Schultern (vgl. Diagramm 22) gekennzeichnet und mündet über einen gemeinsamen Wendepunkt (42 Å²/M und 10 mN/m) in einen linearen Anstieg, der durch einen extrapolierten Kollaps- punkt bei 37 Å²/M und 17 mN/m beschrieben werden kann.

Das Druck/Flächen-Diagramm des *anti,anti*-Isomers (2*S*,3*S*,4*R*)-**11a** war nicht exakt reproduzierbar. So fällt bei der ersten Messung schon bei großen Flächenwerten von 100 Å²/M ein geringer, aber stetiger Druckanstieg auf, während die andere bis zu Flächenwerten von ca. 60 Å²/M absolut waagrecht verläuft. Beide Kurven steigen – leicht versetzt – steil an (ab ca. 50 Å²/M) und münden über eine ausgedehnte Hyperbel in einen annähernd linearen Anstieg. Die unterschiedlichen Kollaspunkte können zu Drücken von 30 mN/m (bei 45 Å²/M) bzw. 32 mN/m (bei 43 Å²/M) extrapoliert werden. Das Druck/Flächen-Diagramm der beiden anderen Enantiomere (2*R*,3*R*,4*S*)-**11a** und (2*R*,3*R*,4*R*)-**11a** (vgl. Diagramm 21, S. 114) belegt sehr schön, daß bei den Dihydroceramiden schon kleine Änderungen des Enantiomerenüberschusses (Absenkung von > 98 % ee auf 93 % ee) deutliche Auswirkungen auf den Kurvenverlauf haben können. Die Kurve des *anti,anti*-Isomers (2*R*,3*R*,4*S*)-**11a** verläuft im Vergleich zu der von (2*S*,3*S*,4*R*)-**11a** zwar weniger steil, allerdings werden überraschenderweise höhere Druckwerte erreicht, bevor der Film kollabiert (38 mN/m im Vergleich zu 32 mN/m). Beim *anti,syn*-Isomer (2*R*,3*R*,4*R*)-**11a** (im Vergleich zu (2*S*,3*S*,4*S*)-**11a**) fällt neben der schlechteren Reproduzierbarkeit ein bei höheren Drücken erfolgender Kollaps auf.

Vergleicht man nun wiederum die Isothermen der praktisch enantiomerenreinen Verbindungen ((2*R*,3*R*,4*S*)-**11a**, (2*R*,3*R*,4*R*)-**11a**, (2*S*,3*S*,4*R*)-**11a**, (2*S*,3*S*,4*S*)-**11a**) mit denen der racemischen ((±)-(2*S*,3*S*,4*R*)-**11a**, (±)-(2*S*,3*S*,4*S*)-**11a**) Produkte, fallen deutliche Unterschiede auf. So kollabiert im Falle der racemischen Verbindungen der Film des

anti,anti-Isomers (\pm)-(2*S*,3*S*,4*R*)-**11a** bei einem Druck von ca. 13.5 mN/m und damit um 9 mN/m erniedrigt im Vergleich zum entsprechenden *anti,syn*-Produkt (\pm)-(2*S*,3*S*,4*S*)-**11a**, während bei den enantiomerenangereicherten Dihydroceramiden genau umgekehrt das *anti,anti*-Isomer (2*S*,3*S*,4*R*)-**11a** einen Kollapsdruck von ca. 31 mN/m aufweist, der damit um 14 mN/m erhöht im Vergleich zum *anti,syn*-Produkt (2*S*,3*S*,4*S*)-**11a** erfolgt. Ein Anstieg des Enantiomerenüberschusses bewirkt demnach eine Erhöhung des absoluten Kollapsfilmdrucks (Racemate: max. 22 mN/m, Enantiomere: max. 31 mN/m), der mit einem Wechsel der Konfiguration der Fluorhydrineinheit von *syn* auf *anti* verbunden ist.

3.15.3 Gesamtergebnisse

Die vorliegenden Druck/Flächen-Diagramme von in 4-Position fluorierten 2,3-Dihydroxy-octadecansäureethylestern (\pm)-(2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und (\pm)-(2*S*,3*S*,4*S*)-**44a**, (2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und (2*S*,3*S*,4*S*)-**44a**, (2*R*,3*R*,4*S*)-**44a** und (2*R*,3*R*,4*R*)-**44a**, daraus abgeleiteter cyclischer Sulfite (\pm)-(4*S*,5*S*,6*R*)-**43a** und (\pm)-(4*S*,5*S*,6*S*)-**43a**, (4*S*,5*S*,6*R*)-**43a** und (4*S*,5*S*,6*S*)-**43a**, (4*R*,5*R*,6*S*)-**43a** und (4*R*,5*R*,6*R*)-**43a**, cyclischer Sulfate (\pm)-(4*S*,5*S*,6*R*)-**42a** und (\pm)-(4*S*,5*S*,6*S*)-**42a**, (4*S*,5*S*,6*R*)-**42a** und (4*S*,5*S*,6*S*)-**42a**, (4*R*,5*R*,6*S*)-**42a** und (4*R*,5*R*,6*R*)-**42a**, Azide (\pm)-(2*R*,3*S*,4*R*)-**38a** und (\pm)-(2*R*,3*S*,4*S*)-**38a**, (2*R*,3*S*,4*R*)-**38a** und (2*R*,3*S*,4*S*)-**38a**, (2*S*,3*R*,4*S*)-**38a** und (2*S*,3*R*,4*R*)-**38a**, Amide (\pm)-(2*R*,3*S*,4*R*)-**40a**, (\pm)-(2*R*,3*S*,4*S*)-**40a**, (2*R*,3*S*,4*R*)-**40a**, (2*R*,3*S*,4*S*)-**40a**, (2*S*,3*R*,4*S*)-**40a**, (2*S*,3*R*,4*R*)-**40a** und Dihydroceramide (\pm)-(2*S*,3*S*,4*R*)-**11a**, (\pm)-(2*S*,3*S*,4*S*)-**11a**, (2*S*,3*S*,4*R*)-**11a**, (2*S*,3*S*,4*S*)-**11a**, (2*R*,3*R*,4*S*)-**11a** und (2*R*,3*R*,4*R*)-**11a** haben gezeigt, daß alle untersuchten Verbindungen grundsätzlich oberflächenaktiv sind. Während die Diole als einzige Verbindungen nur bedingt das typisch amphiphile Verhalten unter Ausbildung von verschiedenen Phasen und Übergangszuständen zeigten, konnte bei den Sulfiten, Sulfaten und Aziden ein Oberflächenverhalten beobachtet werden, das durch einen Kurvenverlauf nach Typ 3^{xii} beschrieben werden kann. Die Amide und Dihydroceramide weisen den für Sphingolipidstrukturen charakteristischen Verlauf auf,³⁰³ der wahrscheinlich eine Mischung aus Kurventyp 2 und 3 darstellt. Das Druck/Flächen-Diagramm von *N*-Stearoyl-Sphingosin beispielsweise zeigt zunächst einen waagerechten Verlauf, der recht abrupt in einen steilen Anstieg umschlägt (Vergleich zu Typ 2), am Kollapspunkt jedoch setzt

^{xii} der Filmkollaps erfolgt direkt aus der flüssig expandierten Phase durch einen Übergang in ein Plateau

eine Krümmung mit einem Übergang in einen linearen, nicht waagerechten Anstieg ein (Vergleich zu Typ 3).³⁰³

Eine Abstufung in der Stabilität des jeweiligen monomolekularen Films kann über die Drücke am Kollaspunkt erfolgen. So erzielten die Diole **44a** mit Drücken bis mindestens 40 mN/m deutlich höhere Maximalwerte als die Sulfit **43a** und Sulfate **42a** (um 20 mN/m) oder Azide (knapp unter 30 mN/m). Die Amide bzw. Dihydroceramide lagen mit Maxima von 40 mN/m bzw. 31 mN/m im oberen Bereich. Die beobachteten Filmstabilitäten korrelieren gut mit einer abgestuften Polarität der Kopfgruppe, mit der die Substanzen zunächst an der Wasseroberfläche verankert sind. Vom (relativ unpolaren) Sulfit/Sulfat über das Azidohydrin (eine Hydroxyfunktion) bis zum Diol steigen die Werte von 20 mN/m (Sulfit/Sulfat) über 30 mN/m (Azid) bis auf mindestens 40 mN/m (Diol) an. Bei den Amidien wird zwar mit der C(O)NHR-Gruppe ein polarer Bestandteil in das Molekül eingeführt (bei den natürlichen Dihydroceramiden sogar zusätzlich noch eine zweite OH-Gruppe), doch müssen auch der unpolare Einfluß der zweiten Alkylkette und die daraus resultierenden zusätzlichen Freiheitsgrade berücksichtigt werden.

Während für die Verbindungen mit einer einzigen Alkylkette die ermittelten Druckwerte fast unabhängig von eingesetzten Diastereo- und nur geringfügig abhängig von Enantiomerenverhältnissen waren, spielten diese gerade bei den Amidien und Dihydroceramiden eine dominierende Rolle. Auf der Amidstufe wurden für die praktisch enantiomerenreinen *anti,anti*-Isomere (z.B. (2*R*,3*S*,4*R*)-**40a**) im Vergleich zum Racemat ((±)-(2*R*,3*S*,4*R*)-**40a**) höhere Drücke ermittelt, während für die *anti,syn*-Verbindungen der genau umgekehrte Fall vorlag. Allerdings wiesen die *anti,anti*-Produkte unabhängig vom Enantiomerenüberschuß an C-2/C-3 einen höheren Druck als ihre *anti,syn*-Pendants auf. Für die racemischen Dihydroceramide wurden Maximalwerte von 13 mN/m (*anti,anti*-Isomer (±)-(2*S*,3*S*,4*R*)-**11a**) bzw. 22 mN/m (*anti,syn*-Isomer (±)-(2*S*,3*S*,4*S*)-**11a**) beobachtet. Die der enantiomerenangereicherten lagen entweder deutlich darüber (31 mN/m, z.B. *anti,anti*-Isomer (2*R*,3*R*,4*S*)-**11a**) oder leicht darunter (17 mN/m, z.B. *anti,syn*-Isomer (2*R*,3*R*,4*R*)-**11a**).

Bei vielen Messungen an Dihydroceramiden und deren Estervorstufen fällt eine mehr oder weniger gute Reproduzierbarkeit der Meßwerte auf, die nicht auf gängige Fehlerquellen (falsche Einwaage oder falscher Anfangsdruck, Fehler beim Spreitvorgang usw.) zurückzuführen sind. Auffällig ist, daß diese Beobachtung gerade bei den Molekülen gemacht wird, die eine zweite Alkylkette tragen. Das Vorhandensein einer zweiten Alkylkette erhöht die Anzahl der Freiheitsgrade nachhaltig. Möglicherweise spielen verschiedenartige

Ordnungsphänome an der Oberfläche während der Kompression eine Rolle, die bisher allerdings nicht erklärt werden können.

An den enantiomerenangereicherten Dihydroceramiden (*2R,3R,4S*)-**11a** und (*2S,3S,4R*)-**11a** läßt sich anschaulich erläutern, daß eine Änderung des Enantiomerenüberschusses großen Einfluß auf die Kurvenform und den Filmkollapsdruck haben kann. Eine Verringerung des Enantiomerenüberschusses von > 98 % im Fall von (*2S,3S,4R*)-**11a** auf 93 % ee bei (*2R,3R,4S*)-**11a** bewirkt neben der überraschenden Erhöhung des Maximaldrucks von 32 mN/m auf 38 mN/m einen weniger steilen Gesamtkurvenverlauf. Bei anderen Substraten, wie z.B. den Diolen **44a**, treten veränderte Plateaulagen auf.

4 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde eine Synthesesequenz entwickelt, die in 4-Position monofluorierte Dihydroceramide sowohl in racemischer als auch in enantiomerenreiner Form zugänglich macht (vgl. Abb. 48). Die lineare, elfstufige und überwiegend durch sehr hohe Ausbeuten gekennzeichnete Synthese ist der erste Zugang zu in 4-Position fluorierten Dihydroceramiden. Dabei konnte die im Naturstoff vorliegende *erythro*-Konfiguration an den Kohlenstoffzentren an C-2 und C-3 genauso erfolgreich realisiert werden wie die Kontrolle der absoluten Stereochemie an allen drei Stereozentren. Mit ausnahmslos hoher Enantiomerenreinheit (> 98 % ee) wurden nicht nur die Naturstoffanaloga (*2S,3S,4R*)-**11a** und (*2S,3S,4S*)-**11a** selbst, sondern auch deren Enantiomere (*2R,3R,4S*)-**11a** und (*2R,3R,4R*)-**11a** jeweils diastereomerenrein dargestellt.

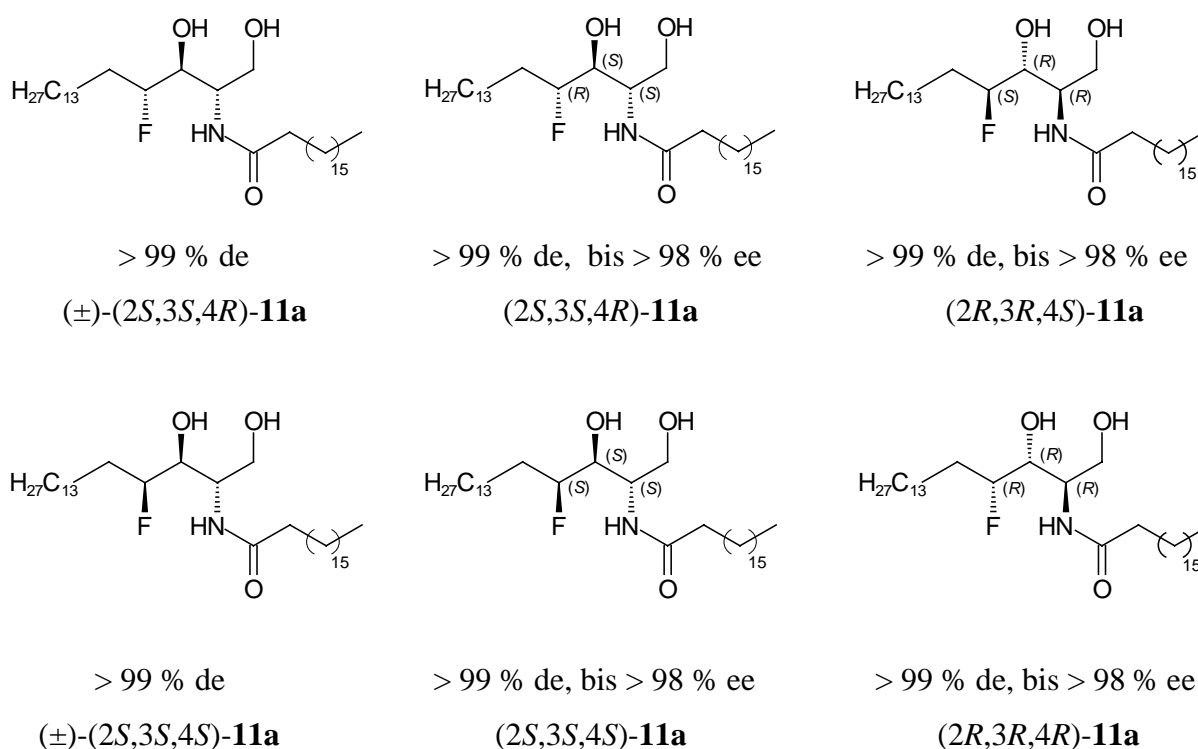
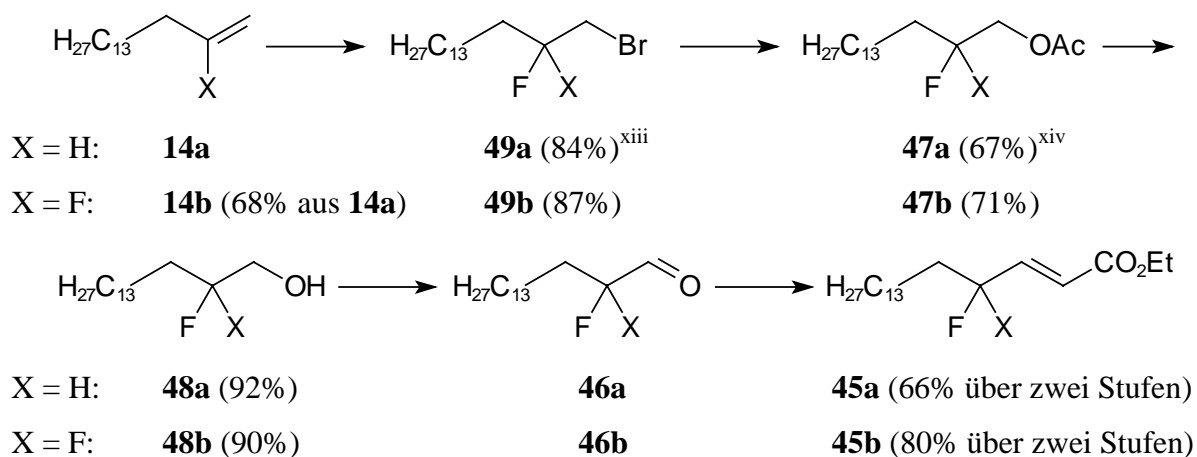


Abb. 48 Synthetisierte diastereomeren- und enantiomerenreine fluorierte Dihydroceramide

Im Anschluß an die Synthese durchgeführte Oberflächenmessungen an der Luft/Wasser-Grenzfläche (LANGMUIR-Waage mit WILHELMY-Meßsystem) belegten das amphiphile Verhalten der oben abgebildeten Zielmoleküle und zahlreicher Vorstufen. Vergleiche zwischen den Diastereomeren (z.B. (*2S,3S,4R*)-**11a** mit (*2S,3S,4S*)-**11a**) sowie racemischer

mit praktisch enantiomerenreinen Verbindungen zeigten teilweise ein deutlich unterschiedliches Oberflächenverhalten.

Die angewandte Syntheseroute beinhaltet die folgenden Schritte: Ausgehend von Hexadec-1-en (**14a**) bzw. 2-Fluorhexadec-1-en (**14b**), das in zwei Stufen durch Bromfluorierung und nachfolgender Dehydrobromierung aus **14a** in 68%iger Ausbeute zugänglich war, wurden die 1-Brom-2-fluoralkane **49a** (als 92:8 Regioisomerenmischung mit **53a**) bzw. **49b** in sehr guten Ausbeuten erhalten (84 % bzw. 87 %). Der sich anschließende Brom-Acetataustausch zu den 1-Acetoxy-2-fluoralkanen **47a** (als 98:2 Regioisomerenmischung mit **55a**) bzw. **47b** verlief mit 67 % bzw. 71 % Ausbeute.



Mit deutlich besseren Ausbeuten von 92 % bzw. 90 % lieferte die alkalische Hydrolyse von **47a** und **47b** die Fluorhydrine **48a** bzw. **48b**. Die nachfolgende SWERN-Oxidation zu den α -Fluoraldehyden **46a** und **46b** lieferte dank einer im Vergleich zu früheren Arbeiten¹²⁰ deutlich verbesserten Reaktionsdurchführung bei vollständigem Umsatz Rohprodukt- ausbeuten nahe 100 %. α -Fluoraldehyde lassen sich wegen ihrer Instabilität chromatographisch nicht reinigen. Sie lagern in einer Gleichgewichtsreaktion leicht ein Wassermolekül an und liegen zumindest teilweise als Hydrat vor. Während der monofluorierte Aldehyd **46a** im Gleichgewicht überwiegt, liegt der α,α -Difluoraldehyd **46b** praktisch vollständig als geminales Diol **56b** vor. An dieser Verbindung wurde ein unseres Wissens in der Literatur bisher nicht beschriebener Effekt beobachtet. Im ¹⁹F-NMR-Spektrum

^{xiii} als 92:8-Regioisomerenmischung mit **53a** isoliert

^{xiv} als 98:2-Regioisomerenmischung mit **55a** isoliert

sind die beiden Fluoratome der geminalen CF₂-Einheit unter den Aufnahmebedingungen diastereotop und damit unterscheidbar.

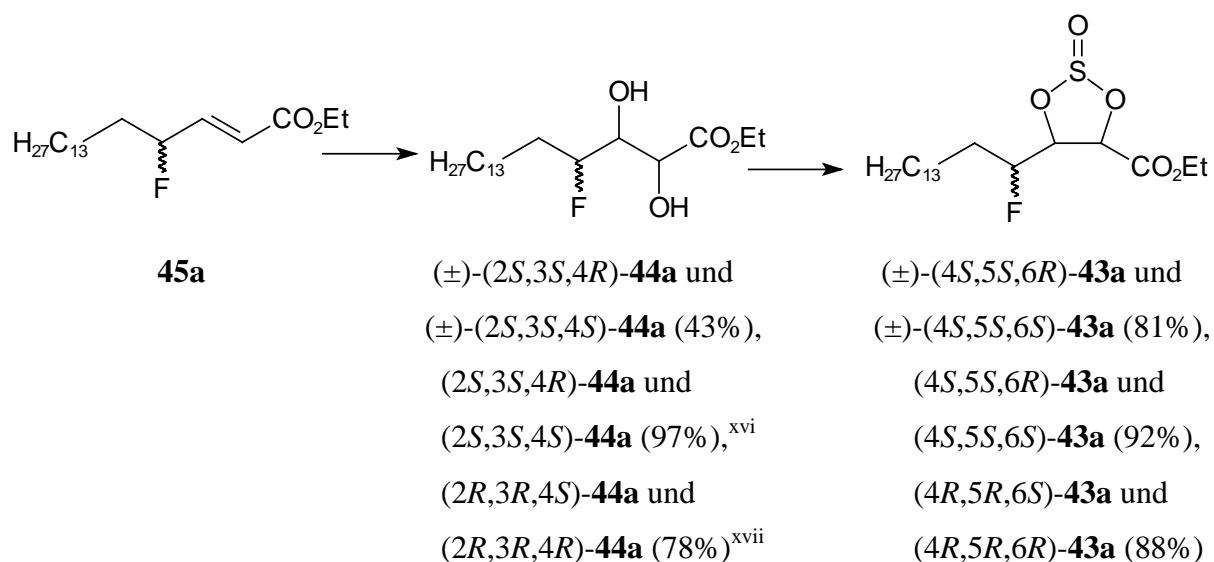
Beide α -Fluoraldehyde können als Rohprodukte sofort nach ihrer Synthese mit Triethylphosphoniumacetat in einer HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion umgesetzt werden und liefern praktisch ausschließlich^{xv} die *trans*-konfigurierten α,β -ungesättigten Carbonsäureester **45a** und **45b**, die ausgehend von den β -Fluorhydrinen **48a** und **48b** in 66 %iger bzw. 80 %iger Ausbeute über zwei Stufen isoliert wurden.

Die folgende Bishydroxylierung der Doppelbindung spielte für den weiteren Verlauf der Synthese in zweierlei Hinsicht eine entscheidende Rolle. So konnte der α,α -Difluoraldehyd **46b** unter verschiedenen Versuchsbedingungen nicht zum gewünschten Diol **44b** funktionalisiert werden, so daß die geplante Syntheseroute zum 4,4-Difluor-2-(stearoylamido)octadecan-1,3-diol (**11b**) nicht fortgeführt werden konnte. Die monofluorierte Verbindung **46a** wurde dagegen erfolgreich sowohl mit KMnO₄ (43 % Ausbeute) zu den racemischen γ -Fluor- α,β -dihydroxylierten Carbonsäureestern (\pm)-(2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und (\pm)-(2*S*,3*S*,4*S*)-**44a**, als auch enantioselektiv unter SHARPLESS Bedingungen zu den Diolen (2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und (2*S*,3*S*,4*S*)-**44a** (97 %, umsatzbezogen, AD-Mix β) sowie (2*R*,3*R*,4*S*)-**44a** und (2*R*,3*R*,4*R*)-**44a** (78 %, umsatzbezogen, AD-Mix α) umgesetzt. Im racemischen wie auch im enantioselektiven Schritt fielen die Diole jeweils als Diastereomeregemische an, die selbst oder in derivatisierter Form chromatographisch nicht zu trennen waren. Die Bishydroxylierung verlief im vollständigen Einklang mit bekannten Modellen (z.B. nach KISHI) für in allylischer Position funktionalisierte Olefine bevorzugt zu den Produkten mit *anti*-ständiger Fluorhydrineinheit, wobei die Diastereomerenverhältnisse zwischen 56:44 und 75:25 schwankten, in der Regel um 60:40 lagen. Eine nach zahlreichen Fehlversuchen erfolgreiche Derivatisierung der Diole (\pm)-(2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und (\pm)-(2*S*,3*S*,4*S*)-**44a** bzw. (2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und (2*S*,3*S*,4*S*)-**44a** zu den entsprechenden Acetoniden (\pm)-(4*S*,5*S*,6*R*)-**115** und (\pm)-(4*S*,5*S*,6*S*)-**115** bzw. (4*S*,5*S*,6*R*)-**114** und (4*S*,5*S*,6*S*)-**114** (Dimethoxypropan als Reagenz und Lösungsmittel und katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure) führte bei Versuchen zur gaschromatographischen Bestimmung des Enantiomerenüberschusses allerdings nicht zur Trennung der Enantiomere.

^{xv} lt. ¹H-NMR-kein *cis*-Produkt detektierbar

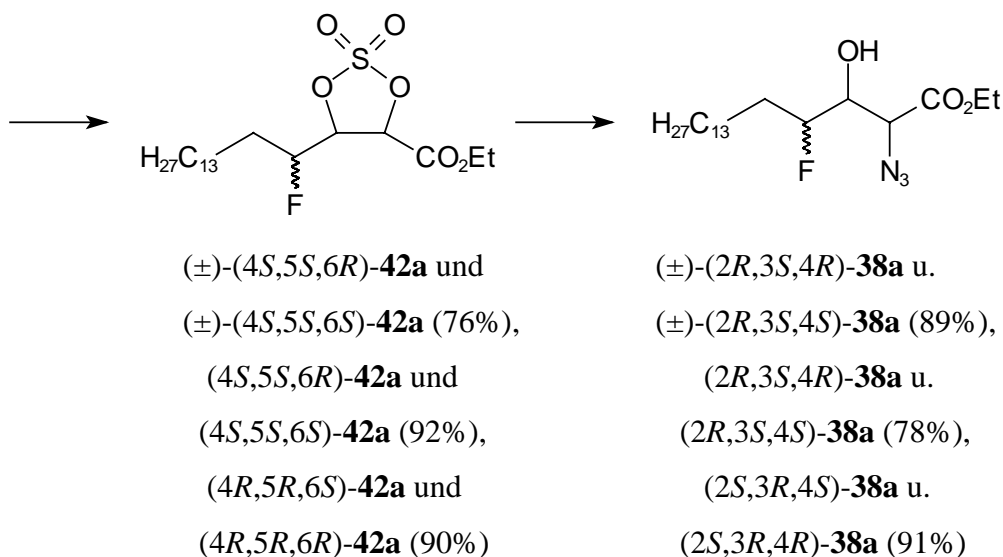
Während die Enantiomerenüberschüsse der *syn,anti*-Isomere (2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und (2*R*,3*R*,4*S*)-**44a** dann erfolgreich mit Hilfe von Shift-Experimenten ([Eu(hfc)₃], [Pr(hfc)₃]) ¹⁹F-NMR-spektroskopisch jeweils maximal zu 98 % und mehr bestimmt wurden, konnten die der jeweiligen *syn,syn*-Diastereomere (2*S*,3*S*,4*S*)-**44a** und (2*R*,3*R*,4*R*)-**44a** nicht auf diesem Wege, sondern lediglich rückwirkend aus späteren Stufen der Synthese analysiert werden (maximal 97-98 % ee).

Die sich anschließende Umsetzung der Diole mit Thionylchlorid zu den cyclischen Sulfiten (±)-(4*S*,5*S*,6*R*)-**43a** und (±)-(4*S*,5*S*,6*S*)-**43a** (81 % Ausbeute), (4*S*,5*S*,6*R*)-**43a** und (4*S*,5*S*,6*S*)-**43a** (92 %) sowie (4*R*,5*R*,6*S*)-**43a** und (4*R*,5*R*,6*R*)-**43a** (88 %) verlief glatt ohne Änderung der Diastereomerenüberschüsse (ohne Berücksichtigung der zusätzlichen Diastereomere infolge des stereogenen Zentrums am Schwefel). Als Epoxidanaloga konnten die Schwefligsäureester (4*S*,5*S*,6*R*)-**43a** und (4*S*,5*S*,6*S*)-**43a** zwar erfolgreich mit NaN₃ in einer S_N2-Reaktion zu den Azidohydrinen (2*R*,3*S*,4*R*)-**38a** und (2*R*,3*S*,4*S*)-**38a** ringgeöffnet werden, doch waren bei Raumtemperatur lange Reaktionszeiten (90 h) notwendig, um in bis zu 88%iger Ausbeute die gewünschten Regioisomere, allerdings mit knapp 2 % Verunreinigung durch das "falsche" Regioisomer (2*S*,3*R*,4*R*)-**98**, zu erhalten. Bei noch tieferen Temperaturen war der Umsatz zu gering. Bei erhöhter Temperatur (50 °C, 75 °C) entstanden bevorzugt die regioisomeren Azidohydrine (2*S*,3*R*,4*R*)-**98** und (2*S*,3*R*,4*S*)-**98** mit der Azidfunktion in 3-Position, die für die weitere Syntheseroute nicht verwertbar waren.



^{xvi} umsatzbezogene Ausbeute 77 % bei 79%igem Umsatz

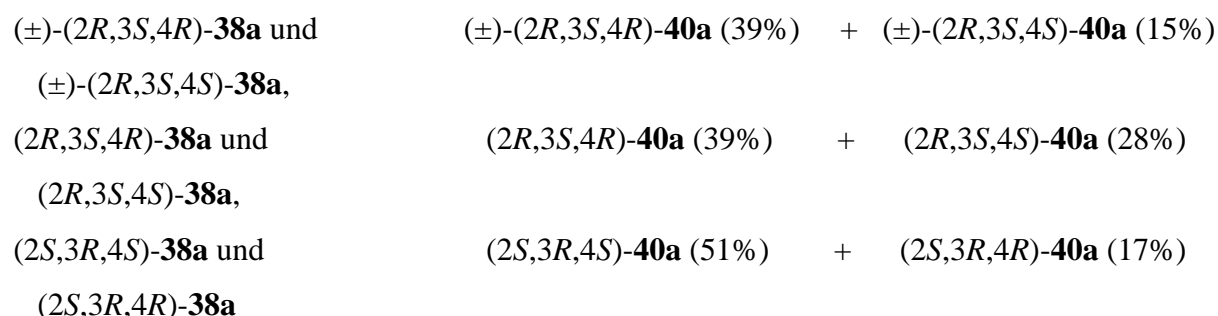
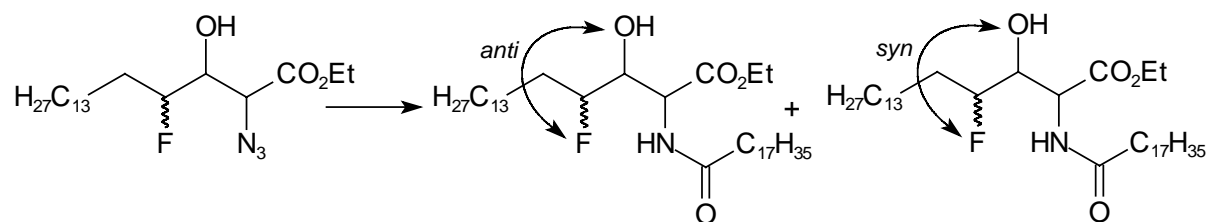
^{xvii} umsatzbezogene Ausbeute 47 % bei 60%igem Umsatz



Erfolgreicher war die Ringöffnung der cyclischen Sulfate (\pm) -(4*S*,5*S*,6*R*)-**42a** und (\pm) -(4*S*,5*S*,6*S*)-**42a**, (4*S*,5*S*,6*R*)-**42a** und (4*S*,5*S*,6*S*)-**42a** sowie (4*R*,5*R*,6*S*)-**42a** und (4*R*,5*R*,6*R*)-**42a**, die aus der NaIO₄/RuO₄ vermittelten Oxidation entsprechender cyclischer Sulfite in sehr hohen Ausbeuten (76-90 %) zugänglich waren. In einem weiten Temperaturbereich (20 °C - 75 °C) wurden vollständige Umsätze zu den gewünschten Azido-hydrinen (2*R*,3*S*,4*R*)-**38a** und (2*R*,3*S*,4*S*)-**38a** ohne Änderung des Diastereomerenverhältnisses im Vergleich zum Edukt (Sulfat) erreicht. Tiefere Temperaturen (10 °C, 0 °C, -10 °C) führten jedoch auch hier zu Umsatzverlusten, allerdings bei leicht erhöhter Diastereoselektivität infolge einer kinetischen Bevorzugung eines der diastereomeren Sulfate. Auf diesem Wege wurden stereoselektiv (S_N2-Mechanismus) die jeweils als Diastereomeregemisch anfallenden Azido-hydrine (\pm) -(2*R*,3*S*,4*R*)-**38a** und (\pm) -(2*R*,3*S*,4*S*)-**38a** bzw. (2*R*,3*S*,4*R*)-**38a** und (2*R*,3*S*,4*S*)-**38a** bzw. (2*S*,3*R*,4*S*)-**38a** und (2*S*,3*R*,4*R*)-**38a** in sehr guten Ausbeuten von 89 %, 78 % bzw. 91 % erhalten. Auf der Stufe der Azide ließen sich durch NMR-Shift-Experimente erstmals in der Synthesesequenz die Enantiomerenüberschüsse der beiden diastereomeren Enantiomerenpaare bestimmen ((2*S*,3*R*,4*S*)-**38a** > 97 % ee, alle anderen > 98 % ee). Zusammenfassend läßt sich festhalten, daß mit der asymmetrischen Bishydroxylierung *trans*-konfigurierter γ -fluorierter- α,β -ungesättigter Carbonsäureester in Kombination mit nachfolgender Cyclisierung der Dioleinheit zum Schweflig- oder Schwefelsäureester und selektiver Ringöffnung mit Azid eine ideale Methode gefunden wurde, um diastereomere, in 4-Position fluorierte 2-Azido-3-hydroxycarbonsäureester mit *anti*-Konfiguration an C-2 und C-3 darzustellen.

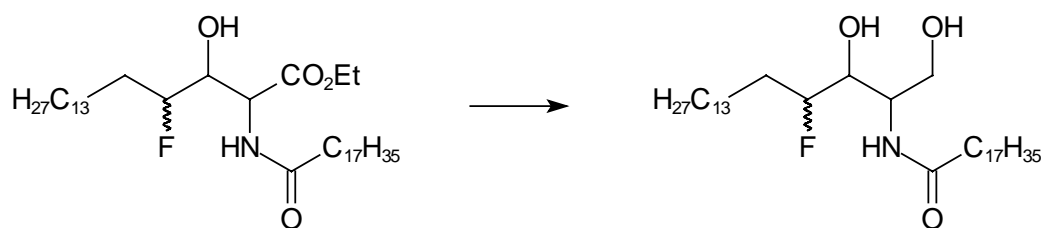
Im letzten Abschnitt der Synthese scheiterte eine zunächst versuchte, gleichzeitige Reduktion der Azid- und der Esterfunktion von (2*R*,3*S*,4*R*)-**38a** und (2*R*,3*S*,4*S*)-**38a** mit LiAlH₄. Es

wurde eine größere Anzahl fluorierter Produkte erhalten. Erfolgreich dagegen verlief die STAUDINGER Reaktion mit nachfolgender Hydrolyse der gebildeten Iminophosphazene zu Aminen und anschließender Amidierung mit *p*-Nitrophenylstearat in einem Eintopfverfahren. So wurden die α -Amido- γ -fluor- β -hydroxycarbonsäureester (\pm)-(2*R*,3*S*,4*R*)-**40a**, (\pm)-(2*R*,3*S*,4*S*)-**40a**, (2*R*,3*S*,4*R*)-**40a**, (2*R*,3*S*,4*S*)-**40a**, (2*S*,3*R*,4*S*)-**40a** und (2*S*,3*R*,4*R*)-**40a** in Ausbeuten zwischen 54 % und 83 % gebildet. Auf dieser Stufe gelang es erstmals, die jeweiligen Diastereomere säulenchromatographisch zu trennen, wobei die Ausbeuten einzelner Isomere durch das Diastereomerenverhältnis ihrer unmittelbaren Vorstufen (Azide) determiniert wurden. ¹⁹F-NMR-spektroskopische Untersuchungen bestätigten neben dem sehr hohen Diastereomerenüberschuß aller Amide (> 99 % de) einen unverändert hohen Enantiomerenüberschuß aller vier Isomere von jeweils > 98 % ee (NMR-Shift-Experimente).



Eine abschließende selektive Reduktion der Esterfunktion neben der Amidfunktion gestaltete sich schwieriger als zunächst erwartet. Die Amide (2*R*,3*S*,4*R*)-**40a**, (2*R*,3*S*,4*S*)-**40a**, (2*S*,3*R*,4*S*)-**40a** und (2*S*,3*R*,4*R*)-**40a** wurden verschiedenen Reduktionsversuchen mit Lithiumreagenzien (unterschiedl. Verhältnisse NaBH₄/LiCl oder LiBr, LiAlH₄) oder DIBAL-H unterworfen. Unselektive Nebenreaktionen zu zahlreichen fluorierten Produkten, die chromatographisch nicht aufzutrennen waren, überwogen meist die gewünschte Reduktion zu den Dihydroceramiden. Im Fall der DIBAL-H-Reduktion von (2*R*,3*S*,4*R*)-**40a** entstand (2*S*,3*S*,4*R*)-**11a** zu maximal 21 %, während ein im großen Überschuß eingesetztes Natriumborhydrid/Lithiumbromid-Gemisch 26 % an (2*R*,3*R*,4*S*)-**11a** hervorbrachte, obwohl die beiden Amide (2*S*,3*R*,4*S*)-**40a** und (2*S*,3*R*,4*R*)-**40a** im 1.2:1-Verhältnis eingesetzt wurden. Den gewünschten Erfolg brachte letztendlich ein Verfahren zur *in situ*-Erzeugung von aktiviertem Natriumborhydrid, das auf der Zugabe von Methanol zu einer siedenden

Reaktionsmischung des Substrates und NaBH₄ in einem geeigneten Lösungsmittel basiert. Während diese Methodik in siedendem *tert*-Butanol bei der Umsetzung des Amids (2*S*,3*R*,4*S*)-**40a** noch zu einem 47:53-Gemisch aus einem noch unbekanntem fluorierten Produkt und dem gewünschten Dihydroceramid (2*R*,3*R*,4*S*)-**11a** führte, konnte in THF die ausschließliche Bildung von (2*R*,3*R*,4*S*)-**11a** beobachtet werden. Nach diesem Verfahren gelang es abschließend, neben den *anti,anti*-konfigurierten Amiden (±)-(2*R*,3*S*,4*R*)-**40a**, (2*R*,3*S*,4*R*)-**40a** und (2*S*,3*R*,4*S*)-**40a** ebenso die *anti,syn*-konfigurierten (±)-(2*R*,3*S*,4*S*)-**40a**, (2*R*,3*S*,4*S*)-**40a** und (2*S*,3*R*,4*R*)-**40a** in guten bis sehr guten Ausbeuten (73-90 %) zu den Dihydroceramiden umzusetzen. Eine Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse der Zielmoleküle durch unterschiedliche NMR-Shift-Experimente gelang zwar nicht, jedoch ist eine Änderung des Enantiomerenüberschusses der Vorstufe praktisch ausgeschlossen, weil eine solche Epimerisierung zu diastereomeren Produkten führen würde, für die es im ¹⁹F-NMR-Spektrum aber keine Hinweise gibt.



(±)-(2*R*,3*S*,4*R*)-**40a** bzw.

(±)-(2*R*,3*S*,4*S*)-**40a**,

(2*R*,3*S*,4*R*)-**40a** bzw.

(2*R*,3*S*,4*S*)-**40a**,

(2*S*,3*R*,4*S*)-**40a** bzw.

(2*S*,3*R*,4*R*)-**40a**

(±)-(2*S*,3*S*,4*R*)-**11a** (84%)

(±)-(2*S*,3*S*,4*S*)-**11a** (73%),

(2*S*,3*S*,4*R*)-**11a** (45%)^{xviii}

(2*S*,3*S*,4*S*)-**11a** (72%),

(2*R*,3*R*,4*S*)-**11a** (90%)

(2*R*,3*R*,4*R*)-**11a** (81%)

Ergänzend zur Synthese wurden erste Untersuchungen zum Verhalten der dargestellten Verbindungen an der Wasser/Luft-Grenzfläche durchgeführt. Alle jeweils in racemischer wie praktisch enantiomerenreiner Form untersuchten Verbindungen (Diole **44a**, cyclische Sulfite **43a**, cyclische Sulfate **42a**, Azide **38a**, Amide **40a** und Dihydroceramide **11a**) sind oberflächenaktiv. Die Stabilität der monomolekularen Filme korrelierte bei den Verbindungen mit einer Alkylkette in guter Übereinstimmung mit der Polarität der Kopfgruppe

^{xviii} durch Verkettung unglücklicher Umstände fiel die Ausbeute deutlich zu gering aus

(**44a**: Filmkollaps bei $p_{\max} > 40$ mN/m, **38a**: $p_{\max} = 30$ mN/m, **43a**, **42a**: je $p_{\max} = 20$ mN/m). Die beiden Molekülgruppen mit zwei langen Alkylresten, die Amide **40a** und die Dihydroceramide **11a**, wurden mit $p_{\max} = 40$ mN/m bzw. $p_{\max} = 31$ mN/m bei erhöhten Druckwerten gefunden. Hier zeigte jedoch die formal höhere Polarität des Dihydroceramids im Vergleich zum Amidoester offensichtlich keinen stabilisierenden Effekt. Die Druck/Flächen-Isothermen der racemischen und enantiomerenangereicherten Verbindungen zeigten für die einkettigen Amphiphile zwar geringfügige Änderungen im Kurvenverlauf, hatten jedoch kaum einen Einfluß auf Filmstabilitäten nahe des Kollapspunktes. Während die Diole **44a**, die cyclischen Sulfate **42a** und die Azide **38a** chirale Diskriminierung zeigten, war bei den cyclischen Sulfiten **43a** praktisch kein Unterschied zwischen chiralen und achiralen Verbindungen zu erkennen. Ganz im Gegenteil dazu spielten für die fluorierten Amide **40a** und Dihydroceramide **11a** sowohl der Enantiomerenüberschuß als auch der Diastereomerenüberschuß eine große Rolle. Selbst kleinste Veränderungen des Enantiomerenüberschusses wirkten sich signifikant auf den Verlauf der Isotherme der beiden jeweiligen Enantiomere aus. Der größte Unterschied trat allerdings beim Vergleich zweier Diastereomere auf. Während die Isotherme von (*2S,3S,4S*)-**11a** beispielsweise bereits bei kleineren Flächen (ab ca. $60 \text{ \AA}^2/\text{M}$) geringfügig anstieg und schon bei ca. 12.5 mN/m den Filmkollaps anzeigte, konnte (*2S,3S,4R*)-**11a** nach gewissermaßen waagrechttem Anfangsverlauf steil bis auf $p = 31$ mN/m emporsteigen, wo schließlich der Film bei einer Fläche von ca. $42 \text{ \AA}^2/\text{M}$ zusammenbrach.

Interessante Fragestellungen für die Zukunft ergeben sich aus in Kürze anstehenden biologischen Untersuchungen im Rahmen eines Kooperationsprojektes an racemischen ((\pm)-(*2S,3S,4R*)-**11a**, (\pm)-(*2S,3S,4S*)-**11a**) wie auch den praktisch enantiomerenreinen Dihydroceramiden (*2S,3S,4R*)-**11a**, (*2S,3S,4S*)-**11a**, (*2R,3R,4S*)-**11a** und (*2R,3R,4R*)-**11a**. Gerade vor dem Hintergrund, daß an 3-Norhydroxy-3-fluorderivaten kurzkettiger Ceramide bereits apoptotische Aktivität an ausgewählten Zellkulturen festgestellt wurden, werden hier aussagekräftige Ergebnisse erwartet. Erste physikalische Messungen an den Amidinen (*2R,3S,4R*)-**40a** und (*2R,3S,4S*)-**40a** mit Hilfe der BREWSTER-Winkel-Mikroskopie zeigten in einem weiteren Kooperationsprojekt bereits erste interessante Effekte, die durch Folgeuntersuchungen erweitert werden sollen.

Aber auch eine Erweiterung der Vielfalt in der Stereochemie der polaren Kopfgruppe ist eine sinnvolle zukünftige Aufgabe. Verwendet man statt der *trans*-konfigurierten γ -fluorierten- α,β -ungesättigten Carbonsäureester die *cis*-Isomere, die aus den α -Fluoraldehyden über eine

modifizierte WITTIG-Reaktionen darstellbar sein sollten, könnte die gleiche Syntheseroute den Zugang zu *threo*-konfigurierten Sphingolipiden ermöglichen. Außerdem bietet die (alkalische) Hydrolyse der α -Amido- γ -fluor- β -hydroxycarbonsäureester einen potentiellen Zugang zu γ -fluorierten, *N*-Acyl geschützten Aminosäuren, die als fluorierte Homologe des Threonins zu betrachten sind.

Die ersten Oberflächenmessungen an der Luft/Wasser-Grenze mit Hilfe der LANGMUIR-Waage sollten durch umfangreiche Experimente zum Hystereseverhalten und zur Abhängigkeit von Parametern wie Zeit, Konzentration, Temperatur, Löslichkeit und Mischungsverhalten enantiomerenreiner Verbindungen ergänzt werden. Die daraus erhaltenen Ergebnisse tragen in wesentlichem Umfang zur Aufklärung des Verhaltens an der Luft/Wasser-Grenzfläche bei. Zur exakteren Aufklärung der Morphologie der im Zweiphasengebiet gebildeten Domänen eignen sich weitere physikalische Untersuchungsmethoden wie die Fluoreszenzmikroskopie, die schon vorher angesprochene Brewster-Winkel-Mikroskopie oder auch die Röntgenspektroskopie.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Hinweise

5.1.1 Meßgeräte und Methoden

Ausbeuteangaben beziehen sich immer auf die als Minderkomponente eingesetzte Substanz.

Schmelzpunkte wurden auf einem Heiztischmikroskop nach KOFFLER der Fa. REICHERT, Österreich, oder mit einem Differential Scanning Calorimeter (DSC-Gerät), Typ 910 der Firma DU PONT INSTRUMENTS inkl. integrierter Softwareinheit, bestimmt und sind nicht korrigiert.

Siedepunkte sind ebenfalls nicht korrigiert.

Für die analytische **Dünnschichtchromatographie** wurden DC-Alufolien (Kieselgel 60 F₂₅₄) der Fa. MERCK mit einer Schichtdicke von $d = 0.2$ mm Schichtdicke verwendet. Die Detektion erfolgte optisch durch Besprühen mit Cerammoniummolybdat-Lösung (CAM-Reagenz), welches sich wie folgt zusammensetzt: 25 g Molybdato-phosphorsäure, 10 g Cer-(IV)-sulfat, 60 ml konz. Schwefelsäure und 940 ml destilliertes Wasser. Die DC-Folien wurden bei ca. 300 °C entwickelt. Die Substanzen zeigen blaue Flecken.

Für die präparative **Säulenchromatographie** standen Säulen mit verschiedenen Durchmessern zur Verfügung; als stationäre Phase wurde Kieselgel 60 (Korngröße 0.063-0.200 mm, 70-230 mesh) der Fa. MERCK verwandt. Die jeweiligen Laufmittelgemische sind in Volumenprozenten bei den einzelnen Versuchen vermerkt.

Gaschromatographische Untersuchungen erfolgten an einem HEWLETT-PACKARD 5890 SERIES II-Gaschromatographen mit eingebautem Flammenionisationsdetektor (FID) und Integration des Chromatogramms mit den Integratoren HP 3396A, HP 3394A bzw. HP 6890 unter Verwendung folgender Quarzkapillarsäulen:

- SPB-1 der Fa. SUPELCO, 30 m, $\varnothing = 0.33$ mm, Filmdicke 0.25 μm
- Optima-1 der Fa. MACHEREY & NAGEL, 30 m, $\varnothing = 0.32$ mm, Filmdicke 0.25 μm
- HP-5 der Fa. HEWLETT-PACKARD, 30 m, $\varnothing = 0.32$ mm, Filmdicke 0.25 μm
- β -Cyclodextrin Beta-dexTM 120 der Fa. SUPELCO, 30 m, $\varnothing = 0.25$ mm, Filmdicke 0.25 μm

In allen Fällen diente Stickstoff als Trägergas.

Massenspektren wurden durch GC/MS-Kopplung unter Elektronenstoßbedingungen (EI, 70 eV) mit folgenden Gerätekombinationen gemessen:

- Gaschromatograph VARIAN GC 3400 (50 m HP-1-Kapillare, $\varnothing = 0.2$ mm, Filmdicke 0.52 μm , Trägergas Stickstoff) mit dem Massenspektrometer FINNIGAN MAT 8230.
- Gaschromatograph VARIAN GC 3400 (25 m DB-5-Kapillare, $\varnothing = 0.2$ mm, Filmdicke 0.33 μm , Trägergas Stickstoff) mit dem Massenspektrometer SATURN IT (ION TRAP).

GC/MS/CI-Messungen wurden mit dem Gerät MAT 8230 aufgenommen. Folgende Quarzkapillarsäulen wurden verwandt:

- HP-1 der Fa. HEWLETT-PACKARD, 25 m, $\varnothing = 0.2$ mm, Filmdicke 0.33 μm
- HP-5 der Fa. HEWLETT-PACKARD, 25 m, $\varnothing = 0.2$ mm, Filmdicke 0.20 μm

Für Massenspektren (EI, 70 eV) mit Direkteinlaß (Schubstange) wurde das Gerät MAT 312 in Verbindung mit dem Datensystem SS 200 bzw. SS 300 der Firma Finnigan MAT verwandt.

Für die Aufnahme von Elektronensprayionisationsspektren (ESI-Spektren) wurde ein Quadrupolmassenspektrometer Quattro LC-Z der Fa. MICROMASS verwendet.

Zur Beschreibung der Substanzen werden nur strukturspezifische Fragmentierungen sowie intensive Peaks aufgelistet. In Klammern erfolgt die Angabe der relativen Intensitäten bezüglich des Basispeaks und die dazugehörige Fragmentierung.

Die **exakte Massenbestimmung** erfolgte an obenstehenden Geräten, wobei GC/MS-Kopplung und Elektronenspray-Ionisation (ESI) zur Bestimmung eingesetzt wurden.

Wenn nicht anders angegeben, wurden **$^1\text{H-NMR-Spektren}$** (300.13 MHz), **$^{13}\text{C-NMR-Spektren}$** (75.48 MHz) und **$^{19}\text{F-NMR-Spektren}$** (282.37 MHz) mit einem Spektrometer BRUKER WM 300 aufgenommen. Verschiedene ^1H - und ^{13}C -Spektren wurden mit einem Spektrometer BRUKER AM 360 aufgenommen. Wenige ^{19}F -Spektren wurden mit einem Spektrometer BRUKER AC 200 aufgenommen. Einige ^1H - und ^{13}C -Spektren sowie ^1H - ^1H - und ^1H - ^{13}C -Korrelationsspektren wurden an einem 600 MHz-Spektrometer Unity Plus der Fa. VARIAN oder an einem 400 MHz-Spektrometer AMX 400 der Fa. BRUKER aufgenommen. Als Lösungsmittel dienen in der Regel Chloroform- d_1 oder Chloroform- d_1 / Methanol- d_4 -

Gemische. Die chemischen Verschiebungen beziehen sich auf Tetramethylsilan ($^1\text{H-NMR}$, $\delta = 0$ ppm), Chloroform- d_1 ($^{13}\text{C-NMR}$, $\delta = 77$ ppm), Methanol- d_4 ($^1\text{H-NMR}$, $\delta = 3.35$ ppm, $^{13}\text{C-NMR}$, $\delta = 49.3$ ppm) bzw. Trichlorfluormethan ($^{19}\text{F-NMR}$, $\delta = 0$ ppm) als inneren Standard. Alle $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren wurden protonenbreitbandenkoppelt aufgenommen, wobei die Multiplizitäten der $^{13}\text{C-NMR}$ -Signale nach dem DEPT-Verfahren ermittelt wurden. Bei den fluorierten Verbindungen bezieht sich die weitere Aufspaltung der ^{13}C -Signale auf ^{13}C - ^{19}F -Kopplungen..

Die Angaben bezüglich der Spinmultiplizitäten bedeuten: **s**: Singulett, **d**: Dublett, **t**: Triplett, **q**: Quartett, **m**: Multiplett, **dd**: Dublett eines Dubletts, **ddd**: Dublett eines Dubletts eines Dubletts, **dddd**: Dublett eines Dubletts eines Dubletts eines Dubletts, **dm**: Dublett eines Multipletts, **tm**: Triplett eines Multipletts **dt**: Dublett eines Triplets, **ddt**: Dublett eines Dubletts eines Triplets, **dt**: Dublett eines Triplets eines Triplets, **br**: breit.

IR-Spektren wurden an einem NICOLET 5DXC-FT-IR-Spektrometer gemessen, wobei die Meßwerte in reziproken Wellenlängen (cm^{-1}) angegeben sind. Die Aufnahmen erfolgten als Kaliumbromidpreßling oder als Film zwischen Natriumchloridplatten. Folgende Abkürzungen bezeichnen die Intensität der Absorptionsbanden:

s = stark, **m** = mittel, **w** = schwach, **br** = breit.

Zur Kennzeichnung der Schwingungsmodi wurden folgende Symbole benutzt:

ν = Valenzschwingung, δ = Deformationsschwingung, γ = Deformationsschwingung aus der Ebene (out of plane).

Spezifische optische Drehwerte wurden mit einem Polarimeter 241 der Fa. PERKIN ELMER bei $\lambda = 589$ nm (Natrium-D-Linie) gemessen. Die Konzentrationsangabe c bezieht sich in allen Fällen auf $\text{g} / 100 \text{ cm}^3$. Angegeben sind die spezifischen Drehwerte in $(\text{Grad} \cdot \text{cm}^3) / (\text{dm} \cdot \text{g})$.

Elementaranalysen führten die Analytischen Laboratorien des Organisch- und Anorganisch-Chemischen Institutes der Universität Münster an einem Gerät HERAEUS CHN-O-Rapid bzw. VarioEL III der Fa. ELEMENTAR ANALYSENSYSTEME aus.

Die analytischen Daten zahlreicher Substanzen (S. 154 ff.) wurden an enantiomerenreinen Verbindungen ermittelt, sind jedoch aus Übersichtlichkeitsgründen unter den racemischen zusammengefaßt.

5.1.2 Verwendete Chemikalien und Lösungsmittel

Die Ausgangsverbindungen für die Synthesen und alle Reagenzien wurden von den Lieferanten ACROS, ALDRICH, FLUKA und MERCK bezogen und ohne weitere Reinigung verwendet. Die Trialkylamin-trishydrofluorid-Reagenzien stellten die Firmen HOECHST AG, Frankfurt am Main, und BAYER AG, Leverkusen, freundlicherweise zur Verfügung. Die verwendeten Lösungsmittel wurden - soweit notwendig - folgendermaßen destilliert bzw. getrocknet:

- Dichlormethan über Phosphorpentoxid
- *N,N*-Dimethylformamid über CaH_2
- Diethylether über Natriumhydroxid
- Tetrahydrofuran über Kaliumhydroxid

Die beiden letztgenannten Lösungsmittel wurde über Natrium/Benzophenon endgetrocknet. Alle Lösungsmittel wurden abschließend unter Argon destilliert. Tetrahydrofuran wurde ausschließlich frisch absolutiert eingesetzt, Dichlormethan und Diethylether wurden über Molekularsieb 4 Å gelagert.

Für **Reaktionen**, die Feuchtigkeits- bzw. Sauerstoffausschluß erforderten, wurde die Schlenk-Technik angewandt. Hierbei wurden die Apparaturen im Vakuum ausgeheizt und mit Argon der Reinheit 4.8 als Inertgas belüftet. Die Reaktionen erfolgten dann ebenfalls unter Schutzgasatmosphäre.

5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

5.2.1 Bromfluorierung von terminalen Alkenen: AAV 1

Eine Lösung aus 20 mmol des entsprechenden terminalen Olefins und 10 ml Triethylamin-trishydrofluorid ($\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$, 62 mmol, entspricht 9.5 Äquivalenten HF pro Doppelbindung) in 50 ml abs. Dichlormethan wird auf 0 °C abgekühlt. Die Lösung wird unter starkem Rühren langsam mit 3.9 g (22 mmol) *N*-Bromsuccinimid versetzt und unter Lichtabschluß auf Raumtemperatur erwärmt. Nach weiteren vier bis sechs Stunden Rühren hydrolysiert man in 150 ml Eiswasser und neutralisiert mit konzentrierter Ammoniaklösung. Die wäßrige Phase wird dreimal mit jeweils 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 50 ml 0.1 N Salzsäure und anschließend dreimal mit 50 ml 5%iger

Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Abschließend wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (Laufmittel: Cyclohexan/Essigester = 20:1 bzw. Cyclohexan) gereinigt.

5.2.2 Brom-Acetataustausch an 1-Brom-2-fluoralkanen: AAV 2

Zu einer Lösung aus 10 mmol des entsprechenden 1-Brom-2-fluoralkans in 35 ml absolutem *N,N*-Dimethylformamid (DMF) werden 3.93 g (40 mmol) Kaliumacetat gegeben. Unter Schutzgasatmosphäre und heftigem Rühren wird die Reaktionsmischung 26 h auf 153 °C erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion werden der erkalteten Reaktionsmischung 25 ml einer Lösung aus Cyclohexan/Essigester im Verhältnis 1:1 zugesetzt. Im Falle schlechter Phasentrennung kann das Verhältnis der zugefügten Lösungsmittel ohne Nachteile auf 3:1 bzw. 1:3 geändert werden. Der abgeschiedene Feststoff wird über eine Glasfritte der Porengröße 4 von der Lösung abgetrennt und mit 50 ml Cyclohexan/Essigester im Verhältnis 1:1 gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden sechsmal mit jeweils 50 ml Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (Laufmittel: Cyclohexan/Essigester = 10:1) gereinigt.

5.2.3 Hydrolyse von 1-Acetoxy-2-fluoralkanen: AAV 3

Eine Lösung von 4.21 g (75 mmol) Kaliumhydroxid in 100 ml Methanol wird mit 50 mmol des entsprechenden 1-Acetoxy-2-fluoralkans, gelöst in 100 ml Methanol, versetzt und bei Raumtemperatur zwei bis vier Stunden gerührt. Der Reaktionsverlauf wird durch Dünnschichtchromatographie verfolgt, da Nebenreaktionen mit zunehmender Zeit an Bedeutung gewinnen können. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch in 200 ml Wasser gegeben und fünfmal mit jeweils 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit je 50 ml Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittel: Cyclohexan/Essigester = 5:1) des Rohproduktes wird das Fluorhydrin als weißer Feststoff erhalten.

5.2.4 Oxidation von β -Fluoralkoholen zu α -Fluoraldehyden nach SWERN: AAV 4

In einem ausgeheiztem Zweihalskolben werden unter Schutzgasatmosphäre 0.56 g (0.38 ml, 4.4 mmol) Oxalylchlorid in 20 ml absolutem Dichlormethan vorgelegt, im Trockeneis/Aceton-Kältebad auf $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und mit 0.74 g (0.6 ml, 9.4 mmol) Dimethylsulfoxid versetzt. Innerhalb von mehreren Stunden werden 2 mmol des entsprechenden Fluorhydrins, gelöst in 50 ml absolutem Dichlormethan, unter heftigem Rühren so dazugetrofft, daß die Tropfen im Bereich größter Verwirbelung eintauchen und kein Fluorhydrin während des Zutropfens an der Lösungsmitteloberfläche ausfällt (ständige Kontrolle sehr wichtig). Die Lösung wird weitere 15 min bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und mit 2.04 g (2.8 ml, 20 mmol) Triethylamin versetzt. Man läßt die Reaktionsmischung innerhalb von 30 min auf Raumtemperatur erwärmen und hydrolysiert mit 30 ml Wasser. Nach Abtrennung der organischen Phase wird die wäßrige Phase dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das häufig ölige, übelriechende Rohprodukt kann in dieser Form in Folgereaktionen eingesetzt werden. Für analytische Untersuchungen wird das Rohprodukt in wenig Dichlormethan aufgenommen, über eine kurze Kieselgelsäule gegeben und vom Lösungsmittel befreit, wobei der Fluoraldehyd als weißer, leicht gelblich schimmernder Feststoff erhalten wird.

5.2.5 Darstellung von γ -Fluor- α,β -ungesättigten Carbonsäureestern aus α -Fluoraldehyden: AAV 6

Unter Eiskühlung und Schutzgasatmosphäre wird eine Lösung aus 0.12 g (4 mmol, 80%ig in Paraffin) Natriumhydrid und 0.45 g (2 mmol) Phosphonessigsäureethylester in 50 ml absolutem Diethylether vorgelegt. Zu dieser Reaktionsmischung wird langsam eine Lösung aus 2 mmol des zuvor frisch dargestellten Aldehyds in wenig Diethylether zugetropft. Da die α -Fluoraldehyde nicht analysenrein isolierbar sind, beziehen sich die Molangaben auf die jeweiligen Fluorhydrine, aus denen sie synthetisiert wurden. Nach Entfernen des Eisbades wird die Lösung zwei bis vier Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die erkaltete Reaktionsmischung wird mit 50 ml Wasser hydrolysiert. Die wäßrige Phase wird dreimal mit jeweils 30 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wenig Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird an einer Kieselgelsäule (Laufmittel: Cyclohexan/Essigester = 20:1 bis 40:1)

gereinigt, wobei der γ -Fluor- α,β -ungesättigte Carbonsäureester als gelbliches Öl erhalten wird, das im Kühlschrank einen amorph Feststoff bildet.

5.2.6 Dihydroxylierung von γ -Fluor- α,β -ungesättigten Carbonsäureestern: AAV 7

5.2.6.1 Racemische Dihydroxylierung mit Kaliumpermanganat (AAV 7a)

Eine ethanolische Lösung des γ -Fluor- α,β -ungesättigten Carbonsäureesters wird mit Hilfe eines Wasserbades auf $9\text{ °C} \pm 1\text{ °C}$ abgekühlt. Innerhalb von wenigen Stunden wird eine äquimolare wäßrige Kaliumpermanganatlösung so zu der stark gerührten Reaktionslösung zugefroht, daß die Temperatur 10 °C nicht über- und 8 °C nicht unterschreitet und nach vollständigem Zutropfen annähernd ein Verhältnis von Ethanol zu Wasser wie 3:2 eingestellt ist. Die Reaktionslösung wird eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt und zur Aufarbeitung über Nacht kontinuierlich mit Essigester extrahiert (Siedeperlen oder Glasscherben, keine Siedesteinchen). Nach Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum verbleibt der γ -fluorierte- α,β -bishydroxylierte Carbonsäureester als schmutzig weißer, wachsartiger Feststoff. Der Feststoff wird in wenig Essigester aufgenommen, auf Kieselgel gezogen und an einer Kieselgelsäule mit Hilfe eines Lösungsmittelgemisches aus Cyclohexan/Essigester im Verhältnis 5:2 zum weißen, wachsartigen Diol gereinigt.

5.2.6.2 Enantioselektive Dihydroxylierung nach SHARPLESS (AAV 7b)

Eine Lösung aus 1.40 g des jeweiligen AD-Mixes [*AD-Mix* α : 985.7 mg (3 mmol) $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, 414.3 mg (3 mmol) K_2CO_3 , 1.0 mg (40.5 μl einer 0.1 M Lösung in Toluol, 4 μmol) OsO_4 , 7.85 mg (10 μmol) $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$; *AD-Mix* β : wie oben nur 10 μmol $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$] und 95 mg (1 mmol) Methansulfonamid sowie 40 ml einer 1:1-Mischung aus *tert*-Butanol und Wasser wird bis zum Aufklären bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktionslösung auf 0 °C abgekühlt wurde, werden langsam 1 mmol des entsprechenden γ -Fluor- α,β -ungesättigten Carbonsäureesters zugesetzt. Man läßt solange bei 0 °C rühren, bis gaschromatographisch kein Umsatzzuwachs mehr feststellbar ist (zwischen drei und sieben Tagen). Die Lösung wird mit 1.50 g (12 mmol) Natriumsulfit versetzt, auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 30 min gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 50 ml Ethylacetat versetzt und kräftig geschüttelt (ggf. Wasser zusetzen, um Salze vollständig zu lösen). Nach Abtrennen der organischen Phase wird die wäßrige Phase viermal mit je 50 ml Ethylacetat

extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit 2 molarer Natriumhydroxidlösung geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das schmutzig weiße Rohprodukt wird auf Kieselgel gezogen und säulenchromatographisch (Laufmittel: Cyclohexan/Essigester = 5:2) vom unumgesetzten Edukt sowie dem jeweiligen AD-Liganden befreit, so daß der γ -fluorierte- α,β -bishydroxylierte Carbonsäureester als weißer, wachsiger Feststoff erhalten wird.

Die obige Arbeitsvorschrift kann unter Verzicht auf Zugabe von (DHQD)₂PHAL und (DHQ)₂PHAL bei ansonsten aber exakt gleichen Bedingungen häufig mit besseren Ausbeuten – bei allerdings schlechteren Umsätzen – als Alternative zur racemischen Darstellung von γ -fluorierten- α,β -bishydroxylierten Carbonsäureestern mit Hilfe von Kaliumpermanganat verwendet werden.

5.2.7 Darstellung von 5-Alkyl-2-oxo-2 λ^4 (1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureestern (Cyclisches Sulfit): AAV 8

Eine Lösung aus 1 mmol des entsprechenden γ -fluorierten- α,β -bishydroxylierten Carbonsäureesters in 30 ml Tetrachlorkohlenstoff wird mit 590 mg (5 mmol) destilliertem und unter Argonatmosphäre gelagertem Thionylchlorid versetzt und so lange unter Rückfluß gekocht, bis dünnschichtchromatographisch vollständiger Umsatz zu detektieren ist (24-48 h). Nach Abkühlen der Reaktionsmischung werden das Lösungsmittel und überschüssiges Thionylchlorid vollständig entfernt, das Rohprodukt auf Kieselgel gezogen und säulenchromatographisch (Laufmittel: Cyclohexan/Essigester = 10:1) gereinigt. Das nach dem Entfernen des Lösungsmittels noch ölige Produkt fällt im Kühlschrank als amorpher Feststoff aus. Häufig kann auf eine säulenchromatographische Reinigung verzichtet und das Produkt direkt in die nächste Stufe eingesetzt werden.

5.2.8 Darstellung von 5-Alkyl-2,2-dioxo-2 λ^6 (1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureestern (Cyclisches Sulfat): AAV 9

Eine stark gerührte Lösung von 0.5 mmol des entsprechenden cyclischen Sulfit in einem Lösungsmittelgemisch aus Acetonitril und Wasser im Verhältnis 2.5:1 ($\Sigma_V = 35$ ml) wird nacheinander mit 160 mg (0.75 mmol) Natriumperiodat sowie 1.3 mg (1 mol%)

Rutheniumtrichloridtrihydrat versetzt und so lange bei Raumtemperatur gerührt, bis dünnschichtchromatographisch vollständiger Umsatz feststellbar ist (3-6 h). Die bräunliche Reaktionsmischung wird zur Aufarbeitung mit 60 ml Diethylether und zur besseren Phasentrennung ggf. mit wenig Wasser versetzt, bis eine klare Lösung entsteht. Nach Abtrennen der organischen Phase wird die wäßrige Phase dreimal mit 30 ml Diethylether extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, auf Kieselgel gezogen und an einer Chromatographiesäule gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigester = 5:1). Das nach der chromatographischen Reinigung bei Raumtemperatur noch ölige cyclische Sulfat fällt im Kühlschrank als amorpher Feststoff aus.

5.2.9 Selektive Darstellung von α -Azido- γ -fluor- β -hydroxycarbonsäureestern durch Ringöffnung cyclischer Sulfite bzw. Sulfate: AAV 10

5.2.9.1 Ringöffnung des cyclischen Sulfits: AAV 10a

Eine Lösung von 0.5 mmol des entsprechenden cyclischen Sulfits in 40 ml *N,N*-Dimethylformamid wird mit 163 mg (2.5 mmol) Natriumazid versetzt und bei Raumtemperatur so lange gerührt, bis dünnschichtchromatographisch vollständiger Umsatz feststellbar ist (> 24 h, solange, bis nur noch Substanz mit $R_f = 0$ detektierbar). Das Lösungsmittel wird im Vakuum vollständig entfernt, und das salzartige Rohprodukt in 50 ml eines 1:1 Gemisches aus Diethylether und 20%iger Schwefelsäure aufgenommen, wobei die etherische Phase der Reaktionslösung nach kurzer Zeit aufklart. Bei Raumtemperatur wird so lange gerührt, bis mit Hilfe eines Dünnschichtchromatogramms vollständiger Umsatz feststellbar ist (8-12 h, ein sehr kleiner Spot mit $R_f = 0$ bleibt vorhanden). Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit 50 ml Diethylether versetzt und von der wäßrigen Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase wird viermal mit jeweils 30 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 20 ml 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigester = 5:1), wobei das fluorierte Azidohydrin als weißer, amorpher Feststoff erhalten wird.

5.2.9.2 Ringöffnung des cyclischen Sulfats: AAV 10b

Die Arbeitsvorschrift folgt bis auf die Wahl des Lösungsmittels und der Reaktionszeit der der Sulfitringöffnung. Anstelle von *N,N*-Dimethylformamid als Lösungsmittel werden hier 40 ml eines Gemisches aus Aceton und Wasser im Verhältnis 2:1 eingesetzt. Die Reaktionszeit verkürzt sich auf 4-6 h für beide Reaktionsschritte (analoge DC-Analyse).

5.2.10 Selektive Darstellung von α -Amido- γ -fluor- β -hydroxycarbonsäureestern aus α -Azido- γ -fluor- β -hydroxycarbonsäureestern: AAV 11

In einem Dreihalskolben wird unter Schutzgasatmosphäre eine Lösung von 0.5 mmol des α -Azido- γ -fluor- β -hydroxycarbonsäureesters in 20 ml eines Tetrahydrofuran-Wasser-Gemisches (9:1) vorgelegt. Nacheinander werden der Lösung bei Raumtemperatur 304 mg (0.75 mmol) 4-Nitrophenylstearat und dann 157 mg (0.6 mmol) Triphenylphosphin hinzugefügt. Bis zum vollständigen Umsatz (ca. 10 h) läßt man bei Raumtemperatur rühren. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit 60-80 ml Diethylether versetzt und mindestens fünfmal mit jeweils 10-15 ml einer 1%igen Natriumcarbonatlösung gewaschen, bis die wäßrige Phase farblos wird. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und auf Kieselgel gezogen. Eine säulenchromatographische Reinigung des gelben Rohproduktes (Laufmittel: Cyclohexan/Essigester = 5:1, ggf. vorher mit Pentan/Diethylether = 2:1) ergibt die α -Amido- γ -fluor- β -hydroxycarbonsäureester als weiße bis leicht gelbliche amorphe Feststoffe.

5.2.11 Selektive Darstellung von β -Amido- δ -fluor- γ -hydroxyalkoholen aus α -Amido- γ -fluor- β -hydroxycarbonsäureestern: AAV 12

In einem ausgeheizten und mit Argon gespülten Dreihalskolben mit Septum wird eine Lösung des α -Amido- γ -fluor- β -hydroxycarbonsäureesters in frisch destilliertem Tetrahydrofuran vorgelegt und mit 2.5 Äquivalenten Natriumborhydrid versetzt. Die Lösung wird bis zum gelinden Sieden erhitzt und über einen Zeitraum von mehreren Minuten tropfenweise mit 20 Äquivalenten Methanol versetzt. Die Reaktionsmischung wird weitere zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt und nach dem Erkalten weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung werden der Lösung 20-30 ml Wasser zugesetzt. Es wird so lange gerührt, bis die

Lösung milchig trübe erscheint. Die gesamte Reaktionsmischung wird mit einem Lösungsmittelgemisch aus Chloroform und Methanol im Verhältnis 50:1 bis 10:1 vier bis fünfmal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird auf Kieselgel gezogen und säulenchromatographisch (Laufmittelgemisch: Chloroform/MeOH = 50:1) an einer Kieselgelsäule gereinigt, so daß der β -Amido- δ -fluor- γ -hydroxyalkohol als weißer bis leicht gelblicher amorpher Feststoff erhalten wird. Bei Bedarf kann er im Anschluß aus siedendem Ethanol umkristallisiert werden.

5.3 Darstellung von 1-Brom-2-fluoralkanen

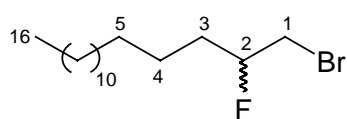
5.3.1 Darstellung von 1-Brom-2-fluorhexadecan (**49a**)

In Anlehnung an AAV 1 (vgl. S. 132) wurden 22.44 g (28.7 ml, 100 mmol) Hexadec-1-en (**14a**) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittel: Cyclohexan) wurde ein Regioisomerengemisch aus 1-Brom-2-fluorhexadecan (**49a**) und 2-Brom-1-fluorhexadecan (**53a**) im Verhältnis von 92:8 isoliert (weißer Feststoff).

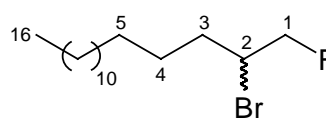
Ausbeute: 27.22 g (84.3 mmol, 84 %) **49a** und **53a** (Lit.¹²¹: 80 % **49a**)

Schmp.: 38-39 °C (92:8-Gemisch von **49a**:**53a**)

R_f-Wert: 0.62 (Cyclohexan/Essigester = 20:1)



49a



53a

¹H-NMR (CDCl₃):

δ [ppm]: 0.89 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 3 H, 16-CH₃), 1.26-1.52 (br m, 24 H, 4-CH₂ - 15-CH₂), 1.64-1.84 (m, 2 H, 3-CH₂), 3.42-3.50 (ddm, $^3J_{\text{H,F}} = 19.8$ Hz, $^2J_{\text{H,H}} = 5.0$ Hz, 2 H, 1-CH₂), 4.37-4.74 (dm, $^2J_{\text{H,F}} = 47.8$ Hz, 1 H, 2-CH). [**49a**]

¹³C-NMR (CDCl₃):

δ [ppm]: 14.1 (q, C-16), 24.7 (dt, $^3J_{\text{C,F}} = 3.8$ Hz, C-4), 22.7, 29.3, 29.4, 29.4, 29.5, 29.5, 29.6, 29.6, 31.9 (t, C-5 - C-15), 33.6, 33.4 (dt, $^2J_{\text{C,F}} = 25.4$ Hz, $^2J_{\text{C,F}} = 21.6$ Hz, C-1 u. C-3), 92.1 (dd, $^1J_{\text{C,F}} = 174.2$ Hz, C-2). [**49a**]

¹⁹F-NMR (CDCl₃):

δ [ppm]: -178.0 (dm, ²J_{F,H}= 47.7 Hz). [**49a**]

-210.1 (ddd, ²J_{F,H}= 47.7 Hz, ²J_{F,H}= 47.7 Hz, ³J_{F,H}= 13.4 Hz). [**53a**]

GC-MS (70 eV):

m/z (%): 324/322 (0) [M⁺], 304/302 (0.5) [M⁺ - HF], 274 (1) [M⁺ - HF - C₂H₄], 260 (1), 222 (1), 163 (4), 139 (10), 111 (50), 83 (70) [C₆H₁₁⁺], 71 (85) [C₅H₁₁⁺], 57 (100) [C₄H₉⁺], 43 (100) [C₃H₇⁺]. [**49a**]

m/z (%): 324/322 (0) [M⁺], 321 (0.5) [M⁺ - H], 304/302 (0.5) [M⁺ - HF], 276/274 (1) [M⁺ - HF - C₂H₄], 240 (2), 227 (30), 183 (4), 125 (20), 111 (50), 83 (90) [C₆H₁₁⁺], 71 (60) [C₅H₁₁⁺], 57 (100) [C₄H₉⁺], 43 (90) [C₃H₇⁺]. [**53a**]

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2928, 2848 (s, v -CH₂/CH₃), 1464, 1418 (m, δ -CH₂/CH₃), 1250, 1115 (m, v -C-F), 820, 720 (m, δ -CH₂, Alkylkette mit mehr als vier CH₂-Gruppen).

C,H-Analyse:	C ₁₆ H ₃₂ BrF (322.16)	
(%)	ber.: C 59.44	H 9.98
	gef.: C 59.84	H 9.85
	gef.: C 59.21	H 10.60

Die spektroskopischen Daten des ¹H-, ¹³C- und ¹⁹F-NMR-Spektrums sowie die GC-MS-Daten stimmen mit den Literaturangaben¹²¹ überein.

5.3.2 Darstellung von 1-Brom-2,2-difluorhexadecan (49b)**5.3.2.1 Darstellung von 2-Fluorhexadec-1-en (14b)**

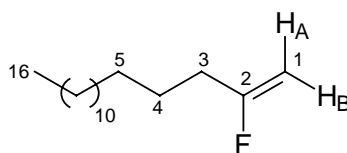
Unter Eiskühlung und Rühren wurden 16.29 g (50.4 mmol) eines 89:11-Regioisomerengemisches aus 2-Brom-1-fluorhexadecan (**49a**) und 1-Brom-2-fluorhexadecan (**53a**) in 200 ml Pentan langsam mit 11.32 g (100.8 mmol) Kalium-*tert*-butanolat versetzt. Die Lösung wurde unter heftigem Rühren zwei Stunden unter Rückfluß gekocht und nach dem Abkühlen in 100 ml Eiswasser geschüttet. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit jeweils 50 ml Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend zweimal

mit je 20 ml 5%iger Natriumcarbonatlösung, einmal mit 20 ml 0.1 N Salzsäure und wiederum einmal mit wenig Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte destillativ oder säulenchromatographisch an Kieselgel unter Verwendung von Cyclohexan als Laufmittel. Sorgfalt ist bei der lichtgeschützten Lagerung (Kühlschrank) geboten, da **14b** polymerisieren kann.

Ausbeute: 9.89 g (40.8 mmol, 81 %) **14b** (Lit.¹²¹: 72 % **14b**)

Sdp.: 89 - 90 °C ($2.0 \cdot 10^{-2}$ mbar)

R_f-Wert: 0.55 (Cyclohexan)



14b

¹H-NMR (CDCl₃):

δ [ppm]: 0.88 (t, ³J_{H,H} = 6.7 Hz, 3 H, 16-CH₃), 1.26-1.56 (br m, 24 H, 4-CH₂ - 15-CH₂), 2.11-2.22 (br m, 2 H, 3-CH₂), 4.18 (ddt, ³J_{H,F (trans)} = 50.3 Hz, ²J_{H,H} = 2.6 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.0 Hz, 1 H, 1-CH_A), 4.47 (dd, ³J_{H,F (cis)} = 17.7 Hz, ²J_{H,H} = 2.6 Hz, 1 H, 1-CH_B).

¹³C-NMR (CDCl₃):

δ [ppm]: 14.1 (q, C-16), 22.7, 26.0, 28.5, 28.8, 28.9, 29.1, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 31.9 (t, C-5 - C-15), 31.9 (dt, ²J_{C,F} = 20.3 Hz, C-3), 89.1 (dt, ²J_{C,F} = 26.7 Hz, C-1), 167.1 (ds, ¹J_{C,F} = 258.2 Hz, C-2).

¹⁹F-NMR (CDCl₃):

δ [ppm]: -95.1 (dt, ³J_{F,H (trans)} = 52.0 Hz, ³J_{F,H (cis)} = 17.3 Hz, ³J_{F,H} = 17.3 Hz).

GC-MS (70 eV):

m/z (%): 242 (0.5) [M⁺], 222 (3) [M⁺ - HF], 180 (4), 123 (10), 110 (20), 96 (52), 82 (80) [C₆H₁₀⁺], 69 (82) [C₅H₉⁺], 57 (92) [C₄H₉⁺], 43 (100) [C₃H₇⁺].

IR (Film):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2926, 2854 (s, v -CH₂/CH₃), 1669 (m, v -C=C), 1464, 1456 (m, δ -CH₂/CH₃), 1246 (m, v -C-F), 934 (m), 841 (s), 720 (m, δ -CH₂, Alkylkette mit mehr als vier CH₂-Gruppen).

C,H-Analyse: C₁₆H₃₁F (242.42)
 (%) ber.: C 79.27 H 12.89
 gef.: C 79.04 H 12.71

Die spektroskopischen Daten des ¹H-, ¹³C- und ¹⁹F-NMR-Spektrums sowie die GC-MS-Daten stimmen mit den Literaturangaben¹²¹ überein.

5.3.2.2 Bromfluorierung von 2-Fluorhexadec-1-en (**14b**)

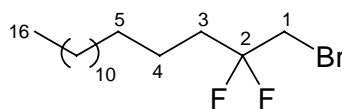
In Anlehnung an AAV 1 (vgl. S. 132) wurden 9.56 g (39.5 mmol) 2-Fluorhexadec-1-en (**14b**) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittel: Cyclohexan/Essigester = 20:1) und Abtrennung vom unumgesetzten Edukt wurde 1-Brom-2,2-difluorhexadecan (**49b**) als weißer Feststoff isoliert.

Umsatz: 80 %

Ausbeute: 9.42 g (27.6 mmol, 70 %; 87 % umsatzbezogen) **49b**

Schmp.: 37 °C

R_f-Wert: 0.60 (Cyclohexan/Essigester = 20:1)



49b

¹H-NMR (CDCl₃):

δ [ppm]: 0.88 (t, ³J_{H,H} = 6.7 Hz, 3 H, 16-CH₃), 1.26-1.55 (br m, 24 H, 4-CH₂ - 15-CH₂), 1.89-2.20 (br m, 2 H, 3-CH₂), 3.50 (t, ³J_{H,F} = 12.9 Hz, 2 H, 1-CH₂).

^{13}C -NMR (CDCl_3):

δ [ppm]: 14.1 (q, C-16), 22.0 (tt, $^3J_{\text{C,F}} = 3.8$ Hz, C-4), 22.7, 29.2, 29.3, 29.4, 29.4, 29.6, 29.7, 31.8 (t, C-5 - C-15), 31.3 (tt, $^2J_{\text{C,F}} = 34.3$ Hz, C-3), 34.6 (tt, $^2J_{\text{C,F}} = 24.2$ Hz, C-1), 121.5 (ts, $^1J_{\text{C,F}} = 242.9$ Hz, C-2).

 ^{19}F -NMR (CDCl_3):

δ [ppm]: -99.1 (tt, $^3J_{\text{F,H}} = 15.3$ Hz, $^3J_{\text{F,H}} = 13.4$ Hz).

GC-MS (70 eV):

m/z (%): 342/340 (2) [M^+], 320/322 (4) [$\text{M}^+ - \text{HF}$], 297 (1), 268 (1), 229 (1), 151 (8), 123 (10), 97 (15), 85 (50) [$\text{C}_6\text{H}_{13}^+$], 71 (80) [$\text{C}_5\text{H}_{11}^+$], 57 (96) [C_4H_9^+], 43 (100) [C_3H_7^+].

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 2955, 2918, 2850 (s, v $-\text{CH}_2/\text{CH}_3$), 1467, 1421 (m, δ $-\text{CH}_2/\text{CH}_3$), 1387 (m, δ $-\text{CH}_3$), 1227, 1207, 1189, 1017 (m, v $-\text{C-F}$), 991, 848, 722 (m, δ $-\text{CH}_2$, Alkylkette mit mehr als vier CH_2 -Gruppen), 647 (m).

C,H-Analyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{BrF}_2$ (340.15)

(%)	ber.:	C 56.30	H 9.15
	gef.:	C 56.53	H 9.19

5.4 Brom-Acetataustausch an 1-Brom-2-fluoralkanen

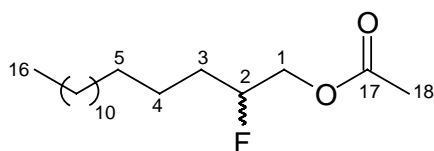
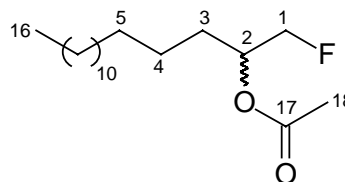
5.4.1 Darstellung von 1-Acetoxy-2-fluorhexadecan (**47a**)

In Anlehnung an AAV 2 (vgl. S. 133) wurden 26.73 g (82.7 mmol) eines 92:8-Gemisches aus 1-Brom-2-fluorhexadecan (**49a**) und 2-Brom-1-fluorhexadecan (**53a**) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde ein 98:2-Gemisch aus 1-Acetoxy-2-fluorhexadecan (**47a**) und 2-Acetoxy-1-fluorhexadecan (**55a**) als weißer Feststoff isoliert.

Ausbeute: 16.71 g (55.3 mmol, 67 %) **47a** und **55a**

Schmp.: 37-38 °C (98:2-Gemisch von **47a**:**55a**)

R_f-Wert: 0.51 (Cyclohexan/Essigester = 10:1)

**47a****55a****¹H-NMR** (CDCl₃):

δ [ppm]: 0.88 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 3 H, 16-CH₃), 1.26-1.78 (br m, 26 H, 3-CH₂ - 15-CH₂), 2.10 (s, 3 H, 18-CH₃), 4.12 (ddd, $^3J_{\text{H,F}} = 21.4$ Hz, $^2J_{\text{H,H}} = 12.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 1 H, 1-CH₂), 4.21 (ddd, $^3J_{\text{H,F}} = 27.4$ Hz, $^2J_{\text{H,H}} = 12.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 2.9$ Hz, 1 H, 1-CH₂), 4.65 (dddd, $^2J_{\text{H,F}} = 49.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 4.8$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 2.9$ Hz, 1 H, 2-CH). [**47a**]

¹³C-NMR (CDCl₃):

δ [ppm]: 14.0 (q, C-16), 20.7 (q, C-18), 24.7 (dt, $^3J_{\text{C,F}} = 4.8$ Hz, C-4), 22.7, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 29.6, 29.6, 29.7, 31.9 (t, C-5 - C-15), 31.4 (dt, $^2J_{\text{C,F}} = 20.9$ Hz, C-3), 65.8 (dt, $^2J_{\text{C,F}} = 22.5$ Hz, C-1), 91.3 (dd, $^1J_{\text{C,F}} = 172.3$ Hz, C-2), 170.7 (s, C-17). [**47a**]

¹⁹F-NMR (CDCl₃):

δ [ppm]: -187.5 (dddm, $^2J_{\text{F,H}} = 49.6$ Hz, $^3J_{\text{F,H}} = 22.9$ Hz, $^3J_{\text{F,H}} = 17.2$ Hz). [**47a**]
 -231.0 (ddd, $^2J_{\text{F,H}} = 47.7$ Hz, $^2J_{\text{F,H}} = 47.7$ Hz, $^3J_{\text{F,H}} = 22.9$ Hz). [**55a**]

GC-MS (70 eV):

m/z (%): 302 (1) [M⁺], 301 (0.5) [M⁺ - H], 282 (1) [M⁺ - HF], 240 (5) [MH⁺ - HF - COCH₃], 222 (10), 138 (12), 109 (35), 96 (92), 82 (93) [C₆H₁₀⁺], 69 (70) [C₅H₉⁺], 57 (85) [C₄H₉⁺], 43 (100) [COCH₃⁺, C₃H₇⁺]. [**47a**]

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2921, 2848 (s, v -CH₂/CH₃), 1745 (s, v -C=O), 1475, 1415 (m, δ -CH₂/CH₃), 1276, (m, v -C-F), 1060, 1072, 1097 (m, br v -C-F/C-O-C), 920 (m), 724 (m, δ -CH₂, Alkylkette mit mehr als vier CH₂-Gruppen).

C,H-Analyse:	C ₁₈ H ₃₅ FO ₂ (302.47)	
(%)	ber.:	C 71.48 H 11.66
	gef.:	C 71.46 H 11.45
	gef.:	C 71.73 H 11.65

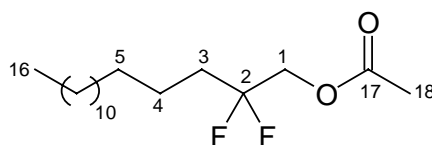
5.4.2 Darstellung von 1-Acetoxy-2,2-difluorhexadecan (**47b**)

In Anlehnung an AAV 2 (vgl. S. 133) wurden 9.25 g (27.1 mmol) 1-Brom-2,2-difluorhexadecan (**49b**) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde 1-Acetoxy-2,2-difluorhexadecan (**47b**) als weißer Feststoff isoliert.

Ausbeute: 6.22 g (19.4 mmol, 71 %) **47b**

Schmp.: 35-36 °C

R_f-Wert: 0.09 (Cyclohexan/Essigester = 20:1)



47b

¹H-NMR (CDCl₃):

δ [ppm]: 0.88 (t, ³J_{H,H} = 6.7 Hz, 3 H, 16-CH₃), 1.26-1.52 (br m, 24 H, 4-CH₂ - 15-CH₂), 1.89-1.96 (br m, 2 H, 3-CH₂), 2.12 (s, 3 H, C-18), 4.23 (t, ³J_{H,F} = 12.6 Hz, 2 H, 1-CH₂).

¹³C-NMR (CDCl₃):

δ [ppm]: 14.1 (q, C-16), 20.5 (q, C-18), 21.7 (tt, ³J_{C,F} = 3.8 Hz, C-4), 22.7, 29.3, 29.4, 29.4, 29.6, 29.6, 31.9 (t, C-5 - C-15), 34.0 (tt, ²J_{C,F} = 24.2 Hz, C-3), 63.8 (tt, ²J_{C,F} = 33.1 Hz, C-1), 121.6 (ts, ¹J_{C,F} = 241.6 Hz, C-2), 169.9 (s, C-17).

¹⁹F-NMR (CDCl₃):

δ [ppm]: -106.2 (tt, ³J_{F,H} = 17.2 Hz, ³J_{F,H} = 12.6 Hz).

GC-MS (70 eV):

m/z (%): 320 (1) [M^+], 301 (4) [$M^+ - F$], 258 (1) [$MH^+ - HF - COCH_3$], 180 (8), 135 (10), 99 (15), 85 (20) [$C_6H_{13}^+$], 71 (22) [$C_5H_{11}^+$], 57 (50) [$C_4H_9^+$], 43 (100) [$COCH_3^+$, $C_3H_7^+$].

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 2962, 2928, 2856 (s, v -CH₂/CH₃), 1764 (s, v -C=O), 1460 (m, δ -CH₂/CH₃), 1232 (m, br v -C-F), 1060 (m, br v -C-F/-C-O-C), 933 (m), 728 (m, δ -CH₂, Alkylkette mit mehr als vier CH₂-Gruppen).

C,H-Analyse: C₁₈H₃₄F₂O₂ (320.46)

(%)	ber.:	C 67.46	H 10.69
	gef.:	C 67.58	H 11.16
	gef.:	C 67.78	H 10.85

5.5 Hydrolyse von 1-Acetoxy-2-fluoralkanen

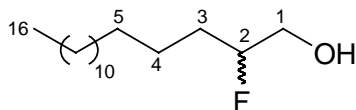
5.5.1 Darstellung von 2-Fluorhexadecan-1-ol (**48a**)

In Anlehnung an AAV 3 (vgl. S. 133) wurden 16.32 g (54.0 mmol) eines 98:2-Gemisches aus 1-Acetoxy-2-fluorhexadecan (**47a**) und 2-Acetoxy-1-fluorhexadecan (**55a**) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde 2-Fluorhexadecan-1-ol (**#33**) als weißer Feststoff isoliert.

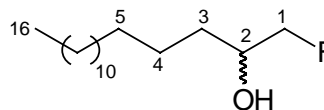
Ausbeute: 12.86 g (49.5 mmol, 92 %) **48a**

Schmp.: 66-67 °C

R_f-Wert: 0.23 (Cyclohexan/Essigester = 5:1)



48a



123a

¹H-NMR (CDCl₃):

δ [ppm]: 0.88 (t, ³J_{H,H} = 6.4 Hz, 3 H, 16-CH₃), 1.26-1.70 (br m, 26 H, 3-CH₂ - 15-CH₂), 1.95 (s, 1 H, OH), 3.58-3.78 (dddd, ²J_{H,H} = 12.4 Hz, ³J_{H,H} = 6.2 Hz, ³J_{H,H} = 3.1 Hz, 2 H, 1-CH₂), 4.56 (dddd, ²J_{H,F} = 49.6 Hz, ³J_{H,H} = 7.9 Hz, ³J_{H,H} = 6.2 Hz, ³J_{H,H} = 4.8 Hz, ³J_{H,H} = 3.1 Hz, 1 H, 2-CH). [48a]

¹³C-NMR (CDCl₃):

δ [ppm]: 14.1 (q, C-16), 24.9 (dt, ³J_{C,F} = 3.8 Hz, C-4), 22.7, 29.3, 29.4, 29.5, 29.7, 31.9 (t, C-5 - C-15), 31.0 (dt, ²J_{C,F} = 20.3 Hz, C-3), 65.1 (dt, ²J_{C,F} = 21.6 Hz, C-1), 94.8 (dd, ¹J_{C,F} = 167.8 Hz, C-2). [48a]

¹⁹F-NMR (CDCl₃):

δ [ppm]: -190.0 (dm, ²J_{F,H} = 49.6 Hz). [48a]
-228.8 (ddd, ²J_{F,H} = 47.7 Hz, ²J_{F,H} = 47.7 Hz, ³J_{F,H} = 19.1 Hz). [123a]

GC-MS (70 eV):

m/z (%): 260 (0) [M⁺], 222 (2) [M⁺ - HF - H₂O], 194 (8), 138 (8), 109 (24), 96 (68), 82 (90) [C₆H₁₀⁺], 69 (58) [C₅H₉⁺], 57 (94) [C₄H₉⁺], 43 (100) [C₃H₇⁺]. [48a]

ESI-MS (Nanospray, 1.36 kV Kapillar- u. 29 V Konusspannung):

m/z (%): 283 (15) [M + Na⁺], 300 (8) [MH + K⁺]. [48a]

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3400, 3310 (m, br v -OH), 2960, 2916, 2849 (s, v -CH₂/CH₃), 1474, 1462, 1380 (m, δ -CH₂/CH₃), 1250 (m, v -C-F), 1112, 1097, 1074 (m, v -C-F/C-OH), 845 (m), 820 (m), 729, 721 (m, δ -CH₂, Alkylkette mit mehr als vier CH₂-Gruppen). [48a]

C,H-Analyse: C₁₆H₃₃FO (260.43)

(%)	ber.:	C 73.79	H 12.77
	gef.:	C 73.60	H 12.03
	gef.:	C 74.05	H 12.57

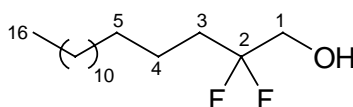
5.5.2 Darstellung von 2,2-Difluorhexadecan-1-ol (**48b**)

In Anlehnung an AAV 3 (vgl. S. 133) wurden 6.17 g (19.3 mmol) 1-Acetoxy-2,2-difluorhexadecan (**47b**) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde 2,2-Difluorhexadecan-1-ol (**48b**) als weißer Feststoff isoliert.

Ausbeute: 4.86 g (17.5 mmol, 90 %) **48b**

Schmp.: 59-60 °C

R_f-Wert: 0.23 (Cyclohexan/Essigester = 5:1)



48b

¹H-NMR (CDCl₃):

δ [ppm]: 0.88 (t, ³J_{H,H} = 6.7 Hz, 3 H, 16-CH₃), 1.26-1.55 (br m, 24 H, 4-CH₂ - 15-CH₂), 1.71 (s, 1 H, 1-OH), 1.82-1.98 (br m, 2 H, 3-CH₂), 3.73 (t, ³J_{H,F} = 12.9 Hz, 2 H, 1-CH₂).

¹³C-NMR (CDCl₃):

δ [ppm]: 14.1 (q, C-16), 21.8 (tt, ³J_{C,F} = 5.1 Hz, C-4), 22.7, 29.4, 29.4, 29.5, 29.6, 29.6, 29.7, 31.9 (t, C-5 - C-15), 33.3 (tt, ²J_{C,F} = 24.2 Hz, C-3), 64.2 (tt, ²J_{C,F} = 33.8 Hz, C-1), 123.4 (ts, ¹J_{C,F} = 241.7 Hz, C-2).

¹⁹F-NMR (CDCl₃):

δ [ppm]: -109.1 (tt, ³J_{F,H} = 17.2 Hz, ³J_{F,H} = 12.9 Hz).

GC-MS (70 eV):

m/z (%): 278 (0) [M⁺], 258 (1) [M⁺ - HF], 240 (1) [M⁺ - HF - H₂O], 180 (5), 149 (8), 97 (28), 85 (80) [C₆H₁₃⁺], 71 (98) [C₅H₁₁⁺], 57 (100) [C₄H₉⁺], 43 (100) [C₃H₇⁺].

GC-MS (70 eV, CI)

m/z (%): 296 (10) [M + NH₄⁺], 277 (10) [M⁺ - H], 258 (100) [M⁺ - HF].

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3378, 3285 (m, br v -OH), 2962, 2924, 2850 (s, v -CH₂/CH₃), 1464, 1445 (m, δ -CH₂/CH₃), 1228, 1212, 1192 (m, br v -C-F), 1095, 1076 (m, br v -C-F/C-OH), 1042, 1024 (m), 896 (m), 807 (m), 727, 704 (m, δ -CH₂, Alkylkette mit mehr als vier CH₂-Gruppen).

C,H-Analyse: C₁₆H₃₂F₂O (278.42)

(%) ber.: C 69.02 H 11.58

gef.: C 69.37 H 11.65

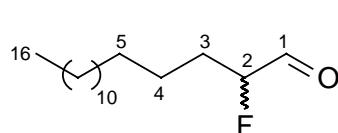
5.6 Oxidation von β -Fluoralkoholen zu α -Fluoraldehyden nach SWERN

5.6.1 Darstellung von 2-Fluorhexadecan-1-al (**46a**)

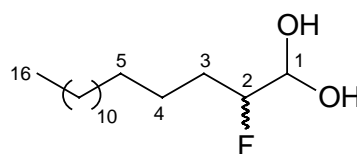
In Anlehnung an AAV 4 (vgl. S. 134) wurden 100 mg (0.30 mmol) 2-Fluorhexadecan-1-ol (**48a**) umgesetzt. Nach Filtration über eine 1 cm Kieselgelschicht (Laufmittel: Dichlormethan) wurde 2-Fluorhexadecan-1-al (**46a**) für eine NMR-Untersuchung isoliert. Wegen seiner Instabilität wurde das Produkt in der Regel ohne weitere Reinigung zur nachfolgenden Reaktion (vgl. S. 151) eingesetzt. Vollständiger Umsatz des Fluorhydrins gelang bis zu einer Edukteinwaage von 4.00 g (15.4 mmol) **48a**.

Auswaage: 160 mg Rohprodukt nach Filtration über Kieselgel

Umsatz: > 99.5 %, GC-Reinheit (Rohprodukt): > 95 %



46a



56a

¹H-NMR (CDCl₃):

δ [ppm]: 0.88 (t, ³J_{H,H} = 6.7 Hz, 3 H, 16-CH₃), 1.26-1.82 (br m, 26 H, 3-CH₂ - 15-CH₂), 4.72 (dddd, ²J_{H,F} = 49.6 Hz, ³J_{H,H} = 7.6 Hz, ³J_{H,H} = 5.0 Hz, ³J_{H,H} = 1.0 Hz, 1 H, 2-CH), 9.75 (dd, ³J_{H,F} = 6.2 Hz, ³J_{H,H} = 1.0 Hz, 1 H, 1-CHO). [**46a**]

¹³C-NMR (CDCl₃):

δ [ppm]: 14.1 (q, C-16), 24.2 (dt, ³J_{C,F} = 2.6 Hz, C-4), 22.7, 29.2, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 31.9 (t, C-5 - C-15), 30.4 (dt, ²J_{C,F} = 20.4 Hz, C-3), 95.0 (dd, ¹J_{C,F} = 180.6 Hz, C-2), 200.2 (dd, ²J_{C,F} = 34.3 Hz, C-1). [46a]

¹⁹F-NMR (CDCl₃):

δ [ppm]: -199.9 (dddd, ²J_{F,H} = 49.6 Hz, ³J_{F,H} = 22.9 Hz, ³J_{F,H} = 17.2 Hz, ³J_{F,H} = 6.2 Hz, 2-CHF). [46a]

GC-MS (70 eV):

m/z (%): 258 (3) [M⁺], 238 (0.5) [M⁺ -HF], 220 (0.5) [M⁺ -HF -H₂O], 194 (4), 138 (6), 97 (30), 83 (40) [C₆H₁₁⁺], 71 (44) [C₅H₁₁⁺], 57 (98) [C₄H₉⁺], 43 (100) [C₃H₇⁺]. [46a]

IR (KBr):

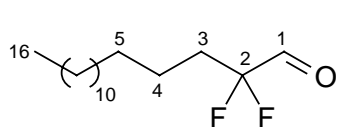
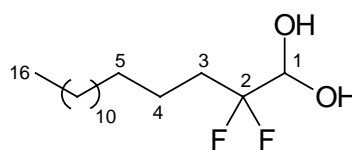
$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3394 (w, br v -OH), 2960, 2919, 2850 (s, v -CH₂/CH₃), 1742 (m, v -C=O), 1473 (s, δ -CH₂/CH₃), 1267 (m, v -C-F), 1074, 1026 (m, br v -C-F/C-OH), 827 (m), 723 (m, δ -CH₂, Alkylkette mit mehr als vier CH₂-Gruppen). [46a und 56a]

5.6.2 Darstellung von 2,2-Difluorhexadecan-1-al (46b)

In Anlehnung an AAV 4 (vgl. S. 134) wurden 100 mg (0.29 mmol) 2,2-Difluorhexadecan-1-ol (**48b**) umgesetzt. Nach Filtration über eine 1 cm Kieselgelschicht (Laufmittel: Dichlormethan) konnte allerdings kein 2,2-Difluorhexadecan-1-al (**46b**) für eine NMR-Untersuchung isoliert werden. Stattdessen belegen leicht verunreinigte ¹H-, ¹³C- und ¹⁹F-Spektren sowie das IR-Spektrum der untersuchten Verbindung das geminale Diol **56b**. Wegen seiner Instabilität wurde das Produkt in der Regel ohne weitere Reinigung zur nachfolgenden Reaktion (vgl. S. 153) eingesetzt.

Auswaage: 120 mg Rohprodukt nach Filtration über Kieselgel

Umsatz: > 99.5 %, GC-Reinheit (Rohprodukt): > 97 %

**46b****56b**

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{MeOH} = 3:1$):

δ [ppm]: 0.88 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 3 H, 16- CH_3), 1.27-1.50 (br m, 24 H, 4- CH_2 - 15- CH_2), 1.80-1.97 (br m, 2 H, 3- CH_2), 4.54 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 1 H, 1-CH). [**56b**]

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{MeOH} = 3:1$):

δ [ppm]: 13.6 (q, C-16), 20.7, 22.4, 29.1, 29.2, 29.4, 31.6 (t, C-4 - C-15), 31.1 (tt, $^2J_{\text{C,F}} = 22.9$ Hz, C-3), 95.8 (dt, $^2J_{\text{C,F}} = 33.1$ Hz, C-1), 121.3 (t, $^1J_{\text{C,F}} = 243.5$ Hz, C-2). [**56b**]

$^{19}\text{F-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{MeOH} = 3:1$):

δ [ppm]: -114.8 (dddd, $^2J_{\text{F,F}} = 250.3$ Hz, $^3J_{\text{F,H-3}} = 25.6$ Hz, $^3J_{\text{F,H-3}} = 12.5$ Hz, $^3J_{\text{F,H-1}} = 5.6$ Hz, 1 F, 2-F₁)
-116.5 (dddd, $^2J_{\text{F,F}} = 250.6$ Hz, $^3J_{\text{F,H-3}} = 25.0$ Hz, $^3J_{\text{F,H-3}} = 10.8$ Hz, $^3J_{\text{F,H-1}} = 7.3$ Hz, 1 F, 2-F₂). [**56b**]

GC-MS (70 eV):

m/z (%): 276 (1) [M^+], 256 (0.5) [$\text{M}^+ - \text{HF}$], 205 (0.5), 135 (8), 97 (20), 85 (32) [$\text{C}_6\text{H}_{13}^+$], 71 (70) [$\text{C}_5\text{H}_{11}^+$], 57 (100) [C_4H_9^+], 43 (96) [C_3H_7^+]. [**46b**]

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3552, 3417, 3245 (m, br v -OH), 2918, 2854 (s, v - CH_2/CH_3), 1638, 1619 (m), 1465 (m, δ - CH_2/CH_3), 1223, 1174 (m, br v -C-F), 1119, 1098, 1070, 1030 (m, br v -C-F/C-OH), 981 (m), 717 (m, δ - CH_2 , Alkylkette mit mehr als vier CH_2 -Gruppen). [**56b**]

5.7 Darstellung von γ -Fluor- α,β -ungesättigten Carbonsäureestern

5.7.1 Darstellung von (*E*)-4-Fluorooctadec-2-ensäureethylester (**45a**)

In Anlehnung an AAV 6 (vgl. S. 134) wurde der α -Fluoraldehyd **46a** aus der Oxidation von 2.82 g (10.8 mmol) 2-Fluorhexadenan-1-ol (**48a**) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde (*E*)-4-Fluorooctadec-2-ensäureethylester (**45a**) als farbloses, übelriechendes Öl isoliert, das im Kühlschrank als amorpher Feststoff ausfiel.

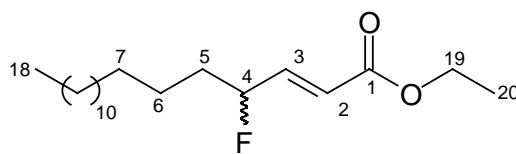
Ausbeute: 2.56 g (7.8 mmol, 66 % über zwei Stufen) **45a**

Umsatz: 93 %

Reinheit: > 95 %, GC (nach chromatographischer Reinigung)

E/Z (dr): > 96:4, GC; (im $^1\text{H-NMR}$ kein *cis*-Produkt detektierbar)

R_f-Wert: 0.26 (Cyclohexan/Essigester = 20:1)



45a

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

δ [ppm]: 0.88 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 3 H, 18- CH_3), 1.26-1.53 (br m, 24 H, 6- CH_2 - 17- CH_2), 1.29 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 3 H, 20- CH_3), 1.62-1.82 (m, 2 H, 5- CH_2), 4.21 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 2 H, 19- CH_2), 5.06 (dddd, $^2J_{\text{H,F}} = 48.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 4.3$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 2.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, 1 H, 4-CH), 6.04 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 15.7$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, $^4J_{\text{H,F}} = 1.7$ Hz, 1 H, 2-CH), 6.88 (ddd, $^3J_{\text{H,F}} = 20.0$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 15.7$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 4.3$ Hz, 1 H, 3-CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):

δ [ppm]: 14.0 (q, C-18), 14.1 (q, C-20), 24.3 (dt, $^3J_{\text{C,F}} = 3.8$ Hz, C-6), 22.7, 29.3, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 29.6, 29.6, 31.9 (t, C-7 - C-17), 34.8 (dt, $^2J_{\text{C,F}} = 20.3$ Hz, C-5), 60.5 (t, C-19), 91.3 (dd, $^1J_{\text{C,F}} = 174.2$ Hz, C-4), 121.1 (dd, $^3J_{\text{C,F}} = 10.2$ Hz, C-2), 145.1 (dd, $^2J_{\text{C,F}} = 19.1$ Hz, C-3), 166.0 (s, C-1).

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3):

δ [ppm]: -184.3 (m).

GC-MS (70 eV):

m/z (%): 328 (15) [M^+], 308 (10) [$\text{M}^+ - \text{HF}$], 283 (14) [$\text{M}^+ - \text{OC}_2\text{H}_5$], 262 (10), 234 (14) [$\text{MH}^+ - \text{HF} - \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$], 220 (22), 135 (22), 125 (30), 109 (30), 95 (46), 81 (54) [C_6H_9^+], 69 (38) [C_5H_9^+], 57 (66) [C_4H_9^+], 43 (100) [C_3H_7^+].

IR (Film zwischen NaCl-Platten):

$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 2932, 2853 (s, v $-\text{CH}_2/\text{CH}_3$), 1732 (s, v $-\text{C}=\text{O}$), 1667 (m, v $-\text{C}=\text{C}$), 1466, 1366 (m, δ $-\text{CH}_2/\text{CH}_3$), 1304, 1270, 1179, 1035 (m, v $-\text{C}-\text{F}/-\text{O}-\text{C}-\text{O}$), 981 (m), 726, 714 (m, δ $-\text{CH}_2$, Alkylkette mit mehr als vier CH_2 -Gruppen).

C,H-Analyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{FO}_2$ (328.51)
 (%) ber.: C 73.12 H 11.35
 gef.: C 72.74 H 11.89

5.7.2 Darstellung von (*E*)-4,4-Difluorooctadec-2-ensäureethylester (**45b**)

In Anlehnung an AAV 6 (vgl. S. 134) wurde der α,α -Difluoraldehyd **46b** aus der Oxidation von 0.47 g (5.0 mmol) 2,2-Difluorhexadenan-1-ol (**48b**) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde (*E*)-4,4-Difluorooctadec-2-ensäureethylester (**45b**) als farbloses, übelriechendes Öl isoliert, das im Kühlschrank als amorpher Feststoff ausfiel.

Ausbeute: 0.47 g (1.35 mmol, 80 % über zwei Stufen) **45b**

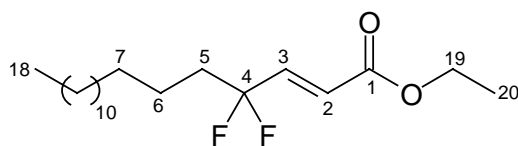
Umsatz: 98 %

Reinheit: 96 %, GC (nach chromatographischer Reinigung)

E/Z (dr): > 96:4, GC; (im ^1H -NMR-Spektrum kein *cis*-Produkt detektierbar)

R_f-Wert: 0.27 (Cyclohexan/Essigester = 20:1)

0.13 (Cyclohexan/Essigester = 80:1)



45b

^1H -NMR (CDCl_3):

δ [ppm]: 0.88 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 3 H, 18- CH_3), 1.26-1.58 (br m, 24 H, 6- CH_2 - 17- CH_2), 1.31 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 3 H, 20- CH_3), 1.84-2.00 (m, 2 H, 5- CH_2), 4.24 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 2 H, 19- CH_2), 6.24 (dt, $^3J_{\text{H,H}} = 16.0$ Hz, $^4J_{\text{H,F}} = 2.4$ Hz, 1 H, 2-CH), 6.79 (dt, $^3J_{\text{H,H}} = 16.0$ Hz, $^3J_{\text{H,F}} = 11.4$ Hz, 1 H, 3-CH).

^{13}C -NMR (CDCl_3):

δ [ppm]: 14.0 (q, C-18), 14.1 (q, C-20), 22.1 (tt, $^3J_{\text{C,F}} = 3.8$ Hz, C-6), 22.7, 29.2, 29.3, 29.3, 29.4, 29.6, 29.6, 29.6, 31.9 (t, C-7 - C-17), 37.1 (tt, $^2J_{\text{C,F}} = 25.4$ Hz, C-5), 61.0 (t, C-19), 120.7 (ts, $^1J_{\text{C,F}} = 239.7$ Hz, C-4), 124.8 (td, $^3J_{\text{C,F}} = 8.3$ Hz, C-2), 139.6 (td, $^2J_{\text{C,F}} = 26.7$ Hz, C-3), 165.1 (s, C-1).

 ^{19}F -NMR (CDCl_3):

δ [ppm]: -99.0 (dt, $^3J_{\text{F,H}} = 11.4$ Hz, $^3J_{\text{F,H}} = 11.4$ Hz, 4-CF₂).

GC-ToF:

m/z (%): 347 (4) [MH^+], 346 (8) [M^+], 326 (85) [$\text{M}^+ - \text{HF}$], 282 (38) [$\text{MH}^+ - \text{HF} - \text{OC}_2\text{H}_5$], 233 (48) [$\text{M}^+ - 2 \text{HF} - \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$], 218 (80), 147 (100), 133 (92), 119 (85), 99 (80), 81 (62) [C_6H_9^+], 69 (52) [C_5H_9^+].

IR (Film zwischen NaCl-Platten):

$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3082 (w, $\nu = \text{C-H}$), 2925, 2855 (s, $\nu -\text{CH}_2/\text{CH}_3$), 1731 (s, $\nu -\text{C=O}$), 1661 (m, $\nu -\text{C=C}$), 1466, 1369 (m, $\delta -\text{CH}_2/\text{CH}_3$), 1312, 1274, 1188, 1157, 1035 (m, $\nu -\text{C-F}/-\text{O-C-O}$), 977 (m), 875 (m), 722 (m, $\delta -\text{CH}_2$, Alkylkette mit mehr als vier CH_2 -Gruppen).

C,H-Analyse:	$\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{FO}_2$ (346.50)	
(%)	ber.: C 69.33	H 10.47
	gef.: C 69.26	H 10.87

5.8 Dihydroxylierung von γ -Fluor- α,β -ungesättigten Carbonsäureestern

5.8.1 Darstellung von *rel*-(2*S*,3*S*,4*R*)-4-Fluor-2,3-dihydroxyoctadecansäureethylester ((\pm)-(2*S*,3*S*,4*R*)-44a) und *rel*-(2*S*,3*S*,4*S*)-4-Fluor-2,3-dihydroxyoctadecansäureethylester ((\pm)-(2*S*,3*S*,4*S*)-44a)

In Anlehnung an AAV 7a (vgl. S. 135) wurden 264 mg (*E*)-4-Fluorooctadec-2-ensäureethylester (**45a**) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden *rel*-(2*S*,3*S*,4*R*)-4-Fluor-2,3-dihydroxyoctadecansäureethylester ((\pm)-(2*S*,3*S*,4*R*)-**44a**) und

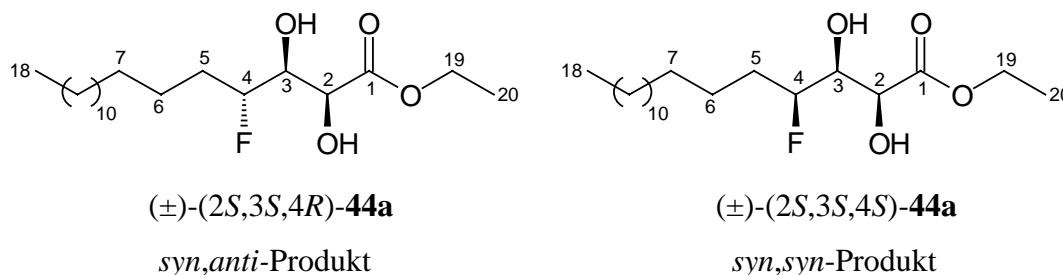
rel-(2*S*,3*S*, 4*S*)-4-Fluor-2,3-dihydroxyoctadecansäureethylester ((±)-(2*S*,3*S*,4*S*)-**44a**) als 60:40 Diastereomergemisch in Form eines weißen, wachsartigen Feststoffes isoliert.

Ausbeute: 121 mg (0.33 mmol, 43 %) (±)-(2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und (±)-(2*S*,3*S*,4*S*)-**44a**

dr: 60:40 (¹⁹F-NMR, entkoppelt)

Schmp.: 71-72 °C

R_f-Wert: 0.22 (Cyclohexan/Essigester = 5:2)



¹H-NMR (CDCl₃):

δ [ppm]: 0.88 (t, ³*J*_{H,H} = 6.7 Hz, 3 H, 18-CH₃), 1.26-1.48 (br m, 24 H, 6-CH₂ - 17-CH₂), 1.35 (t, ³*J*_{H,H} = 7.2 Hz, 3 H, 20-CH₃), 1.60-1.90 (m, 2 H, 5-CH₂), 3.87 (ddd, ³*J*_{H,H} = 8.6 Hz, ³*J*_{H,F} = 6.0 Hz, ³*J*_{H,H} = 1.0 Hz, 1 H, 3-CH), 4.31 (q, ³*J*_{H,H} = 7.2 Hz, 2 H, 19-CH₂), 4.44 (br s, 1 H, 2-CH), 4.47 (dddd, ²*J*_{H,F} = 47.8 Hz, ³*J*_{H,H} = 8.7 Hz, ³*J*_{H,H} = 8.7 Hz, ³*J*_{H,H} = 2.4 Hz, 1 H, 4-CH). [(±)-(2*S*,3*S*,4*R*)-**44a**]

0.88 (t, ³*J*_{H,H} = 6.7 Hz, 3 H, 18-CH₃), 1.26-1.48 (br m, 24 H, 6-CH₂ - 17-CH₂), 1.31 (t, ³*J*_{H,H} = 7.2 Hz, 3 H, 20-CH₃), 1.60-1.90 (m, 2 H, 5-CH₂), 3.90 (ddd, ³*J*_{H,F} = 18.2 Hz, ³*J*_{H,H} = 5.0 Hz, ³*J*_{H,H} = 2.7 Hz, 1 H, 3-CH), 4.31 (q, ³*J*_{H,H} = 7.2 Hz, 2 H, 19-CH₂), 4.23 (d, ³*J*_{H,H} = 2.1 Hz, 1 H, 2-CH), 4.63 (dddd, ²*J*_{H,F} = 49.8 Hz, ³*J*_{H,H} = 8.8 Hz, ³*J*_{H,H} = 5.1 Hz, ³*J*_{H,H} = 4.1 Hz, 1 H, 4-CH). [(±)-(2*S*,3*S*,4*S*)-**44a**]

¹³C-NMR (CDCl₃):

δ [ppm]: 14.0 (q, je C-18/C-20), 14.1 (q, je C-20/C-18), 24.8 bzw. 24.9 (dt, ³*J*_{C,F} = 5.1 Hz, ³*J*_{C,F} = 5.1 Hz, je C-6), 22.7, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 31.9 (t, je C-7 - C-17), 31.0 bzw. 31.7 (dt, ²*J*_{C,F} = 22.9 Hz, ²*J*_{C,F} = 20.3 Hz, je C-5), 62.4 (t, je C-19), 69.7 bzw. 70.7 (t bzw. dt, ³*J*_{C,F} = 5.1 Hz, je C-2), 72.9 bzw. 73.6 (dt, ²*J*_{C,F} = 25.4 Hz, ²*J*_{C,F} = 20.3 Hz, je C-3), 92.1 bzw. 93.9 (dd, ¹*J*_{C,F} = 172.9 Hz, ¹*J*_{C,F} = 170.4 Hz, je C-4), 172.7 bzw. 173.4 (s, je C-1). [(±)-(2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und (±)-(2*S*,3*S*,4*S*)-**44a**]

¹⁹F-NMR (CDCl₃):

δ [ppm]: -190.7 (dddd, ²J_{F,H} = 48.2 Hz, ³J_{F,H} = 21.0 Hz, ³J_{F,H} = 12.4 Hz, ³J_{F,H} = 5.7 Hz).

[(±)-(2*S*,3*S*,4*R*)-**44a**]

-197.8 (dddd, ²J_{F,H} = 49.6 Hz, ³J_{F,H} = 17.2 Hz, ³J_{F,H} = 17.2 Hz, ³J_{F,H} = 15.3 Hz).

[(±)-(2*S*,3*S*,4*S*)-**44a**]

ESI-MS (Nanospray, Kapillar- u. Konusspannung):

m/z (%): 385 (44) [M + Na⁺].

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3477 (s br, v -O-H), 2954, 2926, 2851 (s, v -CH₂/CH₃), 1742, 1728, 1707 (s, v -C=O), 1473, 1391, 1377 (m, δ -CH₂/CH₃), 1301, 1205, 1143, 1033 (s, v -C-F/-O-C-O), 1067 (m, v -C-OH), 971 (m), 868 (m), 826, 723 (m, δ -CH₂, Alkylkette mit mehr als vier CH₂-Gruppen). [(±)-(2*S*,3*S*,4*R*)-**44a** und (±)-(2*S*,3*S*,4*S*)-**44a**]

Exakte Masse: C₂₀H₃₉FO₄Na [ESI]

(g/mol) ber.: 385.2730 gef.: 385.2727

C,H-Analyse: C₂₀H₃₉FO₄ (362.52)

(%) ber.: C 66.26 H 10.84

gef.: C 66.02 H 10.54

5.8.2 Darstellung von (2*S*,3*S*,4*R*)-4-Fluor-2,3-dihydroxyoctadecansäureethylester ((2*S*,3*S*,4*R*)-**44a**) und (2*S*,3*S*,4*S*)-4-Fluor-2,3-dihydroxyoctadecansäureethylester ((2*S*,3*S*,4*S*)-**44a**)

In Anlehnung an AAV 7b (vgl. S. 135) wurden 720 mg (*E*)-4-Fluor-octadec-2-ensäureethylester (**45a**) mit dem AD-Mix β umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden (2*S*,3*S*,4*R*)-4-Fluor-2,3-dihydroxyoctadecansäureethylester ((2*S*,3*S*,4*R*)-**44a**) und (2*S*,3*S*,4*S*)-4-Fluor-2,3-dihydroxyoctadecansäureethylester ((2*S*,3*S*,4*S*)-**44a**) als 63:37-Gemisch beider Diastereomere in Form eines weißen, wachsartigen Feststoffes isoliert.

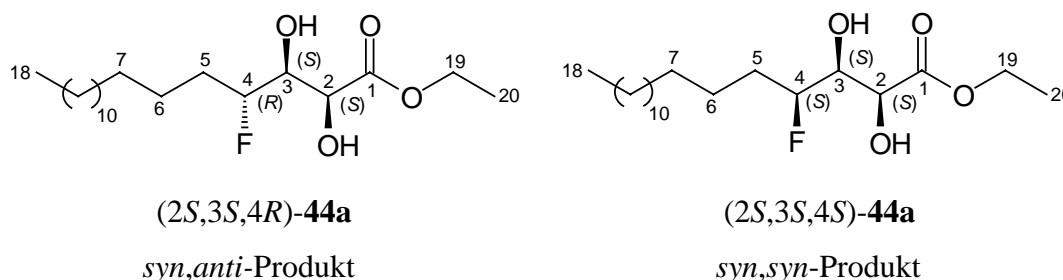
Ausbeute: 613 mg (1.69 mmol, 77 %) (*2S,3S,4R*)-**44a** und (*2S,3S,4S*)-**44a**, 151 mg **45a** reisoliert

Umsatz: 79 %, Umsatzausbeute: 97 %

dr: 63:37 (^{19}F -NMR, entkoppelt)

ee: > 98 % (^{19}F -NMR, entkoppelt, Shift mit 103 mol% $\text{Eu}(\text{hfc})_3$) [(*2S,3S,4R*)-**44a**] für (*2S,3S,4S*)-**44a** war nach gängigen Methoden bisher keine ee-Bestimmung möglich (vgl. Kap. 3.14, Seite 91)

Schmp.: 75 °C (DSC, Maximalwert) [(*2S,3S,4R*)-**44a**:(*2S,3S,4S*)-**44a** = 63:37]



5.8.3 Darstellung von (*2R,3R,4S*)-4-Fluor-2,3-dihydroxyoctadecansäureethylester ((*2R,3R,4S*)-**44a**) und (*2R,3R,4R*)-4-Fluor-2,3-dihydroxyoctadecansäureethylester ((*2R,3R,4R*)-**44a**)

In Anlehnung an AAV 7b (vgl. S. 135) wurden 720 mg (*E*)-4-Fluorooctadec-2-ensäureethylester (**45a**) mit dem AD-Mix α umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden (*2R,3R,4S*)-4-Fluor-2,3-dihydroxyoctadecansäureethylester ((*2R,3R,4S*)-**44a**) und (*2R,3R,4R*)-4-Fluor-2,3-dihydroxyoctadecansäureethylester ((*2R,3R,4R*)-**44a**) als 69:31-Gemisch beider Diastereomere in Form eines weißen, wachsartigen Feststoffes isoliert.

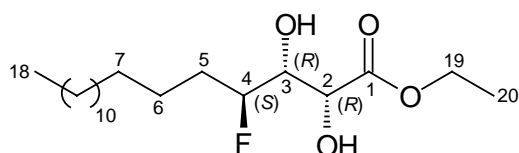
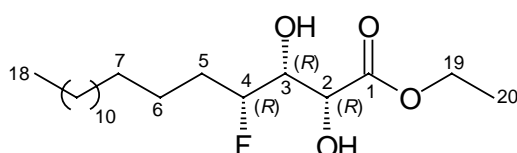
Ausbeute: 375 mg (1.04 mmol, 47 %) (*2R,3R,4S*)-**44a** und (*2R,3R,4R*)-**44a**, 286 mg **45a** reisoliert

Umsatz: 60 %, Umsatzausbeute: 78 %

dr: 69:31 (^{19}F -NMR, entkoppelt)

ee: > 98 % (^{19}F -NMR, entkoppelt, Shift mit 95 mol% $\text{Eu}(\text{hfc})_3$) [(*2R,3R,4S*)-**44a**] für (*2R,3R,4R*)-**44a** war nach gängigen Methoden bisher keine ee-Bestimmung möglich (vgl. Kap. 3.14, Seite 91)

Schmp.: 82-83 °C [(*2R,3R,4S*)-**44a**:(*2R,3R,4R*)-**44a** = 74:26]

(2*R*,3*R*,4*S*)-**44a***syn,anti*-Produkt(2*R*,3*R*,4*R*)-**44a***syn,syn*-Produkt

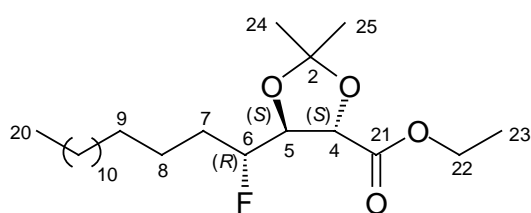
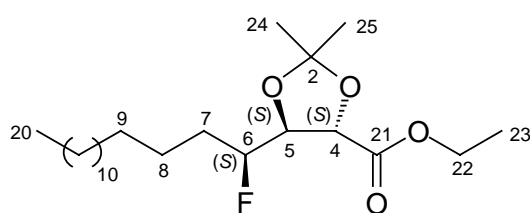
5.9 Darstellung von (4*S*,5*S*,6*R*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-carbonsäureethylester ((4*S*,5*S*,6*R*)-**114**) und (4*S*,5*S*,6*S*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2,2-dimethyl[1,3]dioxolan-4-carbonsäureethylester ((4*S*,5*S*,6*S*)-**114**)

Eine Lösung aus 42 mg (0.12 mmol) eines 56:44-Diastereomerengemisches aus (2*S*,3*S*,4*R*)-4-Fluor-2,3-dihydroxyoctadecansäureethylester ((2*S*,3*S*,4*R*)-**44a**) und (2*S*,3*S*,4*S*)-4-Fluor-2,3-dihydroxyoctadecansäureethylester ((2*S*,3*S*,4*S*)-**44a**) wird in 10 ml Dimethoxypropan gelöst und mit einer Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure (*p*-TSA) versetzt. Bis zum vollständigen Umsatz des Eduktes wurde mehrere Tage bei Raumtemperatur gerührt (Umsatzkontrolle per DC). Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung mit 30-50 ml Diethylether versetzt und zweimal mit jeweils 10 ml einer 5%igen Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde die organische Phase im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und auf Kieselgel gezogen. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (LM: Cyclohexan/Essigester = 10:1) lieferte die Acetonide (4*S*,5*S*,6*R*)-**114** und (4*S*,5*S*,6*S*)-**114** als 60:40-Diastereomerengemisch in Form eines leicht gelblichen Öls.

Ausbeute: 27 mg (0.07 mmol, 58 %) (4*S*,5*S*,6*R*)-**114** und (4*S*,5*S*,6*S*)-**114**

dr: 60:40 (¹⁹F-NMR, entkoppelt)

R_f-Wert: 0.33, 0.29 (Cyclohexan/Essigester = 10:1)

(4*S*,5*S*,6*R*)-**114***syn,anti*-Produkt(4*S*,5*S*,6*S*)-**114***syn,syn*-Produkt

¹H-NMR (CDCl₃):

δ [ppm]: 0.88 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 3 H, 20-CH₃), 1.26-1.60 (br m, 24 H, 8-CH₂ - 19-CH₂),
 1.31 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3 H, 23-CH₃), 1.45 bzw. 1.45 (s, 6 H, 24-CH₃ und
 25-CH₃), 1.65-1.90 (m, 2 H, 7-CH₂), 4.25 bzw. 4.26 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz bzw.
 $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 2 H, je 22-CH₂), 4.30 (ddd, $^3J_{\text{H,F}} = 15.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 6.0$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} =$
 4.5 Hz, 1 H, 5-CH), 4.48 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.2$ Hz, 4-CH), 4.54 (ddm, $^2J_{\text{H,F}} = 47.9$ Hz,
 $^3J_{\text{H,H}} = 4.5$ Hz, 1 H, 6-CH). [(4*S*,5*S*,6*R*)-**114**]
 0.88 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 3 H, 20-CH₃), 1.26-1.60 (br m, 24 H, 8-CH₂ - 19-CH₂),
 1.31 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 3 H, 23-CH₃), 1.47 bzw. 1.48 (s, 6 H, 24-CH₃ und
 25-CH₃), 1.65-1.90 (m, 2 H, 7-CH₂), 4.16 (ddd, $^3J_{\text{H,F}} = 23.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz,
 $^3J_{\text{H,H}} = 2.6$ Hz, 1 H, 5-CH), 4.26 bzw. 4.27 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz bzw. $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz,
 2 H, je 22-CH₂), 4.52 (dddd, $^2J_{\text{H,F}} = 47.9$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 9.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 4.1$ Hz,
 $^3J_{\text{H,H}} = 2.6$ Hz, 1 H, 6-CH), 4.53 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, 4-CH). [(4*S*,5*S*,6*S*)-**114**]

¹³C-NMR (CDCl₃):

δ [ppm]: 14.1 bzw. 14.2 (q, je C-20 und C-23), 24.4 bzw. 24.8 (dt, $^3J_{\text{C,F}} = 3.8$ Hz, $^3J_{\text{C,F}} =$
 3.8 Hz, je C-8), 22.7, 29.3, 29.4, 29.5, 29.5, 29.6, 29.7, 29.7, 29.7, 31.9 (t, je C-9 -
 C-19), 31.2 bzw. 31.4 (dt, $^2J_{\text{C,F}} = 20.7$ Hz, $^2J_{\text{C,F}} = 21.0$ Hz, je C-7), 61.6 bzw. 61.6
 (t, je C-22), 74.8 bzw. 75.8 (dd, $^3J_{\text{C,F}} = 6.9$ Hz, $^3J_{\text{C,F}} = 4.2$ Hz, je C-4), 80.0 bzw.
 80.2 (dd, $^2J_{\text{C,F}} = 17.8$ Hz, $^2J_{\text{C,F}} = 24.9$ Hz, je C-5), 91.3 bzw. 92.9 (dd, $^1J_{\text{C,F}} =$
 179.0 Hz, $^1J_{\text{C,F}} = 174.6$ Hz, je C-6), 111.8 bzw. 112.1 (s, je C-2), 170.7 bzw.
 171.1 (s, je C-21). [(4*S*,5*S*,6*R*)-**114** und (4*S*,5*S*,6*S*)-**114**]

¹⁹F-NMR (CDCl₃):

δ [ppm]: -192.9 (dddd, $^2J_{\text{F,H}} = 49.6$ Hz, $^3J_{\text{F,H}} = 17.2$ Hz, $^3J_{\text{F,H}} = 15.3$ Hz, $^3J_{\text{F,H}} = 5.7$ Hz).
 [(4*S*,5*S*,6*R*)-**114**]
 -197.3 (dddd, $^2J_{\text{F,H}} = 47.7$ Hz, $^3J_{\text{F,H}} = 32.9$ Hz, $^3J_{\text{F,H}} = 24.8$ Hz, $^3J_{\text{F,H}} = 15.3$ Hz).
 [(4*S*,5*S*,6*S*)-**114**]

GC-MS (70 eV):

m/z (%): 402 (0.5) [M⁺], 387 (100) [M⁺ - CH₃], 382 (1.5) [M⁺ - HF], 329 (25) [M⁺
 - CO₂C₂H₅], 135 (5), 83 (5) [C₆H₁₁⁺], 71 (3) [C₅H₁₁⁺], 59 (15) [C₄H₁₁⁺], 43 (15)
 [C₃H₇⁺]. [(4*S*,5*S*,6*R*)-**114** und (4*S*,5*S*,6*S*)-**114**]

C,H-Analyse:	C ₂₃ H ₄₃ FO ₄ (402.59)	
(%)	ber.: C 68.62	H 10.77
	gef.: C 68.46	H 12.19

5.10 Darstellung von 5-Alkyl-2-oxo-2λ⁴(1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureestern (Cyclische Sulfite)

5.10.1 Darstellung von *rel*-(4*S*,5*S*,6*R*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2-oxo-2λ⁴(1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((±)-(4*S*,5*S*,6*R*)-43a) und *rel*-(4*S*,5*S*,6*S*)-5-(1-Fluor-pentadecyl)-2-oxo-2λ⁴(1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((±)-(4*S*,5*S*,6*S*)-43a)

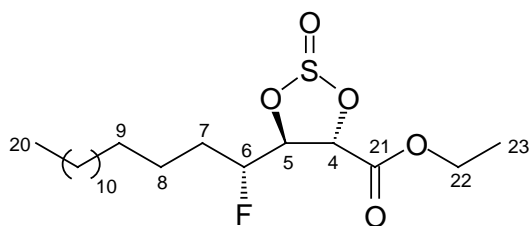
In Anlehnung an AAV 8 (vgl. S. 136) wurden 190 mg eines 56:44-Diastereomerenmisches aus *rel*-(2*S*,3*S*,4*R*)-4-Fluor-2,3-dihydroxyoctadecansäureethylester ((±)-(2*S*,3*S*,4*R*)-44a) und *rel*-(2*S*,3*S*,4*S*)-4-Fluor-2,3-dihydroxyoctadecansäureethylester ((±)-(2*S*,3*S*,4*S*)-44a) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden *rel*-(4*S*,5*S*,6*R*)-5-(1-Fluor-pentadecyl)-2-oxo-2λ⁴(1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((±)-(4*S*,5*S*,6*R*)-43a) und *rel*-(4*S*,5*S*,6*S*)-5-(1-Fluor-pentadecyl)-2-oxo-2λ⁴(1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((±)-(4*S*,5*S*,6*S*)-43a) als 58:42-Gemisch beider Fluordia stereoisomere (die durch das Schwefelzentrum entstehenden Diastereoisomere sind nicht berücksichtigt) in Form eines weißen, wachsartigen Feststoffes isoliert (Kühlschrank).

Ausbeute: 173 mg (0.42 mmol, 81 %) ((±)-(4*S*,5*S*,6*R*)-43a und ((±)-(4*S*,5*S*,6*S*)-43a)

dr: 58:42 (¹⁹F-NMR, entkoppelt)

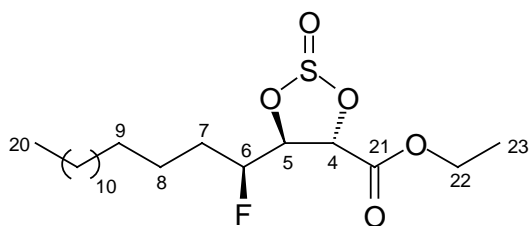
Schmp.: 41 °C [(±)-(4*S*,5*S*,6*R*)-43a:(±)-(4*S*,5*S*,6*S*)-43a = 66:34]

R_f-Wert: 0.31, 0.26, 0.26, 0.21 (Cyclohexan/Essigester = 10:1)



((±)-(4*S*,5*S*,6*R*)-43a

syn,anti-Produkt



((±)-(4*S*,5*S*,6*S*)-43a

syn,syn-Produkt

¹H-NMR (CDCl₃):

δ [ppm]: 0.88 (t, ³J_{H,H} = 6.7 Hz, 3 H, 20-CH₃), 1.26-1.48 (br m, 24 H, 8-CH₂ - 19-CH₂), 1.33 bzw. 1.34 (t, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, 3 H, 23-CH₃), 1.60-1.84 (m, 2 H, 7-CH₂), 4.30 o. 4.32 o. 4.33 o. 4.33 (q, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, 2 H, 22-CH₂), 4.71 (ddd, ³J_{H,F} = 8.9 Hz, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, ³J_{H,H} = 4.0 Hz, 1 H, 5-CH), 4.80 (dddd, ²J_{H,F} = 47.8 Hz, ³J_{H,H} = 8.6 Hz, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, ³J_{H,H} = 2.8 Hz, 1 H, 6-CH), 5.35 (dd, ³J_{H,H} = 4.0 Hz, ⁴J_{H,F} = 1.4 Hz, 1 H, 4-CH). [(±)-(4*S*,5*S*,6*R*)-**43a**, erstes Diastereoisomer]

0.88 (t, ³J_{H,H} = 6.7 Hz, 3 H, 20-CH₃), 1.26-1.48 (br m, 24 H, 8-CH₂ - 19-CH₂), 1.33 bzw. 1.34 (t, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, 3 H, 23-CH₃), 1.60-1.84 (m, 2 H, 7-CH₂), 4.30 o. 4.32 o. 4.33 o. 4.33 (q, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, 2 H, 22-CH₂), 4.60-4.84 (m, 1 H, 6-CH), 4.99 (d, ³J_{H,H} = 5.1 Hz, 1 H, 4-CH), 5.27 (ddd, ³J_{H,F} = 18.4 Hz, ³J_{H,H} = 5.2 Hz, ³J_{H,H} = 3.8 Hz, 1 H, 5-CH). [(±)-(4*S*,5*S*,6*R*)-**43a**, zweites Diastereoisomer]

0.88 (t, ³J_{H,H} = 6.7 Hz, 3 H, 20-CH₃), 1.26-1.48 (br m, 24 H, 8-CH₂ - 19-CH₂), 1.33 bzw. 1.34 (t, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, 3 H, 23-CH₃), 1.60-1.84 (m, 2 H, 7-CH₂), 4.30 o. 4.32 o. 4.33 o. 4.33 (q, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, 2 H, 22-CH₂), 4.61 (ddd, ³J_{H,F} = 22.4 Hz, ³J_{H,H} = 7.9 Hz, ³J_{H,H} = 2.9 Hz, 1 H, 5-CH), 4.71-4.80 (dm, ²J_{H,F} = 48.0 Hz, 1 H, 6-CH), 5.32 (d, ³J_{H,H} = 7.9 Hz, 1 H, 4-CH). [(±)-(4*S*,5*S*,6*S*)-**43a**, erstes Diastereoisomer]

0.88 (t, ³J_{H,H} = 6.7 Hz, 3 H, 20-CH₃), 1.26-1.48 (br m, 24 H, 8-CH₂ - 19-CH₂), 1.33 bzw. 1.34 (t, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, 3 H, 23-CH₃), 1.60-1.84 (m, 2 H, 7-CH₂), 4.30 o. 4.32 o. 4.33 o. 4.33 (q, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, 2 H, 22-CH₂), 4.60-4.84 (m, 1 H, 6-CH), 4.97 (d, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, 1 H, 4-CH), 5.14 (ddd, ³J_{H,F} = 24.3 Hz, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, ³J_{H,H} = 1.7 Hz, 1 H, 5-CH). [(±)-(4*S*,5*S*,6*S*)-**43a**, zweites Diastereoisomer]

¹³C-NMR (CDCl₃):

δ [ppm]: 13.9 bzw. 14.0 bzw. 14.1 (q, je C-20 und C-23), 24.3 bzw. 24.7 bzw. 24.9 bzw. 25.0 (dt, ³J_{C,F} = 2.5 Hz, ³J_{C,F} = 3.8 Hz, ³J_{C,F} = 3.8 Hz, je C-8), 22.7, 29.2, 29.3, 29.5, 29.6, 29.6, 31.9 (t, C-9 - C-19), 31.0 bzw. 31.7 (dt, ²J_{C,F} = 22.9 Hz, ²J_{C,F} = 20.3 Hz, je C-7), 62.8 bzw. 62.9 (t, je C-22), 76.2 bzw. 77.3 bzw. 77.6 bzw. 79.7 (dd, ³J_{C,F} = 6.4 Hz, ³J_{C,F} = 5.1 Hz, ³J_{C,F} = 6.4 Hz, ²J_{C,F} = 2.5 Hz, je C-4), 82.4 bzw. 83.2 bzw. 84.8 bzw. 86.0 (dd, ²J_{C,F} = 19.1 Hz, ²J_{C,F} = 24.2 Hz, ²J_{C,F} = 29.2 Hz, ²J_{C,F} = 20.3 Hz, je C-5), 89.9 bzw. 90.2 bzw. 91.2 bzw. 91.7 (dd, ¹J_{C,F} = 181.9 Hz, ¹J_{C,F} = 181.9 Hz, ¹J_{C,F} = 178.1 Hz, ¹J_{C,F} = 174.2 Hz, je C-6), 166.6 bzw. 167.0

bzw. 167.5 bzw. 167.7 (s, je C-21). [Diastereoisomere von (\pm)-(4*S*,5*S*,6*R*)-**43a** und (\pm)-(4*S*,5*S*,6*S*)-**43a**]

¹⁹F-NMR (CDCl₃):

δ [ppm]: -185.7 (dddd, $^2J_{F,H} = 45.8$ Hz, $^3J_{F,H} = 21.0$ Hz, $^3J_{F,H} = 15.3$ Hz, $^3J_{F,H} = 9.5$ Hz). [(\pm)-(4*S*,5*S*,6*R*)-**43a**, erstes Diastereoisomer]
 -194.5 (dddd, $^2J_{F,H} = 47.7$ Hz, $^3J_{F,H} = 22.9$ Hz, $^3J_{F,H} = 15.3$ Hz, $^3J_{F,H} = 7.6$ Hz). [(\pm)-(4*S*,5*S*,6*S*)-**43a**, erstes Diastereoisomer]
 -195.0 (dddd, $^2J_{F,H} = 49.6$ Hz, $^3J_{F,H} = 19.1$ Hz, $^3J_{F,H} = 17.2$ Hz, $^3J_{F,H} = 11.5$ Hz). [(\pm)-(4*S*,5*S*,6*R*)-**43a**, zweites Diastereoisomer]
 -199.2 (dddd, $^2J_{F,H} = 45.8$ Hz, $^3J_{F,H} = 24.8$ Hz, $^3J_{F,H} = 15.3$ Hz, $^3J_{F,H} = 7.6$ Hz). [(\pm)-(4*S*,5*S*,6*S*)-**43a**, zweites Diastereoisomer]

GC-MS (70 eV):

m/z (%): 408 (0) [M⁺], 337 (8) [M⁺ - C₅H₁₁], 335 (20) [M⁺ - CO₂C₂H₅], 289 (8), 271 (16) [M⁺ - SO₂ - CO₂C₂H₅], 251 (22) [M⁺ - SO₂ - CO₂C₂H₅ - HF], 233 (15) [M⁺ - SO₂ - CO₂C₂H₅ - HF - H₂O], 135 (34), 109 (30), 94 (55), 83 (88) [C₆H₉⁺], 69 (84) [C₅H₉⁺], 57 (100) [C₄H₉⁺], 43 (84) [C₃H₇⁺]. [erstes oder zweites Diastereoisomer von (\pm)-(4*S*,5*S*,6*R*)-**43a** oder (\pm)-(4*S*,5*S*,6*S*)-**43a**]
 408 (0) [M⁺], 359 (4), 324 (4), 251 (24) [M⁺ - SO₂ - CO₂C₂H₅ - HF], 233 (6) [M⁺ - SO₂ - CO₂C₂H₅ - HF - H₂O], 135 (12), 109 (18), 95 (38), 83 (55) [C₆H₉⁺], 69 (55) [C₅H₉⁺], 57 (82) [C₄H₉⁺], 43 (100) [C₃H₇⁺]. [erstes oder zweites Diastereoisomer von (\pm)-(4*S*,5*S*,6*R*)-**43a** oder (\pm)-(4*S*,5*S*,6*S*)-**43a**]
 408 (0) [M⁺], 365 (6) [M⁺ - C₃H₇], 343 (2), 306 (4) [M⁺ - SO₂ - HF - H₂O] 251 (26) [M⁺ - SO₂ - CO₂C₂H₅ - HF], 233 (8) [M⁺ - SO₂ - CO₂C₂H₅ - HF - H₂O], 229 (10), 135 (14), 111 (22), 96 (52), 83 (56) [C₆H₉⁺], 69 (62) [C₅H₉⁺], 57 (90) [C₄H₉⁺], 43 (100) [C₃H₇⁺]. [erstes oder zweites Diastereoisomer von (\pm)-(4*S*,5*S*,6*R*)-**43a** oder (\pm)-(4*S*,5*S*,6*S*)-**43a**]
 408 (0) [M⁺], 390 (2) [M⁺ - H₂O], 337 (8) [M⁺ - C₅H₁₁], 336 (20) [MH⁺ - CO₂C₂H₅], 271 (15) [M⁺ - SO₂ - CO₂C₂H₅], 251 (40) [M⁺ - SO₂ - CO₂C₂H₅ - HF], 233 (6) [M⁺ - SO₂ - CO₂C₂H₅ - HF - H₂O], 135 (16), 95 (44), 83 (42) [C₆H₉⁺], 69 (68) [C₅H₉⁺], 57 (80) [C₄H₉⁺], 43 (100) [C₃H₇⁺]. [erstes oder zweites Diastereoisomer von (\pm)-(4*S*,5*S*,6*R*)-**43a** oder (\pm)-(4*S*,5*S*,6*S*)-**43a**]

ESI-MS (Nanospray, Kapillar- u. Konusspannung):

m/z (%): 431 (100) [M + Na⁺]. [(±)-(4*S*,5*S*,6*R*)-**43a** und (±)-(4*S*,5*S*,6*S*)-**43a**]

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2926, 2857 (s br, ν -CH₂/CH₃), 1762, 1749 (s, ν -C=O), 1470, 1384 (m, δ -CH₂/CH₃), 1281, 1232, 1033 (m br, ν -C-F/-O-C-O), 1033, 1035 (m br, ν -S=O).
[(±)-(4*S*,5*S*,6*R*)-**43a** und (±)-(4*S*,5*S*,6*S*)-**43a**]

C,H,S-Analyse:

C₂₀H₃₇FO₅S (408.56)

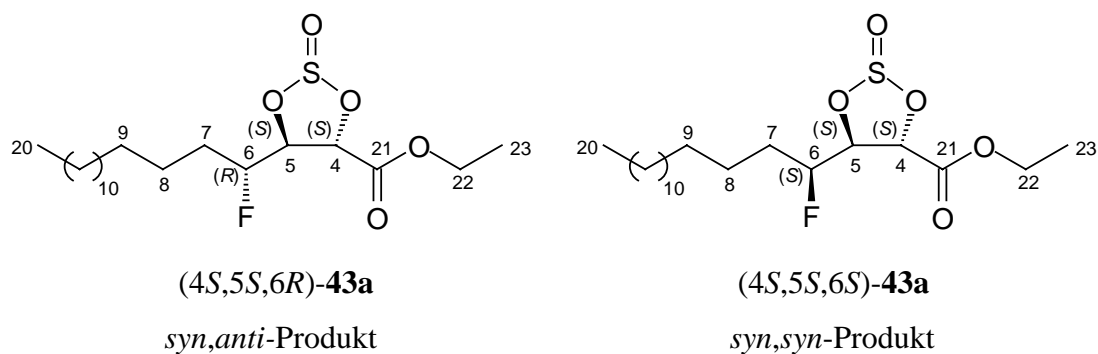
(%)	ber.:	C 58.80	H 9.13	S 7.85
	gef.:	C 59.09	H 9.50	S 8.08
	gef.:	C 58.93	H 9.20	

5.10.2 Darstellung von (4*S*,5*S*,6*R*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2-oxo-2 λ^4 (1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((4*S*,5*S*,6*R*)-**43a**) und (4*S*,5*S*,6*S*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2-oxo-2 λ^4 (1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((4*S*,5*S*,6*S*)-**43a**)

In Anlehnung an AAV 8 (vgl. S. 136) wurden 230 mg eines 56:44-Diastereomerenmischungs aus (2*S*,3*S*,4*R*)-4-Fluor-2,3-dihydroxyoctadecansäureethylester ((2*S*,3*S*,4*R*)-**44a**) und (2*S*,3*S*,4*S*)-4-Fluor-2,3-dihydroxyoctadecansäureethylester ((2*S*,3*S*,4*S*)-**44a**) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden (4*S*,5*S*,6*R*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2-oxo-2 λ^4 (1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((4*S*,5*S*,6*R*)-**43a**) und (4*S*,5*S*,6*S*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2-oxo-2 λ^4 (1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((4*S*,5*S*,6*S*)-**43a**) als 60:40-Gemisch beider Diastereomere in Form eines weißen, wachsartigen Feststoffes isoliert (Kühlschrank).

Ausbeute: 240 mg (0.59 mmol, 92 %) (4*S*,5*S*,6*R*)-**43a** und (4*S*,5*S*,6*S*)-**43a**

dr: 60:40 (¹⁹F-NMR, entkoppelt)

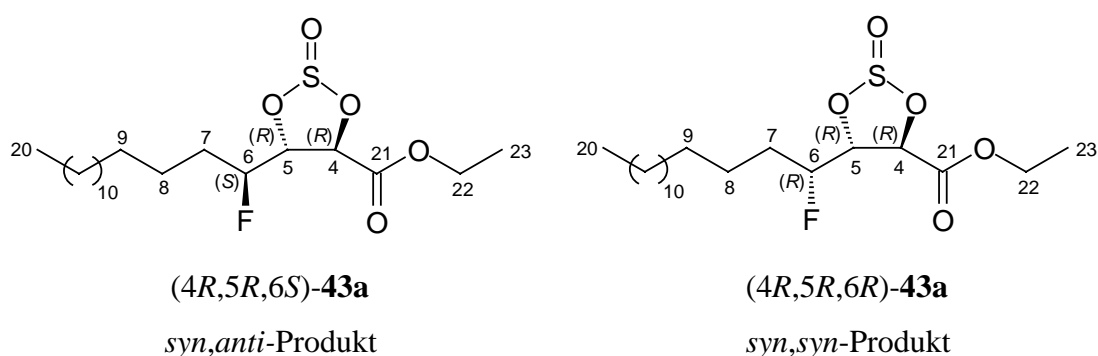


5.10.3 Darstellung von (4*R*,5*R*,6*S*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2-oxo-2λ⁴(1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((4*R*,5*R*,6*S*)-**43a**) und (4*R*,5*R*,6*R*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2-oxo-2λ⁴(1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((4*R*,5*R*,6*R*)-**43a**)

In Anlehnung an AAV 8 (vgl. S. 136) wurden 332 mg eines 75:25-Diastereomerenmischungs aus (2*R*,3*R*,4*S*)-4-Fluor-2,3-dihydroxyoctadecansäureethylester ((2*R*,3*R*,4*S*)-**44a**) und (2*R*,3*R*,4*R*)-4-Fluor-2,3-dihydroxyoctadecansäureethylester ((2*R*,3*R*,4*R*)-**44a**) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden (4*R*,5*R*,6*S*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2-oxo-2λ⁴(1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((4*R*,5*R*,6*S*)-**43a**) und (4*R*,5*R*,6*R*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2-oxo-2λ⁴(1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((4*R*,5*R*,6*R*)-**43a**) als 62:38-Gemisch beider Diastereomere in Form eines weißen, wachsartigen Feststoffes isoliert (Kühlschrank).

Ausbeute: 329 mg (0.80 mmol, 88 %) (4*R*,5*R*,6*S*)-**43a** und (4*R*,5*R*,6*R*)-**43a**

dr: 62:38 (¹⁹F-NMR, entkoppelt)



5.11 Darstellung von 5-Alkyl-2,2-dioxo-2 λ^6 (1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureestern (Cyclische Sulfate)

5.11.1 Darstellung von *rel*-(4*S*,5*S*,6*R*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2,2-dioxo-2 λ^6 (1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((\pm)-(4*S*,5*S*,6*R*)-42a) und *rel*-(4*S*,5*S*,6*S*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2,2-dioxo-2 λ^6 (1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((\pm)-(4*S*,5*S*,6*S*)-42a)

In Anlehnung an AAV 9 (vgl. S. 136) wurden 151 mg eines 66:34-Diastereomerenmischungs aus *rel*-(4*S*,5*S*,6*R*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2-oxo-2 λ^4 (1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((\pm)-(4*S*,5*S*,6*R*)-43a) und *rel*-(4*S*,5*S*,6*S*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2-oxo-2 λ^4 (1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((\pm)-(4*S*,5*S*,6*S*)-43a) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden *rel*-(4*S*,5*S*,6*R*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2,2-dioxo-2 λ^6 (1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((\pm)-(4*S*,5*S*,6*R*)-42a) und *rel*-(4*S*,5*S*,6*S*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2,2-dioxo-2 λ^6 (1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((\pm)-(4*S*,5*S*,6*S*)-42a) als 60:40-Gemisch beider Diastereomere in Form eines weißen, wachsartigen Feststoffes isoliert.

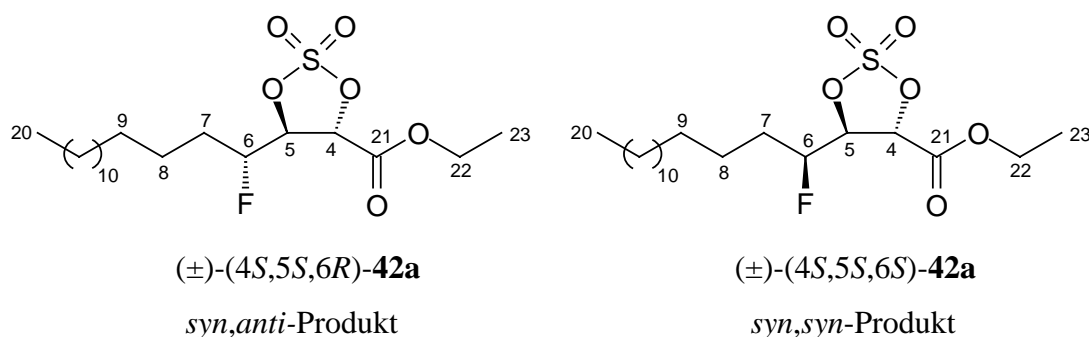
Ausbeute: 120 mg (0.28 mmol, 76 %) (\pm)-(4*S*,5*S*,6*R*)-42a und (\pm)-(4*S*,5*S*,6*S*)-42a

dr: 60:40 (^{19}F -NMR, entkoppelt)

Schmp.: 37-38°C [(\pm)-(4*S*,5*S*,6*R*)-42a:(\pm)-(4*S*,5*S*,6*S*)-42a = 60:40]

R_f-Wert: 0.40, 0.31 (Cyclohexan/Essigester = 5:1)

0.48, 0.42 (Cyclohexan/Essigester = 5:2)



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

δ [ppm]: 0.88 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 3 H, 20- CH_3), 1.26-1.62 (br m, 24 H, 8- CH_2 - 19- CH_2), 1.36 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 3 H, 23- CH_3), 1.64-1.94 (m, 2 H, 7- CH_2), 4.33-4.39 (br m,

2 H, 22-CH₂), 4.82 (dddd, $^2J_{\text{H,F}} = 47.9$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.9$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.1$ Hz, 1 H, 6-CHF), 5.02 (ddd, $^3J_{\text{H,F}} = 15.0$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.1$ Hz, 1 H, 5-CH), 5.17 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 5.1$ Hz, 1 H, 4-CH). [(±)-(4*S*,5*S*,6*R*)-**42a**]
 0.88 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 3 H, 20-CH₃), 1.26-1.62 (br m, 24 H, 8-CH₂ - 19-CH₂), 1.37 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, 3 H, 23-CH₃), 1.64-1.94 (m, 2 H, 7-CH₂), 4.33-4.39 (br m, 2 H, 22-CH₂), 4.73 (dddd, $^2J_{\text{H,F}} = 46.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 9.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 4.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 1.9$ Hz, 1 H, 6-CHF), 4.94 (ddd, $^3J_{\text{H,F}} = 23.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 1.9$ Hz, 1 H, 5-CH), 5.26 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, 1 H, 4-CH). [(±)-(4*S*,5*S*,6*S*)-**42a**]

¹³C-NMR (CDCl₃):

δ [ppm]: 13.9 bzw. 14.0 bzw. 14.1 (q, je C-20 und C-23), 24.4 bzw. 24.8 (dt, $^3J_{\text{C,F}} = 3.8$ Hz, $^3J_{\text{C,F}} = 3.8$ Hz, je C-8), 22.7, 29.1, 29.3, 29.3, 29.4, 29.6, 29.6, 31.9 (t, C-9 - C-19), 30.5 bzw. 30.6 (dt, $^2J_{\text{C,F}} = 20.3$ Hz, $^2J_{\text{C,F}} = 21.6$ Hz, je C-7), 63.6 bzw. 63.6 (t, je C-22), 75.5 bzw. 75.8 (dd, $^3J_{\text{C,F}} = 6.4$ Hz, $^3J_{\text{C,F}} = 5.1$ Hz, je C-4), 82.0 bzw. 82.5 (dd, $^2J_{\text{C,F}} = 26.7$ Hz, $^2J_{\text{C,F}} = 19.1$ Hz, je C-5), 89.4 bzw. 90.4 (dd, $^1J_{\text{C,F}} = 183.1$ Hz, $^1J_{\text{C,F}} = 179.3$ Hz, je C-6), 165.1 bzw. 165.3 (s, je C-21). [(±)-(4*S*,5*S*,6*R*)-**42a** bzw. (±)-(4*S*,5*S*,6*S*)-**42a**]

¹⁹F-NMR (CDCl₃):

δ [ppm]: -195.7 (dddd, $^2J_{\text{F,H}} = 49.6$ Hz, $^3J_{\text{F,H}} = 19.1$ Hz, $^3J_{\text{F,H}} = 15.3$ Hz, $^3J_{\text{F,H}} = 5.7$ Hz). [(±)-(4*S*,5*S*,6*R*)-**42a**]
 -198.5 (dddd, $^2J_{\text{F,H}} = 45.8$ Hz, $^3J_{\text{F,H}} = 22.9$ Hz, $^3J_{\text{F,H}} = 17.2$ Hz, $^3J_{\text{F,H}} = 15.3$ Hz). [(±)-(4*S*,5*S*,6*S*)-**42a**]

GC-MS (70 eV):

m/z (%): 424 (0.5) [M⁺], 395 (0.2) [M⁺ - C₂H₅], 269 (0.5), 251 (5) [M⁺ -SO₃ -CO₂C₂H₅ - HF], 233 (15) [M⁺ -SO₃ -CO₂C₂H₅ -HF -H₂O], 133 (5), 109 (6), 9 (12), 85 (20) [C₆H₁₃⁺], 71 (46) [C₅H₁₁⁺], 57 (98) [C₄H₉⁺], 43 (100) [C₃H₇⁺]. [(±)-(4*S*,5*S*,6*R*)-**42a** oder (±)-(4*S*,5*S*,6*S*)-**42a**]
 424 (0.5) [M⁺], 351 (1) [M⁺ -CO₂C₂H₅], 306 (2), 271 (4) [M⁺ -SO₃ -CO₂C₂H₅], 251 (10) [M⁺ -SO₃ -CO₂C₂H₅ -HF], 233 (5) [M⁺ -SO₃ -CO₂C₂H₅ -HF -H₂O], 133 (10), 111 (16), 95 (22), 85 (55) [C₆H₁₃⁺], 71 (76) [C₅H₁₁⁺], 57 (100) [C₄H₉⁺], 43 (100) [C₃H₇⁺]. [(±)-(4*S*,5*S*,6*R*)-**42a** oder (±)-(4*S*,5*S*,6*S*)-**42a**]

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2918, 2851 (s br, v -CH₂/CH₃), 1744 (s, v -C=O), 1472 (m, δ -CH₂/CH₃), 1403 (s, v -SO₂), 1312, 1217, 1034 (m br, v -C-F/-O-C-O), 1034 (m br, v -S=O), 859 (m), 820 (m). [(±)-(4*S*,5*S*,6*R*)-**42a** und (±)-(4*S*,5*S*,6*S*)-**42a**]

C,H,S-Analyse:

C₂₀H₃₇FO₆S (424.56)

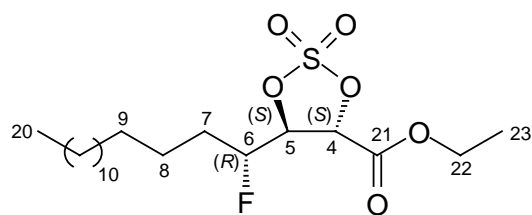
(%)	ber.:	C 56.58	H 8.78	S 7.55
	gef.:	C 56.79	H 8.61	S 7.97
	gef.:	C 56.52	H 8.82	

5.11.2 Darstellung von (4*S*,5*S*,6*R*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2,2-dioxo-2λ⁶(1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((4*S*,5*S*,6*R*)-**42a**) und (4*S*,5*S*,6*S*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2,2-dioxo-2λ⁶(1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((4*S*,5*S*,6*S*)-**42a**)

In Anlehnung an AAV 9 (vgl. S. 136) wurden 169 mg eines 60:40-Diastereomerenmischungs aus (4*S*,5*S*,6*R*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2-oxo-2λ⁴(1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((4*S*,5*S*,6*R*)-**43a**) und (4*S*,5*S*,6*S*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2-oxo-2λ⁴(1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((4*S*,5*S*,6*S*)-**43a**) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden (4*S*,5*S*, 6*R*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2,2-dioxo-2λ⁶(1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((4*S*,5*S*,6*R*)-**42a**) und (4*S*,5*S*,6*S*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2,2-dioxo-2λ⁶(1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethyl-ester ((4*S*,5*S*,6*S*)-**42a**) als 63:37-Gemisch beider Diastereomere in Form eines weißen, wachsartigen Feststoffes isoliert.

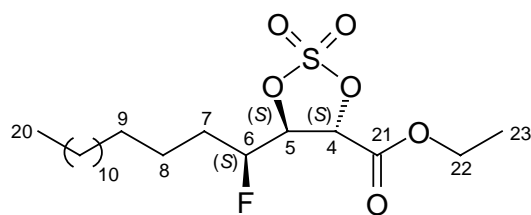
Ausbeute: 162 mg (0.38 mmol, 92 %) (4*S*,5*S*,6*R*)-**42a** und (4*S*,5*S*,6*S*)-**42a**

dr: 63:37 (¹⁹F-NMR, entkoppelt)



(4*S*,5*S*,6*R*)-**42a**

syn,anti-Produkt



(4*S*,5*S*,6*S*)-**42a**

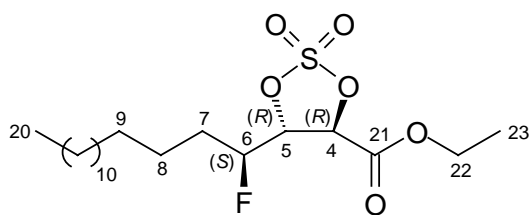
syn,syn-Produkt

5.11.3 Darstellung von (4*R*,5*R*,6*S*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2,2-dioxo-2λ⁶(1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((4*R*,5*R*,6*S*)-42a) und (4*R*,5*R*,6*R*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2,2-dioxo-2λ⁶(1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((4*R*,5*R*,6*R*)-42a)

In Anlehnung an AAV 9 (vgl. S. 136) wurden 278 mg eines 62:38-Diastereomerenmischung aus (4*R*,5*R*,6*S*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2-oxo-2λ⁴(1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((4*R*,5*R*,6*S*)-43a) und (4*R*,5*R*,6*R*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2-oxo-2λ⁴(1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((4*R*,5*R*,6*R*)-43a) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden (4*R*,5*R*,6*S*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2,2-dioxo-2λ⁶(1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((4*R*,5*R*,6*S*)-42a) und (4*R*,5*R*,6*R*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2,2-dioxo-2λ⁶(1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethyl-ester ((4*R*,5*R*,6*R*)-42a) als 61:39-Gemisch beider Diastereomere in Form eines weißen, wachsartigen Feststoffes isoliert.

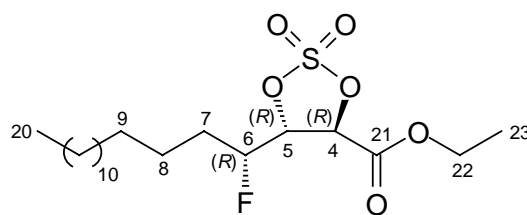
Ausbeute: 261 mg (0.62 mmol, 90 %) (4*R*,5*R*,6*S*)-42a und (4*R*,5*R*,6*R*)-42a

dr: 61:39 (¹⁹F-NMR, entkoppelt)



(4*R*,5*R*,6*S*)-42a

syn,anti-Produkt



(4*R*,5*R*,6*R*)-42a

syn,syn-Produkt

5.12 Selektive Darstellung von α -Azido- γ -fluor- β -hydroxycarbon-säureestern durch Ringöffnung cyclischer Sulfite bzw. Sulfate

5.12.1 Darstellung von *rel*-(2*R*,3*S*,4*R*)-2-Azido-4-fluor-3-hydroxyoctadecansäureethyl-ester ((\pm)-(2*R*,3*S*,4*R*)-38a) und *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*)-2-Azido-4-fluor-3-hydroxy-octadecansäure-ethylester ((\pm)-(2*R*,3*S*,4*S*)-38a) durch Ringöffnung der cyclischen Sulfate (\pm)-(4*S*,5*S*,6*R*)-42a und (\pm)-(4*S*,5*S*,6*S*)-42a

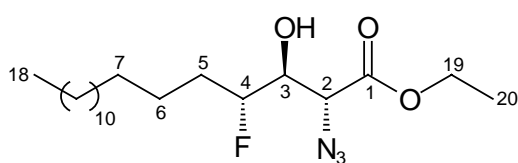
In Anlehnung an AAV 10b (vgl. S. 138) wurden 98 mg eines 60:40-Diastereomergemisches aus *rel*-(4*S*,5*S*,6*R*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2,2-dioxo-2 λ^6 (1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((\pm)-(4*S*,5*S*,6*R*)-42a) und *rel*-(4*S*,5*S*,6*S*)-5-(1-Fluor-pentadecyl)-2,2-dioxo-2 λ^6 (1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((\pm)-(4*S*,5*S*,6*S*)-42a) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden *rel*-(2*R*,3*S*,4*R*)-2-Azido-4-fluor-3-hydroxy-octadecansäureethylester ((\pm)-(2*R*,3*S*,4*R*)-38a) und *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*)-2-Azido-4-fluor-3-hydroxy-octadecansäureethylester ((\pm)-(2*R*,3*S*,4*S*)-38a) als 62:38-Gemisch beider Diastereomere in Form eines weißen amorphen Feststoffes isoliert.

Ausbeute: 80 mg (0.21 mmol, 89 %) (\pm)-(2*R*,3*S*,4*R*)-38a und (\pm)-(2*R*,3*S*,4*S*)-38a

dr: 62:38 (^{19}F -NMR, entkoppelt)

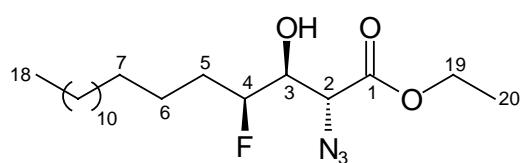
Schmp.: 41-42 °C [(\pm)-(2*R*,3*S*,4*R*)-38a:(\pm)-(2*R*,3*S*,4*S*)-38a = 64:36]

R_f-Wert: 0.25 (Cyclohexan/Essigester = 5:1)



(\pm)-(2*R*,3*S*,4*R*)-38a

anti,anti-Produkt



(\pm)-(2*R*,3*S*,4*S*)-38a

anti,syn-Produkt

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

δ [ppm]: 0.88 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 3 H, 18- CH_3), 1.26-1.85 (br m, 26 H, 5- CH_2 - 17- CH_2), 1.33 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 3 H, 20- CH_3), 4.00 (ddd, $^3J_{\text{H,F}} = 7.2$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 4.1$ Hz, 1 H, 3-CH), 4.15 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 4.1$ Hz, 1 H, 2-CH), 4.32 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 2 H, 19- CH_2), 4.58 (dddd, $^2J_{\text{H,F}} = 47.7$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 3.1$ Hz, 4-CH). [(\pm)-(2*R*,3*S*,4*R*)-38a]

0.88 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 3 H, 18-CH₃), 1.26-1.85 (br m, 26 H, 5-CH₂ - 17-CH₂), 1.35 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 3 H, 20-CH₃), 3.81 (ddd, $^3J_{\text{H,F}} = 24.7$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 2.1$ Hz, 1 H, 3-CH), 4.00 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, 1 H, 2-CH), 4.30 bzw. 4.30 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 2 H, je 19-CH₂), 4.66 (dddd, $^2J_{\text{H,F}} = 48.2$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 4.7$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 2.1$ Hz, 4-CH). [(±)-(2*R*,3*S*,4*S*)-**38a**]

¹³C-NMR (CDCl₃):

δ [ppm]: 14.1 (q, C-18 und C-20), 24.8 (t, C-6), 22.7, 29.4, 29.5, 29.5, 29.7, 31.9 (t, C-7 - C-17), 31.2 (dt, $^2J_{\text{C,F}} = 20.3$ Hz, C-5), 62.2 (t, C-19), 62.8 (dd, $^3J_{\text{C,F}} = 3.1$ Hz, C-2), 73.4 (dd, $^2J_{\text{C,F}} = 25.4$ Hz, C-3), 92.9 (dd, $^1J_{\text{C,F}} = 170.4$ Hz, C-4), 168.2 (s, C-1). [(±)-(2*R*,3*S*,4*R*)-**38a**]

14.1 (q, C-18 und C-20), 25.0 (dt, $^3J_{\text{C,F}} = 5.1$ Hz, C-6), 22.7, 29.4, 29.5, 29.5, 29.7, 31.9 (t, C-7 - C-17), 30.7 (dt, $^2J_{\text{C,F}} = 20.3$ Hz, C-5), 62.3 (t, C-19), 62.4 (d, C-2), 72.3 (dd, $^2J_{\text{C,F}} = 20.3$ Hz, C-3), 92.3 (dd, $^1J_{\text{C,F}} = 172.9$ Hz, C-4), 169.3 (s, C-1). [(±)-(2*R*,3*S*,4*S*)-**38a**]

¹⁹F-NMR (CDCl₃):

δ [ppm]: -191.1 (dddd, $^2J_{\text{F,H}} = 47.7$ Hz, $^3J_{\text{F,H}} = 35.5$ Hz, $^3J_{\text{F,H}} = 21.0$ Hz, $^3J_{\text{F,H}} = 7.2$ Hz). [(±)-(2*R*,3*S*,4*R*)-**38a**]
 -200.8 (dddd, $^2J_{\text{F,H}} = 48.2$ Hz, $^3J_{\text{F,H}} = 32.3$ Hz, $^3J_{\text{F,H}} = 24.8$ Hz, $^3J_{\text{F,H}} = 15.3$ Hz). [(±)-(2*R*,3*S*,4*S*)-**38a**]

ESI-MS (Nanospray, 1.32 kV Kapillar- u. 35 V Konusspannung):

m/z (%): 426 (6) [M + K⁺], 410 (100) [M + Na⁺], 405 (16) [M + NH₄⁺]. [(±)-(2*R*,3*S*,4*R*)-**38a**] und [(±)-(2*R*,3*S*,4*S*)-**38a**]
 424/422 (100/36) [M + Cl⁻]. [(±)-(2*R*,3*S*,4*R*)-**38a**] und [(±)-(2*R*,3*S*,4*S*)-**38a**]

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3388 (s br, v -OH), 2927, 2854 (s br, v -CH₂/CH₃), 2111 (s, v -N₃), 1735 (s, v -C=O), 1669 (m), 1468, 1377 (m, δ -CH₂/CH₃), 1261, 1202, 1067, 1019 (m br, v -C-F/-O-C-O), 1067 (m br, v -C-OH), 984 (m), 822, 721 (m, δ -CH₂, Alkylkette mit mehr als vier CH₂-Gruppen). [(±)-(2*R*,3*S*,4*R*)-**38a** und (±)-(2*R*,3*S*,4*S*)-**38a**]

Exakte Masse: C₂₀H₃₈FN₃O₃Na [ESI]

(g/mol) ber.: 410.2795 gef.: 410.2843

C,H,N-Analyse:	C ₂₀ H ₃₈ FN ₃ O ₃ (387.53)			
(%)	ber.:	C 61.99	H 9.88	N 10.84
	gef.:	C 62.14	H 10.78	N 10.91
	gef.:	C 61.64	H 9.74	N 10.38

5.12.2 Darstellung von (2*R*,3*S*,4*R*)-2-Azido-4-fluor-3-hydroxyoctadecansäureethyl-ester ((2*R*,3*S*,4*R*)-**38a**) und (2*R*,3*S*,4*S*)-2-Azido-4-fluor-3-hydroxyoctadecansäureethyl-ester ((2*R*,3*S*,4*S*)-**38a**) durch Ringöffnung der cyclischen Sulfate (4*S*,5*S*,6*R*)-**42a** und (4*S*,5*S*,6*S*)-**42a**

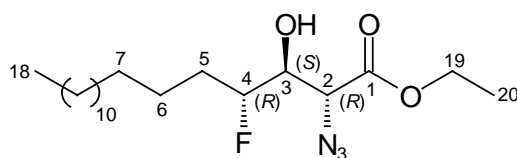
In Anlehnung an AAV 10b (vgl. S. 138) wurden 105 mg eines 63:37-Diastereomerengemisches aus (4*S*,5*S*,6*R*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2,2-dioxo-2λ⁶(1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((4*S*,5*S*,6*R*)-**42a**) und (4*S*,5*S*,6*S*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2,2-dioxo-2λ⁶(1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((4*S*,5*S*,6*S*)-**42a**) umgesetzt. Nach säulenchromato-graphischer Reinigung wurden (2*R*,3*S*,4*R*)-2-Azido-4-fluor-3-hydroxyoctadecansäureethylester ((2*R*,3*S*,4*R*)-**38a**) und (2*R*,3*S*,4*S*)-2-Azido-4-fluor-3-hydroxyoctadecansäureethylester ((2*R*,3*S*,4*S*)-**38a**) als 62:38-Gemisch beider Diastereomere in Form eines weißen amorphen Feststoffes isoliert.

Ausbeute: 75 mg (0.19 mmol, 78 %) (2*R*,3*S*,4*R*)-**38a** und (2*R*,3*S*,4*S*)-**38a**

dr: 62:38 (¹⁹F-NMR, entkoppelt)

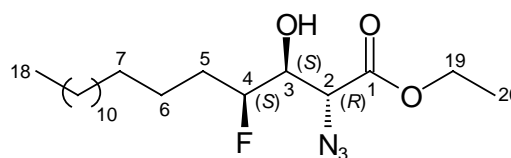
ee: > 98 % (¹⁹F-NMR, entkoppelt, Shift mit 65 mol% Eu(hfc)₃)^{xix} [(2*R*,3*S*,4*R*)-**38a**]

> 98 % (¹⁹F-NMR, entkoppelt, Shift mit 65 mol% Eu(hfc)₃)^{xix} [(2*R*,3*S*,4*S*)-**38a**]



(2*R*,3*S*,4*R*)-**38a**

anti,anti-Produkt



(2*R*,3*S*,4*S*)-**38a**

anti,syn-Produkt

^{xix} aufgrund des geringen Anteils des anderen Enantiomers kann trotzdem eine Basislinientrennung und damit eine Integration erfolgen (vgl. Tab. 15, Seite 86)

5.12.3 Darstellung von (2*S*,3*R*,4*S*)-2-Azido-4-fluor-3-hydroxyoctadecansäureethylester ((2*S*,3*R*,4*S*)-38a) und (2*S*,3*R*,4*R*)-2-Azido-4-fluor-3-hydroxyoctadecansäureethylester ((2*S*,3*R*,4*R*)-38a) durch Ringöffnung der cyclischen Sulfate (4*R*,5*R*,6*S*)-42a und (4*R*,5*R*,6*R*)-42a

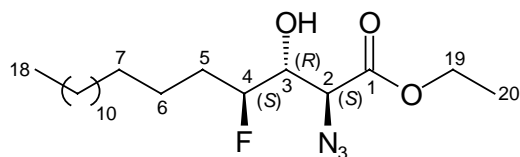
In Anlehnung an AAV 10b (vgl. S. 138) wurden 209 mg eines 61:39-Diastereomerengemisches aus (4*R*,5*R*,6*S*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2,2-dioxo-2λ⁶(1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((4*R*,5*R*,6*S*)-42a) und (4*R*,5*R*,6*R*)-5-(1-Fluorpentadecyl)-2,2-dioxo-2λ⁶(1,3,2)dioxathiolan-4-carbonsäureethylester ((4*R*,5*R*,6*R*)-42a) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden (2*S*,3*R*,4*S*)-2-Azido-4-fluor-3-hydroxyoctadecansäureethylester ((2*S*,3*R*,4*S*)-38a) und (2*S*,3*R*,4*R*)-2-Azido-4-fluor-3-hydroxyoctadecansäureethylester ((2*S*,3*R*,4*R*)-38a) als 61:39-Gemisch beider Diastereomere in Form eines weißen amorphen Feststoffes isoliert.

Ausbeute: 173 mg (0.45 mmol, 91 %) (2*S*,3*R*,4*S*)-38a und (2*S*,3*R*,4*R*)-38a

dr: 61:39 (¹⁹F-NMR, entkoppelt)

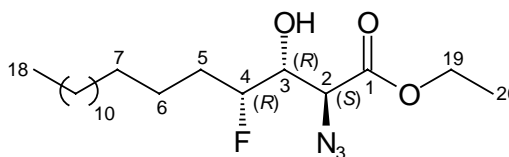
ee: > 97 % (¹⁹F-NMR, entkoppelt, Shift mit 90 mol% Eu(hfc)₃)^{xix} [(2*S*,3*R*,4*S*)-38a]

> 98 % (¹⁹F-NMR, entkoppelt, Shift mit 90 mol% Eu(hfc)₃)^{xix} [(2*S*,3*R*,4*R*)-38a]



(2*S*,3*R*,4*S*)-38a

anti,anti-Produkt



(2*S*,3*R*,4*R*)-38a

anti,syn-Produkt

5.13 Selektive Darstellung von α-Amido-γ-fluor-β-hydroxycarbonsäureestern aus α-Azido-γ-fluor-β-hydroxycarbonsäureestern

5.13.1 Darstellung von *rel*-(2*R*,3*S*,4*R*)-4-Fluor-3-hydroxy-2-(stearoylamido)octadecansäureethylester ((±)-(2*R*,3*S*,4*R*)-40a) und *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*)-4-Fluor-3-hydroxy-2-(stearoylamido)octadecansäureethylester ((±)-(2*R*,3*S*,4*S*)-40a)

In Anlehnung an AAV 11 (vgl. S. 138) wurden 162 mg eines 64:36-Diastereomerengemisches aus *rel*-(2*R*,3*S*,4*R*)-2-Azido-4-fluor-3-hydroxyoctadecansäure-

ethylester ((±)-(2*R*,3*S*,4*R*)-**38a**) und *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*)-2-Azido-4-fluor-3-hydroxyoctadecansäureethylester ((±)-(2*R*,3*S*,4*S*)-**38a**) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung wurden *rel*-(2*R*,3*S*,4*R*)-4-Fluor-3-hydroxy-2-(stearoylamido)octadecansäureethylester ((±)-(2*R*,3*S*,4*R*)-**40a**) und *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*)-4-Fluor-3-hydroxy-2-(stearoylamido)octadecansäureethylester ((±)-(2*R*,3*S*,4*S*)-**40a**) jeweils diastereomerenrein in Form eines weißen ((±)-(2*R*,3*S*,4*R*)-**40a**) bzw. leicht gelblichen ((±)-(2*R*,3*S*,4*S*)-**40a**) Feststoffes isoliert.

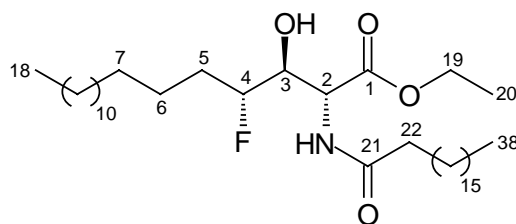
***Rel*-(2*R*,3*S*,4*R*)-4-Fluor-3-hydroxy-2-(stearoylamido)octadecansäureethylester**
 ((±)-(2*R*,3*S*,4*R*)-**40a**)

Ausbeute: 101 mg (0.16 mmol, 39 %) ((±)-(2*R*,3*S*,4*R*)-**40a**)

dr: > 99:1 (¹⁹F-NMR, entkoppelt)

Schmp.: 89-90 °C [(±)-(2*R*,3*S*,4*R*)-**40a**]

R_f-Wert: 0.45 (Pentan/Diethylether = 5:1)



((±)-(2*R*,3*S*,4*R*)-**40a**)

anti,anti-Produkt

¹H-NMR (CDCl₃):

δ [ppm]: 0.88 (t, ³J_{H,H} = 6.7 Hz, 6 H, 18-CH₃ und 38-CH₃), 1.26-1.53 (br m, 54 H, 6-CH₂ - 17-CH₂ und 23-CH₂ - 37-CH₂), 1.30 (t, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, 3 H, 20-CH₃), 1.58-1.85 (m, 2 H, 5-CH₂), 2.32 (t, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, 2 H, 22-CH₂), 4.13 (ddd, ³J_{H,H} = 8.8 Hz, ³J_{H,F} = 3.3 Hz, ³J_{H,H} = 1.9 Hz, 1 H, 3-CH), 4.25 bzw. 4.26 (q, je ³J_{H,H} = 7.2 Hz, 2 H, je 19-CH₂), 4.30 (dddd, ²J_{H,F} = 47.7 Hz, ³J_{H,H} = 8.8 Hz, ³J_{H,H} = 8.8 Hz, ³J_{H,H} = 3.1 Hz, 1 H, 4-CH), 4.72 (dd, ³J_{H,H} = 5.0 Hz, ³J_{H,H} = 1.9 Hz, 1 H, 2-CH), 6.70 (d, ³J_{H,H} = 5.0 Hz, 1 H, NH).

¹³C-NMR (CDCl₃):

δ [ppm]: 14.1 (q, C-18, C-20 und C-38), 24.8 (t, C-6), 22.7, 25.6, 29.2, 29.3, 29.4, 29.5, 29.7, 31.9 (t, C-7 - C-17 und C-23 - C-37), 31.6 (t, C-5), 36.3 (t, C-22), 57.4 (d,

C-2), 62.4 (t, C-19), 74.7 (dd, $^2J_{C,F} = 25.4$ Hz, C-3), 93.2 (dd, $^1J_{C,F} = 170.4$ Hz, C-4), 169.2 (s, C-1), 175.9 (s, C-21).

^{19}F -NMR (CDCl_3):

δ [ppm]: -189.3 (dddd, $^2J_{F,H} = 47.7$ Hz, $^3J_{F,H} = 38.6$ Hz, $^3J_{F,H} = 21.0$ Hz, $^3J_{F,H} = 3.8$ Hz).

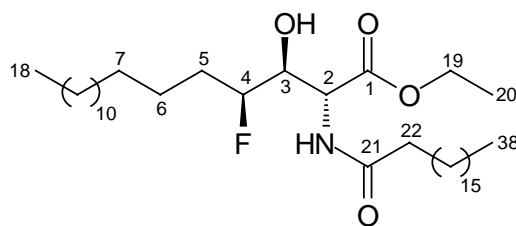
***Rel*-(2*R*,3*S*,4*S*)-4-Fluor-3-hydroxy-2-(stearoylamido)octadecansäureethylester**
 ((±)-(2*R*,3*S*,4*S*)-40a)

Ausbeute: 39 mg (0.06 mmol, 15 %) (±)-(2*R*,3*S*,4*S*)-40a

dr: > 99:1 (^{19}F -NMR, entkoppelt)

Schmp.: 91-92 °C [(±)-(2*R*,3*S*,4*S*)-40a]

R_f-Wert: 0.19 (Pentan/Diethylether, 5:1)



(±)-(2*R*,3*S*,4*S*)-40a

anti,syn-Produkt

^1H -NMR (CDCl_3):

δ [ppm]: 0.88 (t, $^3J_{H,H} = 6.7$ Hz, 6 H, 18- CH_3 und 38- CH_3), 1.26-1.53 (br m, 54 H, 6- CH_2 - 17- CH_2 und 23- CH_2 - 37- CH_2), 1.29 (t, $^3J_{H,H} = 7.2$ Hz, 3 H, 20- CH_3), 1.58-1.90 (m, 2 H, 5- CH_2), 2.25 (t, $^3J_{H,H} = 7.6$ Hz, 2 H, 22- CH_2), 3.91 (ddm, $^3J_{H,F} = 21.5$ Hz, $^3J_{H,H} = 4.1$ Hz, 1 H, 3-CH), 4.23 (q, $^3J_{H,H} = 7.2$ Hz, 2 H, 19- CH_2), 4.54 (dddd, $^2J_{H,F} = 48.7$ Hz, $^3J_{H,H} = 8.4$ Hz, $^3J_{H,H} = 4.2$ Hz, $^3J_{H,H} = 4.2$ Hz, 1 H, 4-CH), 4.74 (dd, $^3J_{H,H} = 8.1$ Hz, $^3J_{H,H} = 4.1$ Hz, 1 H, 2-CH), 6.36 (d, $^3J_{H,H} = 8.1$ Hz, 1 H, NH).

^{13}C -NMR (CDCl_3):

δ [ppm]: 14.1 (q, C-18, C-20 und C-38), 24.9 (t, C-6), 22.7, 25.5, 29.2, 29.3, 29.5, 29.7, 31.9 (t, C-7 - C-17 und C-23 - C-37), 31.0 (dt, $^2J_{C,F} = 20.3$ Hz, C-5), 36.5 (t, C-22), 54.6 (d, C-2), 61.9 (t, C-19), 73.6 (dd, $^2J_{C,F} = 20.3$ Hz, C-3), 94.1 (dd, $^1J_{C,F} = 170.4$ Hz, C-4), 169.8 (s, C-1), 173.6 (s, C-21).

^{19}F -NMR (CDCl_3):

δ [ppm]: -196.0 (dddd, $^2J_{\text{F,H}} = 48.7$ Hz, $^3J_{\text{F,H}} = 21.0$ Hz, $^3J_{\text{F,H}} = 17.2$ Hz, $^3J_{\text{F,H}} = 15.3$ Hz).

Weitere analytische Daten von (2*R*,3*S*,4*R*)-**40a** und (2*R*,3*S*,4*S*)-**40a**:

ESI-MS (Nanospray, 1.33 kV Kapillar- u. 45 V Konusspannung):

m/z (%): 650 (25) [$\text{M} + \text{Na}^+$], 628 (6) [MH^+]. [(±)-(2*R*,3*S*,4*R*)-**40a** und (±)-(2*R*,3*S*,4*S*)-**40a**]

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3428 (s br, v -OH und/oder -NH), 2929, 2850 (s br, v - CH_2/CH_3), 1758 (m, v - $\text{C}=\text{O}$), 1637 (m br, v - $\text{C}=\text{O}$, Amid), 1537 (m, δ -N-H, Amid), 1471, 1378 (m, δ - CH_2/CH_3), 1200, 1096, 1030 (m br, v - $\text{C-F}/\text{-O-C-O}$), 872 (m), 727 (m, δ - CH_2 , Alkylkette mit mehr als vier CH_2 -Gruppen). [(±)-(2*R*,3*S*,4*R*)-**40a**]

Exakte Masse: $\text{C}_{38}\text{H}_{74}\text{FNO}_4\text{Na}$ [ESI]

(g/mol)	ber.: 650.5500	gef.: 650.5524	[(±)-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 40a und (±)-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 40a]
---------	----------------	----------------	---

C,H,N-Analyse: $\text{C}_{38}\text{H}_{74}\text{FNO}_4$ (628.00)

(%)	ber.: C 72.68	H 11.88	N 2.23	
	gef.: C 72.66	H 11.84	N 2.40	[(±)-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 40a]

5.13.2 Darstellung von (2*R*,3*S*,4*R*)-4-Fluor-3-hydroxy-2-(stearoylamido)octadecansäureethylester ((2*R*,3*S*,4*R*)-**40a**) und (2*R*,3*S*,4*S*)-4-Fluor-3-hydroxy-2-stearoylamido-octadecansäureethylester ((2*R*,3*S*,4*S*)-**40a**)

In Anlehnung an AAV 11 (vgl. S. 138) wurden 209 mg eines Diastereomeregemisches aus (2*R*,3*S*,4*R*)-2-Azido-4-fluor-3-hydroxyoctadecansäureethylester ((2*R*,3*S*,4*R*)-**38a**) und (2*R*,3*S*,4*S*)-2-Azido-4-fluor-3-hydroxyoctadecansäureethylester ((2*R*,3*S*,4*S*)-**38a**) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung wurden (2*R*,3*S*,4*R*)-4-Fluor-3-hydroxy-2-(stearoylamido)octadecansäureethylester ((2*R*,3*S*,4*R*)-**40a**) und (2*R*,3*S*,4*S*)-4-Fluor-3-hydroxy-2-(stearoylamido)octadecansäureethylester ((2*R*,3*S*,4*S*)-**40a**) jeweils diastereomerenrein in Form eines weißen ((2*R*,3*S*,4*R*)-**40a**) bzw. leicht gelblichen ((2*R*,3*S*,4*S*)-**40a**) Feststoffes isoliert.

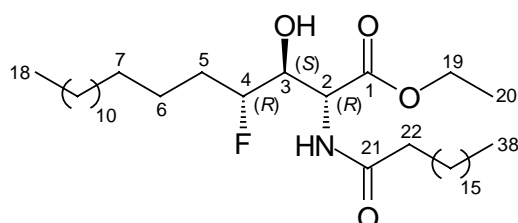
Ausbeute: 133 mg (0.21 mmol, 39 %) (2*R*,3*S*,4*R*)-**40a**

Schmp.: 88-89 °C

dr: > 99:1 (¹⁹F-NMR, entkoppelt)

[α]_D²⁰: -20.9 ° (c = 0.90, CHCl₃)

ee: > 98 % (¹⁹F-NMR, entkoppelt, Shift mit 124 mol% Eu(hfc)₃)



(2*R*,3*S*,4*R*)-**40a**

anti,anti-Produkt

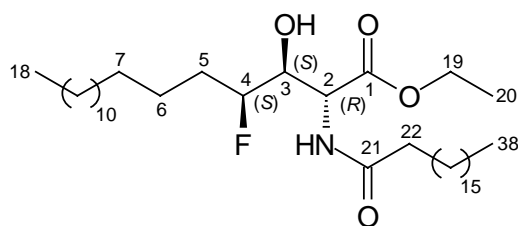
Ausbeute: 95 mg (0.15 mmol, 28 %) (2*R*,3*S*,4*S*)-**40a**

Schmp.: 92-93 °C

dr: > 99:1 (¹⁹F-NMR, entkoppelt)

[α]_D²⁰: -14.9 ° (c = 0.83, CHCl₃)

ee: > 98 % (¹⁹F-NMR, entkoppelt, Shift mit 89 mol% Eu(hfc)₃)



(2*R*,3*S*,4*S*)-**40a**

anti,syn-Produkt

5.13.3 Darstellung von (2*S*,3*R*,4*S*)-4-Fluor-3-hydroxy-2-(stearoylamido)octadecansäureethylester ((2*S*,3*R*,4*S*)-**40a**) und (2*S*,3*R*,4*R*)-4-Fluor-3-hydroxy-2-stearoylamido-octadecansäureethylester ((2*S*,3*R*,4*R*)-**40a**)

In Anlehnung an AAV 11 (vgl. S. 138) wurden 151 mg eines Diastereomerengemisches aus (2*S*,3*R*,4*S*)-2-Azido-4-fluor-3-hydroxyoctadecansäureethylester ((2*S*,3*R*,4*S*)-**38a**) und (2*S*,3*R*,4*R*)-2-Azido-4-fluor-3-hydroxyoctadecansäureethylester ((2*S*,3*R*,4*R*)-**38a**) umgesetzt.

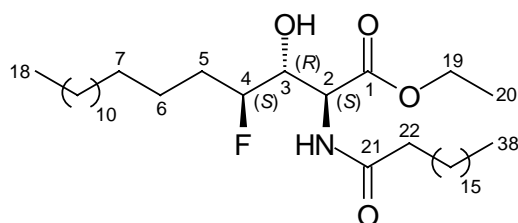
Nach säulen-chromatographischer Trennung wurden (2*S*,3*R*,4*S*)-4-Fluor-3-hydroxy-2-(stearoylamido)hexadecansäureethylester ((2*S*,3*R*,4*S*)-**40a**) und (2*S*,3*R*,4*R*)-4-Fluor-3-hydroxy-2-(stearoylamido)octadecansäureethylester ((2*S*,3*R*,4*R*)-**40a**) jeweils diastereomerenrein in Form eines weißen ((2*S*,3*R*,4*S*)-**40a**) bzw. leicht gelblichen ((2*S*,3*R*,4*R*)-**40a**) Feststoffes isoliert.

Ausbeute: 124 mg (0.20 mmol, 51 %) (2*S*,3*R*,4*S*)-**40a**

dr: > 99:1 (¹⁹F-NMR, entkoppelt)

[α]_D²⁰: +21.4 ° (c = 0.86, CHCl₃)

ee: > 98 % (¹⁹F-NMR, entkoppelt, Shift mit 360 mol% Pr(hfc)₃)



(2*S*,3*R*,4*S*)-**40a**

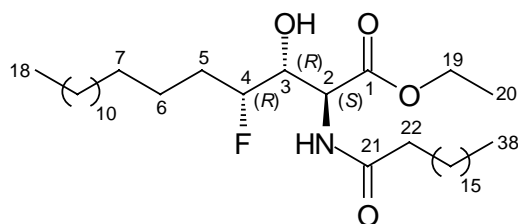
anti,anti-Produkt

Ausbeute: 41 mg (0.07 mmol, 17 %) (2*S*,3*R*,4*R*)-**40a**

dr: > 99:1 (¹⁹F-NMR, entkoppelt)

[α]_D²⁰: +15.7 ° (c = 0.88, CHCl₃)

ee: > 98 % (¹⁹F-NMR, entkoppelt, Shift mit 117 mol% Eu(hfc)₃)



(2*S*,3*R*,4*R*)-**40a**

anti,syn-Produkt

5.14 Selektive Darstellung von β -Amido- δ -fluor- γ -hydroxyalkoholen aus α -Azido- γ -fluor- β -hydroxycarbonsäureestern

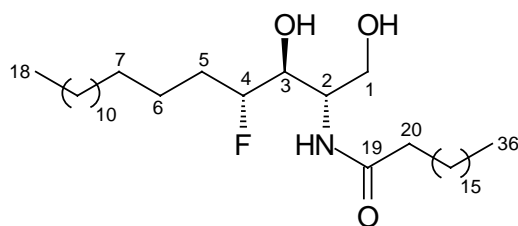
5.14.1 Darstellung von *rel*-(2*S*,3*S*,4*R*)-4-Fluor-2-(stearoylamido)octadecan-1,3-diol ((\pm)-(2*S*,3*S*,4*R*)-11a)

In Anlehnung an AAV 12 (vgl. S. 138) wurden 123 mg *rel*-(2*R*,3*S*,4*R*)-4-Fluor-3-hydroxy-2-(stearoylamido)octadecansäureethylester ((\pm)-(2*R*,3*S*,4*R*)-40a) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde *rel*-(2*S*,3*S*,4*R*)-4-Fluor-3-hydroxy-2-stearoylamidooctadecan-1-ol ((\pm)-(2*S*,3*S*,4*R*)-11a) in Form eines weißen Feststoffes isoliert.

Ausbeute: 96 mg (0.16 mmol, 84 %) (\pm)-(2*S*,3*S*,4*R*)-11a

Schmp.: 100-101 °C

R_f-Wert: 0.15 (Chloroform/Methanol = 50:1)



((\pm)-(2*S*,3*S*,4*R*)-11a

anti,anti-Produkt

¹H-NMR (CDCl₃:MeOH-d₄ = 5:1 - 9:1):

δ [ppm]: 0.89 (t, ³*J*_{H,H} = 7.1 Hz, 6 H, 18-CH₃ und 36-CH₃), 1.27-1.45 (br m, 54 H, 6-CH₂ - 17-CH₂ und 21-CH₂ - 35-CH₂), 1.51-1.81 (m, 2 H, 5-CH₂), 2.23 (t, ³*J*_{H,H} = 7.6 Hz, 2 H, 20-CH₂), 3.72 (dd, ²*J*_{H,H} = 11.5 Hz, ³*J*_{H,H} = 3.3 Hz, 1 H, 1-CH), 3.76 (dd, ³*J*_{H,F} = 10.5 Hz, ³*J*_{H,H} = 5.9 Hz, 1 H, 3-CH), 3.90 (dd, ²*J*_{H,H} = 11.5 Hz, ³*J*_{H,H} = 4.7 Hz, 1 H, 1-CH), 4.02-4.05 (br m, 1 H, 2-CH), 4.46 (dddd, ²*J*_{H,F} = 48.2 Hz, ³*J*_{H,H} = 9.1 Hz, ³*J*_{H,H} = 6.3 Hz, ³*J*_{H,H} = 2.7 Hz, 1 H, 4-CH), 7.08 (d, ³*J*_{H,H} = 8.5 Hz, 1 H, NH).

¹³C-NMR (CDCl₃:MeOH-d₄ = 5:1 - 9:1):

δ [ppm]: 13.6 (q, C-18 und C-36), 24.8 (dt, ³*J*_{C,F} = 2.8 Hz, C-6), 22.3, 25.5, 29.0, 29.0, 29.0, 29.1, 29.2, 29.3, 31.6 (t, C-7 - C-17, C-21 - C-35), 30.5 (dt, ²*J*_{C,F} = 21.2 Hz,

C-5), 36.2 (t, C-20), 51.6 (dd, $^3J_{C,F} = 2.2$ Hz, C-2), 61.4 (t, C-1), 73.0 (dd, $^2J_{C,F} = 23.5$ Hz, C-3), 94.0 (dd, $^1J_{C,F} = 171.2$ Hz, C-4), 174.4 (s, C-19).

$^{19}\text{F-NMR}$ ($\text{CDCl}_3:\text{MeOH-d}_4 = 5:1 - 9:1$):

δ [ppm]: -191.1 (dddm, $^2J_{F,H} = 47.9$ Hz, $^3J_{F,H} = 19.1$ Hz, $^3J_{F,H} = 11.5$ Hz).

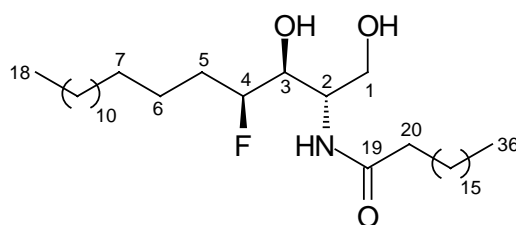
5.14.2 Darstellung von *rel*-(2*S*,3*S*,4*S*)-4-Fluor-2-(stearoylamido)octadecan-1,3-diol ((\pm)-(2*S*,3*S*,4*S*)-11a)

In Anlehnung an AAV 12 (vgl. S. 138) wurden 65 mg *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*)-4-Fluor-3-hydroxy-2-(stearoylamido)octadecansäureethylester ((\pm)-(2*R*,3*S*,4*S*)-40a) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde *rel*-(2*S*,3*S*,4*S*)-4-Fluor-3-hydroxy-2-stearoylamidooctadecan-1-ol ((\pm)-(2*S*,3*S*,4*S*)-11a) in Form eines leicht gelblichen Feststoffes isoliert.

Ausbeute: 44 mg (0.08 mmol, 73 %) ((\pm)-(2*S*,3*S*,4*S*)-11a)

Schmp.: 118-119 °C

R_f-Wert: 0.15 (Chloroform/Methanol, 50:1)



((\pm)-(2*S*,3*S*,4*S*)-11a

anti,syn-Produkt

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3:\text{MeOH-d}_4 = 5:1 - 9:1$):

δ [ppm]: 0.88 (t, $^3J_{H,H} = 7.2$ Hz, 6 H, 18-CH₃ und 36-CH₃), 1.26-1.55 (br m, 54 H, 6-CH₂ - 17-CH₂ und 21-CH₂ - 35-CH₂), 1.58-1.85 (m, 2 H, 5-CH₂), 2.21 (t, $^3J_{H,H} = 7.8$ Hz, 2 H, 20-CH₂), 3.67 (dd, $^2J_{H,H} = 11.5$ Hz, $^3J_{H,H} = 4.3$ Hz, 1 H, 1-CH), 3.66 (ddd, $^3J_{H,F} = 25.6$ Hz, $^3J_{H,H} = 6.8$ Hz, $^3J_{H,H} = 2.6$ Hz, 1 H, 3-CH), 3.87 (dd, $^2J_{H,H} = 11.5$ Hz, $^3J_{H,H} = 4.3$ Hz, 1 H, 1-CH), 4.00 (dddd, $^3J_{H,H} = 6.8$ Hz, $^3J_{H,H} = 4.3$ Hz, $^3J_{H,H} = 4.3$ Hz, $^3J_{H,H} = 1.2$ Hz, 1 H, 2-CH), 4.53 (dddd, $^2J_{H,F} = 47.9$ Hz, $^3J_{H,H} = 12.1$ Hz, $^3J_{H,H} = 8.1$ Hz, $^3J_{H,H} = 3.9$ Hz, 1 H, 4-CH), 6.63 (br d, $^3J_{H,H} = 1.2$ Hz, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3:\text{MeOH-d}_4 = 5:1 - 9:1$):

δ [ppm]: 13.7 (q, C-18 und C-36), 24.8 (dt, $^3J_{\text{C,F}} = 4.8$ Hz, C-6), 22.4, 25.6, 29.1, 29.1, 29.2, 29.2, 29.3, 29.4, 29.4, 29.4, 29.5, 31.7 (t, C-7 - C-17, C-21 - C-35), 31.0 (dt, $^2J_{\text{C,F}} = 20.7$ Hz, C-5), 36.4 (t, C-20), 52.0 (dd, $^3J_{\text{C,F}} = 2.9$ Hz, C-2), 61.6 (t, C-1), 72.0 (dd, $^2J_{\text{C,F}} = 18.9$ Hz, C-3), 93.5 (dd, $^1J_{\text{C,F}} = 172.2$ Hz, C-4), 174.3 (s, C-19).

$^{19}\text{F-NMR}$ ($\text{CDCl}_3:\text{MeOH-d}_4 = 5:1 - 9:1$):

δ [ppm]: -196.7 (dddd, $^2J_{\text{F,H}} = 47.9$ Hz, $^3J_{\text{F,H}} = 24.8$ Hz, $^3J_{\text{F,H}} = 15.3$ Hz, $^3J_{\text{F,H}} = 9.5$ Hz).

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3418 (s br, ν -OH und/oder -NH), 2916, 2849 (s br, ν - CH_2/CH_3), 1640 (s, ν -C=O, Amid), 1576 (m, δ -N-H, Amid), 1472, 1388 (m, δ - CH_2/CH_3), 1080, 1040 (m br, ν -C-OH, primär und sekundär), 734 (m, δ - CH_2 , Alkylkette mit mehr als vier CH_2 -Gruppen).

Exakte Masse: $\text{C}_{36}\text{H}_{72}\text{FNO}_3\text{Na}$ [ESI]

(g/mol) ber.: 608.5394 gef.: 608.5418

C,H,N-Analyse: $\text{C}_{36}\text{H}_{72}\text{FNO}_3$ (628.00)

(%) ber.: C 73.79 H 12.39 N 2.39

gef.: C 73.50 H 12.43 N 2.19

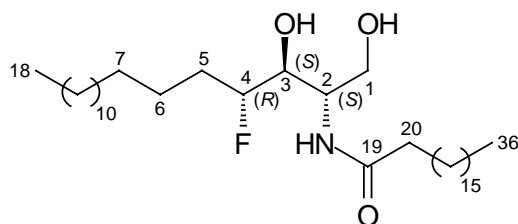
5.14.3 Darstellung von (2*S*,3*S*,4*R*)-4-Fluor-2-(stearoylamido)octadecan-1,3-diol ((2*S*,3*S*,4*R*)-11a)

In Anlehnung an AAV 12 (vgl. S. 138) wurden 104 mg (2*R*,3*S*,4*R*)-4-Fluor-3-hydroxy-2-(stearoylamido)octadecansäureethylester ((2*R*,3*S*,4*R*)-40a) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde (2*S*,3*S*,4*R*)-4-Fluor-2-(stearoylamido)octadecan-1,3-diol ((2*S*,3*S*,4*R*)-11a) in Form eines weißen Feststoffes isoliert.

Ausbeute: 44 mg (0.08 mmol, 45 %) (2*S*,3*S*,4*R*)-11a

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +7.2 ° ($c = 1.00$, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$)

ee: > 98 %^{xx}



(2*S*,3*S*,4*R*)-**11a**

anti,anti-Produkt

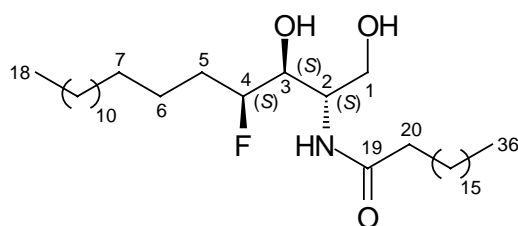
5.14.4 Darstellung von (2*S*,3*S*,4*S*)-4-Fluor-2-(stearoylamido)octadecan-1,3-diol ((2*S*,3*S*,4*S*)-**11a**)

In Anlehnung an AAV 12 (vgl. S. 138) wurden 68 mg (2*R*,3*S*,4*S*)-4-Fluor-3-hydroxy-2-(stearoylamido)octadecansäureethylester ((2*R*,3*S*,4*S*)-**40a**) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde (2*S*,3*S*,4*S*)-4-Fluor-2-(stearoylamido)octadecan-1,3-diol ((2*S*,3*S*,4*S*)-**11a**) in Form eines leicht gelblichen Feststoffes isoliert.

Ausbeute: 46 mg (0.08 mmol, 72 %) (2*S*,3*S*,4*S*)-**11a**

$[\alpha]_D^{20}$: +1.1 ° (c = 1.14, CHCl₃/MeOH = 9:1)

ee: > 98 %^{xxi}



(2*S*,3*S*,4*S*)-**11a**

anti,syn-Produkt

^{xx} der ee ist nicht direkt bestimmbar. Er sollte aber mit dem der Vorstufe übereinstimmen

^{xxi} der ee ist nicht direkt bestimmbar. Er sollte aber mit dem der Vorstufe übereinstimmen

5.14.5 Darstellung von (2*R*,3*R*,4*S*)-4-Fluor-2-(stearoylamido)octadecan-1,3-diol ((2*R*,3*R*,4*S*)-11a)

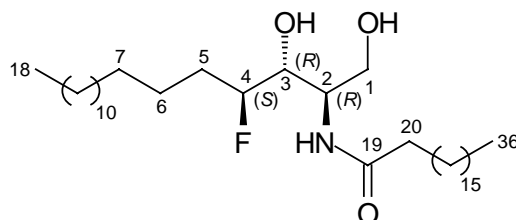
In Anlehnung an AAV 12 (vgl. S. 138) wurden 55 mg (2*S*,3*R*,4*S*)-4-Fluor-3-hydroxy-2-(stearoylamido)octadecansäureethylester ((2*S*,3*R*,4*S*)-40a) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde (2*R*,3*R*,4*S*)-4-Fluor-2-(stearoylamido)octadecan-1,3-diol ((2*R*,3*R*,4*S*)-11a) in Form eines weißen Feststoffes isoliert.

Ausbeute: 46 mg (0.08 mmol, 90 %) (2*R*,3*R*,4*S*)-11a

Schmp.: 110-111 °C [(2*R*,3*R*,4*S*)-11a]

$[\alpha]_D^{20}$: -4.8 ° (c = 0.87, CHCl₃/MeOH = 9:1)

ee: > 98 %^{xxi}



(2*R*,3*R*,4*S*)-11a

anti,anti-Produkt

5.14.6 Darstellung von (2*R*,3*R*,4*R*)-4-Fluor-2-(stearoylamido)octadecan-1,3-diol ((2*R*,3*R*,4*R*)-11a)

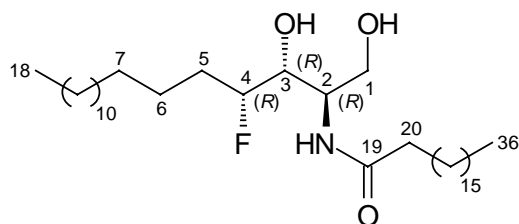
In Anlehnung an AAV 12 (vgl. S. 138) wurden 48 mg (2*S*,3*R*,4*R*)-4-Fluor-3-hydroxy-2-(stearoylamido)octadecansäureethylester ((2*S*,3*R*,4*R*)-40a) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde (2*R*,3*R*,4*R*)-4-Fluor-2-(stearoylamido)octadecan-1,3-diol ((2*R*,3*R*,4*R*)-11a) in Form eines leicht gelblichen Feststoffes isoliert werden.

Ausbeute: 36 mg (0.06 mmol, 81 %) (2*R*,3*R*,4*R*)-11a

Schmp.: 114-115 °C

$[\alpha]_D^{20}$: -0.6 ° (c = 0.92, CHCl₃/MeOH = 9:1)

ee: > 98 % ^{xxii}



(2*R*,3*R*,4*R*)-**11a**

anti,syn-Produkt

^{xxii} der ee ist nicht direkt bestimmbar. Er sollte aber mit dem der Vorstufe übereinstimmen

6 Anhang

6.1 Weiterführende Informationen zur Filmwaagemessung

Filmwaage:	Riegler & Kirstein (Eigenbau H. RIEGLER, MPI Berlin)
Fläche des Teflontroges:	144 cm ²
Meßgenauigkeit des Systems:	± 0.1 mN/m ³⁰⁵
Temperatur:	T = 293 K
Lösungsmittel (-volumen) der Proben:	V = 2 ml CHCl ₃ (p.a.) o. CHCl ₃ :MeOH _{abs} , 9:1
Vorbereitung der Messung:	Reinigung mit 0.5%iger Mucosol-Lösung (30 min), danach mehrmaliges Spülen mit Reinstwasser
Volumen und Art der Subphase:	V = 75 ml Reinstwasser
Quellzeit des Filterpapiers:	15 min
Spreitvorgang:	15-20 µl aus einer gasdichten 50µl-Spritze
Dauer des Spreitvorgangs:	2 s < t < 5 s
Wartezeit nach dem Spreiten:	t = 10 min bzw. t = 15-20 min (CHCl ₃ /MeOH)
Kompressionsrate:	5.8 cm ² /min
Wechsel des WILHELMY-Plättchens	nach jedem Substanzklassenwechsel

Genauere Einwaagen, Konzentrationen, Spreitvolumen und Absolutmassen der eingesetzten Substanzen (Reinheit > 98 %) sind unten tabellarisch zusammengefaßt (Tab. 20).

Tab. 20 Übersicht der Stoffeinwaagen und daraus resultierender Konzentrationen im Rahmen der Filmwaagemessungen

Probe	Einwaage [mg]	Konz. [mM]	Spreitvolumen [µl]	Masse [µg]
(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 44a und (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 44a	0.96	1.32	15 / 15	7.2 / 7.2
(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- 44a und (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)- 44a	0.89	1.23	15 / 15	6.7 / 6.7
(±)-(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 44a und (±)-(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 44a	0.80	1.10	20 / 20	8.0 / 8.0

(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)- 43a und (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)- 43a	0.93	1.14	15 / 15	7.0 / 7.0
(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)- 43a und (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)- 43a	1.24	1.52	15 / 15	9.3 / 9.3
(±)-(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)- 43a und (±)-(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)- 43a	1.03	1.26	20 / 20	10.3 / 10.3
(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)- 42a und (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)- 42a	1.07	1.26	15 / 22	8.0 / 11.8
(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)- 42a und (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)- 42a	1.13	1.33	15 / 20	8.5 / 11.3
(±)-(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)- 42a und (±)-(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)- 42a	1.00	1.18	20 / 20	10.0 / 10.0
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 38a und (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 38a	0.95	1.23	15 / 17	7.1 / 8.1
(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- 38a und (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)- 38a	0.93	1.20	15 / 22	7.0 / 10.2
(±)-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 38a und (±)-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 38a	0.93	1.20	20 / 20	9.3 / 9.3
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 40a	1.47	1.17	20 / 20	14.7 / 14.7
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 40a	1.51	1.20	20 / 20	15.1 / 15.1
(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- 40a	1.55	1.24	20 / 20	15.5 / 15.5
(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)- 40a	1.58	1.26	20 / 20	15.8 / 15.8
(±)-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 40a	1.64	1.31	18 / 20	14.8 / 16.4
(±)-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 40a	1.57	1.25	20 / 20	15.7 / 15.7
(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 11a	1.42	1.21	15 / 15	10.7 / 10.7
(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 11a	1.45	1.24	15 / 15	10.9 / 10.9
(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- 11a	1.60	1.37	15 / 18	12.0 / 14.4
(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)- 11a	1.52	1.30	15 / 15	11.4 / 11.4
(±)-(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 11a	1.63	1.39	15 / 15	12.2 / 12.2
(±)-(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 11a	1.67	1.42	15 / 15	12.5 / 12.5

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Wichtige fluorierte Wirkstoffe aus der Pharmaindustrie.....	2
Abb. 2	(<i>D-erythro</i>)-Sphingosin (4) und (<i>D-erythro</i>)-Dihydrosphingosin (Sphinganin, 5)	4
Abb. 3	Sphingomyelin (6) und ein Dihydroceramid (7)	4
Abb. 4	Biosynthese von Ceramid.....	7
Abb. 5	Unfluorierte Ceramide und Dihydroceramide 8a , 9a , 10a sowie ihre fluorierten Analoga 8b , 9b , 10b	9
Abb. 6	Synthese von <i>D-erythro</i> -Sphingosin (4) nach ZIMMERMANN und SCHMIDT	14
Abb. 7	Darstellung von <i>D-erythro</i> -Sphingosin (4) nach GARNER.....	14
Abb. 8	Darstellung von <i>D-erythro</i> -Sphingosin (4) nach NICOLAOU	15
Abb. 9	Darstellung von <i>D-erythro</i> -Sphingosin (4) nach VASELLA	16
Abb. 10	Darstellung von <i>D-erythro</i> -Sphinganintriacetat (35) nach KUMAR	16
Abb. 11	Amidierung eines Amins in Gegenwart einer THP-geschützten Hydroxyfunktion im Rahmen einer Sphingomyelinsynthese.....	17
Abb. 12	Erster Abschnitt der Retrosynthese zu den Dihydroceramiden 11a und 11b	18
Abb. 13	Zentraler Abschnitt der Retrosynthese zur Steuerung der Regiochemie und der relativen und absoluten Stereochemie	19
Abb. 14	Einleitender Abschnitt der linearen Synthese zu fluorierten Dihydroceramiden 11a bzw. 11b	19
Abb. 15	Bromfluorierung nach einem A _E 2-Mechanismus.....	21
Abb. 16	Darstellung von 2-Fluorhexadec-1-en (14b) analog einer Vorschrift von MEYER ¹³³	22
Abb. 17	Postulierte Hydrate der α -Fluoraldehyde 46a und 46b durch Addition von Wasser	28
Abb. 18	Diastereotope Fluoratome des geminalen Diols 56b im gekoppelten ¹⁹ F-NMR-Spektrum (599.04 MHz).....	29
Abb. 19	Diastereotope Fluoratome des geminalen Diols 56b im entkoppelten ¹⁹ F-NMR-Spektrum (282.37 MHz).....	30
Abb. 20	Strukturformeln der chiralen SHARPLESS-Liganden (DHQD) ₂ PHAL (57) und DHQ (58).....	34
Abb. 21	Empirisches Modell zur Vorhersage der absoluten Stereochemie am Reaktionszentrum (links); ligandenvermittelte Übergangszustände 60 und 61 zur Erklärung der Enantioselektivität nach SHARPLESS (Mitte und rechts)	35

Abb. 22 Mechanismus der osmiumtetroxidvermittelten Dihydroxylierung nach CRIEGEE (Weg A) und SHARPLESS (Weg B)	36
Abb. 23 Katalysecyclus des Oxidationssystems $\text{OsO}_4/\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ im Zweiphasensystem <i>tert</i> -Butanol/Wasser	37
Abb. 24 Mögliche Diastereomere der Dihydroxylierung eines chiralen Olefins.....	38
Abb. 25 Umsetzung des Acrylsäurederivats 68 und des Allylalkohols 70 mit Osmiumtetroxid zu diastereomeren Triolen.....	39
Abb. 26 Doppelte Stereodifferenzierung am Beispiel der Dihydroxylierung eines chiralen Pent-2-ensäureesters 72 nach SHARPLESS et al.	40
Abb. 27 Racemische Dihydroxylierung von (<i>E</i>)-4-Fluorooctadec-2-ensäureethylester (45a)	41
Abb. 28 Strukturformeln der jeweils zwei diastereo- und enantiomeren Diole 44a	43
Abb. 29 Erfolgreicher Versuch zur Dihydroxylierung des Difluorcarbonsäureesters 45b	45
Abb. 30 Diastereoselektive Darstellung cyclischer Sulfite aus 1,2-Diolen	46
Abb. 31 Verschiedene Darstellungsmöglichkeiten cyclischer Sulfate.....	51
Abb. 32 Darstellung optisch aktiver sekundärer Alkohole durch alternative Ringöffnung eines Epoxids bzw. Sulfats.....	55
Abb. 33 Verschiedene Möglichkeiten der Ringöffnung und die dazugehörigen Mechanismen am Beispiel des Sulfits 86	56
Abb. 34 Sterische und/oder elektronische Steuerung der Regiochemie der Sulfatringöffnung	57
Abb. 35 Ringöffnung cyclischer Sulfite und mögliche regioisomere Produkte.....	58
Abb. 36 Ringöffnung cyclischer Sulfate und mögliche regioisomere Azidohydrine	63
Abb. 37 Erfolgreicher Versuch zur Parallelreduktion der Azid- und Esterfunktion mit LiAlH_4 von (<i>2R,3S,4R</i>)- 38a und (<i>2R,3S,4S</i>)- 38a mit nachfolgender Acetylierung.....	68
ABB. 38 STAUDINGER Reaktion zur Darstellung von $\text{R}_3\text{P}=\text{N}$ -Verbindungen.....	69
Abb. 39 Mechanismus der STAUDINGER Reaktion sowie der sich anschließenden Hydrolyse des Iminophosphorans 107	70
Abb. 40 Gescheiterte Versuche zur Derivatisierung von (<i>2S,3S,4R</i>)- 44a und (<i>2S,3S,4S</i>)- 44a	81
Abb. 41 Darstellung der Acetonide aus den bishydroxylierten Carbonsäureestern (<i>2S,3S,4R</i>)- 44a und (<i>2S,3S,4S</i>)- 44a	81

Abb. 42 Strukturformel von [Eu(hfc) ₃] (116) und Veranschaulichung des Pseudokontakt-Komplexes am Beispiel eines fluorierten Ethers (117)	83
Abb. 43 Darstellung des Gleichgewichts eines Pseudokontakt-Komplexes mit Lanthanoiden-Shift-Reagenz (LSR)	84
Abb. 44 Durch mathematischen Ansatz angenäherter, qualitativer Vergleich zweier KARPLUS-Kurven f_1 und f_2 als Ausdruck der $^3J_{H,F}$ - und $^3J_{H,H}$ -Kopplungskonstanten in Abhängigkeit vom Diederwinkel	92
Abb. 45 Newman-Projektionen <i>syn</i> - bzw. <i>anti</i> -ständiger Wasserstoff-Fluor-Anordnungen am Beispiel von (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 44a und (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 44a	92
Abb. 46 Schematische Darstellung einer Filmwaage mit WILHELMY-Meßsystem	97
Abb. 47 Vergleich der Kompressionsisothermen eines realen Gases (links) und einer Lipidmonoschicht (rechts) nach Typ 1	99
Abb. 48 Synthetisierte diastereomeren- und enantiomerenreine fluorierte Dihydroceramide	119

6.3 Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Prozentsatz der apoptotischen Zellen (24 h, 30 μ M Lösung der Ceramide 8-10)	9
Tab. 2 Ergebnisse der Bromfluorierung terminaler Olefine	22
Tab. 3 Brom-Acetataustausch an 1-Brom-2-fluoralkanen	24
Tab. 4 Hydrolyse von 1-Acetoxy-2-fluoralkanen	26
Tab. 5 Oxidation der Fluorhydrine nach SWERN et al.	27
Tab. 6 HWE-Reaktionen von α -Fluoraldehyden	31
Tab. 7 Enantioselektive Dihydroxylierung von (<i>E</i>)-4-Fluorooctadec-2-ensäureethylester (45a)	42
Tab. 8 Darstellung der cyclischen Sulfite aus den γ -fluorierten, bishydroxylierten Carbonsäureestern	48
Tab. 9 Oxidation cyclischer Sulfite zu cyclischen Sulfaten	52
Tab. 10 Ringöffnung cyclischer Sulfate zu α -Azido- γ -fluor- β -hydroxycarbonsäureestern	66
Tab. 11 Reduktion und <i>in situ</i> Amidierung von α -Azido- γ -fluor- β -hydroxycarbonsäureestern	71
Tab. 12 Unselektive Reduktionen von α -Amido- γ -fluor- β -hydroxycarbonsäureestern	75

Tab. 13	Darstellung der β -Amido- δ -fluor- γ -hydroxyalkohole (Dihydroceramide)	77
Tab. 14	Ergebnisse der Shiftexperimente an den Diolen (\pm)-(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 44a und (\pm)-(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 44a	85
Tab. 15	Ergebnisse der Shiftexperimente an den Aziden (\pm)-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 38a und (\pm)-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 38a	86
Tab. 16	Ergebnisse der Shiftexperimente an den Amiden (\pm)-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 40a und (\pm)-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 40a	87
Tab. 17	Ergebnisse der Shiftexperimente an den Dihydroceramiden (\pm)-(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 11a und (\pm)-(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 11a	89
Tab. 18	Übersicht über die experimentell ermittelten $^3J_{\text{H,F}}$ - und $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten an verschiedenen Diastereoisomeren zur Bestimmung der Absolutkonfiguration des den Fluorsubstituenten tragenden C-Atoms	93
Tab. 19	^{19}F -NMR-Verschiebungen der jeweiligen <i>syn</i> - und <i>anti</i> -Anordnungen des Wasserstoffs- zum Fluoratom, vgl. 121 bzw. 122	94
Tab. 20	Übersicht der Stoffeinwaagen und daraus resultierender Konzentrationen im Rahmen der Fimwaagemessungen	185

6.4 Diagrammverzeichnis

Diagramm 1	Verhältnis der diastereo- und regioisomeren Azidohydrine bei 75 °C	59
Diagramm 2	Verhältnis der diastereo- und regioisomeren Azidohydrine bei 50 °C	59
Diagramm 3	Verhältnis der diastereo- und regioisomeren Azidohydrine bei 20 °C	60
Diagramm 4	Verhältnis der diastereo- und regioisomeren Azidohydrine bei 10 °C	60
Diagramm 5	Verhältnis der diastereo- und regioisomeren Azidohydrine bei 0 °C	61
Diagramm 6	Verhältnis der diastereoisomeren Azidohydrine bei 50 °C und 75 °C	63
Diagramm 7	Verhältnis der diastereoisomeren Azidohydrine bei 10 °C und 20 °C	64
Diagramm 8	Verhältnis der diastereoisomeren Azidohydrine bei 0 °C und -10 °C	64
Diagramm 9	$\Delta\delta$ (ppm) in Abhängigkeit der $[\text{Pr}(\text{hfc})_3]$ -Konzentration bei (\pm)-(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 44a	85
Diagramm 10	$\Delta\delta$ (ppm) in Abhängigkeit der $[\text{Eu}(\text{hfc})_3]$ - bzw. $[\text{Pr}(\text{hfc})_3]$ -Konzentration bei (\pm)-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 38a und (\pm)-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 38a	87
Diagramm 11	$\Delta\delta$ (ppm) in Abhängigkeit der $[\text{Eu}(\text{hfc})_3]$ - bzw. $[\text{Pr}(\text{hfc})_3]$ -Konzentration bei (\pm)-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 40a und (\pm)-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 40a	88

Διοxyρομμ 12 Δδ (ppm) in Abhängigkeit der [Pr(hfc) ₃]-Konzentration bei (±)- (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 11a	89
Diagramm 13 Druck/Flächen-Diagramme γ-fluorierter-α,β-ungesättigter Carbonsäure- ester	103
Diagramm 14 Druck/Flächen-Diagramme cyclischer Sulfite	105
Diagramm 15 Druck/Flächen-Diagramme cyclischer Sulfate.....	106
Diagramm 16 Druck/Flächen-Diagramme von 2-Azido-4-fluor-3-hydroxycarbonsäure- estern	108
Diagramm 17 Druck/Flächen-Diagramme von racemischen, diastereomerenreinen 2-Amido-4-fluor-3-hydroxy-carbonsäureestern.....	109
Diagramm 18 Druck/Flächen-Diagramme von praktisch enantio- und diastereomeren- reinen 2-Amido-4-fluor-3-hydroxy-carbonsäureestern.....	110
Diagramm 19 Druck/Flächen-Diagramme von praktisch enantio- und diastereomeren- reinen 2-Amido-4-fluor-3-hydroxy-carbonsäureestern.....	111
Diagramm 20 Druck/Flächen-Diagramme racemischer, diastereomerenreiner Dihydroceramide.....	113
Diagramm 21 Druck/Flächen-Diagramme praktisch enantio- und diastereomerenreiner Dihydroceramide ((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- 11a : ee = 93 %; (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)- 11a : ee > 98 %, de jeweils > 99 %)	114
Diagramm 22 Druck/Flächen-Diagramme praktisch enantio- und diastereomerenreiner Dihydroceramide ((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 11a : ee > 98 %; (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 11a : ee > 98 % ee, de jeweils > 99 %).....	114

6.5 Abkürzungsverzeichnis

$\tilde{\nu}$	=	Wellenzahl
(DHQ) ₂ PHAL	=	Dihydrochinin-(1,4-phthalazindiyl-diether)
(DHQD) ₂ PHAL	=	Dihydrochinidin-(1,4-phthalazindiyl-diether)
[Eu(fod) ₃]	=	Tris(6,6,7,7,8,8,8-heptafluor-2,2-dimethyl-3,5-octandion)-europium (III)
[Eu(hfc) ₃]	=	Tris(3-(heptafluorpropylhydroxymethylen)- <i>d</i> -campherato)-europium (III)

[Pr(hfc) ₃]	=	Tris(3-(heptafluorpropylhydroxymethylen)- <i>d</i> -campherato)-praseodym (III)
Ac	=	Acetat
A _E 2	=	bimolekulare, elektrophile Addition
Bu	=	Butyl
<i>c</i>	=	cyclo
CI	=	Chemische Ionisation
DC	=	Dünnschichtchromatographie
DEPT	=	Distorsionless Enhancement by Polarisation Transfer
dest.	=	destilliert (e)
diaster.	=	diastereotop (e)
DMF	=	Dimethylformamid
DMSO	=	Dimethylsulfoxid
ee	=	enantiomeric excess
EI	=	Elektronenstoßionisation
EN	=	Elektronegativität
Essigester	=	Essigsäureethylester
Et	=	Ethyl
et al.	=	und andere
eV	=	Elektronenvolt
FCKW	=	Fluorchlorkohlenwasserstoff
FID	=	Flammenionisationsdetektor
FT-IR	=	Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie
GC	=	Gaschromatograph
HWE	=	<i>Horner-Wadsworth-Emmons</i>
Hz	=	Hertz
ⁱ Bu	=	<i>iso</i> -Butyl
I-Effekt	=	Induktions-Effekt
Injektortemp.	=	Injektortemperatur
IR	=	Infrarotspektroskopie
KOAc	=	Kaliumacetat
M	=	molar (e)
m/z	=	Ionenmasse/Ionenladung
M ⁺	=	Molekülionenpeak

Me	=	Methyl
M-Effekt	=	Mesomerie-Effekt
mm Hg	=	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	=	Millimol
MS	=	Massenspektrometrie
N	=	normal (e)
n.n.	=	nicht nachweisbar
NBS	=	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMR	=	Nuclear Magnetic Resonance
olefin.	=	olefinisch (e)
Ph	=	Phenyl
Por.	=	Porengröße
ppm	=	parts per million
prim.	=	primär
Pyr	=	Pyridin
R_f -Wert	=	retention factor-Wert
RNA	=	Ribonucleinsäure
RT	=	Raumtemperatur
Schmp.	=	Schmelzpunkt
Sdp.	=	Siedepunkt
^t Bu	=	<i>tertiär</i> -Butyl
TEA	=	Triethylamin
<i>tert</i>	=	<i>tertiär</i>
THF	=	Tetrahydrofuran
TMS	=	Tetramethylsilan
UV	=	Ultraviolett

7 Literaturverzeichnis

- ¹ A. F. Holleman, E. Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, Walter de Gruyter, Berlin-New York, 91.-100. Auflage, **1985**
- ² *Römpp Chemie Lexikon*, CD-Version 1.0, Hrsg.: J. Falbe, M. Regitz, Thieme, Stuttgart-New York, **1995**
- ³ H. A. R. Christen, G. Meyer, *Allgemeine und Anorganische Chemie II*, Salle-Sauerländer, 2. Auflage, **1995**
- ⁴ Autorenkollektiv, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, BI Wissenschaftsverlag, Mannheim-Leipzig-Wien-Zürich, 6. Aufl., **1992**
- ⁵ M. Sanda, T. Miyamo, S. Iwadare, J. M. Williamson, B. H. Arison, J. L. Smith, A. W. Douglas, J. M. Douglas, E. Inamine, *J. Antibiot.* **1986**, 39, 259-265
- ⁶ D. B. Harper, D. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **1994**, 11, 123-133
- ⁷ *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*, R. E. Banks, B. E. Smart, J. C. Tatlow (Eds.), Plenum Press: New York, **1994**
- ⁸ *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Bioorganic Applications*, R. Filler, K. Kobayashi, L. M. Yagupolskii (Eds.), Elsevier: Amsterdam, **1993**
- ⁹ *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*, I. Ojima, J. R. McCarthy, J. T. Welch (Eds.), ACS Symposium Series, Vol. 639, ACS: Washington, **1996**
- ¹⁰ J. T. Welch, S. Esarakrishnan, *Fluorine in Bioorganic Chemistry*, John Wiley & Sons: New York, **1991**
- ¹¹ S. Ratton, *13th European Symposium on Fluorine Chemistry*, Bordeaux, Frankreich, 15.07. - 20.04.2001, Book of Abstracts, PL 3
- ¹² P. W. Atkins, *Physikalische Chemie*, VCH Verlagsgesellschaft, 2. Auflage, **1990**, 865
- ¹³ J. T. Welch, *Tetrahedron* **1987**, 43, 3123-3197
- ¹⁴ *Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry*, R. Filler, Y. Kobayashi (Eds.), Kodanasha Ltd., Elsevier Biomedical Press: Amsterdam, **1982**
- ¹⁵ R. Filler, *J. Fluorine Chem.* **1986**, 33, 361-375
- ¹⁶ A. Bondi, *J. Phys. Chem.* **1964**, 68, 441-551
- ¹⁷ E. Riedel, *Allgemeine und Anorganische Chemie*, Walter de Gruyter, Berlin-New York, 6. Aufl., **1994**

- 18 P. M. Koskinen, A. M. P. Koskinen, *Synthesis* **1998**, 1075-1091 and references cited therein
- 19 T. Kolter, K. Sandhoff, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1632-1670
- 20 H. E. Carter, F. J. Glick, W. P. Norris, G. E. Phillips, *J. Biol. Chem.* **1947**, *170*, 285-294
- 21 H. E. Carter, F. J. Glick, W. P. Norris, G. E. Phillips, *J. Biol. Chem.* **1942**, *142*, 449-450
- 22 H. E. Carter, C. G. Humiston, *J. Biol. Chem.* **1951**, *191*, 727-733
- 23 J. Kiss, G. Fodor, D. Banfi, *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 1471-1478
- 24 E. Klenk, H. Faillard, *Z. physiol. Chem.* **1955**, *299*, 48-53
- 25 H. E. Carter, D. Shapiro, J. B. Harrison, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 1007-1008
- 26 H. E. Carter, D. Shapiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 5131-5132
- 27 K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5155-5157
- 28 G. Marinetti, E. Stotz, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1347-1352
- 29 D. Shapiro, H. Segal, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 5894-5895
- 30 E. Klenk, *Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem.* **1942**, *273*, 76-86
- 31 R. Kuhn, G. Baschang, *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 2384-2385
- 32 R. Kuhn, H. Wiegandt, *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 866-880
- 33 D. Voet, J. G. Voet, *Biochemie*, übersetzt und herausgegeben von A. Maelicke, W. Müller-Esterl, VCH Verlag, Weinheim, New York, Basel, Cambridge, **1992**, 269-271
- 34 R. M. Devant, *Kontakte (Darmstadt)* **1992**, *3*, 11-28
- 35 R. Bittman, *Mol. Membr. Biol.* **1995**, *12*, 143-149
- 36 J. Corver, L. Moesby, R. K. Erukulla, K. C. Reddy, R. Bittman, J. Wilschut, *J. Virol.* **1995**, *69*, 3220-3223
- 37 I. Van Overmeire, S. A. Boldin, K. Venkataraman, R. Zisling, S. De Jonghe, S. Van Calenbergh, D. De Keukeleire, A. H. Futerman, P. Herdewijn, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4189-4199
- 38 P. Mattjus, J. P. Slotte, *Chem. Phys. Lipids* **1996**, *81*, 69-80
- 39 K. C. Nicolaou, J. Li, G. Zenke, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 1977-2006
- 40 N. Asai, N. Fusetani, S. Matsunuga, J. Sasaki, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9895-9899
- 41 M. Seki, K. Mori, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3797-3809
- 42 Y. A. Hannun, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 3125-3128
- 43 A. Gomez-Munoz, D. W. Waggoner, L. O'Brien, D. N. Brindley, *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 26318-26325

- 44 A. H. Merrill, Jr., *Nutr. Rev.* **1992**, *50*, 78-87
- 45 C. C. Geilen, S. Barz, M. Bektas, *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.* **2001**, *14*, 261-271
- 46 M. A. K. Markwell, L. Svennerholm, J. C. Paulson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1981**, *78*, 5406-5410
- 47 K. A. Karlsson, *Annu. Rev. Biochem.* **1989**, *58*, 309-350
- 48 Y. A. Hannun, *Science* **1996**, *274*, 1855-1859
- 49 S. Spiegel, D. Foster, R. Kolesnick, *Curr. Opin. Cell Biol.* **1996**, *8*, 159-167
- 50 J. Y. Lee, Y. A. Hannun, L. M. Obeid, *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 13169-13174
- 51 S. Spiegel, *J. Lipid Mediators* **1993**, *8*, 169-175
- 52 Y. A. Hannun, R. M. Bell, *Science* **1989**, *243*, 500-507
- 53 G. Krauss, *Biochemie der Regulation und Signaltransduktion*, Wiley VCH, Weinheim, **1997**
- 54 Y. A. Hannun, L. M. Obeid, *Trends Biochem. Sci.* **1995**, *20*, 73-77
- 55 C. B. Thomson, *Science* **1995**, *267*, 1456-1462
- 56 A. H. Wyllie, *Eur. J. Cell Biol.* **1997**, *73*, 189-197
- 57 M. D. Jacobson, *Trends Cell Biol.* **1997**, *7*, 467-469
- 58 S. Spiegel, S. Milstien, *J. Membr. Biol.* **1995**, *146*, 225-237
- 59 J. Zhang, N. Alter, J. C. Reed, C. Borner, L. M. Obeid, Y. A. Hannun, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 5325-5328
- 60 N. Karasavvas, R. K. Erukulla, R. Bittman, R. Lockshin, Z. Zakeri, *Eur. J. Biochem.* **1996**, *236*, 729-737
- 61 O. Cuvillier, G. Pirianov, B. Kleuser, P. G. Vanek, O. A. Coso, J. S. Gutkind, S. Spiegel, *Nature* **1996**, *381*, 800-803
- 62 A. Kalen, R. A. Borchardt, R. M. Bell, *Biochim. Biophys. Acta* **1992**, *1125*, 90-96
- 63 A. Bielawska, M. S. Greenberg, D. Perry, S. Jayadev, J. A. Shayman, C. McKay, Y. A. Hannun, *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 12646-12654
- 64 M. Selzner, A. Bielawska, M. A. Morse, H. A. Rudiger, D. Sindram, Y. A. Hannun, P. A. Clavien, *Cancer Res.* **2001**, *61*, 1233-1240
- 65 C. Arenz, A. Giannis, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 137-140
- 66 R. De Maria, L. Lenti, F. Malisan, F. d'Agostino, B. Tomassini, A. Zeuner, M. R. Rippo, R. Testi, *Science* **1997**, *277*, 1652-1655
- 67 Y. Igarashi, *J. Biochem.* **1997**, *122*, 1080-1087

- 68 D. T. Downing, *J. Lipid Res.* **1992**, *33*, 301-313
- 69 P. W. Wertz, B. van den Bergh, *Chem. Phys. Lipids* **1998**, *91*, 85-96
- 70 D. L. Stone, W. F. Carey, J. Christodoulou, D. Sillence, P. Nelson, M. Callahan, N. Tayebi, E. Sidransky, *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* **2000**, *82*, F163-F166
- 71 K. Liu, C. Commens, R. Choong, R. Jaworski, *Arch. Dis. Childh.* **1988**, *63*, 854-856
- 72 P. W. Wertz, D. C. Swartzendruber, K. C. Madison, D. T. Downing, *J. Invest. Dermatol.* **1987**, *89*, 419-425
- 73 K. A. Karlsson, B. E. Samuelsson, G. O. Steen, *Acta Chem. Scand.* **1968**, *22*, 1361-1363
- 74 K. Tkamatsu, M. Mikami, K. Kikuchi, S. Nozawa, M. Iwamori, *Biochim. Biophys. Acta* **1992**, *1165*, 177-182
- 75 E. Kobayashi, K. Motoki, Y. Yamaguchi, T. Uchida, H. Fukushima, Y. Koezuka, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 615-619
- 76 E. Kobayashi, K. Motoki, T. Uchida, H. Fukushima, Y. Koezuka, *Oncol. Res.* **1995**, *7*, 529-534
- 77 B. Alberts, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, J. Watson, *Molekularbiologie der Zelle*, übersetzt und herausgegeben von L. Jaenicke, VCH Verlag, 3. Auflage, Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo, **1995**, 698-699
- 78 M. A. Kol, A. I. P. M. de Kroon, D. T. S. Rijkers, J. A. Killian, B. de Kruijff, *Biochemistry* **2001**, *40*, 10500-10506
- 79 L. He, H.-S. Byun, J. Smit, J. Wilschut, R. Bittman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3897-3903
- 80 P. K. LeMotte, S. Keidel, C. M. Apfel, *Biochim. Biophys. Acta* **1996**, *1289*, 298-304
- 81 D. L. Boger, J. E. Patterson, Q. Jin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 4102-4107
- 82 O. Soyombo, B. W. Spur, C. Soh, T. H. Lee, *Eur. J. Biochem.* **1993**, *218*, 59-66
- 83 J. M. Trzaskos, S. S. Ko, R. L. Magolda, M. F. Favata, R. T. Fischer, S. H. Stam, P. R. Johnson, J. L. Gaylor, *Biochemistry* **1995**, *34*, 9670-9676
- 84 R. C. Dickson, E. E. Nagiec, M. Skrzypek, P. Tillman, G. B. Wells, R. L. Lester, *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 30196-30200
- 85 R. Schneiter, *BioEssays* **1999**, *21*, 1004-1010
- 86 B. M. Buehrer, R. M. Bell, *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 3154-3159
- 87 L. C. Edsall, J. R. Van Brocklyn, O. Cuvillier, B. Kleuser, S. Spiegel, *Biochemistry* **1998**, *37*, 12892-12898

- ⁸⁸ L. Moesby, J. Corver, R. K. Erukulla, R. Bittman, J. Wilschut, *Biochemistry* **1995**, *34*, 10319-10324
- ⁸⁹ S. De Jonghe, I. Van Overmeire, J. Gunst, A. De Bruyn, C. Hendrix, S. Van Calenbergh, R. Busson, D. De Keukeleire, J. Philippe, P. Herdewijn, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 3159-3164
- ⁹⁰ S. De Jonghe, I. Van Overmeire, S. Poulton, C. Hendrix, R. Busson, S. Van Calenbergh, D. De Keukeleire, S. Spiegel, P. Herdewijn, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 3175-3180
- ⁹¹ S. De Jonghe, I. Van Overmeire, S. Van Calenbergh, C. Hendrix, R. Busson, D. De Keukeleire, P. Herdewijn, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3177-3183
- ⁹² R. Harel, A. H. Futerman, *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 14476-14481
- ⁹³ S. Furuya, K. Ono, Y. Hirabayashi, *J. Neurochem.* **1995**, *65*, 1551-1561
- ⁹⁴ R. R. Schmidt, P. Zimmermann, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 481-484
- ⁹⁵ P. Zimmermann, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 663-667
- ⁹⁶ M. Kiso, A. Nakamura, Y. Tomita, A. Hasegawa, *Carbohydr. Res.* **1986**, *158*, 101-111
- ⁹⁷ P. Garner, J. M. Park, E. Malecki, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4395-4398
- ⁹⁸ P. Garner, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5855-5858
- ⁹⁹ P. Garner, S. Ramakanth, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2609-2612
- ¹⁰⁰ P. Garner, J. M. Park, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2361-2364
- ¹⁰¹ P. Herold, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 354-362
- ¹⁰² S. Nimkar, D. Menaldino, A. H. Merrill, D. Liotta, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3037-3040
- ¹⁰³ H.-E. Radunz, R. M. Devant, V. Eiermann, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 1103-1105
- ¹⁰⁴ K. C. Nicolaou, T. Caulfield, H. Kataoka, T. Kumazawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7910-7912
- ¹⁰⁵ B. Bernet, A. Vasella, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5491-5494
- ¹⁰⁶ R. Julina, T. Herzig, B. Bernet, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 368-373
- ¹⁰⁷ W. R. Roush, M. A. Adam, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3752-3757
- ¹⁰⁸ R. A. Fernandes, P. Kumar, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4797-4802
- ¹⁰⁹ T. C. Nugent, T. Hudlicky, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 510-520
- ¹¹⁰ D. V. Johnson, U. Felfer, H. Griengl, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 781-790
- ¹¹¹ C. Hertweck, P. Šebek, A. Svatoš, *Synlett* **2001**, *12*, 1965-1967

- 112 O. Thum, C. Hertweck, H. Simon, W. Boland, *Synthesis* **1999**, *12*, 2145-2150
- 113 B. Weiss, P. Raizman, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 4657-4658
- 114 K. Mori, T. Umemura, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *44*, 4433-4436
- 115 M. Nakagawa, J. Yoshida, T. Hino, *Chem. Lett.* **1990**, 1407-1410
- 116 I. Pascher, *Chem. Phys. Lipids* **1974**, *12*, 303-315
- 117 O. V. Oskolkova, V. I. Shvets, A. Hermetter, F. Paltauf, *Chem. Phys. Lipids* **1999**, *99*, 73-86
- 118 M. Murakami, S. Iwama, S. Fujii, K. Ikeda, S. Katsumura, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1725-1728
- 119 J. Oldendorf, *Diplomarbeit*, Universität Münster, **1999**
- 120 J. Oldendorf, G. Haufe, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 52-57
- 121 F. Tranel, *Dissertation*, Universität Münster, **2001**
- 122 M. R. Gerstenberger, A. Haas, *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 659-680
- 123 G. Haufe, G. Alvernhe, A. Laurent, T. Ernet, O. Goj, S. Kröger, A. Sattler, *Org. Synth.* **1999**, *76*, 159-168
- 124 G. Alvernhe, A. Laurent, G. Haufe, *Synthesis* **1987**, 562-564
- 125 R. Franz, *J. Fluorine Chem.* **1980**, *15*, 423-434
- 126 J. Beger, *J. Prakt. Chem.* **1991**, *333*, 677-698
- 127 E. E. van Tamelen, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 2655-2659
- 128 J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 4th Edition, Wiley, New York, **1992**, 750
- 129 Autorenkollektiv, *Organikum*, 20. Aufl., Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, **1996**
- 130 M. Lübke, *Diplomarbeit*, Universität Münster, **1998**
- 131 M. Lübke, R. Skupin, G. Haufe, *J. Fluorine Chem.* **2000**, *102*, 125-135
- 132 L. Eckes, M. Hanack, *Synthesis* **1978**, 217-219
- 133 O. Meyer, *Diplomarbeit*, Universität Münster, **1997**
- 134 O. G. J. Meyer, R. Fröhlich, G. Haufe, *Synthesis* **2000**, 1479-1490
- 135 M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 5. Aufl., Thieme, Stuttgart-New York, **1995**, 295
- 136 G. Alvernhe, D. Anker, A. Laurent, G. Haufe, C. Beguin, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3551-3563

- ¹³⁷ F. Camps, E. Chamorro, V. Gasol, A. Guerrero, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4294-4298
- ¹³⁸ A. Burchardt, *Dissertation*, Universität Münster, **1997**
- ¹³⁹ O. Goj, *Dissertation*, Universität Münster, **1995**
- ¹⁴⁰ O. Goj, G. Haufe, *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 1289-1294
- ¹⁴¹ A. Burchardt, T. Takahashi, Y. Takeuchi, G. Haufe, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2078-2084
- ¹⁴² A. J. Mancuso, S. L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482
- ¹⁴³ F. A. Davis, P. V. N. Kasu, G. Sundarababu, H. Qi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7546-7547
- ¹⁴⁴ S. T. Purrington, N. V. Lazaridis, C. L. Bumgardner, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2715-2716
- ¹⁴⁵ H. Suga, M. Schlosser, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4261-4264
- ¹⁴⁶ J. E. Feiring, B. E. Smart, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chem.* **1988**, VCH Publisher, A 11, 367-370
- ¹⁴⁷ H. R. Christen, F. Vögtle, *Organische Chemie*, 2. Auflage, Salle Sauerländer, Aarau, Frankfurt am Main, Salzburg, **1992**, 190, 275
- ¹⁴⁸ T. Terasawa, N. Ikekawa, M. Morisaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 931-934
- ¹⁴⁹ V. Dedek, I. Vesely, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1985**, *50*, 1948-1958
- ¹⁵⁰ A. O. Miller, D. Peters, C. Zur, M. Frank, R. Miethchen, *J. Fluorine Chem.* **1997**, *82*, 33-38
- ¹⁵¹ V. G. Kharchuk, A. B. Shishmakov, V. L. Volkov, L. A. Petrov, *Russ. J. Org. Chem.* **1998**, *34*, 284-285
- ¹⁵² D. F. Taber, J. C. Amedio, Jr., K.-Y. Jung, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5621-5622
- ¹⁵³ Computerprogramm ACD-Labs unter Windows 98, ¹H, ¹³C-NMR, Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario, Canada, Copyright © **1994-1996**
- ¹⁵⁴ J. Boutagy, R. Thomas, *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 87-99
- ¹⁵⁵ H. Groß, I. Keitel, *Z. Chem.* **1982**, *22*, 117-126
- ¹⁵⁶ D. E. McGreer, N. W. K. Chiu, *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 2225-2232
- ¹⁵⁷ W. S. Wadsworth, *Org. React.* **1977**, *25*, 73-253
- ¹⁵⁸ W. S. Wadsworth, Jr., W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733-1738
- ¹⁵⁹ F. C. Philipps, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1894**, *6*, 229-235
- ¹⁶⁰ M. Schröder, *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 187-213
- ¹⁶¹ K. A. Hofmann, *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 3329-3336
- ¹⁶² N. A. Milas, S. Sussman, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1302-1304

- ¹⁶³ N. A. Milas, S. Sussman, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 2345-2347
- ¹⁶⁴ N. A. Milas, J. H. Trepagnier, J. T. Nolan, M. I. Iliopoulos, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4730-4733
- ¹⁶⁵ R. Criegee, B. Marchand, H. Wannowius, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1942**, *550*, 99-133
- ¹⁶⁶ R. Criegee, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1936**, *522*, 75-96
- ¹⁶⁷ K. B. Sharpless, K. Akashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1986-1987
- ¹⁶⁸ K. Akashi, R. E. Palermo, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2063-2066
- ¹⁶⁹ R. Ray, D. S. Matteson, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 449-450
- ¹⁷⁰ V. VanRheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1973-1976
- ¹⁷¹ W. P. Schneider, A. V. McIntosh (Upjohn), *Chem. Abstr.* **1957**, *51*, 8822e
- ¹⁷² M. Minato, K. Yamamoto, J. Tsuji, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 766-768
- ¹⁷³ S. G. Hentges, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4263-4265
- ¹⁷⁴ T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976
- ¹⁷⁵ G. Mehlretter, C. Döbler, U. Sundermaier, M. Beller, *Nachr. Chem.* **2001**, *10*, 1168-1176
- ¹⁷⁶ IUPAC, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2849-2867
- ¹⁷⁷ H. C. Kolb, S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547
- ¹⁷⁸ T. Oishi, M. Hirama, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5834-5835
- ¹⁷⁹ M. Hirama, T. Oishi, S. Itô, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 665-666
- ¹⁸⁰ E. J. Corey, P. D. Jardine, S. Virgil, P.-W. Yuen, R. D. Connell, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9243-9244
- ¹⁸¹ H. C. Kolb, P. G. Andersson, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1278-1291
- ¹⁸² K. J. Hale, S. Manaviazar, S. A. Peak, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 425-428
- ¹⁸³ T. Gobel, K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1329-1331
- ¹⁸⁴ P.-O. Norrby, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8470-8478
- ¹⁸⁵ E. J. Corey, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12579-12580
- ¹⁸⁶ E. J. Corey, M. C. Noe, S. Sarshar, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3828-3829
- ¹⁸⁷ E. J. Corey, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11038-11053
- ¹⁸⁸ K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, Y. L. Crispino, G. A. Hartung, K.-S. Jeong, H.-L. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wang, D. Xu, X.-L. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768-2771
- ¹⁸⁹ R. Criegee, *Angew. Chem.* **1937**, *50*, 153-155
- ¹⁹⁰ R. Criegee, *Angew. Chem.* **1938**, *51*, 519-520

- ¹⁹¹ K. B. Sharpless, A. Y. Teranishi, J. E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3120-3128
- ¹⁹² K. A. Jorgensen, B. Schiott, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1483-1506
- ¹⁹³ D. W. Nelson, A. Gypser, P. T. Ho, H. C. Kolb, T. Kondo, H.-L. Kwong, D. V. McGrath, A. E. Rubin, P.-O. Norrby, K. P. Gable, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1840-1858
- ¹⁹⁴ A. Veldkamp, G. Frenking, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4937-4946
- ¹⁹⁵ P.-O. Norrby, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Organometallics* **1994**, *13*, 344-347
- ¹⁹⁶ H.-L. Kwong, C. Sorato, Y. Ogino, H. Chen, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2999-3002
- ¹⁹⁷ J. S. M. Wai, I. Markó, J. S. Svendsen, M. G. Finn, E. N. Jacobsen, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1123-1125
- ¹⁹⁸ E. N. Jacobsen, I. Markó, W. S. Mungall, G. Schröder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968-1970
- ¹⁹⁹ J. K. Cha, N.-S. Kim, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1761-1795
- ²⁰⁰ A. Bayer, J. S. Svendsen, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1769-1780
- ²⁰¹ W. J. Christ, J. K. Cha, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3947-3950
- ²⁰² J. K. Cha, W. J. Christ, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3943-3946
- ²⁰³ J. K. Cha, W. J. Christ, Y. Kishi, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2247-2255
- ²⁰⁴ G. Stork, M. Kahn, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3951-3954
- ²⁰⁵ P. Caramella, N. G. Rondan, M. N. Paddon-Row, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2438-2440
- ²⁰⁶ K. N. Houk, H.-Y. Duh, Y.-D. Wu, S. R. Moses, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2754-2755
- ²⁰⁷ K. N. Houk, M. N. Paddon-Row, N. G. Rondan, Y.-D. Wu, F. K. Brown, D. C. Spellmeyer, J. T. Metz, Y. Li, R. J. Loncharich, *Science* **1986**, *231*, 1108-1117
- ²⁰⁸ J. Haller, T. Strassner, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8031-8034
- ²⁰⁹ E. Vedejs, W. H. Dent III, D. M. Gapinski, C. K. McClure, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5437-5446
- ²¹⁰ E. Vedejs, C. K. McClure, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1094-1096
- ²¹¹ E. Vedejs, W. H. Dent III, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6861-6862
- ²¹² A. Bernardi, M. G. Beretta, L. Colombo, C. Gennari, G. Poli, C. Scolastico, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4442-4447

- 213 M. P. DeNinno, S. J. Danishefsky, G. Schulte, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3925-3929
- 214 R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6897-6902
- 215 A. Bernardi, S. Cardani, C. Scolastico, R. Villa, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 491-502
- 216 T. Oishi, K.-I. Iida, M. Hirama, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3573-3576
- 217 S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 1-31
- 218 K. Morikawa, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5575-5578
- 219 M. J. Thompson, N. B. Mandava, W. J. Meudt, S. R. Dutky, W. R. Lusby, D. W. Spaulding, *Steroids*, **1981**, *38*, 567-580
- 220 M. J. Thompson, W. J. Meudt, N. B. Mandava, S. R. Dutky, W. R. Lusby, D. W. Spaulding, *Steroids* **1982**, *39*, 89-105
- 221 W.-S. Zhou, L.-F. Huang, L.-Q. Sun, X.-F. Pan, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6745-6748
- 222 S. Taktsuto, N. Ikekawa, *Chem Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 2001-2004
- 223 L.-Q. Sun, W.-S. Zhou, X.-F. Pan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 973-976
- 224 T. Honda, H. Takada, S. Miki, M. Tsubuki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8275-8278
- 225 M. Overs, persönliche Mitteilung
- 226 L. Carius, *Ann. Chem.* **1859**, *111*, 93-113
- 227 E. Schiller, *Chem. Ber.* **1909**, *42*, 2017-2020
- 228 H. F. van Woerden, *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 557-571
- 229 S. A. King, B. Pipik, D. A. Colon, M. Bhupathy, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 701-707
- 230 D. F. Shellhamer, D. T. Anstine, K. M. Gallego, B. R. Ganesh, A. A. Hanson, K. A. Hanson, R. D. Henderson, J. M. Prince, V. L. Heasley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1995**, 861-866
- 231 J. G. Tillett, *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 747-772
- 232 F. Rebiere, O. Samuel, L. Ricard, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5991-5999
- 233 Y. Gao, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7538-7539
- 234 W. W. Carlson, L. H. Cretcher, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1952-1956
- 235 W. Baker, F. B. Field, *J. Chem. Soc.* **1932**, 86-91 and references cited therein
- 236 C. S. Poorker, J. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6405-6408
- 237 K. P. M. Vanhessche, K. B. Sharpless, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 517-522
- 238 F. E. McDonald, P. Vadapally, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2235-2238
- 239 H.-S. Byun, L. He, R. Bittman, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7051-7091
- 240 B. B. Lohray, *Synthesis* **1992**, 1035-1052

- 241 B. B. Lohray, V. Bhushan, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1997**, *68*, 89-180
- 242 L. He, H.-S. Byun, R. Bittman, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5696-5699
- 243 S. J. Kemp, J. Bao, S. F. Pedersen, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7162-7167
- 244 P. J. H. Carlsen, K. Aase, *Acta Chem. Scand.* **1993**, *47*, 617-619
- 245 E. T. Kaiser, M. Panar, F. H. Westheimer, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 602-607
- 246 E. T. Kaiser, *Acc. Chem. Res.* **1970**, *3*, 145-151
- 247 B. B. Lohray, B. Jayachandran, V. Bhushan, E. Nandan, T. Ravindranathan, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5983-5985
- 248 L. He, H.-S. Byun, R. Bittman, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7618-7626
- 249 R. Gerdes, persönliche Mitteilung
- 250 E. F. V. Scriven, K. Turnbull, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 297-368
- 251 J. H. Boyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5865-5866
- 252 S. N. Maiti, P. Spevak, A. V. Narender Reddy, *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 1201-1206
- 253 E. J. Corey, K. C. Nicolaou, R. D. Balanson, Y. Machida, *Synthesis* **1975**, 590-591
- 254 M. Bartra, P. Romea, F. Urpi, J. Vilarrasa, *Tetrahedron* **1990**, *56*, 587-594
- 255 H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635-646
- 256 Y. G. Gololobov, I. N. Zhmurova, L. F. Kasukhin, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 437-472 and references cited therein
- 257 C. Glidewell, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 875-876
- 258 A. K. Bhattacharya, G. Thyagarajan, *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 415-430
- 259 W. L. Mosby, M. L. Silva, *J. Chem. Soc.* **1965**, 1003-1012
- 260 J. E. Leffler, R. D. Temple, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5235-5246
- 261 J. S. Thayer, R. West, *Inorg. Chem.* **1964**, *3*, 406-409
- 262 L. Horner, A. Gross, *Liebigs Ann. Chem.* **1955**, *591*, 117-134
- 263 H. Goldwhite, P. Gysegem, S. Schow, C. Swyke, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1975**, 16-17
- 264 M. Vaultier, N. Knouzi, R. Carrie, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 763-764
- 265 N. Knouzi, M. Vaultier, R. Carrie, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1985**, 815-819
- 266 J. A. Wilt, M. D. Tufano, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2601-2603
- 267 H. C. Brown, E. J. Mead, B. C. S. Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 6209-6213
- 268 H. C. Brown, B. C. S. Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2582-2588
- 269 G. R. Pettit, T. R. Kasturi, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4557-4563

- 270 L. Berlinguet, *Can. J. Chem.* **1954**, *32*, 31-39
- 271 H. Kataoka, T. Katagi, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4519-4530
- 272 T. C. Rosen, persönliche Mitteilung
- 273 R. A. Fernandes, P. Kumar, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3447-3449
- 274 P. W. Glunz, D. H. Rich, *Synth. Commun.* **1999**, *5*, 835-842
- 275 V. Boekelheide, R. J. Windgassen, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1456-1459
- 276 J. E. G. Barnett, P. W. Kent, *J. Chem. Soc.* **1963**, 2743-2747
- 277 S. Takahashi, L. A. Cohen, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1505-1508
- 278 P. L. Hall, R. B. Perfetti, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 111-112
- 279 M. S. Brown, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3261-3263
- 280 K. Soai, H. Oyamada, A. Ookawa, *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 463-467
- 281 K. Soai, S. Yokoyama, A. Ookawa, *Synthesis* **1987**, 48-49
- 282 K. Soai, H. Oyamada, M. Takase, A. Ookawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 1948-1953
- 283 M. Overs, persönliche Mitteilung
- 284 H. Günther, *NMR-Spektroskopie*, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1983**
- 285 G. R. Sullivan in *Topics in Stereochemistry* (Eds. E. L. Eliel, N. L. Allinger), John Wiley & Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, **1978**
- 286 J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543-2549
- 287 J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3732-3738
- 288 J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512-519
- 289 W. H. Pirkle, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1837
- 290 H. M. McConnell, R. E. Robertson, *J. Chem. Phys.* **1958**, *29*, 1361-1365
- 291 J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman, A. J. van Bommel, *Nature*, **1951**, *168*, 217-272
- 292 G. Snatzke, *Chem. Unserer Zeit* **1981**, *15*, 78-87
- 293 G. Snatzke, *Chem. Unserer Zeit* **1982**, *16*, 160-168
- 294 H. Ripperger, *Z. Chem.* **1977**, *17*, 250-258
- 295 S. Berger, S. Braun, H.-O. Kalinowski, "NMR-Spektroskopie von Nichtmetallen", ¹⁹F-NMR-Spektroskopie, Thieme Verlag Stuttgart, New York, **1994**, 134 ff.
- 296 F. J. Weigert, *J. Fluorine Chem.* **1990**, *46*, 375-384
- 297 A. M. Ihrig, S. L. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 759-763

- 298 K. L. Williamson, Y.-F. Li Hsu, F. M. Hall, S. Swager, M. S. Coulter, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6717-6722
- 299 I. Langmuir, *J. Am. Chem. Soc.* **1917**, *39*, 1848-1906
- 300 A. Ulman, *An Introduction to Ultrathin Organic Layers*, Academic Press, London, **1991**
- 301 C. Galli, G. Illuminati, L. Mandolini, P. Tamborra, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2591-2597
- 302 L. Mandolini, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 550-554
- 303 H. Löfgren, I. Pascher, *Chem. Phys. Lipids* **1977**, *20*, 273-284
- 304 M. Overs, *Dissertation*, Universität Münster, **2001** and references cited therein
- 305 M. Fix, *Dissertation*, Universität Münster, **2000** and references cited therein
- 306 M. Overs, *Diplomarbeit*, Universität Münster, **1997** and references cited therein
- 307 S. Wiehle, *Diplomarbeit*, Universität Münster, **1999** and references cited therein
- 308 V. M. Kaganer, H. Möhwald, P. Dutta, *Rev. Mod. Phys.* **1999**, *71*, 779-819
- 309 A. W. Adamson, *Physical Chemistry of Surfaces*, J. Wiley & Sons, Inc., New York, Chicester, Brisbane, Toronto, Singapore, **1990**
- 310 M. V. Stewart, E. M. Arnett, *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 195-262
- 311 H. Sackmann, H.-D. Dörfler, *Z. phys. Chem.* **1972**, *251*, 303-313
- 312 G. Roberts, *Langmuir-Blodgett Film*, Plenum Press, New York, London, **1990**
- 313 I. Weissbuch, I. Kuzmenko, M. Berfeld, L. Leiserowitz, M. Lahav, *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, *13*, 426-434
- 314 D. Andelmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6536-6544
- 315 K. J. Stine, J. Y.-J. Uang, S. D. Dingman, *Langmuir* **1993**, *9*, 2112-2118
- 316 J. Y.-J. Uang, D. P. Parazak, K. J. Stine, *Chem. Phys. Lipids* **1995**, *75*, 163-169
- 317 P. L. Rose, N. G. Harvey, E. M. Arnett, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1993**, *28*, 45-138

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich abschließend noch einmal recht herzlich bei allen bedanken, die bei der Erstellung dieser Arbeit mitgewirkt und mich auf diese Weise unterstützt haben.

Meinen Kollegen aus dem Arbeitskreis Haufe danke ich für ihre Hilfsbereitschaft und das angenehme Arbeitsklima. Mein ganz besonderer Dank gilt dabei meinem Laborkollegen Thomas Rosen für die gründliche und konstruktive Durchsicht meines ersten Manuskriptes. Seinen Witz und unverwechselbaren Charme am Abzug habe ich die gesamte Zeit über sehr geschätzt und werde ich bestimmt vermissen. Bei Dr. Michael Essers möchte ich mich für zahlreiche "Fachgespräche" bedanken, auch wenn man es manchmal kürzer hätte sagen können. Meinen Kollegen Sandra Behr, Michael Marhold und Dr. Holger Schimanski danke ich ferner für die schnelle Hilfe bei Computerproblemen, Susanne Wiehle für die freundliche Überlassung einer Zeichnung aus ihrer Diplomarbeit. Barbara Hildmann danke ich für ihre dreimonatige, intensive Unterstützung im Rahmen der präparativen Arbeiten. Ebenso möchte ich mich bei Micheline May für die Durchführung zahlreicher Oberflächenmessungen bedanken, die sie mit großer Sorgfalt und Zuverlässigkeit durchgeführt hat. Dr. Marina Fix und insbesondere Michaela Ross danke ich für die umfangreiche Unterstützung bei der Verwendung der Filmwaage und der Interpretation der Druck/Flächen-Diagramme. Auch wiederholte Fragen zur Benutzung des Computers und anderer Apparaturen haben sie nicht aus der Ruhe gebracht. Den Forschungspraktikanten Thomas Eiting und Bodo Scheiper danke ich für ihr großes Engagement während ihrer mehrwöchigen Tätigkeit und ihre Gelassenheit, auch wenn es mal wieder länger dauerte als zunächst gedacht. Bei Matthias Schopohl möchte ich mich für seine erstklassige Leistung im Rahmen des Praktikums Wirkstrukturen bedanken. Einschließen in meinen Dank möchte ich natürlich auch die zahlreichen OC-F-Praktikantinnen und Praktikanten sowie Lehramtskandidatinnen und -kandidaten, die unermüdlich fluorierte Verbindungen nachsynthetisiert haben.

Dr. Lifeng Chi und Mitarbeitern danke ich im Rahmen eines Kooperationsprojektes für erste physikalische Messungen an den enantiomerenreinen Amidoestern.

Für eine allzeit sehr gute Zusammenarbeit danke ich den gesamten technischen Abteilungen im Haus. Bereitwillig wurden des öfteren auch außerhalb der eigentlichen Dienstzeiten Dinge erledigt, und ein privates Gespräch war auch in Zeiten großer Hektik immer drin. Mein spezieller Dank gilt auch den Mitarbeitern der analytischen Abteilungen, ohne deren zügiges

Arbeiten so mancher Versuch nicht erfolgreich abgeschlossen worden wäre. Im einzelnen sind dies Karin Voß, Dieter Kaiser und Dr. Klaus Bergander aus der NMR-Abteilung, die eine Vielzahl von Spektren für mich aufnahmen. Dr. Klaus Bergander sei zusätzlich für die zahlreichen Diskussion und guten Ideen gedankt, was die NMR-Spektroskopie betrifft. Für die Aufnahme zahlreicher GC/MS-Spektren danke ich Dr. Heinrich Luftmann und Bärbel Wippich, die auch so manches Mal wertvolle Tips bei ungeklärten Fragestellungen bereithielten. Dr. Christian Mück-Lichtenfeld danke ich für die Erstellung von semiempirischen Berechnungen und anregenden Diskussionen über die Grundlagen der theoretischen Chemie. Zusätzlich bedanke ich mich bei Heike Seidel, die bei Literaturfragen immer ein offenes Ohr hatte.

Andreas danke ich für zahlreiche gesellige Abende, Kaffeenachmittage und die kleinen Nettigkeiten am Rande. Auch Nico sei herzlichst für anregende Diskussionen über alte Zeiten und neue Abenteuer im Rahmen stundenlanger Telefonate und überraschender Besuche gedankt. Einen großen Dank auch an die Norder Clique aus Abiturzeiten, mit denen ich so manchen schönen Post- oder Grillabend verbracht habe. Danke auch an Jürgen für die (laut-) starken und amüsanten Telefonate.

Mathilde und Walter danke ich für die Überlassung des schönen Zuhauses in Schapdetten, in dem ich mich immer wohlfühlt habe. Viele gesellige Stunden und Abende sowie die gemütliche Gartenanlage versüßten einem das Leben ebenso wie die ausgiebigen Grillabende im Sommer mit Würstchen von Irmer. Paula (Oma Kahlmeier) sei für ihre Geburtstagkuchen und zahlreichen Mittagessen in der Zeit des Zusammenschreibens und der Lernphase gedankt.

Mein allergrößter Dank gilt jedoch meiner Verlobten Adriane Schaefer und meinen Eltern, ohne die ich diese Promotion bestimmt nicht erfolgreich abgeschlossen hätte. Adriane danke ich für ihre Zuneigung, Motivation und ihr Verständnis in vielen, wirklich nicht immer einfachen Abschnitten der Promotion, aber auch in Zeiten des Chemiestudiums zuvor. Meinen Eltern danke ich einerseits für die Finanzierung des Chemiestudiums und viele nützliche Ratschläge, andererseits für das schöne Gefühl, ganz sicher sein zu können, immer eine Tür zu haben, die vorbehaltlos geöffnet bleibt.

Allen Freunden, Bekannten und Verwandten, die an dieser Stelle nicht namentlich erwähnt wurden, gilt selbstverständlich ebenfalls mein Dank.

Lebenslauf

Name: Jens Oldendorf

Geb.-datum und -ort: 09.08.1973 in Norden

Familienstand: ledig

Eltern: Johannes Oldendorf
Hildegard Oldendorf, geb. Neumann

Schulbildung: Grundschule im Spiet, Norden 1980-1984
Orientierungsstufe I, Norden-Wildbahn 1984-1986
Ulrichsgymnasium Norden 1986-1993

Hochschulreife: 18.05.1993, Norden

Ersatzdienst: Diakonisches Werk Norden: 01.08.1993 - 31.10.1994

Studium: Studiengang Chemie
Universität Münster: WS 1994/95-WS 1998/99

Promotionsstudiengang Chemie
Universität Münster: SS 1999 - WS 2001/02

Studiengang Betriebswirtschaftslehre (BWL)
Universität Münster: WS 1996/97 - WS 2001/02

Prüfungen: Diplomvorexamen im Fach Chemie 13.12.1996
Diplomhauptexamen im Fach Chemie 12.02.1999
Diplomvorexamen im Fach BWL 28.02.2000

Tätigkeiten: Studentische Hilfskraft an der WWU Münster
05.08.1998 - 31.01.1999

Wissenschaftliche Hilfskraft an der WWU Münster
01.02.1999 - 31.03.1999

Wissenschaftlicher Angestellter an der WWU Münster
01.04.1999 - 31.03.2002

Beginn der Dissertation: 01.02.1999 unter Anleitung von Prof. Dr. G. Haufe am
Organisch Chemischen Institut der Westfälischen Wilhelms-
Universität Münster