Synthese von konjugierten Linolsäureisomeren und deren Derivaten

Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften des Fachbereichs Chemie Institut für Lebensmittelchemie und Biochemie der Universität Hamburg

vorgelegt von

Carolin Kellersmann

Hamburg 2006

- 1. Gutachter: Prof. Dr. Dr. H. Steinhart
- 2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. W. Francke

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Mai 2006

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juni 2002 bis März 2005 unter Anleitung von Prof. Dr. Dr. H. Steinhart und Betreuung von Prof. Dr. Dr. h.c. mult. W. Francke am Fachbereich Chemie der Universität Hamburg angefertigt.

Für meine Eltern

Danksagung

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Dr. H. Steinhart danke ich für die Überlassung des Themas und für die Möglichkeit der Teilnahme an nationalen und internationalen Tagungen.

Prof. Dr. Dr. h.c. mult. W. Francke danke ich sehr herzlich für die herzliche Aufnahme in seinem Arbeitskreis und die gute Betreuung während der letzten Jahre. Ohne seine stete Diskussionsbereitschaft und wertvollen Anregungen wäre diese Arbeit sicherlich nicht möglich gewesen.

Ich danke allen Arbeitskreismitgliedern des AK Francke, Matthias Fritzsche, Jenny Haftmann, Melanie Mosler, Stephanie Nagorny, Armin Tröger, Robert Twele und Gunnar Weibchen. Dem Labor 117 danke ich für die vielen netten Momente und besonders Melanie Mosler für die Unterstützung während der Einarbeitungszeit. Mein besonderer dank gilt Jenny Haftmann und Stephanie Nagorny für den freundschaftlichen Zusammenhalt in den letzten Jahren. Des weiteren danke ich Jenny Haftmann für den großen Einsatz bei der Wartung der Massenspektrometer, wodurch ein reibungsloses Arbeiten stets möglich war.

Dem Arbeitskreis Steinhart möchte ich für die freundschaftliche Aufnahme danken, besonders der CLA-Arbeitsgruppe mit Nils Hinrichsen, Kristina Hoffmann, André Müller und Wiebke Schabbel für die gute Kameradschaft auf verschiedenen Tagungen und Projekttreffen.

Stephanie Nagorny und Christina Ehlers danke ich für das Korrekturlesen der Arbeit und Alexandra Fliegel für die Korrektur der englischen Zusammenfassung.

Danken möchte ich Dirk Rehders für die Unterstützung bei der Synthese der Furanfettsäure.

Dr. Volker Sinnwell und seinen Mitarbeiterinnen möchte ich für die zuverlässige Aufnahme und die Datensicherung der NMR-Spektren danken.

Meinen Freunden Christina Ehlers, Julia Bilke, Ute Klenz, Vera Rührup, Katrin Wedeking und Christoph Jocher möchte ich für die Unterstützung während des Studiums und den Zusammenhalt in allen Lebenslagen danken.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, die mich immer unterstützt und an das Gelingen dieser Arbeit geglaubt haben.

1 EINLEITUNG	3
2 THEMENSTELLUNG	10
3 KONJUGIERTE LINOLSÄUREISOMERE	11
3.1 Bekannte CLA-Synthesen	11
 3.2 Planung von Synthesen konjugierter Linolsäureisomerer 3.2.1 Synthese über eine Cuprat-Kupplung 3.2.1.1 Oxidation einer Hydroxygruppe zur Säure 3.2.2 Synthese über eine Enin-Substruktur 3.2.2.1 Hydrierung von Dreifachbindungen 3.2.2.2 Synthese von Vinylhalogeniden 3.2.3 Direkte Synthese konjugierter Diensysteme 3.2.3.1 Aus geeigneten cyclischen Vorstufen 3.2.3.2 Durch Wittigreaktion 3.2.3.3 Durch Verknüpfung von sp²-Hybriden 3.2.4 Synthesen von konjugierten Linolsäureisomeren 3.2.5 Cuprat-Kupplung 3.2.5.1 (10<i>E</i>,12<i>E</i>)-Octadeca-10,12-diensäure 3.2.6 Enin-Substruktur 3.2.6.1 (10<i>Z</i>,12<i>Z</i>)-Octadeca-10,12-diensäure 3.2.7 Suzuki-Kupplung 	15 15 16 17 19 21 24 24 25 25 28 28 28 30 32 32 34
3.2.7.1 $(7E,9Z)$ -Octadeca-7,9-diensäure 3.2.7.2 $(11E,13Z)$ -Octadeca-11,13-diensäure 3.2.7.3 $(10E,12E)$ -Octadeca-10,12-diensäure 3.2.7.4 $(11Z,13E)$ -Octadeca-11,13-diensäure 3.2.8 $[1^{-13}C]$ - $(11Z,13Z)$ -Octadeca-11,13-diensäure 3.3 Charakterisierung 3.3.1 NMR-Spektren	34 35 37 39 41 43 43
3.3.2 IR-Spektren	47
4 TRIACYLGLYCERIDE	49
4.1 Syntheseplanung	49
4.2 Synthesen4.2.11-Octadecanoyl-2,3-bis-[(10E,12E)-octadeca-10,12-dienoyl]-sn-glycerol4.2.22-Octadecanoyl-1,3-bis-[(10E,12E)-octadeca-10,12-dienoyl]-sn-glycerol	52 52 52
5 FURANFETTSÄUREN	54
5.1 Syntheseplanung	54
5.2 Synthesen 5.2.1 5-Octyl-2-(5-carboxy)pentylfuran	56 56

5.3	Charakterisierung	57
6	DISKUSSION	60
7	ZUSAMMENFASSUNG (DEUTSCH)	63
8	ENGLISH SUMMARY	65
9	EXPERIMENTELLER TEIL	67
9.1	Allgemeines	67
9.2 9. 9. 9. 9.	Synthese konjugierter Linolsäureisomerer.2.1Kettenverlängerung durch Cuprat-Kupplung.2.2Kettenverlängerung durch Alkinkupplung.2.3Kettenverlängerung durch Suzuki-Kupplung.2.4Synthese von ¹³ C markierten Verbindungen	70 70 81 87 104
9.3	Synthese von Triacylglyceriden	111
9.4	Synthese von 5-Octyl-2-(5-carboxy)pentylfuran	117
10	SICHERHEITSTECHNISCHE DATEN	123
11	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	129
12	LITERATUR	131

1 Einleitung

Ungesättigte Fettsäuren bilden eine in der Natur weit verbreitete Verbindungsklasse. Am häufigsten sind Substanzen mit einem geradzahligen Kohlenstoffgerüst und 1 oder 2 Doppelbindungen in *Z*-Konfiguration. Sind zwei Doppelbindungen im Molekül enthalten, liegen die Unsättigungen meistens als homokonjugierte Systeme vor. So zum Beispiel bei Linolsäure **(1)**, die mit 60 % den Hauptbestandteil des Sonnenblumenöls ausmacht¹.



In geringeren Konzentrationen lassen sich in der Natur auch Fettsäuren mit mehr als zwei Doppelbindungen ebenfalls in Homokonjugation finden. Linolensäure (α -Linolen- (3) und γ -Linolensäure (2)), mit 55 % der Hauptbestandteil von Leinsamenöl, hat 3 und Arachidonsäure (4), die mit 550 mg/100 g im Aal vorkommt, 4 homokonjugierte, Z-konfigurierte Doppelbindungen. In den Ölen verschiedener Kaltwasserfische (Hering, Makrele, Lachs) konnte eine Fettsäure mit sechs *Z*-konfigurierten, homokonjugierten Doppelbindungen nachgewiesen werden, die (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-Docosahexaensäure. Linol-, Linolen- und Arachidonsäure können vom menschlichen Organismus nicht oder nicht in ausreichendem Maße synthetisiert werden und sind daher essentielle Fettsäuren, früher auch Vitamin F genannt, die über die Nahrung aufgenommen werden müssen. Für Erwachsene liegt die empfohlene Menge bei 10 g/Tag^{1.2}.



In Ausnahmefällen lassen sich nicht nur Fettsäuren mit Doppelbindungen in *Z*sondern auch in *E*-Konfiguration in der Natur finden. Bei der Biohydrierung von Linolsäure im Pansen von Wiederkäuern entsteht unter anderem Elaidinsäure **(5)**, ein

E-konfigurietes Analogon der Ölsäure, und im Samen des mexikanischen Strauchs *Chilopsis linearis* ist das *E*-konfigurierte Analogon der Linolsäure **(6)** enthalten².



Auch konjugierte Doppelbindungssysteme kommen vereinzelt in der Natur vor. So enthalten verschiedene Samenöle konjugierte Triensysteme, wie die α -Elaeostearinsäure, (9*Z*,11*E*,13*E*)-Octadecatriensäure².

Konjugierte Linolsäureisomere (Conjugated Linoleic Acids - CLA) sind Positions- und Stellungsisomere der Linolsäure, (9*Z*,12*Z*)-Octadecadiensäure, mit konjugiertem Doppelbindungssystem. CLA sind natürlicherweise in Milch, Milcherzeugnissen, sowie in Fleisch und Fleischerzeugnissen von Wiederkäuern zu finden. Hauptisomer ist (9*E*,11*Z*)-Octadecadiensäure (7). Die Biosynthese von CLA findet zum einen im Labmagen von Wiederkäuern durch das Bakterium *Butyrivibrio fibrisolvens* aus Linolsäure statt und zum anderen während der Hydrierung / Dehydrierung von mehrfach ungesättigten Fettsäuren im Fettgewebe. In Pflanzenölen, die durch alkalische Isomerisierung mit CLA angereichert wurden, tritt (10*Z*,12*E*)-Octadecadiensäure (8) als Hauptkomponente auf.



Fettsäuren spielen eine wichtige Rolle im menschlichen Stoffwechsel. Die essentielle und in der Natur am weitesten verbreitete Linolsäure wird durch eine Δ 6-Desaturase in γ -Linolensäure und durch Elongation zur Eicosatriensäure (20:3 8,11,14) umgewandelt. Eine erneute Desaturierung führt zu der für den menschlichen Organismus wichtigen Arachidonsäure. Letzte wird auf dem Cyclooxygenase-Weg in Prostaglandine, Prostacycline oder Thromboxane umgewandelt. Die Leukotrienbiosynthese geht ebenfalls von Arachidonsäure aus, folgt allerdings dem Lipoxygenase-Weg. Prostaglandine, Prostacycline, Thromboxane und Leukotriene

zählen zu den Eicosanoiden, die wie Hormone in extrem geringen Konzentrationen nachhaltige physiologische Effekte bewirken. Sie sind beteiligt an Entzündungsreaktionen, Entstehung von Schmerz und Fieber, Blutdruckregulierung, Auslösung der Blutgerinnung, Kontrolle mehrerer die Fortpflanzung betreffenden Funktionen und die Regulation des Schlaf/Wach-Cyclus³.

Auf Grund der bedeutenden Rolle von Linolsäure im Stoffwechsel ist für Isomere dieser ungesättigten Verbindung eine ähnliche Wirkung im Organismus anzunehmen. Aus ernährungsphysiologischer Sicht besteht daher ein besonderes Interesse an CLA. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass sie wachstumsfördernde, antiartherogene⁴, antidiabetische⁵ und auch antikanzerogene⁶ Eigenschaften besitzen. In ähnlichen Versuchen konnten Gaben von (10E,12Z)-Octadecadiensäure außerdem das Verhältnis von Körperfett zu Muskelmasse zugunsten der Muskelmasse verschieben⁷. In verschiedenen Experimenten mit Ratten wurde die Einlagerung von CLA in unterschiedliche Organe und Lipidklassen untersucht^{8,9}. Kavanaugh *et al.*¹⁰ zeigten, dass CLA einen Einfluss auf den phospholipidassoziierten Fettstoffwechsel ausüben.

Während die Ergebnisse in Tierversuchen eindeutig waren, stehen Beweise für vergleichbare Wirkungen beim Menschen zum Teil noch aus. Voorrips¹¹ sowie Chajes¹² konnten keinen Einfluss von CLA auf die Kanzerogenese beim Menschen nachweisen. Benito¹³ konnte innerhalb von 3 Monaten keinen Einfluss von CLA auf die Plättchenaggregation im Blut feststellen. Zambell¹⁴ stellte bei gesunden, jungen Frauen, die 64 Tage zusätzlich zur normalen Nahrung 3 g CLA pro Tag aufnahmen, keine signifikanten Veränderungen des Körpergewichts, der fettfreien Körpermasse, der Fettmenge oder Fettoxidation fest. Im Gegensatz dazu wurde jedoch bei übergewichtigen, adipösen Menschen, deren Diäten 12 Wochen mit 3 – 6 g CLA pro Tag supplementiert wurden, eine signifikante Reduktion des Körperfettes beobachtet¹⁵. Des weiteren konnten bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, deren Diät 8 Wochen mit jeweils 6 g CLA pro Tag ergänzt wurde, positive Veränderungen des Blutzuckerspiegels, des Körpergewichtes und/oder des Leptingehaltes im Serum festgestellt werden¹⁶.

CLA-Isomere sind abgesehen von 9*Z*,11*E*- und 10*E*,12*Z*-CLA, als Reinsubstanzen kommerziell nicht verfügbar. Daher wurden viele Studien nur mit CLA-Gemischen oder 9*Z*,11*E*-, bzw. 10*E*,12*Z*-CLA durchgeführt. In Versuchen mit diesen Einzelisomeren zeigte sich, dass verschiedene Isomere durchaus unterschiedliche

Wirkung besitzen können. So hat das 10*E*,12*Z*-CLA Isomer einen positiven Einfluss auf die Fettverteilung im Körper, wohingegen das 9*Z*,11*E* -CLA Isomer die Karzinogenese unterbindet¹⁷. Auf Grund dieser Feststellung ist es unerlässlich, reine CLA-Isomere im Hinblick auf ihre physiologische Wirkung zu untersuchen. Dies kann einerseits durch sehr aufwändige, nur in wenigen Fällen erfolgreiche Isolierung der Zielsubstanzen aus komplexen Isomerengemischen geschehen oder durch gezielte, stereoselektive Synthese.

Diese in der Natur vorhandenen Fettsäuren kommen nur in sehr geringem Maß in freier Form vor und sind dann zum Beispiel in Zellmembranen eingebaut. Zum größten Teil liegen sie als Phospholipide (9), Glykolipide (10), Wachse (11), Steroidester (12), Sphingolipide (13) oder Triacylglyceride (14) vor.



Phospho-, Glyko- und Sphingolipide sind durch ihren amphiphilen Charakter die wichtigsten Lipidbestandteile biologischer Membranen. Das einfachste Phospholipid ist die Phosphatidsäure mit R³ = H, andere weit verbreitete Phospolide sind unter anderem Lecithin oder Phosphatidylethanolamin. Glykosidisch an Position drei des Glycerins gebundene Mono-, Di-, seltener auch Tri- oder Tetrasaccharide zeichnen Glykolipide aus. Im Pflanzenreich dominiert als Zuckerrest die Galaktose, wie in (10). Die Sphingolipide (13) enthalten an Stelle des Glycerins das langkettige Aminodiol

Sphingosin. Man unterscheidet Sphingophospholipide, bei denen die primäre OH-Gruppe mit Phosphorsäure verestert vorliegt und Sphingoglykolipide, die glykosidisch gebunden an Mono-, Di- oder Oligosaccharide vorliegen. Langkettige Fettsäuren kommen verestert mit langkettigen Fettalkoholen als Wachse in der Natur vor. Hier schützen sie die Oberfläche von Blättern, Stängeln und Samen gegen Austrocknung und den Befall durch Mikroorganismen. Cholesterin ist ein Hauptbestandteil von tierischen Plasmamembranen, kommt aber auch in den Lipoproteinen des Blutplasmas vor und ist dann zu 70 % mit langkettigen Fettsäuren zu Cholesterylestern (12) verestert.

Die am weitesten verbreiteten Lipide sind nicht in Membranen vorkommende Triacylglyceride (14), die den Hauptenergiespeicher des tierischen Organismus bilden. Hier liegen Fettsäuren verschiedener Kettenlänge mit Glycerin verestert vor. Handelt es sich hierbei überwiegend um gesättigte Fettsäuren, spricht man von Fetten, wohingegen Öle zum größten Teil aus Estern einfach oder mehrfach ungesättigter Fettsäuren mit Glycerin aufgebaut sind. Es wurde festgestellt, dass CLA, die als freie Fettsäuren in physiologisch wirksamen Konzentrationen Lebensmitteln beigegeben wurden, zu Fehlaromen führen, während gebundene CLA weitgehend geschmacksneutral sind. Aus diesem Grund handelt es sich bei allen im Handel erhältlichen CLA-Präparaten um Triacylglyceride deren Fettsäurezusammensetzung zu 80 % aus verschiedenen CLA-Isomeren besteht. Die Position der einzelnen CLA-Isomere im Molekül ist bei diesen Präparaten allerdings nicht definiert, da bei der unselektiven Veresterung die Position der Fettsäuren nicht bestimmt werden kann. Im Dünndarm wird bei der Verdauung durch die Pankreas-Lipase eine Esterspaltung an Position 1 und 3 bevorzugt. Die verbleibenden 2-Acylglyceride können nur nach Isomerisierung zu den entsprechenden 1- bzw. 3-Acylglyceriden in die Fettsäure und Glycerin gespalten werden. Dieser Isomerisierungsschritt verläuft sehr langsam, so dass 2-Acylglyceride vorzugsweise von den Darmzellen absorbiert werden und als Vorlage für die Bildung neuer Triacylglyceride dienen. Des weiteren werden 2-Acylglyceride in Chylomikronen und "very low density Lipoproteinen (VLDL)" eingelagert und so im menschlichen Organismus zur Leber transportiert^{18,3}. Es ist also denkbar, dass die Position der konjugierten Linolsäureisomere im Triacylglycerid eine physiologisch wichtige Rolle spielen.

Konjugierte Linolsäureisomere sind wie alle ungesättigten Verbindungen bei der Lagerung in Anwesenheit von Sauerstoff nicht stabil und untergehen Oxidation. Bei dieser Reaktion entstehen eine Vielzahl an Produkten. Neben gesättigten und ungesättigten Aldehyden, Aldehydestern und α , β -ungesättigten Lactonen¹⁹ konnten Furanfettsäuren **(15)** als Oxidationsprodukte von CLA nachgewiesen werden²⁰.

$$R_1 = C_{13}H_{26}COOH$$

(15)

Diese Reaktion wird durch Singulett-Sauerstoff initiiert, der in einer Diels-Alder-Reaktion an das konjugierte Diensystem addiert. Das Hauptprodukt dieser [2+4]-Cyclo-Addition ist ein Endoperoxid (20), wie O'Shea²¹ am Beispiel des 2,4-Hexadiens (16) zeigte. Er konnte für EE-, EZ- oder ZZ-Isomere cyclische Endoperoxide in 80 %, 60 % oder 50 % Ausbeute als Oxidationsprodukte mit Singulett-Sauerstoff nachweisen. Der Mechanismus dieser Addition wurde von Manring²² beschrieben. Sauerstoff addiert an eine der beiden Doppelbindungen und liefert ein Perepoxid (17) ein durch Biradikalbildung SO über (19) mesomeristabilisiertes Zwitterion (18). Diese Bildung ist bei konjugierten Dienen bevorzugt, da die Ladung bzw. das Radikal über das Doppelbindungssystem stabilisiert werden kann. Durch Ringschluß wird aus diesen Verbindungen das Endoperoxid gebildet.



Abbildung 1-1

Bascetta *et al.*²³ beschrieb die Bildung von Furanfettsäuren aus Endoperoxiden durch Hitze oder Metallkatalysatoren.

Die noch unbekannten physiologischen Wirkungen von Furanfettsäuren auf den menschlichen Organismus stellen ein Risiko bei der Aufnahme von CLA dar. Durch die vielfach beschriebenen positiven physiologischen Eigenschaften von CLA ist eine in verschiedenen Lebensmitteln oder ein Vertrieb Anreicherung als Nahrungsergänzungsmittel denkbar. In den USA gibt es bereits heute verschiedene CLA-Präparate auf dem Markt. Um die Wirkung dieser Präparate auf den menschlichen Organismus vollständig aufzuklären, ist die Untersuchung der aus CLA entstehenden Oxidationsprodukte eine nicht zu vernachlässigende, wichtige Voraussetzung. Durch Lagerung in sauerstoffhaltiger Umgebung können durch die Oxidation von CLA Furanfettsäuren entstehen, die dann beim Verzehr ebenfalls aufgenommen werden.

2 Themenstellung

Die in der Literatur beschriebenen in vitro und in vivo Studien bezüglich Wirkungsort und Wirkungsweise von CLA wurden, abgesehen von 9Z,11E- und 10E,12Z-CLA, nur mit CLA-Gemischen durchgeführt. Bei Versuchen mit diesen Einzelisomeren zeigten sich unterschiedliche Wirkungsspektren verschiedener Isomerer. Aus diesem Grund ist es im Hinblick auf die physiologische Wirkung unerlässlich, reine Positionsund Stellungsisomere zur Verfügung zu haben. Ziel dieser Arbeit war daher die Synthese reiner CLA-Isomerer. Da eine Trennung von Isomerengemischen nicht, oder nur schwer möglich ist, sollte bereits bei den Synthese auf hohe stereochemische Reinheit geachtet werden. Des weiteren sollten mit wenigen Syntheseschritten möglichst hohe Ausbeuten erzielt werden, um ein späteres "scale up" der Synthesen zu ermöglichen.

Unter dem Gesichtspunkt, dass CLA auch als Nahrungsergänzungsmittel eingesetzt werden sollen, muss auch ein Augenmerk auf die verschiedenen Formulierungen oder Dareichungsformen gelegt werden. Die im Handel erhältlichen CLA-Präparate bestehen aus Triacylglyceriden, die bis zu 80 % mit CLA verestert sind. Im Rahmen dieser Dissertation sollten Triacylglyceride hergestellt werden, die an ausgewählten Positionen mit CLA verestert sind, um deren unterschiedliche Wirkmechanismen untersuchen zu können. Hierbei war es wichtig, einfache Synthesewege zu finden, die unter Einsatz entsprechender Schutzgruppenchemie, die regioselektive Verknüpfung von Glycerin mit CLA ermöglichen.

Als Klasse ungesättigter Verbindungen können CLA-Isomere oxidativen Veränderungen unterliegen. Die Bedeutung der hierbei als Oxidationsprodukte entstehenden Furanfettsäuren ist bis jetzt ungeklärt. Zur Klärung der physiologischen Bedeutung soll eine Synthese zur Darstellung von Furanfettsäuren entwickelt werden. Hierbei sollten in möglichst wenigen Synthesestufen möglichst hohe Ausbeuten erzielt werden.

3 Konjugierte Linolsäureisomere

3.1 Bekannte CLA-Synthesen

In den letzten Jahren wurden verschiedenste Möglichkeiten zur Synthese von konjugierten Linolsäureisomeren beschrieben. Bereits 1951 berichtete Nichols über eine durch Alkali induzierte Isomerisierung von Linolsäure²⁴. Durch Temperaturen bei 200 °C und in Gegenwart von Natrium- oder Kaliumhydroxid veränderten sich Position und Geometrie der Doppelbindungen. Nach einigen Umkristallisierungsschritten bei niedriger Temperatur konnten die 9,11- und 10,12-Octadecadiensäuren als Hauptisomere isoliert werden. Die damals noch unbekannte Geometrie der Doppelbindungen wurde durch theoretische Überlegungen bestimmt. Bei der Annahme, dass die in ihrer Position verbliebene Doppelbindung auch ihre Konfiguration beibehält und die sich neu ausbildende Doppelbindung auf Grund der höheren thermodynamischen Stabilität in E-Konfiguration vorliegt, wurden folgende Isomere als wahrscheinlich angenommen: 9Z,11E- und E10,Z12-Octadecadiensäure. In den folgenden Jahren wurde dieser Syntheseweg mehrfach aufgegriffen^{25,26}. Ma²⁵ benutzte Distelöl als Linolsäurequelle und konnte nach alkalischer Isomerisierung mit anschließender Niedrigtemperatur-Kristallisation 9Z,11E-18:2 in 18 % Ausbeute und E10,Z12-18:2 in 25,7 % Ausbeute isolieren. Die Isomerenreinheit betrug in beiden Fällen zwischen 92 % und 97 %.

Nachdem verschiedenste gesundheitliche Einflüsse von CLA in den letzten Jahren beobachtet worden waren, ging der Trend zu selektiveren Synthesen, mit denen es möglich war, Isomere in hoher Reinheit für Biotests zur Verfügung zu stellen. Versucht wurde unter anderem von Berdeaux et al.²⁷ eine Dehydratisierung von Methylricinolat im großen Maßstab (Abbildung 3-1). Im Gegenstromverfahren konnte (9Z)-12-Hydroxy-9-octadecensäuremethylester er (21) aus Rizinusöl nach Umesterung gewinnen. Die Eliminierung der Hydroxygruppe gelang nach Mesylierung (22) und anschließender Behandlung mit DBU. Die so gewonnene Mischung aus konjugierten (23) + (24) und nicht konjugierten Fettsäuremethylestern (25) + (26) wurde durch zwei Kristallisationen in einzelne Fraktionen getrennt. Das zu 66 % gebildete 9Z,11E-18:2 (23) konnte in einer Reinheit von 83 % isoliert werden.



Abbildung 3-1

Dehydratisierung mit KHSO₄, NaHSO₄, ZnCl₂ oder B₂O₃²⁸ wurde ebenfalls beschrieben, wobei hauptsächlich 9,11-Isomere gebildet wurden. Beschrieben wurde auch die Dehydratisierung bei hohen Temperaturen im Vakuum²⁹. Zur Gewinnung von 9*E*,11*E*-18:2 wurde zunächst die *Z*-konfigurierte Doppelbindung der Ricinolsäure in eine *E*-konfigurierte Doppelbindung umgewandelt³⁰. Die so hergestellte Ausgangsverbindung wurde im Vakuum bei 235 °C erhitzt und bildet dabei durch intermolekulare Veresterungen einen Polyester mit einem Molekulargewicht zwischen 1500 und 1600. Pyrolyse und gleichzeitige Destillation ergaben eine Substanzmischung, die nach Umkristallisation aus 95 %igem Ethanol 9*E*,11*E*-18:2 in einer Ausbeute von 35 % lieferte. Eine Methode zur Herstellung aller vier Isomerer von 9,11-18:2 wurde von Lie Ken Jie^{31,32} entwickelt (Abbildung 3-2).



Abbildung 3-2

Hierfür wurde die Doppelbindung von Methylricinolat **(27)** zum 9,10-Dibrom-12hydroxyoctadecansäuremethylester **(28)** bromiert. Eine folgende mit Ultraschall durchgeführte Dehydrobromierung lieferte 12-Hydroxyoctadec-9-insäuremethylester **(29)**. Mesylierung der Hydroxygruppe und anschließende Eliminierung lieferten zu 40 % (11*E*)-Octadeca-9-in-11-ensäure **(30)** und zu 60 % das *Z*-Isomer **(31)**. Beide Isomere wurden durch Kristallisation mit Harnstoff getrennt und die Dreifachbindung selektiv mit Cu(OAc₂) und mit AgNO₃ aktiviertem Zink nach *Z* hydriert³³. Auf diese Weise konnte Lie Ken Jie 9*Z*,11*E*- und 9*Z*,11*Z*-18:2 herstellen. Für die Synthesen von 9*E*,11*E*- und 9*E*,11*Z*-18:2 wurde zunächst Methylricinolat nach der Methode von Snyder³⁰ isomerisiert und die Hydroxygruppe des so erhaltenen (9*E*)-12-Hydroxy-9octadecensäuremethylesters mesyliert und mit DBU eliminiert. So konnte nach Kristallisation aus Methanol in 76 % Ausbeute 9*E*,11*E*-18:2 und in 15 % Ausbeute 9*E*,11*Z*-18:2 erhalten werden.

Alle bisher beschriebenen Methoden zur Herstellung einzelner CLA-Isomerer benötigten eine aufwendige Reinigung, entweder durch Kristallisation bei niedriger Temperatur oder mit Harnstoff aus Aceton oder Methanol. Chen³⁴ entwickelte eine einfache chemoenzymatische Methode um 9*Z*,11*E*-18:2 und 10*E*,12*Z*-18:2 zu trennen. Hierfür bediente er sich einer Lipase, die selektiv ungesättigte Fettsäuren mit einer Doppelbindung an Position 9 verseift. Wird dieses Enzym in 1-Butanol als Lösungsmittel eingesetzt, ist es in der Lage, die Reaktion umzudrehen und Fettsäuren mit einer Doppelbindung an Position 9 selektiv zu verestern. Die dadurch möglich gewordene Trennung des Butylesters und der freien Fettsäure lieferten nach zwei Wiederholungen 9*Z*,11*E*-18:2 in einer Isomerenreinheit von 100 % und 10*E*,12*Z*-18:2 in einer Isomerenreinheit von 95,5 %.

Eine Isomerisierung von Linolsäure mit verschiedenen Metallkatalysatoren zeigte eine geradlinige, billige und sehr effiziente Alternative zu üblichen Isomerisierungen mit Alkali^{35,36,37,38}. Isomerisierung und Hydrierung sind hierbei zwei konkurrierende Reaktionen, wobei der Reaktionsverlauf abhängig ist von der Konzentration des chemisch gebundenen Wasserstoffs. Isomerisierungsversuche unter Wasserstoffgas lieferten hydrierte Endprodukte, und mit Stickstoff als Schutzgas war die Aktivität des Katalysators sehr niedrig. Daher wurden Reaktion unter Stickstoff mit Katalysatoren durchgeführt, die vorher mit Wasserstoff aktiviert worden waren. Mit dieser Methode konnte eine hohe stereochemische Selektivität erreicht werden. Verschiedene Metalle erzielen unterschiedliche Wirkungen. So zeigten Metalle mit einer großen Kapazität für Wasserstoff, wie z.B. Palladium, eher eine Hydrierung der Doppelbindung, wohingegen Metalle wie Ruthenium, Nickel oder Platin eine Verschiebung der Doppelbindung bewirkten. Mit Ru/C, Ru/Al₂O₃ und Ni/H-MCM-41 wurden gute Ergebnisse für die Isomerisierung von Linolsäure zu CLA erzielt. Nach 20 h bei 165 °C lieferte Ru/C zu 27,8 % 9E,11E-18:2, während mit Ru/Al₂O₃ zu 22,5 % 9Z,11E-18:2 gebildet wurden. Kreich³⁹ konnte durch die Wahl eines Metallkatalysators, Silber, mit sehr geringer Wasserstoffkapazität Linolsäure in Gegenwart von Wasserstoff zu CLA isomerisieren und erhielt bis zu 80 % eines CLA-Gemisches, das bis zu 35 % aus 9Z,11E-18:2 bestand.

In der Natur werden CLA überwiegend von Mikroorganismen produziert^{40, 41}, was den Versuch nahe legt, CLA durch Mikroorganismen zu synthetisieren. Die Eigenschaft

von Mikroorganismen, CLA aus Linolsäure herzustellen, öffnet ganz neue Wege der Anreicherung von Milchprodukten mit CLA. Alonso⁴² führte Versuche mit *Lactobacillus acidophilus* (016, L1) und *Lactobacillus casei* (E5, E10) durch. Die besten Ergebnisse konnte er mit einer Zugabe von 0,02 % Linolsäure zu entfetteter Milch erzielen, wobei zu 90 % das 9*Z*,11*E*-18:2 Isomer produziert wurde. Bei einer Zugabe von 0,05 % Linolsäure wurden geringere Mengen an CLA gefunden, was in Einklang mit der antibakteriellen Wirkung von freier Linolsäure steht.

Bei den literaturbeschriebenen Synthesen von konjugierten Linolsäureisomeren handelt es sich überwiegend um ungerichtete Isomerisierungsreaktionen mit anschließender aufwendiger Reinigung zur Gewinnung einzelner Isomerer. Meist kann bei dieser Vorgehensweise keine ausreichende Isomerenreinheit erzielt werden, so dass Reinsubstanzen für Biotests nicht zur Verfügung stehen.

Eine Entwicklung chemischer Synthesen zur Darstellung von reinen Stereo- und Positionsisomeren ist daher unabdingbar.

3.2 Planung von Synthesen konjugierter Linolsäureisomerer

3.2.1 Synthese über eine Cuprat-Kupplung

Die Synthese von Substanzen mit definierter Kettenlänge und konjugiertem Diensystem kann im einfachsten Fall durch Kettenverlängerung einer Ausgangssubstanz mit bereits enthaltenem konjugierten Diensystem erzielt werden. Hierbei werden zwei sp³-hybridisierte Kohlenstoffatome miteinander verknüpft. Hierfür eignet sich unter anderem eine Kupfer-katalysierte Alkylierung von Grignard-Reagentien. Fouquet⁷⁶ hat Tosylate und Acetate mit verschiedenen Grignard-Reagenzien, katalysiert mit Lithiumtetrachlorocuprat, in Ausbeuten bis zu 98 % gekuppelt.

Auf der Basis dieser Vorarbeiten wurden mögliche Synthesestrategien zur Darstellung von konjugierten Linolsäureisomeren erarbeitet. Das dominierende Ziel war, eine möglichst hohe stereochemische Reinheit bei möglichst großen Ausbeuten zu erhalten. Des weiteren sollten die Synthesen in möglichst wenigen Stufen zum Erfolg führen und auch im großen Maßstab durchführbar sein.

Die Doppelbindungen der kommerziell erhältlichen Ausgangsverbindungen für die Synthesen von Fettsäuren mit einem konjugierten Doppelbindungssystem liegen in *E*-Konfiguration vor. Daher können auf diesem Syntheseweg nur Substanzen mit *EE*-

konfigurierten Doppelbindungen synthetisiert werden **(34)**. Kommerziell erhältlich sind α,β-ungesättigte Aldehyde mit *E*-Doppelbindungen an Position zwei und vier. Für die dann noch notwendige Kettenverlängerung wird der Aldehyd zum Alkohol reduziert und anschließend acetyliert **(32)**. Das Acetat dient als Abgangsgruppe in der anschließenden Cuprat-Kupplung⁷⁶ mit einer Grignardverbindung die aus einem blockierten α,ω-Bromalkanol **(33)** erzeugt wurde. Dieser Synthesebaustein wird durch Bromierung eines α,ω-Diols in einem Zweiphasengemisch und anschließender Blockierung der freien Hydroxyfunktion dargestellt. Nach der Kupplung wird die Verbindung mit der Kettenlänge 18 mit zwei konjugierten Doppelbindungen an der Hydroxyfunktion deblockiert und wie unter 3.2.1.1 beschrieben zur Säure oxidiert (Abbildung 3-3).



Abbildung 3-3

3.2.1.1 Oxidation einer Hydroxygruppe zur Säure

Eine der wichtigsten Reaktionen bei der Synthese von CLA ist die abschließende Oxidation des Alkohols **(35)** zur Säure. Hierfür sind in der Literatur verschiedene Wege beschrieben. Alkohole lassen sich direkt mit PDC in DMF zur Säure **(36)** oxidieren. Corey⁴³ konnte hier mit 3,5 Äquivalenten bei 25 °C in 7 bis 9 Stunden mit verschiedenen primären Alkoholen gute Resultate erzielen. Ebenfalls können Alkohole mit Jones-Reagenz (Chromtrioxid in Schwefelsäure) in guten Ausbeuten zur Säure **(37)** oxidiert werden⁴⁴.



Im Verlauf der vorliegenden Arbeit lieferte die Oxidation von konjugierten Octadecadienolen mit Jones-Reagenz nur in sehr geringen Ausbeuten die gewünschte Säure. Dies ist insbesondere darauf zurückzuführen, dass unter den gewählten Reaktionsbedingungen das Doppelbindungssystem gespalten wurde. Dies führte einerseits zu enormen Ausbeuteverlusten und machte andererseits eine aufwendige Reinigung durch Umkristallisation notwendig. Die Oxidation mit PDC in DMF versprach auf Grund der säurefreien Arbeitsweise eine bessere Methode zu sein. Hierbei konnten deutlich bessere Ausbeuten isoliert werden, aber es kam auch hier teilweise zur Bildung von Spaltungsprodukten. Daher musste eine schonendere Methode entwickelt werden. Hierfür wurde im Folgenden die Oxidation des Alkohols zur Säure in zwei Schritten durchgeführt. Die erste Stufe, eine Swern-Oxidation⁴⁵ zum Aldehyd (**38**) gelang ohne Probleme. Die anschließende Oxidation zur Säure kann laut Literatur mit Silbernitrat⁴⁶ (**39**) oder Natriumchlorit⁴⁷ (**40**) erfolgen. Die Oxidation mit Natriumchlorit verlief ohne Probleme, wohingegen bei der Oxidation mit Silbernitrat keine Umsetzung beobachtet wurde.

3.2.2 Synthese über eine Enin-Substruktur

Aus der Naturstoffforschung sind bereits mehrere Insektenpheromone mit einem konjugierten Doppelbindungssystemen bekannt, deren Synthesewege auch für die isomerenreine Darstellung von CLA in Betracht gezogen werden können. Einige Synthesen verlaufen über ein Enin (44) als Zwischenstufe. Negishi⁴⁸ koppelte Alkenylborane (43), aus endständigen Alkinen (42) durch Anlagerung von Dialkylboranen (41), mit Alkinyllithium (Abbildung 3-5) und erreichte dabei eine Stereoselektivität von 97%.





Auf einem analogen Weg konnte Miyaura⁴⁹ 1-Alkenyldisiamylborane mit 1-Bromalkinen verknüpfen und Reinheiten von 95 % bis 99 % für *E*- bzw. *Z*-Isomere erreichen. Die direkte Verknüpfung eines terminalen Alkins mit einem Vinylhalogenid, katalysiert mit Triphenylphosphin und Kupferiodid, gelang Okuro⁵⁰ in einer Isomerenreinheit von 97 %. Alami⁵¹ setzte Vinylchloride mit Alkinen unter verschiedenen Palladiumkatalysatoren in Piperidin um und konnte bis zu 90 % Ausbeute bei einer Isomerenreinheit von über 98 % erzielen. Alkinylzinkverbindungen wurden von Abarbri⁵² mit Vinyliodiden in Ausbeuten um 70 % gekuppelt, ohne dass eine Isomerisierung beobachtet wurde.

Eine weitere Möglichkeit zur Synthese von Eninen wurde von Crombie⁵³ beschrieben. Er konnte 2-(1-Alkinyl)-3-chlortetrahydrofurane **(45)** mit Samariumdiiodid öffnen und so mit einer Selektivität von 99 % *E*-konfigurierte homokonjugierte Alkylalkohole mit (*E*)-konfigurierter Enin-Struktur **(46)** erzeugen (Abbildung 3-6). Entsprechende 2-(1-Alkinyl)-3-chlortetrahydropyrane führten zu Mischungen mit überwiegend (*Z*)-konfigurierten Enin-Strukturen.



Abbildung 3-6

Konjugierte Eninsysteme können auch über Eliminierungsreaktionen erzeugt werden (Abbildung 3-5). So gewann Butenandt⁵⁴ den Sexuallockstoff des echten Seidenspinners durch die Kupplung eines Alkylepoxides **(48)** mit 1-Pentin **(47)** und anschließende Abspaltung von Wasser. Das so hergestellte Enin-Isomerengemisch **(50)** konnte durch Destillation getrennt werden, und eine abschließende Hydrierung der Dreifachbindung lieferte das Pheromon Bombykol.



Abbildung 3-7

Auf der Basis dieser Vorarbeiten wurde eine weitere Möglichkeit der Synthese von konjugierten Linolsäureisomeren über ein Enin als Zwischenstufe entwickelt. Hierbei wird ein sp²- mit einem sp-hybridisierten Kohlenstoffatom unter Kupfer und Palladium Katalyse gekuppelt, wobei ein konjugiertes Enin erzeugt wird. Für die Synthese von *ZE*- oder *ZZ*-konfigurierten konjugierten Diensäuren wird ein Vinylhalogenid mit definierter Stereochemie an ein blockiertes α, ω -Alkinol (53) gekuppelt. Hierbei werden *E*-konfigurierte Vinyliodide (52) und *Z*-konfigurierte Vinylbromide (54) eingesetzt, die aus den entsprechenden Alkinen gewonnen werden. Für die Synthese von *EZ*-konfigurierten konjugierten Diensäuren wird ein Alkin (55) mit

einem blockierten *E*-konfigurierten lodalkenol **(56)** umgesetzt. Die entsprechenden Vinylhalogenide werden wie in Kapitel 3.2.2.2 beschrieben dargestellt.

Die Dreifachbindung der drei verschiedenen so dargestellten Enine wird selektiv wie in Kapitel 3.2.2.1 beschrieben zur (*Z*)-konfigurierten Doppelbindung hydriert. Anschließend wird die Hydroxygruppe deblockiert und wie in Kapitel 3.2.1.1 beschrieben zur Säure oxidiert. Auf diesem Syntheseweg sind *ZE-*, *ZZ-* und *EZ-* konfigurierte Octadecadiensäuren zugänglich (Abbildung 3-8).



Abbildung 3-8

3.2.2.1 Hydrierung von Dreifachbindungen

Dreifachbindungen in konjugierten Eninen müssen stereoselektiv zu Doppelbindungen reduziert werden. Verschiedene Möglichkeiten sind hierzu in der Literatur beschrieben. Argenti⁵⁵ konnte isolierte Dreifachbindungen mit Lindlar-Katalysator (5 % Palladium auf Calciumcarbonat), Chinolin und Wasserstoff selektiv Dreifachbindungen in Konjugation zu Ezu Z-Doppelbindungen hydrieren. Doppelbindungen konnte er selektiv zu der entsprechenden Z-Doppelbindung mit Disiamylboran in THF und anschließender Aufarbeitung mit Eisessig in einer Ausbeute von 72 % reduzieren. Brown führte eine äguivalente Hydrierung mit guten stereochemischen Ausbeuten mit Dicyclohexylboran⁶⁵ und Disiamylboran⁵⁶ durch. Eine schonende Hydrierung von Eninen zu Z-konfigurierten Dienen kann mit Zink, aktiviert mit Kupfer und Silber, erreicht werden. Yadav⁵⁷ reduzierte Dreifachbindungen in Konjugation zu Doppelbindungen Z-selektiv mit PII Nickel in Ethanol, bzw. *E*-selektiv mit Natrium in flüssigem Ammoniak.



Abbildung 3-9

Eine weitere Möglichkeit der selektiven Hydrierung zur *E*-konfigurierten Doppelbindung konnte Zweifel⁵⁸ an konjugierten Diinen **(57)** mit DiBAIH zeigen (Abbildung 3-9). Miller⁵⁹ reduzierte Dreifachbindungen in konjugierte Enine **(58)** mit DiBAIH selektiv zur *E*-konfigurierten Doppelbindung.



Abbildung 3-10

Die geforderte stereochemische Reinheit der konjugierten Linolsäureisomere stellt entsprechende Anforderungen an die Hydrierung der Enin-Substruktur. Eine Eselektive Hydrierung ist hier zwar möglich, aber die Selektivität entspricht nicht den Anforderungen der CLA-Synthese. Dadurch sind über diesen Syntheseweg nur CLA-Isomere zugänglich, die mindestens eine Doppelbindung in *Z*-Konfiguration enthalten. Eine weit verbreitete und einfache Methode der *Z*-selektiven Hydrierung von Dreifachbindungen mit Lindlar-Katalysator, Chinolin und Wasserstoff ist hier durch das konjugierte Enin-System nicht möglich. Durch Umlagerungsreaktionen wird hierein Dien-Gemisch bzw. ein Produkt mit nur einer Doppelbindung erhalten. Im verlauf der vorliegenden arbeit konnte mit aktiviertem Zink ebenfalls keine Umsetzung des Edukts erreicht werden. Die besten Ergebnisse wurden bei der Hydrierung mit Dicyclohexylboran beobachtet. *Syn*-Addition des Borans an die Dreifachbindung liefert nach saurer Abspaltung ein selektiv nach *Z* reduziertes Produkt. Im verlauf der vorliegenden Arbeit wurden mit Catecholboran und Disiamylboran keine befriedigenden Umsetzungen erzielt. Erst durch Umsetzung mit Dicyclohexylboran wurden gute Ausbeuten erreicht.

3.2.2.2 Synthese von Vinylhalogeniden

Die für die Synthese von Eninen benötigten Vinylhalogenide lassen sich stereoselektiv aus endständigen Alkinen erzeugen. Für diese Reaktion sind mehrere Wege in der Literatur beschrieben.

E-konfigurierte Vinylhalogenide **(60)** lassen sich aus terminalen Alkinen **(59)** durch Hydrometallierung mit anschließender stereospezifischer elektrophiler Substitution des Metallions durch Iod darstellen. Stille beschreibt eine Hydrozirkonierung, bzw. Hydroaluminierung. Reich⁶⁰ erreicht für die Hydroaluminierung bei Anwesenheit einer freien Hydroxyfunktion eine Ausbeute von 54 %(Abbildung 3-11).



Abbildung 3-11

Für die Umsetzung des Alkins mit Zirconocenhydrochlorid konnte er bei einer Ausbeute von 78 % keine stereochemische Verunreinigung nachweisen, erhielt aber das Alken als Nebenprodukt. Die Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid lieferte gute Ausbeuten von 80 %. Eine alternative Addition von Methyltributylstannylmagnesium, gefolgt von einer Hydrolyse des Magnesium-Substituenten und einer Substitution des Zinns durch lod, verbunden mit Inversion der Stereochemie, führt in 66 % zum gewünschten isomerenreinen Vinyliodid⁶¹ (61).



Brown⁶² entwickelte eine weitere Methode zur Synthese von (*E*)-Vinylbromiden **(64)** über die Quecksilberverbindung **(63)**. Hierfür setzte er (*E*)-1-Alkenylboronsäuren **(62)** mit Quecksilberacetat und Brom um und konnte Ausbeuten um 70 % mit einer Isomerenreinheit von 96 – 98 % erreichen.



Abbildung 3-13

Für die Synthese von *Z*-konfigurierten Vinylhalogeniden sind verschiedene Methoden bekannt. Alkinyliodide **(66)**, erzeugt aus 1-Alkinen **(65)** nach Deprotonierung mit BuLi und anschließender Addition von Iod, können nach *syn*-Addition von Dicyclohexylboran und folgender Abspaltung des Boranrestes mit Eisessig selektiv in (*Z*)-1-Iod-1-alkene **(67)** überführt werden^{63,64}. Brown⁶⁵ machte Untersuchungen mit Dicyclohexylboran und 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan und stellte fest, dass die Reaktionszeiten mit Dicyclohexylboran um ein 6000 faches geringer sind als mit 9-BBN. Ebenfalls lassen sich Alkinyliodide durch Umsetzung mit Diimin in (*Z*)-1-Iod-1-alkene **(67)** überführen⁶⁶ (Abbildung 3-14).



Alkine können durch Umsetzung mit Boranen je nach Reaktionsführung in *Z*- und *E*konfigurierte Vinylhalogenide umgewandelt werden. Bei dieser Reaktionsführung konnten gute stereochemische Reinheiten bei hohen Ausbeuten erzielt werden.

Brown⁶⁷ setzte Alkine mit Disiamylboran und Catecholboran zu den entsprechenden Alkenen um. Hierbei konnte er bei der Reaktion mit Catecholboran eine deutlich besser Stereoselektivität beobachten. Für (*Z*)-1-Bromalkene **(69)** erreichte er stereochemische Reinheiten bis zu 99 %. Durch Addition von Catecholboran an eine Dreifachbindung, gefolgt von einer Bromierung der gebildeten Doppelbindung, rotiert die Einfachbindung aus sterischen Gründen um 120°. Nach basenkatalysierter βEliminierung resultierte ein (*Z*)-1-Bromalken. Für die Synthese von *E*-konfigurierten Vinylhalogeniden (**70**) wurde nach Addition von Catecholboran an die Dreifachbindung der Boronsäureester wässrig hydrolysiert und die entstandene Alkylboronsäure (**68**) isoliert. Die anschließende Hydrolyse des Bor-Substituenten unter gleichzeitigem Angriff eines Iod-Kations lieferte das (*E*)-1-Iodalken⁶⁸ (Abbildung 3-15). Diese von Brown entwickelte Methode erwies sich als sehr gut reproduzierbar und wurde im Rahmen dieser Arbeit für die Synthese von Vinylhalogeniden eingesetzt.



3.2.3 Direkte Synthese konjugierter Diensysteme

3.2.3.1 Aus geeigneten cyclischen Vorstufen

Eine weitere Möglichkeit der Synthese von konjugierten Linolsäureisomeren liefert die direkte Erzeugung eines Diensystems. Hierfür sind in der Literatur verschiedene Wege beschrieben. Aus cyclischen Vorstufen können so durch Ringöffnung konjugierte Diensysteme erzeugt werden.

Eine Ringöffnung von 4-Alkyl-2-cyclobuten-1-carbaldehyd (**70**) führte bei Hodgetts⁶⁹ in Reinheiten von 97 % zu (2Z,4E)-Alka-2,4-dienalen (**71**) (Abbildung 3-16).



Abbildung 3-16

Dressaire⁷⁰ berichtete, dass 2-Alkylpyridine (72) Precursoren für (*E*,*Z*)-konfigurierte Diene sind (Abbildung 3-17). Es gelang ihm auf diese Weise, das Sexualpheromon (7E,9Z)-Dodeca-7,9-dienylacetat des bekreuzten Traubenwicklers, Lobesia botrana, in einer Reinheit von 92 % zu synthetisieren. Als Ausgangssubstanz diente hier ein welches 2-Alkylpyridin durch Umsetzung mit Methyliodid in das N-Methylpyridiniumsalz umgewandelt wurde. Anschließende Reduktion mit Natriumborhydrid lieferte das entsprechende Piperidinderivat (73). Die folgende Hofmann Eliminierung ergab nach Umsetzung mit Methyliodid das Ammoniumsalz (74), welches eine gute Ausgangsverbindung zur Herstellung von (7E,9Z)-Dodecadienylacetat lieferte.



Abbildung 3-17

Eine weitere Möglichkeit für die Synthesen von *Z*,*E*-konfigurierten Dienen beschrieb Furber⁷¹ (Abbildung 3-18). Als Ausgangssubstanz diente Pyrylliumperchlorat **(75)**, welches an Position 2 mit einem Alkyllithium gekuppelt wurde. Nach thermischer Ringöffnung konnte isomerenreines 2Z, 4*E*-Dienal **(76)** gewonnen werden.



3.2.3.2 Durch Wittigreaktion

Eine indirekte Erzeugung von konjugierten Diensystemen liefert die Wittig-Reaktion. Bereits 1961 synthetisierte Butenandt⁵⁴ das Pheromon Bombykol durch Wittig-Reaktion. Die Reaktion verlief nicht selektiv und lieferte ein Gemisch von *E*- und *Z*-Isomeren. 1986 gelang es Huang⁷², in einem Lösungsmittelgemisch aus THF und HMPT das Sexualpheromon (3Z,5E)-3,5-Tetradecadienylacetat (**79**) der Holzbohrermotte *Prionoxystus robiniae* mit einer Wittig-Reaktion in einer Reinheit von 92 – 96 % synthetisch herzustellen. Anders als Butenandt ging er von einem α,β ungesättigten Aldehyd (**77**) aus, den er mit einem Phosponiumsalz (**78**) kuppelte.



3.2.3.3 Durch Verknüpfung von sp²-Hybriden

Verschiedene Möglichkeiten der direkten Verknüpfung von zwei Doppelbindungen wurden in den letzten Jahren entwickelt. Unter anderem kuppelte Björkling⁷³ ein Vinyliodid mit Alkenylzink unter Tetrakis(triphenylphosphin)palladium Katalyse und konnte so in 99 % Reinheit das Sexualpheromon (8Z,10Z)-Dodeca-8,10-dienylacetat des Falters Cydia strobilella (Fichtenzapfenwickler) synthetisieren. Ebenfalls unter Zink Katalyse konnte Duffault⁷⁴ in 99 % Reinheit die Abwehrsubstanz (10*E*,12*Z*)-9-Hydroxy-(10,12)-octadecadiensäuremethylester von Lycopersicum esculentum (Tomate) herstellen. Vinylzinnverbindungen wurden unter milden Stille-Bedingungen mit Vinyliodiden ohne Isomerisierung verknüpft⁵². Die am besten untersuchte Methode zur Kupplung zweier Doppelbindungen mit definierter Stereochemie ist die Suzuki-Kupplung, eine häufig beschriebene Methode zur Synthese verschiedener Naturstoffe. Miyaura konnte zusammen mit Suzuki⁷⁵ einen neuen Syntheseweg für das Sexualpheromon Bombykol des echten Seidenspinners, Bombyx mori, aufzeigen (Abbildung 3-20). Hierfür Vinylbromid (81) setzte er ein mit einer

Hydroxyalkylboronsäure **(80)** um und erhielt (10*E*,12*Z*)-Hexadeca-10,12-dienol **(82)** in einer Reinheit von 96 %. Mit der gleichen Methode konnte Miyaura⁴⁹ 1-Alkenylborane mit Bromalkenen zu (*E*,*E*)-, (*E*,*Z*)- und (*Z*,*Z*)-konfigurierten Dienen kuppeln. Hierbei erzielte er Reinheiten von bis zu 98 %.



Abbildung 3-20

Auf Basis dieser Vorarbeiten wurde in der vorliegenden Arbeit für die Synthese von konjugierten Linolsäureisomeren die Suzuki-Kupplung gewählt⁸². Dies ist ein Syntheseweg, über den alle vier gewünschten Stereoisomere zugänglich sind. Hierbei ist die Konfiguration des Doppelbindungssystems bereits in den zwei verschiedenen Ausgangsverbindungen festgelegt. Für die Synthese von *ZE*- und *EE*-konfigurierten CLA wird ein (*E*)-2-(1-Alkenyl)-1,3,2-benzodioxaborol (83) mit einem *Z*-konfigurierten Bromalkenol (84), bzw. mit einem *E*-konfigurierten Iodalkenol (87) gekuppelt. *ZZ*-, bzw. *EZ*-Isomere werden durch Kupplung eines (*Z*)-Bromalkens (85) mit einer *E*-konfigurierten ω -Hydroxy-1-alkenylboronsäure (88) oder einem (*Z*)-1-Alkenyl-*bis*-(1-methylethyl)boronsäureester (86) erzeugt. Die Suzuki-Kupplung erzeugt in einem Schritt konjugierte Dienole mit festgelegter Stereochemie. Die abschließende Oxidation des Alkohols zur Säure über den Aldehyd, wie in Kapitel 3.2.1.1 beschrieben, liefert die gewünschten CLA-Isomere (Abbildung 3-21).


Abbildung 3-21

3.2.4 Synthesen von konjugierten Linolsäureisomeren

3.2.5 Cuprat-Kupplung

3.2.5.1 (10E,12E)-Octadeca-10,12-diensäure

Zur Synthese von (10*E*,12*E*)-Octadeca-10,12-diensäure **(98)** dienten kommerziell erhältliches 1,8-Octandiol **(92)** und (2*E*,4*E*)-Deca-2,4-dienal **(89)** (Abbildung 3-22). Bei diesem Syntheseweg ist das konjugierte Doppelbindungssystem bereits im Decadienal enthalten, so dass für die Synthese von konjugierten Linolsäureisomeren nur noch eine Kettenverlängerung mit anschließender Oxidation zur Säure notwendig ist.



a: DIBAIH, CH₂Cl₂ **b:** Ac₂O, DMAP, Pyridin **c:** 1. HBr, Toluol, 2. DHP, PPTS, CH₂Cl₂ **d:** Mg-Späne, Dibromethan, THF **e:** Li₂CuCl₄, THF **f:** *p*TsOH, MeOH **g:** CrO₃, H₂SO₄, Aceton

Abbildung 3-22: Synthese von (10E,12E)-Octadeca-10,12-diensäure

Zunächst wurde (2E,4E)-Deca-2,4-dienal (89) mit DIBAIH in Dichlormethan bei - 78 °C zum Alkohol (90) reduziert. Diese Reaktion verlief ohne Probleme mit einer Ausbeute von 75 %, wenn der a, β-ungesättigte Aldehyd direkt vor der Reduktion frisch destilliert wurde. Im Folgenden konnte die freie Hydroxygruppe mit Acetanhydrid und DMAP in Pyridin zum Acetat umgesetzt werden. Eine Reinigung über Kieselgel lieferte zu 67 % (2E,4E)-Deca-2,4-dienylacetat (91) bezogen auf den Aldehyd, in einer Isomerenreinheit von 93 %. Der für eine Kettenverlängerung notwendige zweite Synthesebaustein konnte aus 1,8-Octandiol (92) gewonnen werden. Hierfür wurde in einem Flüssig-Flüssig-Extraktor für leichte Lösungsmittel selektiv eine der beiden Hydroxygruppen bromiert. Bei dieser Methode nutzt man die verschiedenen Löslichkeiten des Diols und des Bromalkohols aus. Das wasserlösliche Diol reagiert in der wässrigen Phase der Bromwasserstoffsäure zu 8-Brom-1-octanol (93), und wird anschließend durch die höhere Lipophilie in die organische Phase extrahiert. Dadurch wird eine Bromierung der zweiten Hydroxygruppe verhindert. Die Reaktion im Zweiphasengemisch verlief über 40 Stunden, und das isolierte Rohprodukt, 8-Brom-1-octanol, wurde direkt weiter zum Tetrahydropyranyl-Acetal umgesetzt. Eine Blockierung des freien Alkohols mit 2,3-Dihydropyran und katalytischen Mengen PPTS in Dichlormethan lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung ein klares, leicht gelbes Tetrahydropyranylderivat in einer Ausbeute von etwa 80 % über beide Stufen. Für die Kupplung der beiden Synthesebausteine wurde 8-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-1bromoctan (94) mit Magnesiumspänen in THF in das Grignard-Reagenz (95) überführt und diese Lösung zu einer Mischung aus (2E,4E)-Deca-2,4-dienylacetat (91) und Lithiumtetrachlorocuprat in THF gegeben. Das Acetat dient bei dieser Kupplung als Abgangsgruppe. 1-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-(10E,12E)-octadeca-10,12-dien (96) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 60 % isoliert werden⁷⁶. Eine Isomerisierung wurde bei dieser Kupplung nicht beobachtet, und die Isomerenreinheit betrug 93 %. Ein erfolgreicher Verlauf der Reaktion war nur unter striktem Ausschluss von Sauerstoff zu erreichen. Die schwierige Trennung von Edukt und Produkt bei der säulenchromatographischen Reinigung, bedingt durch die gleiche Polarität bei unterschiedlicher Kettenlänge, gelang durch die Wahl eines besonders kleinen Rf-Wertes und einen großen Überschuss an Kieselgel. Katalysiert mit *p*-Toluolsulfonsäure in Methanol konnte die Deblockierung quantitativ erreicht werden, und der gebildete Alkohol (97) wurde mit

Jones-Reagenz ohne Isomerisierung zur Säure **(98)** oxidiert⁷⁷. Spaltung des Produktes während dieses Syntheseschritts führte zu Ausbeuteverlusten und machte eine Reinigung durch Umkristallisation in der Kälte aus Methanol notwendig.

3.2.5.2 (11*E*,13*E*)-Octadeca-11,13-diensäuren

Die Synthese von (11E,13E)-Octadeca-11,13-diensäure (108) wurde, wie aus Abbildung 3-23 ersichtlich, analog der Synthese von (10E,12E)-Octadeca-10,12diensäure durchgeführt. Als Ausgangssubstanzen dienten kommerziell erhältliches 1,9-Nonandiol (102) und (2E,4E)-Nona-2,4-dienal (99). Auch in diesem Fall ist das konjugierte Doppelbindungssystem bereits in einer der Ausgangssubstanzen enthalten, wodurch die Isomerenreinheit der Endsubstanz von der Qualität des (2E,4E)-Nona-2,4-dienals bestimmt wird. Für die erforderliche Kettenverlängerung wurde frisch destilliertes (2E,4E)-Nona-2,4-dienal mit DIBAIH in Dichlormethan bei - 78 °C zum Alkohol (100) reduziert. Ohne weitere Reinigung konnte das Produkt zur Veresterung eingesetzt werden. Die Reaktion lieferte, durchgeführt mit Acetanhydrid und DMAP in Pyridin, nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel in einer Ausbeute von etwa 60 % (2E,4E)-Deca-2,4-dienylacetat (101) über beide Stufen. Es wurde eine Isomerenreinheit von 96 % erhalten. Der zweite, zur Kettenverlängerung notwendige, Synthesebaustein wurde aus 1,9-Nonandiol gewonnen. Hierfür wurde wie in Synthese 3.2.5.1 in einem Flüssig-Flüssig-Extraktor für leichte Lösungsmittel selektiv eine Hydroxygruppe bromiert. Nach 40 Stunden bei 80 °C hatte sich das Edukt vollständig zu 9-Brom-1-nonanol (103) umgesetzt und war quantitativ in die organische Phase extrahiert. Nach wässriger Aufarbeitung wurde direkt weiter zum Tetrahydropyranyl-Acetal umgesetzt. Mit 2,3-Dihydropyran katalytische in Dichlormethan und Mengen PPTS wurde nach säulenchromatographischer Reinigung ein leicht gelbliches klares, Tetrahydropyranylderivat in einer Ausbeute von etwa 87 % über beide Stufen isoliert.



a: DIBAIH, CH₂Cl₂ **b:** Ac₂O, DMAP, Pyridin **c:** 1. HBr, Toluol 2. DHP, PPTS, CH₂Cl₂ **d:** Mg-Späne, Dibromethan, THF **e:** Li₂CuCl₄, THF **f:** *p*TsOH, MeOH **g:** CrO₃, H₂SO₄, Aceton

Abbildung 3-23: Synthese von (11E,13E)-Octadeca-11,13-diensäure

Zur Kupplung der beiden Synthesebausteine wurde 9-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-1bromnonan (104) mit Magnesiumspänen in THF in das Grignard-Reagenz (105) überführt und diese Lösung unter Argonatmosphäre zu einer Mischung aus (2*E*,4*E*)-Nona-2,4-dienylacetat (101) und Lithiumtetrachlorocuprat in THF gegeben. Das Acetat fungiert hier als Abgangsgruppe, und es bildete sich 2-(Octadeca-11*E*,13*E*dienyloxy)-tetrahydropyran (106) in einer Ausbeute von 54 %⁷⁶. Es konnte keine Isomerisierung beobachtet werden, und die Isomerenreinheit betrug 98 %. Noch nicht umgesetztes Edukt wurde bei dieser Reaktion mittels Kugelrohrdestillation im Ölpumpenvakuum bei 210 °C abdestilliert und das im Rückstand enthaltene Produkt noch einmal säulenchromatographisch gereinigt. So konnte relativ einfach die Trennung von Edukt und Produkt erreicht werden. Mit *p*-Toluolsulfonsäure in Methanol wurde quantitativ deblockiert, und der gebildete Alkohol **(107)** konnte mit Jones-Reagenz zur Säure **(108)** oxidiert werden⁷⁷. Spaltung des Produktes während dieses Syntheseschritts führte zu Ausbeuteverlusten und machte eine Reinigung durch Umkristallisation in der Kälte aus Methanol notwendig.

3.2.6 Enin-Substruktur

3.2.6.1 (10Z,12Z)-Octadeca-10,12-diensäure

Abbildung 3-24 zeigt einen CLA-Syntheseweg über eine Enin-Substruktur. Als kommerziell erhältliche Ausgangssubstanzen wurden 1-Heptin (111) und 10-Undecin-1-ol (109) eingesetzt, wobei jede Dreifachbindung der Edukte in der Zielverbindung eine der beiden konjugierten Doppelbindungen liefert. Umsetzung von 1-Heptin mit 1,3,2-Benzodioxaborol ohne Zugabe eines Lösungsmittels über einen Zeitraum von 2 Stunden bei 70 °C lieferte durch syn. Addition einen Ekonfigurierten Alkenylboronsäureester (112). Nach Aufnahme in Dichlormethan wurde dieser bei - 20 °C mit Brom umgesetzt, Nach Zugabe von 2N-Natronlauge wurde das Z-konfigurierte 1-Brom-1-hepten (113) in einer Ausbeute von 72 % erhalten. Die Isomerenreinheit betrug 98,5 %⁷⁸. Die zweite Doppelbindung wurde ebenfalls aus einer Dreifachbindung generiert. Hierfür wurde 10-Undecin-1-ol unter PPTS Katalyse in den Tetrahydropyranether (110) umgewandelt. Diese Blockierung lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung eine Ausbeute von 74 %. Das terminale sp²-hybridisierte Kohlenstoffatom des Vinylbromids sowie das terminale sphybritisierte Kohlenstoffatom des blockierten α, ω -Alkinols wurden in einem anschließenden Schritt unter Cul und Bis(benzonitril)dichlorpalladium II-Katalyse in Piperidin als Lösungsmittel gekuppelt. Die Reaktion lieferte in 60 % Ausbeute 2-(Octadeca-10-in-12Z-enyloxy)-tetrahydropyran (114) in einer Isomerenreinheit von 80 %⁷⁹. Die so synthetisierte Substanz mit Z-konfigurierter Doppelbindung in Konjugation zu einer Dreifachbindung wurde im nächsten Schritt durch Hydrierung mit Dicyclohexylboran in Hexan zu 2-(Octadeca-10Z,12Z-dienyloxy)-tetrahydropyran (115) reduziert. Die stereoselektive syn-Addition von Dicyclohexylboran an die



a: DHP, PPTS, CH₂Cl₂ **b:** Catecholboran **c:** Br₂, CH₂Cl₂, NaOH **d:** Cul, PdCl₂[PhCN]₂, Piperidin **e:** HB(cy)₂, Hexane, AcOH **f:** *p*TsOH, MeOH **g:** CrO₃, H₂SO₄, Aceton

Abbildung 3-24: Synthese von (10*Z*,12*Z*)-Octadeca-10,12-diensäure

Dreifachbindung mit folgender Abspaltung des Borsubstituenten mit Eisessig verlief mit einer Ausbeute von 60 %. Die Selektivität der Hydrierung war sehr gut. Es war keine Isomerenbildung zu beobachten, und die Isomerenreinheit lag weiterhin bei 80 $\%^{80}$. Nach Deblockierung mit *p*-Toluolsulfonsäure in Methanol und Oxidation mit Jones-Reagenz wurde mit 18 %iger Ausbeute (10*Z*,12*Z*)-Octadeca-10,12-diensäure (117) dargestellt.

3.2.7 Suzuki-Kupplung

3.2.7.1 (7E,9Z)-Octadeca-7,9-diensäure

Die Suzuki-Kupplung ist ein Syntheseschritt, der hohe Isomerenreinheit bei guten Ausbeuten sowie die Darstellung aller vier Stereoisomerer verspricht. Auch hier sind die Ausgangsverbindungen wie bei der Synthese über eine Enin-Substruktur zwei endständige Alkine, wobei die Konfiguration des Doppelbindungssystems bereits vor der Kupplungsreaktion festgelegt ist. Die Synthese von (7E,9Z),Octadeca-7,9diensäure (125), wie in Abbildung 3-25 dargestellt, ging von 1-Decin (118) und 2-Octin-1-ol (121) als kommerziell erhältlichen Ausgangssubstanzen aus. 1-Decin wurde in das Vinylbromid mit definierter Stereochemie umgewandelt. Hierfür wurde das Edukt mit Catecholboran zwei Stunden lang unter Argonatmosphäre auf 70 °C erhitzt. Der erzeugte E-konfigurierte Alkenylboronsäureester (119) konnte durch Addition von Brom, gefolgt von einer durch Natronlauge induzierten β -Eliminierung eines Bromatoms und des Boransubstituenten in das Z-konfigurierte 1-Brom-1-decen (120) umgewandelt werden. Das *E*-Isomere war nicht detektierbar⁷⁸. Da das für den zweiten Synthesebaustein notwendige 7-Octin-1-ol nicht kommerziell erhältlich war, wurde die Dreifachbindung von 2-Octin-1-ol mit Hilfe der Zipper Reaktion⁸¹ zu Position 7 verschoben. Die bei dieser Reaktion nicht zu erwartende geringe Ausbeute von 55 % war auf die hohe Polarität und die damit verbundene gute Wasserlöslichkeit des Produkts zurückzuführen. Das so gewonnene 7-Octin-1-ol (122) wurde in THF mit Catecholboran umgesetzt und lieferte nach Hydrolyse (1E)-8-Hydroxy-1-octenylboronsäure (123)⁶⁷. Die weißen Kristalle konnten direkt zur nächsten Reaktion eingesetzt werden. Die nun folgende C-C-Verknüpfung (Suzuki-Kupplung) der beiden Ausgangsverbindungen wurde unter Tetrakistriphenylphosphin Pd⁰-Katalyse und Natriumethanolat durchgeführt. (7*E*,9*Z*)-Octadeca-7,9-dienol (124) konnte so in Ausbeuten von 61 % und einer Isomerenreinheit von 98 % erhalten

werden⁸². Abschließend wurde der Alkohol mit PDC in DMF oxidiert, und nach säulenchromatographischer Reinigung konnte in 45 % Ausbeute (7E,9Z)-Octadeca-7,9-diensäure **(125)** isoliert werden.



Abbildung 3-25: Synthese von (7E,9Z)-Octadeca-7,9-diensäure

3.2.7.2 (11E,13Z)-Octadeca-11,13-diensäure

Die Synthese von (11E, 13Z)-Octadeca-11,13-diensäure **(134)** (Abbildung 3-26) folgte dem gleichen Prinzip, wie die Synthese von (7E, 9Z)-Octadeca-7,9-diensäure. Als Ausgangsmaterial wurden kommerziell erhältliches 1-Hexin **(126)** und 9-Dodecin-1-ol **(129)** eingesetzt. Zipper-Reaktion von 9-Dodecin-1-ol lieferte 11-Dodecin-1-ol **(130)**



a: Catecholboran **b:** Br₂, CH₂Cl₂, NaOH **c:** Li, Diaminopropan, Kalium-*tert*-butylat **d:** Catecholboran, THF, Wasser **e:** EtONa, EtOH, Toluol, Pd(PPh₃)₄ **f:** Oxalylchlorid DMSO, CH₂Cl₂ **g:** NaClO₂, KH₂PO₄, 2-Propanol

Abbildung 3-26: Synthese von (11E,13Z)-Octadeca-11,13-diensäure

in guten Ausbeuten von 84 %. Nach Reaktion mit Catecholboran wurde nach fünfstündigem Erhitzen in THF das erhaltene (1*E*)-2-(11-Hydroxy-1-undecenyl)-1,3,2benzodioxaborol bei Raumtemperatur hydrolysiert und nach Vervollständigung der Fällung über Nacht direkt weiter eingesetzt⁶⁷. Der zweite Synthesebaustein, 1-Hexin, wurde ebenfalls mit Catecholboran umgesetzt. Es konnte ohne Lösungsmittel gearbeitet werden, so dass die Reaktionszeit auf zwei Stunden verkürzt wurde. Durch die Zugabe von Brom bei - 20 °C und 2N Natronlauge bei - 78 °C konnte (1Z)-1-Brom-1-hexen (128) gewonnen werden. Die Reaktion verlief mit Ausbeuten von 68 % bei einer Isomerenreinheit von 98,5 %⁷⁸. Anschließende Suzuki-Kupplung des Vinylhalogenids mit der Hydroxyalkenylboronsäure lieferte (11E,13Z)-Octadeca-11,13-dienol (132) in Ausbeuten von 23 % und einer Isomerenreinheit von 95,5 %⁸². Die Oxidation zur Säure wurde in zwei Schritten durchgeführt. Zuerst wurde der Alkohol mittels Swern-Oxidation in 90 % Ausbeute zum Aldehyd (133) oxidiert⁴⁵, was ohne Beobachtung einer Isomerisierung (96,5 %) durchgeführt werden konnte. Anschließende Oxidation mit Natriumchlorit, gepuffert durch Kaliumhydrogenphosphat und mit 2,3-Dimethylbuten als Radikalfänger, lieferte die gewünschte (11E,13Z)-Octadeca-11,13-diensäure (134) in Ausbeuten von fast 90 %⁴⁷.

3.2.7.3 (10*E*,12*E*)-Octadeca-10,12-diensäure

(10E,12E)-Octadeca-10,12-diensäure (143) wurde aus 1-Heptin (135) und 10-Undecin-1-ol (138) synthetisiert (Abbildung 3-27). Um das notwendige E-konfigurierte Vinylhalogenid zu erhalten, musste anders als bei den Z-konfigurierten Vinylbromiden, die freie Boronsäure isoliert werden. Diese wird mit lod anstelle von Brom umgesetzt, um eine besonders hohe stereochemische Reinheit zu erhalten. Nach Reaktion von 1-Heptin mit Catecholboran wurde wässrig hydrolysiert und die Alkenylboronsäure (136) als weiße Kristalle abfiltriert⁶⁷. Durch Zugabe von lod und anschließende wässrige Aufarbeitung mit Natriumthiosulfat-Lsg. wurde (1E)-1-lod-1hepten (137) in einer Ausbeute von 55 % erhalten⁸³. Die Isomerenreinheit betrug 96 %. Für den benötigten zweiten Baustein wurde 10-Undecin-1-ol mit Catecholboran umgesetzt, und nach wässriger Hydrolyse konnte (1*E*)-11-Hydroxy-1undecenylboronsäure (140) in einer Ausbeute von 50 % erhalten werden. (1E)-11-Hydroxy-1-undecenylboronsäure und (1E)-1-lod-1-hepten, wurden durch Suzuki-Kupplung miteinander verknüpft⁸². Als Base diente Natriumethanolat und als Katalysator Tetrakistriphenylphosphinpalladium. (10E,12E)-Octadecadien-1-ol (141) konnte in einer Ausbeute von 11 % isoliert werden. Die Isomerenreinheit betrug 92 %. Swern-Oxidation⁴⁵ zum Aldehyd (142) und anschließende Oxidation mit Natriumchlorit⁴⁷ lieferte die gewünschte Zielverbindung, (10*E*,12*E*)-Octadeca-10,12diensäure (143), in einer Ausbeute von 22 %.



Abbildung 3-27: Synthese von (10E,12E)-Octadeca-10,12-diensäure

3.2.7.4 (11Z,13E)-Octadeca-11,13-diensäure

Der erste Baustein der Suzuki-Sequenz zur Synthese von (11*Z*,13*E*)-Octadeca-11,13-diensäure (153) (Abbildung 3-28), (1*E*)-1-Hexenylboronsäure (146), wurde durch Addition von Catecholboran an 1-Hexin und anschließende Hydrolyse dargestellt⁶⁷. Die farblosen Kristalle wurden abfiltriert und direkt in der nächsten Stufe eingesetzt. (11*Z*)-12-Bromdodec-11-en-1-ol (150), der zweite Synthesebaustein, wurde aus 9-Dodecin-1-ol (147) gewonnen. Zipper-Reaktion⁸¹ von 9-Dodecin-1-ol zu 11-Dodecin-1-ol (148) erfolgte quantitativ mit Hilfe von Lithium in Diaminopropan unter Zugabe von Kalium-*tert*-butylat. Nach Addition von Catecholboran an die Dreifachbindung und anschließender Bromierung konnte (11*Z*)-12-Brom-11dodecen-1-ol mit einer Isomerenreinheit von 92 % isoliert werden⁷⁸. Die nachfolgende Suzuki-Kupplung⁸² führte mit 28,5 % Ausbeute zu (11*Z*,13*E*)-Octadecadien-1-ol (151) (Isomerenreinheit 85 %), welches nach Swern-Oxidation⁴⁵ den Aldehyd (152) in 67 % Ausbeute lieferte. Eine Isomerisierung war während dieser Reaktion nicht zu beobachten. Abschließend wurde der Aldehyd mit Natriumchlorit in einer Ausbeute von 60 % zur Säure (153) oxidiert⁴⁷.



Abbildung 3-28: Synthese von (11*Z*,13*E*)-Octadeca-11,13-diensäure

3.2.8 [1-¹³C]-(11Z,13Z)-Octadeca-11,13-diensäure

Die Synthese von 13 C-markierter (11Z,13Z)-Octadeca-11,13-diensäure (Abbildung 3-29) erfolgte analog der Synthese der nicht markierten (10Z,12Z)-Octadeca-10,12diensäure über eine Enin-Substruktur. Als Ausgangssubstanzen dienten hier 1-Hexin (156) und 10-Undecin-1-ol (154). Die freie Hydroxygruppe des 10-Undecin-1-ols wurde mit 2,3-Dihydropyran blockiert und lieferte, katalysiert mit PPTS, das Tetrahydropyranylderivat (155) in einer Ausbeute von 74 %. 1-Hexin wurde mit Catecholboran umgesetzt und ergab nach Bromierung mit anschließender β -Eliminierung isomerenreines (1*Z*)-1-Brom-1-hexen (158) in 25 % Ausbeute⁷⁸. Die beiden Komponenten wurden unter Cul und Bis(benzonitril)dichlorpalladiumII-Katalyse in Piperidin gekuppelt, und in 87% Ausbeute konnte 2'-(Heptadeca-10-in-12Z-enyloxy)-tetrahydropyran (159) als Gemisch der E,Z-Isomere isoliert werden⁷⁹. Zur Hydrierung der Dreifachbindung wurde mit Dicyclohexylboran umgesetzt und nach erfolgter Addition des Borans mit Eisessig die Z-konfigurierte Doppelbindung generiert (160). Hierbei konnte eine Ausbeute von 52 % erreicht werden⁸⁰. Nach Deblockierung der Hydroxyfunktion wurde diese mit Triphenylphospin und Brom in das Bromid (162) überführt. Gute Ausbeuten von 82 % konnten hier isoliert werden. Die anschließende Umsetzung mit K¹³CN in DMSO lieferte das ¹³C-markierte Cyanid (163) in 85 % Ausbeute, welches nach Verseifung mit NaOH in 60 % igem wässrigen Methanol [1-¹³C]-(11Z,13Z)-Octadeca-11,13-diensäure (164) in einer Ausbeute von 92 % und einer Isomerenreinheit von 70 % lieferte⁸⁴.



a: DHP, PPTS, CH₂Cl₂ **b:** Catecholboran **c:** Br₂, CH₂Cl₂, NaOH **d:** Cul PdCl₂[PhCN]₂, Piperidin **e:** HB(cy)₂, Hexane, AcOH **f:** *p*TsOH, MeOH **g:** Triphenylphosphin, Br₂, CH₂Cl₂ **h:** K¹³CN, DMSO **i:** NaOH, 60 %iges MeOH

Abbildung 3-29: Synthese von [1-¹³C]-(11*Z*,13*Z*)-Octadeca-11,13-diensäure

3.3 Charakterisierung

3.3.1 NMR-Spektren

Die Charakterisierung der synthetisierten konjugierten Linolsäureisomere erfolgte mittels NMR-Spektroskopie. Hierbei wurden ¹H-, ¹³C- und zweidimensionale Spektren zur Hilfe genommen. Exemplarisch sei hier das ¹H-NMR-Spektrum von (7E,9Z)-Octadeca-7,9-diensäure erläutert (Abbildung 3-30).



Abbildung 3-30: ¹H-NMR-Spektrum von (7*E*,9*Z*)-Octadeca-7,9-diensäure

Auf Grund der chemischen Verschiebung der Signale im ¹H-NMR können Rückschlüsse auf die Struktur des Moleküls geschlossen werden. Charakteristisch ist das Triplett bei 0,88 ppm, das von einer endständigen Methylgruppe an Position 18 herrührt. Ebenfalls sehr weit Hochfeld verschoben zwischen 1,22 und 1,45 ppm sind die Methylenprotonen der Alkylkette, auf Grund ihrer chemischen Gleichheit spalten sie nicht auf und sind als Multiplett a im Spektrum sichtbar. Die geringere Abschirmung der Protonen an Position 3 lassen sie als Multiplett zwischen 1,59 und 1,69 ppm erscheinen. Zwischen 2,07 und 2,18 ppm liegt das Signal der Methylengruppen, in Abbildung 3-30 mit b bezeichnet, vicinal zu den Doppelbindungen. Das Triplett bei 2,35 ppm hat ein Integral von 2 Protonen und entspricht den Wasserstoffatomen an Position 2. Die einzelnen Signale der vier Doppelbindungsprotonen sind aufgespalten und liegen am weitesten Tieffeld verschoben zwischen 5,3 und 6,3 ppm. Eine genaue Zuordnung der einzelnen Doppelbindungsprotonen im ¹H-NMR-Spektrum kann nicht getroffen werden.

Um eine Zuordnung der einzelnen Doppelbindungprotonen vornehmen zu können, muss das H,H-COSY zur Hilfe genommen werden. Die hier in Abbildung 3-31 ersichtliche Kopplung zwischen zwei olefinischen Protonen bei δ = 5,31 ppm und 5,63 ppm und den vicinalen Methylgruppen bei 2,07 bis 2,18 ppm erlaubt die Zuordnung von H-7 und H-10 zu den beiden Hochfeld verschobenen olefinischen Protonen. H-8 und H-9 lassen sich daher den Signalen bei δ = 5,93 ppm und 6,29 ppm zuordnen.



Abbildung 3-31: H,H-COSY von (7E,9Z)-Octadeca-7,9-diensäure

Auf Grund der chemischen Verschiebung konnten im ¹H-NMR-Spektrum die einzelnen Signale chemisch gleichen Atomgruppen zugeordnet werden. Im H,H-COSY gelang auf Grund der unterschiedlichen Kopplung die Unterscheidung zwischen den inneren und äußeren olefinischen Protonen. Um hier eine differenziertere Aussage treffen zu können, müssen die Kopplungskonstanten der einzelnen Signale im ¹H-NMR betrachtet werden.

Die Aufspaltung der Doppelbindungsprotonen ist in Abbildung 3-32 dargestellt. Die beiden äußeren Hochfeld verschobenen Protonen H-7 und H-10 spalten jeweils auf in ein Dublett vom Triplett. Das Signal bei 5,31 ppm hat für das Dublett eine Kopplungskonstante von ${}^{3}J_{(10,9)} = 10,9$ Hz und für das Triplett von ${}^{3}J_{(10,11)} = 7,6$ Hz. Die Kopplungskonstante des Dubletts weißt auf eine *Z*-konfigurierte Doppelbindung hin, es muss sich hierbei also um H-10 handeln. Eine Kopplungskonstante zwischen 10 Hz und 12 Hz ist charakteristisch für *Z*-konfigurierte Doppelbindungen. Diese Aussage wird bestärkt durch die Kopplungskonstanten des Signals bei 5,63 ppm. Hier konnte für das Dublett ein Wert von ${}^{3}J_{(7,6)} = 15,1$ Hz und für das Triplett von ${}^{3}J_{(7,6)} = 7,2$ Hz gemessen werden. Die Kopplungskonstante von 15,1 Hz für das Dublett weißt auf eine *E*-konfigurierte Doppelbindung hin. Somit muss es sich bei dem Signal bei 5,63 ppm um H-7 handeln. Charakteristische Kopplungskonstante für *E*-Doppelbindungen liegen zwischen 15 Hz und 18 Hz.

Die beiden Signale bei 6,29 ppm und 5,93 ppm, bei denen es sich, wie im H,H-COSY gezeigt werden konnte, um H-8 und H-9 handelt, spalten auf in ein Dublett vom Dublett. Die Kopplungskonstanten des Signals bei 5,93 ppm konnten für beide Dubletts mit 10,8 Hz bestimmt werden. Hier lässt sich die Kopplung der Z-konfigurierten Doppelbindung von H-10 mit ${}^{3}J_{(10,9)} = 10,9$ Hz wiederfinden. Es muss sich bei diesem Signal also um H-9 handeln. Bei dem Dublett vom Dublett bei 6,29 ppm muss es sich also um H-8 handeln. Das Signal spaltet auf in zwei vicinale Kopplungen, zu H-7 mit ${}^{3}J_{(7,8)} = 15,1$ Hz und H-9 mit ${}^{3}J_{(8,9)} = 11,0$ Hz, und eine long range Kopplung zu H-10 mit ${}^{4}J = 1,2$ Hz.



Abbildung 3-32: Olefinische Protonen im ¹H-NMR-Spektrum von (7*E*,9*Z*)-Octadeca-7,9-diensäure

Die oben erwähnte Zuordnung der olefinischen Protonen und deren damit verbundene Bestimmung der Konfiguration ist nur bei EZ- und ZE-konfigurierten konjugierten Linolsäureisomeren möglich. Nur hier kann durch die unterschiedliche chemische Umgebung eine Aufspaltung der Doppelbindungsprotonen beobachtet werden. Bei EE- oder ZZ-konfigurierten Isomeren sind im NMR-Spektrum auf Grund der chemischen Gleichheit der beiden äußeren und beiden inneren Protonen nur zwei Signale zu erkennen (Abbildung 3-33). Es wird also je ein Signal für die inneren und die äußeren Doppelbindungsprotonen erhalten. Die Zuordnung der Protonenpaare erfolgt auch hier wie oben beschrieben durch Auswertung der zweidimensionalen Spektren. Eine Bestimmung der Konfiguration mittels der Kopplungskonstanten ist hier allerdings nicht möglich.



(ppm) **Abbildung 3-33:** Olefinische Protonen im ¹H-NMR-Spektrum von (10Z,12Z)-Octadeca-10,12-

3.3.2 IR-Spektren

diensäure

Wie bereits beschrieben, lässt sich die Doppelbindungskonfiguration bei EE- und ZZ-Isomeren nicht an Hand der NMR-Daten verifizieren. Unterschiede der beiden Isomere lassen sich allerdings im IR-Spektrum erkennen. Daher wurden Untersuchungen mittels GC-FTIR durchgeführt. Allen Isomeren gemein ist die typische Absorption unterhalb von cm⁻¹ 3000 der aliphatischen C-H-Valenzschwingungen. Charakteristisch ist auch die Carbonylbande bei 1700 cm⁻¹. Unterschiede der einzelnen Konfigurationsisomere lassen sich allerdings im Fingerprintbereich unterhalb von 1500 cm⁻¹ feststellen. In Abbildung 3-33 sind die IR-Spektren der verschiedenen Konfigurationsisomerer abgebildet. einzelnen cm⁻¹ von 1000 lässt sich für *EE*-konfigurierte, Unterhalb konjugierte Linolsäureisomere eine deutliche Absorption der C-H-Deformationsschwingung erkennen. Wohingegen EZ-, bzw. ZE-konfigurierte Isomere unterhalb von 1000 cm⁻¹ zwei kleinere Absorptionsbanden zeigen. Bei ZZ-konfigurierten Isomeren ist in diesem Bereich keine Absorption zu beobachten⁸⁵.



Abbildung 3-34: IR-Spektren von verschiedenen CLA-Isomeren

4 Triacylglyceride

4.1 Syntheseplanung

Verschiedene Möglichkeiten zur Synthese von regioselektiv strukturierten Triacylglyceriden (selektiv mit verschiedenen Fettsäuen verestertes Glycerin) sind in der Vergangenheit in der Literatur beschrieben worden. Mit Hilfe von Lipasen lassen sich Triacylglyceride mit drei gleichen Fettsäuren in das entsprechende 2-Acylglycerid aufspalten. Durch anschließende Veresterung der nun freien Positionen 1 und 3 kann ein strukturiertes Triacylglycerid erhalten werden. Durch eine Lipase aus *Rhizomucor mierhei* konnte zum Beispiel 2-Palmitoyl-*sn*-glycerol in einer Ausbeute von 88 % und einer Reinheit von > 95 % nach Umkristallisation isoliert werden. Eine folgende Veresterung der Positionen 1 und 3 lieferte in 72 % Ausbeute 1,3-Oleyl-2-palmitoylglycerin^{86,87}.

Verschiedene nicht enzymatische Synthesewege zur Darstellung von strukturierten Triacylglyceriden mit der gleichen Fettsäure an den Positionen zwei und drei sind in den letzten Jahren veröffentlicht worden. Glycidol **(165)** ist hierfür eine mögliche Ausgangssubstanz⁸⁸. Katalysiert mit Tetraethylammoniumiodit wurde Glycidol mit einer Fettsäure in einer S_N2-Reaktion in 98 % Ausbeute zu dem entsprechenden 1-Acylglycerid **(166)** umgesetzt (Abbildung 4-1).



Abbildung 4-1

Verschiedene Allylether können ebenfalls als Ausgangssubstanz für strukturierte Triacylglyceride dienen (Abbildung 4-2). Vilchèze⁸⁹ benutze als Ausgangssubstanz unter anderem 1-(4'-Methoxyphenyloxy)-prop-2-en (166), welches nach Umsetzung mit AD-mix- α das vicinale Diol (167) lieferte. Nach Veresterung der freien Hydroxygruppen konnte der Arylrest mit Cer⁴⁺ abgespalten und das Endprodukt (168) in einer Ausbeute von 78 % über alle Stufen isoliert werden.



Abbildung 4-2

Ausgehend von Serin (169) konnte Lok⁹⁰ 2,3-Isopropyliden-*sn*-glycerol (173) synthetisieren (Abbildung 4-3). In einer Diazotierungsreaktion mit anschließender wässriger Hydrolyse wurde die Aminogruppe durch eine Hydroxyfunktion (170) substituiert. Anschließende Veresterung der Säurefunktion (171) und folgende Blockierung der Alkoholgruppen an Position zwei und drei mit Aceton (172) lieferte nach Reduktion des Esters mit Lithiumaluminiumhydrid das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 45 %.



Abbildung 4-3

Ebenfalls aus einem leicht zugänglichen Ausgangsmaterial konnte Eibl 2,3-Isopropyliden-*sn*-glycerol darstellen⁹¹. D-Mannitol wurde in Gegenwart von Zinkchlorid und Aceton in das 1,2,5,6-Isopropyliden-D-mannitol überführt. Eine Spaltung zwischen dem dritten und vierten Kohlenstoffatom zum entsprechenden Aldehyd wurde mit Natriummetaperiodat erreicht. Abschließende Reduktion zum Alkohol lieferte das gewünschte Produkt in 45 % Ausbeute über alle drei Stufen. Auf ähnliche Weise konnte Kodali⁹² aus L-Arabinose das 2,3-Isopropyliden-*sn*-glycerol synthetisieren.

Für die Synthese von strukturierten Triacylglyceriden mit einer unterschiedlichen Fettsäure an Position 2 eignet sich die Blockierung der Hydroxygruppen an Position 1 und 3 mit Benzaldehyd^{93,94,95} (Abbildung 4-4). Katalysiert mit *p*-Toluolsulfonsäure in Toluol wird Glycerin **(174)** zu 1,3-Benzyliden-*sn*-glycerol **(175)** umgesetzt. Hierbei entstehendes Reaktionswasser wird azeotrop abdestilliert.





Auf Grund dieser bekannten Synthesewege wurde ausgehend von Glycerin ein Schema für die vier verschiedenen Triacylglyceride ausgearbeitet. Als Fettsäuren wurde Stearinsäure und (10*E*,12*E*)-Octadeca-10,12-diensäure eingesetzt.

Für die Synthese von strukturierten Triacylglyceriden mit CLA an Position 2 und 3 (176) wurde Aceton zur Blockierung der entsprechenden Hydroxygruppen eingesetzt (175) (Abbildung 4-5). Nach Veresterung der freien Hydroxygruppe an Position 1 mit Stearinsäure und anschließender Deblockierung der Positionen 2 und 3 wurde mit CLA verestert.



Für die Synthese von Triacylglyceriden mit CLA an Position 1 und 3 (178) wurde für die Blockierung der Hydroxygruppen Benzaldehyd (177) gewählt (Abbildung 4-6). Eine Veresterung der freien Hydroxygruppe an Position 2 mit Stearinsäure und anschließende Deblockierung liefert das entsprechende 2-Acylglycerid. Dieses wird in einem letzten Schritt an Position 1 und 3 mit CLA verestert, um das gewünschte Zielmolekül zu erhalten.



Abbildung 4-6

4.2 Synthesen

4.2.1 1-Octadecanoyl-2,3-bis-[(10*E*,12*E*)-octadeca-10,12-dienoyl]*sn*-glycerol

Für die in Abbildung 4-7 beschriebene Synthese von 1-Octadecanoyl-2,3-bis-[(10*E*,12*E*)-octadeca-10,12-dienoyl]-*sn*-glycerol wurde in einem ersten Schritt Glycerin (179) unter saurer Katalyse mit Aceton umgesetzt. Zu 76 % konnte das an Position 2 und 3 blockierte 2,3-Isopropyliden-*sn*-glycerol (180) isoliert werden. Die folgende Veresterung mit Stearinsäure an Position 1 lieferte (181) in 60 % Ausbeute. Eine Deblockierung selektiv zu 1-Octadecanoyl-*sn*-glycerol (182) konnte mit Borsäure in Trimethylborat in einer Ausbeute von 77 % erreicht werden. Abschließend wurden die beiden freien Hydroxygruppen unter Einsatz von DCC in Gegenwart von DMAP mit CLA verestert, und das strukturierte Triacylglycerid (183) konnte in einer Ausbeute von 50 % isoliert werden.



Abbildung 4-7: Synthese von 1-Octadecanoyl-2,3-bis-[(10*E*,12*E*)-octadeca-10,12-dienoyl]-*sn*-glycerol

4.2.2 2-Octadecanoyl-1,3-bis-[(10*E*,12*E*)-octadeca-10,12-dienoyl]*sn*-glycerol

Die Synthese von 2-Octadecanoyl-1,3-bis-[(10*E*,12*E*)-octadeca-10,12-dienoyl]-*sn*glycerol **(188)** (Abbildung 4-8) geht ebenfalls von Glycerin **(184)** als Edukt aus. Eine Umsetzung mit Benzaldehyd lieferte das an Position 1 und 3 blockierte 1,3-Benzyliden-*sn*-glycerol **(185)** neben dem entsprechenden 1,2-Isomer. Durch Umkristallisation aus einer Mischung aus Toluol und Petrolether konnte das reine 1,3-Isomer in einer Ausbeute von 27 % isoliert werden. Veresterung an Position 2 mit Stearinsäure **(186)**, katalysiert mit DMAP und DCC, und anschließende Deblockierung der Positionen 1 und 3 mit Borsäure in Trimethylborat lieferte 2-Octadecanoyl-*sn*-glycerol **(187)** in einer Ausbeute von etwa 30 % über beide Stufen. Als letzte Stufe folgte eine Veresterung der freien Hydroxygruppen mit CLA. Hierfür wurde 2-Octadecanoyl-*sn*-glycerol mit (10*E*,12*E*)-Octadeca-10,12-diensäure, DCC und DMAP in Dichlormethan über Nacht gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte das Produkt in einer Ausbeute von 30 % isoliert werden.



Abbildung 4-8: Synthese von 2-Octadecanoyl-1,3-bis-[(10*E*,12*E*)-octadeca-10,12-dienoyl]-sn-glycerol

5 Furanfettsäuren

5.1 Syntheseplanung

Lie Ken Jie et al.⁹⁶ beschrieb bereits 1978 ein Syntheseschema für die Darstellung von Furanfettsäuren. Ein Alkadiinsäuremethylester wurde mit Quecksilberacetat in THF zu der Diketoverbindung umgesetzt. Durch Zugabe von p-Toluolsulfonsäure in Benzol erfolgte Ringschluß zum Furansäuremethylester, der nach Hydrolyse in einer Ausbeute von 4 % 5-Dodecyl-2-(1-carboxy)methylfuran lieferte. Für die Synthese von 5-Undecyl-2-(2-carboxy)ethylfuran konnte ausgehend von 2-Undecylfuran an Position 5 eine Aldehydfunktion einfügt werden. Anschließende Wittigreaktion mit Malonsäure führte 5-Undecanyl-2-(2-carboxy)-1-ethenylfuran, zur die nach Hydrierung der allylischen Doppelbindung in 30 % Ausbeute das gewünschte Produkt lieferte. Ausgehend von Linolsäuremethylester gelang Lie Ken Jie die Synthese von 5-Hexyl-2-(7-carbmethoxy)heptylfuran⁹⁷. Das Edukt wurde mit lieferte Chlorperbenzoesäure umgesetzt und 9,10,12,13-Diepoxystearinsäuremethylester. Der anschließende Ringschluß wurde in DMSO mit lodpropan und Natriumiodid durchgeführt und lieferte in einer Ausbeute von 24 % eine Mischung aus 5-Hexyl-2-(7-carbmethoxy)heptylfuran und 5-Pentyl-2-(8carbmethoxy)octylfuran. Ebenfalls aus Linolsäuremethylester konnte Abbot⁹⁸ durch Umsetzung mit p-Toluosulfonsäure eine Mischung aus konjugierten und nicht Isomerisierungsprodukten, konjugierten 1,5-Epoxyestern, ungesättigten Hydroxyestern und 1,4 Epoxyestern (Furanfettsäureestern) erhalten. Eine selektivere Synthese von Furanfettsäuren wurde ausgehend von Ricinolsäure beschrieben⁹⁸. Die Hydroxygruppe an Position 12 wurde zunächst zum Keton oxidiert und Ketosäure zur 9,12-Dioxooctadec-10-ensäure anschließend die umgesetzt. Reduktion der Doppelbindung zur Einfachbindung und anschließende Reduktion der Diketofunktion an Position 9 und 12 mittels Natriumborhydrid lieferte 9,12-Dihydroxyoctadecansäure, die durch Erhitzen in methanolischer Schwefelsäure zur gewünschten Furanfettsäure in 78 % Ausbeute führte.

Elix⁹⁹ führte ausgehend von Furan-2-carbonsäurechlorid **(190)** in einer Grignard-Reaktion eine Kettenverlängerung mit Hexylmagnesiumbromid **(189)** durch und konnte nach anschließende Abspaltung der Hydroxygruppe 2-Hexylfuran **(191)** isolieren. Durch Umsetzung mit Octandisäureanhydrid und Reduktion der

Ketofunktion durch die Huang-Minlon Methode wurde 5-Hexyl-2-(7carboxy)heptylfuran (192) in 10 % Ausbeute isoliert.



Abbot¹⁰⁰ 30 % konnte bei der Synthese von 5-Hexyl-2-(7-Ausbeute carbmethoxy)heptylfuran isolieren. Die Doppelbindung eines Eninsäuremethylesters der Kettenlänge C18 wurde in einem ersten Schritt durch Epoxidierung mit Chlorperbenzoesäure in das Epoxid überführt. Der erforderliche Ringschluß für die Darstellung der Furanfettsäure wurde durch Erhitzen des Epoxyoctadecinsäuremethylesters in Methanol mit Quecksilbersulfat erreicht. Lie Ken Jie⁹⁶ beschrieb einen Syntheseweg auf dem verschiedene Furanfettsäuren zugänglich sind. Furan wurde durch Umsetzung mit Butyllithium deprotoniert und an Position 2 ein Bromalkan addiert. Erneute Deprotonierung an Position 5 und Addition eines Dibromalkans lieferte 5-Alkyl-2-furanalkanbromide. Substitution des Bromids durch Cyanid und anschließende alkalische Hydrolyse führte zu verschiedenen Furanfettsäuren.

Basierend auf diesen Ergebnissen wurde ein Syntheseschema ausgehend von Furan entwickelt. Nach Deprotonierung mit Butyllithium wird an Position zwei des Furans ein Bromalkan addiert und nach erneuter Deprotonierung an Position fünf mit einem blockierten Bromalkanol gekuppelt. Deblockierung des Alkohols und anschließende Oxidation zur Carbonsäure liefert die gewünschte Furanfettsäure.

5.2 Synthesen

5.2.1 5-Octyl-2-(5-carboxy)pentylfuran

Für die Synthese von 5-Octyl-2-(5-carboxy)pentylfuran (201), dargestellt in Abbildung 5-2, wurde Furan (196) an Position eins mit 1-Bromoctan (197) und an Position fünf mit einem als THP-Ether blockierten 6-Bromhexanol (195) gekuppelt. Um das blockierte 1-Bromhexanol zu erhalten, wurde zunächst 1,6-Hexandiol (194) mit wässriger Bromwasserstoffsäure und Toluol zum einfach bromierten 6-Bromhexan-1-ol (195) umgesetzt.





So hatte sich nach 40 Stunden 6-Bromhexan-1-ol in der organischen Phase angereichert und konnte nach wässriger Aufarbeitung isoliert werden. Ohne weitere Reinigung wurde die freie Hydroxygruppe mit DHP und PPTS in Dichlormethan blockiert. Dieser Synthesebaustein konnte über beide Stufen in einer Ausbeute von 72 % isoliert werden. Für den zweiten Synthesebaustein wurde Furan mit Butyllithium bei – 78 °C deprotoniert. Durch Zugabe von 1-Bromoctan wurde 2-Octylfuran (198) in einer Ausbeute von 65 % erhalten. Eine erneute Deprotonierung von 2-Octylfuran mit Buthyllithium an Position 5 und anschließende Addition von 6-(2'-Tetrahydropyranyloxy-)-1-bromhexan lieferte (7E,9E)-1-(2-Tetrahydropyranyloxy)-7,10-epoxyoctadeca-7,9,-dien (199)⁹⁶. Deblockierung mit p-Toluolsulfonsäure führte zum freien Alkohol (200). Mittels Kugelrohrdestillation wurden noch enthaltenes Edukt und Nebenprodukte bei 110 °C im Ölpumpenvakuum destillativ entfernt. Bezogen auf 2-Octylfuran konnte eine Ausbeute von 50 % isoliert werden. Abschließend wurde der Alkohol mit PDC in DMF zur Säure oxidiert. Eine Reinigung des Produkts erfolgte durch Umkristallisation aus Petrolether, hierbei kam es zu Ausbeuteverlusten, weshalb nur 3 % der theoretischen Ausbeute an 5-Octyl-2-(5-carboxy)pentylfuran (201) isoliert werden konnten.

5.3 Charakterisierung

Die Charakterisierung der synthetisierten 5-Octyl-2-(5-carboxy)pentylfuran erfolgte mittels GC-MS und NMR-Spektroskopie. In Abbildung 5-3 ist das Massenspektrum von 5-Octyl-2-(5-carboxy)pentylfuran abgebildet. Die Molekülmasse m/z 294 ist in einer relativen Intensität von 0,3 bezogen auf den Basispeak im Spektrum enthalten. Das Ion bei m/z 193 wird durch α -Spaltung am Furanring in Richtung Caboxylende und m/z 207 durch β -Spaltung gebildet. Abspaltung von Wasser aus dem Molekülion bzw. von Kohlendioxid ist bei m/z 278 bzw. m/z 250 zu beobachten.



Abbildung 5-3: Massenspektrum von 5-Octyl-2-(5-carboxy)pentylfuran

Die Charakterisierung der Furanfettsäure mittels ¹H-NMR (Abbildung 5-4) erfolgt an Hand der typischen Signalverschiebungen und Aufspaltungen. Die endständige Methylgruppe spaltet in ein Triplett auf und weist mit 0,88 ppm die größte Hochfeldverschiebung auf. Ein Multiplett zwischen 1,21 und 1,35 ppm steht für die Protonen der Alkylkette. Protonen b in Abbildung 5-4 bilden ein Multiplett zwischen 1,48 und 1,58 ppm. Das Triplett bei 2,21 ppm ist auf die der Säurefunktion benachbarten Protonen zurückzuführen, wohingegen die Protonen benachbart zum Furanring ein Dublett vom Triplett bei 2,73 ppm bilden. Das Signal der Doppelbindungsprotonen am Ring ist mit 6,83 ppm am weitesten Tieffeld verschoben.



Abbildung 5-4: ¹H-NMR von 5-Octyl-2-(5-carboxy)pentylfuran

6 Diskussion

An die im Rahmen dieser Dissertation erarbeiteten Synthesen konjugierter Linolsäureisomerer wurden verschiedene Anforderungen gestellt. So sollte die Synthesestrategie in möglichst wenig Schritten Isomere in guter Stereoselektivität liefern. Zur Erreichung eines "scale ups" sollten die Ausbeuten möglichst hoch sein. Daher wurden verschiedene Synthesestrategien erarbeitet. Bei der Kettenverlängerung eine Cuprat-Kupplung ist das konjugierte über Doppelbindungssystem bereits in einer Ausgangsverbindung enthalten. Dadurch wird die Stereoselektivität der Zielverbindung von der Reinheit des Edukts bestimmt. In einer Kettenlänge von C6 bis C12 sind (2E,4E)-2,4-Alkadienale in Reinheiten von 85 % bis 97 % kommerziell erhältlich. Als Ausgangsmaterial eignen sich auch die entsprechenden Säuren, Alkohole oder Ester. So hat kommerziell erhältliche Sorbinsäure, (2E,4E)-2,4-Hexadiensäure, eine Reinheit von über 99 %. Ausgewählte CLA-Isomere können auf diesem Syntheseweg einfach dargestellt werden. Die Verfügbarkeit Ausgangsverbindungen schränkt allerdings die der Synthesemöglichkeit ein. Eine weitere Schwierigkeit, die bei diesem Syntheseweg auftrat, war die Trennung von Edukt und Produkt nach der Cuprat-Kupplung. Durch Polarität unterschiedlicher gleiche bei Kettenlänge ist eine säulenchromatographische Reinigung hier nur schwer möglich. Besser eignet sich Das gewünschte Produkt verbleibt hierbei im eine destillative Trennung. Destillationsrückstand, was eine anschließende säulenchromatographische Reinigung notwendig macht. (10E,12E)-Octadeca-10,12-dien-1-ol (97) konnte auf diesem Weg in einer Ausbeute von 40 % und (11E,13E)-Octadeca-11,13-dien-1-ol (107) in einer Ausbeute von 43 % isoliert werden. Die anschließende Oxidation mit Jones-Reagenz führte zu erheblichen Ausbeuteverlusten, da eine Spaltung der Zielverbindung zwischen den konjugierten Doppelbindungen zu beobachten war. Die dadurch notwendig gewordene Reinigung durch mehrmaliges Umkristallisieren führte ebenfalls zu Produktverlusten.

Der zweite Syntheseweg verläuft über ein Enin als Zwischenstufe. Eingesetzt werden für diese Synthese endständige Alkine oder Alkinole, die in vielen Kettenlängen kommerziell erhältlich sind. Bei nicht verfügbaren endständigen Alkinen oder Alkinolen kann eine mittelständige Dreifachbindung durch die Zipper-Reaktion zum Ende hin verschoben werden, so dass alle benötigten Edukte einfach zugänglich

sind. Hierbei wird die Darstellungsmöglichkeit der CLA nicht durch die Verfügbarkeit der Ausgangsverbindung limitiert, sondern durch die Selektivität der Hydrierung der im Zwischenprodukt vorhandenen Dreifachbindung (siehe Kapitel 3.2.2.1). Verunreinigungen durch nicht erwünschte Stereoisomere wurden bei diesem Syntheseweg während der Alkinkupplung gebildet. So konnte bei der Synthese von (10*Z*,12*Z*)-Octadeca-10,12-diensäure **(117)** eine Reinheit von 80 % bei einer Ausbeute von 27 % bis zum Alkohol erzielt werden. Die Oxidation mit Jones-Reagenz verlief in einer Ausbeute von 18 %.

Der dritte Syntheseweg, die Suzuki-Kupplung, verspricht die Synthese von allen möglichen Positions- und Stellungsisomeren. Die hierfür benötigten Vinylhalogenide sind aus endständigen Alkinen zugänglich. Zum Erreichen einer besonders guten stereochemischen Reinheit ist für Z-konfigurierte Vinylhalogenide die Umsetzung eines 2-((1E)-1-Alkenyl)-1,3,2-benzodioxaborols mit Brom am geeignetsten. Bei dieser Umsetzung kam es nur zu Stellungsisomeren, wenn die Temperatur nicht genau eingehalten wurde. Für die Synthese E-konfigurierter Vinylhalogenide empfiehlt sich die Umsetzung von (1*E*)-1-Alkylboronsäuren mit lod. Eine Gewinnung der Alkylboronsäure gelang umso besser, je größer die Kettenlänge des Edukts war. Moleküle kleiner als C6 konnten nicht umgesetzt werden. Auf diesem Weg wurden folgende Isomere dargestellt: (7E,9Z)- (125) (12 % Ausbeute, Isomerenreinheit 98 %), (11*E*,13*Z*)- (134) (11 % Ausbeute, Isomerenreinheit 96,5 %), (10*E*,12*E*)- (143) (6 % Ausbeute, Isomerenreinheit 92 %) und (11Z,13E)-Octadecadienol (153) (28,5 % Ausbeute, Isomerenreinheit 85 %). Für die Oxidation der Alkoholfunktion zur Carbonsäure wurden, wie in Kapitel 3.2.1.1 beschrieben, verschiedene Synthesestrategien verfolgt. Zum einen wurde mit Jones-Reagenz der Alkohol zur Säure oxidiert. Die hierbei auftretenden Nachteile sollten durch die schonendere Oxidationsmethode mit PDC in DMF beseitigt werden. Die so erzielten Ausbeuten von bis zu 45 % waren zwar deutlich höher als bei der Oxidation mit Jones-Reagenz, aber auch hier kam es teilweise zu der Bildung von Spaltungsprodukten. Erst durch die Oxidation über zwei Stufen, erst zum Aldehyd und anschließend mit Natriumchlorit zur Säure konnten Ausbeuten von 40 % bis 80 % erzielt werden.

Da die Oxidation des Alkohols teilweise zu Produktspaltungen zwischen den konjugierten Doppelbindungen geführt hatte, erschien es sinnvoll, die Säurefunktion vor dem Aufbau des konjugierten Doppelbindungssystems einzuführen. Hierfür wurde versucht, eine ω-Alkinylcarbonsäure im Verlauf einer Suzuki-Kupplung in das

entsprechende CLA-Isomer zu überführen. Allerdings konnte keine Umsetzung der Edukte beobachtet werden. Auch die Blockierung der Säurefunktion als Methylester lieferte keine Kupplungsprodukte.

Bei der Herstellung des ¹³C markierten CLA-Isomers traten die gleichen Schwierigkeiten auf wie bei der Synthese der (10*Z*,12*Z*)-Octadeca-10,12-diensäure **(164)** über eine Enin Zwischenstufe. Bei der Einführung des ¹³C markierten Kohlenstoffatoms wurde bewusst auf eine Grignard-Reaktion mit ¹³CO₂ verzichtet und statt dessen mit K¹³CN gearbeitet, da Probleme bei der Reaktion mit einem Gas und dessen Trocknung erwartet wurden.

Die Synthese der Furanfettsäure **(201)** verlief ohne nennenswerte Schwierigkeiten. Der Alkohol konnte in einer Ausbeute von 33 % isoliert werden. Die anschließende Oxidation mit PDC zur Säure führte wegen mehrerer Umkristallisationsschritte jedoch zu Ausbeuteverlusten.

Bei der Synthese der strukturierten Triacylglyceride gelang die Blockierung der Hydroxygruppen an den Positionen 1 und 2 problemlos. Die Blockierung der Positionen 1 und 3 lieferte eine Mischung mit dem 1,2-Isomer. Die enthaltene Verunreinigung konnte jedoch ohne Probleme durch Umkristallisation bei Raumtemperatur abgetrennt werden (siehe Kapitel 4.2.2). Durch den niedrigen Preis der Edukte konnte die geringe Ausbeute in Kauf genommen werden. Die notwendige Deblockierung nach der Veresterung der freien Hydroxygruppe wurde auf verschiedenen Wegen versucht. Eine Umsetzung mit p-Toluolsulfonsäure in Ethylenglykol lieferte Octadecansäure-3-hydroxypropylester. Deblockierung mit Mineralsäuren oder mit Essigsäure führt zu einer unerwünschten Isomerisierung, auch mit Lewissäuren wie Bortrifluorid oder Bortrichlorid konnte keine Deblockierung beobachtet werden. Erst die Reaktion mit Borsäure in Trimethylborat lieferte das isomerenreine deblockierte Produkt. Durch die Bildung eines Borsäureesters als Zwischenstufe, der durch wässrige Hydrolyse einfach wieder gespalten werden kann, wird eine Acyl Migration verhindert. Auf diesem Weg konnten 2-Octadecanoyl-1,3bis-[(10*E*,12*E*)-octadeca-10,12-dienoyl]-*sn*-glycerol und 1-Octadecanoyl-2,3-bis-[(10E,12E)-octadeca-10,12-dienoyl]-sn-glycerol in Ausbeuten von 18 % bzw. 3 % isoliert werden.
7 Zusammenfassung (deutsch)

Im Rahmen dieser Arbeit konnten verschiedene als bioaktiv postulierte Verbindungen synthetisiert werden. Das erste Kapitel der Arbeit beschäftigt sich mit den Synthesen von konjugierten Linolsäureisomeren (CLA). Diese Verbindungsklasse umfasst Stellungsund Positionsisomere der Linolsäure mit konjugiertem Doppelbindungssystem. CLA sind natürlicherweise in Milch, Milcherzeugnissen, sowie in Fleisch und Fleischerzeugnissen von Wiederkäuern zu finden. Hauptisomer ist 9Z,11E-Octadecadiensäure. Aus ernährungsphysiologischer Sicht besteht besonderes Interesse an CLA, da in Tierversuchen gezeigt werden konnte, dass sie antiartherogene¹⁰¹, antidiabetische¹⁰² wachstumsfördernde. und auch antikanzerogene¹⁰³ Eigenschaften besitzen. Bei den in der Literatur bereits beschriebene Synthesen von Einzelisomeren handelt es sich meistens um im ersten Schritt ungerichtete Isomerisierungsreaktionen denen eine aufwendige Reinigung folgt. Zur Durchführung von Biotests (Fütterungsversuchen) reichen jedoch die Reinheiten der auf diesem Wege gewinnbaren Substanzen und die erreichten Mengen nicht aus. Daher eignen sich die vorgestellten Synthesen für diese Fragestellung nicht. Aus diesem Grund sollten die Isomere selektiv auf chemischem werden. Die im nächsten Abschnitt Weq synthetisiert beschriebenen literaturbekannten Synthesestrategien für Verbindungen mit einem konjugierten Doppelbindungssystem bilden die Grundlage für die eigenen Synthesestrategien. Des weiteren wird auf verschiedene Fragestellungen, wie die selektive Hydrierung von Dreifachbindungen, die Synthese von Vinylhalogeniden und die Oxidation von Alkoholfunktionen näher eingegangen. Unter Berücksichtigung dieser Kenntnisse werden verschiedene Synthesewege erarbeitet und vorgestellt. Hierbei handelt es sich zum einen um eine Methode, die von einer Ausgangsverbindung mit bereits existierendem Diensystem ausgeht. Diese erste Methode liefert für EE-konfigurierte Isomere gute stereoselektive Reinheiten bei guten Ausbeuten. Ein zweiter entwickelter Syntheseweg verläuft über ein Enin als Zwischenstufe. Hierbei konnten ebenfalls gute Ausbeuten erzielt werden, allerdings liegt die Stereoselektivität bei der Alkinkupplung mit 80 % deutlich unter der gewünschten Reinheit. Auf diesem ¹³C ein markiertes Syntheseweg wurde auch Isomer hergestellt. Eine Synthesestrategie, durch die alle vier verschiedenen Stereoisomere zugänglich sind, ist die Suzuki-Kupplung. Die auf diesem Weg dargestellten Isomere liefern bei guter

63

	Ausbeute Alkohol	Isomerenreinheit	Methode
10 <i>E</i> ,12 <i>E</i>	40 %	93 %	1
11 <i>E</i> ,13 <i>E</i>	43 %	98 %	1
10 <i>Z</i> ,12 <i>Z</i>	26 %	80 %	2
11 <i>Z</i> ,13 <i>Z</i>	23 %	70 %	2
7 <i>E</i> ,9 <i>Z</i>	12 %	98 %	3
11 <i>E</i> ,13 <i>Z</i>	11 %	97 %	3
10 <i>E</i> ,12 <i>E</i>	6 %	92 %	3
11 <i>Z</i> ,13 <i>E</i>	29 %	85 %	3

Ausbeute hohe stereochemische Reinheit. In Tabelle 1 sind alle hergestellten Isomere mit den entsprechenden Ausbeuten und Reinheiten aufgelistet.

Tabelle 1

Abgeschlossen wird dieses Kapitel durch die Beschreibung der Charakteristiken von NMR- und IR-Spektren der hergestellten Verbindungen.

Kommerziell erhältliche CLA-Präparate enthalten diese nicht als freie Säuren, sondern liegen verestert an Glycerin als Triacylglycerid vor. Die Position der CLA im Molekül ist hierbei nicht definiert. Während des Stoffwechsel im Organismus spielt die Position der CLA im Molekül eine entscheidende Rolle. Im folgende Kapitel wird näher auf verschieden regioselektiv strukturierte Triacylglyceride eingegangen. Auch hier wird der Abschnitt mit einer kurzen Einführung eingeleitet, gefolgt von einer Beschreibung bereits bekannter Synthesen. Die folgende Syntheseplanung von 1,2und 1,3- Isomeren, hier 1-Octadecanoyl-2,3-bis-[(10*E*,12*E*)-octadeca-10,12-dienoyl]-*sn*-glycerol und 2-Octadecanoyl-1,3-bis-[(10*E*,12*E*)-octadeca-10,12-dienoyl]-*sn*-glycerol wird beschrieben.

Im letzten Kapitel wird näher auf die Synthese von Furanfettsäuren eingegangen. Diese Verbindungsgruppe gehört zu den Oxidationsprodukten der konjugierten Linolsäureisomeren. Die bereits literaturbeschriebenen Synthesemöglichkeiten dienen als Grundlage für die eigene Synthese von 5-Octyl-2-(5-carboxy)pentylfuran. Die hergestellte Furanfettsäure wird abschließend massenspektroskopisch und mittels NMR charakterisiert. Die Arbeit wird von einem Diskussionsteil abgeschlossen.

64

8 English Summary

This thesis presents a number of syntheses of substances, which are postulated to be bioactive. Chapter one deals with the syntheses of conjugated linoleic acids (CLA). CLA are positional and geometrical isomers of octadecadienoic acid showing conjugated double bonds. They are predominantly found in milk and meat of ruminants with 9Z,11E-CLA as the main isomer. Since their discovery, CLA have become the increasing subject of interest due to their potential benefits to human health. In various animal experiments over the last decades, CLA showed anticarcinogenic, antiatherogenic, and antidiabetogenic properties and proved to be a modulator for body composition etc. In the last years, several syntheses of pure isomers have been reported. All these approaches yielded single isomers upon purification of mixtures of either two or more isomers. Purification either by crystallisation or chemoenzymatic methods always resulted in laborious multistep procedures causing significant loss of material. Therefor directed chemical syntheses are necessary for the preparation of the desired substances. As described in the literature there are many different possibilities of synthesising conjugated double bond systems. Upon these stereoselective approaches syntheses of conjugated linoleic acids are described in the next chapter. In addition different procedures for the hydrogenation of triple bonds, the syntheses of vinylhalides, and the oxidation of alcohols are described. In the following chapter new and easy stereoselective methods for the syntheses of conjugated linoleic acids are reported using an educt with a conjugated double bond system, via an enyne-substructure, and the Suzukicross-coupling. Using an educt with a conjugated double bond system provided good yields with high stereochemical purities for *EE*-configurated isomeres. The approach via an enyne-substructure also provided good yields, but the stereochemical purity of about 80 % was not up to the standard. A ¹³C labelled isomer was also synthesised with this approach. Another approach employed the Suzuki-cross-coupling. This sequence required the fewest steps, and gave the highest yields with the availability of all four different stereochemical isomeres. Table 2 lists all produced isomeres with purities and yields.

This first chapter ends with the characterisation of the synthesised products by NMRand IR-spectra.

	Yield	stereochemical	Method
	Alcohol	Purity	
10 <i>E</i> ,12 <i>E</i>	40 %	93 %	1
11 <i>E</i> ,13 <i>E</i>	43 %	98 %	1
10 <i>Z</i> ,12 <i>Z</i>	26 %	80 %	2
11 <i>Z</i> ,13 <i>Z</i>	23 %	70 %	2
7 <i>E</i> ,9 <i>Z</i>	12 %	98 %	3
11 <i>E</i> ,13 <i>Z</i>	11 %	97 %	3
10 <i>E</i> ,12 <i>E</i>	6 %	92 %	3
11 <i>Z</i> ,13 <i>E</i>	29 %	85 %	3

Table 2

Commercially available products which contain CLA, consist of the triacylglycerides and not of the free acids.

The position of CLA within the molecule is not determined. Since this position is fundamental in the metabolism, the next chapter deals with the syntheses of structured triacylglycerides. Firstly different approaches described in the literature are introduced, upon which knowledge the syntheses of 1-octadecanoyl-2,3-bis-[(10E, 12E)-octadeca-10,12-dienoyl]-*sn*-glycerol and 2-octadecanoyl-1,3-bis-[(10E, 12E)-octadeca-10,12-dienoyl]-*sn*-glycerol starting from glycerol are described.

The last chapter presents the syntheses of furanoic acids, a class of compounds which is part of the oxidation products of conjugated linoleic acid. Several approaches for obtaining this substance are described in the literature. Based on this knowledge the synthesis of 5-octyl-2-(5-carboxy)pentylfuran is described and carried out. The characterisation of the produced compound is achieved with mass spectrometry and NMR.

The work is concluded with a discussion of the accomplished syntheses.

9 Experimenteller Teil

9.1 Allgemeines

Reagenzien und Lösungsmittel:

Synthesen von bzw. mit Sauerstoff und/oder Feuchtigkeits empfindlichen Substanzen wurden in ausgeheizten Apparaturen unter Schutzgasatmosphäre (Argon) durchgeführt. Diethylether wurde über Kaliumhydroxid vorgetrocknet, anschließend über Natriumdraht unter Rückfluss erhitzt, destilliert und über Molsieb gelagert. Dichlormethan wurde über Calciumhydrid getrocknet, destilliert und über Molsieb gelagert. Eingesetztes Diaminopropan wurde über Bariumoxid unter Rückfluss erhitzt, destilliert und ebenfalls über Molsieb gelagert. Wasserfreies Tetrahydrofuran, Pyridin und Toluol wurden kommerziell bei Fluka bezogen. Alle anderen Chemikalien wurden entweder über Acros, Aldrich, Fluka, Lancaster oder Merck bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt. Eine Ausnahme bildeten α , β -ungesättigte Aldehyde, welche direkt vor der Umsetzung frisch destilliert wurden. Jones-Reagenz wurde wie folgt hergestellt: 26,72 g Chromtrioxid gelöst in 23 ml konzentrierter Schwefelsäure und mit Wasser auf 100 ml aufgefüllt.

NMR-Spektroskopie:

NMR-Spektren wurden mit den Geräten AMX 400 (400 MHz für Protonen- und 101 MHz für ¹³C- Spektren) und DRX 500 (500 MHz für Protonen-Spektren) der Firma Bruker aufgenommen. Kalibriert wurde entweder auf einen zugesetzten internen Standard, Tetramethylsilan (TMS, $\delta = 0$ ppm) oder auf das Lösungsmittel CDCl₃ (CHCl₃, $\delta = 7,26$ ppm). Als Abkürzungen für die Signal-Multiplizitäten wurden im experimentellen Teil verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett.

Gaschromatographie:

Gaschromatographische Trennungen wurden mit einem Gerät der Marke Carlo Erba GC6000 Vega Series 2 mit FID (Flammenionisationsdetektor) durchgeführt. Es wurde ein Split/Splitless Injektor verwendet und Wasserstoff als Trägergas sowie als Brenngas eingesetzt. Mit Hilfe folgender Kapillarsäulen wurden die Trennungen durchgeführt:

- 30 m Optima-5, ID 0,25 mm, FD 0,25 µm, Macherey und Nagel
- 30 m DB5, ID 0,25 mm, FD 0,25 µm, J&W Scientific

Gaschromatographie/FTIR:

Infrarotspektren wurden mit einem Vertex 70 der Firma Bruker in Verbindung mit einem Finnigan Trace GC Ultra Gaschromatographen der Firma Thermo Electron aufgenommen. Es wurde ein Split/Splitless Injektor verwendet und Wasserstoff als Trägergas eingesetzt. Die Trennung wurde mittels folgender Kapillarsäule durchgeführt:

- 100 m CP-Sil 88, ID 0,25 mm, FD 0,2 µm, Varian

Gaschromatographie/Massenspektrometrie:

Massenspektrometrische Untersuchungen wurden mit einem Quadrupolspektrometer MD 800 mit vorgeschaltetem Gaschromatographen GC8060 mit Split/Splitless-Injektor der Firma Fisons durchgeführt. Die Ionisation erfolgte mittels Ionenstoß bei 70 eV, Helium diente als Trägergas. Trennungen wurden mit folgenden Kapillarsäulen durchgeführt:

- 30 m DB5 MS, ID 0,25 mm, FD 0,25 $\mu m,$ J&W Scientific
- 60 m Optima-5 MS, ID 0,32 mm, FD 0,25 µm, Macherey und Nagel
- 60 m DB1 MS, ID 0,25 mm, FD 0,25 µm, J&W Scientific
- 60 m CPSil 8 Low Bleed/MS, ID 0,25 mm, FD 0,25 μm, Varian

Ionenintensitäten (m/z) unter 3 % wurden nur in Einzelfällen für die Molekülmasse angegeben.

Direkteinlaß FAB-Massenspektrometrie:

Massenspektrometrische Untersuchungen bei Direkteinlass wurden mit einem Sektorfeldmassenspektrometer VG 70 S der Firma VG Analytical gemessen. Als Matrix wurde Nitrobenzylalkohol eingesetzt, Ionisation erfolgte mittels Xenon bei 8 kV. Ionenintensitäten (m/z) wurden nach Abzug der Matrix nur oberhalb von 10 % und ab 200 m/z angegeben.

Dünnschichtchromatographie:

Für die dünnschichtchromatographischen Untersuchungen wurde als Laufmittel ein Lösungsmittelgemisch aus Petrolether 60/70:Ethylacetat eingesetzt. In Ausnahmefällen wurde Petrolether 30/50 oder Dichlormethan verwendet. Es wurden fertig beschichtete Aluminiumplatten der Firma Merck mit Kieselgel 60 F_{254} eingesetzt. Die Detektion erfolgte mittels Anisaldehyd (Anisaldehyd, Schwefelsäure, Essigsäure (je 2 Vol%) in Ethanol), Molybdatophosphorsäure (10 % in Ethanol) mit anschließender Wärmebehandlung oder in der Iodkammer.

Säulenchromatographie:

Die säulenchromatographischen Trennungen wurden an Kieselgel (Partikelgröße $32 - 63 \mu m$, Porengröße 60 Å) der Firma ICN durchgeführt. Das Fließmittel wurde so gewählt, dass der R_f-Wert der zu reinigenden Substanz zwischen 0,1 und 0,2 lag. Es wurde mit einem Überdruck von 0,2 – 0,5 bar gearbeitet. Die Fraktionierung erfolgte je nach zu trennender Menge in 5 bis 20 ml Fraktionen.

9.2 Synthese konjugierter Linolsäureisomerer

9.2.1 Kettenverlängerung durch Cuprat-Kupplung

(2*E*,4*E*)-Deca-2,4-dien-1-ol (88)

10 8 6 4 2 OH

2,08 g (2*E*,4*E*)-Deca-2,4-dien-1-al **(89)** (13,6 mmol) wurden im Wasserstrahlvakuum bei 155 °C mittels Kugelrohrdestillation frisch destilliert. Es konnten 1,64 g (10,8 mmol) des reinen Aldehyds gewonnen werden. Diese wurden sofort in 65 ml trockenem Dichlormethan gelöst und bei - 78 °C mit 21,6 ml (21,6 mmol) einer 1M-Lösung von DIBAIH in Dichlormethan innerhalb von 15 min. unter ständigem Rühren versetzt. Die Reaktionsmischung wurde bei – 78 °C weitere 4,5 h gerührt. Anschließend wurden 0,65 ml Methanol und 20 ml gesättigte KNaTartrat-Lösung zugegeben. Nach langsamen Erwärmen auf Raumtemperatur wurden weitere 40 Min. gerührt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Es konnten 1,65 g (etwa 10,7 mmol) des Rohprodukts isoliert werden, welche direkt zur nächsten Reaktion eingesetzt wurden.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 0,88 (t, 3H, J = 6,8 Hz, 10-H), 1,22-1,42 (m, 6H, 7-H bis 9-H), 2,03-2,11 (m, 2H, 6-H), 4,11 (d, 2H, J = 6,1 Hz, 1-H), 5,65-5,73 (m, 2H, 2-H und 5-H), 5,99-6,08 (m, 1H) / 6,15-6,24 (m, 1H) (3-H und 4-H)

¹³<u>C-NMR (101 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 14,1 (q, 10-C), 22,6 / 29,0 / 31,5 / 32,7 (t, 6-C bis 9-C), 63,0 (t, 1-C), 129,5 / 129,6 / 131,9 / 135,6 (d, 2-C bis 5-C)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 154 (M⁺, 10), 136 (8), 111 (3), 110 (9), 99 (4), 98 (10), 97 (12), 95 (8), 94 (3), 93 (7), 91 (8), 85 (3), 84 (42), 83 (74), 81 (24), 80 (16), 79 (46), 77 (20), 71 (7), 70 (32), 69 (32), 68 (19), 67 (59), 57 (19), 56 (26), 55 (80), 54 (24), 53 (18), 52 (4), 51 (7), 43 (28), 42 (14), 41 (100), 39 (34)

(2E,4E)-Deca-2,4-dienylacetat (91)

1,65 g (etwa 10,7 mmol) (2E,4E)-Deca-2,4-dien-1-ol (90) wurden in 60 ml trockenem Pyridin gelöst und mit einer katalytischen Menge (Spatelspitze) DMAP (Dimethylaminopyridin) versetzt. Zu dieser Lösung wurde unter Rühren 1 ml (11 mmol) Essigsäureanhydrid zugetropft und über Nacht gerührt. Am folgenden Morgen wurde auf 50 ml Eiswasser gegossen und die wässrige Phase dreimal mit Petrolether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit PE:EE 10:1 als Laufmittel gereinigt. Es konnten 1,79 g (9,1 mmol) des Produkts isoliert werden, dies entspricht einer Ausbeute von 67 % bezogen auf (2E,4E)-Deca-2,4-dien-1-al.

10-

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCI₃):</u> δ [ppm] = 0,79 (t, 3H, J = 6,8 Hz, 10-H), 1,14-1,34 (m, 6H, 7-H bis 9-H), 1,95-2,00 (m, 5H, 6-H und 2'-H), 4,47 (d, 2H, J = 6,6 Hz, 1-H), 5,53 (dt, 1H, J = 15,3 Hz / 6,6 Hz) / 5,65 (dt, 1H, J = 15,3 Hz / 7,1 Hz) / (2-h und 5-H), 5,88-5,98 (m, 1H) / 6,16 (dd, 1H, J = 15,3 Hz / 4,8 Hz) (3-H und 4-H)

<u>MS (EI, 70 eV)[m/z]</u>: 196 (M⁺, 6), 110 (4), 109 (3), 95 (3), 93 (5), 91 (3), 84 (4), 83 (5), 81 (6), 80 (16), 79 (26), 77 (9), 70 (3), 69 (4), 67 (15), 66 (8), 65 (4), 55 (10), 53 (4), 43 (100), 41 (20), 39 (9)

8-Brom-1-octanol (93)



9,4 g 1,8-Octandiol **(92)** (64,3 mmol) wurden in einem Flüssig-Flüssig-Extraktor für leichte Lösungsmittel mit 50 ml wässriger Bromwasserstoff-Lösung (48 %, 370 mmol) und Toluol umgesetzt. Das Zweiphasengemisch wurde im Reaktionsgefäß 40 h lang bei 80 °C gehalten. In einem 250 ml Rundkolben, über eine Brücke mit dem Reaktionsgefäß verbunden, wurde Toluol zum Sieden erhitzt und an einem Kühler in das Reaktionsgefäß kondensiert. Das hierdurch zirkulierende Toluol extrahierte 8-Brom-1-octanol aus der wässrigen Phase und überführte es in den Rundkolben. Das Produkt enthaltende Toluol aus dem Rundkolben wurde mit Wasser, zweimal mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit ges. Natriumchlorid-Lösung

gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es konnten 12,55 g (etwa 60 mmol) des Rohproduktes isoliert werden, welches direkt für die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCI₃):</u> δ [ppm] = 1,22-1,31 (m, 6H, 3-H bis 5-H), 1,32-1,40 (m, 2H, 6-H), 1,45-1,54 (m, 2H, 2-H), 1,74-1,83 (m, 2H, 7-H), 3,34 (t, 2H, J = 6,9 Hz, 8-H), 3,57 (t, 2H, J = 6,7 Hz, 1-H)

¹³<u>C-NMR (101 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 26,0 / 29,1 / 29,6 (t, 3-C bis 5-C), 28,5 (t, 6 C), 33,1 (t, 2-C), 33,2 (t, 7-C), 34,4 (t, 8-C), 63,4 (t, 1-C)

<u>MS (EI, 70 eV)[m/z]</u>: 164 (6), 162 (6), 150 (6), 148 (6), 137 (3), 135 (3), 109 (3), 107 (3), 95 (4), 93 (3), 83 (16), 82 (8), 81 (6), 79 (3), 70 (3), 69 (38), 68 (14), 67 (16), 57 (8), 56 (10), 55 (67), 54 (3), 53 (12), 51 (3), 44 (5), 43 (22), 42 (21), 41 (100), 39 (62)



Zu einer eiskalten Lösung aus 12,55 g ungereinigtem 8-Brom-1-octanol **(93)** (etwa 60 mmol) und 1,5 g PPTS (6 mmol) in 120 ml trockenem Dichlormethan wurden 6 ml (5,54 g, 66 mmol) 3,4-Dihydropyran, gelöst in 30 ml trockenem Dichlormethan, unter Eiskühlung hinzugetropft und über Nacht bei 4 °C gerührt. Am folgenden Morgen wurde die Reaktionslösung auf Eiswasser gegossen, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit PE:EE 10:1 als Laufmittel gereinigt. Es konnten 14,81 g (50,5 mmol) einer klaren Flüssigkeit erhalten werden. Dies entspricht einer Ausbeute von 79 % bezogen auf 1,8-Octandiol.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCI₃):</u> δ [ppm] = 1,29-1,48 (m, 8H, 3-H bis 6-H), 1,49-1,64 (m, 6H) / 1,67-1,76 (m, 1H) / 1,79-1,90 (m, 3H) (3'-H bis 5'H, 2-H und 7-H), 3,37-3,44 (m, 3H, 1-H_a und 8-H), 3,48-3,55 (m, 1H, 6'-H_a), 3,69-3,77 (m, 1H, 1-H_b), 3,84-3,91 (m, 1H, 6'-H_b), 4,56-4,60 (m, 1H, 2'-H)

¹³<u>C-NMR (101 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 19,7 / 25,6 / 29,7 / 30,9 / 32,9 (t, 3'-C bis 5'-C, 2-C und 7-C), 26,2 / 28,2 / 28,8 / 29,4 (t, 3-C bis 6-C), 34,1 (t, 8-C), 62,6 (t, 6'-C), 67,9 (t, 1-C), 99,1 (d, 2'-C)

<u>MS (EI, 70 eV)[m/z]</u>: 294 (M⁺, 2), 292 (M⁺, 3), 280 (4), 208 (3), 207 (7), 206 (6), 193 (4), 163 (3), 149 (6), 148 (4), 147 (4), 137 (3), 136 (4), 135 (4), 132 (4), 120 (3), 119 (3), 117 (3), 115 (5), 111 (5), 109 (4), 108 (4), 106 (5), 105 (3), 104 (4), 103 (4), 102 (3), 101 (9), 100 (4), 97 (3), 96 (5), 95 (3), 86 (9), 85 (100), 83 (14), 82 (6), 81 (5), 80 (4), 79 (3), 78 (5), 77 (7), 76 (6), 75 (4), 74 (5), 73 (10), 72 (10), 71 (6), 70 (6), 69 (31), 68 (11), 67 (15), 65 (4), 63 (3), 60 (3), 59 (5), 58 (7), 57 (34), 56 (60), 55 (91), 53 (13), 52 (5), 51 (8), 50 (6), 44 (84), 43 (69), 42 (17), 41 (91), 40 (83), 39 (71), 38 (3), 36 (4)



170 mg (7 mmol) Mg-Späne (gemörsert) wurden unter Argon mit abs. THF bedeckt und mit zwei Tropfen 1,2-Dibromethan aktiviert. Anschließend wurde so schnell eine Lösung aus 1,35 g (4,6 mmol) 8-(2'-Tetrahydropyranyloxy-)-1-bromoctan (94), gelöst in 10 ml abs. THF, zugetropft, dass die Reaktionsmischung immer leicht siedete. Nach kompletter Zugabe wurde noch 30 min. zum leichten Sieden erhitzt. 400 (2E,4E)-Deca-2,4-dienylacetat mq (2 mmol) (91) und 8,0 ml Lithiumtetrachlorocuprat wurden in 15 ml abs. THF 15 min. gerührt und anschließend bei – 20 °C mit der Magnesiumbromid-Lösung versetzt. Die Reaktionsmischung wurde bei 0 °C 4 h gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und eine weitere Stunde aerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf ein eiskaltes. aerührtes

73

Ammoniumchlorid-Lösung-Hexan Gemisch gegossen. Die organische Phase wurde

abgetrennt, die wässrige Phase dreimal mit Petrolether extrahiert, mit ges.

Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit PE:EE 30:1 als Laufmittel gereinigt. Es konnten 405,8 mg 1-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-(10*E*,12*E*)-octadeca-10,12-dien (1,2 mmol) isoliert werden. Dies entspricht einer Ausbeute von 60 %.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCI₃):</u> δ [ppm] = 0,85 (t, 3H, J = 6,9 Hz, 18-C), 1,17-1,37 (m, 16H, 2-H bis 7-H und 16-H bis 17-H), 1,45-1,60 (m, 8H) / 1,65-1,73 (m, 1H) / 1,75-1,85 (m, 1H) (3'-H bis 5'-H und 8-H und 15-H), 1,96-2,07 (m, 4H, 9-H und 14-H), 3,36 (dt, 1H, J = 9,4 Hz / 6,7 Hz, 1-H_a), 3,43-3,51 (m, 1H, 6'-H_a), 3,7 (dt, 1H, J = 9,7 Hz / 7,1 Hz 1-H_b), 3,81-3,88 (m, 1H, 6'-H_b), 4,53-4,57 (m, 1H, 2'H), 5,46-5,58 (m, 2H, 10-H und 13-H), 5,90-6,01 (m, 2H, 11-H und 13-H),

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 350 (M⁺, 0,2), 121 (3), 110 (3), 109 (4), 107 (3), 101 (8), 96 (7), 95 (11), 94 (3), 93 (6), 91 (5), 86 (5), 85 (100), 83 (5), 82 (8), 81 (16), 80 (10), 79 (22), 77 (6), 69 (10), 68 (7), 67 (51), 65 (5), 57 (18), 56 (19), 55 (39), 54 (11), 53 (7), 44 (5), 43 (25), 42 (8), 41 (78), 39 (12)

(10E,12E)-Octadeca-10,12-dien-1-ol (97)



405,8 mg 1-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-(10*E*,12*E*)-octadeca-10,12-dien **(96)** (1,2 mmol) wurden in 10 ml Methanol gelöst und mit katalytischen Mengen 4-Toluolsulfonsäure versetzt. Es wurde eine halbe Stunde auf 60 °C erhitzt und anschließend mit festem Natriumhydrogencarbonat versetzt. Nachdem weitere 15 min. gerührt worden war, wurde am Rotationsverdampfer auf ein Drittel des Volumens eingeengt. Nach der Zugabe von Wasser wurde viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reaktion verlief unter diesen Reaktionsbedingungen fast quantitativ, und es konnten 320,0 mg des Produkts (1,2 mmol) isoliert werden. Eine Reinigung des Produkts war auf Grund der selektiven Reaktionsführung nicht notwendig. ¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCI₃):</u> δ [ppm] = 0,88 (t, 3H, J = 6,8 Hz, 18-H), 1,24-1,41 (m, 18H, 3-H bis 8-H und 15-H bis 17-H), 1,51-1,60 (m, 2H, 2-H), 2,00-2,08 (m, 4H, 9-H und 14-H), 3,63 (t, 2H, J = 6,6 Hz, 1-H), 5,51-5,60 (m, 2H, 10-H und 13-H), 5,94-6,04 (m, 2H, 11-H und 12-H),

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 266 (M⁺, 4), 135 (3), 124 (3), 121 (5), 110 (5), 109 (7), 107 (4), 98 (3), 97 (4), 96 (17), 95 (23), 94 (5), 93 (11), 91 (8), 83 (6), 82 (20), 81 (33), 80 (16), 79 (37), 77 (12), 70 (3), 69 (11), 68 (12), 67 (56), 65 (7), 57 (9), 56 (5), 55 (42), 54 (14), 53 (9), 45 (4), 44 (3), 43 (27), 42 (18), 41 (100), 39 (21)



0,37 g (10*E*,12*E*)-Octadeca-10,12-dien-1-ol **(97)** gelöst in 5 ml Aceton wurden unter Eiskühlung tropfenweise mit Jones-Reagenz versetzt. Es wurde so viel Reagenz zugegeben, bis die rot-schwarze Farbe keinem Grün mehr wich. Es wurde ein Tropfen 2-Propanol zugegeben, um überschüssiges Jones-Reagenz zu entfernen, filtriert und am Rotationsverdampfer vorsichtig auf ein Viertel des Volumens eingeengt. Nach Zugabe von 10 ml Wasser und 10 ml Diethylether wurde die wässrige Phase viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden viermal mit 1N Natronlauge extrahiert und anschließend die Seifenlösung mit 2N Salzsäure auf pH 4 eingestellt (weißer Niederschlag bei pH 7) und dreimal mit Diethylether extrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde die Probe am Rotationsverdampfer eingeengt. Es konnten 267,0 mg als Rohprodukt isoliert werden, welche noch Reste von Spaltungsprodukten enthielten. Diese wurden 10,12 mg des reinen Produkts erhalten.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 0,88 (t, 3H, J = 7,1 Hz, 18-H), 1,24-1,41 (m, 16H, 4-H bis 8-H und 15-H bis 17-H), 1,59-1,67 (m, 2H, 3-H), 2,01-2,07 (m, 4H, 9-H und 14-H), 2,34 (t, 2H, J = 7,6 Hz, 2-H), 5,51-5,61 (m, 2H, 10-H und 13-H), 5,95-6,03 (m, 2H, 11-H und 12-H),

 $\frac{^{13}\text{C-NMR} (101 \text{ MHz, CDCl}_3):}{^{29,57} / 29,68 / 29,80 / 30,88} (t, 4-C \text{ bis } 8-C \text{ und } 15-C \text{ bis } 17-C), 25,12 (t, 3-C), 31,85 / 32,98 (t, 9-C \text{ und } 14-C), 33,86 (t, 2-C), 130,71 / 130,80 (d, 11-C \text{ und } 12-C), 132,90 / 132,72 (d, 10-C \text{ und } 13-C)$

(2*E*,4*E*)-Nona-2,4-dien-1-ol (100)



2,03 g (2*E*,4*E*)-Nona-2,4-dienal **(99)** (14 mmol), frisch destilliert, wurden in 90 ml trockenem Dichlormethan gelöst und bei - 78 °C mit 28 ml (28 mmol) DIBAIH in Dichlormethan (1M) innerhalb von 15 min. unter ständigem Rühren versetzt. Die Reaktionsmischung wurde bei – 78 °C weitere 4,5 h gerührt und anschließend mit 0,85 ml Methanol und 25 ml gesättigter Kaliumnatriumtartrat-Lösung versetzt. Nach langsamen Erwärmen auf Raumtemperatur wurde weitere 40 min. gerührt. Nach zweimaliger Extraktion mit Diethylether wurden die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Es konnten 2,02 g (etwa 14 mmol) des Rohprodukts isoliert werden, welche direkt zur nächsten Reaktion eingesetzt wurden.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 0,87 (t, 3H, J = 7,1 Hz, 9-H), 1,26-1,40 (m, 4H, 7-H und 8-H), 2,02-2,09 (m, 2H, 6-H), 4,10 (d, 2H, J = 6,1 Hz, 1-H), 5,63-5,72 (m, 2H, 2-H und 5-H), 6,01 (dd, 1H, J = 15,3 Hz / 15,3 Hz) / 6,17 (dd, 1H, J = 15,0 Hz / 15,3 Hz) (3-H und 4-H)

(2*E*,4*E*)-Nona-2,4-dienylacetat (101)



1,41 g (etwa 10,1 mmol) (2E,4E)-Nona-2,4-dien-1-ol (100) wurden mit katalytischen Mengen (Spatelspitze) DMAP in 60 ml trockenem Pyridin gelöst. Zu dieser Lösung wurden unter Rühren 1,0 ml (11 mmol) Essigsäureanhydrid zugetropft. Die Lösung wurde über Nacht gerührt und am folgenden Morgen auf 50 ml Eiswasser gegossen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Petrolether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit PE:EE 15:1 als Laufmittel gereinigt. Es konnten 1,49 g (8,0 mmol) des Produkts isoliert werden, dies entspricht einer Ausbeute von 79 %.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 0,87 (t, 3H, J = 7,1 Hz, 9-H), 1,26-1,40 (m, 4H, 7-H und 8-H), 2,02-2,10 (m, 5H, 6-H und 2'-H), 4,55 (d, 2H, J = 7,1 Hz, 1-H), 5,61 (dt, 1H, J = 15,0 Hz / 6,8 Hz) / 5,73 (dt, 1H, J = 15,3 Hz / 6,9 Hz) / (2-h und 5-H), 6,01 (dd, 1H, J = 15,3 Hz / 4,6 Hz) / 6,23 (dd, 1H, J = 15,0 Hz / 4,6 Hz) (3-H und 4-H)

9-Brom-1-nonanol (103)



19,55 g 1,9-Nonandiol **(102)** (122 mmol) wurden in einem Flüssig-Flüssig-Extraktor für leichte Lösungsmittel mit 90 ml wässriger Bromwasserstoff-Lösung (48 %, 666 mmol) und Toluol umgesetzt. Das Zweiphasengemisch im Reaktionsgefäß wurde 40 h lang bei 80 °C gehalten. In einem 250 ml Rundkolben, über eine Brücke mit dem Reaktionsgefäß verbunden, wurde Toluol zum Sieden erhitzt und an einem Kühler in das Reaktionsgefäß kondensiert. Das hierdurch zirkulierende Toluol extrahierte 9-Brom-1-nonanol aus der wässrigen Phase und überführte es in den Rundkolben. Das Produkt enthaltende Toluol aus dem Rundkolben wurde mit Wasser, zweimal mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es konnten 28,21 g (etwa 122 mmol) des Rohproduktes isoliert werden, welches direkt für die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 1,24-1,34 (m, 8H, 3-H bis 6-H), 1,35-1,43 (m, 2H, 7-H), 1,49-1,57 (m, 2H, 2-H), 1,78-1,87 (m, 2H, 8-H), 3,37 (t, 2H, J = 6,9 Hz, 9-H), 3,59 (t, 2H, J = 6,6 Hz, 1-H)

<u>MS (EI, 70 eV)[m/z]</u>: 178(3), 176 (3), 164 (6), 162 (7), 150 (12), 148 (12), 137 (18), 135 (19), 134 (5), 107 (4), 98 (3), 97 (7), 95 (7), 84 (3), 83 (37), 82 (14), 81 (13), 70 (11), 69 (67), 68 (15), 67 (17), 57 (11), 56 (15), 55 (54), 53 (8), 45 (3), 44 (4), 43 (30), 42 (22), 41 (100), 39 (25)

9-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-1-bromnonan (104)

3r 2 4 6 8 0 2' 0 6'

Zu einer eiskalten Lösung aus 28,21 g ungereinigtem 9-Bromnonan-1-ol **(103)** (etwa 122 mmol) und 3,2 g PPTS (12 mmol) in trockenem Dichlormethan (240 ml) wurden 12 ml (11,2 g, 132 mmol) 3,4-Dihydropyran, gelöst in 60 ml trockenem Dichlormethan, unter Eiskühlung hinzugetropft und über Nacht bei 4 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Eiswasser gegossen, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde in der Kugelrohrdestillationsapparatur im Ölpumpenvakuum bei 250 °C destilliert. Es wurden 32,67 g (106 mmol) einer klaren Flüssigkeit erhalten, dies entspricht einer Ausbeute von 87 %.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 1,24-1,42 (m, 10H, 3-H bis 7-H), 1,45-1,60 (m, 6H) / 1,63-1,71 (m, 1H) / 1,75-1,86 (m, 3H) (3'-H bis 5'H, 2-H und 8-H), 3,32-3,39 (m, 3H, 9-H_a und 1-H), 3,43-3,49 (m, 1H, 6'-H_a), 3,65-3,72 (m, 1H, 9-H_b), 3,79-3,86 (m, 1H, 6'-H_b), 4,51-4,55 (m, 1H, 2'-H)

<u>MS (EI, 70 eV)[m/z]</u>: 101 (8), 86 (4), 85 (100), 83 (3), 71(15), 70 (3), 69 (4), 67 (9), 57 (21), 56 (24), 55 (15), 44 (3), 43 (21), 42 (6), 41 (27), 40 (5), 39 (5)



600 mg (25,6 mmol) Mg-Späne wurden mit 15 ml abs. THF bedeckt und mit zwei Tropfen 1,2-Dibromethan aktiviert. Anschließend wurde so schnell eine Lösung aus 5,0 g (16,3 mmol) 9-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-1-bromnonan **(104)**, gelöst in 35 ml abs. THF, zugetropft, dass die Reaktionslösung immer leicht siedete. Nach kompletter Zugabe wurde die Lösung noch 30 min. lang zum leichten Sieden erhitzt.

1,3 (7,1 mmol) (2*E*,4*E*)-Nona-2,4-dienylacetat g (101) und 2.8 ml Lithiumtetrachlorocuprat wurden in 50 ml abs. THF 15 min. gerührt und anschließend bei – 20 °C mit der Magnesiumbromid-Lösung versetzt. Die Reaktionsmischung wurde bei 0 °C 4 h gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und eine weitere Stunde Reaktionsgemisch wurde auf ein gerührt. Das eiskaltes. gerührtes Ammoniumchlorid-Lösung-Hexan Gemisch gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase dreimal mit Petrolether extrahiert, mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Im Rohprodukt noch enthaltenes 2-(Dodec-11-enyloxy)-tetrahydropyran wurde im Ölpumpenvakuum bei 210 °C in der Kugelrohrapparatur abdestilliert. Zur weiteren Reinigung wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit PE:EE 30:1 als Laufmittel gereinigt. Es konnten 1,33 g 2-(Octadeca-11E,13E-dienyloxy)tetrahydropyran (3,8 mmol) isoliert werden. Dies entspricht einer Ausbeute von 54 %.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCI₃):</u> δ [ppm] = 0,87 (t, 3H, J = 6,9 Hz, 18-C), 1,24-1,39 (m, 16H, 2-H bis 8-H und 17-H), 1,47-1,62 (m, 8H) / 1,65-1,74 (m, 1H) / 1,76-1,84 (m, 1H) (3'-H bis 5'-H und 9-H und 16-H), 1,99-2,07 (m, 4H, 10-H und 15-H), 3,36 (dt, 1H, J = 9,7 Hz / 6,6 Hz, 1-H_a), 3,45-3,53 (m, 1H, 6'-H_a), 3,71 (dt, 1H, J = 9,7 Hz / 6,9 Hz 1-H_b), 3,81-3,89 (m, 1H, 6'-H_b), 4,48-4,58 (m, 1H, 2'H), 5,50-5,59 (m, 2H, 11-H und 14-H), 5,92-6,03 (m, 2H, 12-H und 13-H),

<u>MS (EI, 70 eV)[m/z]</u>: 350 (M⁺, 0,1), 121 (3), 101 (8), 96 (5), 95 (7), 93 (5), 91 (3), 85 (100), 83 (5), 82 (7), 81 (16), 80 (8), 79 (15), 77 (3), 69 (5), 68 (4), 67 (26), 57 (8), 56 (7), 55 (16), 54 (5), 43 (13), 41 (32), 39 (4)

(11E,13E)-Octadeca-11,13-dien-1-ol (107)



1,3 g 1-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-(11*E*,13*E*)-octadeca-11,13-dien **(106)** (3,7 mmol) wurden in 30 ml Methanol gelöst und mit katalytischen Mengen 4-Toluolsulfonsäure versetzt. Es wurde eine halbe Stunde auf 60 °C erhitzt und anschließend mit festem Natriumhydrogencarbonat versetzt. Danach wurde 15 min. gerührt und anschließend am Rotationsverdampfer vorsichtig auf ein Drittel des Volumens eingeengt. Nach der

Zugabe von Wasser wurde viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit PE:EE 10:1 als Laufmittel gereinigt. Die Reaktion verlief unter diesen Reaktionsbedingungen fast quantitativ, und es konnten 1,01 g des Produkts (3,7 mmol) isoliert werden.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCI₃):</u> δ [ppm] = 0,88 (t, 3H, J = 7,1 Hz, 18-H), 1,24-1,39 (m, 18H, 3-H bis 9-H und 16-H und 17-H), 1,51-1,60 (m, 2H, 2-H), 2,00-2,08 (m, 4H, 10-H und 15-H), 3,63 (t, 2H, J = 6,6 Hz, 1-H), 5,51-5,60 (m, 2H, 11-H und 14-H), 5,94-6,03 (m, 2H, 12-H und 13-H),

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 266 (M⁺, 6), 135 (6), 124 (4), 123 (7),122 (3), 121 (9), 111 (3), 110 (12), 109 (9), 108 (7), 107 (3), 98 (4), 97 (7), 96 (27), 95 (11), 94 (14), 93 (9), 92 (8), 91 (8), 83 (11), 82 (41), 81 (75), 80 (25), 79 (48), 77 (12), 71 (4), 70 (3), 69 (14), 68 (23), 67 (100), 65 (7), 57 (5), 55 (3), 54 (20), 53 (9), 43 (17), 42 (6), 41 (60), 39 (10) CK 041

(11E,13E)-Octadeca-11,13-diensäure (108)



1,01 g (11*E*,13*E*)-Octadeca-11,13-dien-1-ol (107), gelöst in 17 ml Aceton, wurden unter Eiskühlung tropfenweise mit Jones-Reagenz versetzt. Es wurde so viel Reagenz zugegeben, bis die rot-schwarze Farbe keinem Grün mehr wich. Es wurde ein Tropfen 2-Propanol zugegeben, um überschüssiges Jones-Reagenz zu entfernen, abfiltriert und am Rotationsverdampfer auf ein Viertel des Volumens eingeengt. Nach Zugabe von 10 ml Wasser und 10 ml Diethylether wurde die wässrige Phase viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden viermal mit 1N Natronlauge extrahiert und anschließend die Seifenlösung mit 2N Salzsäure auf pH 4 eingestellt (weißer Niederschlag bei pH 7) und mit Diethylether extrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird die Probe am Rotationsverdampfer eingeengt. Reste von Spaltungsprodukten wurden

durch Umkristallisation in der Kälte aus Methanol entfernt und es konnten 12,0 mg des reinen Produkts erhalten werden.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 0,88 (t, 3H, J = 7,1 Hz, 18-H), 1,23-1,39 (m, 16H, 4-H bis 9-H und 16-H und 17-H), 1,56-1,65 (m, 2H, 3-H), 1,99-2,07 (m, 4H, 10-H und 15-H), 2,31 (t, 2H, J = 7,6 Hz, 2-H), 5,50-5,59 (m, 2H, 11-H und 14-H), 5,93-6,03 (m, 2H, 12-H und 13-H),

 $\frac{^{13}\text{C-NMR (101 MHz, CDCl_3):}}{^{29,77} / 29,82 / 30,10 / 32,00 (t, 4-C bis 9-C und 16-C und 17-C), 25,18 (t, 3-C), 32,67 / 32,99 (t, 10-C und 15-C), 34,14 (t, 2-C), 130,75 (d, 12-C und 13-C), 132,80 (d, 11-C und 14-C)$

9.2.2 Kettenverlängerung durch Alkinkupplung



5,0 g 10-Undecin-1-ol **(109)** (30 mmol) wurden mit 0,75 g PPTS (3 mmol) in 60 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit 2,8 g (3 ml, 33 mmol) 2,3-Dihydropyran, in 15 ml Dichlormethan, unter Eiskühlung versetzt. Nachdem eine Nacht bei 4 °C gerührt worden war, wurde die Reaktionslösung auf Eiswasser gegossen, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. und ges. Natriumchlorid-Lsg. gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit PE:EE 8:1 als Laufmittel gereinigt. Es konnten 5,62 g 11-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-1-undecin isoliert werden, dies entspricht einer Ausbeute von 74 %.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 1,23-1,43 (m, 12H, 2-H bis 7-H), 1,47-1,63 (m, 6H) / 1,66-1,75 (m, 1H) / 1,77-1,87 (m, 1H) (3'-H bis 5'-H und 8-H), 1,93 (t, 1H, J =

2,6 Hz, 11-H), 2,17 (dt, 2H, J = 2,5 / 7,1 Hz, 9-H), 3,38 (dt, 1H, J = 9,4 / 6,7 Hz, 6'-Ha), 3,46-3,53 (m, 1H, 1-Ha), 3,72 (dt, 1H, J = 9,4 / 6,7 Hz, 6'-Hb), 3,83-3,90 (m, 1H, 1-Hb)

<u>MS (EI, 70 eV)[m/z]:</u> 252 (M⁺, 0,1), 109 (3), 101 (22), 95 (10), 93 (4), 86 (4), 85 (100), 83 (4), 82 (3), 81 (8), 80 (10), 79 (9), 69 (10), 68 (5), 67 (25), 57 (9), 56 (19), 55 (27), 53 (6), 43 (10), 42 (3), 41 (29), 39 (7)

(1*Z*)-1-Brom-1-hepten (113)

7 5 3 Br

1,7 g 1-Heptin **(111)** (17,7 mmol) wurden mit 2,1 g Catecholboran (17,7 mmol) unter Schutzgas für zwei Stunden auf 70 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 5 ml Dichlormethan versetzt. Bei – 20 °C wurden 2 ml Brom, gelöst in 8 ml Dichlormethan, langsam zugetropft. Anschließend wurden bei – 80 °C 20 ml 2N Natronlauge tropfenweise zugegeben. Nachdem eine Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert, mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde in der Kugelrohrapparatur bei Normaldruck und 180 °C destilliert. Es konnten 2,27 g einer klaren Flüssigkeit gewonnen werden, dies entspricht einer Ausbeute von 72 %.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCI₃):</u> δ [ppm] = 0,89 (t, 3H, J = 6,9 Hz, 7-H), 1,24-1,46 (m, 6H, 4-H bis 6-H), 2,16-2,22 (m, 2H, 3-H), 6,05-6,15 (m, 2H, 1-H und 2-H)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 178 (M⁺, 6), 176 (M⁺, 6), 121 (5), 119 (5), 97 (16), 81 (6), 70 (27), 69 (9), 67 (8), 65 (3), 57 (23), 56 (12), 55 (100), 53 (19), 51 (6), 50 (3), 43 (6), 42 (23), 41 (64), 39 (49)



708 mg (1*Z*)-1-Brom-1-hepten **(113)** (4 mmol) wurden mit 76 mg Cul (0,4mmol), 76 mg Bis(benzonitril)dichlorpalladium II (PdCl₂[PhCN]₂, 0,2mmol) und 12 ml Piperidin in einen ausgeheizten Kolben gegeben. Zu der Suspension wurden unter Argon 2,0 g (8,0 mmol) 11-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-1-undecin **(110)** zugetropft und 2 h lang gerührt. Nach Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lösung wurde die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit verd. Salzsäure (0,2 M), ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser je zweimal gewaschen. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit PE:EE 50:1 als Laufmittel gereinigt. Es konnten 850 mg (2,4 mmol) des Produkts isoliert werden, dies entspricht einer Ausbeute von 61 %.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCI₃):</u> δ [ppm] = 0,89 (t, 3H, J = 6,9 Hz, 18-H), 1,26-1,45 (m, 16H, 2-H bis 7-H und 16-H bis 17-H), 1,50-1,62 (m, 8H) / 1,67-1,75 (m, 1H) / 1,79-1,88 (m, 1H) (3'-H bis 5'-H und 8-H und 15-H), 2,24-2,35 (m, 4H, 9-H und 14-H), 3,38 (dt, 1H, J = 9,7 Hz / 6,6 Hz, 1-H_a), 3,47-3,53 (m, 1H, 6'-H_a), 3,73 (dt, 1H, J = 9,66 Hz / 6,9 Hz, 1-H_b), 3,83-3,90 (m, 1H, 6'-H_b), 4,53-4,59 (m, 1H, 2'-H), 5,40-5,45 (m, 1H, 12-H), 5,80 (dt, 1H, J = 10,7 Hz / 7,4 Hz, 13-H)

¹³<u>C-NMR (101 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 14,05 (q, 18-C), 19,54 / 30,00 (t, 9-C und 14-C), 19,72 / 25,55 / 28,89 / 29,79 / 30,82 (t, 3'-C bis 5'-C und 8-C und 15-C), 22,51 / 26,27 / 28,60 / 28,91 / 29,14 / 29,49 / 29,52 / 31,45 (t, 2-C bis 7-C und 16-C bis 17-C), 62,33 (t, 1-C), 67,68 (t, 6'-C), 98,85 (d, 2'-C), 109,37 (d, 12-C), 142,59 (d, 13-C)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 348 (M⁺, 2), 147 (3), 136 (7), 133 (3), 121 (4), 119 (5), 107 (4), 106 (3), 105 (6), 101 (5), 95 (5), 94 (4), 93 (11), 92 (4), 91 (19), 86 (4), 85 (100), 83 (4), 82 (3), 81 (8), 80 (8), 79 (21), 78 (9), 77 (12), 69 (5), 67 (21), 65 (7), 57 (14), 56 (18), 55 (32), 53 (5), 52 (3), 44 (5), 43 (19), 42 (8), 41 (61), 39 (12)

1-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-(10Z,12Z)-octadeca-10,12-dien
(115)
$$17 15 13 12 9 7 5 3 1 0 2' 0 6'$$

Eine Lösung von 0,9 ml (9 mmol) Cyclohexen in 21 ml abs. Hexan wurden unter Eiskühlung mit 0,43 ml (9 mmol) Boran-Dimethylsulfidkomplex versetzt und so lange gerührt, bis ein weißer Niederschlag ausfiel (10 min.). Ebenfalls unter Eiskühlung wurde anschließend eine Lösung aus 348 mg (1 mmol) 1-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-(12Z)-octadeca-10-in-12-en (114), gelöst in 20 ml Hexan, mit 3,6 ml dieser frisch hergestellten Dicyclohexylboran-Lösung versetzt. Das Gemisch wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt und mit 8 ml abs. THF verdünnt. Nach Zugabe von 0,5 ml Eisessig wurde für 3 h auf 50 °C erhitzt. Bei Raumtemperatur wurden langsam 2 ml 5N Natronlauge und 0,44 ml 30 % ige Wasserstoffperoxid-Lösung zugegeben und 30 min. lang gerührt. Es wurde auf etwas Eiswasser gegossen, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Petrolether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit PE:EE 100:1 als Laufmittel gereinigt. Es konnten 215,7 mg (0,62 mmol) 1-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-(10Z,12Z)-octadeca-10,12-dien isoliert werden. dies entspricht einer Ausbeute von 62 %.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCI₃):</u> δ [ppm] = 0,89 (t, 3H, J = 6,9 Hz, 18-C), 1,25-1,40 (m, 16H, 2-H bis 7-H und 16-H bis 17-H), 1,48-1,61 (m, 8H) / 1,67-1,75 (m, 1H) / 1,80-1,86 (m, 1H) (3'-H bis 5'-H und 8-H und 15-H), 2,13-2,20 (m, 4H, 9-H und 14-H), 3,38 (dt, 1H, J = 9,7 Hz / 6,6 Hz, 1-H_a), 3,46-3,53 (m, 1H, 6'-H_a), 3,73 (dt, 1H, J = 9,7 Hz / 6,9 Hz, 1-H_b), 3,84-3,91 (m, 1H, 6'-H_b), 4,56-4,59 (m, 1H, 2'H), 5,40-5,48 (m, 2H, 10-H und 13-H), 6,20-6,30 (m, 2H, 11-H und 12-H)

¹³<u>C-NMR (101 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 14,06 (q, 18-C), 19,71 / 25,53 / 29,77 / 30,81 (t, 8-C, 15 C und 3'-C bis 5'-C) , 22,56 / 26,25 / 29,29 / 29,48 / 29,55 / 29,66 / 31,52 (t, 2-C bis 8-C und 16-C bis 17-C), 62,33 (t, 6'-C), 67,70 (t, 1-C), 98,85 (d, 2'-C), 123,58 (d, 11-C, 12-C), 132,07 / 132,10 (d, 10-C und 13-C)

<u>MS (EI, 70 eV)[m/z]:</u> 350 (M⁺, 0,1), 110 (3), 109 (3), 101 (12), 96 (7), 95 (10), 94 (3), 93 (5), 91 (3), 86 (5), 85 (100), 83 (5), 83 (5), 82 (8), 81 (13), 80 (7), 79 (12), 77 (3), 69 (5), 68 (5), 67 (25), 57 (8), 56 (7), 55 (16), 54 (6), 43 (10), 41 (24), 39 (3)

(10Z,12Z)-Octadeca-10,12-dien-1-ol (116)



215,7 mg (0,62 mmol) 1-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-(10*Z*,12*Z*)-octadeca-10,12-dien **(115)** wurden in 10 ml Methanol mit katalytischen Mengen DMAP versetzt und über Nacht gerührt. Es wurde festes Natriumhydrogencarbonat zugegeben und weitere 15 min. gerührt. Nachdem vorsichtig am Rotationsverdampfer auf ein Drittel des Volumens eingeengt worden war, wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit PE:EE 10:1 als Laufmittel gereinigt. Unter diesen Bedingungen verlief die Reaktion fast quantitativ, und es konnten 168,2 mg (0,62 mmol) (10*Z*,12*Z*)-Octadeca-10,12-dien-1-ol isoliert werden.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCI₃):</u> δ [ppm] = 0,89 (t, 3H, J = 6,9 Hz, 18-C), 1,25-1,40 (m, 18H, 3-H bis 8-H und 15-H bis 17-H), 1,51-1,60 (m, 2H, 2-H), 2,12-2,20 (m, 4H, 9-H und 14-H), 3,63 (t, 2H, J = 6,6 Hz, 1-H), 5,40-5,49 (m, 2H, 10-H und 13-H), 6,20-6,28 (m, 2H, 11-H und 12-H)

¹³<u>C-NMR (101 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 14,07 (q, 18-C), 25,75 / 27,48 / 29,12 / 29,35 / 26,45 / 29,56 / 29,65 / 29,75 / 31,70 (t, 3-C bis 8-C und 15-C bis 17-C), 32,62 (t, 2-H), 29,75 / 32,87 (t, 9-C und 14-C), 63,07 (t, 1-C), 123,58 / 123,61 (d, 11-C und 12-C), 132,05 / 132,13 (d, 10-C und 13-C)

<u>MS (EI, 70 eV)[m/z]:</u> 266 (M⁺, 4), 137 (3), 136 (3), 135 (7), 124 (7), 123 (6), 122 (6), 121 (11), 111 (4), 110 (10), 109 (14), 108 (5), 107 (7), 98 (6), 97 (8), 96 (33), 95(40), 94 (10), 93 (16), 91 (10), 85 (3), 84 (3), 83 (13), 82 (47), 81 (65), 80 (26), 79 (53), 78

(5), 77 (15), 71 (5), 70 (5), 69 (22), 68 (35), 67 (100), 56 (5), 55 (48), 54 (29), 53 (11), 43 (22), 42 (11), 41 (74), 39 (14)



97,4 mg (0,37 mmol) (10Z,12Z)-Octadeca-10,12-dien-1-ol (116), gelöst in 5 ml Aceton, wurden unter Eiskühlung tropfenweise mit Jones-Reagenz versetzt. Es wurde so viel Reagenz zugegeben, bis die rot-schwarze Farbe keinem Grün mehr wich. Es wurde 1 Tropfen 2-Propanol zugegeben, abfiltriert und am Rotationsverdampfer auf ein Viertel des Volumens eingeengt. Anschließend wurden 10 ml Wasser und 10 ml Diethylether zugegeben und die wässrige Phase viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel PE:EE 2:3 gereinigt. Es konnten 115,5 mg (10Z,12Z)-Octadeca-10,12-diensäure isoliert werden. Hierbei entstandene Spaltungsprodukte wurden durch Umkristallisation in der Kälte aus Methanol entfernt. 18,5 mg der reinen (10Z,12Z)-Octadeca-10,12-diensäure entsprechen einer Ausbeute von 18 %.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 0,89 (m, 3H, 18-H), 1,24-1,37 (m, 16H, 4-H bis 8-H und 15-H bis 17-H), 1,47-1,55 (m, 2H, 3-H), 1,60-1,67 (m, 4H, 9-H und 14-H), 2,31-2,37 (m, 2H, 2-H), 6,09-6,16 (m, 2H, 10-H und 13-H), 6,81-6,88 (m, 2H, 11-H und 12-H)

¹³<u>C-NMR (101 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 14,45 (q, 18-C), 23,78 / 27,74 / 29,45 / 29,53 / 29,57 / 29,68 / 29,80 / 30,88 (t, 4-C bis 8-C und 15-C bis 17-C), 25,12 (t, 3-C), 31,85 / 32,98 (t, 9-C und 14-C), 33,86 (t, 2-C), 130,71 / 130,80 (d, 11-C und 12-C), 132,90 / 132,72 (d, 10-C und 13-C)

9.2.3 Kettenverlängerung durch Suzuki-Kupplung

(1*Z*)-1-Brom-1-decen (120)

 $10 \underbrace{8}_{9} \underbrace{6}_{7} \underbrace{4}_{5} \underbrace{2}_{3} \underbrace{1}_{3} \operatorname{Br}$

4,15 g 1-Decin **(118)** (40 mmol) wurden mit 4,8 g Catecholboran (40 mmol) unter Schutzgas 2 h lang auf 70 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und in 25 ml abs. Dichlormethan gelöst. Bei – 20 °C wurden 4,1 ml Brom, gelöst in 18 ml Dichlormethan langsam zugetropft. Nach kompletter Zugabe wurden bei – 80 °C tropfenweise 41 ml 2 N Natronlauge so langsam zugegeben, dass die Innentemperatur nicht über 0 °C anstieg. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und eine Stunde gerührt. Es wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Am Rotationsverdampfer wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung zur nächsten Synthese eingesetzt.

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 220 (M⁺, 4), 218 (M⁺, 4), 150 (4), 148 (3), 121 (10), 119 (10), 109 (3), 97 (22), 95 (7), 84 (7), 83 (57), 81 (10), 79 (4), 71 (6), 70 (20), 69 (43), 67 (20), 65 (5), 57 (46), 56 (19), 55 (49), 54 (7), 53 (29), 51 (5), 43 (55), 41 (100), 39 (61)

7-Octin-1-ol (122)

8 7 5 3 1 OH

110 ml getrocknetes 1,3-Diaminopropan wurden mit 1,5 g (214 mmol) Lithium so lange gerührt, bis sich das gesamte Lithium gelöst hatte (30 Min.). Anschließend wurde die Lösung über Nacht auf 70 °C erhitzt bis die blaue Farbe verschwunden war und sich eine weiße Suspension gebildet hatte. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 16,0 g (142 mmol) Kalium-*tert*-butylat zugegeben und die orange gefärbte Suspension noch 20 min. lang gerührt. Anschließend wurden 4,53 g (35,6 mmol) 2-Octin-1-ol **(121)** so zugegeben, dass die Temperatur im Reaktionskolben nicht über 30 °C anstieg (Kühlung im Wasserbad). Es wurden weitere 30 min. gerührt, auf Eiswasser gegossen und viermal mit Petrolether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser, 10 %iger Salzsäure und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Das Lösungsmittel wurde am

Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit PE:EE 2:1 als Laufmittel gereinigt. Es konnten 2,46 g (19,5 mmol) 7-Octin-1-ol isoliert werden, dies entspricht einer Ausbeute von 55%.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCI₃):</u> δ [ppm] = 1,30-1,44 (m, 4H, 3-H und 4-H), 1,46-1,58 (m, 4H, 2-H und 5-H), 1,91 (t, 1H, J = 2,7 Hz, 8-H), 2,15 (dt, 2H, J = 2,5 Hz / 7,0 Hz, 6-H), 3,59 (t, 2H, J = 6,6 Hz, 1-H)

¹³<u>C-NMR (101 MHz, CDCl₃)</u>: δ [ppm] = 18,71 (t, 6-C), 25,64 / 28,88 (t, 3-C und 4-C), 25,64 / 32,95 (t, 2-C und 5-C), 63,13 (t, 1-C), 68,63 (d, 8-C), 84,99 (s, 7-C)

<u>MS (EI, 70 eV)[m/z]:</u> 97 (3), 95 (13), 93 (30), 91 (14), 83 (7), 82 (4), 81 (11), 80 (17), 79 (60), 77 (16), 71 (19), 70 (8), 69 (21), 68 (26), 67 (64), 65 (12), 63 (3), 57 (14), 56 (8), 55 (36), 54 (25), 53 (25), 52 (7), 51 (11), 50 (6), 45 (6), 44 (7), 43 (19), 42 (11), 41 (100), 40 (12), 39 (67)



1,2 g (9,5 mmol) 7-Octin-1-ol **(122)**, gelöst in 5 ml abs. THF, wurden tropfenweise bei Raumtemperatur mit 2,1 ml (19 mmol) Catecholboran versetzt und nach Beendigung der Wasserstoffbildung (etwa 5 min.) 5 h lang unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 60 ml Wasser hydrolysiert. Es wurde 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt und die ausgefallenen Kristalle über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Der Niederschlag wurde bei 0 °C abfiltriert und mit Eiswasser gewaschen, um Catecholreste zu entfernen. Die farblosen Kristalle wurden im Exsikkator über P_2O_5 getrocknet. Es wurden 0,814 g (4,7 mmol) (1*E*)-8-Hydroxy-1-octenylboronsäure isoliert, dies entspricht einer Ausbeute von 35 %.

(7E,9Z)-Octadeca-7,9-dien-1-ol (124)



Eine Lösung aus 0,46 g (1Z)-1-Brom-1-decen (120) (2,1 mmol) und 0,104 g Pd(PPh₃)₄ (0,1 mmol), gelöst in 6 ml abs. Toluol, wurde unter Schutzgas 15 min. lang gerührt und mit einer Lösung aus 0,72 g (3 mmol) (1E)-8-Hydroxy-1octenylboronsäure (123), 0,41 g (6 mmol) Natriumethanolat in 3 ml Ethanol (2 M) und Mengen BHA in 3 ml Toluol tropfenweise versetzt. katalytische Die Reaktionsmischung wurde 2 h lang auf 65 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 6 ml Wasserstoffperoxid-Lsg. (30 %ig) und 6 ml 2N Natronlauge vorsichtig zugegeben, um überschüssige Boronsäure zu zerstören. Es wurde dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lsg gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Am Rotationsverdampfer wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit PE:EE 10:1 als Laufmittel gereinigt. Es wurden 342,1 mg (1,3 mmol) (7E,9Z)-Octadeca-7,9-dien-1-ol isoliert, dies entspricht einer Ausbeute von 61 %.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCI₃):</u> δ [ppm] = 0,88 (t, 3H, J = 6,9 Hz, 18-H), 1,24-1,44 (m, 18H, 3-H bis 5-H und 12-H bis 17-H), 1,54-1,61 (m, 2H, 2-H), 2,07-2,17 (m, 4H, 6-H und 11-H), 3,64 (t, 2H, J = 6,6 Hz, 1-H), 5,31 (dt, 1H, J = 10,7 Hz / 7,4 Hz, 10-H), 5,64 (dt, 1H, J = 15,0 Hz / 7,1 Hz, 7-H), 5,93 (dd, 1H, J = 10,9 Hz / 10,9 Hz, 9-H), 6,30 (ddd, 1H, J = 10,9 Hz / 15,0 Hz / 1,28 Hz, 8-H)

¹³<u>C-NMR (101 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 14,12 (q, 18-C), 22,69 / 25,62 / 29,00 / 29,30 / 29,37 / 29,51 / 29,71 / 29,76 / 31,91 (t, 3-C bis 5-C und 12-C bis 17-C), 27,72 / 32,80 (t, 6-C und 11-C), 32,74 (t, 2-C), 63,05 (t, 1-C), 125,77 (d, 8-C), 128,53 (d, 9-C), 130,26 (d, 10-C), 134,43 (d, 7-C)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 266 (M⁺, 12), 149 (3), 138 (3), 137 (3), 136 (3), 135 (7), 124 (5), 123 (5), 122 (4), 121 (11), 111 (5), 110 (8), 109 (11), 108 (5), 107 (11), 98 (7), 97 (9), 96 (19), 95 (25), 94 (10), 93 (24), 91 (16), 85 (3), 84 (4), 83 (11), 82 (31), 81 (45), 80 (33), 79 (70), 77 (20), 71 (5), 70 (6), 69 (19), 68 (23), 67 (100), 65 (12), 57 (15), 56 (6), 55 (36), 54 (19), 53 (13), 44 (3), 43 (48), 41 (83), 39 (16)



342,1 mg (1,3 mmol) (7*E*,9*Z*)-Octadeca-7,9-dien-1-ol **(124)** wurden mit 1,95 g (5,2 mmol) PDC in 7,8 ml DMF gelöst und bei Raumtemperatur 2,5 h lang gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf mit Salzsäure angesäuertes Wasser gegeben und mit Diethylether dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel, Laufmittel PE:EE:Ameisensäure 5:1:0,05, gereinigt. Es wurden 163,2 mg (0,6 mmol) (7E,9Z)-Octadeca-7,9-diensäure erhalten, dies entspricht einer Ausbeute von 45 %.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCI₃):</u> δ [ppm] = 0,88 (t, 3H, J = 6,9 Hz, 18-H), 1,22-1,45 (m, 16H, 4-H, 5-H und 12-H bis 17-H), 1,59-1,69 (m, 2H, 3-H), 2,07-2,18 (m, 4H, 6-H und 11-H), 2,35 (t, 2H, J = 7,5 Hz, 2-H), 5,31 (dt, 1H, J = 10,9 / 7,6 Hz, 10-H), 5,63 (dt, 1H, J = 7,2 / 15,1 Hz, 7-H), 5,93 (dd, 1H, J = 10,8 Hz, 9-H), 6,29 (ddd, 1H, J = 15,1 / 11,0 / 1,2 Hz, 8-H)

¹³<u>C-NMR (101 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 14,12 (q, 18-C), 22,69 / 24,54 / 24,69 / 28,62 / 29,02 / 29,30 / 29,50 / 29,74 / 31,91 (t, 3-C bis 5-C und 12-C bis 17-C), 27,72 / 32,63 (t, 6-C und 11-C), 33,89 (t, 2-C), 125,93 (d, 8-C), 128,46 (d, 9-C), 130,41 (d, 10-C), 134,08 (d, 7-C)

(1*Z*)-1-Brom-1-hexen (128)

6 4 2 1 5 3 Br

3,32 g (40,5 mmol) 1-Hexin **(126)** wurden über Nacht mit 4,8 g Catecholboran (40,5 mmol, 4,3 ml) bei 70 °C unter Schutzgas gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung in 25 ml abs. Dichlormethan gelöst und bei – 20 °C mit 4,1 ml Brom, gelöst in 18 ml abs. Dichlormethan, versetzt. Nach kompletter Zugabe wurden bei – 80 °C tropfenweise 41 ml 2N Natronlauge so zugegeben, dass die Innentemperatur nicht über 0 °C stieg. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde eine Stunde gerührt und anschließend dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges.

90

Natriumchlorid-Lsg. gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel, mit Dichlormethan als Laufmittel, gereinigt. Es wurden 5,94 g (30,8 mmol) (1*Z*)-1-Brom-1-hexen isoliert, dies entspricht einer Ausbeute von 76 %.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 0,90 (t, 3H, J = 7,1 Hz, 6-H), 1,30-1,44 (m, 4H, 4-H und 5-H), 2,15-2,24 (m, 2H, 3-H), 6,08 (dt, 1H, J = 6,6 Hz / 6,8 Hz, 2-H), 6,13 (dt, 1H, J = 6,9 Hz / 1,3 Hz, 1-H)

¹³<u>C-NMR (101 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 14,27 (q, 6-C), 22,62 / 30,69 (t, 4-C und 5-C), 29,80 (t, 3-C), 107,92 (d, 1-H), 135,43 (d, 2-H)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 164 (M⁺, 18), 162 (M⁺, 18), 122 (5), 121 (13), 120 (6), 119 (13), 106 (3), 95 (3), 93 (4), 84 (3), 83 (51), 82 (13), 81 (4), 79 (4), 69 (4), 67 (20), 65 (5), 57 (7), 56 (93), 55 (100), 53 (45), 52 (5), 51 (15), 50 (10), 43 (87), 42 (17), 41 (50), 39 (81), 38 (9)

11-Dodecin-1-ol (130)



165 ml getrocknetes 1,3-Diaminopropan wurden mit 2,25 g (321 mmol) Lithium so lange gerührt, bis sich alles Lithium gelöst hatte (30 min.). Anschließend wurde auf 70 °C erhitzt und so lange gerührt (über Nacht), bis die blaue Farbe verschwunden war und sich eine weiße Suspension gebildet hatte. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 24,0 g (213 mmol) Kalium-*tert*-butylat zugegeben und die nun orange farbige Suspension 20 min. lang gerührt. Anschließend wurden 10,0 g (55 mmol) 9-Dodecin-1-ol **(129)** so zugegeben, dass die Temperatur im Reaktionskolben nicht über 30 °C anstieg (Kühlung im Wasserbad). Es wurden weitere 30 min. gerührt und auf mit Salzsäure angesäuertes Eiswasser gegossen. Die wässrige Phase wurde viermal mit Petrolether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser, 10 %iger Salzsäure und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit PE:EE 8:1 als Laufmittel gereinigt. Es

konnten 8,42 g (46,2 mmol) eines farblosen Feststoffs isoliert werden, dies entspricht einer Ausbeute von 84 %.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 1,16-1,37 (m, 12H, 3-H bis 8-H), 1,42-1,54 (m, 4H, 2-H und 9-H), 1,89 (t, 1H, J = 2,5 Hz, 12-H), 2,12 (dt, 2H, J = 2,8 Hz / 7,1 Hz, 10-H), 3,56 (t, 2H, J = 6,9 Hz, 1-H)

¹³<u>C-NMR (101 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 18,74 (t, 10-C), 26,13 / 28,84 / 29,10 / 29,45 / 29,71 / 29,71 / 29,91 / 33,12 (t, 2-C bis 9-C), 63,20 (t, 1-H), 68,47 (d, 12-H), 85,08 (s, 11-H)

<u>MS (EI, 70 eV)[m/z]</u>: 121 (6), 109 (6), 108 (3), 107 (12), 97 (12), 96 (9), 95 (30), 94 (11), 93 (30), 91 (9), 85 (4), 83 (10), 82 (29), 81 (77), 80 (19), 79 (62), 77 (11), 71 (12), 70 (4), 69 (26), 68 (32), 67 (100), 65 (10), 57 (11), 56 (9), 55 (80), 54 (28), 53 (25), 52 (4), 51 (6), 45 (3), 44 (4), 43 (26), 42 (15), 41 (100), 40 (10), 39 (49)



2,5 g (13,7 mmol) 11-Dodecin-1-ol **(130)**, gelöst in 7 ml abs. THF, wurden tropfenweise bei Raumtemperatur mit 2,9 ml (27,4 mmol) Catecholboran versetzt und nach Beendigung der Wasserstoffbildung (5 min.) 5 h lang unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 100 ml Wasser hydrolysiert. Es wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und die Fällung über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Der Niederschlag wurde bei 0 °C abfiltriert und mit Eiswasser gewaschen, um Catecholreste zu entfernen. Es wurden 1,46 g (6,4 mmol) farblose Kristalle isoliert, dies entspricht einer Ausbeute von 47 %. Das Produkt wurde ohne weiter Reinigung zur folgenden Synthese eingesetzt.

(11*E*,13*Z*)-Octadeca-11,13-dien-1-ol (132)

Eine Lösung aus 969,1 mg (3,8 mmol) (1*Z*)-1-Brom-1-hexen **(128)** und 190,7 mg Pd(PPH₃)₄ (0,18 mmol) in 12 ml abs. Toluol wurde nach 15 minütigem Rühren langsam mit einer Lösung aus 826,7 mg (4,7 mmol) (1*E*)-12-Hydroxy-1-dodecenylboronsäure **(131)**, 748,5 mg (11 mmol) Natriumethanolat, in 6 ml Ethanol (2 M), und katalytischen Mengen BHA in 6 ml Toluol versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 lang auf 65 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 12 ml Wasserstoffperoxid-Lsg. (30 %ig) und 12 ml 2N Natronlauge zugegeben, um überschüssige Boronsäure zu zerstören. Es wurde dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lsg gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Am Rotationsverdampfer wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel, Laufmittel PE:EE 10:1 gereinigt. Es wurden 279,3 mg (1,1 mmol) des Produkts erhalten, dies entspricht einer Ausbeute von 29 %.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCI₃):</u> δ [ppm] = 0,88 (t, 3H, J = 6,9 Hz, 18-H), 1,24-1,44 (m, 18H, 3-H bis 5-H und 12-H bis 17-H), 1,54-1,61 (m, 2H, 2-H), 2,07-2,17 (m, 4H, 10-H und 15-H), 3,64 (t, 2H, J = 6,6 Hz, 1-H), 5,31 (dt, 1H, J = 10,7 Hz / 7,4 Hz, 14-H), 5,64 (dt, 1H, J = 15,0 Hz / 7,1 Hz, 11-H), 5,93 (dd, 1H, J = 10,9 Hz / 10,9 Hz, 13-H), 6,30 (ddd, 1H, J = 10,9 Hz / 15,0 Hz / 1,28 Hz, 12-H)

¹³<u>C-NMR (101 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 14,12 (q, 18-C), 22,69 / 25,62 / 29,00 / 29,30 / 29,37 / 29,51 / 29,71 / 29,76 / 31,91 (t, 3-C bis 5-C und 12-C bis 17-C), 27,72 / 32,80 (t, 6-C und 11-C), 32,74 (t, 2-C), 63,05 (t, 1-C), 125,77 (d, 8-C), 128,53 (d, 9-C), 130,26 (d, 10-C), 134,43 (d, 7-C)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 266 (M⁺, 3), 135 (5), 124 (4), 123 (5), 122 (3), 121 (8), 111 (4), 110 (11), 109 (13), 108 (4), 107 (6), 98 (5), 97 (7), 96 (27), 95 (28), 94 (7), 93 (12), 91 (8), 85 (3), 83 (9), 82 (35), 81 (57), 80 (19), 79 (39), 78 (3), 77 (12), 71 (4), 69 (16), 68 (27), 67 (100), 65 (9), 57 (8), 56 (6), 55 (51), 54 (29), 53 (10), 43 (24), 42 (10), 41 (73), 39 (14)

(11E,13Z)-Octadeca11,13-dienal (133)



Zu 0,17 ml (2 mmol) Oxalylchlorid, gelöst in 5 ml abs. Dichlormethan, wurden bei - 78 °C 0,29 ml (7,9 mmol) DMSO zugegeben und 30 min. lang gerührt. 279,3 mg (1 mmol) (11E,13Z)-Octadeca-11,13-dien-1-ol (132), gelöst in 5 ml abs. Dichlormethan, wurden zugegeben und 1 weitere h bei – 78 °C gerührt. Nach der Zugabe von 0,83 ml (6 mmol) Triethylamin wurden 30 min. bei – 78 °C und anschließend 1 h lang bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde mit Zugabe von Wasser abgebrochen und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden erst mit ges. Natriumsulfit- und anschließend mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Magnesiumsulfat wurde dem Trocknen über das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit PE:EE 30:1 als Laufmittel gereinigt. Es wurden 230,4 mg (11E,13Z)-Octadeca-11,13-dienal (0,9 mmol) erhalten, dies entspricht einer Ausbeute von 90 %.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCI₃):</u> δ [ppm] = 0,89 (t, 3H, J = 6,9 Hz, 18-H), 1,21-1,41 (m, 16H, 4-H bis 9-H und 16-H bis 17-H), 1,54-1,65 (m, 2H, 3-H), 2,00-2,19 (m, 4H, 10-H und 15-H), 2,41 (dt, 2H, J = 1,6 Hz / 7,3 Hz, 2-H), 5,29 (dt, 1H, J = 10,7 Hz / 7,6 Hz, 14-H), 5,64 (dt, 1H, J = 15,1 Hz / 7,2 Hz, 11-H), 5,94 (dd, 1H, J = 11,0 Hz / 11,0 Hz, 13-H), 6,29 (ddd, 1H, J = 10,7 Hz / 14,8 Hz / 1,3 Hz, 12-H), 9,69 (t, 1H, J = 1,6 Hz, 1-H)

¹³<u>C-NMR (101 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 14,38 (q, 18-C), 22,49 (t, 3-C), 22,73 / 29,56 / 29,60 / 29,74 / 29,77 / 29,82 / 32,32 / 34,20 (t, 4-C bis 9-C und 16-C und 17-C), 27,80 / 32,28 (t, 10-C und 15-C), 44,33 (t, 2-C), 126,05 (d, 12-C), 129,00 (d, 13-C), 130,50 (d, 14-C), 135,02 (d, 11-C), 203,38 (d, 1-C)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 264 (M⁺, 6), 124 (3), 123 (5), 121 (4), 111 (3), 110 (10), 109 (12), 108 (3), 107 (4), 98 (7), 97 (6), 96 (20), 95 (20), 94 (6), 93 (8), 91 (7), 84 (3), 83 (8), 82 (30), 81 (60), 80 (14), 79 (29), 77 (9), 69 (13), 68 (28), 67 (100), 65 (7), 57 (7), 56 (4), 55 (36), 54 (30), 53 (9), 43 (18), 42 (3), 41 (49), 39 (9)

(11E,13Z)-Octadeca-11,13-diensäure (134) 17 15 12 10 8 6 4 2 1 OH 18 16 14 13 11 9 7 5 3 0

Zu einer eiskalten Lösung aus 230,4 mg (0,9 mmol) (11E,13Z)-Octadeca-11,13dienal **(133)** und 6 ml 2,3-Dimethyl-2-buten, gelöst in 20 ml 2-Propanol, wurde eine Lösung aus 2,8 g (25 mmol) Natriumchlorit und 3,4 g (25 mmol) Kaliumdihydrogenphosphat in 7,2 ml Wasser gegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Durch Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lsg. wurde die Reaktion abgebrochen und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lsg gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit PE:EE 5:1 als Laufmittel gereinigt. Es wurden 222,0 mg (0,8 mmol) der gewünschten CLA erhalten, dies entspricht einer Ausbeute von 89 %.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 0,85-0,92 (m, 3H, 18-H), 1,22-1,40 (m, 16H, 4-H bis 9-H und 16-H bis 17-H), 1,58-1,65 (m, 2H, 3-H), 2,00-2,18 (m, 4H, 10-H und 15-H), 2,34 (t, 2H, J = 7,6 Hz, 2-H), 5,29 (dt, 1H, J = 10,7 Hz / 7,6 Hz, 14-H), 5,64 (dt, 1H, J = 15,0 Hz / 7,1 Hz, 11-H), 5,94 (dd, 1H, J = 10,9 Hz / 10,9 Hz, 13-H), 6,29 (ddd, 1H, J = 10,9 Hz / 15,0 Hz / 15,0 Hz / 1,3 Hz, 12-H)

¹³<u>C-NMR (101 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 14,38 (q, 18-C), 22,49 (t, 3-C), 22,73 / 29,56 / 29,60 / 29,74 / 29,77 / 29,82 / 32,32 / 34,20 (t, 4-C bis 9-C und 16-C und 17-C), 27,80 / 32,28 (t, 10-C und 15-C), 44,33 (t, 2-C), 126,05 (d, 12-C), 129,00 (d, 13-C), 130,50 (d, 14-C), 135,02 (d, 11-C), 203,38 (d, 1-C)

(1*E*)-1-lod-1-hepten (137)

 $7 \xrightarrow{6} 4 \xrightarrow{2} 1$

5,03 g 1-Heptin **(135)** (52,3 mmol) wurden mit 6,2 g Catecholboran (5,54 ml, 52 mmol) unter Schutzgas 2 h lang auf 70 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit 300 ml Wasser hydrolysiert und 2 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Der farblose Niederschlag wurde bei 0 °C abfiltriert und mit eiskaltem Wasser gewaschen, um Reste von Catechol zu entfernen. Es konnten

5,88 g (41,4 mmol) farblose Kristalle isoliert werden, dies entspricht einer Ausbeute von 79 %. Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung für die nächste Synthese eingesetzt.

5,88 g Boronsäureester **(136)** (41,4 mmol) wurden in 40 ml Diethylether gelöst und mit 40 ml 3 N Natronlauge versetzt, hierbei färbte sich die Reaktionslösung grün. Unter Eiskühlung wurden 10,5 g lod (41,4 mmol), gelöst in 70 ml Diethylether, langsam zugegeben und eine Stunde im Eisbad gerührt. Anschließend wurden 20 ml 10 %ige Natriumthiosulfat-Lösung zugegeben, um überschüssiges lod zu entfernen. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Löung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch über Kieselgel mit PE 30-50 als Laufmittel gereinigt. Es konnten 5,11 g (22,8 mmol) (1*E*)-1-lod-1-hepten isoliert werden, dies entspricht einer Ausbeute von 55 %.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 0,88 (t, 3H, J = 6,9 Hz, 7-H), 1,25-1,32 (m, 4H, 5-H und 6-H), 1,35-1,43 (m, 2H, 4-H), 2,04 (ddt, 2H, J = 7,4 Hz / 1,5 Hz / 7,1 Hz, 3-H), 5,96 (dt, 1H, J = 14,2 Hz / 1,5 Hz, 1-H), 6,51 (dt, 1H, J = 14,5 Hz / 7,1 Hz, 2-H)

¹³<u>C-NMR (101 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 14,41 (q, 7-C), 22,83 / 31,54 (t, 5-C und 6-C), 28,47 (t, 4-C), 36,44 (t, 3-C), 74,68 (d, 1-C), 147,23 (d, 2-C)

<u>MS (EI, 70 eV)[m/z]</u>: 224 (M⁺, 16), 97 (6), 70 (5), 69 (7), 67 (3), 57 (10), 56 (6), 55 (100), 53 (8), 43 (9), 42 (10), 41 (45), 40 (6), 39 (26)

(1*E*)-11-Hydroxy-1-Undecenylboronsäure (140)



2,06 g 10-Undecin-1-ol **(138)** (12,3 mmol) wurden mit 2,56 ml Catecholboran (24 mmol) in 12 ml abs. THF unter Schutzgas 5 h lang auf 70 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit 100 ml Wasser versetzt und 2 h lang gerührt. Der kristalline, farblose Niederschlag wurde bei 0 °C abfiltriert und mit eiskaltem Wasser

Catecholfrei gewaschen. Es konnten 1,31 g (6,1 mmol) farblose Kristalle erhalten werden, dies entspricht einer Ausbeute von 50 %. Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung zur nächsten Synthese eingesetzt.

(10E,12E)-Octadeca-10,12-dien-1-ol (141)



Eine Lösung aus 0,96 g (4,2 mmol) (*E*)-1-lod-1-hepten **(137)** und 208 mg Pd(PPH₃)₄ (0,20 mmol) in 12 ml abs. Toluol wurden nach 15 minütigem Rühren mit einer Lösung aus 1,31 g (6,1 mmol) (1*E*)-11-Hydroxy-1-dodecenylboronsäure **(140)**, 0,82 g (12 mmol) Natriumethanolat in 6 ml Ethanol (2 M) und katalytischen Mengen BHA in 6 ml Toluol versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 h lang auf 65 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 12 ml Wasserstoffperoxid-Lsg. (30 %ig) und 12 ml 2 N Natronlauge zugegeben, um überschüssige Boronsäure zu zerstören. Es wurde dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lsg gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Am Rotationsverdampfer wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel, Laufmittel PE:EE 10:1 gereinigt. Es wurden 175,2 mg (0,7 mmol) des Produkts erhalten, dies entspricht einer Ausbeute von 11 %. Zugunsten der Reinheit wurde hier eine geringere Ausbeute in Kauf genommen.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 0,84-0,92 (m, 3H, 18-H), 1,22-1,40 (m, 18H, 3-H bis 8-H und 15-H bis 17-H), 1,50-1,60 (m, 2H, 2-H), 2,00-2,08 (m, 4H, 9-H und 14-H), 3,64 (t, 2H, J = 6,6 Hz, 1-H), 5,50-5,61 (m, 2H, 10-H und 13-H), 5,94-6,04 (m, 2H, 11-H und 12-H)

¹³<u>C-NMR (101 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 14,47 (q, 18-C), 22,97 / 26,14 / 29,53 / 29,61 / 29,84 / 29,85 / 29,96 / 31,85 (t, 3-C bis 8-C und 15- C bis 17-C), 33,00 / 33,01 (t, 9-C und 14-C), 33,23 (t, 2-C), 63,53 (t, 1-C), 130,72 / 130,76 (d, 10-C und 13-C), 132,81 / 132,90 (11-C und 12-C)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 266 (M⁺, 5), 137 (3), 135 (6), 124 (6), 123 (6), 122 (3), 121 (9), 111 (4), 110 (12), 109 (15), 108 (5), 107 (7), 98 (6), 97 (9), 96 (35), 95 (41), 94 (9), 93 (14), 91 (6), 85 (3), 84 (3), 83 (12), 82 (41), 81 (56), 80 (23), 79 (35), 77 (8), 71 (5), 70 (3), 69 (19), 68 (28), 67 (100), 65 (6), 57 (8), 56 (3), 55 (40), 54 (28), 53 (7), 43 (15), 42 (4), 41 (46), 39 (6)

(10E,12E)-Octadeca-10,12-dienal (142)



Zu 0,11 ml (1,3 mmol) Oxalylchlorid gelöst in 3,5 ml trockenem Dichlormethan wurden bei – 78 °C 0,19 ml (5,2 mmol) DMSO zugegeben und für 30 min. gerührt. 170 mg (0,64 mmol) (10E,12E)-Octadeca-10,12-dien-1-ol (**141**), gelöst in 3,5 ml trockenem Dichlormethan, wurden zugegeben und für 1 weitere h bei – 78 °C gerührt. Nach Zugabe von 0,55 ml (4 mmol) Triethylamin wurde 30 min. lang bei – 78 °C und anschließend 1 h lang bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser abgebrochen und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumsulfit-Lsg. und anschließend mit ges. Natriumchlorid-Lsg. gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Am Rotationsverdampfer wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Es konnten 197,0 mg (etwa 0,64 mmol) des ungereinigten (10E,12E)-Octadeca-10,12-dienals isoliert werden, das ohne weitere Reinigung für die folgende Oxidation eingesetzt wurde.

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 264 (M⁺, 6), 124 (3), 123 (5), 121 (4), 111 (3), 110 (10), 109 (12), 108 (3), 107 (4), 98 (7), 97 (6), 96 (20), 95 (20), 94 (6), 93 (8), 91 (7), 84 (3), 83 (8), 82 (30), 81 (60), 80 (14), 79 (29), 77 (9), 69 (13), 68 (28), 67 (100), 65 (7), 57 (7), 56 (4), 55 (36), 54 (30), 53 (9), 43 (18), 42 (3), 41 (49), 39 (9)



Zu einer eiskalten Lösung aus 197,0 mg (0,64 mmol) (10*E*,12*E*)-Octadeca-10,12dienal **(142)** und 5 ml 2,3-Dimethyl-2-buten in 20 ml 2-Propanol wurde eine Lösung aus 2,4 g (24 mmol) Natriumchlorit und 2,9 g (21 mmol) Kaliumdihydrogenphosphat
in 6,2 ml Wasser gegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Durch Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lsg. wurde die Reaktion abgebrochen und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lsg gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel PE:EE 5:1 gereinigt. Es wurden 80,1 mg (0,29 mmol) der gewünschten CLA erhalten, dies entspricht einer Ausbeute von 45 %.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCI₃):</u> δ [ppm] = 0,88 (t, 3H, J = 7,1 Hz, 18-H), 1,24-1,41 (m, 16H, 4-H bis 8-H und 15-H bis 17-H), 1,59-1,67 (m, 2H, 3-H), 2,01-2,07 (m, 4H, 9-H und 14-H), 2,34 (t, 2H, J = 7,6 Hz, 2-H), 5,51-5,61 (m, 2H, 10-H und 13-H), 5,95-6,03 (m, 2H, 11-H und 12-H),

¹³<u>C-NMR (101 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 14,45 (q, 18-C), 23,78 / 27,74 / 29,45 / 29,53 / 29,57 / 29,68 / 29,80 / 30,88 (t, 4-C bis 8-C und 15-C bis 17-C), 25,12 (t, 3-C), 31,85 / 32,98 (t, 9-C und 14-C), 33,86 (t, 2-C), 130,71 / 130,80 (d, 11-C und 12-C), 132,90 / 132,72 (d, 10-C und 13-C)

11-Dodecin-1-ol (148)



165 ml getrocknetes 1,3-Diaminopropan wurden mit 2,25 g (321 mmol) Lithium so lange gerührt, bis sich das gesamte Lithium gelöst hatte (30 min.). Anschließend wurde auf 70 °C erhitzt und so lange gerührt (über Nacht), bis die blaue Farbe verschwunden war und sich eine weiße Suspension gebildet hatte. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 24,0 g (213 mmol) Kalium-*tert*-butylat zugegeben und die nun orange gefärbte Suspension 20 min. lang gerührt. Anschließend wurden 10,0 g (55 mmol) 9-Dodecin-1-ol (147) so zugegeben, dass die Temperatur im Reaktionskolben nicht über 30 °C anstieg (Kühlung im Wasserbad). Es wurden weitere 30 min. gerührt und auf mit Salzsäure angesäuertes Eiswasser gegossen. Die wässrige Phase wurde viermal mit Petrolether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser, 10 %iger Salzsäure und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das

Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit dem Laufmittel PE:EE 8:1 gereinigt. Es konnten 10,0 g (55 mmol) 11-Dodecin-1-ol isoliert werden, dies entspricht einer Ausbeute von 100 %.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 1,16-1,37 (m, 12H, 3-H bis 8-H), 1,42-1,54 (m, 4H, 2-H und 9-H), 1,89 (t, 1H, J = 2,5 Hz, 12-H), 2,12 (dt, 2H, J = 2,8 Hz / 7,1 Hz, 10-H), 3,56 (t, 2H, J = 6,9 Hz, 1-H)

¹³<u>C-NMR (101 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 18,74 (t, 10-C), 26,13 / 28,84 / 29,10 / 29,45 / 29,71 / 29,71 / 29,91 / 33,12 (t, 2-C bis 9-C), 63,20 (t, 1-H), 68,47 (d, 12-H), 85,08 (s, 11-H)

<u>MS (EI, 70 eV)[m/z]</u>: 121 (6), 109 (6), 108 (3), 107 (12), 97 (12), 96 (9), 95 (30), 94 (11), 93 (30), 91 (9), 85 (4), 83 (10), 82 (29), 81 (77), 80 (19), 79 (62), 77 (11), 71 (12), 70 (4), 69 (26), 68 (32), 67 (100), 65 (10), 57 (11), 56 (9), 55 (80), 54 (28), 53 (25), 52 (4), 51 (6), 45 (3), 44 (4), 43 (26), 42 (15), 41 (100), 40 (10), 39 (49)

(11*Z*)-12-Bromdodec-11-en-1-ol (150)



2,49 g (13,7 mmol) 11-Dodecin-1-ol **(148)** wurden in 7 ml abs. THF mit 3,5 ml (28 mmol) Catecholboran über Nacht auf 70 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung in 7 ml trockenem Dichlormethan gelöst und anschließend auf – 20 °C gekühlt. Langsam wurden 1,4 ml Brom, gelöst in 6 ml Dichlormethan, zugetropft. Nach kompletter Zugabe wurde auf – 78 °C gekühlt und tropfenweise 14 ml 2N Natronlauge zugegeben, so dass die Temperatur im Reaktionsgefäß nicht über 0 °C anstieg. Nachdem 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert, mit ges. Natriumchlorid-Lsg gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Am Rotationsverdampfer wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit Dichlormethan als Laufmittel filtriert. Es konnten 5,16 g (11*Z*)-12-Bromdodec-11-en-1-ol als Rohprodukt isoliert werden.

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 264 (M⁺, 0,1), 262 (M⁺, 0,1), 135 (5), 134 (21), 132 (23), 123 (5), 121 (10), 119 (7), 110 (3), 109 (14), 97 (5), 96 (10), 95 (32), 93 (4), 83 (22), 82 (24), 81 (46), 79 (8), 71 (4), 70 (4), 69 (43), 68 (22), 67 (68), 65 (5), 57 (13), 56 (10), 55 (100), 54 (15), 53 (21), 51 (3), 45 (3), 44 (4), 43 (30), 42 (12), 41 (83), 40 (5), 39 (30)

(1*E*)-1-Hexenylboronsäure (146)



2,00 g 1-Hexin **(144)** (24,3 mmol) wurden mit 2,6 ml Catecholboran (24,3 mmol) unter Schutzgas 2 h lang auf 70 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit 100 ml Wasser hydrolysiert und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der farblose Niederschlag wurde bei 0 °C abfiltriert und mit eiskaltem Wasser gewaschen, um Reste von Catechol zu entfernen. Es konnten 3,56 g (etwa 24,3 mmol) farblose Kristalle isoliert werden, diese enthielten noch Reste von Wasser. Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung für die nächste Synthese eingesetzt.

(11Z,13E)-Octadeca-11,13-dien-1-ol (151)

Eine Lösung aus 3,61 g (13,7 mmol) (11*Z*)-12-Brom-11-dodecen-1-ol **(150)** und 0,59 g Pd(PPH₃)₄ (0,56 mmol) in 100 ml Toluol wurde mit einer Lösung aus 3,56 g (24,3 mmol) (1*E*)-1-Hexenylboronsäure **(146)**, 3,31 g (48,6 mmol) Natriumethanolat in 24 ml Ethanol (2 M) und katalytischen Mengen BHA in 24 ml Toluol versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 h lang auf 65 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 20 ml Wasserstoffperoxid-Lsg. (30 %ig) und 20 ml 2 N Natronlauge zugegeben, um überschüssige Boronsäure zu zerstören. Es wurde dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lsg gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Am Rotationsverdampfer wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel, Laufmittel PE:EE 10:1, gereinigt. Es wurden 1,05 g (3,9 mmol) des Produkts erhalten, dies entspricht einer Ausbeute von 28,5 %.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCI₃):</u> δ [ppm] = 0,89 (t, 3H, J = 7,1 Hz, 18-H), 1,23-1,40 (m, 18H, 3-H bis 9-H und 15-H und 16-H), 1,51-1,60 (m, 2H, 2-H), 2,05-2,17 (m, 4H, 10-H und 15-H), 3,63 (t, 2H, J = 6,6 Hz, 1-H), 5,29 (dt, 1H, J = 10,9 Hz / 7,3 Hz, 14-H), 5,65 (dt, 1H, J = 15,3 Hz / 6,9 Hz, 11-H), 5,94 (dd, 1H, J = 10,9 Hz / 10,9 Hz, 13-H), 6,29 (ddd, 1H, J = 15,3 Hz / 10,9 Hz / 1,3 Hz, 12-H)

¹³<u>C-NMR (101 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 14,36 (q, 18-C), 22,69 / 26,16 / 29,67 / 29,84 / 29,92 / 29,96 / 30,01 / 30,15 / 31,99 (t, 3-C bis 9-C und 16-C und 17-C), 28,10 / 32,98 (t, 10-C und 15-C), 33,40 (t, 2-C), 63,49 (t, 1-C), 126,04 (d, 12-C), 129,02 (d, 13-C), 130,75 (d, 14-C), 135,05 (d,11-C)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 266 (M⁺, 5), 135 (6), 124 (5), 123 (6), 122 (3), 121 (9), 111 (4), 110 (14), 109 (15), 108 (4), 107 (6), 98 (5), 97 (9), 96 (34), 95 (38), 94 (9), 93 (16), 91 (7), 85 (4), 84 (3), 83 (13), 82 (48), 81 (73), 80 (23), 79 (41), 77 (10), 71 (4), 70 (3), 69 (17), 68 (31), 67 (100), 65 (6), 57 (5), 56 (3), 55 (31), 54 (23), 53 (6), 43 (14), 42 (4), 41 (42), 39 (6)

(11Z,13E)-Octadeca-11,13-dienal (152)



Zu 0,67 ml (8 mmol) Oxalylchlorid, gelöst in 20 ml trockenem Dichlormethan, wurden bei – 78 °C 1,16 ml (32 mmol) DMSO zugegeben und 30 min. lang gerührt. 1,05 g (3,9 mmol) (11*Z*,13*E*)-Octadeca-11,13-dien-1-ol **(151)**, gelöst in 20 ml trockenem Dichlormethan, wurden zugegeben und 1 weitere h bei – 78 °C gerührt. Nach der Zugabe von 3,4 ml (25 mmol) Triethylamin wurde 30 min. lang bei – 78 °C und anschließend 1 h lang bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser abgebrochen und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumsulfit-Lösung. und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Am Rotationsverdampfer wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit PE:EE 50:1 als Laufmittel gereinigt. Es konnten 0,69 g (2,6 mmol) des Aldehyds isoliert werden, dies entspricht einer Ausbeute von 67 %. ¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 0,89 (t, 3H, J = 7,2 Hz, 18-H), 1,25-1,40 (m, 16H, 4-H bis 9-H und 15-H und 16-H), 1,59-1,65 (m, 2H, 3-H), 2,06-2,17 (m, 4H, 10-H und 15-H), 2,41 (dt, 2H, J = 1,9 Hz / 7,3 Hz, 2-H), 5,29 (dt, 1H, J = 10,7 Hz / 7,5 Hz, 14-H), 5,65 (dt, 1H, J = 14,8 Hz / 7,2 Hz, 11-H), 5,94 (dd, 1H, J = 10,7 Hz / 10,7 Hz, 13-H), 6,29 (ddd, 1H, J = 15,1 Hz / 11,0 Hz / 1,3 Hz, 12-H), 9,76 (t, 1H, J = 1,9 Hz, 1-H) Hz, 1-H)

¹³<u>C-NMR (101 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 14,36 (q, 18-C), 22,49 (t, 3-C), 22,69 / 29,57 / 29,62 / 29,75 / 29,79 / 29,84 / 30,12 / 31,98 (t, 4-C bis 9-C und 16-C und 17-C), 28,08 / 32,98 (t, 10-C und 15-C), 44,33 (t, 2-C), 126,02 (d, 12-C), 129,05 (d, 13-C), 130,42 (d, 14-C), 135,08 (d,11-C), 203,32 (d, 1-C)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 264 (M⁺, 12), 137 (3), 135 (3), 124 (3), 123 (5), 121 (4), 111 (3), 110 (10), 109 (11), 108 (3), 107 (4), 98 (7), 97 (7), 96 (20), 95 (30), 94 (6), 93 (9), 91 (8), 84 (3), 83 (7), 82 (27), 81 (58), 80 (13), 79 (34), 77 (11), 69 (12), 68 (26), 67 (100), 65 (8), 57 (8), 56 (4), 55 (34), 54 (26), 53 (10), 44 (16), 43 (19), 42 (4), 41 (57), 39 (12)



Zu einer eiskalten Lösung aus 0,69 g (2,6 mmol) (11*Z*,13*E*)-Octadeca-11,13-dienal **(152)** und 15,4 ml (130 mmol) 2,3-Dimethyl-2-buten in 55 ml 2-Propanol wurde eine Lösung aus 7,34 g (65 mmol) Natriumchlorit und 8,83 g (65 mmol) Kaliumdihydrogenphosphat in 19 ml Wasser gegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Durch Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lsg. wurde die Reaktion abgebrochen und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lsg gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch über Kieselgel mit PE:EE 5:1 als Laufmittel gereinigt. Es

wurden 436,0 mg (1,6 mmol) (11*Z*,13*E*)-Octadeca-11,13-diensäure erhalten, dies entspricht einer Ausbeute von 60 %.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCI₃):</u> δ [ppm] = 0,89 (t, 3H, J = 7,0 Hz, 18-H), 1,23-1,40 (m, 16H, 4-H bis 9-H und 16-H bis 17-H), 1,58-1,66 (m, 2H, 3-H), 2,02-2,20 (m, 4H, 10-H und 15-H), 2,35 (t, 2H, J = 7,3 Hz, 2-H), 5,29 (dt, 1H, J = 10,7 Hz / 7,6 Hz, 14-H), 5,65 (dt, 1H, J = 14,8 Hz / 6,9 Hz, 11-H), 5,94 (dd, 1H, J = 10,7 Hz / 11,0 Hz, 13-H), 6,29 (ddd, 1H, J = 11,0 Hz / 15,1 Hz / 1,3 Hz, 12-H)

¹³<u>C-NMR (101 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 14,28 (q, 18-C), 22,61 / 28,02 / 29,40 / 29,56 / 29,64 / 29,71 / 29,78 / 31,92 (t, 4-C bis 9-C und 16-C und 17-C), 23,70 / 32,28 (t, 10-C und 15-C), 25,02 (t, 3-C), 34,36 (t, 2-C), 125,97 (d, 12-C), 128,98 (d, 13-C), 130,37 (d, 14-C), 134,99 (d, 11-C)

9.2.4 Synthese von ¹³C markierten Verbindungen

(1*Z*)-1-Brom-1-hexen (158)

 $6 \underbrace{4}_{5} \underbrace{2}_{3} \underbrace{1}_{\text{Br}}$

3,6 g 1-Hexin **(156)** (43,8 mmol) wurden mit 5,26 g Catecholboran (43,8 mmol) unter Schutzgas 2 h lang auf 70 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 30 ml Dichlormethan verdünnt. Bei – 20 °C wurden 4,5 ml Brom, gelöst in 20 ml Dichlormethan, langsam zugetropft. Nach kompletter Zugabe wurden bei – 80 °C 45 ml 2N Natronlauge tropfenweise so langsam zugegeben, dass die Innentemperatur nicht über 0 °C anstieg. Nachdem 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Am Rotationsverdampfer wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt wurde in der Kugelrohrapparatur unter Normaldruck bei 160 °C destilliert. Es konnten 1,75 g (10,7 mmol) eines leicht gelblichen Produkts isoliert werden, dies entspricht einer Ausbeute von 25 %. ¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 0,90 (t, 3H, J = 7,1 Hz, 6-H), 1,30-1,44 (m, 4H, 4-H und 5-H), 2,15-2,24 (m, 2H, 3-H), 6,08 (dt, 1H, J = 6,6 Hz / 6,8 Hz, 2-H), 6,13 (dt, 1H, J = 6,9 Hz / 1,3 Hz, 1-H)

¹³<u>C-NMR (101 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 14,27 (q, 6-C), 22,62 / 30,69 (t, 4-C und 5-C), 29,80 (t, 3-C), 107,92 (d, 1-H), 135,43 (d, 2-H)

<u>MS (EI, 70 eV)[m/z]:</u> 164 (M⁺, 8), 162 (M⁺, 8), 121 (9), 119 (9), 83 (15), 82 (5), 74 (3), 67 (9), 59 (5), 57 (4), 56 (89), 55 (77), 54 (4), 53 (21), 52 (3), 51 (7), 50 (4), 45 (5), 44 (3), 43 (57), 42 (13), 41 (100), 40 (8), 39 (52), 38 (6)



5,0 g 10-Undecin-1-ol (154) (30 mmol) wurden mit 0,75 g PPTS (3 mmol) in 60 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit 2,8 g (3 ml, 33 mmol) 2,3-Dihydropyran in 15 ml Dichlormethan unter Eiskühlung versetzt. Nachdem eine Nacht bei 4 °C gerührt worden war, wurde die Reaktionslösung auf Eiswasser gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lsg und Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Am Rotationsverdampfer wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit PE:EE 8:1 als Laufmittel gereinigt. Es konnten 5,62 g 11-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-1-undecin isoliert werden, dies entspricht einer Ausbeute von 74 %.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 1,23-1,43 (m, 12H, 2-H bis 7-H), 1,47-1,63 (m, 6H) / 1,66-1,75 (m, 1H) / 1,77-1,87 (m, 1H) (3'-H bis 5'-H und 8-H), 1,93 (t, 1H, J = 2,6 Hz, 11-H), 2,17 (dt, 2H, J = 2,5 / 7,1 Hz, 9-H), 3,38 (dt, 1H, J = 9,4 / 6,7 Hz, 6'-Ha), 3,46-3,53 (m, 1H, 1-Ha), 3,72 (dt, 1H, J = 9,4 / 6,7 Hz, 6'-Hb), 3,83-3,90 (m, 1H, 1-Hb)

<u>MS (EI, 70 eV)[m/z]:</u> 252 (M⁺, 0,1), 109 (3), 101 (22), 95 (10), 93 (4), 86 (4), 85 (100), 83 (4), 82 (3), 81 (8), 80 (10), 79 (9), 69 (10), 68 (5), 67 (25), 57 (9), 56 (19), 55 (27), 53 (6), 43 (10), 42 (3), 41 (29), 39 (7)

1-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-(12Z)-heptadeca-10-in,12-en (159) 9 7 5 3 1 0 2' 0 6'

1,75 g (1Z)-1-Brom-1-hexen (158) (10,7 mmol) wurden mit 190 mg Cul (10,7 mmol), 190 mg PdCl₂[PhCN]₂ und 20 ml Piperidin in einen ausgeheizten Kolben gegeben. Zu Suspension wurden unter Argon 5,0 g (20 mmol) 11-(2'der Tetrahydropyranyloxy)-1-undecin (155) zugetropft und 3 h lang gerührt. Nach der Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lösung wurde die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit verd. Salzsäure (0,2 M), ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser je zweimal gewaschen. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch über Kieselgel mit PE:EE 50:1 gereinigt. Es konnten 3,12 g (9,3 mmol) des Produkts isoliert werden, dies entspricht einer Ausbeute von 87 %.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCI₃):</u> δ [ppm] = 0,85-0,90 (m, 3H, 17-H), 1,23-1,57 (m, 14H, 2-H bis 7-H und 16-H), 1,49-1,51 (m, 8H) / 1,65-1,74 (m, 1H) / 1,78-1,87 (m, 1H) (3'-H bis 5'-H und 8-H und 15-H), 1,93-2,04 (m, 4H, 9-H und 14-H), 3,36 (dt, 1H, J = 9,7 Hz / 6,6 Hz, 1-H_a), 3,46-3,52 (m, 1H, 6'-H_a), 3,72 (dt, 1H, J = 9,7 Hz / 6,9 Hz, 1-H_b), 3,83-3,90 (m, 1H, 6'-H_b), 4,55-4,59 (m, 1H, 2'-H), 5,32-5,39 (m, 2H, 12-H und 13-H)

¹³<u>C-NMR (101 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 14,12 (q, 17-C), 19,72 / 29,80 (t, 9-C und 14-C), 19,72 / 25,56 / 26,28 / 27,23 / 28,86 / 29,30 / 29,53 / 29,61 / 29,65 / 29,80 / 30,83 / 32,63 (t, 2-C bis 8-C und 15-C und 16-C und 3'-C bis 5'-C), 62,32 (t, 1-C), 67,71 (t, 6'-C), 98,85 (d, 2'-C), 129,93 / 130,38 (d, 12-C und 13-C)

1-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-(10Z,12Z)-heptadeca-10,12-dien (160) $17 \underbrace{15}_{16} \underbrace{13}_{14} \underbrace{12}_{11} \underbrace{9}_{10} \underbrace{7}_{6} \underbrace{5}_{4} \underbrace{3}_{2} \underbrace{10}_{2'} \underbrace{0}_{2'} \underbrace{0}_{6'} \underbrace{10}_{6'} \underbrace{10}_{2'} \underbrace{10}$

Eine Lösung aus 3 ml (30 mmol) Cyclohexen in 21 ml abs. Hexan wurde unter Eiskühlung mit 1,43 ml (30 mmol) Boran-Dimethylsulfidkomplex versetzt und so lange gerührt, bis ein farbloser Niederschlag ausfiel (10 min.).

Bei 0 °C wurde eine Lösung aus 4,20 g (12,6 mmol) 1-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-(12Z)-heptadeca-10-in-12-en (159) in 60 ml abs. Hexan mit 11 ml dieser Dicyclohexylboran-Suspension versetzt. Das Gemisch wurde 2 h lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 90 ml abs. THF verdünnt. Nach über Nacht auf 50 °C erhitzt. Die Zugabe von 3 ml Eisessig wurde Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 20 ml 5 N Natronlauge und 4,5 ml Wasserstoffperoxid-Lsg. (30 %ig) versetzt und 30 min. lang gerührt. Es wurde auf etwas Eiswasser gegossen, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Petrolether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit PE:EE 100:1 als Laufmittel gereinigt. Es konnten 2,18 g (6,5 mmol) 2-(1-Heptadeca-10Z,12Zdienyloxy)-tetrahydropyran isoliert werden, dies entspricht einer Ausbeute von 52 %.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCI₃):</u> δ [ppm] = 0,89 (t, 3H, J = 7,1 Hz, 17-C), 1,25-1,40 (m, 14H, 2-H bis 7-H und 16-H), 1,48-1,61 (m, 8H) / 1,66-1,75 (m, 1H) / 1,77-1,87 (m, 1H) (3'-H bis 5'-H und 8-H und 15-H), 2,11-2,20 (m, 4H, 9-H und 14-H), 3,37 (dt, 1H, J = 9,4 Hz / 6,9 Hz, 1-H_a), 3,46-3,52 (m, 1H, 6'-H_a), 3,72 (dt, 1H, J = 9,7 Hz / 6,9 Hz, 1-H_b), 3,83-3,90 (m, 1H, 6'-H_b), 4,55-4,59 (m, 1H, 2'H), 5,39-5,47 (m, 2H, 10-H und 13-H), 6,20-6,30 (m, 2H, 11-H und 12-H)

<u>MS (EI, 70 eV)[m/z]</u>: 336 (M⁺, 0,2), 121 (3), 110 (3), 109 (3), 101 (12), 96 (7), 95 (9), 94 (3), 93 (5), 91 (3), 86 (5), 85 (100), 83 (4), 82 (8), 81 (14), 80 (7), 79 (13), 77 (4), 69 (5), 68 (5), 67 (29), 65 (3), 57 (10), 56 (11), 55 (19), 54 (6), 53 (3), 44 (3), 43 (13), 42 (3), 41 (34), 39 (4)

(10Z,12Z)-Heptadeca-10,12-dien-1-ol (161)



2,18 g (6,5 mmol) 1-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-(10*Z*,12*Z*)-heptadeca-10,12-dien (160) wurden in 60 ml Methanol mit katalytischen Mengen DMAP versetzt und 30 min. lang auf 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde festes Natriumhydrogencarbonat zugegeben und weitere 15 min. gerührt. Nachdem am Rotationsverdampfer auf ein Drittel des Volumens eingeengt worden war, wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Unter diesen Bedingungen verlief die Reaktion fast quantitativ und es konnten 1,67 g (6,5 mmol) (10*Z*,12*Z*)-Heptadeca-10,12-dien-1-ol isoliert werden. Die Reinheit des Produkts wurde gaschromatographisch untersucht, eine weitere Reinigung war nicht notwendig.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 0,89 (t, 3H, J = 7,1 Hz, 17-C), 1,26-1,40 (m, 16H, 3-H bis 8-H und 15-H und 16-H), 1,51-1,60 (m, 2H, 2-H), 2,12-2,20 (m, 4H, 9-H und 14-H), 3,64 (t, 2H, J = 6,9 Hz, 1-H), 5,40-5,48 (m, 2H, 10-H und 13-H), 6,22-6,30 (m, 2H, 11-H und 12-H)

<u>MS (EI, 70 eV)[m/z]:</u> 252 (M⁺, 6), 149 (3), 138 (3), 136 (3), 135 (8), 124 (5), 123 (6), 122 (5), 121 (13), 111 (5), 110 (18), 109 (17), 108 (6), 107 (9), 98 (7), 97 (10), 96 (38), 95 (45), 94 (13), 93 (21), 91 (12), 85 (4), 84 (3), 83 (11), 82 (46), 81 (81), 80 (27), 79 (55), 78 (5), 77 (16), 71 (4), 70 (3), 69 (18), 68 (32), 67 (100), 66 (6), 65 (11), 57 (7), 56 (7), 55 (48), 54 (32), 53 (12), 43 (22), 42 (9), 41 (70), 39 (15)

(10Z,12Z)-1-Bromheptadeca-10,12-dien (162)



1,5 g (5,7 mmol) Triphenylphosphin wurden in 10 ml trockenem Dichlormethan gelöst und unter Eiskühlung mit 0,3 ml (5,7 mmol) Brom versetzt. Es wurde nochmals soviel Brom zugegeben, bis eine leichte Gelbfärbung bestehen blieb. Überschüssiges Brom wurde durch Zugabe eines Kristalls Triphenylphosphin wieder abgefangen, wobei sich die Lösung wieder entfärbte. 1,45 g (5,7 mmol) (10Z,12Z)-Heptadeca-10,12dien-1-ol (**161**), gelöst in 5 ml trockenem Dichlormethan, wurden unter Eiskühlung zu der entstandenen Suspension zugetropft und über Nacht gerührt. Am nächsten Morgen wurde mit 50 ml Natriumhydrogencarbonat-Lsg. versetzt und mit Petrolether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lsg. gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das ausgefallene Triphenylphosphinoxid wurde abfiltriert und das Rohprodukt über Kieselgel säulenchromatographisch mit Petrolether als Laufmittel gereinigt. Es konnten 1,48 g (4,9 mmol) (10Z,12Z)-1-Bromheptadeca-10,12-dien isoliert werden, dies entspricht einer Ausbeute von 82 %.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCI₃):</u> δ [ppm] = 0,90 (t, 3H, J = 7,1 Hz, 17-C), 1,27-1,45 (m, 16H, 3-H bis 8-H und 15-H und 16-H), 1,81-1,89 (m, 2H, 2-H), 2,07-2,21 (m, 4H, 9-H und 14-H), 3,40 (t, 2H, J = 6,9 Hz, 1-H), 5,40-5,48 (m, 2H, 10-H und 13-H), 6,22-6,27 (m, 2H, 11-H und 12-H)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 316 (M⁺, 0,1), 314 (M⁺, 0,1), 123 (6), 110 (20), 109 (17), 107 (4), 97 (6), 96 (33), 95 (42), 94 (3), 93 (6), 91 (8), 83 (11), 82 (48), 81 (75), 80 (14), 79 (37), 78 (3), 77 (13), 69 (15), 68 (30), 67 (100), 66 (5), 65 (9), 57 (4), 56 (7), 55 (41), 54 (36), 53 (10), 43 (23), 42 (8), 41 (70), 40 (3), 39 (15)

[1-¹³C]-(11*Z*,13*Z*)-Octadeca-11,13-dienylcyanid (163)



1,46 g (4,6 mmol) (10*Z*,12*Z*)-1-Bromheptadeca-10,12-dien **(162)** und 423 mg (6,5 mmol) ¹³C markiertes Kaliumcyanid wurden in 7 ml trockenem DMSO bei 50 °C über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und anschließend mit ges. Natriumchlorid-Lsg. gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit PE:EE 8:1 als Laufmittel gereinigt. Es konnten 1,02 g (3,9 mmol) [1-¹³C]-(11*Z*,13*Z*)-

Octadeca-11,13-dienylcyanid isoliert werden, dies entspricht einer Ausbeute von 85 %.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 0,90 (t, 3H, J = 7,0 Hz, 18-C), 1,20-1,40 (m, 16H, 3-H bis 8-H und 15-H und 16-H), 1,56-1,66 (m, 2H, 3-H), 2,04-2,20 (m, 4H, 9-H und 14-H), 2,21-2,32 (m, 2H, 2-H), 5,45-5,55 (m, 2H, 10-H und 13-H), 6,26-6,35 (m, 2H, 11-H und 12-H)

¹³<u>C-NMR (101 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 14,37 (q, 18-C), 22,69 / 25,76 / 27,59 / 29,05 / 29,08 / 29,13 / 30,09 / 32,23 (t, 4-C bis 9-C und 16-C und 17-C), 22,76 (t, 3-C), 28,06 / 31,98 (t, 10-C und 15-C), 32,98 (t, 2-C), 120,26 (s, 1-C), 123,97 / 126,00 (d, 10-C und 13-C), 135,11 / 132,51 (d, 11-C und 12-C)

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 262 (M⁺, 5), 177 (4), 163 (6), 150 (3), 149 (11), 137 (4), 136 (3), 135 (12), 124 (4), 123 (9), 122 (3), 121 (6), 111 (6), 110 (12), 109 (18), 108 (3), 107 (4), 97 (8), 96 (28), 95 (46), 94 (4), 93 (6), 91 (8), 84 (3), 83 (13), 82 (44), 81 (82), 80 (13), 79 (37), 78 (4), 77 (14), 69 (18), 68 (40), 67 (100), 66 (5), 65 (10), 57 (4), 56 (5), 55 (47), 54 (32), 53 (11), 43 (16), 42 (10), 41 (62), 39 (13)

[1-¹³C]-(11Z,13Z)-Octadeca-11,13-diensäure (164)



1,02 g (3,9 mmol) $[1-^{13}C]-(11Z,13Z)$ -Octadeca-11,13-dienylcyanid **(163)** wurden mit 3,0 g Natriumhydroxid in 10 ml wässrigem 60 %igem Methanol unter Rückfluss 38 h lang erhitzt. Anschließend wurde das Methanol im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit konz. Salzsäure angesäuert. Es wurde dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Am Rotationsverdampfer wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit PE:EE 2:3 als Laufmittel gereinigt. Es konnten 1,02 g (3,6 mmol) (11*Z*,13*Z*)-Octadeca-11,13-diensäure isoliert werden, dies entspricht einer Ausbeute von 92 %.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 0,90-0,96 (m, 3H, 18-C), 1,27-1,45 (m, 16H, 3-H bis 8-H und 15-H und 16-H), 1,63-1,70 (m, 2H, 3-H), 2,11-2,24 (m, 4H, 9-H und 14-H), 2,35-2,41 (m, 2H, 2-H), 5,60-5,72 (m, 2H, 10-H und 13-H), 6,26-6,35 (m, 2H, 11-H und 12-H)

¹³<u>C-NMR (101 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 14,35 (q, 18-C), 22,74 / 25,07 / 29,42 / 29,46 / 29,61 / 29,77 / 29,83 / 32,95 (t, 4-C bis 9-C und 16-C und 17-C) 23,04 (t, 3-C), 28,07 / 32,04 (t, 10-C und 15-C), 32,95 (t, 2-C), 124,00 / 126,01 (d, 10-C und 13-C), 135,06 / 132,46 (d, 11-C und 12-C)

HO-

9.3 Synthese von Triacylglyceriden

2,3-Isopropyliden-sn-glycerol (180)

10,0 g (108,6 mmol) Glycerin (179) wurden mit katalytischen Mengen p-Toluolsulfonsäure in 250 ml Aceton gelöst und mit getrocknetem Molsieb versetzt. Nachdem bei Raumtemperatur über Nacht gerührt worden war, wurde das Molsieb abfiltriert und die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer auf ein Drittel eingeengt. Nach Zugabe von Wasser wurde dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchlorid-Lsg. gewaschen. Nachdem über Magnesiumsulfat getrocknet worden war, wurde das Lösungsmittel Rotationsverdampfer abdestilliert. Das isolierte Rohprodukt wurde am säulenchromatographisch über Kieselgel mit PE : EE 5:1 als Laufmittel gereinigt. Es konnten 10,9 g (82,5 mmol) des Produkts isoliert werden, dies entspricht einer Ausbeute von 76 %.

¹<u>H-NMR (400 MHz, DMSO):</u> δ [ppm] = 1,30 (s, 3H) / 1,37 (s, 3H) (H-5 und H-6), 3,56 (dd, 1H, J = 11,7 Hz / 4,7 Hz, H-1a), 3,67 (dd, 1H, J = 11,7 Hz / 4,7 Hz, H-1b), 3,75 (dd, 1H, J = 8,3 Hz / 1,7 Hz, H-3a), 4,00 (dd, 1H, J = 8,2 Hz / 1,6 Hz, H-3b), 4,16-4,23 (m, 1H, H-2)

¹³<u>C-NMR (101 MHz, CDCl₃):</u>δ [ppm] = 21,39 (d, 2-C), 25,64 / 27,07 (q, 5-C und 6-C), 63,40 (t, 1-C), 66,17 (t, 3-C), 109,76 (s, 4-C) <u>MS (EI, 70 eV)[m/z]:</u> 117 (26), 101 (15), 83 (3), 73 (6), 72 (8), 61 (10), 59 (14), 57 (19), 44 (3), 43 (100), 42 (4), 41 (12), 39 (12)



1,32 g (10 mmol) 2,3-Isopropyliden-*sn*-glycerol **(180)** wurden mit 3,13 g (11 mmol) Stearinsäure in 100 ml abs. Dichlormethan gelöst. Bei Raumtemperatur wurde unter Rühren langsam eine Lösung aus 2,27 g (11 mmol) DCC und 0,86 g (7 mmol) DMAP, gelöst in 25 ml abs. Dichlormethan, zugetropft. Nachdem 2 h lang gerührt worden war, wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch über Kieselgel mit PE:EE 10:1 als Laufmittel gereinigt. Es wurden 2,43 g (6,1 mmol) des Produkts isoliert, dies entspricht einer Ausbeute von 60 %:

¹<u>H-NMR (400 MHz, DMSO)</u>: δ [ppm] = 0,88 (t, 3H, J = 6,8 Hz, H-18'), 1,22-1,34 (m, 28 H, H-4' bis H-17'), 1,37 (s, 3H) / 1,44 (s, 3H) (H-5 und H-6), 1,57-1,66 (m, 2H, H-3'), 2,34 (t, 2H, J = 7,6 Hz, H-2'), 3,74 (dd, 1H, J = 6,1 Hz / 2,3 Hz) / 4,05-4,12 (m, 2H) / 4,14-4,20 (dd, J = 6,6 Hz / 4,8 Hz, 1H) (H-1 und H-3), 4,27-4,34 (m, 1H, H-2)

 $\frac{^{13}\text{C-NMR (101 MHz, CDCl_3):}}{29,84 / 29,99 / 30,08 (7^*) / 32,32 (t, 4'-C bis 17'-C), 25,29 (t, 3'-C), 25,80 / 27,08 (t, 5-C und 6-C), 34,52 (t, 2'-C), 64,91 / 66,77 (t, 1-C und 3-C), 74,07 (d, 2-C)$

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 384 (9), 383 (36), 340 (4), 297 (3), 267 (3), 185 (7), 171 (9), 129 (22), 116 (23), 115 (3), 114 (6), 111 (3), 109 (3), 102 (3), 101 (52), 99 (6), 98 (4), 97 (7), 95 (6), 85 (10), 84 (3), 93 (10), 81 (5), 73 (7), 72 (10), 71 (21), 70 (3), 69 (15), 67 (5), 59 (10), 58 (3), 57 (44), 56 (8), 55 (34), 44 (3), 43 (100), 41 (27)



50 mg (0,13 mmol) 1-Octadecanoyl-2,3-isopropyliden-*sn*-glycerol **(181)** wurden mit 39 mg (0,63 mmol) Borsäure in 0,5 ml Trimethylborat 15 min. lang auf 90 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand erneut 10 min. bei 90 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Rückstand mit Wasser und Diethylether versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde aus Petrolether:Diethylether 3:1 in der Kälte umkristallisiert. Es konnten 35,9 mg (0,1 mmol) 1-Octadecanoyl-*sn*glycerol isoliert werden, dies entspricht einer Ausbeute von 77 %

¹<u>H-NMR (400 MHz, DMSO)</u>: δ [ppm] = 0,88 (t, 3H, J = 6,9 Hz, H-18'), 1,22-1,34 (m, 28-H, H4' bis H-17'), 1,57-1,67 (m, 2H, H-3'), 2,34 (t, 2H, J = 7,5 Hz, H-2'), 3,56-3,73 (m, 2H) / 4,12-4,20 (m, 2H) (H-1 und H-3), 3,89-3,96 (m, 1H, H-2)

 $\frac{^{13}\text{C-NMR (101 MHz, CDCl_3):}}{(29,84/29,98/30,04/30,08/32,31 (t, 14C, C-4'), 23,07/29, 52/29,63/29,74)}$

29,9 mg (0,08 mmol) 1-Octadecanoyl-*sn*-glycerol **(182)** wurden mit 51,5 mg (0,18 mmol) (10*E*,12*E*)-Octadeca-10,12-diensäure in 1 ml abs. Dichlormethan gelöst und langsam unter Rühren mit einer Lösung aus 37 mg (0,18 mmol) DCC und 14 mg (0,11 mmol) DMAP, gelöst in 1 ml abs. Dichlormethan, versetzt. Nachdem über Nacht bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurde der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen. Das Lösungsmittel wurde

am Rotationsverdampfer abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch über Kieselgel mit PE:EE 7:1 als Laufmittel gereinigt. Es konnten 35,7 mg (0,04 mmol) des Produkts isoliert werden, dies entspricht einer Ausbeute von 50 %.

¹<u>H-NMR (400 MHz, DMSO):</u> δ [ppm] = 0,88 (t, 9H, J = 7,1 Hz, H-18', H-18" und H-18"), 1,22-1,40 (m, 60H, H-4' bis H-17', H-4" bis H-8" und H-15" bis H-17" und H-4" bis H-8" und H-15" bis H-17"), 1,56-1,65 (m, 6H, H-3', H-3" und H-3""), 2,04 (dt, 8H, J = 7,1 Hz / 7,1 Hz, H-9", H-14" und H-9", H-14"), 2,30 (t, 6H, J = 7,4 Hz, H- 2', H-2" und H-2"), 4,11-4,19 (m, 2H) / 4,26-4,32 (m, 2H) (H-1 und H-3), 5,23-5,29 (m, 1H, H-2), 5,51-5,61 (m, 4H, H-10", H-13" und H-10", H-13"), 5,94-6,04 (m, 4H, H-11", H-12" und H-11", H-12")

¹³<u>C-NMR (101 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 14,50 (q, 3C, 18'-C 18"-C und 18"'-C), 22,93 / 23,08 / 29,51 / 29,57 / 29,59 / 29,67 / 29,75 / 29,81 / 29,88 / 30,03 / 30,06 / 30,10 / 31,83 / 32,32 (t, 30C, 4'-C bis 17'-C, 4"-C bis 8"-C, 15"-C bis 17"-C, 4"'-C bis 8"'-C und 15"'-C bis 17"'), 25,26 (t, 3C, 3'-C, 3"-C und 3"'-C), 32,97 (t, 4C, 9"-C, 14"-C, 9"'-C und 14"'-C), 34,45 (t, 3C, 2'-C, 2"-C und 2"'-C), 62,50 (t, 2C, 1-C und 3-C), 69,29 (d, 2-C), 130,69 / 130,78 (d, 4C, 11"-C, 12"-C, 11"'-C und 12"'-C), 132,88 / 132,64 (d, 4C, 10"-C, 13"-C, 10"'-C und 13"'-C)

MS (FAB, 8 kV)[m/z]: 883 (M⁺, 13), 620 (18), 618 (15), 616 (16), 606 (15), 605 (43), 604 (100), 603 (21), 602 (34), 601 (13), 600 (26), 468 (21), 467 (66), 465 (20), 464 (13), 463 (42), 462 (11), 461 (14), 439 (11), 408 (10), 407 (24), 405 (16), 395 (14), 391 (15), 383 (17), 379 (14), 369 (12), 353 (12), 351 (12), 342 (17), 341 (62), 339 (21), 338 (13), 337 (30), 336 (12), 335 (21), 327 (15), 325 (11), 313 (10), 297 (11), 295 (20), 294 (11), 293 (26), 291 (15), 290 (12), 289 (27), 287 (10), 285 (10), 283 (15), 282 (11), 281 (27), 280 (21), 279 (67), 278 (21), 277 (56), 276 (17), 275 (29), 274 (12), 273 (16), 272 (11)

1,3-Benzyliden-sn-glycerol (185)



10,0 g (108,6 mmol) Glycerin **(184)** wurden mit 12,2 g (115 mmol) Benzaldehyd und katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure in 30 ml Toluol gelöst. Die

Reaktionsmischung wurde in einem Wasserabscheider für leichtere Lösungsmittel unter Rückfluss erhitzt und entstehendes Wasser azeotrop mit Toluol abdestilliert. Nach 2 h wurde die Reaktion abgebrochen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand, eine Mischung aus 1,2- und 1,3-Benzylidenglycerol, wurde in etwas Toluol gelöst und mit soviel Petrolether versetzt, bis sich ein Niederschlag bildete. Nach zweimaligem Umkristallisieren konnten 5,31 g (29,5 mmol) 1,3-Benzylidenglycerol isoliert werden. Dies entspricht einer Ausbeute von 27 %.

<u>MS (EI, 70 eV)[m/z]:</u> 180 (M⁺, 35), 179 (74), 119 (3), 108 (6), 107 (87), 106 (10), 105 (73), 103 (11), 92 (3), 91 (22), 90 (8), 89 (13), 80 (5), 79 (80), 78 (29), 77 (100), 75 (3), 74 (5), 65 (3), 64 (3), 63 (9), 62 (4), 57 (17), 52 (19), 51 (44), 50 (19), 45 (4), 44 (32), 43 (58), 39 (13), 38 (4)



0,50 g (2,8 mmol) 1,3-Benzyliden-*sn*-glycerol **(185)** wurden mit 1,02 g (3,6 mmol) Stearinsäure in 25 ml abs. Dichlormethan gelöst. Bei Raumtemperatur wurde unter Rühren langsam eine Lösung aus 0,63 g (3,6 mmol) DCC und 0,24 g (1,9 mmol) DMAP, gelöst in 7 ml abs. Dichlormethan, zugetropft. Nachdem 2 h gerührt worden war, wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch über Kieselgel mit PE:EE 10:1 als Laufmittel gereinigt. Es wurden 0,94 g (2,1 mmol) des Produkts isoliert, dies entspricht einer Ausbeute von 75 %:

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 446 (M⁺, 7), 369 (3), 324 (7), 281 (6), 267 (10), 207 (3), 185 (4), 179 (11), 169 (7), 163 (12), 162 (22), 161 (3), 149 (3), 129 (13), 127 (3), 117 (4), 116 (13), 115 (3), 113 (20), 112 (3), 111 (4), 109 (4), 107 (12), 106 (11), 105 (100), 100 (15), 99 (6), 98 (5), 97 (11), 96 (4), 95 (10), 92 (4), 91 (27), 85 (18), 84 (7), 83 (19), 82 (7), 81 (11), 80 (3), 79 (19), 78 (9), 77 (19), 73 (6), 72 (3), 71 (32), 70 (10), 69

(29), 68 (7), 67 (12), 60 (3), 58 (6), 57 (71), 56 (19), 55 (48), 54 (9), 53 (6), 51 (4), 44 (7), 43 (81), 42 (21), 41 (59), 39 (7)



58,6 mg (0,13 mmol) 2-Octadecanoyl-1,3-benzyliden-*sn*-glycerol **(186)** wurden mit 39 mg (0,63 mmol) Borsäure in 0,5 ml Trimethylborat 15 min. lang auf 90 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand erneut 10 min. bei 90 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Rückstand mit Wasser und Diethylether versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es konnten 21,7 mg (0,05 mmol) 2-Octadecanoyl-*sn*-glycerol isoliert werden, dies entspricht einer Ausbeute von 38 %.

¹<u>H-NMR (400 MHz, DMSO):</u> δ [ppm] = 0,88 (t, 3H, J = 6,9 Hz, H-18'), 1,22-1,38 (m, 28-H, H4' bis H-17'), 1,57-1,67 (m, 2H, H-3'), 2,28-2,39 (m, 2H, H-2'), 4,06-4,20 (m, 4H, H-1 und H-3), 5,03-5,06 (m, 1H, H-2)

 $\frac{^{13}C-NMR (101 \text{ MHz, CDCl}_3):}{(29,74/29,83/29,98/30,04/30,08/32,32 (t, 14C, C-4'), 23,07/29,47/29,51/29,63)}$ 34,67 (t, C-2'), 65,21 (t, 2C, C-1 und C-3), 67,59 (d, C-2)

2-Octadecanoyl-1,3-bis-[(10E,12E)-octadeca-10,12-dienoyl]-sn-

alycerol (188)	U 3' 5' 7' 0' 11' 13' 15' 17'
16" 14" 12" 10" 8" 6" 4" 2"	

27,8 mg (0,08 mmol) 2-Octadecanoyl-*sn*-glycerol **(187)** wurden mit 51,5 mg (0,18 mmol) (10*E*,12*E*)-Octadeca-10,12-diensäure in 1 ml abs. Dichlormethan gelöst und langsam unter Rühren mit einer Lösung aus 37 mg (0,18 mmol) DCC und 14 mg (0,11 mmol) DMAP, gelöst in 1 ml abs. Dichlormethan, versetzt. Nachdem über

Nacht bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurde der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch über Kieselgel mit PE:EE 50:1 als Laufmittel gereinigt. Es konnten 30,0 mg (0,03 mmol) des gewünschten Triglycerids isoliert werden, dies entspricht einer Ausbeute von 38 %.

¹<u>H-NMR (400 MHz, DMSO):</u> δ [ppm] = 0,88 (t, 9H, J = 6,9 Hz, H-18', H-18" und H-18"), 1,21-1,41 (m, 60H, H-4" bis H-17", H-4' bis H-8' und H-15' bis H-17' und H-4" bis H-8" und H-15" bis H-17"), 1,52-1,67 (m, 6H, H-3', H-3" und H-3"), 2,01-2,08 (m, 8H, H-9', H-14' und H-9", H-14"), 2,31 (t, 6H, J = 7,6 Hz, H- 2', H-2" und H-2"), 3,65-3,73 (m, 2H) / 4,36-4,41 (m, 2H) (H-1 und H-3), 4,02-4,17 (m, 1H, H-2), 5,52-5,60 (m, 4H, H-10', H-13' und H-10", H-13"), 5,94-6,04 (m, 4H, H-11', H-12' und H-11", H-12")

¹³<u>C-NMR (101 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 14,48 (q, 3C, 18'-C 18"-C und 18"'-C), 22,92 / 23,07 / 29,46 / 29,50 / 29,52 / 29,60 / 29,73 / 29,82 / 29,97 / 30,04 / 30,08 / 31,82 / 32,31 (t, 30C, 4'-C bis 17'-C, 4"-C bis 8"-C, 15"-C bis 17"-C, 4"'-C bis 8"'-C und 15"'-C bis 17"), 25,26 (t, 3C, 3'-C, 3"-C und 3"'-C), 32,95 (t, 4C, 9"-C, 14"-C, 9"'-C und 14"'-C), 34,49 (t, 3C, 2'-C, 2"-C und 2"'-C), 62,98 (t, 2C, 1-C und 3-C), 68,96 (d, 2-C), 126,52 / 126,54 (d, 4C, 11"-C, 12"-C, 11"'-C und 12"'-C), 128,72 / 129,49 (d, 4C, 10"-C, 13"-C, 10"'-C und 13"''-C)

9.4 Synthese von 5-Octyl-2-(5-carboxy)pentylfuran

2-Octylfuran (198)



Unter Argon-Atmosphäre wurden 1,66 g (24,5 mmol) Furan **(196)** in 5 ml abs. THF gelöst und anschließend bei – 20 °C 15.3 ml (24,5 mmol) einer 1,6 molaren Buthyllithium / Hexan-Lösung zugetropft. Diese Lösung wurde 4 h lang bei – 20 °C gerührt. Anschließend wurden 4.71 g (24,5 mmol) 1-Bromoctan **(197)** zugegeben und weitere 2 h bei – 20 °C gerührt. Nach der Zugabe von 5 ml Wasser wurde mit

Petrolether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch über Kieselgel mit Petrolether als Laufmittel gereinigt. Es konnten 2,88 g (15,9 mmol) 2-Octylfuran isoliert werden, dies entspricht einer Ausbeute von 65 %

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 0,88 (t, 3H, J = 7,1 Hz, 12-H), 1,25-1,34 (m, 10H, 7-H bis 11-H), 1,59-1,66 (m, 2H, 6-H), 2,60 (t, 2H, J = 7,6 Hz, 5-H), 5,96 (dd, 1H, J = 3,3 Hz / 1,0 Hz, 3-H), 6,26 (dd, 1H, J = 3,1 Hz / 1,3 Hz, 2-H), 7,28 (dd, 1H, J = 2,0 Hz / 0,8 Hz)

 $\frac{^{13}C-NMR (101 \text{ MHz, CDCl}_3):}{32,29 (t, 7-C \text{ bis } 11-C), 28,41 (t, 5-C), 28,47 (t, 6-C), 104,91 (d, 3-C), 110,42 (d, 2-C), 141,02 (d, 1-C), 157,07 (s, 4-C)$

<u>MS (EI, 70 eV)[m/z]:</u> 180 (M⁺, 14), 151 (3), 137 (5), 124 (3), 123 (10), 96 (6), 95 (26), 94 (15), 83 (3), 82 (27), 81 (100), 79 (6), 77 (4), 68 (4), 67 (10), 66 (6), 65 (7), 57 (6), 55 (9), 54 (4), 53 (30), 52 (4), 51 (6), 43 (28), 42 (8), 41 (65), 39 (35)

6-Brom-1-hexanol (194)

 HO_{1} 2 4 6 Br

5.1 g 1.6-Hexandiol (193) (43 mmol) wurden in einem Flüssig-Flüssig-Extraktor für leichte Lösungsmittel mit 33 ml wässriger Bromwasserstoff-Lösung (48 %, 244 mmol) und Toluol umgesetzt. Das Zweiphasengemisch im Reaktionsgefäß wurde für 40 h bei 80 °C gehalten. In einem 250 ml Rundkolben, über eine Brücke mit dem Reaktionsgefäß verbunden, wurde Toluol zum Sieden erhitzt und an einem Kühler in das Reaktionsgefäß kondensiert. Das hierdurch zirkulierende Toluol extrahierte 6-Brom-1-hexanol aus der wässrigen Phase und überführte es in den Rundkolben. Die Toluol-Lsg. aus dem Rundkolben wurde mit Wasser, zweimal mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. und einmal mit ges. Natriumchlorid-Lsg. gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es konnten 7,2 g (etwa 40 mmol) des Rohproduktes isoliert werden, welches direkt für die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

<u>MS (EI, 70 eV)[m/z]</u>: 182 (M⁺, 0,1), 180 (M⁺, 0,1), 164 (5), 162 (5), 123 (3), 121 (4), 109 (6), 107 (5), 95 (6), 93 (6), 84 (5), 83 (97), 81 (4), 69 (6), 67 (11), 57 (4), 56 (7), 55 (100), 53 (6), 51 (4), 50 (3), 43 (21), 42 (13), 41 (93), 39 (50)

6-(2'-Tetrahydropyranyloxy-)-1-bromhexan (195)

Zu einer eiskalten Lösung aus 7,2 g (etwa 40 mmol) ungereinigtem 6-Brom-1hexanol **(194)** und 1,0 g PPTS (4 mmol) in 80 ml trockenem Dichlormethan wurden 4,0 ml (3,7 g, 44 mmol) 3,4-Dihydropyran, gelöst in 20 ml trockenem Dichlormethan, unter Eiskühlung hinzugetropft und über Nacht bei 4 °C gerührt. Am folgenden Morgen wurde die Reaktionslösung auf Eiswasser gegossen, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lsg. und ges. Natriumchlorid-Lsg. gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Am Rotationsverdampfer wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit PE:EE 10:1 als Laufmittel gereinigt. Es konnten 8,3 g (31 mmol) einer klaren Flüssigkeit erhalten werden. Dies entspricht einer Ausbeute von 72 % bezogen auf 1,6-Hexandiol.

<u>MS (EI, 70 eV)[m/z]</u>: 266 (M⁺, 2), 264 (M⁺, 2), 101 (4), 86 (4), 85 (100), 83 (27), 67 (9), 57 (9), 56 (23), 55 (37), 53 (3), 43 (12), 42 (4), 41 (31), 39 (7)



Es wurden unter Argon-Atmosphäre 1,20 g (6,66 mmol) 2-Octylfuran **(198)** in 5 ml abs. THF gelöst und anschließend bei – 20 °C 4,16 ml (6,66 mmol) einer 1,6 molaren Buthyllithium / Hexan-Lösung zugetropft. Diese Lösung wurde 5 h lang bei – 20 °C gerührt. Anschließend wurden 1,62 g (6,17 mmol) 6-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-1-bromhexan **(195)** zugegeben und weitere 2 h bei – 20 °C gerührt. Nach der Zugabe von 5 ml Wasser wurde mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen

Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und das Rohprodukt ohne weitere Reinigung zur nächsten Synthese eingesetzt. Es wurden 2,38 g einer klaren, farblosen Flüssigkeit als Rohprodukt erhalten.

<u>MS (EI, 70 eV)[m/z]:</u> 364 (M⁺, 8), 281 (4), 280 (19), 279 (21), 219 (3), 193 (10), 163 (5), 121 (5), 108 (3), 107 (17), 95 (11), 94 (7), 86 (5), 85 (100), 83 (3), 81 (8), 79 (4), 77 (3), 67 (8), 57 (13), 56 (8), 55 (15), 44 (3), 43 (11), 41 (31), 39 (3)

2-(6-Hydroxy)hexyl-5-octylfuran (200)



Es wurden 2,38 g des nicht gereinigten 2[6-(2-Tetrahydropyranyloxy)hexyl]-5octylfuran **(199)** in 60 ml Methanol gelöst und mit einer katalytischen Mengen p-Toluolsulfonsäure versetzt. Die Reaktionslösung wurde bei 65 °C 30 min. lang gerührt. Nach Zugabe von festem Natriumhydrogencarbonat wurde weitere 75 min. gerührt, mit 10 ml Wasser versetzt und die Reaktionslösung mit Petrolether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Entstandene Nebenprodukte wurden im Ölpumpenvakuum bei 110 °C in der Kugelrohrapparatur abdestilliert. Es wurden 0,93 g (3,3 mmol) 2-(6-Hydroxy)hexyl-5-octylfuran enthalten, dies entspricht einer Ausbeute bezogen auf 2-Octylfuran von 50 %.

¹<u>H-NMR (400 MHz, CDCl₃):</u> δ [ppm] = 0,88 (t, 3H, J = 6,9 Hz, 18-H), 1,22-1,40 (m, 14H, 3-H und 4-H und 13-H bis 17-H), 1,53-1,65 (m, 6H, 2-H und 5-H und 12-H), 2,52-2,59 (m, 4H, 6-H und 11-H), 3,63 (t, 2H, J = 6,6 Hz, 1-H), 5,83 (s, 2H, 8-H und 9-H)

 $\frac{^{13}\text{C-NMR (101 MHz, CDCl_3):}}{^{29,86} / 29,98} / 32,28 \text{ (t, 3-C und 4-C und 13-C bis 17-C), } 28,39 / 28,56 \text{ (t, 6-C und 11-C), } 28,57 / 28 59 / 33,10 \text{ (t, 2-C und 5-C und 12-C), } 105,21 / 105,31 \text{ (d, 8-C und 9-C), } 154,80 / 155,14 \text{ (s, 7-C und 10-C)}}$

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 280 (M⁺, 41), 237 (5), 219 (3), 208 (3), 207 (18), 195 (15), 194 (22), 193 (88), 182 (10), 181 (26), 179 (4), 177 (3), 163 (8), 151 (3), 149 (5), 145 (4), 141 (5), 138 (3), 137 (7), 136 (11), 135 (9), 133 (4), 125 (6), 124 (4), 123 (6), 122 (4), 121 (31), 120 (4), 119 (7), 117 (3), 111 (4), 109 (9), 108 (13), 107 (100), 105 (6), 97 (6), 96 (11), 95 (79), 94 (44), 93 (13), 91 (13), 85 (4), 83 (9), 82 (4), 81 (37), 80 (6), 79 (21), 78 (4), 77 (17), 71 (9), 69 (12), 67 (16), 66 (11), 65 (8), 57 (27), 56 (4), 55 (43), 53 (13), 52 (6), 51 (4), 45 (4), 44 (4), 43 (86), 42 (10), 41 (98), 40 (4), 39 (17)



Es wurden 0,93 g (3,3 mmol) 2-(6-Hydroxy)hexyl-5-octylfuran (200) unter Argon-Atmosphäre in abs. DMF gelöst und mit 4,97 g (13,2 mmol) PDC versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 3 d bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit verd. Salzsäure angesäuert. Es wurde dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und getrocknet. Lösungsmittel über Magnesiumsulfat Das wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde aus Petrolether in der Kälte umkristallisiert. Es wurden 29.0 mg (0.099 mmol) 5-Octyl-2-(5carboxy)pentylfuran als weiße Kristalle erhalten, dies entspricht einer Ausbeute von 3 %.

¹<u>H-NMR (400 MHz, DMSO)</u>: δ [ppm] = 0,88 (t, 3H, J = 6,9 Hz, 18-H), 1,21-1,35 (m, 12H, 4-H und 13-H bis 17-H), 1,48-1,58 (m, 6H, 3-H und 5-H und 12-H), 2,21 (t, 2H, J = 7,4 Hz, 2-H), 2,73 (dt, 4H, J = 2,8 Hz / 7,1 Hz, 6-H und 11-H), 6,89 (s, 2H, 8-H und 9-H)

 $\frac{13}{\text{C-NMR}} (101 \text{ MHz, DMSO}): \delta \text{ [ppm]} = 14,29 \text{ (q, 18-C), } 23,24 / 23,55 / 24,64 \text{ (t, 3-C)} und 5-C und 12-C), } 22,42 / 28,37 / 28,82 / 28,91 / 29,13 / 31,58 \text{ (t, 4-C und 13-C bis 17-C), } 33,91 \text{ (t, 2-C), } 40,69 \text{ (t, 11-C), } 40,85 \text{ (t, 6-C), } 136,69 / 136,72 \text{ (d, 8-C und 9-C), } 201,51 \text{ (s, 1-C)}$

MS (EI, 70 eV)[m/z]: 294 (M⁺, 0,3), 279 (3), 278 (14), 250 (3), 221 (3), 207 (13), 194 (10), 193 (45), 179 (11), 165 (12), 161 (3), 152 (11), 151 (27), 149 (3), 141 (3), 137 (13), 136 (6), 135 (5), 133 (7), 123 (4), 121 (12), 120 (3), 119 (6), 109 (8), 108 (9), 107 (47), 105 (6), 97 (4), 96 (9), 95 (87), 94 (41), 93 (9), 92 (3), 91 (15), 83 (5), 82 (4), 81 (35), 80 (5), 79 (20), 78 (4), 77 (20), 71 (9), 69 (10), 68 (3), 67 (20), 66 (12), 65 (11), 57 (35), 56 (4), 55 (49), 54 (3), 53 (17), 52 (7), 51 (5), 44 (13), 43 (78), 42 (10), 41 (100), 40 (9), 39 (23)

10 Sicherheitstechnische Daten

Die folgende Liste beinhaltet sämtliche Verbindungen und Lösungsmittel, mit denen während dieser Arbeit umgegangen wurde. Die Gefahrstoffe sind, soweit vorhanden, mit den jeweiligen Gefahrensymbolen, R- und S-Sätzen versehen worden. Die Stoffe, für die keine bekannte Einstufung existiert, sind als gefährlich einzustufen. Es ist unbedingt zu vermeiden, dass man sich mit diesen Stoffen in irgendeiner Weise kontaminiert und diese Stoffe in die Umwelt eingebracht werden.

Substanzname	Gefahren- symbol	R-Sätze	S-Sätze
Aceton	F	11-36-66-67	(2-)9-16-26
Ameisensäure	С	34-35	23-26-36-45
Ammoniumchlorid	Xn	22-36	(2-)22
Bis(benzonitril)-palladiumchlorid	Xn	20/21	-
Boran-Dimethylsulfid-Komplex	Xn, F	11-14/15-20/21/22-36/37/38	16-26-36
Boran-Tetrahydrofuran-Komplex	F, Xi	11-14/15-36/37/38	16-26-33-43
Borsäure	Xi	37	22-24/25
Brom	T+, C, N	26-35-50	(1/2-)7/9-26-45-61
Bromwasserstoffsäure	С	34-37	7/9-26-36/37/39-45
n-Butyllithium-Lösung	F, C	14/15-17-34-48/20	6.1-26-36/37/39-45
tert-Butyllithium-Lösung	F, C	11-14/15-17-34	6.1-26-36/37/39-45
Catecholboran	F, C	11-14-34	26-43-45-36/37/39
Chromtrioxid	O, T, C, N	49-8-25.1-35-43-50/53	53.1-45-60-61
Cyclohexen	Xn, F	11-22-65	16-33-36/37-62
1,3-Diaminopropan	T, C	10-22-24-35	26-45-36/37/39
1,8-Diazabicyclo-[5,4,0]-7-undecen	Xn, C, N	22-34-52/53	26-45-36/37/39-61
1,2-Dibromethan	Τ, Ν	45-23/24/25-36/37/38-51/53	53-45-61
Dichlormethan	Xn	40	23.2-24/25-36/37
N,N-Dicyclohexylcarbodiimid	Т	22-24-41-43	24-26-37/39-45
Diethylether	F+	12-19-22-66-67	(2-)9-16-29-33
3,4-Dihydro-2H-pyran	F, Xi	11-19-36/38	9-16-29-43.3
Diisobutylaluminiumhydrid	Xn, F, C	11-14/15-17-20-35	16-26-43-45-36/37/39
Dimethylaminopyridin	Т	23/24/25-36/37/38	26-28-36/37/39-45
2,3-Dimethyl-2-buten	F	11-65	16-33-43-62
Dimethylformamid	Т	61-E20/21-36	53-45
Dimethylsulfoxid	Xi	36/38	26
Eisessig	С	10-35	23.2-26-45
Essigsäureanhydrid	С	10-34	26-45
Ethanol	F	11	7-16
Ethylacetat	F	11-36-66-67	(2-)16-26-33
lod	Xn	20/21	23-25
Kaliumcyanid	Т	26/27/28-32	7-28-29-45
Kaliumdihydrogenphosphat	-	-	-
Kaliumnatriumtartrat	-	-	-
Kalium-tert-butylat	F, C	11-14-22-35	8-16-36/37/39-43.3-45

Kieselgel 60	Xi	40-37	-
Kupferiodid	-	-	-
Lithium	F, C	14/15-34	8-43.7-45
Lithiumaluminiumhydrid	F	15	7/8-24/25-43.6
Lithiumtetrachlorocuprat	Xi, F	11-19-36/37	16-26-33-36
Magnesium	F	11-15	7/8-43.6
Magnesiumsulfat	-	-	-
Methanol	F, T	11-23/25	7-16-24-45
Natriumchlorid	-	-	-
Natriumchlorit	T, C, O	9-20-24/25-32-34	17-26-27-36-45
Natriumethylat	F, C	11-14-34	(1/2-)8-16-36-43-45
Natriumhydrogencarbonat	-	-	-
Natriumhydroxid	С	35	26-37/39-45
Natriumthiosulfat	-	-	-
Oxalylchlorid	T, C	14-23/24/25-34	26-36/37/39-45
Palladium auf Aktivkohle	F, Xi	7-36/37/38	17-26-36
Petrolether	F, Xn	11-52/53-65	9-16-23.2-24-33-62
Piperidin	F, T	11-23/24-34	(1/2-)16-26-27-45
2-Propanol	F, Xi	11-36-67	(2-)7-16-24/25-26
Pyridin	F, Xn	11-20/21/22	26-28.1
Pyridinium-4-toluolsulfonsäure	Xi	36/37/38	26-36
Pyridiniumdichromat	O, T, N	49-8-43-50/53	53-17-45-60-61
Salzsäure	С	34-37	26-36/37/39-45
Schwefelsäure	С	35	26-30-45
Tetrahydrofuran	F, Xi	11-19-36/37	16-29-33
Tetrakistriphenylphosphin-palladium	-	-	22-24/25
Tetramethylsilan	F+	12	-
Tetra-n-butylammoniumfluorid	Т, С	23/24/25-34	-
Toluol	F, Xn	11-20	16-25-29-33
Toluolsulfonsäure	Xi	36/37/38	26-37
Triethylamin	F, C	11-20/21/22-35	3-16-26-29-36/37/39-45
Trimethylborat	Xn	10-21	(2-)23-25
Triphenylphosphin	Xn, N	22-43-48/20/22-50/53	26-36/37/39-61
Wasserstoff	F+	12	9-16-33
Wasserstoffperoxid	С	34	3-26-36/37/39-45
Zinkchlorid-Lsg. in Diethylether	С	12-34	7/9-16-26-33-36/37/39-45

Verzeichnis der gültigen R- und S-Sätze nach Richtlinie 67/548/EWG Anhang III und IV

Hinweis auf besondere Gefahren (R-Sätze)

- R 1 In trockenem Zustand explosionsgefährlich
- R 2 Durch Schlag, Reibung, Feuer und andere Zündquellen; explosionsgefährlich
- R 3 Durch Schlag, Reibung, Feuer und andere Zündquellen; besonders explosionsgefährlich
- R 4 Bildet hochempfindliche explosionsgefährliche Metallverbindungen
- R 5 Beim Erwärmen explosionsfähig
- R 6 Mit und ohne Luft explosionsfähig
- R 7 Kann Brand verursachen
- R 8 Feuergefahr bei Berührung mit brennbaren Stoffen
- R 9 Explosionsgefahr bei Mischung mit brennbaren Stoffen
- R 10 Entzündlich
- R 11 Leichtentzündlich

R 12	Hochentzündlich
R 13	Hochentzündliches Flüssiggas
R 14	Reagiert heftig mit Wasser
R 15	Reagiert mit Wasser unter Bildung leicht entzündlicher Gase
R 16	Explosionsgefährlich in Mischung mit brandfördernden Stoffen
R 17	Selbstentzündlich an der Luft
R 18	Bei Gebrauch Bildung explosionsfähiger /leicht-entzündlicher Dampf-Luftgemische
	möalich
R 19	Kann explosionsfähige Peroxide hilden
R 20	Gesundheitsschädlich heim Finatmen
R 21	Gesundheitsschädlich bei Berührung mit der Haut
R 22	Gesundheitsschädlich beim Verschlucken
D 23	Ciffia heim Einstmen
D 24	Ciftig bei Perührung mit der Hout
N 24	Ciffig beim Verschlucken
R 20 R 26	Sahr aiftig haim Finatman
R 20	Sehr siftis hei Derührung mit der Lleut
R 27	Sehr gillig bei Beruhrung mit der Haut
R 28	Senr ginig beim verschlucken
R 29	Entwickeit bei Beruhrung mit wasser giftige Gase
R 30	Kann bei Gebrauch leicht entzündlich werden
R 31	Entwickelt bei Berührung mit Säure giftige Gase
R 32	Entwickelt bei Berührung mit Säure sehr giftige Gase
R 33	Gefahr kumulativer Wirkungen
R 34	Verursacht Verätzungen
R 35	Verursacht schwere Verätzungen
R 36	Reizt die Augen
R 37	Reizt die Atmungsorgane
R 38	Reizt die Haut
R 39	Ernste Gefahr irreversiblen Schadens
R 40	Verdacht auf krebserzeugende Wirkung
R 41	Gefahr ernster Augenschäden
R 42	Sensibilisierung durch Einatmen möglich
R 43	Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich
R 44	Explosionsgefahr bei Erhitzen unter Einschluss
R 45	Kann Krebs erzeugen
R 46	Kann vererbbare Schäden verursachen
R 47	Kann Missbildungen verursachen
R 48	Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition
R 49	Kann Krebs erzeugen beim Einatmen
R 50	Sehr giftig für Wasserorganismen
R 51	Giftig für Wasserorganismen
R 52	Schädlich für Wasserorganismen
R 53	Kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben
R 54	Giftig für Pflanzen
R 55	Giftig für Tiere
R 56	Giftig für Bodenorganismen
R 57	Giftig für Bienen
R 58	Kann längerfristig schädliche Wirkungen auf die Umwelt haben
R 59	Gefährlich für die Ozonschicht
R 60	Kann die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen
R 61	Kann das Kind im Mutterleib schädigen
R 62	Kann möglicherweise die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen
R 63	Kann das Kind im Mutterleib möglicherweise schädigen
R 64	Kann Säuglinge über die Muttermilch schädigen
R 65	Gesundheitsschädlich: kann beim Verschlucken Lungenschäden verursachen
R 66	Wiederholter Kontakt kann zu spröder oder rissiger Haut führen
R 67	Dämpfe können Schläfrigkeit und Benommenheit verursachen
R 68	Irreversibler Schaden möglich

Kombination der R-Sätze

R 14/15	Reagiert heftig mit Wasser unter Bildung hochentzündlicher Gase
R 15/29	Reagiert mit Wasser unter Bildung giftiger und hochentzündlicher Gase
R 20/21	Gesundheitsschädlich beim Einatmen und bei Berührung mit der Haut
R 20/22	Gesundheitsschädlich beim Einatmen und Verschlucken
R 20/21/22	Gesundheitsschädlich beim Einatmen. Verschlucken und Berührung mit der Haut
R 21/22	Gesundheitsschädlich bei Berührung mit der Haut und beim Verschlucken
R 23/24	Cifti beim Einstmen und bei Berührung mit der Haut
D 22/25	Ciftig beim Einatmen und Verschlucken
R 23/23	Ciftig beim Einstman. Verschlucken und Derührung mit der Heut
R 23/24/23	Ciffig bei Derührung mit der Lleut und heim Verschlusten
R 24/23	Gillig bei beruhlung mit der Haut und beim verschlucken
R 26/27	
R 26/28	Sehr giftig beim Einatmen und Verschlucken
R 26/27/28	Sehr giftig beim Einatmen, Verschlucken und Berührung mit der Haut
R 27/28	Sehr giftig bei Berührung mit der Haut und beim Verschlucken
R 36/37	Reizt die Augen und die Atmungsorgane
R 36/38	Reizt die Augen und die Haut
R 36/37/38	Reizt die Augen, Atmungsorgane und die Haut
R 37/38	Reizt die Atmungsorgane und die Haut
R 39/23	Giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen
R 39/24	Giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens bei Berührung mit der Haut
R 39/25	Giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Verschlucken
R 39/23/24	Giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen und bei Berührung mit
	der Haut
R 39/23/25	Giftin: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Finatmen und durch Verschlucken
R 30/24/25	Giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens bei Berührung mit der Haut und durch
11 00/24/20	Verechlucken
D 30/23/24/25	Ciftia: ernste Cefabr irreversiblen Schadens durch Einatmen. Berührung mit der Haut
1 39/23/24/23	und durch Verschlucken
D 20/26	und durch verschlucken
R 39/20	Sehr giftig: ernste Gefahr inteversiblen Schadens durch Einatmen
R 39/27	Senr giftig: ernste Gefanr irreversiblen Schadens bei Beruhrung mit der Haut
R 39/28	Sehr giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Verschlucken
R 39/26/27	mit der Haut
R 39/26/28	Sehr giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen und durch
	Verschlucken
R 39/27/28	Sehr giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens bei Berührung mit der Haut und
	durch Verschlucken
R 39/26/27/28	Sehr diffig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen. Berührung mit der
100/20/21/20	Haut und durch Verschlucken
R 12/13	Sensibilisierung durch Einatmen und Hautkontakt möglich
D 18/20	Cesundheiteschödlich: Cefahr ernster Cesundheiteschöden hei längerer Evnosition
11 40/20	durch Einstmon
D 40/04	Cooundhaiteachädlich: Cafahr arnatar Cooundhaiteachädan hai längarar Evnasition
R 40/21	
D 40/00	ourch Beruhrung mit der Haut
R 48/22	Gesundheitsschadlich: Gefahr ernster Gesundheitsschaden bei längerer Exposition
	durch Verschlucken
R 48/20/21	Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition
	durch Einatmen und durch Berührung mit der Haut
R 48/20/22	Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition
	durch Einatmen und durch Verschlucken
R 48/21/22	Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition
	durch Berührung mit der Haut und durch Verschlucken
R 48/20/21/22	Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition
	durch Einatmen, Berührung mit der Haut und durch Verschlucken
R 48/23	Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen
R 48/24	Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Berührung
	mit der Haut
R 48/25	Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch
-	Verschlucken

R 48/23/24	Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen und durch Berührung mit der Haut
R 48/23/25	Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen und durch Verschlucken
R 48/24/25	Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Berührung mit der Haut und durch Verschlucken
R 48/23/24/25	Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen, Berührung mit der Haut und durch Verschlucken
R 50/53	Sehr giftig für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben
R 51/53	Giftig für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben
R 52/53	Schädlich für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben
R 68/20	Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens durch Einatmen
R 68/21	Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens bei Berührung mit der Haut
R 68/22	Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens durch Verschlucken
R 68/20/21	Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens durch Einatmen und bei Berührung mit der Haut
R 68/20/22	Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens durch Einatmen und durch Verschlucken
R 68/21/22	Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens bei Berührung mit der Haut und durch Verschlucken
R 68/20/21/22	Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens durch Einatmen, Berührung

mit der Haut und durch Verschlucken

Sicherheitsratschläge (S-Sätze)

- S 2 Darf nicht in die Hände von Kindern gelangen
- S 3 Kühl aufbewahren
- S 4 Von Wohnplätzen fernhalten
- S 5 Unter... aufbewahren (geeignete Flüssigkeit *)
- S 6 Unter... aufbewahren (inertes Gas *)
- S 7 Behälter dicht geschlossen halten
- S 8 Behälter trocken halten
- S 9 Behälter an einem gut gelüfteten Ort aufbewahren
- S 12 Behälter nicht gasdicht verschließen
- S 13 Von Nahrungsmitteln, Getränken und Futtermitteln fernhalten
- S 14 Von... fernhalten (inkompatible Substanzen *)
- S 15 Vor Hitze schützen
- S 16 Von Zündquellen fernhalten nicht rauchen
- S 17 Von brennbaren Stoffen fernhalten
- S 18 Behälter mit Vorsicht öffnen und handhaben
- S 20 Bei der Arbeit nicht essen und trinken
- S 21 Bei der Arbeit nicht rauchen
- S 22 Staub nicht einatmen
- S 23 Gas/Rauch/Dampf/Aerosol nicht einatmen (geeignete Bezeichnungen*)
- S 24 Berührung mit der Haut vermeiden
- S 25 Berührung mit den Augen vermeiden
- S 26 Bei Berührung mit den Augen gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren S 27 Beschmutzte, getränkte Kleidung sofort ausziehen
- S 28 Bei Berührung mit der Haut sofort abwaschen mit viel... *)
- S 29 Nicht in die Kanalisation gelangen lassen
- S 30 Niemals Wasser hinzugießen
- S 33 Maßnahmen gegen elektrostatische Aufladung treffen
- S 34 Schlag und Reibung vermeiden
- S 35 Abfälle und Behälter müssen in gesicherter Weise beseitigt werden
- S 36 Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung tragen
- S 37 Geeignete Schutzhandschuhe tragen
- S 38 Bei unzureichender Belüftung Atemschutzgerät anlegen

- S 39 Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen
- S 40 Fußboden und verunreinigte Gegenstände mit... *) reinigen
- S 41 Explosions- und Brandgase nicht einatmen
- S 42 Beim Räuchern/Versprühen geeignetes Atemschutzgerät anlegen (geeignete Bezeichnung[en] *)
- S 43 Zum Löschen... *) verwenden (wenn Wasser die Gefahr erhöht, anfügen: Kein Wasser verwenden)
- S 44 Bei Unwohlsein ärztlichen Rat einholen (wenn möglich, dieses Etikett vorzeigen)
- S 45 Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich, dieses Etikett vorzeigen)
- S 46 Bei Verschlucken sofort ärztlichen Rat einholen und Verpackung oder Etikett vorzeigen
- S 47 Nicht bei Temperaturen über ... °C *) aufbewahren
- S 48 Feucht halten mit ...(geeignetes Mittel *)
- S 49 Nur im Originalbehälter aufbewahren
- S 50 Nicht mischen mit ...*)
- S 51 Nur in gut belüfteten Bereichen verwenden
- S 52 Nicht großflächig für Wohn- u. Aufenthaltsräume zu verwenden
- S 53 Exposition vermeiden vor Gebrauch bes. Anweisungen einholen
- S 56 Diesen Stoff und seinen Behälter der Problemabfallentsorgung zuführen
- S 57 Zur Vermeidung einer Kontamination der Umwelt geeigneten Behälter verwenden
- S 59 Information zur Wiederverwendung/Wiederverwertung beim Hersteller/Lieferanten erfragen
- S 60 Dieser Stoff und sein Behälter sind als gefährlicher Abfall zu entsorgen
- S 61 Freisetzung in die Umwelt vermeiden. Besondere Anweisungen einholen/Sicherheitsdatenblatt zu Rate ziehen
- S 62 Bei Verschlucken kein Erbrechen herbeiführen. Sofort ärztlichen Rat einholen und Verpackung oder dieses Etikett vorzeigen.
- S 63 Bei Unfall durch Einatmen: Verunfallten an die frische Luft bringen und ruhigstellen
- S 64 Bei Verschlucken Mund mit Wasser ausspülen (Nur wenn Verunfallter bei Bewusstsein ist)

Kombination der S-Sätze

S 1/2 Unter Verschluss und für Kinder unzugänglich aufbewahren S 3/7 Behälter dicht geschlossen halten und an einem kühlen Ort aufbewahren S 3/9/14 An einem kühlen, gut gelüfteten Ort, entfernt von ... *) aufbewahren S 3/9/14/49 Nur im Originalbehälter an einem kühlen, gut gelüfteten Ort, entfernt von ... *) aufbewahren S 3/9/49 Nur im Originalbehälter an einem kühlen, gut gelüfteten Ort aufbewahren An einem kühlen, von ... *) entfernten Ort aufbewahren Behälter trocken und dicht geschlossen halten S 3/14 S 7/8 S 7/9 Behälter dicht geschlossen an einem gut gelüfteten Ort aufbewahren S 7/47 Behälter dicht geschlossen und nicht bei Temperaturen über ... *) °C aufbewahren S 20/21 Bei der Arbeit nicht essen, trinken, rauchen S 24/25 Berührung mit den Augen und der Haut vermeiden S 27/28 Bei Berührung mit der Haut beschmutzte, getränkte Kleidung sofort ausziehen und Haut sofort abwaschen mit viel ... *) Nicht in die Kanalisation gelangen lassen; Abfälle und Behälter müssen in gesicherter S 29/35 Weise beseitigt werden S 29/56 Nicht in die Kanalisation gelangen lassen; dieses Produkt und seinen Behälter der Problemabfallentsorgung zuführen S 36/37 Bei der Arbeit geeignete Schutzhandschuhe und Schutzkleidung tragen S 36/37/39 Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung, Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen S 36/39 Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen. S 37/39 Bei der Arbeit geeignete Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen S 47/49 Nur im Originalbehälter bei einer Temperatur von nicht über ... *) °C aufbewahren

11 Abkürzungsverzeichnis

°C	grad Celsius
(cy)2	Dicyclohexyl
18:2	Fettsäure mit 18 C-Atomen und 2 Z-konfigurierten Doppelbindungen
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acetyl
AcOH	Essigsäure
BBN	Borabicyclononan
BHA	tert-Butyl-4-hydroxyanisol
BuLi	Butyllithium
CLA	konjugierte Linolsäureisomere
d	Tag
DBU	1,8-Diazabicyclo-[5,4,0]-7-undecen
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DHP	Dihydropyran
DiBAIH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
E	<i>trans</i>
EE	Ethylacetat
eV	Elektronenvolt
FD	Filmdicke
FFA	Furanfettsäure
FTIR	Fourier-transformierte-Infrarotspektroskopie
g	Gramm
GC	Gaschromatographie
ges.	gesättigt
h	Stunde
Hz	Herz
ID	Innendurchmesser
IR	Infrarotspektroskopie

J	Kopplungskonstante
konz.	konzentriert
Lsg.	Lösung
m	Masse
MeOH	Methanol
MHz	Megaherz
ml	Milliliter
mmol	Millimol
Ms	Mesyl
MS	Massenspektroskopie
Ν	Normal
PDC	Pyridiniumdichromat
PE	Petrolether
PPTS	4-Pyridiniumtoluolsulfonsäure
pTsOH	4-Toluolsulfonsäure
sn	stereospez. Nummerierung
t	tertiär
TBAF	Tetra-n-butylammoniumfluorid
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TMS	Tetramethylsilan
verd.	verdünnt
Ζ	cis

12 Literatur

- ¹ Souci, Fachmann, Kraut, *Lebensmitteltabelle für die Praxis*, 2. Auflage, 1991, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart.
- ² Belitz, H.D., Grosch, W., *Lehrbuch der Lebensmittelchemie*, 2. Auflage, 1985, Springer-Verlag Berlin.
- ³ Voet, D., Voet, J.G., *Biochemie*, 1992, VCH Verlagsgesellschaft mbH Weinheim.
- ⁴ Lee, K. N., Kritchevsky, D., Pariza, M. W., Conjugated linoleic acid and atherosclerosis in rabbits, *Atherosclerosis* 108, 19-25 (1994).
- ⁵ Houseknecht, K. L., Vanden Heuvel, J. P., Moya-Camarena, S. Y., Portocarrero, C. P., Peck, L. W., Dietary conjugated linoleic acid normalizes impaired glucose tolerance in the zucker diabetic fatty *fa/fa* Rat, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 244, 678-682 (1998).
- ⁶ Pariza, M. W., Park, Y., Cook, M. E., Mechanisms of action of conjugated linoleic acid: evidence and speculation, *Proc. Soc. Biol. Med.* 22, 8-13 (2000).
- ⁷ Christie, W. W., Analysis of conjugated linoleic acid: An overview, *Advances on Conjugated Linoleic Acid Research, Volume 2,* 1-12, AOCS-Press (2003).
- ⁸ Sugano, M., Tsujita, A., Yamasaki, M., Yamada, K., Ikeda, I., and Kritchevsky, D., Lymphatic recovery, tissue distribution, and metabolic effects of conjugated linoleic acid in rats, *J. Nutr. Biochem.* 8, 38-43 (1997).
- ⁹ Banni, S., Carta, G., Angioni, E. Murru, E., Scanu, P., Melis, M.P., Bauman, D.E., Fischer, S.M., Ip, C., Distribution of conjugated linoleic acid and metabolites in different lipid fractions in the rat liver, *J. Lipid Res.* 42, 1056-1061 (2001).
- ¹⁰ Kavanaugh, C.J., Liu, K.L., Belury, M.A., Effect of dietary conjugated linoleic acid on phorbol ester-induced PGE(2) production and hyperplasia in mouse epidermis, *Nutr. Cancer* 33, 132–138 (1999).
- ¹¹ Voorrips, L., Brants, H., Kardinaal, A., Hiddink, G., van den Brandt, P., Goldbohm, A., Intake of conjugated linoleic acid, fat and other fatty acids in relation to postmenopausal breast cancer. The netherlands cohort study on diet and cancer, *Am. J. Clin. Nutr.* 76, 873-882 (2002).
- ¹² Chajès, V., Lavillonniere, F., Maillard, V., Giraudeau, B., Jourdan, M. L., Sébédio, J. L., Bougnoux, P., Conjugated linoleic acid content in breast adipose tissue of breast cancer patients and the risk of metastasis, *Nutr. Cancer* 45, 17-23 (2003).
- ¹³ Benito, P., Nelson, G. J., Kelley D. S.m, Bartolini, G., Schmidt, P. C., Simon, V., The effect of conjugated linoleic acid on platelet function, platelet fatty acid composition, and blood coagulation in humans, *Lipids* 36, 221-227 (2001).

- ¹⁴ Zambell, K. L., Keim, N. L., van Loan, M. D., Gale, B., Benito, P., Conjugated linoleic acid supplementation in humans: effects on body composition and energy expenditure, *Lipds* 35, 777-782 (2000).
- ¹⁵ Blankson, H., Stakkstad, J., Fagertun, H., Thorn, E., Wadstein, J., Gudmundson, O., Conjugated linoleic acid reduces body fat mass in overweightb and obese humans, *J. Nutr.* 130, 2943-2948 (2000).
- ¹⁶ Belury, M. A., Mahon, A., Banni, S., The conjugated linoleic acid (CLA) isomer is inversely associated with changes in in body weight and serum leptinin subjectwith type 2 diabetes mellitus, *J. Nutr.* 133, 257-260 (2003).
- ¹⁷ Banni, S., Murru, E., Angioni, E., Carta, G., Melis, M.P., Conjugated linoleic acid isomers (CLA): good for everything, *Sciences des Aliments* 22, 371 – 380 (2002).
- ¹⁸ Bell, S.J., Bradley, D., Forse, R.A., Bistrian, B.R., The new dietary fats in health and disease, *J. Am. Diet. Ass.*, 97, 280-286 (1997).
- ¹⁹ Yurawecz, M.P, Mossoba, M.M, Kramer, J.K.G., Pariza, M.W., Nelson, G.J., Advances in conjugated linoleic acid research Volume I, AOCS Press 1999.
- ²⁰ Yurawecz, M.P., Hood, J.K., Mossoba, M.M., Roach, J.A.G., Ku, Y., Furan fatty acids determined as oxidation products of conjugated octadecadienoic acid, *Lipids*, 30, 595-598 (1995).
- ²¹ O'Shea, K.E., Foote, C.S., Chemistry of singlet oxygen. 51. Zwitterionic intermediates from 2,4-hexadienes, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 7167-7170 (1988).
- ²² Manring, L.E., Foote, C.S., Chemistry of singlet oxygen. 44. Mechanism of photooxidation of 2,5-dimethylhexa-2,4-diene and 2-methyl-2-pentene, *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 4710-4717 (1983).
- ²³ Bascetta, E., Gunstone, F.D., Scrimgeour, C.M., Synthesis, charakterisation, and transformation of a lipid cyclic peroxide, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2199-2205 (1984).
- ²⁴ Nichols, P. L., Herb, S.F., Riemenschneider, R.W., Isomers of conjugated fatty acids. I. Alkali-isomerized linoleic acid, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 247-252 (1951).
- ²⁵ Ma, D. W. L., Wierzbicki, A.A., Field, C.J., Clandinin, M., Preparation of conjugated linoleic acid from saflower oil, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 76, 729-730 (1999).
- ²⁶ Berdeaux, O., Voinot, L., Angioni, E., Juaneda, P., Sebedio, J.L., A simple method of preparation of methyl trans-10,cis-12- and cis-9,trans-11octadecadienoates from methyl linoleate, *J. Am. Oil. Chem. Soc.*, 75, 1749-1755 (1998).

- ²⁷ Berdeaux, O., Christie, W.W., Gunstone, F.D., Sebedio, J.L., Large-scale synthesis of methyl cis-9,trans-11-octadecadienoate from methyl ricinoleate, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 74, 1011-1015 (1997).
- ²⁸ Body, D.R., Shorland, F.B., The geometric isomers of conjugated octadecadienoates from dehydrated methyl ricinoleate, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 42, 5-8 (1965).
- ²⁹ Schneider, W.J., Gast, L.E., Teeter, H.M., A convenient laboratory method for preparing *trans,trans*-9,11-octadecadienoic acid, *JAOCS*, 41, 605-606 (1964).
- ³⁰ Snyder, J. M., Scholfield, C.R., Cis-trans isomerization of unsaturated fatty acids with p-toluenesulfinic acid, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 59, 469-470 (1982).
- ³¹ Lie Ken Jie, M. S. F., Pasha, M.K., Ahmad, F., Ultrasound-assisted synthesis of santalbic acid and a study of triacylglycerol species in santalbum album (Linn.) seed oil, *Lipids*, 31, 1083-1089 (1996).
- ³² Lie Ken Jie, M. S. F., Pasha, M.K., Alam, M.S., Synthesis and nuclear magnetic resonance properties of all geometrical isomers of conjugated linoleic acids, *Lipids*, 32, 1041-1044 (1997).
- ³³ Boland, W., Schroer, N., Sieler, C., Stereospecific syntheses and spectroscopic properties of isomeric 2,4,6,8-undecatetraenes. New hydrocarbons from the marine brown alga giffordia mitchellae, *Helv. Chim. acta*, 70, 1025-1040 (1987).
- ³⁴ Chen, C. A., Sih, C.J., Chemoenzymatic synthesis of conjugated linoleic acid, *J. Org. Chem.*, 63, 9620-9621 (1998).
- ³⁵ Bernas, A., Mäki-Arvela, P., Kumar, N., Holmbom, B., Salmi, T., Murzin, D.Y., Heterogenously catalytic isomerisation of linoleic acid over supported ruthenium catalysts for production of anticarcinogenic food constituents, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 42, 718-727 (2003).
- ³⁶ Bernas, A., Kumar, N., Mäki-Arvela, P., Laine, E., Holmbom, B., Salmi, T., Murzin, D.Y., Conjugation of linoleic acid over a hydrogen pre-activated heterogenous catalyst, *Chem. Commun.*, 1142-1143 (2002).
- ³⁷ Bernas, A., Laukkamen, P., Kumar, N., Mäki-Arvela, P., Väyrynen, J., Laine, E., Holmbom, B., Salmi, T., Murzin, D.Y., A new heterogenously catalytic pathway for isomerization of linoleic acid over Ru/C and Ni/H-MCM-41 catalysts, *J. Catal.*, 210, 354-366 (2002).
- ³⁸ Bernas, A., Kumar, N., Mäki-Arvela, P., Holmbom, B., Salmi, T., Murzin, D.Y., Heterogenous catalytic production of conjugated linoleic acid, *Org. Process Res. Dev.*, 8, 341-352 (2004).
- ³⁹ Kreich, M., Claus, P., D, Direct conversion of linoleic acid over silveer catalysts in the presence of H₂: An unusual way towards conjugated linoleic acids, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 44 7800-7808 (2005).

- ⁴⁰ Ando, A., Ogawa, J., Kishino, S., Shimizu, S., Conjugated linoleic acid production from castor oil by *Lactobacillus plantarum* JCM 1551, *Enzyme Microbial. Technol.*, 25, 40-45 (2004).
- ⁴¹ Ogawa, J., Matsumura, K., Kishino, S., Omura, Y., Shimizu, S., Conjugated linoleic acid accumulation via 10-hydroxy-12-octadecaenoic acid during microaerobic transformation of linoleic acid by *Lactobacillus acidophilus*, *Appl. Environ. Microbiol*, 67, 1246-1252 (2001).
- ⁴² Alonso, L., Cuesta, E.P., Gilliland, S.E., Production of free conjugated linoleic acid by *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* of human intestinal origin, *J. Dairy Sci.*, 86, 1941-1946 (2003).
- ⁴³ Corey, E.J., Schmidt, G., Useful procedures for the oxidation of alcohols involving pyridinium dichromate in aprotic media, *Tetrahedron Lett.*, 5, 399-402 (1979).
- ⁴⁴ Djerassi, C., Engle, R.R., Bowers, A., The direct conversion of steroidal Δ^5 -3βalcohols to Δ^5 - and Δ^4 -3-ketones, *J. Org. Chem.*, 21, 1547-1549 (1956).
- ⁴⁵ Mancuso, A.J., Swern, D., Activated dimethyl sulfoxid: Useful reagents for synthesis, *Synthesis*, 3, 165-185 (1981).
- ⁴⁶ Bailey, S.J., Thomas, E.J., Vather, S.M., Wallis, J., An approach to cytochalasan synthesis: Macrolide formation by an intramolecular Diels-Alder reaction. X-ray structur of methyl (1RS, 2SR, 5RS, 6 RS)-2,5-dimethyl-1-hydroxy-6-[(1RS)-1hydroxy-2-phenylethyl]cyclohex-3-ene-1-carboxylate, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 851-859 (1983).
- ⁴⁷ Dalcanale, E., Montanari, F., Selective oxidation of aldehydes to carboxylic acids with sodium chlorite-hydrogen peroxide, *J. Org. Chem.*, 51, 567-569 (1986).
- ⁴⁸ Negishi, E., Yoshida, T., Abramovitch, A. Lew, G., Williams, M., Highly stereoselective syntheses of conjugated E,E- and E,Z-dienes, E-enynes and E-1,2,3-butatrienes via alkenylborane derivatives, *Tetrahedron,* 47, 343-356 (1991).
- ⁴⁹ Miyaura, N., Yamada, K., Suginome, H., Suzuki, A., Novel and convenient method for the stereo- and regiospecific synthesis of conjugated alkadienes and alkenynes via the palladium-catalyzed cross-coupling reaction of 1alkenylboranes with bromoalkenes and bromoalkynes, *J. Am. Chem. Soc.* 107, 972-980 (1985).
- ⁵⁰ Okuro, K., Furuune, M., Miura, M., Nomura, M., Copper-catalyzed coupling reaction of aryl and vinyl halides with terminal alkynes, *Tetrahedron Lett.*, 33,5363-5364 (1992).
- ⁵¹ Alami, M., Crousse, B., Ferri, F., Weakly ligated palladium complexes PdCl₂(RCN)₂ in piperidine: versatile catalysts for Sonogashira reaction of vinyl chlorides at room temperature, *J. Organomet. Chem.*, 624, 114-123 (2001).
- ⁵² Abarbri, M., Parrain, J.L., Cintrat, J.C., Duchêne, A., Efficient synthesis of conjuated (2*E*)- or (2*Z*)-en-4-ynoic acids and (2*E*,4*E*)- or (2*Z*,4*E*)-dienoic acids via palladium-catalysed cross coupling, *Synthesis*, 82-86 (1996).
- ⁵³ Crombie, L., Rainbow, L.J., Stereoselektive synthesis of alcohols containing (*Z*)and (*E*)-olefins, dienes, enynes and styrenes: Cyclic β-halogeno ether scissions using samarium diiodide as the electron-transfer agent, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 673-687 (1994).
- ⁵⁴ Butenandt, A., Hecker, E., Synthese des bombykols, des sexual-lockstoffes des seidenspinners, und seiner geometrischen isomeren, *Angew. Chem.*, 73, 349-353 (1961).
- ⁵⁵ Argenti, L., Bellina, F., Carpita, A., Rossi, E., Rossi, R., Trail-following in termites: Stereoselektive syntheses of (*Z*)-3-dodecen-1-ol, (3*Z*,6*Z*)-3,6-dodecadien-1-ol and (3*Z*,6*Z*,8*E*)-3,6,8-dodecatrien-1-ol, *Synthetic commun.*, 24, 2281-2297 (1994).
- ⁵⁶ Brown, C., Zweifel, G., The hydroboration of acetylenes A convenient conversion of internal acetylenes to cis olefins of high purity and of terminal acetylenes to aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 1512 (1959).
- ⁵⁷ Yadav, J.S., Deshpande, P.K., Rajarathnam, E., Preparation of 1,3-dienes, its application to the synthesis of (Z,E)-9,11-tetradecadienyl acetate and (E,E)-10,12-hexadecadienal: Sex pheromones of cotton pests, *Synthetic Commun.*, 19, 125-134 (1989).
- ⁵⁸ Zweifel, G., Lynd, R.A., Murray, R.E., A Stereoselective synthesis of symmetrically substituted *trans*-enynes from conjugated diynes, *Synthesis*, 52-53 (1977).
- ⁵⁹ Millar, J.G., Oehlschlager, A.C., Wong, J.W., Synthesis of two macrolide aggregation pheromones from the flat grain beetle, *Cryptolestes pusillus* (Schönherr), *J. Org. Chem.*, 48, 4404-4407 (1983).
- ⁶⁰ Reich, H.J., Eisenhart, E.K., Olson, R.E., Kelly, M.J., Silyl ketone chemistry. Preparation and reactions of silyl allenol ethers. Diels-Alder reactions of siloxy vinylallenes leading to sesquiterpenes, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 7791-7800 (1986).
- ⁶¹ Stille, J.K., Simpson, J.H., Stereospecific palladium-catalyzed coupling reactions of vinyl iodides with acetylenic tin reagents, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 2138-2152 (1987).
- ⁶² Brown, H.C., Larock, R.C., Gupta, S.K., Rajagopalan, S., Bhat, N.G., Vinylic Organoboranes. 15. Mercuration of 2-alkenyl-1,3,2-benzodioxaboroles and boronic acid. A convenient stereospezific procedure for the conversion of alkynes into (*E*)-1-halo-1-alkenes via mercuric salts, *J. Org. Chem.*, 54, 6079-6084 (1989).

- ⁶³ Ravid, U., Silverstein, R.M., Smith, L.R., Synthesis of the enantiomers of 4substituted γ-lactones with known absolute configuration, *Tetrahedron*. 34, 1449-1452 (1978).
- ⁶⁴ Zweifel, G., Arzoumanian, H., α-Halovinylboranes. Their preparation and conversion into *cis*-vinyl halides, *trans*-olefins, ketones, and *trans*-vinylboranes, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 5086-5088 (1967).
- ⁶⁵ Brown, H.C., Blue, C.D., Nelson, D.J., Bhat, N.G., Vinylic organoboranes. 12 Synthesis of (Z)-1-halo-1-alkenes via hydroboration of 1-halo-1-alkynes followed by protonolysis, *J. Org. Chem.*, 54, 6064-6067 (1989).
- ⁶⁶ Luithle; J.E.A., Pietruszka, J., Synthesis of enantiomerically pure *cis*cyclopropylboronic esters, *Eur. J. Org. Chem.*, 2557-2562 (2000).
- ⁶⁷ Brown, H.C., Subrahamanyam, C., Hamaoka, T., Radvindran, N., Bowman, D.H., Misumi, S., Unni, M.K., Somayaji, V., Bhat, N.G., Vinylic organoboranes. 13. A convenient stereospecific synthesis of (Z)-1-halo-1-alkenes from 1-alkynes via (E)-1-alkenylborane derivatives with halogenes, *J. Org. Chem.*, 54, 6068-6075 (1989).
- ⁶⁸ Kabalka, G.W., Gooch, E.E., Syntheses of organic iodides via reaction of organoboranes with sodium iodide, *J. Org. Chem.*, 46, 2582-2585 (1981).
- ⁶⁹ Hodgetts, K.J., Saengchantara, S.T., Wallis, C.J., Wallace, T.W., Use of cis-3cyclobutene-1,2-dimethanol in stereoselektive routes to some naturally occuring conjugated dienes and trienes, *Tetrahedron Lett.*, 34, 6321-3624 (1993).
- ⁷⁰ Dressaire, G., Langlois, Y, Pyridines as precursors of conjugated diene pheromones (II) ¹: Stereoselective synthesis of (7*E*,9*Z*)-dodecadien-1-yl acetate, sex pheromone of *Lobesia Botrana* ², *Tetrahedron Lett.*, 21, 67-70 (1980).
- ⁷¹ Furber, M., Taylor, R.J.K., Stereospecific synthesis of dienes and trienes from pyrylium perchlorate: a convergent approach to leukotrienes, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 782-783 (1985).
- ⁷² Huang, Y.Z., Shi, L., Yang, J., Highly Stereoselective synthesis of Z,E conjugated diene type sex pheromones, *J. Org. Chem.*, 52, 3558-3560 (1987).
- ⁷³ Björkling, F., Norin, T., Unelius, R., Synthesis of 8Z,10Z-dodecadienyl acetate using a general method applicable to *Z*,*Z*-1,3-dienes, *Syn. Comm.*, 15, 463-473 (1985).
- ⁷⁴ Duffault, J.M., Einhorn, J., Alexakis, A., Expeditious synthesis of the four isomers of methyl dimorphecolate, *Terahedron Lett.*, 32, 3701-3704 (1991).
- ⁷⁵ Miyaura, N., Suginome, H., Suzuki, A., New stereospezific syntheses of pheromone bombykol and its three geometrical isomers, *Tetrahedron*, 39, 3271-3277 (1983).

- ⁷⁶ Fouquet, G., Schlosser, M. Improved carbon-carbon linking by controlled copper catalysis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 13, 82 83 (1974).
- ⁷⁷ Djerassi, C., Engle, R.R., Bowers, A. The direct conversion of steroidal Δ^5 -3βalcohols to Δ^5 - and Δ^4 -3-ketones, *J. Org. Chem.*, 21, 1547-1549 (1956).
- ⁷⁸ Brown, H.C., Subrahmanyam, C., Hamaoka, T., Ravindran, N., Bowman, D.H., Misumi, S., Unni, M.K., Somayaji, V., Bhat, N.G.J. Vinylic organoboranes. A convenient stereospecific synthesis of (Z)-1-halo-1-alkenes from 1-alkynes via (E)-1-alkenylborane derivatives with halogens, *J. Org. Chem.*, 54, 6068 – 6075 (1989).
- ⁷⁹ Alami, M., Crousse, B., Ferri, F. Weakly ligated palladium complexes PdCl₂(RCN)₂ in piperidine: versatile catalysts for Sonogashira reaction of vinyl chlorides at room temperature, *J. Organomet. Chem.*, 624, 114 123 (2001).
- ⁸⁰ Löfstedt, C., Zhu, J., Kozlov, M. V., Buda, V., Jirle, E. V., Hellqvist, S., Löfqvist, J., Plass, E., Franke, S., Francke, W. Identification of the sex pheromone of the shoot borer *Lampronia capitella*, *J. Chem. Ecol.*, 30, 643 649 (2004).
- ⁸¹ Abrams, S., Shaw, A. Triple bond isomerizations: 2- to 9-decyn-1-ol, *Org. Synth.*, 66, 127 131 (1988).
- ⁸² Miyaura, N., Suginome, H. New stereospezific syntheses of pheromone bombykol and its three geometrical isomers, *Tetrahedron*, 39, 3271 – 3277 (1983).
- ⁸³ Brown, H.C., Hamaoka, T., Ravindran, N., Subrahmanyam, C., Somayaji, V., Bhat, N.G., Vinylic organoboranes. 14. A stereospecific synthesis of (*E*)-1-halo-1alkenes from 1-alkynes, *J. Org. Chem.*, 54, 6075-6079 (1989).
- ⁸⁴ Mori, K., Takikawa, H., A new synthesis of the four stereoisomers of 3,11dimethyl-2-nonacosane, the female-produced sex pheromone of the german cockroach, *Tetrahedron*, 46, 4473-4486 (1990).
- ⁸⁵ Ogawa, J., Matsumura, K., Kishino, S., Omura, Y, Shimizu, S., Conjugated linoleic acid accumulation via 10-hydroxy-12-octadecaenoic acid during microaerobic transformation of linoleic acid by *Lactobacillus acidophilus*, *Appl. Environ. Microbiol.*, 67, 1246-1252 (2001).
- ⁸⁶ Schmid, U., Bornscheuer, U.T., Soumanou, M.M., McNeill, G.P., Schmidt, R.D., Optimization of the reaction conditions in the lipase-catalyzed synthesis of structured triglycerides, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 75, 1527-1531 (1998).
- ⁸⁷ Soumanou, M.M., Bornscheuer, U.T., Schmid, R.D., Two-step enzymatic reaction for the synthesis of pure structured triacylglycerides, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 75, 703-710 (1998).
- ⁸⁸ Zlatanos, S.N., Sagredos, A.N., Papageorgiou, V.P., High yield monoglycerides preparation from glycidol and carboxylic acids, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 62, 1575-1577 (1985).

- ⁸⁹ Vilchèze, C., Bittman, R., An efficient asymmetric synthesis of diacylglycerols, *J. Lipid Res.*, 35, 734-738 (1994).
- ⁹⁰ Lok, C.M., Ward, J.P., van Dorp, D.A., The synthesis of chiral glycerides starting from D- and L-serine, *Chem. Phys. Lipids*, 16, 115-122 (1976).
- ⁹¹ Eibl, H., An improved method for the preparation of 1,2-isopropylidene-*sn*-glycerol, *Chem. Phys. Lipids,* 28, 1-5 (1981).
- ⁹² Kodali, D.R., Improved method for the synthesis of 1- or 3-acyl-*sn*-glycerols, *J. Lipid Res.*, 28, 464-469 (1987).
- ⁹³ Wang, K., Hawley, M.C., DeAthos, S.J., Conversion of glycerol to 1,3-propanediol via selective dehydroxylation, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 42, 2913-2923 (2003).
- ⁹⁴ Hibbert, H., Carter, N.M., Mechanism of organic reactions. 1. The wandering of acyl groups in glycerol esters, *J. Am. Chem. Soc.*, 51, 1601-1613 (1929).
- ⁹⁵ Patwardhan, A.P., Thompson, D.H., Novel flexible and rigid tetraether acyclic and macrocyclic bisphosphocholines: synthesis and monolayer properties, *Langmuir*, 16, 10340-10350 (2000).
- ⁹⁶ Lie Ken Jie, M.S.F., Lam, C.H., Fatty acids, part XVI: The synthesis of all isomeric C₁₈ furan-containing fatty acids, *Chem. Phys. Lipids*,21, 275-287 (1978).
- ⁹⁷ Lie Ken Jie, M.S.F., Lam, C.H., Fatty acids, part 14. Synthesis of furanoid esters from naturally occurring unsaturated fatty esters, *Chem. Phys. Lipids*, 20, 1-12 (1977).
- ⁹⁸ Abbot, G.G., Gunstone, F.D., Hoyes, S.D., Fatty acids, part 27. The formation of 1,4-epoxides from methyl linoleat and related esters by reaction with toluene-*p*sulphonic acid and a appropriate solvent, *Chem. Phys. Lipids*, 4, 351-366 (1970).
- ⁹⁹ Elix, J.A., Sargent, M.V., Studies in furan chemistry, part VI. The synthesis of 8-(5-hexyl-2-furyl)octanoic acid, a fatty acid found in *Exocarpus* Seed Oil, *J. Chem. Soc. (C)*, 595-596 (1968).
- ¹⁰⁰ Abbot, G.G., Gunstone, F.D., Fatty acids, part 31. The formation of some substituted vic-epoxyoctadecanoates and their conversion to 1,4-epoxides and other Compounds, *Chem. Phys. Lipids*, 7, 290-302 (1971).
- ¹⁰¹ Lee, K. N., Kritchevsky, D., Pariza, M. W., Conjugated linoleic acid and atherosclerosis in rabbits, *Atherosclerosis* 108, 19-25 (1994).
- ¹⁰² Houseknecht, K. L., Vanden Heuvel, J. P., Moya-Camarena, S. Y., Portocarrero, C. P., Peck, L. W., Dietary conjugated linoleic acid normalizes impaired glucose tolerance in the zucker diabetic fatty *fa/fa* Rat, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 244, 678-682 (1998).

¹⁰³ Pariza, M. W., Park, Y., Cook, M. E., Mechanisms of action of conjugated linoleic acid: evidence and speculation, *Proc. Soc. Biol. Med.* 22, 8-13 (2000).

Hiermit erkläre ich, dass ich bisher keine Promotionsversuche unternommen habe. Weiterhin versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig durchgeführt und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet habe.

Carolin Kellersmann

Hamburg, den 10.03.2006