

100. Synthese von Glycerylätherphosphatiden

1. Mitteilung

Herstellung von 1-*O*-Octadecyl-2-*O*-acetyl-*sn*-glyceryl-3-phosphorylcholin¹⁾ (‘Platelet Activating Factor’), des Enantiomeren sowie einiger analoger Verbindungen

von Georges Hirth und Richard Barner

Zentrale Forschungseinheiten der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, CH-4002 Basel

Herrn Prof. Dr. *Walter Boguth* zum 65. Geburtstag gewidmet

(24. II. 82)

Synthesis of Glyceryletherphosphatides, 1st Communication. Preparation of 1-*O*-Octadecyl-2-*O*-acetyl-*sn*-glyceryl-3-phosphorylcholine (‘Platelet Activating Factor’), of its Enantiomer and of Some Analogous Compounds

Summary

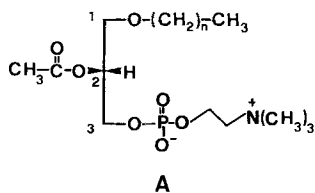
Several synthetic sequences for the preparation of ‘Platelet Activating Factor’ (1a), for the corresponding enantiomeric compound (1'a) as well as for the ‘Lyso-compounds’ (1b and 1'b) are described.

The use of glycerolacetone 2'a (from D-Mannitol) for the preparation of 1'a and 1a is presented together with the synthesis of some analogues of 1'a and 1a. Structural assignment and optical purity of the compounds prepared are confirmed.

1. Einleitung. – Während in letzter Zeit Phospholipide vor allem in ihrer Rolle als Bausteine der Zellmembranen Beachtung fanden, sind neuerdings mit dem ‘Platelet Activating Factor’ (PAF) [1] einerseits, und dem ‘Antihypertensive Polar Renomedullary Lipid’ (APRL) [2] andererseits, zwei physiologisch hochwirksame Verbindungen als Phospholipide erkannt worden. Beide Verbindungen erwiesen sich als Glyceryläther-Phospholipide der Struktur A mit *n* vorwiegend = 17 und die weitgehende Strukturidentität (abgesehen von verschiedenen Anteilen unterschiedlich langer Ätherketten) der beiden Substanzen scheint gesichert, wie auch die Gleichartigkeit der physiologischen Wirkung: Verbindung 1a (mit *n* = 17) zeigt sowohl plättchenaktivierende wie antihypotensive Wirkung und wird deshalb vereinfachend meist als «PAF» bezeichnet [3]²⁾.

¹⁾ *sn*-Nomenklatur; *sn* = stereospecific numbering system: Das C-Atom des Glyceringerüsts in pro-*S*-Stellung ist C(1) (s. IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature, *Biochim. Biophys. Acta* 152, 1 (1968)).

²⁾ Die Anwesenheit von Spuren solcher hochaktiver Verbindungen in bestimmten, aus natürlichen Quellen isolierten Phospholipiden könnte erklären, dass die physiologische Wirksamkeit solcher Präparate bei der synthetisch hergestellten Verbindung häufig nicht bestätigt werden konnten [4].



n hauptsächlich = 17

Das genauere Studium der physiologischen Wirkungen dieser Glyceryläther-Phospholipide erfordert die Verwendung einheitlicher, in Bezug auf die Länge der Ätherkette definierter Verbindungen³⁾. Die Frage nach dem Wirkungsmechanismus und nach wirkungsbestimmenden Teilstrukturen macht die Herstellung von verwandten, gegenüber **1a** gezielt abgewandelten Verbindungen notwendig, vor allem das Enantiomere von **1a**. Im folgenden wird über deren Synthesen berichtet.

2. Synthesen des 'Platelet Activating Factor' **1a** und seines Enantiomeren. –

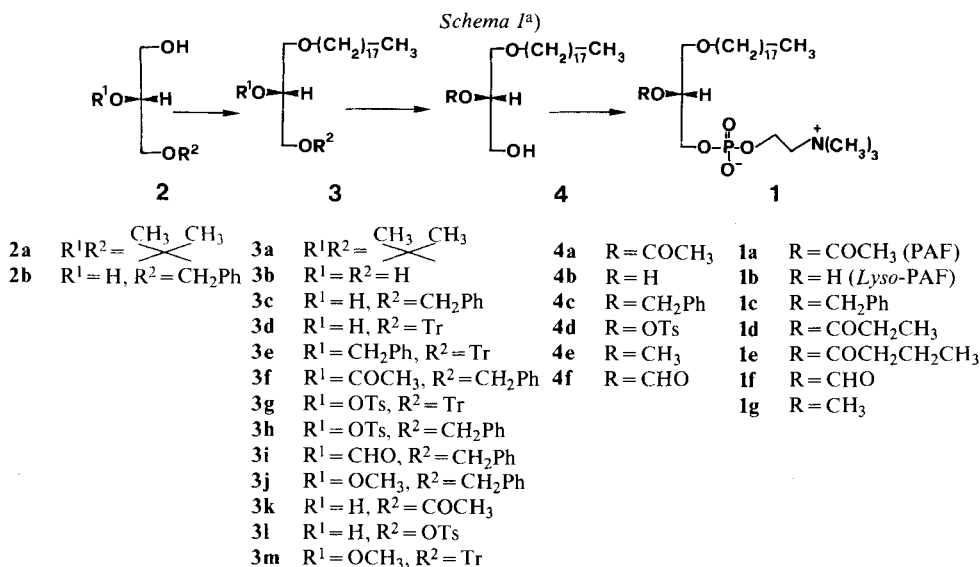
2.1. *Das Synthesekonzept.* Struktur **1a** besteht aus einem chiralen Glyceringerüst, dessen Hydroxylgruppe an C(1) mit einem langkettigen Alkylrest veräthert ist und dessen Hydroxylgruppen an C(2) und C(3) mit Essigsäure bzw. in der Art der Lecithine mit Cholinphosphorsäure verestert sind; es scheint deshalb sinnvoll, die Zielmolekel **1a** und ihr Enantiomeres aus einem chiralen Glycerinderivat durch eine geeignete Sequenz von Verätherung und Veresterung aufzubauen. Zweckmässigerweise wird man die Ätherfunktion zu Beginn der Sequenz einführen und für den weiteren Aufbau der Molekel auf bewährte Methoden der Synthese von Lecithinen unter Verwendung von Schutzgruppen zurückgreifen (*Schema 1*) [5].

2.2. *Herstellung der chiralen Glycerylkomponenten und der entsprechenden langkettigen Glyceryläther.* Nach dem vorangehenden Konzept stellt sich zunächst die Aufgabe der Bereitstellung eines geeignet substituierten chiralen Glyceringerüsts. Nach den grundlegenden Arbeiten von *Baer & Fischer* [6] werden chirale Glycerinderivate durch Abbau von D-Mannit nach *Schema 2* via das Diacetonid zu 2 Molekeln Di-O-1,2-isopropyliden-*sn*-glycerin (**2'a**) hergestellt.

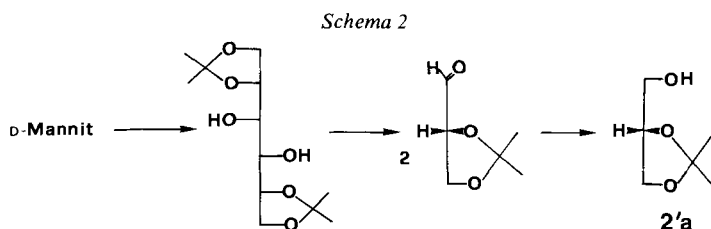
Wird Verbindung **2'a** entsprechend *Schema 1* weiterbehandelt, so resultiert das Enantiomer (**1'a**) der Zielmolekel **1a**; zum Aufbau von **1a** selbst muss demzufolge in **2'a** zuerst eine Konfigurationsumkehr an C(2) erfolgen. Dies kann auf zwei verschiedene Arten geschehen:

a) Aufgrund der C₃-Struktur von **2'a** ergibt die Vertauschung der Substituenten in Stellung 1 und 3 eine Konfigurationsumkehr an C(2), wobei es zweckmässig ist, die Herstellung des langkettigen Äthers in die Reaktionsfolge einzubeziehen, wie dies in *Schema 3* für die beiden enantiomeren Glyceryläther **4b** und **4'b** (**4'b** = L-Ba-tylalkohol) dargestellt ist. Blockierung und Wiederfreilegung der entsprechenden Hydroxylgruppe erfolgen über den Benzyläther (**2'a** → **5'**), der hydrogenolytisch leicht wieder abgespalten werden kann (**3c** → **4b**). Für die Verätherung der Alkohol-

³⁾ Die Partialsynthese des APRL via Hydrierung von aus Herzmuskelextrakt isolierten Plasmalogenen (Enoläther-Phospholipide), lässt die Frage nach ungesättigten Ätherketten in der natürlichen Verbindung offen [2].

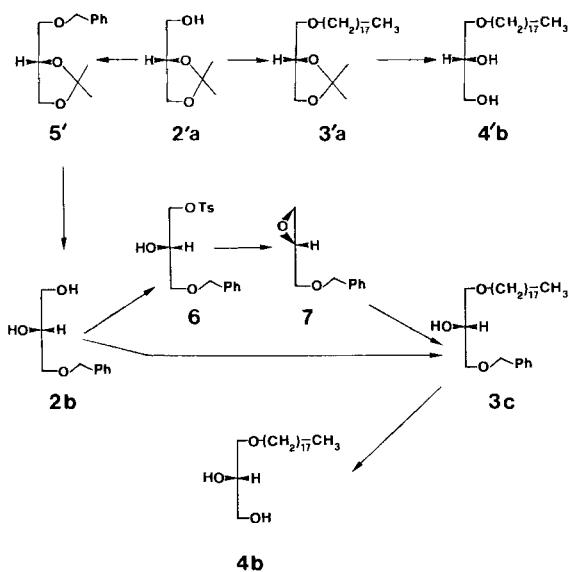


^{a)} Die den Formelbildern entsprechenden Enantiomeren werden jeweils durch einen hochgestellten Strich bei der Zahl gekennzeichnet; also 1'a = Enantiomer von 1a. Die racemische Verbindung ist jeweils durch ein angefügtes rac. gekennzeichnet (1a-rac.).



funktion (z. B. 2'a → 3'a) hat sich die Umsetzung des *p*-Toluolsulfonsäureesters des langkettigen Alkohols mit dem C₃-Alkoholat nach [7] bewährt. Handelt es sich bei dem C₃-Alkohol um ein Diol wie z. B. 2b, so entsteht in geringem Anteil die 2-*O*-Alkylverbindung und die 1,2-Di-*O*-alkylverbindung, die aber chromatographisch leicht abgetrennt werden können. Verbindung 3c kann attraktiv durch direkte Alkylierung von 2b hergestellt werden: Nach einer Vorreinigung des Rohproduktes an Kieselgel wird 3c durch selektive Kristallisation aus Petroläther rein gewonnen. Eine teilweise Alkylierung von 2b an C(2) kann ausgeschaltet werden, wenn 2b zuerst in das Epoxid 7 übergeführt wird, dessen Öffnung durch das C₁₈-Alkoholat-Ion ausschliesslich am primären C-Atom erfolgt [8]; die Herstellung des Epoxids erfordert allerdings eine Abtrennung von bei der Gewinnung des *p*-Toluolsulfonsäureesters 6 ebenfalls in geringer Menge entstehendem Diester durch Chromatographie. Die Herstellung des Epoxids 7 aus 6 verläuft problemlos. Über das entsprechende Epoxid lässt sich auch die Benzylschutzgruppe am primären C-Atom eines Diols einführen.

Schema 3

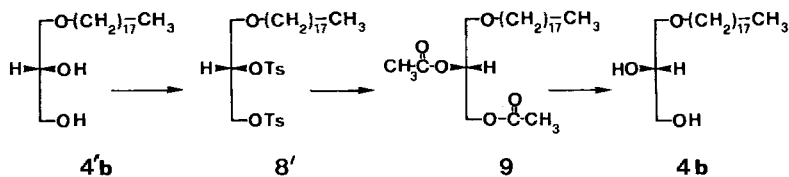


b) Es ist aber auch möglich, **4'b** durch Konfigurationsumkehrung an C(2) in **4b** zu verwandeln, wie dies in *Schema 4* dargestellt ist.

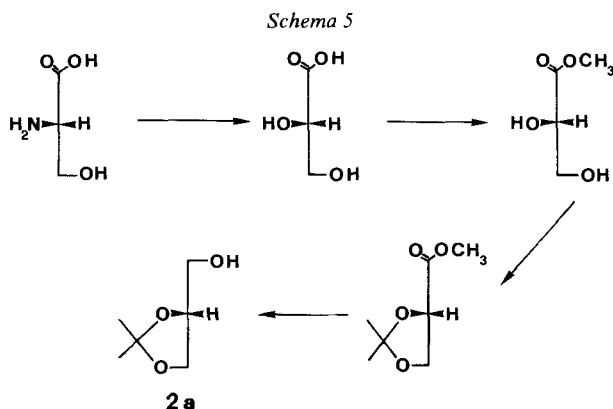
Auch diese Methode liefert optisch reines **4b** (entgegen den Angaben in [6d]), sofern auf vollständigen Umsatz bei allen Reaktionsschritten geachtet wird (vgl. *Exper. Teil*) [9].

Schliesslich ist **4b** auch zugänglich durch Herstellung des Antipoden von **2'a** aus L-Serin, wie dies in *Schema 5* dargestellt ist [10] und durch Überführung von **2a** in **4b** analog der in *Schema 3* für die Überführung von **2'a** in **4'b** angegebenen Methode.

Schema 4

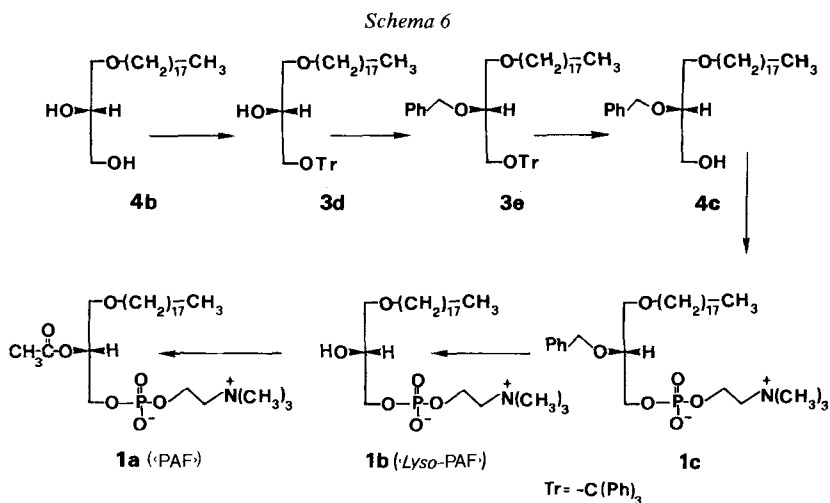


2.3. Einführung der Phosphorylcholingruppierung und der Acetylgruppe an der C(3)- bzw. C(2)-Hydroxylgruppe der chiralen Glycerilderivate. In *Schema 6* ist ein Syntheseweg dargestellt, der die Tritylgruppe und Benzylgruppe als Schutzgruppen (R^2 und R^1 in *Schema 1*) verwendet [12]. Zur Einführung der Phosphorylcholingruppierung wurde die direkte Umsetzung von **4c** mit 1) Phosphoroxychlorid/Triäthylamin, 2) Cholin-*p*-toluolsulfonsäureester/Pyridin mit anschliessender Hy-



drollyse des resultierenden Monochlorids gewählt⁴⁾, wobei **1c** in einer Ausbeute von 65% (bez. auf **4c**) erhalten wurde. Entfernung der Benzylschutzgruppe in **1c** durch Hydrogenolyse und Umsetzung der so erhaltenen *Lyso*-Verbindung **1b** mit Acetanhydrid/Dimethylaminopyridin [24] ergab die Zielverbindung **1a**.

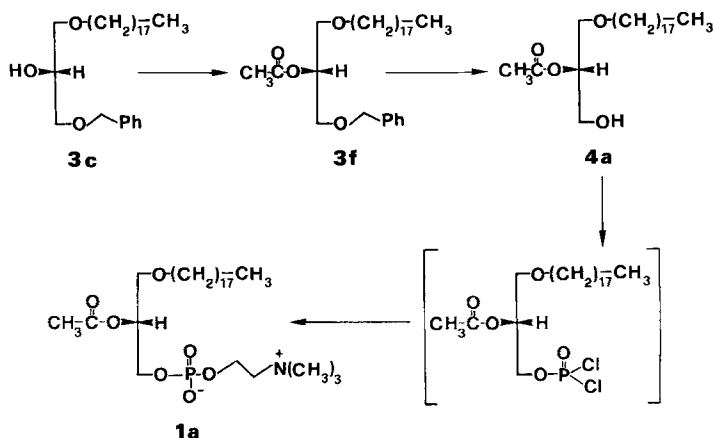
In einer nach Fertigstellung unserer Arbeiten erschienenen Mitteilung [15] wurden ebenfalls die beiden oben erwähnten Schutzgruppen verwendet, wobei die Überführung von **4c** in **1c** unter Verwendung von 2-Bromäthylphosphordichlorid unter anschließendem Austausch der Bromidgruppe durch Trimethylamin nach der Methode von *Hirt & Berchthold* erfolgt [16].



Eine Vereinfachung des Syntheseweges ergibt sich, wenn die bei der Umwandlung von **2'a** in **4b** (Schema 3) oder aus **4'b** durch Konfigurationsumkehrung (Route A, Schema 8) als Zwischenstufe auftretende Verbindung **3c** eingesetzt wird,

⁴⁾ Dies entspricht der Methode von *Baer & Kindler* [13], wobei jedoch anstelle des dort verwendeten schwerlöslichen Cholinjodids der gut lösliche Cholin-*p*-toluolsulfonsäureester [14] eingesetzt wird.

Schema 7



wie dies in *Schema 7* dargestellt ist. Da unter den milden Bedingungen der Hydrogenolyse zur Entfernung der Benzylschutzgruppe keine Acetylwanderung von der sekundären zur primären OH-Gruppe eintritt, kann aus **3c** via Acetylierung (**3f**), Hydrogenolyse (**4a**) und anschliessender Einführung der Phosphorylcholingruppe in einer kurzen Reaktionsfolge die Zielmolekel **1a** erhalten werden.

Es ist demnach nicht notwendig, die Acetylgruppe erst in der Schlußstufe unter Austausch gegen eine Schutzgruppe einzuführen. Da sich die Acetylgruppe durch Umesterung mit Methanol/Kaliumcarbonat leicht entfernen lässt (**1a** → **1b**), ist auf diesem Wege auch die «*Lyso*-Verbindung» gut zugänglich, aus der durch Veresterung PAF-Analoga erhalten werden können (vgl. *Kap. 3*).

Die Synthese von **1'a** kann ebenfalls entweder nach der in *Schema 6* dargestellten Reaktionsfolge aus **4'b** oder entsprechend *Schema 7* aus **4'b** erfolgen.

2.4. *Kontrolle von Struktur und optischer Reinheit der Verbindungen 1a und 1'a.* Die Struktur und Konfiguration von Verbindung **1a**, wie sie sich aus den verschiedenen Synthesewegen ergibt, wurde durch folgende Kontrollen bestätigt: Die aus optisch reinem *D*-Batylalkohol (**4b**, $[\alpha]_D^{20} = -2,26 \pm 0,03^\circ$ ($c = 10\%$ in THF)) nach *Schema 6* hergestellte Verbindung **1a** war sowohl nach analytischen Befunden (DC., Elementaranalyse) wie auch nach spektroskopischen Daten (IR., $^1\text{H-NMR.}$) identisch mit dem aus **3c** entsprechend dem verkürzten Weg nach *Schema 7* erhaltenen Produkt. Der sehr niedrige Wert der optischen Drehung ($[\alpha]_D^{20} = -0,4^\circ$) erlaubt kaum einen Vergleich in Bezug auf optische Reinheit; die reduktive Spaltung von **1a** mit LiAlH_4 lieferte jedoch wieder optisch reinen *D*-Batylalkohol zurück. Die optische Reinheit der Verbindung **4a** wurde durch Aufnahme des $^1\text{H-NMR.}$ -Spektrums in Anwesenheit des Verschiebungsreagenzes $\text{Eu}(\text{hfc})_3^5$ kontrolliert [17]; das Spektrum von **4a-rac.** zeigte eine Aufspaltung des Signals der Acetylgruppe in zwei Linien von ungefähr gleicher Intensität ($\Delta\Delta\delta = 0,045$) während für **4a** keine Aufspaltung dieses Signals unter denselben Bedingungen nachgewiesen werden konnte (Nachweisgrenze ca. 3%). Die zu **4a** stellungisomere Verbindung **3k** (*Schema 12*), wie sie durch Wanderung der Acetylgruppe von der sekundären zur primären Hydroxylgruppe auftreten kann, ist sowohl dünnschichtchromatographisch wie auch im $^1\text{H-NMR.}$ -Spektrum gut von **4a** zu unterscheiden und so die Isomerenfreiheit von **4a** leicht zu kontrollieren [Daten von **3k**: ca. 3,6–4,1 (*m*, 1 H, CH-OH); ca. 4,1–4,3 (*m*, 2 H, $\text{CH}_2\text{-OAc}$); Daten von **4a**: 5,03 (*m*, 1 H, CH-OAc); 3,84 (*d*, $J = 4$, 2 H, CH_2OH)].

⁵) Tris[3-(heptafluorpropylhydroxymethyliden)-*d*-camphorato]europium.

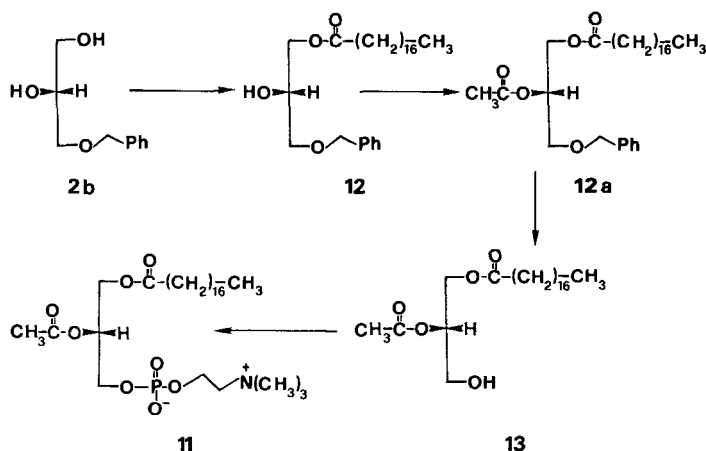
Dass während der Einführung der Phosphorylgruppierung keine Acetylwanderung eintrat, wurde sowohl durch die Identität von nach *Schema 6* und nach *Schema 7* erhaltenem **1a**, als durch Vergleich des ¹H-NMR.-Spektrum von **1a** mit dem der stellungsisomeren Verbindung **25**, bestätigt: Während im ¹H-NMR.-Spektrum von **1a** das H–C(2) eine chemische Verschiebung von 5,09 ppm zeigt, beträgt diese für H–C(2) in **25** ca. 4,45 ppm; zudem sind in einer durch Mischen von **1a** mit **25** erhaltenen Probe im 270-MHz- oder 400-MHz-NMR.-Spektrum die Signale der Acetylgruppen als zwei sauber getrennte Linien erkennbar, entsprechend dem Anteil von **1a** und **25** ($\Delta\delta \approx 0,02$ ppm; CDCl₃).

Die für **1a** angeführten Kontrollen wurden ebenfalls für die enantiomere Verbindung **1'a** durchgeführt, wobei noch darauf hinzuweisen ist, dass die Überführung von **2'a** in **4'b** einerseits und in **4b** andererseits (*Schema 3*) einen direkten Vergleich der einzelnen Zwischenstufen in der anschliessenden Umwandlung von **4'b** in **1'a** und **4b** in **1a** entsprechend *Schema 6* erlaubt; dies stellt eine zusätzliche Kontrolle dar, da auf dem Weg von **2'a** zu **1'a** keine Inversion der Konfiguration an C(2) auftritt.

2.5. Weitere Zugänge zu Zwischenstufe 3f ausgehend von 4'b. In *Schema 8* sind weitere Wege dargestellt, welche für die Überführung von **4'b** in **3f** unter Einbezug einer Konfigurationsumkehr untersucht wurden. Die über Tritylverbindung **3'd** laufende Route A gibt bei allen Stufen gute Ausbeuten und hat den grossen Vorzug, dass die einzelnen Zwischenverbindungen ohne chromatographische Vorreinigung durch Kristallisation gereinigt werden können. Die Umsetzung von **3'd** zu **3'g** mit Tosylchlorid geht trotz Anwesenheit der Tritylgruppe erstaunlich gut. Die Trityl-Schutzgruppe wird mit Salzsäure in wässrigem Dioxan wieder abgespalten. (Eine Wanderung der Sulfongruppe an die primäre Hydroxylgruppe wird dabei erwartungsgemäss nicht beobachtet). Die Behandlung des *p*-Toluolsulfonsäureesters **4'd** mit 2 Mol Natrium-benzylalkoholat pro Mol *p*-Toluolsulfonsäureester führt *via* Epoxid **10** unter Konfigurationsumkehrung an C(2) zu Hydroxyverbindung **3c**, deren Acetylierung **3f** liefert. Epoxid **10** kann aus **4'd** durch Behandlung mit Kalium-*t*-butoxid gewonnen, als solches isoliert und anschliessend durch Behandeln mit 1 Mol Natrium-benzylalkoholat pro Mol Epoxid in **3c** übergeführt werden. Die über **4'd** laufende Route B erfordert in ihrer ersten Stufe die Abtrennung des bei der Tosylierung in geringem Anteil entstehenden Diester **8'**, der jedoch nach der in *Schema 4* angegebenen Reaktionsfolge in Verbindung **4b** umgewandelt werden kann: **4b** wird entsprechend *Schema 6* in die Zielverbindung **1a** übergeführt. Die Umsetzung des Monoesters **4'd** mit Natrium-benzylalkoholat (2 Mol-Äquiv.) liefert *via* Epoxid **10'** die Benzylverbindung **3'c**, die durch Umsetzung mit Kaliumacetat unter Konfigurationsumkehr die Verbindung **3f** liefert. Aus **3'c** kann auch durch direkte Acetylierung zu **3'f** nach *Schema 7* die zu **1a** enantiomere Verbindung **1'a** erhalten werden. Ein Vergleich der hier aufgezeigten Synthesewege zur Herstellung von **1a** zeigt, dass für die Herstellung grösserer Mengen von **1a** (PAF) ausgehend von **2'a** der Weg *via* **4'b** nach Route A in *Schema 8* und anschliessend weiter nach *Schema 7* als besonders geeignet erscheint (keine Chromatographie), während für die Herstellung kleinerer Mengen der Weg über **2b** nach **3c** (*Schema 3*) und weiter nach *Schema 7* wegen seiner Kürze attraktiv bleibt (vgl. *Exper. Teil*).

2.6. Herstellung der racemischen Verbindungen. Die verschiedenen Synthesewege für **1a** und **1'a** wurden jeweils zunächst mit racemischem Material geprüft, so dass auch die entsprechenden Zwischenverbindungen als Racemate isoliert und charakterisiert wurden. Für die Herstellung grösserer Mengen von **1a-rac.** wurde folgende Sequenz verwendet: **2a-rac.** → **3a-rac.** → **4b-rac.** (*Schema 3*) → **4d-rac.** → **3c-rac.** → **3f-rac.** (*Schema 8*) → **4a-rac.** → **1a-rac.** (*Schema 7*).

Schema 9

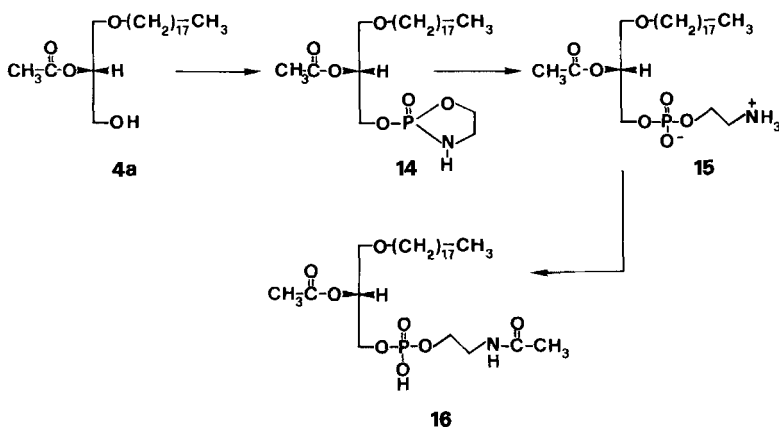


auch in racemischer Form (**11-rac.**)⁶⁾. Die Verbindung **11** wurde aus Diol **2b** über die Zwischenstufen **12** und **13** nach *Schema 9* erhalten; nach der gleichen Sequenz wurde aus **2b-rac.** die racemische Verbindung **11-rac.** hergestellt.

3.3. *Abwandlung der Phosphorylcholingruppierung an C(3)*. Die Umsetzung des Alkohols **4a** mit Phosphoroxychlorid und Äthanolamin (*Schema 10*) nach [20] ergab die Zwischenverbindung **14**, welche sich durch Behandeln mit wässriger Säure in **15** (86,5% bezogen auf **4a**), das Äthanolaminanalogon von **1a**, überführen liess. Durch *N*-Acetylierung wurde aus **15** das Acetamid **16** erhalten.

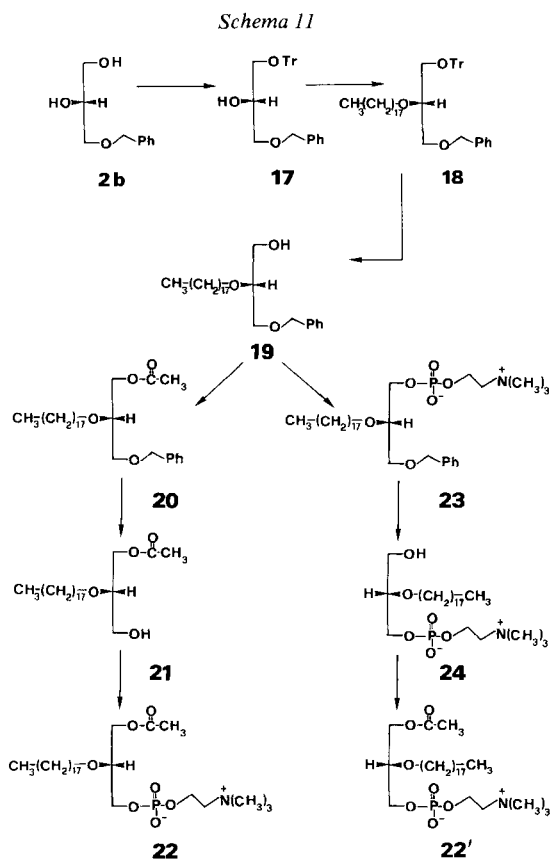
3.4. *Vertauschung der Substituenten am Glyceringerüst*. – 3.4.1. *Vertauschung von Ätherfunktion und Acetoxygruppe*. Ausgehend von Verbindung **2b** (vgl.

Schema 10



⁶⁾ Die Herstellung von Analogen mit ungesättigter Ätherkette wird in einer anschliessenden Mitteilung beschrieben [19].

Schema 3) wurde nach der in *Schema 11* dargestellten Reaktionsfolge über die Verbindungen **17** und **18** die Zwischenverbindung **19** erhalten, welche durch 1) Acetylierung, 2) Hydrierung, 3) Einführung der Phosphorylcholingruppierung Verbindung **22** und durch Umkehrung der Reihenfolge dieser drei Reaktionschritte die zu **22** enantiomere Verbindung **22'** ergab.

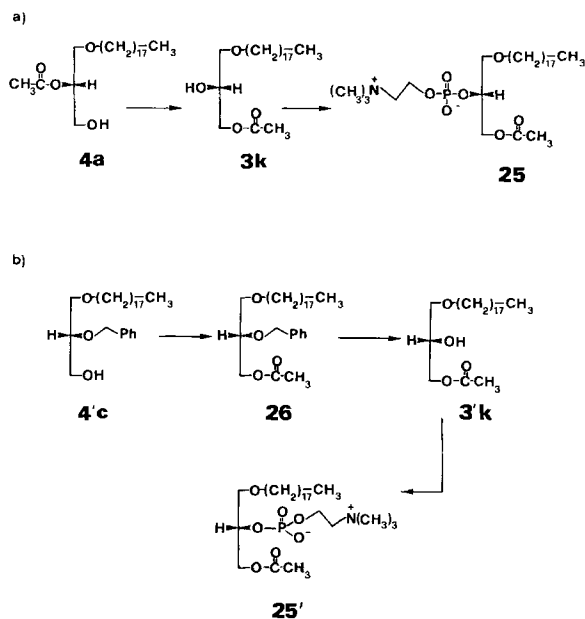


3.4.2. *Vertauschung von Acetoxygruppe und Phosphorylcholingruppierung* (Schema 12). In Verbindung **4a**, wie sie aus **3f** durch Hydrierung rein erhalten wird, kann durch Behandlung mit Triäthylamin bei 80° (12 Std.) die Acetylgruppe von der sekundären praktisch vollständig in die primäre Stellung verschoben werden, ein Vorgang, der auch säurekatalysiert leicht stattfindet⁷⁾, so dass **4a** nicht an Kieselgel (auch wenn abgestumpft) chromatographiert werden darf.

Diese leichte Verschiebung der Acetylgruppe kann dazu benutzt werden, um das Analogon **25** aus **4a** über **3k** herzustellen, wie dies in *Schema 12* in der Se-

⁷⁾ Die säurekatalysierte Wanderung scheint noch rascher zu verlaufen (verd. Salzsäure/Dioxan, 80°, nach 30 Min. prakt. vollständige Wanderung).

Schema 12



quenz a) dargestellt ist. Zur Herstellung der enantiomeren Verbindung **25'** wurde – entsprechend der Reaktionsfolge b in *Schema 12* – ausgehend von **4'c** (aus **4'b** analog zu *Schema 6* über die Zwischenstufe **3'd** und **3'e** via **26**) die Verbindung **3'k** erhalten, deren Umsetzung mit Phosphorylchlorid und Cholin-*p*-toluolsulfonsäureester (vgl. *Schema 7*) die Verbindung **23'** lieferte.

3.4.3. *Vertauschung von Ätherfunktion und Phosphorylcholin-gruppierung.* Diese Vertauschung entspricht dem Übergang von **1a** in **1'a**, also von **1a** in sein Enantiomer, dessen Herstellung schon besprochen wurde.

Die physiologischen Eigenschaften der hier beschriebenen Verbindungen werden anderswo besprochen werden; eine vorläufige Mitteilung der Resultate ist bereits in [21] erfolgt.

Wir danken unseren Kollegen der Physikalischen Abteilung für GC.- und Mikroanalysen, für die Bestimmung der optischen Drehungen sowie für die Aufnahme und Interpretation der IR-, NMR.- und Massenspektren.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. *p*-Toluolsulfonylchlorid sowie Triphenylmethylchlorid wurden aus Hexan umkristallisiert. Acetylchlorid wurde direkt vor der Verwendung über *N,N*-Dimethylanilin destilliert. Tetrahydrofuran (THF), Toluol, Dichlormethan, Chloroform, Pyridin und Dimethylsulfoxid (DMSO) wurden vor Gebrauch über Aluminiumoxid basisch (*Woelm*) der Aktivität I filtriert; *N,N*-Dimethylformamid (DMF) wurde durch Aluminiumoxid neutral der Aktivität I perkoliert. Als Petroläther wird die tiefsiedende Fraktion (Sdp. 40–70°) gemeint. «Übliche Aufarbeitung» bedeutet Neutralwaschen der organischen Phase mit gesättigter NaCl-Lösung, Trocknen über Natriumsulfat oder Calciumchlorid und Eindampfen im Wasserstrahlvakuum (i.V.) im Rotationsverdampfer (RV.).

Die Dünnschichtchromatogramme (DC.) wurden mittels *Merck-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254* (Schichtdicke 0,25 mm) durchgeführt und mit Jod (A), Molybdophosphorsäure-Sprühreagens (*Merck*) (B), 50proz. Schwefelsäure (C), Chromsäure (D) oder mit einer 2proz. Kaliumpermanganat enthaltenden 10proz. Natriumcarbonat-Lösung (E) entwickelt, gegebenenfalls unter Erwärmen. Phosphorhaltige Verbindungen wurden zudem mit «Zinzadze-Reagenz» [22] sichtbar gemacht (Blaufärbung). Für die Säulenchromatographie wurde *Kieselgel 60 (70–230 mesh, Merck)* verwendet; für die Phospholipide wurde die «rapid-chromatography» [23] an *Kieselgel 60 (230–400 mesh, Merck)* bei einem Druck von 0,5–0,7 bar angewendet. – IR.-Spektren als Film (Flüssigkeiten) oder in Kaliumbromid auf einem *Beckman IR 9-Apparat*; Angaben in cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wenn nicht anders vermerkt in CDCl_3 bei 60, 80, 90, 100 oder 270 MHz auf den Apparaten *Varian A-60, A-60D, HA-100* sowie *Bruker WP-80, HX-90/15* und *HX-270*. Chemische Verschiebungen (Bereiche der Signalzentren) in ppm relativ zu Tetramethylsilan als internem Standard (= 0 ppm); s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, qa = Quadruplett, m = Multiplett, br. = breites, undeutlich strukturiertes Signal, J = Kopplungskonstante in Hz. Die spezifischen Drehungen $[\alpha]$ bei der Wellenlänge 589 nm wurden bei 20,0° mit einem Polarimeter *Perkin-Elmer 241* gemessen; der absolute Fehler des gemessenen Winkels beträgt 0,003°, bei kleinen Drehwerten ist die Fehlergrenze angegeben.

1. *Herstellung von 3-O-Benzyl-1,2-di-O-isopropyliden-sn-glycerin (5')*. Unter kräftigem Rühren wurden in 60 ml 30proz. NaOH-Lösung (450 mmol) zunächst 7 g einer Gesamtmenge von 20 g (151 mmol) 1,2-Di-O-isopropyliden-sn-glycerin (**2'a**) [6], dann 7 ml einer Gesamtmenge von 20 ml (165 mmol) frisch destilliertem Benzylchlorid eingetropft, in welcher 1,2 g Tributylbenzylammoniumchlorid als Phasentransferkatalysator gelöst worden waren. Dann wurden nacheinander weitere 7 g **2'a** und 7 ml «Benzylchlorid»⁸⁾ zugetropft. Der anschliessenden Zugabe der Restmenge von **2'a** folgte das Zutropfen des restlichen Benzylchlorids und durch weiteres Rühren während 4 Std. bei 50° wurde vollständiger Umsatz erreicht (DC.-Kontrolle, *vide infra*). Nach Abkühlen auf RT. wurde die organische Phase abgetrennt und die Wasserphase 2mal mit je 100 ml Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden wie üblich aufgearbeitet und der Eindampfungsrückstand über eine *Vigreux-Kolonne* destilliert: Als Hauptfraktion gingen bei 94°/0,3 Torr 31,6 g (94%) **5'** als farblose Flüssigkeit über. $[\alpha]_{\text{D}} = +20,7^\circ$ (in Substanz). – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz): 1,38 und 1,43 (2 s, 6 H, C(CH₃)₂); 3,25–4,50 (m, 5 H, 2 H–C(1,3) und 1 H–C(2)); 4,63 (s, 2 H, benzyl. H); 7,40 (s, 5 H, arom. H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (222,28) Ber. C 70,24 H 8,16% Gef. C 70,47 H 8,41%

DC. (Essigester, Sichtbarmachung: E unter Erwärmen): Rf (**2'a**) 0,35; Rf (**5'**) 0,55.

2. *3-O-Benzyl-sn-glycerin (2b)*. In einem mit einer Destillierbrücke versehenen Kolben wurden 31,5 g (141 mmol) **5'** zusammen mit 5 ml 1N H₂SO₄ unter Rühren auf 90° erwärmt. Nach einigen Min. wurde die Mischung homogen, nach ca. 1 Std. war mehr als die Hälfte der theoretischen Menge Aceton abdestilliert und nach ca. 1stdg. Erwärmen i.RV. bei 40° i.V. war der Umsatz zu **2b** vollständig (DC.-Kontrolle). Nach Zugabe von 1 g NaHCO₃ wurde i.RV. bei 50° langsam eingeeengt, dann mit 20 ml Äthanol versetzt und filtriert. Das Filtrat wurde i.RV. eingedampft und der farblose ölige Rückstand fraktioniert destilliert, wobei als Hauptfraktion (127°/0,1 Torr) 23,5 g (91%) **2b** als farblose, viskose Flüssigkeit destillierten. $[\alpha]_{\text{D}} = +6,4^\circ$ (in Substanz); $[\alpha]_{\text{D}} = +5,45^\circ$ (c = 10, Benzol). – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz): 2,77 (s, 1H, prim. OH); 3,13 (d, 1H, sek. OH); ~ 3,35–4,15 (m, 5 H, H–C(1,2,3)); 4,53 (s, 2 H, benzyl. H); 7,35 (s, 5 H, arom. H).

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (182,22) Ber. C 65,92 H 7,74% Gef. C 65,67 H 7,89%

DC. (Essigester, Sichtbarmachung: E unter Erwärmen und UV.): Rf (**5'**) 0,55; Rf (**2b**) 0,27.

3. *Herstellung von 3-O-Benzyl-1-O-octadecyl-sn-glycerin (3c)*. – 3.1. *Durch direkte Verätherung von 2b*. Eine Lösung von 10 g (55 mmol) (**2b**) in 250 ml trockenem Toluol wurde unter Feuchtigkeitsausschluss mit 1,32 g NaH (1,65 g einer 80proz. Suspension in Mineralöl) zunächst 1 Std. bei RT. gerührt, dann 1 Std. unter Rückfluss erhitzt, wobei eine viskose Masse entstand. Nach Zugabe einer Lösung von 22,4 g *p*-Toluolsulfonsäure-octadecylester (55 mmol) in 100 ml DMF wurde 1 Std. bei 80° gerührt und nach Abkühlen auf RT. filtriert. Das Filtrat wurde i.RV. weitgehend eingeeengt und der

⁸⁾ Die portionsweise Zugabe der Reaktanden erhält die gute Rührbarkeit des Gemisches.

Rückstand mit Toluol aufgearbeitet. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an 200 g *Kieselgel 60* mit Petroläther/Äther 2:1 chromatographiert und nach nochmaliger Auftrennung von Mischfraktionen folgende Produktverteilung erhalten (Reihenfolge der Eluierung): 6,9 g 3-*O*-Benzyl-1,2-di-*O*-octadecyl-*sn*-glycerin, etwas *p*-Toluolsulfonsäure-octadecylester, 9,1 g 3-*O*-Benzyl-1-*O*-octadecyl-*sn*-glycerin (**3c**) (21 mmol, 38,1%) und 4 g 3-*O*-Benzyl-2-*O*-octadecyl-*sn*-glycerin. Verbindung **3c** kann aus Petroläther kristallisiert werden; auch aus Mischfraktionen von **3c** mit der entsprechenden 2-Octadecylverbindung kann **3c** rein kristallisiert werden, sofern nicht mehr als 20% des 2-Isomers im Gemisch vorliegen. Smp. 41–42° (Petroläther), $[a]_D = +1,63 \pm 0,02^\circ$ ($c = 10$, Benzol). – IR.: 3460 (OH); 1610–1499 (Aromat); 1105 (Äther und Alkohol-II); 736, 700 (monosubst. Benzol). – ¹H-NMR. (80 MHz): 0,93 (br. *t*, 3 H, CH₃); 1,37 (*s*, ca. 32 H, CH₃(CH₂)₁₆); 2,43 (*s*, 1 H, CHOH); 3,15–3,75 (*m*, 6 H, 3 OCH₂); 4,03 (*m*, 1 H, CHOH); 4,60 (*s*, 2 H, benzyl. H); 7,39 (*s*, 5 H, arom. H).

C₂₈H₅₀O₃ (434,71) Ber. C 77,36 H 11,59% Gef. C 77,72 H 11,85%

DC. (Hexan/Äther 1:1): Rf (**3c**) 0,25; Rf (3-*O*-Benzyl-1,2-di-*O*-octadecyl-*sn*-glycerin) 0,8; Rf (3-*O*-Benzyl-2-*O*-octadecyl-*sn*-glycerin) 0,20.

3.2. Durch Verätherung via **6** und **7**. – 3.2.1. Herstellung von 3-*O*-Benzyl-1-*O*-*p*-toluolsulfonyl-*sn*-glycerin (**6**). Eine Lösung von 5,56 g (30 mmol) 3-*O*-Benzyl-*sn*-glycerin (**2b**) in 80 ml trockenem und äthanolfreiem CHCl₃ wurde mit 12 ml Pyridin (ca. 5fache stöchiometrische Menge) und anschliessend 6,3 g (33 mmol) *p*-Toluolsulfonylchlorid versetzt und das Gemisch über Nacht bei RT. unter Feuchtigkeitsausschluss (CaCl₂-Rohr) stehengelassen. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Benzol/Essigester 1:1 chromatographiert und dabei nach Abtrennung von etwas Diester und Ausgangsmaterial 6,5 g (64,5%) **6** als farblose Flüssigkeit erhalten. $[a]_D = +6,64^\circ$ ($c = 10$, Benzol). – IR.: 3528 (OH); 1597, 1495 (Aromat); 1360, 1193, 1181 (SO₂); 1101 (Äther und Äthanol-II); 991, 941 (S–O–C); 839, 819 (*p*-disubst. Benzol); 745, 701 (monosubst. Benzol). – ¹H-NMR. (80 MHz): 2,44 (*s*, 3 H, CH₃); 2,44 (br., 1 H, OH); 3,50 (*d*, $J = 5$, 2 H, CH₂–OCH₂Ph); ca. 4,05 (*m*, 3 H, H–C(1,2)); 4,50 (*d* × *d*, $J_{gem.} = 5,5$, benzyl. H); 7,3 (*s*, 5 H, CH₂C₆H₅); 7,30 und 7,79 (4 H, CH₃C₆H₄SO₂).

C₁₇H₂₀O₅S (336,40) Ber. C 60,70 H 5,99% Gef. C 60,87 H 6,09%

DC. (Benzol/Essigester 1:1, Sichtbarmachung: C/D): Rf (**6**) 0,35; Rf (**2b**) 0,1.

3.2.2. Herstellung von (*R*)-1-(Benzyl-*oxy*)-2,3-epoxypropan (**7**). Zu einer Lösung von 5,85 g (17,4 mmol) **6** in 20 ml trockenem THF wurden unter Rühren und unter Feuchtigkeitsausschluss 2,15 g *t*-BuOK gegeben und die erhaltene Suspension 20 Min. bei RT. weitergerührt (DC-Kontrolle zeigte vollständigen Umsatz an). Die Suspension wurde über *Hyflo* filtriert, das Filtrat i.RV. eingedampft und der Rückstand im Kragenkolben bei ~54°/0,04 Torr destilliert, wobei 2 g (70%) **7** als farblose Flüssigkeit erhalten wurden; $[a]_D = -5,35^\circ$ ($c = 5$, Benzol). – IR.: 1606, 1589, 1497 (Aromat); 1102 (Äther); 861, 853 (Epoxid); 743, 701 (monosubst. Benzol). – ¹H-NMR. (80 MHz): 2,60 und 2,62 bzw. 2,77 und 2,82 (2 × *AB*-Teil eines *ABC*-Systems; $J_{AB} = 5$; $J_{AC} = J_{BC} = 3$; 2 H–C(3)); 3,09 (*m*, *C*-Teil des *ABC*-Systems, H–C(2)); 3,43 und 3,52 bzw. 3,72 und 3,77 (2 × *DE*-Teil eines *DEC*-Systems; $J_{DE} = 6,5$; $J_{EC} = 4$, 2 H, 2 H–C(1)); 4,60 mit 2 sehr schwachen Seitenbanden (*AB*-System, $J_{AB} = 12$, 2 H, benzyl. H); 7,33 (*m*, 5 H, arom. H).

C₁₀H₁₂O₂ (164,20) Ber. C 73,15 H 7,37% Gef. C 72,71 H 7,47%

DC. (Hexan/Äther 1:1, Sichtbarmachung: E unter Erwärmen und UV.): Rf (**7**) 0,35; Rf (**6**) 0,1.

3.2.3. Überführung von Epoxid **7** in 3-*O*-Benzyl-1-*O*-octadecyl-*sn*-glycerin (**3c**). Zu einer Lösung von 3,3 g (12,15 mmol) Stearylalkohol in 50 ml DMF wurden unter Rühren 292 mg (12,12 mmol) NaH (360 mg einer 80proz. Lösung in Mineralöl) gegeben und das Gemisch 1 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss auf 80° erhitzt (bis zur Beendigung der H₂-Entwicklung). Dann wurden 2 g (12,2 mmol) **7** zugegeben und weitere 2 Std. bei 80° gerührt. Nach Abkühlen auf RT. wurden unter Rühren 5 ml Wasser zugefügt und die Hauptmenge DMF i.RV. entfernt. Das nach üblicher Aufarbeitung mit Äther erhaltene Rohprodukt enthielt neben **3c** noch Stearylalkohol und wurde an 350 g Kieselgel mit CH₂Cl₂/Äther 4:1 chromatographiert. Es resultierten 2,45 g (46,5%) reines **3c** (nach DC., $[a]_D$, IR. und NMR. mit der unter 3.1 beschriebenen Verbindung identisch). DC. (CH₂Cl₂/Äther 4:1): Rf (**3c**) 0,45; Rf (Stearylalkohol) 0,30.

4. *Herstellung von 1-O-Octadecyl-sn-glycerin (4b, D-Batylalkohol)*. Eine Lösung von 1,72 g (5,0 mmol) **3c** in 20 ml THF wurde mit H₂ über 100 mg 5proz. Pd/C bei Normaldruck behandelt. Die H₂-Aufnahme war nach ca. 15 Min. beendet. Nach Abfiltrieren des Katalysators über *Hyflo* wurde i.RV. eingedampft und der DC.-reine Rückstand aus Aceton kristallisiert: glänzende Blättchen, Smp. 71–72°, $[\alpha]_D = -2,41^\circ$ ($c = 7,0$, THF). – IR.: 3408, 3334 (OH); 1129 (Äther); 1086, 1054, 1043 (Alkohol-II); 724 (aliph. Kette). – ¹H-NMR. (80 MHz): 0,90 (br. t, 3 H, CH₃); 1,30 (br. s, ~32 H, (CH₂)₁₆CH₃); 2,31 (s, 2 H, 2 OH); ~3,25–4,12 (m, 7 H, CH₂-O-CH₂CH(OH)CH₂OH).

C₂₂H₄₄O₃ (344,58) Ber. C 73,20 H 12,87% Gef. C 73,06 H 12,96%

DC. (Hexan/Äther 1:1, Sichtbarmachung: C/D): Rf (**3c**) 0,3; Rf (**4b**) 0,05.

5. *Herstellung von 1,2-Di-O-isopropyliden-3-O-octadecyl-sn-glycerin (3'a)*. In einem mit Rührer, Tropftrichter (mit CaCl₂-Rohr) und Gaseinleitungsrohr versehenen 1-l-Kolben wurden 4 g einer 80proz. Lösung von NaH in Mineralöl vorgelegt und unter Ar-Begasung 2mal mit je 50 ml Petroläther gewaschen, wobei 2,8 g (122 mmol) mineralölfreies NaH erhalten wurden. Nach Zugabe von 400 ml trockenem DMF wurden unter Rühren 13,2 g (100 mmol) 1,2-Di-O-isopropyliden-sn-glycerin (**2'a**) innerhalb ca. 30 Min. zugetropft, wobei leichte Erwärmung und allmähliche Verfestigung des Kolbeninhaltes eintraten; durch Erwärmen auf 50° wurde die Umsetzung vervollständigt (ca. 30 Min.). Nach Abkühlen auf RT. wurde der Kolbeninhalt mit einem Spatel grob zerkleinert, mit einer Lösung von 42,5 g (100 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure-octadecylester in 100 ml trockenem DMF versetzt und durch Rühren bei 50° in Lösung gebracht. Die Lösung wurde noch 2 Std. bei 50° gerührt, dann i.V. eingedampft (60–65° Badtemp.), der Rückstand anschliessend in 500 ml Toluol aufgenommen und unlösliches Salz (NaOTs) über *Hyflo* abfiltriert. Das Filtrat wurde i.RV. eingedampft und das verbliebene hellbraune Rohprodukt über 200 g Kieselgel (70–230 mesh) mit CH₂Cl₂/Äther 2:1 perkoliert; es resultierten 33,4 g (~87%) **3'a** als weitgehend reine Verbindung. Smp. 32,5–33° (aus Petroläther), $[\alpha]_D = +8,1^\circ$ ($c = 20$, CHCl₃).

C₂₄H₄₈O₃ (384,65) Ber. C 74,94 H 12,58% Gef. C 74,99 H 12,51%

DC. (Benzol/Essigester 4:1, Sichtbarmachung: C/D): Rf (**2'a**) 0,1; Rf (**3'a**) 0,55.

6. *Herstellung von 3-O-Octadecyl-sn-glycerin (4'b, L-Batylalkohol)*. Eine Lösung von 33,5 g (87,2 mmol) **3'a** (aus einer dem vorangehend beschriebenen Ansatz analogen Reaktion) in 300 ml Dioxan wurde mit 1 ml 1N HCl versetzt, dann 1 Std. unter Rückfluss erhitzt und schliesslich vorsichtig i.V. eingedampft; durch Zugabe von 150 ml Äthanol und Wiedereindampfen wurden noch Spuren von Wasser entfernt. Der Rückstand (neutral) wurde aus 300 ml Aceton bei 0° kristallisiert, die Kristalle (weissglänzende Blättchen) 2mal mit je 100 ml kaltem (ca. –10°) Aceton gewaschen und i.HV. bei RT. getrocknet: 24,5 g (81,5%) **4'b**, Smp. 71–72°, $[\alpha]_D = +2,26 \pm 0,03^\circ$ ($c = 10$, THF), $[\alpha]_D = +2,36 \pm 0,04^\circ$ ($c = 7$, THF), $[\alpha]_D = +2,28 \pm 0,08^\circ$ ($c = 3,5$, THF). Die in THF gemessenen spezifischen Drehungen für **4'b** sind weitgehend konzentrationsunabhängig⁹⁾. Verbindung **4'b** ist vom Enantiomer **4b** (siehe Kap. 4) im DC., IR. und NMR. nicht unterscheidbar.

C₂₁H₄₄O₃ (344,58) Ber. C 73,20 H 12,87% Gef. C 73,20 H 12,80%

7. *Herstellung von 3-O-Octadecyl-1,2-di-O-p-toluolsulfonyl-sn-glycerin (8')*. Zu einer Lösung von 6,89 g (20 mmol) L-Batylalkohol (**4'b**) in 150 ml trockenem CH₂Cl₂ wurden 14,5 ml Pyridin und anschliessend unter gutem Rühren 7,8 g (41 mmol) *p*-Toluolsulfonylchlorid gegeben. Die Lösung wurde über Nacht unter Feuchtigkeitsausschluss und unter Rückfluss erwärmt (~50°). Nach der DC.-Kontrolle auf vollständigen Umsatz wurde das Gemisch mit Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt und in üblicher Weise aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel (70–230 mesh) mit Hexan/Äther 1:1 chromatographiert und ergab 10,2 g (78%) **8'**, Smp. 28–29°, $[\alpha]_D = +1,27 \pm 0,03^\circ$ ($c = 10$, Benzol). – IR.: 1602, 1499 (Aromat); 1375, 1196, 1186 (SO₂); 1925, 1102 (Äther); 819 (*p*-disubstituiertes Benzol). – ¹H-NMR. (80 MHz): 0,90 (br. t, 3 H, (CH₂)₁₆CH₃); 1,27

⁹⁾ Die für **4'b** in der Literatur angegebenen α -Werte (in CHCl₃) sind nach unseren Erfahrungen nicht zuverlässig: Sie zeigen starke Schwankungen je nach der Qualität des verwendeten CHCl₃ (äthanolfrei oder nicht) und sind stark konzentrationsabhängig. Die spez. Drehung für **4'b** hat in THF und in CHCl₃ sogar entgegengesetztes Vorzeichen. Dasselbe gilt für **4b**.

(br. s., ~32 H, $(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$); 2,46 (s, 6 H, 2 CH_3 -Ar.); 3,31 (t, $J=6$, 2 H, $\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3,54 (m, 2 H, 2 H-C(3)); 4,15 (m, 2 H, 2 H-C(1)); 4,69 (m, 1 H, H-C(2)); 7,35 und 7,76 (~8 H, arom. H).

$\text{C}_{35}\text{H}_{56}\text{O}_7\text{S}_2$ (652,95) Ber. C 64,38 H 8,65% Gef. C 64,37 H 8,81%

DC. (Hexan/Äther 1:1, Sichtbarmachung: C/D oder UV.): Rf (**8'**) 0,35; Rf (**4'd**) 0,15 (vgl. Kap. 4); Rf (**4'b**) 0,05.

8. *Herstellung von 1-O-Octadecyl-sn-glycerin (4b, D-Batylalkohol)*. – 8.1. *Herstellung von 2,3-Di-O-acetyl-1-O-octadecyl-sn-glycerin (9)* (aus **8'** durch Konfigurationsumkehrung an C(2)). Die Lösung von 8,35 g (12,8 mmol) **8'** in 30 ml DMSO wurde 30 Min. mit 5,1 g (0,052 Formelgewichte) Kaliumacetat auf 140° unter Argon erhitzt, nach Abkühlung auf Eis gegossen und mit Äther extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das Rohprodukt an 200 g Kieselgel (70–230 mesh) mit Hexan/Äther 1:1 chromatographiert und aus Petroläther kristallisiert: 4,45 g (81,5%) **9** als farblose Kristalle, Smp. 41–42° (aus Hexan). $[\alpha]_{\text{D}} = -7,67^\circ$ ($c=12,4$, CHCl_3 (Nach [9]: $[\alpha]_{\text{D}} = -7,6^\circ$ ($c=12,6$, CHCl_3)). – IR.: 3431 (OH; H_2O gebunden); 1748 (Ester-CO); 1372 (CH_3 von CH_3COO); 1252, 1224 (Ester); 1129 (Äther). – $^1\text{H-NMR}$. (80 MHz): 0,9 (br. t, 3 H, $(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$); 1,30 (br. s., ~32 H, $(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$); 2,07 und 2,10 (2 s, 6 H, 2 COOCH_3); 3,45 (t, $J=6$, 2 H, OCH_2CH_2); 3,56 (d, $J=5,5$, 2 H, 2 H-C(1)); ~4,0–4,55 (m, 2 H, 2 H-C(3)); ~5–5,4 (m, 1 H, H-C(2)).

$\text{C}_{25}\text{H}_{48}\text{O}_5$ (428,65) Ber. C 70,05 H 11,29% Gef. C 70,31 H 11,35%

DC. (Hexan/Äther 1:1): Rf (**8'**) 0,35; Rf (**9**) 0,40.

8.2. *Überführung von 9 in 1-O-Octadecyl-sn-glycerin (4b)*. Die Lösung von 4,45 g (10,4 mmol) **9** in 40 ml Methanol wurde mit einer Lösung von 2,25 g KOH (0,040 Formelgewichte) in 5 ml Wasser versetzt und 30 Min. unter Rückfluss erhitzt. Nach weitgehendem Eindampfen wurde der Rückstand mit CH_2Cl_2 extrahiert und das Produkt nach üblicher Aufarbeitung aus Aceton kristallisiert (vgl. Kap. 4); es resultierten 2,45 g (68,5%) **4b**, Smp. 71–72°.

Das so erhaltene Produkt erwies sich in allen Belangen, einschliesslich der optischen Drehung, als mit dem in Kap. 4 durch Debenzylierung von **3c** erhaltenen Produkt identisch.

9. *Herstellung von 1-O-Octadecyl-3-O-trityl-sn-glycerin (3d)*. Eine Lösung von 6,5 g (18,5 mmol) **4b** und 5,23 g (18,5 mmol) Ph_3CCl in 65 ml trockenem Pyridin wurde unter Feuchtigkeitsausschluss 3 Tage bei RT. stehengelassen, dann mit 5 ml Wasser und 5 g NaHCO_3 versetzt und i.RV. weitgehend eingeeengt. Der Rückstand wurde in Toluol aufgenommen, die Lösung filtriert, durch eine Schicht Na_2SO_4 perkoliert und i.RV. wieder eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an 100 g Kieselgel mit Äther/Pyridin 99:1 chromatographiert und aus Petroläther umkristallisiert: 7,6 g (68,7%) **3d** als farblose Kristalle, Smp. 59,5–60,5°, $[\alpha]_{\text{D}} = +4,72 \pm 0,06^\circ$ ($c=5$, Benzol). – IR.: 3572, 3490 (OH); 1603, 1496 (Aromat); 1097, 1080 (Äther); 766, 705 (monosubst. Benzol). – $^1\text{H-NMR}$. (80 MHz): 0,9 (br. t, 3 H, $(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$); 1,30 (s, ~32 H, $(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$); 2,25 (s, 1H, OH); 3,22 (d, $J=5$, 2 H, 2 H-C(1 oder 3)); 3,45 (t, $J=5$, 2 H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_{16}$); 3,50 (d, 2 H, 2 H-C(3 oder 1)); 3,92 (m, 1H, H-C(2)); 7,35 (m, 15 H, 3 C_6H_5).

$\text{C}_{40}\text{H}_{58}\text{O}_3$ (586,90) Ber. C 81,86 H 9,96% Gef. C 81,50 H 10,0%

DC. (Benzol/Äther 1:1): Rf (**3d**) 0,6; Rf (**4b**) 0,03; DC. (Toluol/Essigester 98:2): Rf (**3d**) 0,15; Rf (**4b**) 0; Rf (Tritanol) 0,3.

10. *Herstellung von 3-O-Octadecyl-1-O-trityl-sn-glycerin (3'd)*. Aus 15 g (49 mmol) **4b** wurden nach dem in Kap. 9 beschriebenen Verfahren 20,7 g (81%) **3'd** rein erhalten, die im DC., IR., NMR. und in der Elementaranalyse vom Enantiomer **3d** nicht zu unterscheiden war. $[\alpha]_{\text{D}} = -4,78 \pm 0,06^\circ$ ($c=5$, Benzol).

11. *Herstellung von 2-O-Benzyl-1-O-octadecyl-3-O-trityl-sn-glycerin (3e)*. Eine Lösung von 7,3 g (12,4 mmol) **3d** in 60 ml trockenem DMF wurde unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluss mit 370 mg (0,0155 Formelgewichte) NaH versetzt und zunächst bei RT., dann 1 Std. bei 80° (bis zur Beendigung der Wasserstoffentwicklung) weitergerührt. Anschliessend wurden bei RT. 3,5 ml (7,9 g, 55 mmol) Benzylchlorid unter Rühren zupipettiert, das Gemisch noch 1 Std. bei 80° gerührt (DC.-Kontrolle zeigte vollständigen Umsatz) und schliesslich i.RV. eingedampft. Der Rückstand wurde mit Toluol extrahiert und die filtrierte Toluollösung in üblicher Weise aufgearbeitet. Durch Chromatographieren des dabei gewonnenen Rohproduktes an Kieselgel mit Toluol/Pyridin 99,5:0,5 wurden 8,3 g (98,6%) **3e** als farblose, viskose Flüssigkeit erhalten. $[\alpha]_{\text{D}} = +7,30 \pm 0,06^\circ$ ($c=5$, Benzol). – IR.: 1602, 1495 (Aromat); 1120, 1095 (Äther); 766, 756, 707 (monosubst. Benzol). – $^1\text{H-NMR}$. (80 MHz): 0,9 (br. t, 3 H,

(CH₂)₁₆CH₃); 1,30 (*s*, *ca.* 32 H, (CH₂)₁₆CH₃); *ca.* 3,1–3,95 (*m*, *ca.* 7 H, 3 OCH₂ und 1 H–C(2)); 4,58 und 4,68 (*d* × *d*, *J*_{AB} = 8, 2 H, benzyl. H); 7,3 (*m*, arom. H).

C₄₇H₆₄O₃ (677,03) Ber. C 83,38 H 9,53% Gef. C 83,29 H 9,69%

DC. (Benzol/Essigester 95:5): Rf (3e) 0,65; Rf (3d) 0,45.

12. *Herstellung von 2-O-Benzyl-3-O-octadecyl-1-O-trityl-sn-glycerin (3'e)*. Die zu der in *Kap. 11* beschriebenen Reaktion analog durchgeführte Umsetzung lieferte die zu **3e** enantiomere Verbindung **3'e**, die im DC., IR., NMR. und in der Elementaranalyse von Verbindung **3e** nicht zu unterscheiden war. $[\alpha]_D^{25} = -7,10$ (*c* = 5, Benzol).

13. *Herstellung von 2-O-Benzyl-1-O-octadecyl-sn-glycerin (4c)*. Eine Lösung von 8,1 g (12,1 mmol) **3e** in 80 ml Dioxan wurde nach Zugabe von 5 ml 1N HCl 90 Min. auf 90° erhitzt (DC-Kontrolle zeigte vollständigen Umsatz). Die Lösung wurde dann mit NaHCO₃ neutralisiert, i.RV. eingedampft und der Rückstand in Toluol aufgenommen. Die Toluolphase wurde filtriert und dann an Kieselgel mit Toluol chromatographiert, wobei lediglich Triphenylmethanol eluiert wurde. Anschliessende Eluierung mit Toluol/Äther 1:1 lieferte 4,6 g (88%) **4c**, Smp. 28–30°, $[\alpha]_D = -8,76 \pm 0,06$ ° (*c* = 5, Benzol). – IR.: 3444 (OH); 1500 (Aromat); 1124, 1068 (Äther, Alkohol-II); 740, 700 (monosubst. Benzol). – ¹H-NMR. (80 MHz): 0,9 (*br. t.*, 3 H, (CH₂)₁₆CH₃); 1,30 (*s*, *ca.* 32 H, (CH₂)₁₆CH₃); 2,07 (*s*, 1H, OH); ≈ 3,25–3,95 (*m*, ≈ 7 H, 3 OCH₂ und 1 H–C(2)); 4,67 und 4,76 (*d* × *d*, *J*_{AB} = 12, 2 H, benzyl. H); 7,37 (*s*, 5 H, arom. H).

C₂₈H₅₀O₃ (434,71) Ber. C 77,37 H 11,59% Gef. C 77,09 H 11,59%

DC. (Benzol/Essigester 95:5): Rf (3e) 0,65; Rf (4c) 0,12; Rf (Tritanol) 0,45.

14. *Herstellung von 2-O-Benzyl-3-O-octadecyl-sn-glycerin (4'c)*. Aus **3'e** analog zu der Herstellung von **4c** aus **3e** (*s.* *Kap. 13*). Die Verbindung war im DC., IR., NMR. und in der Elementaranalyse von der enantiomeren Verbindung **4c** nicht unterscheidbar. $[\alpha]_D = +8,7$ ° (*c* = 5, Benzol).

15. *Herstellung von 3-O-Octadecyl-2-O-p-toluolsulfonyl-3-O-trityl-sn-glycerin (3'g)*. Die Lösung von 3 g (5 mmol) **3'd** in 10 ml äthanolfreiem CHCl₃/Pyridin 1:1 wurde nach Zugabe von 1,4 g (7,6 mmol) *p*-Toluolsulfonylchlorid über Nacht bei RT. unter Feuchtigkeitsausschluss stehengelassen. Nach Aufarbeitung des Gemisches analog zu *Kap. 3.2.1* und anschliessender Chromatographie an Kieselgel mit Äther/Pyridin 99:1 wurden 3,75 g (99%) **3'g** als wachsartige Substanz erhalten, Smp. 47–49°, $[\alpha]_D^{25} = -1,50 \pm 0,06$ ° (*c* = 5, Benzol). – IR.: 1599, 1491 (Aromat); 1369, 1193, 1182 (SO₂); 1124, 1102 (Äther); 816 (*p*-disubst. Benzol); 765, 747, 707 (monosubst. Benzol). – ¹H-NMR. (80 MHz): 0,9 (*t*, 3 H, (CH₂)₁₆CH₃); 1,30 (*br. s.*, ≈ 32 H, (CH₂)₁₆CH₃); 2,41 (*s*, 3 H, CH₃-Ar.); 3,30 (*t*, *J* = 6, 2 H, OCH₂(CH₂)₁₆); 3,31 (*d*, *J* ≈ 5, 2 H, 2 H–C(1 oder 3)); 3,61 (*d*, *J* ≈ 5, 2 H, 2 H–C(3 oder 1)); 4,69 (*m*, 1 H, H–C(2)); 7,30 (*s*, 15 H, 3 C₆H₅); 7,3 und 7,81 (4 H, *p*-disubst. Arom.).

C₄₇H₆₄O₅S (741,08) Ber. C 76,17 H 8,71% Gef. C 76,15 H 8,79%

DC. (Toluol/Essigester 98:2): Rf (3'g) 0,40; Rf (3'd) 0,10.

16. *Herstellung von 3-O-Octadecyl-2-O-p-toluolsulfonyl-sn-glycerin (4'd)*. Eine Lösung von 3 g (4,0 mmol) **3'g** in 10 ml Dioxan wurde nach Zugabe von 10 ml 1N HCl 1 Std. unter Rückfluss erhitzt, dann nach Abkühlen, mit 1,5 g NaHCO₃ neutralisiert und i.RV. eingedampft. Der Rückstand wurde mit Äther extrahiert, die Ätherphase filtriert, über Na₂SO₄ getrocknet und i.RV. eingedampft. Der Rückstand wurde mit Petroläther behandelt, wobei der grösste Teil des in der Reaktion abgespaltenen Tritanols ungelöst zurück blieb. Die Petrolätherphase wurde eingedampft und das Produkt an Kieselgel chromatographiert: Mit Petroläther/Äther 4:1 wurde das restliche Tritanol und mit Äther **4'd** eluiert. Nach Eindampfen des Äthereluates wurde das Produkt aus Hexan kristallisiert: es resultierten 2,5 g (81,5%) **4'd** als wachsartiges Material. Smp. 40–41° (aus Hexan); $[\alpha]_D = +1,88 \pm 0,06$ ° (*c* = 5, Benzol). – IR.: 3568 (OH); 1601, 1500, 1485 (Aromat); 1365, 1183 (SO₂); 1127, 1103 (Äther); 1064, 1025 (Alkohol-II); 820 (*p*-disubst. Benzol). – ¹H-NMR. (80 MHz): 0,9 (*t*, 3 H, (CH₂)₁₆CH₃); 1,30 (*br. s.*, *ca.* 32 H, (CH₂)₁₆CH₃); 2,06 (*s*, 1H, OH); 2,46 (*s*, 3 H, CH₃-Ar.); 3,34 (*t*, *J* = 6,5, 2 H, OCH₂(CH₂)₁₆); 3,59 (*d*, *J* ≈ 5, 2 H, 2 H–C(1 oder 3)); 3,79 (*d*, *J* ≈ 5, 2 H, 2 H–C(3 oder 1)); 4,62 (*m*, 1 H, H–C(2)); 7,35 und 7,83 (4 H, *p*-disubst. Aromat).

C₂₈H₅₀O₅S (498,76) Ber. C 67,43 H 10,11% Gef. C 67,34 H 9,78%

DC. (Hexan/Äther 1:1): Rf (4'd) 0,15; Rf (3'g) 0,65; Rf (Tritanol) 0,50.

17. (S)-1,2-Epoxy-3-(octadecyloxy)propan (**10**). Die Umsetzung von Tosylat **4'd** zu Epoxid **10** wurde mit *t*-BuOK in THF nach den Angaben im Kap. 3.2.2 für die Überführung von **6** in **7** durchgeführt. Das Produkt wurde aus Hexan kristallisiert, Smp. 41–42°, $[\alpha]_D = +9,00$ ($c = 5$, Benzol). – IR.: 1126 (Äther); 858 (Epoxid); 718 (Alkylkette). – ¹H-NMR. (80 MHz): 0,9 (*t*, 3 H, (CH₂)₁₆CH₃); 1,30 (br. *s*, ≈ 32 H, (CH₂)₁₆CH₃); 2,55 und 2,58 bzw. 2,73 und 2,78 (2×*AB*-Teil eines *ABC*-Systems; $J_{AB} = 5$, $J_{AC} = J_{BC} = 2,5$, 2 H, 2 H–C(1)); 3,11 (*m*, 1H, C-Teil des *ABC*-Systems, H–C(2)); 3,33 und 3,41 bzw. 3,65 und 3,68 (2×*DE*-Teil eines *DEC*-Systems; $J_{DE} = 10$, $J_{DC} = J_{EC} = 2,5$, 2 H, 2 H–C(3)); 3,45 (*t*, $J = 6$, 2 H, OCH₂(CH₂)₁₆).

DC. (Hexan/Äther 1:1): Rf (**10**) 0,50; Rf (**4'd**) 0,15.

Die Überführung von Epoxid **10** in die Benzylverbindung **3c** durch Umsetzung mit C₆H₅CH₂ONa wurde in Analogie zu der unter Kap. 3.2.3 beschriebenen Reaktion (Umsetzung von Epoxid **7** mit Natrium-Stearylalkoholat) durchgeführt. Das auf diesem Weg erhaltene Material erwies sich in allen Vergleichen (DC., IR., NMR., Elementaranalyse, wie auch in Bezug auf die optische Drehung) als mit der unter Kap. 3.2.3 erhaltenen Substanz identisch. Die Umwandlung von **4'd** in **3c** kann auch durch direkte Umsetzung mit 2 Mol-Äquiv. C₆H₅CH₂ONa geschehen, ohne Isolierung von **10** als Zwischenstufe.

18. Herstellung von 3-O-Octadecyl-1-O-*p*-toluolsulfonyl-*sn*-glycerin (**3'1**). Zu einer Lösung von 11 g (31,9 mmol) **4'b** und 12 ml Pyridin (148 mmol) in 200 ml CH₂Cl₂ wurden 6,4 g *p*-Toluolsulfonylchlorid (33,6 mmol) gegeben und die Mischung 48 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss bei RT. stehengelassen. Nach der Zugabe von Eiswasser wurde die organische Phase in üblicher Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde mit Äther durch Kieselgel perkoliert (Entfernung von restlichem Pyridin) und nach Entfernen des Äthers zunächst aus Aceton (Abtrennung von etwas **4'b**) und dann aus Hexan (ca. 15proz. Lösung) kristallisiert; es resultierten 11,3 g (71%) **3'1** als farblose Kristalle, Smp. 68–69°, $[\alpha]_D = +5,75^\circ$ ($c = 5$, Benzol). (Die Hexanmutterlauge enthält etwas **8'**). – IR.: 3600 (OH); 1360, 1182 (SO₂); 1130, 1102 (Äther und Alkohol-II); 846, 821 (*p*-disubst. Benzol). – ¹H-NMR. (80 MHz): 0,9 (br. *t*, 3 H, (CH₂)₁₆CH₃); 1,29 (br. *s*, 32 H, (CH₂)₁₆CH₃); 2,45 (*s*, 1H, OH); 2,45 (*s*, 3 H, H₃C-Ar.); 3,40 (*t*, $J = 7$, 2 H, CH₂(CH₂)₁₆CH₃); 3,44 (*d*, $J = 5$, 2 H, 2 H–C(3)); 4,04 (*m*, 3 H, 2 H–C(2) und 1 H–C(2)); 7,30 und 7,80 (4 H, *p*-disubst. Aromat).

C₂₈H₅₀O₅S (498,76) Ber. C 67,43 H 10,11% Gef. C 67,32 H 10,04%

DC. (Hexan/Äther 1:1, Sichtbarmachung: UV.): Rf (**3'1**) 0,15; Rf (**8'**) 0,35; Rf (**4'b**) 0,05.

19. Herstellung von 1-O-Octadecyl-3-O-*p*-toluolsulfonyl-*sn*-glycerin (**31**). Die Umsetzung von **4b** mit *p*-Toluolsulfonylchlorid analog zu Kap. 18 ergab **31**, Smp. 67–68° (Hexan), $[\alpha]_D = -5,55^\circ$ ($c = 5$, Benzol). Die Verbindung **31** war im DC., IR., NMR. und in der Elementaranalyse von **3'1** (Kap. 18) nicht unterscheidbar.

20. Herstellung von (R)-1,2-Epoxy-3-(octadecyloxy)propan (**10'**). Die Umsetzung von **3'1** zu **10'** erfolgte gemäss der in Kap. 17 bzw. Kap. 3.2.2 gemachten Angaben, wobei **10'** in 72,5% Ausbeute erhalten wurde. Smp. 42–43° (Hexan), $[\alpha]_D = -8,70^\circ$ ($c = 5$, Benzol). Die Verbindung war im DC., IR., NMR. und in der Elementaranalyse von **10** (Kap. 17) nicht unterscheidbar.

21. Herstellung von 1-O-Benzyl-3-O-octadecyl-*sn*-glycerin (**3'c**). – 21.1. Aus **3'1**. Eine Suspension von 6,25 g (48 mmol) C₆H₅CH₂ONa (aus C₆H₅CH₂OH und NaH) in 50 ml Toluol wurde mit einer Lösung von 11,9 g (23,9 mmol) **3'1** in 100 ml Toluol versetzt und 1 Std. unter Rühren auf 80° erhitzt (vollständiger Umsatz laut DC.-Kontrolle). Nach dem Abkühlen wurde filtriert und i.V. (zum Schluss i.HV.) eingedampft. Der Rückstand wurde in Äther/Petroläther 3:1 aufgenommen und die Lösung in üblicher Weise aufgearbeitet. Das so erhaltene Produkt wurde aus Hexan kristallisiert; es resultierten 7,75 g **3'c**, farblose Kristalle, Smp. 43–44° (Hexan), $[\alpha]_D = -1,77^\circ$ ($c = 10$, Benzol). Die Substanz war im DC., IR., NMR. und in der Elementaranalyse vom Enantiomer **3c** (Kap. 3) nicht unterscheidbar.

21.2. Aus **10'**. Die Überführung von **10'** in **3'c** durch Umsetzung mit 1 Mol-Äquiv. C₆H₅CH₂ONa erfolgte wie unter Kap. 17 für **10** beschrieben. $[\alpha]_D = -1,70$ ($c = 10$, Benzol). Das so erhaltene Produkt war von der nach Kap. 21.1 erhaltenen Verbindung **3'c** im DC., IR., NMR. und in der Elementaranalyse nicht unterscheidbar.

22. Herstellung von 1-O-Benzyl-3-O-octadecyl-2-O-*p*-toluolsulfonyl-*sn*-glycerin (**3'h**). Eine Lösung von 7,0 g (16,1 mmol) **3'c** in 40 ml trockenem Pyridin wurde mit 4,6 g (24,2 mmol) *p*-Toluolsulfonylchlorid versetzt, dann unter Feuchtigkeitsausschluss über Nacht bei RT. stehengelassen und schliesslich

noch 4 Std. auf 80° erwärmt. Nach Abkühlen wurde das Gemisch mit 2 ml Wasser sowie 3 g NaHCO₃ versetzt und i.R.V. eingedampft. Der Rückstand wurde in Toluol aufgenommen, die Lösung filtriert und wieder eingedampft und der Rückstand in Äther gelöst und durch wenig Kieselgel perkoliert. Durch Eindampfen der Ätherphase resultierten 9,4 g (ca. 100%) **3h** als wachsartige Substanz, Smp. 47–48°, [α]_D = 0,0° (c = 10, Benzol). – IR.: 1600, 1496; 1484 (Aromat); 1360, 1182 (SO₂); 1127, 1102 (Äther und Alkohol II); 815 (*p*-disubst. Benzol); 780, 730, 696 (monosubst. Benzol). – ¹H-NMR. (80 MHz): 0,9 (s, 3 H, (CH₂)₁₆CH₃); 1,30 (br. s, ca. 32 H, (CH₂)₁₆CH₃); 2,40 (s, 3 H, CH₃-Ar.); 2,34 (t, *J* = 6,5, 2 H, OCH₂(CH₂)₁₆CH₃); 3,59 (*d*, *J* = 5,5, 2 H, 2 H-C(1 oder 3)); 3,65 (*d*, *J* = 5,5, 2 H, 2 H-C(3 oder 1)); 4,44 (s, 2 H, benzyl. H); 4,73 (*m*, 4 H, H-C(2)); 7,28 (s, 5 H, arom. H); 7,22 und 7,80 (4 H, *p*-disubst. Benzol).

C₃₅H₅₆O₃S (588,89) Ber. C 71,39 H 9,59% Gef. C 71,52 H 9,81%

23. *Herstellung von 2-O-Acetyl-3-O-benzyl-1-O-octadecyl-sn-glycerin (3f)*. – 23.1. *Acetylierung von 3c*. In einem mit Rührer und Tropftrichter (CaCl₂-Rohr) versehenen Kolben wurden zu einer Lösung von 3,5 g (7,9 mmol) **3c** in 35 ml CHCl₃ (äthanolfrei) zunächst 3,2 ml Pyridin (40 mmol) pipettiert und anschliessend die Lösung von 0,85 ml Acetylchlorid (12 mmol) in 5 ml CHCl₃ unter Rühren getropft. Nach 2 Std. Rühren bei RT. wurde Eiswasser zugegeben und die org. Phase wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde noch zur Entfernung einer leichten Gelbfärbung durch eine kurze Säule von Kieselgel mit Äther perkoliert. Durch Eindampfen wurden 3,8 g (ca. 100%) **3f** als wachsartige, chromatographisch einheitliche Substanz gewonnen, Smp. ca. 28–29°, [α]_D = +1,70 (c = 6, Benzol). – IR.: 1749 (Ester-Carbonyl); 1598 (Aromat); 1372 (Methyl); 1246 (Ester); 1126 (Äther); 738 und 701 (monosubst. Benzol). – ¹H-NMR. (80 MHz): 0,9 (t, 3 H, (CH₂)₁₆CH₃); 1,28 (br. s, ca. 32 H, (CH₂)₁₆CH₃); 2,06 (s, 3 H, COCH₃); 3,41 (t, *J* = 6,5, 2 H, OCH₂(CH₂)₁₆CH₃); 3,56 (*d*, *J* = 5, 2 H, 2 H-C(1 oder 3)); 3,59 (*d*, *J* = 5, 2 H, 2 H-C(3 oder 1)); 4,52 (s, 2 H, benzyl. H); 5,19 (*m*, 1 H, H-C(2)); 7,35 (s, 5 H, arom. H).

C₃₀H₅₂O₄ (476,74) Ber. C 75,58 H 10,99% Gef. C 75,48 H 11,20%

DC.: (Hexan/Äther 1:1): Rf (**3f**) 0,45; Rf (**3c**) 0,20.

23.2. *Aus 3h* (durch Konfigurationsumkehrung). Eine Lösung von 8,85 g (15 mmol) **3h** in 30 ml DMSO wurde nach Zugabe von 3 g wasserfreiem Kaliumacetat (30,6 mmol, 4 Std. bei 250° i.HV. getrocknet) 30 Min. unter Argon auf 140° erhitzt (Braunfärbung). Das Gemisch wurde auf Eis gegossen und mit Äther extrahiert. Das nach üblicher Aufarbeitung der Ätherphase erhaltene Rohprodukt wurde an 200 g Silicagel chromatographiert: Mit Toluol wurden die Spuren von Ausgangsmaterial und mit Äther/Petroläther 2:1 5,9 g (82,5%) **3f** eluiert, Smp. ca. 28–29°, [α]_D = +1,68 (c = 6, Benzol). Die Verbindung war in allen Vergleichen (DC., IR., NMR., spezif. Drehung) mit der in Kap. 23.1 beschriebenen Substanz identisch.

24. *Herstellung von 2-O-Acetyl-1-O-benzyl-3-O-octadecyl-sn-glycerin (3f)*. Erhalten durch Acetylierung von **3c** nach Kap. 23.1. Smp. ca. 28–29°, [α]_D = –1,70 (c = 6, Benzol). Die Verbindung **3f** war im DC., IR., NMR. und in der Elementaranalyse vom Enantiomer **3f** (Kap. 23) nicht unterscheidbar.

25. *Herstellung von 2-O-Acetyl-1-O-octadecyl-sn-glycerin (4a)*. Die Lösung von 3,5 g **3f** in 35 ml THF wurde über 100 mg 5proz. Pd/C in einer H₂-Atmosphäre bei RT. geschüttelt (H₂-Aufnahme nach ca. 15 Min. beendet). Das nach Filtrieren und Eindampfen i.R.V. erhaltene Produkt wurde aus Petroläther kristallisiert: Es resultierten 2,85 g (99,4%) **4a**, Smp. 47°, [α]_D = –9,70° (c = 5, Benzol). – IR.: 3472 (OH); 1743 (Ester-Carbonyl); 1376 (Methyl); 1244, 1053 (Ester); 1053 (Alkohol-II). – ¹H-NMR. (80 MHz): 0,9 (s, 3 H, (CH₂)₁₆CH₃); 1,30 (br. s, ca. 32 H, (CH₂)₁₆CH₃); 2,09 (s, 3 H, COCH₃); 2,16 (s, 1 H, OH); 3,42 (t, *J* = 6, 2 H, OCH₂(CH₂)₁₆CH₃); 3,59 (*d*, *J* = 5, 2 H, 2 H-C(1 oder 3)); 3,77 (*d*, *J* = 5, 2 H, 2 H-C(3 oder 1)); 4,97 (*m*, 1 H, H-C(2)).

C₂₃H₄₆O₄ (386,62) Ber. C 71,45 H 11,99% Gef. C 71,38 H 12,03%

DC. (Benzol/Essigester 1:1): Rf (**4a**) 0,45.

26. *Herstellung von 2-O-Acetyl-3-O-octadecyl-sn-glycerin (4a)*. Analog zu Kap. 25, Smp. 47°, [α]_D = +9,44° (c = 5, Benzol). Die Verbindung war im DC., IR., NMR., wie auch in der Elementaranalyse vom Enantiomer nicht unterscheidbar. Die Kontrolle der optischen Reinheit von **4a** mittels ¹H-NMR. unter Verwendung von Eu(hfc)₃ ergab auch hier keinen Hinweis auf das Vorhandensein der enantiomeren Verbindung.

27. *Herstellung von 2-O-Benzyl-1-O-octadecyl-sn-glycero-3-phosphorylcholin (1c)*. Zu einer gekühlten Lösung von 0,51 ml (854 mg = 5,7 mmol) Phosphoroxychlorid und 1,4 ml (\approx 1 g, 10 mmol) Triäthylamin in 15 ml äthanolfreiem CHCl_3 wurden innerhalb 30 Min. unter Eiskühlung, Rühren und Feuchtigkeitsschluss, 2,2 g (5,06 mmol) **4c** in 10 ml CHCl_3 getropft; nach 30 Min. Weiter-rühren bei RT. wurde eine Lösung von 2,08 g (7,6 mmol) Cholin-p-toluolsulfonsäureester in 40 ml Pyridin zupipettiert und die Mischung bei RT. über Nacht gerührt. Nach Zugabe von 4 ml Wasser und 1,95 g NaHCO_3 wurde die Lösung i.RV. bei 35° weitgehend eingedampft, der Rückstand in CH_2Cl_2 /Toluol 1:1 aufgenommen und die filtrierte Lösung wieder i.RV. eingedampft. Die Lösung des verbleibenden Rückstandes in 30 ml THF/ H_2O 95:5 wurde mehrmals über eine Säule von 40 ml MB-3-Ionenaustauscher (Fluka) perkoliert und nach Einengen an 130 g Kieselgel (230–400 mesh) mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 60:35:5 chromatographiert. Das Produkt wurde aus CH_2Cl_2 /Aceton umgelöst und ergab 2,4 g (79%) **1c**, Smp. ca. 235°, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +3,54 \pm 0,06^\circ$ ($c=5$, $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 1:1, v/v). – IR.: 3413, 1670 (H_2O); 3048, 1493 (Aromat); 1106–1085, 1067 (Äther); 1256 (P=O); 1067 (P–O); 745, 705 (monosubst. Benzol). – $^1\text{H-NMR}$. (80 MHz): 0,9 (br. t, 3 H, $(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$); 1,28 (br. s, ca. 32 H, $(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$); 3,22 (s, 9 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_3$); ca. 3,32–4,62 (m, 13 H, 4 OCH_2 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3$, H–C(2) und H_2O); 4,71 (s, 2 H, benzyl. H); 7,38 (s, 5 H, arom. H).

$\text{C}_{33}\text{H}_{62}\text{NO}_6\text{P} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (617,85) Ber. C 64,15 H 10,44 N 2,27% Gef. C 63,75 H 10,32 N 2,30%

DC. ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 60:35:5, Sichtbarmachung: Zinzadze-Reagenz): Rf (**1c**) 0,2.

28. *Herstellung von 2-O-Benzyl-3-O-octadecyl-sn-glyceryl-1-phosphorylcholin (1'c)*. Aus **4'c** analog zu Kap. 27. Smp. ca. 235°, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -3,53 \pm 0,06^\circ$ ($c=5$, $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 1:1, v/v). Die Verbindung **1'c** war im DC., IR., NMR. und in der Elementaranalyse vom Enantiomer **1c** nicht unterscheidbar.

29. *Herstellung von 1-O-Octadecyl-sn-glyceryl-3-phosphorylcholin (1b, «Lyso-PAF»)*. – 29.1. *Durch Debenzylierung von 1c*. Eine Lösung von 1,6 g (2,6 mmol) **1c** in 30 ml Methanol/ H_2O 9:1 wurde zusammen mit 100 mg PdO in H_2 -Atmosphäre bei RT. bis zur Beendigung der H_2 -Aufnahme geschüttelt (ca. 1 Std.). Nach Filtrieren und Eindampfen resultierten 1,35 g (ca. 100%) **1b** als weisses Pulver. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -6,7^\circ$ ($c=5$, $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 1:1, v/v). – IR.: 3280 (OH); 1251 (P=O); 1090 (Äther, Alkohol-II); 1060 (P–O). – $^1\text{H-NMR}$. (80 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): 0,90 (br. t, 3 H, $(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$); 1,28 (s, ca. 32 H, $(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$); 3,24 (s, 9 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_3$); ca. 3,45–4,4 (m, 11 H, 3 OCH_2 , H–C(2) und $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3$).

$\text{C}_{26}\text{H}_{56}\text{NO}_6\text{P}$ (509,71) Ber. C 61,27 H 11,07 N 2,75% Gef. C 60,76 H 11,11 N 2,88%

29.2. *Aus 1a («PAF») durch Deacetylierung*. Eine Lösung von 1,48 g **1a** (s. Kap. 31) in 30 ml trockenem CH_3OH wurde mit 690 mg fein pulverisiertem, wasserfreiem K_2CO_3 bei RT. unter Feuchtigkeitsschluss verrührt (Magnetrührer) (nach 3 Std. völlig homogene Mischung). Nach Zugabe von 0,63 ml 8N HCl wurde die Lösung filtriert und i.RV. eingedampft (35°). Der Rückstand wurde in 30 ml Äthanol aufgenommen und die Lösung filtriert und eingedampft. Die Lösung des Rohproduktes in 30 ml THF/ H_2O 7:3 wurde durch 10 ml MB-3-Ionenaustauscher perkoliert und der Austauscher mit 70 ml THF/ H_2O 7:3 nachgewaschen. Der Eindampfungsrückstand wurde noch an Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 60:35:5 chromatographiert und schliesslich aus CHCl_3 /Aceton umgelöst: 860 mg (61,8%) **1b** (in allen Vergleichen identisch mit der im Kap. 29.1 erhaltenen Verbindung).

30. *Herstellung von 3-O-Octadecyl-sn-glyceryl-1-phosphorylcholin (1'b)*. Aus **1'c** analog zu Kap. 29 oder aus **1'a** durch Entfernung der Acetylgruppe. Die Verbindung **1'b** wurde als Hydrat erhalten. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +6,7^\circ$ ($c=5$, $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 1:1, v/v). Im DC. von **1b** nicht unterscheidbar. IR.- und NMR.-Spektren zeigen gegenüber der wasserfreien Verbindung **1b** die zusätzlichen Signale für H_2O .

$\text{C}_{26}\text{H}_{56}\text{NO}_6\text{P} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (527,72) Ber. C 59,18 H 11,08 N 2,54% Gef. C 58,31 H 10,74 N 2,47%

31. *Herstellung von 2-O-Acetyl-1-O-octadecyl-sn-glyceryl-3-phosphorylcholin (1a, PAF)*. – 31.1. *Aus Lyso-Verbindung 1b durch Acetylierung*. Unter Feuchtigkeitsschluss wurde die Lösung von 550 mg (1,08 mmol) **1b**, 100 mg 4-Dimethylaminopyridin (0,9 mmol) und 2 ml (21 mmol) Essigsäureanhydrid in 20 ml CH_2Cl_2 bei RT. stengelassen (DC.-Kontrolle zeigt schon nach 1 Std. weitgehend vollständigen Umsatz an) und dann i.RV. bei 45° weitgehend eingedampft. Die Lösung des verbliebenen Rohproduktes in THF/ H_2O 95:5 wurde durch 20 ml MB-3-Ionenaustauscher perkoliert, eingedampft und das Produkt durch mehrmaliges Zugeben von Äthanol und Wiedereindampfen getrocknet. Das

erhaltene Produkt war laut DC. einheitlich und wurde aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton}$ umgelöst: Es resultierten 555 mg (93%) **1a**, Smp. ca. 260° , $[\alpha]_D = -0,48 \pm 0,06^\circ$ ($c=5$, $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 1:1, v/v). – IR.: 3460 (H_2O); 1746 (Ester-Carbonyl); 1256 (Ester und P=O); 1100 (Äther); 1069 (P–O). – $^1\text{H-NMR}$. (80 MHz): 0,9 (*t*, 3 H, $(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$); 1,30 (br. *s*, ca. 32 H, $(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$); 2,06 (*s*, 3 H, COCH_3); 3,35 (*s*, ca. 9 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_3$); ca. 3,40–4,50 (*m*, ca. 10 H, 4 OCH_2 und $\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_3$); 5,10 (*m*, 1 H, $\text{H-C}(2)$).

$\text{C}_{28}\text{H}_{58}\text{NO}_7\text{P}$ Ber. C 60,95 H 10,60 N 2,54 P 5,61%
(551,75) Gef. „ 60,73 „ 10,35 „ 2,50 „ 5,34%

Die Verbindung hält sehr stark Wasser zurück: Die voranstehende Analyse ist auf einen Wassergehalt von 4,36% korrigiert, der nach Fischer [25] bestimmt worden war. – DC. ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 60:35:5, Sichtbarmachung: Zinzadze-Reagenz): Rf (**1a**) 0,30.

31.2. Aus **4a**. Zu einer gekühlten Lösung von 0,73 ml (1,22 g = 7,9 mmol) Phosphoroxychlorid und 2,24 ml (1,62 g = 16 mmol) Triäthylamin in 20 ml äthanolfreiem CHCl_3 wurden unter Eiskühlung 3,05 g (7,09 mmol) 2-O-Acetyl-1-O-octadecyl-*sn*-glycerin (**4a**) in 15 ml CHCl_3 innerhalb 30 Min. unter Rühren und unter Feuchtigkeitsausschluss getropft. Nach 30 Min. Weiterführen bei RT. wurde eine Lösung von 3,25 g (11,8 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure-cholinester in 70 ml Pyridin zupipettiert und die Mischung bei RT. über Nacht gerührt. Aufarbeitung analog zu Kap. 28 lieferte ein Rohprodukt, das nach der Behandlung mit MB-3-Ionenaustauscher an 200 g Kieselgel (230–400 mesh) bei einem Druck von 0,7 bar zunächst mit 500 ml $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{Aceton}$ 1:1:1, dann mit 300 ml $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 60:35:5 chromatographiert wurde. Verbindung **1a** wurde ausschliesslich mit dem wasserhaltigen Lösungsmittelgemisch eluiert und das nach Eindampfen der Refraktion erhaltene Produkt wurde aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton}$ umgelöst: Es resultierten 2,35 g (60,0%) **1a** als weisses, hygroscopisches Pulver, Smp. ca. 260° , $[\alpha]_D = -0,48 \pm 0,06^\circ$ ($c=5$, $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 1:1, v/v). Die Verbindung erwies sich in allen Vergleichen als identisch mit der im Kap. 31.1 beschriebenen Substanz (aus **1b**).

32. Herstellung von 2-O-Acetyl-3-O-octadecyl-*sn*-glyceryl-1-phosphorylcholin (**1'a**). Aus **4'a** nach der in Kap. 31.2 für das Enantiomere beschriebenen Methode. Smp. ca. 260° , $[\alpha]_D = +0,35 \pm 0,06^\circ$ ($c=5$; $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 1:1, v/v). Im DC., IR., NMR. und in der Elementaranalyse war die Verbindung vom Enantiomeren (**1a**) nicht unterscheidbar.

33. Abbau von **1'a** zu L-Batylalkohol (**4'b**). Zu einer Suspension von 380 mg LiAlH_4 (10 mmol) in trockenem THF wurde bei 0° unter Feuchtigkeitsausschluss eine Lösung von 1 g (1,8 mmol) **1'a** (aus **4'a**) in 5 ml THF getropft und die Mischung anschliessend über Nacht bei RT. gerührt. Überschüssiges LiAlH_4 wurde durch Zugabe von CH_3OH bei 0° zersetzt und das Gemisch durch Zugabe von 25proz. Salzsäure auf ca. pH 1 gebracht. Die nach Filtration über Hyflo erhaltene Lösung wurde mit NaHCO_3 neutralisiert und i.RV. eingedampft. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 aufgenommen, die Lösung filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde in THF gelöst, die Lösung durch eine Schicht Kieselgel filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Aceton umkristallisiert und ergab 410 mg (66%) **4'b**, $[\alpha]_D = +2,36^\circ$ ($c=7$, THF). Das in Kap. 6 beschriebene Vergleichsmaterial zeigt $[\alpha]_D = +2,36^\circ$ ($c=7$, THF).

34. Herstellung von 3-O-Benzyl-2-O-methyl-1-O-octadecyl-*sn*-glycerin (**3j**). Die Umsetzung von 4,34 g (10 mmol) **3e** mit 300 mg (0,0125 Formelgewichte) NaH in 50 ml trockenem DMF erfolgte analog zu Kap. 11. Dann wurde bei RT. 3 ml (ca. 50 mmol) CH_3l unter Rühren zupipettiert und die Mischung noch 1 Std. bei RT. gerührt. (DC.-Kontrolle zeigte nach 30 Min. praktisch vollständigen Umsatz.) Die Aufarbeitung wurde ebenfalls in Analogie zu Kap. 11 durchgeführt und das Produkt an Kieselgel mit Benzol/Essigester chromatographiert: Es resultierten 3,4 g (75,9%) **3j** (farbloses Öl), $[\alpha]_D^{25} = +1,25 \pm 0,06^\circ$ ($c=5$, Benzol). – IR.: 1500 (Aromat); 1124 (Äther); 738, 700 (monosubstit. Benzol). – $^1\text{H-NMR}$. (80 MHz): 0,9 (br. *t*, 3 H, $(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$); 1,30 (br. *s*, ca. 32 H, $(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$); 3,48 (*s*, 3 H, OCH_3); ca. 3,25–3,80 (*m*, 7 H, 3 OCH_2 und 1 $\text{H-C}(2)$); 4,56 (*s*, 2 H, benzyl. H); 7,34 (*s*, 5 H, arom. H).

$\text{C}_{29}\text{H}_{52}\text{O}_3$ (448,73) Ber. C 77,62 H 11,68% Gef. C 77,65 H 11,88%

DC. (Benzol/Essigester 95:5, Sichtbarmachung: UV.): Rf (**3j**) 0,30; Rf (**3e**) 0,15.

35. Herstellung von 2-O-Methyl-1-O-octadecyl-*sn*-glycerin (**4e**). Die Lösung von 3,18 g (7,1 mmol) **3j** in 30 ml THF wurde mit 10proz. Pd/C unter H_2 -Atmosphäre geschüttelt bis zur Beendigung der H_2 -Aufnahme (ca. 15 Min.). Das durch Filtrieren und Eindampfen erhaltene Produkt wurde aus Petroläther umkristallisiert: Es resultierten 2,55 g (93,8%) **4e**, farblose Kristalle. Smp. 44–45°, $[\alpha]_D^{25} = -8,6 \pm 0,1^\circ$ ($c=3$, Benzol). – IR.: 3468, 3430 (OH); 1126, 1090 (Äther, Alkohol-II); 724 ($(\text{CH}_2)_n$). –

¹H-NMR. (80 MHz): 0,9 (br. t, 3 H, (CH₂)₁₆CH₃); 1,27 (br. s, ca. 32 H, (CH₂)₁₆CH₃); 2,10 (s, 1 H, OH); 3,25–3,88 (m, 10 H, 3 OCH₂, H–C(2) und OCH₃).

C₂₂H₄₆O₃ (358,61) Ber. C 73,69 H 12,93% Gef. C 73,64 H 12,97%

Während das ¹H-NMR.-Spektrum der racemischen Verbindung (**4e-rac.**) in Anwesenheit von Eu(hfc)₃ eine Aufspaltung des OCH₃-Signals in zwei Linien gleicher Intensität zeigt, ist unter denselben Bedingungen bei der Verbindung **4e** nur eine einzige Linie erkennbar.

DC. (Benzol/Essigester 95:5, Sichtbarmachung: C, Erhitzen): Rf (**4e**) 0,15; Rf (**3j**) 0,35.

36. *Herstellung von 2-O-Methyl-3-O-octadecyl-1-O-trityl-sn-glycerin (3'm)*. Aus **3'd** analog zur Herstellung von **3'e** (Kap. 12) unter Verwendung von CH₃I anstelle von C₆H₅CH₂Cl. Smp. 48–49°, [α]_D = –11,25° (c=5, Benzol).

C₄₁H₆₀O₃ (600,93) Ber. C 81,95 H 10,06% Gef. C 82,33 H 10,11%

37. *Herstellung von 2-O-Methyl-3-O-octadecyl-sn-glycerin (4'e)*. Durch Detritylierung von **3'm** nach der in Kap. 13 angegebenen Methode. Smp. 45–46°, [α]_D²⁵ = +8,65° (c=5, Benzol). Im DC., IR. und NMR. war die Verbindung vom Enantiomer (**4e**) nicht unterscheidbar.

38. *Herstellung von 2-O-Methyl-1-O-octadecyl-sn-glycero-3-phosphorylcholin (1'g)*. Durch Umsetzung von **4e** (2,55 g, 7,1 mmol) mit Phosphoroxychlorid und *p*-Toluolsulfonsäure-cholinester entsprechend dem in Kap. 27 angegebenen Verfahren: Es resultierten 2,50 g (65%) **1g** als farbloses hygroskopisches Pulver, Smp. ca. 270°, [α]_D²⁵ = –0,78 ± 0,06° (c=5,1, CHCl₃/CH₃OH 1:1, v/v). – IR.: 3480, 1630 (OH, H₂O); 1264 (P=O); 1104, 1070 (Äther); 1070 (P–O–). – ¹H-NMR. (80 MHz): 0,9 (br. t, 3 H, (CH₂)₁₆CH₃); 1,27 (br. s, ca. 32 H, (CH₂)₁₆CH₃); 3,40 (s, 9 H, N(CH₃)₃); 3,48 (s, 3 H, OCH₃); ca. 3,50–4,60 (m, ca. 11 H, 4 OCH₂, CH₂–N(CH₃)₃ und H–C(2)).

C₂₇H₅₈NO₆P · H₂O (541,75) Ber. C 59,86 H 11,16 N 2,59% Gef. C 60,06 H 10,81 N 2,59%

DC. (CHCl₃/CH₃OH/H₂O 60:35:5, Sichtbarmachung: Zinzadze-Reagenz): Rf (**1g**) 0,1.

39. *Herstellung von 2-O-Methyl-3-O-octadecyl-sn-glycero-1-phosphorylcholin (1'g)*. Aus **4'e** analog zu Kap. 38 bzw. Kap. 27, Smp. ca. 270°, [α]_D²⁵ = +0,80 ± 0,06° (c=5; CHCl₃/CH₃OH 1:1, v/v). Im DC., IR. und NMR. vom Enantiomer **1g** nicht unterscheidbar.

40. *Herstellung von 3-O-Benzyl-2-O-formyl-1-O-octadecyl-sn-glycerin (3i)*. Eine auf –40° gekühlte Lösung von 2,5 g (5,75 mmol) **3c** (Kap. 3), 2 g (200 mmol) Triäthylamin, 530 mg (11,5 mmol) Ameisensäure und 625 mg (5 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 20 ml trockenem CH₂Cl₂ wurde unter Rühren und unter Feuchtigkeitsausschluss mit 1,28 g (11,5 mmol) Acetanhydrid versetzt und anschliessend 1 Std. bei –30° gerührt. Dann wurde das Kältebad entfernt und nach Erreichen der RT. die Lösung unter Verdünnen mit Äther in einen Scheidetrichter transferiert, mit 1N HCl angesäuert und wie üblich aufgearbeitet. Es resultierten 2,6 g (ca. 100%) **3i**, farblose Substanz vom Smp. 33,5–34,5°, [α]_D = +2,48 ± 0,06° (c=5, Benzol). – IR.: 3425, 1630 (H₂O); 1729 (Ester-Carbonyl); 1587, 1496 (Aromat); 1195 (Ester); 1126 (Äther); 736, 697 (monosubstit. Benzol). – ¹H-NMR. (90 MHz): 0,88 (t, J=7, 3 H, (CH₂)₁₆CH₃); 1,26 (br. s, 32 H, (CH₂)₁₆CH₃); 3,44 (t, J=6,5, 2 H, OCH₂CH₂); 3,59 (d, J=5, 2 H, 2 H–C(1 oder 3)); 3,64 (d, J=5, 2 H, 2 H–C(3 oder 1)); 4,55 (s, 2 H, benzyl. H); 5,26 (m, 1 H, H–C(2)); 7,32 (s, 5 H, arom. H); 8,11 (s, 1 H, CHO).

C₂₉H₅₀O₄ (462,72) Ber. C 75,28 H 10,89% Gef. C 75,02 H 11,03%

DC. (Hexan/Äther 1:1, Sichtbarmachung: 50proz. Schwefelsäure und Erhitzen): Rf (**3i**) 0,55.

41. *Herstellung von 2-O-Formyl-1-O-octadecyl-sn-glycerin (4f)*. Die Überführung von **3i** in **4f** geschah durch katalytische Hydrierung über Sproz. Pd/C in THF. Aus 2,7 g (5,84 mmol) **3i** wurden nach Kristallisation aus Hexan 2,1 g der Verbindung **4f** (96,6%) erhalten, Smp. 65–67°, [α]_D = –11,9° (c=5, Benzol). – IR.: 3504 (OH); 1731 (Ester-Carbonyl); 1198 (Ester); 1133 (Äther, Alkohol II). – ¹H-NMR. (80 MHz): 0,90 (br. t, 3 H, (CH₂)₁₆CH₃); 1,30 (br. s, ca. 32 H, (CH₂)₁₆CH₃); 2,07 (br., OH); 3,47 (t, J=6,5, 2 H, OCH₂CH₂); 3,66 (d, J=5, 2 H, 2 H–C(1 oder 3)); 3,85 (d, J=5, 2 H, 2 H–C(3 oder 1)); 5,04 (m, 1 H, H–C(2)); 8,18 (s, 1 H, CHO).

C₂₂H₄₄O₄ (372,59) Ber. C 70,92 H 11,90% Gef. C 70,87 H 11,83%

DC. (CHCl₃/Äther 2:1, Sichtbarmachung: 50proz. Schwefelsäure und Erhitzen): Rf (**4f**) 0,35.

42. *Herstellung von 2-O-Formyl-1-O-octadecyl-sn-glyceril-3-phosphorylcholin (1f)*. Analog zu Kap. 13.2 wurden 1,7 g (4,56 mmol) **4f** unter Verwendung von Phosphoroxychlorid und von *p*-Toluol-sulfonsäure-cholinester in **1f** übergeführt; nach Chromatographie an Kieselgel und Umlösen aus CH_2Cl_2 /Aceton wurden 1,24 g (51,5%) **1f** als farbloses, stark hygroskopisches Pulver, erhalten. $[\alpha]_{\text{D}} = -3,37 \pm 0,06^\circ$ ($c = 5$; $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 1:1, v/v). – IR.: 3434, 1631 (H_2O); 1721 (Ester-Carbonyl); 1254, 1182 (Ester und P=O); 1092 (Äther); 1064 (P–O). – $^1\text{H-NMR}$. (80 MHz): 0,89 (br. *t*, 3 H, $(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$); 1,28 (br. *s*, 32 H, $(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$); 3,40 (*s*, 9 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_3$); 3,5–4,6 (*m*, 10 H, 4 OCH_2 und $\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_3$); 5,15 (br. *s*, 1 H, H–C(2)); 8,26 (*s*, 1 H, CHO).

$\text{C}_{27}\text{H}_{56}\text{NO}_7\text{P}$ (537,72) Ber. C 60,31 H 10,50 N 2,60% Gef. C 59,91 H 10,62 N 2,63%

Die Analyse ist auf einen nach *Karl Fischer* [25] bestimmten Wassergehalt von 1,47% korrigiert.
DC. ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 60:35:5, Sichtbarmachung: *Zinzadze*-Reagenz): Rf (**1f**) 0,3.

43. *Herstellung von 3-O-Benzyl-1-O-octadecanoyl-sn-glycerin (12)*. Unter Rühren und unter Feuchtigkeitsausschluss wurden bei 0° zu einer Lösung von 3,65 g (20 mmol) **2b** und 5 ml Pyridin in 30 ml THF 6,04 g (20 mmol) Stearoylchlorid (frisch destilliert) in 25 ml THF getropft; anschliessend wurde über Nacht bei RT. geführt. Das Gemisch wurde i.R.V. eingedampft und der Rückstand in Toluol aufgenommen und die filtrierte Toluollösung wie üblich aufgearbeitet. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Petroläther/Äther 2:1 chromatographiert (Abtrennung von wenig Diacylverbindung und 2-O-Acylisomer); nach Umlösen des Produktes aus Petroläther resultierten 3,4 g (ca. 38%) **12**. Smp. 38–39°, $[\alpha]_{\text{D}} = +5,6 \pm 0,06^\circ$ ($c = 5$, Benzol). – IR. und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Verbindung waren im Einklang mit der angegebenen Struktur.

$\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O}_4$ (448,69) Ber. C 74,95 H 10,78% Gef. C 74,87 H 10,85%

DC. (Hexan/Äther 1:1, Sichtbarmachung: Molybdätophosphorsäure): Rf (**12**) 0,25.

44. *Herstellung von 2-O-Acetyl-3-O-benzyl-1-O-octadecanoyl-sn-glycerin (12a)*. Aus 4,15 g **12** wurden nach dem Verfahren von Kap. 23.1 4,50 g **12a** gewonnen, Smp. 35–36°, $[\alpha]_{\text{D}} = +13,15^\circ$ ($c = 5$, Benzol). – IR. und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Verbindung waren in Einklang mit der Struktur.

$\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_5$ (490,73) Ber. C 73,43 H 10,27% Gef. C 73,42 H 10,38%

DC. (Hexan/Äther 1:1, Sichtbarmachung: C/D): Rf (**12a**) 0,45.

45. *Herstellung von 2-O-Acetyl-1-O-octadecanoyl-sn-glycerin (13)*. Aus **12a** nach den Angaben in Kap. 25 wurde in praktisch quantitativer Ausbeute **13** erhalten. Smp. 58–59° (Petroläther). – IR.: 3488 (OH); 1739, 1724 (Ester-Carbonyl); 1254, 1234, 1193, 1175 (Ester); 1075 (Alkohol-II); 722 $(\text{CH}_2)_n$. – $^1\text{H-NMR}$. (80 MHz): 0,89 (br. *t*, 3 H, $(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$); 1,29 (br. *s*, ca. 30 H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$); 2,10 (*s*, 3 H, COCH_3); 2,33 (*t*, $J = 7,5$, 2 H, $\text{COCH}_2(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$); 2,2 (br., 1 H, OH); 5,73 (*d*, $J = 5$, 2 H, CH_2OH); 4,21 und 4,34 (*d* × *d*, *AB*-Teil eines *ABC*-Systems, $J_{AB} = 10$, $J_{AC} = J_{BC} = 5$, 2 H, 2 H–C(1)); 5,07 (*m*, *C*-Teil des *ABC*-Systems, 1 H, H–C(2)).

$\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{O}_5$ (400,60) Ber. C 68,96 H 11,07% Gef. C 68,88 H 11,29%

DC. (Hexan/Äther 1:1, Sichtbarmachung: Molybdätophosphorsäure): Rf (**13**) 0,15.

46. *Herstellung von 2-O-Acetyl-1-O-octadecanoyl-sn-glyceril-3-phosphorylcholin (11)*. Entsprechend den Angaben in Kap. 31.2 wurden aus 2,2 g (5,5 mmol) **13** 1,84 (60,5%) **11** erhalten, $[\alpha]_{\text{D}} = +6,20 \pm 0,06$ ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 1:1, v/v). – IR.: 3427 (H_2O); 1739 (Ester-Carbonyl); 1374 (CH_3CO); 1243 (Ester-Phosphoryl); 1092, 1068, 967 (P–O); 721 $((\text{CH}_2)_n)$. – $^1\text{H-NMR}$. (80 MHz; CD_3OD): 0,90 (br. *t*, 3 H, $(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$); 2,30 (*s*, ca. 30 H, $(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$); 2,06 (*s*, 3 H, COCH_3); 2,33 (*t*, $J = 7$, 2 H, $\text{COCH}_2(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$); 3,24 (*s*, 9 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_3$); 3,64 (*m*, 2 H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3$); ca. 3,90–4,60 (*m*, 6 H, 2 H–C(1,3) und $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3$); 5,19 (*m*, 1 H, H–C(2)).

$\text{C}_{28}\text{H}_{56}\text{NO}_8\text{P} \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ (574,74) Ber. C 58,51 H 10,00 N 2,44% Gef. C 58,81 H 9,93 N 2,57%

DC. ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 60:35:5, Sichtbarmachung: *Zinzadze*-Reagenz): Rf (**11**) 0,25.

47. *Herstellung von 1-O-Octadecyl-2-O-propionyl-sn-glyceryl-3-phosphorylcholin (1d)*. Aus 550 mg (1,08 mmol) **1b** mit Propionsäureanhydrid analog zu *Kap. 31.1* wurden 570 mg (93,4%) **1d** als farbloses Pulver erhalten. IR.- und ¹H-NMR.-Spektren im Einklang mit der angegebenen Struktur (vgl. *Kap. 31*).

C₂₉H₆₀NO₇P (565,77) Ber. C 61,57 H 10,69 N 2,48% Gef. C 61,34 H 10,91 N 2,46%

Die Analyse wurde auf einen Wassergehalt der Verbindung von 1,23% (*K. Fischer*) korrigiert.

48. *Herstellung von 2-O-Butyryl-1-O-octadecyl-sn-glyceryl-3-phosphorylcholin (1e)*. Aus **1b** mit Buttersäureanhydrid in Analogie zu *Kap. 47*. – IR.- und ¹H-NMR.-Spektren sowie die Elementaranalyse standen in Übereinstimmung mit der angegebenen Struktur.

49. *Herstellung von 3-O-Benzyl-1-O-trityl-sn-glycerin (17)*. Entsprechend der in *Kap. 9* angegebenen Methode wurden 10,9 g (59,8 mmol) 3-O-Benzyl-sn-glycerin (**2b**) zu **17** umgesetzt, das in 87,8% Ausbeute (22,3 g) zunächst als viskoses, farbloses Öl erhalten wurde. Kristallisation aus Diisopropyläther/Petroläther lieferte farblose Kristalle vom Smp. 73°, [α]_D²⁵ = –6,37° (*c* = 5,05, Benzol). IR.- und ¹H-NMR.-Spektren im Einklang mit der angegebenen Struktur.

C₂₉H₂₈O₃ (424,54) Ber. C 82,05 H 6,65% Gef. C 81,74 H 6,50%

DC. (Benzol/Essigester 95:5, Sichtbarmachung: UV): Rf (**17**) 0,2; Rf (**2b**) 0.

50. *Herstellung von 3-O-Benzyl-2-O-octadecyl-1-O-trityl-sn-glycerin (18)*. Aus **17** durch Umsetzung mit Natriumhydrid und *p*-Toluolsulfonsäure-octadecylester in DMF in 75,5% Ausbeute nach Vorschrift von *Kap. 3.1*. – IR.- und ¹H-NMR.-Spektren standen in Einklang mit der angegebenen Struktur. DC. (Toluol, Sichtbarmachung: UV): Rf (**18**): 0,45.

Die Substanz wurde direkt weiterverwendet für die folgende Detritylierung (s. *Kap. 51*).

51. *Herstellung von 3-O-Benzyl-2-O-octadecyl-sn-glycerin (19)*. Die Detritylierung von Verbindung **18** nach der in *Kap. 16* beschriebenen Methode führte zu **19** in ca. 79% Ausbeute, wobei für die Chromatographie an Kieselgel Benzol/Essigester 7:3 und Benzol/Essigester 1:1 verwendet wurden. [α]_D²⁵ = +4,60 (*c* = 5; Benzol). Die Substanz wurde direkt für die anschliessende Acetylierung eingesetzt (s. *Kap. 52*).

52. *Herstellung von 1-O-Acetyl-3-O-benzyl-2-O-octadecyl-sn-glycerin (20)*. Durch Acetylierung von 3,45 g (7,59 mmol) **19** mit Acetylchlorid entsprechend *Kap. 23.1* 3,80 g (ca. 100%) **20**. [α]_D²⁵ = +10,3° (*c* = 5; Benzol). – IR.- und ¹H-NMR.-Spektrum bestätigen die angegebene Struktur.

C₃₀H₅₂O₄ (476,74) Ber. C 75,57 H 10,99% Gef. C 75,21 H 11,28%

DC. (Hexan/Äther 1:1): Rf (**20**) 0,45; Rf (**19**) 0,20.

53. *Herstellung von 1-O-Acetyl-2-O-octadecyl-sn-glycerin (21)*. Durch katalytische Hydrierung von 3,8 g (8,0 mmol) **20** in THF über 10proz. Pd/C (vgl. *Kap. 25*), nach Umkristallisation des Produktes aus Petroläther: 2,80 g (91%) **21**, Smp. 41–41,5°, [α]_D²⁵ = –4,86° (*c* = 5, Benzol). – IR.: 3488 (OH); 1744, 1711 (Ester-Carbonyl); 1396, 1380 (CH₃CO); 1250 (Ester); 1120, 1074, 1048 (Äther, Alkohol II); 723 ((CH₂)_n). – ¹H-NMR. (90 MHz): 0,90 (*t*, 3 H, (CH₂)₁₆CH₃); 1,27 (*br. s. ca.* 32 H, (CH₂)₁₆–CH₃); 2,10 (*s*, 4 H, COCH₃ und OH); *ca.* 3,40–3,90 (*m*, *ca.* 5 H, OCH₂(CH₂)₁₆CH₃, H–C(2) und 2 H–C(3)); *ca.* 4,25 (*d*, *J* = 5, 2 H, 2 H–C(1)).

C₂₃H₄₆O₄ (386,62) Ber. C 71,45 H 11,99% Gef. C 71,51 H 12,17%

DC. (Benzol/Essigester 1:1, Sichtbarmachung: Molybdätophosphorsäure): Rf (**21**) 0,45.

54. *Herstellung von 1-O-Acetyl-2-O-octadecyl-sn-glyceryl-3-phosphorylcholin (22)*. Die Umsetzung von Verbindung **21** mit Phosphoroxchlorid und *p*-Toluolsulfonsäure-cholinester entsprechend der in *Kap. 31.2* angegebenen Methodik führte zu Verbindung **22**, die nach Chromatographie und Umlösen (analog *Kap. 31.2*) als farbloses hygroskopisches Pulver erhalten wurde. [α]_D²⁵ = +9,65° (*c* = 5,04; CHCl₃/CH₃OH 1:1). – IR.: 3480 (H₂O); 1748 (Ester-Carbonyl); 1383 (CH₃CO); 1256 (Ester-Phosphoryl); 1099, 1074 (Äther); 975 (P–O). – ¹H-NMR. (80 MHz): 0,87 (*t*, 3 H, (CH₂)₁₆CH₃); 1,26 (*br. s. ca.* 32 H,

$(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$); 2,05 (s, 3 H, COCH_3); 3,39 (s, 9 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_3$); ca. 3,5–4,5 (m, ca. 11 H, 3 OCH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_3$ und $\text{H-C}(2)$).

$\text{C}_{28}\text{H}_{58}\text{NO}_7\text{P}$ (551,75) Ber. C 60,95 H 10,60 N 2,54% Gef. C 60,57 H 10,73 N 2,47%

Die Analyse wurde auf einen nach K. Fischer bestimmten Wassergehalt von 1,64% korrigiert.

55. *Herstellung von 3-O-Benzyl-2-O-octadecyl-sn-glyceril-1-phosphorylcholin (23)*. Unter Anwendung der in Kap. 27 beschriebenen Methode wurden 4,58 g (10,55 mmol) **19** mit Phosphoroxchlorid und *p*-Toluolsulfonsäure-cholinester umgesetzt und dabei nach analog durchgeführter Chromatographie 3,3 g (52%) **23** erhalten. $[\alpha]_{\text{D}} = -2,15 \pm 0,06^\circ$ ($c = 5,0$, $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 1:1). – IR.- und $^1\text{H-NMR}$.-Spektren waren im Einklang mit der angegebenen Struktur.

Die Substanz wurde direkt zur Debenzylierung (s. Kap. 56) eingesetzt.

56. *Herstellung von 2-O-Octadecyl-sn-glyceril-1-phosphorylcholin (24)*. Die Debenzylierung von **23** erfolgte unter den in Kap. 29.1 angegebenen Bedingungen und lieferte in praktisch quantitativer Ausbeute **24**. Die Substanz wurde aus Methanol(wenig)/Aceton umgelöst. $[\alpha]_{\text{D}} = -5,58$ ($c = 5$, $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 1:1). – $^1\text{H-NMR}$. (80 MHz; CD_3OD): 0,89 (t, 3 H, $(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$); 1,30 (s, $(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$); 3,24 (s, 9 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_3$); ca. 3,4–4,6 (m, ca. 11 H, 4 OCH_2 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3$ und $\text{H-C}(2)$).

$\text{C}_{26}\text{H}_{56}\text{NO}_6\text{P} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (527,72) Ber. C 59,18 H 11,08 N 2,65% Gef. C 59,36 H 11,04 N 2,61%

DC. ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 60:35:5, Sichtbarmachung: Zinzadze-Reagenz): Rf (**24**) 0,3.

57. *Herstellung von 3-O-Acetyl-2-O-octadecyl-sn-glyceril-1-phosphorylcholin (22')*. Für Überführung von **24** in **22'** durch Acetylierung wurde die in Kap. 31.1 beschriebene Methode (Acetanhydrid) verwendet und die Aufarbeitung und Isolierung des Produktes analog ausgeführt. $[\alpha]_{\text{D}} = -9,66^\circ$ ($c = 5,0$; $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 1:1). Im DC., im IR.- und im $^1\text{H-NMR}$.-Spektrum, sowie in der Elementaranalyse war Verbindung **22'** vom Enantiomer **22** (s. Kap. 54) nicht unterscheidbar.

58. *Herstellung von 3-O-Acetyl-1-O-octadecyl-sn-glycerin (3k)*. Die Verbindung **3k** wurde aus **4a** durch 2stdg. Erwärmen in Triäthylamin auf 80° hergestellt. Das Triäthylamin wurde i.R.V. abgezogen und das Produkt, bestehend aus **3k** und wenig **4a**, an Kieselgel mit Toluol/Essigester 4:1 chromatographiert. Das erhaltene **3k** wurde aus Petroläther umgelöst, Smp. 55–56,5°, $[\alpha]_{\text{D}} = -3,78 \pm 0,09^\circ$ ($c = 5$, Benzol). Das durch eine andere Reaktionsfolge gewonnene Enantiomere **3'k** (s. Kap. 61) zeigte $[\alpha]_{\text{D}} = +3,68 \pm 0,06$ ($c = 5$; Benzol).

$\text{C}_{23}\text{H}_{46}\text{O}_4$ (386,62) Ber. C 71,45 H 11,99% Gef. C 71,83 H 12,19%

DC. ($\text{CHCl}_3/\text{Äther}$ 2:1, Sichtbarmachung: Molybdatphosphorsäure): Rf (**3k**) 0,45; Rf (**4a**) 0,35.

59. *Herstellung von 3-O-Acetyl-1-O-octadecyl-sn-glyceril-2-phosphorylcholin (25)*. Die Umsetzung von **3k** mit Phosphoroxchlorid und *p*-Toluolsulfonsäure-cholinester nach der in Kap. 31.2 angegebenen Methode ergab **25**. $[\alpha]_{\text{D}} = -9,96 \pm 0,06^\circ$ ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 1:1). – IR.: 3436 (H_2O); 1740 (Ester-Carbonyl); 1376 (CH_3CO); 1248 (Ester-Phosphoryl); 1090 (Äther); 968 (P–O); 721 ($(\text{CH}_2)_n$). – $^1\text{H-NMR}$. (80 MHz): 0,89 (br. t, 3 H, $(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$); 1,27 (s, ca. 32 H, $(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$); 2,06 (s, 3 H, COCH_3); 3,41 (s, 9 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_3$); 3,5–4,65 (m, ca. 11 H, 4 OCH_2 , $\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_3$, $\text{H-C}(2)$).

$\text{C}_{28}\text{H}_{58}\text{NO}_7\text{P}$ (551,75) Ber. C 60,95 H 10,60 N 2,52% Gef. C 60,30 H 10,47 N 2,53%

60. *Herstellung von 1-O-Acetyl-2-O-benzyl-3-O-octadecyl-sn-glycerin (26)*. Aus **4'c** (Kap. 14) durch Acetylierung mit Acetylchlorid entsprechend Kap. 23.1. IR.- und $^1\text{H-NMR}$.-Spektren entsprechen der Struktur. Die Substanz wurde direkt für die nächste Stufe eingesetzt (Kap. 61).

61. *Herstellung von 1-O-Acetyl-3-O-octadecyl-sn-glycerin (3'k)*. Debenzylierung von **26** durch Hydrogenolyse entsprechend den Angaben in Kap. 25 lieferte **3'k** vom Smp. 55–56°, $[\alpha]_{\text{D}} = +3,68 \pm 0,06^\circ$ ($c = 5$, Benzol), das vom Enantiomer **3k** (s. Kap. 58) im DC., IR.- und $^1\text{H-NMR}$.-Spektrum nicht zu unterscheiden war.

62. *Herstellung von 1-O-Acetyl-3-O-octadecyl-sn-glyceril-2-phosphorylcholin (25')*. Die Überführung von **3'k** in **25'** wurde entsprechend Kap. 59 bzw. Kap. 31.2 ausgeführt. $[\alpha]_{\text{D}} = +10,0^\circ$ ($c = 5$, $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 1:1). Die erhaltene Substanz war im DC., IR.- und $^1\text{H-NMR}$.-Spektrum sowie in der Elementaranalyse von Enantiomeren **25** (s. Kap. 59) nicht unterscheidbar.

63. *Herstellung von O-(1-O-Octadecyl-2-O-acetyl-sn-glyceryl-3-phosphoryl)äthanolamin (15)* (s. *Schema 10*). Eine Lösung von 0,715 g (0,43 ml, 4,65 mmol) frisch destilliertem Phosphoroxychlorid in 10 ml trockenem THF wurde bei 5° unter Rühren und unter Feuchtigkeitsausschluss mit 0,52 g (0,72 ml, 5,12 mmol) Triäthylamin¹⁰) versetzt. Anschliessend wurde zu dieser Mischung bei 0° die Lösung von 1,8 g (4,65 mmol) **4a** in 5 ml THF unter Rühren getropft und 30 Min. bei 0° weitergerührt. Die so erhaltene Lösung der Phosphorsäuremonoester-dichlorid-Zwischenstufe wurde tropfenweise unter Rühren mit einer Lösung von 2,6 ml (18,6 mmol) Triäthylamin und 0,312 g (5,12 mmol) Äthanolamin in 2 ml THF innerhalb von ca. 10 Min. versetzt (Bildung der Verbindung **14**). Durch Zugabe von Äther wurde die Abscheidung von Triäthylammoniumchlorid vervollständigt und das Gemisch anschliessend filtriert und das Filtrat i.RV. eingedampft. Letzte Spuren von Triäthylamin und Äthanolamin wurden bei 60° i.HV. entfernt. Die so erhaltene Verbindung **14** wurde in 5 ml 2-Propanol gelöst und die Lösung mit 2 ml 1N HCl angesäuert; die allmählich eintretende Abscheidung von **15** wurde durch Zugabe von Aceton unter Rühren vervollständigt. Das Produkt wurde abfiltriert, mit Aceton gewaschen, i.HV. getrocknet: 2,05 g (86,5%) dünnschichtchromatographisch einheitliches **15**, $[\alpha]_D = -0,48 \pm 0,06^\circ$ ($c=5$, CHCl₃/CH₃OH 1:1). – IR.: ca. 3540 (H₂O); 2722, 2650, 2564 (NH); 1742 (Ester-Carbonyl); 1647, 1560 (C–N; NH₃); 1376 (CH₃COO); 1245 (Ester-Phosphoryl); 1097, 1024 (Äther, P–O); 725 ((CH₂)_n). – ¹H-NMR. (80 MHz): 0,86 (br. t, 3 H, (CH₂)₁₆CH₃); 1,27 (s, ca. 32 H, (CH₂)₁₆CH₃); 2,06 (s, 3 H, COCH₃); ca. 3,0–4,5 (m, ca. 10 H, 4 OCH₂ und CH₂NH₃); 5,09 (m, 1 H, H–C(2)); 8,30 (br. 3 H, NH₃).

C₂₅H₅₂NO₇P (509,67) Ber. C 58,92 H 10,28 N 2,75 Gef. C 58,67 H 10,29 N 2,66

Die Analyse wurde auf einen nach *K. Fischer* bestimmten Wassergehalt der Verbindung von 1,13% korrigiert.

DC. (CHCl₃/CH₃OH/H₂O 68:30:2, Sichtbarmachung: *Zinzadze*-Reagenz, Ninhydrin): Rf (**15**) 0,22.

64. *Herstellung von 2-O-Acetyl-1-O-octadecyl-sn-glycero-3-(N-acetamidoäthyl)hydrogenphosphorsäure (16)*. Eine Lösung von 1,02 g (2,0 mmol) **15** und 0,6 ml (ca. 6 mmol) Pyridin in 6 ml CHCl₃ wurde mit 0,6 ml (ca. 6 mmol) Acetanhydrid versetzt und 8 Std. bei RT. stehen gelassen (DC.-Kontrolle zeigte vollständigen Umsatz an). Das Gemisch wurde i.RV. eingedampft, in wässriges Pyridin aufgenommen, mit 340 mg (ca. 4 mmol) NaHCO₃ versetzt und i.RV. wieder eingedampft; letzte Spuren von Pyridin wurden durch mehrmaliges Zugeben und Abdestillieren von Toluol i.RV. entfernt. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ aufgenommen, Unlösliches abfiltriert und das Filtrat wieder eingedampft. Das so erhaltene Natriumsalz von **16** wurde mit THF/Wasser 9:1 durch *Dowex-50*-Ionenaustauscher (H⁺-Form) perkoliert; die Lösung wurde i.RV. eingedampft und das erhaltene Produkt aus Äthanol kristallisiert: Es resultierten 940 mg (85,2%) **16**, $[\alpha]_D = -2,00 \pm 0,06^\circ$ ($c=5$, THF). IR.- und ¹H-NMR.-Spektren waren im Einklang mit der angegebenen Struktur.

C₂₇H₅₄NO₈P (551,70) Ber. C 58,78 H 9,87 N 2,54% Gef. C 58,41 H 10,14 N 2,60%

DC. (CHCl₃/CH₃OH/H₂O 68:30:2, Sichtbarmachung: C, Erhitzen): Rf (**16**) 0,37.

65. *Herstellung der racemischen Verbindungen*. Ausgehend von racemischem 1,2-Diisopropyliden-glycerin (**2a-rac.**) wurden sämtliche hier beschriebenen Verbindungen auch in ihrer racemischen Form hergestellt, wobei für die Herstellung grösserer Mengen jeweils die präparative einfachste Sequenz aus den für die optisch aktiven Verbindungen beschriebenen Reaktionen ausgewählt wurde.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *C. A. Demopoulos, R. N. Pinckard & D. J. Hanahan*, J. Biol. Chem. 254, 9355 (1979).
- [2] *M. L. Blank, F. Snyder, L. W. Byers, B. Brooks & E. E. Muirhead*, Biochem. Biophys. Res. Commun. 90, 1194 (1979).
- [3] *J. Godfroid, F. Heymans, E. Michel, C. Redeuilh, E. Steiner & J. Benveniste*, FEBS Letters 116, 161 (1980).

¹⁰) Frisch destilliert über fester Kalilauge im Kragenkölbchen.

- [4] *H.K. Mangold* in: *F. Snyder* (Editor), 'Ether Lipids, Chemistry and Biology', Academic Press, New York, 1972.
- [5] *H. Eibl*, Chem. Phys. Lipids 26, 405 (1980) und dort zit. Literatur.
- [6] a) *H. O. L. Fischer & E. Baer*, Helv. Chim. Acta 17, 622 (1934); b) *E. Baer & H. O. L. Fischer*, J. Biol. Chem. 128, 463 (1939); c) *E. Baer & H. O. L. Fischer*, ibid. 128, 287 (1939); d) *H. Eibl*, Chem. Phys. Lipids 28, 1 (1981).
- [7] a) *W. J. Baumann & H. K. Mangold*, J. org. Chem. 29, 3055 (1964); b) *W. J. Baumann, V. Mahadevan & H. K. Mangold*, Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 347, 52 (1966).
- [8] *Houben-Weyl*, Methoden der Organischen Chemie (4. Auflage, Herausgeber E. Müller), Bd. VI/3, S. 42ff, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1965.
- [9] a) *A. E. Rozin, S. F. Gudkova, G. A. Serebrennikova & R. P. Evstigneeva*, J. org. Chem. (USSR) 11, 2349 (Engl. Uebers.) (1975); b) *V. I. Titov, G. A. Serebrennikova & R. P. Evstigneeva*, J. org. Chem. (USSR) 6, 1154 (Engl. Uebers.) (1970); c) *E. Baer & H. O. Fischer*, J. Biol. Chem. 140, 397 (1940).
- [10] *C. M. Lok, J. P. Ward & D. A. van Dorp*, Chem. Phys. Lipids 16, 115 (1976).
- [11] *G. Hirth & R. Barner*, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [12] a) *J. F. W. McOmie*, 'Protective groups in Organic Chemistry', Plenum Press, London 1973; b) *J. F. W. McOmie*, Chemistry & Industry 1979, 603, und dort zitierte Literatur.
- [13] *E. Baer & A. Kindler*, Biochemistry 1, 518 (1962).
- [14] *A. F. Rosenthal*, J. Lip. Res. 7, 779 (1966).
- [15] *F. Heymans, E. Michel, M. C. Borrel, B. Wichrowski, J. J. Godfroid, O. Convert, E. Coeffier, M. Tence & J. Benveniste*, Bioch. Bioph. Acta, 666, 230 (1981).
- [16] *R. Hirt & R. Berchthold*, Pharmac. Acta Helvetiae 33, 349 (1958). Siehe auch: *H. Eibl, D. Arnold, H. U. Weltzien & O. Westphal*, Liebigs Ann. Chem. 709, 226 (1958).
- [17] *H. L. Goering, J. N. Eikenberry & G. S. Koerner*, J. Amer. chem. Soc. 93, 5913 (1971).
- [18] *M. Tencé, J. Polonsky, J. P. Le Covedic & J. Benveniste*, Biochimie 62, 251 (1980).
- [19] *R. Barner et al.*, Helv. Chim. Acta, in Vorbereitung.
- [20] *H. Eibl*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 75, 4074 (1978).
- [21] *H. R. Baumgartner, G. Hirth, C. Michael, H. Saroka, W. Bannwarth & R. Barner*, Thrombosis and Haemostasis 46, 293 (1981).
- [22] a) *C. Zinzadze*, Ind. Eng. Chem. 7, 227 (1935); b) *J. C. Dittmer & R. L. Lester*, J. Lipid Res. 5, 126 (1964).
- [23] *W. C. Still, M. Kahn & A. Mitra*, J. org. Chem. 43, 2923 (1978).
- [24] *G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen*, Angew. Chem. 90, 602 (1978).
- [25] a) *K. Fischer*, Angew. Chem. 47, 394 (1935); b) *E. Eberius*, Wasserbestimmung mit Karl-Fischer-Lösung, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1954.