



JOHANNES GUTENBERG
UNIVERSITÄT MAINZ

Synthesen mehrfach ungesättigter Nitrofettsäuren

Dissertation zur Erlangung des Grades

„Doktor der Naturwissenschaften“ im Promotionsfach Chemie

Am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften der

Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Anne Katrin Limberg, geboren in Duisburg

Mainz, März 2024

Dekanin: Prof. Dr. Rentschler

Prüfungsvorsitzender: Prof. Dr.

1. Berichterstatter: Prof. Dr.
2. Berichterstatter: Dr. habil.

Tag der mündlichen Prüfung: 17.05.2024

Diese Arbeit wurde in der Zeit von August 2016 bis September 2023 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. _____ im Department Chemie an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz erstellt.

Danksagungen

Allen Betreuern, Kolleg*innen, Student*innen und meinem Freundeskreis ein Dank für die Unterstützung. Besonderer Dank gilt meinem Ehemann; wie die Sportfreunde Stiller schrieben: „Will ich mal wieder mit dem Kopf durch die Wand, gibst du mir Helm und Hammer in die Hand.“

Danke

Eigenständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst habe und keine anderen als die angegebenen schriftlichen, mündlichen und elektronischen Quellen sowie andere Hilfsmittel benutzt habe. Alle Ausführungen, die anderen Werken wörtlich oder sinngemäß entnommen wurden, habe ich nach bestem Wissen und Gewissen kenntlich gemacht.

Mainz, den

(Ort, Datum)

A. Katrin Limberg

(A. Katrin Limberg)

Kommentar

In dieser Arbeit abgebildete Fettsäuren werden zur Vereinfachung und Steigerung der Übersichtlichkeit in gestreckter, linearer Form dargestellt. Diese Darstellung repräsentiert *nicht* die realen Bindungswinkel und Kettenlängen, wodurch sich daraus keine physikalischen Struktur-Eigenschaftsbeziehungen ableiten lassen. Abfolgen von mehr als vier Methylengruppen werden ab dem speziellen Teil (Kapitel 2) zusammengefasst.

Hochgestellte Zahlen mit Umklammerung beziehen sich auf Literaturstellen, hochgestellte Buchstaben mit Umklammerung weisen auf Fußnoten hin.

Kurzzusammenfassung

9-Nitroölsäure und andere ungesättigte Nitrofettsäuren sind bekannte Signal-Mediatoren in menschlichen Körpern mit vielfältigen Wirkungen, welche unter Anderem Vasodilatation und Angiogenese-Stimulation verursachen. Bis jetzt sind nur Synthesen *einfach* ungesättigter Nitrofettsäuren mit variabler Kettenlänge und Position des Nitroolefin-Strukturmotivs literaturbekannt. Sie alle teilen eine eindeutige und einheitliche Konfiguration der Nitroolefinischen Doppelbindung. Folglich sind Synthesen *mehrfach* ungesättigter Nitrofettsäuren, deren Nitroolefin-Einheit an der vordersten Doppelbindung lokalisiert ist, von hohem Interesse, um ihre Eigenschaften auf pharmazeutische Wirkungen zu testen.

Literaturbekannte Synthesen *einfach* ungesättigter Nitrofettsäuren nutzen zu deren Aufbau eine konvergente Sequenz aus *Henry*-Reaktion/Aktivierung/Eliminierung, um aus einer Aldehyd-Komponente und einer Nitro-Komponente die gewünschte Nitrofettsäure aufzubauen. Diese Strategie wird nun auf die Synthese der *mehrfach* ungesättigten 9- und 10- Nitrolinol- und Nitrolinolensäure übertragen. Die Anwendung der bekannten Herangehensweise auf *mehrfach* ungesättigte Nitrofettsäure erfordert die Beachtung der Reaktivität der zusätzlichen funktionellen Gruppe in allen folgenden Syntheseschritten und die sorgfältige Auswahl zu nutzender Reaktionsbedingungen, damit die stereochemische Integrität vorhandener und aufgebauter Doppelbindungen erhalten bleibt. Zum Aufbau sollen die benötigten Bausteine in mehrstufigen Synthesen ausgehend von einfachsten kommerziell erhältlichen Edukten hergestellt und gekuppelt werden. Die Herstellung der nötigen *Henry*-Bausteine sowie deren Kupplung zu den Fettsäuregerüsten ist die zentrale Problemstellung dieser Arbeit. Abschließende Transformationen sollen ebenfalls Auskunft über die Zugänglichkeit nitrierter Phospholipide geben, die als Veresterungsprodukt der fertigen Nitrofettsäuren mit passenden Phosphoglyceriden hervorgehen sollen.

Abstract

9-Nitrooleic acid and other unsaturated nitro fatty acids are known as signal mediators in human bodies with various effects including vasodilatation and stimulating angiogenesis. So far only synthesis of *mono*-unsaturated nitro fatty acids of variable chain length and position of the nitroolefin moiety are known. They all share a unique and uniform configuration of the Nitroolefinic double bond. Consequentially, total syntheses of nitrated *poly*-unsaturated fatty acids with the Nitroolefin unit, localized at the frontmost double bond, is of high interest to test their properties under pharmaceutical condition.

Common references describe the desired build-up of nitroolefins by the convergent sequence including *Henry*-reaction/activation/elimination and the use of various compounds to generate a huge variety of *mono*-unsaturated nitro fatty from an aldehyde- and a nitro compound. This strategy is now transferred to the synthesis of the *poly*-unsaturated 9- and 10- nitrolinoleic and nitrolinolenic acid.

Application of the known approach to polyunsaturated nitro fatty acid requires attention to the reactivity of the additional functional group in all subsequent synthesis steps and careful selection of reaction conditions to be used so that the stereochemical integrity of existing and built-up double bonds is maintained.

For the assembly, the required building blocks will be prepared and coupled in multi-step syntheses starting from the simplest commercially available reactants. The preparation of the necessary *Henry*-building blocks and their coupling to the fatty acid skeletons is the central problem of this work. Final transformations should also provide information on the accessibility of nitrated phospholipids, which should emerge as esterification products of the finished nitro fatty acids with suitable phosphoglycerides.

Abkürzungsverzeichnis:

abs.	Absolut (wasserfreies Lösemittel oder Reagenz)
Ac	Acetyl-
Äq.	Moläquivalente
ATP	Adenosintriphosphat
br	breit (bei IR-Spektren)
brsm	based on recovered starting material
^t Bu	<i>tert.</i> -Butyl-
bzw.	beziehungsweise
CaM	Calmodulin
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
cGC	cyclische Guanylat-Cyclase
cGMP	cyclisches Guanidinmonophosphat
CIP	Cahn-Ingold-Prelog (Nomenklatur)
COSY	correlation spectroscopy
CTAB	Cetyltrimethylammoniumbromid
°C	Grad Celsius
δ	chemische Verschiebung
d	Dublett (in NMR-Auswertung), Tage (Zeitangabe)
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin (<i>Hünig</i> -Base)
DMAP	4-(<i>N,N</i> -Dimethylamino)pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	<i>Dess-Martin</i> -Periodinan
DMSO	<i>N,N</i> -Dimethylsulfoxid
DNPH	2,4-Dinitrophenylhydrazin
ΔT	Rückflusstemperatur
eNOS	endotheliale •NO – Synthase
EE	Essigsäureethylester
ESI	Elektronenspray-Ionisation

et al.	et alii (und andere)
Et	Ethyl-
EWG	Elektronenziehende Gruppe (engl. Electron withdrawing group)
FGI	Functional Group Interkonversion
g	Gramm
GADPH	Glyceraldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase
GC	Gaschromatographie
GSH	Glutathion
GTP	Guanosintriphosphat
h	Stunden
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie (engl. High Performance Liquid Chromatography)
HSAB	hard and soft acids and bases (<i>Pearson</i> -Konzept)
HSQC	heteronuclear single quantum correlation
Hz	Hertz
IBX	1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1 <i>H</i>)-on-1-oxid
iNOS	induzierbare •NO – Synthase
IR	Infrarot
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
${}^nJ_{AB}$	Kopplungskonstante der koppelnden Kerne A und B über <i>n</i> Bindungen
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
KPG	kernegezogenes Präzisions-Glasgerät
l	Liter
LC	Flüssigchromatographie (engl. Liquid Chromatography)
LM	Lösemittel
LTBA	Lithiumtri- <i>tert</i> -butoxyalanat
m	Masse, Vorsilbe Milli bei physikalischen Einheiten, Multiplett (in NMR-Auswertung), medium (in IR-Auswertung)
μ	Vorsilbe Mikro bei physikalischen Einheiten
M	Molmasse
M	Molarität von Lösungen
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl-
Min.	Minuten
Mol	Stoffmenge
MS	Massenspektrometrie, Molekularsieb

MW	Molekulargewicht (exakte Masse)
n	Stoffmenge, Vorsilbe Nano bei physikalischen Einheiten
NADPH/H ⁺	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat, reduzierte Form
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NOE	Nuklearer <i>Overhauser</i> Effekt
NOESY	Nuklearer <i>Overhauser</i> and exchange spectroscopy
NMR	Nuclear magnetic resonanz
p	Vorsilbe Pico bei physikalischen Einheiten
PDE(V)	Phosphodiesterase (V)
PPAR	Peroxisom-Proliferator aktivierender Rezeptor
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
PPC	1-Palmitoyl-2-lyso- <i>sn</i> -glycero-phosphatidyl-Cholin
ppm	parts per million
pTSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
Pyr.	Pyridin
q	Quartett (in NMR-Auswertung)
quant.	Quantitativ
ρ	Dichte
R	organischer Rest
R _f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
s	Singulett (in NMR-Auswertung), scharf/ intensiv (in IR-Auswertung)
SG	Schutzgruppe
<i>sn</i>	Stereospecific Numbering, Stereospezifische Bestimmung in Glycerophosphatiden
s.o.	siehe oben
t	Triplett (in NMR-Auswertung)
T	Temperatur
TEA	Triethylamin
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl
Tf	Triflat-
TFAA	Trifluoracetanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TMG	Tetramethylguanidin
u.a.	und andere

$\tilde{\nu}$	Wellenzahl in cm^{-1}
V	Volumen
v	very (in Kombinatione mit weak, strong) Zusatz zur relativen Angabe von Signalstärken in spektroskopischen Auswertungen
w	schwach (in IR-Auswertung)
%	Prozent

Für die Abkürzungen der chemischen Elemente wurden die entsprechenden Symbole aus dem Periodensystem der Elemente verwendet.

Inhalt

Danksagungen.....	IV
Eigenständigkeitserklärung.....	V
Kommentar.....	VI
Kurzzusammenfassung.....	VII
Abstract.....	VIII
Abkürzungsverzeichnis.....	IX
1. Allgemeines.....	1
1.1 Physiologische Wirkung ungesättigter Nitrofettsäuren.....	2
1.2 Eigenschaften, Biosynthese und Verstoffwechslung des •NO-Radikals.....	5
1.3 <i>In-Vivo</i> -Erzeugung nitrierter ungesättigter Fettsäuren.....	7
1.4 Nomenklatur von Fettsäuren und ihrer Glycerophosphatide.....	8
2. Spezielles.....	12
2.1 Versuche zur direkten Nitrierung von Fettsäuren.....	12
2.1.1 Aus dem 19. Jahrhundert.....	12
2.1.2 Direkte Nitrierungen aus dem 21. Jahrhundert.....	13
2.2 Der modulare regio- und stereoselektive Aufbau nitrierter Fettsäuren.....	14
2.2.1 Synthesen von 9- und 10-Nitroölsäure nach <i>Woodcock</i> und <i>Gorzynski</i>	15
2.2.2 <i>Manolikakes</i> und <i>Hock</i>	19
2.2.3 Die erste 10-Nitrolinolsäure-Synthese nach <i>Dunny</i> und <i>Evans et al.</i> ^[55]	21
2.3 Arbeitskreisinterne Vorarbeiten.....	23
2.3.1 Vorarbeiten von <i>Alexander Lehr</i> ⁰ und <i>Analuisa Nava</i>	23
2.3.2 Die eigene Diplomarbeit ^[60]	26
2.3.3 Vorarbeiten von <i>Johannes Delinski</i> ^[61]	28
2.3.4 Vorarbeiten von <i>Norbert Casper</i> ^[65]	29
2.3.5 Phospholipide mit 9- und 10-Nitroölsäure.....	30
2.4 Nitro-Verbindungen.....	32
2.5 C-C-Bindungsknüpfungen: Die <i>Henry</i> -Reaktion als Schlüsselschritt.....	32
3. Aufgabenstellung und Herangehensweise.....	38

3.1 Aufgabenstellung.....	38
3.2 Retrosynthese.....	40
3.3 Syntheseplan.....	45
4. Betrachtung der Syntheseschritte.....	52
4.1 Azelainsäuremonoallylester.....	52
4.2 9-Hydroxynonansäureallylester.....	54
4.3 Darstellung von α -Segment-Baustein A1: 9-Oxononansäureallylester.....	57
4.3.1 A1 durch Reduktion eines aktivierten Säurederivates.....	58
4.3.2 A1 durch Oxidation des primären Alkohols 9-Hydroxynonansäureallylester.....	60
4.3.3 A1 ausgehend von Aleuritinsäure.....	63
4.4 Darstellung von ω -Segment-Baustein B1 : (3 <i>Z</i>)-1-Nitronon-3-en in zwei Stufen.....	65
4.5 Darstellung von 10-Nitrolinolsäure (F1).....	70
4.5.1 <i>Henry</i> -Reaktion zu (12 <i>Z</i>)-9-Hydroxy-10-nitrooctadec-12-ensäureallylester (D1).....	70
4.5.2 Aktivierung und Eliminierung zu 10-Nitrolinolsäureallylester (E1).....	76
4.5.3 Hydrolyse des 10-Nitrolinolsäureallylesters (E1) zu 10-Nitrolinolsäure (F1).....	81
4.6 ω -Segment Bausteine C1 und C2	83
4.6.1 Vorbereitung der <i>Wittig</i> -Reaktion und erste Olefinierungsversuche.....	83
4.6.2 <i>Wittig</i> -Reaktion zu (3 <i>Z</i> ,6 <i>Z</i>)-1-Chlor-Nona-3,6-dien.....	86
4.6.3 Anschlussreaktionen zur Herstellung von ω -Segment-Baustein C1 und C2	90
4.7 α -Segment-Baustein A2 : 9-Nitrononansäureallylester.....	91
4.7.1 Halogenierung von 9-Hydroxynonansäureallylester (117).....	92
4.7.2 Nitrierung von 9-Iodnonansäureallylester zu α -Segment-Baustein A2	92
4.8 ω -Segment Bausteine B2 : (3 <i>Z</i>)-Non-3-enal.....	96
4.9 <i>Henry</i> -Reaktion zu (12 <i>Z</i>)-10-Hydroxy-9-Nitro-Octadec-12-ensäure-Allylester (D2).....	97
4.10 Zusammenfassung.....	100
4.11 Ausblick.....	105
5 Experimentelle Methoden.....	107
5.1 Materialien und Reaktionsführung.....	107
5.1.1 Chemikalien und Lösemittel.....	107

5.1.2 Reaktionsführung.....	107
5.2. Spektroskopische und spektrometrische Methoden.....	108
5.2.1 NMR-Spektroskopie:.....	108
5.1.2 Massenspektrometrie.....	109
5.1.3 Infrarot-Spektroskopie.....	110
5.2 Dünnschichtchromatographie.....	110
5.3 Trennmethode.....	111
5.3.1 Flash-Säulenchromatographie.....	111
5.3.2 Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC).....	111
5.3.3 Chemisches Trennverfahren: Bisulfit-Addukt-Trennung.....	112
6. Synthesevorschriften.....	113
6.1 Aufbau des Synthesebausteins A1:.....	113
6.1.1 Azelainsäuremonoallylester.....	113
6.1.2 Reduktion von Azelainsäuremonoallylester zu 9-Hydroxynonansäureallylester.....	115
6.1.3 Synthesebaustein A1 : durch Oxidation von 9-Hydroxynonansäureallylester mit <i>Dess-Martin</i> -Periodinan.....	117
6.1.4 Synthesebaustein A1 : durch Oxidation von 9-Hydroxynonansäureallylester mit P ₂ O ₅ , DMSO und TEA.....	117
6.1.5 Synthesebaustein A1 : durch Oxidation von 9-Hydroxynonansäureallylester nach <i>Swern</i>	118
6.1.6 Synthesebaustein A1 : 9-Oxononansäureallylester durch Reduktion des <i>Weinreb</i> -Amids aus Azelainsäuremonoallylester.....	119
6.1.7 Synthesebaustein A1 : 9-Oxononansäureallylester aus Azelainsäuremonoallylester (84) durch Reduktion eines <i>Vilsmeier</i> -Intermediats.....	121
6.1.8 Synthesebaustein A1 : 9-Oxononansäureallylester aus Azelainsäuremonoallylester durch Reduktion des Säurechlorids 148	122
6.1.9 Alternative Route zum Aufbau des Synthesebausteins A1 : Aleuritinsäureallylester aus Aleuritinsäure.....	123
6.1.10 9-Oxononansäureallylester aus Aleuritinsäureallylester.....	124
6.1.11 9-Oxononansäure aus Aleuritinsäure.....	125
6.1.12 α -Segment-Baustein A1 : 9-Oxononansäureallylester aus 9-Oxononansäure.....	126

6.2 Aufbau des ω -Segment-Bausteins B1	126
6.2.1 (3 <i>Z</i>)-1-Bromnon-3-en.....	126
6.2.2 (3 <i>Z</i>)-1-Iodnon-3-en.....	127
6.3.2 (3 <i>Z</i>)-Nitronon-3-en.....	129
6.3 Henry-Reaktion zu (12 <i>Z</i>)-9-Hydroxy-10-nitrooctadec-12-ensäureallylester.....	130
6.3.1: In Anlehnung an <i>Gorczyński</i> und <i>Lehr</i>	130
6.3.2 (12 <i>Z</i>)-9-Acetoxy-10-nitrooctadec-12-ensäureallylester (D1-Ac).....	131
6.3.3 10-Nitrolinolsäureallylester.....	132
6.3.4 10-Nitrolinolsäure.....	134
6.4 ω -Segment-Bausteine mit zwei Doppelbindungen.....	135
6.4.1 (3 <i>Z</i>)-Hex-3-enal durch Oxidation mit <i>Dess-Martin</i> -Periodinan von (3 <i>Z</i>)-Hex-3-en-1-ol.....	135
6.4.2 (3 <i>Z</i>)-1-Iodhex-3-en durch <i>Appel</i> -Halogenierung von (3 <i>Z</i>)-Hex-3-en-1-ol.....	135
6.4.3 (3 <i>Z</i>)-Hex-3-enylphosphoniumiodid aus (3 <i>Z</i>)-1-Iodhex-3-en.....	137
6.4.4 <i>Corey-Suggs</i> -Oxidation von 3-Chlorpropan-1-ol zu 3-Chlorpropanal.....	138
6.4.5 <i>Wittig</i> -Reaktion zu (3 <i>Z</i> ,6 <i>Z</i>)-1-Chlor-Nona-3,6-dien.....	138
6.4.6 <i>Finkelstein</i> -Reaktion.....	139
6.5 α -Segment-Baustein A2	140
6.5.1 9-Bromnonansäureallylester mittels <i>Appel</i> (CBr_4 , PPh_3).....	140
6.5.2 9-Iodnonansäureallylester durch <i>Appel</i> -Halogenierung.....	141
6.5.3 9-Nitrononansäureallylester durch <i>Kornblum</i> -Reaktion.....	142
6.5.4 9-Nitrononansäureallylester durch <i>Victor-Meyer</i> -Reaktion.....	143
6.6 Aufbau des Synthesebausteins B2.....	144
6.6.1 (3 <i>Z</i>)-Non-3-enal durch Oxidation mit <i>Dess-Martin</i> -Periodinan.....	144
7. Literaturverzeichnis:.....	146
8. Spektrenanhang.....	152
8.1 α -Segment-Baustein A1 und Vorstufen.....	153
8.1.1 Azelainsäure-Allylester.....	153
8.1.2 Azelainsäurediallylester.....	154
8.1.3 9-Hydroxynonansäureallylester.....	155

8.1.4 <i>Weinreb</i> -Amid 164	156
8.1.5 9-Oxononansäureallylester	157
8.1.6 Aleuritinsäureallylester	158
8.1.7 9-Oxo-Nonansäure	159
8.2 ω -Segment-Baustein B1 und Vorstufen	160
8.2.1 (3Z)-1-Iodnon-3-en	160
8.2.2 (3Z)-1-Bromnon-3-en	161
8.2.3 (3Z)-1-Nitronon-3-en	162
8.3 ω -Segment-Baustein C1 und Vorstufen	163
8.3.1 3-Chlorpropanal	163
8.3.2 (3Z)-1-Iodhex-3-en	164
8.3.3 Hexenyl-Wittig-Salz	165
8.3.4 (3Z,6Z)-1-Chlor-Nona-3,6-dien	166
8.4 10-Nitrolinolsäure-Sequenz	167
8.4.1 (12Z)-9-Hydroxy-10-nitrooctadec-12-ensäureallylester	167
8.4.2 (12Z)-9-Acetoxy-10-nitrooctadec-12-ensäureallylester	168
8.4.3 10-Nitrolinolsäureallylester	169
8.4.4 10-Nitrolinolsäure	170
8.5 α -Segment-Baustein A2 und Vorstufen	171
8.5.1 9-Bromnonansäureallylester	171
8.5.2 9-Iodnonansäureallylester	172
8.5.3 9-Nitrononansäureallylester	173
8.5.4 9-(Nitroso)Oxy-Nonansäure-Allylester	174
8.6 ω -Segment-Baustein B2	175
8.6.1 (3Z)-Non-3-enal	175

Alice: „Würdest du mir bitte sagen, wie ich von hier aus weitergehen soll?“

Grinsekatz: „Das hängt zum großen Teil davon ab, wohin du möchtest!“

Alice im Wunderland – Film von Tim Burton, 2010

1. Allgemeines

„Die Natur ist die großartigste Chemikerin“^[1]. Aussagen wie diese treffen viele erfahrene Chemikerinnen und Chemiker, wohl wissend, dass die Natur zum Aufbau vieler komplexer Moleküle deutlich effizienter hinsichtlich Atomeinsatz, Energieeinsatz und Abfallmanagement vorgeht, als selbst die versiertesten präparativen Chemikerinnen und Chemiker es könnten.

Die Natur lässt alle Reaktionen in wässriger Umgebung und bei den gerade im Organismus herrschenden Temperaturen ablaufen. Dabei zeigt sie eine solche Vielfalt hinsichtlich Funktion, Form, Farbe, Größe, Lebensdauer, Fortpflanzung, Regeneration, Regulation, Stoffwechsel, Gefahrenabwehr und Standortanpassung von Organismen, dass die Betrachterinnen und Betrachter bei dieser Diversität an Adaptionen nur staunend zurückbleiben.

Die Natur hat allerdings auch eines, das dem einzelnen Menschen in dieser Fülle nicht zur Verfügung steht: Zeit. Es dauerte für die Natur Jahrtausende und eine nicht zu benennende Anzahl an Versuchen, die zur Optimierung biologischer Vorgänge durch Optimierung chemischer Prozesse führte und die heute vorhandene und sehr schätzenswerte Vielfalt an Leben auf unserem Planeten – einem im bisher beobachteten Teil des Universums einzigartigen – hervorbrachte^[2].

Präparativen Chemikerinnen und Chemikern stehen inzwischen ebenfalls mannigfaltige Möglichkeiten zur Stoffumwandlung zur Verfügung, doch die natürliche Effizienz fehlt: Wir Menschen benötigen nicht-wässrige Lösemittel und andere Reaktionsbedingungen, um die gewünschten Transformationen zu bewirken und üblicherweise wird dabei eine Masse an Abfall produziert, welche die Nutzmasse bei Weitem übersteigt. Die Natur hat sich selbst als Spielwiese und in komplexen Ökosystemen ein Kreislaufsystem etabliert, in dem alles an Biomasse wiederverwertet wird. Den Chemikerinnen und Chemikern bleibt zur Herstellung komplexester Moleküle nur der Kolben, ein Kessel, ein Reaktor oder ein Syntheseautomat und entstehende Nebenprodukte müssen aufwändig abgetrennt werden und können nur selten wiederverwendet werden.

Die Aufgabe von Naturwissenschaftlerinnen und Naturwissenschaftlern ist es, die Natur zu beschreiben, daraus zu lernen und Konzepte zur Vorhersage zu entwerfen und die Grenzen dieser Konzepte in Experimenten zu überprüfen. Inzwischen ist die Forschung so weit fortgeschritten, dass den Forscherinnen und Forschern erlaubt ist, die Natur auf molekularer Ebene zu manipulieren – bestes Beispiel dafür bietet die 2020 mit dem Nobel-Preis ausgezeichnete Arbeit über die Genschere der Forscherinnen *Chapman* und *Doudna*. Diese ermöglicht es gezielte genetische Mutationen vorzunehmen, um zum Beispiel Pflanzen so zu

modifizieren, dass sie mit Hitze und Trockenheit besser zurecht kommen, als ihre nicht modifizierten Spezies^[3]. Spätestens mit der Corona-Pandemie ab 2020 ist vielen Menschen ins Bewusstsein gerückt, dass die Entwicklung neuer Wirkstoffe auch unter Zeitdruck erfolgreich sein kann^[4].

Aber neben den für die Gesellschaft sichtbaren Entwicklungen aus wenigen Arbeitsgruppen und Unternehmen ist die Forschungsgemeinschaft weltweit viel größer und leistet die Vorarbeit – die Grundlagenforschung – für vergleichsweise wenige Innovationen, die zu Weltruhm gelangen.

Im Bereich der Medikamentenentwicklung arbeiten Biolog*innen, Mediziner*innen, Pharmazeut*innen und Chemiker*innen zusammen. Die Bandbreite bereits bekannter Wirkstoffklassen ist umfangreich, lässt sich jedoch grob in die Kategorien Anti- und Desinfekta, systemische Pharmaka, organbezogene Pharmaka und Pflanzenschutzmittel einteilen, in denen unter vielen anderen Wirkstoffen Zytostatika, Analgetika, Antihistaminika, Antikoagulantien, Hormone und Bewusstseinsweiterer zu finden sind^[5].

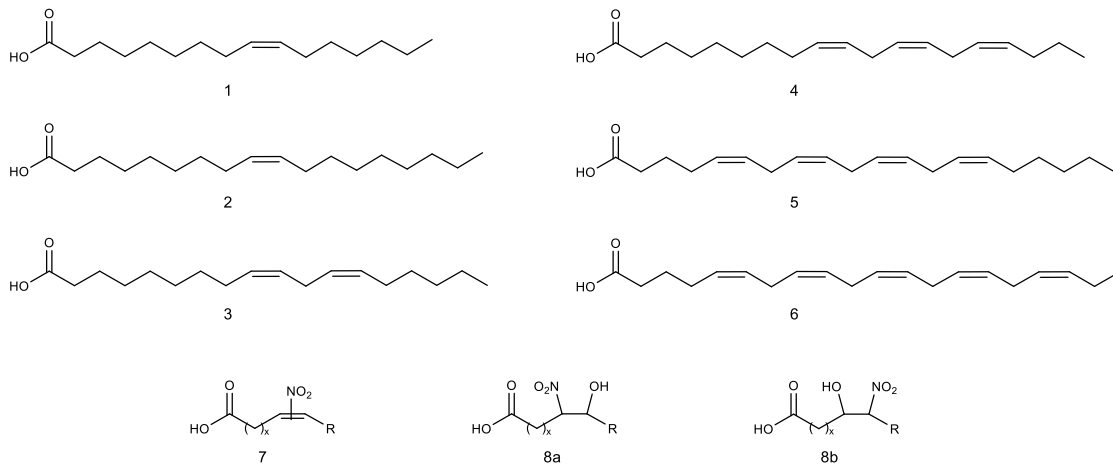
Wurde von einem bis dato unbekanntem Naturstoff die Struktur aufgeklärt, stellt dessen Herstellung und die seiner Derivate die erste Hürde da, um neue, zusätzliche, potentiell wirksame Substanzen zu entdecken und diese auf ihre Wirksamkeit zu untersuchen. Die antiinflammatorischen und antioxidativen Eigenschaften endogen nachgewiesener ungesättigter Nitrofettsäuren werfen die Fragen auf, welche weiteren Effekte diese Substanzgruppe bei variierenden Konzentrationen, Anzahl an Doppelbindungen, Position der Nitrogruppe und im veresterten oder nicht veresterten Zustand besitzt^[6].

Aus der ungeheuren Vielfalt an Forschungsinteressen befasst sich diese Arbeit daher mit der Herstellung mehrfach ungesättigter Derivate des endogenen Wirkstoffs 9-Nitroölsäure, um diese für Tests auf physiologische Wirkung verfügbar zu machen. Zunächst werden die zu Grunde liegende Erkenntnisse zur Wirkung nitrierter ungesättigter Fettsäuren und die Einordnung in den biochemischen Kontext vorgestellt.

1.1 Physiologische Wirkung ungesättigter Nitrofettsäuren

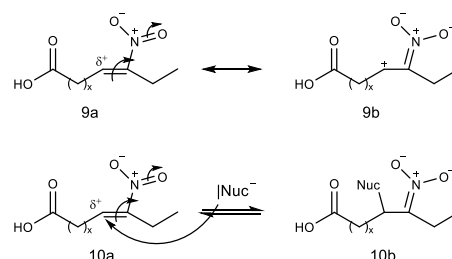
Massenspektrometrische Analysen von menschlichem Plasma und Urin ergaben Hinweise auf das Vorhandensein nitrierter Derivate **7** der physiologisch wichtigen Fettsäuren Palmitoleinsäure (**1**), Ölsäure (**2**), Linol- (**3**) und Linolensäure (**4**) sowie Arachidonsäure (**5**) und Eicosapentaensäure (**6**), welche zusammen mit ihren β -Hydroxynitro-Derivaten **8a** und **8b** (Schema 1.1.1) nachgewiesen wurden^[7].

In Abhängigkeit von der Messmethode (LC/MS oder GC/MS) und der Probenvorbereitung (hier: der Extraktionsmethode) konnten für die im Plasma gefundene freie, endogene Nitroölsäure, bei der die Position der Nitrogruppe zwischen 9 und 10 variiert, zwischen 600 nmol/l und 880-940 pmol/l nachgewiesen werden^[7,8]. Damit kommen die nitrierten Varianten der ungesättigten Fettsäuren zwar sehr viel seltener vor als ihre nicht nitrierten Homologen, allerdings legt das Vorhandensein der nitrierten Fettsäuren nahe, dass Fettsäuren im Körper weit mehr Funktionen erfüllen, als die der Energiespeicherung und der Bildung von Strukturkomponenten von Membranen zu dienen. Sie wirken in nitrierter Form in der Signaltransduktion mit^[9a,10,9b].



Schema 1.1.1: Strukturen der Palmitoleinsäure (1), Ölsäure (2), Linolsäure (3), α -Linolensäure (4), Arachidonsäure (5) und Eicosapentaensäure (6) sowie die allgemeine Darstellung einer nitrierten Fettsäure 7 und der zugehörigen β -Hydroxynitro-Derivate 8a und 8b. Die Klammern in 7 und 8a/b weisen auf eine variable Anzahl an Methylengruppen bis zur ersten Doppelbindung hin und der Rest **R** variiert ebenfalls in der Anzahl noch vorhandener Methylengruppen und Doppelbindungen.

Die massenspektrometrischen Nachweise der Nitrofettsäuren geben bei mehrfach ungesättigten Fettsäuren keine Auskunft über die Position der Nitrogruppe. Der genaue Wirkmechanismus, den sie in den Signaltransduktionsketten besetzen, ist bisher nicht aufgeklärt, jedoch konnten in HPLC/MS-Analysen von Mäuseplasma, -Leber, -Niere, -Fettzellen, -Urin, -Muskeln und anderen Geweben nach Injektion von 9-Nitroölsäure Abbauprodukte durch β -Oxidation und *Michael*-Addition von Glutathion und Cystein gefunden werden. Auf Grund ihrer Akzeptor-Eigenschaft gegenüber Nucleophilen wie Histidin und den bereits genannten Glutathion und Cystein, sowie allgemein gegenüber thiolhaltigen Proteinen werden ungesättigten Nitrofettsäuren vielfältige entzündungshemmenden Eigenschaften durch die reversible *Michael*-Addition der Entzündungsmediatoren an die Nitrofettsäuren zugeschrieben^[11]. Schema 1.1.2 zeigt die Struktur einer Nitroolefin-Verbindung 9a und 9b in ihren beiden mesomeren Grenzformen, die wie eine α,β -ungesättigte Carbonylverbindung als *Michael*-Akzeptor 10a/b reagiert.



Schema 1.1.2: Polarität und Reaktivität einer Vinyl-Nitro-Verbindung, sowie der reversible Angriff eines Nucleophils auf das Nitroolefin (10a/b)^[12].

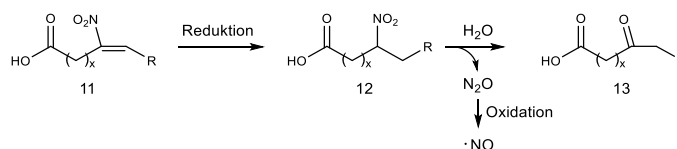
Der starke -M-Effekt der Nitrogruppe bewirkt eine starke positive Polarisierung des β -ständigen Kohlenstoffatoms, welcher daher die bevorzugte Position für den Angriff eines Nucleophils ist (10a), sodass ein β -Nucleophil-Nitro-Addukt 10b entsteht^[12]. *Batthyany* et al. berichteten 2006 von hemmenden Eigenschaften ungesättigter Nitrofettsäuren auf Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase (GAPDH), einem Enzym der Glycolyse, welches Cystein in seiner Aminosäuresequenz enthält. In Erythrocyten reagieren Nitro-

fettsäuren mit GAPDH, wodurch deren katalytische Aktivität gehemmt wird. Ein sinkender Glutathion-Spiegel in Erythrocyten verringert deren Fähigkeit Oxidationsschäden zu begrenzen, da Erythrocyten durch das Fehlen von Mitochondrien keinen alternativen Weg zur Bereitstellung von Reduktionsmitteln besitzen. LC/MS-Untersuchungen konnten das Vorhandensein des GAPDH-Addukts und auch des Glutathion (GSH)-Addukts einer Nitrofettsäure nachweisen^[13,14,10].

Die Addukt-Bildung von GAPDH und GSH mit Nitrofettsäuren erhöht die Lipophilie und löst die Migration zu und die Einlagerung in Membranen aus. Der reversible Charakter der *Michael*-Addition von bevorzugt thiolhaltigen Proteinen und Aminosäuren kann ein Hinweis auf reversible Proteinmodifikationen sein, welche Wege zur Redox-Regulierung in der Zellsignaltransduktion eröffnen. Zusätzlich hemmen ungesättigte Nitrofettsäuren die Thrombin-induzierte Thrombocyten-Aggregation im Blut durch Abschwächung der cAMP-abhängigen Calciumionen-Mobilisierung und durch Aktivierung der Phosphorylierung des vasodilatations-stimulierenden Phosphoproteins *Ser-157*. Außerdem wirken sie als Antagonist von Peroxisom-Proliferator-aktivierenden Rezeptoren (PPAR), welche als Transkriptionsfaktoren die Expression vieler Gene modulieren. Der weitreichende Einfluss auf differenzierte Zelleigenschaften lässt sich zusätzlich durch die Regulierung der Expression von Schlüsselproteinen beschreiben, die mit Entzündungen, Zellproliferation und Differenzierung zusammenhängen. Sie wirken auch als endogene $\cdot\text{NO}$ -Quelle und können den cGMP-abhängigen Weg zur Vasodilatation glatter Gefäßmuskulatur vermitteln^[13,11,10].

Der reversible Charakter der *Michael*-Addition von vorwiegend thiolhaltigen Proteinen mit nucleophilem Charakter kann ein Hinweis darauf sein, dass die Substanzklasse der ungesättigten Nitrofettsäuren in physiologischen Konzentrationen geringe bis keine Zytotoxizität besitzt und ihre Effekte in der Signaltransduktion über bereits im Organismus geregelte Wege vermittelt^[11,14].

Weiterhin berichten *Batthyany et al.*, *Schopfer et al.* und *Lima et al.* über den Abbaumechanismus ungesättigter Nitrofettsäuren **11**. Demnach zerfallen diese im wässrigen Milieu nach der Reduktion zur gesättigten Nitrofettsäure **12** unter Abgabe des Stickstoffmonoxid-Radikals im Sinne einer *Nef*-Reaktion zum Keton **13** (Schema 1.1.3). Allerdings wird die *Nef*-Reaktion unter hydrophoben Bedingungen, etwa beim Vorliegen in Plasmalipoproteinen, Membranen und Proteinen gehemmt^[13,15,16].



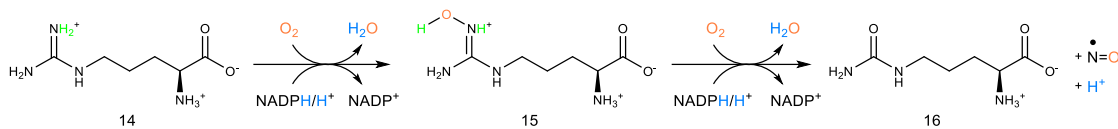
Schema 1.1.3: Freisetzung von $\cdot\text{NO}$ aus Nitrofettsäuren.

Dietz und *Nubbemeyer* reichten 2012 ein Patent ein, in dem die Eigenschaften der Nitrofettsäuren und ihrer Phospholipide als Teil einer biopassivierenden Beschichtung von unter anderem chirurgischem Nahtmaterial und Implantaten genutzt werden sollen^[17].

1.2 Eigenschaften, Biosynthese und Verstoffwechslung des •NO-Radikals

Stickstoffmonoxid (•NO) ist ein bioaktives, kurzlebiges Gas mit ungepaartem Elektron, welches in pikomolaren Mengen in hochdifferenzierten Organismen wie Wirbeltieren aus *L*-Arginin (**14**) gebildet wird^[18] und in der Lage ist, ungesättigte Fettsäuren zu nitrieren. Es fungiert außerdem als universeller Botenstoff und ist in nahezu allen Zellen vorhanden. Die Transduktion •NO-basierter Signale involviert Redoxreaktionen, welche zu Modifizierungen an kovalenten Target-Proteinen, bevorzugt durch Reaktionen mit der Thiol-Gruppen des Cysteins oder Metallion-Zentren zur Bildung von *S*-Nitrosylen oder Metallion-Nitrosylen, führt^[19].

Schema 1.2.1 zeigt seine Biosynthese im Enzym •NO-Synthase durch Oxidation der Aminosäure *L*-Arginin (**14**) zum *N*-Hydroxy-*L*-Arginin (**15**) und weiter zum *L*-Citrullin (**16**) unter Freisetzung des •NO-Radikals.



Schema 1.2.1: Umsetzung von *L*-Arginin (**14**) zu *L*-Citrullin (**16**) unter Freisetzung von radikalischem •NO^[20,10]. Dieser Prozess wird durch das Enzym •NO-Synthase gesteuert.

Die hohe chemische Reaktivität, bedingt durch das ungepaarte Elektron, bewirkt eine kleine Halbwertszeit von nur wenigen Sekunden und eine lokal begrenzte Wirkung. Da das Radikal eine kleine räumliche Ausdehnung hat, kann es nahezu ungehindert durch Membranen diffundieren^[20,10]. Der Gesamtprozess ist deutlich komplexer als in diesem Schema dargestellt, die vereinfachte Darstellung illustriert jedoch die Bildung des •NO-Radikals^[21]. Neben dem Co-Faktor NADPH/H⁺ und zusammen mit Sauerstoff katalysieren unterschiedliche •NO-Synthasen seine Freisetzung.

Dem Radikal •NO kommt als Mediator aus dem Endothel eine entscheidende Rolle bei der Regulation der Gefäßweite zu. Früher als *endothelial derived relaxing factor* (EDRF) bezeichnet, kann die •NO-Bildung in •NO-Synthasen auf mehrere Weisen ausgelöst werden (Abbildung 1.2.2).

Die in Endothelzellen vorhanden endotheliale •eNO-Synthase wird durch die Erhöhung der Calciumionen-Konzentration und folgende Bindung des Calcium(II)/Calmodulin-Komplexes aktiviert. Zu einer Zunahme der Calciumionen-Konzentration kann es unter anderem durch Scherkräfte kommen, die der Blutfluss auf die Gefäßwand ausübt, oder durch Sauerstoffmangel^[22]. Zur Aktivierung der •NO-Synthase werden außerdem Tetrahydrobiopterin, Flavinnucleotide, Calmodulin und eine *Häm*-tragende prosthetische Gruppe benötigt^[23]. Eine Re-Synthese des *L*-Arginins (**14**) aus dem Abbauprodukt *L*-Citrullin (**16**) ist möglich, da beide Teil des Harnstoffzyklus sind^[20,21,19].

Ist •NO erst einmal im Endothel aus *L*-Arginin (**14**) gebildet, diffundiert es in benachbarte glatte Gefäßmuskulzellen, in denen es an Guanylat-Cyclase (cGC) bindet und dessen *Häm*-haltige Domäne aktiviert (Abbildung 1.2.2)^[10]. In Folge dessen wird cGMP und die Proteinkinase G gebildet und die Ca²⁺-ATPase stimuliert, wodurch die Calciumionenkonzentration gesenkt wird und Vasodilatation einsetzt.

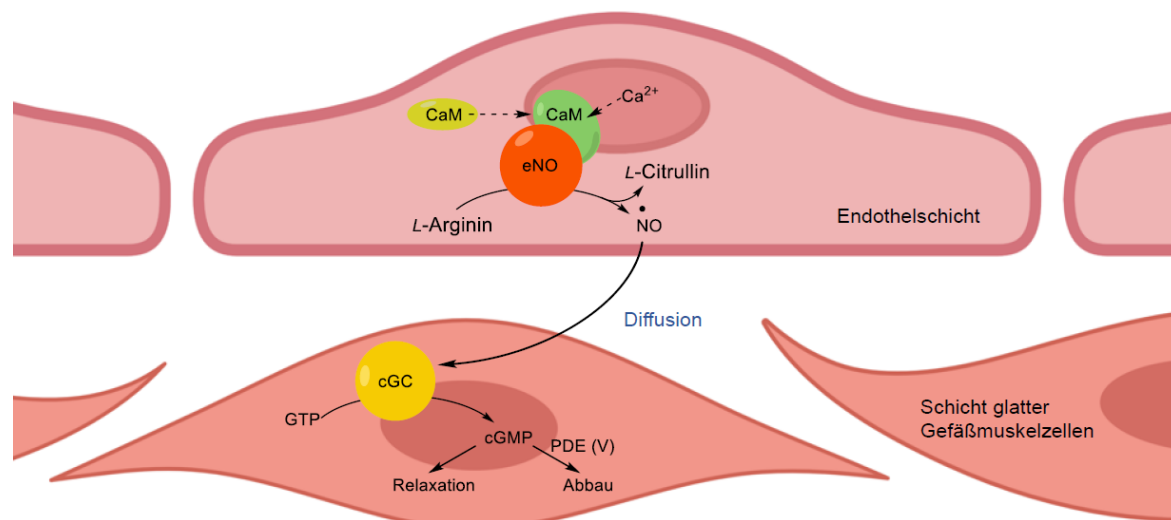


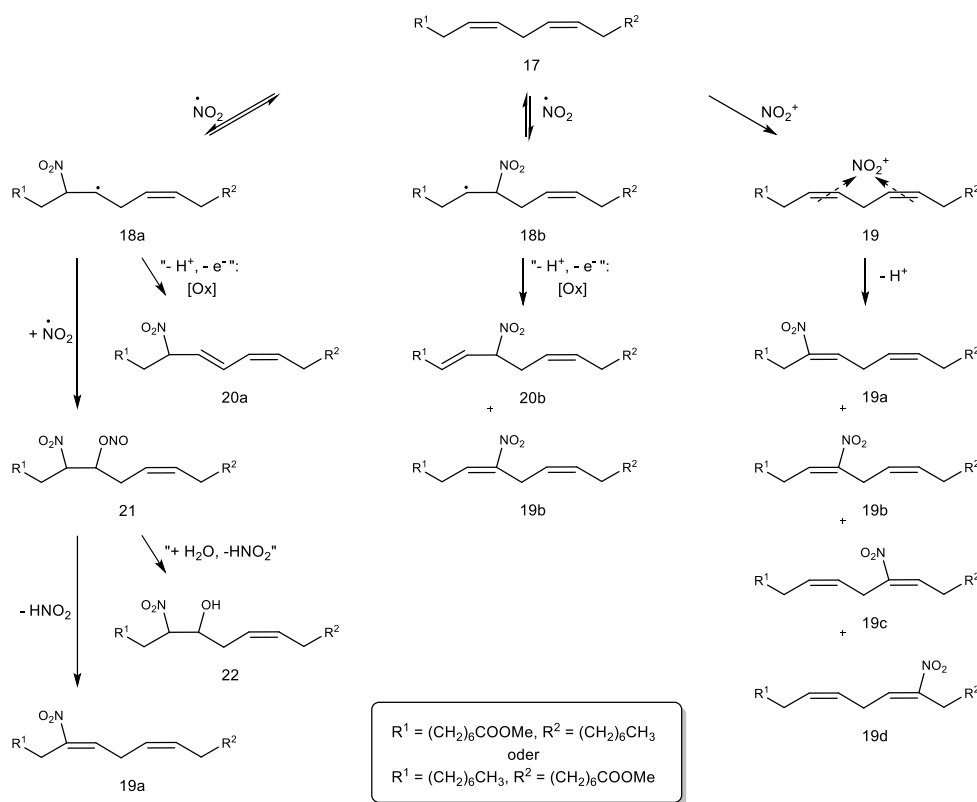
Abbildung 1.2.2: Vereinfachte schematische Darstellung der •NO-Biosynthese und der folgenden Signaltransduktionskaskade bis zur Vasodilatation und dem Abbau. CaM: Calmodulin, eNOS: eine NO-Synthase, cGC: Guanylat-Cyclase, cGMP: cyclisches Guanidin-Monophosphat, PDE (V): Phosphodiesterase V. Diese Abbildung wurde unter Hinzuziehen der Software *BioRender*® erstellt.

Darüber hinaus verringert die Proteinkinase G die Muskelkontraktion durch Aktivierung von Kaliumionenkanälen und der Hemmung des Calciumioneneinstroms. Zusätzlich hemmt sie die Ausschüttung von Noradrenalin, welches vasokonstriktorisch wirkt^[22]. Neben der Auslösung von Vasodilatation kann •NO in das Gefäßlumen diffundieren und dort durch Aktivierung der Guanylat-Cyclase und folgender Ausschüttung an *cGMP* die Aggregation von Thrombocyten hemmen^[23]. Abbildung 1.2.2 zeigt stark vereinfacht die Reaktionskaskade von der Aktivierung der •NO-Synthase, durch den Ca^{2+} /Calmodulin-Komplex, Diffusion des •NO und die anschließende Aktivierung der Guanylat-Cyclase zur Bildung von *cGMP* aus *GTP*. Der wohl bekanntester Wirkungsraum von •NO sind die Genitalien von Vertebraten, in dessen erektilen Gewebe •NO auf den in Schema 1.2.1 und Abbildung 1.2.2 beschriebenen Weg freigesetzt wird. In den Genitalien wird diese Kaskade unter anderem durch Erregung in Gang gesetzt und führt in Folge des beschriebenen Mechanismus zur Gefäßerweiterung, die durch Einströmen von Blut in die vorhandenen Schwellkörper das Gewebe anschwellen lassen^[24]. Der gefäßerweiternde Effekt der Einwirkung von •NO lässt sich jedoch nicht nur am Penis beobachten, sondern besteht auch in weniger offensichtlichen Körperbereichen, wie dem Herzen^[25]. Die vasodilatierende Wirkung des •NO-Radikals wird zu Behandlung krankhafter coronarer Gefäßverengungen (*Angina Pectoris*) eingesetzt. Zur einfacheren Handhabung wird den Patient*innen jedoch Nitroglycerin verabreicht, welches im Körper •NO freisetzen kann. Die verengten Herzkranzgefäße werden durch die Entspannung der Gefäßmuskulatur besser durchgängig, womit Gefäßverschlüssen vorgebeugt wird^[20].

•NO wird durch Oxidation zu Nitrit- oder Nitrat-Ionen über die Nieren verstoffwechselt und mit dem Urin ausgeschieden^[21,26].

1.3 *In-Vivo*-Erzeugung nitrierter ungesättigter Fettsäuren

Die Bildung der nitrierten Fettsäuren ist ein nicht-enzymatischer Prozess, der eine reaktive Stickstoffspezies erfordert, welche lokal abreagiert^[27]. Der *in vitro*-Mechanismus ihrer Bildung ist noch weitgehend unbekannt, die Existenz von $\cdot\text{NO}$ - und $\cdot\text{NO}_2$ -Radikalen, NO_2^+ -Kationen sowie des Peroxynitrit-Anions ist allerdings belegt^[26,28]. Bisherige Überlegungen schließen bei sauerstoffarmen Bedingungen den radikalischen Angriff des $\cdot\text{NO}_2$ -Radikals unter homolytischer Spaltung einer olefinischen Doppelbindung, den elektrophilen Angriff des Nitroniumions (NO_2^+) und den nucleophilen Angriff des Peroxynitrit-Ions (ONOO^\cdot) mit ein. Jeder dieser Reaktionswege eröffnet einen weiten Pool möglicher Produkte. Der Angriff des $\cdot\text{NO}_2$ -Radikals und des NO_2^+ -Kations ist in Schema 1.3.1 gezeigt.



Schema 1.3.1: Überlegungen zum möglichen Stoffwechselmechanismus zur Bildung ungesättigter Nitrofettsäuren. Der linke und mittlere Ast dieser Abbildung folgen einem radikalischen Mechanismus, der rechte einem elektrophilen Mechanismus^[26].

Das Radikal addiert unter homolytischer Spaltung einer π -Bindung (linker und mittlerer Ast) wahlweise an die vordere oder die hintere Position einer der vorhandenen Doppelbindung der mehrfach ungesättigten Fettsäure **17** und erzeugt die β -Nitroalkylradikale **18a** und **18b**. Beide Radikale geben in Summe ein H-Radikal ab ($\text{H}^\cdot + \text{e}^-$) und ergeben die Nitroallylverbindungen **20a** und **20b**, sowie direkt das Nitroolefin **19b**. Das β -Nitroalkylradikal **18a** kann alternativ auch unter Addition eines weiteren $\cdot\text{NO}_2$ -Radikal zum β -Nitrosalpetrigsäureester **21** weiterreagieren, welcher entweder nach Eliminierung von Salpetriger Säure das Nitroolefin **19a** oder nach Hydrolyse der Ester-Funktion die β -Hydroxynitroverbindung **22** liefert. Ein weiterer Weg zur *in-vivo*-Erzeugung nitrierter Fettsäuren besteht in der elektrophilen Substitution mit dem

Nitronium-Kation (NO_2^+ , rechter Ast). Die Reaktion mit diesem führt nach Abgabe eines Protons zum Aufbau aller möglichen Regioisomere, also der Nitroalkene **19a-d**. Die in Schema 1.3.1 gezeigten Reaktionswege von NO_x -Spezies mit ungesättigten Fettsäuren finden unter niedriger Sauerstoffkonzentrationen statt, welches unter anderem für Entzündungsherde charakteristisch ist^[11].

Beim Übergang zu sauerstoffreichen Bedingungen (Schema 1.3.2, linker Ast) kann unter Mitwirkung eines $\cdot\text{NO}_2$ -Radikals das allyl-stabilisierte, kohlenstoffzentrierte β -Nitroalkylradikal **18b** entstehen, das unter Wiederabgabe des $\cdot\text{NO}_2$ -Radikals erneut ein Alken **24** ergibt, bei dem jedoch die Konfiguration der zuvor gebrochenen Doppelbindung invertiert wurde. Alternativ kann unter den sauerstoffreichen Bedingungen auch ein doppelt allyl-stabilisiertes Radikal **23** entstehen, welches unter Allylinversion ein Hydroperoxid-Radikal addiert und sich die beiden Doppelbindungen nun im Allylhydroperoxid **25** in Konjugation befinden^[26].

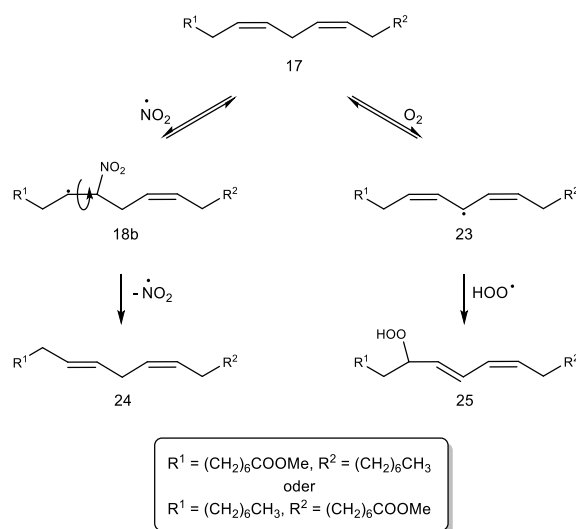


Abbildung 1.3.2: Mechanismus zur Isomerisierung von all-*cis*-Fettsäuren zu mono-*trans*-Analoga und Bildung von Hydroperoxid-Fettsäuren^[26].

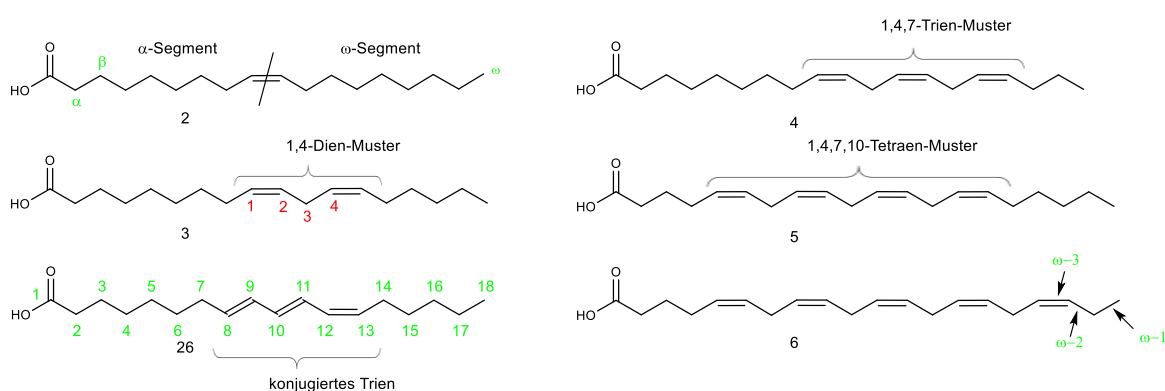
Der rechte Ast veranschaulicht eine $\cdot\text{NO}_2$ -Radikal-bedingte Isomerisierung der angegriffenen (*Z*)-Doppelbindung in der Fettsäure **17** zur (*E*)-Doppelbindung.

1.4 Nomenklatur von Fettsäuren und ihrer Glycerophosphatide

Fettsäuren sind unverzweigte Kohlenwasserstoffe variabler Kettenlänge und variablen Sättigungsgrades. Ihre systematische Benennung richtet sich im *IUPAC*-System nach der Anzahl der Kohlenstoffatome sowie der Anzahl an Doppelbindungen und deren Abstand zur Säurekopfgruppe und den Doppelbindungskonfigurationen. Es besteht keine einheitliche Definition in der Frage, ab welcher Kettenlänge eine Carbonsäure eine Fettsäure ist. Natürlich vorkommende Fettsäuren haben nach Auffassung der *IUPAC* jedoch 4 bis 28 Kohlenstoffatome, üblicherweise mit gerader Kohlenstoff-Anzahl, allerdings wird der Begriff auch allgemein für alle acyclischen Carbonsäuren verwendet^[29].

Viele Fettsäuren tragen neben dem systematischen, meist langen und eher unübersichtlichen *IUPAC*-Namen einen Trivialnamen unter dem sie häufig besser bekannt sind. Schema 1.4.1 zeigt eine Vielfalt ungesättigter Fettsäuren. Bei der Ölsäure (**2**) wird an dieser Stelle erstmals die Aufteilung der Fettsäuren in α - und ein ω -Segment vorgenommen, die durch die Doppelbindung voneinander getrennt werden. Diese Bezeichnung wird im weiteren Verlauf der Arbeit genutzt, um an der Position des Nitroolefinsegments den vorderen und den hinteren Teil der Fettsäuren zu trennen.

Linolsäure (**3**) ((9*Z*,12*Z*)-Octadeca-9,12-diensäure) hat 18 Kohlenstoff-Atome. Sie besitzt zwei Doppelbindungen, die erste verbindet die C-Atome 9 und 10, die zweite die C-Atome 12 und 13. Die Doppelbindungen sind damit gerade dekonjugiert in einem 1,4-Dien-Abstand.



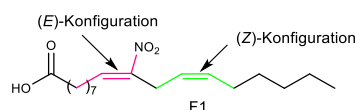
Schema 1.4.1: Darstellung typischer Doppelbindungsmuster in einfach und mehrfach ungesättigten, natürlichen Fettsäuren.

Beide Doppelbindungen besitzen (*Z*)-Konfiguration. Dieses Strukturmotiv setzt sich in weiteren mehrfach ungesättigten Fettsäuren fort. So wird aus dem 1,4-Dien-Muster der Linolsäure (**3**) das 1,4,7-Trien-Muster in der Linolensäure (**4**), ein 1,4,7,10-Tetraen-Muster in der Arachidonsäure (**5**) und ein 1,4,7,10,13-Pentaen-Muster in der Eicosapentaensäure (**6**). Die Calendulasäure (**26**) besitzt ein konjugiertes Doppelbindungssystem mit einem konjugierten 1,3,5-Muster und zusätzlich im Vergleich zu den vorher besprochenen Säuren auch (*E*)-konfigurierte Doppelbindungen. In keinem dieser Fälle verweisen die Zahlen der Doppelbindungsmuster auf die Positionen der Doppelbindungen in den Fettsäuren, sie geben lediglich ihre relative Lage zueinander an.

Die Vielfalt an gesättigten und ungesättigten Fettsäuren führte zur Einführung mehrerer Kurzschreibweisen, in denen nur noch auf die Anzahl, die Position und die Konfiguration etwaiger Doppelbindungen angegeben wird. In der $C/\Delta^{(x)}$ -Nomenklatur gibt das C die Länge der Kohlenstoffkette wieder, das Δ die Anzahl und Lage der Doppelbindungen. In einer hochgestellten Klammer wird nach dieser Verhältnisangabe auf die Position/en der Doppelbindung/en hingewiesen. Ölsäure kann auf diese Weise mit *cis*-18:1(9) und Linolsäure mit *cis*-18:2(9,12) abgekürzt werden. Die Konfiguration und Lage der Doppelbindungen kann in diesem System auch durch die Kombination des Trivialnamens und dem Zusatz *cis*- oder *trans*- Δ^x angegeben werden. In diesem Fall repräsentiert das x im Exponenten des Δ die Angabe einer oder mehrerer Doppelbindungspositionen. Ölsäure könnte damit als *cis*- Δ^9 -Ölsäure konkretisiert werden^[30,20,10].

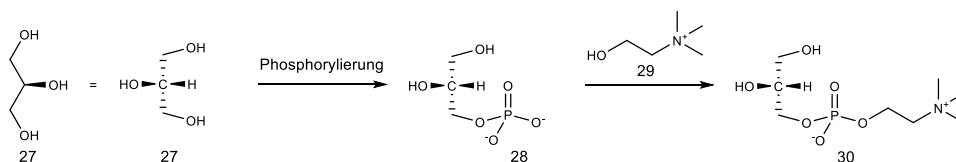
Eine weitere Variante zur Klassifizierung ungesättigter Fettsäuren geht darauf zurück die Lage der ersten Doppelbindung ausgehend vom ω -Ende, also der terminalen Methylgruppe der Fettsäure, zu benennen. In einer ω -1-Fettsäure liegt die erste Doppelbindung zwischen dem letzten und dem vorletzten C-Atom. In einer ω -3-Fettsäure ist sie zwischen dem dritt- und viert-letzten C-Atom lokalisiert. Diese Art der Einteilung ist jedoch vorwiegend in der Werbung und unter Mediziner*innen gebräuchlich, da ω -3-Fettsäuren koronare Herzerkrankungen vorbeugen können^[20].

Die *IUPAC* nutzt zur Konfigurationsbestimmung von Doppelbindungen die Konventionen von *Cahn, Ingold* und *Prelog*^[31]. Entsprechend ihrer *CIP*-Regeln werden die Substituenten an den unterschiedlichen Seiten einer Doppelbindung zunächst nach Ordnungszahl und dann nach Kettenlänge und -Verzweigung priorisiert. In der natürlichen Linol- und Linolensäure haben jeweils die Alkylketten die höhere Priorität im Vergleich zu den gebundenen Wasserstoffatomen. Schema 1.4.2 zeigt am Beispiel von 10-Nitrolinolsäure (**F1**), dass die Alkylketten an der grün markierten Doppelbindung auf einer Seite stehen, es resultiert eine (*Z*)-Konfiguration. In der rot markierten Seite ersetzt die Nitrogruppe einen Wasserstoff und bekommt die höhere Priorität. Die beiden Alkyl-Ketten bleiben auf einer Seite der Doppelbindung stehen, die höhere Priorität der Nitrogruppe bedingt jedoch eine absolute (*E*)-Konfiguration.



Schema 1.4.2: Konfigurationsumkehr durch Einführung eines Substituenten höherer Priorität.

Fettsäuren liegen endogen überwiegend in veresterter Form in Lipiden vor, welche sich nach der Art ihres Grundgerüsts und der Art der Fettsäure unterscheiden. In dieser Arbeit werden ausschließlich glycerophosphatidische Lipide betrachtet. In diesen sind zwei Fettsäuren mit vicinalen OH-Gruppen des Glycerins verestert. Die übrige OH-Gruppe trägt einen Phosphorsäurerest, der seinerseits eine weitere Estergruppe mit polarer Gruppe trägt (Schema 1.4.3).

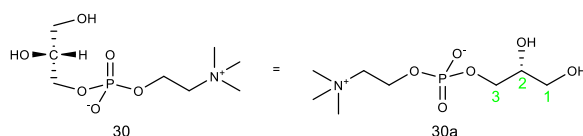


Schema 1.4.3: Bildung eines chiralen *sn*-Glycerophosphatidylcholins **30**.

Während Glycerin ein symmetrisches Molekül ist, so wird dessen 2-Position zum Chiralitätszentrum, sobald die 1- und 3-Position ungleich substituiert sind. Für solche Glycerophosphatide ist es daher notwendig ein prochirales Glycerin (**27**) so zu definieren, dass die stereochemische Nummerierung (= *sn*) in einer Weise orientiert ist, dass bei Veresterung der 3-Position mit einem Phosphorsäurederivat die 2-Position eines virtuellen Glycerins (*R*)-konfiguriert ist^[32].

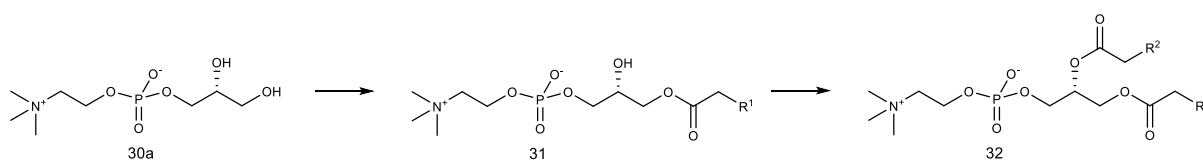
Dies entspricht zwar nicht der Logik der *IUPAC*, nach welcher Phosphor eine höhere Priorität zugeordnet wurde als Wasserstoff, aber es folgt der Einstellung der 2-Position im natürlichen Glycerin-3-phosphat **28** nach der Phosphorylierung des Glycerins in Glycerinkinase.

Schema 1.4.3 illustriert den Übergang des symmetrischen Glycerins (**27**) zum asymmetrischen *sn*-Glycerin-3-phosphat (**28**), vermittelt durch ATP und katalysiert durch Glycerinkinase. Nach der Phosphorylierung erfolgt die Veresterung der Phosphatgruppe mit Cholin (**29**) zu 1,2-Di-lyso-*sn*-Glycero-3-phosphatylcholin (**30**)^[10]. Neben Cholin (**29**) stehen weitere Alkohole zur Veresterung der Phosphatgruppe in Glycerin-3-phosphat (**28**) zur Verfügung. Ihre Gemeinsamkeit ist, dass alle weitere polare Gruppen tragen. Auf diese alternativen Alkohole wird hier jedoch nicht weiter eingegangen. Für alle weiteren Darstellungen von Lipiden in dieser Arbeit wird von der typischen *Fischer*-Projektion abgewichen und eine andere, gestreckte Form gewählt (**30a**, Schema 1.4.4).



Schema 1.4.4: Präsentation der Glycerophosphatide.

Die hydrophile Kopfgruppe zeigt nun zur linken Betrachterseite, während nach der Veresterung der verbleibenden primären und sekundären OH-Gruppen die lipophilen Fettsäurereste nach rechts orientiert sein werden (Schema 1.4.5). Die Positionen 1 und 2 (grüne Nummerierung, Schema 1.4.4) des 1,2-Di-lyso-*sn*-Glycero-3-phosphatylcholin (**30a**) werden entsprechend Schema 1.4.5 mit Fettsäuren zum Diacylglycerin-3-phosphatiden verestert. Dabei reagiert die primäre OH-Gruppe entsprechend ihrer höheren Reaktivität schneller als die sekundäre OH-Gruppe. Es entsteht zunächst die Monoacyl- oder auch Mono-lysoverbindung **31**, und mit der zweiten Veresterung das fertige Lipid, die Diacylverbindung **32**.



Schema 1.4.5: Schrittweise Veresterung von 1,2-Di-lyso-*sn*-Glycero-3-phosphatylcholin (**30a**) zu 1,2-Diacyl-*sn*-Glycero-3-phosphatylcholin (**32**).

Der Rest R¹ repräsentieren im weiteren Verlauf dieser Arbeit die verbleibenden unverzweigten Ketten-segmente zur Vervollständigung des Palmitoylrests (R¹), während für R² jeweils die Reste zur Vervollständigung der besprochenen Nitrofettsäuren gemeint sind.

Der polare Phosphorsäureester auf Position 3 wirkt als hydrophile Kopfgruppe, während die gebundenen Fettsäuren auf Position 1 und 2 den lipophilen Anker darstellen. Unnitrierte Lipide dieser Bauart stellen einen wesentlichen Anteil der Membranlipiden dar^[10].

Alice: „Die Zeit ist in Träumen sonderbar.“

Hutmacher: „Ja das ist sie. Aber jetzt bist du zurück und wir müssen voranschreiten zum Blumertag.“

Alice im Wunderland – Film von Tim Burton, 2010

2. Spezielles

2.1 Versuche zur direkten Nitrierung von Fettsäuren

2.1.1 Aus dem 19. Jahrhundert

Bereits 1879 berichteten *von Richter* und *Lewkowitsch* von Syntheseversuchen zu kurzkettigen Nitrofettsäuren^[33]. Sie beschrieben die Einwirkung von Salpetersäure auf kurzkettige Fettsäuren als „nächstliegenden Weg“, der durch *Dessaigne* und *Wirz* begangen wurde. *Dessaigne* war überzeugt davon durch anhaltendes Erhitzen von Valeriansäure mit Salpetersäure Nitrovaleriansäure und Nitroangelicasäure, ungesättigte Nitrofettsäuren, erhalten zu haben^[A]. In weiteren Untersuchungen wurde jedoch festgestellt, dass die Prämisse der Nitrierung nicht erfüllt wurde, sondern die Fettsäuren durch Einwirkung von Salpetersäure zu kürzeren zweiprotonigen Säuren wie Korksäure, Bernsteinsäure oder Oxalsäure oxidiert wurden. Als weitere Syntheseidee wurde die Behandlung halogener Fettsäuren mit Silbernitrit beschrieben. Die Nutzung chlorierter Fettsäuren und ihrer Ester ergab jedoch nicht das gewünschte Produkt, sondern unter anderem Alkohole. Allerdings konnte auch Nitromethan gefunden werden. Mittels Elementaranalyse konnte festgestellt werden, dass der Versuch unter Einwirkung von Silbernitrit aus Iodessigsäureethylester die korrespondierende Nitroverbindung zu erhalten zumindest dahingehend bestätigt wurde, als die untersuchte Fraktion des Destillats die passende Zusammensetzung aufwies^[33].

Die damals zur Verfügung stehenden und verwendeten Analysemethoden erlaubten jedoch keine belastbaren Aussagen darüber, ob tatsächlich eine Nitroverbindung entstanden ist, oder der Salpetersäureester - das Fehlen von NMR-, IR- und Massenspektren, die erst im 20. Jahrhundert entwickelt wurden, ermöglichte keine genauere Strukturaufklärung.

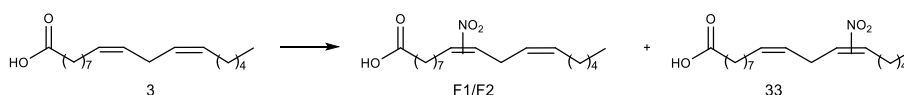
Neben der Arbeit von *Lewkowitsch* wurde 1891 die Umwandlung iodierter gesättigter Fettsäuren mit Kaliumnitrit zu Nitrofettsäuren im „Lehrbuch der organischen Chemie für Mediziner“ von *Weyl* beschrieben^[34]. Nachdem auch zum Erstellungszeitpunkt dieser Quelle jedwede moderne analytische Methode fehlte, wurde die Reinheit der Substanzen mittels Destillation und Kristallisation festgestellt und ihrer Charakterisierung erfolgte anhand ihrer physikalischen Eigenschaften und ihrer Elementaranalysen. Die

^A An dieser Stelle wurde auf die Angabe eines Reaktionsschemas verzichtet, da aus der Literaturstelle heraus nicht definiert war, an welchen Positionen die Nitrierung hätte stattgefunden haben sollen.

Richtigkeit der Interpretation dieser Daten wird in den Artikeln dieser Wissenschaftsepoche intensiv diskutiert.

2.1.2 Direkte Nitrierungen aus dem 21. Jahrhundert

2013 veröffentlichten *Maity et al.*^[35] Untersuchungen zu einem ähnlichen Ansatz zur Herstellung von Nitroolefinstrukturen. Sie testeten Nitrierungen an einer großen Bandbreite olefinischer und styrylischer Doppelbindungen mit Silbernitrit und TEMPO, wahlweise auch mit Eisennitrit, Nickelnitrit, Cobaltnitrit und anderen Agenzien, stets unter Einsatz eines Überschusses an Nitrierungsmittel und katalytischen Mengen TEMPO mit zum Teil quantitativen Ausbeuten. Nachteil der Anwendung dieser Methode zur Herstellung nitrierter, mehrfach ungesättigter Fettsäuren (**F1/F2**, **33**) ist, dass ohne äußere Steuerung alle denkbaren Regioisomere entstehen, die aufwändig voneinander getrennt werden müssen (Schema 2.1.1).



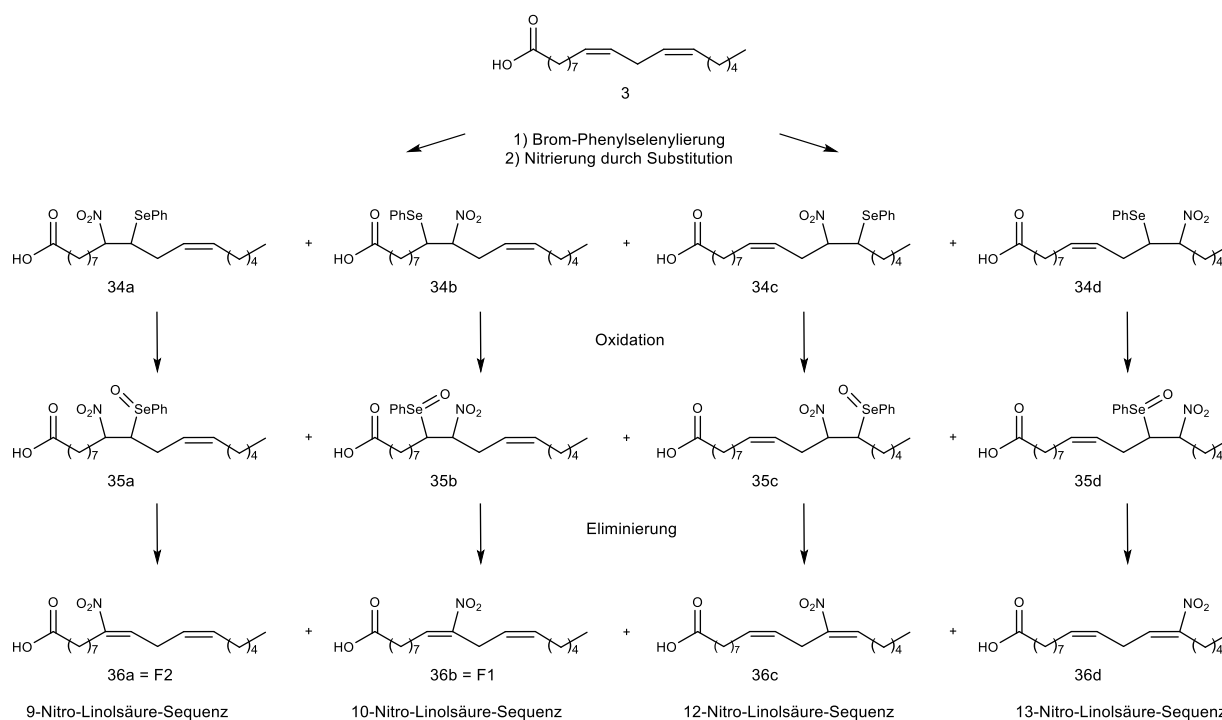
Schema 2.1.1: Direkte Nitrierung mehrfach ungesättigter Fettsäuren.

Die inhärente Schwierigkeit besteht darin, dass die Produkte **F1/F2/33** vermutlich alle sehr ähnliche Schmelz- und Siedepunkte besitzen und sich nicht stark genug in ihrer Polarität unterscheiden, sodass Destillation und Chromatographie keine geeigneten Trennverfahren sind. *Manini et al.*^[36] verweisen bereits auf eben dieses Problem.

Die bekannten Synthesen von 9-, 10-, 12- oder 13-Nitrolinolsäure beruhten bislang auf der elektrophilen Substitution eines olefinischen Protons gegen das Nitroniumion aus sauren Nitraten (Schema 2.1.1)^[37,38]. Dazu wurden die betreffenden mehrfach ungesättigten Fettsäuren in einem 1:1-Gemisch aus Hexan und ein prozentiger wässriger Schwefelsäure gelöst und eine entsprechende Menge an 2 molarer Natriumnitrit-Lösung hinzugegeben. Nach Ende der Reaktion konnten die Nitrofettsäuren aus der Hexan-Phase heraus massenspektrometrisch nachgewiesen werden^[38].

Modifikationen dieser Herangehensweisen nutzen eine Nitroselenylierung (Schema 2.1.2)^[36,39]. Dabei wird im Sinne einer elektrophilen Addition Phenylselenenylbromid addiert und anschließend Bromid durch nucleophile Substitution mit Natriumnitrit (**34a-d**) getauscht. Es folgt eine oxidative Aktivierung des Selenylrests (**35a-d**) und die Eliminierung von Seleninsäure zu den Nitrofettsäuren **36a-d**. Auf diese Weise konnten alle vier Regioisomere mit statistischer Verteilung und Gesamtausbeuten zwischen 10-20 Prozent hergestellt werden, allerdings bleibt ihre Trennung eine Herausforderung. Die regioisomeren Fettsäuren sollten mittels HPLC voneinander getrennt werden, was jedoch nicht gelang. Deshalb konnten keine Aussagen über den Erhalt der *cis*-Ständigkeit der Alkyl- und Alkenylreste getroffen werden.

Beide direkten Nitrierungsversuche mit den zugehörigen mehrfach ungesättigten Nitrofettsäuren zeigten, dass diese Herangehensweise nicht dazu führt die unterschiedlichen Regioisomere getrennt voneinander untersuchen zu können.

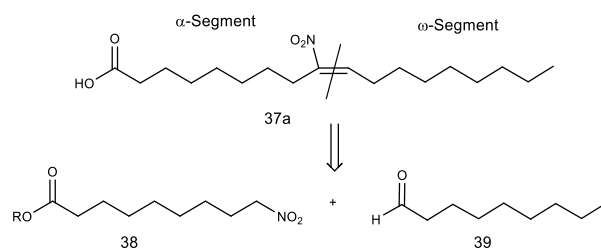


Schema 2.1.2: Übersicht über die möglichen Regioisomere bei der Nitro-Selenylierung von Linolsäure. Ungeachtet bleiben hierbei die jeweils entstehenden Enantiomerenpaare in den Nitro-Phenylseleniden **34** und den Nitro-Phenylselenoxiden **35**.

Aus diesem Grund wurde bereits in den Nuller-Jahren des 21. Jahrhunderts begonnen eine modulare Sequenz zur gezielten Herstellung jeweils einer einzigen Nitrofettsäure zu erforschen.

2.2 Der modulare regio- und stereoselektive Aufbau nitrierter Fettsäuren

Die Idee der bislang verwendeten Modifikation eines bestehenden Fettsäuregrundgerüsts wurde verworfen und durch die Herangehensweise ersetzt, dieses Grundgerüst neu aus einem α - und einem ω -Segment aufzubauen^[40-42]. Die α - und ω -Segmente sollten zum einen die Nitrogruppe und zum anderen auch weitere kupplungsfähige funktionelle Gruppen enthalten, welche den Aufbau des Nitroolefin-Strukturmotivs sowie den Zusammenbau auf die gewünschte Gerüstringe zuließen. Für den Zusammenbau wurden die Nitro-Variante der *Aldol*-Reaktion, die *Henry*-Reaktion^[43], getestet. Die erste Zielsubstanz für diese Herangehensweise war 9-Nitroölsäure (**37**), welche aus aus einem α - und einem ω -Segment-Baustein aufgebaut wurde. Entsprechend der Lage der Doppelbindung in 9-Nitroölsäure (**37a**) sollten α - und ω -Segment jeweils neun C-Atome zur Fettsäurekette beitragen (Schema 2.2.1).

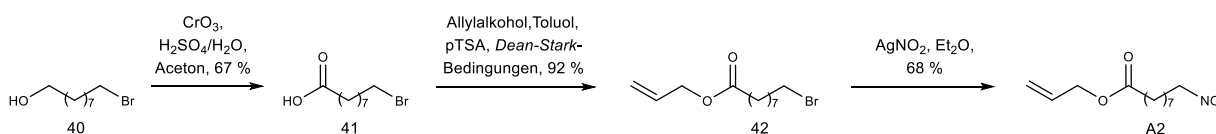


Schema 2.2.1: Grundidee zum modularen Aufbau von 9-Nitroölsäure.

Die Arbeitsgruppen um *Woodcock*^[40] und *Gorzynski*^[41] publizierten 2006 erste erfolgreiche Synthesen von 9- und 10-Nitroölsäure (**37a/b**), welche mittels *Henry*-Reaktion^[43] in mehreren Stufen erhalten werden konnten.

2.2.1 Synthesen von 9- und 10-Nitroölsäure nach *Woodcock* und *Gorzynski*

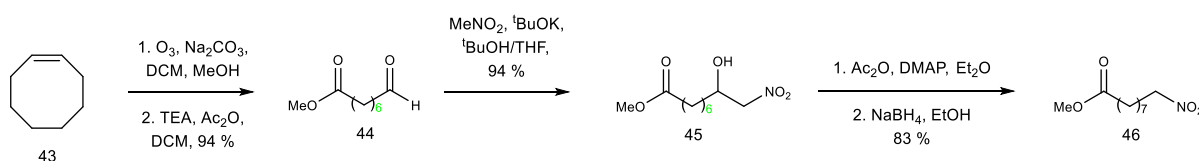
Woodcock^[40] setzte für die *Henry*-Reaktion zu 9-Nitroölsäure (**37a**) als α -Segment-Baustein 9-Nitrononansäureallylester (**A2**) ein. Dieser konnte ausgehend von 9-Bromnonan-1-ol (**40**) in einer dreistufigen Synthese durch *Jones*-Oxidation^[44] zu 9-Bromnonansäure (**41**), Veresterung zu 9-Bromnonansäureallylester (**42**) und *Victor-Meyer*^[45]-Reaktion zu 9-Nitrononansäure (**A2**) erhalten werden (Schema 2.2.2).



Schema 2.2.2: Synthese des α -Segment-Bausteins **A2** nach *Woodcock*.

Ein Nachteil dieses Weges liegt in der Notwendigkeit für die *Victor-Meyer*-Reaktion mindestens stöchiometrische Mengen an Silbernitrit einsetzen zu müssen. Bei diesem Reaktionstyp werden jedoch üblicherweise keine hohen Ausbeuten erhalten^[46,47].

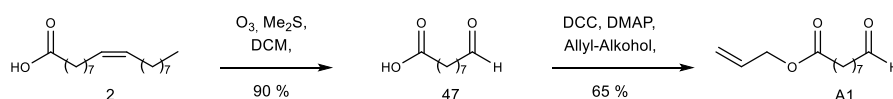
Gorzynski et al.^[41] stellten ihren α -Segment-Baustein ausgehend von Cycloocten (**43**) her. Durch Ozonolyse^[48] wurde zunächst 8-Oxooctansäuremethylester (**44**) erhalten, welcher in einer ersten C-1-Kettenverlängerung nach *Henry* mit Nitromethan 9-Nitro-8-hydroxynonansäuremethylester (**45**) bildete. Von diesem wurde in einer zweistufigen Eintopfsynthese zunächst die sekundäre OH-Gruppe mit Acetanhydrid aktiviert und anschließend durch Natriumborhydrid zu 9-Nitrononansäuremethylester (**46**) reduziert (Schema 2.2.3).



Schema 2.2.3: Synthese des α -Segment-Bausteins **46** nach *Gorzynski*.

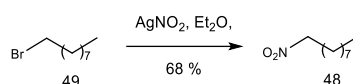
Als ω -Segment-Baustein haben sowohl *Woodcock* als auch *Gorzynski* kommerziell erhältliches Nonanal (**39**) verwendet.

Parallel zur Herstellung von 9-Nitroölsäure (**37a**) wurden auch die Vorstufen zur Synthese von 10-Nitroölsäure (**37b**) hergestellt, in denen an Stelle der Nitrogruppe Aldehyd-Funktionen stehen. Dem entsprechend stellte *Woodcock* 9-Oxononansäureallylester (**A1**) ausgehend von Ölsäure (**2**) durch Ozonolyse zu 9-Oxononansäure (**47**) und deren *Steglich*-Veresterung^[49] zu **A1** her (Schema 2.2.4).



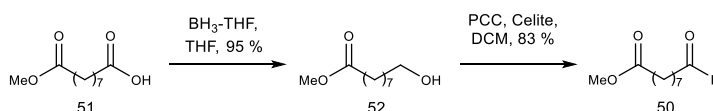
Schema 2.2.4: Synthese des α -Segment-Bausteins **A1** nach *Woodcock*.

Als Nitrokomponente wurde 1-Nitrononan (**48**) erneut durch *Victor-Meyer*-Reaktion^[47] aus 1-Bromnonan (**49**) gewonnen (Schema 2.2.5).



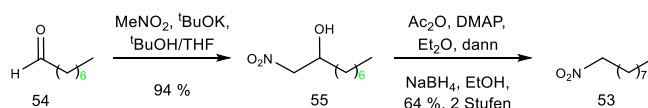
Schema 2.2.5: Synthese des ω -Segment-Bausteins **48** nach *Woodcock*.

Gorzynski stellte für die Synthese der 10-Nitroölsäure (**37b**) den α -Segment-Baustein 9-Oxononansäuremethylester (**50**) ausgehend von Azelainsäuremonomethylester (**51**) durch Reduktion zu 9-Hydroxyononansäuremethylester (**52**) und dessen Re-Oxidation mittels *Corey-Suggs*-Reaktion^[50] zum Aldehyd (**50**) her (Schema 2.2.6).



Schema 2.2.6: Synthese des α -Segment-Bausteins **50** nach *Gorzynski*.

Die benötigte Nitroverbindung **53** erzeugten *Gorzynski* et al. aus Octanal (**54**) durch eine *Henry*-Reaktion gefolgt zum sekundären Alkohol **55** und dessen Acetylierung mit Acetanhydrid, gefolgt von einer Eliminierung und Reduktion mit Natriumborhydrid zur Nitroverbindung **53** (Schema 2.2.7).

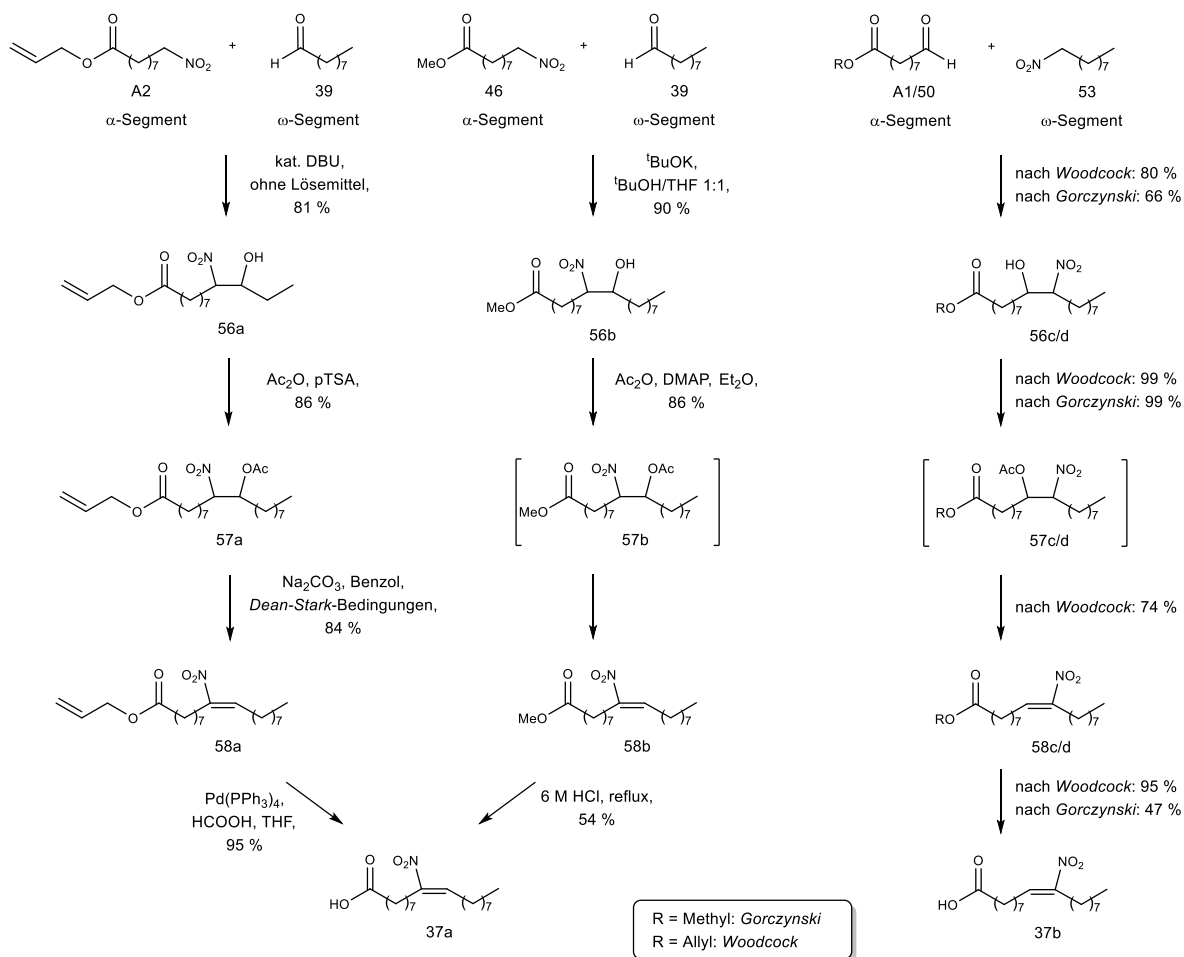


Schema 2.2.7: Synthese des ω -Segment-Bausteins **53** nach *Gorzynski*.

In beiden Arbeitsgruppen folgten die Synthesen von 9- und 10-Nitroölsäure (**37a/b**) vier zentralen Syntheseschritten (Schema 2.2.8): Kupplung der α -Segment-Bausteine **A2**, **46** bzw. **A1/50** mit den ω -Segment-Bausteinen Nonanal (**39**) bzw. 1-Nitrononan (**53**) im Sinne einer *Henry*-Reaktion, gefolgt von der Aktivierung des sekundären Alkohols **56a-d** zum Acetat **57a-d** und dessen Eliminierung zum Aufbau des

Nitro-Olefins **58a-d**. Abschließend wurden die Estergruppen zur freien 9-Nitroölsäure (**37a**) bzw. 10-Nitroölsäure (**37b**) hydrolysiert.

Die in Schema 2.2.8 gezeigten Routen (links/mitte bzw. rechts) verweisen auf die Austauschbarkeit der terminalen funktionellen Gruppen in den α - und ω -Segment-Bausteinen **A2/46/A1/50** und **39/53**, die den modularen Aufbau beider möglichen Regioisomere **37a** und **37b** der Nitroölsäure ermöglichen.



Schema 2.2.8: Schlüsselschritte zu den Synthesen von 9- und 10-Nitroölsäure (**37a/b**) nach *Woodcock* und *Gorczyński* im Vergleich.

Tabelle 2.2.1 und Tabelle 2.2.2 stellen jeweils die Ausbeuten der der 9- und 10-Nitroölsäuren-Synthesen auf den unterschiedlichen Routen von *Gorczyński*^[41] und *Woodcock*^[40] gegenüber. In beiden Tabellen ist nicht berücksichtigt, dass es sich insgesamt um konvergente Synthesen handelt und die Ausbeuten bei der Herstellung des jeweiligen ω -Segment-Bausteins für die *C-9-Henry-Reaktion* nicht mit einfließen. Aus diesem Grund wird in Tabelle 2.2.2 die *Victor-Meyer-Reaktion* von 1-Bromnonan (**49**) zu 1-Nitrononan (**48**) und die Reduktion und Re-Oxidation von Azelainsäuremonomethylester (**51**) zum primären Alkohol **52** und zurück zum Aldehyd **50** nicht berücksichtigt. Es fällt auf, dass die Ausbeuten der Stufen Aktivierung/Eliminierung und Ester-Spaltung, also die letzten beiden Syntheseschritte, bei *Gorczyński* deutlich geringere Ausbeuten haben, als die vergleichbaren Stufen in der *Woodcock'schen* Route, was vermutlich zumindest in der Hydrolyse des Esters mit der Reaktivität des Nitroolefin-Strukturmotivs zusammenhängt.

Tabelle 2.2.1
Ausbeuten der 9-Nitroölsäure-Synthesen im Überblick

9-Nitroölsäure (37a)	Gorczyński (Methyl)	Woodcock (Allyl)
Ester-Hydrolyse	54 %	95 %
Aktivierung+Eliminierung	68 %	70 %
Henry C-9 ^[B]	90 %	81 %
Reduktion/ <i>Kornblum</i>	83 %	86 %
Henry C-1 ^[B] /Veresterung	94 %	92 %
Ozonolyse/Oxidation	94 %	67 %
Gesamtausbeute	24 %	28 %

Tabelle 2.2.2
Ausbeuten der 10-Nitroölsäure-Synthesen im Überblick

10-Nitroölsäure (37b)	Gorczyński (Methyl)	Woodcock (Allyl)
Ester-Hydrolyse	47 %	95 %
Aktivierung+Eliminierung	42 %	73 %
Henry C-9 ^[2]	66 %	80 %
Reduktion/ -	64 %	-
Henry C-1 ^[B] /Veresterung	94 %	65 %
-/Ozonolyse	-	90 %
Gesamtausbeute	8 %	32 %

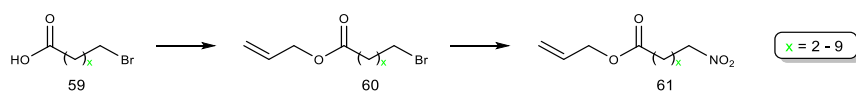
In Bezug auf die Gesamtausbeute scheint dies jedoch bei der Darstellung der 9-Nitroölsäure (**37a**) keinen großen Unterschied zu ergeben, während dieser in der Darstellung der 10-Nitroölsäure (**37b**) schon deutlich ausgeprägter ist.

Die Unterschiede in den Synthesestrategien von *Woodcock* und *Gorczyński* liegen in der Wahl der Estergruppe, sowie in der Art der Einführung der Nitrogruppe: *Woodcock* führte über eine Veresterung eine Allylgruppe ein und verwendete mit der *Victor-Meyer*-Reaktion stets einen substitutiven Weg, in dem eine C-N-Bindung geknüpft wird, um die Nitrogruppe zu erhalten. *Gorczyński* hingegen nutzte eine Ozonolyse um gleichzeitig eine Aldehydgruppe zu erhalten und einen Methylester zu erzeugen. Mit der ersten *Henry*-Reaktion wurde über eine Aldol-Typ-Reaktion eine C-C-Bindung mit einem Reagenz gebildet, welches die Nitrogruppe bereits trägt. Auf dem *Woodcock*'schen Weg erscheint es einfacher die Estergruppe zu variieren. Unter den Bedingungen der Ozonolysen, während derer bei *Gorczyński* auch der Methylester gebildet wird, lassen sich nur Alkohole verwenden, die ihrerseits keine Doppelbindungen tragen. Dies schränkt die Auswahl nutzbarer Alkohole bereits deutlich ein. Als Konsequenz der vorhandenen Estergruppen variieren auch die Hydrolysebedingungen, mit denen in der letzten Stufe die freien Nitroölsäuren erhalten werden. Die Allylester von *Woodcock* lassen sich reduktiv unter milderer Bedingungen bei Raumtemperatur mit Ameisensäure an katalytischen Mengen Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) spalten, während die Methylester von *Gorczyński* sechs molare Salzsäure in der Siedehitze zur Hydrolyse benötigen. Insbesondere die Ausbeuten dieser letzten Stufen verweisen darauf, milde Bedingungen für diese Stufe zu bevorzugen.

^B *Henry*-C1 steht für die *Henry*-Reaktion von 8-Oxooctansäuremethylester (**44**) mit Nitromethan zur Kettenverlängerung um ein C-Atom. *Henry*-C9 repräsentiert dem entsprechend die Reaktion zum Aufbau des C-18-Fettsäuregrundgerüsts von 9-Nitrononansäuremethylester (**46**) mit Nonanal (**39**) bei einer Kettenverlängerung um neun C-Atome.

2.2.2 Manolikakes und Hock

Etwa ein Jahrzehnt nach den besprochenen Publikationen von *Woodcock* und *Gorzynski* befasste sich *Hock*^[51] im Rahmen ihrer Diplomarbeit in der Arbeitsgruppe *Manolikakes* erneut mit den Synthesen von Nitrofettsäuren. Ihr Ziel war die Herstellung einer Substanzbibliothek einfach ungesättigter C-18 oder C-20 Nitrofettsäuren mit variabler Position der Nitroolefin-Struktureinheit, um diese nach erfolgreicher Darstellung auf ihre physiologischen Eigenschaften untersuchen zu können. Sie nutzte ebenfalls die *Henry*-Reaktion zum Aufbau des Fettsäuregerüsts, gefolgt von der bereits bekannten Sequenz aus Aktivierung, Eliminierung und Ester-Spaltung. Ebenfalls orientierte sie sich an *Woodcocks* Allyl-Strategien zur Erzeugung der notwendigen Edukte, welche sich nun in ihren Kettenlängen stark unterschieden. Für die Herstellung ihrer α -Segment-Bausteine **61** setzten sie ω -Brom-Carbonsäuren **59** der Kettenlängen vier bis elf ein, welche unter katalytischer Einwirkung von pTSA mit zehn Äquivalenten Allylalkohol in siedendem Toluol in Ausbeuten zwischen 77 Prozent und 99 Prozent zu den ω -Brom-Carbonsäureallylestern **60** verestert wurden. Zur Substitution des Bromids durch die Nitrogruppe verwendete sie die *Victor-Meyer*-Reaktion^[52] unter Nutzung von zwei Äquivalenten Silbernitrit oder die *Kornblum*-Reaktion^[47], die drei Äquivalente Natriumnitrit benötigt (Schema 2.2.9). Beide Varianten wurden bei 25 °C durchgeführt^[51].



Schema 2.2.9: *Hocks* Herangehensweise zur Erzeugung ihrer ω -Nitro-Carbonsäure-Allylester für die *Henry*-Reaktion.

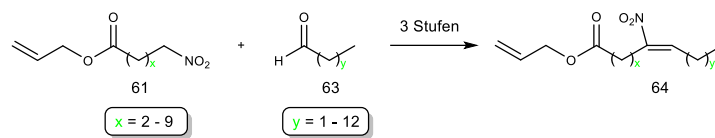
In beiden Fällen konnte sie aus allen ω -Brom-Carbonsäure-Allylestern **60** die korrespondierenden Nitro-Verbindungen **61** in Ausbeuten zwischen 14 Prozent und 69 Prozent (*Victor-Meyer*-Variante) bzw. 50 Prozent bis 58 Prozent Ausbeute (*Kornblum*-Reaktion) erhalten.

Die Aldehyde **63** der erforderlichen Kettenlängen waren entweder kommerziell erhältlich oder wurden mittels *Kornblum*-Oxidation^[47] der korrespondierenden Bromalkane **62** (Kettenlängen C-6 bis C-9) hergestellt (Schema 2.2.10).



Schema 2.2.10: *Kornblum*-Oxidation zur Herstellung der α -Segment-Aldehyde.

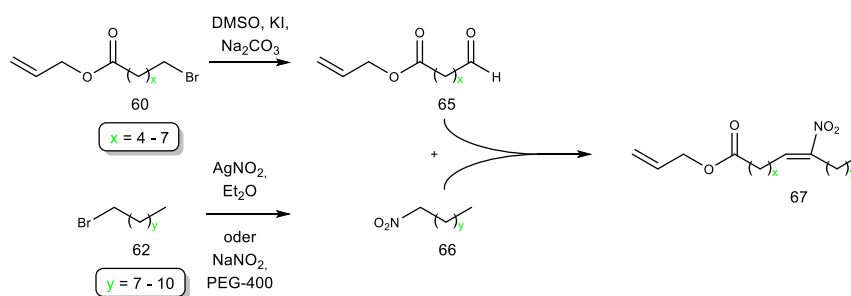
Die Aldehyde **63** wurden dann in äquimolaren Verhältnissen zur Nitro-Komponente **61**, oder mit leichtem Überschuss (1.2 Äquivalente), lösemittelfrei mit katalytischer Beteiligung unterschiedlicher Basen in der *Henry*-Reaktion eingesetzt und zur Aufreinigung ohne vorherige Aufarbeitung chromatographiert (Schema 2.2.11). Alternativ zur Aktivierung und Eliminierung mit Acetanhydrid von *Woodcock* und *Gorzynski* nutzte *Hock* das *Burgess*-Reagenz um diese Sequenz einzuleiten und die Nitrofettsäureallylester **64** zu erhalten.



Schema 2.2.11: Modulare Herangehensweise zum Aufbau einfach ungesättigter Nitrofettsäureester mit variabler Kettenlänge und Position der Nitroolefin-Struktureinheit.

Die Nutzung der typischen *Woodcock*- oder *Gorzynski*-Konditionen^[40,41] ergab auch hier hohe Überschüsse an (*E*)-Produkt. Der Übergang zum alternativen *Burgess*-Reagenz^[53] erhöhte die Ausbeute des nicht bevorzugten (*Z*)-Produkts.

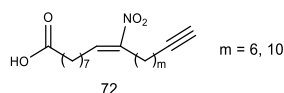
Bei den bisher beschriebenen Synthesen von *Hock* wurden die Bausteine für die *Henry*-Reaktion so gewählt, dass die Nitrogruppe am α -Segment-Baustein gebunden war und der ω -Segment-Baustein die Aldehyd-Komponente stellte. Auf diese Weise wurden Nitrofettsäuren **64** erzeugt, in denen die Nitrogruppe zum Säurekopf hin orientiert war. Wie schon bei *Woodcock* und *Gorzynski* sollte der Positionstausch in den Segment-Bausteinen dazu führen Nitrofettsäuren zu erhalten, deren Nitrogruppe zum ω -Ende hinzeigt. Dazu wurden die ω -Brom-Carbonsäure-Allylester **60** in die Aldehyde **65** überführt und die eingesetzten Bromalkane **62** zu den Nitro-Verbindungen **66** umgesetzt (Schema 2.2.12).



Schema 2.2.12: Nitrofettsäure-Allylester-Synthesen mit vertauschter Reihenfolge von Nitrogruppe und Doppelbindung.

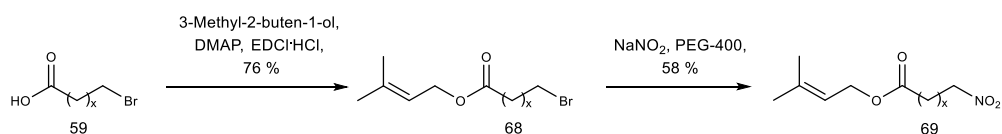
Mit dieser modularen Strategie gelang es *Hock* et al.^[53] insgesamt 34 Nitrofettsäuren (**64** und **67**) herzustellen und zu charakterisieren.

In einer weiteren Publikation stellten *Manolikakes* et al.^[54] eine Möglichkeit zur Herstellung von Nitro-Fettsäuren mit ω -Alkin-Funktion **72** vor (Schema 2.2.13).



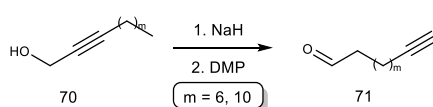
Schema 2.2.13: Nitrofettsäure mit ω -Alkin-Funktion.

Da terminale Alkine jedoch die zur Hydrolyse eines Allylestere notwendigen Bedingungen nicht tolerieren, musste die Säureschutzgruppe variiert werden und es wurde ein Prenylschutz verwendet, der unter milderen Bedingungen abgespalten werden kann. Entsprechend der Studien von *Hock*^[51] wurden α -Segment-Bausteine mit der Prenylschutzgruppe erzeugt (Schema 2.2.14).



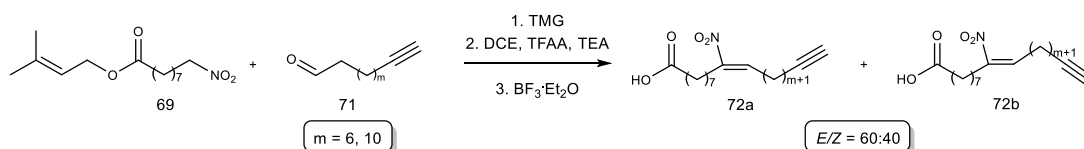
Schema 2.2.14: Synthese des α -Segment-Bausteins **69** mit Prenylschutzgruppe nach *Manolikakes*.

Die ω -Bromcarbonsäuren **59** wurden mit Prenylalkohol unter *Steglich*-Bedingungen zu den ω -Brom-Carbonsäureprenylestern **68** verestert und diese Bromide anschließend über die bekannte *Kornblum*-Reaktion in die Nitroverbindungen **69** überführt. Für die Kettenlängen 4 bis 11 wurden Ausbeuten zwischen 32 und 41 Prozent erhalten. Die Synthese der erforderlichen Aldehyde ohne terminales Alkin wurden bereits in der vorangegangenen Publikation besprochen (Schema 2.2.10), die Aldehyde mit terminalem Alkin wurden durch Basen-vermittelte Isomerisierung aus den Propargylalkohol-Derivaten erzeugt (Schema 2.2.14).



Schema 2.2.14: Synthese der terminalen Alkine **71** aus den Propargylalkoholen **70**.

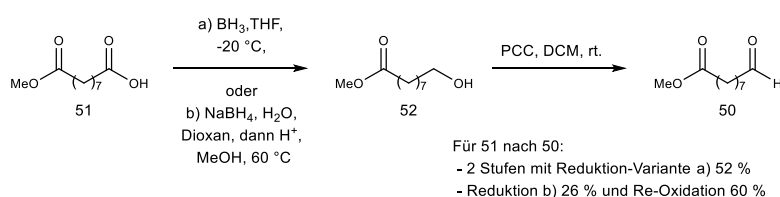
Eine zusätzliche Neuerung bestand in der Zusammenfassung der drei Schlüsselschritte als One-Pot-Reaktion. *Henry*-Reaktion, Aktivierung/Eliminierung sowie die Esterspaltung konnten ohne wesentliche Verluste in Ausbeuten zwischen 43 und 50 Prozent durchgeführt werden. Dadurch konnten einige zeit- und materialaufwändige Reinigungsschritte umgangen werden. Auch hier ergab die Nutzung des *Burgess*-Reagenzes eine Erhöhung des (*Z*)-Produkt-Anteils (Schema 2.2.15).



Schema 2.2.15: One-Pot-Synthese der ω -terminalen Alkin-Nitrofettsäuren.

2.2.3 Die erste 10-Nitrolinolsäure-Synthese nach *Dunny* und *Evans* et al.^[55]

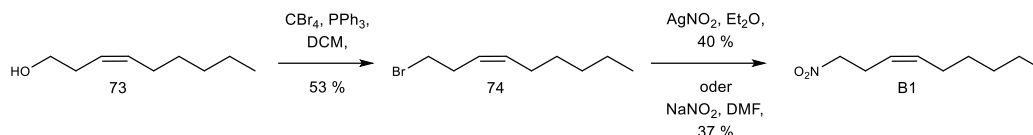
2010 veröffentlichten *Dunny* und *Evans* et al.^[55] die erste erfolgreiche Synthese von 10-Nitrolinolsäure (**F1**). Sie orientierten sich dabei an den Grundideen von *Woodcock*^[40] und *Gorczyński*^[41] und beschränkten deren konvergente Route (Schema 2.2.16).



Schema 2.2.16: Herstellung des α -Segment-Bausteins **50** nach *Dunny* und *Evans*.

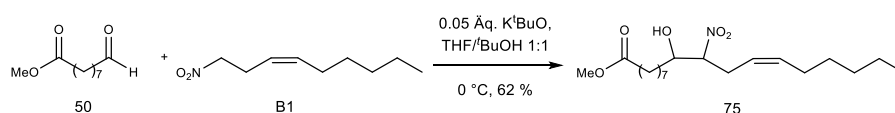
Ausgehend von Azelainsäuremonomethylester (**51**) erzeugten sie den benötigten α -Segment-Baustein **50** durch Reduktion der Säure **51** zum Alkohol **52** und einer Re-Oxidation mit dem *Corey-Suggs*-Reagenz (PCC)^[50].

Den benötigten ω -Segment-Baustein **B1** stellten sie mittels *Appel*-Halogenierung^[56] zu Bromid **74** und *Kornblum*-Reaktion^[45] aus (3*Z*)-Non-3-en-1-ol (**73**) in zwei Stufen her (Schema 2.2.17).



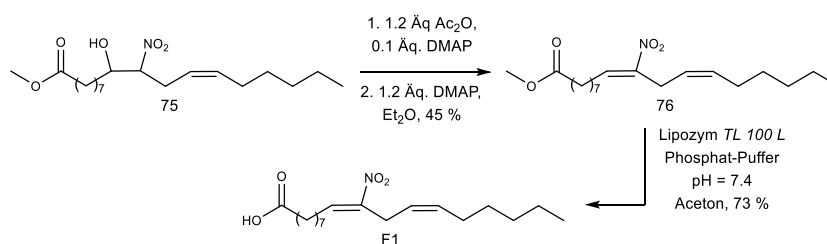
Schema 2.2.17: Herstellung des ω -Segment-Bausteins **B1** nach *Dunny* und *Evans*.

Der Zusammenbau der beiden Bausteine erfolgte gemäß dem Protokoll von *Gorczyński*. In einem 1:1-Gemisch aus THF und Kalium-*tert*-Butanol wurden beide Bausteine im Verhältnis 1:1 bei 0 °C mit katalytischen Mengen Kalium-*tert*-Butanolat zur Reaktion gebracht und es konnten 62 Prozent der gewünschten β -Hydroxynitro-Verbindung **75** isoliert werden (Schema 2.2.18).



Schema 2.2.18: *Henry*-Reaktion nach *Dunny* und *Evans*.

Als Nebenprodukt konnten 30 Prozent des eingesetzten ω -Segment-Bausteins **B1** zurückgewonnen werden. Das Nitroolefin-Struktur-Motiv des 10-Nitrolinolsäuremethylesters (**76**) wurde ebenfalls unter Nutzung von *Gorczyński*s Bedingungen mit Acetanhydrid und DMAP erzeugt (Schema 2.2.19).



Schema 2.2.19: Aktivierung/Eliminierung zum 10-Nitrolinolsäuremethylester (**76**) und dessen enzymatische Hydrolyse zur freien 10-Nitrolinolsäure (**F1**) nach *Dunny* und *Evans*.

Die Hydrolyse des Methylesters erfolgte enzymatisch mit Lipozym *TL 100 L* in Aceton mit einem Phosphat-Puffer bei pH = 7.4. In der sechsstufigen linearen Synthese ausgehend von Azelainsäuremonomethylester (**51**) und ohne Berücksichtigung der Ausbeuten für die Herstellung von ω -Segment-Baustein **B1** wurde eine Gesamtausbeute von 17 Prozent erreicht.

2.3 Arbeitskreisinterne Vorarbeiten

2.3.1 Vorarbeiten von Alexander Lehr^(C) und Analuisa Nava

Alexander Lehr^[57] arbeitete zwischen 2007 und 2018 an den Synthesen nitrierter Fettsäuren und ihrer Phospholipide. Diesem Forschungsfeld schloss sich Analuisa Nava^[58] im Rahmen ihrer Diplomarbeit 2011 an. Auch Lehr fand bei seiner Recherche zuerst die Arbeiten von Woodcock und Gorczynski und entschloss sich seine ersten Synthesen analog durchzuführen. Woodcock ging bei seiner Arbeit von 9-Bromnonan-1-ol (**40**) aus, einem Edukt, das unter Berücksichtigung der veröffentlichten Ausbeuten und des vermuteten Materialeinsatzes für zu teuer befunden wurde.

Zunächst wurde daher die Route von Gorczynski getestet. Dabei stellte sich heraus, dass Reaktionskontrollen bei der Herstellung der Zwischenprodukte 9-Nitro-8-hydroxynonansäuremethylester (**45**) und seines Folgeprodukts 9-Nitrononansäuremethylester (**46**) nur schwer, und eine Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie nicht möglich sind, da sich die Nitro- und die β -Hydroxynitroverbindung auf einer DC-Karte mit herkömmlichen Farbe-Reagenzien (Kaliumpermanganat, Vanillin, Cer-Reagenz) nicht zuverlässig nachweisen lassen.

Im Vergleich dazu wirkt der Allyl-Schutz des Woodcock-Weges als attraktive, färbare Anker-Gruppe, die im Verlauf der Synthese bis in die letzte Stufe vorhanden bleibt. Lehr und Nava kombinierten daher beide Wege, indem sie das preiswertere Edukt *cis*-Cycloocten (**43**) einer Ozonolyse unterzogen, dabei jedoch kein Methanol zum Lösemittel zusetzten, sodass die freie 8-Oxooctansäure (**77**) entstand (Schema 2.3.1).

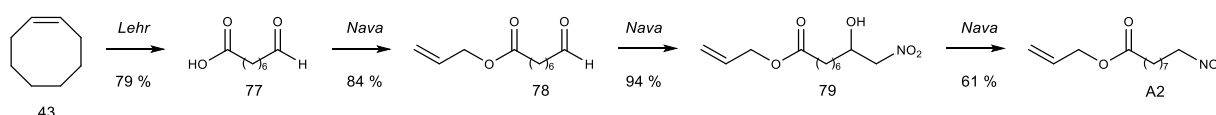


Abbildung 2.3.1: Syntheseweg von Alexander Lehr und Analuisa Nava zur Herstellung von 9-Nitrononansäureallylester (A2).

Nach destillativer Aufreinigung im Ölpumpenvakuum erhielt Lehr 79 Prozent (Nava 78 Prozent) der eingesetzten Stoffmenge als Produkt. 8-Oxooctansäure (**77**) wurde anschließend mit Allylalkohol unter Steglich-Bedingungen^[49] mit 79 prozentiger Ausbeute (Nava 84 Prozent) zu 8-Oxooctansäureallylester (**78**) verestert. Die Aufarbeitung des rohen Ozonolyse-Produkts war herausfordernd, weil die 8-Oxooctansäure (**77**) zunächst als zähflüssiges Gel anfiel und sich in allen getesteten Lösemitteln nur schwer wieder löste^[58].

Die Fertigstellung von Synthesebaustein **A2** orientierte sich weiterhin am literaturbekannten Weg Gorczynskis. Die C1-Kettenverlängerung des 8-Oxooctansäureallylesters (**78**) zur β -Hydroxynitroverbin-

^C Dieser Abschnitt beruht unter anderem auf dem Studium des Laborjournals und mündlichen Mittellungen von Lehr und enthält daher auch bislang unveröffentlichte Ergebnisse.

dung **79** durch eine erste *Henry*-Reaktion, sowie die erforderliche Reduktion zum α -Segment-Baustein 9-Nitrononansäureallylester (**A2**) gelang *Nava* mit einer Gesamtausbeute von 57 Prozent.

Schema 2.3.2 zeigt den Aufbau des 9-Nitroölsäureallylesters (**58a**) über die drei Stufen der *Henry*-Kondensations-Chemie nach dem Protokoll von *Gorczyński* mit der Allyl-Variante. Die Esterspaltung zur freien Säure **37a** verlief nach dem Protokoll von *Woodcock*.

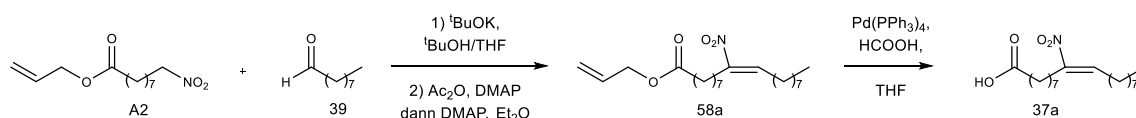


Abbildung 2.3.2: *Henry*-Sequenz von *Lehr* und *Nava* zur Herstellung von 9-Nitroölsäure (**37a**).

Lehr und *Nava* verzichteten wie *Gorczyński* auf die Isolierung des *O*-Acetats **39a** (Schema 2.2.8, Seite 17) und versetzten die β -Hydroxynitroverbindung **40a** mit Acetanhydrid sowie DMAP und konnte nach der Aufreinigung via HPLC bis zu 61 Prozent des 9-Nitroölsäureallylesters (**58a**) erhalten. Die Spaltung des Allylesters mit Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) und zehn Äquivalenten Ameisensäure lieferte bis zu 91 % Ausbeute.

Tabelle 2.3.1: Vergleich der literaturbekannten 9-Nitroölsäure-Synthese nach *Gorczyński* mit den modifizierten Synthesen von *Lehr* und *Nava*, bezeichnet als *Gorczyński*-Analog-Allyl-Variante

Stufe	<i>Gorczyński</i> -Methyl (literaturbekannt)	<i>Gorczyński</i> -Analog-Allyl (<i>Lehr/Nava</i> -Variante)
Ozonolyse	100 %	48 %, 78 % ^D
Veresterung	-	79 %, 84 % ^D
<i>Henry</i> C-1	88 %	97 %, 94 % ^D
Reduktion	77 %	100 %, 61 % ^D
<i>Henry</i> C-9	95 %	73 %, 88 % ^D
Aktivierung/Eliminierung	54 %	61 %, 50 % ^D
Esterspaltung	69 %	91 %, 85 % ^D
Gesamtausbeute	24 %	15 %, 14 % ^D

Tabelle 2.3.1 stellt die Ausbeuten des ursprünglichen Weges von *Gorczyński* und die Ergebnisse von *Lehr* und *Nava* gegenüber.

Die arbeitsgruppeninternen Ausbeuten sind zum Teil deutlich geringer, als die in der Literatur angegebenen, auch im Vergleich zu den Ausbeuten von *Woodcock*. *Lehr* berichtet in seinem Laborjournal davon insbesondere bei den *Henry*-Reaktionen Edukt-Material zurückgewonnen zu haben. Sollte dieses bei den Synthesen für die Veröffentlichungen von *Woodcock* und *Gorczyński* ebenfalls angefallen sein, könnte die Berechnung der Ausbeute auf Basis des zurückgewonnenen Ausgangsmaterials (based on recovered starting material, brsm) stattgefunden haben.

^D Ausbeuten von *Analuisa Nava*, Diplomarbeit

Zur Steigerung der Ausbeute bei der Eliminierung sollte die Auftrittstendenz des *O*-Acetats erhöht werden. *Lehr* wollte dies durch den Einsatz von Trifluoressigsäureanhydrid an Stelle von nicht-halogeniertem Acetanhydrid erreichen, da der Elektronenzug durch die hohe Elektronegativität des Fluors gesteigert wird (Schema 2.3.3).

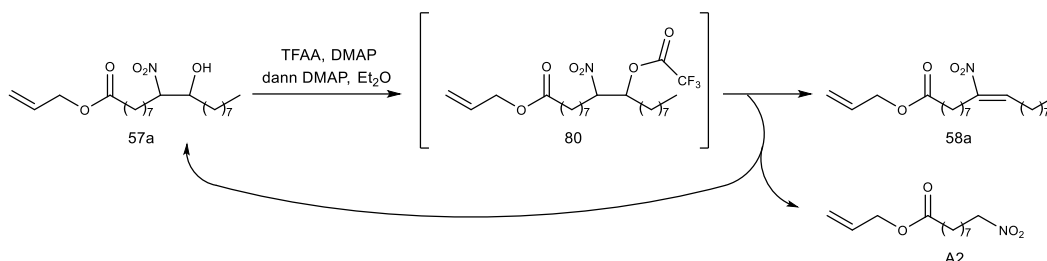
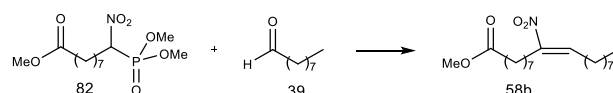


Abbildung 2.3.3: Versuch zur Erhöhung der Austrittstendenz des Essigsäure-Rests durch Nutzung von TFAA.

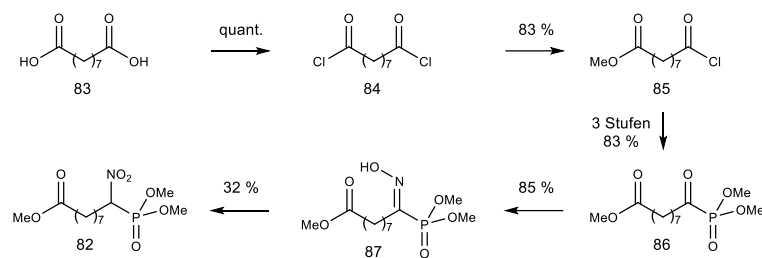
Er konnte nach mehreren Versuchen nur 1.12 Prozent des 9-Nitroölsäureallylesters (**58a**) aus dem Trifluoressigsäureanhydrid **80** isolieren. Bei der Aufreinigung des Rückstandes konnten 9-Nitrononanoic acid allyl ester (**A2**) und die β -Hydroxynitroverbindung **57a** zurückgewonnen werden, was darauf hinweist, dass die Reaktion nicht nur in Teilen nicht stattgefunden hat, sondern auch, dass die Reaktionsbedingungen die *Retro-Henry*-Reaktion begünstigt haben. Sowohl die Studien von *Lehr* und *Nava*, als auch die von *Woodcock* und *Gorczyński* zeigten, dass die *Henry*-Reaktion nicht vollständig und vermutlich teilweise reversibel abläuft. Insbesondere die Nitrogruppe enthaltenden Bausteine konnten nach der Aufarbeitung und Aufreinigung wiedergefunden werden. Im Aktivierungs- und Kondensationsschritt besteht offenbar das Problem, dass die Gegenwart der Base eine Konkurrenz der *O*-Aktivierung und *O*-Deprotonierung bewirkt. Letztere leitet die *Retro-Henry*-Reaktion ein und resultiert im stabileren Nitronat-Anion. Um diese Probleme zu umgehen, wurden alternative Kupplungen untersucht.

Ein Bericht von *Alison S. Franklin*^[59] eröffnete *Lehr* Einblicke in bereits vorhandene Studien zu einer modifizierten Variante der *Horner-Olefinierung* die Nitro-Alkene durch Nutzung von α -Nitro-Phosphonaten zugänglich macht. *Franklin* berichtete von erfolgreichen Olefinierungen von kurzkettigen α -Nitro-Phosphonaten, mit einem breiten Spektrum zum Teil α -verzweigter Alkylaldehyde sowie konjugierten und nicht konjugierten aromatischen Aldehyden. Ihren Studien folgend stellte *Lehr* seinen Weg um, damit *Franklins* Grundidee an der Synthese nitrierter Ölsäure getestet werden konnte (Schema 2.3.4).



Schema 2.3.4: Syntheseweg zur Herstellung von 9-Nitroölsäureallylester mittels *Horner-Olefinierung*.

Als Nitro-*Horner* Baustein wollte *Lehr* 9-(Dimethoxy)phosphinyl-9-nitrononanoic acid methyl ester (**82**) einsetzen, welchen er aus dem Disäurechlorid **84** der Azelainsäure (**83**) durch einseitige Veresterung mit Methanol zu **85**, anschließender Bildung eines Oxophosphonats **86**, der Umwandlung der Oxogruppe zum Oxim **87** sowie dessen Oxidation zum α -Nitrophosphonat **82** herstellte (Schema 2.3.5).



Schema 2.3.5: Syntheseweg zur Herstellung eines Nitro-*Horner*-Reagenzes **82**.

Die Ergebnisse von *Lehrs* Nitro-*Horner*-Reaktionen sind in Tabelle 2.3.1 zusammengestellt. Sofern nicht anders angegeben, wurden Aldehyd und Nitrophosponat in äquimolaren Mengen eingesetzt.

Tabelle 2.3.1: Übersichtstabelle zu *Lehrs* Versuche zur Darstellung von 9-Nitroölsäuremethylester (**58b**) aus Nonanal (**39**) und Nitrophosponat **82**.

Base	Äquivalente	Lösemittel	Ausbeute	Kommentar
^t BuOK	1.3	THF	Keine	-
^t BuOK	1.0	DMF	Keine	-
KHMDS	1.0	PhMe/THF	Keine	-
KHMDS	1.0	PhMe	Keine	18-Krone-6, 1.1 Äquivalente Aldehyd
Kaliumcarbonat	1.3	THF	Keine	-
LiCl, <i>Hünig</i> -Base	1.1 und 1.1	MeCN	Hinweise auf wenig Umsatz	Nach 1 h Deprotonieren Zusatz 2 Äquivalente des Aldehyds
Ba(OH) ₂ · 0.8 H ₂ O	0.8	THF	20-40 %	1.1 Äquivalente Aldehyd
ⁿ BuLi	1.0	Ohne	Keine	Nur Selbstkondensation des Aldehyds

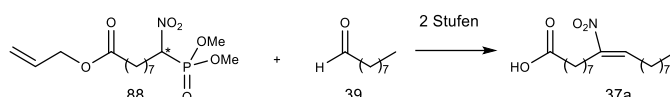
Die Anzahl der Versuche, aus denen 9-Nitroölsäuremethylester (**58b**) hervorging, beschränkt sich auf die Nutzung mit der Base Bariumhydroxid. Ansonsten konnte das gewünschte Produkt nicht erhalten werden. Nach der Auswertung der vorhandenen Ergebnisse untersuchte *Lehr* die Fragestellung, ob das Nitro-Phosponat-Anion reaktiv genug sei, um die Reaktion einzugehen, oder ob dieses zu stabil und daher die Rückreaktion zu effizient sein könnte. Aus diesem Grund sollten die Methylgruppen des Phosponats durch Phenyl- oder Trifluorethyl-Gruppen getauscht werden, um die Einflüsse des Phosponat-Rests auf die Reaktivität des Nitro-Phosponats zu untersuchen. Jedoch scheiterten diese Studien bereits an der Herstellung der nötigen Phosponate.

2.3.2 Die eigene Diplomarbeit^[60]

Die Nutzung *C-H*-acider Phosphonsäureester mit Nachbargruppenfunktionalisierung ermutigte zu weiteren Studien, wie α -Nitrophosphonsäureester zur direkten Olefinierungen im Sinne von *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktionen^[42] und so für die Herstellung nitrierter ungesättigter Fettsäuren nutzbar gemacht

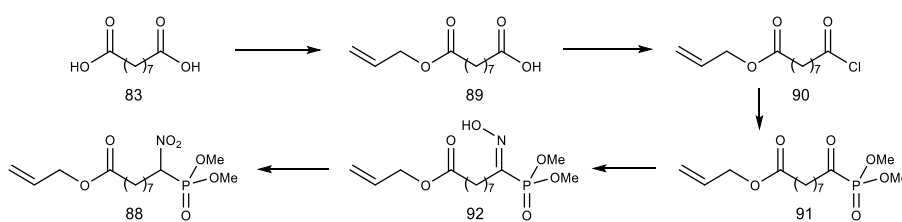
werden können. *Lehr*^[57] nutzte in seinen Experimenten zu dieser Herangehensweise Basen mit Alkalimetall-Gegenionen, welche in der Lage sind, die Nucleophilie des zu bildenden Phosphonat-Anions über die Bildung eines Chelat-Komplexes zu erhöhen. Dadurch sollte der Angriff auf den Aldehyd erleichtert werden.

In der eigenen Diplomarbeit wurde nun die Eignung organischer Stickstoff-Basen ohne Gegenion getestet, in der Annahme, dies zu einer höheren Reaktivität des Nitrophosphonat-Anions führt. Außerdem wurde wegen der milderen Hydrolysebedingungen erneut die Allylschutzgruppe der *Woodcock*-Experimente^[40] verwendet (Schema 2.3.6).



Schema 2.3.6: Syntheseansatz aus der eigenen Diplomarbeit über eine Nitro-Horner-Reaktion.

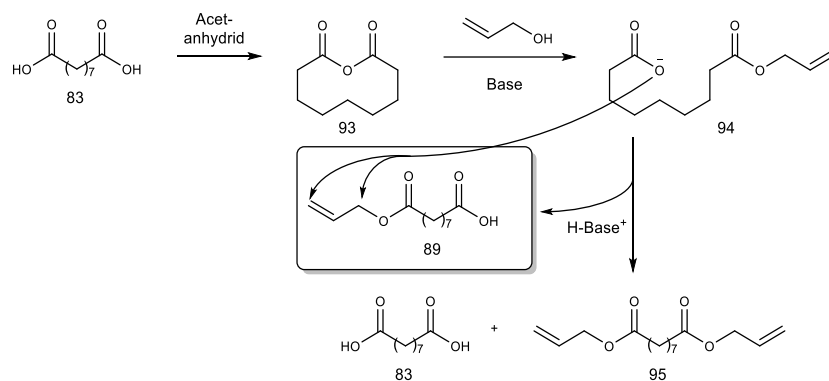
Die notwendigen Edukte für die „Nitro-Horner“-Reaktion waren kommerziell erhältliches Nonanal und selbst zu erzeugender 9-(Dimethoxy)-phosphinyl-9-nitrononansäureallylester (**88**), welcher nach dem *Lehr*'schen Vorbild gewonnen wurde (Schema 2.3.7).



Schema 2.3.7: Route zur Herstellung des Nitro-Horner-Reagenzes.

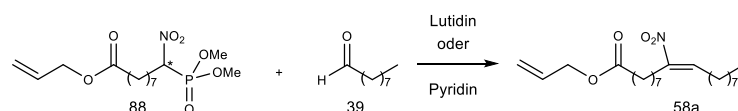
Der Monoallylester **89**, welcher aus Azelainsäure (**83**) erhalten wurde, konnte unter Einwirkung von Oxalylchlorid und DMF quantitativ zum Säurechlorid **90** umgesetzt werden, welches ohne Aufarbeitung im selben Ansatz mit Trimethylphosphit in ebenfalls quantitativer Ausbeute zu 9-(Dimethoxy)-phosphinyl-9-Oxononansäureallylester (**91**) weiterreagierte. Zur Herstellung des Nitro-Horner-Reagenzes konnte das Oxo-Phosphonat **91** mit Hydroxylamin zu 79 Prozent in sein Oxim **92** überführt werden, welches nach dreiwöchiger Reaktionszeit durch Oxidation mit *m*CPBA den gewünschten Nitrophosphonsäureester **88** zu 66 Prozent ergab.

Die einseitige Veresterung der Azelainsäure (**83**) aus ihrem Anhydrid (**93**) lieferte überraschend niedrige Ausbeuten, da nicht nur Monoallylazelat, (Anion von **89**) entsteht, sondern dieses zu Umesterung vermutlich auch unter Allyl-Inversion befähigt ist. Unter den schwach basischen Bedingungen, die zur Öffnung des Anhydrids verwendet wurden, entstand daher ein 1:1:1-Gemisch aus Azelainsäurediallylester (**95**), Azelainsäuremonoallylester (**89**) und Azelainsäure (**83**), wenn ein Äquivalent Allylalkohol eingesetzt wird. Trotz vollständigen Umsatzes lieferte diese Reaktion daher lediglich 33 Prozent Ausbeute an Monoallylester **89** (Schema 2.3.8).



Schema 2.3.8: Bildung eines 1:1:1 Gemischs aus Azelainsäure (**83**), Azelainsäuremonoallylester (**89**) und Azelainsäurediallylester (**95**) bei der Veresterung von Azelainsäure mit einem Äquivalent Allylkohol.

Der Zusammenbau der beiden Synthesebausteine **88** und **39** entsprechend Schema 2.3.9 zur Erzeugung des 9-Nitroölsäureallylesters (**58a**) gelang in geringen Ausbeuten unter 5 Prozent mit Pyridin bzw. Lutidin.



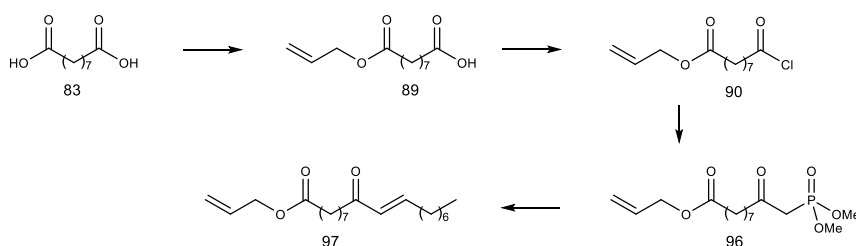
Schema 2.3.8: Herstellung von 9-Nitroölsäureallylester (**58a**) mittels Nitro-Horner-Reaktion.

Fazit dieser Arbeit war, dass dieser Reaktionstyp insbesondere hinsichtlich der Reaktivität des Nitro-Phosphonat-Anions noch weiter untersucht werden sollte, jedoch ohne eine grundlegende Steigerung der Ausbeute nicht den etablierten Weg über die *Henry*-Sequenz abzulösen vermag.

2.3.3 Vorarbeiten von Johannes Delinski^[61]

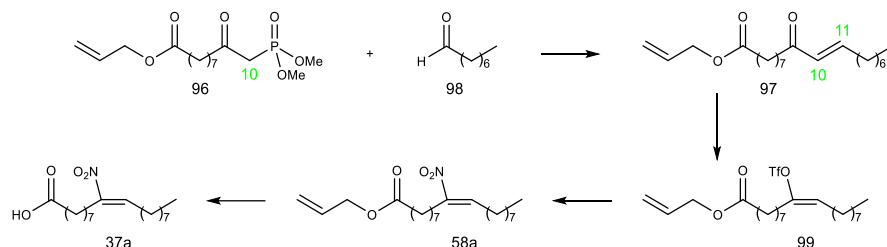
Alternativ zur *Henry*-Kondensationschemie und zur Nitro-Horner-Variante untersuchte *Delinski*^[61] 2015 in seiner Masterarbeit eine Strategie, die den Aufbau des C-18-Fettsäuregrundgerüsts über eine *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion^[46] aufbauen sollte.

Delinski wollte die freie 9-Nitroölsäure (**37a**) aus ihrem Allylester **58a** erzeugen, da sich in den Untersuchungen von *Lehr* und *Nava* diese Schutzgruppe bewährt hatte. Zu Beginn wurde Azelainsäure (**83**) erneut einseitig mit Allylkohol verestert zum Azelainsäuremonoallylester (**89**) und die freie Säureseite zum Säurechlorid **90** aktiviert, welches dann mit Dimethylmethylphosphonat (DMMP) im Sinne einer *Corey-Kwiatkovsky*-Reaktion^[62] den β -Ketophosphonsäureester (*Horner*-Reagenz) **96** ergeben sollte (Schema 2.3.9)



Schema 2.3.9: Herstellung des *Horner*-Reagenzes **96** und *Horner*-Reaktion.

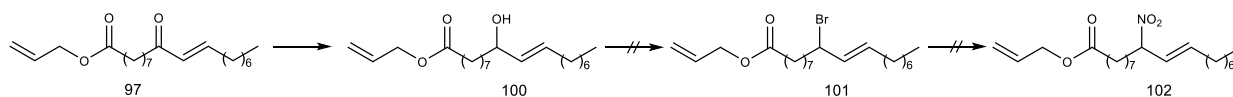
Dieses *Horner*-Reagenz **96** wurde mit Octanal (**98**) zur Reaktion gebracht und ergab das α,β -ungesättigten Fettsäureketon **97**. Im Gegensatz zu den vorangegangenen Arbeiten erfolgt hier der Aufbau der C-18-Gesamtkette durch Knüpfung der Kohlenstoffe **10** und **11** (Schema 2.3.10).



Schema 2.3.10: Syntheseansatz von *Delinski*: Route über eine *Horner*-Olefinierung.

Durch 1,4-Reduktion und Enolat-Abfang mit dem *Comins*-Reagenz^[63,64] sollte das Enoltriflat^[64] **99** erzeugt werden, welches dann durch Palladium(0)-Katalyse mit Nitrit in den 9-Nitroölsäureallylester **58a** umgewandelt werden sollte.

Das Fazit seiner Arbeit ist, dass der β -Keto-Phosphonsäureester **96** in niedrigen Ausbeuten zugänglich ist. Die anschließende *Horner*-Olefinierung zu **97** gelang in hohen Ausbeuten, sodass die noch notwendigen Modifizierungen getestet werden konnten. Die Reduktion mit *L*-Selectrid zum Vinyltriflat **99** lieferte jedoch ausschließlich als 1,2-Reduktionsprodukt den Allylalkohol **100**. Versuche die OH-Gruppe mittels *Appel*-Halogenierung^[56] zum Bromid **101** zu aktivieren, um dann durch nukleophile Substitution die Nitrogruppe zur Allylnitroverbindung **102** einzuführen brachten nicht den erhofften Erfolg (Schema 2.3.11).

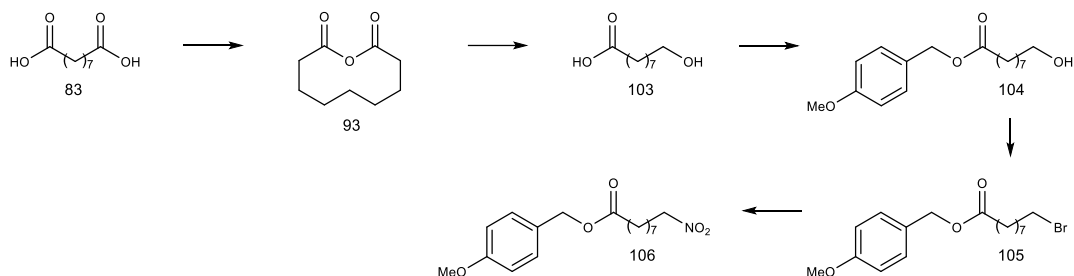


Schema 2.3.11: Alternative Syntheseroute von *Delinski* nach erfolgreicher *Horner*-Olefinierung.

2.3.4 Vorarbeiten von *Norbert Casper*^[65]

Norbert Casper wollte im Rahmen seiner Diplomarbeit die Herstellung eines 9-Nitrononansäureesters optimieren, da die eigenen Bemühungen^[60] und die *Delinski's* zur Herstellung des Azelainsäuremonoallyl-esters (**89**) mit 33 Prozent Ausbeute für die ersten zwei Stufen einer Naturstoffsynthese für zu niedrig befunden wurden. Azelainsäure (**83**) sollte daher in *Caspers* Sequenz über das Azelainsäureanhydrid (**93**) mit Natriumborhydrid zu 9-Hydroxynonansäure (**103**) reduziert werden. Im weiteren Verlauf sollte zunächst die Säuregruppe mit *p*-Methoxybenzylalkohol zum Ester **104** geschützt werden und danach die OH-Gruppe mittels *Appel*-Halogenierung^[56] zum Bromid **105** aktiviert werden, damit in einem abschließenden Schritt die Nitrogruppe mittels *Kornblum*-Reaktion^[47] eingeführt werden konnte (Schema 2.3.12). Er verwendete außerdem für den weiteren Verlauf *p*-Methoxybenzyl- an Stelle von Allyl- als Schutzgruppe für die Säure in

der Annahme, dass diese am Ende der Synthese unter noch milderen Bedingungen abzuspalten sei. Außerdem bot diese Schutzgruppe ebenfalls den Vorteil als analytische Ankergruppe zu dienen, um UV-Detektion bei Chromatographie-Verfahren zu ermöglichen.



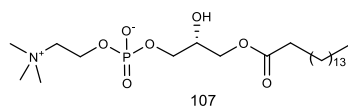
Schema 2.3.12: Ansatz zur Herstellung eines alternativen 9-Nitrononanoatesters für eine *Henry*-Route.

Untersuchungen zum Ersetzen des Allylesters durch den *p*-Methoxybenzylester verliefen erfolglos. Der Ester erwies sich unter den erforderlichen Reaktionsbedingungen als nicht ausreichend stabil.

Die Literaturrecherche und die Ergebnisse der arbeitskreisinternen Arbeiten legen nahe, dass weitere Synthesen bislang unbekannter nitrierter ungesättigter Fettsäuren über die Schlüsselsequenz der *Henry*-Reaktion, Aktivierung und Eliminierung verlaufen sollten, da dieser Weg die größten Aussichten auf Erfolg zu versprechen scheint.

2.3.5 Phospholipide mit 9- und 10-Nitroölsäure

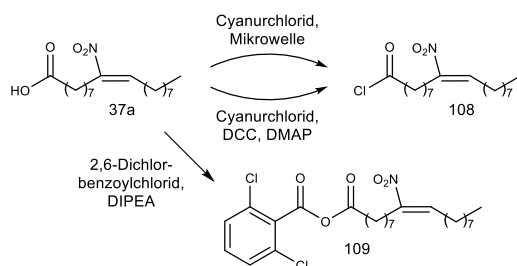
Im weiteren Verlauf seiner Forschung legte *Alexander Lehr*^[57] seinen Fokus auf die Herstellung von definiert nitrierten gemischt-kettigen Phosphatidyl-Cholinen, bei denen die *sn*-2-Position eines Glycero-Phosphatidyl-Cholins durch die 9- oder 10-Nitroölsäure (**37a/b**) besetzt sein sollte, gezeigt am Beispiel der 9-Nitroölsäure. Die Veresterung von 1-Palmitoyl-2-lyso-*sn*-glycero-3-phosphatidylcholin (**107**, PPC, Schema 2.3.13) mit einer Nitrofettsäure erforderte die Aktivierung der Säuregruppe.



Schema 2.3.13: 1-Palmitoyl-2-lyso-*sn*-Glycero-Phosphatidyl-Cholin (PPC).

Standardverfahren zur Herstellung des Säurechlorid **108**, wie die Nutzung von Thionylchlorid, Oxalylchlorid und *Ghosez's* Reagenz^[6] scheiterten. Die Nutzung von Cyanurchlorid lieferte unter Mikrowellenbestrahlung in nahezu quantitativer Ausbeute das gewünschte Produkt. In diesem Fall wurde das als Nebenprodukt entstehende Pyridiniumsalz durch Filtration abgetrennt und das Säurechlorid ohne weitere Aufreinigung in die Veresterung eingesetzt. Alternativ konnte das Säurechlorid **108** ebenfalls durch Umsatz mit Cyanur-

chlorid, Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und DMAP aus DCM erhalten werden. Die Nebenprodukte wurden durch Extraktion aus einem trockenen Acetonitril/Heptan-Gemisch entfernt. Ein anderes Verfahren erzeugte als reaktives Säurederivat das gemischte Anhydrid **109** aus 9-Nitroölsäure (**37a**) und 2,6-Dichlorbenzoesäure durch Einsatz des korrespondierenden Benzoylchlorids unter Einwirkung von *Hünig*-Base (Schema 2.3.14).

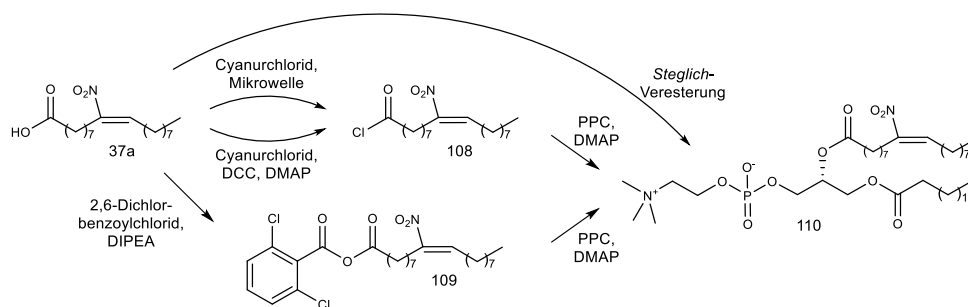


Schema 2.3.14: Erzeugung aktivierter 9-Nitroölsäure-Derivate.

Das rohe gemischte Anhydrid **109** wurde zunächst an einer Reversed Phase HPLC mit Acetonitril/Wasser 95:5 getrennt, allerdings konnte in einem ersten Reinigungsgang die Base nicht abgetrennt werden. Das NMR-Spektrum des Drains zeigte außerdem auch noch Produkt. Nach einem zweiten Reinigungsgang mit dem gleichen Laufmittelgemisch konnte kein Säureanhydrid **109** mehr nachgewiesen werden. Mit hoher Wahrscheinlichkeit hat das reaktive Anhydrid **109** mit den Wasseranteilen im Laufmittel reagiert und die Säure 9-Nitroölsäure (**37a**) wurde zurückgebildet. Die erfolgreiche Aufreinigung des Säurechlorids **108** aus den Experimenten mit Cyanurchlorid motivierte dazu, das Verfahren auf das gemischte Anhydrid zu übertragen, welches dann in moderaten bis quantitative Ausbeuten erhalten werden konnte.

Die aktivierten Säuren **108** und **109** wurden unter Einwirkung von DMAP unter verschiedenen Bedingungen mit PPC (**107**) verestert, wobei die aktivierte Säure **108** oder **109** im Überschuss eingesetzt wurde.

Aus dem 9-Nitroölsäurechlorid (**108**) konnte in Ausbeuten zwischen 9 bis zu 50 Prozent das definierte 1-Palmitoyl-2-((*E*)-9-nitrooleyl)-*sn*-glycerophosphatidylcholin (**110**) erhalten werden, ebenso wie aus dem gemischten Anhydrid **109** in 60 bis 70 Prozentiger Ausbeute, entsprechend Schema 2.3.15. Versuche die 9-Nitroölsäure direkt unter *Steglich*-Bedingungen zu verestern gelangen in geringeren Ausbeuten.



Schema 2.3.15: Herstellung des Nitrofettsäure-enthaltenden Phospholipids.

2.4 Nitro-Verbindungen

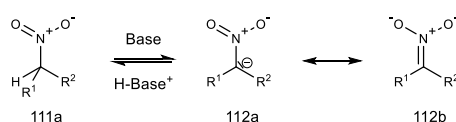
Von Nitromethan, primären und sekundären Nitroverbindungen existieren zwei tautomere Formen: Zum Einen die bereits dargestellte Nitro-Form **111a**, zum Anderen die Nitro-Säure- oder auch *aci*-Nitro-Form **111b**. Die stark elektronenziehende Wirkung der Nitrogruppe bewirkt eine starke Polarisierung der geminalen C-H-Bindungen und steigert deren Acidität.



Schema 2.4.1: Nitro-/aci-Nitro (oder Nitronsäure)-Tautomerie.

Ihre pK_A -Werte liegen typischerweise zwischen 9 und 10 und die korrespondierenden Nitronate haben pK_B -Werte zwischen 4 und 5. Bedingt durch die hohe Acidität der geminalen Protonen und durch die Nitro-/Nitronsäure-Tautomerie ist zu erwarten, dass die Stabilität einer definierten Stereoinformation am α -C-Atom eingeschränkt ist und chirale Nitro-Verbindungen zur Racemisierung neigen.

Die Nutzung vergleichsweise milder Basen wie TEA reicht aus, um primäre und sekundäre Nitroalkane zu deprotonieren. Das entstehende Nitronat-Anion ist durch den -M-Effekt der Nitrogruppe resonanzstabilisiert und ein ambivalentes Nucleophil, welches sowohl über einen der Sauerstoff- als auch über das Kohlenstoff-Atom reagieren kann. Da am Sauerstoff-Atom die deutlich elektronegativere Position ist, wäre zu erwarten, dass bevorzugt *O*-Alkylierungen eingegangen werden^[66].



Schema 2.4.2: Deprotonierung einer Nitro-Verbindung mit Nitronat-Mesomerie.

Eine *N*-Alkylierung kann jedoch bevorzugt werden, wenn dem weichen *N*-Zentrum ein weicher Reaktionspartner zur Verfügung gestellt wird und die HSAB-Wechselwirkung stärker ist, als die rein elektronische Anziehung. Stehen harte Reaktionspartner wie Protonen zur Verfügung, ist die *Nef*-Reaktion^[16] als Kernkonkurrenz anzusehen.

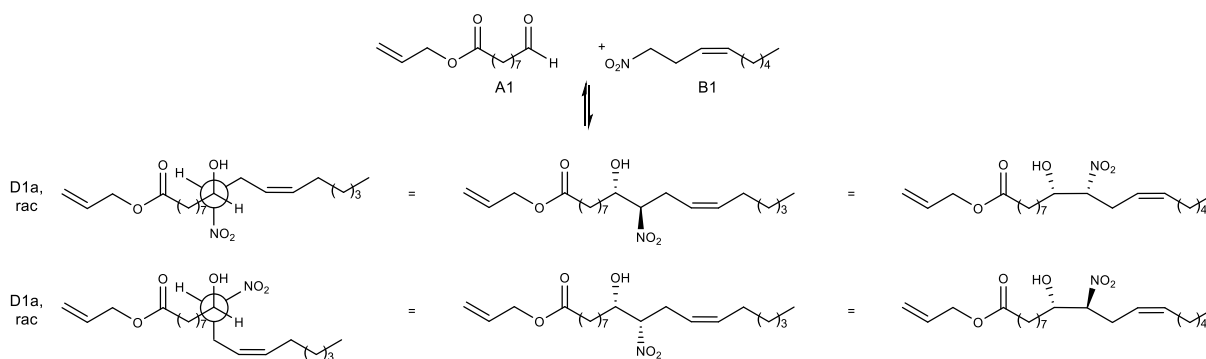
2.5 C-C-Bindungsknüpfungen: Die *Henry*-Reaktion als Schlüsselschritt

Die Nutzung von durch unterschiedlichste elektronenziehende Gruppen stabilisierte Carbanionen zur Erzeugung neuer C-C-Bindungen stellt einen zentralen Reaktionstyp in der organischen Chemie dar. Die *Henry*- oder auch *Nitro-Aldol*-Reaktion nutzt die acidifizierende Wirkung der Nitrogruppe, durch den sich Nitro-Alkane leicht deprotonieren lassen, zur Erzeugung eines resonanzstabilisierten Nitroenolat- oder auch

Nitronatanions. Dieses ist in der Lage an reaktive Carbonyl-Spezies wie Aldehyde nucleophil zu addieren. Die Reaktion wurde 1895 durch ihren Namensgeber erstmalig beschrieben. Die benötigten Nitro-Alkane waren Ergebnis intensiver Forschung von *Meyer* und *Kolbe*^[66]. Letzterer erhielt Nitromethan bei dem Versuch aus Chloressigsäure unter Einwirkung von Natriumnitrit Nitroessigsäure zu erzeugen^[67].

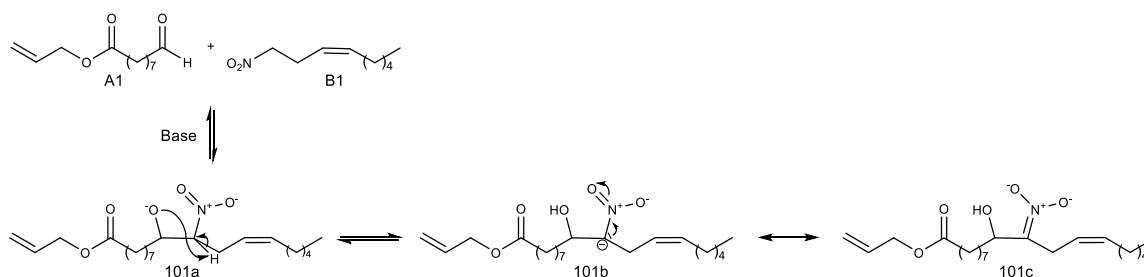
Ohne äußere asymmetrische Induktion entstehen auf Grund des prochiralen Charakters des Aldehyds und der nach der Addition sekundären Position der Nitrogruppe zwei Diastereomere. Schema 2.5.1 zeigt die Entstehung der Diastereomere **D1a/b** aus der Reaktion von 9-Oxononansäureallylester (**A1**) und (3*Z*)-1-Nitronon-3-en (**B1**). Die Diastereomere wurden zunächst in *Newman*-Projektion abgebildet, aus der sich die Angriffsformation zwischen Nitro-Verbindung und Aldehyd ableiten lässt.

Die Keil/Strich-Projektion (Mitte) veranschaulicht bei Betrachtung der vollständig gestreckter Darstellung des Kohlenstoffgerüsts qualitativ die Bindungswinkel der Kohlenstoffe und ihrer Substituenten und die rechte Darstellung repräsentiert bereits den Übergang zur den fertigen Nitroolefinen in der Darstellungsweise, die für diese Arbeit gewählt wurde.



Schema 2.5.1: Entstehung der beiden Diastereomere bei der *Henry*-Reaktion am Beispiel von (1*Z*)-9-Hydroxy-10-nitrooctadec-12-ensäureallylester **D1**.

Die *Henry*-Reaktion ist eine Gleichgewichtsreaktion. Das bei der Addition des Nitronat-Anions von **B1** an den Aldehyd **A1** entstehende sekundäre β -Nitro-Alkoholat **101a** ist wesentlich basischer als das Nitronat von **B1**, steht jedoch im Gleichgewicht zum Nitronat-Ion **101b** und **101c**, sodass erneut ein mesomeriestabilisiertes Carbanion gebildet werden kann (Schema 2.5.2).



Schema 2.5.2: Stabilisierung des β -Nitro-Alkoholat-Anions.

Der Gleichgewichtscharakter bedingt, dass während der Aufarbeitung und Trennung Edukt zurückgewonnen werden kann. Eine Beeinflussung dieser Gleichgewichtslage während der Reaktion steht damit ebenfalls im Fokus dieser Arbeit, um niedrigen Ausbeuten entgegen zu wirken.

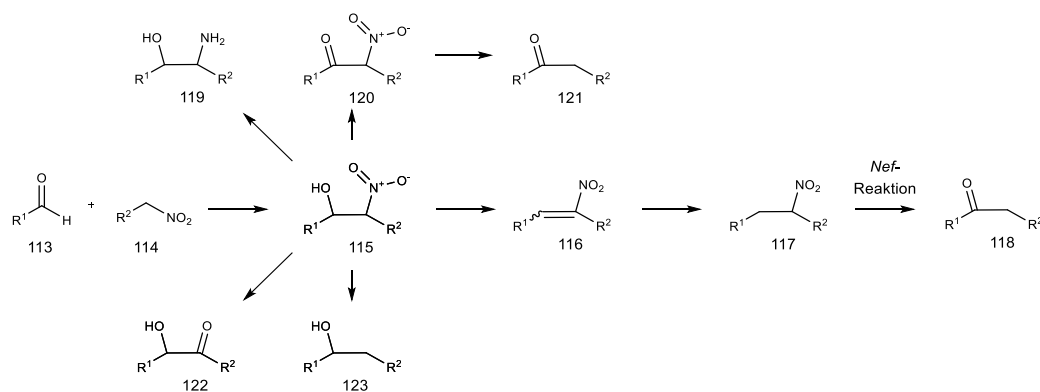
Die Abtrennung des Produkts bei laufender Reaktion steht nicht zur Diskussion, da auf Grund der deutlich höheren Masse des *Henry*-Produkts auch ein deutlich höherer Siedepunkt zu erwarten ist. Nach dem Prinzip von *Le Chatelier*^[68] muss die Beeinflussung der Gleichgewichtslage daher durch die Erhöhung einer oder mehrerer Edukt-Konzentrationen erfolgen. Das entstehende sekundäre β -Nitro-Alkoholat wird bei der Aufarbeitung protoniert und kann als vielfach einsetzbares Intermediat in Naturstoffsynthesen fungieren.

Der Erfolg präparativer *Henry*-Reaktionen ist stark mit der Reaktivität der Reaktionspartner und mit geeigneten Reaktionsbedingungen verbunden, wobei die in katalytischen Mengen eingesetzte Base eine Schlüsselrolle einnimmt. Typischerweise werden Alkalimetall-Hydroxide, -Carbonate, -Hydrogencarbonate, -Alkoxide und gelegentlich auch Aluminium-, Calcium- und Magnesium-Ethoxide eingesetzt^[66]. Von der Verwendung organischer Basen wie DBU oder TMG wurde im Zusammenhang mit der Synthese einfach ungesättigter Nitrofettsäuren von *Lehr*, *Hock* und *Woodcock* berichtet. Die Nutzung primärer und tertiärer acyclischer Amine ist breiter bekannt. Die Base sollte sorgfältig ausgewählt werden: Sie darf nicht so stark sein, dass sie die Selbst-Aldolkondensation der Aldehyd-Komponente **113** begünstigt. Auch um dies zu verhindern sollte ihre Konzentration im Reaktionsgemisch nicht zu groß sein. Es ist bekannt, dass die folgende Wasser-Eliminierung zum Nitroalken nur schwer zu unterdrücken ist, wenn aromatische Aldehyde und Ketone verwendet werden^[66].

Der entstandene β -Nitro-Alkohol **115** kann unter mannigfaltigen Bedingungen weiter umgesetzt werden (Schema 2.5.3). Er ist unter Einwirkung von Lithiumaluminiumhydrid oder Wasserstoff am Pt/C oder Pd/C-Katalysator zum β -Amino-Alkohol **119** reduzierbar oder kann mit starken Oxidationsmitteln wie Chrom-Reagenzien im Phasentransfer-Umfeld zum α -Nitro-Keton **120** oxidiert werden. Reduktive Denitrierungen ergeben α -unfunktionalisierte Ketone **121** und in manchen Fällen auch β -unfunktionalisierte, sekundäre Alkohole **123**^[66].

Die wichtigste Transformation, welche α -Hydroxynitroverbindungen eingehen, ist jedoch die Eliminierung zum Nitroalken **116**. Diese Umsetzung kann durch den Einsatz unterschiedlichster Reagenzien herbeigeführt werden, welche jedoch alle die Hydroxygruppe als Fluchtgruppe aktivieren. *Rosini* nennt in diesem Zusammenhang DCC, Mesylchlorid, Pivaloylchlorid, Acetanhydrid sowie Phthalsäureanhydrid. Es existiert ebenfalls ein breites Spektrum zur Umwandlung konjugierter Nitroalkene in andere funktionelle Gruppen.

Unter diesen sind die selektive Hydrierung zur sekundären Nitroverbindung **117** und die *Nef*-Reaktion, welche Nitrosynthone (**117** und **115**) in Ketone **118** und **122** umwandelt, die prominentesten Vertreter^[66].



Schema 2.5.3: Mögliche Reaktionen von β -Hydroxynitroverbindungen

Höchste Ausbeuten für *Henry*-Reaktionen werden in Reaktionen mit Nitro-Methan, Nitro-Ethan und Nitro-(Iso)Propan als Nitro-Komponente und aromatischen Aldehyden erzielt. In diesem Kontext scheint ein auffälliger antiproportionaler Zusammenhang zwischen der Anzahl publizierter *Henry*-Reaktionen und der Kettenlänge der eingesetzten Nitro-Verbindung und Aldehyde zu bestehen. So ergibt eine *Reaxys*-Suche nach dem Stichwort „*Henry*-Reaktion“ vorwiegend eben diese Treffer mit Nitromethan, -Ethan und -(Iso)-Propan. Heraus stach ein Bericht von *Bora* und *Bez* et al.^[43] in dem sie die Reaktion von Nitromethan und Nitroethan mit *n*-Alkan-Aldehyden im wässrigen Milieu bei neutralem pH-Wert unter Nutzung eines Phosphat-Puffers beschrieben^[43]. Zur Verbesserung der Löslichkeit höherer Aldehyde setzten sie den Phasentransferkatalysator CTAB ein. Der Bericht weist zwar nicht direkt auf einen Zusammenhang zwischen Kettenlänge der eingesetzten Edukte und den erzielten Ausbeuten hin, es zeigt sich aber der Trend geringerer Ausbeuten bei der Nutzung von Nitroethan im Vergleich zu Nitromethan. Es gibt keine Hinweise darauf, ob die angegebenen Ausbeuten zurückgewonnenes Eduktmaterial berücksichtigen oder nicht. Ein direkter Vergleich der *Henry*-Reaktion von Nonanal mit Nitromethan aus den Vorschriften von *Bora* und *Bez* et al. mit dem Bericht von *Yao* et al. zeigt jedoch, dass die Reaktion im organischen Lösemittel und bei Einsatz einer aromatischen Stickstoffbase (Bisochinoline) zu höheren Ausbeuten führt^[69].

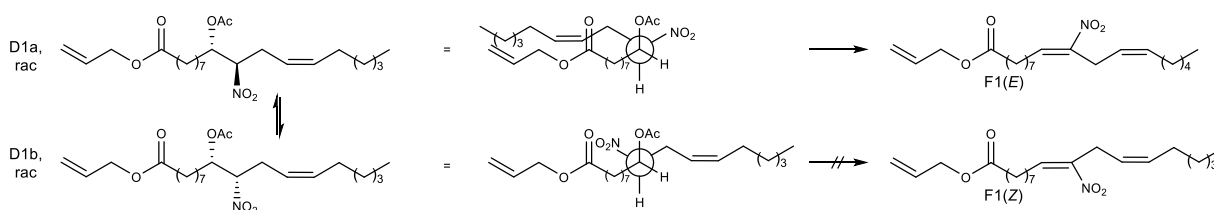
Die Herstellung von einfach ungesättigten Nitrofettsäuren wurde bislang jedoch nur nach den Protokollen von *Hock*, *Lehr*, *Gorczyński* und *Woodcock* beschrieben. Mündlicher Austausch mit *Hock*^[53], *Lehr*^[57] und *Manolikakes*^[70] ergaben Hinweise, dass das Promotionsvorhaben eine „Materialschlacht“ sein könnte, da die Gleichgewichtslage der *Henry*-Reaktion für die geplante Edukt-Kombination ungünstig sei. *Lehr* wies darauf hin, dass seine Ausbeuten auf der Grundlage der umgesetzten Minderkomponente als Basis berechnet wurden (brsm).

Hock machte auf die Instabilität der *Henry*-Addukte aufmerksam und empfahl, ihre β -Hydroxynitroverbindungen als Vorstufen ihrer Nitrofettsäuren möglichst unverzüglich weiter umzusetzen.

Des Weiteren stellt sich die Frage nach der Regio- und Stereoselektivität der Eliminierung zur Erzeugung des Nitroolefins. Der starke -I-Effekt der Nitrogruppe bewirkt eine eindeutige Regioselektivität der

Eliminierung in Richtung Nitrogruppe, da das zugehörige Proton weit acider ist als eines der Methylenprotonen auf der anderen Seite des *O*-Acetats.

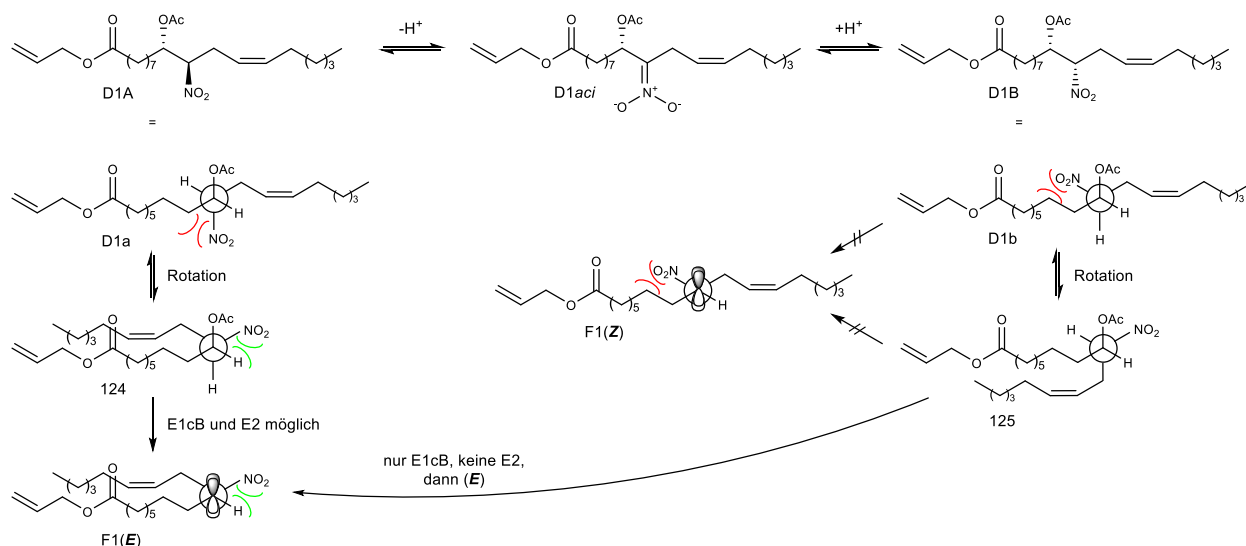
Woodcock et al. postulieren einen E2 oder einen E1cB Mechanismus für die Eliminierung^[40]. Ein reiner E2-Mechanismus erfordert, wie in Schema 2.5.4 gezeigt, die Entstehung der beiden Diastereomere (*E*) und (*Z*) im gleichen Verhältnis, sofern das *Henry*-Addukt vor und nach der Aktivierung den beiden Enantiomerenpaaren im gleichen Verhältnis besteht. Woodcock und Gorczyński beobachteten jedoch die Entstehung des reinen (*E*)-Isomers^[40,41]. Dies deutet ihrer Interpretation nach darauf hin, dass entweder der Eliminierungsmechanismus nicht streng nach E2 verläuft (Schema 2.5.4), sondern insbesondere die Enantiomere **D1b** und **D1c** über einen E1cB-Mechanismus eliminieren.



Schema 2.5.4: Stereoselektivität eines theoretischen E2-Mechanismus.

Manolikakes et al.^[54] verweisen auf die Entstehung größerer Anteile an (*Z*)-Isomer bis 40 Prozent, wenn das *Burgess*-Reagenz^[71] zur Aktivierung und Eliminierung der OH-Gruppe verwendet wird.

Grundsätzlich ist eine Epimerisierung der sp^3 -hybridisierten Nitro-Zentren entsprechend Schema 2.4.1 in den β -Hydroxynitro-Verbindungen durch die Nitro-/*aci*-Nitro-Tautomerie denkbar, wodurch dem Nitrogebundenen Kohlenstoff-Atom bereits ein gewisser sp^2 -Charakter zugeschrieben werden kann.



Schema 2.5.5: E1cB-Mechanismus für die Eliminierung.

Das Diastereomer **D1A** kann nach Erfolgen der *anti*-Einstellung von Proton und *OAc*-Gruppe (**D1a**) sowohl nach E2- als auch nach E1cB-Mechanismus die Eliminierung eingehen und wäre dem Nitro/*Aci*-Nitro-

Gleichgewicht über **D1*aci*** unabhängig vom Eliminierungsmechanismus entzogen. Die zur Eliminierung befähigten Diastereomere **D1A/a** würde nachgebildet werden. Die exemplarische Betrachtung des Reaktionsmechanismus für das Diastereomer **D1b** kann die ausschließliche Bildung des (*E*)-Isomers stützen (Schema 2.5.5).

Anders als im Diastereomer **D1A/a** steht das zur Nitrogruppe geminale Proton in **125**, dem vermutlich günstigeren Rotationszustand von **D1B/b** *syn* zur OAc-Gruppe. Diese Anordnung lässt keine Eliminierung nach E2-Mechanismus, lediglich eine Eliminierung im E1cB-Mechanismus wäre denkbar. Dieser ergibt dann jedoch das thermodynamisch günstigere (*E*)-Eliminierungsprodukt **F1(*E*)**. Das nicht favorisierte (*Z*)-Eliminierungsprodukt **F1(*Z*)** bildet die Minderkomponente. Dies gilt auch bei Nutzung des *Burgess*-Reagenzes, auch wenn dieses durch Durchlaufen eines *syn*-Eliminierungsmechanismus den Anteil an (*Z*)-Produkt erhöht.

Auch wenn davon ausgegangen werden kann, dass die Carbanionen von **D1a** und **D1b** eher tetraedrische Geometrie annehmen, wodurch ihre eindeutige optische Information erhalten bleiben sollte, so besitzt das Elektronenpaar die Fähigkeit durch das C-Atom zu tunneln. Dadurch wird deren stereochemische Integrität, zusätzlich zur Nitro/*aci*-Nitro-Tautomerie, eingeschränkt. Letztere bedingt auch die Zunahme des sp²-Charakters des Anions durch Mesomerie-Stabilisierung.

Die Überlegungen zum Reaktionsmechanismus bleiben jedoch bedeutungslos, sofern nicht die Ursachen für die ausschließliche Bildung des (*E*)-Produkts ebenfalls diskutiert werden. Die Betrachtung der *Newman*-Projektionen^[72] beider möglicher Carbanionen **114a** und **114b** verdeutlicht, dass in tetraedrischer Umgebung in **114a** die Nitrogruppe neben der Alkylkette des ursprünglichen α -Segments steht, während sie in **114b** ein Wasserstoffatom als Nachbarn hat. Letzterer Fall bedeutet jedoch auch, dass in **114b** die Alkylketten von α - und ω - Segment neben einander stehen. Die Beobachtung des ausschließlichen Entstehens von (*E*)-konfigurierten Produkten weist darauf hin, dass der Platzbedarf der Nitrogruppe so signifikant größer ist als der Platzbedarf der beiden Alkylreste, dass es die Bildung des (*Z*)-konfigurierten Produkts unterdrückt.

Bayard: „Aber wenn du vom Weg abkommst...“

Alice: „Ich bestimme den Weg.“

aus „Alice im Wunderland“, Film von Tim Burton, 2010

3. Aufgabenstellung und Herangehensweise

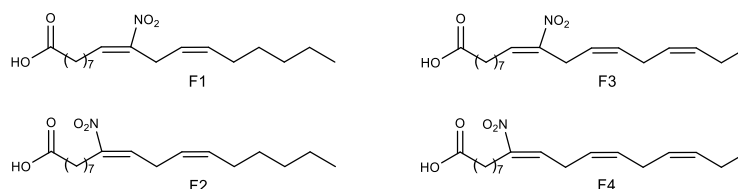
3.1 Aufgabenstellung

Die Wirkung der einfach und mehrfach ungesättigten Nitrofettsäuren wird nach wie vor erforscht und noch lange sind nicht alle Wirkungen erfasst und ihre Wirkmechanismen aufgeklärt.

Bislang stehen für medizinische Tests nur einfach ungesättigte Nitrofettsäuren zur Verfügung, die im Baukastenprinzip aus Edukten erzeugt werden können, welche entweder kommerziell erhältlich sind, oder in wenigen Schritten hergestellt werden können. Die Erforschung der physiologischen Bedeutung mehrfach ungesättigter Nitrofettsäuren kann nur gelingen, wenn sie zu diesem Zweck in reiner Form und ausreichenden Mengen zur Verfügung gestellt werden können.

Bisherige Synthesen, aus denen die reinen Nitrofettsäuren im Labormaßstab hervorgingen, nutzen eine sieben- bis achtstufige Sequenz, in welcher zunächst zwei Bausteine erzeugt werden, die dann zusammengesetzt werden und nach weiteren Umwandlungen das zentrale Nitroolefin-Strukturmotiv zu ergeben. Alle literaturbekannten Synthesen beruhen auf der Nutzung der Sequenz *Henry*-Reaktion zum Aufbau des Fettsäure-Grundkörpers, gefolgt von drei Schritten zur Erzeugung der freien Nitroolefin-Fettsäure. Bislang hat sich kein alternativer Weg etabliert.

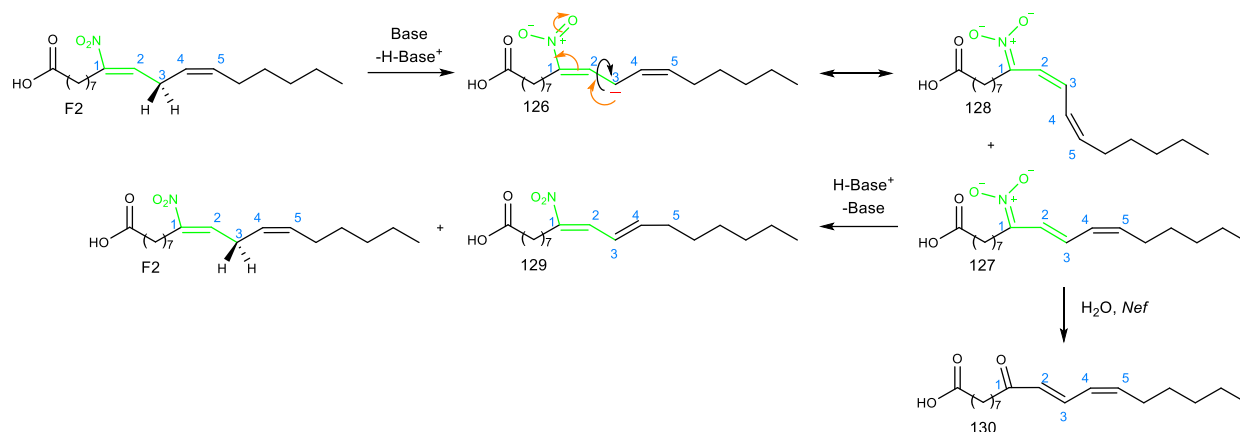
Nun soll überprüft werden, ob sich dieser Weg auf die Herstellung mehrfach ungesättigter Nitrofettsäuren übertragen lässt. Als Modellverbindungen hierfür sollen 9- und 10-Nitrolinolsäure (**F2** und **F1**) und 9- und 10-Nitrolinolensäure (**F4** und **F3**) dienen (Schema 3.1.1).



Schema 3.1.1: Zielverbindungen.

Eine Herausforderung bei diesem Unterfangen ist die noch unbekannte chemische Stabilität des 1- oder 2-Nitro-1,4-dien-Gerüsts in zweifach ungesättigten Nitrofettsäuren und des 1- oder 2-Nitro-1,4,7-trien-Gerüsts der dreifach ungesättigten Nitrofettsäuren.

Die doppelt allylische Position 3 zwischen der ersten, nitrosubstituierten und der zweiten, unsubstituierten Doppelbindung wird im Falle der Nitrogruppe auf Position 1 (**F2** in Schema 3.1.2) stark durch deren -M-Effekt und -I-Effekt acidifiziert sein.



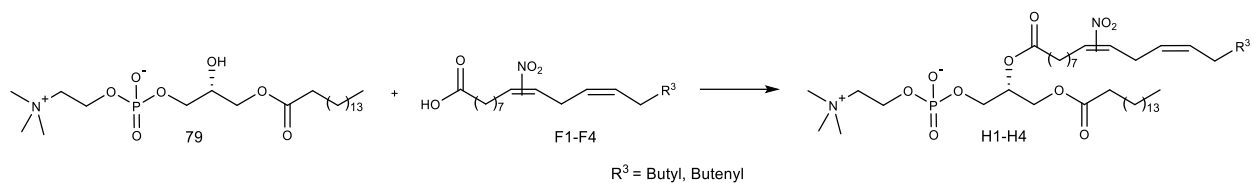
Schema 3.1.2: Strukturanalyse der 9-Nitro-Linolsäure mit denkbarer (*E*)/(*Z*)-Isomerisierung.

Daher ist zu erwarten, dass die 9-Nitrolinolsäure (**F2**) unter dem Einfluss vergleichsweise schwacher Basen leicht deprotonierbar (**126/127/128**) und gegenüber Isomerisierungen in Bezug auf die Lage insbesondere zweiten Doppelbindung gefährdet ist (Schema 3.1.2). Die Verschiebung der zweiten Doppelbindung zwischen die Positionen 2 und 3 im beschriebenen System hat die thermodynamisch günstige Konjugation mit der zweiten Doppelbindung (**129**) zur Folge. Die isomere 10-Nitrolinolsäure (**F1**, Schema 3.1.1) unterliegt dieser Tendenz in deutlich geringerem Maß, da die acidifizierte Position keine doppelt allylische Position betrifft und die Positions- und Konfigurationsgetreue der zweiten Doppelbindung in diesem Fall mit derer anderer unkonjugierte Doppelbindungen vergleichbar sein sollte. In der 9-Nitrolinolsäure (**F4**) sind durch die dritte Doppelbindung weitere Variationen hinsichtlich des Doppelbindungssystems zu erwarten. Zu erwarten ist im wässrigen Milieu ebenfalls das *Nef*-Abbauprodukt **130**.

Im Gegensatz zu den literaturbekannten Nitroölsäure-Synthesen erscheint es nicht sinnvoll für die Nitrolinol- und Nitrolinolsäure-Synthesen Estergruppen zu verwenden, deren Abspaltung mit dem Einsatz starker Basen oder Säuren mit starkem Elektrophil verbunden ist, da die zusätzlichen Doppelbindungen gegenüber einem elektrophilen Angriff ungeschützt sind.

Über den Zugang zu den genannten mehrfach ungesättigten Nitrofettsäuren hinaus soll auch die Synthese der zugehörigen Phospholipide (**H1** bis **H4**) aus 1-Palmitoyl-3-phosphatidylcholin (**79**) auf Grundlage der Untersuchungen von *Alexander Lehr* ermöglicht werden (Schema 3.1.3).

Die damit verbundenen Veresterungsreaktionen benötigen, wie bereits die Abspaltung der Estergruppe, milde Bedingungen, damit das gewünschte Nitrodien- oder -trien-Strukturmotiv erhalten bleibt.

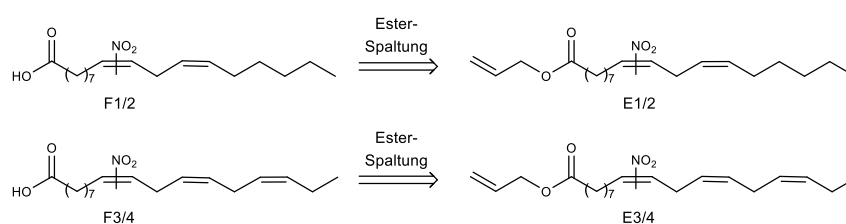


Schema 3.1.3: Bildung der definierten Diacyl-Phosphoglyceride **H1-H4** mit den zu erzeugenden Nitrofettsäuren **F1-F4**.

3.2 Retrosynthese

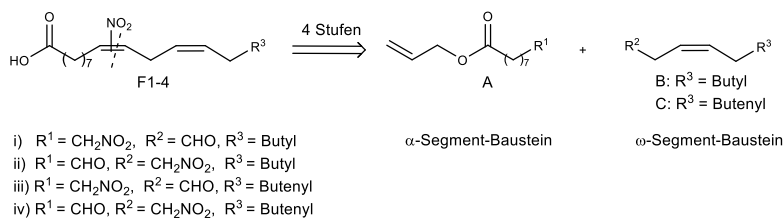
Die direkte Nitrierung käuflich erhältlicher Linol- und Linolensäure kommen als Herstellungsmethode nicht in Frage, da sie nur schwer zu trennende Gemische aus mindestens vier Regioisomeren im Falle der Linolensäure (**3**) und wahrscheinlich sechs Regioisomeren im Falle der Linolensäure (**4**) erzeugt^[35,36]. Auch wenn auf diese Weise alle gewünschten Nitrofettsäuren in nur einer einzigen Stufe zugänglich wären, ist das Ziel dieser Arbeit korrespondierend zu den Ergebnissen von *Gorzynski, Woodcock, Hock, Dunny* und *Evans* sowie *Lehr* und *Nava* der gezielte modulare Aufbau der 9- und 10-Nitrolinolsäuren (**F2/F1**) und 9- und 10-Nitro-Linolensäuren (**F4/F3**) durch eine konvergente Strategie.

Auf Grund der aciden Eigenschaften freier Säuregruppen in den Zielmolekülen erfordern alle vorangehenden Schritte das Vorhandensein einer Säureschutzgruppe, die im letzten Syntheseschritt abgespalten werden soll (Schema 3.2.1). Hierzu wird die Allylschutzgruppe verwendet, die sich bereits in den Arbeiten von *Woodcock, Hock* und *Lehr* u.a. bewährt hatte und einen guten Kompromiss zwischen Reaktionsbedingungen für die Abspaltung und Stabilität der Schutzgruppe gegenüber den weiteren Bedingungen in den einzelnen Syntheseschritten darstellt.



Schema 3.2.1: Esterspaltung der Nitrofettsäuren-Allylester **E1-E4** als erster retrosynthetischer Schritt.

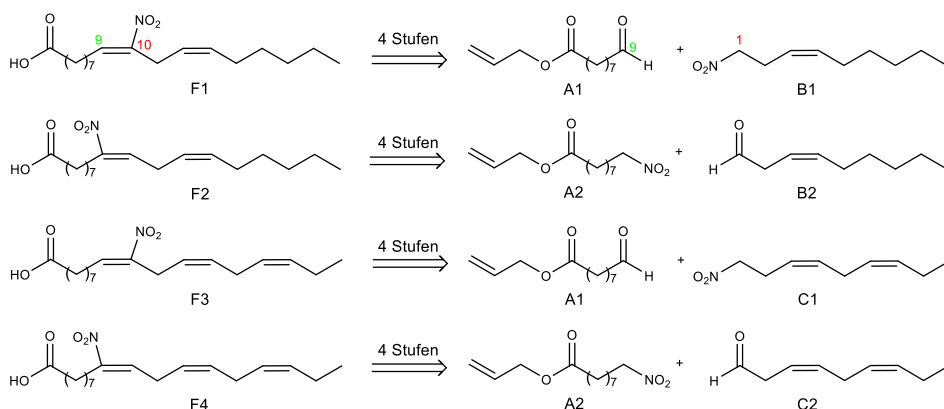
Das Aufbauprinzip des zentralen Nitroolefin-Strukturmotivs bedingt einen retrosynthetischen Schnitt für die Zerlegung des Gerüsts in einen Kopf- und einen Schwanzteil: ein α - und ein ω -Segment. Das α -Segment soll in den zusammengebauten Säuren die Kohlenstoff-Atome 1 bis 9 beinhalten und das ω -Segment soll in der fertigen Fettsäure die C-Atome 10 bis 18 repräsentieren (Schema 3.2.2).



Schema 3.2.2: Retrosynthetischer Ansatz zum Aufbau der Fettsäure-Grundkörper in allgemeiner Darstellung.

Entsprechend der Positionsvorgabe für die Nitrogruppe in der fertigen Nitrofettsäure muss entweder das α -Segment auf Position 9 die Nitrogruppe enthalten, oder das ω -Segment auf Position 1, welche nach Zusammenbau der Segmente der Position 10 entspricht (Schema 3.2.3).

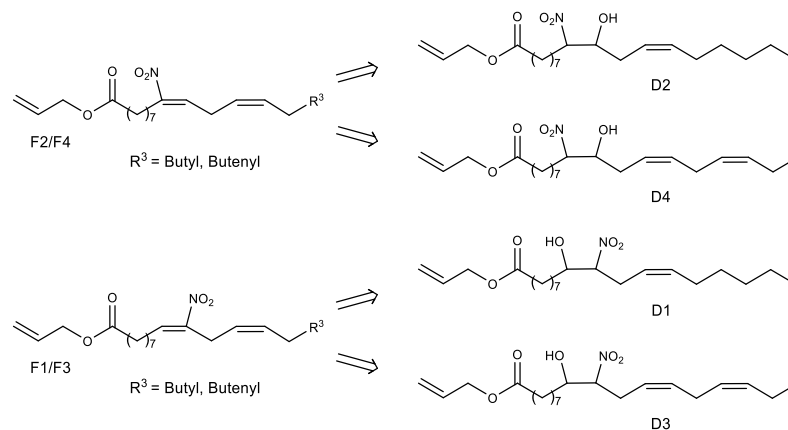
Das Segment, das jeweils nicht die Nitrogruppe trägt, muss an Stelle dessen eine Aldehyd-Gruppe tragen. Zum Aufbau aller vier gewünschten Nitrofettsäuren würden daher die beiden α -Segment-Bausteine 9-Oxononansäureallylester (**A1**) und 9-Nitrononansäureallylester (**A2**) und die vier ω -Segment-Bausteine (3*Z*)-1-Nitronon-3-en (**B1**), (3*Z*)-Non-3-enal (**B2**), (3*Z*, 6*Z*)-1-Nitronona-3,6-dien (**C1**) und (3*Z*, 6*Z*)-Nona-3,6-dien (**C2**) benötigt.



Schema 3.2.3: Übersicht über alle Synthesebausteine, auf die die Fettsäuren zurückzuführen sein sollen.

Die Bildung des Nitroolefin-Strukturmotivs ließe sich durch Eliminierung einer aktivierten sekundären Hydroxy-Gruppe in β -Position zur Nitrogruppe erzielen, welche selbst mittels *Henry*-Reaktion und anschließender Umsetzung mit einem Acetylierungsmittel erzeugt werden soll. Bisherige Erkenntnisse zeigen die starke Bevorzugung der (*E*)-konfigurierten Nitroolefine aus dem Gemisch der diastereomeren β -Hydroxynitro-Verbindungen, sodass die Produkte auch in diesem Fall die natürliche *cis*-Konfiguration der Alkyl- und Alkenyl-Ketten aufweisen sollten^[40,41].

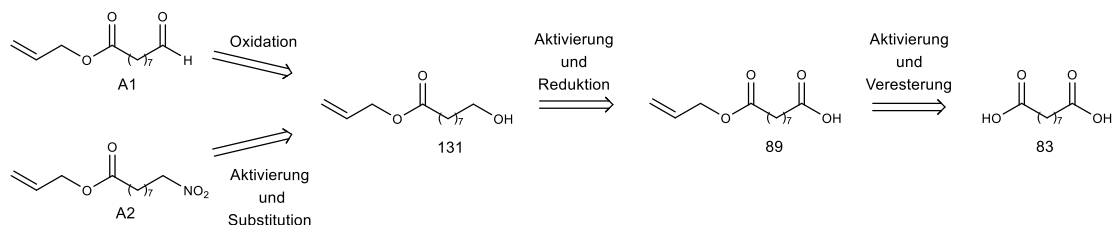
Die β -Hydroxynitro-Verbindungen **D1-D4** in Schema 3.2.4 sowie ihre acetylierten Folgeprodukte sollten sich analog zu *Lehr* und *Hock* durch *Henry*-Reaktionen entsprechend den Kombinationen der α - und ω -Segment-Bausteine in Schema 3.2.2 zurückführen lassen.



Schema 3.2.4: Rückführung der Nitrofettsäureester auf die β -Hydroxynitro-Verbindungen.

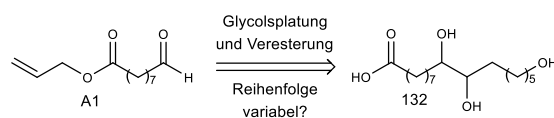
Die Herkunft der beiden α -Segment-Bausteine **A1** und **A2** lässt sich ausgehend von Azelainsäure (**83**) beschreiben.

A1 und **A2** könnten beide aus dem Schlüsselbaustein 9-Hydroxynonansäureallylester (**131**) gewonnen werden, welcher zunächst durch Aktivierung und Reduktion von Azelainsäuremonoallylester (**89**) zu erhalten ist. Letzterer soll wiederum durch Aktivierung und Veresterung aus Azelainsäure (**83**) erzeugt werden. Der Aldehyd **A1** kann dann durch Oxidation, die Nitroverbindung **A2** durch Aktivierung und Substitution von Alkohol **131** hergestellt werden (Schema 3.2.5). **A1** kann alternativ auch reaktiv aus dem Azelainsäuremonoallylester (**89**) erhalten werden



Schema 3.2.5: Bausteine **A1** und **A2**, ausgehend von 9-Hydroxynonansäureallylester (**131**).

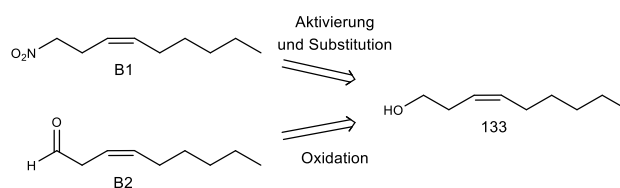
Als weiteres Ausgangsmaterial für die Erzeugung des Bausteins **A1** könnte sich Aleuritinsäure (**132**) eignen. 9-Oxononansäureallylester (**A1**) soll ohne alkoholische Zwischenstufe durch eine Sequenz aus Glycolspaltung und Veresterung, unabhängig von der Reihenfolge zugänglich sein. Dies könnte durch das vicinale Diol an C-9 und C-10 ermöglicht werden (Schema 3.2.6).



Schema 3.2.6: Bausteine **A1** aus Aleuritinsäure (**132**).

Das Prinzip der divergenten Synthese für die Herstellung der α -Segment-Bausteine **A1** und **A2** soll für die Herstellung der ω -Segment-Bausteine **B1**, **B2**, **C1** und **C2** übernommen werden. So sollen die ω -Segment-

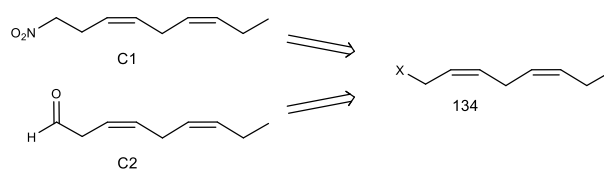
Bausteine **B1** und **B2** analog zum Aufbau von **A1** und **A2** durch Oxidation bzw. Aktivierung und Substitution aus (3*Z*)-Non-3-en-1-ol (**133**) ableitbar sein (Schema 3.2.7).



Schema 3.2.7: Divergente Synthese der Bausteine **B1** und **B2** aus (3*Z*)-Non-3-en-1-ol (**133**).

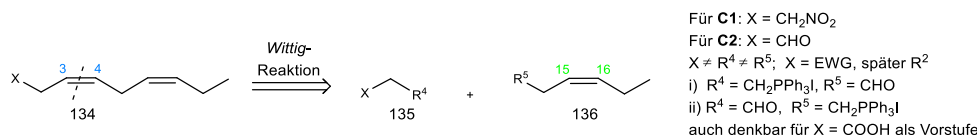
Sowohl die Oxidation des Alkohols **133** zum Aldehyd **B2**, als auch die Herstellung der Nitroverbindung **B1** wurden bereits von *Wavrin* und *Viala*^[73], sowie *Rosini*, *Ballini* und *Petrini*^[74] beschrieben.

Auch die ω -Segment-Bausteine **C1** und **C2** sollen durch Umwandlung einer gemeinsamen Vorläufergruppe **X** aus einem an C-1-Position funktionalisierten (3*Z*,6*Z*)-Nona-Diens (**134**)^[E] analog zu **B1** und **B2** hergestellt werden (Schema 3.2.8). Ist **X** eine CH₂OH-Gruppe, so kann die Umwandlung von Alkohol **134** unter den gleichen Bedingungen erfolgen, wie bereits die Herstellung von **B1** und **B2**^[73,74]. Sollte **X** ein Carbonsäurederivat sein, können reduktive Methoden getestet werden, die entweder direkt die Aldehydgruppe in **C2** erzeugen, oder eine CH₂OH-Gruppe, die wie beschrieben weiter verarbeitet werden kann^[75–79].



Schema 3.2.8: Divergente Synthese der Bausteine **C1** und **C2** aus einem Position-1-funktionalisierten (3*Z*,6*Z*)-Nona-Diens. **X** enthält ein C-Atom.

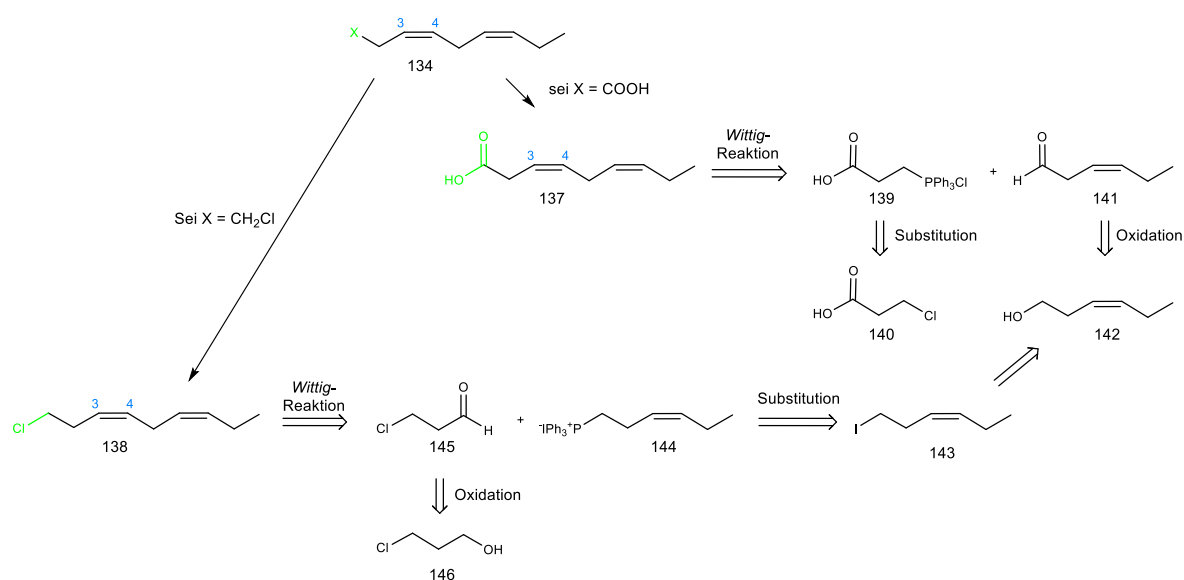
Der direkte Einsatz einer Vorstufe **134** für **C1** und **C2** kommt wegen des hohen Preises nicht in Frage, daher sollte das Nonadiengerüst in einer weiteren möglichst kurzen Sequenz aufgebaut werden. Ein denkbarer retrosynthetischer Schnitt zerlegt entsprechend Schema 3.2.9 die Doppelbindung zwischen C-3 und C-4, sodass das Dien **134** einer Vorschrift von *Wavrin* und *Viala*^[73] folgend aus einem C-3-Fragment **135** und einem C-6-Fragment **136** im Sinne einer *Wittig*-Reaktion erhalten werden könnte^[73].



Schema 3.2.9: Zugang zu den Bausteinen **C1** und **C2**.

^E Im Schema 3.2.9 muss X ein C-Atom enthalten, jedoch nicht zwangsläufig eine CH₂-Gruppe. Da die weiteren Bindungsverhältnisse unklar sind, wird auf die Darstellung des C-Atoms verzichtet. Leider ist damit verbunden, dass das Molekül um ein C-Atom zu kurz erscheint.

Hierbei ist darauf zu achten, dass sich der Substituent **X** und die Reste R^4 und R^5 voneinander unterscheiden, damit eine eindeutige Adressierung im jeweiligen Reaktionsgeschehen ermöglicht wird. Im fertigen Nonadien **134** soll X durch wenige FGs in die notwendige Nitro- oder Aldehyd-Gruppe umwandelbar sein. Die Reste R^4 und R^5 sollen eine *Wittig*-Reaktion eingehen können. Das C-6-Fragment **136** benötigt also eine Funktionalisierung an C-1 und sollte die erste (*Z*)-konfigurierte Doppelbindung zwischen C-3 und C-4 bereits tragen. In den fertigen Nitrolinolensäuren (**F3** und **F4**) entspricht diese der Doppelbindung zwischen C-15 und C-16. Als kommerziell erhältliches Edukt kommt daher (3*Z*)-Hex-3-en-1-ol (**142**) in Frage. Die C-3-Komponente **135** muss an C-1 und C-3 unterschiedliche Funktionalisierungen tragen, damit eine Seitendifferenzierung möglich ist. Als Edukte eignen sich die kommerziell erhältlichen 3-Chlorpropionsäure (**140**) oder 3-Chlorpropan-1-ol (**146**, Schema 3.2.10).



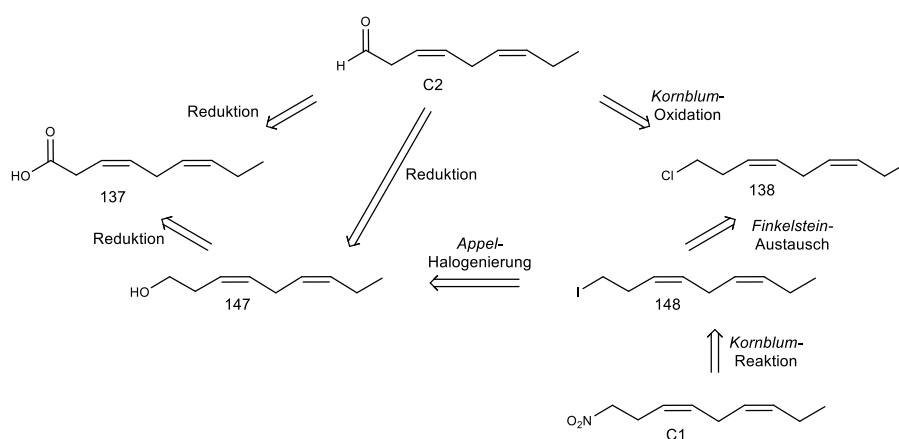
Schema 3.2.10: Mögliche *Wittig*-Reaktionen zur Herstellung zweier Nonadiene **137** und **138** mit vorangehender Edukt-Synthese.

Das *Wittig*-Salz (**139**, **144**) sollte zur gewünschten (*Z*)-Einstellung der entstehenden Doppelbindung ein nicht stabilisiertes Ylid/Ylen liefern. Zunächst erscheint es bedeutungslos, ob die C-3-Komponente als *Wittig*-Salz fungiert oder die C-6-Komponente. Aus allen denkbaren Ausgangsmaterialien können die benötigten *Wittig*-Edukte erzeugt werden. In der ersten Kombination wird (3*Z*,6*Z*)-Nona-3,6-dien-säure (**137**) aus (3*Z*)-Hex-3-enal (**141**, Blätteraldehyd, C-6-Komponente) mit (2-Carboxyethyl)triphenylphosphoniumchlorid (**139**, C-3-Komponente) erhalten. Der Blätteraldehyd (**141**) lässt sich nach *Wavrin* und *Viala*^[73] durch Oxidation von (3*Z*)-Hex-3-en-1-ol (**142**) herstellen und (2-Carboxyethyl)triphenylphosphoniumchlorid (**139**) nach *Paul*^[80] durch Substitution mit Triphenylphosphin, ausgehend von 3-Chlorpropionsäure (**140**).

Ein alternativer Weg nutzt (3*Z*,6*Z*)-1-Chlornona-3,6-dien (**138**) als Produkt einer *Wittig*-Reaktion zur Erzeugung der ω -Segment-Bausteine **C1** und **C2**. Dieses lässt sich aus 3-Chlorpropanal (**145**) und (3*Z*)-

Hexenyltriphenylphosphoniumiodid (**144**) aufbauen. Der benötigte Aldehyd **145** lässt sich durch Oxidation aus dem kommerziell erhältlichen 3-Chlorpropan-1-ol (**146**) mit DMP^[73] oder PCC^[50] erzeugen, das *Wittig*-Salz ist aus dem Iodid **143** herzustellen, welches seinerseits auf den bereits bekannten Alkohol **142** mittels *Appel*-Halogenierung^[56,74] zu erhalten ist.

In Folge dieser Überlegungen lässt sich der ω -Segment-Baustein **C1** in drei Stufen aus der entstandenen Säure **137** oder in zwei Stufen aus dem Chlordien **138** erhalten (Schema 3.2.11). Wird die Säure **137** zum Alkohol **147** reduziert, kann die bereits bekannte Sequenz aus *Appel*-Halogenierung zu **148** und *Kornblum*-Reaktion zu **C1** erneut zum Einsatz kommen.



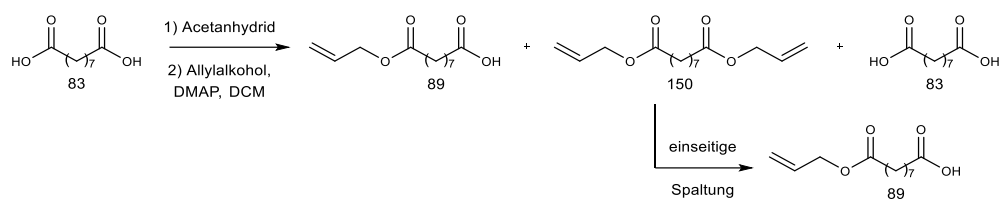
Schema 3.2.11: Herstellung von **C1** und **C2**, ausgehend von (3Z,6Z)-Nona-3,6-diensäure (**137**), (3Z,6Z)-Nona-3,6-dien-1-ol (**147**) oder (3Z,6Z)-1-Chlor-Nona-3,6-dien (**138**).

Das Chlorid **138** soll mittel *Finkelstein*-Austausch (**148**) und *Kornblum*-Reaktion^[47,45] in **C1** überführt werden. Der ω -Segment-Baustein **C2** wäre das Produkt der direkten Reduktion der Säure **137** oder einer *Kornblum*-Oxidation des Chlorids **138**, oder das Produkt der Oxidation des Alkohols **147**, welcher schon zur Herstellung von **C1** benötigt wird. Grundsätzlich eignen sich zur Herstellung von **C1** und **C2** jedoch viele unsymmetrisch und elektronenziehend 1,3-substituierten C-3-Verbindungen nach den nötigen Modifikationen in Kombination mit C-6-Verbindungen mit (3Z)-Doppelbindung und Funktionalisierung auf Position 1.

3.3 Syntheseplan

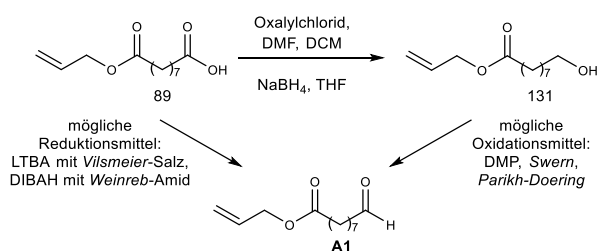
Unter Nutzung der Ergebnisse aus der eigenen Diplomarbeit soll Azelainsäure (**83**) zunächst in einer zwei-stufigen Sequenz einseitig mit einer Allylgruppe zum seitendifferenzierten Azelainsäuremonoallylester (**89**) umgesetzt werden. Die Studien in der Diplomarbeit haben gezeigt, dass bei vollständigem Umsatz der Azelainsäure (**83**) nach Bildung des Anhydrids nur ein Drittel den gewünschten Monoallylester **89** liefert. Bei basischen Bedingungen erfolgt eine Umesterung und ergibt ein äquimolares Gemisch aus einem Diallylester **150**, Monoallylester **89** und Disäure **83** (Schema 3.3.1). Die Regeneration des Diallylesters **150** zur

Azelainsäure (**83**) oder zum Monoallylester **89** soll den Prozess effizienter hinsichtlich Materialeinsatz machen.



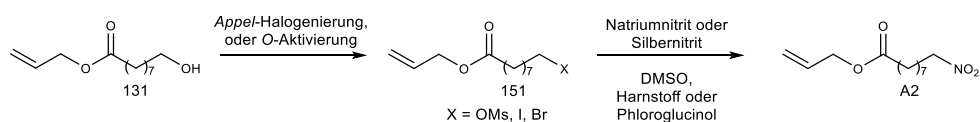
Schema 3.3.1: Herstellung des Schlüsselintermediats **89**.

Zur Reduktion des Azelainsäuremonoallylesters (**89**) muss zunächst die Reaktivität der Säuregruppe gesteigert werden, damit diese unter Bedingungen reduziert werden kann, welche die Allylester-Seite unangetastet lassen, sodass entweder direkt der Aldehyd **A1** oder der primäre Alkohol **131** entstehen kann. Die Aktivierung der Säure **89** soll als *in-situ* erzeugtes Säurechlorid, als *Weinreb*-Amid oder als *Vilsmeier*-Salz erfolgen. Der Baustein **A1** soll somit entweder direkt aus den aktivierten Säurederivaten oder durch Reduktion des primären Alkohols **131** erhalten werden (Schema 3.3.2). Dieser Weg zur Herstellung von **A1** ist bislang nicht literaturbekannt, die Zwischenprodukte **89** und **131** beschrieben.



Schema 3.3.2: Herstellung von **A1** aus dem Alkohol **131** oder der Säure **89**.

Der primäre Alkohol **131** soll entsprechend Schema 3.3.3 in zwei Stufen in eine Nitroverbindung überführt werden.

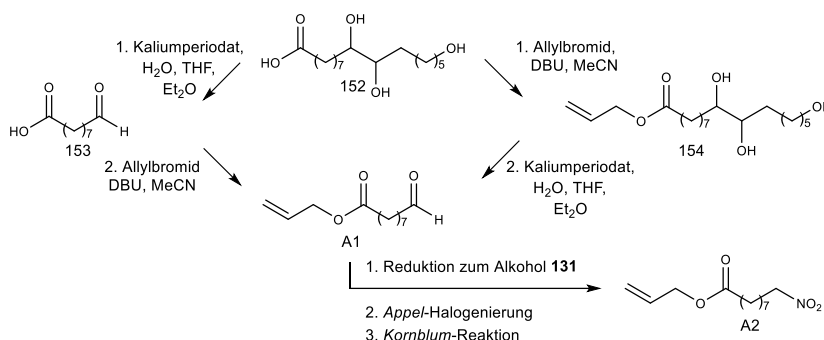


Schema 3.3.3: Herstellung von **A2** aus dem Schlüsselintermediat **131**.

Dazu muss die *Pearson*-harte OH-Gruppe in eine weiche Fluchtgruppe umgewandelt werden. Dies soll durch Aktivierung als Mesylat oder durch Substitution mit einem weichen Halogenid im Sinne einer *Appel*-Halogenierung erzielt werden (**151**)^[81,56,56].

Alternativ zum Ausgangsmaterial Azelainsäure (**83**) soll eine Sequenz aus Glycolspaltung^[82] und Veresterung^[57] mit variabler Reihenfolge von Aleuritinsäure (**152**) den Baustein **A1** hervorbringen. Dies erspart

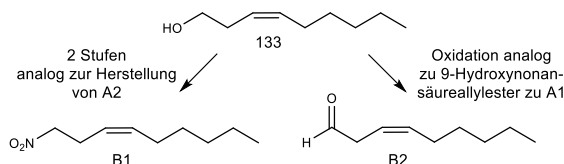
die einseitige Veresterung der Azelainsäure (**83**, Schema 3.3.4). Die Aleuritinsäure (**152**) wurde dankenswerterweise von Herrn *Penning* (Shellac Consultant der Firma F. A. Suter Company) als Spende erhalten.



Schema 3.3.4: Alternativer Weg zu **A1**, ausgehend von Aleuritinsäure (**152**).

Der Baustein **A2** könnte ebenfalls aus Aleuritinsäure hergestellt werden. Dazu könnte der Baustein **A1** durch Reduktion zum Alkohol **131** und anschließende Aktivierung und Substitution in die Nitroverbindung **A2** überführt werden.

Die Herstellung der ω -Segment-Bausteine **B1** und **B2** sollen durch ein- oder zweistufige Umwandlungen aus (3Z)-Non-3-en-1-ol (**133**) erfolgen und orientieren sich in den Umsetzungen der Studien zu den Bausteinen **A1** und **A2** ausgehend von 9-Hydroxynonansäureallylester (**131**, Schema 3.3.5).



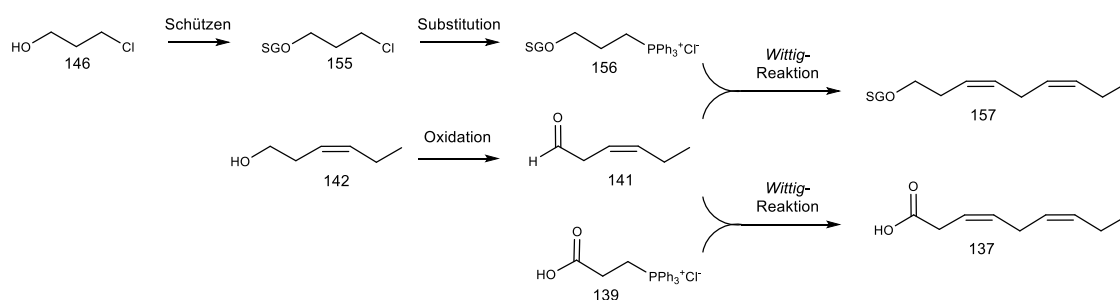
Schema 3.3.5: Herstellung von **B1** und **B2** aus (3Z)-Non-3-en-1-ol (**133**).

Der literaturbekannte Siedepunkt^[F] von (3Z)-Non-3-enal^[83] (**B2**) deutet an, dass das Produkt ohne Schwierigkeiten aus einem niedrig siedenden Lösemittel wie DCM oder Diethylether isoliert werden kann. Studien aus der eigenen Diplomarbeit haben jedoch gezeigt, dass das stark nach Wassermelone riechende Produkt in jedem Lösemittel-Destillat vorhanden war. Dies deutet darauf hin, dass entweder dessen Dampfdruck hoch ist, oder das Produkt als Azeotrop mit dem Lösemittel zusammen destilliert. Ein möglichst geringer Lösemittelanteil im Produkt bedingt eine niedrigere Ausbeute, umgekehrt bedingt das Bedürfnis nach einer hohen Ausbeute das Vorhandensein eines größeren Anteils an Lösemittel.

Die Herstellung der ω -Segment-Bausteine **C1** und **C2** lässt viel Spielraum bei der Wahl geeigneter Edukte. So können, entsprechend der retrosynthetischen Überlegungen eine C-3- und eine C-6-Komponente in eine *Wittig*-Reaktion eingesetzt werden, gesucht werden also ein *Wittig*-Salz und ein Aldehyd.

^F 120 °C bei 20 mmHg (entspricht 26 mbar).

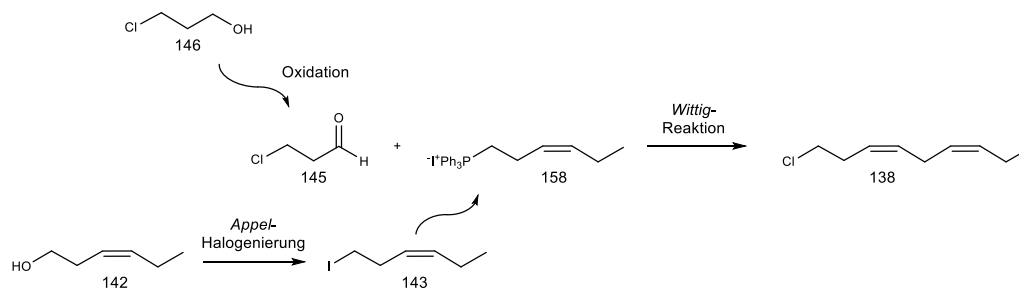
Die Suche nach dem Ausgangsmaterial eines C-3-Aldehyds muss die Bedingungen erfüllen, dass die funktionelle Gruppe auf Position 3 nicht in der Lage ist mit dem Aldehyd zu reagieren. Sie darf keine nucleophilen, oxidativen sowie basischen Eigenschaften und keine ungeschützte Carbonylgruppe besitzen, um weder eine intra- noch eine intermolekulare Reaktion mit anderen Aldehyd-Molekülen einzugehen, oder an α -C-Position saurer sein als das *Wittig*-Salz. Außerdem müssen sich die funktionellen Gruppen an C-1 und C-3 in ihren Eigenschaften so unterscheiden, dass sie chemoselektiv unter Beibehaltung der anderen funktionellen Gruppe umgewandelt werden können. 3-Oxopropansäure(ester) eignen sich nicht, da sie zu C-H-acide und schwer zugänglich von β -Hydroxypropionsäure sind, die wahrscheinlich als β -Lacton vorliegt. Genutzt werden sollen entweder bereitstehendes (2-Carboxyethyl)triphenylphosphoniumchlorid (**139**), das *Wittig*-Salz aus 3-Chlorpropionsäure (**140**) oder 3-Chlorpropanol (**146**), welches auch nach Schützen der primären OH-Gruppe in ein *Wittig*-Salz **156** überführt werden kann oder nach Oxidation der OH-Gruppe als Aldehyd-Komponente für die *Wittig*-Reaktion nutzbar ist (Schema 3.3.6).



Schema 3.3.6: Herstellung unterschiedlicher Nonadien-Derivate aus *Wittig*-Reaktionen mit C-3-*Wittig*-Salzen.

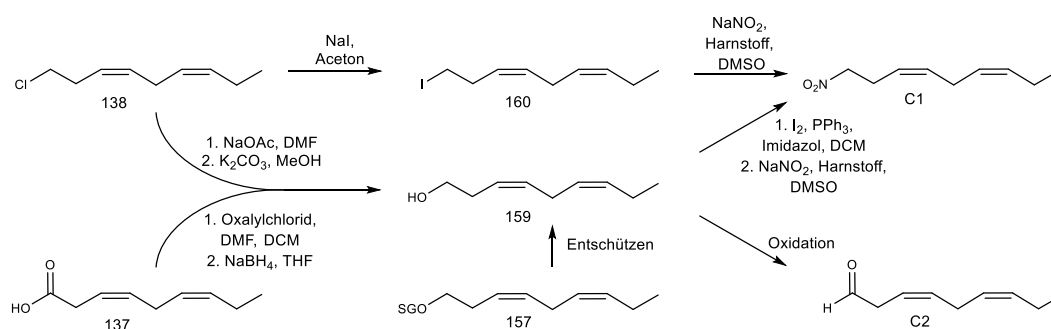
Als C-6-Komponente soll (3*Z*)-Hex-3-en-1-ol (**142**) genutzt werden, welches analog zu (3*Z*)-Non-3-en-1-ol (**133**) die notwendige funktionelle Gruppe an C-1 und die gewünschte (*Z*)-Doppelbindung zwischen C-3 und C-4 mitbringt. Entsprechend der arbeitsgruppeninternen Erfahrung sollte zunächst (2-Carboxyethyl)triphenylphosphoniumchlorid (**139**) in Kombination mit Blätteraldehyd (**141**) getestet werden^[84], da das Salz aus Studien von *Paul*^[80] direkt zur Verfügung steht. Zur Herstellung des Blätteraldehyds (**141**) aus (3*Z*)-Hex-3-en-1-ol (**142**) soll möglichst die Erfahrung der Aldehyd-Synthesen zur Herstellung von **A1** und **B2** genutzt werden.

Sollte dieser Syntheserversuch fehlschlagen, ist zu erwägen die C-6-Komponente als *Wittig*-Salz vorzubereiten (**158**) und einen passenden C-3-Aldehyd (**145**) bereitzustellen. Die Herstellung des C-6-*Wittig*-Salzes soll ebenfalls von (3*Z*)-Hex-3-en-1-ol (**142**) ausgehen. Auch hier können die Erfahrungen zur Herstellung primärer Halogenide aus den Synthesen von **A2** und **B1** genutzt werden. Die Herstellung des *Wittig*-Salzes erfolgt dann aus (3*Z*)-1-Iodhex-3-en (**143**) oder (3*Z*)-1-Brom-Hex-3-en, abhängig davon, welche Halogenierungsmethode sich als die zuverlässigste ergeben hat (Schema 3.3.7).



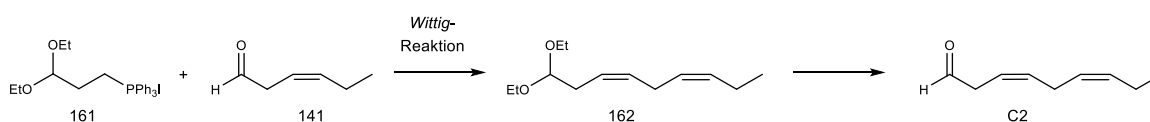
Schema 3.3.7: Herstellung des (3Z,6Z)-1-Chlor-Nonadiens **133** aus einem C-6-Wittig-Salz.

Die möglichen Produkte der *Wittig*-Reaktion sind somit (3Z,6Z)-Nona-3,6-diensäure (**137**), (3Z,6Z)-1-Chlornona-3,6-dien (**138**) oder (3Z,6Z)-1-(*O*-SG)-nona-3,6-dien (**157**). Das Halogenid **138** oder die Säure **137** können in ein bis zwei Stufe durch Reduktion oder nucleophile Substitution in den freien primären Alkohol **159** oder ein primäres weiches Halogenid **160** überführt werden, welche dann analog der Synthesen der Bausteine **B1** und **B2** in die Nitro-Verbindung **C1** und den Aldehyd **C2** umgewandelt werden können. Alkohol **159** kann zusätzlich aus dem geschützten Alkohol **157** hervorgehen (Schema 3.3.8).



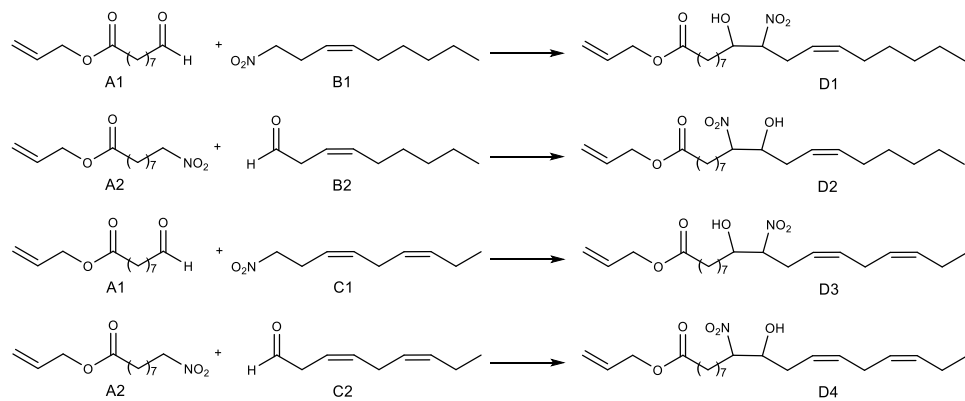
Schema 3.3.8 Syntheseüberlegungen zur Herstellung der ω -Segment-Bausteine **C1** und **C2**.

Ebenfalls im Sinne einer *Wittig*-Reaktion kann (3Z)-Hex-3-enal (**141**) mit den Diethylacetal-Wittig-Salz **161** erzeugt werden^[73] um zunächst das Diethylacetal **162** zu erhalten, aus welchem **C2** freigesetzt werden kann (Schema 3.3.9)



Schema 3.3.9 ω -Segment-Bausteine **C2** nach *Warrin* und *Viala*.

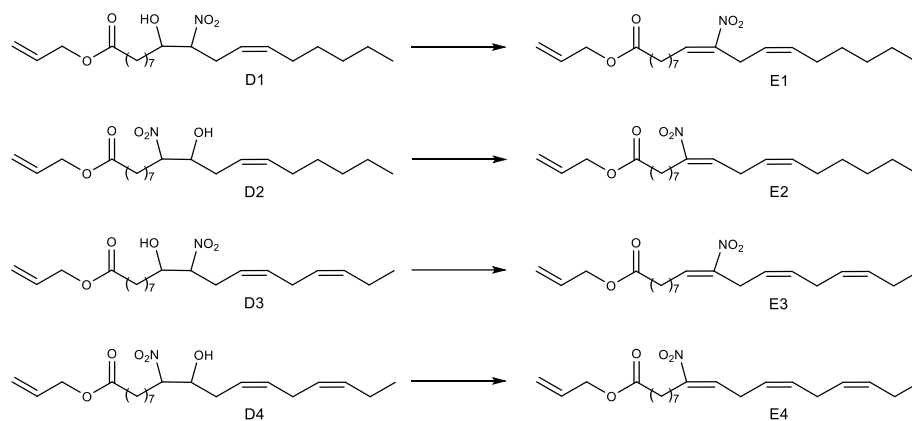
Die Recherche zum Siedepunkt des (3Z)-Non-3-enal (**B2**) legt nahe, dass auch die Herstellung eines C-6- und noch mehr die Herstellung eines C-3-Aldehyds mit niedrigen Siedepunkten und den daraus entstehenden präparativen Schwierigkeiten hinsichtlich Ausbeuteverlust und Abtrennbarkeit von Lösemitteln neben der hohen Reaktivität von Aldehyden im Allgemeinen einhergehen.



Schema 3.3.10: *Henry*-Reaktionen zu den vier gewünschten β -Hydroxynitro-Verbindungen.

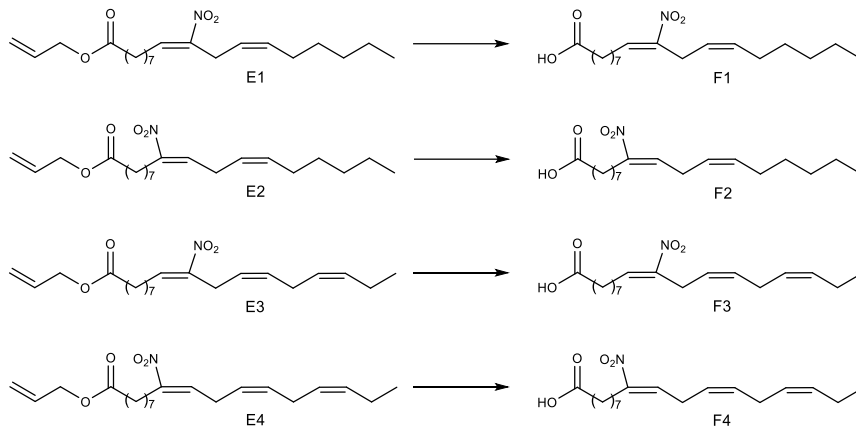
Die α - und ω -Segment-Bausteine werden dann in den Kombinationen **A1 + B1**, **A1 + C1**, sowie **A2 + B2** und **A2 + C2** im Sinne einer *Henry*-Reaktion nach *Hock*' schem Vorbild modular bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen zu den gewünschten β -Hydroxynitro-Verbindungen **D1-4** gekuppelt (Schema 3.3.10).

Alle bisherigen Reporte über die *Henry*-Reaktion berichten von Ausbeuten unter 90 Prozent. Da die *Henry*-Reaktion eine Gleichgewichtsreaktion ist soll geprüft werden, ob weitere Nebenprodukte identifiziert werden können, als nur die eingesetzten Edukte.



Schema 3.3.11: Eliminierung von Essigsäure aus den β -Hydroxynitro-Verbindungen.

Die Sequenz *O*-Aktivierung und Eliminierung (Schema 3.3.11) zum Nitroolefin soll als Eintopf-Synthese im Basischen nach dem Vorbild von *Gorczynski* umgesetzt werden und mittels Dünnschicht-Chromatographie die Umsetzung der sekundären Alkohole zum Acetat verfolgt werden, bevor durch weiteren Zusatz von Base die Eliminierung zu **E1-4** eingeleitet werden soll.



Schema 3.3.12: Spaltung der Allylester zu den freien Nitrofettsäuren.

Die Freisetzung der Säuregruppen aus dem Allylester soll dem Protokoll von *Gorczynski* und *Lehr* mit Ameisensäure und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) folgen und die Zielmoleküle 9- und 10-Nitro-Linol- und 9- und 10-Nitro-Linolensäure ergeben (**F1-4**, Schema 3.3.12).

Abschließend sollen die hergestellten Nitrofettsäuren nach dem Vorbild von *Lehr* zunächst mit 1-Palmitoyl-3-phosphatidyl-cholin an Position 2 verestert werden. Auf diese Weise soll die allgemeine Anwendbarkeit von *Lehrs* Ansatz zur gezielten Herstellung von Lipiden mit definierter Position der Nitrogruppe überprüft werden.

Alice: „Aber das ist unmöglich!“

Hutmacher: „Nur, wenn du glaubst, dass es unmöglich ist!“

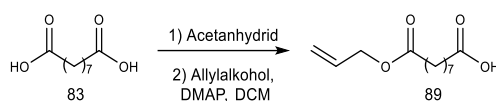
*Alice: „Ich glaube manchmal schon vor dem Frühstück
an nicht weniger als sechs unmögliche Dinge!“*

aus „Alice im Wunderland“, Spielfilm von Tim Burton, 2010

4. Betrachtung der Syntheseschritte

4.1 Azelainsäuremonoallylester

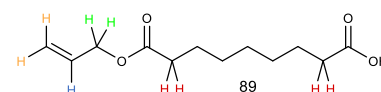
Die erste Herausforderung bestand darin die symmetrische Azelainsäure (**83**) durch einseitige Veresterung in ihren seitendifferenzierten Monoallylester **89** zu überführen (Schema 4.1.1). Die Synthese wurde bereits in der eigenen Diplomarbeit^[60] erarbeitet und zunächst ohne Änderungen übernommen.



Schema 4.1.1: Desymmetrisierung von Azelainsäure zum Monoallylester.

Die direkte Verwendung der Säure **83** zur Veresterung führte bei Nutzung eines Äquivalents an Allylderivat zu einer Mischung aus Mono- und Diallylester (**89** und **150**, Abbildung 4.1.3), sowie der Rückgewinnung des Edukts. Die lange Kette an Methylengruppen zwischen den beiden Säure-Enden bedingt, dass sich zwei Carboxylat-Gruppen, sofern sie bei katalytischen Mengen an Base überhaupt gleichzeitig deprotoniert vorliegen, trotz ihres anionischen Charakters gegenseitig nicht beeinflussen. Die Veresterung erfolgt damit statistisch. Um diese Eigenschaft zu umgehen, sollte das cyclische Anhydrid der Azelainsäure erzeugt werden, welches dann unter DMAP-Katalyse einseitig geöffnet werden sollte.

Das ¹H-NMR-Spektrum dieser Reaktion (Abbildung 4.1.3) zeigte nach der Aufarbeitung der Veresterungsreaktion einen vermeintlich sauberen Monoallylester **89**. Die Signalsätze der Allylprotonen und der α -C-Protonen liegen im Verhältnis von 1:2:2:4 vor (Schema 4.1.2). In der Vergrößerung in Abbildung 4.1.3 ist zu erkennen, dass die unterscheidbaren, aber ineinander liegenden Signale der Ester- α -Methylen- und der Säure- α -Methylen-Protonen (rote Protonen in Schema 4.1.2) bei



Schema 4.1.2 Protonenverhältnis.

2.33 ppm und 2.34 ppm von gleicher Intensität sind (Integration im vollständigen Spektrum). Auf der DC-Karte zeigten sich nach der Aufarbeitung jedoch drei Spots. Die Allylprotonensätze des Mono- und

Diallylester (**89** und **150**) lassen sich nicht unterscheiden und liegen auch in den Spektren der reinen Substanzen bei identischen Verschiebungen. Ebenfalls konnten zu keinem Zeitpunkt Reste des Allylkohols in den Spektren gefunden werden, da dieser durch seine Wasserlöslichkeit während der Aufarbeitung extraktiv abgetrennt wurde.

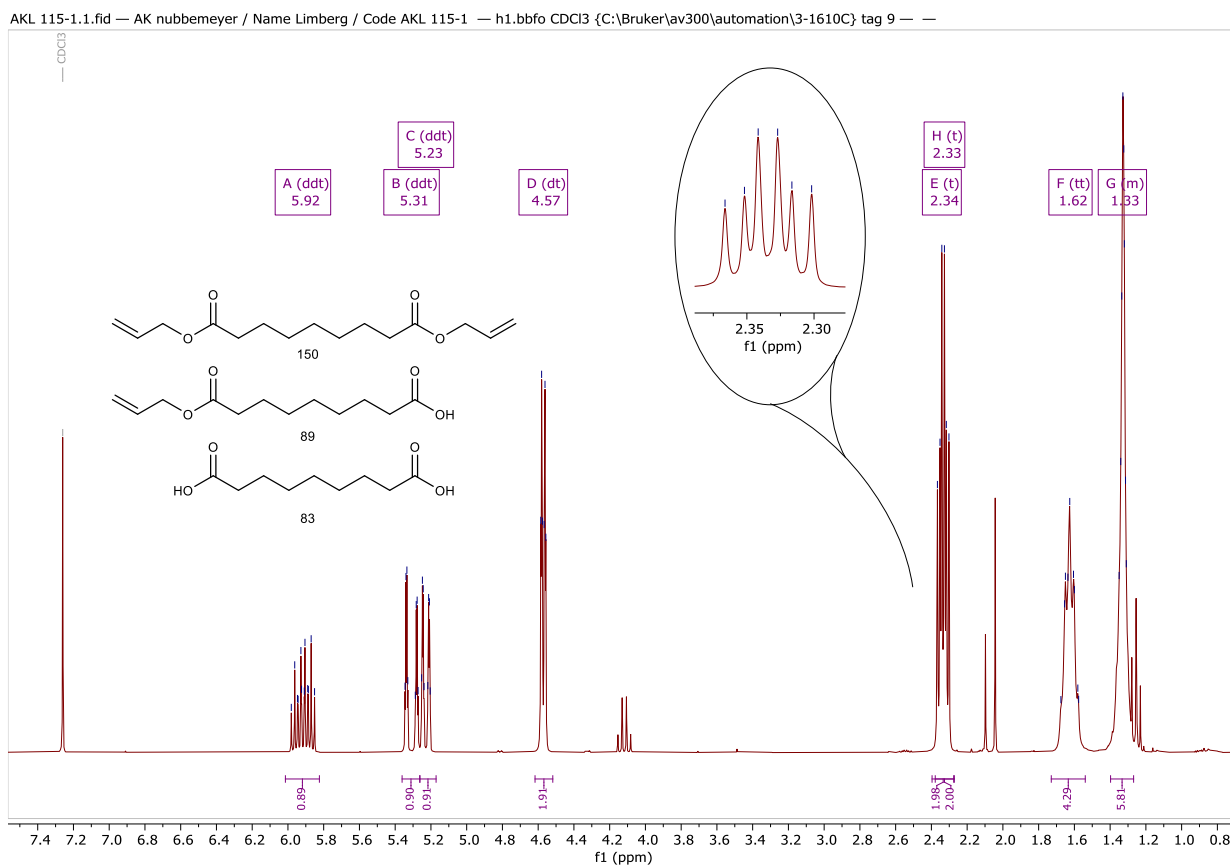


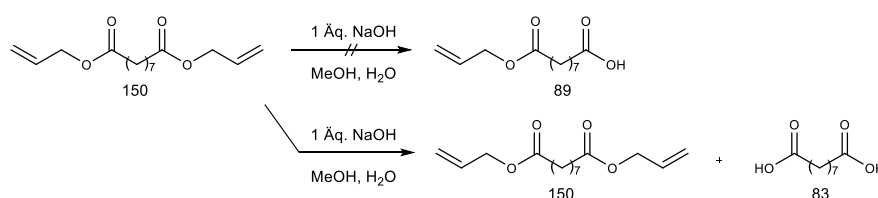
Abbildung 4.1.3: NMR-Spektrum des Rohprodukts aus der Veresterung von Azelainsäure^[60]. Das Spektrum zeigt außerdem Verunreinigungen von Ethylacetat und Essigsäure bei 4.12 (q), 2.05 (s), 1.26 (t) und 2.10 (s) ppm, welche durch die Aufarbeitung des Reaktionsgemischs eingetragen wurden.

Eine präparative chromatographische Trennung ergab äquimolare Mengen an Diallylester **150**, Monoallylester **89** und Disäure **83**. Der gewünschte Effekt zur einseitigen Veresterung aus dem Anhydrid konnte nicht beobachtet werden. Die Ursache könnte erneut in der Erzeugung katalytischer Mengen des Monoallylazelats liegen, welches Umesterungsreaktionen eingehen kann. Außerdem erfolgte keine Struktursicherung des Azelainsäureanhydrids. Neben der cyclischen, monomeren Anhydrid-Form kann ebenfalls ein offenkettiges polymeres Azelainsäureanhydrid vorliegen. Beide Formen sollten als Feststoff auftreten. Für beide Formen kann die Alkohololyse der Anhydrid-Struktur zum Ester statistisch und unabhängig von der anderen funktionellen Seite eines Monomers vorliegen. Sowohl die Überlegung bezüglich der Existenz des polymeren Anhydrids, als auch die Umesterung unter Allylinversion können die statistische Verteilung im Produktgemisch erklären. Eine weitere Differenzierung der Ursache erfolgte nicht, da auf Grund der hohen Hydro-

lyseempfindlichkeit des Anhydrids auf eine Aufklärung verzichtet wurde. Die erzielten Ausbeuten von jeweils ca. 33 Prozent weisen zumindest auf einen vollständigen Umsatz des Edukts hin.

Ein 1:1:1-Gemisch aus Diallylester **150**, Monoallylester **89** und Disäure **83** erklärt auch das vermeintlich saubere $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohprodukts (Schema 4.1.3). Die Signalintensitäten der beiden Allylester-Gruppen des Diallylester **150** werden durch die nicht vorhandenen Allylprotonen in der Disäure **83** kompensiert. Gleiches gilt für die α -ständigen Protonen neben Säure- und Estergruppen. Auf diese Weise ergibt ein 1:1-Gemisch aus Diallylester **150** und Disäure **83** ebenfalls das vermeintlich saubere Spektrum des Monoallylesters **89**. Die alleinige Betrachtung des Rohspektrum lässt daher keine Aussagen über eine Produktverteilung zu. Dennoch stellte dieser Weg zu Beginn der Arbeit eine einfache und preiswerte Möglichkeit dar, das notwendige einseitig veresterte Zwischenprodukt auch in größeren Mengen trotz geringer Ausbeute zu erhalten. Die Umsetzung ließ sich auch im Maßstab von 200 g ohne zusätzliche Ausbeute-Verluste durchführen. Die zurückgewonnene Azelainsäure **83** konnte erneut eingesetzt werden, wodurch sich eine Ausbeute von 50 Prozent basierend auf dem zurückgewonnenen Ausgangsmaterial (brsm) ergibt.

Versuche, den Diallylester **150** einseitig zu spalten scheiterten. Unter Einwirkung eines Äquivalents NaOH in Methanol zeigte sich, dass die Verseifung der zweiten Ester-Gruppe schneller verläuft, als die Verseifung der ersten. Es wurde ein 1:1 Gemisch aus Diallylester **150** und Disäure **83** gewonnen, Monoallylester **89** und Methylester als Produkt einer Umesterung konnte nicht nachgewiesen werden (Schema 4.1.4).

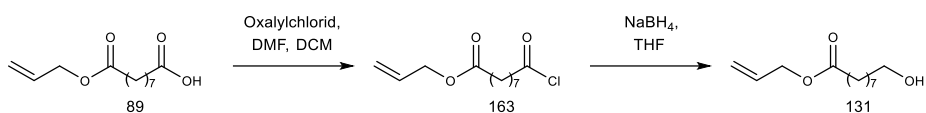


Schema 4.1.4: Verseifung von Azelainsäurediallylester (**150**).

Diese Beobachtung sollte durch die bessere Löslichkeit des Monoallylesters **89** im gewählten Lösemittel zu verstehen sein. Die gesteigerte Löslichkeit bewirkt eine bessere Zugänglichkeit der zweiten Estergruppe für das Nucleophil und somit die vorrangige Zweit-Verseifung des Monoallylesters **89** im Vergleich zum Diallylester **150**. Auf weitere Experimente zum Recycling des Diallylesters **150** wurde verzichtet.

4.2 9-Hydroxynonansäureallylester

Die Reduktion der Säureseite des Monoallylesters **89** zum Alkohol **131** erforderte deren Aktivierung über die Aktivität des Allyl-Esters hinaus, sodass gezielt nur die (aktivierte) Säureseite zum Alkohol **131** reduziert werden konnte (Schema 4.2.1).



Schema 4.2.1: Reduktion von Azelainsäuremonoallylester (**131**).

Wie schon in der Diplomarbeit wurde Azelainsäuremonoallylester (**84**) nach dem Protokoll von *Dowden et al.*^[85] unter Einwirkung eines leichten Überschusses von Oxalylchlorid und katalytischen Mengen DMF in trockenem DCM in sein Säurechlorid **163** umgewandelt. Die Vollständigkeit der Umsetzung ist an das Ende der Entwicklung von Kohlenstoffmonoxid, Kohlenstoffdioxid und Chlorwasserstoff gekoppelt und kann mittels Blasenähler angezeigt werden. Experimente schon während der Diplomarbeit belegten die Entstehung des Säurechlorids in quantitativem Maßstab. Das Lösemittel sowie alle flüchtigen Nebenprodukte wurde am Rotationsverdampfer vollständig abdestilliert, die Apparatur mit Argon geflutet und das stark ätzend riechende braun-grünliche Säurechlorid ohne weitere Analytik in THF gelöst. Als Reduktionsmittel wurde Natriumborhydrid verwendet.

Die Tabelle 4.2.1 zeigt die stark schwankenden Ausbeuten bei geringfügig variierender Reaktionsführung. Die hohe Ausbeute in Experiment 2 signalisierte jedoch, dass die Herangehensweise mit moderatem Aufwand hohe Ausbeuten liefern könnte. Das Natriumborhydrid wurde unter Argon-Atmosphäre gelagert und entnommen, die trockenen Lösemittel an der Abfüllanlage entnommen, sodass für alle Ansätze von konstanter Wasserfreiheit der Lösemittel ausgegangen wurde. Für die Experimente 1 bis 3 wurde das gleiche, zuvor ungeöffnete Gebinde mit pulverigem Natriumborhydrid (99 %) verwendet, im Ansatz 4 wurde ein pulveriges Natriumborhydrid (95 %) und in den Ansätzen 5 und 6 ein Granulat (95 %) eingesetzt.

Tabelle 4.2.1: Reaktionsbedingungen zur Reduktion von Azelainsäurechloridmonoallylester (**163**) zu 9-Hydroxynonansäureallylester (**131**)

Exp.	Äq. NaBH ₄ zu Beginn	Zusätzliche Äq. NaBH ₄	Körnung des NaBH ₄	Lösemittel	Dauer	Ausbeute
1	3	2,4	Pulver	THF	20 h, Reflux	keine
2	3	Keine	Pulver	THF	20 h, Reflux	83 %
3	3	3	Pulver	DCM	4 h, Reflux	53 %
4	4	Keine	Pulver	THF	3 h Reflux, 12 h rühren	keine
5	2	2	Granulat	THF	20 h, Reflux	93 %
6	3	Keine	Granulat, mörsern	THF	2 x 6 h, Reflux	quant.

In allen Fällen wurde vom Säurechlorid-Intermediat ein ¹H-NMR-Spektrum gemessen, um sicherzustellen, dass grundsätzlich reaktive Spezies zur Verfügung stand. Das Säurechlorid wurde in trockenem THF gelöst, die Lösung im Eisbad gekühlt und das Reduktionsmittel hinzugegeben. Das Gemisch wurde aufgetaut und zum Sieden erhitzt. Zur Reaktionskontrolle mittels DC wurden Proben im analytischen Maßstab entnommen

und aufgearbeitet. Die angefertigten DC's zeigten in keinem Fall einen Umsatz, sodass insbesondere der zweite Ansatz unter der Annahme des Misserfolgs abgebrochen wurde. Die ^1H -NMR-spektroskopische Untersuchung des aufgearbeiteten Reaktionsgemischs zeigte jedoch das Vorhandensein geminaler Protonen des primären Alkohols und die nicht mehr vorhandenen α -Methylen-Protonen der Edukt-Säure, welches mittels IR-Spektroskopie und Massenspektrometrie bestätigt werden konnte. Eine erneute DC-Untersuchung in unterschiedlichen Zusammensetzungen des Petrolether/Essigsäureethylester-Eluenten bestätigte die unerwartete Beobachtung, dass die R_F -Werte von Azelainsäuremonoallylester **89** und 9-Hydroxynonansäureallylester (**131**) gleich sind. Für alle weiteren Experimente war somit klar, dass es keine Reaktionskontrolle mittels DC geben kann.

Die Nutzung des pulvrigen Natriumborhydrids zeigte starke Schwankungen in den Ausbeuten, für die keine Erklärung gefunden werden konnte. Der Übergang zur Nutzung des granulierten Natriumborhydrids brachte die gewünschte Zuverlässigkeit und Ausbeute, insbesondere, nachdem das Granulat unmittelbar vor dem Einsatz frisch gemörsert wurde. Auf diese Weise stand frische Reaktionsoberfläche zur Verfügung sodass die einzusetzenden Äquivalente ebenfalls verringert werden konnten.

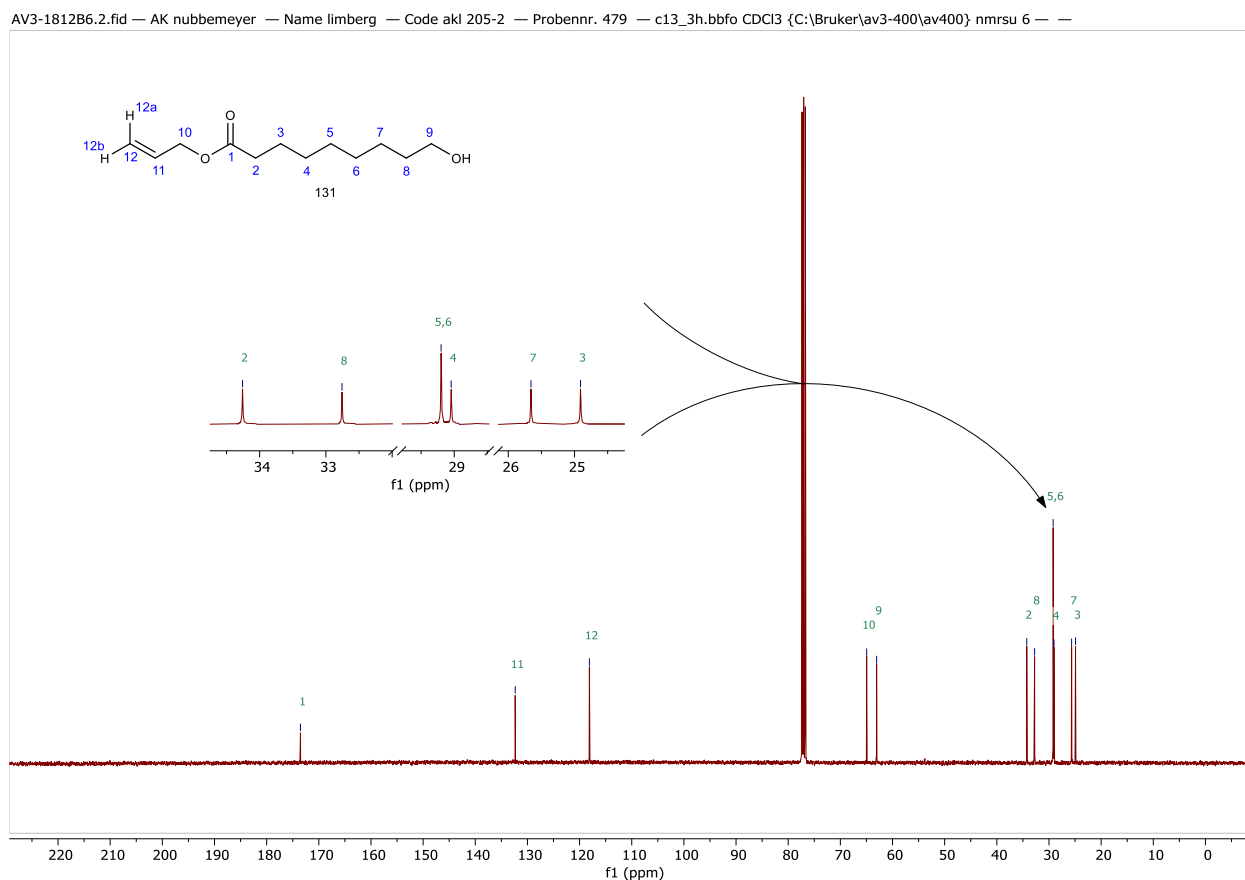
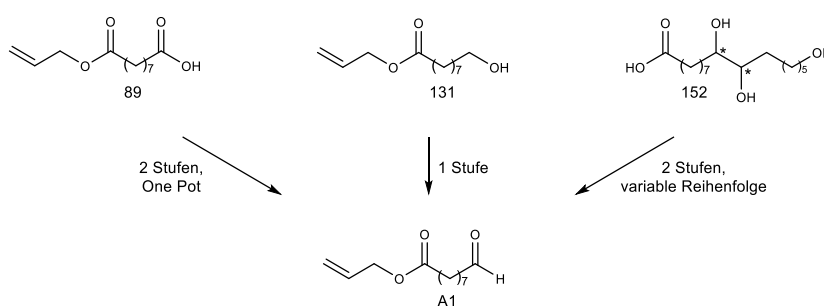


Abbildung 4.2.2: ^{13}C -NMR-Spektrum von 9-Hydroxynonansäureallylester. In Vergrößerung: Bereich der chemischen Verschiebung mit der Intensitätsauffälligkeit des Signals bei 29.2 ppm.

Die NMR-Analytik zeigte im ^1H -NMR-Spektrum alle Signale in der prognostizierten Verschiebung, Multiplizität und Intensität, wobei zu beachten ist, dass die Protonen der Methylengruppen der C-Atome 4,5,6 und 7 in einem pseudo-Singulett zusammenfallen. Deren Zuordnung zu einzelnen C-Atomen ist auch durch die Auswertung der zweidimensionalen Experimente COSY, HSQC und HMBC nicht möglich (Abbildung 4.2.2). Im Standard- ^{13}C -NMR-Spektrum scheint jedoch ein C-Atom in eben diesem Methylengruppen-Bereich des Moleküls zu fehlen, welches auch über die Auswertung von HSQC und HMBC nicht bestimmt werden konnte. Das Massenspektrum wies jedoch darauf hin, dass die gewünschte Kettenlänge vorhanden war. Bei Betrachtung des ^{13}C -NMR-Spektrums (Abbildung 4.2.2) fällt auf, dass das Singulett bei 29.2 ppm neben dem Singulett bei 29.0 ppm mit doppelter Signalintensität erscheint. Wegen der deutlichen geringeren Häufigkeit und der niedrigeren Nachweisempfindlichkeit im Vergleich zu Protonen werden ^{13}C -NMR-Spektren im Standard-Verfahren ^1H -Breitbandentkoppelt gemessen. Diese Messtechnik kann zur Verfälschung der Signalintensität beitragen, sodass die Standard- ^{13}C -NMR-Spektren typischerweise nicht integrierbar sind, weil sie nicht zuverlässig die korrekten Verhältnisse der Kohlenstoffe zueinander angeben. Diese Ungenauigkeit kann umgangen werden, wenn ein *inverse gated decoupling* vorgenommen wird und der Delay länger gewählt wird. Dabei wird die Breitbandentkopplung der Protonen nur während des Beobachtungspulses und der Datenaufnahme eingeschaltet. Auf diese Weise wird ein Protonen-entkoppeltes und integrierbares ^{13}C -NMR-Spektrum mit verlässlichen Intensitäten erhalten^[86]. Das auf diese Weise gemessene Spektrum bestätigte die Vermutung, dass zwei Kohlenstoffe bei exakt gleicher chemischer Verschiebung auftreten.

4.3 Darstellung von α -Segment-Baustein A1: 9-Oxononansäureallylester

Mit Azelainsäuremonoallylester (**89**) und 9-Hydroxynonansäureallylester (**131**) standen nun zwei Verbindungen zur Verfügung die entweder reduktiv oder oxidativ in den α -Segment-Baustein **A1** zur Herstellung von 10-Nitrolinol- und 10-Nitrolinolensäure (**F1/F3**) überführt werden konnten. Beide Optionen wurden unter unterschiedlichen Bedingungen getestet. Eine weitere Möglichkeit eröffnete sich nach einem Vortrag durch *M. Penning*, Shellac Consultant, der Firma *A. F. Suter Company* (Schema 4.3.1).



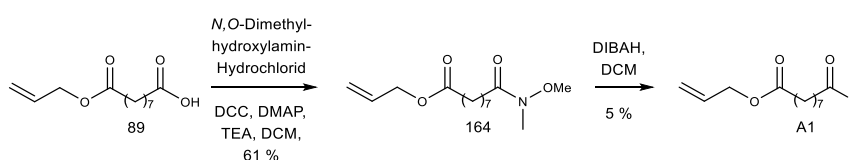
Schema 4.3.1: Syntheseübersicht zur Darstellung von α -Segment Baustein **A1**.

Sie stellten freundlicherweise eine großzügige Probe von Aleuritinsäure (**152**) zur Verfügung, welche sich ebenfalls in zwei einfachen Stufen in 9-Oxononansäureallylester (**A1**) umsetzen ließ.

4.3.1 **A1** durch Reduktion eines aktivierten Säurederivates

In Anlehnung an die Ideen von *Lehr* und *Casper* wurde die Strategie verfolgt Azelainsäuremonoallylester (**89**) durch *in-situ* Erzeugung eines aktivierten Säurederivates direkt zum Aldehyd **A1** zu reduzieren. Getestet wurden drei Methoden bei ansteigender Carbonyl-Reaktivität des aktivierten Säure-Derivates, die alle ein komplexes Aluminiumhydrid als Reduktionsmittel benötigten.

Donges nutzte in seiner Doktorarbeit eine *Steglich*-Veresterung nach dem Vorbild von *Brüggemann* zur Erzeugung eines *Weinreb*-Amids, welches dann zum Aldehyd reduziert werden sollte^[77,75,76]. Diese Prozedur wurde entsprechend Schema 4.3.2 auf die Herstellung des *Weinreb*-Amids **164** aus Azaleinsäuremonoallylester **84** angewendet.



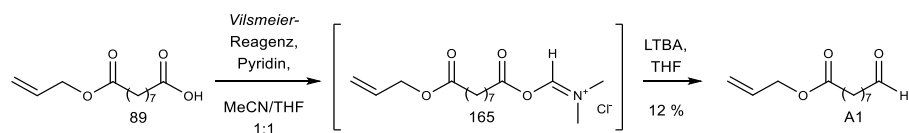
Schema 4.3.2: Reduktion eines *Weinreb*-Amids zu α -Segment Baustein **A1**.

Das *Weinreb*-Amid **164** wurde mit 61 prozentiger Ausbeute erhalten und konnte mit DIBALH im Aceton/Trockeneis-Bad zum Aldehyd **A1** reduziert werden.

Zur Reaktionskontrolle wurde eine analytische Probe entnommen und aufgearbeitet. Die DC-Analyse zeigte, dass die Bildung des Aldehyds funktionierte, jedoch noch unvollständig war. Zur quantitativen Bewertung wurden das Aldehyd-Signal mit den α -ständigen Methylenprotonen der Säuregruppe des Allylesters **89**, (Verhältnis 1:2) miteinander verglichen und nach Berücksichtigung des Protonenverhältnisses konnte ein Verhältnis 0.16:2 (entspricht acht Prozent Umsatz) gefunden werden.

Zur Aufreinigung des Rohprodukts wurden unterschiedliche Methoden getestet: Bei der Destillation bei 1.3 mbar und einem Siedepunkt von 110 °C zersetzte sich der Aldehyd **A1**, ebenso bei einer Flash-Säulen-chromatographie. Das Rohprodukt konnte mittels Bisulfit-Addukt-Trennung nach einer Vorschrift von *Lehr* aufgereinigt werden. Der gereinigte Aldehyd **A1** konnte in zwei Stufen mit fünf prozentiger Ausbeute erhalten werden. Dies entspricht der Ausbeute, die anhand der NMR-basierten Orientierung zum Umsatz zu erwarten war. Die Bisulfit-Addukt-Trennung erwies sich für diesen Aldehyd als zu bevorzugende Aufreinigungsmethode.

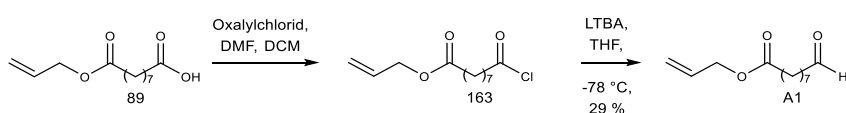
Die mäßige Ausbeute ermutigte dazu, weitere Transformationsmöglichkeiten mit steigender Carbonylreaktivität zu testen. Alternativ zum *Weinreb*-Amid konnte nach *Fujisawa* et al. nun ein *Vilsmeier*-Salz hergestellt werden, welches dann unter erneuter Nutzung von LTBA zum Aldehyd **A1** reduziert wurde.^[78]



Schema 4.3.3: Reduktion eines *Vilsmeier*-Salzes **165** zu α -Segment Baustein **A1**.

Das notwendige *Vilsmeier*-Reagenz wurde zunächst aus einer Lösung eines Überschusses an Oxalylchlorid mit DMF in eisgekühltem DCM hergestellt (Schema 4.3.3). Die Reduktion erfolgte bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und wurde über Nacht aufgetaut. Nach der Aufarbeitung zeigte die DC-Analyse auch hier unvollständigen Umsatz, die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchung des Rohprodukts ergab bei erneutem Vergleich der Intensitäten des Aldehyd-Proton-Signals mit den α -ständigen Protonen der Säure-Seite des Azelainsäuremonoallyl-esters **89** einen Umsatz von 13 Prozent. Dieser konnte nach der Isolierung des Aldehyds mittels Bisulfit-Addukt-Trennung mit einer Ausbeute von 12 Prozent bestätigt werden.

Nach der bereits zur Reduktion von Azelainsäuremonoallylester (**89**) zu 9-Hydroxynonansäureallylester (**131**) verwendeten Vorschrift wurde auch hier das Säurechlorid **163** erzeugt und mit LTBA zum Aldehyd **A1** reduziert.^[85] Die Reduktion mit LTBA folgte den Darstellungen von *Cha* und *Brown* (Schema 4.3.4).^[79]



Schema 4.3.4: Reduktion eines Säurechlorids zu α -Segment Baustein **A1**.

Wie schon zuvor wurde auf die Vollständigkeit der Säurechlorid-Bildung mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum geprüft. Das Säurechlorid **163** wurde in THF aufgenommen und im Aceton/Trockeneisbad ein Äquivalent LTBA hinzugegeben. Die DC-Analysen zeigten, dass die Bildung des Aldehyds funktionierte, jedoch noch unvollständig war. Zur quantitativen Bewertung wurden erneut das Aldehyd-Signal mit den α -ständigen Methylenprotonen der Säuregruppe des Allylester **89**, (Verhältnis 1:2) miteinander verglichen und nach Berücksichtigung des Protonenverhältnisses konnte ein Verhältnis von 1:2.5 Aldehyd zu Säure festgestellt werden (entspricht ca. 30 Prozent Umsatz). Nach Zugabe von weiterem LTBA unter Eiskühlung und zusätzlicher Reaktionszeit wurde die Reaktion ohne weitere Kontrolle abgebrochen und aufgearbeitet. Eine DC des ergab immer noch, dass die Umsetzung nicht vollständig stattgefunden hatte. Die bereits zur Kontrolle verwendeten Signale zur Einschätzung des Reaktionsfortschrittes wurden erneut als erste

Orientierung verwendet, ob die Reaktion nach der zweiten Zugabe an Reduktionsmittel zu weiterem Umsatz geführt hat. Dies konnte anhand dessen nicht bestätigt werden.

Die drei getesteten Varianten zur Herstellung des α -Segment-Bausteins **A1** durch Reduktionen aktivierter Säurederivate mit komplexen Aluminiumhydriden stellten sich zwar als mögliche Wege zur Herstellung von 9-Oxononansäureallylester (**A1**) heraus, jedoch lieferten alle Methoden den Schlüsselbaustein **A1** nur in geringen Ausbeuten. In Tabelle 4.1.3 sind die Ergebnisse zusammengestellt und in der Gesamtausbeute mit den Resultaten zur Herstellung des Edukts, Azelainsäuremonoallylester (**89**) verrechnet. Trotz der allgemein geringen Gesamtausbeute ergibt sich der Zusammenhang, dass die höchste Carbonylreaktivität des Säurechlorids **163** im Vergleich zum *Vilsmeier*-Salz **165** und dem *Weinreb*-Amid **164** die höchsten Ausbeuten ergibt. Eine weitere Steigerung des Potentials des Reduktionsmittels führt in eine erschwerte Seitendifferenzierung zur Allylester-Gruppe, am jeweils anderen terminalen Ende der Azelainsäurederivate.

Tabelle 4.3.1: Übersicht über die Syntheserausbeuten zur Herstellung von **A1** aus Azelainsäure

Methode	Ausbeute	Gesamtausbeute, ausgehend von
	Aktivierung/Reduktion	Azelainsäure über 4 Stufen
<i>Weinreb</i> -Amid/DIBAH	5 %	2 %
<i>Vilsmeier</i> -Salz/LTBA	12 %	4 %
Säurechlorid/LTBA	29 %	10 %

Die Tabelle zeigt deutlich, dass schon nach lediglich vier Syntheseschritten nur noch 2-10 Prozent des ursprünglich eingesetzten Materials vorhanden sind. Da bis zu den fertigen Nitrofettsäuren noch vier weitere Stufen folgen müssen, erschienen die Ausbeuteeinbußen auf diesem Weg zu hoch. Daher wurde die Synthesestrategie geändert und die Oxidation des bereits vorhandenen 9-Hydroxynonansäureallylesters (**131**) getestet.

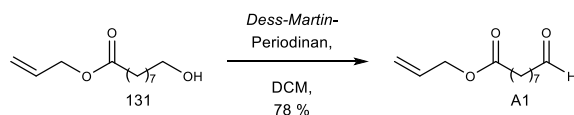
4.3.2 **A1** durch Oxidation des primären Alkohols 9-Hydroxynonansäureallylester

Zur Oxidation von primären Alkoholen zu Aldehyden stehen außerordentlich vielfältige Methoden zur Verfügung. Die Überlegungen nach der Auswahl passender Reagenzien richteten sich für diese Arbeit weniger nach der Gefahreneinstufung, sondern vorwiegend nach der Reaktivität des Reagenzes in Zusammenspiel mit seiner Chemoselektivität. Die vorhandene Allyl-Doppelbindung in der Esterrestgruppe sollte auf jeden Fall erhalten werden. Die *Anelli*-Oxidation^[87] nach *Donges*' Vorbild^[75] wurde daher für die Oxidation von 9-Hydroxynonansäureallylester (**117**) ausgeschlossen, da die Integrität der Allyl-Doppelbindung gefährdet wäre. Getestet wurden die *Swern*-Oxidation^[88] und deren verwandte Oxidationsvariante

nach *Onodera* mit Phosphorpentoxid, DMSO und TEA^[89], welche beide auf aktiviertem DMSO beruhen, sowie *Dess-Martin-Periodinan*^[90,73,91] (*DMP*) als hypervalentes Iod-Reagenz.

Das *Dess-Martin*-Reagenz wurde in einem zweistufigen Verfahren unter Beteiligung der Lehramtspraktikant*innen in deren Fortgeschrittenenpraktikum oder Forschungsmodul aus 2-Iodbenzoesäure durch Oxidation mit Kaliumbromat in Schwefelsäure zu IBX und Peracetylierung mit Acetanhydrid hergestellt. Seine Qualität wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie und Testoxidationen von (3*Z*)-Hex-3-en-1-ol (**142**) geprüft.

Für die Oxidation von 9-Hydroxynonansäureallylester (**131**) zu α -Segment-Baustein **A1** mit *Dess-Martin*-Periodinan standen bereits Erfahrungen aus der eigenen Diplomarbeit zur Verfügung, in der (3*Z*)-Non-3-en-1-ol (**133**) zum Aldehyd mittels *DMP* nach einer Vorschrift von *Wavrin* und *Viala* oxidiert wurde (Schema 4.3.5)^[73].

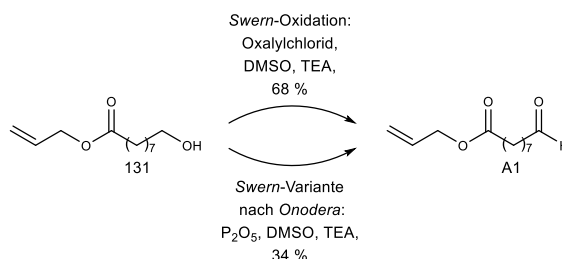


Schema 4.3.5: Oxidation von 9-Hydroxynonansäureallylester mittels *DMP* zu α -Segment Baustein **A1**.

Die Oxidation von 9-Hydroxynonansäureallylester (**131**) mit *DMP* wurde unter Eiskühlung in DCM durchgeführt und zeigte bei der Reaktionskontrolle mittels DC schon nach einer Stunde den vollständigen Umsatz des Edukts an, welches ¹H-NMR-spektroskopisch bestätigt werden konnte. Als Nachteil erwies sich jedoch bei der Aufarbeitung die schlechte Abtrennbarkeit von Iodinan, der reduzierten Form des *DMP*. Dieses zeigte sich bei der wässrigen Aufarbeitung schleimartig an der Phasengrenze. Versuche die wässrige Phase etwas großzügiger abzutrennen, um den nicht gewünschten Rückstand auf Kosten der Ausbeute zu entfernen scheiterten, da die Löslichkeit sowohl in der organischen, als auch in der wässrigen Phase ausreichend groß war, um einen Teil des Rückstands in gelöster Form durch die Lösemittel mitzunehmen. Aus diesem Grund führte auch die Bisulfit-Addukt-Trennung nicht zur vollständigen Entfernung des reduzierten Iodinans. Noch aus dem fertig präparierten, isolierten und farblosen Produkt fiel nach einer Nacht Aufbewahrung unter Schutzgas im Kühlschrank eine farblose Substanz aus, von der sich nach ¹H-NMR-spektroskopischer Untersuchung zeigte, dass es sich um die *DMP*-Rückstände handelte.

Zur Einschätzung des Verunreinigungsgrades wurden aus dem ¹H-NMR-Spektrum die vier aromatischen Protonen des *DMP*-Rückstandes mit dem einen Aldehyd-Proton in Relation gesetzt und ein 7 prozentiger Anteil an *DMP*-Rückstand in 78 Prozent Ausbeute festgestellt. Für die folgenden *Henry*-Reaktionen, die mit diesem Aldehyd durchgeführt wurden, wurde die Verunreinigung beim Masseneinsatz berücksichtigt.

Die *Dess-Martin*-Oxidation kann also zur Bildung des Aldehyds verwendet werden, liefert diesen jedoch nicht in der gewünschten Reinheit. Daher wurde alternativ DMSO-basierten Oxidationsmethoden getestet (Schema 4.3.6).



Schema 4.3.6: Oxidation von 9-Hydroxynonansäureallylester mittels DMSO-basierter Methoden zu α -Segment Baustein **A1**.

Entsprechend der Erkenntnisse von *Onodera* et al.^[92] und *Aricu* et al.^[93] wurde für die *Swern*-Variante mit der Alkohol in DCM gelöst und mit einem Überschuss aus DMSO und Phosphorpentoxid versetzt, was unter starker Wärmeentwicklung zur Verklumpung des Gemischs führte, welches sich auch nach Verdünnung mit weiterem DCM und notwendigem Triethylamin sich nicht mehr löste. In einem zweiten Ansatz mit größerer Lösemittelmenge und langsamerer Zugabe der Überschüsse an DMSO, Phosphorpentoxid und des geringeren Überschusses an Triethylamin konnte der Aldehyd **A1** in 34 prozentiger Ausbeute erhalten werden.

Für die *Swern*-Oxidation wurde nach einem Protokoll von *Frankowski* et al. gearbeitet^[94]. Die Reaktion ergab nach Bisulfit-Addukt-Trennung 68 Prozent Ausbeute. Tabelle 4.3.2 stellt die Ergebnisse der Oxidationsmethoden zusammen.

Tabelle 4.3.2: Übersicht über die Syntheseausbeuten zur Herstellung von **A1** durch Oxidation von 9-Hydroxynonansäureallylester

Methode	Ausbeute	Gesamtausbeute, ausgehend von
	Aktivierung/Reduktion	Azelainsäure über 4 Stufen
<i>DMP</i>	78 %	26 % (noch verunreinigt)
<i>Swern-Variante nach Onodera</i>	34 %	11 %
<i>Swern-Oxidation</i>	68 %	22 %

Es zeigt sich, dass die *Swern*-Oxidation in diesem Fall zwar nicht die höchste Ausbeute ergab, jedoch die geringen Ausbeuteeinbußen im Vergleich zur *Dess-Martin*-Oxidation zu bevorzugen sind, da das Produkt auf diesem Syntheseweg in höchster Reinheit herzustellen ist.

4.3.3 **A1** ausgehend von Aleuritinsäure

Die Resultate in der Synthese von α -Segment-Baustein **A1** (9-Oxononansäureallylester) stellten nicht vollumfänglich zufrieden, da die Ausbeuten über wenige Synthesestufen schon zu starken Einbußen der zur Verfügung stehenden Substanzmenge geführt hatten. Der Vortrag von *M. Penning*, Shellac Consultant der Firma *A. F. Suter Company* gab den Impuls die Synthesestrategie für diesen Baustein neu zu überdenken und an Stelle von Azelainsäure (**83**) Aleuritinsäure (**152**) als Ausgangsmaterial zu testen. Die Firma stellte dankbarerweise direkt eine großzügige Probe zur Verfügung.

Die neue Strategie sah vor, Aleuritinsäure (**152**) mit einem Allylderivat zu verestern und die korrekte Kettenlänge und Funktionalität durch eine Glycolspaltung^[82] einzustellen. Es galt ebenfalls herauszufinden, ob die Vertauschung der Reihenfolge einen Einfluss auf das Ergebnis hat (Schema 4.3.7).

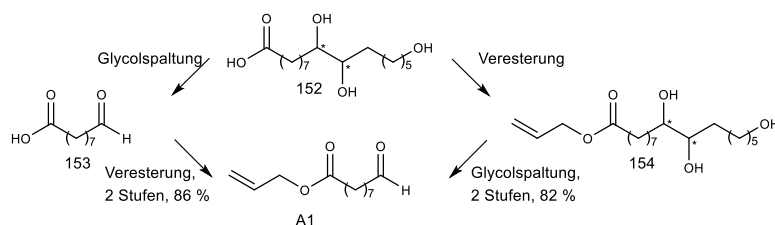


Abbildung 4.3.7: Neue Synthesestrategie für **A1** ausgehend von Aleuritinsäure.

Erste Versuche zur Glycolspaltung von Aleuritinsäure (**152**) wurden nach der Vorschrift von *Wocheslander* et al.^[82] durchgeführt, welche eben diese Reaktion in schwefelsaurer Lösung von Wasser und Methanol mit Kaliumperiodat beschrieben^[82]. Nach diesem Protokoll konnte 9-Oxononansäure (**153**) jedoch nicht erhalten werden, ebensowenig wie **A1** aus Aleuritinsäureallylester (**154**). Unter diesen Bedingungen ist zu erwarten, dass sich aus Kaliumperiodat das wesentlich stärkere Oxidationsmittel Periodsäure bildet. Als Rohprodukt wurde ein nicht zu trennendes Gemisch erhalten, in dessen ¹H-NMR-Spektrum sich wie zu erwarten war kein Hinweis auf eine Aldehyd-Gruppe zeigte. Daher wurde das Produkt ohne weitere Analyse verworfen. Gemäß des Protokolls von *Hoye* et al.^[95] wurde die Glycolspaltung in einem zweiten Versuch mit einem Überschuss an Natriumperiodat im neutralen Medium unternommen. Es zeigte sich, dass die Glycolspaltung nun in nahezu quantitativem Maßstab gelang. Das Produkt konnte mittels Säure/Base-Trennung vom Nebenprodukt 6-Hydroxyhexanal abgetrennt werden und 96 Prozent der eingesetzten Aleuritinsäure als 9-Oxononansäure (**153**) erhalten werden. Zur Umwandlung in den Synthesebaustein **A1** musste diese nun noch verestert werden. Dies gelang in einer Ausbeute von 86 Prozent nach einer Vorschrift von *Lehr*^[57].

Auf der Route mit umgekehrter Reaktionsfolge (zuerst Veresterung und anschließender Glycolspaltung) gelang die Veresterung unter ähnlichen Bedingungen mit einer Ausbeute von 82 Prozent und die Glycolspaltung mit 92 Prozent. Die Abtrennung des 6-Hydroxyhexanals, welches als Nebenprodukt beider Glycolspaltungen auftritt, kann auf dem zweiten Weg nicht mittels Säure/Base-Trennung abgetrennt

werden, weil die Säuregruppe bereits Allyl-geschützt vorliegt. Es ließ sich jedoch aufgrund der guten Wasserlöslichkeit durch mehrfache wässrige Extraktion entfernen.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass α -Segment-Baustein **A1** auf vielfältigen Wegen zugänglich ist, die sich in ihrer Ausbeute deutlich unterscheiden, wodurch nur wenige für eine Naturstoffsynthese sinnvoll erscheinen. Tabelle 4.3.3 stellt alle untersuchten oxidativen und reduktiven Wege ausgehend von Azelainsäure (**83**) und aus Aleuritinsäure (**152**) zusammen und verdeutlicht die Ausbeutesteigerung beim Wechsel zu Aleuritinsäure (**152**) als Ausgangsmaterial.

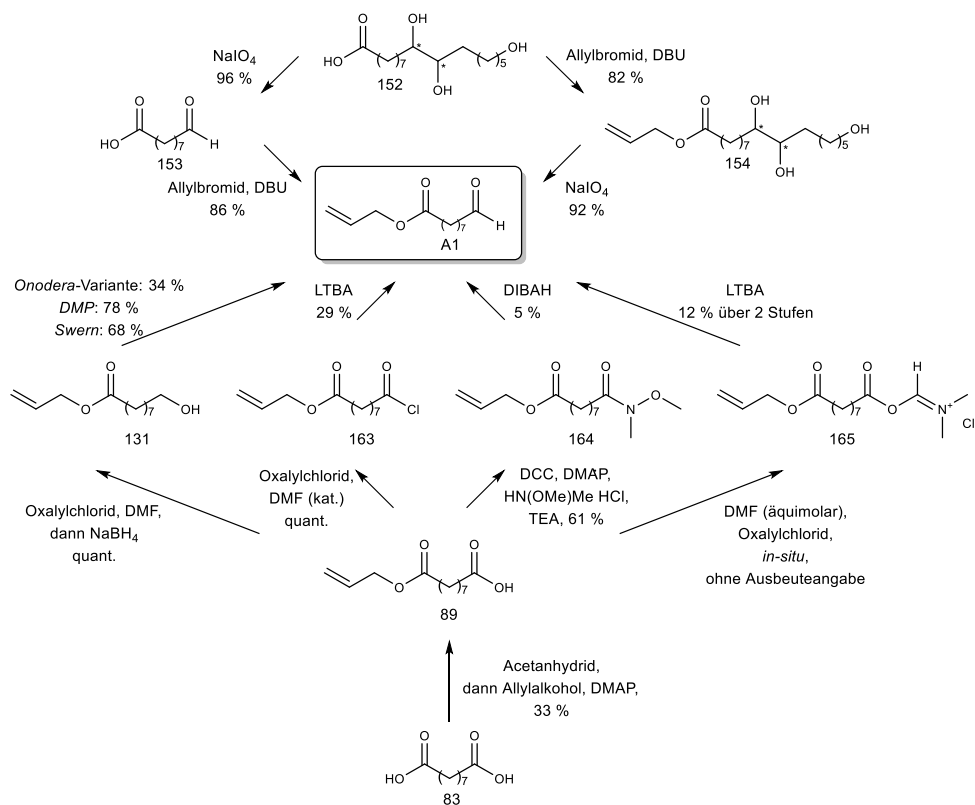
Tabelle 4.3.3 Übersicht über alle Syntheseausbeuten zur Herstellung von A1

Methode	Ausgangsmaterial	Anzahl der Stufen	Ausbeute der letzten Stufe zu A1	Gesamtausbeute
(1) Dess-Martin-Periodinan	Azelainsäure	6	78 %	26 %
(2) Onodera-Variante d. Swern-O.	Azelainsäure	6	34 %	11 %
(3) Swern	Azelainsäure	6	68 %	22 %
(4) Säurechlorid/LTBA	Azelainsäure	5	29 %	10 %
(5) Vilsmeier-Salz/LTBA	Azelainsäure	5	12 %	4 %
(6) Weinreb-Amid/DIBAH	Azelainsäure	5	5 %	2 %
(7) Glycolspaltung/Verestern	Aleuritinsäure	2	86 %	82 %
(8) Verestern/Glycolspaltung	Aleuritinsäure	2	92 %	75 %

Der deutlich kürzere Weg bei der Herstellung von **A1** aus Aleuritinsäure (**152**, Einträge 7 und 8) im Vergleich zu Azelainsäure (**83**, Eintrag 1 bis 6) suggeriert, dass die höhere Stufenzahl für die niedrigere Gesamtausbeuten verantwortlich sein könnte. Es ist allerdings an dieser Stelle erneut darauf hinzuweisen, dass bereits die Herstellung des Azelainsäuremonoallylesters (**89**), der für alle Synthesen aus Azelainsäure durchlaufen werden muss, schon in der ersten Stufe in der geringen Ausbeute von 33 Prozent resultiert. Dementsprechend kann die Gesamtausbeute diesen Wert nicht übersteigen.

Die Tabelle verdeutlicht, dass die Oxidation des primären Alkohols **131** höhere Gesamtausbeuten ergibt (Einträge 4-6), obwohl zur Herstellung des Alkohols ebenfalls die Säure **89** reduziert werden muss. Die Versuche ein aktiviertes Säurederivat direkt zum Aldehyd zu reduzieren, resultierten in den geringsten Ausbeuten (Einträge 4 bis 7). Die typische Vorgehensweise zur Herstellung von Aldehyden aus Carbonsäuren, bei denen einer Reduktion der Säure zum Alkohol dessen Re-Oxidation zum Aldehyd folgt, scheint auch hier der direkten Reduktion eines *in-situ* aktivierten Säurederivates zum Aldehyd vorzuziehen zu sein. Mit der Umstellung auf Aleuritinsäure (**152**) konnte auch im Vergleich zur literaturbekannten Darstellung von **A1** ausgehend von Ölsäure (**2**) durch Ozonolyse und Veresterung von *Woodcock* et al. eine Steigerung erzielt werden. Schema 4.3.8 stellt alle beschrittenen Synthesewege und ihre Ergebnisse zusammen.

Für alle weiteren Experimente zur Herstellung von 9-Oxononansäureallylester (α -Segment-Baustein **A1**) wurde die Route über die Glycolspaltung und Allylierung von Aleuritinsäure gewählt. Der erhaltene α -Segment-Baustein **A1** konnte nun in hohen Ausbeuten in die konvergenten Synthesen für die beiden anvisierten 10-Nitrofettsäuren eingesetzt werden. Zunächst wurde die Synthese von 10-Nitrolinolsäure angegangen und dafür der ω -Segment-Baustein, (3*Z*)-1-Nitronon-3-en (**B1**) hergestellt.



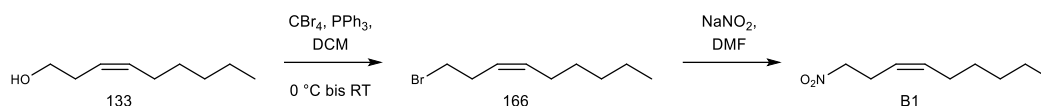
Schema 4.3.8: Übersicht der Ergebnisse zur Synthese von **A1**.

4.4 Darstellung von ω -Segment-Baustein **B1**: (3*Z*)-1-Nitronon-3-en in zwei Stufen

Die Darstellung von (3*Z*)-1-Nitronon-3-en (**B1**) erfolgte in zwei Stufen, ausgehend von kommerziell erhältlichem (3*Z*)-Non-3-en-1-ol (**133**), welcher in Homoallylstellung zum primären Alkohol bereits eine korrekt konfigurierte und positionierte Doppelbindung für die geplante Herstellung der 10-Nitrolinolsäure (**F1**) enthält. Die so eingeführte Doppelbindung wird im Zielmolekül diejenige zwischen den C-Atomen 12 und 13 sein.

Der ambidente Charakter des Nitrit-Anions ermöglicht in einer nucleophilen Substitution sowohl eine C-O-Bindungsknüpfung zum Salpetrigsäureester als auch eine C-N-Bindungsknüpfung zum Nitroalkan. Die Selektivität kann mit *Pearson's* HSAB-Konzept^[96] erklärt werden. Im Nitrit-Anion sind die Sauerstoffe elektronegativer als Stickstoff und damit auch die härteren Bindungspartner^[97]. Um den primären Alkohol in eine Nitro-Verbindung umzuwandeln, muss die OH-Gruppe zunächst als Fluchtgruppe aktiviert werden.

Die Transformation musste daher in zwei Stufen erfolgen. Dazu ist eine typische Methode die Umwandlung des Alkohols in ein weiches Halogenid, meist ein Bromid oder Iodid, welches anschließend in einer zweiten nucleophilen Substitution nitriert wird. *Rosini et al.*^[74] beschrieben diese beiden Schritte genau am gewünschten Substrat (Schema 4.4.1).



Schema 4.4.1: Nitrierung von (3Z)-Non-3-en-1-ol (**133**) in zwei Stufen nach *Rosini et al.*

Ihrem Protokoll folgend wurde zunächst die Bromierung des Alkohols im Sinne einer *Appel*-Halogenierung mit Tetrabrommethan und Triphenylphosphin in DCM getestet. Die Aufarbeitung erfolgte durch das vollständige destillative Entfernen des Lösemittels unter reduziertem Druck, gefolgt von einer sich wiederholenden Sequenz aus Lösen des Destillationsrückstandes in so wenig Essigsäureethylester wie möglich und der Zugabe des mehrfachen Volumens von Petrolether. Dadurch fiel das farblose Nebenprodukt Triphenylphosphinoxid aus, das abfiltriert wurde. Das Lösemittelgemisch wurde erneut vollständig unter reduziertem Druck entfernt und die beschriebene Sequenz so lange wiederholt, bis die erneute Zugabe von Petrolether keinen weiteren Feststoff ausfällte. Das ¹H-NMR-Spektrum des aufgearbeiteten Produkts zeigte Reste von Bromoform, Triphenylphosphinoxid und des Edukts (Abbildung 4.4.2).

Die Anteile der Komponenten wurden erneut bestimmt, indem die Intensitäten charakteristischer Signale unter Berücksichtigung der Protonenverhältnisse miteinander verglichen wurden, um ein Stoffmengenverhältnis zu erhalten. Nach Berücksichtigung der Molmassen konnten aus der erhaltenen Präparatmasse die Massenprozent der Produkte errechnet werden, welche demnach 16 Prozent Bromoform, 5 Prozent Triphenylphosphinoxid, 76 Prozent Produkt und 2 Prozent Edukt ergab. Die Ausbeute an Produkt konnte auf dieser Grundlage zu 88 Prozent berechnet werden.

In einem zweiten Versuch wurde die doppelte Stoffmenge an Tetrabrommethan und Triphenylphosphin ebenfalls in DCM eingesetzt. Nach einem Tag Reaktionszeit zeigte die DC-Kontrolle keinen Edukt-Spot mehr an. Das ¹H-NMR-Spektrum der Substanz wies auf das Vorhandensein von 22 Prozent Bromoform, 12 Prozent Triphenylphosphinoxid und 65 Prozent Produkt hin (Massenprozent, s.o.). Die Ausbeute in diesem zweiten Versuch betrug, erneut unter Berücksichtigung der Reinheit, 53 Prozent.

In beiden Fällen konnte Bromoform nicht destillativ unter reduziertem Druck entfernt werden. Säulen-chromatographische Versuche zur Aufreinigung scheiterten an der Löslichkeit des Triphenylphosphinoxids bei Eluenten mit 10 Prozent Essigsäureethylester-Anteil. Das entstandene (3Z)-1-Bromnon-3-en (**166**) wurde daher ohne weitere Aufreinigung in die Folgestufe eingesetzt. Die unzureichende Reinheit des Produkts ermutigte dazu, weitere Methoden zur Erzeugung eines primären Bromids zu testen. In Anlehnung

an das Protokoll von *Rosini* und *Ballini* et al.^[74] wurde (3*Z*)-Non-3-en-1-ol (**133**) mit Phosphortribromid in Pyridin zur Reaktion gebracht. Eine DC-Probe signalisierte schnell vollständigen Umsatz.

AKL 208a-6.1.fid — AK nubbemeyer / Name Limberg / Code AKL 208a-3 — h1.bbfo CDC13 {C:\Bruker\av300\automation\3-1901D} tag 30 —

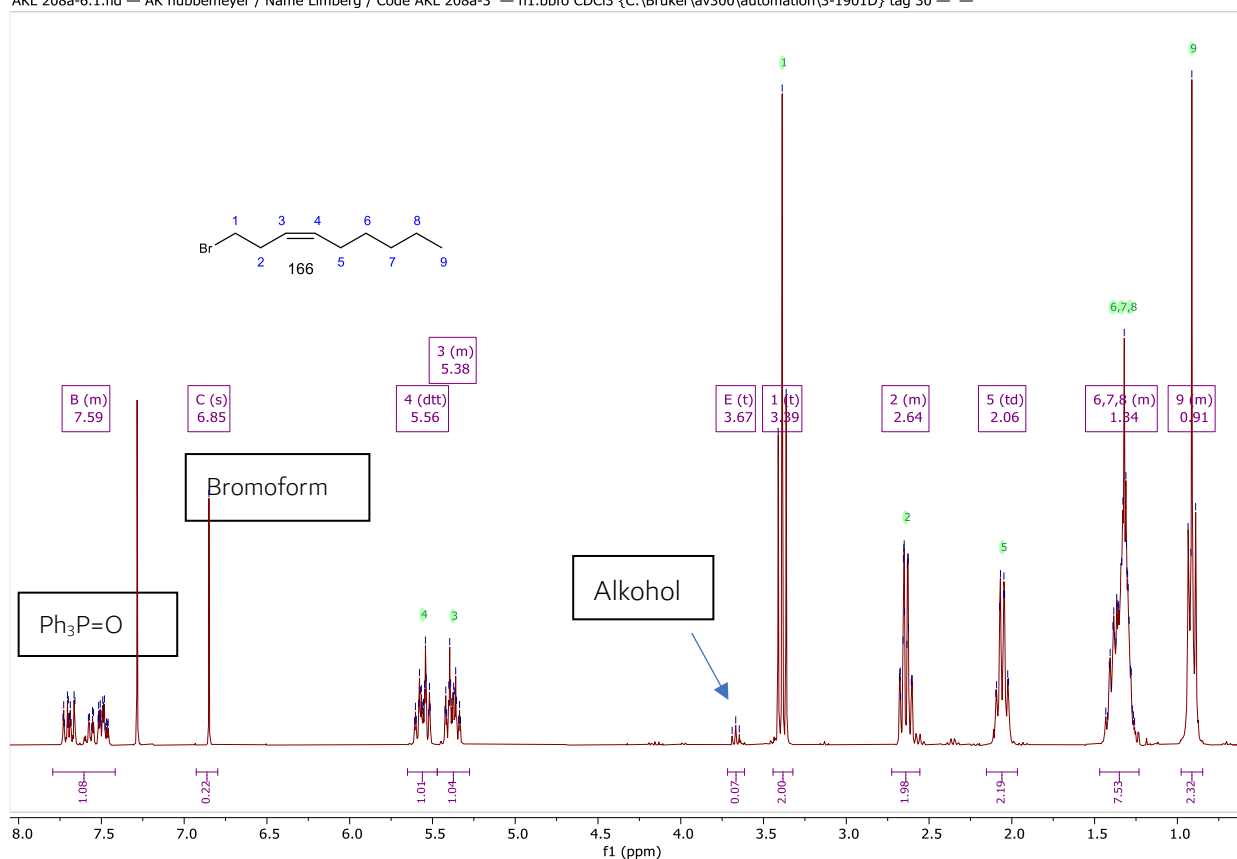


Abbildung 4.4.2: ¹H-NMR-Spektrum des aufgearbeiteten (3*Z*)-1-Bromnon-3-ens (**166**). Verglichen wurden die beiden Protonen von Produkt und Edukt jeweils an **C-1**, das einzelne Proton des Bromoforms und die 15 Protonen des Triphenylphosphinoxids. Zur Bestimmung der Stoffmengenanteile wurden die Einzelintensitäten der Signale zuerst durch die Protonenzahl und dann durch die Summe der Protonensignale geteilt.

Die ¹H-NMR-spektroskopische Analyse zeigte jedoch nicht die Entstehung des gewünschten Bromids, sondern deutete durch eine viel zu geringe Signalintensität der primären Wasserstoffe eine Zersetzung des Produkts an. Auf eine weitere Analyse des Präparationsversuches wurde verzichtet.

Alternativ zu den Bromierungsversuchen sollte (3*Z*)-Non-3-en-1-ol (**133**) iodiert werden, um nach der anschließenden Nitrierung beurteilen zu können, ob es sich die Unterschiede in der *Pearson*-Härte auf die Ausbeute auswirken (Schema 4.4.3).



Schema 4.4.3: Übersicht der Ergebnisse zur Synthese von **A1**.

Die Herstellung von (3*Z*)-1-Iodonon-3-en (**167**) gelang durch Nutzung je eines eineinhalbfachen Überschusses an Iod, Triphenylphosphin und Imidazol in Anlehnung an die Vorschriften von *Vogel* et al. und *Diparjun* et al. aus DCM^[98,99].

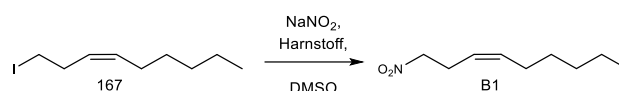
Zur Aufarbeitung wurde ähnlich verfahren wie bei der Aufarbeitung der *Appel*-Halogenierung zum Bromid. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Produkte aus dieser Sequenz zeigten in keiner Wiederholung des Experiments Spuren des Edukts, jedoch geringe Rückstände von Triphenylphosphinoxid. Das häufige Wiederholen der Aufreinigungssequenz, welche bis zu Fünf mal durchlaufen wurde, bewirkte Ausbeuten von 78 – 94 Prozent. Tabelle 4.4.1 stellt die Ergebnisse der drei Halogenierungsmethoden zusammen.

Tabelle 4.4.1: Zusammenstellung der Halogenierungsversuche von (3*Z*)-Non-3-en-1-ol (**133**)

Methode	Ausbeute	Nebenprodukte
$\text{CBr}_4, \text{PPh}_3$	53 - 76 %	$\text{CHBr}_3, \text{OPPh}_3, \text{Edukt}$
$\text{PBr}_3, \text{Pyr.}$	keine	-
$\text{Iod}, \text{PPh}_3, \text{Imidazol}$	78 - 94 %	OPPh_3

Es zeigt sich somit deutlich, dass die Iodierung das gewünschte Produkt in höchstmöglicher Qualität und Quantität erbrachte.

Zur Fertigstellung des ω -Segment-Bausteins **B1** wurden die vorhandenen Mengen (3*Z*)-1-Iodnon-3-en (**123**) und (3*Z*)-1-Bromnon-3-en (**153**) in ihren vorhandenen Qualitäten zur Nitrierung entsprechend des Protokolls von *Rosini* und *Ballini* et al.^[74] eingesetzt. Zusätzlich standen neben der Expertise von *Lehr*, die Protokolle von *Wei* et al. und das *Organikum* zur Verfügung^[100,46,57]. Alle Literaturstellen berichten von moderaten bis hohen Ausbeuten für die Herstellung primärer Nitroverbindungen unter Verwendung von trockenem DMF oder DMSO als Lösemittel, Natriumnitrit als Nucleophilquelle und Harnstoff oder Phloroglucinol als Zusatz um die Löslichkeit des Salzes im organischen Lösemittel zu steigern (Schema 4.4.4).

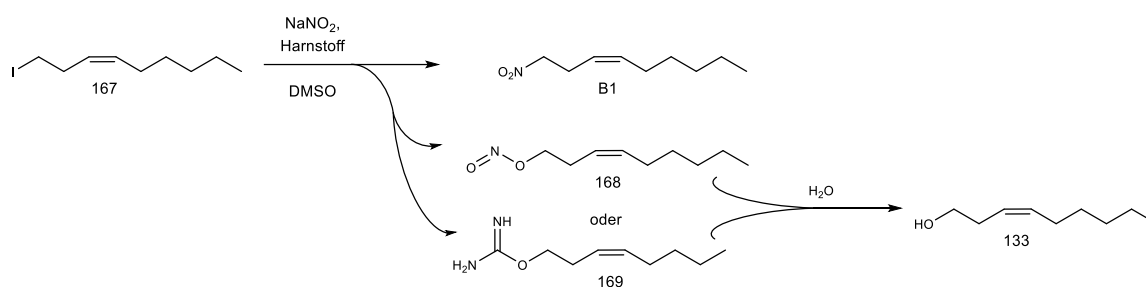


Schema 4.4.4: *Kornblum*-Reaktion des Iodids **123** zum ω -Segment-Baustein (3*Z*)-1-Nitronon-3-en (**B1**).

Grundsätzlich wurden alle Nitrierungen nach dem gleichen Schema aufgearbeitet. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser verdünnt und mehrfach ausgeethert. Das Reaktionsgemisch zeigte in allen Ansätzen, unabhängig von der Länge der Reaktionszeit (Mindestlänge 4 Stunden bis zu einer Woche), den Äquivalenten an Natriumnitrit (2.5 bis zu 20 Äquivalenten), des Lösemittelvolumens und der Menge an Lösungshilfe (Harnstoff oder Phloroglucinol jeweils 1.25 bis 10 Äquivalente) ausnahmslos noch Spots des Iodids auf den angefertigten DC's zur Reaktionskontrolle. Es bestand offenbar keine Korrelation zwischen der Länge der Reaktionsdauer und der Ausbeute, sofern eine Mindest-Reaktionszeit von vier Stunden eingehalten wurde. Nach der Aufarbeitung zeigte die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchung, sowie ein Vergleich der R_f -Werte des vorangegangenen Alkohols, dass bei der Aufarbeitung erhebliche Mengen an (3*Z*)-Non-3-en-1-ol (**133**) entstanden waren. Diese müssen im Zuge der Aufarbeitung mit Wasser entstanden sein, da in

den wasserfreien Lösemitteln außer Nitrit keine *O*-Nucleophile zur Verfügung standen, kein Salpetrigsäureester gefunden wurden und das Iodid ohne Alkohol als Verunreinigung in die *Kornblum*-Reaktion eingesetzt wurde.

Auch wenn keine Anhaltspunkte dazu bestehen, so ist zumindest denkbar, dass ein Teil der Substrate Iodid **167** und Bromid **166** auf Grund der hohen Konzentration eine nucleophile Substitution mit dem Harnstoff eingegangen ist. Der dabei entstehende Salpetrigsäureester **168** sowie der *O*-Alkenyl-Harnstoff (**169**) könnte leicht bei der wässrigen Aufarbeitung hydrolysieren und den Alkohol **133** und Harnstoff ergeben (Schema 4.4.5).



Schema 4.4.5: Reaktion und Nebenreaktion der *Kornblum*-Reaktion: Eine Überlegung zur Rückgewinnung großer Mengen des Edukt-Alkohols **133** der Iodid-Vorstufe.

In Tabelle 4.4.3 sind die Ergebnisse der Darstellungsversuche von (3*Z*)-1-Nitronon-3-en (**B1**) aus den Halogeniden **166** und **167** zusammengestellt.

Tabelle 4.4.3: Nitrierung von (3*Z*)-1-Iodnon-3-en (**167**) und (3*Z*)-1-Bromnon-3-en (**166**)

Edukt	Äq. NaNO ₂	Lösehilfe	Lösemittel	Ausbeute
(3 <i>Z</i>)-1-Iodnon-3-en	1.8	Harnstoff, 1.8 Äq.	DMSO	32 %
(3 <i>Z</i>)-1-Iodnon-3-en	3.6	Harnstoff, 5.5 Äq	DMSO	38 %
(3 <i>Z</i>)-1-Iodnon-3-en	2.0	Harnstoff, 2.0 Äq	DMSO	33 %
(3 <i>Z</i>)-1-Iodnon-3-en	2.0	Phloroglucinol 2.0 Äq.	DMSO	33 %
(3 <i>Z</i>)-1-Iodnon-3-en	2.0	Phloroglucinol 1.0 Äq.	DMSO	30 %
(3 <i>Z</i>)-1-Bromnon-3-en	1.8	Harnstoff, 1.8 Äq	DMSO	29 %
(3 <i>Z</i>)-1-Bromnon-3-en	1.8	Harnstoff, 1.8 Äq	DMF	31 %

Es zeigte sich, dass unabhängig von den variierten Reaktionsbedingungen stets lediglich Ausbeuten von 29 – 38 Prozent erzielt werden konnten. Die nicht umgesetzten Mengen der Halogenide **167/166** (**I** und **Br**) konnten zum Teil als (3*Z*)-Non-3-en-1-ol (**133**) zurückgewonnen werden. Sie wurden jedoch wegen unzureichender Qualität nicht erneut dem Prozess zugeführt. Unter ausschließlicher Berücksichtigung der umgesetzten Mengen können auf diesem Weg höhere Ausbeuten errechnet werden (brsm).

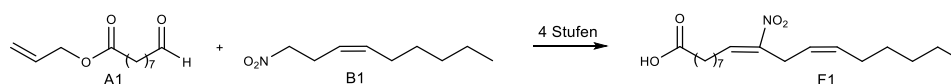
Die Lösemittel DMF bzw. DMSO standen in getrockneter Form zur Verfügung. Um sicherzustellen, dass diese nicht doch bereits Spuren von Wasser beinhalteten,^[46] wurde nach dem Protokoll des *Organikums*^[46] vier

Tage unter *Schlenk*-Bedingungen über Calciumchlorid eigens getrocknet. Harnstoff sowie Natriumnitrit wurden über Phosphorpentoxid vorgetrocknet und anschließend bei 0.1 mbar bis zum Einsetzen des Schmelzens erhitzt, um Wasserreste zu entfernen. Auch diese Bemühungen führten nicht zu einer Steigerung der Ausbeute, weshalb im weiteren Verlauf wieder die kommerziellen Lösemittel und Reagenzien verwendet wurden. Der Alkohol war das einzige Nebenprodukt, dessen Struktur im weiteren Verlauf belegt werden konnte. Die Aufreinigung der Nitroverbindung, mit der auch die Isolierung des Alkohols verbunden war, erfolgte säulenchromatographisch.

Die Herstellung primärer Nitroverbindungen durch Substitution erscheint nach dem Studium der genannten Literatur grundsätzlich keine quantitativen Ausbeuten zu erbringen. Unter den gewählten Bedingungen standen neben Natriumnitrit auch hohe Konzentrationen an Harnstoff oder Phloroglucinol zur Verfügung, die als Konkurrenz-nucleophil agiert haben könnten. Die Ausbeuten der *Kornblum*-Reaktion mit dem Iodid **167** liegen nicht signifikant höher als die Ausbeute aus der Reaktion mit dem Bromid **166**. Die Bevorzugung des Iodids für die weiteren Synthesen ergab sich daher aus der Beobachtung, dass das Iodid in deutlich höherer Reinheit herzustellen war.

4.5 Darstellung von 10-Nitrolinolsäure (**F1**)

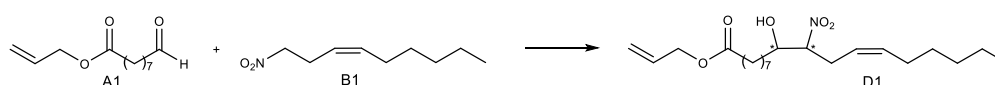
Der Aufbau von 10-Nitrolinolsäureallylester (**E1**) folgte der bereits vielfach genannten Sequenz aus *Henry*-Reaktion/Aktivierung und Eliminierung, finalisiert von der Hydrolyse des Esters zur Freisetzung der Säure (Schema 4.5.1). Im dazu nötigen ersten Schritt wurde die *Henry*-Reaktion intensiv untersucht.



Schema 4.5.1: Multi-Step-Reaktionsschema von der *Henry*-Reaktion zwischen **A1** und **B1** über 4 Stufen zu 10-Nitrolinolsäure (**F1**).

4.5.1 *Henry*-Reaktion zu (12*Z*)-9-Hydroxy-10-nitrooctadec-12-ensäureallylester (**D1**)

Den Protokollen von *Gorzynski*^[41], *Woodcock*^[40], *Lehr*^[57], *Dunny* und *Evans*^[55] und *Hock*^[51] folgend, wurden unterschiedliche Bedingungen für den Zusammenbau des α -Segment-Bausteins **A1** und des ω -Segment-Bausteins **B1** (Schema 4.5.2) untersucht.



Schema 4.5.2: Reaktionsschema der *Henry*-Reaktion zwischen **A1** und **B2**.

Tabelle 4.5.1 stellt diese Bedingungen zusammen. Zunächst wurde das Protokoll von *Woodcock* getestet, welcher die mildere Base DBU verwendete. Beide Experimente (Eintrag 1 und 2) mit variabler Reaktionszeit und Baseneintrag zeigten keinen Umsatz zum gewünschten Produkt. Auch konnten die Edukte nicht sauber zurückgewonnen werden.

Tabelle 4.5.1: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten für die *Henry*-Reaktion zu (12*Z*)-9-Hydroxy-10-nitrooctadec-12-ensäureallylester (**D1**)

Bedingungen nach	Aldehyd Äq.	Nitro-Nonen Äq.	Base Äq.	Lösemittel	Reaktionszeit	Ausbeute, Aufreinigung	Neben-Produkt
(1) <i>Woodcock</i>	1.0	1.1	DBU 0.1	DCM	1 d	Nicht isolierbar	Nicht bestimmbar
(2) <i>Woodcock</i>	1.0	1.1	DBU 0.5	DCM	2 d	Nicht isolierbar	Nicht bestimmbar
(3) <i>Gorczyński/Lehr</i>	1.0	1.0	^t BuOK 0.05	THF/ ^t BuOH	2 d	18 % Flash-Chromatographie	Nitro-Nonen
(4) <i>Gorczyński/Lehr</i>	1.0	1.0	^t BuOK 0.06	THF/ ^t BuOH	4 d	30 % HPLC	Nitro-Nonen
(5) <i>Gorczyński/Lehr</i>	1.0	1.0	^t BuOK 0.05	THF/ ^t BuOH	16 d	41 % Flash-Chromatographie	Nitro-Nonen
(6) <i>Gorczyński/Lehr</i>	1.0	1.0	^t BuOK 0.05	THF/ ^t BuOH	4 d	45 % HPLC	Nitro-Nonen
(7) <i>Woodcock</i>	1.0	1.3	DBU 0.1	DCM	2 d	50 % Flash-Chromatographie	Nitro-Nonen

Der Umstieg zu den Bedingungen nach *Gorczyński* und *Lehr* (Eintrag 3) brachte die erste erfolgreiche Darstellung der β -Hydroxynitro-Verbindung **D1** in niedriger Ausbeute von 18 Prozent. Mittels ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts konnte zusätzlich die Anwesenheit des Edukts (3*Z*)-Nitronon-3-en (**B1**) belegt werden, von dem auch durch die DC-Kontrolle ausgegangen werden konnte. Die säulenchromatographische Aufreinigung lieferte das Edukt jedoch nur mit unidentifizierbaren Verunreinigungen, sodass auf den weiteren Einsatz der zurückgewonnenen Substanz verzichtet werden musste. Reste des Aldehyds wurden nicht gefunden, allerdings zeigten mehrere Fraktionen nach der Chromatographie uneinheitliche Zersetzungsprodukte des Aldehyds, die anhand der typischen Allylester-Gruppe zugeordnet werden konnten. Versuche die Zersetzungsprodukte zu trennen, um ihre Struktur aufzuklären, scheiterten.

Eine Wiederholung des Experiments mit verdoppelter Reaktionszeit (Eintrag 4) steigerte die Ausbeute auf 30 Prozent, wodurch zunächst ein Zusammenhang zwischen Reaktionszeit und Ausbeute angenommen wurde. Eine weitere Wiederholung mit einer Reaktionszeit von 16 Tagen (Eintrag 5) konnte die Ausbeute nicht drastisch, sondern lediglich moderat auf 41 Prozent steigern. Eine erneute Wiederholung mit kürzerer Reaktionszeit von 4 Tagen (Eintrag 6) verdeutlicht, dass dieser Zusammenhang nicht valide ist. Ein erneuter Versuch mit den Reaktionsbedingungen von *Woodcock* ergab zwar die insgesamt höchste erzielte Ausbeute von 50 Prozent, die jedoch nur in einem einzigen Experiment erreicht werden konnte. Sie muss jedoch nicht

zwangsweise am höheren Einsatz der Nitroverbindung liegen, da sich die sonstigen Reaktionsbedingungen gegenüber Ansatz 6 stark unterschieden und die bisherigen Ansätze nach *Woodcock* (Ansatz 1/2) unter ähnlichen Bedingungen keinen Umsatz lieferten. Auch hier, wie bei allen anderen Ansätzen, konnte die Nitro-Komponente nicht sauber zurückgewonnen werden.

Alle hier diskutierten Ausbeuten beziehen sich auf die tatsächlich eingesetzten Stoffmengen, ohne „Rausrechnen“ der re-isolierten Komponenten (brsm^[51]). Die geringen bis moderaten Ausbeuten für diese Reaktion wurden von *Manolikakes*^[70] im Gespräch bereits prophezeit und können wahrscheinlich mit der ungünstigen Lage des Gleichgewichts für diese Reaktion erklärt werden. Die drastische Erhöhung eines Eduktäquivalents als typisches Mittel nach *Le Chatelier*^[68] zur Verschiebung der Gleichgewichtslage kommt zur Steigerung der Gesamtausbeute nicht in Frage, da die genutzten Edukte selbst in mehreren Stufen aufwändig erzeugt werden mussten und die Überschussedukte nicht in ausreichender Qualität reisoliert werden konnten. Das Austragen des Produkts „aus der laufenden Reaktion“ kam ebenso wenig in Frage, da das Produkt einen deutlich höheren Siedepunkt haben sollte, als die eingesetzten Edukte und das Lösemittel. Bei der Wahl der Reaktionsbedingungen zeigte sich, dass die Bedingungen *Woodcocks* nicht mit der gleichen Zuverlässigkeit Produkt lieferten, wie die Experimente mit den Bedingungen nach *Gorczynski* und *Lehr*.

Aus den erhaltenen Daten für die *Henry*-Reaktion lassen sich keine Schlussfolgerungen in Bezug auf Zusammenhänge zwischen Reaktionszeit und Ausbeute ziehen, ebenso wenig wie Zusammenhänge zwischen Lösemittel sowie Base und Ausbeute.

Alle bisherigen Vorstufen und Synthesebausteine beinhalten keine asymmetrischen Kohlenstoffatome. Als Produkt der *Henry*-Reaktion sollten die zwei Diastereomere von (12Z)-9-Hydroxy-10-nitrooctadec-12-ensäureallylester (**D1**) entsprechend Schema 2.5.1 (Seite 33) erhalten werden. Ihre Charakterisierung erfolgte mittels ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie. Im ¹H-NMR-Spektrum des *Henry*-Addukts **D1** resultierten für mehrere Protonen doppelte Signalsätze im Verhältnis 1:1, die das Vorhandensein der Diastereomere in Kongruenz zur Theorie bestätigten. Abbildung 4.5.3 zeigt einen Ausschnitt des ¹H-NMR-Spektrums, in dem repräsentativ für das gesamte Spektrum der doppelte Signalsatz anhand der Dopplung für die Protonen an C-9 (4.04 ppm und 3.87 ppm) zu sehen ist. Für die Protonen an C-8, C-10 und C-11, also an den Stereozentren und in deren unmittelbarer Nachbarschaft, wurden ebenfalls doppelte Signalsätze gefunden, insbesondere für C-10 kann dies besonders gut im NOESY gezeigt werden. Neben den Signalen für die Allylestergruppe und die Methylengruppen C-2 bis C-7 und C-15 bis C-17, sowie für die Methylgruppe C-18 treten die Signale der olefinischen Doppelbindung zwischen C-12 und C-13 als einfacher Signalsatz auf. Diese Signale sind folglich beiden Diastereomeren zuzuordnen.

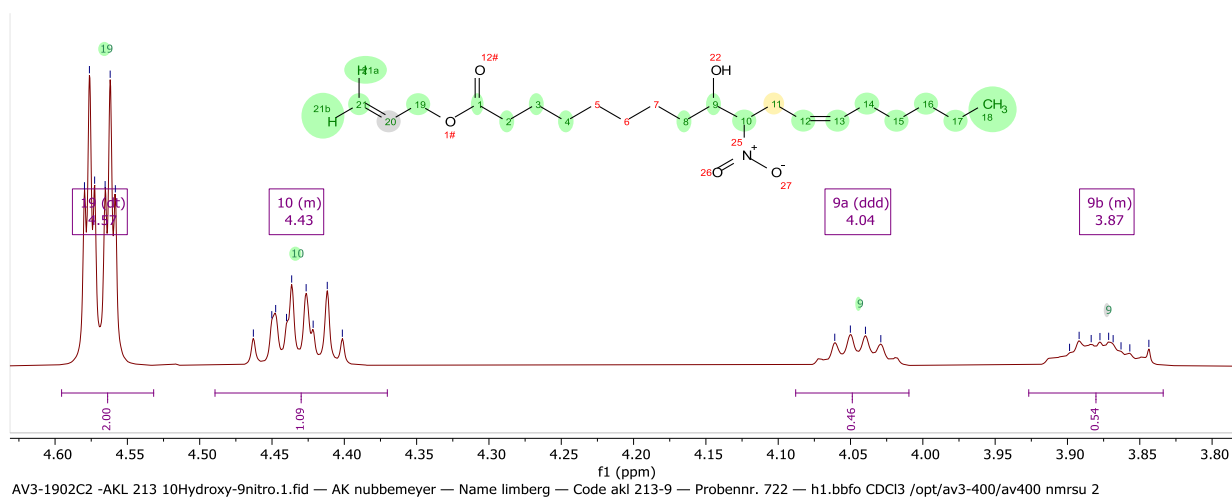


Abbildung 4.5.3: Ausschnitt aus dem ^1H -Spektrum von **D1**: Doppelter Signalsatz des Protonen an C-9 durch das Vorhandensein von Diastereomeren.

Zusätzlich zur Signaldopplung der Protonen an C-8, C-9, C-10 und C-11 ist die Linienschärfe und Aufspaltung für das alkoholische Proton 22 bemerkenswert (Abbildung 4.5.4). Lage, Schärfe, Intensität und definierte Multiplizität ($^3J_{\text{HH}}$ zwischen OH und H-9) dieses doppelten Satzes traten in den Produktspektren von **D1** aus allen Syntheseansätzen auf, was für alkoholische Protonen uncharakteristisch ist.

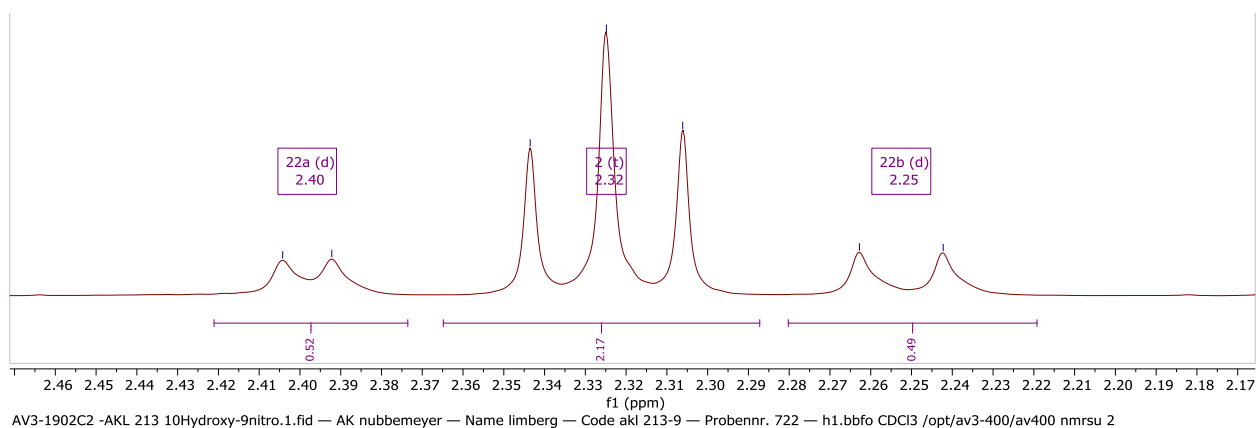


Abbildung 4.5.4: Lage, Lineshape und Multiplizität des alkoholischen Protons 22.

Typischerweise erscheinen alkoholische Protonen in breiten Signalen mit zum Teil geringeren Intensitäten als Singulett, da Austauschprozesse Kopplungen über das Heteroatom hinweg stören können^[86].

Das definierte, wiederkehrende Auftreten dieser Signalsätze deutet darauf hin, dass das Proton 22 (OH) in **D1** durch Ausbildung einer Wasserstoffbrücke mit einem der beiden Nitro-Sauerstoffe deutlich fester gebunden ist, als Protonen herkömmlicher sekundärer Alkohole.

Nach Auswertung eines vollständigen NMR-Spektrensatzes^[G] konnten alle Protonen- und Kohlenstoff-signale zu **D1** zugeordnet werden, Abbildung 4.5.5 zeigt das NOESY-Spektrum.

^G ^1H -, ^{13}C -, COSY-, HSQC-, HMBC-, NOESY-Spektren

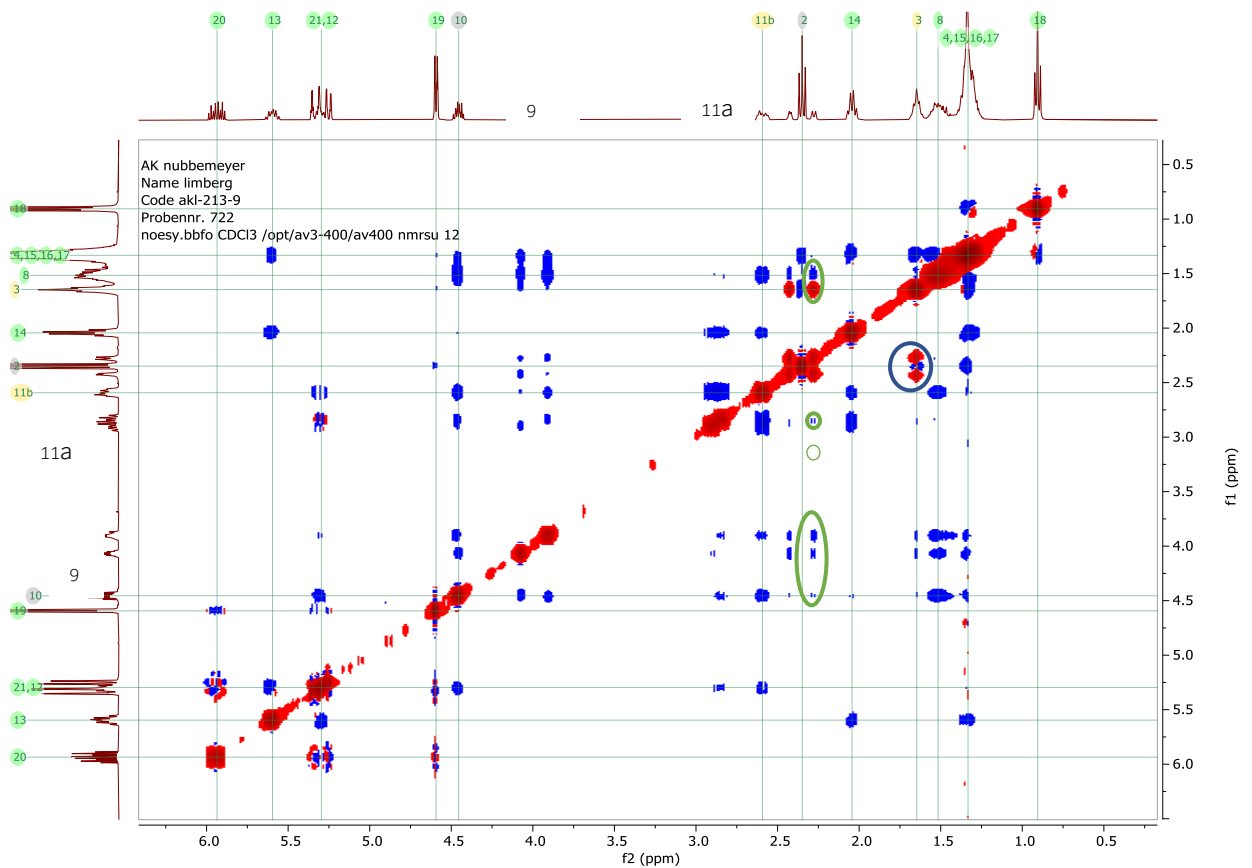


Abbildung 4.5.5: NOESY-Spektrum von **D1**: Angegeben ist ein Ausschnitt, der jedoch alle Kreuzpeaks wiedergibt. Außerhalb des dargestellten ppm-Bereichs liegen keine weiteren Signale.

Tabelle 4.5.2 stellt die Protonensignale des ersten Diastereomers an den Zentren C-8 bis C-11 zusammen. Auf der Diagonale sind jeweils die charakteristischen Daten der jeweiligen Protonen gegeben, die anderen Tabelleneinträge zeigen die Kopplungen zwischen den Protonen an. Kopplungskonstanten wurden im ^1H -NMR-Spektrum ausgemessen.

Tabelle 4.5.2: Auswertung des NOESY-Spektrums für Diastereomer 1, mit J = Kopplung existiert.

Proton	H-8	H-9b	H-10	H-11	O-H
H-8	$\delta = 1.52$ ppm, dddd 22.5, 17.3, 10.8, 6.4 Hz	J	J	a: J, schwach b: J	J
H-9b	J	$\delta = 3.90$ ppm, dddt 9.8, 7.0, 5.3, 2.5 Hz	J	a: J b: J	J
H-10	J	J	$\delta = 4.49$ - 4.41 ppm m	a: J b: J	J
H-11	a: J b: J	a: J b: J	a: J b: J	a: $\delta = 2.93$ - 2.78 , m b: $\delta = 2.59$, dddd 15.3, 6.7, 4.2, 1.9 Hz	a: J b: J
O-H	J	J	J	a: J b: J	$\delta = 2.27$ ppm, d 8.2 Hz

Auffällig ist, dass keine der ausgewiesenen Kopplungskonstanten einen entsprechenden Kopplungspartner mit gleicher Kopplungsfrequenz zu haben scheint. Aus diesem Grund es nicht möglich eine Konstante einer bestimmten Wechselwirkung zuzuordnen und daraus Rückschlüsse ziehen zu können. Besonders hervor tritt diese Beobachtung bei der Auswertung der Kopplungen des O-H-Protons, welches die Wasserstoffbrücke zwischen sekundärem Alkohol und Nitrogruppe erzeugt. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist eine deutliche Dublett-Aufspaltung zu erkennen, welche auf einen einzigen Kopplungspartner hindeutet. In Abbildung 4.5.5 (grüne Kreise) sind jedoch deutlich mehr Kopplungen, wenn auch schwach erkennbar, die dann in Tabelle 4.5.2 berücksichtigt wurden. Alle Strukturinterpretationen beruhen daher auf der Nutzung der ausgewiesenen COSY, NOESY, HSQC und HMBC-Kontakte. Die beiden Protonen an C-11 (Abbildung 4.5.6) zeigen zwei getrennt voneinander aufgelöste, leicht verschobene Signalsätze (grüne Einkreisung, Abbildung 4.5.6).

Für das zweite Diastereomer sind die Kreuzpeaks der signifikanten Protonen in Tabelle 4.5.3 zusammengestellt und die wesentliche Abweichung, die Nicht-Kopplung zwischen H-11b und dem Proton an C-9 von Diastereomer 2, eingekreist. Zusätzlich zu den in Tabelle 4.5.2 von Diastereomer 1 aufgeführten Signalen treten für die Protonen H-11b, H-11a, OH, H-10 und H-8 noch folgende weitere Kontakte auf (Tabelle 4.5.4). Bemerkenswert ist hierbei insbesondere die starke Kopplung zwischen dem Wasserstoffbrücken-Proton OH und den Methylenprotonen an C-3 im NOE-Spektrum (Abbildung 4.5.6).

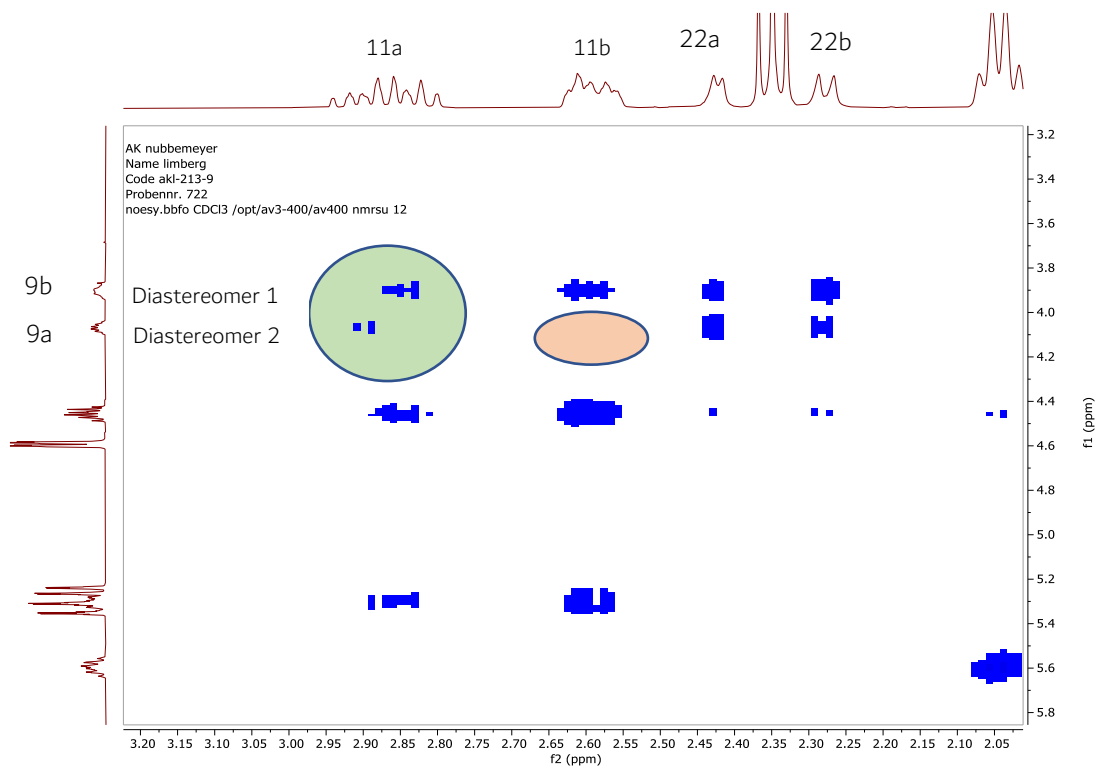


Abbildung 4.5.6: Schwerpunktsverlagerungen bei der Auswertung der NOE-Signale für Diastereomer 2.

Der Kreuzpeak zwischen den Protonen an C-3 und O-H tritt im NOE-Spektrum in der gleichen Phase (rot) auf, wie die Signale der Diagonale. Es handelt sich bei diesem Kreuzpeak vermutlich nicht um einen realen

Fernkontakt, sondern eher um einen Protonenaustausch mit Wasser, dessen Protonenresonanz mit dem Multipllett der C-3-Protonen überlagert.

Tabelle 4.5.3: Kreuzpeaks mit Protonen ohne doppeltem Signalsatz für Diastereomer 2

Proton	H-8	H-9a	H-10	H-11	O-H
H-8	$\delta = 1.52$ ppm, dddd 22.5, 17.3, 10.8, 6.4 Hz	J	J	a: J ^[9] b: J	J
H-9a	J	$\delta = 4.07$ ppm, dddt 8.5, 4.3, 4.3, 4.3 Hz	J	a: J b: Kopplung tritt nicht auf.	J
H-10	J	J	$\delta = 4.49-4.41$ ppm, m	a: J b: J	J
H-11	a: J b: J	a: J b: Kopplung tritt nicht auf	a: J b: J	a: $\delta = 2.93-2.78$, m b: $\delta = 2.59$, dddd 15.3, 6.7, 4.2, 1.9 Hz	a: J b: J
O-H	J	J	J	a: J b: J	$\delta = 2.42$ ppm, d 4.9 Hz

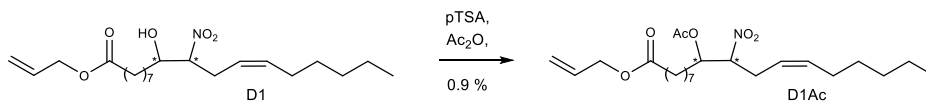
Die Diastereomere sollten mittels HPLC getrennt werden, um die Eliminierungsmechanismen der Folgestufen untersuchen zu können. Auf der analytischen HPLC konnten zwei Peaks unterschieden werden, die an der Basislinie voneinander getrennt waren. Der erste Peak zeigte eine hohe, scharfe Linienform, der zweite einen Doppelpeak. Die Übertragung auf den präparativen Maßstab gelang nicht, daher wurde die Untersuchung der Eliminierungsmechanismen für die beiden Diastereomer nicht weiterverfolgt.

Tabelle 4.5.4: Zusätzliche Kreuzpeaks mit Protonen ohne doppelten Signalsatz für Diastereomer 1

Proton	Kreuzpeak mit
H-11b	H-14 (s), H-11a (m), H-12 (m)
O-H	H-3 (s): Achtung unecht: Wasseraustausch-Kontakt!
H-11a	H-12 (w), H-11b (w), H-14 (s)
H-10	H-12 (s)
H-8	H-7 etc. (s)

4.5.2 Aktivierung und Eliminierung zu 10-Nitrolinolsäureallylester (**E1**)

Entsprechend des Protokolls von *Woodcock*^[40] wurde (12Z)-9-Hydroxy-10-nitrooctadec-12-ensäureallylester (**D1**) unter Einwirkung katalytischer Mengen pTSA mit Acetanhydrid zum Essigsäureester **D1Ac** umgesetzt, um den schrittweisen Verlauf der Sequenz Aktivierung/Eliminierung schrittweise zu ermöglichen (Schema 4.5.10).



Schema 4.5.10: Aktivierung von **D1**, Versuch die aktivierte Spezies zu isolieren.

Die Isolierung des Produkts gelang in geringer Ausbeute von 0.9 Prozent. Es konnte 1.0 mg Produkt untersucht werden. Dies genügte für eine vollständige NMR-Analytik, auch wenn die geringe Substanzmenge sich in der eingeschränkten Auflösung der Spektren bemerkbar macht. Der restliche Teil des Rohprodukts konnte nicht in einheitliche Fraktionen aufgetrennt werden.

Auf Grund der sehr problematischen Isolierbarkeit wurde diese Herangehensweise kein weiteres Mal getestet, sondern direkt zum Eintopfverfahren von *Gorczyński*^[41] übergegangen. Dennoch konnte das Acetat **D1Ac** einmalig NMR-spektroskopisch untersucht werden (Abbildung 4.5.11).

AV3-1902C2.1.fid — AK nubbenmeyer — Name limberg — Code akl 213-9 — Probennr. 722 — h1.bbfo CDCl3 /opt/av3-400/av400 nmrsu 2 — —

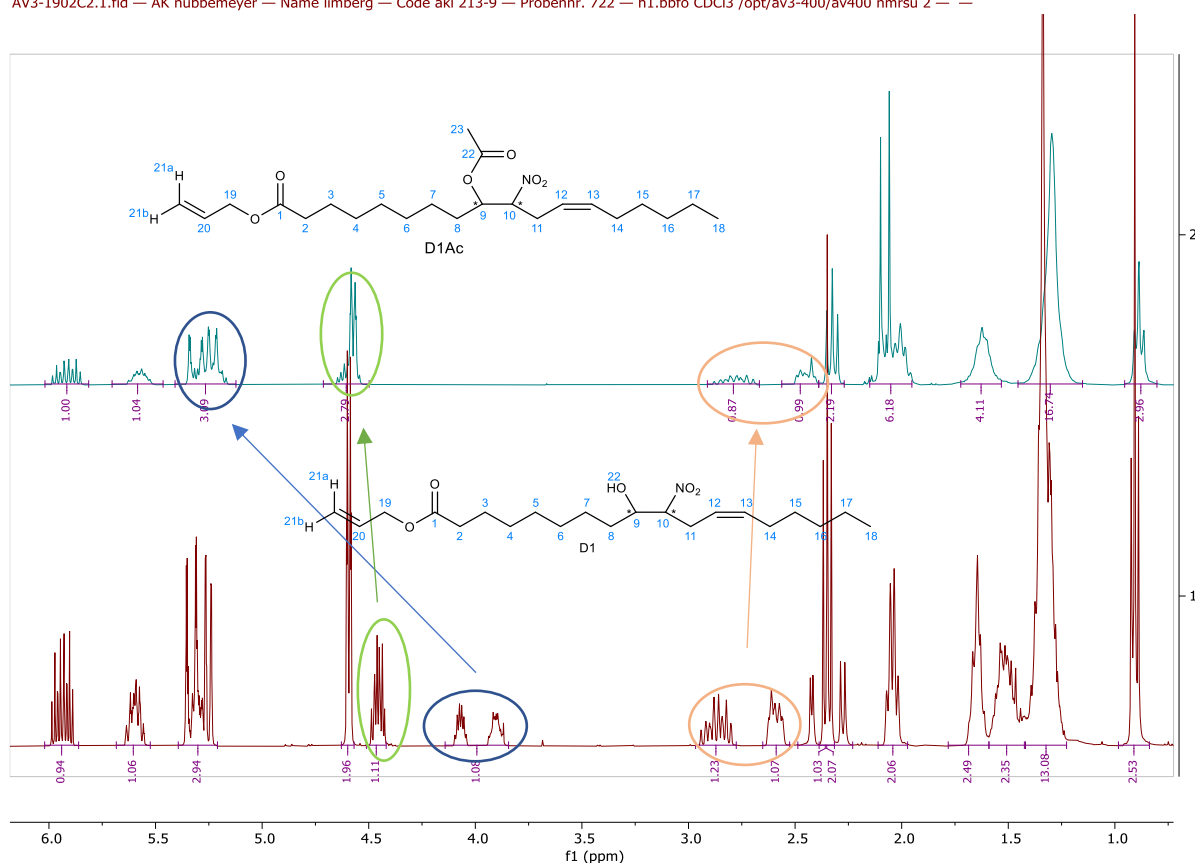
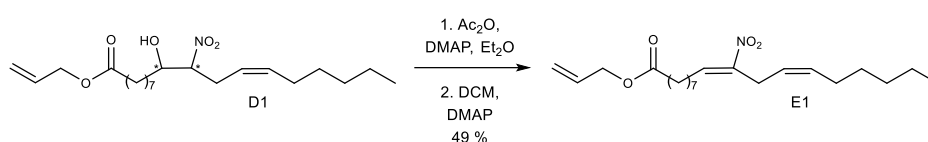


Abbildung 4.5.11: Aktivierung von **D1** als *O*-Acetat. Verglichen wurden die ¹H-NMR-Spektren von **D1** und **D1Ac**.

Insbesondere das ¹H-NMR-Spektrum des *O*-Acetat-Produkts **D1Ac** (in Abbildung 4.5.11 oben) zeigt interessante Veränderungen im Vergleich zum ¹H-NMR-Spektrum von (12*Z*)-9-Hydroxy-10-nitrooctadec-12-ensäureallylester (**D1**, Abbildung 4.5.11, unten). Am auffälligsten sind die Shifts der Protonen an C-9 und C-10, den beiden Stereozentren. Sie erfahren beiden einen Tieffeldshift. Das Proton an C-9 überlagert unauf lösbar mit den olefinischen Protonen an C-21 und jeweils einem der Protonen an C-12 bzw. 13. Das Proton an C-10 überlagert ebenfalls unauf lösbar mit den Protonen an C-19 sowie jeweils einem der

Protonen an C-12 bzw. 13. Die im Vergleich zur Vorstufe stark verschobenen Protonen an den beiden Stereozentren C-9 und C-10 können durch die Auflösung der vergleichsweise starren Geometrie des Wasserstoff-verbrückten sechsgliedrigen Rings verstanden werden. Eine exakte Zuordnung der Protonen- und Kohlenstoffsignale für die C-Atome C-8, C-9, C-10 und C-11 durch die vorhandene Analytik war nicht vollständig möglich, da insbesondere die ^{13}C -, HSQC- und HMBC-Spektren auf Grund der geringen Substanzmenge ein schlechtes Signal zu Rausch Verhältnis besitzen und ihre Auflösung dadurch, insbesondere bei den 2D-Spektren, wenige belastbare Aussagen zulässt. Daher wurden in der Auswertung der Spektren im Kapitel „Synthেসvorschriften“ zwar alle Signalsätze angegeben, eine Zuordnung erfolgte jedoch nur bei aussagekräftigen Kopplungen.

Der Vorschrift von *Gorczynski*^[41] und *Lehr*^[57] folgend wurden Aktivierung und Eliminierung der sekundären Alkohol-Funktion an C-9 nun im Eintopf-Verfahren untersucht (Schema 4.5.12).



Schema 4.5.12: Syntheschema zum Eintopf-Verfahren zur Herstellung des 10-Nitrolinolsäureallylester s (**E1**).

Die β -Hydroxynitro-Verbindung **D1** wurde dazu zunächst in Diethylether gelöst und die Aktivierung zum intermediär entstehenden Acetat **D1Ac** mit katalytischen Mengen DMAP und Acetanhydrid eingeleitet. Nach DC-Kontrolle wurde das Lösemittel zu DCM getauscht, in dem es unter leicht reduziertem Druck (850 mbar, 40 °C) abdestilliert wurde und äquimolare Mengen DMAP (zu **D1**) hinzugegeben wurden. In sehr kleinen Ansätzen konnten geringe Mengen 10-Nitrolinolsäureallylester (**E1**) erhalten und mittels präparativer DC aufgereinigt werden. Tabelle 4.5.5 stellt die Charakteristika der Syntheseversuche zusammen.

Die höchste Syntheseausbeute wurde in Ansatz 3 erzielt, gefolgt von Ansatz 4. In beiden Fällen übersteigt die insgesamt eingesetzte Menge an Acetanhydrid die Gesamtmenge an DMAP, wodurch der saure Charakter der Reaktionslösung bis zum Ende bzw. Abbruch der Reaktion aufrechterhalten werden konnte.

Tabelle 4.5.5: Reaktionsbedingungen für die Aktivierung und Eliminierung der sekundären OH-Gruppe zu 10-Nitrolinolsäureallylester

Ansatz	Äq. DMAP zur Aktivierung	Äq. Acetanhydrid	Äq. DMAP zur Eliminierung	Lösemittel	Ausbeute
1	0.5	1.1	1.2	Erst Et ₂ O, dann DCM	10 %
2	0.1	1.3	1.2	1:1 THF, Et ₂ O	25 %
3	0.1	1.5	1.0	Erst Et ₂ O, dann DCM	49 %
4	0.25	1.3	1.0	Erst Et ₂ O, dann DCM	39 %

Die Charakterisierung des Produkts erfolgte durch die Interpretation eines vollständigen NMR-Spektrensatzes. In Kombination mit den COSY-, HSQC- und HMBC-Spektren konnten alle Protonen- und Kohlenstoffsätze zugeordnet werden.

Auffälligster Hinweis auf die Entstehung der gewünschten Nitroolefinischen Doppelbindung ist das Triplett bei 7.09 ppm mit einer Kopplungskonstante von 7.9 Hz, welches durch das Proton (an C-9) der neuen Doppelbindung verursacht wird (Abbildung 4.5.13, grüne Einkreisung).

Charakteristische *cis/trans*-Kopplungskonstanten lassen sich hier nicht zur Konfigurationsbestimmung der neuen Doppelbindung heranziehen, da diese nur ein Proton trägt. Im Vergleichsspektrum des 10-Nitroölsäure-Allylesters (**37b**) von *Dunny* und *Evans* et al.^[55] trat dieses Triplett (7.03 ppm; 7.8 Hz, Schema 4.5.14) ebenfalls auf. Das Proton der nitroolefinischen Doppelbindung des zweiten 10-Nitroölsäure-Allylesters (**37c**) tritt bei 5.67 ppm mit einer Kopplungskonstante von 7.3 Hz auf^[40], welches ebenfalls zu finden ist, wenn das Spektrum bei der Bearbeitung weit aufgezoogen wird. Dieses Triplett ist im Spurenbereich (ca. 5 Prozent) ebenfalls zu finden.

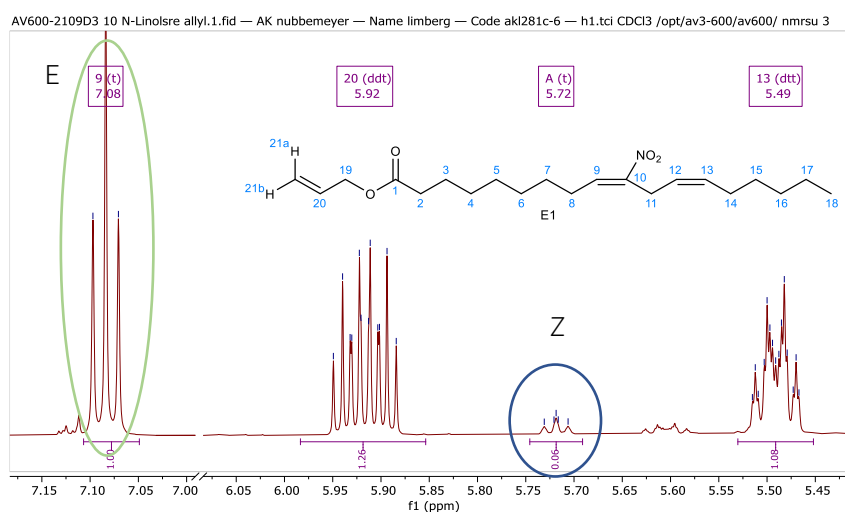
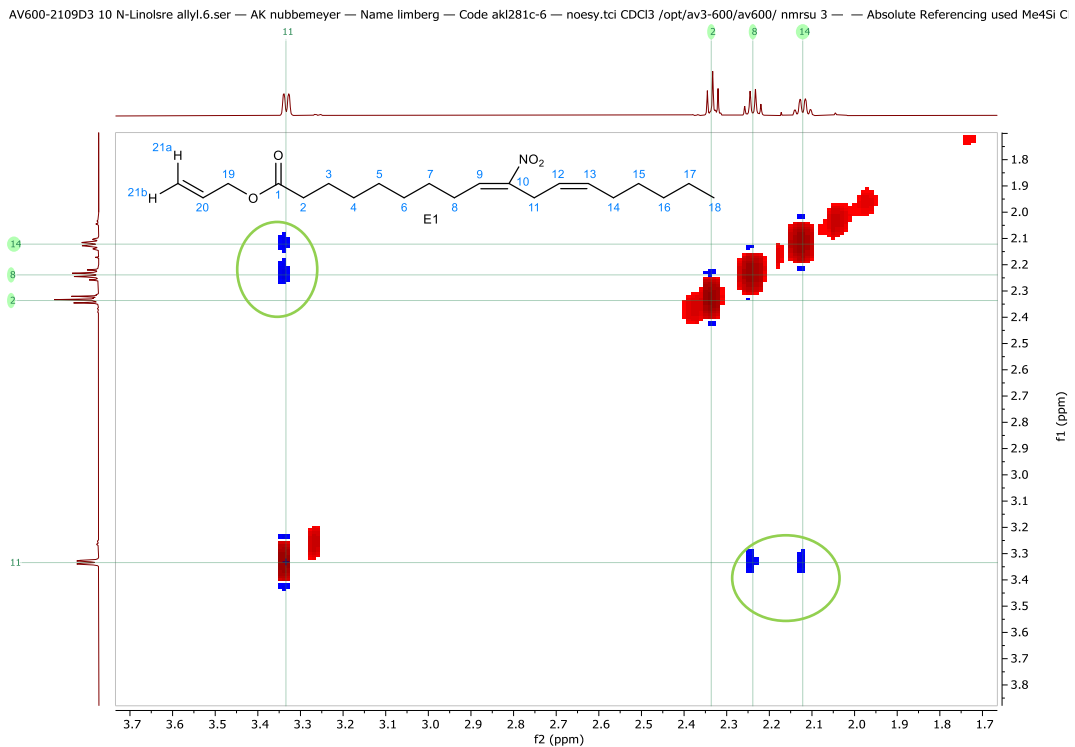


Abbildung 4.5.13: Ausschnitt aus dem ¹H-Spektrum von 10-Nitrolinolsäureallylester (**E1**). Grün eingekreist: das olefinische Proton der (*E*)-konfigurierten Doppelbindung. Blau eingekreist: das Proton der (*Z*)-konfigurierten Doppelbindung als Minderkomponente.

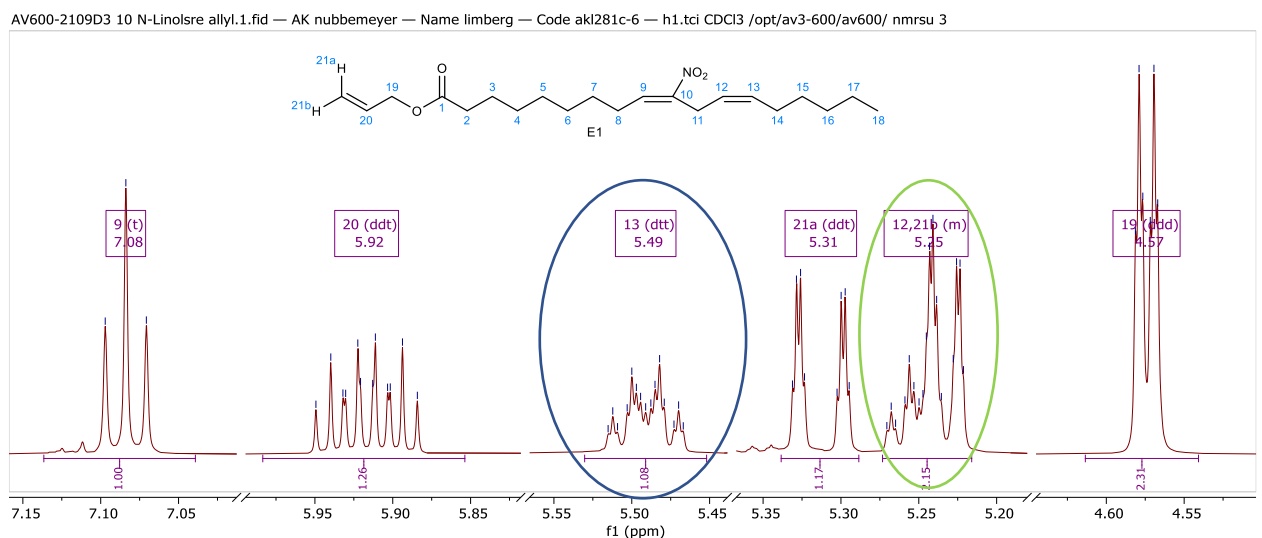


Schema 4.5.14: (*E*)- und (*Z*)-Isomere der 10-Nitroölsäure.

Zur Bestätigung der Konfiguration der Hauptkomponente am hergestellten 10-Nitrolinolsäureallylester (**E1**) kann das NOE-Spektrum herangezogen werden (Abbildung 4.5.15). Grün eingekreist sind die NOE-Kontakte zwischen den allylischen Protonen C-11 mit C-8 und C-11 mit C-14. Diese Kontakte sollten nicht vorhanden sein, falls die allylischen Protonen auf unterschiedlichen Seiten der Doppelbindung stehen.



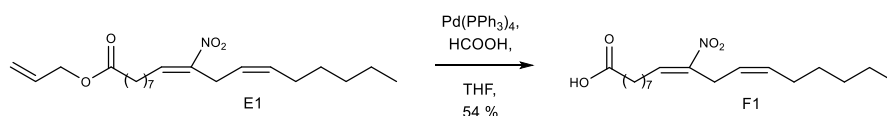
Zusätzlich zu diesen Kontakten kann die Konfiguration der schon in der Vorstufe vorhandenen Doppelbindung zwischen C-12 und C-13 durch die Kopplungskonstante der zugehörigen Protonen, diesmal über die charakteristischen *cis/trans*-Kopplungskonstanten bestätigt werden. Dazu steht jedoch an dieser Stelle lediglich das Multiplett des Protons an C-13 (ddt; 5.49 ppm, blaue Einkreisung, Abbildung 4.5.16) zur Verfügung. Seine höchste Kopplungskonstante beträgt 10.9 Hz.



Da sich das Multiplett des Protons an C-12 mit dem Proton an C-21 (H-21b, grüne Einkreisung), dem zum Proton zu dem an C-20 *cis*-ständigen, auf nicht auflösbare Weise überlagert, ist die Prüfung der übereinstimmenden Kopplungskonstanten nicht möglich.

4.5.3 Hydrolyse des 10-Nitrolinolsäureallylesters (**E1**) zu 10-Nitrolinolsäure (**F1**)

Die Hydrolyse des Allylesters **E1** zur freien 10-Nitrolinolsäure (**F1**) erfolgte erneut nach dem Protokoll von *Woodcock* (Schema 4.5.17).



Schema 4.5.17: Hydrolyse von 10-Nitrolinolsäureallylester (**E1**) zur freien Säure **F1**.

Dazu wurde der Ester **E1** in trockenem THF gelöst und mit katalytischen Mengen Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und einem zehnfachen Überschuss an Ameisensäure zum Sieden erhitzt. Eine DC-Kontrolle signalisierte nach 6 Stunden Reaktionszeit unvollständigem Umsatz und das Gemisch wurde für weitere 12 Stunden bis zum Sieden erhitzt. Auf die weitere Zugabe von Ameisensäure oder Katalysator wurde verzichtet. Nach Beendigung der Reaktionszeit zeigten Dünnschichtchromatogramm und ¹H-NMR-Spektrum (Abbildung 4.5.19) des Rohprodukts immer noch unvollständigen Umsatz an. Das Triplet des Protons der Nitroolefin-Struktureinheit an C-9 ist in Produkt und Edukt enthalten und dient hier als direktes Maß für den Umsatz und wurde auf das Integral 1 normiert. Im Vergleich dazu tritt das Dublett-Dublett-Triplett des Allyl-Protons an C-20 im 10-Nitrolinolsäureallylester (**E1**) immer noch mit einem Integral von 0.4 auf. Folglich entfallen nach wie vor 40 Prozent des Nitroolefin-Proton-Integrals auf das Edukt und das Produkt konnte mit 60 % Umsatz gebildet werden.

Die Protonen der Allylpositionen an C-8, C-11 und C-14 treten in ihren typischen Intensitäten auf, stärkere Verunreinigungen sind im Bereich der Methylenprotonen erkennbar, deren Signalsätze überproportional groß sind. Außerdem sind als Verunreinigungen die Protonen in Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) im Bereich von 7.8 - 7.3 ppm erkennbar.

In einer ersten säulenchromatographischen Trennung konnten die Katalysatorreste entfernt werden. Aus der Masse und aus der Produkt-Edukt-Verteilung, die im NMR-Spektrum ermittelt wurde, konnte festgestellt werden, dass die Gesamtstoffmenge an Säure **F1** und Ester **E1** der eingesetzten Stoffmenge entsprach. Daraus konnte eine NMR-basierte Ausbeute von 54 % errechnet werden, die zu 14.4 mg Produkt gehörte. Zur weiteren Aufreinigung wurde erneut chromatographiert. Dabei konnten Produkt und Edukt nur schlecht

voneinander separiert werden, es gab viele Mischfraktionen. Weitere Reinigungsversuche blieben wegen äußerer Umstände aus.

Es gelang jedoch ca. 0.4 mg DC-reine 10-Nitrolinolsäure (**F1**) zu erhalten, die dann weiter analysiert wurde. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der DC-reinen Säure ist in Abbildung 4.5.18 (unten) gezeigt. Die geringe Auflösung des Spektrums kann als Minderkomponente auftretende Reste des Allylesters **E1** verschleiern, die im Rohspektrum (Abbildung 4.5.18, oben) noch zu sehen sind. Hinzu kommt, dass die geringe Substanzmenge fettige Verunreinigungen im Methylengruppen-Bereich des Spektrums zwischen 1.75 und 0.75 ppm stark betont. Die Auflösung der Methylen-Protonen an C-3 und C-7 ist im Rohspektrum (Abbildung 4.5.18, oben) noch gut erkennbar, geht jedoch im Spektrum der Reinsubstanz (Abbildung 4.5.18, unten) unter.

Die geringe Auflösung dieses Spektrum führte zu der Einschätzung, dass ein ^{13}C -Spektrum und die Kohlenstoff-basierte 2D-Analytik des HSQC und HMBC unbrauchbar wären. Da zu der Zielsubstanz bereits ein vollständiger Datensatz existiert, wurde auf weitere Analytik, außer einem hochauflösten Massenspektrum, verzichtet. Die gemessenen analytischen Daten der Zielsubstanz sind, soweit sie eine Interpretation zulassen, kongruent zu den Daten von *Dunny* und *Evans* et al.^[55].

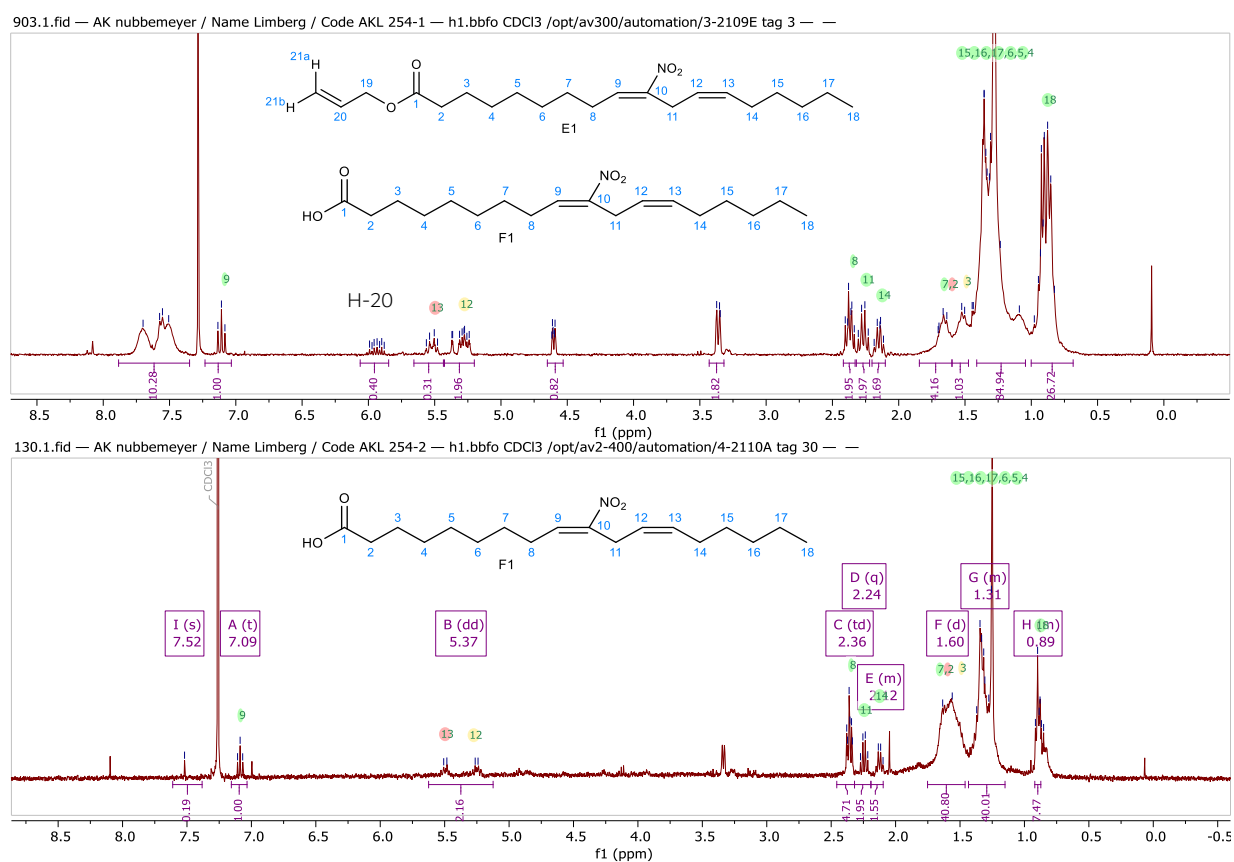


Abbildung 4.5.18: Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektrern des Rohprodukts und der isolierten 10-Nitrolinolsäure (**F1**).

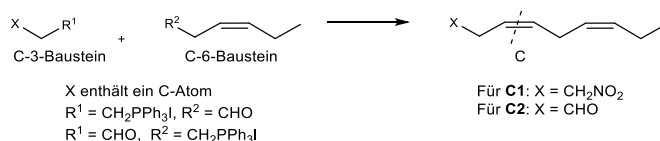
Experimente zur Darstellung der anvisierten Phospholipide wurden nicht unternommen. Die Substanz hätte in der Folgestufe nach dem Protokoll von *Lehr*^[57] in mehrfachem Überschuss eingesetzt werden sollen.

4.6 ω -Segment Bausteine **C1** und **C2**

Zur Vorbereitung der beiden geplanten Nitro-Linolensäuren (**F3** und **F4**) sollte nun die Herstellung der ω -Segment-Bausteine **C1** und **C2** eingeleitet werden. Das benötigte 1,4-Dien-Strukturmotiv an den Positionen C-3 und C-6 mit zusätzlicher Funktionalisierung an C-1 musste selbst erzeugt werden.

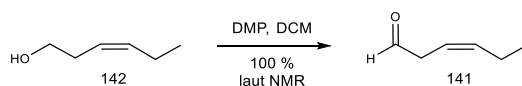
4.6.1 Vorbereitung der *Wittig*-Reaktion und erste Olefinierungsversuche

Das gerade de-konjugierte (3*Z*,6*Z*)-Dien-Strukturmotiv der ω -Segment-Bausteine (3*Z*,6*Z*)-1-Nitro-Nona-3,6-dien (**C1**) und (3*Z*,6*Z*)-Nona-3,6-dienal (**C2**) sollten in mehreren Schritten aus einem C-3- und einem C-6-Baustein durch eine Olefinierungsreaktion aufgebaut und die notwendigen Funktionalisierungen auf der terminalen C-1-Position anschließend vorgenommen werden (Schema 4.6.1).



Schema 4.6.1: Synthesansatz für die Herstellung der ω -Segment-Bausteine **C1** und **C2**.

Als C-6-Baustein wurde der zu (3*Z*)-Non-3-en-1-ol (**133**) homologe, aber kürzerkettige Alkohol (3*Z*)-Hex-3-en-1-ol (**142**) verwendet, welcher zunächst zum Aldehyd **141** oxidiert wurde (Schema 4.6.2) und anschließend zu dem *Wittig*-Salz aus 3-Chlorpropionsäure (**139**) gegeben wurde, um die *Wittig*-Olefinierung zu (3*Z*,6*Z*)-Nona-3,6-diensäure (**137**) einzugehen.

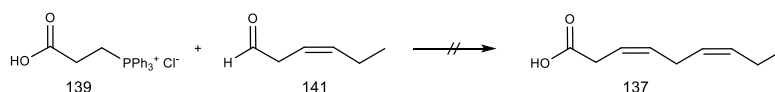


Schema 4.6.2: Oxidation von (3*Z*)-Hex-3-en-1-ol (**142**) zu (3*Z*)-Hex-3-enal (**141**).

Die Oxidation des Alkohols **142** gelang erneut unter der Einwirkung von *Dess-Martin*-Periodinan^[73]. Wie bereits bei der Oxidation von 9-Hydroxynonansäureallylester (**131**) zeigte sich auch hier an der Phasengrenze ein farbloser Schleim, der sich weder von der wässrigen noch in der organischen Phase abtrennen ließ und daher als Verunreinigung im Produkt verblieb.

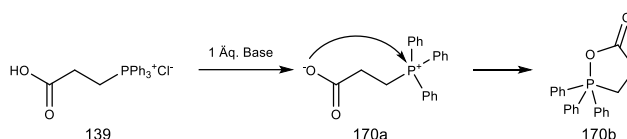
Nach der wässrigen Aufarbeitung wurde das Lösemittel DCM bei 40 °C Badtemperatur und einem Druck nicht unter 850 mbar abdestilliert. Trotzdem rochen alle Lösemitteldestillate intensiv nach frisch gemähtem

Rasen^[4]. Ein niedrigerer Druck sorgte dafür, dass der Anteil an Lösemittelresten im Produkt geringer wurden, jedoch sank damit auch die Ausbeute drastisch, sodass davon ausgegangen werden kann, dass das Produkt mit dem Lösemittel ein Azeotrop bildet. Die Verwendung höher siedender Lösemittel für eine weitere Aufreinigung des Produkts erschien daher nicht sinnvoll. Versuche zur Aufreinigung mittels Bisulfit-Addukt-Trennung scheiterten, da sich das Bisulfit-Addukt zwar bildete, jedoch nicht wieder zu spalten war. Der erzeugte Aldehyd wurde entsprechend der Vorschrift von *Paul*^[80] mit (2-Carboxyethyl)triphenylphosphoniumchlorid (**139**), dem *Wittig*-Salz aus 3-Chlorpropionsäure, umgesetzt und sollte die gewünschte (3Z,6Z)-Nona-3,6-diensäure (**137**) liefern (Schema 4.6.3).



Schema 4.6.3: Synthesansatz für die *Wittig*-Reaktion zur Herstellung einer Vorstufe der ω -Segment-Bausteine **C1** und **C2**.

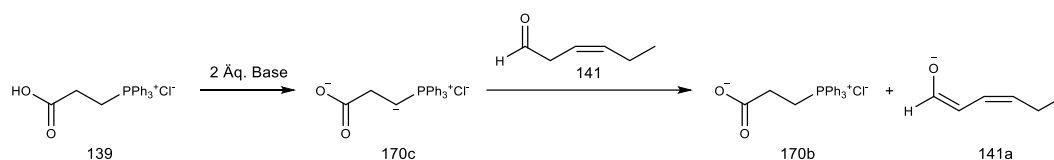
Paul nutzte das Salz **139** erfolgreich in einer *Wittig*-Reaktion mit *p*-Fluorbenzaldehyd. Entsprechend der vorhandenen Säure-Funktion im *Wittig*-Salz **139** wurden bei allen Versuchen mindestens zwei Äquivalente Base verwendet, da davon auszugehen war, dass das erste Äquivalent der Base die Carbonsäure deprotoniert. Keiner der Ansätze ergab Hinweise auf die Entstehung der gewünschten Carbonsäure **137**. Die ¹H-NMR-Spektren der Rohprodukte zeigten vorwiegend Signale von Triphenylphosphin(oxid). Signale des eingesetzten Aldehyds waren nur schwach und nicht im eingesetzten Verhältnis zu erkennen. Eine Schwierigkeit bei dieser Reaktionsführung könnte darin liegen, dass bereits das einfach deprotonierte *Wittig*-Reagenz **170a** in der Lage ist zwischen dem Carboxylat-Sauerstoff und den Ylid/Ylen-Phosphor einen Ringschluss zum Oxaphospholanon **170b** einzugehen (Schema 4.6.4). Unter diesen Bedingungen ist die Reaktivität des *Wittig*-Reagenzes nicht mehr vorhanden.



Schema 4.6.4: Mögliche Nebenreaktion des *Wittig*-Salzes **139** mit dem ersten Äquivalent Base.

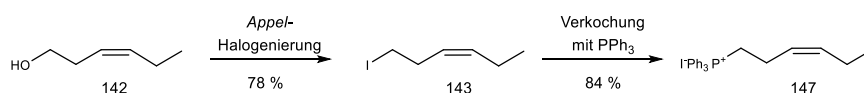
Bei Nutzung des zweiten Äquivalents Base kann das *Wittig*-Salz zusätzlich zu seinen Nucleophilen Eigenschaften auch als Base reagieren. In diesem Fall wird der CH-acide Aldehyd enolisiert und die Selbst-Aldol-Reaktion begünstigt (Schema 4.6.5).

^H Der Aldehyd (3Z)-Hex-3-enal hat einen Siedepunkt von 126 °C bei 973 mbar, bzw. 40 °C bei 31 mbar^[101].



Schema 4.6.5: Mögliche Nebenreaktion des *Wittig*-Salzes **139** mit dem zweiten Äquivalent Base mit der Folge der Enolat-Bildung (**141a**). Die Reaktionsmöglichkeiten des Enolats werden hier nicht mehr aufgezeigt.

Daher wurde der Weg umgestellt und die C-6-Komponente (3*Z*)-Hex-3-en-1-ol (**142**) sollte als *Wittig*-Salz vorbereitet werden (Schema 4.6.6).

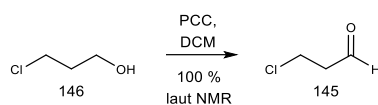


Schema 4.6.6: Herstellung eines weiteren *Wittig*-Salzes (**147**) in zwei Stufen.

Dazu wurde der Alkohol unter den bereits getesteten Bedingungen^[99,98] bei der Herstellung von **B1** zunächst mittels *Appel*-Halogenierung iodiert (**143**). Dies fand analog der Reaktionsbedingungen zu **B1** in DCM mit gleichsam überschüssigen Mengen an Iod, Triphenylphosphin und Imidazol statt und erbrachte eine Ausbeute von 78 Prozent. Ähnlich wie schon bei der Iodierung von (3*Z*)-Non-3-en-1-ol (**133**) entstand auch bei der Reaktion Imidazolium-Iodid, welches im Rahmen der Aufarbeitung gemeinsam mit Triphenylphosphinoxid beim wiederkehrenden Einengen zur Trockene, Lösen in Essigsäureethylester und Ausfällen mit einem Überschuss Petrolether abgetrennt wurde^[98].

Im Anschluss konnte durch Verkochen in Acetonitril mit Triphenylphosphin das *Wittig*-Salz (3*Z*)-Hex-3-enyltriphenylphosphoniumiodid (**147**) erhalten werden^[102].

Zur Vorbereitung der *Wittig*-Reaktion musste nun ein C-3-Aldehyd erzeugt werden. Dazu wurde 3-Chlorpropan-1-ol (**146**) zu 3-Chlorpropanal (**145**) oxidiert (Schema 4.6.7)^[103].



Schema 4.6.7: Herstellung des C-3-Aldehyds **145**.

Da 3-Chlorpropan-1-ol (**146**) als erster Alkohol in diesem Projekt keine Doppelbindung besaß, konnte die Oxidationsmethode überdacht werden. Diese wurde jedoch eingegrenzt durch die Wasserlöslichkeit des Edukts und vermutlich auch des Produkts. Ebenfalls erforderte die Methode die Notwendigkeit keine hochsiedenden Komponenten zu verwenden, die destillativ abgetrennt werden mussten. Dadurch konnten die DMSO-basierten Methoden^[88,92] nicht verwendet werden. Die *Anelli*-Oxidation^[87] eignet sich ebenfalls nicht, da im zweiphasigen System (DCM und Wasser) die Voraussetzung ist, dass das Substrat nicht wasserlöslich ist. *Dess-Martin*-Periodinan^[90] scheidet als Oxidationsmittel auch aus, da die Abtrennung des Oxidationsmittel-Rests nasschemisch durch wässrige Extraktionsmethoden stattfindet. Auf diese Weise blieben Chrom(VI) basierte Verbindungen als potentielle Oxidationsmittel, die nach vollendeter Reaktion lediglich

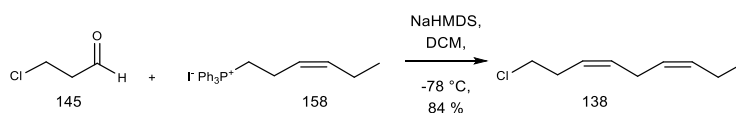
abfiltriert werden. Da auch Aufreinigungsmethoden wie Chromatographie und Bisulfit-Addukt-Trennung entweder wegen zu hoch siedender Eluenten oder der möglichen Wasserlöslichkeit des Produkts ungeeignet sind, muss der gewünschte Alkohol ohne die Bildung von Nebenprodukten mit vollständigem Umsatz sauber aus der Reaktion hervorgehen, um unverzüglich in die *Wittig*-Reaktion eingesetzt werden zu können.

Die Oxidation des Alkohols gelang mit dem *Corey-Suggs*-Reagenz^[50] (PCC), jedoch nur einmalig quantitativ. Versuche die Oxidation durch erneute Zugabe an PCC und Verlängerung der Reaktionszeit auf einen Tag zu vervollständigen gelangen nicht.

Im ¹H-NMR-Spektrum des Aldehyds wurden bei den unvollständig umgesetzten Versuchen ebenfalls Protonen gefunden, die auf die Anwesenheit von 3-Chlorpropionsäure-3-chlorpropylester hinweisen. Sollte dies als Nebenprodukt, welches nicht isoliert und weiter untersucht wurde, tatsächlich entstanden sein, so ist seine Herkunft unbekannt, da unter den gegebenen Reaktionsbedingungen dessen Bildung nicht zu erklären ist. In den ungünstigsten Ansätzen könnte dies in Verhältnissen bis 1:1 geschehen sein. Der Aldehyd wurde mit seinen Verunreinigungen in die Folgestufe eingesetzt, wie dieser in der *Corey-Suggs*-Oxidation hervorgegangen war. Mittels ¹H-NMR-Spektrum wurde das Verhältnis von Aldehyd zu Ester bestimmt und daraus die eingesetzte Masse an Aldehyd berechnet.

4.6.2 *Wittig*-Reaktion zu (3*Z*,6*Z*)-1-Chlor-Nona-3,6-dien

Alternativ zur Nutzung des C-3-*Wittig*-Salzes **139** wurde 3-Chlorpropanal mit dem C-6-*Wittig*-Salz **158** umgesetzt und das gewünschte (3*Z*,6*Z*)-Dien **138** konnte erhalten werden (Schema 4.6.8).



Schema 4.6.8: *Wittig*-Reaktion zu (3*Z*,6*Z*)-1-Chlor-Nona-3,6-dien (**138**).

Tabelle 4.6.1 stellt die getesteten Reaktionsbedingungen zusammen. Der Kommentar „Nach Aufreinigung: Keine“ in der Ausbeute-Spalte des ersten Versuchs bedeutet, dass im Rohprodukt nach der Aufarbeitung der Reaktion zwar ein Produkt enthalten war, das sich im Abgleich mit späteren Spektren tatsächlich als das gewünschte Produkt herausstellte, jedoch nach der Aufreinigung nicht wieder zu finden war.

Erste DC-Analysen des Rohprodukts wiesen auf einen R_f -Wert von 0.7 in purem Petrolether hin. Im Rahmen der säulenchromatographischen Aufreinigung lief das saubere Produkt jedoch direkt mit der Laufmittelfront (R_f -Wert = 1.0) mit. Es eluierte auf der präparativen Säule nochmals deutlich schneller als auf der DC und wurde in den untersuchten Fraktionen nicht wiedergefunden. In den weiteren Ansätzen konnte das Produkt vollständig mit dem Totvolumen der Säule aufgefangen werden. Die Lipophilie des Produkts konnte in weiteren Ansätzen genutzt werden, um das Säulenvolumen zu verkleinern und mit Petrolether von den

anderen Nebenprodukten über Kieselgel zu filtrieren. Die höchsten Ausbeuten konnten in DCM bei der Verwendung von 1.0 bis 1.1 Äquivalenten NaHMDS verzeichnet werden. Die Anwesenheit des 3-Chlorpropionsäure-3-chlorpropylesters hatte offensichtlich wenig Einfluss auf das Gelingen der Reaktion. Die Menge an Base orientierte sich an der mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bestimmten Menge an Ester-Verunreinigung und wurde auf dessen errechnete Stoffmenge bezogen.

Tabelle 4.6.1: Reaktionsbedingungen für die Herstellung des (3Z,6Z)-Nonadiens **138**

Ansatz	Wittig-Salz (Äq.)	Aldehyd (Äq.)	Base (Äq.)	Lösemittel und Temperatur	Ausbeute
1	(3Z)-Hex-3-enyl-triphenylphosphonium-iodid (158), 1.5 Äq.	3-Chlorpropanal (145), 1.0 Äq.	NaHMDS 1.4	DCM -78 °C	Nach Aufreinigung: Keine
2	(3Z)-Hex-3-enyl-triphenylphosphonium-iodid (158), 1.1 Äq.	3-Chlorpropanal (145), 1.0 Äq.	NaHMDS 1.1	DCM -78 °C	83 %
3	(3Z)-Hex-3-enyl-Triphenyl-Phosphonium-iodid (158), 1.0 Äq.	3-Chlorpropanal (145), 1.1 Äq.	NaHMDS 1.0	DCM -78 °C	61 %
4	(3Z)-Hex-3-enyl-triphenylphosphonium-iodid (158), 1.25 Äq.	3-Chlorpropanal (145), 1.0 Äq.	NaHMDS 1.25	THF/DMSO -78 °C	keine

Die Struktur des *Wittig*-Produkts (3Z,6Z)-1-Chlornona-3,6-dien (**138**) wurde mittels vollständigem NMR-Spektren-Satz aufgeklärt. Auch wenn das korrespondierende Bromid^[104] und Iodid^[105,84] bereits literaturbekannt sind, so scheint das Chlorid **138** noch unbekannt zu sein. Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren des Chlorids **138** weisen jedoch große Ähnlichkeiten mit denen des Bromids und des Iodids hinsichtlich aller relevanter Spektreninformationen auf. Der Fokus und die Herausforderung bestand in der Aufklärung der Konfiguration der neu gebildeten Doppelbindung, deren Protonen-Verschiebung im Bereich der bereits vorhandenen Protonen im *Wittig*-Salz zu erwarten waren. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abbildung 4.6.8) des Chlordiens **138** zeigt drei Multipletts (dt, dt, dt) im olefinischen Bereich mit den Intensitäten 1:2:1, auf denen durch Multiplett-Analyse Kopplungskonstanten bestimmt werden konnten.

Die Multiplett-Analyse liefert für das Multiplett bei 5.40 ppm eine Dublett-Triplett-Dublett-Triplett-Aufspaltung. Anhand der Molekülstruktur ist das Dublett jeweils auf die Kopplung mit dem zweiten olefinischen Proton an C-4 bzw. C-6 zu verstehen. Die beiden Triplett-Kopplungen gehören dann zu den Wechselwirkungen mit den Protonen an C-2 und C-5 bzw. an C-5 und C-11. Die letzte Dublett-Aufspaltung ist vermutlich keine weitere Aufspaltung, sondern könnte durch eine geringfügig unterschiedliche chemische Verschiebung der Multipletts der Protonen an C-3 und C-7 verursacht werden.

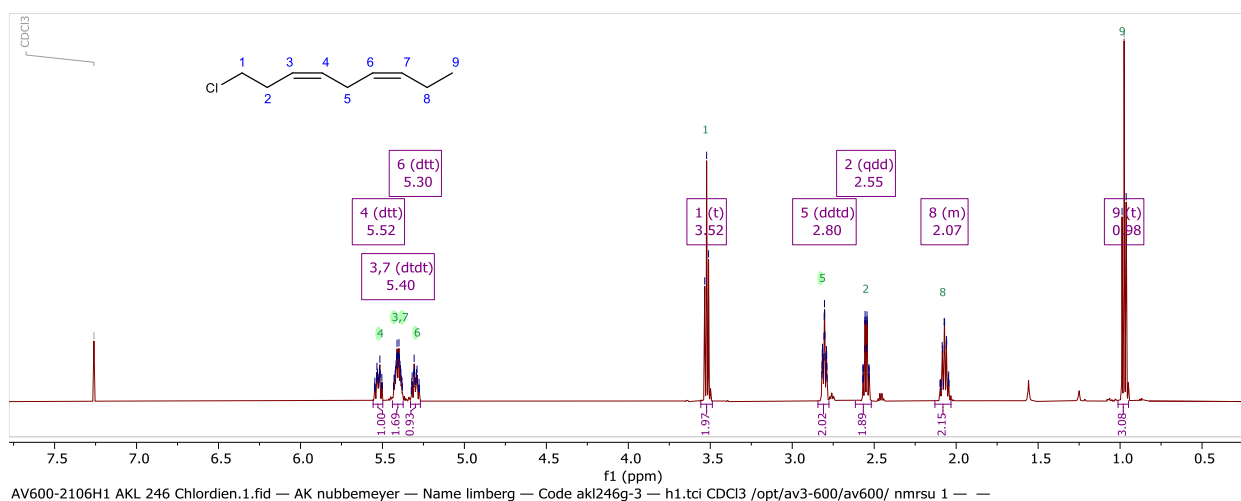


Abbildung 4.6.8: ^1H -NMR-Spektrum des *Wittig*-Produkts (3*Z*,6*Z*)-Chlor-Nona-3,6-dien (**138**).

Tabelle 4.6.2 stellt die ermittelten Kopplungskonstanten der Signalsätze der olefinischen Protonen zusammen.

Tabelle 4.6.2: Auswertung der Kopplungskonstanten

Proton	Multiplizität	Kopplungskonstanten
H-3/H-7	dttd	10.5, 7.2, 3.8 , 1.7 Hz
H-4	dt	10.5, 7.3, 1.5 Hz
H-6	dt	10.5, 7.3, 1.7 Hz

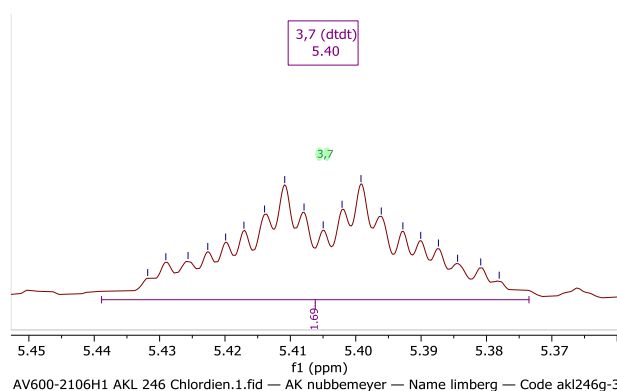


Abbildung 4.6.9: Ausschnitt aus dem ^1H -Spektrum von Chlordien **138**.

Alle betrachteten Signalsätze der Protonen H-3/H-7, H-4 und H-6 (Abbildung 4.6.8) ergeben die Kopplungskonstanten von 10.5, 7.3 (bzw. 7.2) und 1.5 (bzw. 1.7) Hz (Tabelle 4.6.2). Die verbleibende Kopplung von H-3/H-7 in Höhe von 3.8 Hz könnte damit den Unterschied in der chemischen Verschiebung für die Protonen H-3 und H-7 angeben, der sich durch den Zusammenhang

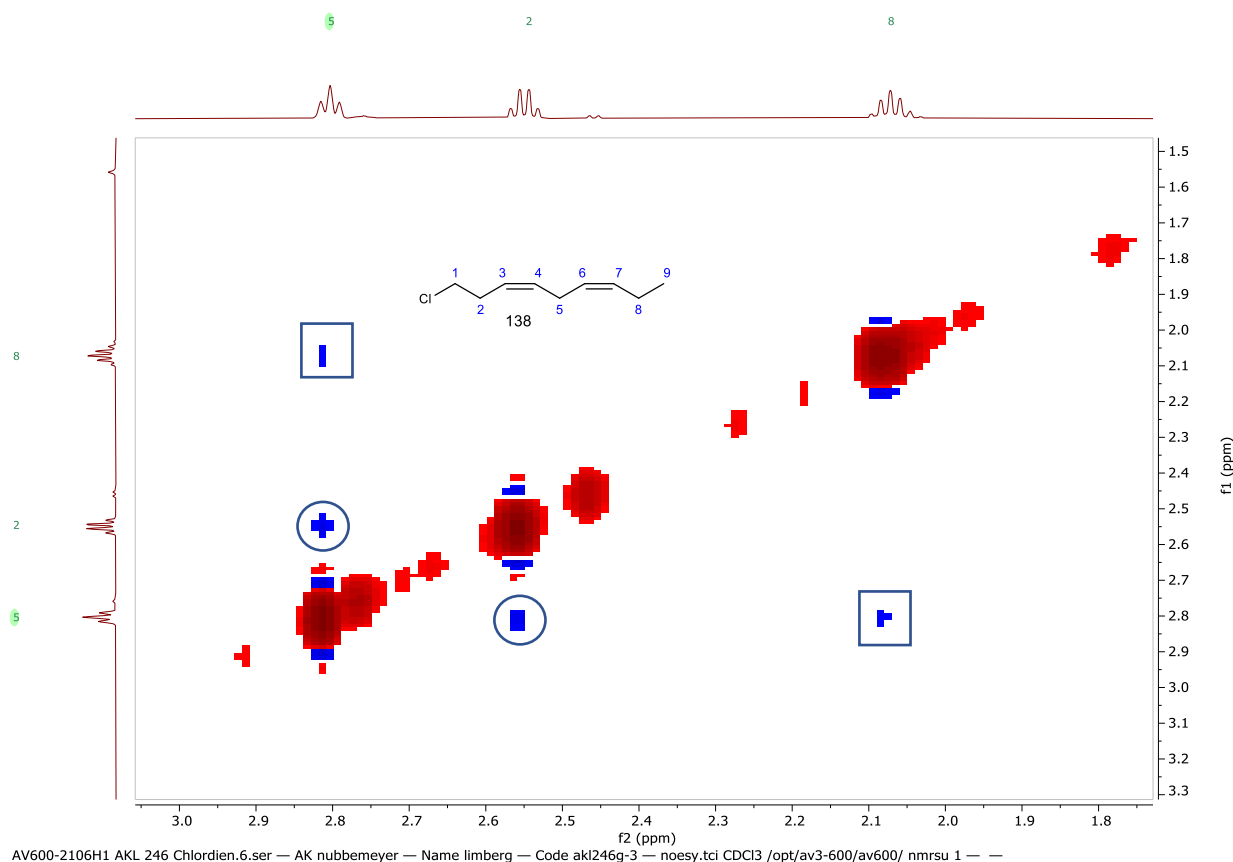
$$\delta [\text{ppm}] = \frac{J [\text{Hz}]}{\nu [\text{MHz}]} = \frac{3.8 \text{ Hz}}{400 \text{ MHz}}$$

zu 0.0063 ppm errechnen lässt. Dies könnte der Betrag sein, um den sich die chemische Verschiebung der Protonen H-3 und H-7 unterscheidet. Abbildung 4.6.9 zeigt die Lineshape des betreffenden Multipletts und seine hohe Symmetrie, welche wohl die Hauptursache in der Fehlinterpretation der berechneten Multiplizität durch das Programm *MestReNova* erklärt.

Keines der olefinischen Multipletts im Bereich 5.52 ppm bis 5.30 ppm zeigt Kopplungskonstanzen größer als 10.8 Hz, ein erster Hinweis darauf, dass die neu gebildetete Doppelbindung die gewünschte (*Z*)-Konfiguration besitzt.

Die Zuordnung der Allyl-Protonen an C-2, C-5 und C-8 gelang mit Hilfe der HSQC- und HMBC-Spektren. Protonen und Kohlenstoff-Signale an C-2 konnten durch die Kopplung mit den Protonen an C-1 zugeordnet werden. Für die Identifikation der Protonen- und des Kohlenstoff-Signals an C-5 verblieb ein Multiplett, der sowohl mit H's und C's an C-2- und C-8-Position koppelte.

Neben den Kopplungskonstanten der olefinischen Protonen liefert das NOE-Spektrum die zusätzliche Information über die räumliche Nachbarschaft der C-5-gebundenen Protonen (Abbildung 4.5.10). Im NOESY sind für die Protonen an C-5 sowohl die erwarteten Kontakte zu den Protonen an C-8 und C-2 zu erkennen.



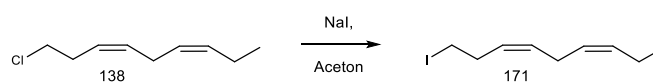
AV600-2106H1 AKL 246 Chlordien.6.ser — AK nubbemeyer — Name limberg — Code akl246g-3 — noesy.tci CDCI3 /opt/av3-600/av600/ nmrsl 1 — —

Abbildung 4.6.10: Ausschnitt aus dem NOE-Spektrum von (*3Z,6Z*)-Chlor-Nona-3,6-dien (**138**). In den runden Kreisen sind die neuen Kontakte zwischen C-2 und C-5 markiert. Die Kontakte in den Quadraten zeigen die Kontakte zwischen C-5 und C-8. Die Kontakte belegen die (*Z*)-Konfiguration der Doppelbindung zwischen C-6 und C-7, sowie der neuen Doppelbindung zwischen C-3 und C-4 an.

4.6.3 Anschlussreaktionen zur Herstellung von ω -Segment-Baustein **C1** und **C2**

Die erfolgreiche Herstellung des (3Z,6Z)-1-Chlor-Nona-3,6-diens (**138**) ermöglichte nun Untersuchungen zur Transformation des Chlorids in die Nitro-Verbindung **C1** oder den Aldehyd **C2**.

In einem ersten Experiment sollte das Chlorid mittels *Finkelstein*-Austausch^[46] in sein analoges Iodid^[105] überführt werden, um die Herstellung der Nitro-Verbindung **C1** einzuleiten (Schema 4.6.11).



Schema 4.6.11: *Finkelstein*-Reaktion zu (3Z,6Z)-1-Iodnona-3,6-dien (**171**).

Dazu wurde das Chlorid **138** in trockenem Aceton gelöst und mit einem 2.5-fachen Überschuss an Natriumiodid versetzt. Auf Grund des schlecht zu bestimmenden R_f -Werts des Chlorids an Kieselgel, welches in purem Petrolether mit der Laufmittelfront eluierte, konnte auch für diese Reaktion keine Reaktionskontrolle mittel DC an Kieselgel vorgenommen werden.

Die Reaktion wurde nach einem Tag Reaktionszeit abgebrochen, indem das Lösemittel vollständig unter reduziertem Druck abdestilliert wurde. Als Rückstand blieb ein Salz, suspendiert in wenig farblosem Öl. Dem Rückstand wurde die für NMR-Proben nötige Menge an deuterierten Chloroform hinzugegeben.

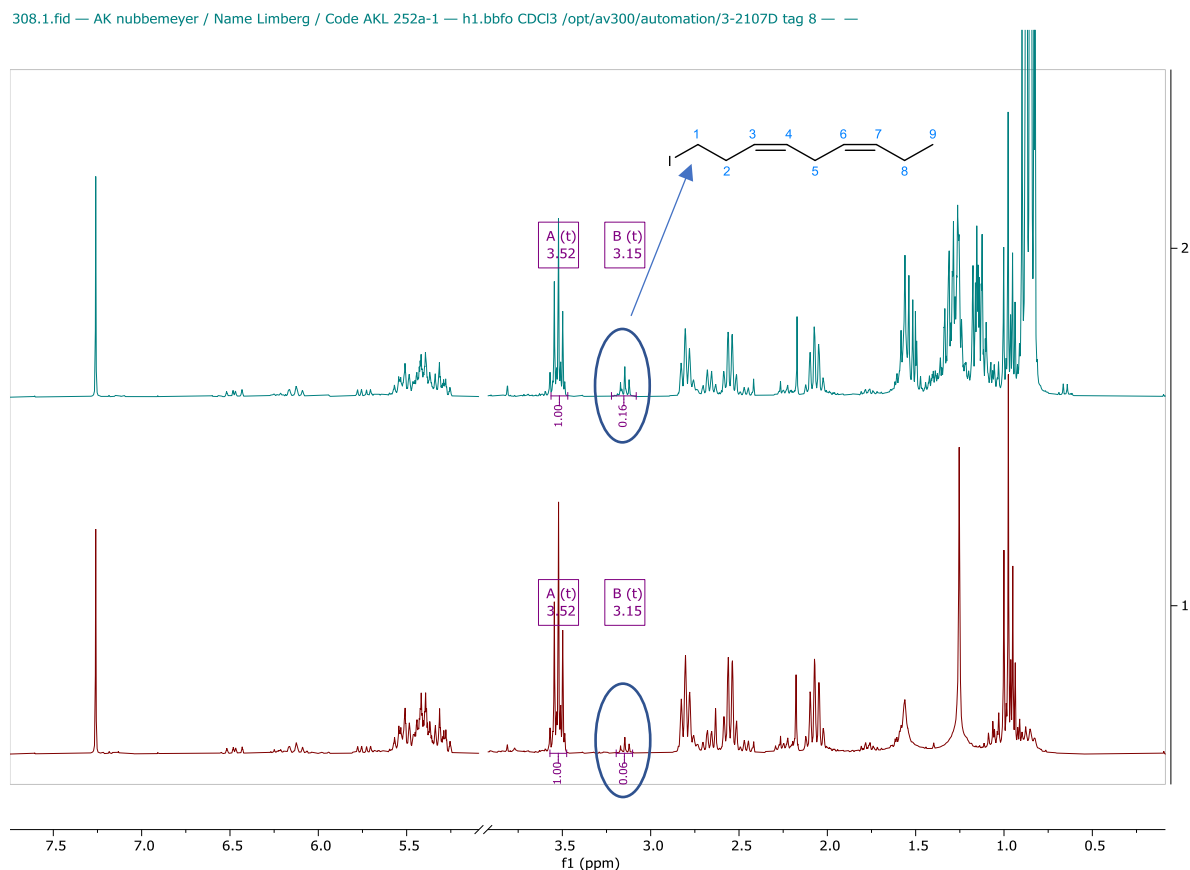
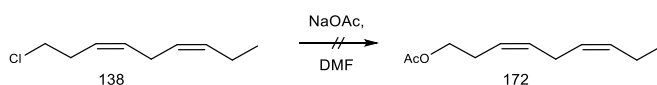


Abbildung 4.6.12: ¹H-NMR-Spektren der *Finkelstein*-Reaktion zu (3Z,6Z)-1-Iodnona-3,6-dien (**171**) zur Reaktionskontrolle.

Die Lösung wurde in ein NMR-Röhrchen filtriert und vermessen. Bei einsetzendem Umsatz der *Finkelstein*-Reaktion wäre eine Hochfeld-Verschiebung der Protonen an C-1 im Vergleich zum Eduktspektrum zu erwarten (Abbildung 4.6.12, blaue Einkreisung, unteres Spektrum). Das ^1H -NMR-Spektrum zeigte im Vergleich zum Edukt-Spektrum geringste Mengen eines neuen Triplets bei 3.15 ppm mit einer Intensität von ca. 5 Prozent des C-1-Protonen-Triplets des (3Z,6Z)-1-Chlornona-3,6-diens (**138**). Im Vergleich zum Literatur-Spektrum von *Suganuma* et al.^[105] bestätigt dies die einsetzende Bildung von (3Z,6Z)-1-Iodnona-3,6-dien (**171**). Die Substanz wurde nach Entfernen des NMR-Lösemittels erneut in trockenem Aceton gelöst und mit Natriumiodid versetzt. Nach weiteren zwei Tagen Reaktionszeit wurde erneut ein ^1H -NMR-Spektrum gemessen (Abbildung 4.6.12, blaue Einkreisung, oberes Spektrum). Im Vergleich zum vorangehenden Spektrum zeigt das Spektrum einen Anstieg der Signalintensität des betrachteten Triplets zu ca. 13 Prozent Umsatz. Auf Grund der nur geringen vorhandenen Substanz-Menge an (3Z,6Z)-1-Chlor-Nona-3,6-dien (**138**) wurde dieses Verfahren zu Gunsten eines weiteres Experiments zur Herstellung von *O*-Acetyl-(3Z,6Z)-1-*O*-Acetyl-Nona-3,6-dien (**172**) nicht weiter untersucht.

Die Substitution des Chlorids in **138** zum Acetat **172** wurde untersucht, indem das Chlorid **138** in trockenem DMF gelöst und die doppelte Menge Natriumacetat hinzugefügt wurde (Schema 4.6.13).

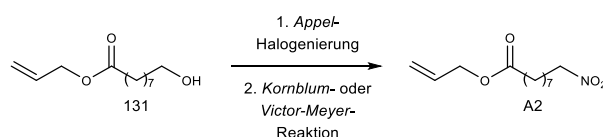


Schema 4.6.13: Substitution des Chlorids zum *O*-Acetat **172**.

In diesem Fall war zu erwarten, dass die gesteigerte Polarität des Acetats ausreicht, um die Reaktion mittels DC zu verfolgen. Allerdings konnte in diesem Fall die Entstehung des gewünschten Produkts weder mittels DC noch im ^1H -NMR-Spektrum beobachtet werden. An dieser Stelle wurden keine weiteren Experimente zur Zugänglichkeit der 9- und 10-Nitro-Linolensäuren unternommen.

4.7 α -Segment-Baustein **A2**: 9-Nitrononansäureallylester

Ausgehend von 9-Hydroxynonansäureallylester (**131**) wurde in zwei Stufen der α -Segment-Baustein **A2** hergestellt (Schema 4.7.1).

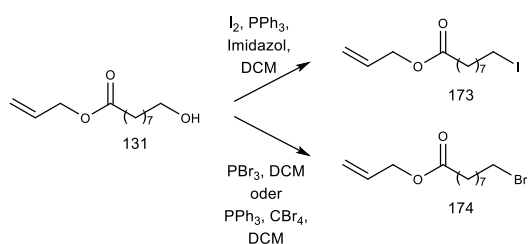


Schema 4.7.1: Reaktionsschema zur Herstellung von 9-Nitrononansäureallylester (**A2**) aus 9-Hydroxynonansäureallylester (**131**).

Erste Erfahrungen mit diesem Verfahren konnten bei der Herstellung von **B1** gesammelt und erneut genutzt werden.

4.7.1 Halogenierung von 9-Hydroxynonansäureallylester (**117**)

Zur Erzeugung des benötigten Halogenids **173/174** wurden mehrere Methoden getestet (Schema 4.7.2).



Schema 4.7.2: Reaktionsschema zur Herstellung eines Halogenids **173** oder **174** aus 9-Hydroxynonansäureallylester (**131**).

Erneut zeigte sich, dass eine Bromierung unter Verwendung von Phosphortribromid oder geläufigen *Appel*-Bedingungen (Tetrabrommethan, Triphenylphosphin) den gewünschten 9-Bromnonansäureallylester (**174**) nicht in der gewünschten Qualität und Quantität lieferten. Aus den Erfahrungen in der Herstellung des ω -Segment-Bausteins **B1** wurde das Verfahren geändert und erneut das entsprechende Iodid **173** unter Nutzung von Iod, Triphenylphosphin und Imidazol bzw. *Hünig*-Base^[106] erzeugt. Die Aufarbeitung zur Präparation des Produkts folgte den gleichen Vorgehensweisen und barg die gleichen Schwierigkeiten wie bereits bei (3Z)-1-Iodnon-3-en (**167**), (3Z)-1-Iodhex-3-en (**143**). Tabelle 4.7.1 stellt einen Überblick zu den getesteten Reaktionsbedingungen zusammen. Erneut zeigte sich, dass unter allen getesteten Bedingungen die Iodierung gegenüber der Bromierung zu bevorzugen ist.

Im Vergleich zu den Versuchen zur Herstellung von (3Z)-1-Iodnon-3-en **167** zeigten sich in allen Ansätzen Reste des Alkohols, die auch durch längere Reaktionszeiten oder größere Überschüsse an Triphenylphosphin, Iod und Imidazol, sowie Konzentrationssteigerungen nicht zu vermeiden waren.

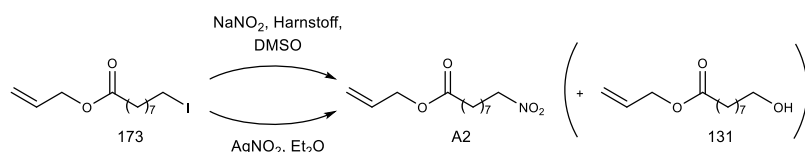
Tabelle 4.7.1: Reaktionsbedingungen zur Herstellung eines Halogenids aus 9-Hydroxynonansäureallylester

Ansatz	Halogenierungsmittel (Äq.)	Lösemittel	Gesamtausbeute
1	PPh_3 (1.5), Iod (1.5), Imidazol (1.5)	DCM	82 %
2	PPh_3 (1.5), Iod (1.5), DIPEA (1.5)	DCM	69 %
3	PBr_3 (0.4)	Pyridin	Keine
4	PPh_3 (1.0), CBr_4 (1.0)	DCM	25 % Umsatz, nicht isolierbar

Die Iodierung gelang auch hier trotz unvollständiger Umsätze besser als die Bromierung.

4.7.2 Nitrierung von 9-Iodnonansäureallylester zu α -Segment-Baustein **A2**

Die *Kornblum*-Reaktion^[45] des Iodids **173** ergab, wie schon die *Kornblum*-Reaktion zu **B1**, den gewünschten 9-Nitrononansäureallylester (**A2**, Schema 4.7.3).



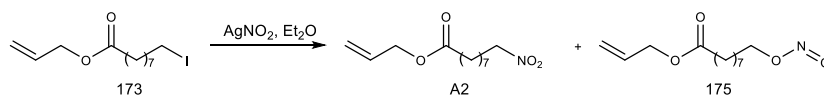
Schema 4.7.3: Reaktionsschema zur Herstellung von 9-Nitrononansäureallylester (**A2**).

Die erneut geringen Ausbeuten sind auf die gleiche Weise erklärbar, wie schon die geringen Ausbeuten bei der Herstellung des ω -Segment-Bausteins **B1**. Auch bei diesen Ansätzen (Tabelle 4.7.2, Eintrag 1 und 2) konnte der für die Iodierung eingesetzte Alkohol **131** nach der Aufarbeitung zurückgewonnen werden.

Tabelle 4.7.2: Getestete Bedingungen zur Herstellung von **A2**

Ansatz	Nitritquelle (Äq.)	Lösehilfsstoff (Äq.)	Lösemittel	Gesamtausbeute
1	NaNO ₂ (1.8)	Harnstoff (1.8)	DMSO	25 %
2	NaNO ₂ (2.5)	Phloroglucinol (1.25)	DMSO	keine
3	AgNO ₂ (1.2)	ohne	Et ₂ O	37 %

Alternativ zu Natriumnitrit wurde im Sinne einer *Victor-Meyer*-Reaktion^[45] auch Silbernitrit als Nitrit-Quelle getestet (Eintrag 3).



Schema 4.7.4: Reaktion und (primäre) Nebenreaktion der *Victor-Meyer*-Reaktion des Iodids **173** zur gewünschten Nitro-Verbindung **A2** und dem unerwünschten Salpetrigsäureester **175**.

Es sollte untersucht werden, ob das Ausfallen des Silberiodids als Triebkraft die Gleichgewichtslage zur Produktseite hin verschiebt und dadurch die Ausbeute steigert. Dies gelang jedoch nicht. Nachteil des Silbernitrits ist das weiche Kation, welches die weiche Stickstoff-Position im Nucleophil stärker blockiert, wodurch seine *O*-Nucleophilie betont wird und die Bildung des korrespondierenden Salpetrigsäureesters begünstigen könnte. Eine DC der wässrig aufgearbeiteten Ansätze mit Silbernitrit zeigte tatsächlich einen zusätzlichen Spot, der nicht durch die Anwesenheit des Iodids, der gewünschten Nitro-Verbindung und des erwarteten Alkohols entsprach. Die Trennung der zwei Substanzen, die die Nitro-Verbindung **A2** und der Salpetrigsäureester **175** sein sollten, ergab die folgenden ¹H-NMR-Spektren (Abbildung 4.7.5). Ein Vergleich mit den Spektren von *Gorczyński*^[41] und *Hock*^[51] zeigt, dass Spektrum 1 (unten) in Abbildung 4.7.5 zur Nitroverbindung **A2** gehört. Die Protonen an C-9 haben in **A2** und **175** bedingt durch die starken -I-Effekt ihrer funktionellen Gruppen einen starken Tieffeldshift im Bereich um 4.36 ppm und 4.41 ppm.

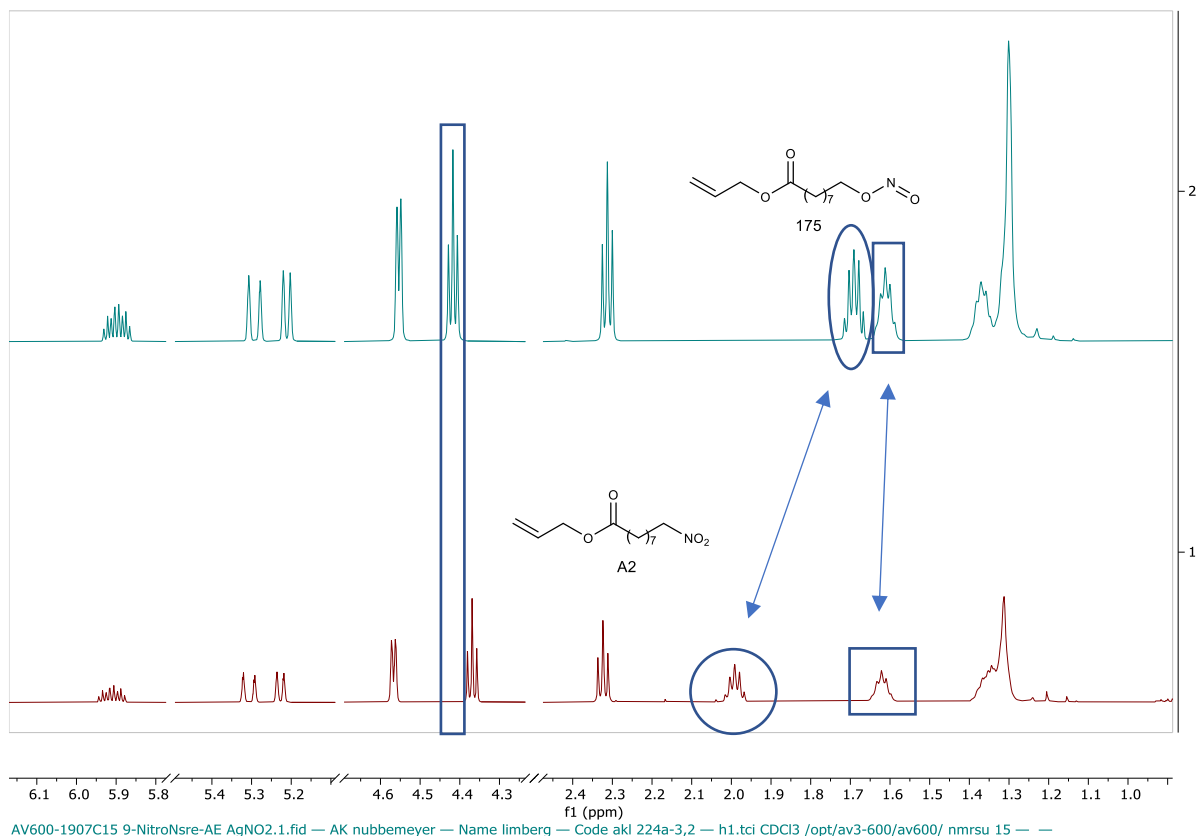
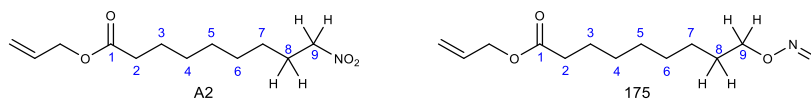


Abbildung 4.7.5: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren von 9-Nitrosooxynonansäureallylester (**175**, oben, 2) und 9-Nitrononansäureallylester (**A2**, unten, 1).



Schema 4.7.6: Strukturen der Nitro-Verbindung **A2** und des Salpetrigsäureesters **175**.

Ein Vergleich der Literaturspektren von 1-Hexylnitrit^[107] und 1-Nitrohexan^[108] belegt in **175** eine stärkere Tieffeldverschiebung der C-9-Methylenprotonen im Salpetrigsäureester (4.69 ppm), sowie eine Hochfeldverschiebung der C-8-Protonen im Bereich 1.81-1.65 ppm. In Nitrohexan sind die C-1-Protonen im Vergleich zum Salpetrigsäureester leicht Hochfeld-verschoben und treten bei 4.38 ppm auf, die C-2-Protonen haben jedoch eine stärkere Tieffeld-Verschiebung und treten bei 2.00-1.85 ppm auf. Dieses Ergebnis der Literaturrecherche korrespondiert mit den selbst gemessenen Spektren. Eine zusätzliche Aufklärung erfolgt über die Messung eines ^{15}N -HMBC-Spektrums. ^{15}N hat den Nachteil eines kleinen gyromagnetischen Verhältnisses γ , wodurch dieses Nuklid zu den unempfindlichen Kernen gehört und 1D-Spektren quasi nicht zugänglich sind^[86]. Um dennoch Resonanzen des Kerns messen zu können wird im Rahmen der HMBC-Methodik Aktivität des ^1H -Kerns auf den ^{15}N -Kern übertragen. Auf diese Weise entstehen 2D-Spektren, die im ^{15}N -Bereich viel zu niedrig aufgelöst sind, jedoch Kreuzpeaks mit den koppelnden ^1H -Kernen, über mehrere Bindungen hinweg, ergeben. Auf diese Weise können indirekt die ^{15}N -Verschiebungen bestimmt werden.

Für beide Verbindungen **A2** und **151** wurden diese Spektren gemessen und sind in Abbildung 4.7.8 und 4.7.9 gezeigt.

AV600-1907C14- 9-NitroNsre-AE AgNO2.2.ser — AK nubbemeyer — Name limberg — Code aki 224a-6,1 — n15hmbc.tci CDCl3 /opt/av3-600/av600/ nmsu 14 — —

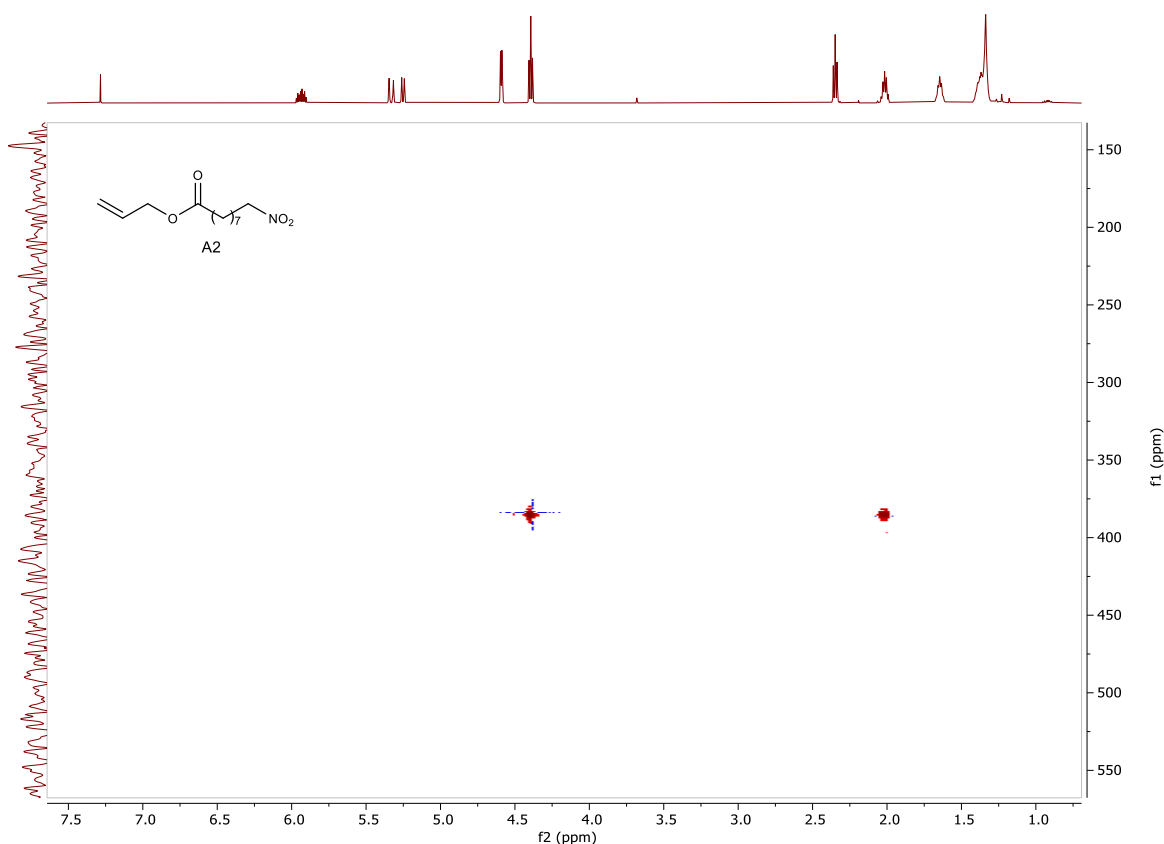


Abbildung 4.7.8: ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum des 9-Nitrononansäureallylesters (**A2**).

Beide Abbildungen zeigen die vollständige gemessene ^{15}N -Spektrenbreite. Augenscheinlich existiert in beiden Verbindungen eine Kopplung zwischen Stickstoff-Kern und den C-9-Methylenprotonen. In Abbildung 4.7.8 ist zusätzlich eine Kopplung zwischen den Stickstoff-Kern und der C-8-Methylen-Protonen zu sehen. Entsprechend der These, dass das untere ^1H -NMR-Spektrum in Abbildung 4.7.5 zur Nitroverbindung **A2** gehört, können die beiden Kopplungen in Abbildung 4.7.8 auf die $^2\text{J}_{\text{HN}}$ zwischen N und H-9 und die $^3\text{J}_{\text{HN}}$ -Kopplung zwischen N und H-8 verstanden werden.

Das obere Spektrum aus Abbildung 4.7.5 repräsentiert in diesem Fall den Salpetrigsäureester **175**. Die einzige Kopplung zwischen N und H-9 in Abbildung 4.7.9 ist dann als $^3\text{J}_{\text{HN}}$ -Kopplung zu verstehen, die über den Sauerstoff hinweg auftritt.

Grundsätzlich korreliert die Kopplungsstärke mit der Distanz. Eine Kopplung zwischen N und H-8 ist in **175** wahrscheinlich so schwach, dass sie nicht mehr zu sehen ist. Eine Messung des IR-Spektrums von **A2** bestätigte die Zuordnung.

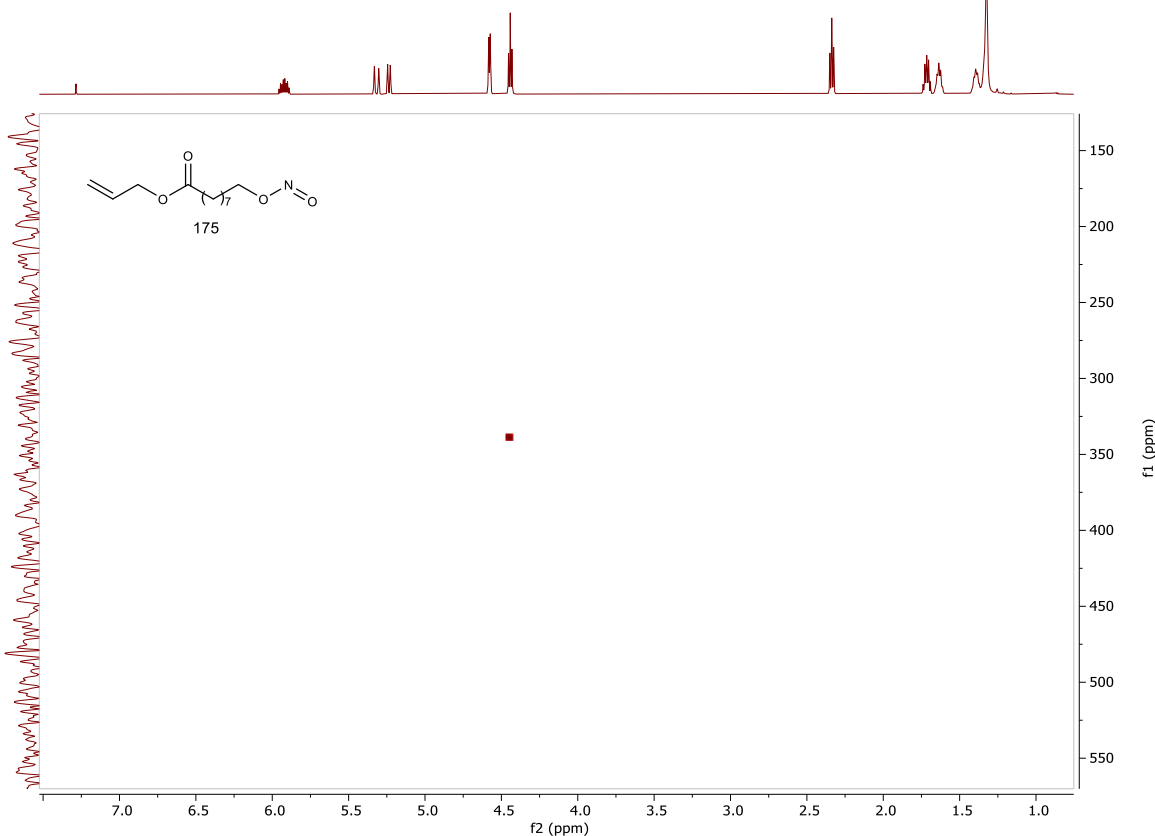
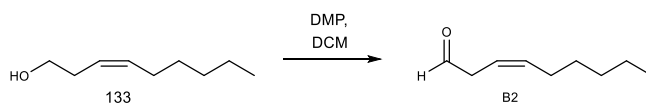


Abbildung 4.7.9: ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektrum des 9-Nitrosooxynonansäureallylester (**175**).

4.8 ω -Segment Bausteine **B2**: (3Z)-Non-3-enal

Der ω -Segment-Baustein (3Z)-Non-3-enal (**B2**) konnte in einer Stufe aus dem kommerziell erhältlichen (3Z)-Non-3-en-1-ol (**133**) entsprechend der Vorschrift von *Viala* und *Wavrin*^[73] gewonnen werden (Schema 4.8.1).



Schema 4.8.1: Reaktion der Oxidation von Alkohol **133** zu ω -Segment-Baustein **B2** mit DMP.

Die Herstellung dieses Bausteins wurde bereits intensiv in der eigenen Diplomarbeit untersucht. Aus dieser Arbeit ist bekannt, dass von **B2** keine hochsiedenden Nebenprodukte wie DMSO abgetrennt werden können, da das Produkt ebenso wie (3Z)-Hex-3-enal (**141**) in allen Lösemitteldestillaten zu finden war. Eine sorgfältige Einstellung der Destillationstemperatur und des Destillationsdrucks waren daher einzuhalten. Die DMSO-basierten Oxidationsmethoden^[88,89] wurden daher nicht getestet. Ebenfalls war aus der Diplomarbeit bereits bekannt, dass sich eine Bisulfit-Addukt-Trennung nicht zur Aufreinigung eignet, da sich zwar das Bisulfit-Addukt bildet, jedoch unter den getesteten Bedingungen nicht mehr spalten lässt. Die säulenchromatographische Aufreinigung kam für dieses Material ebenfalls nicht in Frage, da zum einen die

als Eluenten genutzten Lösemittel Petrolether und Essigsäureethylester zu hochsiedend sind und bei ihrer Destillation bereits beträchtliche Mengen des Produkts ebenfalls übergehen. Zum anderen zersetzte sich ein Teil des Aldehyds auf der Säule und das Produkt konnte nicht rein erhalten werden. Die bereits vorhandenen Erfahrungen steckten daher einen engen Bereich für die Reaktions- und Aufreinigungsbedingungen ab. Voraussetzung für eine gut nutzbare Oxidationsmethode sind daher die Vollständigkeit der Transformation des Alkohols in den Aldehyd, da die beiden Komponenten weder nachchemisch noch destillativ voneinander getrennt werden können, die Abtrennbarkeit von Oxidationsmittelrückständen und die Nutzbarkeit niedrig siedender Lösemittel.

Die Oxidation von (3Z)-Non-3-en-1-ol (**133**) mit geringfügigem Überschuss an *Dess-Martin*-Periodinan verlief in allen Ansätzen vollständig. Analog zur Herstellung von **A1** aus 9-Hydroxynonansäureallylester (**131**) bildete sich bei der wässrigen Aufarbeitung an der Phasengrenze ein farbloser Schleim, der sich weder in der wässrigen, noch in der organischen Phase gut löste. Auch hier handelte es sich um das Abbauprodukt des *DMP*.

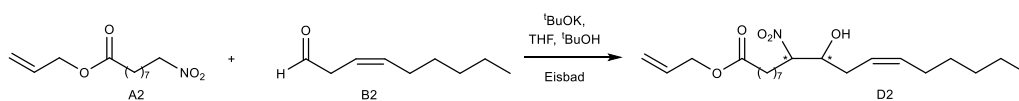
Alternativ zu dieser Methode wurde geprüft, ob die Nutzung des komplexen Chrom(VI)-Salzes Pyridinium-Chlorochromat (PCC, *Corey-Suggs*-Reagenz^[50]) genauso effizient oxidiert, aber anschließend leichter abzutrennen ist. Dazu wurde das (3Z)-Non-3-en-1-ol (**133**) in trockenem DCM gelöst und PCC in leichtem Überschuss hinzugegeben. Auf der DC zeigt sich nach einer Stunde Reaktionszeit unvollständiger Umsatz, daher wurden ein weiteres halbes Äquivalent Oxidationsmittel hinzugegeben. Nach weiteren 12 Stunden Reaktionszeit zeigte zwar die DC noch immer die Anwesenheit des Alkohols an, trotzdem wurde die Reaktion durch Filtration über Celite beendet. Die ¹H-NMR-Spektren zeigten, wie erwartet noch etwa 10 Prozent nicht umgesetzten Alkohols (nach NMR-Auswertung der α -C-Protonen des Aldehyds und der vicinalen Protonen des Alkohols).

Für alle sich anschließenden *Henry*-Reaktionen wurde der Aldehyd aus der Oxidation mit *DMP* verwendet, da die Verunreinigung durch die Rückstände des Oxidationsmittels bei ca. 5 Prozent lagen und somit die Nebenreaktionen mit (3Z)-Non-3-en-1-ol (**133**) umgangen werden können.

4.9 *Henry*-Reaktion zu (12Z)-10-Hydroxy-9-Nitro-Octadec-12-ensäure-Allylester (**D2**)

Analog zur erfolgreichen Herstellung von (12Z)-9-Hydroxy-10-nitrooctadec-12-ensäureallylester (**D1**) sollten nun die beiden *Henry*-Bausteine 9-Nitrononansäureallylester (**A2**) und (3Z)-Non-3-enal (**B2**) zusammengesetzt werden (Schema 4.9.1), um die Herstellung von 9-Nitrolinolsäure (**F2**) voranzutreiben. Die Erkenntnisse der ersten *Henry*-Reaktion zu **D1** wurden genutzt und zunächst die bislang zuverlässigeren *Gorczynski*-Bedingungen (^tBuOK, ^tBuOH/THF) getestet. Im Vergleich zur ersten *Henry*-Reaktion bestand

in dieser Kombination der Edukte bereits die Schwierigkeit, dass geringere Substanz-Mengen an Nitro-Verbindung **A2** für die Untersuchungen zur Verfügung standen.



Schema 4.9.1: *Henry*-Reaktion zu **D2**, einer Vorstufe von 9-Nitrolinolsäure (**F2**).

Tabelle 4.9.1 stellt die Bedingungen und Ergebnisse der Experimente zur Herstellung von (12*Z*)-10-Hydroxy-9-nitrooctadec-12-ensäureallylester (**D2**) zusammen.

Alle Versuche das gewünschte *Henry*-Addukt **D2** herzustellen scheiterten. Die zugehörigen Reaktionskontrollen (DC) wurden unter den Bedingungen angefertigt, die bereits bei **D1**, dem Regioisomer, eingesetzt wurden. In den Versuchen 1-3 wurde nach 24 Stunden Reaktionszeit erneut Base hinzugesetzt, weitere 24 Stunden Reaktionszeit erbrachten jedoch kein anderes Ergebnis. Die Variationen der Verhältnisse von Nitroverbindung zu Aldehyd ergaben ebensowenig einen Umsatz wie die Umstellung auf die bisher noch nicht getesteten Bedingungen nach *Hock*^[51], die ihre Nitrofettsäuren unter Einwirkung von TMG ohne Lösemittel hergestellt hatte. Der Versuch die Komponenten des Reaktionsgemischs zu trennen, ergab in allen Fällen, dass zwar die Nitro-Komponente **A2** teilweise, aber nicht rein zurückgewonnen werden konnte, sodass diese nicht erneut für ein weiteres Experiment verwendet werden konnte.

Tabelle 4.9.1: Getestete Bedingungen zur Herstellung von **D2**

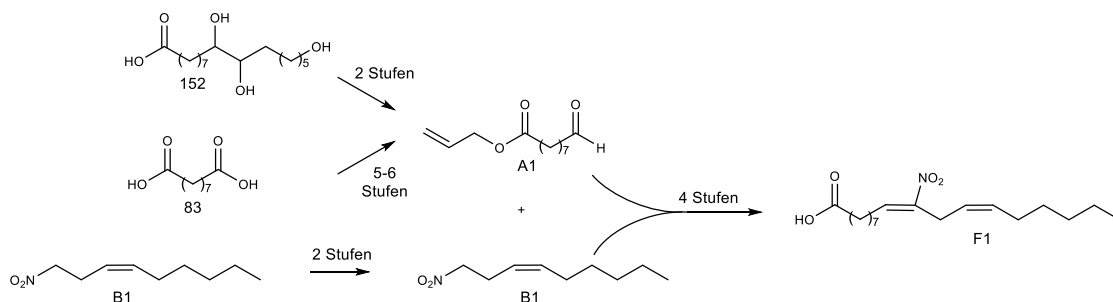
Bedingungen nach	Nitro-Ester Äq.	Aldehyd Äq.	Base Äq.	Lösemittel	Reaktionszeit	Ausbeute	Re-isoliert
(1) <i>Gorczyński</i>	1.0	1.75	$t\text{BuOK}$ 0.05+0.05	THF/ $t\text{BuOH}$	24 h + 24 h	Keine	Nitro-Ester A2 , nicht rein
(2) <i>Gorczyński</i>	1.0	1.1	$t\text{BuOK}$ 0.05+0.05	THF/ $t\text{BuOH}$	24 h + 24 h	Keine	Nitro-Ester A2 , nicht rein
(3) <i>Gorczyński</i>	1.1	1.0	$t\text{BuOK}$ 0.05+0.05	THF/ $t\text{BuOH}$	24 h + 24 h	Keine	Nitro-Ester A2 , nicht rein
(4) <i>Hock</i>	1.0	1.2	TMG 0.2	Ohne	24 h + 24 h	Keine	Nitro-Ester A2 , nicht rein
(5) <i>Hock</i>	1.0	2.4	TMG 0.2	Ohne	24 h + 24 h	Keine	Nitro-Ester A2 , nicht rein

Der Aldehyd konnte in keinem Ansatz zurückgewonnen werden. Unter den gegebenen Bedingungen ist davon auszugehen, dass die Selbst-Aldol-Reaktion stattgefunden hat. Unterschiedliche Zersetzungsprodukte der Aldehyd-Komponente konnten weder isoliert, noch in ihrer Struktur analysiert werden. Auf Grund dieser Versuchsergebnisse wurden die Bemühungen zur Untersuchung des 9-Nitrolinolsäure-Pfades

eingestellt. Im Rahmen dieser Arbeit waren daher weder 9-Nitrolinolsäure (F2) noch 9-Nitrolinolen-
säure (F4) zugänglich.

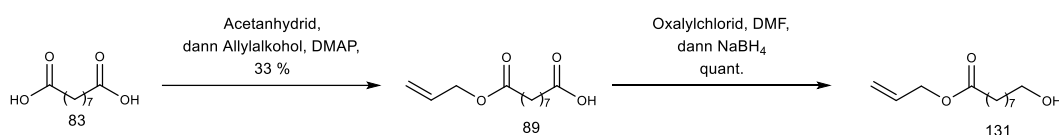
4.10 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit gelang die Herstellung von 10-Nitrolinolsäure (**F1**) über die bereits von *Woodcock*^[40], *Gorzynski*^[41], *Hock*^[51] und *Lehr*^[57] beschrittene Sequenz aus *Henry*^[66]-Reaktion, Aktivierung und Eliminierung und stellt damit eine Weiterentwicklung in den Synthesebemühungen um Nitrofettsäuren dar (Schema 4.10.1).



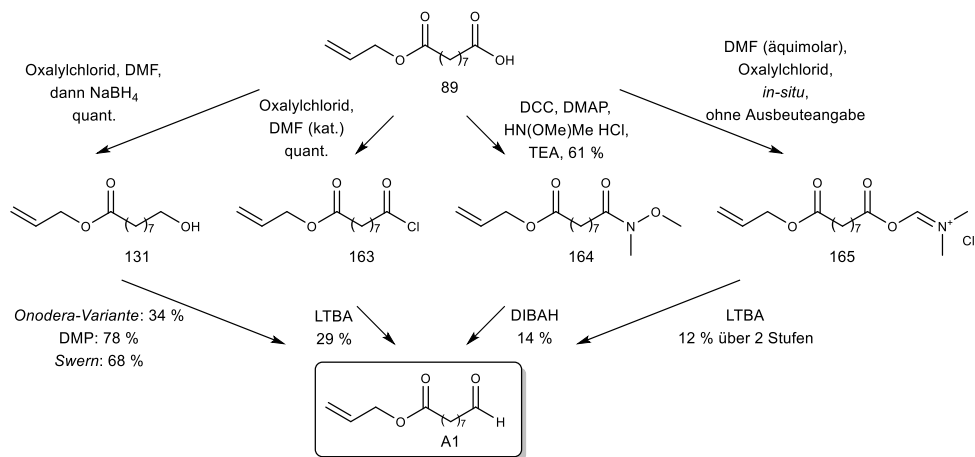
Schema 4.10.1: Übersicht zur Herstellung von **F1**.

Intensive und zeitaufwändige Arbeiten gingen der Gewinnung des α -Segment-Bausteins **A1** voraus. Die Bemühung zu dessen Herstellung aus Azelainsäure in einer fünf- bis sechsstufigen Sequenz waren geprägt von Stufen mit großen Ausbeuteeinbußen zum Beispiel bei der einseitigen Veresterung der Azelainsäure und langwierigen notwendigen Optimierungen bei der Reduktion des Azelainsäuremonoallylesters (**89**) zum primären Alkohol (**131**), einem Schlüsselintermediat für alle Nitrofettsäure-Synthesen (Schema 4.10.2).



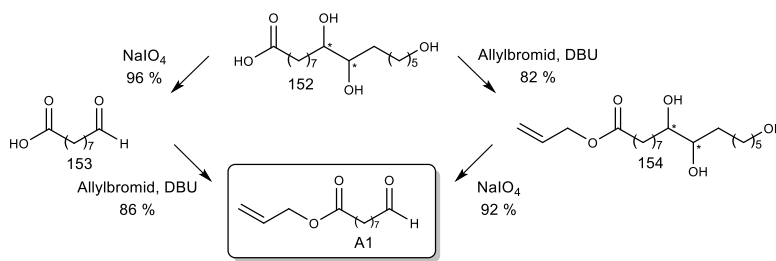
Schema 4.10.2: Übersicht zur Herstellung von Schlüsselintermediat **117**.

Die Zugänglichkeit von **A1** wurde dazu sowohl reduktiv aus der Carbonsäure **89**, als auch oxidativ aus dem Alkohol **131** untersucht, allerdings brachte keiner der gewählten Wege das gewünschte Produkt mit ausreichender Zuverlässigkeit und Ausbeute (Schema 4.10.3). Untersuchungen zur Wirkung unterschiedlicher Carbonyl-Reaktivitäten gegenüber passenden Reduktionsmitteln wurden vom Säurechlorid, *Weinreb*-Amid und *Vilsmeier*-Intermediat getestet. Die direkt-reduktiven Methoden zu **A1** ergaben jedoch geringere Ausbeuten, als die Annäherungen durch die Oxidation des primären Alkohols **131** mittels *Dess-Martin*-Periodinan, DMSO-basierten Methoden. Die Findung einer geeigneten Form der Ausreinigung stellte sich ebenfalls als Herausforderung da, schlussendlich konnte das Produkt mittels Bisulfid-Addukt-Trennung aufgereinigt werden. Die geringen Ausbeuten aus allen Syntheserversuchen von **A1** ausgehend von Azelainsäure wurden im Wesentlichen durch die geringe Ausbeute im ersten Syntheseschritt, der einseitigen Veresterung, verursacht.



Schema 4.10.3: Oxidative und reduktive Experimente zur Herstellung von A1 aus Azelainsäure.

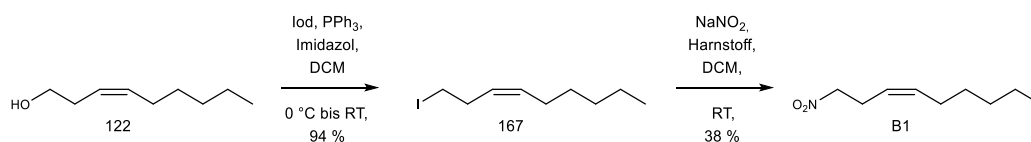
Der Umstieg auf den zweistufigen Weg mit Aleuritinsäure als Startmaterial ermöglichte den kürzeren und leichteren Zugang zu größeren Mengen von **A1** und stellte somit einen Wendepunkt dar (Schema 4.10.4).



Schema 4.10.4: Zweistufige Synthese von **A1** aus Aleuritinsäure.

Durch die neue und vertauschbare Sequenz aus Glycolspaltung und Veresterung konnte **A1** in Mengen erzeugt werden, die eine nachfolgende Untersuchung der Nitrofettsäure-Synthesen ermöglichte.

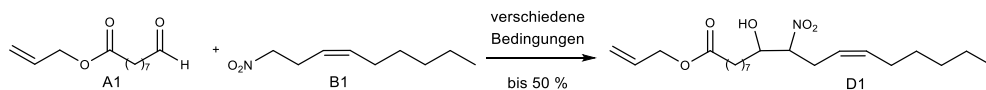
Als zweiter Baustein für die Synthese von 10-Nitrolinolsäure fungierte (3*Z*)-1-Nitronon-3-en (**B1**). Dieser konnte durch eine zweistufige Synthese, in deren Zentrum zwei nucleophile Substitutionen standen, aus (3*Z*)-Non-3-en-1-ol (**122**) erzeugt werden. Nach anfänglichen Schwierigkeiten zur Herstellung eines geeigneten Halogenids konnte (3*Z*)-1-Iodnon-3-en (**167**) durch eine *Appel*-Halogenierung in hohen Ausbeuten erhalten werden (Schema 4.10.5).



Schema 4.10.5: Zweistufige Synthese von **B1** aus (3*Z*)-Non-3-en-1-ol (**122**).

Die weitere *Kornblum*-Reaktion erbrachte das Produkt in mäßigen Ausbeuten, die sich schon beim Studium der zugehörigen Literatur^[45,46] angekündigt hatte. Ursachen dafür könnten eine schwache Triebkraft und/oder eine ungünstige Gleichgewichtslage für diese Umwandlung sein, daher sollten alternative Wege zur Zugänglichkeit der Nitro-Verbindungen in weiteren Studien getestet werden. So schien es nicht sinnvoll

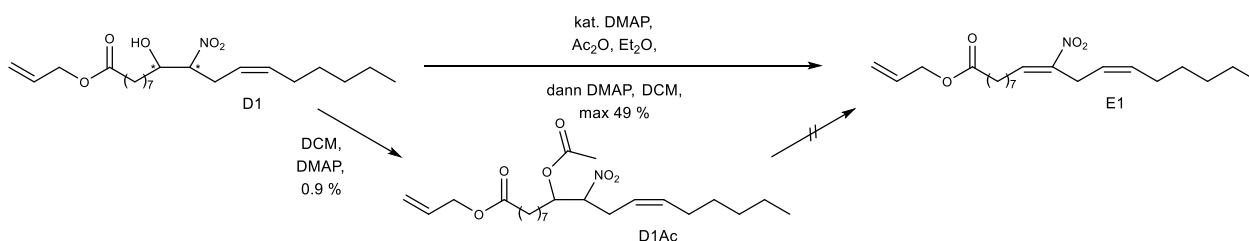
eine der beiden Komponenten **A1** oder **B1** im Überschuss in die folgende *Henry*-Reaktion einzubringen (Schema 4.10.6).



Schema 4.10.6: *Henry*-Reaktion zu **D1**.

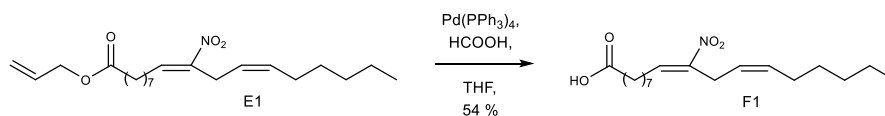
Den Schlüsselschritt zum Aufbau der gewünschten Kettenlänge in allen geplanten Nitrofettsäuren stellte die *Henry*-Reaktion in der Kombination der α- und ω-Segment-Bausteine dar. In der Kombination der Bausteine **A1** und **B1** gelang die Herstellung des *Henry*-Addukts **D1** sowohl in Anlehnung an die Protokolle von *Woodcock*^[40] mit DBU als auch in Anlehnung an die Variante von *Gorczyński*^[41] mit Kalium-*tert*-Butanolat. Die von *Manolikakes*^[70] prophezeiten geringen Ausbeuten für die *Henry*-Reaktion bestätigten sich, da in keinem Ansatz für diese Kombination an *Henry*-Edukten mehr als 50 Prozent Ausbeute erhalten werden konnten. Die intensive Auswertung der NMR-Spektren ergab sichere Hinweise auf eine Wasserstoffbrücke zwischen dem alkoholischen Proton und einem der Nitro-Sauerstoff unter Ausbildung eines sechsgliedrigen Rings. Die daraus resultierenden doppelten Protonensätze ermöglichten eine erste Einschätzung für die Zuordnung der Signalsätze an und neben den Stereozentren zu jeweils einem der beiden Diastereomerenpaare.

In der Folge gelang die Aktivierung und Eliminierung zum 10-Nitrolinolsäureallylester **E1** (Schema 4.10.7), dieser konnte in geringen Substanzmengen erzeugt und aufgereinigt werden.



Schema 4.10.7: Aktivierung und Eliminierung zu 10-Nitrolinolsäureallylester **E1**.

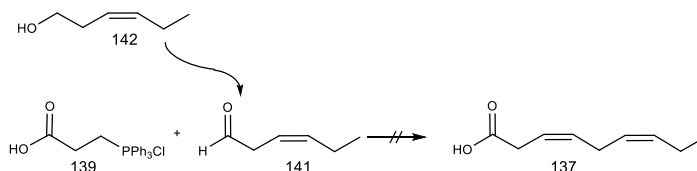
Die Spaltung des Nitrolinolsäureallylesters **E1** zur freien Nitrolinolsäure **F1** lieferte die erste freie Nitrofettsäure dieser Arbeit. Die Endstufe konnte im Milligramm-Maßstab erzeugt werden und im Submilligramm-Maßstab isoliert werden.



Schema 4.10.8: Esterspaltung von **E1** zu **F1**.

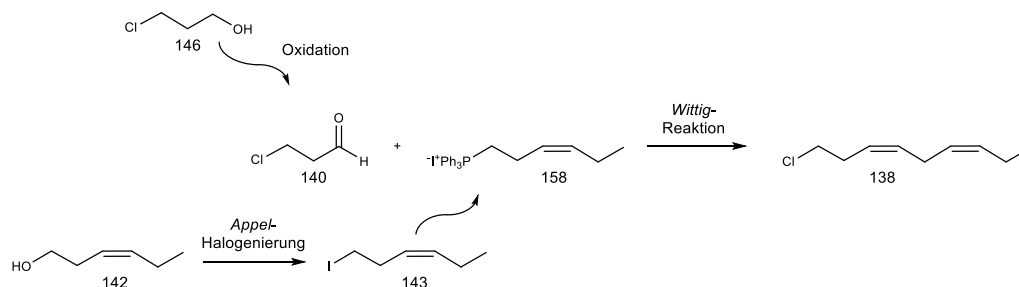
Weitere Untersuchungen in Richtung Phospholipide konnten aufgrund geringer Substanzmengen nicht vorgenommen werden. Nach der erfolgreichen Synthese der 10-Nitrolinolsäure wurde die Synthese der ω -Segment-Bausteine **C1** und **C2** vorangetrieben.

Die Nutzung des bereits vorhandenen *Wittig*-Salzes **139** in Kombination mit (3*Z*)-Hex-3-enal (**141**), welches durch Oxidation von (3*Z*)-Hex-3-en-1-ol (**142**) mit DMP zugänglich war, erbrachte nicht die gewünscht Diensäure **137** (Schema 4.10.8).



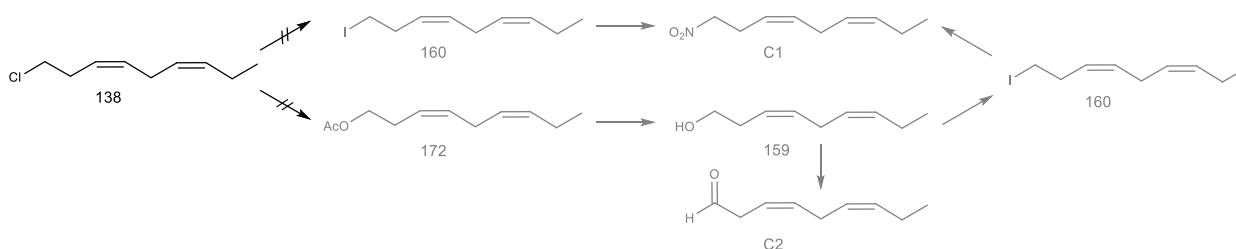
Schema 4.10.8: Syntheserversuch zur Herstellung einer Vorstufe der ω -Segment-Bausteine **C1** und **C2**.

Nach diesem fehlgeschlagenen Versuch wurden die funktionellen Gruppen des C-3 bzw. C-6-Bausteins hinsichtlich ihrer Funktion in der *Wittig*-Reaktion vertauscht. Das notwendige *Wittig*-Reagenz **158** konnte in zwei Stufen aus (3*Z*)-Hex-3-en-1-ol (**142**) mittels *Appel*-Halogenierung und Verkochung mit Triphenylphosphin erzeugt werden. Der nötige Aldehyd **140** wurde aus 3-Chlorpropan-1-ol (**146**) mittels *Corey-Suggs*-Oxidation erzeugt. Beide Komponenten konnten erfolgreich unter *Wittig*-Bedingungen zum Chlor-Dien **138** umgesetzt werden (Schema 4.10.9).



Schema 4.10.9: Erfolgreicher Syntheserversuch zur Herstellung der Vorstufe **133** der ω -Segment-Baustein **C1** und **C2**.

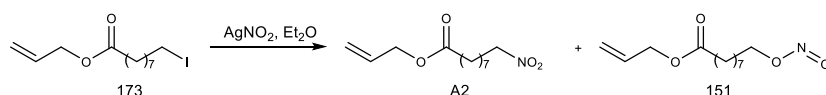
Die notwendigen Transformationen zur Herstellung der Bausteine **C1** und **C2** scheiterten bereits bei den Versuchen das Chlorid durch ein Iodid mittels *Finkelstein*-Reaktion auszutauschen, um die Syntheserichtung zu **C1** einzuschlagen. Die alternative Route über einen Alkohol scheiterte ebenfalls in der ersten Stufe bei der Einführung des Acetats.



Schema 4.10.10: Gescheiterte FGI's für die Herstellung von **C1** und **C2**.

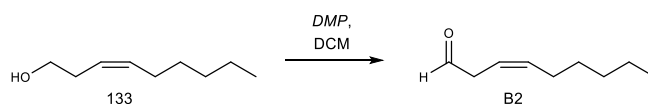
In Folge dessen konnten keine Untersuchungen zur Herstellung der Nitro-Linolensäuren angegangen werden.

Für die Synthese der 9-Nitrolinolsäure konnte das Schlüsselintermediat 9-Hydroxynonansäureallyl-ester (**131**) nach dem Vorbild der Herstellung von **B1** der α -Segment-Baustein **A2** erfolgreich mittels *Appel*-Halogenierung aus dem Iodid **173** und *Kornblum*- bzw. *Victor-Meyer*-Reaktion erzeugt werden. Dabei konnte auch die Entstehung des Salpetrigsäureesters **151** verfolgt und untersucht werden (Schema 4.10.11).



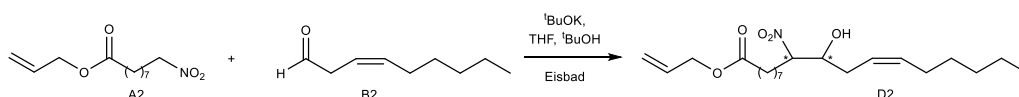
Schema 4.10.11: Herstellung von α -Segment-Baustein **A2** ausgehend vom primären Iodid **173**.

Die Erzeugung des ω -Segment-Bausteins **B2** gelang nach den Untersuchungen in der Diplomarbeit ausgehend von (3Z)-Non-3-en-1-ol (**133**) durch Oxidation mit *Dess-Martin*-Periodinan (Schema 4.10.12).



Schema 4.10.12: Oxidation von (3Z)-Non-3-en-1-ol (**133**) zu ω -Segment-Baustein **B2** mit *DMP*.

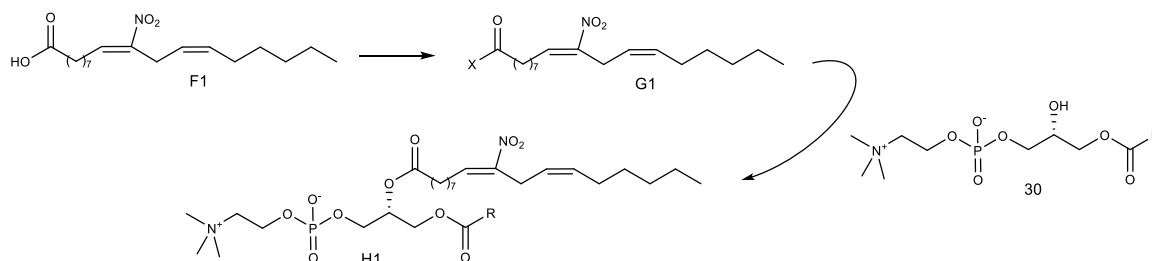
Analog zur *Henry*-Reaktion von **A1** mit **B1** gelang diese unter verschiedenen Bedingungen mit den Bausteinen **A2** und **B2** jedoch nicht (Schema 4.10.13). Daher konnte die Herstellung von 9-Nitrolinolsäure (**F2**) nicht weiterverfolgt werden.



Schema 4.10.13: *Henry*-Reaktion von **A2** mit **B2**.

4.11 Ausblick

In Folge der geringen erhaltenen Menge an 10-Nitrolinolsäure (**F1**) konnte das Fernziel, die Darstellung der Phospholipide, nicht mehr untersucht werden (Schema 4.11.1).

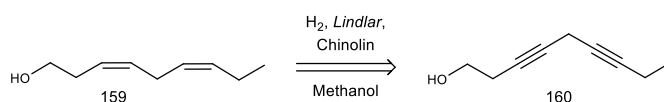


Schema 4.11.1: Phosphatidylcholin der 10-Nitrolinolsäure.

Dazu steht noch die Fertigstellung der 9-Nitrolinolsäure-Sequenz ausgehend von der zugehörigen Henry-Reaktion zu **D2** aus.

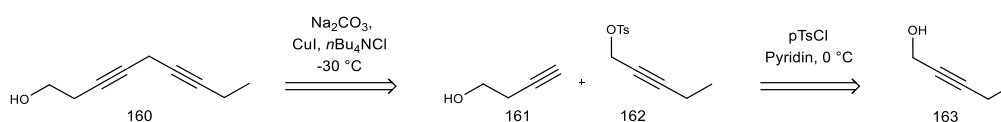
Die Herstellung der ω -Segment-Bausteine **C1** und **C2** erfordert intensive Vorarbeit. Zwar konnte das 1,4-Dien Strukturmotiv aufgebaut werden, die abschließenden Transformationen zum Aldehyd und zur Nitro-Verbindung blieben bisher erfolglos. Daher stellt sich die Frage, ob die retrosynthetische Überlegung, eine Doppelbindung über einen fertigen Baustein bereits mitzubringen, nicht geändert werden sollte.

In einer alternativen Herangehensweise könnte das 1,4-Dien Strukturmotiv aus einem 1,4-Diin durch gezielte Hydrierung von **160** am *Lindlar*-Katalysator^[109] erzeugen (Abbildung 4.11.2).



Schema 4.11.2: Reduktion des 1,4-Diinols **160** zum 1,4-Dienol **139**.

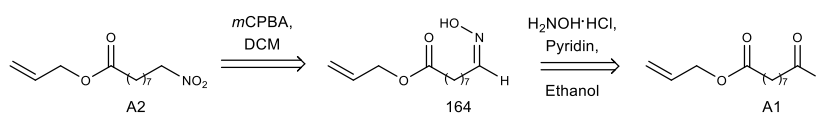
Die Transformation des Alkohols zu den ω -Segment-Bausteinen **C1** und **C2** wurde bereits in Kapitel 3.3 beschrieben. Diinol **160** könnte dann entsprechend den Studien von *Easton et al.*^[110] aus But-3-in-1-ol (**161**) und Pent-2-in-1-ol (**163**) hervorgehen, wenn in letzterer der primäre Alkohol durch Tosylierung zu **162** aktiviert wird (Schema 4.11.3).



Schema 4.11.3: Herstellung des 1,4-Diinols **160**.

Die Zugänglichkeit nur geringer Mengen von α -Segment Baustein **A2** (9-Nitrononansäureallylester) aus Azelainsäure (**76**) stellte in dieser Arbeit ebenso ein Problem dar. Alternativ zur verwendeten Substitutionschemie könnte getestet werden, ob sich diese Verbindung aus α -Segment Baustein **A1** (9-

Oxononansäureallylester), welcher sich nach der Umstellung des Ausgangsmaterials auf Aleuritinsäure (**119**) nun auf kurzen Weg in hohen Ausbeuten herstellen lässt. Analog zu den Studien aus der eigenen Diplomarbeit^[60] könnte die Nitro-Verbindung **A2** aus ihrem korrespondierenden Oxim **164** durch Einwirkung wohl dosierter Mengen *m*CPBA erhalten werden. Das Oxim **164** könnte wiederum in einer Stufe aus dem 9-Oxononansäureallylester (**A1**) erhalten werden (Schema 4.11.4).



Schema 4.11.4: Herstellung der Nitro-Verbindung **A2** aus dem Aldehyd **A1**.

Sollte dieser Syntheseansatz das gewünschte Produkt ergeben, stellt sich die Frage, ob sich diese Strategie auch auf die anderen beiden benötigten Nitro-Verbindungen **B1** und **C1** übertragen lässt.

Alle diese Vorschläge bearbeiten jedoch nicht das grundsätzliche Problem der geringen Ausbeuten der *Henry*-Reaktion. Dieser zentrale Syntheseschritt bedeutete in dieser Arbeit, wie auch in den beschriebenen Arbeiten von *Gorczynski*, *Woodcock*, *Lehr*, *Nava*, *Dunny* und *Hock*, hohe Einbußen mindestens eines der *Henry*-Edukte. Die Optimierung vorangehender und nachfolgender Syntheseschritte kann zwar die Gesamtausbeute geringfügig erhöhen, signifikante Steigerungen der Gesamtausbeute sind jedoch nur möglich, wenn entweder die *Henry*-Reaktion höhere Ausbeuten liefert oder durch eine andere Strategie zum Aufbau des Nitroolefin-Strukturmotivs ersetzt wird.

*Hutmacher: „Wenn am Blumertag die weiße Königin
wieder die Krone auf dem Haupt trägt,
dann werde ich erneut Futterwacken... wie wild!“*

Alice im Wunderland – Film von Tim Burton, 2010

5 Experimentelle Methoden

5.1 Materialien und Reaktionsführung

5.1.1 Chemikalien und Lösemittel

Für alle präparativen Experimente wurden die notwendigen Reagenzien von den Firmen ABCR-Finchemikalien, Acros Organics, Alfa Aesar, Carbolution Chemicals, Carl Roth, Fisher Scientific, Fluka, Honeywell, Janssen, Merck, Riedel-de Haen, Sigma-Aldrich, TCI Deutschland oder VWR bezogen.

Die erste Stufe zur Herstellung von *Dess-Martin*-Periodinan wurde im Rahmen des organisch-chemischen Fortgeschrittenen-Praktikums für Lehramtskandidat*inn*en durch eben diese durchgeführt, die Fertigstellung des Reagenzes erfolgte in eigener Präparation, oder durch Forschungspraktikant*inn*en.

Alle Chemikalien wurden ohne zusätzlich vorhergehende Trocknung eingesetzt, sofern dies nicht explizit beschrieben wurde.

Die absoluten Lösemittel DCM, Diethylether, Acetonitril, THF und Toluol wurden von der Firma Sigma Aldrich erworben und an der Abfüllanlage MB SPS-800 der Firma MBraun unter Argon-Atmosphäre überführt.

Die Lösemittel DMSO, Ethanol, Methanol und Aceton wurden trocken in höchster Qualität über Molsieb von den Firmen Acros Organics und Sigma Aldrich erworben.

Deuterierte Lösemittel wurden von der Firma Deutero bezogen und ohne weitere Bearbeitung verwendet.

5.1.2 Reaktionsführung

Alle Reaktionen wurden, sofern nicht anders angegeben, in einem sekurierten Schlenk Kolben unter Argon-Atmosphäre in trockenen Lösemitteln durchgeführt, um Nebenreaktionen mit Wasser und Luft vorzubeugen. Kleine Mengen zuzutropfender Reagenzien wurden durch ein Septum mittels einer Einwegspritze hinzugegeben. Feststoffe wurden im seichten Argon-Gegenstrom hinzugegeben.

Die Durchmischung der Experimente wurde mittels Magnetrührkern sichergestellt, in den seltenen Fällen großer Ansätze mit einem KPG-Rührer.

Die destillative Entfernung der Lösemittel erfolgte an Rotationsverdampfern mit einer Badtemperatur von 60°C, sofern es nicht anderes angegeben ist. Die Lagerung der Substanzen erfolgte unter Argon.

5.2. Spektroskopische und spektrometrische Methoden

5.2.1 NMR-Spektroskopie:

Die Kernmagnetresonanzspektren wurden in der analytischen Abteilung des Departments Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz gemessen. Zu diesem Zweck standen folgende Spektrometer der Firma *Bruker* mit folgenden Probenköpfen zur Verfügung:

- Avance III HD 300, 5 mm BBFO-Kopf mit z-Gradient und ATM im Open Access Betrieb, ^1H -NMR (300 MHz), ^{13}C -NMR (75 MHz), Messtemperatur 296 K
- Avance II 400, 5 mm BBFO-Kopf mit z-Gradient und ATM im Open Access Betrieb, ^1H -NMR (400 MHz), ^{13}C -NMR (101 MHz), Messtemperatur 296 K
- Avance III HD 400, 5 mm BBFO-SmartProbe mit z-Gradient und ATM, im Servicebetrieb ^1H -NMR (400 MHz), ^{13}C -NMR (101 MHz), Messtemperatur 296 K
- Avance III HD 600, 5 mm TCI-CryoProbe mit z-Gradient und ATM, im Servicebetrieb ^1H -NMR (600 MHz), ^{13}C -NMR (151 MHz), Messtemperatur 296 K

Die Proben wurden, sofern nicht anders angegeben, bei den oben angegebenen Temperaturen gemessen.

Die aufgelisteten NMR-analytischen Daten der chemischen Verschiebungen δ wurden jeweils als dimensionslose, charakteristische Größe in ppm relativ zum internen Standard Tetramethylsilan angegeben. Die weitere Referenzierung der chemischen Verschiebungen erfolgte durch Bezug auf das Resonanzsignal des verwendeten nicht-deutierten Rests des deuterten Lösemittels.

Als Lösemittel wurden CDCl_3 und d_6 -DMSO verwendet. Die Referenzwerte dieser Lösemittel liegen bei:

d-Chloroform (CDCl_3): $\delta = 7.26$ ppm (^1H -NMR), 77.16 ppm (^{13}C -NMR)

d_6 -Dimethylsulfoxid (d_6 -DMSO): $\delta = 2.50$ ppm (^1H -NMR), 39.52 ppm (^{13}C -NMR) ^[111]

Die Auflistung der identifizierten und zugeordneten Multipletts erfolgt unter Angabe der chemischen Verschiebung von Tieffeld- zu Hochfeldsignalen, Multiplizität, Kopplungs-Konstante, Integral und Zuordnung zu einem bestimmten Kern entsprechend der Nummerierung. Die Nummerierung erfolgte nicht nach IUPAC-Standard sondern willkürlich und ist der Abbildung des beschriebenen Moleküls zu entnehmen.

Die Multiplizität der Signale wird durch folgende Abkürzungen charakterisiert: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett). Für komplexere Spinsysteme werden im Fall auflösbarer Kopplungsmuster eine

Kombination der Abkürzungen verwendet. Nicht-auflösbare Kopplungsmuster werden als Multipllett (m) angegeben. Für alle symmetrischen und identifizierbaren Kopplungsmuster wird jeweils der Schwerpunkt des Signals angegeben, für Multipletts ohne identifizierbares Kopplungsmuster wird der Resonanzbereich des Signals von der Tieffeld- zur Hochfeldgrenze angegeben.

Die Angabe der Kopplungskonstanten ${}^nJ_{HX}$ gibt sowohl die Größe der Resonanz in Hz, sowie die Bindungszahl an, über welche die Resonanz stattfindet., also auch die Zuordnung der koppelnden Kerne. ${}^2J_{HP}$ -Kopplungen beschreiben somit eine geminale Kopplung zwischen Wasserstoff und Phosphor an und eine ${}^3J_{HH}$ -Kopplung eine vicinale Kopplung, die meistens von einer C-C-Bindung getrennt ist. Bei Kopplungen zwischen H und H wird die Art der Kopplung nicht mehr explizit angegeben.

Die ${}^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden ${}^1\text{H}$ -Breitband entkoppelt gemessen. Als Signale treten daher hauptsächlich Singuletts auf. Ausnahmen bilden hierbei Verbindungen, die zum Beispiel Kohlenstoff/Phosphor-Bindungen enthalten, in diesem Fall können unter Umständen auch hier Kopplungen nach dem Schema der ${}^1\text{H}$ -NMR-Spektren angegeben sein.

Die Aufklärung der Struktur erfolgte im NMR-spektroskopischen Bereich unter Zuhilfenahme von COSY-, HSQC-, HMBC- und in wenigen Fällen auch NOESY-Spektren, die eine Zuordnung der ${}^1\text{H}$ - und ${}^{13}\text{C}$ -Signale sowie die Unterscheidung von Diastomeren ermöglichte.

Die NMR-Spektren wurden mit Hilfe der Software MestReNova der Firma Mestrelab Research S.L. bearbeitet und ausgewertet. Bei der Bearbeitung wurden Basislinie und Phase optimiert. Sofern notwendig wurden die durch die Software zur Verfügung stehenden Mittel genutzt, um die Lineshape von Multipletts zu betonen. Signale, die auf Verunreinigungen hinweisen, wurden im Spektrum belassen.

5.1.2 Massenspektrometrie

Die massenspektrometrischen Untersuchungen der hergestellten Substanzen erfolgten im Service-Betrieb der analytischen Abteilung des Departments Chemie an der *Johannes Gutenberg*-Universität Mainz

Die Spektren wurden an Massenspektrometern der Firma *Agilent* des Typs QTOF-MS aufgenommen. Die Ionisierung der Proben erfolgte mittels Felddesorption (FD), Elektronenspray-Ionisation (ESI) oder chemischer Ionisation bei Atmosphärendruck (APCI). Die Ionisationsmethode wird bei den analytischen Daten der Substanzen angegeben.

Die Masse/Ladungsverteilung (m/z -Werte) der erzeugten Molekül-Ionen sind bei den Auswertungen jeweils als $[M]^{\pm}$ -Peak angegeben oder in Kombination mit den weiteren Zusätzen, mit denen das Ion detektiert wurde, unter deren Angabe als $[M+X]^{\pm}$. Bei den angegebenen Massen handelt es sich, sofern nicht anders vermerkt, um hochauflösende Massen und es wurden sowohl die gemessenen (gef.), als auch die berechneten (ber.) Werte angegeben.

5.1.3 Infrarot-Spektroskopie

Die Infrarot-Spektren wurden am gruppeneigenen Fourier-Transform-Spektrometer FT/IR-4100 mit *single reflection horizontal ATR*-Einheit (ZnSe-Kristall) der Firma *Jasco* gemessen und mit *Jasco-Spectra-Manager* für Windows ausgewertet.

Die Absorptionsbanden werden mit absteigender Wellenzahl $\tilde{\nu}$ in reziproken Zentimetern und auf ganze Zahlen gerundet angegeben. Die Intensitäten der Banden werden durch die Abkürzungen vs = very strong, s = strong, m = medium, w = weak, vw = very weak und br = broad charakterisiert.

5.2 Dünnschichtchromatographie

Zur Reaktionskontrolle, zur Identifikation und zur Qualitätskontrolle wurden Dünnschichtchromatogramme auf den DC-Fertigfolien Alugram Xtra SIL G/UV₂₅₄ der Firma *Macherey-Nagel GmbH & Co. KG* angefertigt. Bei der stationären handelt es sich um Phase Kieselgel 60 mit einer Schichtdicke von 0.2 mm auf Aluminium mit dem Fluoreszenz-Indikator UV₂₅₄. Als mobile Phase wurden verschiedene Laufmittelgemische, meist Zusammensetzungen aus Petrolether und Essigsäureethylester oder Cyclohexan und Essigsäureethylester genutzt deren Volumenverhältnisse bei den Angaben der Retentionsfaktoren erfolgt. Der Retentionsfaktor gibt das Verhältnis zwischen Laufstrecke der Substanz über die stationäre Phase und Gesamtlaufstrecke der mobilen Phase an und ist eine polaritätsgekoppelte Substanzeigenschaft.

Tabelle 5.2.1: Übersicht über die verwendeten Tauchreagenzien

Tauchreagenz	Zusammensetzung	Anwendung
Bromkresolgrün	40 mg Bromkresolgrün	Säuren (gelb)
	100 ml Ethanol, Zugabe von 0.1 M NaOH-Lösung bis eine Blaufärbung beginnt	Basen (blau)
Kaliumpermanganat	100 mg Kaliumpermanganat	Leicht oxidierbare
	100 ml entionisiertes Wasser	Substanzen (gelb)
2,4-Dinitrophenylhydrazin	0.4 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin, 72 ml entionisiertes Wasser, 28 ml 25 %ige Salzsäure	Aldehyde (orange/rot)

Die Detektion der Substanzen erfolgte in Abhängigkeit der vorhanden funktionellen Gruppe entweder über die Fluoreszenz-Auslösung des in der stationären Phase gebundenen UV-Indikators bei 254 nm oder durch Derivatisierung der analytischen Menge unter Zuhilfenahme in der folgenden Tabelle aufgeführter Tauchreagenzien und leichter Erhitzung mittels Heißluftfön.

5.3 Trennmethoden

5.3.1 Flash-Säulenchromatographie

Sofern die Substanzen nach der Aufarbeitung nicht in ausreichender Qualität erhalten wurden, wurden sie mittels Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt. Als stationären Phase wurde Kieselgel der Firma Macherey-Nagel GmbH & Co. KG mit einer Korngröße von 0.040 – 0.063 mm (MN Kieselgel 60M) verwendet. Als mobile Phase dienten erneut Gemische aus Petrolether und Essigsäureethylester oder Cyclohexan und Essigsäureethylester, sofern nicht anders angegeben. Die eingesetzten Laufmittel und Volumenverhältnisse wurden bei den jeweiligen Synthesevorschriften vermerkt.

Bei recyceltem Laufmittel wurde die Zusammensetzung mittels Aräometer (Dichtespindel) bestimmt und auf die gewünschte Zusammensetzung durch Verdünnung angepasst.

5.3.2 Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC)

Waren Substanzgemische auf der Flashsäule nicht trennbar, wurden sie mittels Hochdruckflüssigchromatographie getrennt. Die Trennungen fanden an den Säulen

- (S,S)-Whelk-O1, Korngröße 5
- Gemini NX
- Nucleosil

statt.

Die analytische Methodenfindung erfolgte an einem System mit einer Pumpe (Knauer Pump 64) der Firma *Knauer Wissenschaftliche Geräte GmbH*, einem RI-Detektor (*Knauer Differential-Refractometer*) und einem UV-Detektor (*Knauer Variable Wavelength Monitor*). Die präparativen Trennungen erfolgten an einem System aus Pumpe (*Knauer preparative pump K-1800 well chrome*), UV- und RI-Detektoren, die auch im analytischen Bereich verwendet wurden, sowie einem Fraktionssammler (ABIMED fraction collector 201), mit Fraktionscontroller (fraction controller 201-202) der Firma *Gilson Inc.*

Die jeweils eingesetzten Säulen und Eluenten wurden zusammen mit der Flussrate, dem Druck, der Totzeit und dem Retentionsfaktor bei den analytischen Daten zu den Substanzen im Anschluss an die jeweilige Synthesevorschrift angegeben.

Die Bestimmung des Retentionsfaktor erfolgte über den Zusammenhang

$$k = \frac{t_R - t_0}{t_0}$$

mit k als Retentionsfaktor, t_R als Retentionszeit und t_0 als Totzeit.

5.3.3 Chemisches Trennverfahren: Bisulfit-Addukt-Trennung

Zur Reinigung von Aldehyden wurde, sofern angegeben, die Bisulfit-Addukt-Trennung genutzt. Dazu wurde die Stoffmenge des in die Reaktion eingesetzten Alkohols verwendet und mit zwei Äquivalenten Natriummetabisulfit in 6 ml Wasser pro Millimol Aldehyd und 2 ml Ethanol pro Millimol Aldehyd zusammengegeben und über Nacht gerührt. Dann wurde zweimal mit gleichem Volumen an DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesium getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter reduziertem Druck vollständig abdestilliert. Eine folgende NMR-spektroskopische Untersuchung sollte zeigen, dass sich in der organischen Phase kein Aldehyd mehr befand. In diesem Fall wurde davon ausgegangen, dass sich das Bisulfit-Addukt quantitativ gebildet hatte und sich in der wässrigen Phase befand.

Zur Spaltung des Bisulfit-Addukts wurde die wässrige Phase mit vier Äquivalenten Natriumcarbonat in Bezug auf die Ausgangsmenge an Alkohol versetzt und für eine Stunde gerührt. Anschließend wurde die wässrige Phase dreimal mit dem gleichen Volumen an DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck vollständig entfernt. Nach NMR-spektroskopischer Untersuchung sollte die organische Phase den reinen Aldehyd beinhalten.

In den Fällen, in denen sich nach der einstündigen Behandlung des Bisulfit-Addukts mit Natriumcarbonat und anschließender Extraktion nicht der Aldehyd aus der organischen Phase isolieren ließ, wurde die wässrige Phase für zwei Stunden auf 40 °C erhitzt und die Extraktion erneut durchgeführt.

Alice: Sechs unmögliche Dinge, zähl sie auf Alice!

Nummer eins: es gibt einen Trank, der bewirkt, dass man schrumpft.

Zwei: und einen Kuchen der bewirkt, dass man wächst. Drei: Tiere die sprechen können.

Vier, Alice: Katzen, die verschwinden können. Fünf: es gibt den Ort Wunderland.

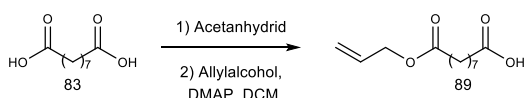
Sechs: Ich kann den Jabberwocky erschlagen!

Alice im Wunderland – Film von Tim Burton, 2010

6. Synthesevorschriften

6.1 Aufbau des Synthesebausteins A1:

6.1.1 Azelainsäuremonoallylester

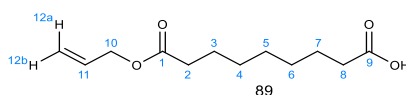


115 g Azelainsäure [0.611 mol; 1.0 Äq.] wurden mit 99.8 g Acetanhydrid [2.44 mol; 4.0 Äq.] für zwei Stunden zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde überschüssiges Acetanhydrid und die entstandene Essigsäure unter reduziertem Druck abdestilliert. Letzte Reste beider Nebenprodukte wurden durch dreimalige Zugabe von 50 ml Toluol erneut unter reduziertem Druck ausgeschleppt.

Nach dem Abkühlen kristallisierte farbloses Azelainsäureanhydrid aus, welches ohne weitere Aufreinigung und Analytik in 500 ml DCM gelöst wurde. Es wurden 39.0 g Allylalkohol [0.671 mol; 1.1 Äq.] und 3.73 g DMAP [30.5 mmol; 0.05 Äq.] unter Eiskühlung hinzugefügt und über Nacht gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde anschließend zweimal mit je 150 ml 1 M Salzsäure, zweimal mit je 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit 75 ml Brine gewaschen. Vor jedem Wechsel der Waschlösung wurden die vereinigten wässrigen Phasen einmal mit 50 ml DCM zurückextrahiert. Nach dem letzten Waschschrift wurde die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck vollständig entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit PE/EE 10:1 gereinigt. Nach vollständiger Elution des ersten Spots wurde das Laufmittelgemisch auf die Zusammensetzung PE/EE 4:1 geändert, nach Elution des zweiten Spots auf PE/EE 1:1. Es konnten Azelainsäurediallylester, Azelainsäuremonoallylester und Azelainsäure isoliert werden.

Azelainsäuremonoallylester:



Ausbeute: 45.9 g, 0.201 mmol, 33 %.

MW (C₁₂H₂₀O₄) = 228,29 g/mol.

R_F-Wert: 0.73 (PE/EE 3:1, Kaliumpermanganat).

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] =

5.90 (ddt, ³J = 17.2, ³J = 10.4, ³J = 5.7 Hz, *H-11*), 5.29 (ddt, ³J = 17.2, ²J = 1.6, ⁴J = 1.3 Hz, 2H, *H-12a*), 5.21 (ddt, ³J = 10.4, ²J = 1.6, ⁴J = 1.3 Hz, 2H, *H-12b*), 4.55 (dt, ³J = 5.7, ⁴J = 1.3 Hz, 4H, *H-10*), 2.32 (2 mal t, 2 mal ³J = 7.5 Hz, 4H, *H-2, 8*), 1.70 – 1.49 (m, 4H, *H-7, 3*), 1.41 – 1.24 (m, *H-4, 5, 6*).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC, (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] =

179.8 (*C-9*), 173.4 (*C-1*), 132.2 (*C-11*), 117.9 (*C-12*), 64.8 (*C-10*), 34.0 (*C-2, 8*), 33.9 (*C-2, 8*), 28.73 (*C-4, 5, 6*), 28.72 (*C-4/5/6*), 28.70 (*C-4/5/6*), 24.7 (*C-3/7*), 24.4 (*C-3/7*).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]:

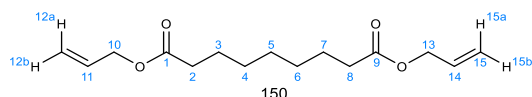
3460 (w), 3097 (w), 2933 (m, b), 2858 (m, b), 1734 (s), 1649 (w), 1456 (m, br), 1420 (m, br), 1377 (m), 1270 (w), 1237 (w), 1168 (s), 1098 (m), 987 (s), 930 (s), 728 (w), 669 (w).

HRMS:

Berechnet: 251.1254 [M+Na]⁺

Gefunden: 251.1263 [M+Na]⁺.

Azelainsäurediallylester:



Ausbeute: 53.4 g, 0.199 mmol, 32 %.

MW (C₁₅H₂₄O₄) = 268.35 g/mol.

R_F-Wert: 0.68 (PE/EE 6:1, Kaliumpermanganat).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] =

5.91 (ddt, $^3J = 17.2$, $^3J = 10.4$, $^3J = 5.7$ Hz, 2H, *H-11*), 5.30 (ddt, $^3J = 17.2$, $^2J = 1.6$, $^4J = 1.3$ Hz, 2H, *H-12a*, *15a*), 5.22 (ddt, $^3J = 10.4$, $^2J = 1.6$, $^4J = 1.3$ Hz, 2H, *H-12b*, *15b*), 4.57 (dt, $^3J = 5.7$, $^4J = 1.3$ Hz, 4H, *H-10*, *13*), 2.32 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 4H, *H-2*, *8*), 1.72 – 1.53 (m, 4H, *H-7*, *3*), 1.31 – 1.18 (m, 6H, *H-4*, *5*, *6*).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] =

173.4 (*C-1*, *9*), 132.3 (*C-11*, *14*), 118.1 (*C-12*, *15*), 64.9 (*C-10*, *13*), 34.2 (*C-2*, *8*), 28.9 (*C-3*, *7*), 28.9 (*C-4*, *5*, *6*), 24.9 (*C-4*, *5*, *6*).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]:

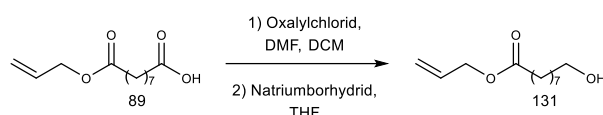
2933 (m, br), 2858 (m, br), 1736 (s), 1649 (w), 1456 (m, br), 1420 (m, br), 1377 (m), 1270 (w), 1237 (w), 1168 (s), 1098 (m), 987 (s), 930 (s), 728 (w), 669 (w).

HRMS:

Berechnet: 291.1567 [M+Na] $^+$

Gefunden: 291.1576 [M+Na] $^+$.

6.1.2 Reduktion von Azelainsäuremonoallylester zu 9-Hydroxynonansäureallylester



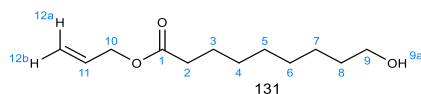
3.30 g Azelainsäuremonoallylester [14.4 mmol; 1.0 Äq.] wurden in 100 ml DCM gelöst und 1.86 ml Oxalylchlorid [2.75 g; 21.7 mmol; 1.5 Äq.] und wenige Tropfen DMF wurden hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bis zum Ende der Gasentwicklung gerührt und alle überschüssigen Komponenten wurden unter reduziertem Druck abdestilliert. Das gelb-braune Öl wurde ohne weitere Analytik in 150 ml THF gelöst und unter Eiskühlung wurden 1.64 g frisch verriebenes Natriumborhydrid [43.3 mmol; 3.0 Äq.] hinzugegeben. Das Gemisch wurde aufgetaut und anschließend für 12 Stunden bis zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde eine Probe von 1 ml Reaktionslösung wie im nachfolgend beschriebenen vollständig aufgearbeitet und NMR-spektroskopisch auf vollständigen Umsatz überprüft. Daraufhin wurden erneut 1.01 g frisch gemörsertes Natriumborhydrid [26.7 mmol, zusammen 70.0 mmol; 4.8 Äq.] hinzugegeben und erneut wurde für eine Stunde zum Sieden erhitzt. Eine weitere Probe mit Aufarbeitung und NMR-spektroskopischer Untersuchung zeigte nun vollständigen Umsatz.

Das Reaktionsgemisch wurde im Eisbad abgekühlt und langsam durch Zugabe von Eis hydrolysiert. Dabei erfolgte die weitere Zugabe von Eis erst, wenn die zu beobachtende Gasbildung vollständig abgeklungen war.

Danach wurde zunächst tropfenweise, später milliliterweise 2 N Salzsäure hinzugegeben, bis der pH-Wert bei 2 lag.

Es wurden 100 ml Diethylether hinzugegeben und die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und die organische Phase wurde abgetrennt. Es wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter reduziertem Druck vollständig abdestilliert. Als Rückstand fielen 3.06 g eines farblosen Öls an.

9-Hydroxynonansäureallylester:



Ausbeute: 3.06 g, 14.3 mmol, 99 %.

MW (C₁₂H₂₂O₃) = 214.31 g/mol.

R_f-Wert: 0.13 (PE/EE 6:1, Kaliumpermanganat).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] =

5.92 (ddt, ³J = 17.2, ³J = 10.4, ³J = 5.7 Hz, 1H, *H-11*), 5.31 (ddt, ³J = 17.3, ²J = 1.4, ⁴J = 1.4 Hz, 1H, *H-12a*), 5.23 (ddt, ³J = 10.4, ³J = 1.4, ⁴J = 1.4 Hz, 1H, *H-12b*), 4.57 (dt, ³J = 5.7, ⁴J = 1.4 Hz, 2H, *H-10*), 3.64 (t, ³J = 6.6 Hz, 2H, *H-9*), 2.33 (t, ³J = 7.5 Hz, 2H, *H-2*), 2.18 (s, 1H, *H-9a*), 1.63 (pseudo-p, ³J = 7.4 Hz, 2H, *H-3*), 1.56 (pseudo-p, ³J = 7.0 Hz, 2H, *H-8*), 1.32 (pseudo-s, 8H, *H-4, 5, 6, 7*).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] =

173.5 (*C-1*), 132.3 (*C-11*), 118.1 (*C-12*), 65.0 (*C-10*), 63.1 (*C-9*), 34.3 (*C-2*), 32.8 (*C-8*), 29.2 (*C-5,6*), 29.1 (*C-4*), 25.7 (*C-7*), 24.9 (*C-3*).

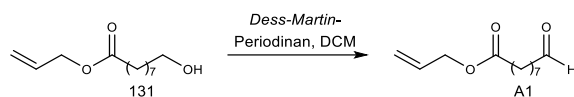
IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]:

3548 (w), 2929 (s), 2855 (m), 1736 (s), 1650 (w), 1464 (m), 1379 (w), 1173 (s), 988 (m), 930 (w), 734 (m), 650 (w), 608 (w), 590 (m).

HRMS:

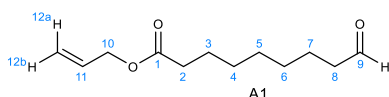
Berechnet:	215.1642 [M+H] ⁺	237.1461 [M+Na] ⁺
Gefunden:	215.1643 [M+H] ⁺	237.1459 [M+Na] ⁺

6.1.3 Synthesebaustein **A1**: durch Oxidation von 9-Hydroxynonansäureallylester mit *Dess-Martin*-Periodinan



100 mg 9-Hydroxynonansäureallylester [0.467 mmol; 1.0 Äq.] wurden in 100 ml DCM gelöst und 262 mg DMP [0.618 mmol; 1.3 Äq.] hinzugesetzt. Nach einer Stunde wurde mittels DC auf Vollständigkeit geprüft. Das Reaktionsgemisch wurde zweimal mit je 20 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 20 ml ges. Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen. Dabei wurde der farblose Schleim mit den wässrigen Phasen nach Sicht abgetrennt. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter reduziertem Druck abgetrennt. Zurück blieb ein farbloses Öl, aus dem über Nacht ein farbloser, nicht abtrennbarer Feststoff ausfiel.

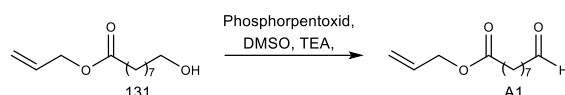
9-Oxononansäureallylester:



Ausbeute: 77.3 mg, 0.36 mmol, 78 %.

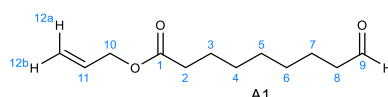
Weitere Analytik unter 9-Oxononansäureallylester (**A1**) durch Oxidation mit P_2O_5 , DMSO und TEA.

6.1.4 Synthesebaustein **A1**: durch Oxidation von 9-Hydroxynonansäureallylester mit P_2O_5 , DMSO und TEA



Eine Lösung von 200 mg 9-Hydroxynonansäureallylester [0.933 mmol; 1.0 Äq.] in 25 ml trockenem DCM wurde eisgekühlt und 0.415 ml DMSO [456 mg; 5.84 mmol; 6.3 Äq.] sowie 436 mg Phosphorpentoxid [6.15 mmol; 6.6 Äq.] wurden hinzugesetzt. Die Lösung wurde zehn Minuten bei Eiskühlung und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Lösung erneut eisgekühlt und 0.490 ml TEA [3.54 mmol; 3.8 Äq.] wurden zugetropft. Nach 45 Minuten konnte die Reaktion nach DC-Kontrolle beendet werden. Zur Aufarbeitung wurden 5 g Eis und 2 ml 2 N Salzsäure-Lösung hinzugefügt und das Gemisch wurde bis zum Ende der Gasentwicklung gerührt. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase zweimal mit je 10 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit 10 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck zur Trockene eingeeengt. Der rohe Aldehyd wurde zur Aufreinigung einer Bisulfit-Addukt-Trennung unterzogen.

9-Oxononansäureallylester:



Ausbeute: 68 mg, 0.32 mmol, 34 %.

MW (C₁₂H₂₀O₃) = 212.29 g/mol.

R_f-Wert: 0.68 (PE/EE 6:1, Kaliumpermanganat).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] =

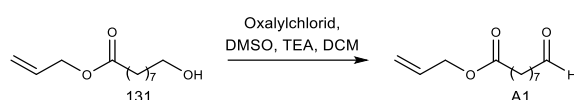
9.76 (t, ³J = 1.8 Hz, 1H, *H-9*), 5.92 (ddt, ³J = 17.2, ³J = 10.4, ³J = 5.6 Hz, 1H, *H-11*), 5.31 (ddt, ³J = 17.2, ²J = 1.5 Hz, ⁴J = 1.5, 1H, *H-12a*), 5.23 (ddt, ³J = 10.4, ²J = 1.5, ³J = 1.5 Hz, 1H, *H-12b*), 4.57 (dt, ³J = 5.7, ⁴J = 1.5 Hz, 2H, *H-10*), 2.42 (td, ³J = 7.4, ³J = 1.8 Hz, 2H, *H-8*), 2.33 (t, ³J = 7.5 Hz, 2H, *H-2*), 1.70 – 1.57 (m, 4H, *H-3, 7*), 1.33 (pseudo-s, 6H, *H-4, 5, 6*).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] =

202.8 (*C-9*), 173.4 (*C-1*), 132.3 (*C-11*), 118.1 (*C-12*), 65.0 (*C-10*), 43.9 (*C-8*), 34.2 (*C-2*), 29.0 (*C-4, 5, 6*), 28.95 (*C-4, 5, 6*), 28.90 (*C-4, 5, 6*), 24.8 (*C-3*), 22.0 (*C-7*).

NMR-Daten kongruent zu *Hock et al.*^[51], IR- und Massenspektrum verfügbar bei *Woodcock et al.*^[40]

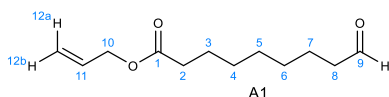
6.1.5 Synthesebaustein **A1**: durch Oxidation von 9-Hydroxynonansäureallylester nach *Swern*:



Zu 12 ml mit Trockeneis und Aceton gekühltem DCM wurden 1 ml DMSO und 0.67 ml Oxalylchlorid [1.0 mg; 7.8 mmol; 1.2 Äq.] hinzugegeben und es wurde fünf Minuten gerührt. Dann wurden 1.41 g 9-Hydroxynonansäureallylester [6.53 mmol; 1.0 Äq., Lösemittelfrei] hinzugegeben. Nach DC-Kontrolle wurden 3.34 g Triethylamin [32.7 mmol; 5.0 Äq.] zugegeben und das Gemisch wurde aufgetaut.

Zur Aufarbeitung wurden 50 ml DCM und 50 ml Wasser hinzugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde zweimal mit 30 ml 2 N Salzsäure-Lösung und einmal mit 30 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter reduziertem Druck vollständig abdestilliert. Das Produkt wurde einer Bisulfit-Addukt-Trennung unterzogen und ein farbloses Öl erhalten.

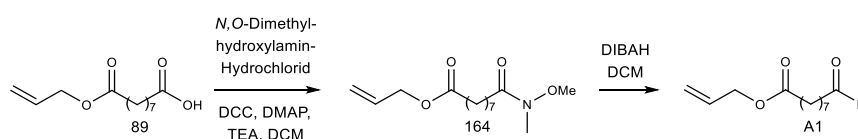
9-Oxononansäureallylester:



Ausbeute: 945 mg, 4.45 mmol, 68 %

Weitere Analytik unter 9-Oxononansäureallylester (**A1**) durch Oxidation mit P_2O_5 , DMSO und TEA.

6.1.6 Synthesebaustein **A1**: 9-Oxononansäureallylester durch Reduktion des *Weinreb*-Amids aus Azelainsäuremonoallylester



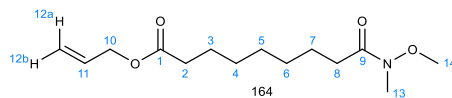
1.01 g Azelainsäuremonoallylester [4.38 mmol; 1.0 Äq.] wurden in 100 ml DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wurden 598 mg *N,O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid [6.13 mmol; 1.4 Äq.], 75.0 mg DMAP [0.613 mmol; 0.14 Äq.], 620 mg Triethylamin [6.13 mmol; 1.4 Äq.] und 1.27 g Dicyclohexylcarbodiimid [6.13 mmol; 1.4 Äq.] hinzugegeben und es wurde über Nacht gerührt, wobei das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur auftaute. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite abfiltriert und es wurde mit 25 ml DCM nachgespült. Das Filtrat wurde zweimal mit je 20 ml 2 N Salzsäure-Lösung und zweimal mit 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter reduziertem Druck vollständig abdestilliert. Der Rückstand bestand aus einem farblosen Öl, in dem ein farbloser Feststoff ausgefallen war. Der Rückstand wurde in 4 ml Diethylether aufgenommen, wobei sich der Feststoff nicht löste. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit 2 ml Diethylether abgespült und das Filtrat unter reduziertem Druck bis zur Trockene eingengt. Es fielen 721 mg des farblosen öligen 9-(Methoxy(methyl)amino)-9-oxononansäureallylesters (*Weinreb*-Amid) an.

630 mg des entstandenen *Weinreb*-Amids [2.32 mmol; 1.0 Äq.] wurden in 20 ml DCM gelöst, auf -78 °C im Aceton/Trockeneisbad gekühlt und 2.32 ml einer 1 M Lösung von DIBAH in Toluol zugetropft. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt, wobei es auf Raumtemperatur auftauen durfte. Zur Aufarbeitung wurde das Gemisch im Eisbad auf 0 °C gekühlt und es wurden vorsichtig 20 ml 1 M Salzsäure hinzugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase zweimal mit 5 ml DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung¹⁾ und dann einmal mit 15 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und

¹⁾ Die Phasentrennung war wegen des geringen Dichte-Unterschieds zwischen DCM- und Natriumhydrogencarbonat-Phase schwierig, daher wurden zur Erleichterung der Phasentrennung insgesamt 10 ml Wasser hinzugegeben.

das Lösemittel unter reduziertem Druck vollständig abdestilliert. Zur Aufreinigung wurde das Produkt einer Bisulfid-Addukt-Trennung unterzogen, aus welcher ein farbloses, öliges Produkt erhalten wurden.

9-(Methoxy(methyl)amino)-9-oxononansäureallylester:



Ausbeute: 721 mg, 2.66 mmol, 61 %.

MW (C₁₄H₂₅NO₄) = 271.36 g/mol.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] =

5.94 (ddt, ³J = 17.0, ³J = 10.5, ³J = 5.7 Hz, 1H, *H-11*), 5.33 (ddt, ³J = 17.0, ²J = 1.7 Hz, ⁴J = 1.5, 1H, *H-12a*), 5.25 (ddt, ³J = 10.5, ²J = 1.7, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, *H-12b*), 4.59 (dt, ³J = 5.7, ⁴J = 1.5 Hz, 2H, *H-10*), 3.70 (s, 3H, *H-14*), 3.20 (s, 3H, *H-13*), 2.43 (t, ³J = 7.6 Hz, 3H, *H-8*), 2.35 (t, ³J = 7.5 Hz, 2H, *H-2*), 1.67 – 1.55 (m, 2H, *H-3*), 1.35 – 1.30 (m, 8H, *H-4, 5, 6, 7*).

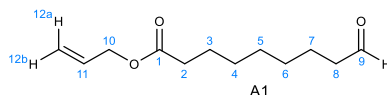
¹³C-NMR, HSCQ, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] =

174.6 (*C-9*), 173.6 (*C-1*), 132.5 (*C-11*), 118.3 (*C-12*), 65.1 (*C-10*), 61.3 (*C-14*), 34.4 (*C-2*), 33.0 (*C-13*), 29.4 (*C-4, 5, 6*), 29.2 (*C-4, 5, 6*), 29.1 (*C-4, 5, 6*), 25.0 (*C-3, 7*), 24.7 (*C-3, 7*).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]:

2935 (s), 2855 (m), 2117 (w), 1735 (s), 1664 (s), 1415 (m), 1384 (m), 1171 (s), 990 (m), 930 (w), 718 (w), 630 (w), 616 (w), 607 (w), 591 (w).

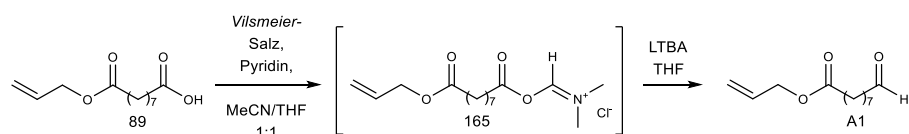
9-Oxononansäureallylester:



Ausbeute an Aldehyd: 71.1 mg, 0.334 mmol, 8 %

Weitere Analytik unter 9-Oxononansäureallylester (**A1**) durch Oxidation mit P₂O₅, DMSO und TEA.

6.1.7 Synthesebaustein **A1**: 9-Oxononansäureallylester aus Azelainsäuremonoallylester (**84**) durch Reduktion eines *Vilsmeier*-Intermediats



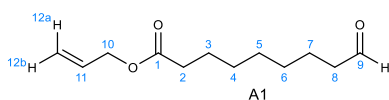
1.11 ml Oxalylchlorid [1.60 g; 12.7 mmol; 2.9 Äq.] wurden bei 0 °C zu einer Lösung von 0.341 ml DMF [320 mg; 4.38 mmol; 1.0 Äq.] in 10 ml DCM gegeben und für eine Stunde gerührt. Das Gemisch wurde aufgetaut und das Lösemittel unter reduziertem Druck vollständig entfernt. Der Rückstand fiel als farbloses Salz an und wurde in 75 ml eines 1:1 Gemischs aus Acetonitril und THF aufgenommen.

In der Zwischenzeit wurden 1.01 g Azelainsäuremonoallylester [4.38 mmol; 1.0 Äq.] in 5 ml THF aufgenommen, 0.349 ml Pyridin [346 mg; 4.38 mmol; 1.0 Äq.] zugesetzt und im Aceton/Trockeneis-Bad auf -78 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurde die Lösung des *Vilsmeier*-Salzes hinzuge tropft und nach vollständiger Zugabe aufgetaut. Nach erneutem Abkühlen im Aceton/Trockeneis-Bad wurden 8.76 ml 1 M LTBA-Lösung [2.22 g; 8.76 mmol; 2.0 Äq.] zugetropft und das Gemisch über Nacht aufgetaut.

Zur Aufarbeitung wurde erneut auf 0 °C gekühlt und langsam 10 g Eis und dann 10 ml 2 N Salzsäure-Lösung zugegeben. Das Gemisch wurde für fünf Stunden gerührt und dabei aufgetaut. Durch Zugabe von 75 ml Diethylether wurde eine Phasenseparation herbeigeführt und die etherische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit 10 ml Diethylether nachextrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit 50 ml Brine gewaschen. Die Phasentrennungen dauerten bei jedem Waschvorgang überdurchschnittlich lang. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck bis zur Trockene eingengt.

Der rohe Aldehyd wurde einer Bisulfit-Addukt-Trennung unterzogen, nach der ein farbloses Öl erhalten wurde.

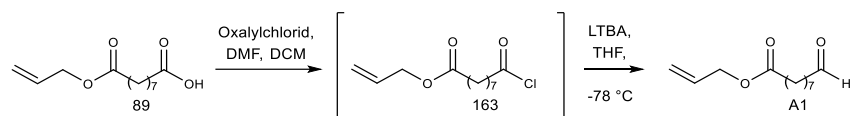
9-Oxononansäureallylester:



Ausbeute: 126 mg, 0.549 mmol, 12 %.

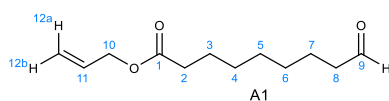
Weitere Analytik unter 9-Oxononansäureallylester (**A1**) durch Oxidation mit P₂O₅, DMSO und TEA.

6.1.8 Synthesebaustein **A1**: 9-Oxononansäureallylester aus Azelainsäuremonoallylester durch Reduktion des Säurechlorids **148**



Zu einer Lösung aus 1.00 g Azelainsäuremonoallylester [4.38 mmol; 1.0 Äq.] in 20 ml DCM wurden 0.560 ml Oxalylchlorid [0.829 g; 6.57 mmol; 1.5 Äq.] und 2 Tropfen DMF gegeben und bis zum Ende der Gasentwicklung gerührt. Das Lösemittel und die flüchtigen Nebenprodukte der Reaktion wurden vollständig unter reduziertem Druck abdestilliert und das Säurechlorid wurde ohne weitere Aufarbeitung in 50 ml THF gelöst. Die Lösung wurde im Aceton/Trockeneisbad auf -78 °C gekühlt und 5 ml einer zuvor eisgekühlten Lösung von LTBA [1 M; 1.11 g; 4.38 mmol; 1.0 Äq.] zugetropft, wobei sich die Lösung gelb färbte. Nach zwei Stunden Reaktionszeit wurde eine analytische Probe zur Reaktionskontrolle entnommen daraufhin wurden erneut 3 ml LTBA-Lösung [0.666 g; 2.63 mmol; 0.6 Äq.] wurden zugetropft. Nach weiteren drei Stunden Reaktionszeit im Kältebad wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur aufgetaut. Durch langsame Zugabe von 20 ml 2 M Salzsäurelösung wurde die gelbliche Lösung heller. Es wurde viermal mit 25 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit 10 ml Brine gewaschen. Die etherische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter reduziertem Druck vollständig abdestilliert. Der rohe Aldehyd wurde einer Bisulfit-Addukt-Trennung unterzogen, nach der 267 mg des reinen Aldehyds erhalten wurden. Der Alkohol **131** konnte als Nebenprodukt nicht gefunden werden.

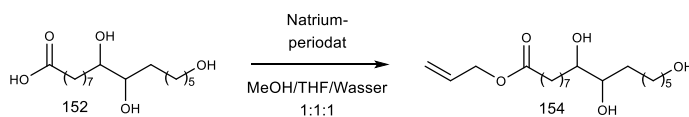
9-Oxononansäureallylester:



Ausbeute: 267 mg, 1.26 mmol, 29 %.

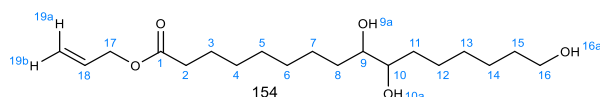
Weitere Analytik unter 9-Oxononansäureallylester (**A1**) durch Oxidation mit P₂O₅, DMSO und TEA.

6.1.9 Alternative Route zum Aufbau des Synthesebausteins **A1**: Aleuritinsäureallylester aus Aleuritinsäure



1.00 g Aleuritinsäure [3.28 mmol; 1.0 Äq.] wurden in 50 ml Acetonitril gegeben und es wurde so lange DBU hinzugegeben, bis sich die Aleuritinsäure vollständig gelöst hatte [1.5 ml; 1.5 g; 10 mmol; 3.0 Äq.]. Es wurde für eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde 1.0 ml Allylbromid [1.39 g; 9.13 mmol; 2.78 Äq.] zugetropft und für eine Stunde gerührt. Nach DC-Kontrolle wurden 50 ml Wasser und 50 ml DCM zum Reaktionsgemisch gegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 20 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter reduziertem Druck vollständig abdestilliert.

Aleuritinsäureallylester:



Ausbeute: 1.04 g, 3.02 mmol, 92 %.

MW (C₁₉H₃₆O₅) = 344.49 g/mol.

R_f-Wert: 0.18 (PE/EE 1:3, Kaliumpermanganat).

¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] =

5.81 (ddt, ³J = 17.3, ³J = 10.5, ³J = 5.7 Hz, 1H, *H-18*), 5.21 (ddt, ³J = 17.3, ²J = 1.5, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, *H-19a*), 5.12 (ddt, ³J = 10.5, ²J = 1.5, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, *H-19b*), 4.46 (dt, ³J = 5.7, ⁴J = 1.5 Hz, 2H, *H-17*), 3.48 (t, ³J = 6.6 Hz, 2H, *H-16*), 3.43 – 3.35 (m, 3H, *H-9a, 10a, 16a*), 3.28 – 3.21 (m, 2H, *H-9, 10*), 2.22 (t, ³J = 7.5 Hz, 2H, *H-2*), 1.52 (tt, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 2H, *H-3*), 1.44 (pseudo-p, ³J = 6.6 Hz, 2H, *H-15*), 1.48 – 1.40 (m, 4H, *H-8, 11*), 1.32 – 1.12 (m, 14H, *H-4, 5, 6, 7, 12, 13, 14*).

¹³C-NMR, HSCQ, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ =

173.6 (*C-1*), 132.1 (*C-18*), 118.0 (*C-19*), 74.2 (2 mal *C-9, 10*), 64.9 (*C-17*), 62.3 (*C-16*), 34.1 (*C-2*), 33.34 (*C-8, 11*), 33.28 (*C-8, 11*), 32.4 (*C-15*), 29.4 (*C-5/6/7/12/13/14*), 29.3 (*C-5/6/7/12/13/14*), 29.1 (*C-4*), 28.9 (*C-5/6/7/12/13/14*), 25.6 (*C-5/6/7/12/13/14*), 25.6 (*C-5/6/7/12/13/14*), 25.6 (*C-5/6/7/12/13/14*), 24.8 (*C-3*).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]:

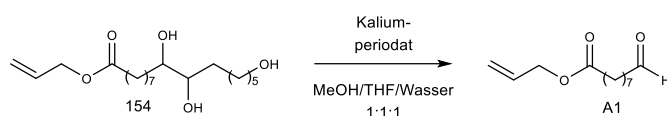
2930 (s), 2854 (s), 1743 (s), 1646 (m), 1541 (m), 1443 (m), 1417 (m), 1169 (m), 1067 (m), 985 (m), 747 (m), 675 (s), 664 (s).

HRMS:

Berechnet: 345.2636 [M+H]⁺ 367.2455 [M+Na]⁺

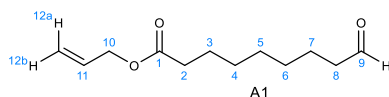
Gefunden: 345.2619 [M+H]⁺ 367.2441 [M+Na]⁺.

6.1.10 9-Oxononansäureallylester aus Aleuritinsäureallylester



175 mg Aleuritinsäureallylester [0.508 mmol; 1.0 Äq.] wurden in 15 ml eines 1:1:1 Gemischs aus Wasser, THF und Methanol gelöst und 115 mg Kaliumperiodat [0.508 mmol; 1.0 Äq.] hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach DC-Kontrolle wurden 20 ml Diethylether und 10 ml Brine hinzugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde noch zweimal mit je 15 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten etherischen Phasen wurden zweimal mit je 20 ml gesättigter Natriumcarbonat-Lösung gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen wurden im Anschluss mit 2 N Salzsäure-Lösung auf pH-2 eingestellt. Die salzsaure Phase wurde dreimal mit 20 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten etherischen Phasen wurden mit 30 ml Brine gewaschen. Die etherische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck vollständig abdestilliert. Das Produkt war ohne weitere Aufreinigung rein.

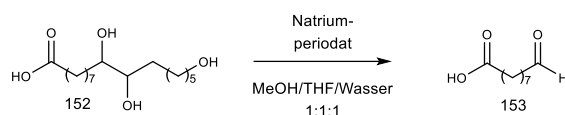
9-Oxononansäureallylester:



Ausbeute: 80.9 mg, 0.380 mmol, 75 %.

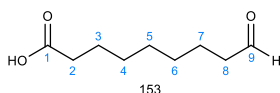
Analytik von 9-Oxononansäureallylester unter Oxidation mit P₂O₅, DMSO und TEA.

6.1.11 9-Oxononansäure aus Aleuritinsäure



2.10 g Aleuritinsäure [6.89 mmol; 1.0 Äq.] wurden in 50 ml eines 1:1:1 Gemischs aus Wasser, Methanol und THF gelöst und 1.92 g Natriumperiodat [9.97 mmol; 1.0 Äq.] hinzugegen und für eine Stunde gerührt. Nach DC-Kontrolle wurden 70 ml Diethylether und 20 ml Wasser zur Induktion der Phasentrennung zugesetzt. Aus der organischen Phase wurde dreimal mit je 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung die Säure extrahiert. Die vereinigten Hydrogencarbonat-Phasen wurden mit 2 N Salzsäurelösung auf pH 4 eingestellt und die Säure wurde dreimal mit 50 ml Diethylether zurückextrahiert. Es wurde ein farbloses Öl erhalten.

9-Oxononansäure:



Ausbeute: 1.43 g; 6.66 mmol; 96 %.

MW (C₉H₁₆O₃) = 172.22 g/mol.

R_F-Wert: 0.32 (PE/EE 1:1, Kaliumpermanganat).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] =

9.75 (t, ³J = 1.9 Hz, 1H, *H-9*), 2.42 (td, ³J = 7.5, ³J = 1.9 Hz, 2H, *H-8*), 2.34 (t, ³J = 7.5 Hz, 2H, *H-2*), 1.61 (tt, ³J = 7.5, ³J = 7.5 Hz, 4H, *H-3, 7*), 1.38 – 1.30 (m, 6H, *H-4, 5, 6*).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] =

203.1 (*C-9*), 179.0 (*C-1*), 44.0 (*C-8*), 33.9 (*C-2*), 29.1 (*C-4, 5, 6*), 29.0 (*C-4, 5, 6*), 28.9 (*C-4, 5, 6*), 24.7 (*C-3*), 22.1 (*C-7*).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]:

2937 (w), 2973 (m), 2863 (m), 2714 (w), 2358 (w), 1716 (s), 1648 (w), 1565 (w), 1542 (w), 1524 (w), 1489 (w), 1418 (w), 1185 (w), 1092 (w), 1010 (w), 982 (w), 925 (w), 864 (w), 798 (w), 762 (w), 729 (w), 718 (w), 705 (w), 695 (w), 664 (w).

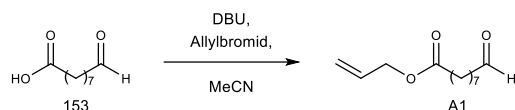
HRMS:

Berechnet: 172.1094 [M]⁺⁺ 173.1172 [M+H]⁺

Gefunden: 172.1062 [M]⁺⁺ 173.1099 [M+H]⁺

NMR- und IR-Daten kongruent zu *Rajabi et al.*^[112], Massenspektrum verfügbar bei *Zi et al.*^[113]

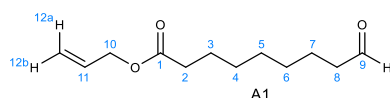
6.1.12 α -Segment-Baustein **A1**: 9-Oxononansäureallylester aus 9-Oxononansäure



1.14 g 9-Oxononansäure [6.64 mmol; 1.0 Äq.] wurden in 20 ml trockenem Acetonitril suspendiert und 1.52 g DBU [9.95 mmol; 1.48 ml; 1.5 Äq.] und anschließend 1.61 g Allylbromid [13.3 mmol; 1.16 ml; 2.0 Äq.] hinzugegeben. Das Gemisch wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, danach zeigt die DC-Kontrolle vollständigen Umsatz an.

Das Reaktionsgemisch wurde mit 50 ml Diethylether verdünnt und zweimal mit 20 ml gesättigter Natriumcarbonat-Lösung und einmal mit 30 ml Brine gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck vollständig abdestilliert.

9-Oxononanoic acid allyl ester:

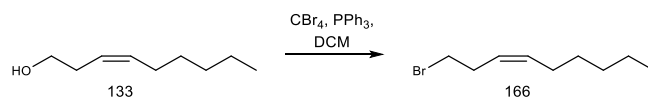


Ausbeute: 1.23 g; 5.96 mmol; 86 %.

Weitere Analytik unter 9-Oxononanoic acid allyl ester (**A1**) durch Oxidation mit *Dess-Martin*-Periodinan.

6.2 Aufbau des ω -Segment-Bausteins **B1**:

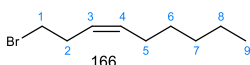
6.2.1 (3Z)-1-Bromnon-3-en



In 100 ml trockenem DCM wurden 3.56 ml (3Z)-Non-3-en-1-ol [3.01 g; 21.1 mmol; 1.0 Äq.] gelöst und unter Eiskühlung 2.35 ml Tetrabrommethan [6.96 g; 21.1 mmol; 1.0 Äq.] und 5.52 g Triphenylphosphin [21.1 mmol; 1.0 äq.] hinzugegeben. Das Gemisch wurde aufgetaut und für 3.5 Stunden gerührt. Die DC-Kontrolle zeigte unvollständigen Umsatz an, sodass weitere 0.92 g Triphenylphosphin [3.5 mmol; 0.2 Äq.] und 0.39 ml Tetrabrommethan [1.2 g; 3.5 mmol; 0.2 Äq.] hinzugegeben wurden und das Gemisch für zusätzliche 20 Stunden gerührt wurde.

Zur Aufarbeitung wurde dem Reaktionsgemisch das Lösemittel unter reduziertem Druck vollständig entzogen und gerade soviel Essigsäureethylester hinzugegeben, dass sich der Rückstand gerade vollständig löste. Durch Zugabe von 50 ml Petrolether wurde das Nebenprodukt ausgefällt, abfiltriert und das Filtrat erneut zur Trockene eingengt. Der Vorgang wurde dreimal wiederholt, wobei beim letzten Durchgang kein weiterer Feststoff ausfiel. Es wurden 5.02 g eines verunreinigten Gemischs (Bromoform, Triphenylphosphin-oxid) erhalten. Die Ausbeute wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zu 88 % bestimmt. Auf die Messung weiterer NMR-Spektren wurde verzichtet, da die Substanz bereits literaturbekannt ist^[74].

(3Z)-1-Bromnon-3-en



Ausbeute: 4.42 g, 21.5 mmol, 88 %.

MW ($\text{C}_9\text{H}_{17}\text{Br}$) = 205.14 g/mol.

R_f = 0.95 (PE pur, Kaliumpermanganat).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] =

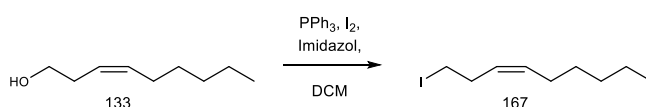
5.56 (dtt, $^3J = 10.3$, $^3J = 7.3$, $^4J = 1.5$ Hz, 1H, *H-4*), 5.38 (dtt, $^3J = 10.8$, $^3J = 5.3$, $^4J = 1.6$ Hz, 1H, *H-3*), 3.39 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 2H, *H-1*), 2.64 (td, $^3J = 7.5$, $^3J = 5.3$ Hz, 2H, *H-2*), 2.06 (td, $^3J = 7.3$, $^3J = 5.6$ Hz, 2H, *H-5*), 1.47 – 1.23 (m, 6H, *H-6, 7, 8*), 0.91 (t, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, *H-9*).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]:

2956 (s), 2931 (s), 1782 (m), 1466 (m), 1257 (s), 976 (s), 927 (m), 901 (w), 838 (s), 750 (m), 636 (m), 609 (m).

Weitere **NMR**-Daten verfügbar bei *Dunny* und *Evans* et al.^[55], *Herera* et al.^[114], *Pommier* et al.^[115], *D'Souza* et al.^[116], **IR**-Daten verfügbar bei *Pommier* et al.^[115], **HRMS**-Daten ebenfalls bei *D'Souza* et al.^[116]

6.2.2 (3Z)-1-Iodnon-3-en

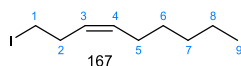


In 120 ml DCM wurden 8.29 g Triphenylphosphin (31.6 mmol; 1.5 Äq.), 2.15 g Imidazol (31.6 mmol; 1.5 Äq.) und 8.03 g Iod (31.6 mmol; 1.5 Äq.) gelöst und im Eisbad gekühlt. Mit Hilfe von Spritze und Septum wurden

3.01 g (3Z)-Non-3-en-1-ol (3.56 ml; 21.1 mmol; 1.0 Äq.) hinzutropft und das Gemisch wurde für eine Stunde in der Kälte gerührt, danach bis zum vollständigen Auftauen bei Raumtemperatur. Mittels DC-Kontrolle wurde auf vollständigen Umsatz geprüft.

Zur Aufarbeitung wurde der entstandene Feststoff abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde in wenig Essigsäureethylester aufgenommen und gelöstes Triphenylphosphinoxid durch Zugabe von Petrolether ausgefällt. Das ausgefallene Triphenylphosphinoxid wurde abfiltriert und das unlösliche Gel aus Imidazolium-Iodid wurde abdekantiert. Das Filtrat wurde erneut zur Trockene eingengt. Der Prozess aus Lösen in Essigsäureethylester und Ausfällen des Triphenylphosphinoxids, Filtrieren und Einengen wurde so oft wiederholt, bis kein weiteres Triphenylphosphinoxid mehr ausfiel. Aus der ursprünglich dunkelrot-braunen Reaktionslösung konnte ein gelbliches Öl erhalten werden.

(3Z)-1-Iodnon-3-en



Ausbeute: 4.89 g, 19.8 mmol, 94 %.

MW (C₉H₁₇I) = 252.14 g/mol.

R_f-Wert: 0.95 (PE, Kaliumpermanganat).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] =

5.53 (dtt, ³J = 10.5, ³J = 7.3, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, *H-4*), 5.31 (dtt, ³J = 10.5, ³J = 7.3, ⁴J = 1.6 Hz, 1H, *H-3*), 3.13 (t, ³J = 7.3 Hz, 2H, *H-1*), 2.71 – 2.55 (m, 2H, *H-2*), 2.08 – 1.96 (m, 2H, *H-5*), 1.48 – 1.22 (m, 6H, *H-6, 7, 8*), 0.89 (t, ³J = 6.8 Hz, 3H, *H-9*).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] =

132.8 (*C-4*), 127.7 (*C-3*), 31.5 (*C-2*), 31.5 (*C-7*), 29.2 (*C-6*), 27.4 (*C-5*), 22.6 (*C-8*), 14.1 (*C-9*), 5.6 (*C-1*).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]:

2957 (m), 1590 (w), 1437 (s), 1192 (s), 1119 (s), 1069 (m), 998 (m), 977 (w), 952 (w), 927 (w), 902 (w), 839 (w), 791 (w), 753 (m), 720 (s), 694 (s), 635 (w), 607 (m).

HRMS:

Die Verbindung konnte trotz mehrerer Versuche bei unterschiedlichen MS-Experimenten nicht analysiert werden.

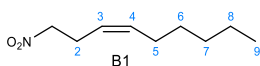
NMR-Daten kongruent mit *Tabor et al.*^[117], **IR-Daten** kongruent mit *Yadav et al.*^[118], **HRMS-Daten** verfügbar bei *Fernandes et al.*^[119].

6.3.2 (3Z)-Nitronon-3-en



4.55 g (3Z)-1-Iodnon-3-en [18.0 mmol; 1.0 Äq.] wurden in 50 ml trockenem DMSO gelöst und 4.48 g Natriumnitrit [64.9 mmol; 3.6 Äq.] sowie 5.95 g Harnstoff [99.0 mmol; 1.8 Äq.] hinzugegeben und für fünf Tage gerührt. Dem Reaktionsgemisch wurden 10 g Eis hinzugefügt und es wurde bis zum vollständigen Auftauen gerührt. Zur Aufarbeitung wurde fünfmal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit 50 ml Wasser gewaschen und die organische Phase wurde im Anschluss über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit PE/EE 10:1 gereinigt. (3Z)-Nitronon-3-en (**B1**) konnte als gelbes Öl isoliert werden.

(3Z)-1-Nitronon-3-en:



Ausbeute: 1.17 g, 6.83 mmol, 38 %.

MW (C₉H₁₇NO₂) = 171.24 g/mol.

R_f-Wert: 0.18 (PE/EE 10:1, Kaliumpermanganat).

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] =

5.58 (dt, ³J = 10.5, ³J = 7.4, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, *H-4*), 5.29 (dt, ³J = 10.5, ³J = 7.4, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, *H-3*), 4.37 (t, ³J = 7.1 Hz, 2H, *H-1*), 2.86 – 2.69 (m, 2H, *H-2*), 2.15 – 1.95 (m, 2H, *H-5*), 1.45 – 1.20 (m, 6H, *H-6, 7, 8*), 0.89 (t, ³J = 6.8 Hz 3H, *H-9*)

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] =

135.0 (*C-4*), 122.1 (*C-3*), 75.1 (*C-1*), 31.5 (*C-6, 7, 8*), 29.1 (*C-6, 7, 8*), 27.25 (*C-5*), 25.5 (*C-2*), 22.5 (*C-6, 7, 8*), 14.0 (*C-9*).

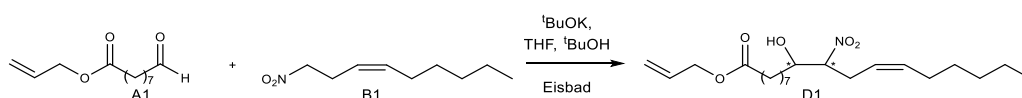
IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]:

3012 (w), 2957 (m), 2928 (m), 2858 (m), 1724 (w), 1552 (s), 1432 (m), 1378 (m), 1337 (w), 1187 (w), 962 (vw), 872 (vw), 845 (vw), 797 (vw), 718 (m), 637 (w), 601 (w), 591 (w), 582 (w).

NMR- und **IR-Daten** vkongruent zu *Dunny et al.*^[55]

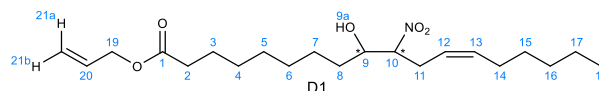
6.3 Henry-Reaktion zu (12Z)-9-Hydroxy-10-nitrooctadec-12-ensäureallylester

6.3.1: In Anlehnung an Gorzyski und Lehr



13.0 mg pulveriges Kalium-*tert*-Butanolat [0.118 mmol; 0.05 Äq.] wurden zu einer Lösung aus 404 mg (3Z)-1-Nitronon-3-en [2.36 mmol; 1.0 Äq.] und 501 mg 9-Oxononansäureallylester [2.36 mmol; 1.0 Äq.] in 100 ml einer 1:1 Mischung aus THF und *tert*-Butanol bei 0 °C gegeben und eine Stunde im Eisbad und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 10 ml Wasser und 10 ml Diethylether verdünnt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit je 5 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 15 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und zweimal mit 10 ml Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter reduziertem Druck vollständig abdestilliert. Das rohe Produkt wurde in einem ersten Schritt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit dem Laufmittelgemisch PE/EE 10:1 aufgereinigt.

(12Z)-9-Hydroxy-10-nitrooctadec-12-ensäureallylester :



Ausbeute: 372 mg, 0.979 mmol, 41 %.

MW (C₂₁H₃₇NO₅) = 383.53 g/mol.

R_f-Wert: 0.31 (PE/EE 10:1, Kaliumpermanaganat).

¹H, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] =

5.94 (ddt, ³J = 17.2, ³J = 10.5, ³J = 5.7 Hz, 1H, *H-20*), 5.60 (ddt, ³J = 10.6, ³J = 7.5, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, *H-12* oder *13*), 5.33 (ddt, ³J = 17.2, ²J = 1.4 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1H, *H-21a*), 5.37 – 5.25 (m, 1H, *H-12* oder *13*), 5.25 (ddt, ³J = 10.4, ²J = 1.4, ⁴J = 1.4 Hz, 1H, *H-21b*), 4.59 (dt, ³J = 5.7, ⁴J = 1.4 Hz, 2H, *H-19*), 4.53 – 4.40 (m, 1H, *H-10*), 4.07 (dddd, *J* = 8.5, 4.3 Hz, 1H, *H-9: Diastereomer 1*), 3.95 – 3.86 (m, 1H, *H-9: Diastereomer 2*), 3.00 – 2.74 (m, 1H, *H-11: Diastereomer 1*), 2.59 (dddd, *J* = 15.4, 6.8, 4.2, 1.9 Hz, 1H, *H-11: Diastereomer 2*), 2.42 (d, ³J = 4.8 Hz, 1H, *H-9a: Diastereomer 1*), 2.35 (t, ³J = 7.5 Hz, 2H, *H-2*), 2.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, *H-9a: Diastereomer 1*), 2.04 (pseudo-q, *J* = 7.2 Hz, 2H, *H-14*), 1.71 – 1.60 (m, 2H, *H-3*), 1.60 – 1.44 (m, 2H, *H-8*), 1.44 – 1.24 (m, 14H, *H-4,5,6,7,15,16,17*), 0.91 (t, ³J = 6.9 Hz, 3H, *H-18*).

$^{13}\text{C-NMR}$, (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] =

173.5 (*C-1*), 135.4 (*C-12* oder *13*), 135.0 (*C-12* oder *13*), 132.3 (*C-20*), 122.20 (*C-12* oder *13*), 121.5 (*C-12* oder *13*), 118.1 (*C-21*), 92.2 (*C-10: Diastereomer 1*), 91.9 (*C-10: Diastereomer 2*), 72.1 (*C-9: Diastereomer 1*), 71.6 (*C-9: Diastereomer 2*), 65.0 (*C-19*), 34.2 (*C-2*), 33.6 (*C-8, Diastereomer 1*), 33.2 (*C-8: Diastereomer 2*), 31.5 (*C-16* oder *17*), 31.4 (*C-4*), 29.1 (*C-7: Diastereomer 1*), 29.0 (*C-7: Diastereomer 2*), 29.0 (*C-5* oder *6*), 29.0 (*C-15*), 28.9 (*C-4*), 28.6 (*C-11: Diastereomer 1*), 27.2 (*C-14*), 26.3 (*C-11: Diastereomer 2*), 25.53 (*C-15*), 25.3 (*C-5* oder *6*), 24.8 (*C-3*), 22.5 (*C-16* oder *17*), 14.05 (*C-18*).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]:

2930 (s), 2858 (m), 1735 (s), 1594 (w), 1490 (m), 1186 (s), 1041 (s), 992 (s), 821 (w), 758 (s), 690 (m), 644 (vw), 632 (vw), 622 (w), 603 (m), 587 (w).

HRMS:

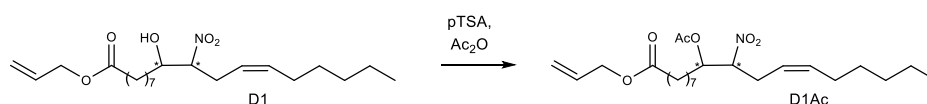
Berechnet: 384.2745 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 406.2564 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺

Gefunden: 384.2742 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 406.2563 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺.

HPLC (analytisch):

1. Peak $t_0 = 1.87$ min, $k = 4.01$ ((*S,S*)-Whelk-O1; Hex/EE 98:2, 2 ml/min, 20 bar)
2. Peak $t_0 = 1.87$ min, $k = 5.05$ und 5.53 ((*S,S*)-Whelk-O1; Hex/EE 98:2, 2 ml/min, 20 bar)

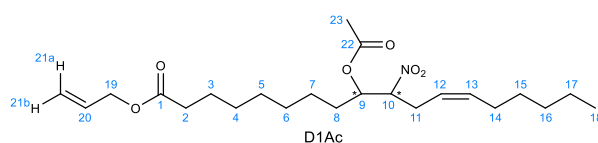
6.3.2 (12*Z*)-9-Acetoxy-10-nitrooctadec-12-ensäureallylester (**D1-Ac**)



100 mg (12*Z*)-9-Hydroxy-10-nitrooctadec-12-ensäureallylester [0.26 mmol; 1.0 Äq.] wurden in 1.00 ml Acetanhydrid [1.08 g; 10.6 mmol; 40 Äq.] gelöst und 1.0 mg pTSA [5.8 μmol ; kat.] hinzugegeben. Das Gemisch wurde für 16 Stunden gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde das Lösemittel (Acetanhydrid) durch azeotrope Destillation mit Toluol (dreimal 5 ml) entfernt und das Rohprodukt an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 10:1 aufgereinigt.

(12*Z*)-9-Acetoxy-10-nitrooctadec-12-ensäureallylester



Ausbeute: 1.0 mg, 2.35 μmol ; 0.9 %.

MW ($\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{NO}_6$) = 425.57 g/mol.

R_f -Wert = 0.21 (PE/EE 10:1, Kaliumpermanganat).

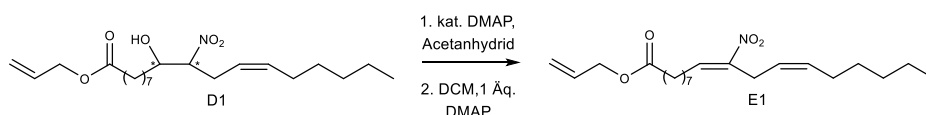
$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] =

5.92 (ddt, $^3J = 17.3$, $^3J = 10.4$, $^3J = 5.7$ Hz, 1H, *H-20*), 5.68 – 5.50 (m, 1H, *H-13*), 5.42 – 5.15 (m, 4H, *H-12, 21a, 21b, 9*), 4.67 – 4.51 (m, 3H, *H-10, 19*), 2.93 – 2.66 (m, 1H, *H-11*), 2.56 – 2.39 (m, 1H, *H-11*), 2.33 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 2H, *H-2*), 2.19 – 1.92 (m, 7H, *H-8, 14, 23*), 1.71 – 1.53 (m, 2H, *H-3*), 1.44 – 1.18 (m, 14H, *H-4, 5, 6, 7, 15, 16, 17*), 0.89 (t, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, *H-18*).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] =

173.7 (*C-1*), 170.4 (*C-22*), 170.1 (*C-22*), 135.9 (*C-13*), 132.5 (*C-20*), 121.8 (*C-12*), 118.3 (*C-21*), 89.8 (*C-10*), 89.3 (*C-10*), 72.7, 72.5, 65.1 (*C-19*), 34.3 (*C-2*), 31.6, 30.9, 29.9, 29.3, 29.2, 29.15, 29.1, 28.1, 27.4, 25.4, 25.0, 24.7, 22.7, 21.0 (*C-23*), 20.9 (*C-23*), 14.2 (*C-18*).

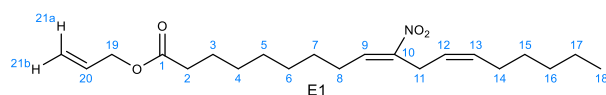
6.3.3 10-Nitrolinolsäureallylester



75.1 mg (12Z)-9-Hydroxy-10-nitrooctadec-12-ensäureallylester (**D1**) [0.19 mmol; 1.0 Äq.] wurden in 20 ml trockenem Diethylether gelöst und 27 μl Acetanhydrid [30 mg; 0.29 mmol; 1.5 Äq.] und 12 mg DMAP [0.10 mmol; 0.5 Äq.] hinzugegeben. Das Gemisch wurde für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösemittel sowie überschüssiges Acetanhydrid unter reduziertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde in 20 ml DCM aufgenommen erneut mit 120 mg DMAP [0.982 mmol; 5.0 Äq.] versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung mit weiteren 10 ml DCM verdünnt und einmal mit 5 ml 1 N Salzsäure und einmal mit 5 ml Brine gewaschen. Die Brine-Phase wurde einmal mit 10 ml DCM zurückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Es wurden 56 mg Rohprodukt erhalten, welche an einer Kieselgelsäule mit PE/EE (8:1) aufgereinigt wurden.

10-Nitrolinolsäureallylester :



Ausbeute: 35 mg, 0.09 mmol, 49 %.

MW = 365.51 g/mol (C₂₁H₃₅NO₄).

R_F-Wert: 0.44 (PE/EE 5:1, Kaliumpermanganat).

¹H, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] =

7.08 (t, ³J = 7.9 Hz, 1H, (E)-Isomer *H-9*(E)), 5.92 (ddt, ³J = 17.2, ³J = 10.4, ³J = 5.7 Hz, 1H, *H-20*), 5.72 (t, ³J = 7.4 Hz, 1H, Z-Isomer, *H-9*(Z)), 5.49 (dtt, ³J = 10.9, ³J = 7.3, ⁴J = 1.8 Hz, 1H, *H-13*), 5.31 (ddt, ³J = 17.2, ²J = 1.5, ⁴J = 1.4 Hz, 1H, *H-21a*), 5.27 – 5.22 (m, 2H, *H-21b, 12*), 4.57 (ddd, ³J = 5.7, ⁴J = 1.4, ⁴J = 1.4 Hz, 2H, *H-19*), 3.38 – 3.30 (m, 2H, *H-11*), 2.33 (t, ³J = 7.5 Hz, 2H, *H-2*), 2.24 (dt, ³J = 7.7, ³J = 7.6 Hz, 2H, *H-8*), 2.12 (dtd, ³J = 7.4, ⁴J = 7.3, ³J = 1.6 Hz, 2H, *H-14*), 1.63 (tt, ³J = 7.4, ³J = 7.3 Hz, 1H, *H-3*), 1.49 (tt, ³J = ³J = 7.4, Hz, 2H, *H-7*), 1.38 (tt, ³J = 7.3, ³J = 7.3 Hz, 2H, *H-15*), 1.36 – 1.27 (m, 10H, *H-4, 5, 6, 16, 17*), 0.90 (t, ³J = 7.0 Hz, 3H, *H-18*).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] =

173.5 (*C-1*), 150.7 (*C-10*), 136.6 (*C-9*), 133.2 (*C-13*), 132.4 (*C-20*), 123.4 (*C-12*), 118.3 (*C-21*), 65.1 (*C-19*), 34.3 (*C-2*), 31.7 (*C-4/5/6/16/17*), 29.3 (*C-4/5/6/16/17*), 29.2 (*C-4/5/6/16/17*), 29.1 (*C-15*), 29.1, (*C-4/5/6/16/17*), 28.5 (*C-7*), 28.1 (*C-8*), 27.6 (*C-14*), 25.1 (*C-11*), 25.1 (*C-3*), 22.7 (*C-4/5/6/16/17*), 14.2 (*C-18*).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]:

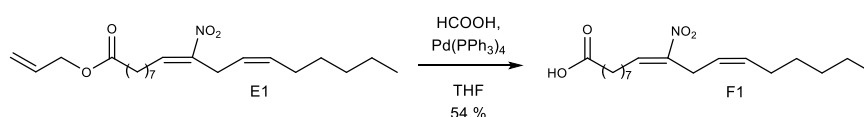
2932 (s), 2855 (s), 2360 (w), 1738 (s), 1689 (w), 1658 (w), 1647 (m), 1565 (w), 1542 (m), 1523 (m), 1472 (m), 1441 (m), 1416 (s), 1338 (m), 1288 (w), 1171 (s), 1070 (m), 1011 (m), 982 (s), 920 (m), 833 (m), 766 (m), 746 (s), 719 (m), 696 (m), 659 (m).

HRMS:

Berechnet: 366.2639 [M+H]⁺ 388.2458 [M+Na]⁺

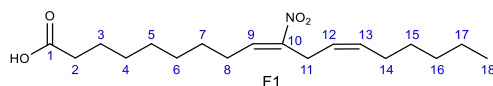
Gefunden: 366.2642 [M+H]⁺ 388.2467 [M+Na]⁺.

6.3.4 10-Nitrolinolsäure



30.0 mg 10-Nitrolinolsäureallylester [82.1 μmol ; 1.0 Äq.] wurden in 20 ml trockenem THF gelöst und 175 mg Ameisensäure [0.821 mmol, 10.0 Äq] und 4.7 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) [4.1 μmol ; 0.05 Äq.] hinzugegeben und sechs Stunden zum Sieden erhitzt. Danach wurde die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösemittel unter reduziertem Druck vollständig destilliert. Die freie 10-Nitrolinolsäure wurde chromatographisch an Kieselgel mit PE/EE aufgereinigt.

10-Nitrolinolsäure:



Ausbeute: 14.4 mg; 44.2 μmol ; 54 % (laut NMR-Auswertung), isoliert und sauber 0.5 mg.

MW (C₁₈H₃₁NO₄) = 325.23 g/mol.

R_f-Wert: 0.2 (PE/EE 10:1, Kaliumpermanganat).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] =

7.09 (t, ³J = 8.0 Hz, 1H, *H-9*), 5.50 (d, ³J = 9.3 Hz, 1H, *H-12, 13*), 5.25 (d, ³J = 9.3 Hz, 1H, *H-12, 13*), 2.36 (t, ³J = 7.5, Hz, 2H, *H-2*), 2.32 – 2.19 (m, 2H, *H-11, 14*), 2.19 – 2.10 (m, 2H, *H-11, 14*), 1.60 – 1.46 (m, 4H, *H-3, 7*), 1.43 – 1.15 (m, 12H, *H-4, 5, 6, 15, 16, 17*), 0.92 – 0.87 (m, 3H, *H-18*).

HRMS:

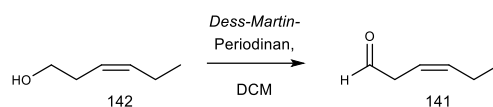
Berechnet: 325.2248 [M]⁺⁺ 326.2326 [M+H]⁺

Gefunden: 325.2213 [M]⁺⁺ 326.2265 [M+H]⁺.

NMR- und HRMS-Daten kongruent zu *Dunry et al.*^[55]

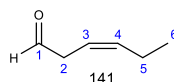
6.4 ω -Segment-Bausteine mit zwei Doppelbindungen

6.4.1 (3Z)-Hex-3-enal durch Oxidation mit *Dess-Martin*-Periodinan von (3Z)-Hex-3-en-1-ol



Zu einer Lösung aus 400 mg (3Z)-Hex-3-en-1-ol [4.00 mmol; 1.0 Äq.] in 50 ml abs. DCM wurden unter Eiskühlung 2.03 g *Dess-Martin*-Periodinan [4.80 mmol; 1.2 Äq.] hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für eine Stunde bei 0 °C gerührt dann über eine Stunde langsam auf Raumtemperatur gebracht. Nach DC-Kontrolle wurde über Celite filtriert und die Lösung mit zweimal 50 ml 2 M Natronlauge und zweimal mit 20 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel bei nicht unter 800 mbar abdestilliert. Reste des Oxidationsmittels und des Lösemittels konnten nicht vollständig entfernt werden.

(3Z)-Hex-3-enal:



Ausbeute: 2.99 g (davon 2.37 g DCM, 174 mg Aceton, 54 mg Wasser), 392 mg Hexenal, 3.99 mmol, 100 % (nach NMR-Analyse).

MW (C₆H₁₀O): 98.15 g/mol.

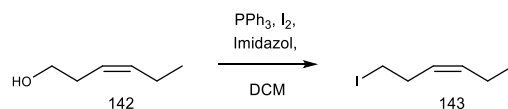
R_F-Wert: 0.25 (PE pur, Kaliumpermanganat).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] =

9.69 (t, ³J = 2.0 Hz, 1H, *H-1*), 5.89 – 5.65 (m, 1H, *H-3*), 5.66 – 5.43 (m, 1H, *H-4*), 3.21 (ddd, ³J = 7.2, ³J = 2.0, ⁴J = 0.7 Hz, 2H, *H-2*), 2.20 – 1.97 (m, 2H, *H-5*), 1.01 (t, ³J = 7.5 Hz, 3H, *H-6*).

¹H-NMR-Daten kongruent zu *Wavrin* und *Viala* et al.^[73], weitere Analytik ist dort ebenfalls enthalten.

6.4.2 (3Z)-1-Iodhex-3-en durch *Appel*-Halogenierung von (3Z)-Hex-3-en-1-ol

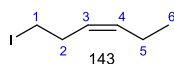


In einem 250 ml Rundkolben wurden 11.1 g Iod (43.9 mmol; 1.1 Äq.), 11.5 g Triphenylphosphin (43.9 mmol; 1.1 Äq.), sowie 2.99 g Imidazol (43.9 mmol; 1.1 Äq.) in 150 ml DCM unter Eiskühlung gelöst und dann 4.72 ml (3Z)-Hex-3-en-ol (4.01 g; 39.3 mmol; 1.0 Äq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde eine

Stunde unter Eiskühlung und dann zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Mittels Dünnschichtchromatographie wurde auf vollständigen Umsatz geprüft.

Zur Aufarbeitung wurde der entstandene Feststoff abfiltriert und das Lösemittel bis zur Trockene am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde in wenigen Tropfen Ethylacetat gelöst und so lange mit Pentan versetzt, bis kein weiterer farbloser Feststoff ausfiel. Vom unlöslichen rot-braunen Rückstand wurde durch einen Filter dekantiert und der unlösliche Rückstand mehrfach mit Pentan gespült. Das Filtrat wurde erneut zur Trockene eingengt und der Prozess aus Lösen in wenig Ethylacetat, Ausfällen des Triphenylphosphinoxids mit Pentan, Filtration und Abdestillieren des Lösemittels so oft wiederholt, bis kein weiteres Triphenylphosphinoxid ausfiel. Ohne weitere Aufreinigung wurden (3Z)-1-Iodhex-3-en als gelbliches Öl erhalten^[J].

(3Z)-1-Iodhex-3-en:



Ausbeute: 6.58 g; 31.3 mmol; 78 %.

MW (C₆H₁₁I)= 210.06 g/mol.

R_f-Wert: 0.68 (PE/EE 6:1, Kaliumpermanganat).

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] =

5.53 (dtt, ³J = 10.4, ³J = 7.3, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, *H-4*), 5.41 – 5.19 (m, 1H, *H-3*), 3.14 (t, ³J = 7.3 Hz, 2H, *H-1*), 2.63 (tdd, ³J = 7.3, ³J = 7.3, ⁴J = 1.5 Hz, 2H, *H-2*), 2.13 – 1.95 (m, 2H, *H-5*), 0.98 (t, ³J = 7.5 Hz, 3H, *H-6*).

¹³C-NMR, (75 MHz, CDCl₃): δ =

134.3 (*C-4*), 127.2 (*C-3*), 31.4 (*C-2*), 20.8 (*C-5*), 14.2 (*C-6*), 5.6 (*C-1*).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]:

IR-Daten verfügbar bei *Smith et al.*^[120]

HRMS:

HRMS-Daten verfügbar bei *Laulhé et al.*^[121]

NMR-Daten kongruent zu *Laulhé et al.*^[121]

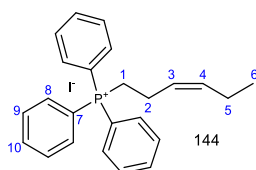
^J Im ¹H-NMR-Spektrum waren 3.5 % Verunreinigung von Triphenylphosphinoxid zu sehen.

6.4.3 (3Z)-Hex-3-enylphosphoniumiodid aus (3Z)-1-Iodhex-3-en



6.58 g (3Z)-1-Iodhex-3-en [31.3 mmol; 1.0 Äq] wurden in 50 ml trockenem Acetonitril gelöst und 9.04 g Triphenylphosphin [34.4 mmol; 1.1 Äq.] hinzugeben und das Gemisch unter kräftigem Rühren für 12 Stunden unter Schlenk-Bedingungen bis zum Sieden erhitzt. Danach wurde das Produkt filtriert und mit Pentan gespült.

(3Z)-Hex-3-enylphosphoniumiodid :



Ausbeute: 12.48 g; 26.42 mmol; 84 %.

MW (C₂₄H₂₆IP) = 472.35 g/mol.

R_F-Wert: 0.68 (PE/EE 6:1, Kaliumpermanganat).

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] =

7.85 – 7.75 (m, 9H, pro Phenylring 2x *H-8*, 1x *H-10*), 7.70 (dd, ³*J* = 9.1, ³*J* = 5.8 Hz, 6H, pro Phenylring 2x *H-9*), 5.48 (dtt, ³*J* = 10.1, ³*J* = 6.9, ⁴*J* = 1.5 Hz, 1H, *H-3*), 5.37 (dtt, ³*J* = 10.4, ³*J* = 7.2, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1H, *H-4*), 3.75 – 3.62 (m, 2H, *H-1*), 2.42 (ddtd, ³*J*_{H,P} = 17.0, ³*J* = 11.7, ³*J* = 6.8 Hz, 2H, *H-2*), 1.79 (qd, ³*J* = 7.5, ³*J* = 1.4 Hz, 2H, *H-5*), 0.83 (t, ³*J* = 7.5 Hz, 3H, *H-6*).

¹³C-NMR, (75 MHz, CDCl₃): δ =

135.3 (d, *J* = 3.0 Hz, *C-10* dreimal), 134.4 (*C-4*), 133.7 (d, *J* = 10.1 Hz, *C-9* sechsmal), 130.6 (d, *J* = 12.5 Hz, *C-8* sechsmal), 125.1 (d, *J* = 14.3 Hz, *C-3*), 118.0 (d, *J* = 85.8 Hz, *C-7* dreimal), 23.5 (d, *J* = 48.5 Hz, *C-1*), 20.6 (*C-5*), 20.2 (d, *J* = 3.6 Hz, *C-2*), 14.0 (*C-6*).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]:

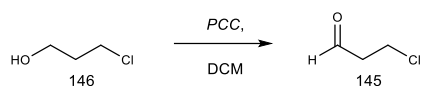
2866 (w), 2365 (w), 1746 (w), 1716 (w), 1689 (w), 1647 (w), 1589 (w), 1542 (m), 1523 (m), 1488 (m), 1439 (s), 1422 (m), 1338 (w), 1189 (w), 1114 (s), 988 (m), 923 (w), 864 (w), 795 (w), 766 (w), 742 (s), 719 (m), 689 (s), 667 (w).

HRMS:

Messung ohne Ergebnis, Substanz konnte nicht zum Fliegen gebracht werden.

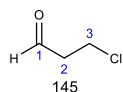
Analytische Daten kongruent zu *Ervik et al.*^[122] und *Kumar et al.*^[123]

6.4.4 Corey-Suggs-Oxidation von 3-Chlorpropan-1-ol zu 3-Chlorpropanal



300 μ l 3-Chlorpropan-1-ol [339 mg; 3.58 mmol; 1.0 Äq.] wurden in 50 ml trockenem DCM gelöst. 851 mg PCC [3.95 mmol; 1.1 Äq.] wurden mit der gleichen Masse Kieselgel verrieben, bis ein homogenes Pulver entstanden war. Das Reagenz wurde im seichten Argon-Gegenstrom zur Reaktions-Lösung gegeben und für zwei Stunden heftig gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch über Kieselgel filtriert und das Lösemittel nicht unter 850 mbar abdestilliert.

3-Chlorpropanal :



Ausbeute: 331 mg, 3.58 mmol, 100 % (basiert auf NMR-Auswertung; kein Nebenprodukt vorhanden).

MW (C₃H₄OCl) = 92.52 g/mol.

R_f-Wert: 0.68 (PE/EE 6:1, Kaliumpermanganat).

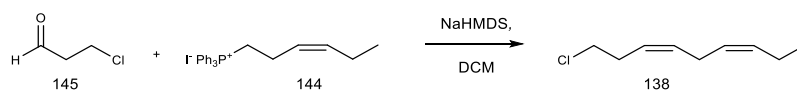
¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] =

9.77 (t, ³J = 1.2 Hz, 1H, *H-1*), 3.80 (t, ³J = 6.4 Hz, 2H, *H-3*), 2.93 (td, ³J = 6.4, ³J = 1.2 Hz, 2H, *H-2*).

Das Produkt wurde ohne weitere Analytik in die Folgestufe eingesetzt.

Vergleichsspektrum (¹H) bei *Bigler et al.*^[124]

6.4.5 Wittig-Reaktion zu (3Z,6Z)-1-Chlor-Nona-3,6-dien

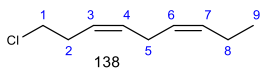


1.17 g (3Z)-Hex-3-enylphosphoniumiodid [2.47 mmol, 1.1 Äq.] wurden in 25 ml DCM gelöst und unter Schlenk-Bedingungen auf -78 °C gekühlt. Es wurden 453 mg NaHMDS (2 M in Toluol; 2.47 mmol; 1.1 Äq.) hinzuge tropft und für eine Stunde gerührt. Dann wurden 208 mg 3-Chlorpropanal [2.25 mmol; 1.0 Äq.], gelöst in 5 ml DCM, langsam hinzuge tropft. Das Reaktionsgemisch wurde bis zum nächsten Morgen gerührt und taute dabei auf.

Zur Aufarbeitung wurden dem Reaktionsgemisch zunächst 10 ml Wasser hinzugefügt. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase einmal mit 10 ml 1 M Salzsäure und erneut mit 10 ml Wasser

gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck vollständig abdestilliert. Das Produkt wurde an Kieselgel mit purem Petrolether aufgereinigt.

(3Z,6Z)-1-Chlor-Nona-3,6-dien:



Ausbeute: 298 mg, 1.88 mmol, 84 %.

MW (C₉H₁₅Cl) = 158.67 g/mol.

R_F-Wert: 1.0 (Petrolether, Kaliumpermanganat).

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] =

5.52 (dt, ³J = 10.8, ³J = 7.3, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, *H-4*), 5.40 (dtd, ³J = 10.8, ³J = 7.3, ³J = 3.8, ³J = 1.7 Hz, 2H, *H-3, 7*), 5.30 (dddt, ³J = 10.8, ³J = 8.8, ³J = 7.3, ³J = 1.7 Hz, 1H, *H-6*), 3.52 (t, ³J = 7.3 Hz, 2H, *H-1*), 2.80 (dddt, ³J = 8.9, ³J = 7.3, ⁴J = 1.6, ⁵J = 0.8 Hz, 2H, *H-5*), 2.55 (tdd, ³J = 7.1, ³J = 1.6, ⁴J = 0.8 Hz, 2H, *H-2*), 2.13 – 2.03 (m, 2H, *H-8*), 0.98 (t, ³J = 7.6 Hz, 3H, *H-9*).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] =

132.3 (*C-7*), 131.4 (*C-4*), 126.6 (*C-6*), 125.2 (*C-3*), 44.2 (*C-1*), 30.7 (*C-2*), 25.7 (*C-5*), 20.7 (*C-8*), 14.3 (*C-9*).

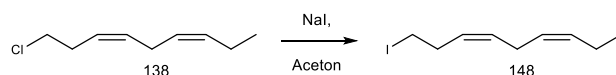
IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]:

2995 (w), 2931 (m), 2921 (m), 2862 (w), 1744 (m), 1706 (m), 1688 (w), 1647 (m), 1565 (w), 1542 (m), 1524 (m), 1489 (m), 1426 (w), 1395 (w), 1184 (w), 1061 (vw), 997 (m), 929 (w), 758 (s), 722 (w), 705 (w), 690 (w), 660 (m).

HRMS:

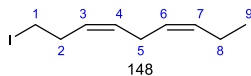
Substanz konnte nicht zum Fliegen gebracht werden: Messungen ergaben kein Ergebnis.

6.4.6 Finkelstein-Reaktion



22 mg (3Z,6Z)-1-Chlor-Nona-3,6-dien [0.13 mmol, 1.0 Äq.] wurden in 1.0 ml trockenem Aceton gelöst und 66 mg Natriumiodid [0.44 mmol, 3.2 Äq.] hinzugegeben. Das Gemisch wurde einen Tag gerührt und anschließend nicht gelöstes Salz abfiltriert.

Das Lösemittel wurde vollständig unter reduziertem Druck abdestilliert und der Rückstand in CDCl_3 zur NMR-Analytik aufgenommen.



Ausbeute: ca. 15 % nach NMR, nicht isolierbar.

MW ($\text{C}_9\text{H}_{15}\text{I}$) = 250.12 g/mol.

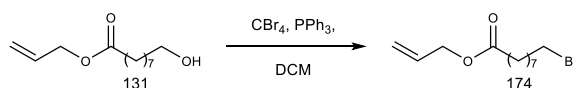
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] =

5.63 – 5.20 (m, 4H, *H-3, 4, 6, 7*), 3.15 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, *H-1*), 2.93 – 2.76 (m, 2H, *H-2*), 2.60 – 2.50 (m, 2H, *H-5*), 2.15 – 1.99 (m, 2H, *H-8*), 0.98 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 3H, *H-9*).

Analytische Daten verfügbar bei *Suganuma* und *Saito* et al.^[105]

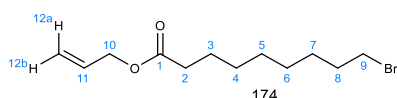
6.5 α -Segment-Baustein A2

6.5.1 9-Bromnonansäureallylester mittels *Appel* (CBr_4 , PPh_3)



200 mg 9-Hydroxynonansäureallylester [0.93 mmol; 1.0 Äq.] wurden in 5 ml DCM gelöst und 309 mg Tetrabrommethan [0.932 mmol; 1.0 Äq.] sowie 245 mg Triphenylphosphin [0.932 mmol; 1.0 Äq.] bei Eiskühlung zugegeben. Das Gemisch wurde für zwei Stunden in der Kälte und für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 4:1 filtriert und dann mit purem Essigsäureethylester nachgespült. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigte wesentliche Anteile des gewünschten Bromids (Minderkomponente), welches jedoch nicht aufgereinigt werden konnte. Das gewünschte Produkt konnte im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Rohsubstanz als Minderkomponente gefunden werden.

9-Bromnonansäureallylester :



Ausbeute: 25 % Umsatz (nach NMR).

MW ($\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{BrO}_2$) = 277.20 g/mol.

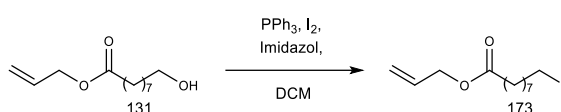
R_f-Wert = 0.5 (PE/EE 10:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] =

5.92 (ddt, $^3J = 17.2$, $^3J = 10.4$, $^3J = 5.7$ Hz, 1H, *H-11*), 5.31 (ddt, $^3J = 17.2$, $^2J = 1.5$, $^4J = 1.5$ Hz, 1H, *H-12a*), 5.23 (ddt, $^3J = 10.4$, $^2J = 1.5$, $^4J = 1.5$ Hz, 1H, *H-12b*), 4.57 (dt, $^3J = 5.7$, $^4J = 1.5$ Hz, 2H, *H-10*), 3.73 – 3.58 (m, 2H, *H-9 im Alkohol*), 3.40 (t, $^3J = 6.8$ Hz, 1H, *H-9*), 2.33 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 2H, *H-2*), 1.84 (p, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, *H-8*), 1.59 (dt, $^3J = 7.5$, $^3J = 7.1$ Hz, 4H, *H-3, 7*), 1.44 – 1.23 (m, 6H, *H-4, 5, 6*).

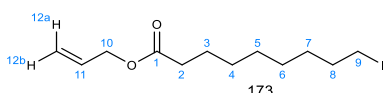
Weitere analytische Daten bei *Hock et al.*^[51] und *Woodcock et al.*^[40]

6.5.2 9-Iodnonansäureallylester durch *Appel*-Halogenierung



1.01 g 9-Hydroxynonansäureallylester [4.76 mmol; 1.0 Äq] wurde in 10 ml DCM gelöst und 0.840 g Imidazol [6.99 mmol; 1.5 Äq], 1.84 g Triphenylphosphin [6.99 mmol; 1.5 Äq.] und 1.78 g Iod [6.99 mmol; 1.5 Äq.] hinzugegeben. Das Gemisch wurde für zwei Stunden gerührt. Nach DC-Kontrolle wurde filtriert, der Filterkuchen mit wenig insgesamt 2 ml DCM nachgespült. Das Filtrat wurde unter reduzierten Druck bis zur Trockene eingengt und der Rückstand in so wenig Essigsäureethylester aufgenommen, dass er sich gerade löste. Durch Zugabe von Petrolether trat eine Phasentrennung ein. Der gelb-gefärbte Überstand wurde abdekantiert und der dunkelrot gefärbte zähflüssige Rest dreimal mit Petrolether gewaschen und es wurde erneut abdekantiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden filtriert, der Filterkuchen mit wenig Petrolether gespült und erneut unter reduziertem Druck zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde erneut in gerade so viel Essigsäureethylester aufgenommen, dass er sich gerade löste. Durch erneut Zugabe von Petrolether fiel ein farbloser Feststoff aus. Der Vorgang aus Filtrieren, Einengen, erneut Lösen und Ausfällen wurde insgesamt dreimal wiederholt, sodass bei der letzten Zugabe von Petrolether kein weitere Feststoff ausfiel. Nach der letzten Filtration wurde das Lösemittel letztmalig unter reduziertem Druck vollständig entfernt. Zurück blieb ein gelbliches Öl.

9-Iodnonansäureallylester :



Ausbeute: 1.18 g, 3.64 mmol, 78 %.

MW ($\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{IO}_2$) = 324.0586 g/mol.

R_F-Wert: 0.82 (PE/EE 6:1, Kaliumpermanganat).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] =

5.92 (ddt, $J = 17.2, 10.4, 5.7$ Hz, 1H, *H-11*), 5.31 (ddt, $J = 17.2, 1.6, 1.6$ Hz, 1H, *H-12a*), 5.23 (ddt, $J = 10.4, 1.3, 1.3$ Hz, 1H, *H-12b*), 4.58 (dt, $J = 5.7, 1.4$ Hz, 2H, *H-10*), 3.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, *H-9*), 2.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, *H-2*), 1.81 (p, $J = 7.0$ Hz, 2H, *H-8*), 1.72 – 1.54 (m, 4H, *H-3, 7*), 1.44 – 1.26 (m, 6H, *H-4, 5, 6*).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]:

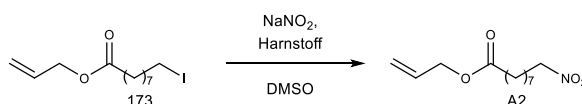
2932 (s, br), 1735 (s), 1256 (s), 1158 (s), 977 (m), 951 (m), 927 (m), 901 (w), 839 (m), 750 (m), 722 (m), 696 (m), 670 (w), 635 (m), 611 (s).

HRMS:

Berechnet: 347.0478 [M+Na] $^+$

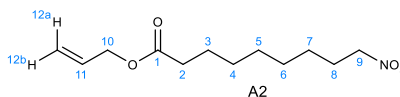
Gefunden: 347.1000 [M+Na] $^+$.

6.5.3 9-Nitrononansäureallylester durch *Kornblum*-Reaktion



4.26 g 9-Iodononansäureallylester [13.1 mmol; 1.0 Äq.] wurden in 24 ml DMSO gelöst und 3.45 g über Phosphorpentoxid getrocknetes Natriumnitrid [48.4 mmol; 3.6 Äq.] sowie 3.54 g Harnstoff [48.4 mmol; 3.8 Äq.] hinzugegeben. Das Gemisch wurde über vier Tage gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf 5 g Eis gegossen und mit weiteren 5 ml Wasser verdünnt. Nachdem das Eis geschmolzen war wurde fünfmal mit je 10 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten etherischen Phasen wurden zweimal mit 20 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter reduziertem Druck vollständig abdestilliert. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel mit PE/EE 5:1 aufgereinigt und als gelbliches Öl erhalten.

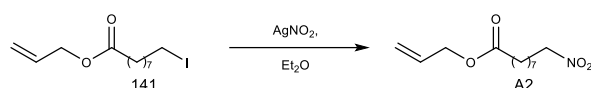
9-Nitrononansäureallylester :



Ausbeute: 798 mg, 3.28 mmol, 25 %.

Analytik unter 9-Nitrononansäureallylester durch *Victor-Meyer*-Reaktion.

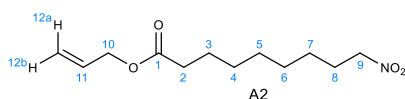
6.5.4 9-Nitrononansäureallylester durch *Victor-Meyer*-Reaktion



50.0 mg 9-Iodnonansäureallylester [0.154 mmol; 1.0 Äq.] wurden in 20 ml Diethylether gelöst, 28.2 mg Silbernitrit [0.185 mmol; 1.2 Äq.] hinzugegeben und das Gemisch wurde durch Einpacken in Alufolie vor Licht geschützt. Es wurde fünf Tage unter täglicher Entnahme einer analytischen Probe zur DC-Prüfung auf Vollständigkeit gerührt. Die Reaktion wurde abgebrochen, indem das Silbersalz abfiltriert und das Lösemittel unter reduziertem Druck vollständig entfernt wurde.

Das rohe Produkt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit PE/EE 10:1 aufgereinigt.

9-Nitrononansäureallylester:



Ausbeute (Nitro-Verbindung): 13.8 mg [0.057 mmol], 37 %.

MW = 243.1471 g/mol.

R_f = 0.47 (PE/EE 6:1 Kaliumpermanganat)

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] =

5.91 (ddt, ³J = 17.3, ³J = 10.5, ³J = 5.8 Hz, 1H, *H-11*), 5.30 (ddt, ³J = 17.2, ²J = 1.6 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1H, *H-12a*), 5.22 (ddt, ³J = 10.4, ²J = 1.6, ⁴J = 1.6 Hz, 1H, *H-12b*), 4.56 (dt, ³J = 5.8, ⁴J = 1.6 Hz, 2H, *H-10*), 4.36 (t, ³J = 7.0 Hz, 2H, *H-9*), 2.32 (t, ³J = 7.5 Hz, 2H, *H-2*), 1.99 (pseudo-p, ³J = 7.0 Hz, 2H, *H-8*), 1.62 (tt, ³J = 7.5, ³J = 5.4 Hz, 2H, *H-3*), 1.44 – 1.25 (m, 8H, *H-4, H-5, H-6, H-7*).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm] =

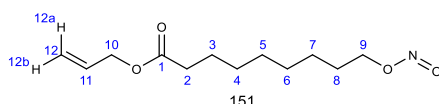
173.4 (*C-1*), 132.3 (*C-11*), 118.1 (*C-12*), 75.7 (*C-9*), 64.9 (*C-10*), 34.1 (*C-2*), 28.9 (*C-4, C-5, C-6, C-7*), 28.9 (*C-4, C-5, C-6, C-7*), 28.6 (*C-4, C-5, C-6, C-7*), 27.3 (*C-8*), 26.1 (*C-4, C-5, C-6, C-7*), 24.8 (*C-3*).

HRMS:

Berechnet:	244.1544 [M+H] ⁺	266.1363 [M+Na] ⁺
Gefunden:	244.1541 [M+H] ⁺	266.1455 [M+Na] ⁺

Analytische Daten von A2 kongruent zu Hock et al.^[51] und Woodcock et al.^[40]

Salpetrigsäureester:



R_f = Salpetrigsäureester = 0.69 (PE/EE 6:1 Kaliumpermanganat).

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] =

5.94 – 5.86 (m, 1H, *H-11*), 5.29 (dtt, ³J = 17.2, ³J = 1.7, ³J = 1.7 Hz, 1H, *H-12a*), 5.21 (dtt, ³J = 10.4, ²J = 1.7, ⁴J = 1.7 Hz, 1H, *H-12b*), 4.57 – 4.54 (m, 2H, *H-10*), 4.42 (t, ³J = 6.7 Hz, 2H, *H-9*), 2.31 (t, ³J = 7.5 Hz, 2H, *H-2*), 1.72 – 1.66 (m, 2H, *H-8*), 1.61 (pseudo-p, ³J = 7.5 Hz, 2H, *H-3*), 1.41 – 1.34 (m, 2H, *H-7*), 1.30 (pseudo-p, ³J = 5.6 Hz, 6H, *H-4*, *H-5*, *H-6*).

¹³C-NMR, (151 MHz, CDCl₃): δ =

173.5 (*C-1*), 132.4 (*C-11*), 118.2 (*C-12*), 73.5 (*C-9*), 65.1 (*C-10*), 34.3 (*C-2*), 29.1 (*C-4*, *C-5*, *C-6*), 29.0 (*C-4*, *C-5*, *C-6*), 28.9 (*C-4*, *C-5*, *C-6*), 26.8 (*C-8*), 25.6 (*C-7*), 24.9 (*C-3*).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]:

Weitere Analytik bei *Hock et al.*^[51] sowie *Woodcock et al.*^[40]

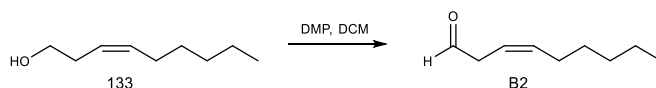
HRMS:

Berechnet: 244.1544 [M+H]⁺ 266.1363 [M+Na]⁺

Gefunden: 244.1540 [M+H]⁺ 266.1359 [M+Na]⁺.

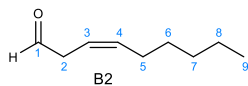
6.6 Aufbau des Synthesebausteins B2

6.6.1 (3Z)-Non-3-enal durch Oxidation mit *Dess-Martin*-Periodinan



Zu einer Lösung aus 417 mg (3Z)-Non-3-en-1-ol [2.93 mmol; 1.0 Äq.] in 50 ml DCM wurden unter Eiskühlung 1.37 g *Dess-Martin*-Periodinan [3.22 mmol; 1.0 Äq.] hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für ein Stunde bei 0 °C gerührt. Das Gemisch wurde dann über eine Stunde langsam auf Raumtemperatur gebracht. Nach DC-Kontrolle wurde über Celite filtriert und die Lösung zweimal mit 10 ml 1 N Natronlauge und einmal mit 15 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel bei nicht unter 450 mbar abdestilliert. Zurück blieb ein farbloses dünnflüssiges Öl, aus dem über Nacht farbloser, nicht abtrennbarer Feststoff ausfiel.

(3Z)-Non-3-enal:



Ausbeute: 411 mg, 2.93 mmol, 100 % Bestimmung erfolgte mit Hilfe des ^1H -Spektrums

MW ($\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}$) = 140.23 g/mol

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] =

9.64 (t, J = 2.0 Hz, 1H, *H-1a*), 5.69 (dt, J = 10.3, 7.2, 1.5 Hz, 1H *H-4*), 5.61 – 5.42 (ddt, J = 10.8, 7.2, 1.9 Hz, 1H, *H-3*), 3.17 (dt, J = 7.2, 1.8 Hz, 2H, *H-2*), 2.01 (qd, J = 7.2, 1.5 Hz, 2H, *H-5*), 1.45 – 1.19 (m, 6H, *H-6, 7, 8*), 0.86 (td, J = 7.0, 1.8 Hz, 3H, *H-9*).

Weitere Analytik verfügbar bei *Wavrin* und *Viala* et al.^[73]

7. Literaturverzeichnis:

- [1] *Terra X. Wunderwelt Chemie*. Die Chemie der Verwandlung, ZDF, Mainz, **2021**.
- [2] a) Martin Schmeisser in *Diskurse der Gelehrtenkultur in der Frühen Neuzeit : Ein Handbuch* (Hrsg.: Herbert Jaumann), De Gruyter, Berlin, New York, **2011**, S. 809–858; b) C. Darwin, *Über die Entstehung der Arten*, Jazzybee Verlag, **2016**.
- [3] J. A. Doudna, E. Charpentier, *Science* **2014**, *346*, 1258096.
- [4] J. Miller, U. Şahin, Ö. Türeci, *Reinbek bei Hamburg: Rowohlt* **2021**.
- [5] a) Dr. Isabelle V. Maucher, Ellen Reifferscheid, Janina Seiffert, Dr. Franziska Zidek, "Gelbe Liste - Pharmaindex", zu finden unter <https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffgruppen>, **2023**; b) WHO Collaborating Centre for Drug Sttistic Methodology, "ATC/DDD-Index 2023", zu finden unter https://www.whocc.no/atc_ddd_index/, **2023**.
- [6] A. Lehr, A. Frank, W. Muench, U. Dietz, U. Nubbemeyer, *Synthesis* **2019**, *51*, 3295–3304.
- [7] P. R. S. Baker, Y. Lin, F. J. Schopfer, S. R. Woodcock, A. L. Groeger, C. Batthyany, S. Sweeney, M. H. Long, K. E. Iles, L. M. S. Baker et al., *Journal of Biological Chemistry* **2005**, *280*, 42464–42475.
- [8] D. Tsikas, A. A. Zoerner, A. Mitschke, F.-M. Gutzki, *Lipids* **2009**, *44*, 855–865.
- [9] a) S. Hippe, *Dissertation* **2010**; b) Andreas Thomas Franek, *Dissertation* **2013**.
- [10] J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemie, 5. Auflage, 2003*, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg· Berlin, Deutschland.
- [11] V. Rudolph, F. J. Schopfer, N. K. Khoo, T. K. Rudolph, M. P. Cole, S. R. Woodcock, G. Bonacci, A. L. Groeger, F. Golin-Bisello, C.-S. Chen et al., *Journal of Biological Chemistry* **2009**, *284*, 1461–1473.
- [12] L. M. S. Baker, P. R. S. Baker, F. Golin-Bisello, F. J. Schopfer, M. Fink, S. R. Woodcock, B. P. Branchaud, R. Radi, B. A. Freeman, *Journal of Biological Chemistry* **2007**, *282*, 31085–31093.
- [13] C. Batthyany, F. J. Schopfer, P. R. S. Baker, R. Durán, L. M. S. Baker, Y. Huang, C. Cerveñansky, B. P. Branchaud, B. A. Freeman, *Journal of Biological Chemistry* **2006**, *281*, 20450–20463.
- [14] T. K. Rudolph, B. A. Freeman, *Science Signaling* **2009**, *2*, 1-14.
- [15] a) F. J. Schopfer, P. R. S. Baker, G. Giles, P. Chumley, C. Batthyany, J. Crawford, R. P. Patel, N. Hogg, B. P. Branchaud, J. R. Lancaster et al., *Journal of Biological Chemistry* **2005**, *280*, 19289–19297; b) W. E. Noland; c) É. S. Lima, M. G. Bonini, O. Augusto, H. V. Barbeiro, H. P. Souza, D. S. P. Abdalla, *Free Radical Biology & Medicine* **2005**, *39*, 532–539.
- [16] W. E. Noland, *Chemical Reviews* **1955**, *55*, 137–155.
- [17] U. Dietz, Nubbemeyer U., WO2012168342A1, 13.12.2013, WO2012168342A1, **2012**.
- [18] Moncada Salvador, Higgs Annie, *The New England Journal of Medicine* **1993**, 2002–2012.
- [19] Gerhard Krauss, *Biochemistry of Signal Transduction and Regulation*. Fifth, Completely Revised Edition, Wiley VCH, Darmstadt, **2014**.

- [20] F. Horn, *Isabelle Moc, Nadine Schneider, Christian Grillhösl, Silke Berghold und Gerd Lindenmeier: Biochemie des Menschen. Das Lehrbuch für das Medizinstudium*, 2005, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- [21] Bauer M., *Der Anaesthetist* **1997**, 5, 441–450.
- [22] F. Lang, *Basiswissen Physiologie*, 2. Aufl., Springer Medizin Verlag Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2007**.
- [23] Lange, Alexander, *Dissertation* **2006**.
- [24] N. A. Campbell, J. B. Reece, L. A. Urry, M. L. Cain, S. A. Wasserman, P. V. Minorsky, R. Jackson, *Campbell biologie*, Pearson, **2016**.
- [25] R. Wuerz, G. Swope, S. Meador, C. J. Holliman, G. S. Roth, *Annals of Emergency Medicine* **1994**, 23, 31–36.
- [26] A. Trostchansky, H. Rubbo, *Free Radical Biology & Medicine* **2008**, 44, 1887–1896.
- [27] F. J. Schopfer, N. K. H. Khoo, *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM* **2019**, 30, 505–519.
- [28] a) A. Napolitano, E. Camera, M. Picardo, M. d'Ischia, *Journal of Organic Chemistry* **2000**, 65, 4853–4860; b) A. A. Gallon, W. A. Pryor, *Lipids* **1994**, 29, 171–176.
- [29] G.P. Moss, P.A.S. Smith and D. Tavernier, IUPAC, *Pure and Applied Chemistry* **1995**, 67, 1307–1375.
- [30] IUPAC, "Nomenklatur of Lipids. Appendix A-C", zu finden unter <https://iupac.qmul.ac.uk/lipid/appABC.html#appB>.
- [31] a) H. A. Favre, *Nomenclature of Organic Chemistry. IUPAC Recommendations and Preferred Names 2013*, 1. Aufl., Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2013**; b) R. S. Cahn, C. Ingold, V. Prelog, *Angewandte Chemie* **1966**, 78, 413–447.
- [32] IUPAC, "Nomenclature of Lipids. Recommendations Lip-1 and Lip-2", zu finden unter <https://iupac.qmul.ac.uk/lipid/lip1n2.html#112>.
- [33] V. von Richter, J. Lewkowitsch, *Journal für Praktische Chemie* **1879**, 20, 159–173.
- [34] Theodor Weyl, *Lehrbuch der organischen Chemie für Mediziner*, August Hirschwald, Berlin, **1891**.
- [35] S. Maity, S. Manna, S. Rana, T. Naveen, A. Mallick, D. Maiti, *Journal of the American Chemical Society* **2013**, 135, 3355–3358.
- [36] P. Manini, L. Capelli, S. Reale, M. Arzillo, O. Crescenzi, A. Napolitano, V. Barone, M. d'Ischia, *Journal of Organic Chemistry* **2008**, 73, 7517–7525.
- [37] S. R. Woodcock, G. Bonacci, S. L. Gelhaus, F. J. Schopfer, *Free Radical Biology & Medicine* **2013**, 59, 14–26.
- [38] S. R. Salvatore, P. Rowart, F. J. Schopfer, *Free Radical Biology & Medicine* **2021**, 162, 327–337.
- [39] a) D. G. Lim, S. Sweeney, A. Bloodsworth, C. R. White, P. H. Chumley, N. R. Krishna, F. Schopfer, V. B. O'Donnell, J. P. Eiserich, B. A. Freeman, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2002**, 99, 15941–15946; b) Paul R. S. Baker*, Francisco J. Schopfer*,

- Scott Sweeney, and Bruce A. Freeman, *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2004**, *101*, 11577–11582.
- [40] S. R. Woodcock, A. J. V. Marwitz, P. Bruno, B. P. Branchaud, *Organic Letters* **2006**, *8*, 3931–3934.
- [41] M. J. Gorczyński, J. Huang, S. B. King, *Organic Letters* **2006**, *8*, 2305–2308.
- [42] L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, *Chemische Berichte* **1958**, *91*, 64–67.
- [43] P. P. Bora, G. Bez, *European Journal of Organic Chemistry* **2013**, *2013*, 2922–2929.
- [44] Kenneth Bowdon, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, B. C. L. Weedon, *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1946**, 39–45.
- [45] Nathan Kornblum/Bernard Taub/Herbert E. Ungnade, *Journal of the American Chemical Society* **1954**, *76*, 3209–3211.
- [46] Heinz G. O. Becker, Werner Berger, Günter Domschke, Egon Fanghänel, Jürgen Faust, Mechthild Fischer, Frithjof Gentz, Karl Gewalt, Reiner Gluch, Roland Mayer, Klaus Müller, Dietrich Pavel, Hermann Schmidt, Karl Schollberg, Klaus Schwetlick, Erika Seiler, Günter Zeppenfeld, *Organikum. Organisch Chemisches Grundpraktikum*, 21. Aufl., Wiley VCH, Weinheim, New York, Chichester, Brisbane, Singapore, Toronto, **2001**.
- [47] N. Kornblum, W. J. Jones, G. J. Anderson, *Journal of the American Chemical Society* **1959**, *81*, 4113–4114.
- [48] C. Harries, *Justus Liebig's Annalen der Chemie* **1905**, *343*, 311–344.
- [49] B. Neises, W. Steglich, *Angewandte Chemie International Edition in English* **1978**, *17*, 522–524.
- [50] E. J. Corey, J. William Suggs, *Tetrahedron Letters* **1975**, 2647–2650.
- [51] K. Hock, J. Grimmer, D. Göbel, G. Gasaya, J. Roos, I. Maucher, B. Kühn, J. Fettel, T. Maier, G. Manolikakes, *Synthesis* **2017**, *49*, 615–636.
- [52] C. W. Plummer/N. L. Drake, *Journal of the American Chemical Society* **1954**, *76*, 2720–2722.
- [53] Katharina Hock, *Über die Synthese ungesättigter nitrierter Fettsäuren*. mündlich bei Posterpräsentation, **2018**, Berlin, OrChem.
- [54] M. Hassan, S.-C. Krieg, C. Ndefo Nde, J. Roos, T. J. Maier, E. A. El Rady, M. A. Raslan, K. U. Sadek, G. Manolikakes, *Eur J Org Chem* **2021**, *2021*, 2239–2252.
- [55] E. Dunny, P. Evans, *Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75*, 5334–5336.
- [56] R. Appel, *Angewandte Chemie International Edition in English* **1975**, *14*, 801–811.
- [57] Alexander Lehr, *Laborjournal und mündliche Mitteilungen*, Johannes-Gutenberg Universität Mainz, **2007 bis 2019**.
- [58] Analuisa Nava Farfán, *Synthesen von definierten Phosphoglyceraten*. Diplomarbeit, Johannes-Gutenberg Universität Mainz, **2011**.
- [59] Alison S. Franklin, *Synlett* **2000**, *2000*, 1154–1156.
- [60] Anne Katrin Limberg, *Entwicklung einer neuen Strategie zur Synthese von 9-Nitro-Ölsäure*. Diplomarbeit, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, **2016**.

- [61] J. Delinsky, *Entwicklung eines neuen Syntheseweges von 9-Nitro-Ölsäure*. Master-Arbeit, Johannes-Gutenberg Universität Mainz, **2015**.
- [62] a) E. J. Corey/George T. Kwiatkowski, *Journal of the American Chemical Society* **1966**, *88*, 5652–5653; b) Zerong Wang, *Comprehensive Organic Name Reactions*, **2010**.
- [63] Daniel L. Comins, Ali Dehgani, *Tetrahedron Letters* **1992**, *33*, 6299–6302.
- [64] W. J. S. G.G.Crisp, *Synthesis*, **1985**, 335–337.
- [65] Norbert Casper, *Ein neuer Syntheseweg zur Darstellung von 9-Nitrononansäure-4-methoxybenzylester, einer Vorstufe zur Synthese von 9-Nitroölsäure*. Diplomarbeit, Johannes-Gutenberg Universität Mainz, **2018**.
- [66] G. Rosini, *Comprehensive Organic Synthesis* **1991**, *2*, 321–340.
- [67] H. Kolbe, *Journal für Praktische Chemie* **1872**, *5*, 427–432.
- [68] Charles E. Mortimer, Ulrich Müller, *Chemie. Das Basiswissen der Chemie*, 10. Aufl., Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, **2010**.
- [69] Q. J. Yao, D. T. Khong, Q. Gao, Z. M. A. Judeh, *Synthesis* **2014**, *46*, 1793–1801.
- [70] Prof. Dr. Georg Manolikakes, *Über Heny-Reaktionen zur Herstellung nitrierter Fettsäure*. mündlich, **2022**, Münster.
- [71] George M. Atkins/Edward M. Burgess, *Journal of the American Chemical Society* **1968**, *90*, 4744–4745.
- [72] M. S. Newman, *Journal of Chemical Education* **1955**, *32.7*, 344–347.
- [73] V. J. Wavrin L., *Synthesis* **2002**, 326–330.
- [74] Rosini G. Ballini R., Petrini M., *Synthesis Communications* **1986**, 46–48.
- [75] Jonas Donges, *Enantioselektive Totalsynthese von Virginiae Butanolid A*. Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, **2023**.
- [76] Moritz Brüggemann, *Untersuchungen zur stereoselektiven Totalsynthese von Virginiae Butanolid A*. Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, **2020**.
- [77] A. K. Ghosh, G. Gong, *Organic Letters* **2007**, *9*, 1437–1440.
- [78] Fujisawa, Mori, Tsuge, Sato, *Tetrahedron Letters* **1983**, *24*, 1543–1546.
- [79] Jin Soon Cha/Herbert C. Brown, *Journal of Organic Chemistry* **1993**, *58*, 4732–4734.
- [80] Karina Paul, *Masterarbeit von Paul. Masterarbeit*.
- [81] Stefan Bernhard, *Synthese von Crinan-Alkaloid-Vorstufen. Studien zum stereoselektiven Aufbau quartärer Kohlenstoffzentren*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, **2015**.
- [82] S. Wocheslander, W. Eisenreich, B. Scholz, V. Lander, K.-H. Engel, *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2016**, *64*, 9214–9223.
- [83] Tadahiko Kajiwara, Yoshinobu Odake, Akikazu Hatanaka, *Agricultural and Biological Chemistry* **1975**, *39*, 1617–1621.
- [84] Y. Suganuma, Y. Kobayashi, *Synlett* **2019**, *30*, 333–337.

- [85] J. Dowden, P. D. Edwards, S. S. Flack, J. D. Kilburn, *Chemistry - A European Journal* **1999**, *5*, 79–89.
- [86] Horst Friebolin, *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie*, 4. Aufl., Wiley VCH, Weinheim, **2006**.
- [87] Pier Lucio Anelli/Carlo Biffi/Fernando Montanari/Silvio Quici, *Journal of the American Chemical Society* **1987**, *52*, 2559–2562.
- [88] Kanji Omura and Daniel Swern **1978**, *34*, 1651–1660.
- [89] Jekishan R. Parikh/William v. E. Doering, *Journal of the American Chemical Society* **1967**, *89*, 5505–5507.
- [90] D. B. Dess/J. C. Martin, *Journal of Organic Chemistry* **1983**, *48*, 4155–4156.
- [91] A. Speicher, V. Bomm, T. Eicher, *Journal fr Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung* **1996**, *338*, 588–590.
- [92] Konoshin Onodera/Shigehiro Hirano/Naoki Kashimura, *Journal of the American Chemical Society* **1965**, *87*, 4651–4652.
- [93] A. N. Aricu, K. I. Kuchkova, E. S. Secara, A. N. Barba, I. P. Dragalin, N. D. Ungur, E. Mel'nik, V. K. Kravtsov, *Chemistry of Natural Compounds* **2018**, *54*, 455–460.
- [94] K. J. Frankowski, J. E. Golden, Y. Zeng, Y. Lei, J. Aubé, *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130*, 6018–6024.
- [95] T. R. Hoye, M. E. Danielson, A. E. May, H. Zhao, *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2008**, *47*, 9743–9746.
- [96] a) R. G. Pearson, *Journal of Chemical Education* **1968**, *45*, 581–587; b) R. G. Pearson; c) R. S. Drago, *Inorganic Chemistry* **1973**, *12*, 2211–2212.
- [97] J. Huheey, E. Keiter, R. Keiter, *Anorganische Chemie. Prinzipien von Struktur und Reaktivität*, 3. Aufl., De Gruyter, **2003**.
- [98] D. DAS, J. M. H ANAL, L. ROKHUM, *Journal of Chemical Sciences* **2016**, *128*, 1695–1701.
- [99] A. Vogel, C. P. Katzka, H. Waldmann, K. Arnold, M. F. Brown, D. Huster, *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, 12263–12272.
- [100] Z.-L. Wei, P. A. Petukhov, F. Bizik, J. C. Teixeira, M. Mercola, E. A. Volpe, R. I. Glazer, T. M. Willson, A. P. Kozikowski, *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 16714–16715.
- [101] M. Winter, F. Gautschi, *Helvetica Chimica Acta* **1962**, *45*, 2567–2575.
- [102] Ichiro Hayakawa* , Masami Okamura , Kazuaki Suzuki , Mami Shimanuki , Kizuku Kimura , Takuya Yamada , Takayuki Ohyoshi , Hideo Kigoshi* , *Synthesis* **2017**, *49*, 2958–2970.
- [103] D. Enders, M. Finkam, *Liebigs Annalen der Chemie* **1993**, *1993*, 551–555.
- [104] J. Sandri, J. Viala, *Synthetic Communications* **1992**, *22*, 2945–2948.
- [105] Y. Suganuma, S. Saito, Y. Kobayashi, *Synlett* **2019**, *30*, 338–342.
- [106] C. W. Rees, C. F. Marcos, C. Polo, T. Torroba, O. A. Rakitin, *Angewandte Chemie International Edition in English* **1997**, *36*, 281–283.

- [107] Mieczyslaw Makosza, Michal, Barbasiewicz, Krzysztof Wojciechowski, *Synlett* **2001**, 1121–1122.
- [108] S. V. Tsukanov, M. D. Johnson, S. A. May, S. P. Kolis, M. H. Yates, J. N. Johnston, *Organic Process Research & Development* **2018**, *22*, 971–977.
- [109] K. Sasaki, D. Urabe, H. Arai, M. Arita, M. Inoue, *Chemistry, an Asian journal* **2011**, *6*, 534–543.
- [110] C. J. Easton, A. Ferrante, T. A. Robertson, L. Xia, *Australian Journal of Chemistry* **2002**, *55*, 647.
- [111] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176–2179.
- [112] M. Rajabi, M. Lanfranchi, F. Campo, L. Panza, *Synthetic Communications* **2014**, *44*, 1149–1154.
- [113] X. Zi, S. Zhou, B. Wu, *Molecules (Basel, Switzerland)* **2022**, *27*.
- [114] Heidy Herera, Wilson Barros-Parada, M. Fernanda Flores, Eduardo Fuentes-Contreras, Jan Bergmann, *Journal of the Chilean Chemical Society* **2018**, *63*, 4019–4022.
- [115] Agnes Pommier, Jean-Marc Pons, Philip J. Kocienski, *Journal of Organic Chemistry* **1995**, *60*, 7334–7339.
- [116] S. P. Nikas, M. D'Souza, A. Makriyannis, *Tetrahedron* **2012**, *68*.
- [117] M. G. Tabor, R. A. Shenvi, *Organic Letters* **2015**, *17*, 5776–5779.
- [118] J.S. Yadav, S. Nanda, A. Bhaskar Rao, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2129–2135.
- [119] Rodney A Fernandes, Pradeep Kumar, *Tetrahedron* **202**, *58*, 6685–6690.
- [120] Amos B. Smith III/Mineo Fukui/Henry A. Vaccaro/James R. Empfield, *Journal of the American Chemical Society* **1991**, *113*, 2071–2092.
- [121] S. Laulhé, J. M. Blackburn, J. L. Roizen, *Chemical Communications (Cambridge, England)* **2017**, *53*, 7270–7273.
- [122] K. Ervik, T. Vidar Hansen, *Tetrahedron Letters* **2022**, *100*, 153879.
- [123] D. Kumar, S. Chirumarry, B. v. d. Vijaykumar, S. J. Harshavardhan, K. Jang, D.-H. Lee, D.-S. Shin, *Bulletin Korean Chem Soc* **2015**, *36*, 1245–1249.
- [124] P. Bigler, S. Schönholzer, M. Neuenschwander, *Helvetica Chimica Acta* **1978**, *61*, 2059–2080.

Märzhase: Ihr kommt zu spät zum Tee!

Bube: Wenn ihr sie [Alice] versteckt, verliert ihr den Kopf!

Hutmacher: Den haben wir längst verloren!

Bube: Ihr seid alle verrückt:

Märzhase: Besten Dank

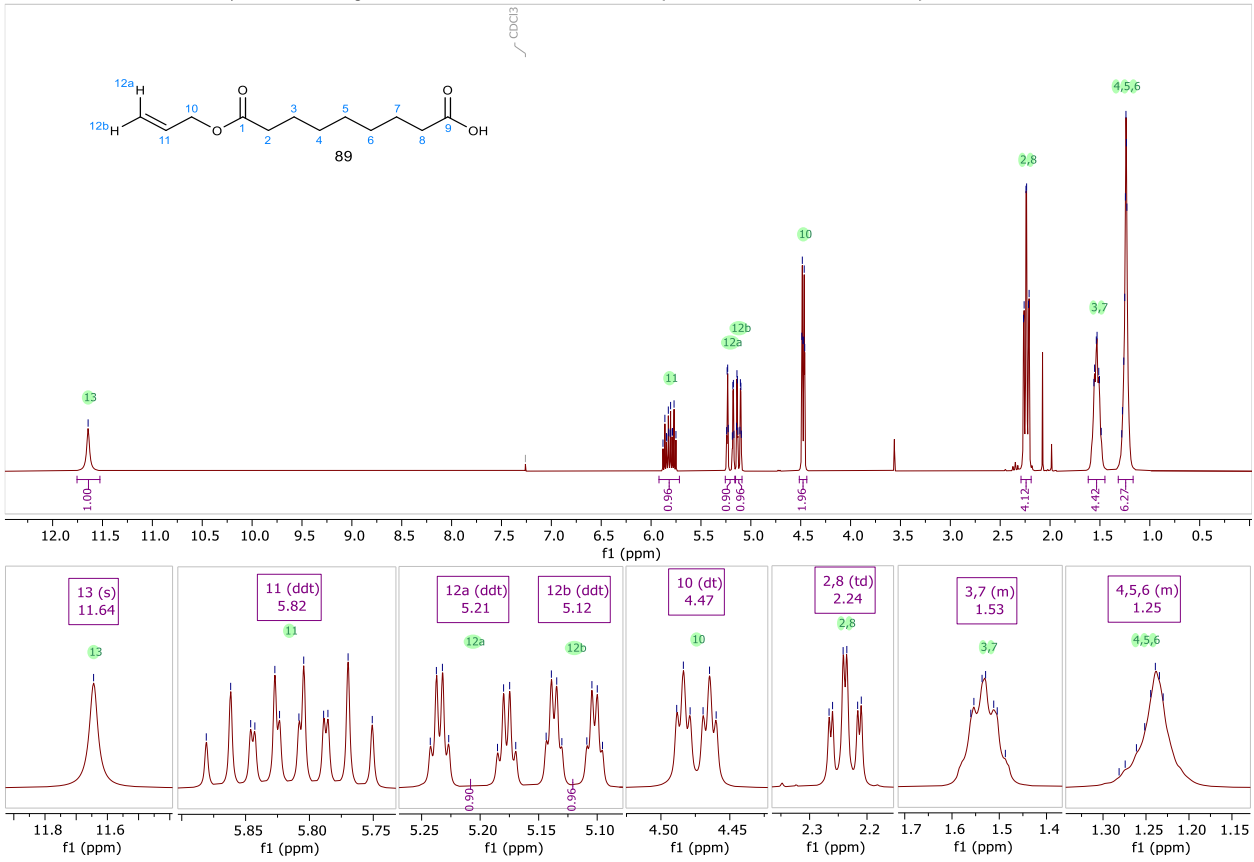
Alice im Wunderland – Film von Tim Burton, 2010

8. Spektrenanhang

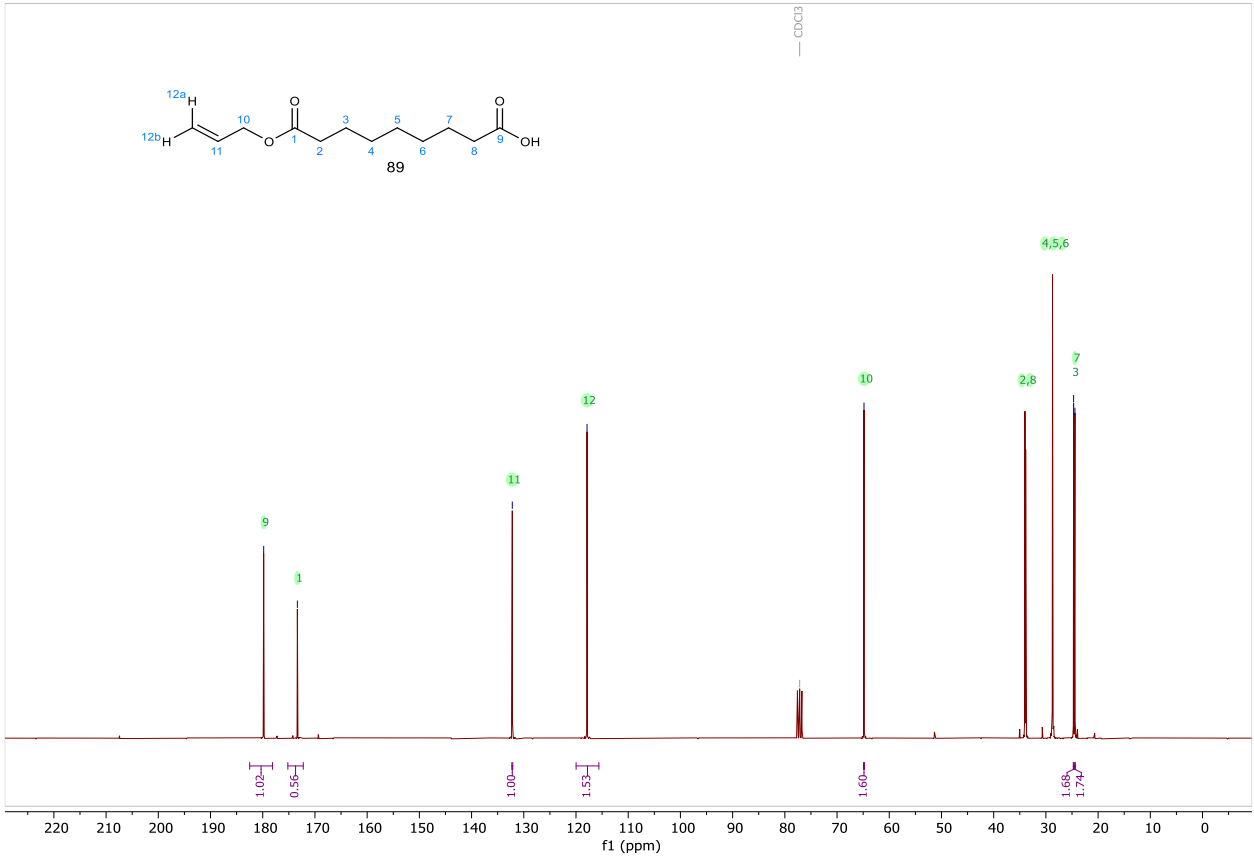
8.1 α -Segment-Baustein A1 und Vorstufen

8.1.1 Azelainsäure-Allylester

AKL 051-3M.1.fid — AK nubbemeyer / Name Limberg / Code AKL 051-3 — h1_nacht.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av300\automation\3-1603C} nacht 53 —

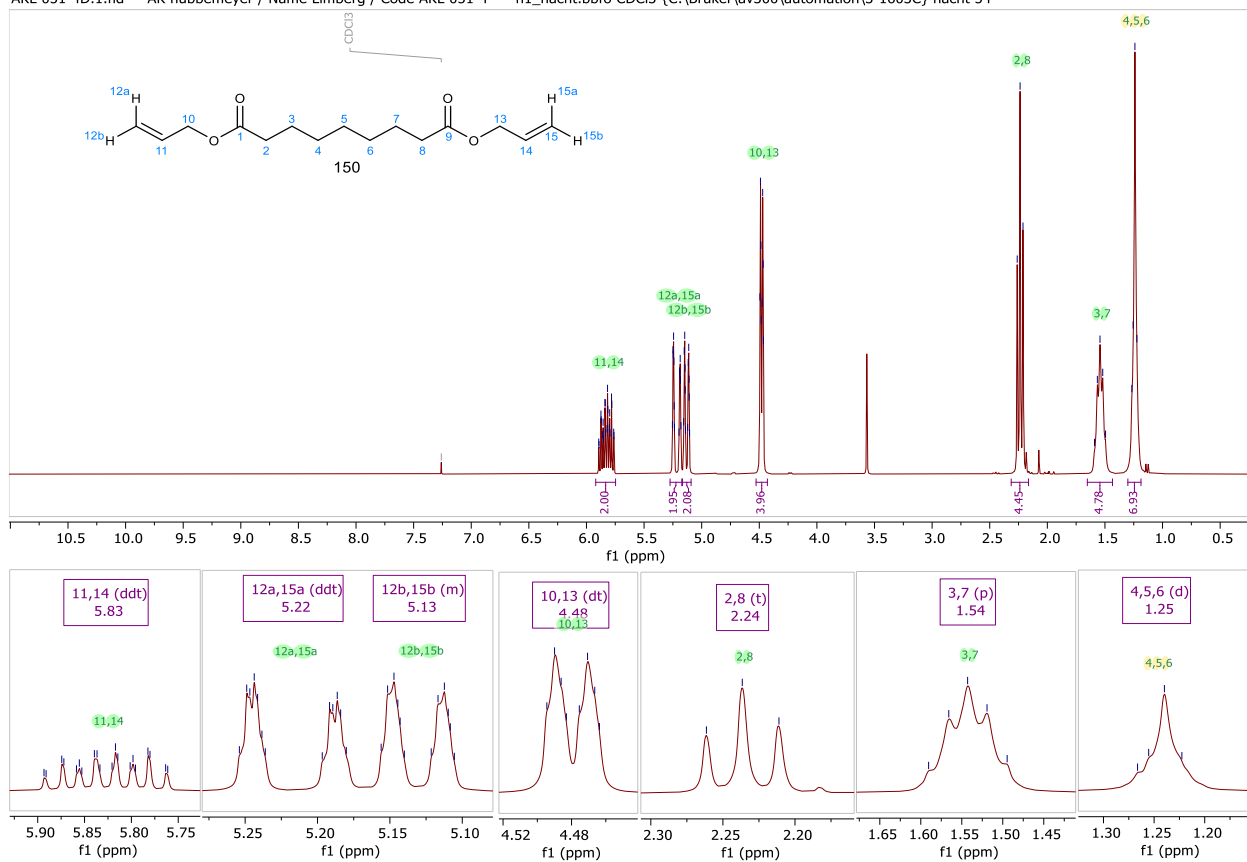


AKL 051-3M.2.fid — AK nubbemeyer / Name Limberg / Code AKL 051-3 — c13_1h.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av300\automation\3-1603C} nacht 53 —

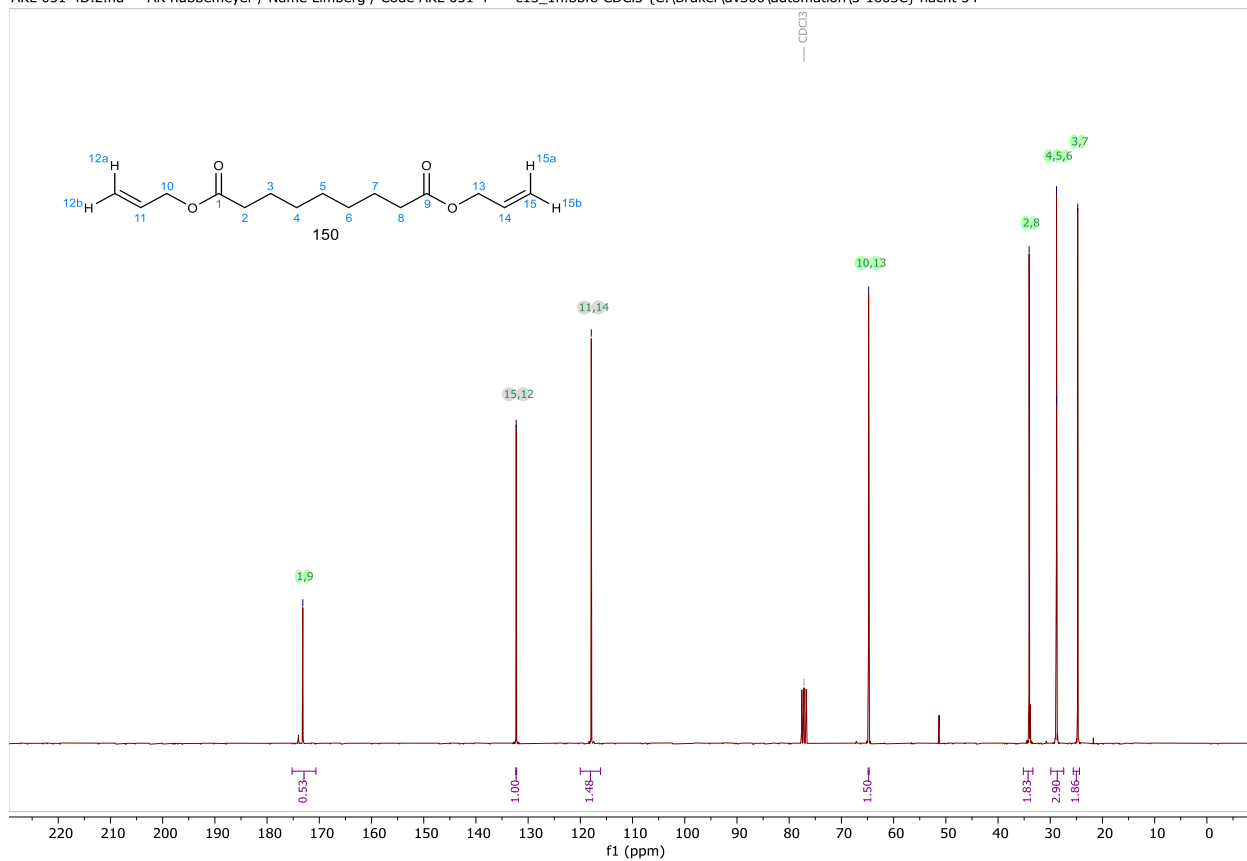


8.1.2 Azelainsäurediallylester

AKL 051-4D.1.fid — AK nubbemeyer / Name Limberg / Code AKL 051-4 — h1_nacht.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av300\automation\3-1603C} nacht 54 —

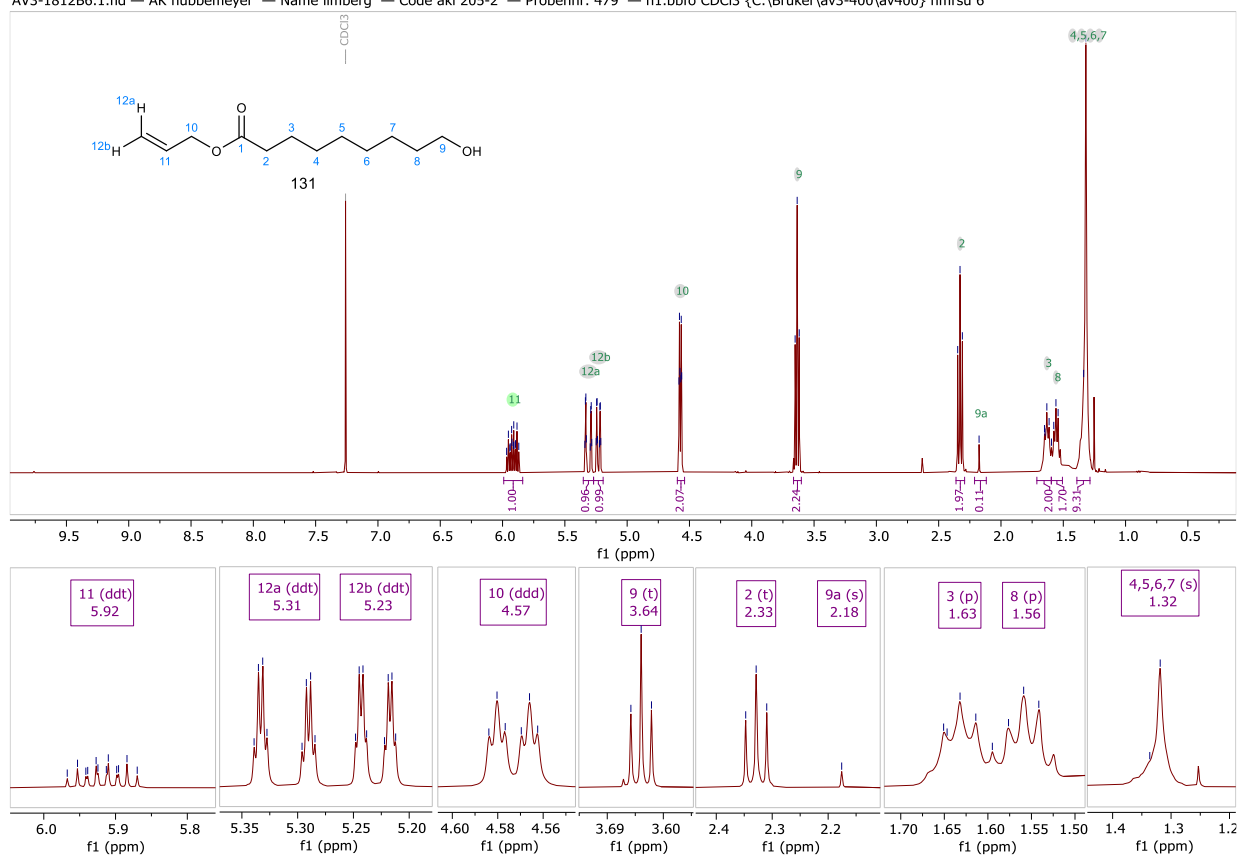


AKL 051-4D.2.fid — AK nubbemeyer / Name Limberg / Code AKL 051-4 — c13_1h.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av300\automation\3-1603C} nacht 54 —

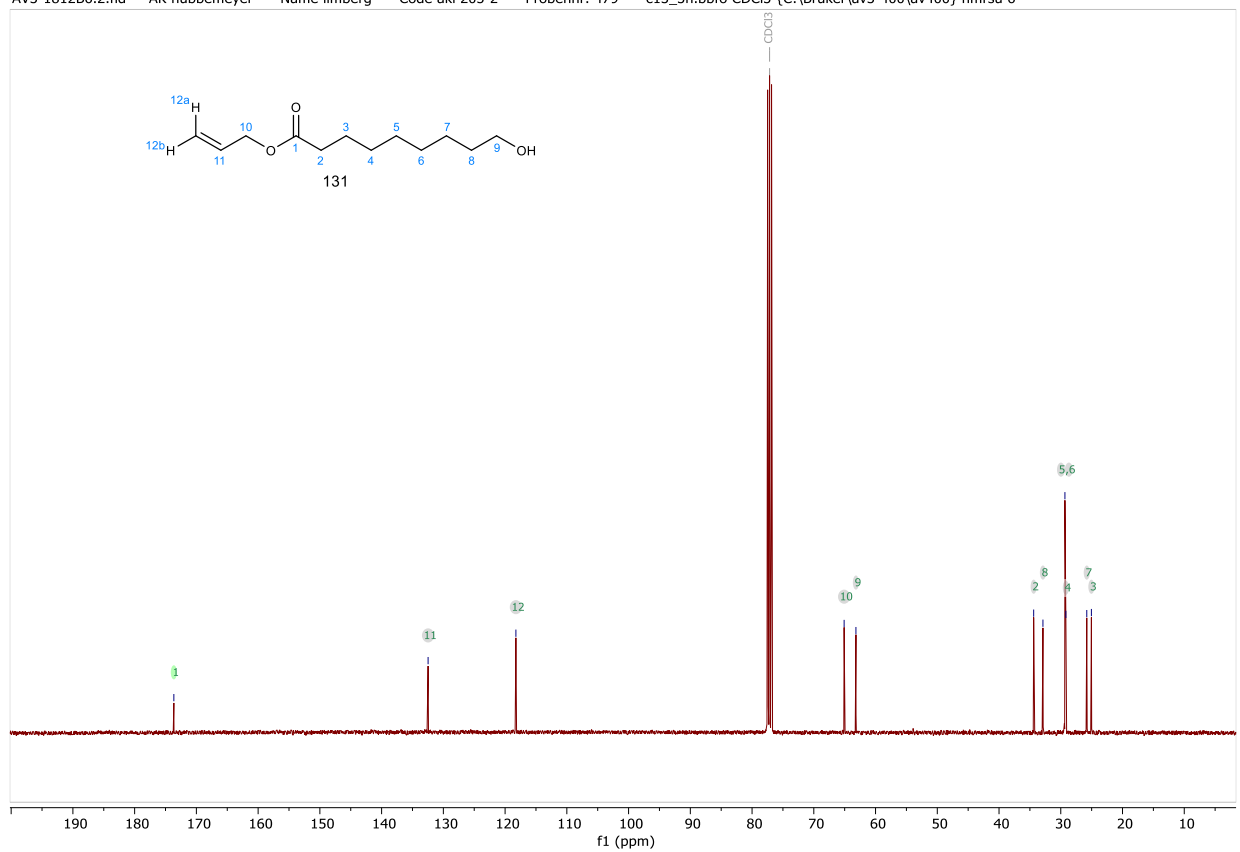


8.1.3 9-Hydroxynonansäureallylester

AV3-1812B6.1.fid — AK nubbenmeyer — Name limberg — Code akl 205-2 — Probennr. 479 — h1.bbfo CDCl₃ {C:\Bruker\av3-400\av400} nmrso 6

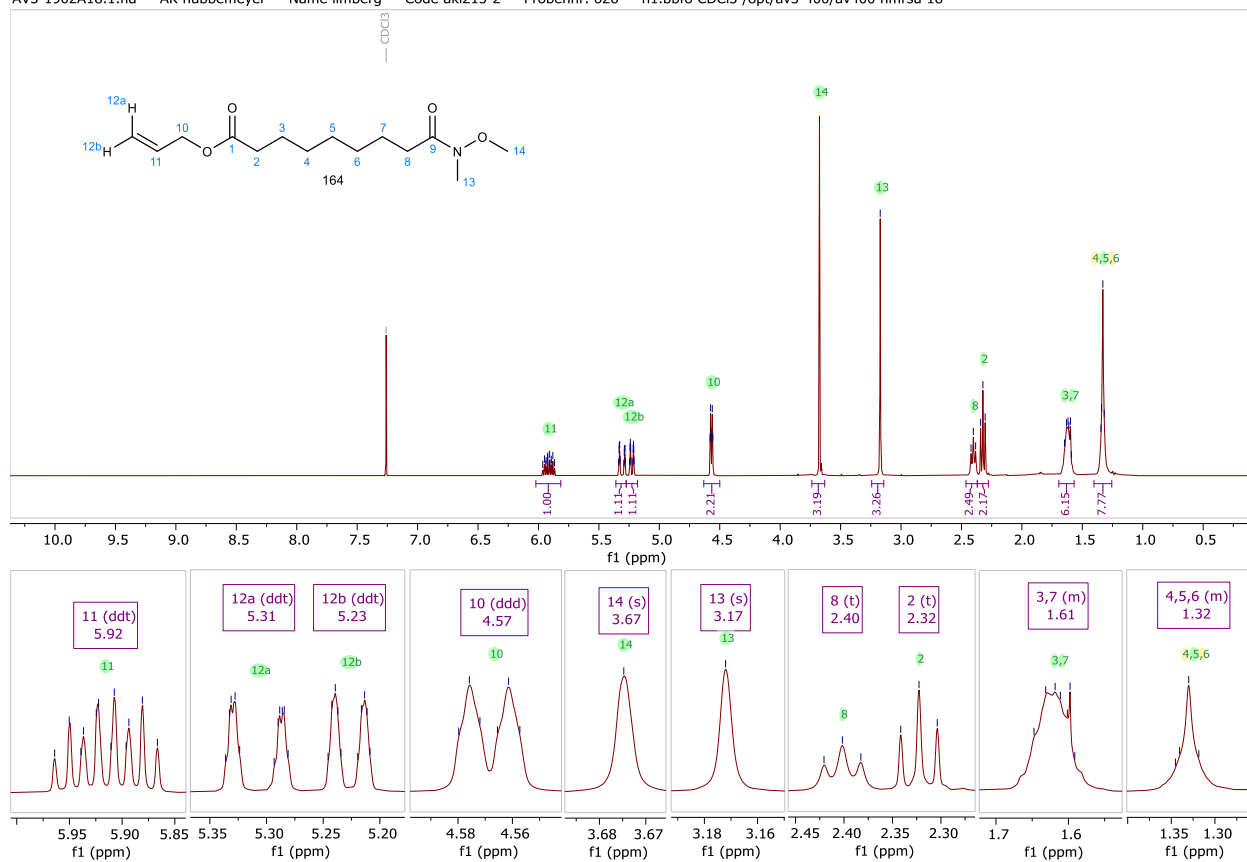


AV3-1812B6.2.fid — AK nubbenmeyer — Name limberg — Code akl 205-2 — Probennr. 479 — c13_3h.bbfo CDCl₃ {C:\Bruker\av3-400\av400} nmrso 6

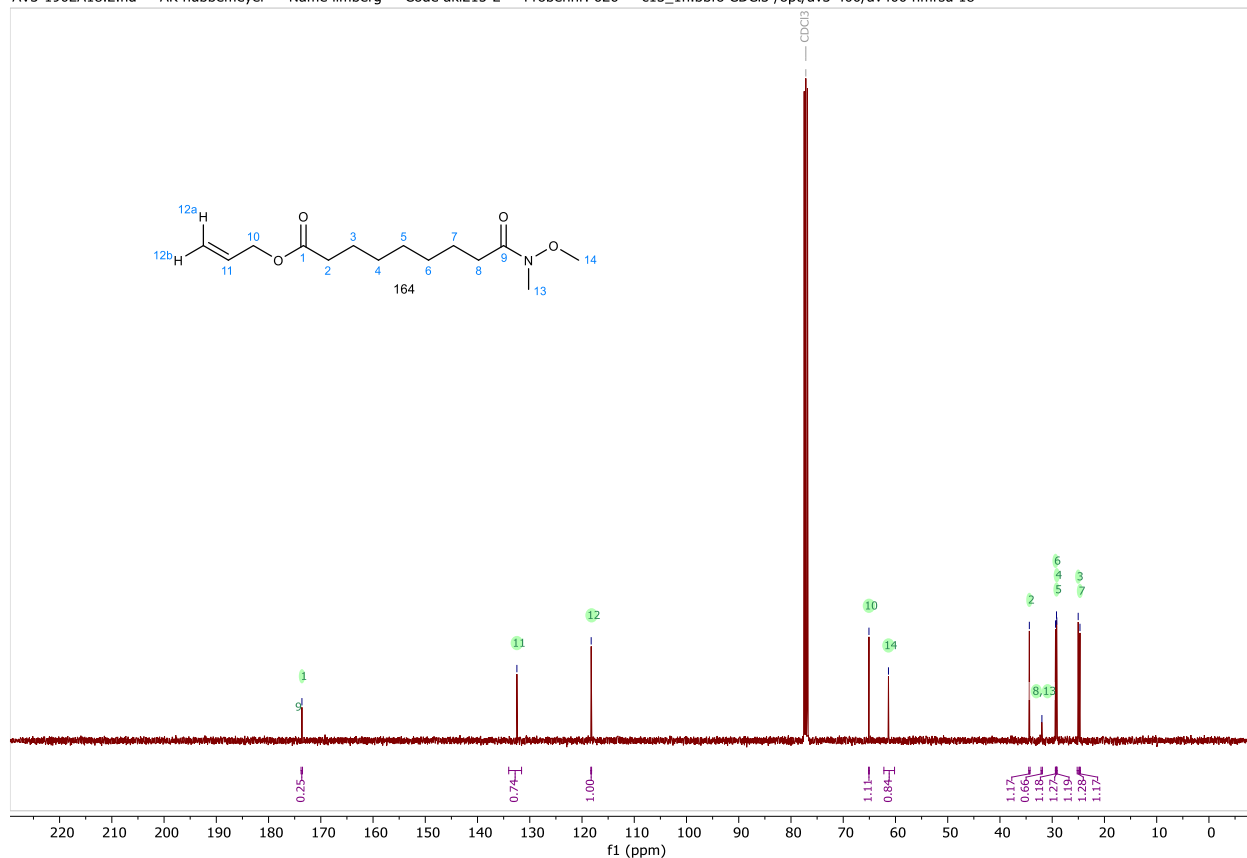


8.1.4 Weinreb-Amid 164

AV3-1902A18.1.fid — AK nubbenmeyer — Name limberg — Code aki215-2 — Probennr. 626 — h1.bbfo CDCl3 /opt/av3-400/av400 nmsru 18 — —

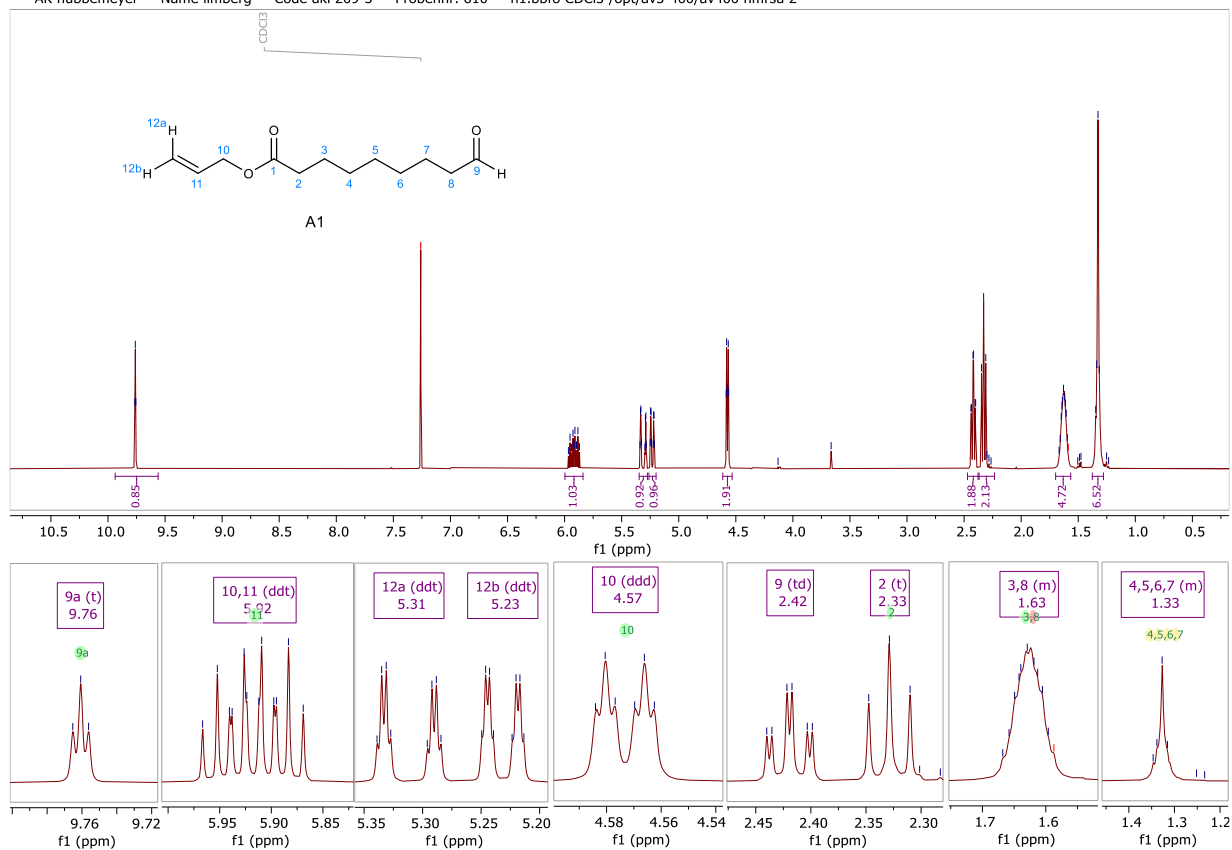


AV3-1902A18.2.fid — AK nubbenmeyer — Name limberg — Code aki215-2 — Probennr. 626 — c13_1h.bbfo CDCl3 /opt/av3-400/av400 nmsru 18 — —

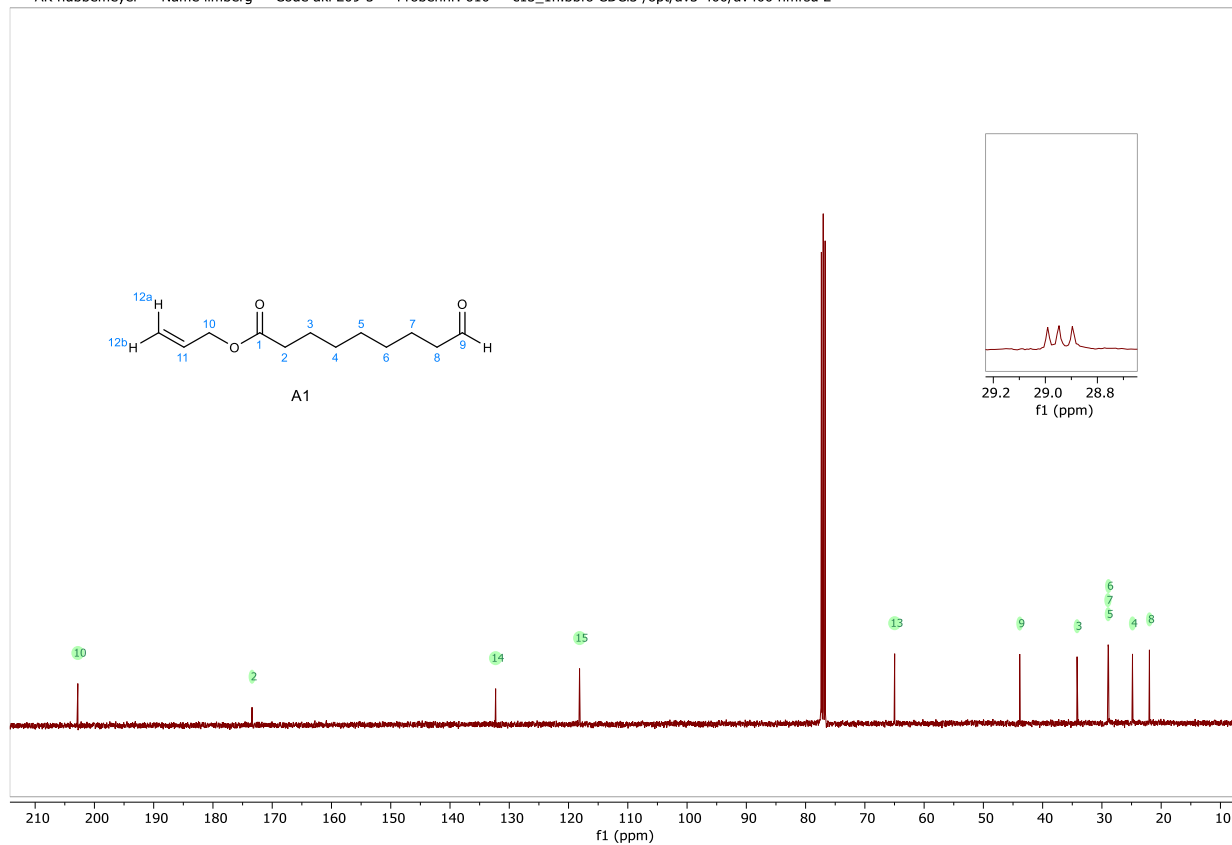


8.1.5 9-Oxononansäureallylester

— AK nubbemeyer — Name limberg — Code ak1 209-3 — Probennr. 610 — h1.bbfo CDCI3 /opt/av3-400/av400 nmrsu 2

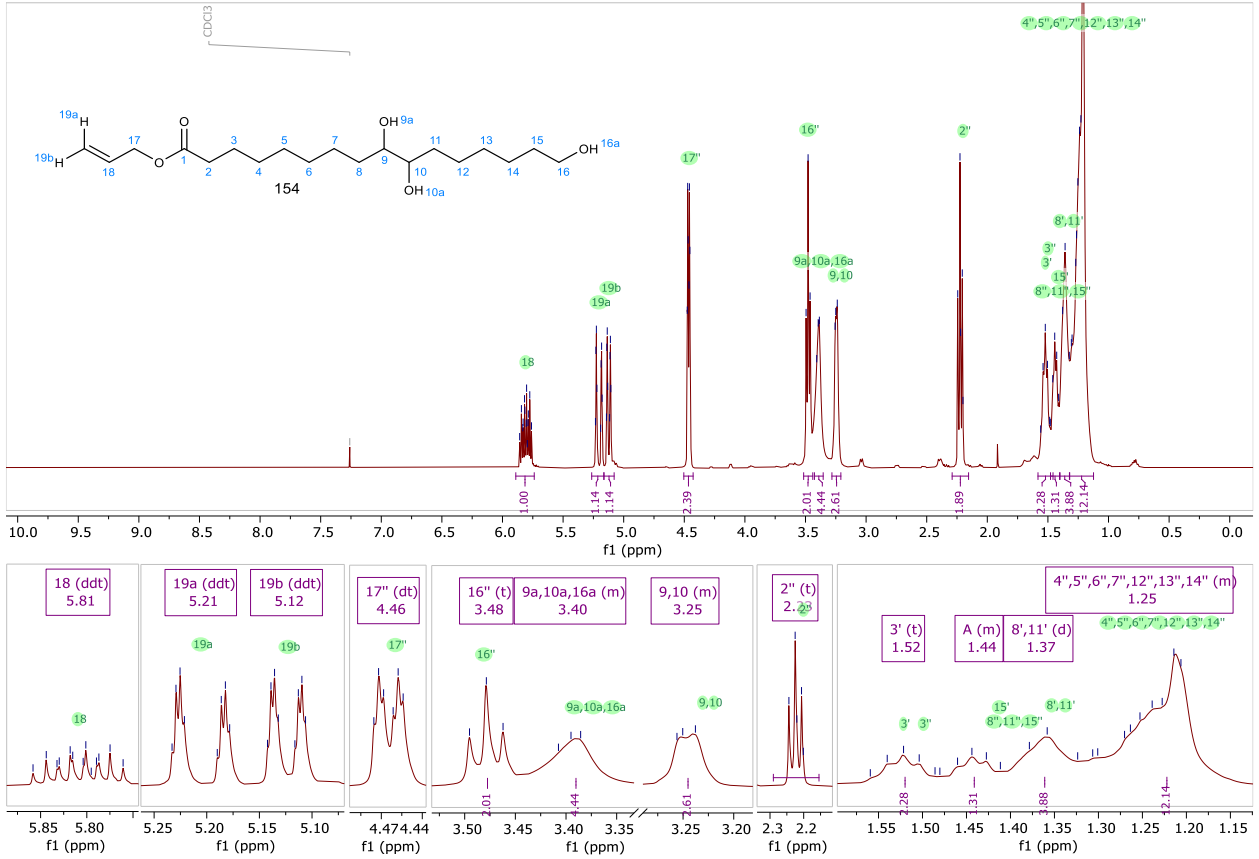


— AK nubbemeyer — Name limberg — Code ak1 209-3 — Probennr. 610 — c13_1h.bbfo CDCI3 /opt/av3-400/av400 nmrsu 2

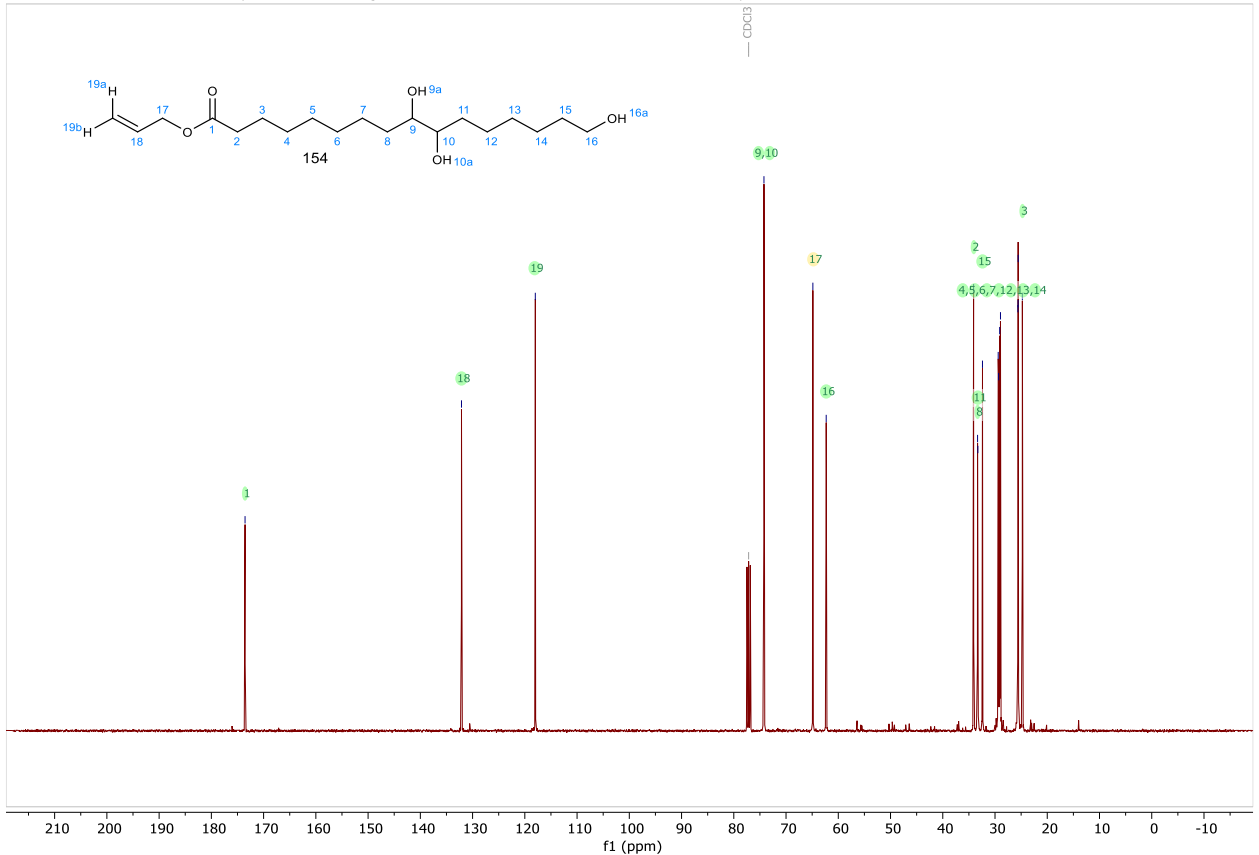


8.1.6 Aleuritinsäureallylester

AV3-2308C19.1.fid — AK nubbemeyer — Name limberg — Code aleuritinsre-ae — h1.bbfo CDCl3 /opt/av3-400/av400 nmrsu 19 — —

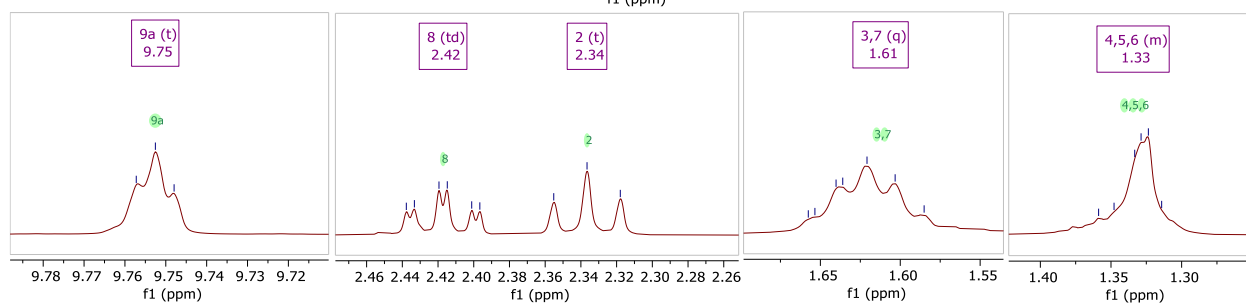
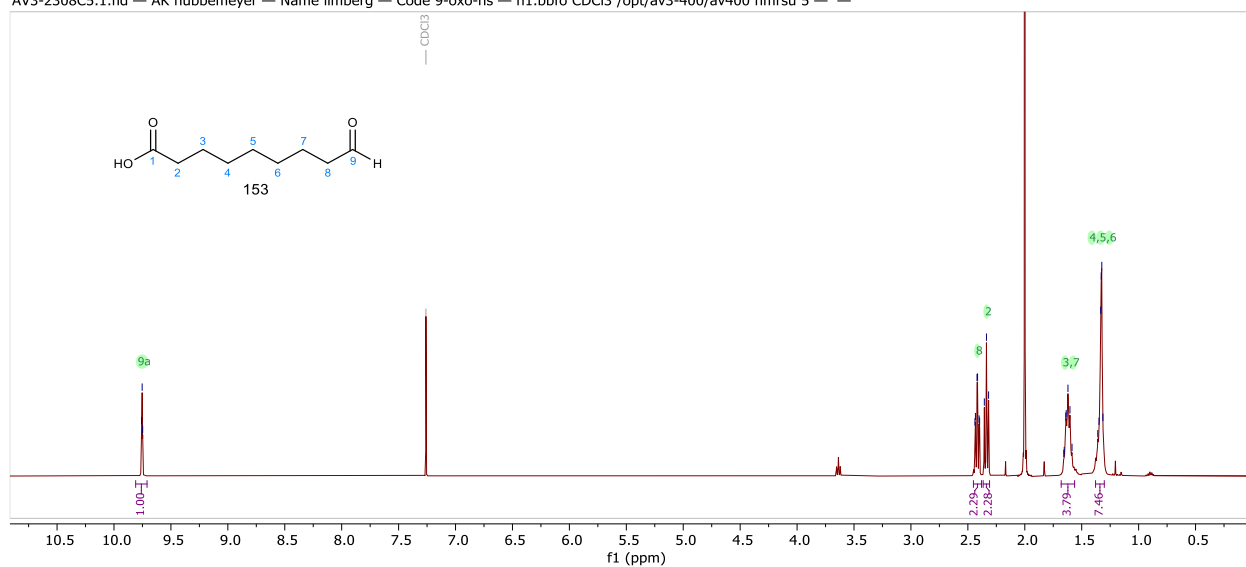


AV3-2308C19.2.fid — AK nubbemeyer — Name limberg — Code aleuritinsre-ae — c13_sino_3h.bbfo CDCl3 /opt/av3-400/av400 nmrsu 19 — —

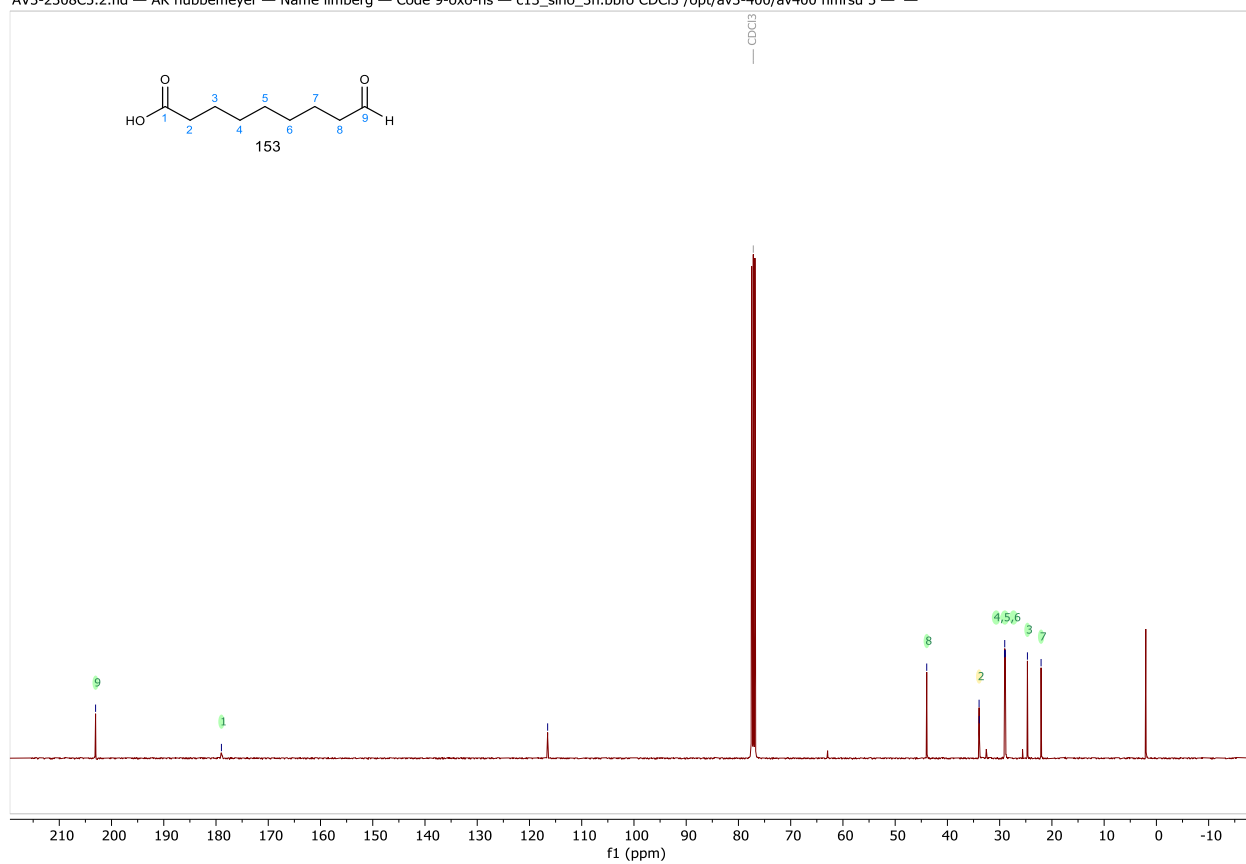


8.1.7 9-Oxo-Nonansäure

AV3-2308C5.1.fid — AK nubbemeyer — Name limberg — Code 9-oxo-ns — h1.bbfo CDCl3 /opt/av3-400/av400 nmrsu 5 — —



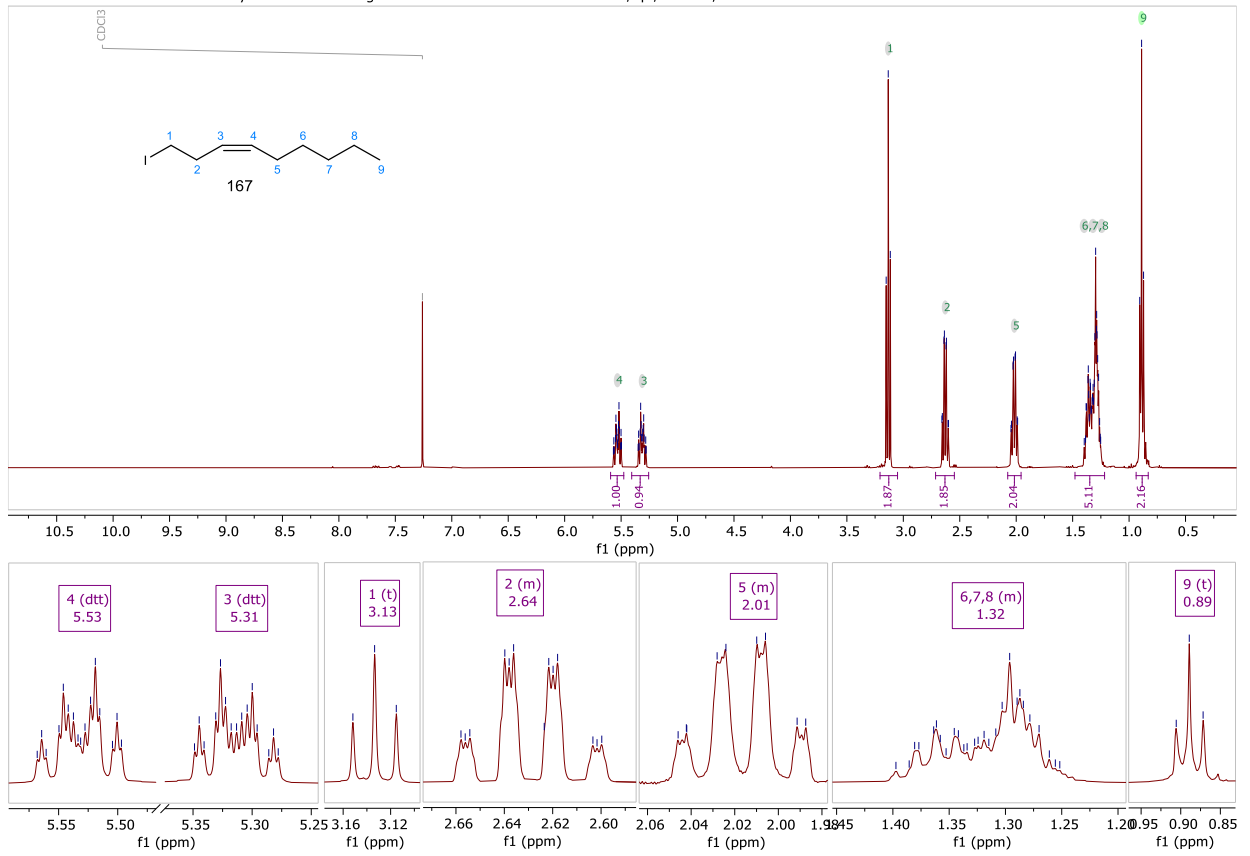
AV3-2308C5.2.fid — AK nubbemeyer — Name limberg — Code 9-oxo-ns — c13_sino_3h.bbfo CDCl3 /opt/av3-400/av400 nmrsu 5 — —



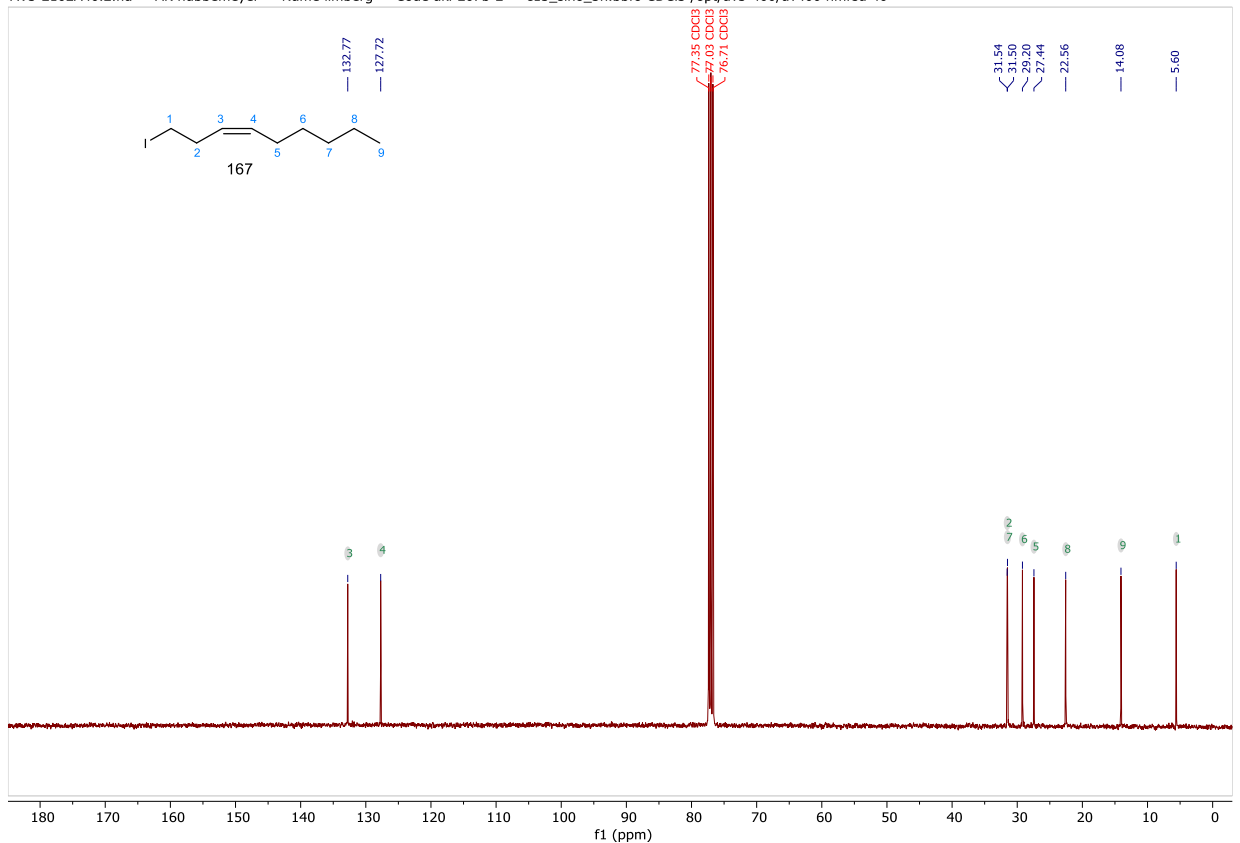
8.2 ω-Segment-Baustein B1 und Vorstufen

8.2.1 (3Z)-1-Iodnon-3-en

AV3-2102A40.1.fid — AK nubbenmeyer — Name limberg — Code aki-207b-2 — h1.bbfo CDCl₃ /opt/av3-400/av400 nmrsu 40

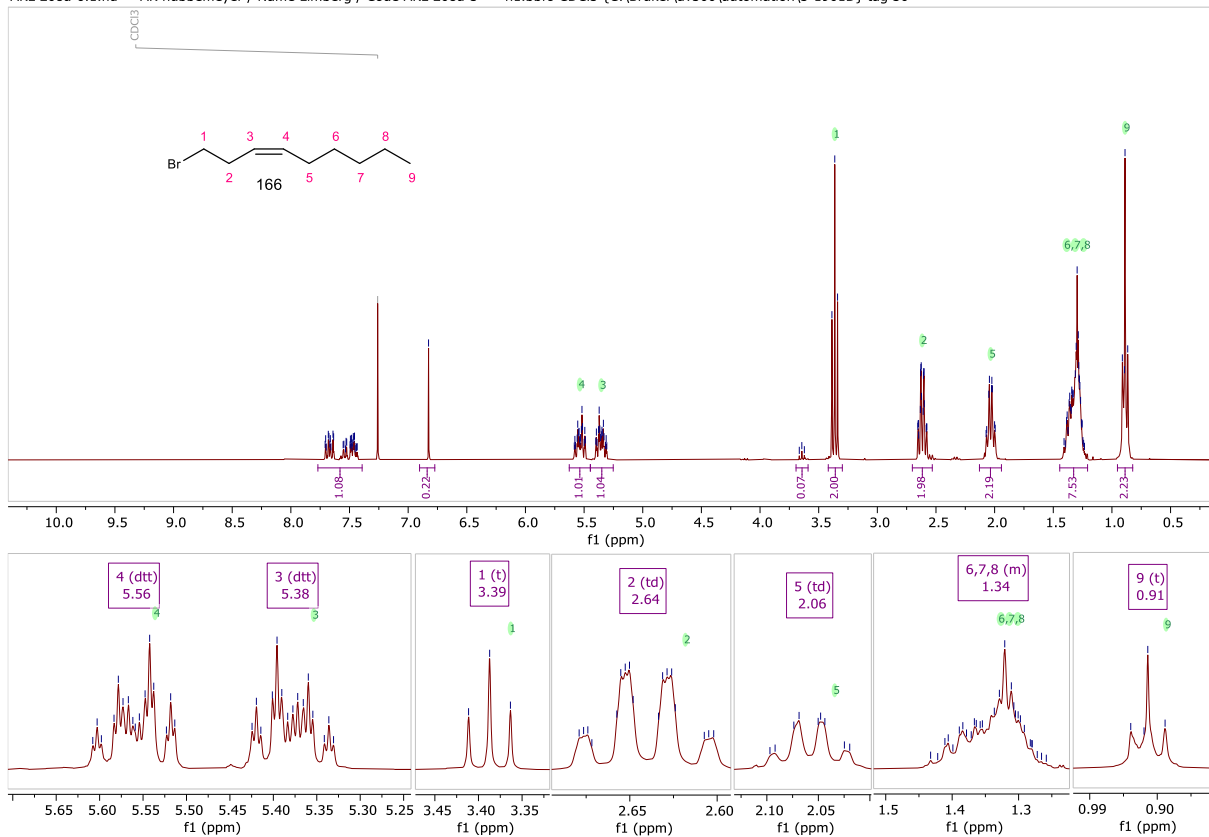


AV3-2102A40.2.fid — AK nubbenmeyer — Name limberg — Code aki-207b-2 — c13_sino_3h.bbfo CDCl₃ /opt/av3-400/av400 nmrsu 40



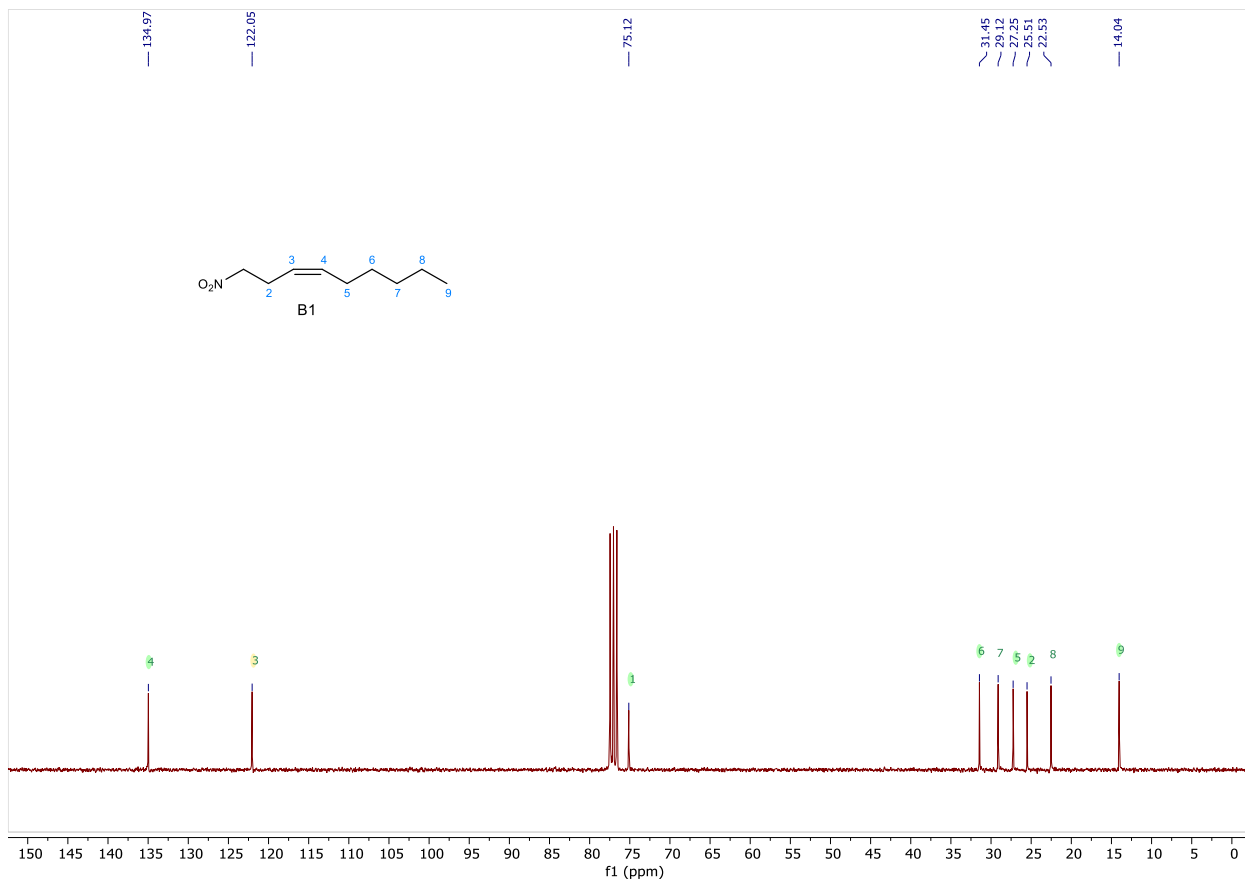
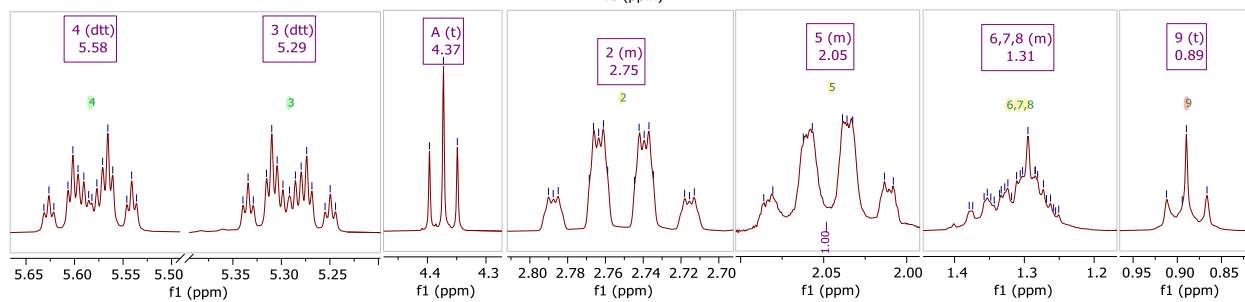
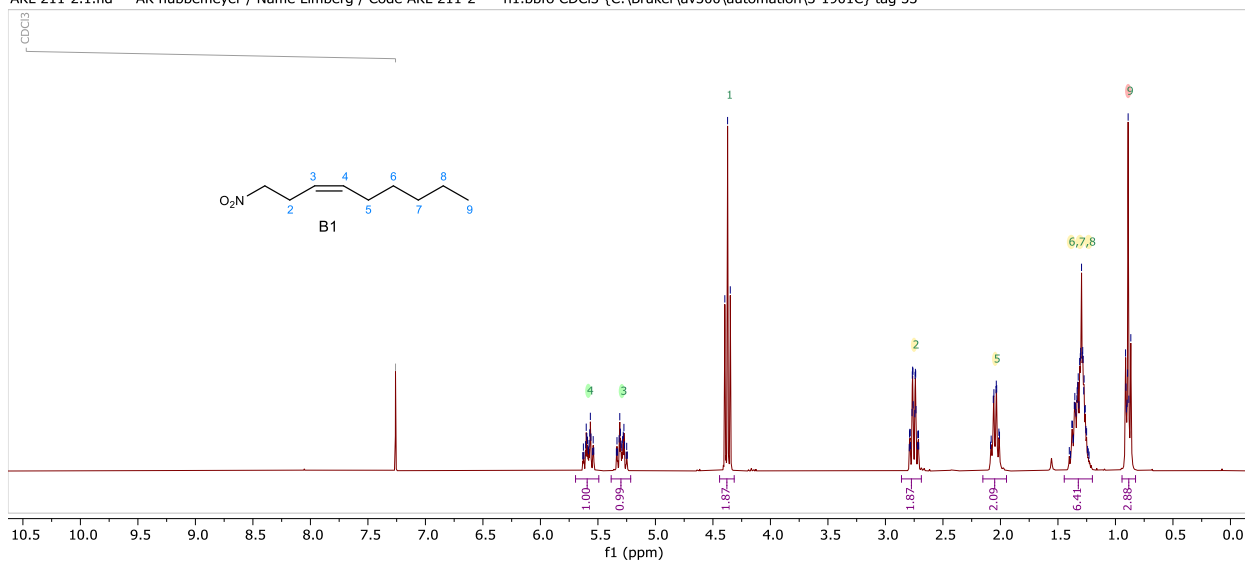
8.2.2 (3Z)-1-Bromnon-3-en

AKL 208a-6.1.fid — AK nubbemeyer / Name Limberg / Code AKL 208a-3 — h1.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av300\automation\3-1901D} tag 30 —



8.2.3 (3Z)-1-Nitronon-3-en

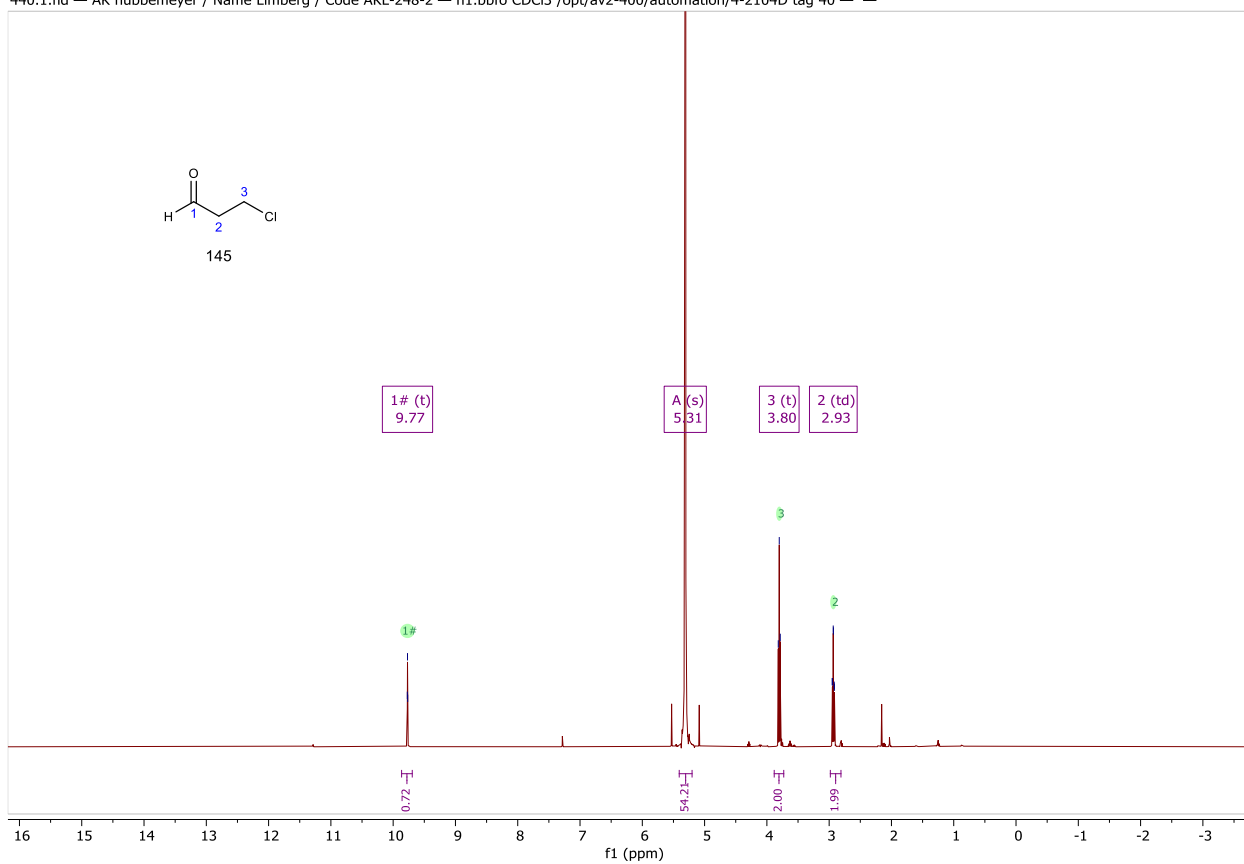
AKL 211-2.1.fid — AK nubbemeyer / Name Limberg / Code AKL 211-2 — h1.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av300\automation\3-1901C} tag 33



8.3 ω -Segment-Baustein C1 und Vorstufen

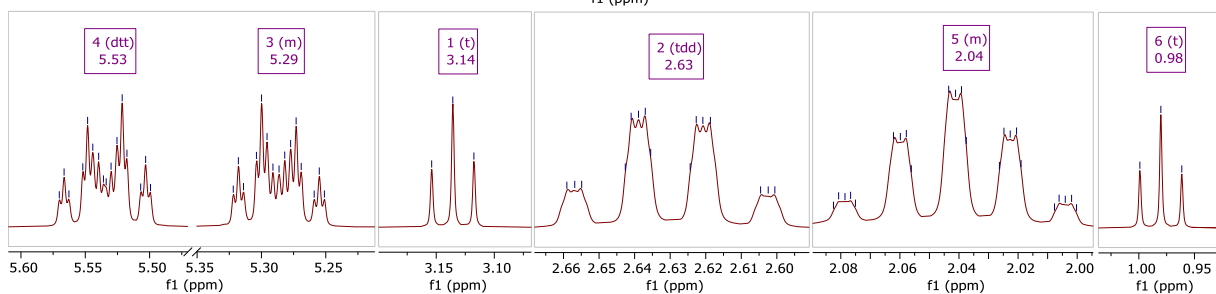
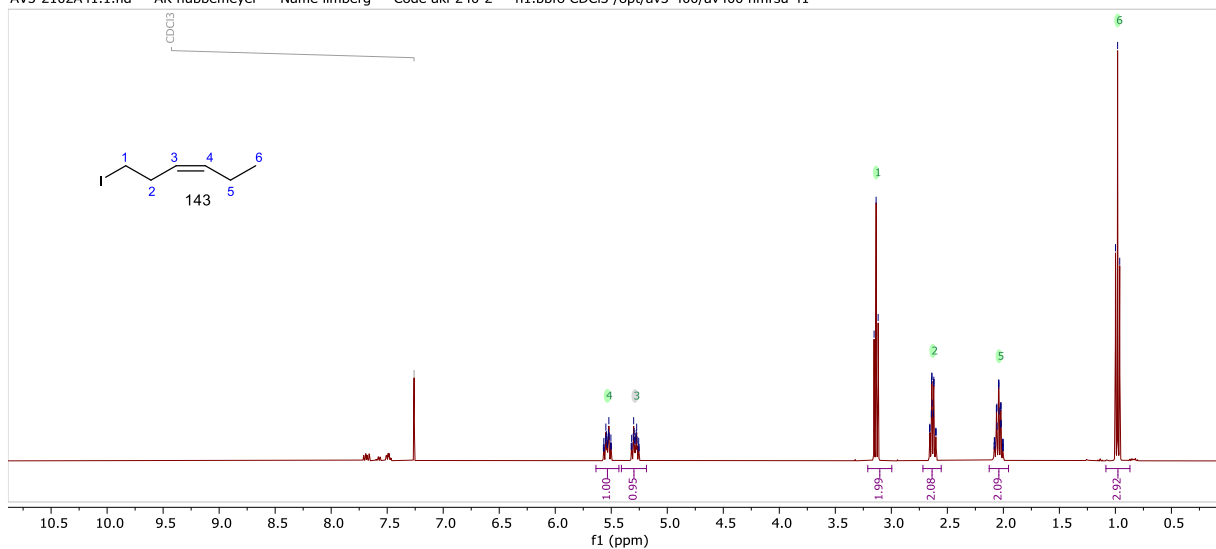
8.3.1 3-Chlorpropanal

440.1.fid — AK nubbemeyer / Name Limberg / Code AKL-248-2 — h1.bbfo CDCl3 /opt/av2-400/automation/4-2104D tag 40 —

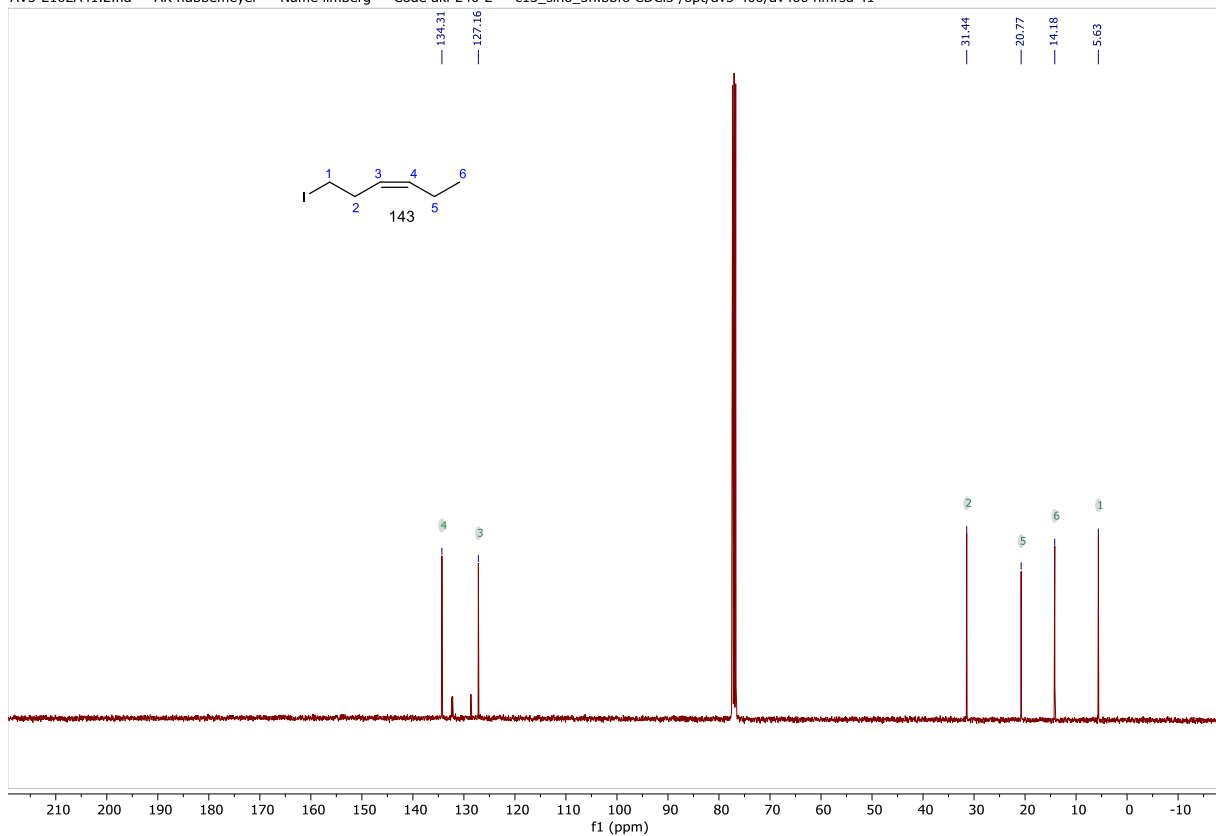


8.3.2 (3Z)-1-Iodhex-3-en

AV3-2102A41.1.fid — AK nubbenmeyer — Name limberg — Code ak1-240-2 — h1.bbfo CDCl3 /opt/av3-400/av400 nmsu 41

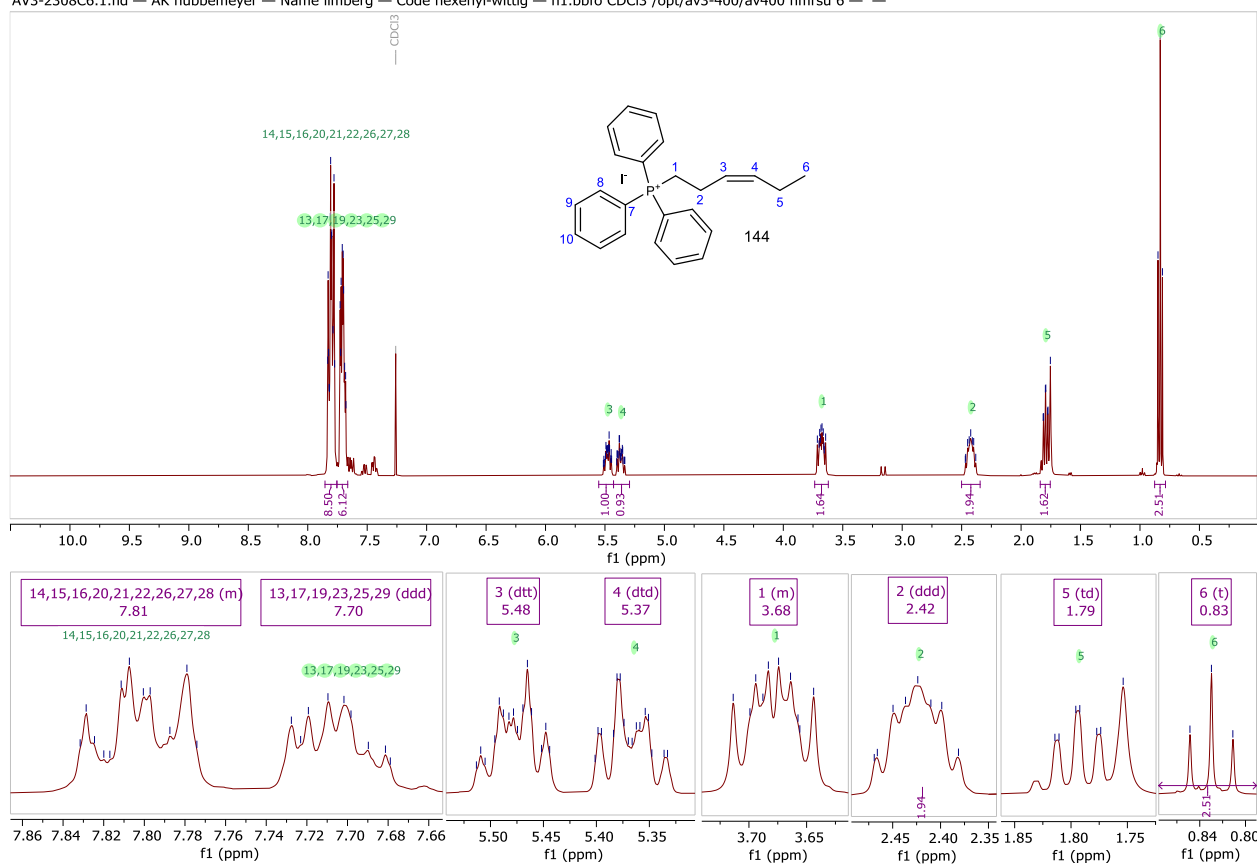


AV3-2102A41.2.fid — AK nubbenmeyer — Name limberg — Code ak1-240-2 — c13_sino_3h.bbfo CDCl3 /opt/av3-400/av400 nmsu 41

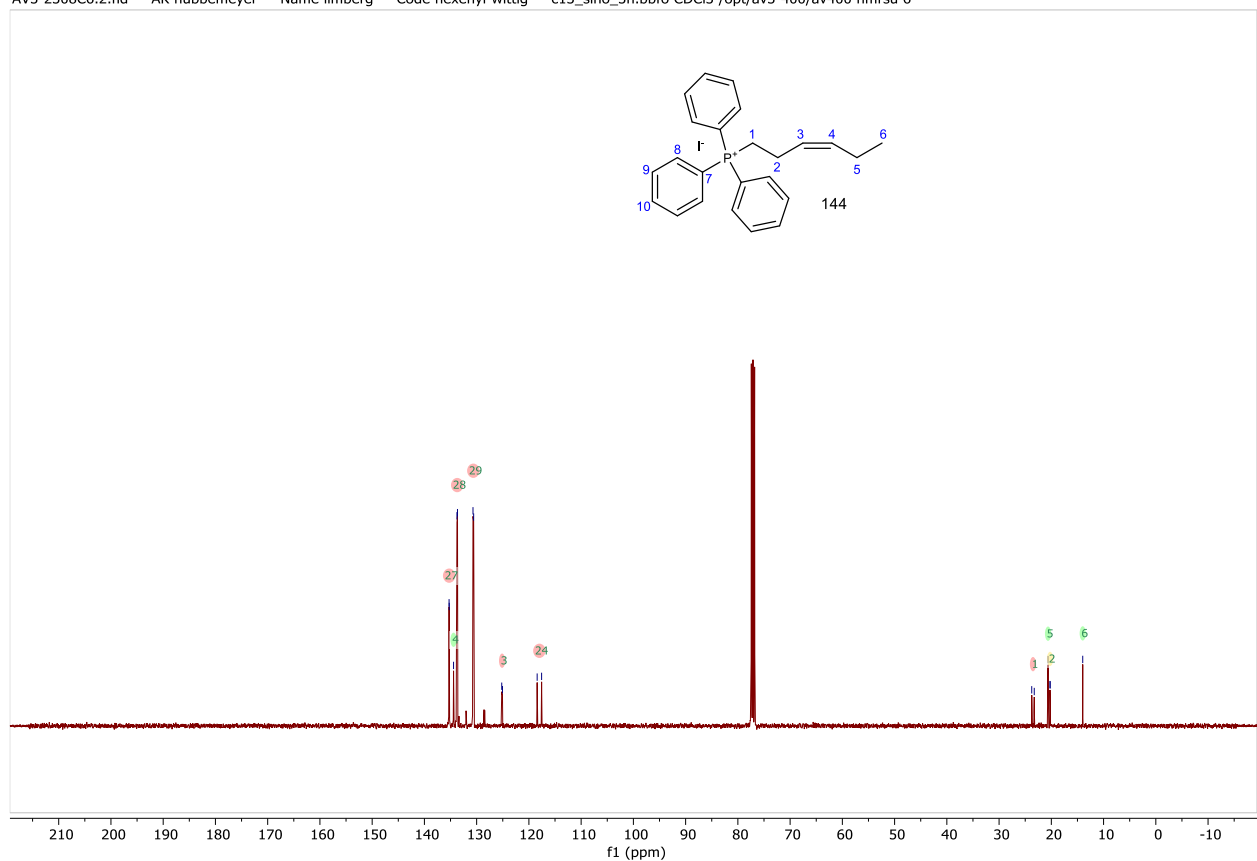


8.3.3 Hexenyl-Wittig-Salz

AV3-2308C6.1.fid — AK nubbenmeyer — Name limberg — Code hexenyl-wittig — h1.bbfo CDCI3 /opt/av3-400/av400 nmrsu 6 — —

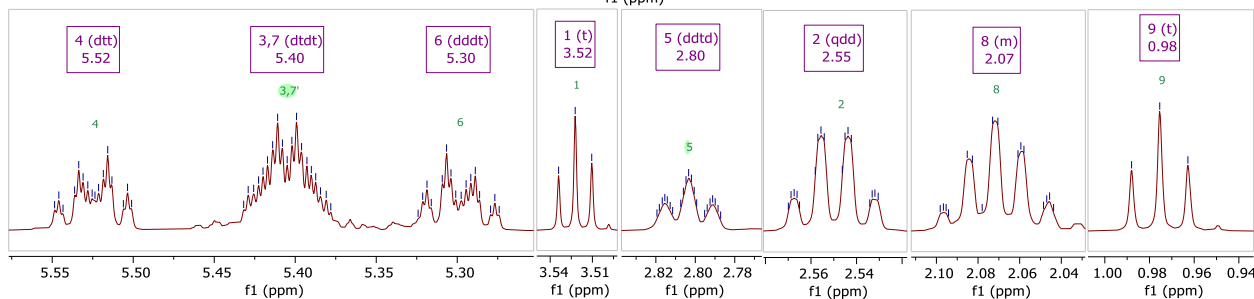
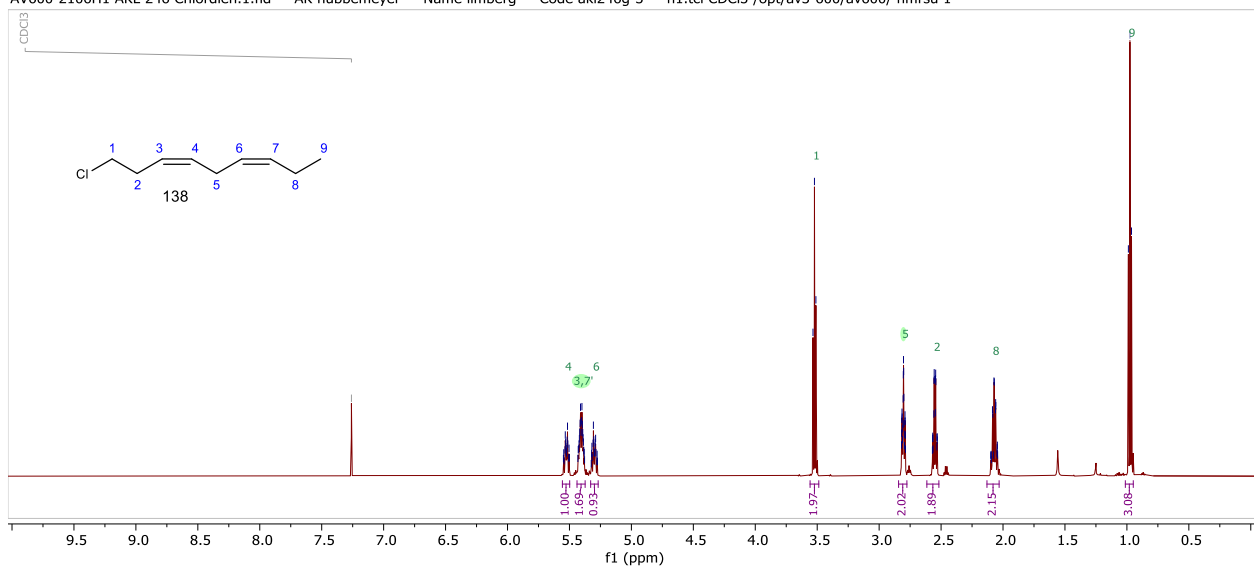


AV3-2308C6.2.fid — AK nubbenmeyer — Name limberg — Code hexenyl-wittig — c13_sino_3h.bbfo CDCI3 /opt/av3-400/av400 nmrsu 6 — —

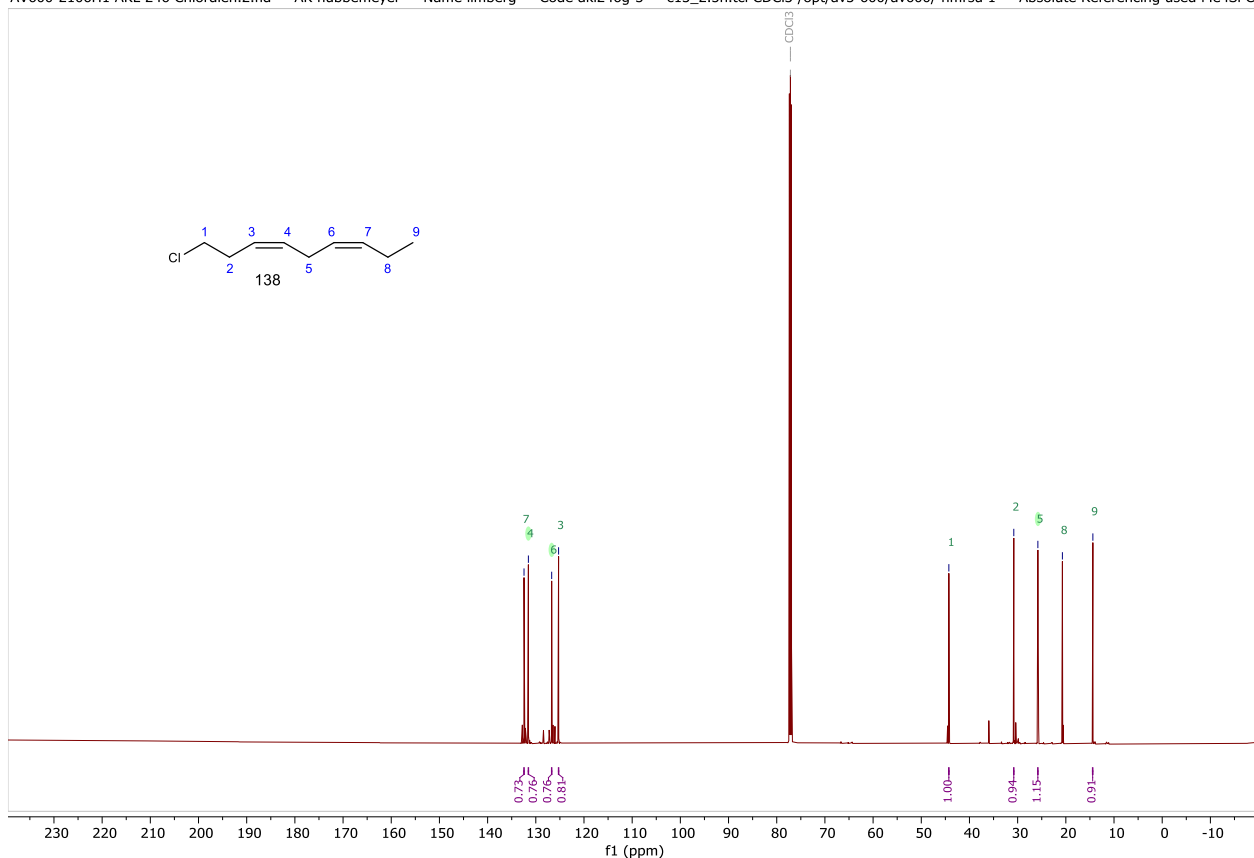


8.3.4 (3Z,6Z)-1-Chlor-Nona-3,6-dien

AV600-2106H1 AKL 246 Chlordien.1.fid — AK nubbemeyer — Name limberg — Code aki246g-3 — h1.tci CDCl3 /opt/av3-600/av600/ nmrsu 1 —



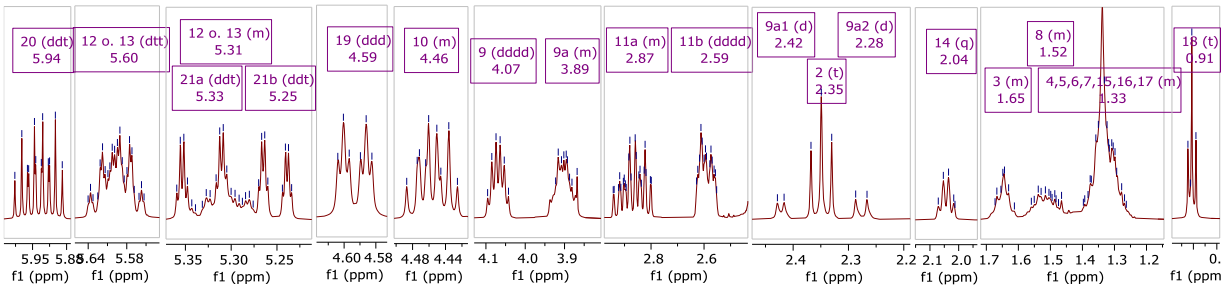
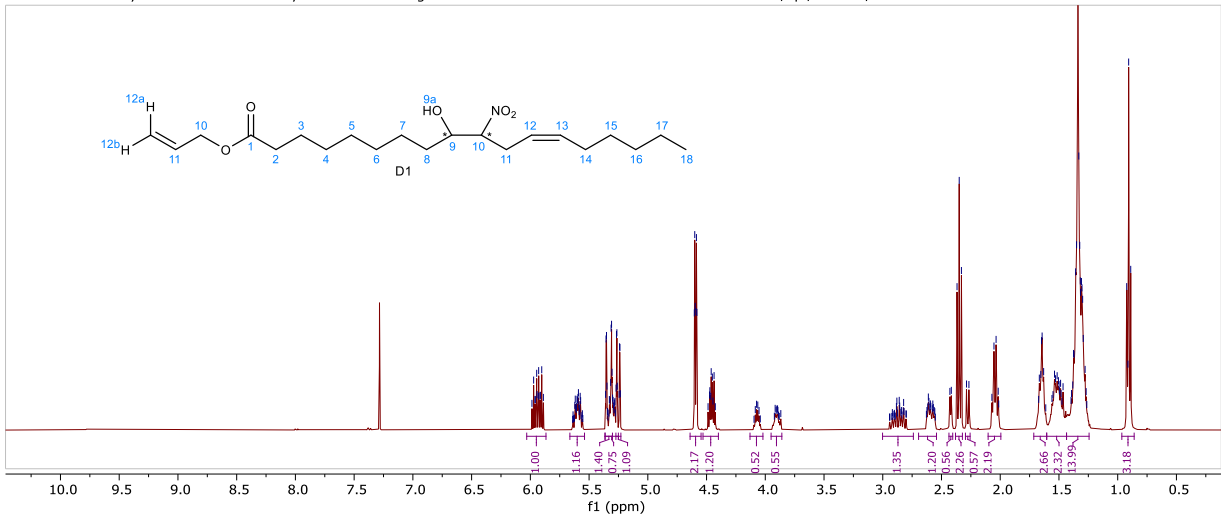
AV600-2106H1 AKL 246 Chlordien.2.fid — AK nubbemeyer — Name limberg — Code aki246g-3 — c13.2.5h.tci CDCl3 /opt/av3-600/av600/ nmrsu 1 — Absolute Referencing used Me4Si C



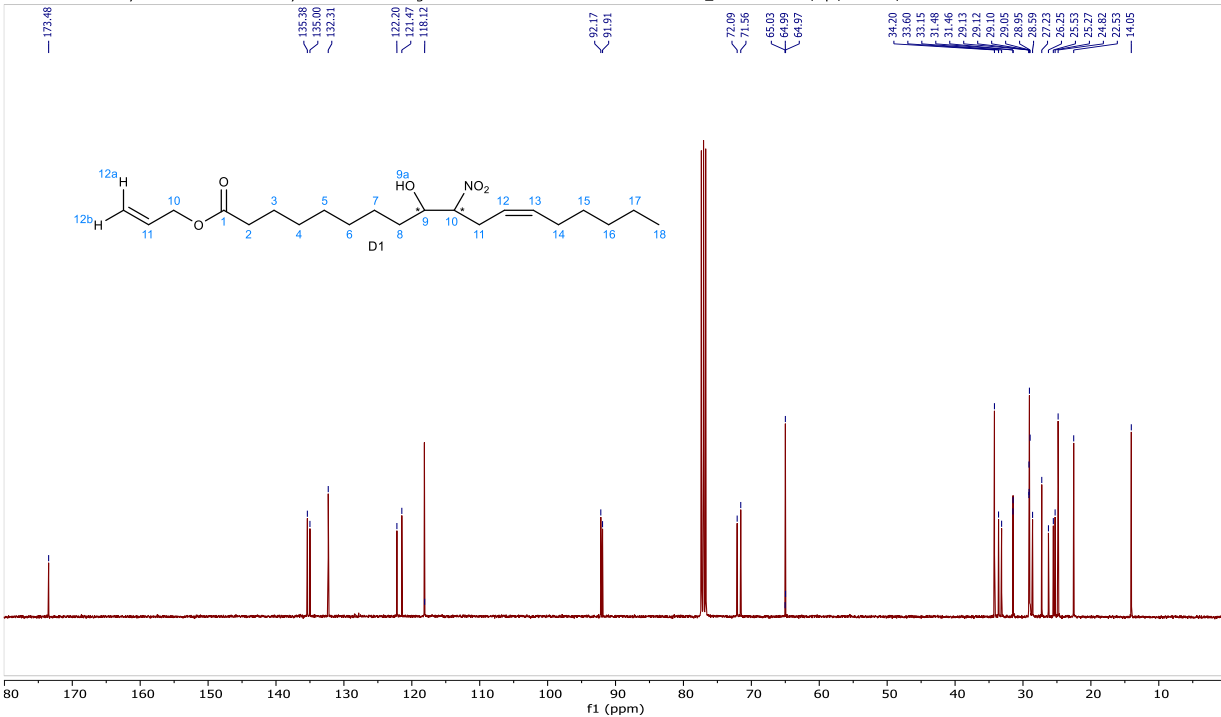
8.4 10-Nitrolinolsäure-Sequenz

8.4.1 (12Z)-9-Hydroxy-10-nitrooctadec-12-ensäureallylester

AKL 213-9 Vollanalytik.1.fid — AK nubbemeyer — Name limberg — Code akl 213-9 — Probennr. 722 — h1.bbfo CDCl₃ /opt/av3-400/av400 nmrsu 2

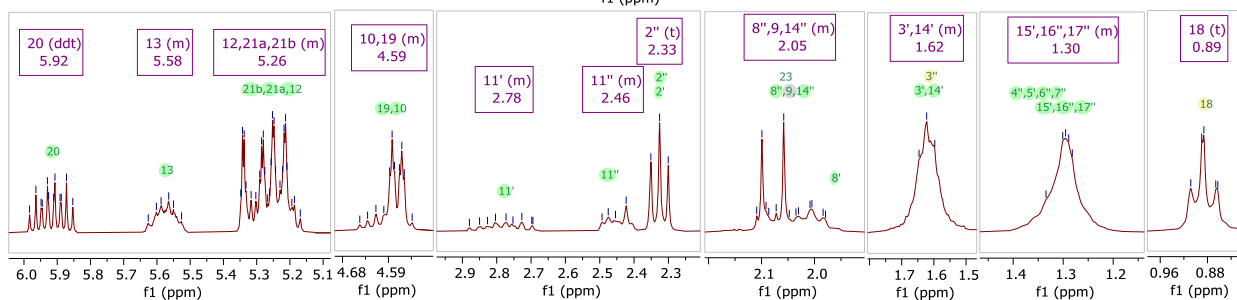
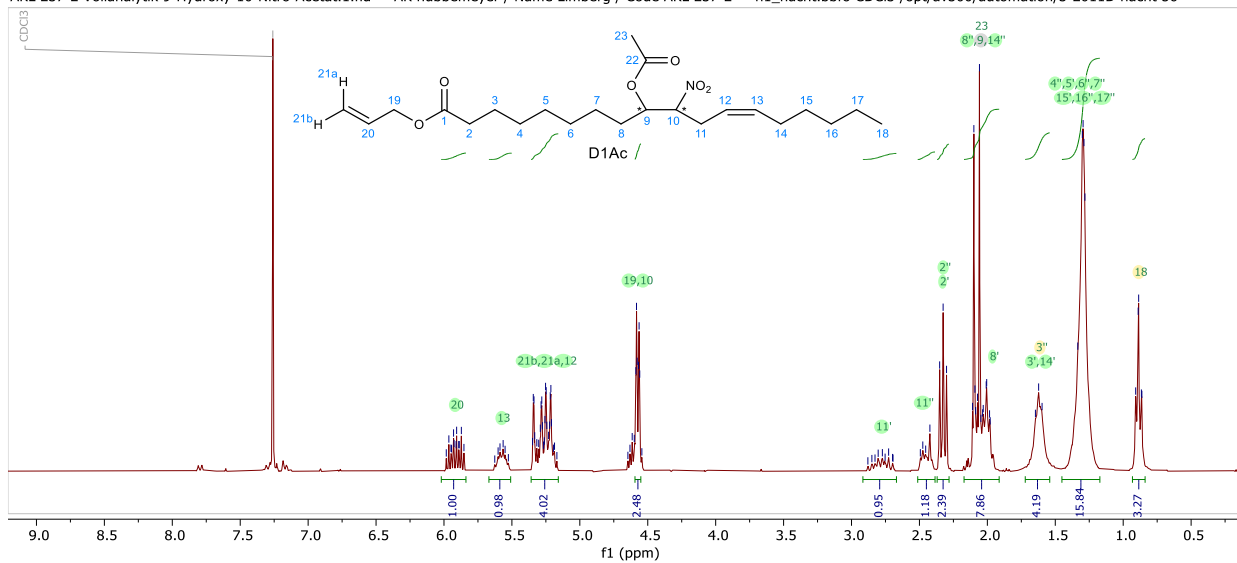


AKL 213-9 Vollanalytik.2.fid — AK nubbemeyer — Name limberg — Code akl 213-9 — Probennr. 722 — c13_3h.bbfo CDCl₃ /opt/av3-400/av400 nmrsu 2

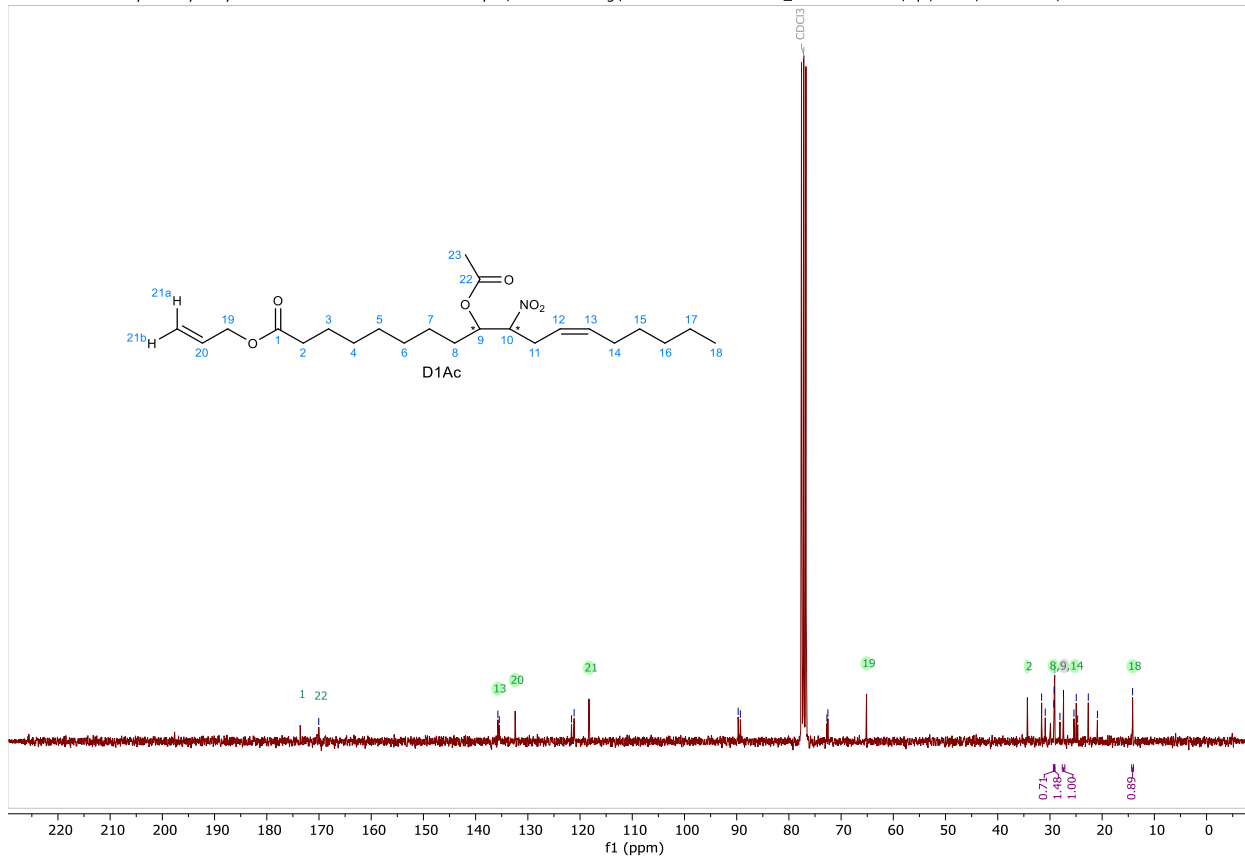


8.4.2 (12Z)-9-Acetoxy-10-nitrooctadec-12-ensäureallylester

AKL 237-2 Vollanalytik 9-Hydroxy-10-Nitro-Acetat.1.fid — AK nubbenmeyer / Name Limberg / Code AKL 237-2 — h1_nacht.bbfo CDCl3 /opt/av300/automation/3-2011D nacht 56 — —

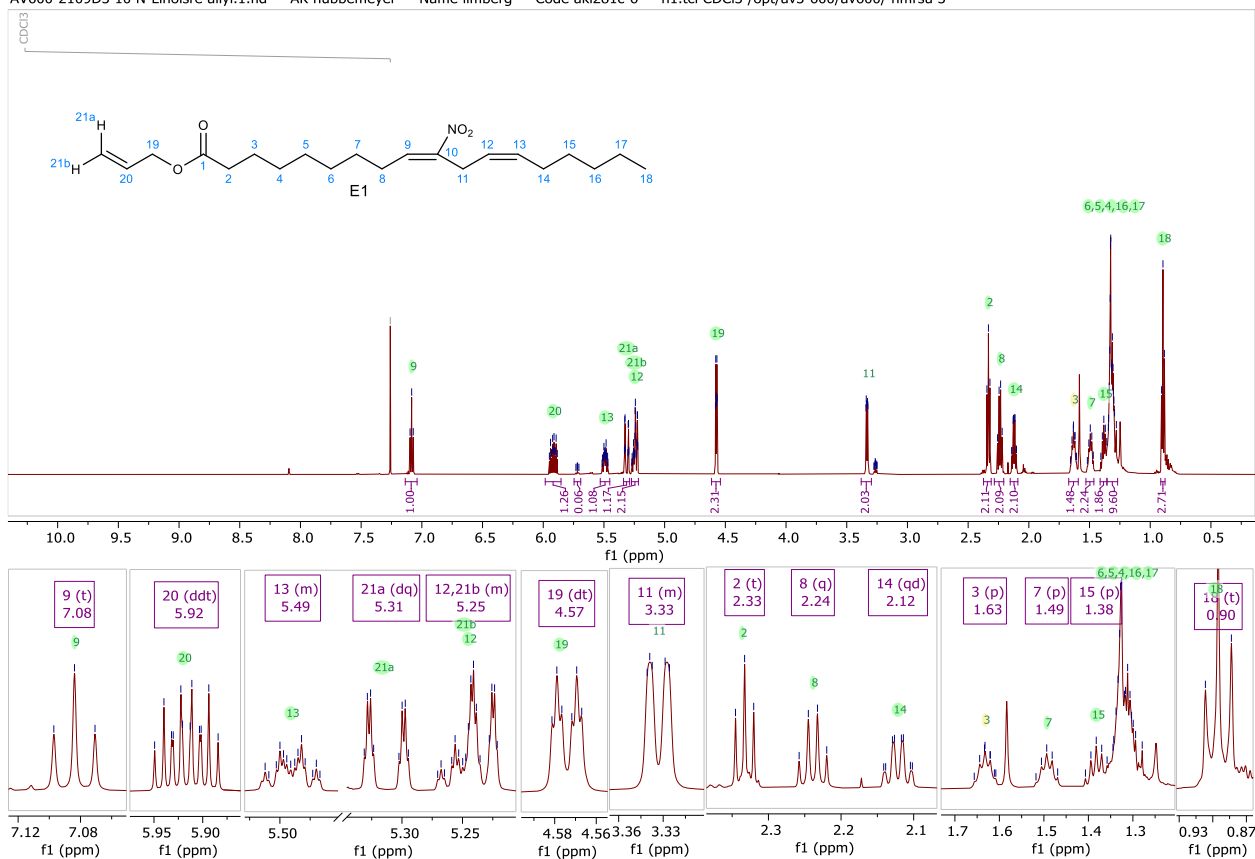


AKL 237-2 Vollanalytik 9-Hydroxy-10-Nitro-Acetat.2.fid — AK nubbenmeyer / Name Limberg / Code AKL 237-2 — c13_sino.bbfo CDCl3 /opt/av300/automation/3-2011D nacht 56 — —

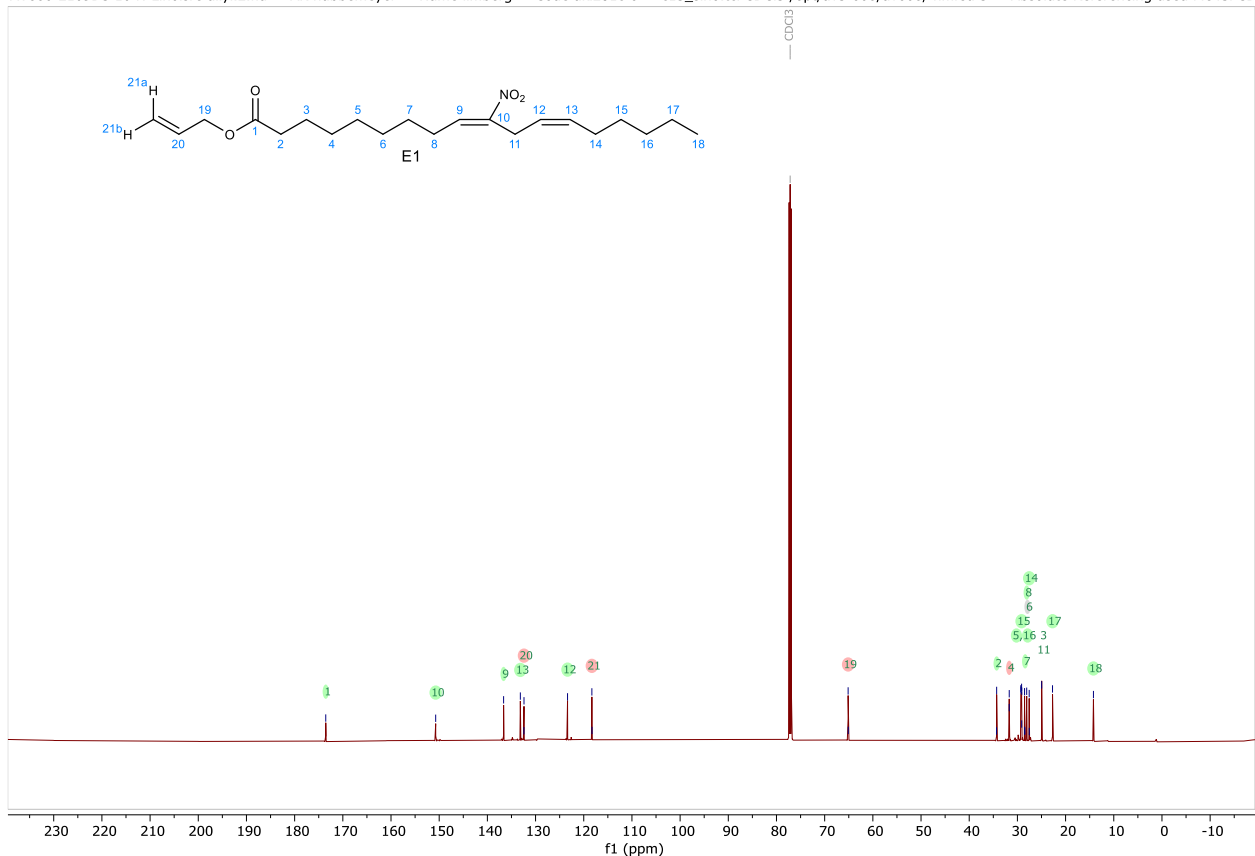


8.4.3 10-Nitrolinolsäureallylester

AV600-2109D3 10 N-Linolsre allyl.1.fid — AK nubbemeyer — Name limberg — Code ak1281c-6 — h1.tci CDCl3 /opt/av3-600/av600/ nmrsu 3

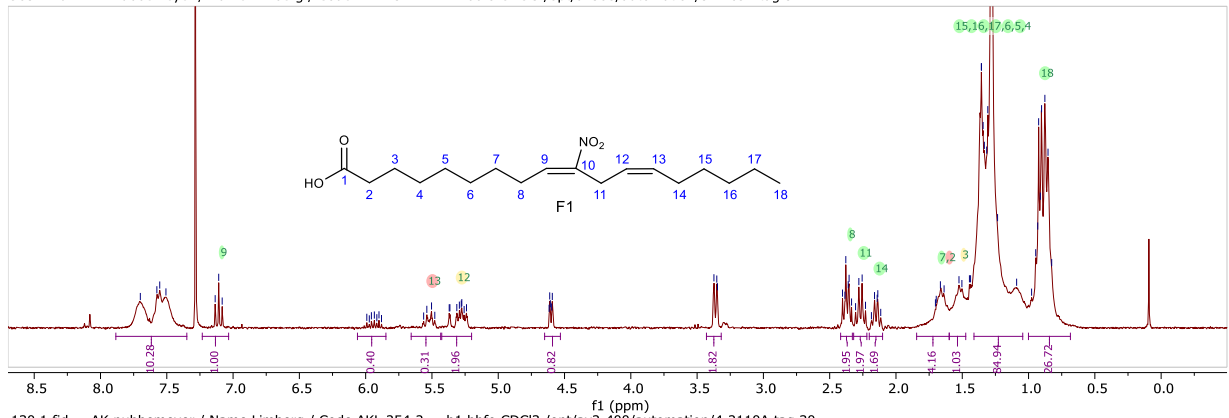


AV600-2109D3 10 N-Linolsre allyl.2.fid — AK nubbemeyer — Name limberg — Code ak1281c-6 — c13_sino.tci CDCl3 /opt/av3-600/av600/ nmrsu 3 — Absolute Referencing used Me4Si CD

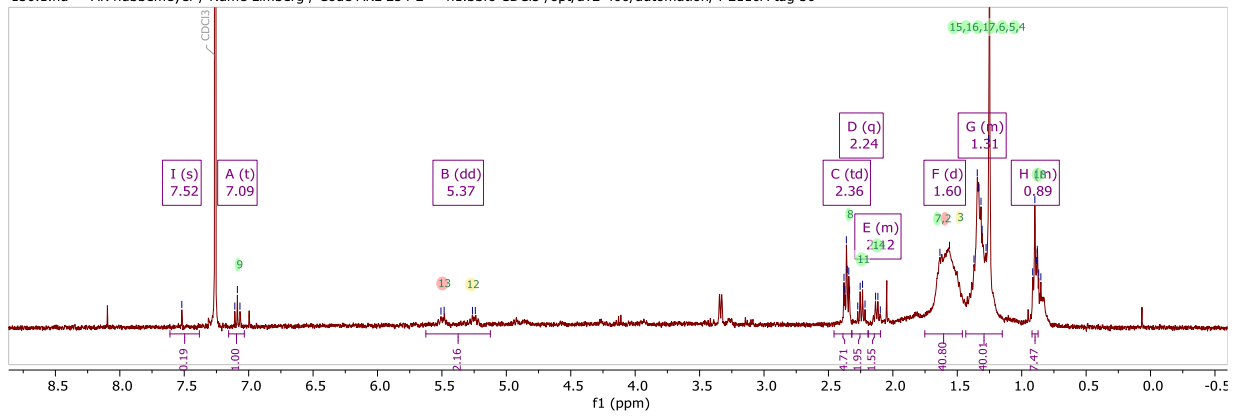


8.4.4 10-Nitrolinolsäure

903.1.fid — AK nubbenmeyer / Name Limberg / Code AKL 254-1 — h1.bbfo CDCl3 /opt/av300/automation/3-2109E tag 3 — —



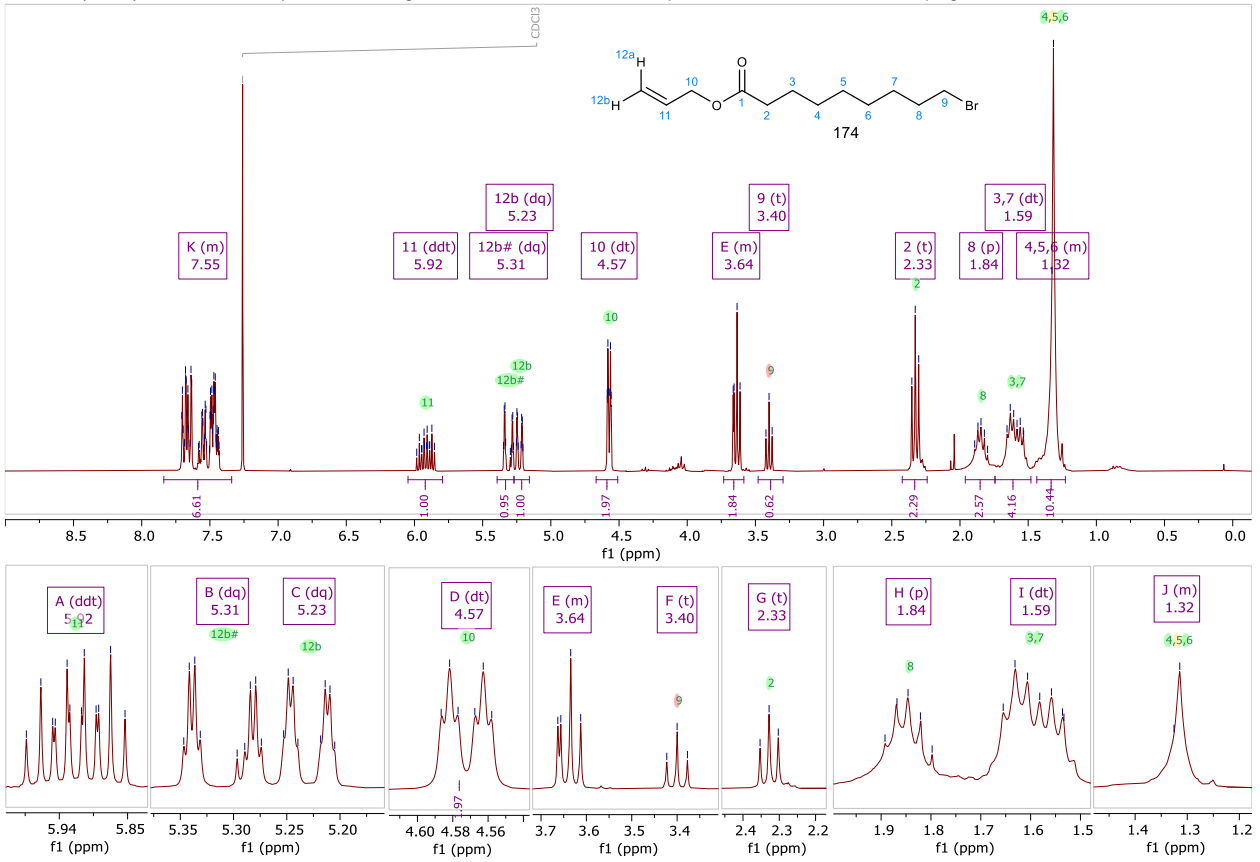
130.1.fid — AK nubbenmeyer / Name Limberg / Code AKL 254-2 — h1.bbfo CDCl3 /opt/av2-400/automation/4-2110A tag 30 — —



8.5 α -Segment-Baustein A2 und Vorstufen

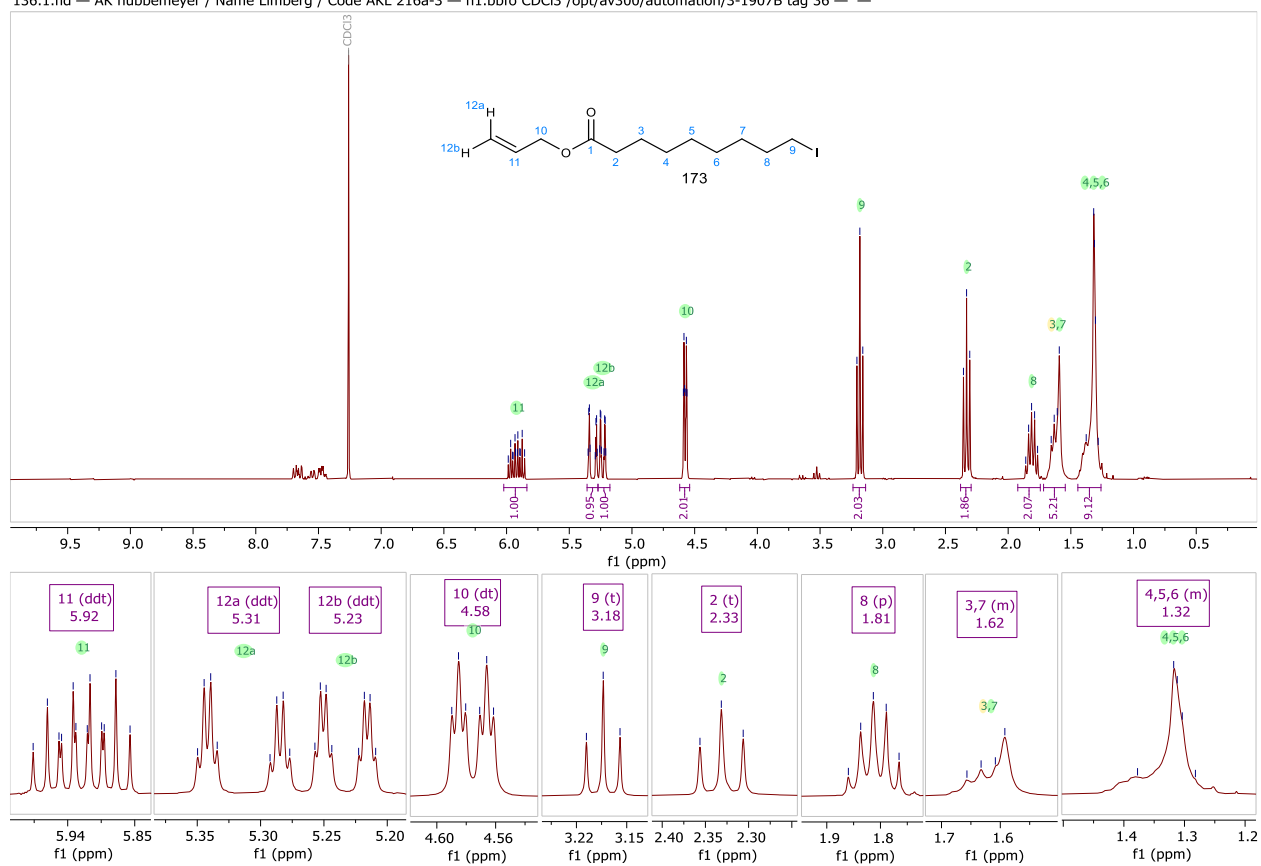
8.5.1 9-Bromnonansäureallylester

AKL 169-1 (bromid).1.fid — AK nubbemeyer / Name Limberg / Code AKL 169-1 — h1.bbfo CDCl3 (C:\Bruker\av300\automation\3-1803D) tag 36 —



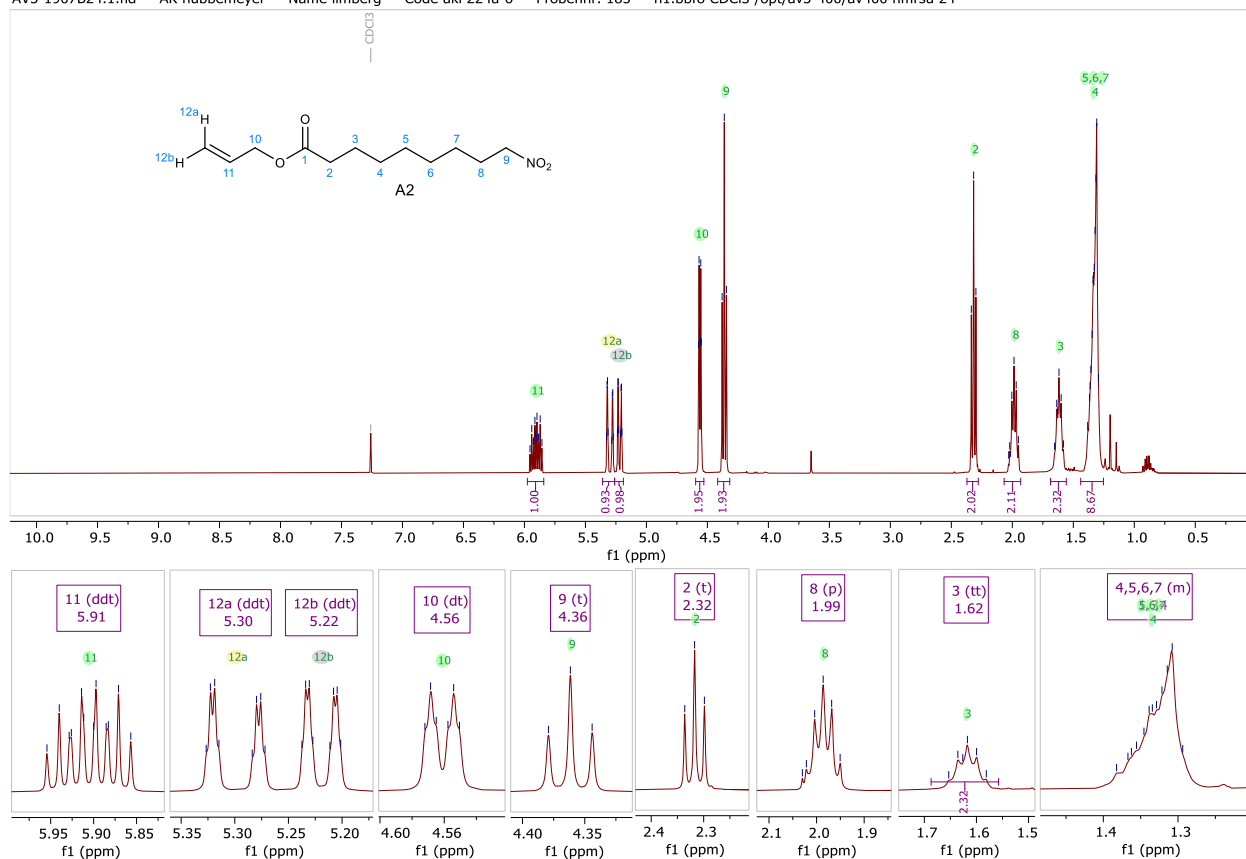
8.5.2 9-Iodnonansäureallylester

136.1.fid — AK nubbenmeyer / Name Limberg / Code AKL 216a-3 — h1.bbfo CDCI3 /opt/av300/automation/3-1907B tag 36 —

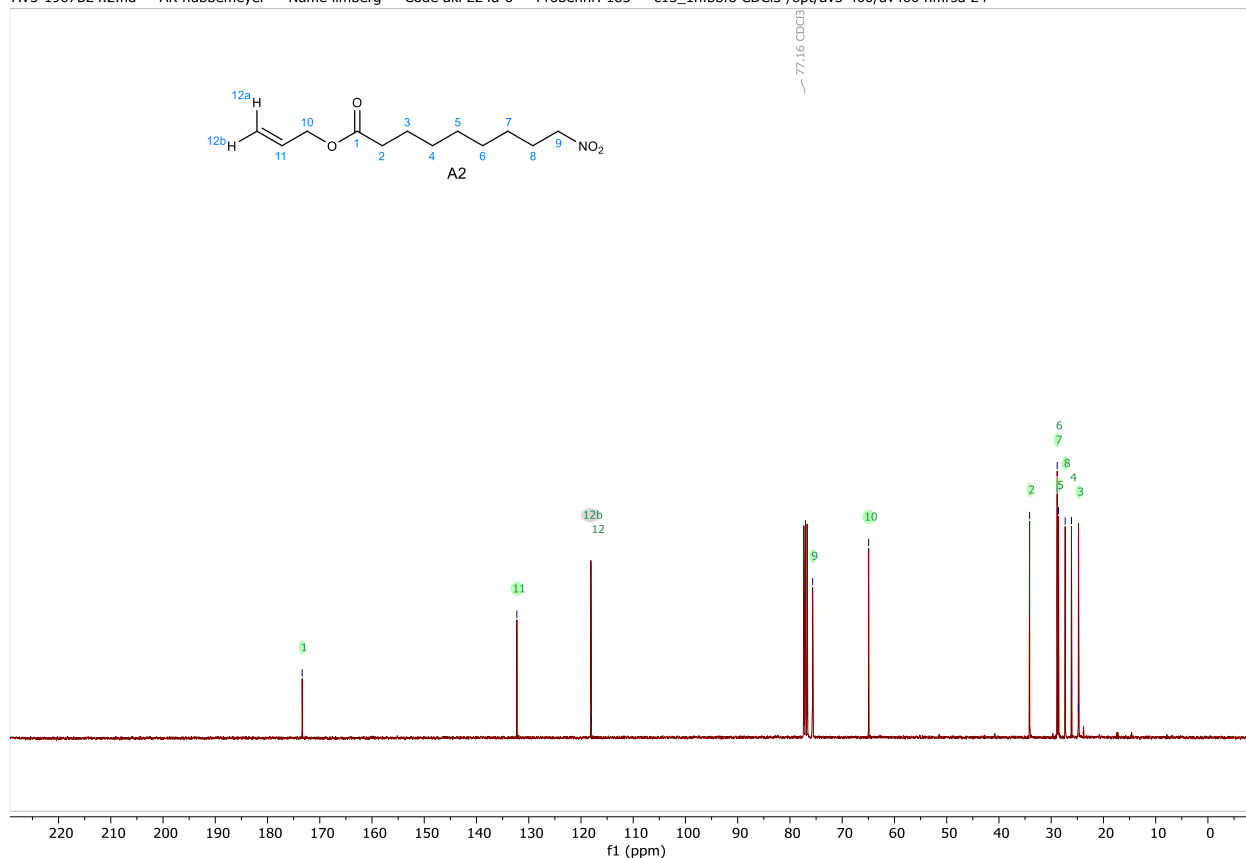


8.5.3 9-Nitrononansäureallylester

AV3-1907B24.1.fid — AK nubbmeyer — Name limberg — Code akl 224a-6 — Probennr. 185 — h1.bbfo CDCl3 /opt/av3-400/av400 nmrsu 24 —

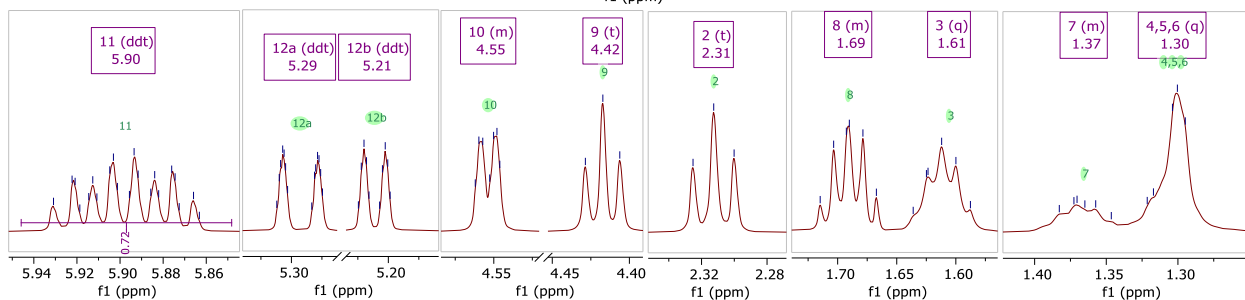
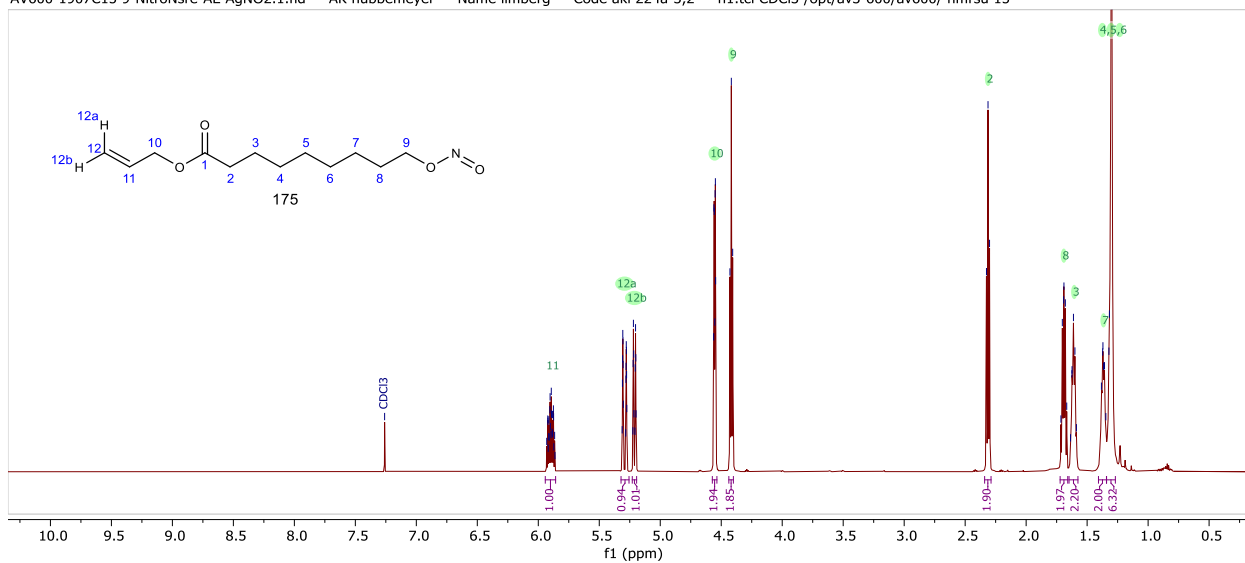


AV3-1907B24.2.fid — AK nubbmeyer — Name limberg — Code akl 224a-6 — Probennr. 185 — c13_1h.bbfo CDCl3 /opt/av3-400/av400 nmrsu 24 —

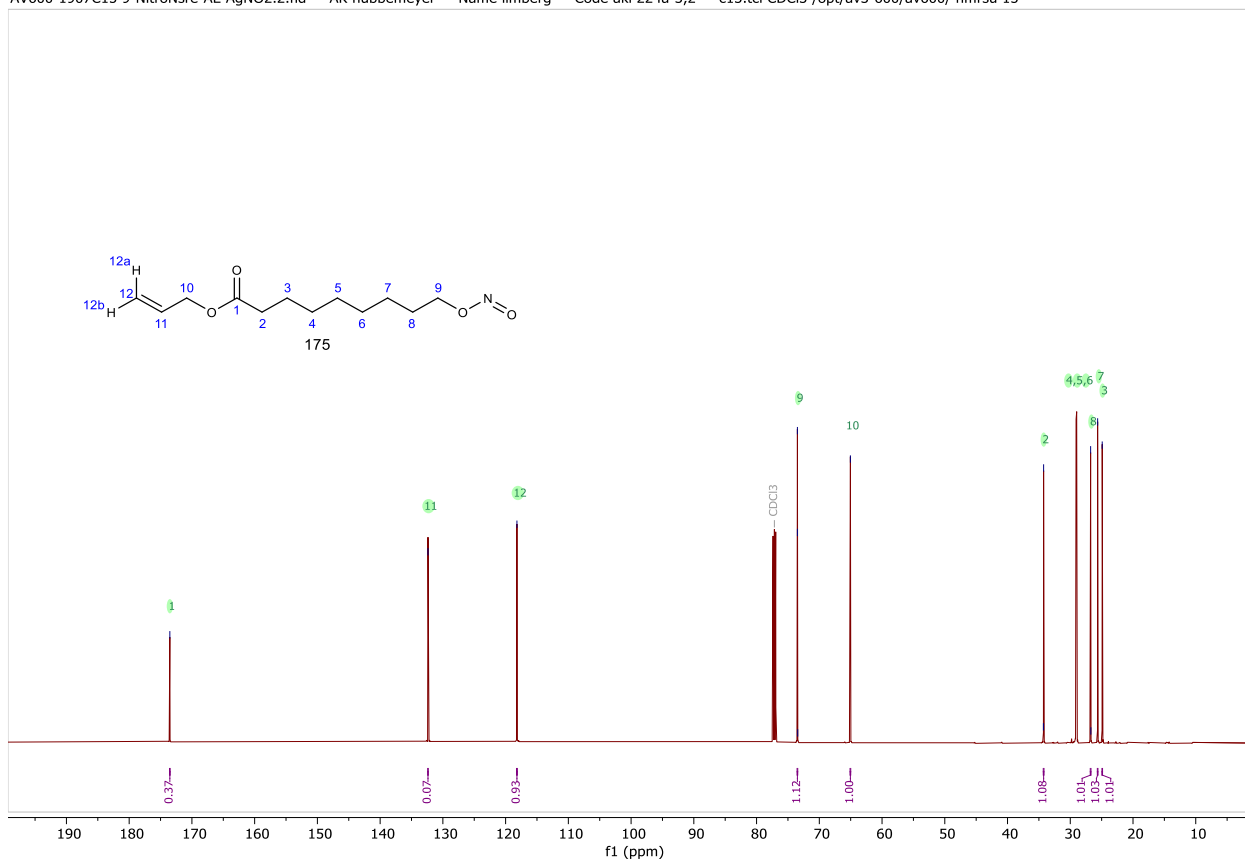


8.5.4 9-(Nitroso)Oxy-Nonansäure-Allylester

AV600-1907C15 9-NitroNsre-AE AgNO2.1.fid — AK nubbemeyer — Name limberg — Code ak1 224a-3,2 — h1.tci CDCI3 /opt/av3-600/av600/ nmrsu 15 —



AV600-1907C15 9-NitroNsre-AE AgNO2.2.fid — AK nubbemeyer — Name limberg — Code ak1 224a-3,2 — c13.tci CDCI3 /opt/av3-600/av600/ nmrsu 15 —



8.6 ω-Segment-Baustein B2

8.6.1 (3Z)-Non-3-enal

AKL 024-1.1.fid — AK nubbemeyer / Name Limberg / Code AKL-024-1 — h1.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av300\automation\3-1510C} tag 17 —

