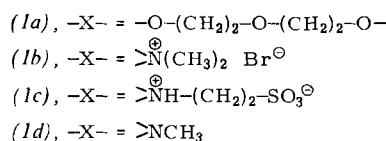
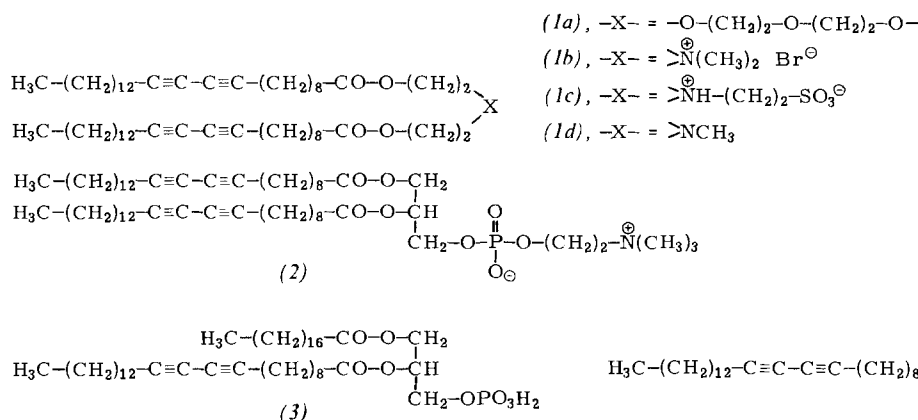


Die weder durch thermische noch durch photochemische (dimerisierende) Decarbonylierung von (1) zugängliche Carbonylrhodium-Verbindung (3) ist jedoch über die hier beschriebene Protonierungs/Deprotonierungs-Sequenz leicht synthetisierbar. Aufgrund des Basecharakters von (1) sowie analoger Metallocarbonyl-Systeme bietet sich deren Säure-Aktivierung als Methode zum problemlosen Aufbau von Mehrkern-Komplexen an, die nach üblichen Verfahren^[6] nicht, nur umständlich oder nur in geringen Ausbeuten zugänglich sind.

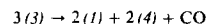
Arbeitsvorschrift^[7]

(2): In eine Lösung von 294 mg (1.0 mmol) (1)^[8] in 20 ml Diethylether werden unter kräftigem Rühren ca. 0.2 ml 54% HBF₄ im gleichen Lösungsmittel eingetropft. Gegen Ende der Säurezugabe scheidet sich (2) als tiefbrauner, flockiger Niederschlag ab, der rasch über eine D3-Fritte abfiltriert, mit Ether gewaschen (4 × 6 ml) und 3 h im Hochvakuum getrocknet wird; Ausbeute 298 mg (92%).

(3): 298 mg (0.46 mmol) (2) werden unter Lichtausschluß bei +20 °C mit 6.0 ml einer gesättigten NaOCH₃/CH₃OH-Lösung übergossen, wobei augenblicklich mikrokristallines, karminrotes, in CH₃OH schwerlösliches (3) ausfällt. (3) wird sofort (!) über eine D3-Fritte abfiltriert, rasch mit Methanol gewaschen (3 × 6 ml) und im Hochvakuum getrocknet; Ausbeute 248 mg (97%). Dieses Produkt ist bereits analysenrein, kann jedoch aus THF/Ether (10:1; -25 °C) unter Lichtausschluß (!) umkristallisiert werden.



cm²·mol⁻¹·Ω⁻¹ (CH₃NO₂, 23.4 °C, c = 10⁻⁴ mol/l). Der Komplex ist mit NaOCH₃/CH₃OH reversibel deprotonierbar. Diese Befunde stützen die Annahme, daß die Reaktion (1)→(2) über den analogen einkernigen Hydrido-Komplex (1)-H⁺BF₄⁻ verläuft. – Auch (3) wird mit CF₃SO₃H zu (2), CF₃SO₃⁻ statt BF₄⁻, protoniert. – Thermische sowie photochemische Disproportionierung von (3) folgen der Gleichung



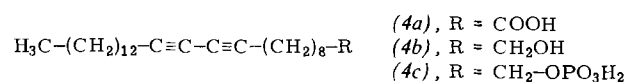
Polymerisierbare Phospholipidanaloge – neue stabile Biomembran- und Zellmodelle^[**]

Von Hans-Henning Hub, Bernd Hupfer, Horst Koch und Helmut Ringsdorf^[*]

Biologische Membranen bestehen aus Phospholipiden, Proteinen und anderen Verbindungen.

Vor allem Liposomen (Vesikel) – künstlich aufgebaute sphärische Partikel mit dimolekularer Membran und wäßrigem Kern – eignen sich als Zell- und Membranmodelle^[1]. Eines der Probleme der aus natürlichen Phospholipiden gebildeten Liposomen ist ihre begrenzte Lebensdauer und insbesondere ihre geringe Stabilität bei der Wechselwirkung mit natürlichen Zellsystemen. Das erschwert ihre Anwendung als Modell für Zell-Zell-Wechselwirkungen wie auch als Carrier für Pharmaka und andere biologisch aktive Substanzen.

Seit einiger Zeit gibt es synthetische, d. h. nicht aus Phospholipiden aufgebaute Modellsysteme, die entweder aus langkettigen Fettsäuren^[2a] („Ufasome“), Fettsäure/Lyso-phospholipid-Gemischen^[2b] oder aus lipidanalogen Dialkylverbindungen^[2c] bestehen. Auch Ammonium-Amphiphile



Eingegangen am 22. Mai 1980
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht [Z 613]

- [1] W. A. Herrmann, J. Plank, E. Guggolz, M. L. Ziegler, Angew. Chem. 92, 660 (1980); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 19, 653 (1980); W. A. Herrmann, J. Plank, M. L. Ziegler, B. Balbach, J. Am. Chem. Soc. 102, 5906 (1980); W. A. Herrmann, J. Plank, D. Riedel, M. L. Ziegler, K. Weidenhammer, E. Guggolz, B. Balbach, ibid., im Druck.
- [2] W. A. Herrmann, J. Plank, D. Riedel, J. Organomet. Chem. 190, C47 (1980).
- [3] H. Werner, W. Hofmann, Chem. Ber. 110, 3481 (1977); vgl. auch Angew. Chem. 90, 496 (1978); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 464 (1978); H. Werner, R. Feser, W. Buchner, Chem. Ber. 112, 834 (1979), zit. Lit.; H. Werner, H. Neukomm, W. Kläui, Helv. Chim. Acta 60, 326 (1977).
- [4] E. O. Fischer, K. Bittler, Z. Naturforsch. B16, 835 (1961); O. S. Mills, J. P. Nice, J. Organomet. Chem. 10, 337 (1967).
- [5] A. Nutton, P. M. Mailis, J. Organomet. Chem. 166, C21 (1979).
- [6] H. Vahrenkamp, Angew. Chem. 90, 403 (1978); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 379 (1978).
- [7] Alle Arbeiten müssen unter rigorosem Ausschluß von O₂, H₂O und Licht durchgeführt werden (Schlenkrohr-Technik).
- [8] J. W. Kang, P. M. Mailis, J. Organomet. Chem. 26, 393 (1971).
- [9] Umsetzung von [η⁵-C₅(CH₃)₅]Ir(CO)₂ mit HBF₄ (Diethylether, 0 °C) ergibt den salzartigen Komplex [(η⁵-C₅(CH₃)₅]Ir(CO)₂H]BF₄ in quantitativer Reaktion (IR: 2111 vs. 2070 vs (νCO); ¹H-NMR (CD₃NO₂, int. TMS, -20 °C): δ = 2.43 (s, 15H), -13.82 (m, 1H); Äquivalentleitfähigkeit: Λ = 94.6

Tabelle 1. Polymerisierbare Lipid- und Lysolipidanaloge; Schmelzpunkte und Ausbeuten.

Verb.	Ausb. [%]	Fp [°C]
(1a)	32 [a]	49.0–49.5 (Ethanol)
(1b)	76 [a]	93.5–94.5 (Aceton)
(1c)	80 [a]	109 (Chloroform)
(1d)	85 [a]	47.5–48.5 [4a]
(2)	20 [a]	— [b]
(3)	24 [a]	37–38 (Aceton)
(4a)	55	68–69 (Hexan)
(4b)	64	59–60 (Hexan)
(4c)	86 [c]	79–82 (Hexan)

[a] Bezogen auf (4a). [b] Uncharakteristisches Schmelzverhalten wie bei anderen synthetischen Lecithinen [10]. [c] Bezogen auf (4b).

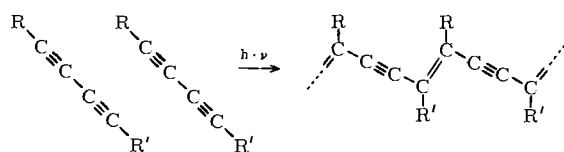
[*] Prof. Dr. H. Ringsdorf, Dipl.-Chem. H.-H. Hub, Dipl.-Chem. B. Hupfer, Dipl.-Chem. H. Koch
Institut für Organische Chemie der Universität
J.-J.-Becher-Weg 18–20, D-6500 Mainz 1

[**] 20. Mitteilung über Polyreaktionen in orientierten Systemen. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. – 19. Mitteilung: [5b].

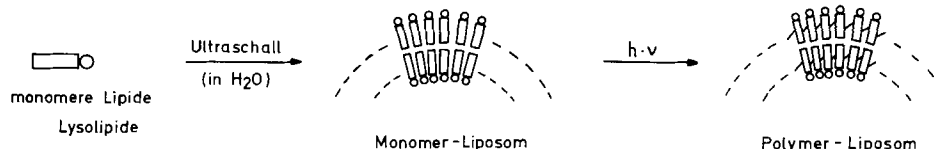
mit zwei geladenen Endgruppen und starrem Molekülmittellteil können membranähnliche Strukturen bilden^[2d]. Alle diese Modelle haben jedoch begrenzte Lebensdauer.

Der Aufbau stabiler und als Modellsysteme geeigneterer neuartiger Liposomen kann durch Polymerisation der Lipiddoppelschichten von Vesikeln unter Erhaltung ihrer Struktur erreicht werden. Hierzu wurden Lipidanaloga (1)–(3) und lysolipidanaloga (4) Monomere synthetisiert, die polymerisierbare Diacetylengruppen in den terminalen Teilen enthalten (Tabelle 1).

Die Diingruppen sind, wie aus Untersuchungen im Festkörper^[3a] sowie in orientierten Mono-^[3b] und Multischichten^[3c,d] bekannt ist, durch UV-Licht topochemisch polymerisierbar. Die resultierenden Polymere weisen eine konjugierte En-in-Struktur auf und sind tiefrot.



Vor der Polymerisation von (1)–(4) in Liposomen wurde ihr Schub-Flächen- und Polymerisationsverhalten in Monoschichten an der Gas-Wasser-Grenzfläche^[4] untersucht (vgl. ^[3b,e]). Zur Bildung von Vesikeln wurden (1)–(4) bei 50 °C unter N₂ als wässrige Suspensionen ultrabeschallt. Die elektronenmikroskopische Untersuchung der entstehenden klaren Lösungen beweist das Vorhandensein sphärischer Vesikeln unterschiedlichen Durchmessers (bis einige µm). Erst



Schema 1. Bildung polymerer Liposomen aus polymerisierbaren Lipidanaloga.

nach über 30 min Beschallung bilden sich unilamellare, kleine Liposomen (Durchmesser: ca. 100 nm, Wandstärke: ca. 10 nm, Abb. 1).

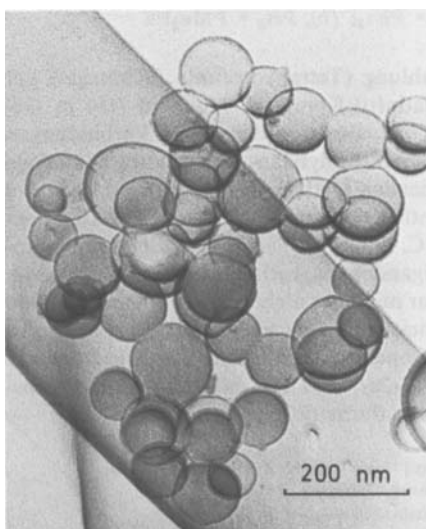


Abb. 1. Kleine unilamellare Monomervesikeln des Lipidanalogs (1a) nach 30 min Ultrabeschallung, negativ kontrastiert mit Uranylacetat. Philips EM 300 Elektronenmikroskop, Beschleunigungsspannung: 80 kV.

Bestrahlt man die Vesikellösungen der Lipidanaloga (1a)–(1c), (3) und der Lysolipidanaloga (4a)–(4c) mit UV-Licht, so tritt der schon bei der Polymerisation von Diacetylenen im Kristall und in orientierten Schichten beobachtete Farbwechsel von farblos über blau nach rot ein^[5a]. Das Lecithin-analogon (2) bildet kein blaues Intermediat, sondern sofort das rote Polymer. Die UV-Spektren dieser polymeren Vesikeln stimmen mit denen der polymeren Monoschichten^[5b] qualitativ überein (Abb. 2).

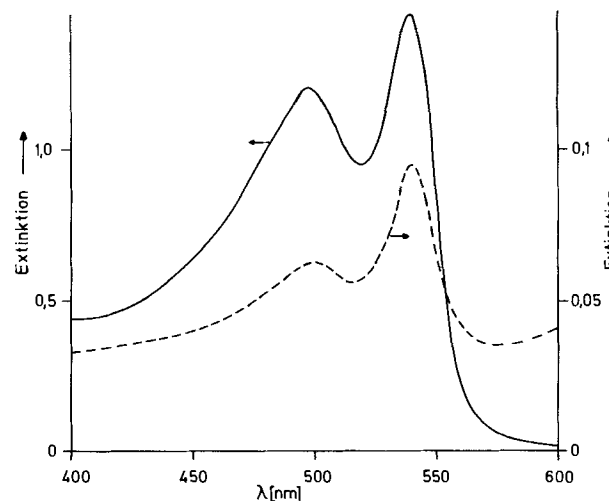


Abb. 2. UV-Spektrum polymerer Liposomen aus (1b) nach 15 min Bestrahlung mit multichromatischem UV-Licht (—), $c = 0.5$ mg/ml; Vergleichsspektrum [4b] (---) einer Polymer-Monoschicht von (1b) nach 60 min Bestrahlung.

Elektronenmikroskopisch ließ sich nachweisen, daß die Form der Monomervesikeln bei der Polymerisation erhalten bleibt. Diese Befunde machen deutlich, daß eine topochemische Polymerisation von Diacetylenen sogar in sphärischen Liposomen möglich ist. Unseres Wissens ist dies das erste Beispiel für eine Umwandlung von definierten Monomer- in definierte Polymervesikeln unter vollständiger Erhaltung der Orientierung der Monomere und der Struktur der Vesikeln (Schema 1).

Der polymere Charakter dieser neuartigen Liposomen wird ebenfalls durch ihre erhöhte Stabilität deutlich. So sind ihre wässrigen Lösungen – anders als die der Monomere – absolut stabil. Darüber hinaus lassen sich Vesikellösungen z. B. mit 50% Ethanol ohne Ausfällung verdünnen. Die sphärische Struktur bleibt erhalten. Eine Ausfällung kann durch Zugabe von Salzen (KCl) erreicht werden, aber wiederum werden die Liposomen nicht durch den osmotischen Schock zerstört. Im Präzipitat lassen sich elektronenmikroskopisch weiterhin kugelige Vesikeln nachweisen.

Auch die Möglichkeit, Rasterelektronenmikroskop-Aufnahmen der polymeren Liposomen (Abb. 3) zu erhalten, ist ein Hinweis auf deren große Stabilität. Im Gegensatz dazu werden Monomervesikeln schon bei der Präparation der Proben zerstört.

Diese stabilen Lipid-Doppelschicht-Vesikeln könnten als Carrier für biologisch aktive Substanzen sowie als Modelle zur Untersuchung von Zell-Zell-Wechselwirkungen ange-

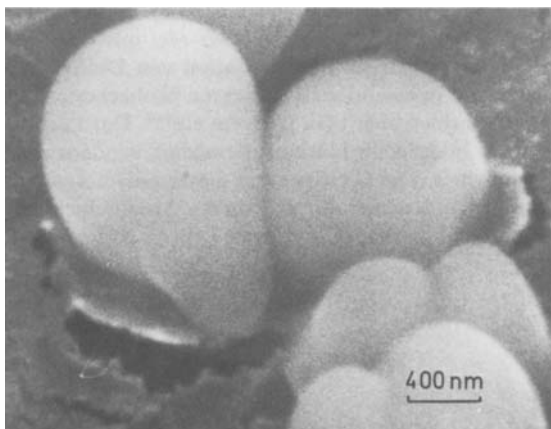


Abb. 3. Rasterelektronenmikroskop-Aufnahme von großen, multilamellaren (1b)-Polymervesikeln. ISI-40 Rasterelektronenmikroskop, Beschleunigungsspannung: 15 kV.

wendet werden. In ersten Versuchen ließen sich Mischmembranen aus polymerisierbaren und natürlichen Lipiden oder Proteinen aufbauen, die für die Untersuchung der Wechselwirkung mit Zellsystemen besonders interessant sind. Darüber hinaus können anstelle der nach der Polymerisation zu wenig flexiblen Diacetylene synthetische Lipide mit anderen polymerisierbaren Gruppen^[6] (Vinyl- und Butadien-Derivate) verwendet werden.

Arbeitsvorschrift^[7]

(4c): 10 mmol (4b)^[3d] werden mit 15 mmol POCl₃ in 25 ml CCl₄ über Nacht verschlossen aufbewahrt und anschließend 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels kocht man den Rückstand 30 min mit 50 ml Wasser, nimmt in Ether auf und kristallisiert um.

(1a): (4a)^[3d] wird mit Oxalylchlorid zum Säurechlorid umgesetzt^[8]. 10 mmol des Säurechlorids in 10 ml CHCl₃ tropft man langsam bei 0 °C zu 5 mmol Tetraethylglykol und 15 mmol Pyridin in 20 ml CHCl₃, rührt ca. 12 h und arbeitet mit Ether auf.

(1b): Aus *N*-Methyliminodiethanol und dem Säurechlorid von (4a) wird analog zur Vorschrift bei (1a) das Amin (1d) hergestellt. Dieses quaternisiert man bei 0 °C mit CH₃Br in Aceton.

(1c): Das Säurechlorid von (4a) wird mit *N,N*-Bis(2-hydroxyethyl)-2-aminoethansulfonsäure in CHCl₃/Pyridin durch Erhitzen zum Sieden umgesetzt. Beim Abkühlen kristallisiert das Produkt aus.

(2): Analog einer Arbeitsvorschrift in ^[9] synthetisiertes 1,2-Bis(10,12-hexacosadiinoyl)glycerin, Fp = 65–66 °C (Petrol-ether), wurde nach Eibl et al.^[10] mit β-Bromethylphosphorsäuredichlorid acyliert, verseift und mit Trimethylamin/Ag₂CO₃ umgesetzt.

(3): 2-(10,12-Hexacosadiinoyl)-3-stearoylglyceriniodhydrin, Fp = 34–36 °C (MeOH/Ether), durch zweimalige Acylierung von rac. Glyceriniodhydrin^[11] gewonnen, wurde mit Silber-di-*tert*-butylphosphat^[12] phosphoryliert. Die Abspaltung der *tert*-Butyl-Schutzgruppen gelang mit HCl-Gas in CHCl₃^[12].

Eingegangen am 23. Juli 1980 [Z 614]

[1] H. T. Tien: *Bilayer Lipid Membranes*. Marcel Dekker, New York 1974; A. D. Bangham, M. W. Hill, N. G. Hill, *Methods Membr. Biol.* 11, 38 (1974).

[2] a) J. M. Gebicki, M. Hicks, *Chem. Phys. Lipids* 16, 142 (1976); W. R. Hargreaves, D. W. Daemer, *Biochemistry* 17, 3759 (1978); b) M. K. Jain, C. J. A. van Echteld, F. Ramirez, J. de Gier, G. H. de Haas, L. L. M. van Deenen, *Nature* 284, 486 (1980); c) T. Kunitake, *J. Macromol. Sci.-Chem. A* 13, 587 (1979); J. H. Fendler, *Acc. Chem. Res.* 13, 7 (1980); K. Deguchi, J. Mino, J.

Colloid Interface Sci. 65, 155 (1978); R. A. Mortara, F. H. Quina, H. Chaimovich, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 81, 1080 (1978); d) Y. Okahata, T. Kunitake, *J. Am. Chem. Soc.* 101, 5231 (1979); E. Baumgartner, J.-H. Fuhrhop, *Angew. Chem.* 92, 564 (1980); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19, 550 (1980).

[3] a) G. Wegner, *Makromol. Chem.* 154, 35 (1972); R. H. Baughman, *Contemp. Top. Polym. Sci.* 2, 205 (1977); b) D. Day, H. Ringsdorf, *J. Polym. Sci. Polym. Lett. Ed.* 16, 205 (1978); c) B. Tieke, G. Lieser, G. Wegner, *ibid.* 17, 1631 (1979); d) B. Tieke, G. Wegner, D. Naegele, H. Ringsdorf, *Angew. Chem.* 88, 805 (1976); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15, 764 (1976); e) D. Naegele, H. Ringsdorf, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* 15, 2821 (1977).

[4] a) D. Day, H.-H. Hub, H. Ringsdorf, *Isr. J. Chem.* 18, 325 (1979); b) H.-H. Hub, B. Hupfer, H. Ringsdorf, *Am. Chem. Soc., Org. Coatings Plastics Chem. Div. Prepr.* 42, 2 (1980); c) H. Koch, Diplomarbeit, Universität Mainz 1980; B. Hupfer, Dissertation, Universität Mainz, voraussichtlich 1981.

[5] a) G. N. Patel, J. D. Witt, Y. P. Khanna, *J. Polym. Sci. Polym. Phys. Ed.* 18, 1383 (1980); b) D. R. Day, H. Ringsdorf, *Makromol. Chem.* 180, 1059 (1979).

[6] K. Dorn, H. Schupp, Dissertationen, Universität Mainz, voraussichtlich 1981.

[7] Sämtliche Reaktionen wurden unter Feuchtigkeitsausschluß in wasserfreien Solventien durchgeführt. Alle Verbindungen ergaben korrekte Analysenwerte sowie passende IR-, ¹H- und ¹³C-NMR- und FD-Massenspektren.

[8] F. H. Matson, R. A. Volpenheim, *J. Lipid Res.* 3, 281 (1962).

[9] F. R. Pfeiffer, C. K. Miao, J. A. Weisbach, *J. Org. Chem.* 35, 221 (1970).

[10] H. Eibl, D. Arnold, H. U. Weltzien, O. Westphal, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 709, 226 (1967).

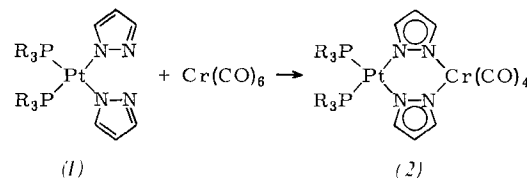
[11] G. H. de Haas, L. L. M. van Deenen, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 80, 951 (1961).

[12] P. P. M. Bensen, G. H. de Haas, *Chem. Phys. Lipids* 1, 100 (1967).

Übergangsmetallkomplexe mit Pyrazolylbrücken zwischen zwei verschiedenen Metallatomen

Von Stephen R. Stobart, Keith R. Dixon, Donald T. Eadie, Jerry L. Atwood und Michael D. Zaworotko^[*]

Bei Übergangsmetallkomplexen mit Pyrazolylbrücken^[1] wurden bisher nur solche Beispiele strukturell charakterisiert, bei denen die Brücken gleiche Metallatome verbinden^[2]. Wir berichten über die Synthese einiger neuartiger Analoga mit verschiedenen Metallen und die Röntgen-Strukturanalyse eines dieser Komplexe.



(a), PR₃ = PEt₃; (b), PR₃ = PMe₂Ph

Nach UV-Bestrahlung (Tetrahydrofuran, Schutzgas) der *cis*-Bis(pyrazolyl)platin(II)-Komplexe (1a) und (1b) in Gegenwart von Cr(CO)₆ ließen sich die gelben Verbindungen (2a) bzw. (2b) isolieren. Molybdän- und Wolfram-Analoga sowie die entsprechenden Derivate mit 3,5-Dimethylpyrazol können ähnlich synthetisiert werden^[3]. Das ¹H-NMR-Spektrum von (2a) (30 °C, in CD₂Cl₂) zeigt, daß die Methylgruppen der Phosphanliganden magnetisch nicht äquivalent sind; dieser Befund ist nur mit einer nicht-planaren Konformation der cyclischen Einheit konsistent und zeigt, daß die Ringversion bei Raumtemperatur nicht schnell ist. Die Röntgen-Strukturanalyse von (2a) bestätigt, daß der zentrale sechsgliedrige Ring Bootkonformation hat (Abb. 1).

[*] Prof. Dr. S. R. Stobart [*], Prof. Dr. K. R. Dixon, D. T. Eadie
Department of Chemistry, University of Victoria
Victoria, British Columbia (Canada) V8W 2Y2
Prof. Dr. J. L. Atwood, M. D. Zaworotko
Department of Chemistry, The University of Alabama
Alabama 35486 (USA)

[*] Korrespondenzautor.