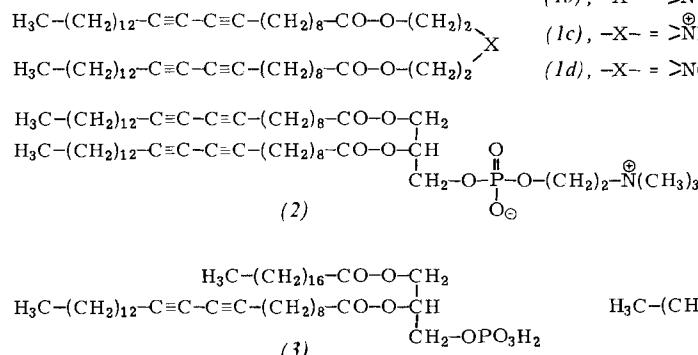


Die weder durch thermische noch durch photochemische (dimerisierende) Decarbonylierung von (1) zugängliche Carbonylrhodium-Verbindung (3) ist jedoch über die hier beschriebene Protonierungs/Deprotonierungs-Sequenz leicht synthetisierbar. Aufgrund des Basecharakters von (1) sowie analoger Metalcarbonyl-Systeme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

#### Arbeitsvorschrift<sup>[7]</sup>

(2): In eine Lösung von 294 mg (1.0 mmol) (1)<sup>[8]</sup> in 20 ml Diethylether werden unter kräftigem Röhren ca. 0.2 ml 54% HBF<sub>4</sub> 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%).

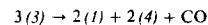
(3): 298 mg (0.46 mmol) (2) werden unter Lichtausschluß bei +20 °C mit 6.0 ml einer gesättigten NaOCH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH-Lösung übergossen, wobei augenblicklich mikrokristallines, karminrotes, in CH<sub>3</sub>OH schwerlösliches (3) ausfällt. (3) wird sofort (!) über eine D3-Fritte abfiltriert, 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.



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. B 16, 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 O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O und Licht durchgeführt werden (Schlenkrohr-Technik).
- [8] J. W. Kang, P. M. Mailis, J. Organomet. Chem. 26, 393 (1971).
- [9] Umsetzung von [ $\eta^5\text{-C}_5(\text{CH}_3)_5\text{Ir}(\text{CO})_2$ ] mit HBF<sub>4</sub> (Diethylether, 0 °C) ergibt den salzartigen Komplex [ $\eta^5\text{-C}_5(\text{CH}_3)_5\text{Ir}(\text{CO})_2\text{H}\text{BF}_4$ ] in quantitativer Reaktion (IR: 2111 vs. 2070 vs. ν(CO); <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, int. TMS, -20 °C): δ = 2.43 (s, 15H), -13.82 (m, 1H); Äquivalenteleitfähigkeit: Λ = 94.6

cm<sup>2</sup> · mol<sup>-1</sup> · Ω<sup>-1</sup> (CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 23.4 °C, c = 10<sup>-4</sup> mol/l). Der Komplex ist mit NaOCH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH reversibel deprotonierbar. Diese Befunde stützen die Annahme, daß die Reaktion (1) → (2) über den analogen einkernigen Hydrido-Komplex (1)-H<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>⊖</sup> verläuft. – Auch (3) wird mit CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H zu (2), CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>⊖</sup> statt BF<sub>4</sub><sup>⊖</sup>, protoniert. – Thermische sowie photochemische Disproportionierung von (3) folgen der Gleichung



#### Polymerisierbare Phospholipidanaloga – neue stabile Biomembran- und Zellmodelle<sup>[\*\*]</sup>

Von Hans-Henning Hub, Bernd Hupfer, Horst Koch und Helmut Ringsdorf<sup>[†]</sup>

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<sup>[1]</sup>. 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<sup>[2a]</sup> („Ufasome“), Fettsäure/Lysophospholipid-Gemischen<sup>[2b]</sup> oder aus lipidanalogen Dialkylverbindungen<sup>[2c]</sup> bestehen. Auch Ammonium-Amphiphile

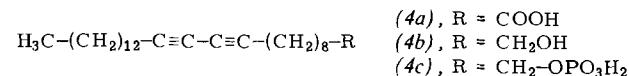
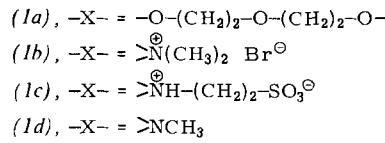


Tabelle 1. Polymerisierbare Lipid- und Lysolipidanaloga; Schmelzpunkte und Ausbeuten.

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).

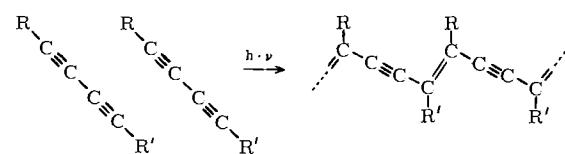
[†] Prof. Dr. H. Ringsdorf, Dipl.-Chem. H.-H. Hub, Dipl.-Chem. B. Hupfer, Dipl.-Chem. H. Koch  
Institut für Organische Chemie der Universität  
J.-J.-Becher-Weg 18–20, D-6500 Mainz 1

[\*\*] 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 Molekülmittelteil können membranähnliche Strukturen bilden<sup>[2d]</sup>. 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 lipidanaloge (1)–(3) und lysolipidanaloga (4) Monomere synthetisiert, die polymerisierbare Diacetylenegruppen in den terminalen Teilen enthalten (Tabelle 1).

Die Diingruppen sind, wie aus Untersuchungen im Festkörper<sup>[3a]</sup> sowie in orientierten Mono-<sup>[3b]</sup> und Multischichten<sup>[3c,d]</sup> 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<sup>[4]</sup> untersucht (vgl. [3b,e]). Zur Bildung von Vesikeln wurden (1)–(4) bei 50 °C unter N<sub>2</sub> als wässrige Suspensionen ultrabeschallt. Die elektronenmikroskopische Untersuchung der entstehenden klaren Lösungen beweist das Vorhandensein sphärischer Vesikeln unterschiedlichen Durchmessers (bis einige μm). Erst

Bestraht 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<sup>[5a]</sup>. 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<sup>[5b]</sup> qualitativ überein (Abb. 2).

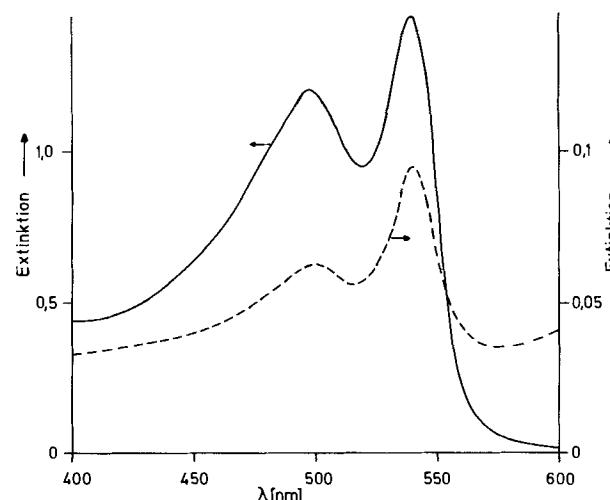
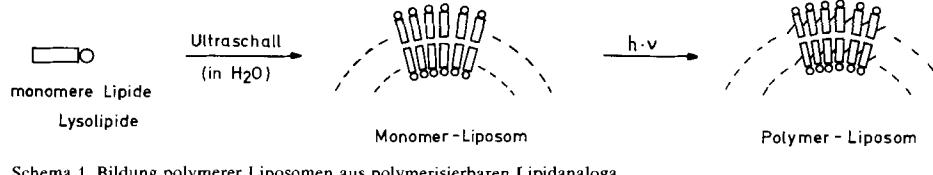


Abb. 2. UV-Spektrum polymerer Liposomen aus (1b) nach 15 min Bestrahlung mit multichromatischem UV-Licht (—),  $c=0.5$  mg/ml; Vergleichsspektrum [4b] (---) einer Polymer-Monoschicht von (1b) nach 60 min Bestrahlung.



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).

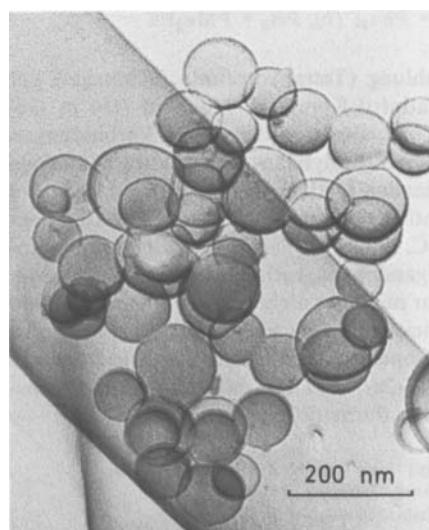


Abb. 1. Kleine unilamellare Monomervesikeln des Lipidanalogon (1a) nach 30 min Ultrabeschallung, negativ kontrastiert mit Uranylacetat. Philips EM 300 Elektronenmikroskop, Beschleunigungsspannung: 80 kV.

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 Monomeren – 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 Vesikel 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-

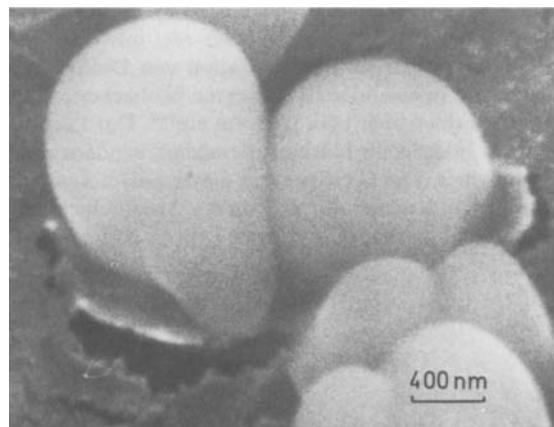


Abb. 3. Rasterelektronenmikroskop-Aufnahme von großen, multilamellären (1b)-Polymervesikeln. ISI-40 Rasterelektronenmikroskop, Beschleunigungsspannung: 15 kV.

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<sup>[6]</sup> (Vinyl- und Butadien-Derivate) verwendet werden.

## *Arbeitsvorschrift<sup>[7]</sup>*

(4c): 10 mmol (4b)<sup>[3d]</sup> werden mit 15 mmol POCl<sub>3</sub> in 25 ml CCl<sub>4</sub> 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)<sup>[3d]</sup> wird mit Oxalylchlorid zum Säurechlorid umgesetzt<sup>[8]</sup>. 10 mmol des Säurechlorids in 10 ml CHCl<sub>3</sub> tropft man langsam bei 0 °C zu 5 mmol Tetraethylenglykol und 15 mmol Pyridin in 20 ml CHCl<sub>3</sub>, röhrt 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 CH<sub>3</sub>Br in Aceton.

(1c): Das Säurechlorid von (4a) wird mit *N,N*-Bis(2-hydroxyethyl)-2-aminoethansulfonsäure in CHCl<sub>3</sub>/Pyridin durch Erhitzen zum Sieden umgesetzt. Beim Abkühlen kristallisiert das Produkt aus.

(2): Analog einer Arbeitsvorschrift in<sup>[9]</sup> synthetisiertes 1,2-Bis(10,12-hexacosadiinoyl)glycerin, Fp=65–66 °C (Petrolether), wurde nach Eibl et al.<sup>[10]</sup> mit β-Bromethylphosphorsäuredichlorid acyliert, verseift und mit Trimethylamin/Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> umgesetzt.

(3): 2-(10,12-Hexacosadiinoyl)-3-stearoylglyceriniodhydrin,  $F_p = 34\text{--}36\text{ }^\circ\text{C}$  (MeOH/Ether), durch zweimalige Acylierung von rac. Glyceriniodhydrin<sup>[11]</sup> gewonnen, wurde mit Silber-di-*tert*-butylphosphat<sup>[12]</sup> phosphoryliert. Die Abspaltung der *tert*-Butyl-Schutzgruppen gelang mit HCl-Gas in  $\text{CHCl}_3$ <sup>[12]</sup>.

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 Echeld, 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, I. Mino, I.

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, 595 (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-, <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-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).

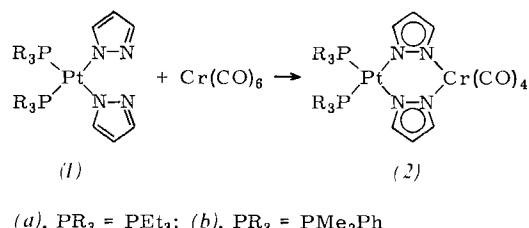
[11] G. H. de Haas, L. L. M. van Deenen, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 80, 951 (1961).

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

# Übergangsmetallkomplexe mit Pyrazolyibrücken zwischen zwei verschiedenen Metallatomen

Von *Stephen R. Stobart, Keith R. Dixon, Donald T. Eadie, Jerry L. Atwood und Michael D. Zaworotko*<sup>[\*]</sup>

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



Nach UV-Bestrahlung (Tetrahydrofuran, Schutzgas) der *cis*-Bis(pyrazolyl)platin(II)-Komplexe (*1a*) und (*1b*) in Gegenwart von Cr(CO)<sub>6</sub> 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<sup>[3]</sup>. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von (*2a*) (30 °C, in CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 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 Ringinversion bei Raumtemperatur nicht schnell ist. Die Röntgenstrukturanalyse 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.