

wie **5a** und **5b** durch präparative GC: 10% OV 101 auf Chromosorb P60/80 mesh, 6 m, 10 mm, 550 mL/min N₂, 100 °C. MS (70 eV, 1 µA, 5 kV, 250 °C) **3**–**7**: Basispeak *m/z* 69, Mol.-Gew. (CI) **3**–**5**: 138; **6**, **7**: 156. IR (CH₂Cl₂) **6**, **7**: ν(OH)_{intramol.} = 3390, ν(OH) = 3590 cm⁻¹.

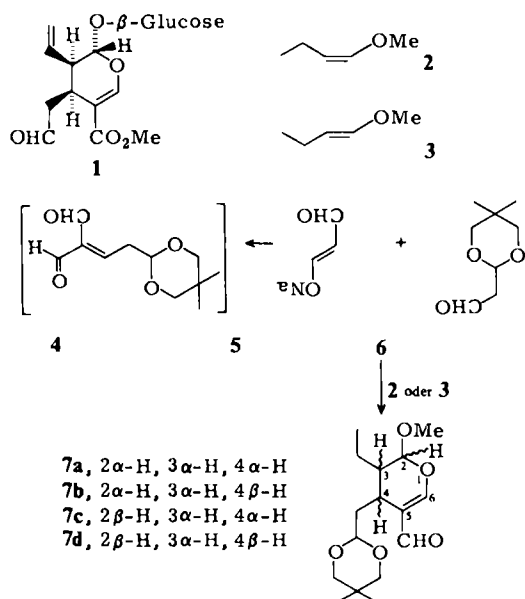
[4] a) Bei großen Umsätzen wurde dementsprechend kein Wasserverbrauch festgestellt. b) Folgt aus analytischen und spektroskopischen Daten; wir danken Dr. J. Preut, Dortmund, für die Debye-Scherrer-Aufnahmen.

[5] Synthetisiert nach: Gmelin: *Handbuch der Anorganischen Chemie*, 8. Auflage, Band 32, Verlag Chemie, Leipzig 1924, S. 206; auch A. Henglein et al. beobachteten eine nur geringe Aktivität von kolloidalem Zinksulfid, persönliche Mitteilung 1982; Anmerkung bei der Korrektur: vgl. auch S. Yanagida, T. Azuma, H. Sakurai, *Chem. Lett.* 1982, 1069.

Ein einfacher und stereoselektiver Zugang zu den Secoiridoiden durch [4+2]-Cycloaddition von Alkyliden-1,3-dicarbonyl-Verbindungen**

Von Lutz-F. Tietze*, Karl-Heinz Glüsenkamp und Wolfgang Holla

Secologanin **1**, eine Schlüsselverbindung in der Biosynthese zahlreicher Alkaloide^[1], gehört zu den Secoiridoiden, einer weit verbreiteten Naturstoffklasse, die sich biogenetisch von Geraniol ableitet. Die Synthese von Verbindungen des Secologanin-Typs^[2] ist aufgrund der Polyfunktionalität und der hohen Reaktivität sowie der stereochemischen Anforderungen schwierig. Es gelang uns jetzt, das C₁₀-System in einer Eintopfsynthese aus einer C₄- und zwei C₃-Einheiten aufzubauen; der entscheidende Schritt ist eine [4+2]-Cycloaddition mit inversem Elektronenbedarf.



Läßt man eine wäßrige Lösung des Natriumsalzes von Malondialdehyd **5** mit dessen Monoacetal **4**^[3] 48 h bei 5 °C reagieren und gibt anschließend bei 20 °C (*Z*)- oder (*E*)-1-Methoxy-1-buten **2** bzw. **3** und Natriumdihydrogenphosphat zu, so entsteht direkt **7**; primär bildet sich über das Aldoladdukt die Alkylidenverbindung **6**, die spontan mit den Enolethern zum Cycloaddukt weiterreagiert. Aus **2** erhält man zu 64% ein ca. 1:1-Gemisch der beiden Stereoisomere **7a** und **7b**, aus **3** entsteht zu 48% das Secologanin-Derivat **7c**, das an allen Chiralitätszentren die für die Secoiridoide typische relative Konfiguration hat^[4]. Zusätzlich wird zu 16% das unerwünschte Stereoisomer **7d**

[*] Prof. Dr. L.-F. Tietze, K.-H. Glüsenkamp, W. Holla
Institut für Organische Chemie der Universität
Tammannstraße 2, D-3400 Göttingen

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

gebildet, das sich jedoch chromatographisch abtrennen läßt.

Die hohe Reaktionsgeschwindigkeit der [4+2]-Cycloaddition ist darauf zurückzuführen, daß durch die Elektronenacceptor-Gruppe am Heterodien die Energie des LUMO und damit auch die freie Aktivierungsenthalpie der Reaktion stark erniedrigt wird. Ähnliche Ergebnisse wurden auch mit anderen Alkyliden-1,3-dicarbonyl-Verbindungen erhalten^[5]. Dieser einfache Zugang zu den Secoiridoiden ist durch Verwendung substituierter C₃- und C₄-Einheiten sehr variationsfähig.

Eingegangen am 26. April 1982 [Z 23]

- [1] G. A. Cordell, *Lloydia* 37 (1974) 219; H. Inouye, *Planta Med.* 33 (1978) 193; A. R. Battersby, M. Thompson, K.-H. Glüsenkamp, L.-F. Tietze, *Chem. Ber.* 114 (1981) 3430; A. R. Battersby, N. D. Westcott, K.-H. Glüsenkamp, L.-F. Tietze, *ibid.* 114 (1981) 3439; J. Stöckigt in J. D. Phillipson, M. H. Zenk: *Indole and Biogenetically Related Alkaloids*, Academic Press, London 1980, S. 113.
- [2] L.-F. Tietze, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 946; G. Kinast, L.-F. Tietze, *Chem. Ber.* 109 (1976) 3626; L.-F. Tietze, G. Kinast, H. C. Uzar, *Angew. Chem.* 91 (1979) 576; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 541; vgl. auch C. R. Hutchinson, K. C. Mattes, M. Nakane, J. J. Partridge, M. R. Uskokovic, *Helv. Chim. Acta* 61 (1978) 1221; M. Nakane, C. R. Hutchinson, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 4233.
- [3] **4** wird durch Umsetzung von 1,1,3,3-Tetramethoxypropan mit 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol (1:1, 140 °C, kat. Mengen H₂SO₄; Kp = 87–92 °C/8 Torr) und anschließende Hydrolyse (1,2-Dichlorethan/Tetrahydrofuran, Silicagel, Oxalsäure, 60 °C; Kp: 84 °C/8 Torr) erhalten (55% Ausbeute).
- [4] Zu 158 mg (1.00 mmol) **4** in 2.0 mL sauerstofffreiem Wasser gibt man 168 mg (1.30 mmol) **5** (Monohydrat), rührt 48 h bei 5 °C und erwärmt anschließend auf Raumtemperatur. Danach werden 300 mg (3.49 mmol) Enolether **2** oder **3** (gelöst in 3 mL 1,2-Dichlorethan) und unter kräftigem Rühren portionsweise 600 mg (3.85 mmol) Natriumdihydrogenphosphat · 2 H₂O zugefügt. Nach 2 h gibt man 500 mg Natriumdihydrogenphosphat zu, verdünnt mit Wasser und extrahiert mit Chloroform. Nach Waschen, Trocknen und Eindampfen wird an Silicagel mit Ether/Petrolether (1:2) chromatographiert: **7c**: R_F = 0.10; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.70 (s, 3 H, CH₃), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3 H, CH₃), 1.17 (s, 3 H, CH₃), 1.28–1.74 (m, 4 H, CH), 1.86 (m, 1 H, CH), 2.97 (m, 1 H, 4-H), 3.20–3.68 (m, 4 H, CH₂O), 3.58 (s, 3 H, OCH₃), 4.50 (t, J = 5 Hz, 1 H, O—CH—O), 4.90 (d, J = 8.5 Hz, 1 H, 2-H), 7.23 (s, 1 H, 6-H), 9.25 (s, 1 H, CHO). **7d**: R_F = 0.13; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.70 (s, 3 H, CH₃), 0.94 (t, J = 7.0 Hz, 3 H, CH₃), 1.19 (s, 3 H, CH₃), 1.08–1.40 (m, 2 H, aliph.-H), 2.04 (mc, 3 H, aliph.-H), 2.64 (t, br, J = 7 Hz, 1 H, 4-H), 3.52 (mc, 4 H, CH₂O), 3.48 (s, 3 H, OCH₃), 4.60 (t, J = 5 Hz, 1 H, O—CH—O), 5.00 (t, J = 1 Hz, 1 H, 2-H), 7.18 (s, 1 H, 6-H), 9.36 (s, 1 H, CHO). Die Zuordnung von **7c** und **7d** erfolgte unter anderem durch Vergleich der ¹H-NMR-Spektren mit denen von Secologanin-Derivaten. L.-F. Tietze, S. Henke, *Angew. Chem.* 93 (1981) 1005; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 970; vgl. auch J. R. Purdy, R. G. Hamilton, L. Akhter, S. McLean, *Can. J. Chem.* 59 (1981) 210.
- [5] L.-F. Tietze, G. von Kiedrowski, K. Harms, W. Clegg, G. Sheldrick, *Angew. Chem.* 92 (1980) 130; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 134; L.-F. Tietze, G. von Kiedrowski, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 219; L.-F. Tietze, K.-H. Glüsenkamp, K. Harms, G. Remberg, G. M. Sheldrick, *ibid.* 23 (1982) 1147; L.-F. Tietze, G. von Kiedrowski, B. Berger, *Angew. Chem.* 94 (1982) 222; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 221; J. Bitter, J. Leitch, G. Partale, O. E. Polansky, W. Riemer, U. Ritter-Thomas, B. Schlammann, B. Stölker, *Chem. Ber.* 113 (1980) 1020; B. B. Snider, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 1133; B. B. Snider, D. M. Roush, T. A. Killinger, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 6023; R. R. Schmidt, M. Maier, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 1789; C. Reichardt, K.-Y. Yun, *ibid.* 23 (1982) 3163.

Bestimmung der Struktur von Dimethyldioctadecylammoniumchlorid-Vesikeln in Lösung durch Röntgen-Kleinwinkelstreuung; reversibler Phasenübergang**

Von Hasko H. Paradies*

Phospholipid-Vesikeln haben als Modelle für biologische Membranen große Bedeutung. Von Tensid-Vesikeln,

[*] Prof. Dr. H. H. Paradies
Fachrichtung Biochemie der Pflanzen, Freie Universität
Königin-Luise-Straße 12–16a, D-1000 Berlin 33

[**] Ein Teil dieser Arbeit wurde am Department of Chemistry, Cornell University, Ithaca, NY 14853 (USA) durchgeführt.

wie sie aus einfachen Amphiphilen durch Beschallung erhalten werden, kann man dies ebenfalls erwarten^[1,2]. Dimethyldioctadecylammoniumchlorid (DODAC, $(\text{CH}_3)_2(\text{n-C}_{18}\text{H}_{37})_2\text{N}^+\text{Cl}^-$) und Dihexadecylphosphat $((\text{n-C}_{16}\text{H}_{33}\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{OH})$ ^[4] sind von Kunitake et al.^[1] sowie von Fendler^[2] charakterisiert worden. Obwohl DODAC-Vesikeln möglicherweise für Katalyse, Energieumwandlung und Verteilungsprozesse verwendet werden können, waren weder ihre Größe und Gestalt in wässriger Lösung noch die Faktoren genau bekannt, von denen diese abhängen. Bisherige Befunde sind mit der Bildung von Doppelschicht-Lamellen in Einklang.

Tabelle 1. Morphologische und hydrodynamische Parameter von DODAC-Vesikeln in wässriger Lösung: pH 7.0; 0.01 mol/L Tris-HCl.

Streuassenradius R_g [nm]	13.8 ± 0.5
Molekulargewicht $M_r \times 10^5$	33.5 ± 1.5
Dicke der Doppelschicht R_d [nm]	4.4 ± 0.05
Quellung [g H_2O /g DODAC]	0.86
Maximaler äußerer Durchmesser D_{\max} [nm]	35.0 ± 0.1
Partielles spezifisches Volumen Φ [mL/g]	0.8561
Diffusionskoeffizient $D \times 10^{-7}$ [cm ² /s]	1.72 ± 0.05
Molekulargewicht pro Flächeneinheit [M_r/nm^2]	2510

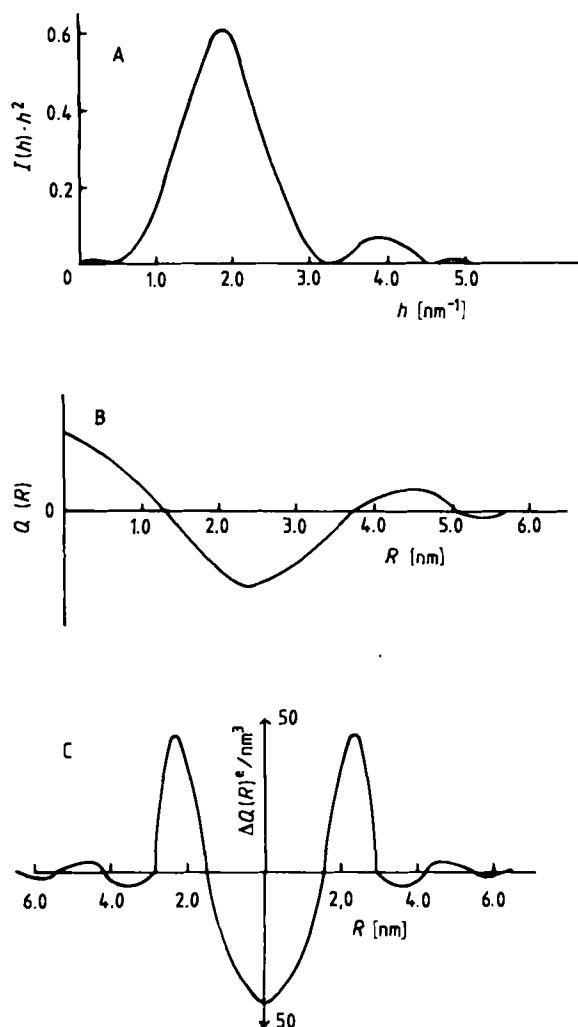


Fig. 1. A) Dickenfaktor $I(h) \cdot h^2$ von DODAC-Vesikeln, aus den unkorrigierten Daten der Röntgen-Kleinwinkelstreuung unter der Voraussetzung einer eindimensionalen Querschnittsverteilung abgeleitet. $h = (4\pi/\lambda) \sin \theta$; $\lambda = 1.54$ Å, θ = Streuwinkel; $I(h)$ = Streuintensität. B) Abstandsfunktion $Q(R)$ aus den Werten in Fig. 1A berechnet. C) Elektronendichteprofil $\Delta\rho(R)$, senkrecht zur Ebene der Doppelschichten, aus den Strukturamplituden berechnet.

Wir untersuchten nun außer der Vergrößerung der DODAC-Vesikeln in wässriger Lösung die Quellung, Form und Größe sowie die Morphologie der äußeren Oberfläche (Tabelle 1). DODAC bildet in wässriger Lösung 4.4 nm dicke Lamellen, deren Verteilung mit einer hohlen Vesikelstruktur mit 35.0 nm äußerem Durchmesser zu vereinbaren ist (Fig. 1). Demnach müssen innere und äußere DODAC-Moleküle in der Doppelschicht etwas ineinandergreifen: Die Schichtdicke (4.4 nm) ist kleiner als die Länge zweier Octadecylketten.

DODAC-Vesikeln zeigen einen reversiblen Phasenübergang, der bei konstantem Druck durch Temperaturänderung und bei konstanter Temperatur durch Druckänderung induziert wird (Fig. 2). Die Vesikelgröße nimmt beim Phasenübergang von $D_{\max} = 35$ nm auf 40 nm zu, in Einklang mit Befunden von Creuterick et al.^[4] an Dimyristoylphosphatidylcholin, aber im Gegensatz zu Befunden von Watts et al.^[5].

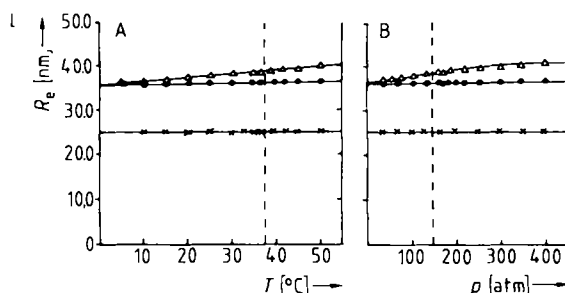


Fig. 2. Effektiver hydrodynamischer Radius R_e von DODAC-Vesikeln durch inelastische Lichtstreuung bestimmt. Gestrichelte Linie: Phasenübergang. \circ — \circ DODAC-Vesikeln, \times — \times Dimyristoylphosphatidylcholin-Vesikeln, Δ — Δ DODAC-Vesikeln mit 11% (w/w) Cholesterin. $R_e = k_B T K^2 / (3 \pi \eta f)$; k_B = Boltzmann-Konstante, $f = (1/\tau_c) = D \cdot K^2$ mit $K = (4 \pi n / \lambda) \sin(\theta/2)$, τ_c = Zeitkonstante, D = Diffusionskoeffizient; A) Temperaturinduzierter Phasenübergang bei 1 bar, B) druckinduzierter Phasenübergang bei 22 °C.

Die Änderungen des effektiven hydrodynamischen Radius R_e ($D_{\max}/2$) der DODAC-Vesikeln durch Druck und Temperatur beruhen auf Änderungen des partiellen spezifischen Volumens von $\Phi = 0.8561 \pm 0.003$ mL/g bei 293 K auf 0.8361 ± 0.002 mL/g bei 303 K. Bei DODAC-Vesikeln mit 11% (w/w) Cholesterin bleiben elektronischer Streuassenradius R_g , Sedimentationskonstante $S_{20,w}^0$ oder Diffusionskoeffizient D bei Variation von Temperatur oder Druck konstant, jedoch ändert sich Φ von 0.8611 mL/g bei 293 K auf 0.8541 mL/g bei 303 K. Darüber hinaus sind DODAC-Vesikeln mit 11% Cholesterin gegenüber pH-Änderungen und Ionendurchtritt stabiler als reine DODAC-Vesikeln und haben auch eine beträchtlich höhere Schmelztemperatur ($T_m = 42$ °C). Cholesterin ist in der Nähe des quartären Stickstoffatoms lokalisiert.

Eingegangen am 25. August 1980,
in veränderter Fassung am 6. Mai 1982 [Z 160]
Das vollständige Manuskript dieser Zuschrift erscheint in:
Angew. Chem. Suppl. 1982, 1670–1681

CAS-Registry-Nummern:
DODAC: 107-64-2 / DMC: 13699-48-4 / Cholesterin: 57-88-5.

- [1] T. Kunitake, Y. Okahata, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 3860; T. Kunitake, Y. Okahata, K. Tanaka, F. Kumamura, M. Takayanagi, *Chem. Lett.* 1977, 387; T. Kunitake, N. Nakashima, M. Shimomura, Y. Okahata, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 6642; T. Kunitake, S. Shinkai, *Adv. Phys. Org. Chem.* 17 (1980) 435.
- [2] J. H. Fendler, *Acc. Chem. Res.* 13 (1980) 7.
- [4] F. Ceuterick, K. Heremans, H. de Smedt, P. Nieuwenhuysen, J. Clauwaert, *Chem. Phys. Lett.* 62 (1979) 341.
- [5] A. Watts, D. Marsh, P. F. Knowles, *Biochemistry* 17 (1978) 1792.