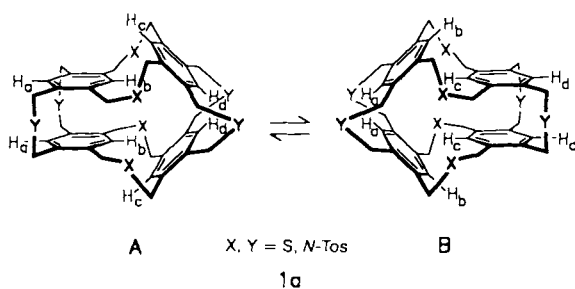


90 MHz- ^1H -NMR-Spektren des isolierten Isomers zeigen bei Raumtemperatur verbreiterte Signale, die im 200 MHz- und 400 MHz-Spektrum schärfer sind und jeweils doppelt auftreten. So erhält man bei 20 °C für die Protonen der Methylenbrücken vier AB-Systeme (400 MHz, CD_2Cl_2 : $\delta = 5.05$ (br) und 3.15 (br), 5.0 (d) und 4.6 (d), 4.3 (d) und 3.2 (d), 3.85 (d) und 3.65 (d); Zuordnung durch Doppelresonanz-Experimente) und für die Protonen der Benzolringe vier Signale ($\delta = 8.75$ (s, $\text{H}_{\text{b,c}}$), 6.7 (s, $\text{H}_{\text{a,d}}$), 6.65 (s, $\text{H}_{\text{a,d}}$) und 6.35 (s, $\text{H}_{\text{b,c}}$)).

Auffällig ist das Signal der Protonen der Benzolringe bei $\delta = 8.75$, dessen extreme Tieffeldlage uns dazu veranlaßte, der isolierten Verbindung die Struktur **1a** zuzuschreiben, da nur die Wasserstoffatome H_{b} und H_{c} dieses Isomers eine solche Verschiebung aufweisen sollten. Aufgrund von Vergleichen mit bekannten Cyclophanen^[11] und unter Berücksichtigung des Einflusses der magnetischen Anisotropie des benachbarten Benzolrings^[12] sollten alle anderen Wasserstoffatome von **1a** und **1b** bei höherem Feld absorbieren^[13].

Diese Zuordnung ist auch in Übereinstimmung mit Erfahrungen aus anderen Cyclophan-Synthesen, die zeigen, daß Cyclisierungen dann zum Erfolg führen, wenn die funktionellen Gruppen der Vorstufen (hier **3d** und **3e**) räumlich gut zusammenpassen (Prinzip der starren Gruppen)^[14]. Dies ist eher zu erwarten, wenn die beiden Reaktanten parallel zueinander orientiert sind, d. h. die Bildung des gekreuzten Isomers **1b** ist nicht begünstigt. Wir gehen daher davon aus, daß es sich bei dem isolierten Cyclophan um **1a** handelt.

Bemerkenswerterweise ist das ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung temperaturabhängig. Bei 160 °C findet man nur zwei AB-Systeme für die Protonen der Methylenbrücken (90 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$: $\delta = 4.8$ (d, $\text{CH}_2\text{-N}$) und 4.2 (d, $\text{CH}_2\text{-N}$) bzw. 3.9 (d, $\text{CH}_2\text{-S}$) und 3.5 (d, $\text{CH}_2\text{-S}$)) und nur zwei Signale für die der Protonen der Benzolringe ($\delta = 7.5$ (s, $\text{H}_{\text{b,c}}$) und 6.7 (s, $\text{H}_{\text{a,d}}$)). **1a** liegt folglich bei Raumtemperatur in der weniger symmetrischen Konformation **A** vor und wandelt sich langsam (NMR-Zeitskala) in das Konformer **B** um. Die Barriere für diesen Vorgang beträgt ca. 65–70 kJ mol⁻¹ (mit $T_{\text{c}} \approx 70$ °C und $\Delta\nu \approx 215$ Hz für H_{b} und H_{c}).



1a, ein molekulares Rohrstück, ist aufgrund der einfachen Synthese der Edukte vergleichsweise bequem zugänglich. Sein Hohlraum ist groß genug, um einem Benzolmolekül Platz zu bieten. Durch Wahl anderer tetrafunctionalisierter Bausteine sollten sich analog (eventuell mit anschließender Extrusion der Brücken-Heteroatome) weitere rohrförmige „Endorezeptoren“ (längere, ringerweiterte Kohlenwasserstoffe, Möbius-Bänder) herstellen lassen, deren Innenraum wie von Zellwänden umschlossen ist.

Eingegangen am 18. Dezember 1990 [Z 4339]

CAS-Registry-Nummern:

1, 133071-04-2; **3d**, 133043-80-8; **3e**, 133043-81-9.

- [1] z. B. „Platonische Körper“; Übersicht: F. Vögtle, *Reizvolle Moleküle der Organischen Chemie*, Teubner, Stuttgart 1989.
- [2] z. B. „Krakenmoleküle“; siehe F. Vögtle, E. Weber, *Angew. Chem.* 86 (1974) 896; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 13 (1974) 814.
- [3] Dendrimere: D. A. Tomalia, A. M. Naylor, W. A. Goddard III, *Angew. Chem.* 102 (1990) 119; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29 (1990) 138; A. Nickon, E. F. Silversmith, *Organic Chemistry – The Name Game*, Pergamon, New York 1987.
- [4] F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.* 115 (1983) 157.
- [5] D. M. Walba, *Tetrahedron* 41 (1985) 3161.
- [6] F. H. Kohnke, A. M. Z. Slawin, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angew. Chem.* 99 (1987) 941; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 892; P. R. Ashton, N. S. Isaacs, F. H. Kohnke, A. M. Z. Slawin, C. M. Spencer, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *ibid.* 100 (1988) 981 bzw. 27 (1988) 966; vgl. auch „Deltaphan“: H. C. Kang, A. W. Hanson, B. Eaton, V. Boekelheide, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 1979.
- [7] E. Buhleier, W. Wehner, F. Vögtle, *Synthesis* 1977, 155; vgl. auch F. Vogel, H. M. Deger, J. Sombroek, J. Palm, A. Wagner, J. Lex, *Angew. Chem.* 92 (1980) 43; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 41; vgl. auch [6].
- [8] A. Schröder, *Diplomarbeit*, Universität Bonn 1988 und *Dissertation* (in Vorbereitung); D. Karbach, *Diplomarbeit*, Universität Bonn 1990.
- [9] P. Knops, N. Sendhoff, H.-B. Meckelburger, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.*, im Druck.
- [10] Wir danken Herrn Dr. K. Rissanen, Universität Jyväskylä, Finnland, für diese Versuche.
- [11] Übersicht: F. Vögtle, *Cyclophan-Chemie*, Teubner, Stuttgart 1990.
- [12] C. W. Haigh, R. B. Mallion, *Org. Magn. Reson.* 4 (1972) 203.
- [13] Durch Kern-Overhauser-Effekte ist eine Zuordnung wegen der Symmetrie der Isomere nicht möglich.
- [14] P. Knops, F. Vögtle, *Chem. Ber.*, im Druck.

Hochstabile Liposomen aus perfluoralkylierten Glycerophosphocholinen **

Von Catherine Santaella, Pierre Vierling und Jean G. Riess*

Professor Rolf Appel zum 70. Geburtstag gewidmet

Vesikel aus Phospholipiden (Liposomen) sind geeignete chemische Modelle zur Untersuchung biologischer Membranfunktionen^[1] sowie des Transports und der Freisetzung von Medikamenten^[2]. Ausschließlich aus Phospholipiden aufgebaute Vesikel weisen jedoch nur geringe Stabilität auf. Die Bildung stabilerer Membranen erfordert in der Regel genau aufeinander abgestimmte Mehrkomponentensysteme, was zu steigender Komplexität führt^[3]. Natürliche Phospholipidgemische aus Sojabohnen oder Eidotter (EYP) werden routinemäßig als grenzflächenaktive Substanzen in injizierbaren Aufbereitungen verwendet, z. B. Fettemulsionen zur parenteralen Ernährung^[4] und Emulsionen mit Fluorkohlenwasserstoffen als künstliche Sauerstoffüberträger und Kontrastmittel^[5] sowie als Arzneimittelträger („Drug Delivery Systems“)^[6]. Die Verwendung dieser Phospholipide unterliegt jedoch Einschränkungen: Aufgrund ihrer biologischen Herkunft sind diese Gemische komplex und nicht exakt reproduzierbar sowie leicht zu hydrolysieren und zu oxidieren. Der Spielraum für Veränderungen der Eigenschaften von Vesikeln und Emulsionen ist begrenzt und im allgemeinen werden aus Gründen der Haltbarkeit weitere Zusätze wie Cholesterin benötigt.

Ein lohnendes Ziel ist daher die Beseitigung dieser Einschränkungen, d. h. die Entwicklung neuartiger biokompatibler membran- und vesikelbildender amphiphiler Stoffe. Wir haben Analoga der Phosphatidylcholine (Glycerophospho-

[*] Prof. J. G. Riess, C. Santaella, Dr. P. Vierling
Laboratoire de Chimie Moléculaire, Unité associée au CNRS
Université de Nice-Sophia Antipolis
F-06034 Nice Cedex (Frankreich)

[**] Diese Arbeit wurde vom CNRS und ATTA (Applications et Transfers de Technologies Avancées) gefördert.

kungen^[8] destabilisierende Effekte^[13] ausgleichen, die von schwächeren intermolekularen Wechselwirkungen und zunehmenden sterischen Abstoßungen zwischen den fluorierten Ketten herrühren.

Mit den neuen F-AlkylGPCs können stabile Emulsionen mit 50 % (w/v) Perfluordecalin, einem ziemlich schwierig zu emulgierenden Fluorkohlenwasserstoff, durch Beschallung rasch hergestellt werden^[16]. **2** wurde auch mit EYP und mit hydriertem EYP (Lecinol[®]), das als gesättigtes Lipid mit **2** strukturell enger verwandt ist als EYP, verglichen. Sowohl EYP als auch Lecinol[®] sind Gemische amphiphiler Stoffe und daher erheblich wirksamere Emulgatoren als reine Phospholipide. Es ist daher bemerkenswert, daß **2** allein bedeutend effektiver ist als Lecinol[®] (das zum Emulgieren von Perfluordecalin nicht ausreicht) und annähernd so wirksam ist wie das natürliche EYP-Gemisch. So wurden beispielsweise 50/50 (w/v)-Emulsionen von Perfluordecalin mit 32.5 mM Tensid-Emulsionen hergestellt. Die mit EYP in einem Phosphatpuffer erhaltenen Emulsionen enthielten Partikel mit einer durchschnittlichen Größe von 0.24 µm (76 % kleiner als 0.40 µm, kein Teilchen größer als 1.1 µm) nach der Herstellung, 0.23 µm (79 % < 0.40 µm, 3 % > 1.1 µm) nach der Sterilisierung und 0.31 µm (67 % < 0.40 µm, 3.5 % > 1.1 µm) nach einem Monat bei 25 °C; zum Vergleich: bei Verwendung von **2** als Tensid lagen die durchschnittlichen Partikelgrößen bei 0.24 µm (85 % < 0.40 µm, 0 % > 0.95 µm) nach der Herstellung, 0.32 µm (73 % < 0.40 µm, 0 % > 1.1 µm) nach Sterilisierung und 0.36 µm (58 % < 0.40 µm, 0 % > 1.1 µm) nach Alterung bei 25 °C. Weitere Verbesserungen der Stabilität solcher Emulsionen sind zu erwarten, wenn Gemische der F-AlkylGPCs oder Mischungen dieser mit anderen Tensiden verwendet werden.

Mit den für in-vivo-Anwendungen bestimmten F-Alkyl-GPCs wurden erste biologische Untersuchungen, einschließlich der Wirkung auf Zellkulturen, auf hämolytische Aktivität und akute Toxizität in Mäusen durchgeführt^[15]. Dispersionen von **1–3** stören das Wachstum oder die Lebensfähigkeit lymphoblastöider Namalva-Zellkulturen nicht. Besonders bemerkenswert ist, daß auf eine Suspension menschlicher roter Blutkörperchen sogar bei hohen Konzentrationen (z. B. 60 g L⁻¹ **2**) kein hämolytischer Effekt nachgewiesen wurde, während Phosphatidylcholine mit gesättigten Kohlenwasserstoffketten vergleichbarer Länge (acht bis zwölf Kohlenstoffatome) zweifellos hämolytisch wirken^[16] (z. B. eine 1 g L⁻¹-Dispersion von 1,2-Di-lauryl-3-*rac*-glycerophosphocholin). Erste in-vivo-Tests zeigen, daß die intravenöse LD₅₀ in Mäusen höher als 2500 mg pro kg Körpergewicht ist (unter zehn Tieren kein Todesfall nach einem Monat Beobachtung). Diese synthetischen Phospholipide sind racemisch, es soll daher angemerkt werden, daß das nicht natürliche D-Isomer, zumindest hinsichtlich dieser ersten Screening-Tests, nicht toxisch ist.

Eingegangen am 23. November 1990 [Z 4278]

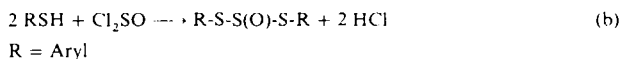
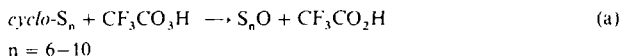
- [1] J. H. Fendler: *Membrane Mimetic Chemistry*, Wiley, New York 1982.
- [2] G. Gregoriadis: *Liposomes as Drug Carriers: Recent Trends and Progress*, Wiley, Chichester 1988.
- [3] Zur Lösung dieses Stabilitätsproblems wurden auch membranbildende Amphiphile und polymere Systeme entwickelt: Überblick siehe H. Ringsdorf, B. Schlarb, J. Venzmer, *Angew. Chem.* 100 (1988) 117–162; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 113–158.
- [4] A. Wretling, *JPEN, J. Parenter. Enteral. Nutr.* 5 (1981) 230–235.
- [5] J. G. Riess, M. Le Blanc in K. C. Lowe (Hrsg.): *Blood Substitutes: Preparation, Physiology and Medical Applications*, Horwood, Chichester 1988, S. 94–129; D. C. Long, D. M. Long, J. Riess, R. Follana, A. Burgan, R. F. Mattrey in T. M. S. Chang, R. P. Geyer (Hrsg.): *Blood Substitutes*, New York 1989, S. 441–442.
- [6] G. Lopez-Berestein, I. J. Fidler: *Liposomes in the Therapy of Infectious Diseases and Cancer*, A. R. Liss, New York 1988.

- [7] F. Jeanneaux, M. P. Krafft, C. Santaella, P. Vierling, J. G. Riess, PCT/EP 90/0099. Die Reinheit der Phospholipide wurde TLC- und HPLC-analytisch geprüft. Ihre Konstitution folgt aus Elementaranalysen, ¹H-, ¹³C-, ¹⁹F-, ³¹P-NMR- sowie IR-Spektroskopie.
- [8] P. Mukerjee, *J. Phys. Chem.* 85 (1981) 2298–2303.
- [9] Dispersionen der Phospholipide wurden durch zehnmündige Hydratation pulverisierter Lipide oder dünner Lipidschichten mit Wasser, 0.9 proz. NaCl-Lösung oder Hepes-Puffer (10⁻² M) oberhalb der Phasenumwandlungstemperatur der Lipide hergestellt; anschließendes Schütteln für 1 min ergab eine grobe Dispersion, die dann kurz beschallt wurde (2–5 min, Branson B30-Gerät, Titanschallkopf 15 mm, Skala 5, Impuls 50). Sterilisiert wurde durch Erhitzen der Proben (5 mL) im Autoklaven für 15 min (121 °C, 10⁵ N m⁻²). Partikelgrößen und Größenverteilungen wurden durch Lichtstreuung mit einem Coulter-N4SD-Sub-Micron-Partikelanalysator bestimmt.
- [10] D. Chapman in G. Gregoriadis (Hrsg.): *Liposomes Technology: Preparation of Liposomes 1*, CRC Press, Boca Raton, FL, USA 1986, S. 11–17.
- [11] L. Rao in G. Gregoriadis (Hrsg.): *Liposomes Technology: Preparation of Liposomes 1*, CRC Press, Boca Raton, FL, USA 1986, S. 247–257.
- [12] a) Y. K. Levine, A. G. Lee, N. J. Birdsall, J. C. Metcalfe, J. D. Robinson, *Biochim. Biophys. Acta* 291 (1979) 592–607; b) Y. Barenholz, D. Gibbes, B. J. Littman, J. Goll, T. E. Thomson, F. D. Carlson, *Biochemistry* 16 (1977) 2806–2810.
- [13] W. R. Hargreaves, D. W. Deamer, *Biochemistry* 18 (1978) 3759–3768.
- [14] Die Emulsionen wurden in Phosphatpuffer durch Beschallung hergestellt. Vgl. M. P. Krafft, J. P. Rolland, P. Vierling, J. G. Riess, *New. J. Chem.* 14 (1990) 869–875. Durchschnittliche Partikelgrößen (± 5 %) wurden durch Zentrifugation gekoppelt mit Messungen der optischen Dichte (Horiba-Capa-700) bestimmt.
- [15] Biologische Tests wurden entsprechend L. Zarif, J. Greiner, S. Pace, J. G. Riess, *J. Med. Chem.* 33 (1990) 1262–1269 durchgeführt.
- [16] F. C. Reman, R. A. Demel, J. de Gier, L. L. M. Van Deenen, H. Eibl, O. Wesphal, *Chem. Phys. Lipids* 3 (1969) 221–233.

Cp₂TiS₅O und Cp₂TiOS₅ – isomere Titanocenkomplexe mit zwei neuartigen S-O-Chelatliganden (Cp' = η⁵-CH₃C₅H₄)**

Von Ralf Steudel*, Andreas Prenzel und Joachim Pickardt

S₈O und andere cyclische Schwefeloxide können durch Oxidation von Schwefelringen mit Trifluorperoxyessigsäure hergestellt werden [Gl. (a)]^[1]. Sie enthalten die Gruppe -S-S(O)-S-, die durch Kondensation von Thiolen oder Thiolaten mit Thionylchlorid auch in organische Verbindungen eingebaut werden kann, wobei Sulfanoxide entstehen [Gl. (b)]^[2].



Leider sind diese Reaktionen nicht geeignet, um etwa anorganische oder organische Heterocyclen mit der Gruppe -S-S(O)-S- nach Gleichung (a) oder kettenförmige Sulfanoxide mit wesentlich mehr als drei Schwefelatomen nach Gleichung (b) herzustellen. Wir berichten hier über die erste Syn-

[*] Prof. Dr. R. Steudel, Dipl.-Chem. A. Prenzel, Prof. Dr. J. Pickardt Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Technischen Universität, Sekr. C 2 StraÙe des 17. Juni 135, W-1000 Berlin 12

[**] Schwefelverbindungen, 137. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Verband der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken den Herren Priv.-Doz. Dr. J. Jakupovic und Dipl.-Chem. J. Albertsen für die Aufnahme von NMR- und Massenspektren. – 136. Mitteilung: R. Steudel, B. Plinke, D. Jensen, F. Baumgart, *Polyhedron*, im Druck.