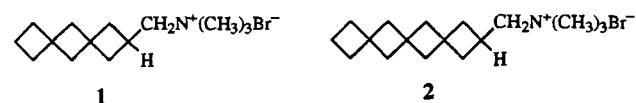


Spiro-Tenside und -Phospholipide: Synthese und Eigenschaften**

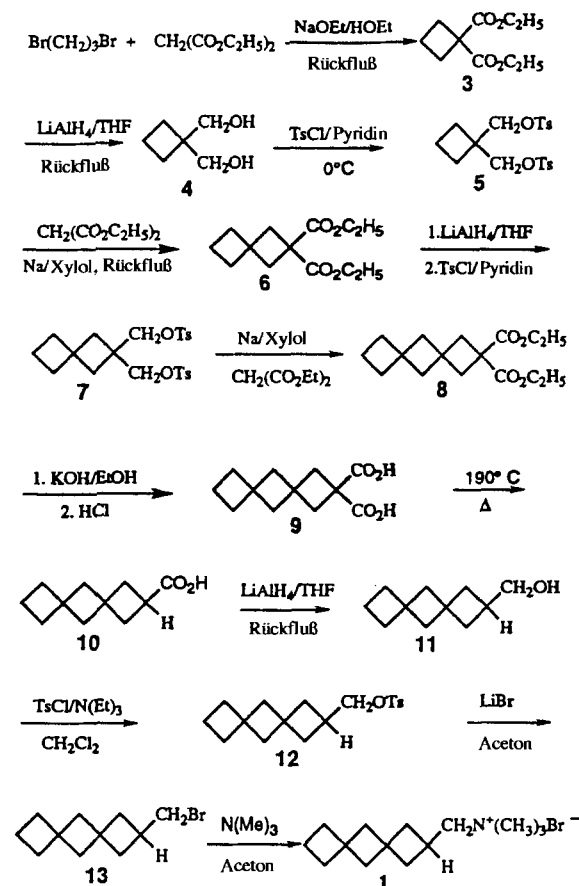
Fredric M. Menger* und Julia Ding

Zwar werden Micellen oft im Querschnitt als Rad mit Speichen dargestellt^[1], doch sind Micellen tatsächlich in hohem Maße unorganisiert und weisen in ihrem Inneren nahezu ausschließlich gekrümmte Ketten auf. Überzeugende Argumente für diese „Brush-heap“-Organisation lieferten theoretische Arbeiten^[2], Bindungsstudien^[3] sowie unsere ¹³C-Markierungsexperimente^[4]. Historisch gesehen ist Hartleys Bemerkung von 1936 interessant: „The symmetrical asterick form [...] has no physical basis and is drawn for no other reason than that the human mind is an organizing instrument and finds unorganized processes uncongenial. It is easier to speak in a sentence than in a jumble of words.“^[5] Unglücklicherweise wurde aus dem „Hartley-Modell“ aus Gründen zeichnerischer Bequemlichkeit häufig ein „Radspeichen“-Modell. Heutige Lehrbücher, die solche Modelle zeigen^[6], manifestieren, was Hartley vor Jahrzehnten ablehnte, und ordnen diesen Modellen verwirrenderweise seinen Namen zu.

Hinsichtlich der fehlenden Organisation micellarer Ketten stellen sich einige interessante Fragen: Was passiert, wenn die Ketten eines Tensids gezwungen werden, nicht gekrümmt, sondern linear vorzuliegen? Würden sich dennoch Micellen bilden? Und wenn ja, wie würden die kritischen Micellenkonzentrationen im Vergleich mit denen herkömmlicher Tenside ausfallen? Um diese Fragen zu beantworten, mußten die Kohlenwasserstoffketten der Tenside versteift werden. Am einfachsten kann die freie Rotation durch ungesättigte Gruppen in der Kette verhindert werden, doch wurde diese Möglichkeit fallengelassen, da nicht abgeschätzt werden konnte, wie elektronische Faktoren (π - π -Abstoßung etc.) die Micellenbildung beeinflussen. Es war somit notwendig, daß die Ketten nur sp^3 -hybridisierte Kohlenstoffatome enthalten, wie es bei den Spiroverbindungen **1** und **2** der Fall ist. Die Spirokette erinnert ein wenig an [n]Staffane^[7], unterscheidet sich von diesen aber wesentlich dadurch, daß in der Spirokette die freie Rotation nicht möglich ist. Weiterhin wurden Phospholipide mit Spiroketten hergestellt.



Schema 1 zeigt die 13stufige Synthese von **1**. Der Aufbau der Spirocyclobutane basiert auf den Arbeiten von Rice und Grogan^[8] sowie von Buchta und Geibel^[9]. Das Cyclobutan **3** wurde durch Perkin-Cyclisierung^[10] synthetisiert oder käuflich erworben (Aldrich). Die Reduktion des Diesters zum Dialkohol **4**^[4] mit Lithiumaluminiumhydrid (Ausbeute 96%) und die anschließende Ditosylierung (90%) führten zu **5**, das in einer zweiten Perkin-Reaktion zu **6** (60%) umgesetzt wurde. Da Cyclisierungen mit Natriumalkoxiden fehlschlagen (Ausbeuten <10%), wurde Na in Xylol verwendet. Durch Wiederholung der Reaktionssequenz wurden ausgehend von **6** die Verbindungen **7** und **8** erhalten. Schließlich wurde die Diesterfunktion in **8** in eine Tri-



Schema 1. Synthese des Spiro-Tensids **1**. Ts = Tosyl = $SO_2C_6H_4CH_3$.

methylammoniummethylgruppe umgewandelt. Dazu wurde **8** zur Dicarbonsäure **9** verseift (100%), die bei 175 °C zur Monocarbonsäure **10** decarboxyliert wurde (80%). Deren Reduktion führte zum Alkohol **11** (100%). Die Herstellung des primären Bromids **13** direkt aus **11** erwies sich als schwierig: Die Bromierung verlief weder mit PBr_3 /Pyridin noch mit Br_2/Ph_3P /Imidazol befriedigend. Zum Erfolg führte die Reaktion des entsprechenden Tosylats mit LiBr in Aceton (81%). Durch Umsetzung von **13** mit Trimethylamin in wäßrigem Aceton bei 80 °C (in einem Bombenrohr) wurde **1** in 7.5% Gesamtausbeute erhalten und ¹H- sowie ¹³C-NMR-spektroskopisch und durch Hochauflösungs-FAB-Massenspektrometrie charakterisiert.

Die 16stufige Synthese des Tensids **2** (2.4% Gesamtausbeute) ging von **8** aus, das durch den Aufbau eines vierten Cyclobutans in der üblichen Weise zum Vierring-Analogon erweitert wurde. Mit diesem wurde die Reaktionsfolge entsprechend **8** → **1** durchgeführt. Das Produkt **2** wurde ¹H- und ¹³C-NMR-spektroskopisch sowie durch Hochauflösungs-FAB-Massenspektrometrie charakterisiert. Die Anwesenheit der vier spiroverknüpften Ringe wurde durch Kristallstrukturanalyse des kristallinen Ditosylats des entsprechenden tetracyclischen Diols bestätigt.

Wäßrige Lösungen von **1** und **2** wurden bei 25 °C tensiometrisch untersucht, um die mögliche Micellenbildung nachzuweisen. Mit herkömmlichen Tensiden fällt bekanntermaßen die Oberflächenspannung mit steigender Tensidkonzentration stetig, bis die kritische Micellenkonzentration (CMC) erreicht ist. Bei höheren Tensidkonzentrationen sinkt die Oberflächenspannung nicht weiter, da die Tensidmoleküle bevorzugt in die Micellen eindringen statt sich an der Luft/Wasser-Grenzfläche anzureichern. Dieses Verhalten wurde bei **1** festgestellt (Abb. 1).

[*] Prof. F. M. Menger, J. Ding
Department of Chemistry, Emory University
Atlanta, GA 30322 (USA)
Telefax: Int. + 404/727-6586

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health gefördert.

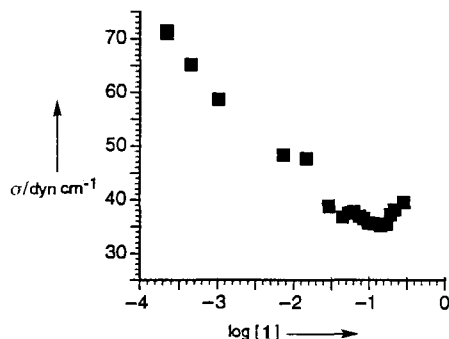


Abb. 1. Oberflächenspannung σ als Funktion des Logarithmus der Konzentration $[\text{mol L}^{-1}]$ von **1** in Wasser bei 25 °C.

Der CMC-Wert von **1** beträgt ca. 0.14 M und ist damit ebenso groß wie der des linearen Tensids $[\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}(\text{CH}_3)_3]^+\text{Br}^-$ mit ähnlicher Kettenlänge^[11], aber um das 3.3fache größer als der von $[\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{N}(\text{CH}_3)_3]^+\text{Br}^-$, einem konventionellen Tensid^[11] mit der gleichen Zahl an Kohlenstoffatomen in der Kette wie **1**. Offensichtlich ist die Neigung von **1**, Micellen zu bilden, wesentlich geringer als die herkömmlicher Tenside mit gleicher Gesamtzahl an Kohlenstoffatomen. Die Micellenbildung wird möglicherweise durch die Starrheit des Spirosystems beeinträchtigt. Wegen der Kompaktheit des Tensids und der verborgenen quartären Kohlenstoffatome könnten aber auch die Wechselwirkung zwischen der Kohlenwasserstoffkette eines Tensidmoleküls und den Wassermolekülen und damit auch die hydrophoben Kräfte verringert sein, die die Micellenbildung begünstigen. Das Tensid **2** erniedrigt effektiv die Oberflächenspannung auf weniger als 33 dyn cm⁻¹ (Abb. 2). Zwar konnten wir die Ober-

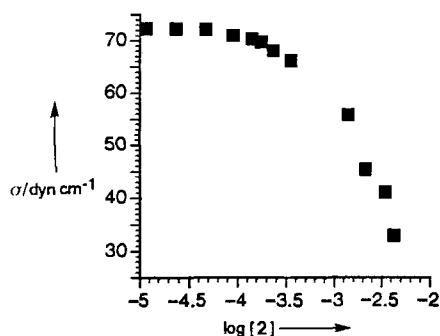
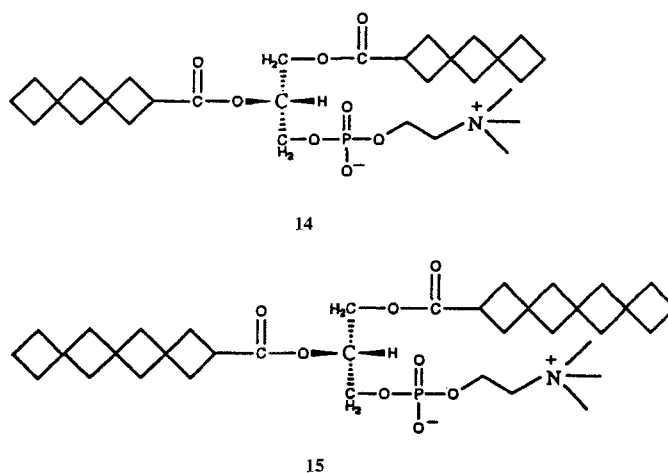


Abb. 2. Oberflächenspannung σ als Funktion des Logarithmus der Konzentration $[\text{mol L}^{-1}]$ von **2** in Wasser bei 25 °C.

flächenspannung bei höheren Konzentrationen an **2** nicht bestimmen, da uns nicht genügend Substanz zur Verfügung stand, doch ist davon auszugehen, daß der CMC-Wert – sofern es diesen Punkt überhaupt gibt – deutlich größer ist als 4.4×10^{-3} M. Die Oberflächenspannungskurve ist anomal, da sie konvex ist und sich die Oberflächenspannung bei niedrigen Konzentrationen nur geringfügig ändert. Hieraus Schlußfolgerungen zu ziehen ist schwierig; allerdings wird deutlich, daß die Spirokette einen starken Einfluß auf die Fähigkeit des Tensids zur Selbstorganisation hat. Auch wenn **1** und **2** eine CMC aufweisen, sagt dies nichts über die Größe und die Form der Aggregate aus. Durch dynamische Lichtstreuung wurde gezeigt, daß die hydrodynamischen Micellendurchmesser weit unterhalb der Detektionsgrenze des verwendeten Nicomp-Model-370-Lasers von ca. 40 Å liegen. Demnach sind die Micellen kleine Aggregate, die vielleicht nur aus 10–20 Molekülen bestehen, was wahrscheinlich auf der Schwierigkeit beruht, die starren Ketten

raumfüllend in einer Kugel unterzubringen. Vesiculäre Doppelschichten sind eine weitere Aggregationsmöglichkeit, da die Breite der Spiroketten etwa der von Doppelketten entspricht, werden aber auf der Grundlage der Lichtstreuungsdaten ebenfalls ausgeschlossen.

Mehrere Standardmethoden zur Herstellung der Phospholipide **14** und **15** – die Acylierung von sn-Glycero-3-phosphocholin (CdCl₂-Komplex) mit der entsprechenden Spirocarbonsäure und DCC/DMAP oder TFA, mit dem jeweiligen Spirocarbonsäureanhydrid und DMAP oder mit dem Spiroacylimidazolid in DMSO – führten zu keinen befriedigenden Ausbeuten. Schließlich wurden **14** und **15** über die Spirocarbonsäurechloride hergestellt, die aus den Säuren mit SOCl₂ und Pyridin bei –20 °C in CHCl₃ (25 °C, 14 h) erhalten wurden. Die Gesamtausbeuten über beide Stufen betrugen nach säulenchromatographischer Reinigung 40–75%.



Dünne Filme von **14** und **15**, die aus einer Lösung in CHCl₃/MeOH auf einer Glasoberfläche abgeschieden und in einem Puffer (pH = 7.0) bei 60 °C 30 min mit Ultraschall behandelt worden waren, wurden durch dynamische Lichtstreuung untersucht. Die erhaltenen Vesikel waren polydispers mit Durchmessern von 200–500 bzw. 500–1300 Å. Durch Differentialkalorimetrie (Hart Scientific DSC II) konnte zwischen –20 und 110 °C kein Phasenübergang nachgewiesen werden (0.5 mg Lipid in 0.5 mL Wasser oder Ethylenglycol/Wasser, Scangeschwindigkeit 10 K h⁻¹). Das Fehlen eines endothermen Übergangs ist sehr wahrscheinlich auf die konformativ unbeweglichen Spiroeinheiten zurückzuführen. Dagegen findet bei konventionellen Lipiden eine thermisch induzierte Umwandlung von einer geordneten Gelphase zu einem flüssigkristallinen Zustand statt, in dem die Ketten unter anderem auch in *gauche*-Konformationen vorliegen. Unsere ungewöhnlichen, starren Membranen sollten äußerst interessante Transporteigenschaften aufweisen.

Die organische Synthese bietet außergewöhnliche Möglichkeiten, die Chemie der Lipide zu erforschen, was sowohl diese Arbeit als auch frühere Synthesen von neuartigen Lipiden initiiert hat^[12–15]. Die Spiroverbindungen **1** und **2** gehören darüber hinaus zu einer wachsenden Zahl neuartiger Tenside, die die Vorstellungen von Israelachvili über den Einfluß von einfachen geometrischen Faktoren auf die Aggregatmorphologie widerlegen^[16]. Oberflächlich betrachtet scheinen die Alkylketten von **1** und **2** zu breit zu sein, um konventionelle Micellen zu bilden.

Eingegangen am 12. April 1996 [Z9024]

Stichworte: Micellen · Spiroverbindungen · Tenside

- [1] K. Goodling, K. Johnson, L. Lefkowitz, B. W. Williams, *J. Chem. Educ.* **1994**, *71*, A8–A12.
- [2] B. Smit, K. Esselink, P. A. J. Hilbers, N. M. van Os, L. A. M. Rupert, I. Szleifer, *Langmuir* **1993**, *9*, 9–11.
- [3] D. G. Whitten, J. C. Russell, T. K. Foreman, R. H. Schmehl, J. Bonilha, A. M. Braun, W. Sobol in *Proceedings of the 26th OHOL Conference, Zichron, Israel* (Hrsg.: B. S. Green, Y. Ashani, D. Chysman), Elsevier, Amsterdam, **1982**.
- [4] F. M. Menger, D. W. Carnahan, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1297–1298.
- [5] G. S. Hartley, *Aqueous Solutions of Paraffin-chain Salts. A Study of Micelle Formation*, Herman, Paris, **1936**.
- [6] H. R. Horton, L. A. Moran, R. S. Ochs, J. D. Rawn, K. G. Scimgeour, *Principles of Biochemistry*, 2. Aufl., Prentice Hall, **1996**, S. 35. In diesem wie in vielen anderen Biochemie-Lehrbüchern sind Micellen mit vollständig linearen Ketten dargestellt.
- [7] G. S. Murthy, K. Hassenruch, V. M. Lynch, J. Michl, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7262–7264.
- [8] L. M. Rice, C. H. Grogan, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 54–58.
- [9] E. Buchta, K. Geibel, *Liebigs Ann. Chem.* **1961**, *648*, 36–50.
- [10] C. M. Sharts, A. H. McLeod, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3308–3312.
- [11] H. B. Kleven, *J. Phys. Colloid Chem.* **1948**, *52*, 130–148.
- [12] F. M. Menger, X. Y. Chen, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 323–326.
- [13] F. M. Menger, A. V. Eliseev, *Langmuir* **1995**, *11*, 1855–1857.
- [14] F. M. Menger, Y. Yamasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3840–3841.
- [15] F. M. Menger, P. Aikens, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 919–921; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 898–900.
- [16] J. N. Israelachvili, *Intermolecular and Surface Forces*, Academic Press, London, **1985**, S. 251.

Ein neuer Katalysator mit einem würfelförmigen PdMo₃S₄-Cluster für die Cyclisierung von Alkincarbonensäuren zu Enol-Lactonen**

Takanori Wakabayashi, Youichi Ishii, Kazunari Ishikawa und Masanobu Hidai*

Metalloproteine wie Nitrogenase, Aconitase und Ferredoxin weisen an ihren aktiven Stellen Übergangsmetallsulfidcluster mit einem würfelförmigen Kern oder verwandte Strukturen auf^[1]. Um die Funktionsweise dieser einzigartigen Sulfidcluster aufzuklären, wurde der Synthese und der Charakterisierung von Modellverbindungen, d. h. würfelförmigen Sulfidclustern, die hauptsächlich Übergangsmetalle der vierten Periode enthalten, beträchtliche Aufmerksamkeit geschenkt^[2]. Derartige Sulfidcluster fanden jedoch nur begrenzte Verwendung als Katalysatoren in der organischen Synthese^[3]. Wir haben daher Sulfidcluster mit Metallen der achten Gruppe synthetisiert, die möglicherweise katalytisch aktiv sind. Kürzlich haben wir die neue Verbindung [PdMo₃S₄(tacn)₃Cl][PF₆]₃, **1** (tacn = 1,4,7-Triazacyclononan), die einen Dimetallsulfidcluster mit einem würfelförmigen Kern enthält, synthetisiert und vollständig charakterisiert^[4]. **1** katalysiert sogar die selektive *trans*-Addition von Alkoholen oder Carbonsäuren an Acetylene, die mit (einer) elektronenziehenden Gruppe(n) konjugiert sind^[4b, 5]. Wir beschreiben hier, daß **1** ein hocheffektiver Katalysator für die Cyclisierung von 3-, 4- und 5-Alkincarbonensäuren zu dem korrespondierenden Enol-Lacton unter sehr milden Bedingungen ist.

Wegen der biologischen Bedeutung der Enol-Lactone sind geeignete, selektive Synthesen von großem Interesse. Einer der attraktivsten und direkten Synthesewege ist die Cyclisierung

leicht verfügbarer Alkincarbonensäuren. Palladium- und Rhodiumkomplexe wie [PdCl₂(PhCN)₂]**2**^[6] bzw. [RhCl(cycphos)]**3** (cycphos = 1,2-Bis(dicyclohexylphosphanyl)ethan)^[7] wie auch Silber-^[8] und Quecksilbersalze^[9], können Alkincarbonensäuren lactonisieren. Die katalytischen Aktivitäten dieser monometallischen Katalysatoren sind jedoch nicht notwendigerweise befriedigend. So liefert die durch PdCl₂ in CH₃CN katalysierte Cyclisierung von 5-Hexincarbonensäure 6-Methylen-tetrahydro-2-pyron sogar unter Rückfluß in nur mittlerer Ausbeute^[6a], wohingegen die analoge, durch **3** katalysierte Reaktion bei Raumtemperatur verläuft, wenn auch nur sehr langsam (TON (Wechselzahl) = 21 nach 50 h)^[7].

Im Gegensatz zu derartigen katalytischen Systemen ist **1** katalytisch sehr aktiv bei der Lactonisierung von Alkincarbonensäuren unter milden Bedingungen (20–40 °C, Acetonitril) in Gegenwart einer kleinen Menge (3 Mol-%) NEt₃. Abbildung 1 zeigt

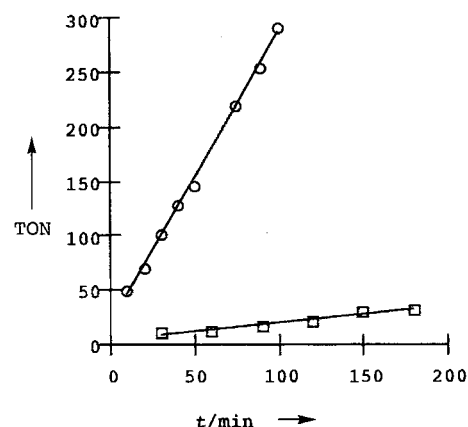
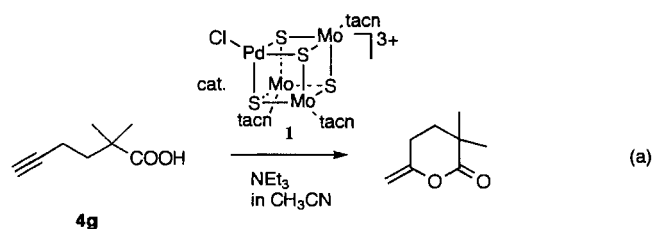


Abb. 1. TON-Zeit-Diagramm der Cyclisierung von **4g** mit **1** (o) und **2** (□).

die Zeitabhängigkeit der TON in der durch **1** und **2** bei 20 °C katalysierten Cyclisierung von 2,2-Dimethyl-5-pentincarbonensäure **4g** zu 3,3-Dimethyl-6-methylen-2-pyron [Gl. (a)]. Kineti-



sche Messungen zeigen, daß die durch **1** katalysierte Reaktion bezüglich **1** und NEt₃ erster Ordnung ist. Die katalytische Aktivität von **1** ist nach Vergleich der Steigung der beiden Kurven 17mal höher als die von **2**. Da während der Messung die Aktivität von **1** nicht bemerkenswert zurückging, das UV/Vis-Spektrum der Reaktionslösung sich während der Katalyse nicht nennenswert veränderte und das UV/Vis Spektrum, das nach Verdünnen der Reaktionslösung mit 1 N wäßriger HCl am Ende der Reaktion aufgenommen wurde, λ_{max}- und ε-Werte (463 nm (0.89 × 10³), 580 nm (1.36 × 10³)) aufwies, die im wesentlichen mit denen von **1** (CH₃CN/1 N wäßrige HCl) übereinstimmen, bleibt die Clusterstruktur von **1** vermutlich während der Reaktion unverändert. Der aktive Katalysator ist eine **1** stark ähnelnde würfelförmige Clusterspezies. Das im Kern des Molybdän-sulfidclusters enthaltene Palladiumzentrum ist also tatsächlich

[*] Prof. M. Hidai, T. Wakabayashi, Dr. Y. Ishii, K. Ishikawa
Department of Chemistry and Biotechnology
Graduate School of Engineering, The University of Tokyo
Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113 (Japan)
Telefax: Int. +3/5800-6945

[**] Diese Arbeit wurde vom japanischen Ministerium für Erziehung, Wissenschaft und Kultur gefördert.