

- M. J. Suto, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 513–516; c) M. G. Siegel, P. J. Hahn, B. A. Dressman, J. E. Fritz, J. R. Grunwell, S. W. Kaldor, *ibid.* **1997**, 38, 3357–3360.
- [16] Kürzlich wurden Amine acyliert, die eine weitere tertiäre Aminogruppe enthalten; die Amide wurden durch Kationenaustausch gereinigt: R. M. Lawrence, S. A. Biller, O. M. Fryszman, M. A. Poss, *Synthesis* **1997**, 553–558. In diesem Fall muß das eingesetzte Amin vollständig umgesetzt werden, weil es ebenfalls am Harz gebunden bleibt.
- [17] a) T. A. Keating, R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2574–2583; b) S. D. Brown, R. W. Armstrong, *ibid.* **1996**, 118, 6331–6332.
- [18] Dieser Ester wurde durch reduktive Alkylierung von L-Phenylalaninmethylester in 93% Ausbeute erhalten. Zur Synthese des D-Enantiomers siehe: F. Effenberger, U. Burkard, J. Willfahrt, *Liebigs Ann.* **1986**, 314–333.
- [19] Dieses Harz wurde von Fluka bezogen (Beladung 4.4 mmol OH<sup>−</sup> pro Gramm Harz); es wurde vor der Verwendung mit wasserfreiem Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet.

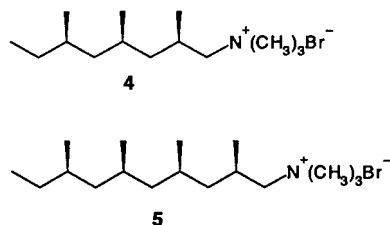
## Chirale methylverzweigte Tenside und Phospholipide: Synthese und Eigenschaften

Michael Morr,\* Jens Fortkamp und Stefan Rühle

Kürzlich berichteten von Menger et al.<sup>[1]</sup> über die Synthesen und ungewöhnlichen Eigenschaften von Spirotensiden und Phospholipiden; hier beschreiben wir chirale methylverzweigte Tenside und Phospholipide, die man formal durch Öffnen der Spiroverbindungen erhält. Seit einiger Zeit beschäftigen wir uns mit der Isolierung von chiralen, methylverzweigten Fettsäuren wie (2*R*,4*R*,6*R*)-2,4,6-Trimethyloctansäure **1**<sup>[2]</sup> aus den Bürzeldrüsen der Flugente *Cairina moschata* und (2*R*,4*R*,6*R*,8*R*)-2,4,6,8-Tetramethyldecansäure **2**<sup>[3]</sup> sowie (2*R*,4*R*,6*R*,8*R*)-2,4,6,8-Tetramethylundecansäure **3**<sup>[3]</sup> aus den Bürzeldrüsen der Hausgans *Anser a. f. domesticus*. Neben vielen neuen Derivaten dieser

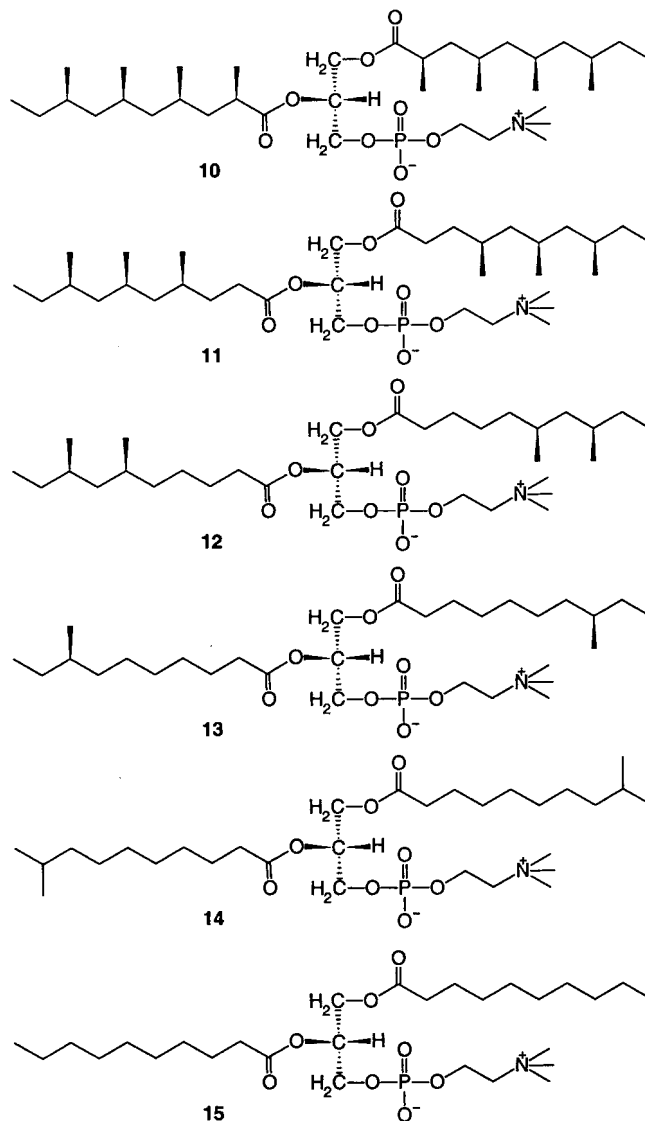
	$m$	$n$	R
<b>1</b>	0	0	COOH
<b>2</b>	1	0	COOH
<b>3</b>	1	1	COOH
Lardolur	1	1	OCHO
Norlardolur	1	0	OCHO

Verbindungen, darunter die Milbenpheromone Lardolur und Norlardolur,<sup>[4, 5]</sup> sowie neuen chiralen ferro- und antiferroelektrischen Flüssigkristallen mit Methylseitenketten<sup>[6]</sup> interessierten uns die physikalisch-chemischen Eigenschaften (z. B. die kritische Micellenkonzentration, CMC) der Tenside **4** und **5** sowie



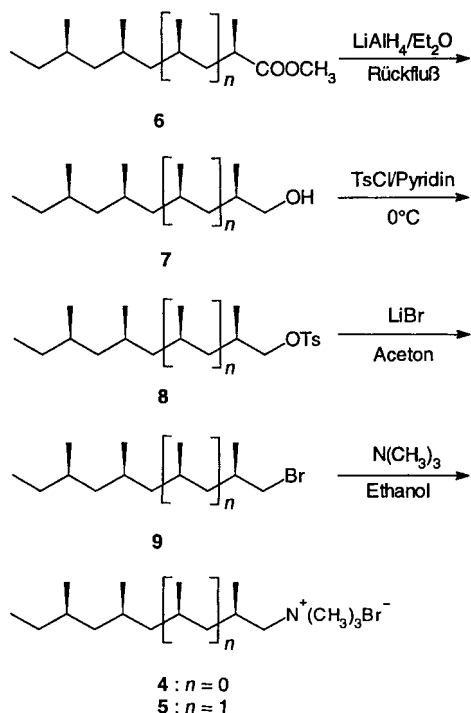
[\*] Dr. M. Morr, Dr. J. Fortkamp, S. Rühle  
Gesellschaft für Biotechnologische Forschung  
Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig  
Telefax: Int. + 531/6181-444  
E-mail: mmo@gbf-braunschweig.de

der Diacyl-*sn*-glycero-3-phosphatidylcholine **10–15**. Diese haben eine einheitliche Kettenlänge von zehn C-Atomen, aber eine unterschiedliche Zahl von Methylverzweigungen bei hoher Diastereomerenreinheit. Im Hinblick auf mögliche Anwendungen,

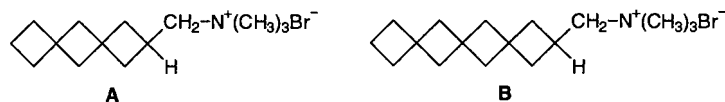


z. B. als Membranbausteine, wurden die Hauptphasenumwandlungstemperaturen der neuen Phospholipide durch Differentialkalorimetrie (DSC) bestimmt. Ferner wurden die Verbindungen durch Aufnahme von  $\Pi$ -*A*-Isothermen mit der Langmuir-Filmwaage untersucht. Die Methylester **6** der Carbonsäuren **1** und **2** wurden mit Lithiumaluminiumhydrid zu den Alkoholen **7** reduziert ( $n = 0, 1$ ; Ausbeute 95%). Nach Tosylierung zu **8** wurden mit LiBr in Aceton die Bromide **9** erhalten (85%). Durch Umsetzung von **9** mit Trimethylamin in Ethanol bei 80 °C in einem Druckgefäß erhielt man in quantitativer Ausbeute **4** und **5**.

Wäßrige Lösungen von **4** und **5** wurden bei 25 °C tensiometrisch untersucht. Es ist bekannt, daß mit herkömmlichen Tensiden die Oberflächenspannung bis zur CMC stetig fällt. Bei höheren Tensidkonzentrationen sinkt die Oberflächenspannung nicht weiter, da die Tensidmoleküle bevorzugt in die Micellen eindringen, statt sich an der Luft-Wasser-Grenzfläche anzureichern, und dieses Verhalten stellten wir auch bei **4** fest. Der CMC-Wert beträgt  $9.12 \times 10^{-2}$  M und ist dem CMC-Wert von



ca.  $1.4 \times 10^{-1}$  M des entsprechenden Spirotensids **A** von Menger et al.<sup>[1]</sup> ähnlich. Bei **4** scheint die Neigung, Micellen zu bilden, wesentlich geringer zu sein als bei herkömmlichen Tensiden mit gleicher Kohlenstoffatomzahl. Die Micellenbildung wird, wie auch von Menger et al. beschrieben, möglicherweise durch die Starrheit der methylverzweigten Kohlenwasserstoffkette beeinträchtigt. Für die Spiroverbindung **B** gaben Menger et al.<sup>[1]</sup> ei-



nen geschätzten CMC-Wert von  $> 4.4 \times 10^{-3}$  M an. Für die entsprechende Verbindung **5** erhielten wir eine Erniedrigung der Oberflächenspannung auf ca.  $27 \text{ mN m}^{-1}$  und einen CMC-Wert von  $1.5 \times 10^{-2}$  M. Wie bei **B** ist die Oberflächenspannungskurve anomal, da sie z. T. konvex ist und sich die Oberflächenspannung bei niedrigen Konzentrationen nur geringfügig ändert.

Die Phospholipide **10–15** wurden nach der Methode von Hermetter und Paltauf<sup>[7]</sup> synthetisiert.<sup>[8]</sup> Da bei der Synthese von **10** in den 2-Positionen der Carbonsäurereste zum Teil eine Umkehrung der Konfiguration festgestellt wurde, wurde eine alternative Methode nach Wood<sup>[9]</sup> angewendet: Verbindung **2**, *sn*-Glycero-3-phosphocholin (als  $\text{CdCl}_2$ -Komplex), Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) wurden **10 d** bei Raumtemperatur in ethanolfreiem Chloroform in 66% Ausbeute zu **10** umgesetzt. Die Chiralität war nach gaschromatographischer Untersuchung einer unter sauren Bedingungen methylierten Probe zu über 95% erhalten geblieben. Bei der Synthese von **11** wurde die Kettenverlängerung von **1** nach der bekannten Malonester methode durchgeführt. Die für die Synthese von **12** benötigte (6*R*,8*R*)-6,8-Dimethyldecansäure wurde in 16 Stufen hergestellt, die für die Synthese von **13** benötigte (*R*)-8-Methyldecansäure in zehn.<sup>[2, 10]</sup>

Die kalorimetrischen Untersuchungen der Phospholipidsuspensionen von **10–15** wurden mit einem „High-Sensitivity“-

Differentialkalorimeter (MC-2D, Micro Cal) durchgeführt, das nach dem Prinzip der dynamischen Leistungs-Differenz-Kalorimetrie arbeitet. Bei **11–13** wurde zwischen  $-45$  und  $25^\circ\text{C}$  keine Phasenumwandlung registriert, was Menger et al. auch bei ihren Spirophospholipiden feststellten (Abbildung 1). Dies wird auch

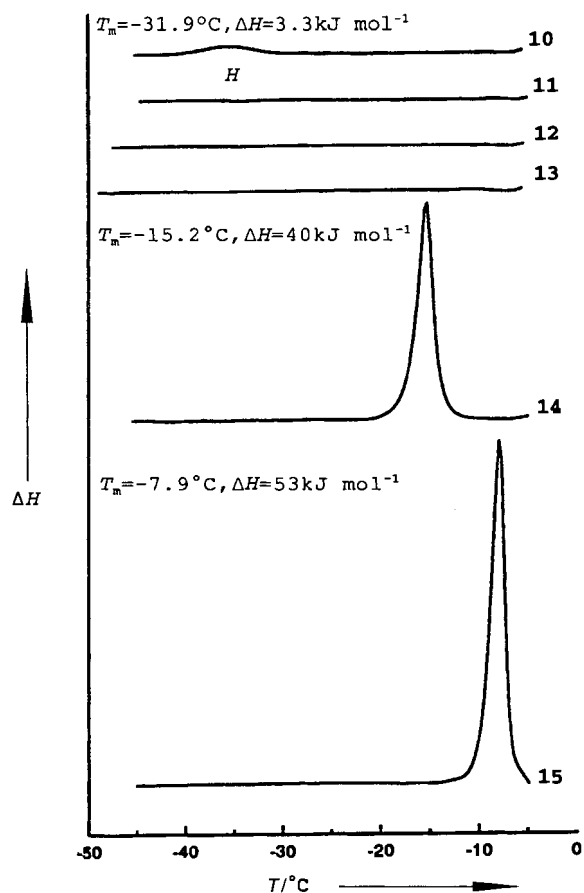


Abb. 1. DSC-Aufheizkurven von **10–15**,  $c = 10 \text{ mg mL}^{-1}$  in Wasser, Aufheizgeschwindigkeit  $= 20^\circ\text{C h}^{-1}$ .

nach den Ergebnissen von McElhaney et al. erwartet.<sup>[11]</sup> Im Fall von **10** wurde eine Hauptphasenumwandlungstemperatur  $T_m$  von  $-31.9^\circ\text{C}$  gemessen. Wie aus der Kurve ersichtlich, handelt es sich um einen sehr breiten Phasenübergang mit ziemlich geringer Übergangsenthalpie  $\Delta H$ . Zwar lassen DSC-Messungen keinen Rückschluss auf die Vorgänge auf molekularer Ebene zu, aber angesichts der aus Moleküldynamikberechnungen<sup>[12]</sup> an **2** erhaltenen Struktur ist leicht vorstellbar, daß die Gelphase weniger geordnet ist als die einer ähnlichen, unverzweigten Verbindung, was sich in einer geringeren Übergangsenthalpie ausdrückt. Bei **10** ist, anders als bei **11–13**, der Flächenbedarf der Kette über die gesamte Länge größer als der Flächenbedarf der Kopfgruppe, und im untersuchten Temperaturbereich tritt bei **10** ein Phasenübergang auf, in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus den Messungen mit der Filmwaage. Dies deutet darauf hin, daß sich bei dieser Verbindung die Acylketten zu einer (mäßig) geordneten Gelphase anordnen können.

Die für **14** erhaltenen Ergebnisse ( $T_m = -15.2^\circ\text{C}$ ,  $\Delta H = 40 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) stehen in Einklang mit denen, die McElhaney et al.<sup>[13]</sup> für andere Diacylphosphatidylcholins mit verzweigten Acylgruppen erhalten haben ( $T_m = -18.8^\circ\text{C}$  und  $\Delta H = 32.6 \text{ kJ mol}^{-1}$  für das homologe Bis-(10-methylundecanoyl)-

phosphatidylcholin). Auch der Vergleich der übrigen Meßwerte mit denen von **15** ( $T_m = -7.9^\circ\text{C}$ ,  $\Delta H = 53 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) spricht dafür, daß man bei den Diacylphosphatidylcholinen mit verzweigten Acylgruppen anders als bei denen mit unverzweigten eine leicht gestörte Gelphase voraussetzen kann. Dies äußert sich in einer niedrigeren Hauptphasenumwandlungstemperatur  $T_m$  und einer geringeren Phasenübergangsenthalpie  $\Delta H$ .

Das Verhalten der Diacylphosphatidylcholine **10–15** an der Wasser-Luft-Grenzfläche wurde mit einer Filmwaage (Lauda FW 2) untersucht. Die Form der erhaltenen  $\Pi$ - $A$ -Isothermen ist bei 0 und  $20^\circ\text{C}$  nahezu identisch und charakteristisch für expandierte Filme (Abbildung 2). Es ergibt sich eine Zunahme der

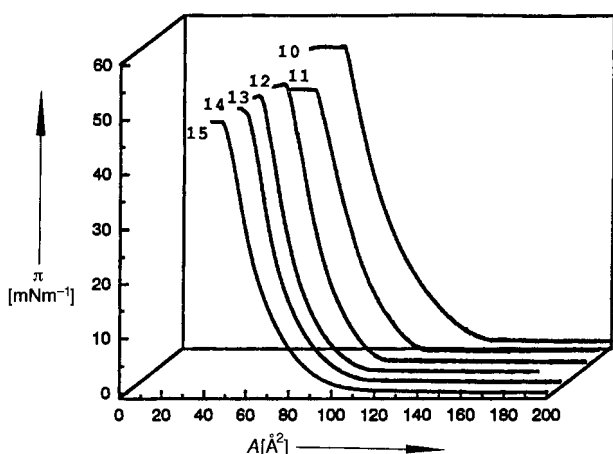


Abb. 2.  $\Pi$ - $A$ -Isothermen von **10–15** auf Wasser bei  $0^\circ\text{C}$ , Kompressionszeit 30 min für  $927 \text{ cm}^2$ .  $A$  = Fläche pro Molekül.

Fläche pro Molekül von 50 auf  $76 \text{ Å}^2$  mit zunehmender Anzahl der Methylverzweigungen der Acylketten, in Einklang mit den Ergebnissen für Dipalmitoylphosphatidylcholin und die entsprechenden Iso- und Anteiso-Verbindungen.<sup>[14]</sup> Demgegenüber gibt es bei den maximalen Filmdrücken nur geringe Unterschiede, die bei **11–14** zwischen 48 und  $51 \text{ mNm}^{-1}$  liegen; bei **10** ist der Wert mit  $54 \text{ mNm}^{-1}$  etwas höher. Dies ist möglicherweise auf das Verhältnis des Flächenbedarfs der Kopfgruppe zu dem der Acylkette dieser Verbindung zurückzuführen: Während bei **15** die Kopfgruppe einen etwas größeren Flächenbedarf hat als die unverzweigten Acylketten und die Methylverzweigungen bei **11–14** eine optimale Anordnung eher stören, ist bei **10** der Flächenbedarf der Acylketten größer als der der Kopfgruppe. Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen der DSC-Messungen (bei **10**, nicht jedoch bei **11–13**, trat im untersuchten Temperaturbereich ein Phasenübergang auf) und mit dem Nichtauftreten einer kondensierten Phase, da überhaupt nur bei **10**, **14** und **15** Phasenübergänge festgestellt wurden, und diese auch nur deutlich unter  $0^\circ\text{C}$ . Eine pharmazeutisch interessante Anwendung auf der Grundlage unserer Ergebnisse könnte die Modifizierung der Permeabilität von Liposomen durch gezielte Beimischung von verzweigten Phospholipiden sein.

Eingegangen am 2. Juni 1997 [Z 10500]

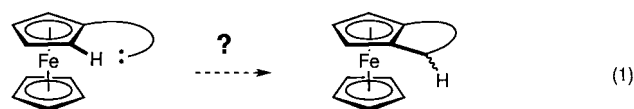
**Stichwörter:** Carbonsäuren · Kalorimetrie · Micellen · Phospholipide · Tenside

- [1] F. M. Menger, J. Ding, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2266–2268; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2137–2139.
- [2] J. Fortkamp, Dissertation, Technische Universität Braunschweig, **1994**.
- [3] M. Morr, V. Wray, J. Fortkamp, R. D. Schmid, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 433–439.
- [4] M. Morr, C. Proppe, V. Wray, *Liebigs Ann.* **1995**, 2001–2004.
- [5] Y. Kuwahara, N. Asami, M. Morr, S. Matsuyama, T. Suzuki, *Appl. Ent. Zool.* **1994**, *29*, 253–257.
- [6] G. Heppke, D. Löttsch, M. Morr, L. Ernst, *J. Mater. Chem.* **1997**, im Druck.
- [7] A. Hermetter, F. Paltauf, *Chem. Phys. Lipids* **1981**, *28*, 111–115.
- [8] Alle Phosphatidylcholine wurden durch präparative HPLC gereinigt, wobei folgende Ausbeuten erhalten wurden: **10**:66%, **11**:34%, **12**:35%, **13**:18%, **14**:40%, **15**:24%.
- [9] M. G. Wood, Dissertation, Emory University, Atlanta, **1988**.
- [10] Alle neuen Verbindungen wurden durch  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren und durch Hochauflösungs-FAB-Massenspektrometrie eindeutig charakterisiert.
- [11] J. R. Silvius, R. N. McElhaney, *Chem. Phys. Lipids* **1980**, *26*, 67–77.
- [12] J. Fortkamp, Diplomarbeit, Technische Universität Braunschweig, **1989**.
- [13] R. N. A. H. Lewis, R. N. McElhaney, *Biochemistry* **1985**, *24*, 2431–2439.
- [14] E. Kannenberg, A. Blume, R. N. McElhaney, K. Poralla, *Biochim. Biophys. Acta* **1983**, *733*, 111–118.

## Insertion von Carbenoiden in Cp-H-Bindungen von Ferrocenen: ein enantioselektiv-katalytischer Zugang zu planar-chiralen Ferrocenen\*\*

Stephan Siegel und Hans-Günther Schmalz\*

Seit der epochemachenden Entdeckung des Ferrocens im Jahre 1951<sup>[1]</sup> wurde die Chemie dieser metallorganischen Verbindung intensiv untersucht. Auch in den letzten Jahren erfreut sich die Ferrocensubstruktur noch eines regen wissenschaftlichen Interesses — besonders als bewährtes Konstruktionselement bei der Entwicklung neuer Katalysatoren und Materialien.<sup>[2]</sup> Im Rahmen unserer Arbeiten zur Herstellung und präparativen Nutzung chiraler Übergangsmetall- $\pi$ -Komplexe<sup>[3]</sup> stellten wir uns die Frage, ob Cyclisierungen des in Gleichung (1) dargestell-



ten Typs möglich sind, d. h., ob Ferrocene durch Umsetzung mit Carbenen (via C-H-Insertion) funktionalisiert werden können. Wir gingen davon aus, daß die recht elektronenreichen Ferrocen-Cyclopentadienylringe mit elektronenarmen Carbenen (oder Carbenoiden) reagieren können. Hier berichten wir über die erfolgreiche Durchführung solcher Reaktionen und damit über die ersten Carbeninsertionen in Cp-H-Bindungen von Ferrocenen überhaupt<sup>[4]</sup> sowie über die Anwendung der Reaktionen zur katalytisch-enantioselektiven Herstellung planar-chiraler Ferrocene.<sup>[5]</sup>

[\*] Prof. Dr. H.-G. Schmalz, Dipl.-Chem. S. Siegel  
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität  
Straße des 17. Juni 135, D-10623 Berlin  
Telefax: Int. + 30/314-21105  
E-mail: schmalz@wap0109.chem.tu-berlin.de

[\*\*] Die Autoren danken der Volkswagen-Stiftung, dem Fonds der Chemischen Industrie und der BASF (Promotionsstipendium für S. Siegel) für finanzielle Förderung.