

liegt. Dies führt beim vollständig silylierten Diaminodiphosphin **1**, das eine kleinere Rotationsbarriere hat als das entsprechende Tetrazen, bereits zu einer Bevorzugung der bisorthogonalen Form im Grundzustand des Moleküls.

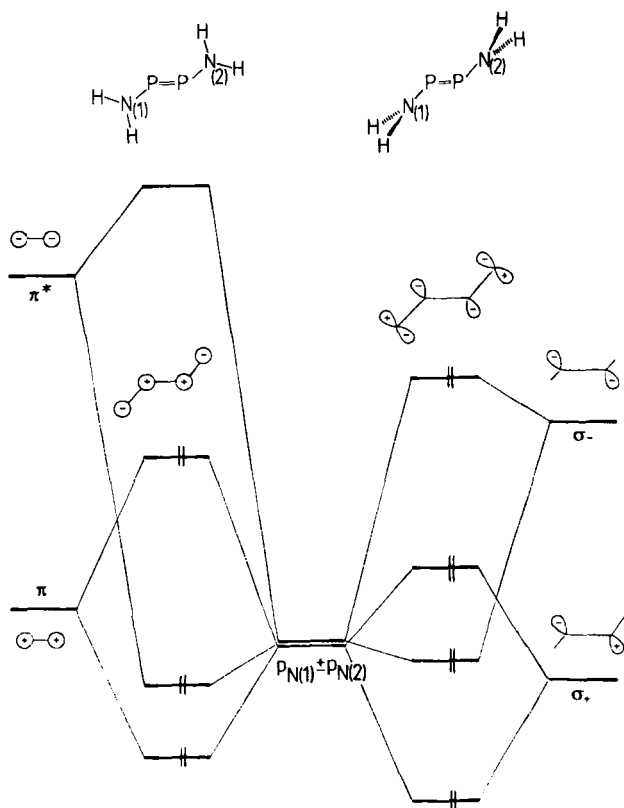


Fig. 2. Wechselwirkungsdiagramm der beiden nichtbindenden p-Orbitale der Aminogruppen mit den π -Orbitalen der PP-Doppelbindung (links) oder den nichtbindenden Elektronenpaaren an den Phosphoratomen (rechts) eines coplanaren oder bisorthogonalen Diaminodiphosphens.

Eingegangen am 14. Januar, in veränderter Fassung am 17. März 1983 [Z 243] Das vollständige Manuskript dieser Zuschrift erscheint in: *Angew. Chem. Suppl.* 1983, 639–654

[2] a) M. Yoshifuji, J. Shina, N. Inamoto, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 4587; 104 (1982) 6167; b) B. Çetinkaya, P. B. Hitchcock, M. L. Lappert, A. J. Thorne, H. Goldwhite, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 691; c) G. Bertrand, C. Couret, J. Escudié, M. Majid, J. P. Majoral, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 3567; d) A. H. Cowley, J. E. Kilduff, T. H. Newman, M. Pakulski, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 5820; e) C. Couret, J. Escudié, J. Satgé, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 4941; f) E. Niecke, R. Rüger, *Angew. Chem.* 95 (1983) 154; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 155; g) H. W. Roesky, persönliche Mitteilung; h) M. Lysek, Staatsexamensarbeit, Bielefeld 1983.

[3] E. Niecke, R. Rüger, *Z. Naturforsch. B37* (1982) 1593.

[7] a) N. Wiberg, *Angew. Chem.* 83 (1971) 379; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 10 (1971) 374; b) M. Veith, *Acta Crystallogr. B31* (1975) 678.

1,2-Benz-ine aus 6-Halogen-pentafulvenen**

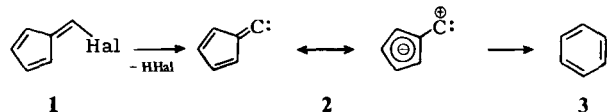
Von Klaus Hafner*, Hans-Peter Krimmer und Bernd Stowasser

6-Halogen-pentafulvene **1** sind durch Halogenierung von Acylcyclopentadienen mit Phosgen oder Oxalylhalogeniden leicht herstellbar und bewährten sich als Edukte für zahlreiche am exocyclischen C-Atom funktionell sub-

[*] Prof. Dr. K. Hafner, H.-P. Krimmer, B. Stowasser
Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule
Petersenstraße 22, D-6100 Darmstadt

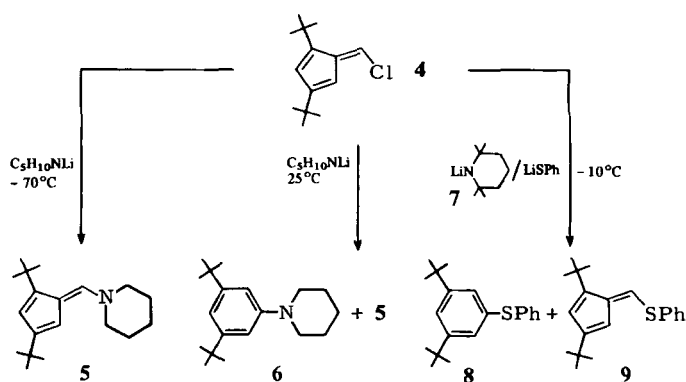
[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

stituierte Pentafulvene^[1]. Durch α -Eliminierung von Halogenwasserstoff sollte sich aus **1** das noch unbekannte Carben Pentafulvenyliden **2** erzeugen lassen.



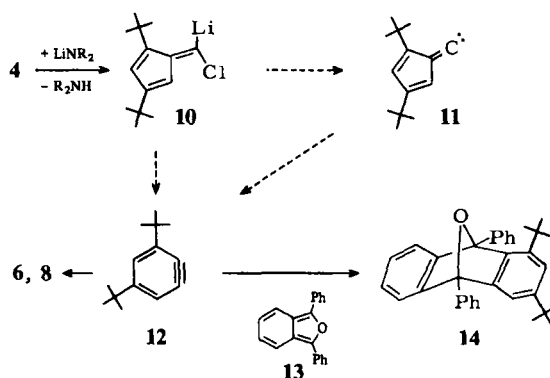
Quantenchemische Berechnungen von Apeloig et al.^[2] lassen für **2** hohe Elektrophilie sowie eine Umlagerung in das um 14 kcal·mol⁻¹ stabilere 1,2-Benz-in **3** erwarten.

Um diese Prognose zu prüfen, untersuchten wir die Reaktion des beständigen 1,3-Di-*tert*-butyl-6-chlorpentafulvens **4** mit Basen. Mit Lithium-piperidid bildet **4** in Tetrahydrofuran (THF) bei -70 °C unter Konfigurationserhaltung 76% 1,3-Di-*tert*-butyl-6-piperidinopentafulven **5**^[3,4a].



Dagegen führt die gleiche Umsetzung bei 25 °C zu 61% 1,3-Di-*tert*-butyl-5-piperidinobenzol **6**^[4b] neben nur 6% **5** und mit Lithium-2,2,6,6-tetramethyl-piperidid **7** in Gegenwart eines Überschusses von Lithium-thiophenolat in THF bei -10 °C zu 54% 3,5-Di-*tert*-butyl-diphenylsulfid **8**^[4c] sowie 6% 1,3-Di-*tert*-butyl-6-phenylthio-pentafulven **9**^[1].

Diese Befunde bestätigen die quantenchemischen Voraussagen. Aus **4** dürfte das Carbenoid **10** und aus diesem das Carben **11** erzeugt werden, das sich offenbar rasch in 3,5-Di-*tert*-butyl-1,2-benz-in **12** umlagert. Dieses addiert



Nucleophile^[5a], wobei unter dem Einfluß der raumerfüllenden *tert*-Butylgruppen regioselektiv **6** bzw. **8** gebildet werden. Bisher ist allerdings nicht auszuschließen, daß **12** auch aus **10** unmittelbar durch eine der Fritsch-Buttenberg-Wiechell-Reaktion^[5b] analoge Umlagerung resultiert. Versuche, das Carben **11** in einer [2+1]-Cycloaddition umzusetzen, blieben erfolglos. Dagegen gelang es, das 1,2-Benz-in **12** bei der Reaktion von **4** mit **7** durch 1,3-Diphenylisobenzofuran **13** als Diels-Alder-Addukt **14** (50%)^[4d] abzufangen.

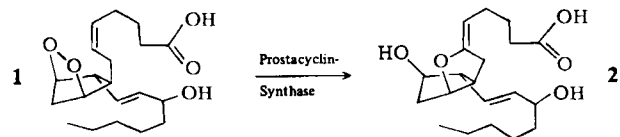
Eingegangen am 25. Februar 1983 [Z 290]

- [1] K. Hafner, *Pure Appl. Chem.* 54 (1982) 939; H.-P. Krimmer, B. Stowasser, K. Hafner, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 5135.
- [2] Y. Apeloig, R. Schrieber, P. J. Stang, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 411; P. J. Stang, *Acc. Chem. Res.* 15 (1982) 348.
- [3] Von allen isolierten Verbindungen wurden korrekte Elementaranalysen erhalten.
- [4] ¹H-NMR (in CDCl₃); UV (in *n*-Hexan). a) 5: gelbe Nadeln, Fp = 110 °C; ¹H-NMR (300 MHz): δ = 1.23 (s; 9 H, *t*Bu); 1.36 (s; 9 H, *t*Bu); 1.70 (m; 6 H, CH₂-CH₂-CH₂); 3.56 (m; 4 H, CH₂-N-CH₂); 6.07 (d, *J* = 2.3 Hz; 1H, H-2); 6.16 (d, *J* = 2.3 Hz; 1H, H-4); 7.37 (s; 1H, H-6). UV: λ_{max}(lgε) = 220 (3.82) sh; 327 (4.47) nm. - b) 6: farblose Plättchen, Fp = 50 °C; ¹H-NMR (300 MHz): δ = 1.31 (s; 18 H, *t*Bu); 1.56 (m; 2H, CH₂); 1.73 (m; 4H, CH₂-CH₂-CH₂); 3.13 (m; 4H, CH₂-N-CH₂); 6.83 (d, *J* = 2 Hz; 2H, H-2, H-6); 6.95 (t, *J* = 2 Hz; 1H, H-4). UV: λ_{max}(lgε) = 217 (4.36); 254 (4.03); 285 (3.20) sh nm. - c) 8: farbloses Öl, Kp = 85 °C/10⁻⁴ Torr; ¹H-NMR (60 MHz): δ = 1.32 (s; 18 H, *t*Bu); 7.15-7.45 (m; 8 H, arom. H). UV: λ_{max}(lgε) = 235 (3.96); 252 (4.08); 276 (3.76) nm. - d) 14: farblose Nadeln, Fp = 245 °C; ¹H-NMR (300 MHz): δ = 1.12 (s; 9 H, *t*Bu); 1.24 (s; 9 H, *t*Bu); 6.98-8.02 (m; 16 H, arom. H).
- [5] a) R. Huisgen, J. Sauer, *Angew. Chem.* 72 (1960) 91; b) G. Köbrich, *Angew. Chem.* 79 (1967) 22; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 6 (1967) 41; *ibid.* 84 (1972) 557 bzw. 11 (1972) 473; H. Siegel, *Top. Curr. Chem.* 106 (1982) 55.

Die Prostacyclin-Synthase, ein Cytochrom-P450-Enzym

Von Hermann Graf, Hans Heinrich Ruf und Volker Ullrich*

Prostacyclin (PGI₂) 2 ist eine physiologisch hochaktive, interzelluläre hormonähnliche Substanz, die eine Relaxation der glatten Muskeln und eine Aggregationshemmung der Blutplättchen bewirkt^[1]. Die Biosynthese erfolgt durch Umlagerung des Arachidonsäurederivats 9,11-Epidoxy-15-hydroxy-5,13-icosadiensäure (PGH₂) 1.



Der Mechanismus dieser Isomerisierung war bisher unbekannt. Ausgehend von Arbeiten zur Sauerstoffaktivierung durch Cytochrom-P450-abhängige Monooxygenase haben wir postuliert^[2], daß die PGI₂-Synthase im aktiven Zentrum eine Fe^{III}-Häm-Thiolatgruppe enthält. Solche Häm-Enzyme sind ESR-spektroskopisch durch ein low-spin-Signal und absorptionspektroskopisch durch eine Rotverschiebung der Soret-Bande des Fe^{II}-CO-Komplexes (λ = 450 nm) charakterisiert^[3]. Da diese beiden Eigenschaften eine eindeutige Zuordnung zu den Cytochrom-P450-Enzymen ermöglichen, reinigten wir die PGI₂-Synthase, um unsere Hypothese zu prüfen.

Reine PGI₂-Synthase wurde als homogenes Protein (Molekulargewicht 49 000) affinitätschromatographisch aus Detergens-solubilisierten Mikrosomen aus Schweinearten gewonnen. Das Absorptionsspektrum des oxidierten Enzyms ähnelt denen der bisher bekannten Cytochrom-P450-Monooxygenasen (Fig. 1, A). Reduktion des Enzyms mit Na-Dithionit in Gegenwart von CO ergab, allerdings sehr langsam (*t*_{1/2} ≈ 5 min), die typische Rotverschiebung der Soret-Bande (Fig. 1, B); vollständige Reduktion fand nicht statt. Eine enzymatische Reduktion mit

NADPH₂ unter Zusatz von NADPH₂-Cytochrom-P450-Reduktase – wie sie von der Cytochrom-P450-abhängigen Monooxygenase bekannt ist – gelingt nicht.

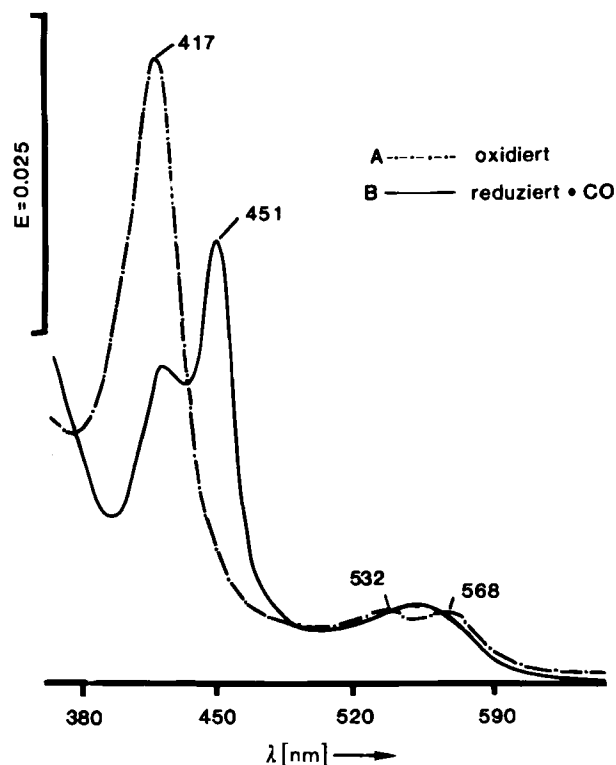


Fig. 1. Absorptionsspektren der Prostacyclin-Synthase.

Das ESR-Spektrum der PGI₂-Synthase bei tiefer Temperatur zeigt Fig. 2, A. Zum Vergleich ist das Spektrum der Monooxygenase in Lebermikrosomen aufgeführt (Fig. 2, B). Die PGI₂-Synthase weist den typischen *g*-Tensor der Cytochrom-P450-Enzyme auf, obgleich eine etwas größere Anisotropie auffällt (*g*_x = 2.46, *g*_z = 1.90). Solche Schwankungen werden jedoch auch bei anderen P450-Enzymen beobachtet^[4].

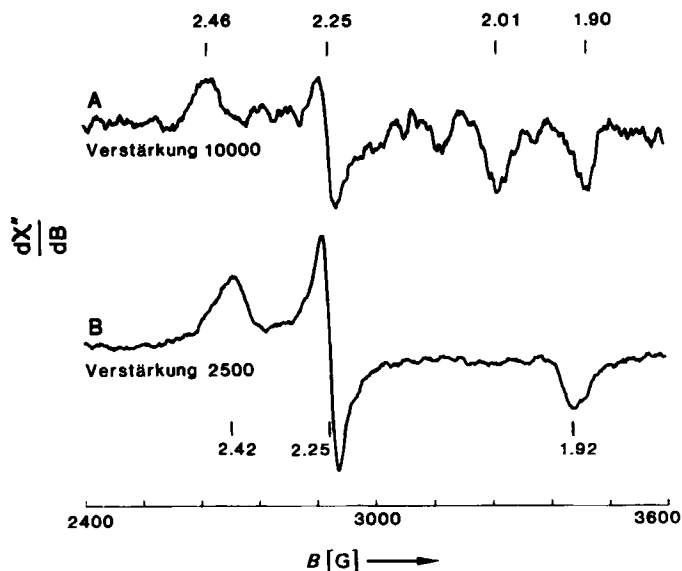


Fig. 2. ESR-Spektren von Prostacyclin-Synthase (A) und von Cytochrom-P450 in Lebermikrosomen (B).

Nachdem sichergestellt war, daß es sich bei der PGI₂-Synthase um ein Cytochrom-P450-Enzym handelt, fragte sich, welche Rolle die Häm-Thiolatgruppe bei der Katalyse

[*] Prof. Dr. V. Ullrich, H. Graf
Fakultät für Biologie der Universität
Postfach 55 60, D-7750 Konstanz

H. H. Ruf
Institut für Physiologische Chemie, Universität des Saarlands
D-6650 Homburg-Saar