

kolonne): 18.5 g (46%) vom Kp = 58–62°C/100 Torr [GC: 19% (3) und 67% (2), Rest (14%) 15 unbekannte Verbindungen]; 0.35 g vom Kp = 70–90°C/100 Torr [GC: 5.9% (2), 57.3% 1,5-Cyclooctadien und 17.1% C<sub>8</sub>H<sub>10</sub> (Mol.-Gew. (MS): 106); Rest (19.8%) 16 unbekannte Verbindungen] und 3.8 g (9.5%) vom Kp = 100–118°C/20 Torr [GC/MS: 96% C<sub>12</sub>H<sub>18</sub> (≥ 6 Isomere); Mol.-Gew.: 162]. – <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von C<sub>8</sub>H<sub>10</sub> (60 MHz, Benzol): τ = 3.46 (m), 4.00 (s), 4.8–5.18 (m) und 7.62 ppm (s) im gef. Verhältnis 0.9:1.1:[4]:4; vermutlich 3-Methylen-1-vinyl-1-cyclopenten, ber. 1:1:[2+2]:4.

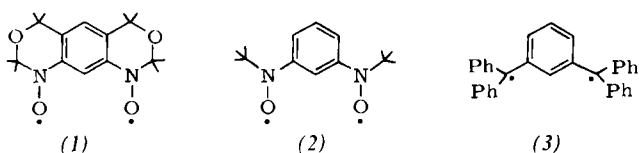
Eingegangen am 22. November 1971 [Z 600]

- [1] R. Köster, S. Arora u. P. Binger, *Synthesis* 1971, 322.  
 [2] R. Köster, S. Arora u. P. Binger, *Angew. Chem.* 81, 186 (1969); *Angew. Chem. internat. Edit.* 8, 205 (1969).  
 [3] B. Bogdanović, M. Kröner u. G. Wilke, *Liebigs Ann. Chem.* 699, 1 (1966).  
 [4] H. Breil, P. Heimbach, H. Müller u. G. Wilke, *Makromol. Chem.* 69, 18 (1963).  
 [5] P. Heimbach u. W. Brenner, *Angew. Chem.* 79, 813 (1967); *Angew. Chem. internat. Edit.* 6, 800 (1967).  
 [6] G. N. Schrauzer, *Advan. Catal.* 18, 377 (1968).  
 [7] F. V. Hoover u. R. V. Lindsey jr., *J. Org. Chem.* 34, 3051 (1969).  
 [8] F. J. Weigert, R. L. Baird u. J. R. Shapley, *J. Amer. Chem. Soc.* 92, 6630 (1970).  
 [9] R. Noyori, T. Odagi u. H. Takaya, *J. Amer. Chem. Soc.* 92, 5780 (1970).  
 [10] P. T. Lansburg u. V. A. Pattison, *J. Amer. Chem. Soc.* 85, 1886 (1963).  
 [11] J. D. Roberts u. R. H. Mazur, *J. Amer. Chem. Soc.* 73, 2509 (1951).  
 [12] M. Englert, P. W. Jolly u. G. Wilke, *Angew. Chem.* 83, 84 (1971); *Angew. Chem. internat. Edit.* 10, 77 (1971).

## Ein stabiles aromatisches Diradikal mit starker dipolarer Elektronenwechselwirkung<sup>[\*]</sup>

Von André Rassat und Hans Ulrich Sieveking<sup>[\*\*]</sup>

Bisnitroxide mit geringem Abstand der radikalischen Zentren sind erst seit kurzem bekannt<sup>[1–5]</sup>. Ihren ESR-Spektren ließen sich vielfältige Informationen über Konformation, Symmetrie und Elektronenzustand der Diradikale entnehmen. Jedoch auch die Anordnung und Beweglichkeit der Umgebung solcher Moleküle beeinflussen die Form der ESR-Spektren empfindlich. So kommt den Bisnitroxiden wachsendes Interesse als Spinsonden für Untersuchungen an isotropen und anisotropen Flüssigkeiten (flüssige Kristalle) sowie für die Aufklärung von Struktur und Wir-



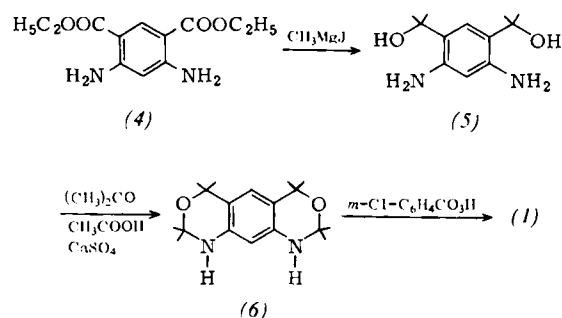
[\*] Prof. Dr. A. Rassat und Dr. H. U. Sieveking  
 Laboratoire de Chimie Organique Physique  
 Centre d'Études Nucléaires de Grenoble  
 CEDEX n° 85  
 F-38 Grenoble-Gare (Frankreich)

[\*\*] Nitroxide, 50. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Deutschen Akademischen Austauschdienst durch ein NATO-Stipendium (H. U. S.) unterstützt; H. Lemaire und J. Ronzaud sei für anregende Diskussionen gedankt. – 49. Mitteilung: R. Ramasseul u. A. Rassat, *Tetrahedron Lett.* 1971, 4623.

kungsmechanismus biologischer Systeme (Membranen, Enzyme) zu<sup>[3a, 5, 6]</sup>. Besonders dabei sind Stabilität und eine möglichst starre Konformation des Diradikals wesentlich.

Das im folgenden beschriebene aromatische Bisnitroxid (1) besitzt zwei „meta-ständige“ Nitroxidgruppen, und es ist zu erwarten, daß es wie die verwandten Diradikale (2) und (3) im Grundzustand als Triplett vorliegt<sup>[2, 7]</sup>. Wie (2) kann es durch Elektronenverschiebung keine chinoiden, diamagnetischen Bisnitronen bilden – im Gegensatz zu analogen *ortho*- und *para*-Verbindungen<sup>[2, 8]</sup>. Verglichen mit dem nur mäßig stabilen (2) hat (1) den Vorteil, daß die reaktiven Positionen in *para*-Stellung zu den radikalischen Zentren durch tertiäre Alkylgruppen geschützt sind<sup>[2, 9]</sup>. Im Gegensatz zu den Verbindungen (2) und (3) ist bei (1) die konformative Beweglichkeit nur gering, da die Nitroxidgruppen durch das kondensierte Benzobisoxazin-System eingebettet sind.

Die Synthese von (1) geht vom 4,6-Diaminoisophtalensäurediäthylester (4) aus, der in Anlehnung an Bogert et al.<sup>[10]</sup> in vier Stufen aus 4,6-Dinitro-*m*-xylol erhalten wird.



Reaktion von (4) mit Methylmagnesiumjodid ergibt (in 40% Ausbeute) den Diaminodialkohol (5), der aufgrund leichter H<sub>2</sub>O-Eliminierung nur mäßig stabil ist (Fp = 150 bis 152°C). Wie *o*-Aminobenzylalkohol mit Ketonen<sup>[11]</sup> reagiert auch (5) mit Aceton, wobei unter doppeltem Ringschluß das Diamin (6) entsteht, das chromatographisch zu reinigen ist (Fp = 144–145°C; Ausb. 40%). Spektroskopische Daten von (5) und (6) stimmen mit der Erwartung überein.

Bei der Oxidation von (6) mit überschüssiger *m*-Chlorperbenzoesäure in Äther entsteht in ca. 10% Ausbeute 1,2,8,9-Tetrahydro-2,2,4,4,6,6,8,8-octamethyl-4H,6H-benzo-[1,2-*d*:5,4-*d'*]bis(1,3-oxazin)-1,9-dioxyl (1), das sich dünn-schichtchromatographisch isolieren läßt (rote Nadeln, Zers.-Pkt. 159.5–161°C). Im kristallisierten Zustand ist (1) lange haltbar, während es sich in Lösung langsam zersetzt.

ESR-Spektren von (1) in verdünnter Lösung zeigen im allgemeinen eine einzige breite Bande, was bereits auf das Vorliegen eines Diradikals mit großer Nullfeldaufspaltung hindeutet<sup>[2, 5]</sup>. In Lösungsmitteln geringer Viskosität zeigt das ESR-Spektrum von (1) eine schlecht aufgelöste Hyperfeinstruktur (sechs Linien), die wir einem Diradikal zuschreiben, dessen Austauschenergie *J* groß ist gegenüber der N-Kopplungskonstante *a<sub>N</sub>*<sup>[12]</sup> (*J* ≫ *a<sub>N</sub>*; *a<sub>N</sub>*/2 = 5.5 ± 1 G); dazu kommt die Wechselwirkung der Elektronen mit dem *ortho*-Proton (*a<sub>H<sub>o</sub></sub>* = 3.0 ± 1 G); vgl. 2,2-Dimethyl-1,2-dihydro-4H-benz[*d*]-[1,3]oxazin-1-oxyl<sup>[13]</sup>: *a<sub>N</sub>* = 10.8, *a<sub>H<sub>o</sub></sub>* = 3.1, *a<sub>H<sub>m</sub></sub>* = 0.95 G.

In Äthanol-Glas weist (1) das charakteristische Spektrum eines nicht-zylindersymmetrischen Triplets auf. Die Halbfeldresonanz zeigt den (Δ*m* = 2)-Übergang. Im (Δ*m* = 1)-

Spektrum (Abb. 1) erscheinen drei Bandenpaare, deren Abständen die Nullfeldparameter der dipolaren Elektron-Elektron-Wechselwirkung zu entnehmen sind<sup>[1-5]</sup>:  $D = 140$  G und  $E = 18$  G. Die Größe von  $D$  läßt darauf schließen, daß bei dem Triplett (1) der Abstand zwischen den radikalischen Zentren in der Punkt-Dipol-Näherung etwa  $5.8 \text{ \AA}$  beträgt; das Dreiding-Modell ergibt folgende N—N- bzw. O—O-Abstände: beidseitig Halbsesselform:  $4.9\text{--}5.1 \text{ \AA}$ , beidseitig Halbwannenform:  $5.0\text{--}5.8 \text{ \AA}$ .

Daß die Mittelpunkte der Bandenpaare nicht zusammenfallen, rührt von der Anisotropie des g-Faktors her; im Einklang mit Ergebnissen bei Mononitroxiden<sup>[14, 15]</sup> ergibt sich für die Diagonalelemente:  $g_{xx} > g_{yy} > g_{zz}$  (Abb. 1).

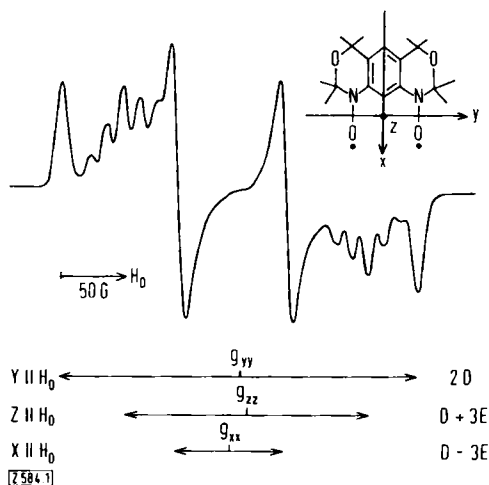


Abb. 1. ESR-Spektrum von (1) in Äthanol-Glas bei  $-130^\circ\text{C}$  (bei der Definition der Achsen wird das Molekülgerüst in erster Näherung als planar angesehen).

Eine Hyperfeinstruktur durch anisotrope Kopplung mit den N-Kernen ist nur auf den z-Komponenten zu erkennen: fünf äquidistante Banden im Intensitätsverhältnis  $1:2:3:2:1$ . Dies entspricht dem Spektrum eines Diradikals mit  $J \gg D$ <sup>[16]</sup> und  $A_{zz}/2 = 12$  G. Die Tatsache, daß die Hyperfeinstruktur auf den anderen Bandenpaaren nicht aufgelöst ist, stimmt damit überein, daß für die xx- und yy-Diagonalelemente des als zylindersymmetrisch angenommenen Kopplungstensors der Hyperfeinstruktur wesentlich kleinere Werte zu erwarten sind, als beim zz-Element beobachtet<sup>[15, 16]</sup>.

$$A_{xx} = A_{yy} = \frac{3a_N - A_{zz}}{2} = \frac{33 - 24}{2} = 4.5 \text{ G}$$

Untersuchungen an biologischen Systemen mit (1) als „Spin Label“ sind in Gange.

Eingegangen am 8. November 1971 [Z 584]

[1] A. Rassat, Int. Symp. Conformational Analysis, Brüssel 1969; Pure Appl. Chem. 25, 623 (1971).

[2] A. Calder, A. R. Forrester, P. G. James u. G. R. Luckhurst, J. Amer. Chem. Soc. 91, 3724 (1969).

[3] a) J. F. W. Keana u. R. J. Dinerstein, J. Amer. Chem. Soc. 93, 2808 (1971); b) J. Michon u. A. Rassat, Franz. Pat. 7115999 (4. 5. 1971).

[4] A. R. Forrester u. R. Ramasseul, J. Chem. Soc. B 1971, 1645.

[5] R. M. Dupeyre, G. Gagnaire, J. Michon, P. Michon, C. Morat, A. Rassat u. J. Ronzaud, unveröffentlicht.

[6] J. P. C. Smith in J. R. Bolton, D. Borg u. H. Schwarz: Biological Applications of Electron Spin Resonance Spectroscopy. Interscience-Wiley, New York 1971, und zit. Lit.

[7] G. Kothe, K. H. Denkel u. W. Simmermann, Angew. Chem. 82, 935 (1970); Angew. Chem. internat. Edit. 9, 906 (1970).

[8] A. R. Forrester, R. H. Thomson u. G. R. Luckhurst, J. Chem. Soc. B 1968, 1311.

[9] A. Calder u. A. R. Forrester, J. Chem. Soc. C 1969, 1459.

[10] M. T. Bogert u. A. H. Kropff, J. Amer. Chem. Soc. 31, 841 (1909).

[11] F. W. Holly u. A. C. Cope, J. Amer. Chem. Soc. 66, 1875 (1944).

[12] R. Brière, R. M. Dupeyre, H. Lemaire, C. Morat, A. Rassat u. P. Rey, Bull. Soc. Chim. Fr. 1965, 3290.

[13] E. G. Rozantsev: Free Nitroxyl Radicals. Plenum Press, New York-London 1970, S. 139.

[14] O. H. Griffith, D. W. Cornell u. H. M. McConnell, J. Chem. Phys. 43, 2909 (1965).

[15] H. Lemaire, Thèse, Grenoble 1967; Rapport C. E. A. n° R3119.

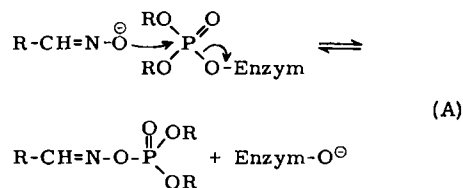
[16] J. Ronzaud, unveröffentlicht; s. auch K. Itoh, H. Hayashi u. S. Nagakura, Mol. Phys. 17, 561 (1969).

## Reaktivierung phosphorylierter Acetylcholin-Esterase – Abhängigkeit von der Aktivator-Acidität

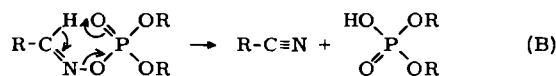
Von Ilse Hagedorn, Irmo Stark und Hans Peter Lorenz<sup>[\*]</sup>

Durch Phosphorylierung inhibierte Acetylcholin-Esterase (AChE) läßt sich mit 2- oder 4-(Hydroxyiminomethyl)pyridinium-halogeniden wie (13)<sup>[11]</sup> oder (9)<sup>[12]</sup> reaktivieren.

Der erste Schritt der Enzym-Reaktivierung wird als Gleichgewichts-Reaktion (A) formuliert<sup>[3]</sup>.



Der Sekundärschritt, in dem das Gleichgewicht (A) zugunsten intakten Enzyms verschoben wird, ist eine cyclische  $\alpha,\beta$ -cis-Eliminierung (B)<sup>[4]</sup>.



Um Beziehungen zwischen Oxim-Acidität<sup>[15]</sup> und Enzym-Reaktivierung<sup>[6]</sup> zu ermitteln, haben wir 60 Hydroxyiminomethyl-pyridinium-halogenide hergestellt. Eine repräsentative Auswahl zeigt Tabelle 1. Die Acidität der Verbindungen wurde durch potentiometrische Titration<sup>[7]</sup> bestimmt.

Wir fanden, daß das Optimum der AChE-Reaktivierung mit Oximen erreicht wird, deren  $\text{pK}_a$ -Wert bei 7.8 liegt. Strukturell ähnliche Stoffe mit  $\text{pK}_a < 7.5$  und  $> 8.0$  sind unbrauchbar (Tabelle 1).

Die Unwirksamkeit der acideren Oxime (14) bis (18) beruht, wie UV-spektroskopisch festgestellt, darauf, daß die Nucleophilie ihrer Anionen für den Primärschritt (A) zu gering ist: Sie reagieren bei  $\text{pH} = 7.8$  sogar in 90 min nicht mit dem als Modell für inhibiertes Enzym gewählten Phos-

[\*] Prof. Dr. I. Hagedorn, Dr. I. Stark und Dipl.-Chem. H. P. Lorenz  
Chemisches Laboratorium der Universität  
78 Freiburg, Albertstraße 21