

Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data. York (U.K.) und Louvain-la-Neuve (Belgien) 1977; b) J. M. Stewart, G. J. Kruger, H. L. Ammon, C. Dickinson, S. R. Hall: X-ray 72 System. Techn. Rep. TR-192. Computer Science Center, University of Maryland 1972.

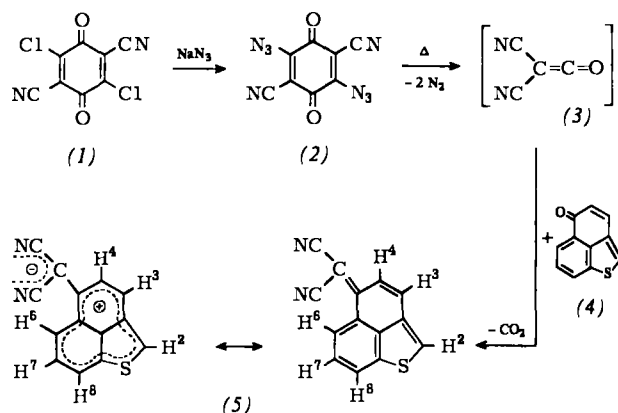
- [3] Ähnliches System: G. Lohaus, Tetrahedron Lett. 1970, 127.
 [4] Diese Signale sind für einen Phenylimino-Substituenten an einem fünfgliedrigen Ring zu erwarten: G. L'abbé, G. Verhelst, L. Huybrechts, S. Toppet, J. Heterocycl. Chem. 14, 515 (1977).
 [5] Übersichten: G. L'abbé, Chem. Rev. 69, 345 (1969); D. S. Breslow in W. Lwowski: Nitrenes. Interscience, New York 1970, S. 245.
 [6] Isolierung des ersten (thermolabilen) 1-sulfonyl-substituierten vic-Triazolins: D. Pocar, M. C. Ripamonti, R. Stradi, P. Trimarco, J. Heterocycl. Chem. 14, 173 (1977).
 [7] W. J. Kauffman, J. Org. Chem. 35, 4244 (1970); M. L. Graziano, R. Scarpati, J. Heterocycl. Chem. 13, 205 (1976).
 [8] (6b) kristallisiert monoklin, $a=23.962$, $b=12.414$, $c=13.348$ Å; $\beta=103.69^\circ$; Raumgruppe C2/c; $Z=8$; Verfeinerung bis $R=0.117$ für 1340 Reflexe (Syntex-P2₁-Diffraktometer, MoK α , $2\theta_{\max}=47^\circ$).

Dicyanoketen^[**]

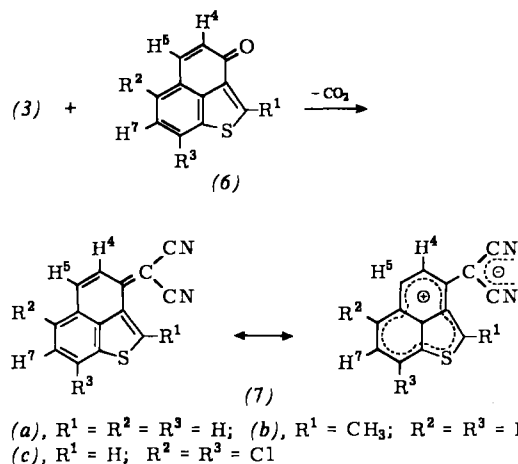
Von Richard Neidlein und Ernst Bernhard^[*]

Professor Adolf Butenandt zum 75. Geburtstag gewidmet

Wir konnten Dicyanoketen (3) – erstaunlicherweise bisher unbekannt – aus 2,5-Diazo-3,6-dicyano-1,4-benzochinon (2) synthetisieren, welches seinerseits unter besonderen Bedingungen aus 2,5-Dichlor-3,6-dicyano-1,4-benzochinon (1)^[1] und Natriumazid in Tetrahydrofuran entstand (Ausbeute: 75%). Alkoxy-carbonyl-cyanoketene^[2] sind auf analogem Wege nicht zugänglich. Das hochreaktive Keten (3) konnte durch Alko-



hole, Amine etc. nicht abgefangen werden, denn diese Stoffe reagieren bereits mit (2) unter Substitution der Azidgruppen,

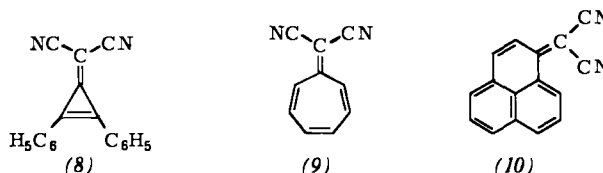


[*] Prof. Dr. R. Neidlein, Dipl.-Chem. E. Bernhard
 Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität
 Im Neuenheimer Feld 364, D-6900 Heidelberg

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

so daß zunächst nur Abfangreaktionen mit polarisierten Ketonen in Frage kamen. Wir verwendeten dazu u. a. die Thiapseudophenalenone (4) und (6a)–(6c).

Wird (2) einer thermischen Zersetzung^[3] in Gegenwart der Thiapseudophenalenone (4)^[4] sowie (6a)–(6c)^[5] unterworfen, so reagiert das Dicyanoketen (3) zu den bisher auf anderen Wegen nicht zugänglichen Thiapseudophenalenen (5) bzw. (7a)–(7c); die paramagnetische Verschiebung der ¹H-NMR-Signale deutet auf eine Polarisierung dieser Produkte hin.



Die von uns aus Dicyanoketen (3) mit Diphenylcyclopropenon, Tropon und Phenalenon erhaltenen Dicyanofulvene (8)^[6] (Ausbeute: 26%), (9)^[7] (Ausbeute: 20%) und (10)^[8] (Ausbeute: 37%) stimmten in ihren physikalisch-chemischen und spektroskopischen Eigenschaften mit authentischem Material völlig überein.

Tabelle 1. Physikalische Eigenschaften der Verbindungen (5) und (7a)–(7c).

(5): Fp = 253–254 °C; Ausb.: 54%; $M^+ = 234.0247$ (ber.: 234.0251); ¹ H-NMR (CDCl ₃): $\delta = 8.06$ (s, H ²), 7.49 (d, H ³ , $J = 9.7$ Hz), 7.45 (d, H ⁴ , $J = 9.7$ Hz), 9.13 (d von d, H ⁶ , $J_{ortho} = 7.9$ Hz, $J_{meta} = 0.17$ Hz), 7.71 (t, H ⁷ , $J_{ortho} = 7.9$ Hz, $J_{ortho} = 7.9$ Hz), 8.81 (d von d, H ⁸ , $J_{ortho} = 7.9$ Hz, $J_{meta} = 0.7$ Hz); UV (CH ₃ CN): $\lambda_{\max} = 456$ nm ($\epsilon = 24760$), 305 (4430), 273 (5760), 242 (10000)
(7a): Fp = 222–223 °C; Ausb.: 48%; $M^+ = 234.0247$ (ber.: 234.0251); ¹ H-NMR ([D ₆]-Aceton): $\delta = 9.64$ (s, H ²), 7.42 (d, H ⁴ , $J = 9.4$ Hz), 7.87 (d, H ⁵ , $J = 9.4$ Hz), 7.93 (d von d, H ⁶ , $J_{ortho} = 7.5$ Hz, $J_{meta} = 1.2$ Hz), 7.77 (t, H ⁷ , $J_{ortho} = 7.5$ Hz, $J_{ortho} = 7.5$ Hz), 8.31 (d von d, H ⁸ , $J_{ortho} = 7.5$ Hz, $J_{meta} = 1.2$ Hz); UV (CH ₃ CN): $\lambda_{\max} = 458$ nm ($\epsilon = 16050$), 323 (3105), 264 (18220), 239 (10490)
(7b): Fp = 188–189 °C; Ausb.: 3.2%; $M^+ = 248.0404$ (ber.: 248.0408); ¹ H-NMR ([D ₆]-Aceton): $\delta = 3.01$ (s, CH ₃), 7.55 (d, H ⁴ , $J = 9.5$ Hz), 7.86 (d, H ⁵ , $J = 9.5$ Hz), 7.91 (d von d, H ⁶ , $J_{ortho} = 7.6$ Hz, $J_{meta} = 1.2$ Hz), 7.70 (t, H ⁷ , $J_{ortho} = 7.6$ Hz, $J_{ortho} = 7.6$ Hz), 8.23 (d von d, H ⁸ , $J_{ortho} = 7.6$ Hz, $J_{meta} = 1.2$ Hz); UV (CH ₃ CN): $\lambda_{\max} = 457$ nm ($\epsilon = 19160$), 324 (5350), 267 (20760), 248 (18650)
(7c): Fp = 270 °C (Zers.); Ausb.: 27%; $M^+ = 301.9468$ (ber.: 301.9472); ¹ H-NMR ([D ₆]-DMSO): $\delta = 9.60$ (s, H ²), 7.32 (d, H ⁴ , $J = 9.5$ Hz), 7.85 (d, H ⁵ , $J = 9.5$ Hz), 7.98 (s, H ⁷); UV (CH ₃ CN): $\lambda_{\max} = 480$ nm ($\epsilon = 18170$), 459 (19340), 325 (2120), 272 (21610), 246 (12830)

Allgemeine Arbeitsvorschriften

Synthese von (2): Zur Lösung von 1.00 g (4.40 mmol) (1) in 20 ml THF werden bei –5 °C unter Rühren auf einmal 2.6 ml einer 25proz. wäßrigen Natriumazidlösung (10 mmol) zugegeben. Aus der roten Lösung wird das Produkt durch Zugabe von 400 ml Eiswasser ausgefällt. Die orangefarbenen Kristalle werden nach wenigen Minuten abgesaugt, wobei die Nutsche mit Eis gekühlt wird, mehrmals mit kaltem Ether gewaschen, im Vakuum getrocknet und im Kühlschrank unter Feuchtigkeitsausschluß aufbewahrt. Ausbeute: 780 mg (74%) (2); IR (KBr): 2240, 2210 (C≡N), 2155, 2100 (N₃), 1660 (C=O), 1560 cm^{–1} (C=C); UV (CH₃CN): $\lambda_{\max} = 334$ nm ($\epsilon = 25300$), 260 (17300), 226 (15000).

Synthese von (5), (7a)–(7c), (8)–(10): Jeweils 0.25 mmol (4), (6a)–(6c), Diphenylcyclopropenon, Tropon oder Phenalenon und 90.0 mg (0.375 mmol) (2) werden in 25 ml wasserfreiem Benzol unter N₂ 4 h unter Rückfluß erhitzt. Die eingedampfte Lösung wird auf eine Kieselgelplatte (PSC-Kieselgel, „Merck“) aufgetragen und mit Dichlormethan entwickelt. Die rötlichen [bei (9) gelben] Fraktionen werden mit Dichlormethan soxhletiert und die Lösungen vorsichtig eingedampft.

Die physikalischen Daten von (5) sowie (7a)–(7c) sind in Tabelle 1 angegeben.

Eingegangen am 3. Februar 1978.
in veränderter Form am 3. März 1978 [Z 953]

- [1] K. Wallenfels, G. Bachmann, D. Hofmann, R. Kern, *Tetrahedron* 21, 2254 (1965).
- [2] R. Neidlein, G. Humburg, *Chem. Ber.*, im Druck.
- [3] W. Weyler, W. G. Duncan, H. W. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 6187 (1975), zit. Lit.
- [4] E. Campaigne, D. R. Knapp, *J. Heterocycl. Chem.* 7, 107 (1970).
- [5] R. Neidlein, K. F. Cepera, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, im Druck; R. Neidlein, G. Humburg, *ibid.* 1977, 904.
- [6] E. D. Bergmann, I. Agranat, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 3587 (1974).
- [7] T. Nozoe, T. Mukai, K. Osaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 34, 1384 (1961); K. Hafner, H. W. Riedel, M. Danielisz, *Angew. Chem.* 75, 344 (1963); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2, 215 (1963).
- [8] H. Prinzbach, V. Freudenberger, *Angew. Chem.* 77, 346 (1965); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 4, 243 (1965).

Chirale Polysiloxane zur Trennung von optischen Antipoden^[**]

Von Hartmut Frank, Graeme J. Nicholson und Ernst Bayer^[*]

Enzyme und Rezeptoren sind in der Natur für die spezifische Umsetzung und Erkennung von optischen Antipoden verantwortlich. Auch bei synthetischen Arzneimitteln ist meist ein Enantiomer wirksamer als das andere. Proteine können demnach mit Enantiomeren aus den verschiedensten Substanzklassen in selektive Wechselwirkung treten. Wir haben versucht, die Enantiomerselektivität der Natur auf synthetische Polymere mit Aminosäureresten zu übertragen.

Zum Studium solcher Wechselwirkungen zwischen optisch aktivem Substrat und einem Aminosäure- oder Peptidrest als aktivem Zentrum haben wir polymere Organosiloxane synthetisiert, an die in der letzten Synthesestufe das chirale aktive Zentrum, z. B. ein L-Aminosäurerest, mit Dicyclohexylcarbodiimid gekuppelt wird. Die Einführung dieses Zentrums in einer früheren Synthesestufe hat sich wegen der Racemisierungsfahr als ungünstig erwiesen. Geeignete Grundgerüste sind Copolymerisate aus Poly[(2-carboxypropyl)methylsiloxan], Octamethylcyclotetrasiloxan und Hexamethyldisiloxan, an deren endständige Carboxylgruppen der Aminosäure- oder Peptidrest als Amid geknüpft wird.

Es ist notwendig, die einzelnen chiralen Zentren durch eine Siloxankette bestimmter Länge zu separieren, um optimale Wechselwirkungen und Viskosität des Polymers zu erzielen.

Die Polymer-Substrat-Wechselwirkung wird durch Gaschromatographie studiert. Bisher gibt es noch keine für die gaschromatographische Enantiomerentrennung breit anwendbare stationäre Phase. Mit den von Gil-Av et al.^[1] für Aminosäuren entwickelten niedermolekularen Phasen lassen sich nicht alle Enantiomerenpaare der natürlichen Aminosäuren trennen.

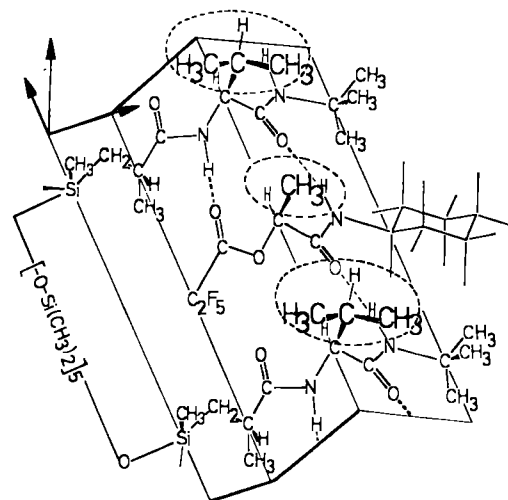
Die neuen Polysiloxane mit kovalent gebundenen Aminosäure- oder Peptidresten können von 70–240°C als stationäre Phasen benutzt werden. Mit ihnen gelingt die direkte Trennung von optischen Antipoden aus den verschiedensten Substanzklassen, z. B. Aminosäuren^[2], Hydroxysäuren, Alkohole, Amine, Biphenyl-Derivate, ohne daß Diastereomere dargestellt werden müßten.

[*] Prof. Dr. E. Bayer, Dr. H. Frank, G. J. Nicholson
Institut für Organische Chemie der Universität
Auf der Morgenstelle 18, D-7400 Tübingen

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.

Als chirales Zentrum können D- oder L-Aminosäuren oder deren Peptide an das Organosiloxan gebunden werden. Für Trennungen sehr bewährt hat sich L-Valin-*tert*-butylamid, das mit der Carboxylgruppe des copolymeren Organosiloxans peptidartig verknüpft wird (Schema 1).

Mit dieser von uns als Chirasil-Val^[3] bezeichneten Phase mit 0,86 mmol L-Aminosäure/g Polymer werden nach bekannten Vorschriften^[4] Glaskapillaren belegt. Die Verbindungen werden vor der Gaschromatographie in die flüchtigen *N,O*-Per(pentafluorpropionyl)-Derivate^[5] überführt und bei den in Abbildung 1 angegebenen Bedingungen chromatographiert. In allen bisher untersuchten Fällen eluiert an einer L-Aminosäurephase das D- vor dem L-Enantiomer.



Schema 1.

Schema 1 gibt die Struktur des diastereomeren Assoziationskomplexes am Beispiel des *O*-Pentafluorpropionyl-L-milchsäure-cyclohexylamids wieder, das nach dem D-Enantiomer eluiert und dessen Assoziationskomplex mit Chirasil-L-Val stabiler als der Komplex mit dem D-Enantiomer ist. Ähnlich wie bei der Faltblattstruktur von β -Keratin ist in dieser Konformation (Schema 1) die Bildung der maximalen Anzahl von Wasserstoffbrücken möglich. Die raumerfüllenden Isopropyl- bzw. Methylgruppen am asymmetrischen Kohlenstoffatom des „Rezeptors“ bzw. des „Substrats“ und die C-terminalen Alkylamidgruppen lagern sich hierbei schichtweise übereinander und stabilisieren die Struktur durch van-der-Waals-Kräfte. Bei D-Konfiguration des Substrates ist eine derartige Schichtung nicht möglich; die gegenseitige Behinderung der Isopropyl-

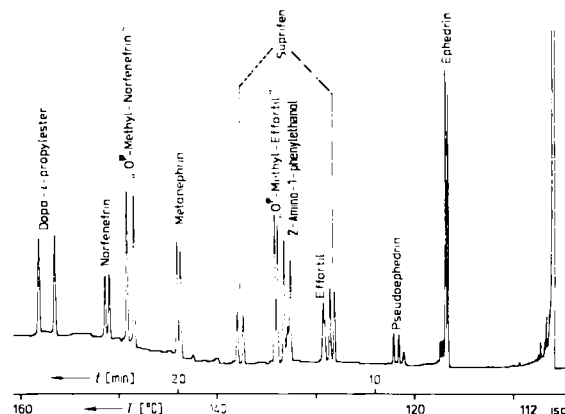


Abb. 1. Gaschromatographische Trennung der Enantiomerenpaare von Arzneimitteln und Metaboliten als *N,O*-Per(pentafluorpropionyl)-Derivate an Chirasil-Val. Glaskapillare 20 m \times 0,3 mm, Trägergas Wasserstoff 0,3 bar, Einspritzblock- und Detektor-Temperatur 250°C.