

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

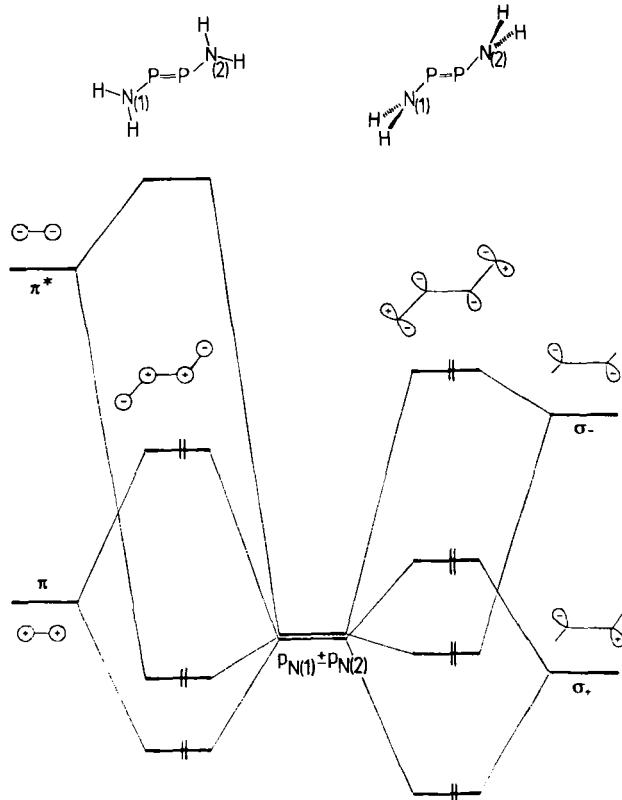


Fig. 2. Wechselwirkungsdiagramm der beiden nichtbindenden p-Orbitale der Aminogruppen mit den π -Orbitalen der PP-Doppelbindung (links) oder den nichtbindenden Elektronenpaaren an den Phosphoratomen (rechts) eines coplanaren oder bisorthogonalen Diaminodiphosphors.

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

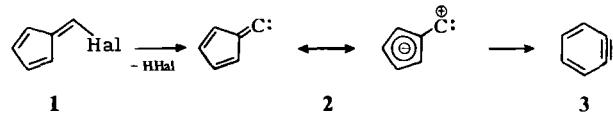
- [2] a) M. Yoshifuji, J. Shina, N. Inamozu, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 4587; 104 (1982) 6167; b) B. Çetinkaya, P. B. Hitchcock, M. L. Lappert, A. J. Thorne, H. Goldwhite, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 691; c) G. Bertrand, C. Courret, J. Escudie, M. Majid, J. P. Majoral, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 3567; d) A. H. Cowley, J. E. Kilduff, T. H. Newman, M. Pakulski, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 5820; e) C. Courret, J. Escudie, 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, Staatsexamsarbeit, Bielefeld 1983.
[3] E. Niecke, R. Rüger, *Z. Naturforsch.* B 37 (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

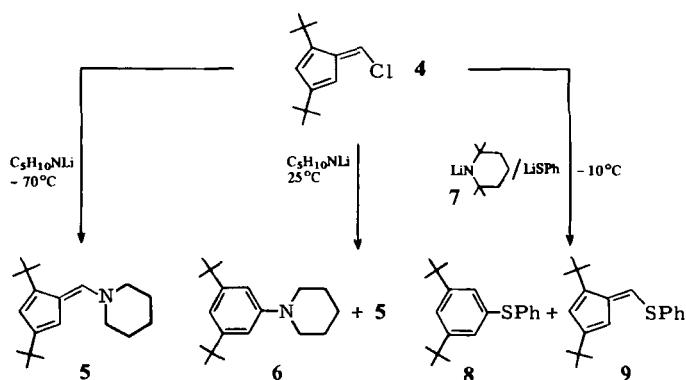
6-Halogen-pentafulvene 1 sind durch Halogenierung von Acylcyclopentadienen mit Phosgen oder Oxalylihalogeniden leicht herstellbar und bewährten sich als Edukte für zahlreiche am exocyclischen C-Atom funktionell sub-

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



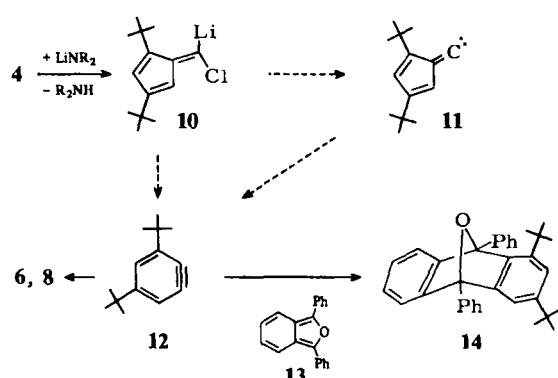
Quantenchemische Berechnungen von Apelöig et al.^[2] lassen für 2 hohe Elektrophilie sowie eine Umlagerung in das um 14 kcal·mol⁻¹ stabilere 1,2-Benz-in 3 erwarten.

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 Vorhersagen. 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-Diphenyl-isobenzofuran 13 als Diels-Alder-Addukt 14 (50%)^[4d] abzufangen.

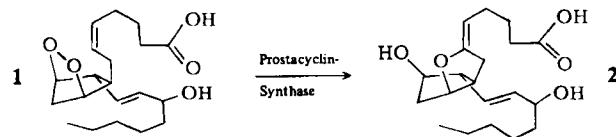
Eingegangen am 25. Februar 1983 [Z 290]

- [1] K. Hafner, *Pure Appl. Chem.* 54 (1982) 939; H.-P. Krimmer, B. Stowasser, K. Hafner, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 5135.
 [2] Y. Apelöig, R. Schriever, 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] $^1\text{H-NMR}$ (in CDCl_3); UV (in *n*-Hexan). a) 5: gelbe Nadeln, $\text{Fp} = 110^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta = 1.23$ (s; 9 H, *tBu*); 1.36 (s; 9 H, *tBu*); 1.70 (m; 6 H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$); 3.56 (m; 4 H, $\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2$); 6.07 (d, $J = 2.3$ Hz; 1 H, H-2); 6.16 (d, $J = 2.3$ Hz; 1 H, H-4); 7.37 (s; 1 H, H-6). UV: $\lambda_{\text{max}}(\lg\epsilon) = 220$ (3.82) sh; 327 (4.47) nm. - b) 6: farblose Plättchen, $\text{Fp} = 50^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta = 1.31$ (s; 18 H, *tBu*); 1.56 (m; 2 H, CH_2); 1.73 (m; 4 H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$); 3.13 (m; 4 H, $\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2$); 6.83 (d, $J = 2$ Hz; 2 H, H-2, H-6); 6.95 (t, $J = 2$ Hz; 1 H, H-4). UV: $\lambda_{\text{max}}(\lg\epsilon) = 217$ (4.36); 254 (4.03); 285 (3.20) sh nm. - c) 8: farbloses Öl, $K_p = 85^\circ\text{C}/10^{-4}$ Torr; $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz): $\delta = 1.32$ (s; 18 H, *tBu*); 7.15–7.45 (m; 8 H, arom. H). UV: $\lambda_{\text{max}}(\lg\epsilon) = 235$ (3.96); 252 (4.08); 276 (3.76) nm. - d) 14: farblose Nadeln, $\text{Fp} = 245^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta = 1.12$ (s; 9 H, *tBu*); 1.24 (s; 9 H, *tBu*); 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 (PGI_2) 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 Monooxygenasen haben wir postuliert^[2], daß die PGI_2 -Synthase im aktiven Zentrum eine Fe^{III} -Häm-Thiolatgruppe enthält. Solche Häm-Enzyme sind ESR-spektroskopisch durch ein low-spin-Signal und absorptionsspektroskopisch durch eine Rotverschiebung der Soret-Bande des $\text{Fe}^{\text{II}}\text{-CO}$ -Komplexes ($\lambda = 450$ nm) charakterisiert^[3]. Da diese beiden Eigenschaften eine eindeutige Zuordnung zu den Cytochrom-P450-Enzymen ermöglichen, reinigten wir die PGI_2 -Synthase, um unsere Hypothese zu prüfen.

Reine PGI_2 -Synthase wurde als homogenes Protein (Molekulargewicht 49 000) affinitätschromatographisch aus Detergentsolubilisierten Mikrosomen aus Schweineaorten 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 ($t_{1/2} \approx 5$ min), die typische Rotverschiebung der Soret-Bande (Fig. 1, B); vollständige Reduktion fand nicht statt. Eine enzymatische Reduktion mit

NADPH_2 unter Zusatz von NADPH_2 -Cytochrom-P450-Reduktase – wie sie von der Cytochrom-P450-abhängigen Monooxygenase bekannt ist – gelingt nicht.

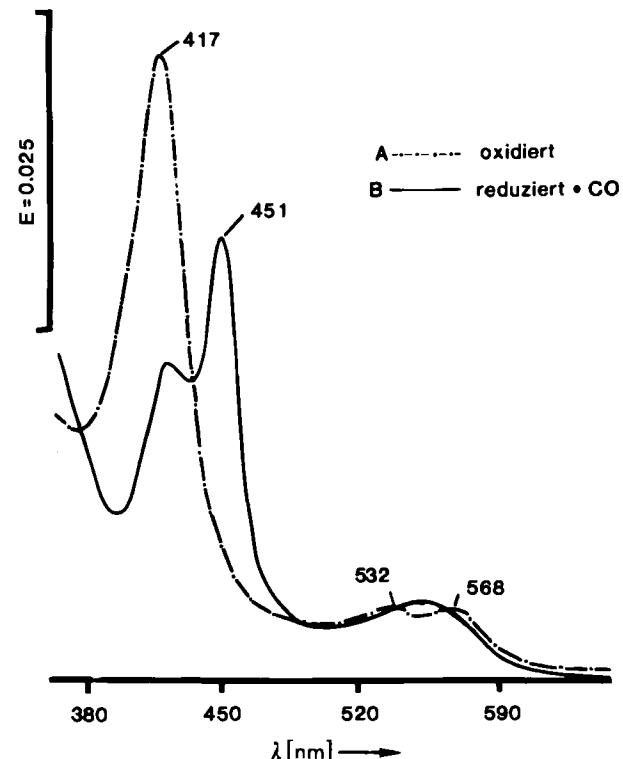


Fig. 1. Absorptionsspektren der Prostacyclin-Synthase.

Das ESR-Spektrum der PGI_2 -Synthase bei tiefer Temperatur zeigt Figur 2, A. Zum Vergleich ist das Spektrum der Monooxygenase in Lebermikrosomen aufgeführt (Fig. 2, B). Die PGI_2 -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].

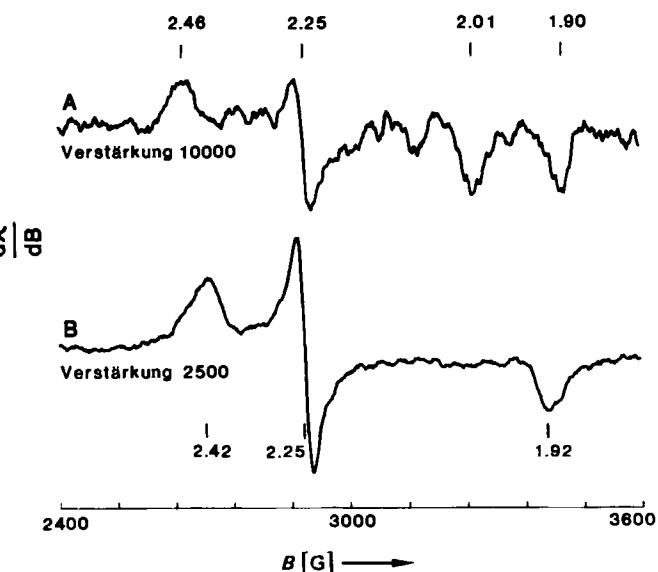


Fig. 2. ESR-Spektren von Prostacyclin-Synthase (A) und von Cytochrom-P450 in Lebermikrosomen (B).

Nachdem sichergestellt war, daß es sich bei der PGI_2 -Synthase um ein Cytochrom-P450-Enzym handelt, fragte sich, welche Rolle die Häm-Thiolatgruppe bei der Kata-

[*] Prof. Dr. V. Ullrich, H. Graf
 Fakultät für Biologie der Universität
 Postfach 5560, D-7750 Konstanz
 H. H. Ruf
 Institut für Physiologische Chemie, Universität des Saarlands
 D-6650 Homburg-Saar