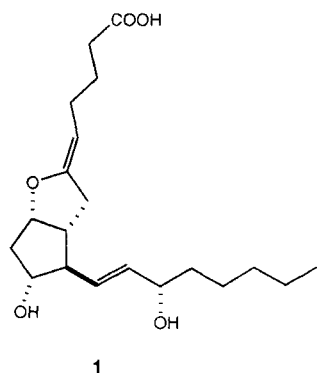


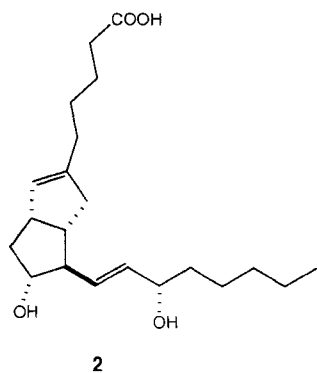
**(15*R*)-16-*m*-Tolyl-17,18,19,20-tetranorisocabacyclin: ein stabiler, hochselektiver Ligand mit hoher Bindungsaffinität für einen Prostacyclin-Rezeptor im zentralen Nervensystem\*\***

Masaaki Suzuki\*, Koichi Kato, Ryoji Noyori, Yumiko Watanabe, Hajime Takechi, Kiyoshi Matsumura, Bengt Långström und Yasuyoshi Watanabe

Es ist bekannt, daß Prostaglandine (PGs) in vielfältiger Weise biologisch aktiv sind; sie kontrollieren viele physiologische Funktionen im Kreislauf-, Fortpflanzungs-, Atmungs- und Verdauungssystem<sup>[1]</sup>. Besonders Interesse fand in letzter Zeit die Aufklärung der Rolle der PGs in Hirnfunktionen<sup>[2]</sup>.

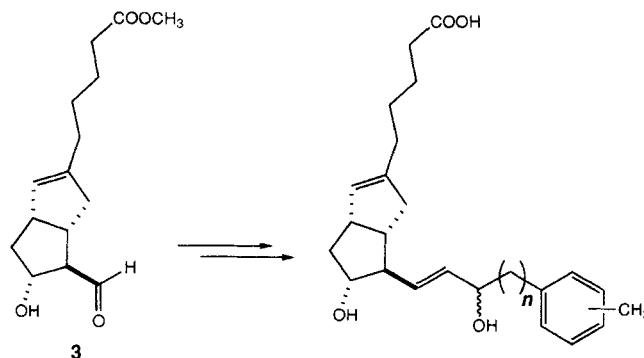


Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) **1** ist ein wirkungsvoller Gefäßerweiterer, der wegen seiner antithrombotischen Wirkung eine wichtige Rolle im Blutkreislauf spielt<sup>[3]</sup>. Es gibt auch eine Reihe von Anhaltspunkten dafür, daß PGI<sub>2</sub> auch neuromodulativ wirkt<sup>[4]</sup>. Vor kurzem zeigte



eine quantitative, in vitro durchgeführte, orts aufgelöste Autoradiographie eines PGI<sub>2</sub>-Rezeptors im Rattenhirn unter Verwendung von [<sup>3</sup>H]Iloprost<sup>[5]</sup> als stabilem, spezifischem PGI<sub>2</sub>-Agonisten eine intensive Verteilung in vier Regionen des unteren Hirnstamms einschließlich der medialen und commissuralen Subnuclei des nucleus tractus solitarius (NTS)<sup>[6]</sup>. Eine genaue Analyse der Rolle des PGI<sub>2</sub> im Gehirn erfordert die Entwicklung einer spezifischen molekularen Sonde, deren Wirkungen im zentralen (ZNS) und peripheren Nervensystem sich deutlich unterscheiden. In diesem Zusammenhang versuchten wir, einen neuen Liganden zu entwerfen, der selektiv an einen Rezeptor im ZNS bindet. Wir stellen hier ein Tolylfunktionalisiertes Isocabacyclin-Derivat vor, das mit hoher Affinität und Selektivität an einen PGI<sub>2</sub>-Rezeptor im Thalamus bindet.

Die Titelverbindung wurde durch eine Strukturmodifizierung an der ω-Seitenkette von Isocabacyclin **2**, einem chemisch stabilen PGI<sub>2</sub>-Agonisten<sup>[7]</sup>, abgeleitet, wobei wir von der Aldehyd-Zwischenstufe **3**<sup>[8]</sup> ausgingen (Schema 1)<sup>[9]</sup>. Die Einführung der



Schema 1. Strukturmodifizierung der ω-Seitenkette.

Tolyl-Gruppe am Ende der ω-Seitenkette von PG sollte später die Synthese eines hypersensitiven Liganden mit einer <sup>11</sup>CH<sub>3</sub>-Gruppe für die Positronenemissions-Tomographie (PET)<sup>[11]</sup> ermöglichen. Dazu wurde der *m*-Tolylessigsäuremethylester **4**<sup>[12]</sup> mit dem mit Hilfe von *n*-Butyllithium in THF bei –78 °C gebildeten Anion von Methylphosphonsäuredimethylester kondensiert, wobei der β-Ketophosphonsäureester **5** als Horner-Emmons-Reagens in 48 % Ausbeute erhalten wurde. Weitere Horner-Emmons-Reagentien, die für die Modifizierung der ω-Seitenkette benötigt wurden, wurden in gleicher Weise durch Verknüpfung desselben Phosphonsäureesters mit den entsprechenden länger-kettigen Estern hergestellt<sup>[14]</sup>. Anschließend wurde unter Verwendung von Natriumhydrid als Base der Phosphonsäureester **5** mit dem Aldehyd **3**<sup>[8]</sup> in 1,2-Dimethoxyethan in 96 % Ausbeute zu dem Enon **6** kondensiert, dessen Reduktion mit Natriumborhydrid in Gegenwart von Cer(III)-chlorid in Methanol quantitativ zum Diol **7** führte (1:1-Stereoisomeren-Mischung bezüglich der C-15-Position). Die erhaltenen C-15-Hydroxy-Stereoisomere wurden durch konventionelle Säulenchromatographie an Kieselgel getrennt, wobei die beiden stereochemisch reinen Alkohole **8** und **9** als weniger bzw. stärker polare Verbindungen (Dünnschichtchromatographie an Kieselgel, R<sub>f</sub> = 0.26 bzw. 0.18 in Ethylacetat/Hexan 1/1) in jeweils 50 % Ausbeute erhalten wurden. Bei der alkalischen Hydrolyse von **8** und **9** entstanden schließlich quantitativ die Tolylisocabacyclin-Derivate **10** bzw. **11**<sup>[13]</sup>. Weitere Tolylisocabacyclin-Derivate, die im Bindungstest untersucht wurden, wurden unter Verwendung der oben erwähnten Horner-Emmons-Reagentien nach demselben Verfahren erhalten<sup>[14, 15]</sup>.

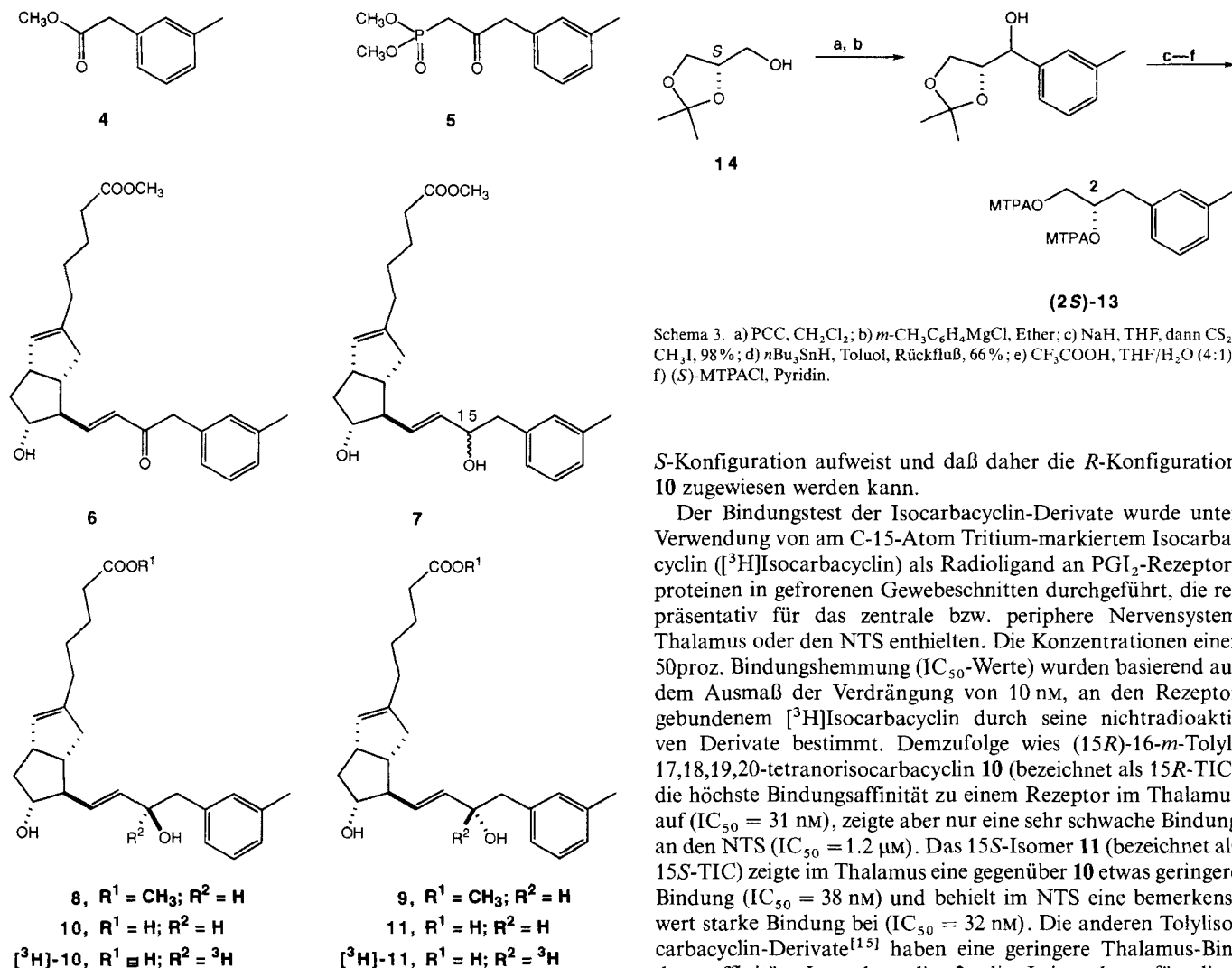
Die absolute Konfiguration am Kohlenstoffatom C-15 der Tolylisocabacyclin-Derivate **10** und **11** wurde – wie in Schema 2 und 3 gezeigt – auf der Stufe der Ester eindeutig durch chemische Korrelation bestimmt<sup>[8]</sup>. Die selektive Maskierung der Doppelbindung in einem der Fünfringe in **9** durch Überführung in eine tricyclische Verbindung und anschließende Veresterung der Hydroxy-Gruppe an C-15 mit (*S*)-α-Methoxy-α-(trifluormethyl)phenylacetylchlorid [(*S*)-MTPA-Chlorid] ergab den MTPA-Ester **12** (Schema 2). Die oxidative Spaltung der verbliebenen Doppelbindung in der ω-Seitenkette und die Reduktion des dabei erhaltenen Aldehyds zum Alkohol sowie die Veresterung mit MTPA führte zu dem die Tolyl-Gruppe enthaltenden, optisch aktiven Bis(MTPA)-Ester **13** neben dem tricyclischen Rest. Unabhängig davon wurde (2*S*)-**13** aus dem optisch

[\*] Prof. Dr. M. Suzuki  
Department of Applied Chemistry  
Faculty of Engineering, Gifu University  
Gifu 501-11 (Japan)  
Telefax: Int. + 58/293-2635

K. Kato, Prof. Dr. R. Noyori  
Department of Chemistry, Nagoya University, Nagoya 464-01 (Japan)  
Dr. Yumiko Watanabe, Dr. H. Takechi, Dr. K. Matsumura,  
Dr. Yasuyoshi Watanabe  
Subfemtomole Biorecognition Project, Research Development Corporation of Japan, and Department of Neuroscience, Osaka Bioscience Institute, Osaka 565 (Japan)

Prof. Dr. B. Långström  
Department of Chemistry and PET Centre, Uppsala University, Uppsala (Schweden)

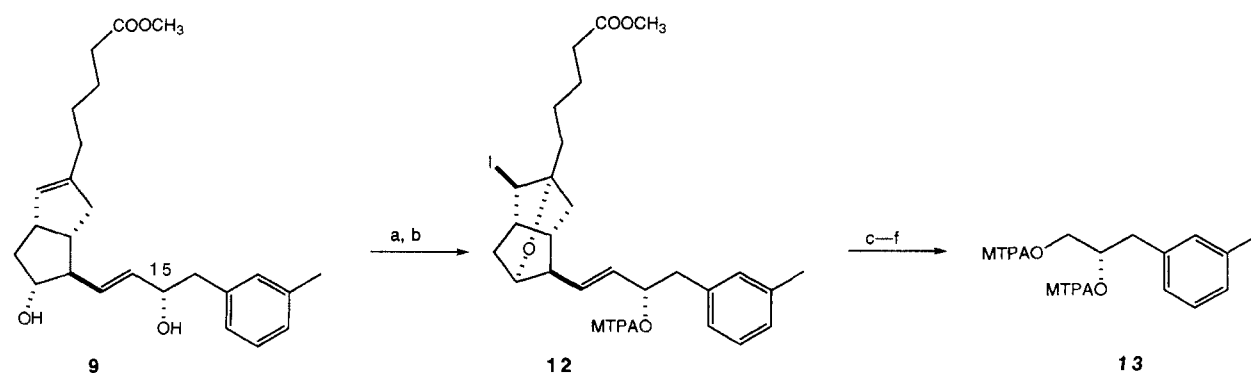
[\*\*] Diese Arbeit wurde teilweise durch ein Grant-in-Aid vom japanischen Ministerium für Erziehung, Wissenschaft und Kultur gefördert.



S-Konfiguration aufweist und daß daher die R-Konfiguration **10** zugewiesen werden kann.

Der Bindungstest der Isocarbacyclin-Derivate wurde unter Verwendung von am C-15-Atom Tritium-markiertem Isocarbacyclin ( $^3\text{H}$ Isocarbacyclin) als Radioligand an  $\text{PGI}_2$ -Rezeptorproteinen in gefrorenen Gewebeschnitten durchgeführt, die repräsentativ für das zentrale bzw. periphere Nervensystem Thalamus oder den NTS enthielten. Die Konzentrationen einer 50proz. Bindungshemmung ( $\text{IC}_{50}$ -Werte) wurden basierend auf dem Ausmaß der Verdrängung von 10 nM, an den Rezeptor gebundenem  $^3\text{H}$ Isocarbacyclin durch seine nichtradioaktiven Derivate bestimmt. Demzufolge wies (15R)-16-*m*-Tolyl-17,18,19,20-tetranorisocarbacyclin **10** (bezeichnet als 15R-TIC) die höchste Bindungsaffinität zu einem Rezeptor im Thalamus auf ( $\text{IC}_{50} = 31$  nM), zeigte aber nur eine sehr schwache Bindung an den NTS ( $\text{IC}_{50} = 1.2$   $\mu\text{M}$ ). Das 15S-Isomer **11** (bezeichnet als 15S-TIC) zeigte im Thalamus eine gegenüber **10** etwas geringere Bindung ( $\text{IC}_{50} = 38$  nM) und behielt im NTS eine bemerkenswert starke Bindung bei ( $\text{IC}_{50} = 32$  nM). Die anderen Tolyisocarbacyclin-Derivate<sup>[15]</sup> haben eine geringere Thalamus-Bindungsaffinität. Isocarbacyclin **2**, die Leitstruktur für diese Untersuchung, wies eine hohe Bindungsaffinität sowohl im Thalamus ( $\text{IC}_{50} = 31$  nM) als auch im NTS ( $\text{IC}_{50} = 23$  nM) auf. Das in den Diagrammen A und B in Abbildung 1 dargestellte resultierende Bindungsprofil von 15R-TIC **10** steht in starkem Kontrast zu dem von Cicaprost **15**<sup>[18]</sup>, einem stabilen  $\text{PGI}_2$ -Agonisten aus der Iloprost-Familie, der hochselektiv und mit hoher Affinität an einen  $\text{PGI}_2$ -Rezeptor im NTS bindet ( $\text{IC}_{50} = 30$  nM). In Übereinstimmung mit diesen Bindungsexperimenten zeigte 15R-TIC **10** eine sehr schwache Inhibierung ( $\text{IC}_{50} > 400$  nM)<sup>[19]</sup> der Blutplättchen-Aggregation, während

reinen Glycerin-Derivat (2S)-**14** (Schema 3) durch eine Grignard-Reaktion mit einem Aldehyd, gefolgt von einer Desoxygenierung des resultierenden Alkohols nach Barton gewonnen<sup>[16]</sup>. Die entsprechende Diastereomeren-Mischung von (2R)- und (2S)-**13** wurde über racemisches **14** ebenfalls hergestellt. Die HPLC-Analyse dieser authentischen Proben zeigte, daß die Retentionszeit von dem aus dem Isocarbacyclin-Derivat **9** gewonnenen **13** identisch mit der von (2S)-**13** war<sup>[17]</sup>, was darauf schließen läßt, daß das asymmetrische Zentrum an C-15 in **11**



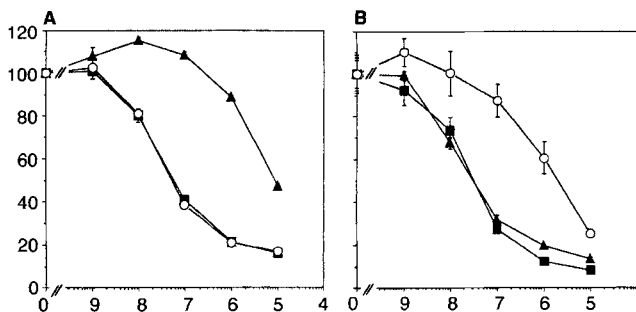
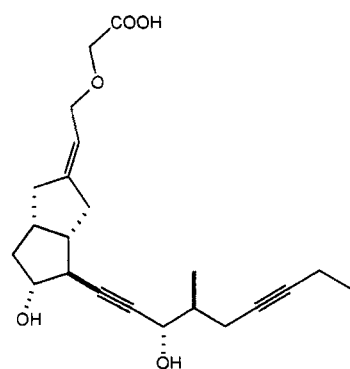


Abb. 1. Verdrängung der 10 nM [<sup>3</sup>H]Isocarbacyclin-Bindung zum Thalamus (A) und zum NTS (B) des Rattenhirns durch nichtradioaktives 15R-TIC 10 (○), Isocarbacyclin 2 (■) und Cicaprost 15 (▲). Die gefrorenen Rattenhirnschnitte (10 µm dick), die Thalamus oder NTS von *medulla oblongata* enthielten, wurden bei 4 °C für 120 min mit 10 nM [<sup>3</sup>H]Isocarbacyclin in Abwesenheit oder Gegenwart verschiedener Konzentrationen der oben genannten Verdrängungskomponenten inkubiert. Die Schnitte wurden dann gewaschen, luftgetrocknet und Photoplaten ausgesetzt (BAS TR2040, Fuji Film Co., Ltd., Tokio, Japan). Nach Kalibrierung mit Kunststoffstreifen mit bekanntem Tritium-Gehalt wurde eine densitometrische Analyse der Autoradiogramme mit einer Bild-analysierenden Software, NIH image, durchgeführt. Die quantifizierten Daten werden als %-Kontrolle der Bindung von 10 nM [<sup>3</sup>H]Isocarbacyclin ohne Verdrängungskomponente ausgedrückt (auf den y-Achsen aufgetragen). Die eingezeichneten Werte sind die Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung aus vier Messungen, wobei jede Messung aus 5–8 Schnitten bestand. Einige Fehlerbalken sind hinter den Symbolen nicht zu sehen. Auf den x-Achsen ist logarithmiert die Konzentration (M) der Liganden aufgetragen.



15

Cicaprost 15 und Isocarbacyclin 2 mit  $IC_{50} = 3.2 \text{ nM}^{[18]}$  bzw.  $2.5 \text{ nM}^{[19]}$  starke Inhibierungseffekte aufweisen. Wir haben also ein stabiles, sehr selektiv im zentralen Nervensystem wirkendes PGI<sub>2</sub>-Analogon gefunden, das auf einer Modifizierung der Struktur von 2 beruht<sup>[20]</sup>. Wir hoffen, daß mit diesem Liganden die biologischen Probleme verringert werden, die bis-

her durch die Instabilität von PGI<sub>2</sub> und das Fehlen stabiler Analoga, die spezifisch an einen im zentralen Nervensystem auftretenden PGI<sub>2</sub>-Rezeptor binden, verursacht wurden.

Die faszinierenden Bindungseigenschaften von 15R-TIC 10 und sein möglicher Einsatz als effiziente molekulare Sonde für einen PGI<sub>2</sub>-Rezeptor im ZNS veranlaßten uns, das entsprechende Tritium-markierte Derivat herzustellen. Die radioaktive Markierung wurde auf der Stufe des Enons 6 durch Reduktion unter Verwendung von [<sup>3</sup>H]NaBH<sub>4</sub> (60 Ci mmol<sup>-1</sup>) in Gegenwart von Cer(III)-chlorid erreicht, die die Tritium-markierte Verbindung [<sup>3</sup>H]-7 als eine 1:1-Mischung der Epimere mit einer spezifischen Aktivität von ca. 15 Ci mmol<sup>-1</sup> ergab<sup>[8, 21]</sup>. Die Trennung der Epimere durch Umkehrphasen-HPLC und anschließende Esterhydrolyse führte zu [<sup>3</sup>H]-15R-TIC [<sup>3</sup>H]-10 und [<sup>3</sup>H]-15S-TIC [<sup>3</sup>H]-11 in reiner Form.

Die biologische Untersuchung einschließlich der erfolgreichen quantitativen, in vitro durchgeführten, orts aufgelösten Autoradiographie eines neuen PGI<sub>2</sub>-Rezeptorsubtyps im Rattenhirn unter Verwendung von [<sup>3</sup>H]-15R-TIC wird gesondert veröffentlicht<sup>[22]</sup>.

Eingegangen am 13. September 1995 [Z 8399]

**Stichworte:** Prostacyclinrezeptoren · Molekulare Sonden · Tollysocarbacyclin

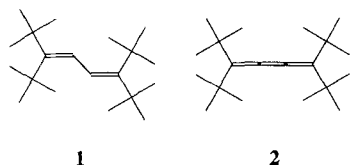
- [1] Übersichten: N. A. Nelson, R. C. Kelly, R. A. Johnson, *Chem. Eng. News* **1982**, 60, 30–44; J. R. Vane, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 782–794; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 741–752; B. Samuelsson, *ibid.* **1983**, 95, 854–864 bzw. **1983**, 22, 805–815; S. Bergström, *ibid.* **1983**, 95, 865–873 bzw. **1983**, 22, 858–866; P. W. Collins, S. W. Djuric, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1533–1564; siehe auch: *Adv. Prostaglandin, Thromboxane, Leukotriene Res.* **1983–1995**, 11–23.
- [2] Übersichten: L. S. Wolfe, F. Cocceani, *Ann. Rev. Physiol.* **1979**, 41, 669–684; L. S. Wolfe, *J. Neurochem.* **1982**, 38, 1–14; T. Shimizu, L. S. Wolfe, *J. Neurochem.* **1990**, 55, 1–15; O. Hayaishi, *FASEB J.* **1991**, 5, 2575–2581.
- [3] S. Moncada, R. Gryglewsky, S. Bunting, J. R. Vane, *Nature* **1976**, 263, 663–665; P. J. Kadowitz, B. M. Chapnick, L. P. Feigen, A. L. Hyman, P. K. Nelson, E. W. Spannake, *J. Appl. Physiol.* **1978**, 45, 408–413; siehe auch Lit. [1].
- [4] Y. Hori, M. Katori, Y. Harada, Y. Uchida, K. Tanaka, *Eur. J. Pharmacol.* **1986**, 132, 47–52; D. J. Chapple, G. J. Dusting, J. R. Vane, *Br. J. Pharmacol.* **1980**, 68, 437–447; O. Rimoldi, S. Pierini, M. R. Pagani, M. Pagani, *Cardiovasc. Res.* **1991**, 25, 793–801; I. H. Zucker, M. J. Panzenbeck, S. Barker, W. Tan, A. Hajdu, *Am. J. Physiol.* **1988**, 254, 424–430; H. I. Chen, M. W. Chapleau, T. S. McDowell, F. M. Abboud, *Circulation Res.* **1990**, 67, 1394–1404; S. H. Ferreira, M. Nakamura, M. S. A. Castro, *Prostaglandins* **1978**, 16, 31–37; G. J. Birrell, D. S. McQueen, A. Iggo, R. A. Coleman, B. D. Grubb, *Neurosci. Lett.* **1991**, 124, 5–8; M. Devor, D. M. White, E. J. Goetzl, J. D. Levine, *Neuro Report* **1992**, 3, 21–24; Y. O. Taiwo, J. D. Levine, *Brain Res.* **1990**, 537, 372–374; T. Inoue, Y. Ito, *Br. J. Pharmacol.* **1985**, 84, 289–298; M. Nakajima, N. Toda, *Eur. J. Pharmacol.* **1986**, 120, 309–318; R. M. Gaion, M. Trento, *Br. J. Pharmacol.* **1983**, 80, 279–286; Y. Makita, *ibid.* **1983**, 78, 517–527; I. Bishai, F. Cocceani, *Biochim. Biophys. Acta* **1981**, 664, 1–9; T. Ogorochi, S. Narumiya, N. Mizuno, K. Yamashita, H. Miyazaki, O. Hayaishi, *J. Neurochem.* **1984**, 43, 71–82.
- [5] W. Skuballa, H. Vorbüggen, *Angew. Chem.* **1981**, 93, 1080–1081; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 1046–1048; W. Skuballa, H. Vorbüggen, *Adv. Prostaglandin, Thromboxane, Leukotriene Res.* **1983**, 11, 299–305.
- [6] K. Matsumura, Yu. Watanabe, H. Onoe, Y. Watanabe, *Neuroscience* **1995**, 65, 493–503.
- [7] M. Shibasaki, Y. Torisawa, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3493–3496; Y. Mizushima, R. Igarashi, K. Hoshi, A. K. Sim, M. E. Cleland, H. Hayashi, J. Goto, *Prostaglandins* **1987**, 33, 161–168.
- [8] M. Suzuki, H. Koyano, R. Noyori, H. Hashimoto, M. Negishi, A. Ichikawa, S. Ito, *Tetrahedron* **1992**, 48, 2635–2658.
- [9] In diesem Zusammenhang synthetisierten wir kürzlich aus demselben intermediären Aldehyd 3 ein als APNIC bezeichnetes Azido-funktionalisiertes Isocarbacyclin-Derivat [8], das als spezifische Sonde für einen PGI<sub>2</sub>-Rezeptor in Mastocytoma-P-815-Zellen wirkt. Es gelang uns, in diesen Zellen sowie in Blutplättchen vom Schwein und vom Menschen erstmals durch Markieren mit einer lichtempfindlichen Gruppe unter Verwendung eines [<sup>3</sup>H]APNIC-Liganden die PGI<sub>2</sub>-Rezeptorproteine zu identifizieren und auch ihre Molmasse zu bestimmen [10].
- [10] S. Ito, H. Hashimoto, M. Negishi, M. Suzuki, H. Koyano, R. Noyori, *J. Biol. Chem.* **1992**, 267, 20326–20330; R. Noyori, M. Suzuki, *Science* **1993**, 259, 44–45; R. Noyori, H. Koyano, M. Mori, R. Hirata, Y. Shiga, T. Kokura, M. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 1999–2005.
- [11] J. R. Barrio, J. C. Mazzotta, M. E. Phelps in *Positron Emission Tomography and Autoradiography* (Hrsg.: M. E. Phelps, J. C. Mazzotta, H. R. Schelbert), Raven, New York, **1986**, Kap. 10, 11.
- [12] A. Dorville, I. M. Tranchepain, D. Vichard, W. Sather, R. Maroun, P. Ascher, B. P. Roques, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2551–2562.
- [13] **10**: <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.2$ – $1.7$  (m, 7H, 2CH<sub>2</sub>, CH, 2OH), 1.8–2.1 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.2–2.5 (m, 8H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>C(O), CH<sub>2</sub>, CH), 2.78 (dd,  $J = 6.4, 13.4$  Hz, 1H, CHH), 2.87 (dd,  $J = 7.0, 13.4$  Hz, 1H, CHH), 2.9–3.0 (br, 1H, Allyl-CH), 3.63 (dt,  $J = 7.4, 9.6$  Hz, 1H, CHO), 4.35 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1H, CHO), 5.28 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H, Vinyl im Ring), 5.44 (dd,  $J = 8.8, 15.4$  Hz, 1H, Vinyl in der Kette), 5.62 (dd,  $J = 6.6, 15.4$  Hz, 1H, Vinyl in der Kette), 7.00 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, aromatisches H), 7.02 (s, 1H, aromatisches H), 7.05 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, aromatisches H), 7.20 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, aromatisches H); <sup>13</sup>C-NMR (67.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21.5, 24.4, 27.1, 30.5, 33.8, 39.3, 39.5, 44.1, 44.3, 45.7, 58.2, 73.7, 77.3, 126.7, 127.4, 128.4, 128.6, 130.4, 133.0, 134.3, 137.9, 138.2, 141.4, 178.7$ . – **11**: <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 1.2$ – $1.7$  (m, 7H), 1.8–2.1 (m, 4H), 2.2–2.5 (m, 8H), 2.80 (dd,  $J = 7.3, 13.6$  Hz, 1H), 2.84 (dd,  $J = 5.9, 13.6$  Hz, 1H), 2.9–3.0 (br, 1H), 3.73 (dt,  $J = 7.3, 9.5$  Hz, 1H), 4.34 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 5.29 (brs, 1H), 5.47 (dd,  $J = 8.8, 15.4$  Hz, 1H), 5.64 (dd,  $J = 6.6, 15.4$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.04 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.20 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR:  $\delta = 21.5, 24.4, 27.0, 30.4, 33.8, 39.3, 39.4, 43.9, 44.3, 45.6, 58.1, 73.9, 77.3, 126.7, 127.3, 128.3, 128.9, 130.5, 133.4, 134.5, 137.8, 138.0, 141.2, 178.4$ .
- [14] Auf Einzelheiten der Synthese wird aus Platzgründen nicht eingegangen.
- [15] Folgende weitere Tollysocarbacyclin-Derivate wurden hier synthetisiert: 17-m-Tolyl-18,19,20-trinorisocarbacyclin (1:1-Stereoisomeren-Mischung bezüglich C-15); 17-p-Tolyl-18,19,20-trinorisocarbacyclin (1:1-Stereoisomeren-Mischung bezüglich C-15); (15R)-18-m-Tolyl-19,20-dinorisocarbacyclin; (15S)-18-m-Tolyl-19,20-dinorisocarbacyclin; 19-m-Tolyl-20-norisocarbacyclin (1:1-Stereoisomeren-Mischung bezüglich C-15); 19-p-Tolyl-20-norisocarbacyclin (1:1-Stereoisomeren-Mischung bezüglich C-15).

- [16] D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1975**, 1574–1585.  
 [17] Die Retentionszeiten für (2*S*)-**13** und (2*R*)-**13** betrugen 29.3 bzw. 31.7 min (Jasco PU-980, CHIRALCEL-OD (Daicel), 0.46 cm  $\varnothing$   $\times$  25 cm, Hexan/2-Propanol (60/1)), Durchflußgeschwindigkeit: 1 mL min<sup>-1</sup>.  
 [18] W. Skuballa, E. Schillinger, C.-S. Stürzebecher, H. Vorbrüggen, *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 313–315.  
 [19] Die biologische Aktivität wurde bei der Teijin Co. untersucht.  
 [20] In diesem Zusammenhang wurde ein Subtyp des PGI<sub>2</sub>-Rezeptors vorgeschlagen, der im ZNS vorkommt: H. Takechi, K. Matsumura, Yu. Watanabe, K. Kato, R. Noyori, M. Suzuki, Y. Watanabe, *J. Biol. Chem.*, eingereicht.  
 [21] Die Einführung des Tritiums wurde bei der Amersham International plc in England ausgeführt.  
 [22] Yu. Watanabe, H. Takechi, K. Matsumura, K. Kato, R. Noyori, M. Suzuki, Y. Watanabe, unveröffentlicht.

## Berichtigung zu „1,1-Di-, 1,2,3-Tri- und 1,1,4,4-Tetra-*tert*-butyl-1,3-butadien“\*\*

Henning Hopf\*, Ralf Hänel, Peter G. Jones und Peter Bubenitschek

Vor kurzem berichteten wir über die Darstellung und die Kristallstruktur von 1,1,4,4-Tetra-*tert*-butyl-1,3-butadien **1** (Verbindung **8** in der Originalveröffentlichung)<sup>[1]</sup>. Ungewöhnliche Befunde der inversionssymmetrischen Struktur waren ein sehr weiter Bindungswinkel C1-C2-C2' von 142.2(2)° sowie gleich lange Bindungen im Molekülrückgrat (C1-C2 134.6(2), C2-C2' 135.3(4) pm). Ein Gutachter bat uns daher, die Strukturanalyse zu überprüfen, wobei sich allerdings keine eindeutigen Hinweise auf grobe prinzipielle Fehler ergaben; Tieftemperaturmessungen führten zu einem konventionellen *R*-Wert von 0.061, es gab keine signifikante Restelektronendichte (max. 267 enm<sup>-3</sup>) und keine ungewöhnlich großen Auslenkungsparameter (z. B.  $U_{eq} = 456$  pm<sup>2</sup> für C2; siehe Fußnote [4] in Lit. [1]).



[\*] Prof. Dr. H. Hopf, Dipl.-Chem. R. Hänel, Dipl.-Chem. P. Bubenitschek  
 Institut für Organische Chemie der Technischen Universität  
 Hagenring 30, D-38106 Braunschweig  
 Telefax: Int. + 531/391-5388  
 Prof. Dr. P. G. Jones  
 Institut für Anorganische und Analytische Chemie der  
 Technischen Universität Braunschweig

[\*\*] Wir danken Frau Ina Dix für die neue Datensammlung.

Nach der Veröffentlichung unseres Artikels fragten uns erneut einige Kollegen, ob die Strukturanalyse nicht fehlerhaft sei. Im Nachhinein schienen uns nun die ausgeglichenen Bindungslängen doch suspekt. Wir entschieden uns deshalb, die Strukturanalyse mit einer neuen Probe von **1** zu wiederholen<sup>[2]</sup>.

Die neue Struktur (Abb. 1) weist normale alternierende Bindungslängen im Rückgrat auf (C1-C2 134.9(2), C2-C2' 145.8(3) pm), und der Winkel C1-C2-C2' ist mit 131.1(2)° nicht so stark aufgeweitet. Die ursprüngliche Strukturbestimmung ist demzufolge falsch. Wahrscheinliche Ursache ist eine Kontaminierung des ersten Kristalls (der leider nicht aufgehoben wurde und daher nicht mehr kontrolliert werden konnte) mit einem signifikanten Anteil des Cumulens **2** (Verbindung **9** in Lit. [1]), das in allen Synthesen zusammen mit **1** anfiel; der neue Kristall wurde einer Probe entnommen, die auf Reinheit äußerst sorgfältig kontrolliert worden war; NMR-spektroskopisch und gaschromatographisch konnten keine Verunreinigungen nachgewiesen werden.

Dieser Fall zeigt, daß ungeahnte Unordnungsphänomene selbst bei einer scheinbar guten Strukturanalyse zu völlig falschen Ergebnissen führen können.

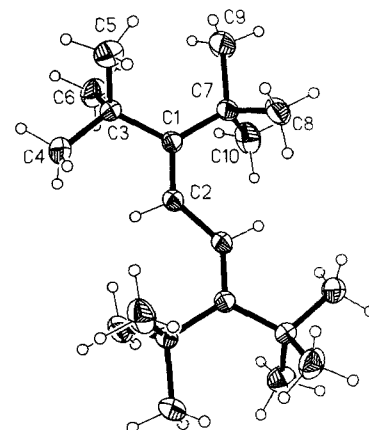


Abb. 1. Die revidierte Molekülstruktur von **1** im Kristall (Ellipsoide entsprechen 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit). Die Wasserstoffradien sind willkürlich. Nur die asymmetrische Einheit ist numeriert.

Eingegangen am 18. Dezember 1995

- [1] H. Hopf, R. Hänel, P. G. Jones, P. Bubenitschek, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1444–1445; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1369–1370.  
 [2] Kristalldaten für **1**: C<sub>20</sub>H<sub>38</sub>, triklin, *P*1, *a* = 608.93(12), *b* = 825.4(2), *c* = 1022.4(2) pm,  $\alpha$  = 76.496(12),  $\beta$  = 85.998(14),  $\gamma$  = 70.587(14)°, *T* = -100 °C, *Z* = 1. Die Gitterkonstanten zeigen signifikante Unterschiede zu den in Lit. [1] angegebenen. Verfeinerung auf *F*<sup>2</sup> [3] ergab *wR*<sub>2</sub> = 0.149, *R*<sub>1</sub> = 0.053,  $\Delta\rho_{max}$  = 196 enm<sup>-3</sup>, *S* = 0.94 für 2129 Reflexe und 97 Parameter. Die Auslenkungsparameter, besonders die von C2 ( $U_{eq}$  = 261 pm<sup>2</sup>), waren wesentlich kleiner als die in Lit. [1] angegebenen. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter der Hinterlegungsnummer CSD-400686 angefordert werden.  
 [3] SHELXL-93, A Program for Refining Crystal Structures: G. M. Sheldrick, Universität Göttingen, 1993.