

Abbildung 4. Enantioselektive Trennung von Proglumid an Monolith VII. Säule: 3×150 mm. Chromatographie-Bedingungen: Fließgeschwindigkeit 6 mm s^{-1} ; 0°C ; $V = 4 \mu\text{L}$; $c = 20 \mu\text{g mL}^{-1}$; Laufmittel ACN/MeOH/TFA/Triethylamin (99.75/0.25/0.25/0.075, v/v/v/v), UV (254 nm).

Q1/2-Propanol, 25/25/40 (in Gew.-%)) mit einer Lösung B (Toluol/ $[\text{Cl}_2(\text{PCy}_3)_2(\text{Ru}=\text{CHPh})]$, 9.995/0.005 (in Gew.-%))^[13] vereinigt und das Reaktionsgemisch sofort in die auf 0°C vortemperierte Borsilicatsäule überführt. Die Polymerisationstemperatur betrug zunächst 0°C (30 min) und anschließend Raumtemperatur (ca. 14 h). Der Katalysator wurde mit 1-Hexen/Toluol (10/90) entfernt. Die Funktionalisierung der Monolithe I–VII wurde 1 h nach der Vereinigung der Lösungen A und B durch Spülen der Säule mit Toluol und anschließender Beschickung mit 1 mL einer 10-proz. Lösung der funktionellen Monomere 1–7 in Toluol oder Dimethylformamid durchgeführt. Die HPLC-Säulen wurden anschließend verschlossen und ca. 14 h bei 60°C gehalten. Der Katalysator wurde ebenso wie zuvor die nichtfunktionalisierten Monolithe durch Spülen mit Toluol entfernt. Die im Monolithen verbliebene Menge an HCl-löslichem Ruthenium wurde atomabsorptionsspektroskopisch zu $<10 \mu\text{g g}^{-1}$ bestimmt. Mit der hier beschriebenen Stöchiometrie an Reaktanten wird eine Mikrostruktur aus agglomerierten Mikroglobuli von $4 \pm 1 \mu\text{m}$ erreicht. Diese kann jedoch unter Verwendung unterschiedlicher Mengen an Quervernetzer, Norbornen oder Porogenen im Bereich von $0.6\text{--}30 \mu\text{m}$ variiert werden. Für die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen wurden die Proben im Hochvakuum mit Au/Pd gesputtert. Die spezifische Oberfläche (σ), die Porenporosität (ϵ_p) sowie die Zwischenkornporosität (ϵ_z) wurden durch inverse Gelpermeationschromatographie ermittelt.^[15] Die In-situ-Derivatisierungen hatten keinen signifikanten Einfluss auf diese Größen.

Eingegangen am 30. September 1999 [Z14085]

- [1] M. Kubin, P. Spacek, R. Chromeczek, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1967**, 32, 3881–3887.
- [2] L. C. Hansen, R. E. Sievers, *J. Chromatogr.* **1974**, 99, 123–133.
- [3] S. Hjertén, J.-L. Liao, R. Zhang, *J. Chromatogr.* **1989**, 473, 273–275.
- [4] S. Hjertén, Y.-M. Li, J.-L. Liao, J. Mohammad, K. Nakazato, G. Pettersson, *Nature* **1992**, 356, 810–811.
- [5] F. Svec, J. M. J. Fréchet, *Science* **1996**, 273, 205–211.

- [6] F. Svec, J. M. J. Fréchet, *Int. Lab.* **1997**, 5/97, 12A.
- [7] R. R. Schrock in *Ring-Opening Metathesis Polymerization* (Hrsg.: D. J. Brunelle), Hanser, München, **1993**, S. 129.
- [8] M. R. Buchmeiser, N. Atzl, G. K. Bonn (privat), AT 404 099 (181296), PCT/AT97/00278, **1996** [*Chem. Abstr.* **1998**, 129, 99391v].
- [9] M. R. Buchmeiser, N. Atzl, G. K. Bonn, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9166–9174.
- [10] F. Sinner, M. R. Buchmeiser, R. Tessadri, M. Mupa, K. Wurst, G. K. Bonn, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2790–2797.
- [11] M. R. Buchmeiser, M. Mupa, G. Seeber, G. K. Bonn, *Chem. Mater.* **1999**, 11, 1533–1540.
- [12] M. R. Buchmeiser, F. Sinner (privat), Patentanmeldung A 960/99 (310599), **1999**.
- [13] P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 100–110.
- [14] E. C. Peters, F. Svec, J. M. J. Fréchet, *Adv. Mater.* **1999**, 11, 1169–1181.
- [15] I. Halász, K. Martin, *Angew. Chem.* **1978**, 90, 954–961; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, 17, 901–909.

Optimierte zweidimensionale NLO-Chromophore mit dreizähliger Symmetrieachse**

J. Jens Wolff,* Fred Siegler, Ralf Matschiner und Rüdiger Wortmann*

Professor Dieter Hellwinkel zum 65. Geburtstag gewidmet

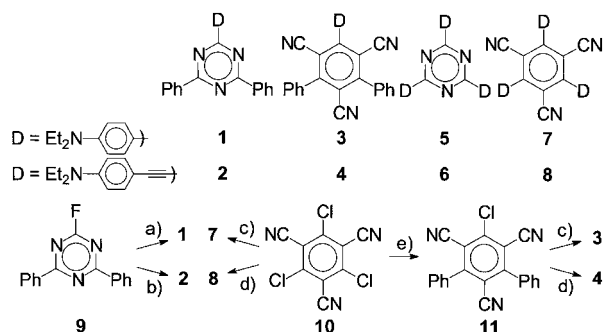
Das Design nichtlinear-optischer (NLO-) Chromophore ohne Dipolmoment ist ein aktuelles Forschungsgebiet in der molekularen Nichtlinearen Optik.^[1] Solche Moleküle können zu Prozessen wie Frequenzverdopplung, Frequenzmischung, parametrischer Oszillation und elektrooptischer Modulation eingesetzt werden. Dies scheint in Widerspruch zu stehen zu der lange tradierten Vorstellung, nach der effiziente NLO-Chromophore als dipolare, einfach mit Donor und Acceptor substituierte π -Systeme entworfen werden sollten – wie etwa das Vorbild *p*-Nitroanilin (*p*NA). Nichtdipolare NLO-Chromophore mit mehrfacher Donor-Acceptor-Substitution weisen aber im Unterschied zu den eindimensionalen (1D-) Chromophoren vom *p*NA-Typ in der Regel mehrere signifikante Tensorelemente der Polarisierbarkeit zweiter Ordnung (β) auf. Mit nichtdipolaren zwei- und dreidimensionalen (2D- und 3D-) Chromophoren werden neuartige NLO-Prozesse überhaupt erst ermöglicht, bei denen elektrische Felder ver-

[*] Priv.-Doz. Dr. J. J. Wolff, Dr. F. Siegler
Organisch-chemisches Institut der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 270, 69120 Heidelberg (Deutschland)
Fax: (+49) 6221-544205
E-mail: wolff@donar.oci.uni-heidelberg.de
Prof. Dr. R. Wortmann, Dipl.-Phys. R. Matschiner
Physikalische Chemie der Universität Kaiserslautern
Erwin-Schrödinger-Weg, 67663 Kaiserslautern (Deutschland)
Fax: (+49) 631-2052536
E-mail: rwortman@rhrk.uni-kl.de

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

schiedener Polarisierung wirksam miteinander gekoppelt werden können. Strategien zur Optimierung solcher nichtdipolaren Chromophore wurden allerdings bisher kaum entwickelt. So ist es nach wie vor unklar, ob sie hinsichtlich des allgemeinen Transparenz-Effizienz-Problems ihren dipolaren Analoga wirklich – wie mehrfach behauptet^[2] – überlegen sind. Beispielsweise müssen hierzu bei planaren, konjugierten Chromophoren mit dreizähliger Symmetrieachse mehrere effiziente Donor- und Acceptor-Gruppen ohne sterische Hinderung untereinander an ein zentrales π -System gekoppelt werden. Im Folgenden berichten wir über die aktivsten bislang beschriebenen 2D-Chromophore und über die erste systematische Studie des Vergleichs von 2D-Chromophoren der Symmetrie D_{3h} mit analogen 1D-Chromophoren der Symmetrie C_{2v} .

Vier 1,3,5-Triazine mit 4-*N,N*-Diethylaminophenyl- und 4-*N,N*-Diethylaminophenylethynyl-Donorgruppen (**1**, **2**, **5**, **6**) wurden durch nucleophile aromatische Substitutionen an Cyanursäurefluorid erhalten (Schema 1). Als Verbindungen



Schema 1. a) 4-Iod-*N,N*-diethylanilin, $t\text{BuLi}$; b) 4-*N,N*-Diethylaminophenylacetylen, $n\text{BuLi}$; c) 4-*N,N*-Diethylaminophenyltributylzinn, Pd^0 , CuO ; d) 4-*N,N*-Diethylaminophenylacetylen, Pd^0 , CuI ; e) Bu_3SnPh , Pd^0 , CuO .

der zweiten neuen Substanzklasse wurden ausgehend von 1,3,5-Tricyan-2,4,6-trichlorbenzol die einfach und dreifach donorsubstituierten 1,3,5-Tricyanbenzole **3**, **4**, **7** und **8** hergestellt. Alle UV/Vis-Spektren sind in Abbildung 1 gezeigt.

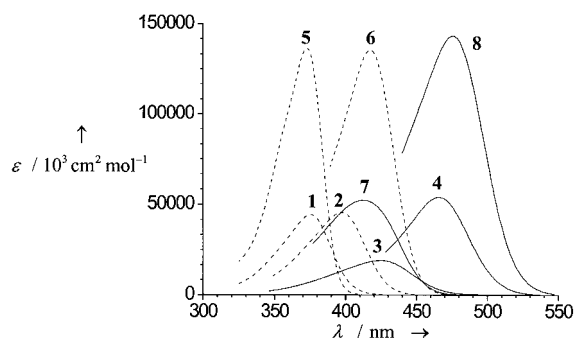


Abbildung 1. Optische Absorptionsspektren der untersuchten Triazine **1**, **2**, **5**, **6** (---) und Triazine **3**, **4**, **7**, **8** (—) in Dioxan.

Die Auswahl dieser beiden Strukturtypen erfolgte nach gründlicher Analyse^[1a] der bislang beschriebenen nichtdipolaren NLO-Chromophore. So weisen trisdonorsubstituierte Trinitrobenzole,^[3] Triphenylcarbenium-Ionen^[4] und trisaccep-

torsubstituierte Triphenylaminderivate^[5] Strukturverzerrungen aufgrund von elektronischen und/oder sterischen Effekten auf, die ihre Symmetrie, die π -Konjugation und damit auch ihre NLO-Effizienz verringern. Auch in tetraedrischen Strukturen,^[1f] wie tetrasubstituierten Zinn- und Phosphoniumverbindungen, ist die Konjugation durch das Zentralelement unzureichend. Die NLO-Gütezahlen β_j/M der hier genannten Chromophore sind in fast allen Fällen^[5c] kleiner als die von *p*NA.^[1a] Die Triazine und die verlängerten Tricyanbenzole dieser Arbeit sind aber mit Ausnahme von **3** und **7** weitgehend planar, wie durch Röntgenstrukturanalysen und semiempirische Rechnungen belegt wurde. Negative Einflüsse sterisch bedingter Verdrillungen werden so vermieden.

5–**8** wurden sorgfältig mittels Hyper-Rayleigh-Streuung (HRS)^[1b, 6] charakterisiert. Sie benötigt im Unterschied zu der traditionellen Methode der feldinduzierten Frequenzverdopplung (EFISH)^[7] kein äußeres elektrisches Feld zur Polung, sodass auch das Studium ionischer und nichtdipolarer Chromophore ermöglicht wird.

Die dipolaren 1D-NLO-Chromophore **1**–**4** wurden zusätzlich durch elektrooptische Absorptionsmessungen (EOAM)^[9] untersucht. Die Bedeutung der EOAM-Methode für die Untersuchung von 1D-NLO-Chromophoren folgt aus der niedrigliegenden intensiven Charge-Transfer(CT)-Bande derartiger Moleküle, die ihre Polarisierbarkeit β wesentlich bestimmt. Einer Bandenformanalyse der EOAM-Spektren können der Wert des elektrischen Dipolmoments im elektronischen Grundzustand (μ_g) und die Dipoldifferenz zwischen Grund- und Anregungszustand ($\Delta\mu$) sowie das Übergangsdipolmoment (μ_{ag}) entnommen werden. Einem Zweizustandsmodell^[10] zufolge ist nun β proportional dem Produkt $(\mu_{ag})^2\Delta\mu$.^[11] Die näherungsweise Gültigkeit dieses Modells wurde für eine Vielzahl von NLO-Chromophoren experimentell belegt.^[1a, 10b] Die 1D-Polarisierbarkeit ist mit einer in CT-Richtung (z -Achse) liegenden Hauptkomponente β_{zzz} verknüpft.

NLO-Chromophore mit mehreren Donor- und Acceptor-Substituenten zeigen aber oft mehrere signifikante Tensor-elemente von β , die bei Molekülen mit C_{2v} -Symmetrie auf CT-Banden mit senkrecht zur CT-Richtung liegendem Übergangsdipolmoment zurückgeführt werden können.^[10c, d] In den planaren π -konjugierten NLO-Chromophoren **5**–**8** treten vier signifikante Tensorelemente auf: $\beta_{zzz} = -\beta_{yyz} = -\beta_{zyz} = -\beta_{yzy}$.

Alle hier untersuchten Verbindungen zeichnen sich durch intensive Absorptionsbanden im sichtbaren Spektralbereich aus, die bei den 1D-Strukturen **1**–**4** einfachen CT-Banden und bei den 2D-Strukturen **5**–**8** entarteten Übergängen entsprechen. Die Absorptivitäten der 2D-Strukturen sind annähernd dreimal so groß wie die der 1D-Strukturen, die aufgrund solvatochromer Effekte bei längeren Wellen absorbieren sollten. Jedoch zeigen Abbildung 1 und Tabelle 1, dass mit Ausnahme von **3** und **7** die Banden der 2D-Strukturen bathochrom verschoben sind. Ursache dafür sind zum einen die nur kleinen Dipolmomente von **1**–**4**, die eine geringe Solvatochromie verursachen. Zum anderen trägt auch die ungewöhnlich effektive Konjugation in den planaren Systemen **5**, **6** und **8** zu einer Verringerung des HOMO-LUMO-Abstands bei. Lediglich bei den verdrillten Struktu-

Tabelle 1. Moleküleigenschaften der Chromophore **1–8** und des Referenzmoleküls *p*NA, bestimmt durch elektrooptische Absorptionsmessungen und Hyper-Rayleigh-Streuung in Dioxan.^[a]

	<i>p</i> NA	1	2	3	4	5	6	7	8
<i>M</i> [g mol ⁻¹]	138.1	380.5	404.5	452.6	476.6	522.7	549.8	549.8	666.9
λ_{ag} [nm]	354	375	397	425	466	373	418	413	476
ϵ_{max} [10 ³ cm ² mol ⁻¹]	15 900	44 200	45 500	18 950	53 900	136 500	135 500	52 200	143 300
μ_g [10 ⁻³⁰ C m]	21	11	12	9	14	—	—	—	—
μ_{ag} [10 ⁻³⁰ C m]	16	24	26	18	28	28	31	22	34
$\Delta\mu$ [10 ⁻³⁰ C m]	31	36	51	47	55	—	—	—	—
$\beta_0^{(ag)}$ [10 ⁻⁵⁰ C m ³ V ⁻²]	16	44	80	42	137	—	—	—	—
β [10 ⁻⁵⁰ C m ³ V ⁻²]	27	96	166	—	1520	142	423	128	2680
β_0 [10 ⁻⁵⁰ C m ³ V ⁻²]	15	42	63	—	285	63	138	43	428
$(\beta_0/M)_{rel}$	≡ 1	1.01	1.43	0.85	5.50	1.11	2.30	0.72	5.89

[a] Umrechnung der Einheiten: 10⁻³⁰ C m = 0.2998 Debye; 10⁻⁵⁰ C m³ V⁻² = 2.694 × 10⁻³⁰ esu. β ist in der Taylor-Reihenkonvention^[12] relativ zu Quarz d_{11} (1064 nm) = 0.50 pm V⁻¹ angegeben. $\beta = \beta_{zzz}$ für die Chromophore **1–4** (z-Achse in Dipolrichtung); $\beta = \beta_{zzz} = -\beta_{yyz} = -\beta_{zyy} = -\beta_{zyy}$ für die *D*_{3h}-symmetrischen Chromophore **5–8**. $\beta_0^{(ag)}$ ist der aus den Ergebnissen der EOAM-Experimente berechnete Zweiniveauewert der Polarisierbarkeit zweiter Ordnung. Das angegebene Übergangsdipolmoment von **1–4** bezieht sich auf den CT-Übergang, das von **5–8** auf nur einen der beiden entarteten Übergänge. Experimentelle Fehler: 3–5 % für μ_g , μ_{ag} und $\Delta\mu$; 5–10 % für β .

ren **3** und **7** wird die erwartete bathochrome Verschiebung der Banden der dipolaren 1D-Struktur tatsächlich beobachtet.

Die bei **1–4** im EOAM-Experiment detektierten Dipoländerungen $\Delta\mu$ in den CT-Banden sind zum Teil recht groß, bei **4** nahezu doppelt so groß wie bei *p*NA. Zusammen mit den durch Integration der Absorptionssignale bestimmten Übergangsdipolmomenten μ_{ag} kann die Stärke eines Donor-Acceptor-Paars klassifiziert werden.^[1a] Vor allem die Tricyanbenzol- aber auch die Triazineinheit ähneln in ihrer Acceptorstärke der Nitrophenylgruppe. Damit liegen bereits die 1D-Chromophore **2** und **4** ganz nahe am günstigsten Bereich für Nichtlinearitäten zweiter Ordnung (Tabelle 1). Die β -Werte bei 1064 nm von **2** und **4** sind 6- bzw. 56-mal größer als der von *p*NA. Selbst nach Dispersionskorrektur auf die auf unendlich große Wellenlänge extrapolierten β_0 -Werte und Normierung auf die *p*NA-Molekülmasse erhält man für **4** eine NLO-Gütezah β_0/M , die fast sechsmal größer ist als die von *p*NA. Die nach dem Zweiniveaumodell aus μ_{ag} und $\Delta\mu$ berechneten Polarisierbarkeiten zweiter Ordnung stimmen mit den aus der HRS-Messung direkt ermittelten Werten befriedigend überein. Lediglich bei **4** wird eine größere Abweichung beobachtet, die möglicherweise durch Mehrniveaubeträge verursacht wird.

Noch größere Werte der Polarisierbarkeit zweiter Ordnung weisen die dreifach donorsubstituierten Verbindungen **6** und **8** auf. Der β -Wert von **8** ist 100-mal und die Gütezahl sechsmal größer als die jeweiligen Werte von *p*NA. Dies ist der größte je ermittelte Wert bei nichtdipolaren NLO-Chromophoren mit dreizähliger Symmetrieachse. Demgegenüber ist die Polarisierbarkeit zweiter Ordnung der sterisch gehinderten Systeme **3** und **7** mit drastisch verminderten Übergangsdipolen deutlich kleiner und schlechter als die von *p*NA.

Abbildung 2 belegt eine ausgeprägte Korrelation der NLO-Gütezahlen der 1D- und 2D-NLO-Chromophore. Zur Optimierung von β_{zzz} der dipolaren und der nichtdipolaren NLO-Chromophore mit dreizähliger Symmetrieachse sind also – zumindest für die hier gezeigten Systeme – ähnliche Designkriterien anzusetzen. Dieser zunächst überraschende Befund wurde kürzlich von uns theoretisch auf der Grundlage eines einfachen Zweielektronen-Dreizentren-Systems vorhergesagt.^[1a]

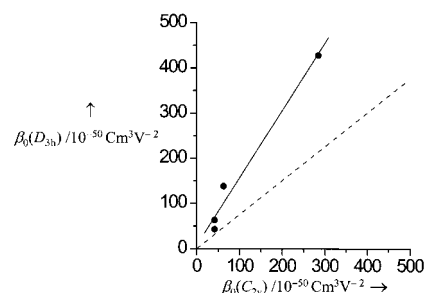


Abbildung 2. Korrelation von β_0 der eindimensionalen und der analogen zweidimensionalen NLO-Phore mit dreizähliger Symmetrie (—). Die für drei unabhängige Teilchromophore erwartete Steigung beträgt 0.75 (---).

Mit den neuen Strukturen wurde ein wichtiger Beitrag zur Optimierung nichtlinear-optischer Chromophore mit dreizähliger Symmetrie geleistet. Entgegen der oft geäußerten Vorstellung, dass dipolare Zweiniveaubeträge in diesen dipollosen Verbindungen keine Rolle spielen, wird eine ausgeprägte Korrelation zwischen den Polarisierbarkeiten zweiter Ordnung β von dreifach acceptorsubstituierten unpolaren Chromophoren der Symmetrie *D*_{3h} und der analogen einfach acceptorsubstituierten dipolaren Chromophoren der Symmetrie *C*_{2v} experimentell belegt. Die Verbindung **8** mit sorgfältig abgestimmter Donor-Acceptor-Stärke und minimierter sterischer Hinderung ist selbst nach Korrektur ihrer Polarisierbarkeit zweiter Ordnung (β_0) bezüglich ihrer molekularen Masse um ein Vielfaches aktiver als der NLO-Prototyp *p*NA und setzt damit einen neuen Maßstab für diese Substanzklasse.

Experimentelles

Die Reinheit der zur Vermessung verwendeten Verbindungen wurde durch NMR-Spektroskopie (Bruker, 300 MHz für ¹H-NMR; CDCl₃ als Solvens, wenn nicht anders notiert) und durch Elementaranalysen (Abweichungen für C, H, N < 0.2 %) überprüft.

1-Chlor-3,5-diphenyl-2,4,6-tricyanbenzol **11**: Eine Mischung aus **10**^[13] (1026 mg, 4.000 mmol), [Pd(PPh₃)₄] (116 mg, 0.100 mmol) und CuO (278 mg, 3.50 mmol) in 20 mL DMF^[14] wurde 30 min bei 50 °C gerührt. Nach Zugabe von Tributylphenylzinn^[15] (1285 mg, 3.500 mmol) wurde 90 min auf 90 °C erhitzt. Verdünnen mit CH₂Cl₂ (100 mL), Schütteln mit 10-proz. Kaliumfluorid-Lösung, Wasser (8 ×) und Trocknen über MgSO₄.

und Chromatographie (Kieselgel, Toluol) ergaben neben 16% Edukt und 45% 1,3-Dichlor-5-phenyl-2,4,6-tricyanbenzol (Schmp. 258–259 °C aus Heptan/Toluol) **11** (210 mg, 0.620 mmol, 35%), Schmp. 235 °C (farblose Prismen aus Heptan/Toluol). ¹H-NMR: δ = 7.51–7.56 (m, 4H), 7.57–7.62 (m, 6H); ¹³C-NMR: δ = 112.74, 113.94, 114.33, 115.70, 128.79, 129.29, 131.45, 133.13, 144.82, 154.27.

2-(4-*N,N*-Diethylaminophenyl)-4,6-diphenyl-1,3,5-triazin **1**: Eine Lösung von 4-Iod-*N,N*-diethylanilin^[16] (550 mg, 2.00 mmol) in 10 mL THF wurde bei –78 °C mit *t*BuLi (1.7 M in *n*-Pentan, 1.3 mL, 2.2 mmol) versetzt, auf –45 °C erwärmt und erneut auf –78 °C gekühlt, wobei eine farblose Suspension entstand. Im Verlauf von 20 min wurde eine Lösung von 502 mg (2.00 mmol) **9**^[17] in 25 mL THF zugegeben, wobei sofort Gelbfärbung eintrat. Man ließ im Kältebad auf Raumtemperatur kommen, wobei die Suspension kontinuierlich in eine klare, tiefgelbe Lösung überging. Verdünnen durch Zugabe von 100 mL Et₂O und Schütteln mit halbkonz. NaCl-Lösung, Trocknen über MgSO₄, Chromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂/Petrolether, 1/4) und Einengung der Produktfraktion gaben **1** als gelbe Nadeln (235 mg, 0.618 mmol, 31%), Schmp. 165 °C. ¹H-NMR: δ = 1.23 (t, ³J = 7.0 Hz, 6H), 3.46 (q, ³J = 7.0 Hz, 4H), 6.77 (pseudo-d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.52–7.61 (m, 6H), 8.63 (pseudo-d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 8.74–8.77 (m, 4H); ¹³C-NMR: δ = 12.62, 44.57, 110.80, 122.53, 128.44, 128.78, 130.91, 131.94, 136.89, 151.06, 170.93, 171.37.

2-(4-*N,N*-Diethylaminophenylethynyl)-4,6-diphenyl-1,3,5-triazin **2**: Eine Lösung von 4-*N,N*-Diethylaminophenylacetylen^[18] (433 mg, 2.50 mmol) in 25 mL THF wurde bei –78 °C mit *n*BuLi (1.6 M, 1.5 mL, 2.4 mmol) versetzt, auf 0 °C erwärmt und erneut auf –78 °C gekühlt. Anschließend tropfte man innerhalb von 30 min eine Lösung von **9**^[17] (502 mg, 2.00 mmol) in 25 mL THF zu, wobei eine intensiv orangefarbene Färbung auftrat. Nach dem Auftauen auf Raumtemperatur wurde die Lösung mit 100 mL Et₂O versetzt, mit halbkonz. NaCl-Lösung ausgeschüttelt, mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und an Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II; Dichlormethan/Petrolether, 1/4) chromatographiert. Nach dem Einengen kristallisierten leuchtend gelbe Plättchen von **2** (525 mg, 1.30 mmol, 65%), Schmp. 184–186 °C. ¹H-NMR: δ = 1.18 (t, ³J = 7.1 Hz, 6H), 3.38 (q, ³J = 7.1 Hz, 4H), 6.63 (pseudo-d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 7.50–7.64 (m, 8H), 8.65–8.69 (m, 4H); ¹³C-NMR: δ = 12.49, 44.38, 87.56, 95.14, 105.71, 110.95, 128.57, 129.01, 132.56, 135.10, 135.65, 149.05, 161.45, 171.32.

1-(4-*N,N*-Diethylaminophenyl)-3,5-diphenyl-2,4,6-tricyanbenzol **3**: Analog zur Vorschrift von **7** aus **11** (235 mg, 0.692 mmol). Chromatographie (CH₂Cl₂/Petrolether, 7/3) gab reines **3** (226 mg, 0.499 mmol, 72%); aus Heptan/Toluol orangefarbene Nadeln (130 mg), Schmp. 237–238 °C. ¹H-NMR: δ = 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 3.40 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 6.78 (pseudo-d, 2H), 7.53 (pseudo-d, 2H), 7.59 (br.s, 10H); ¹³C-NMR: δ = 12.49, 44.28, 110.92, 112.89, 114.01, 114.84, 115.45, 119.22, 128.88, 128.96, 130.63, 131.09, 134.48, 149.66, 153.72.

1-(4-*N,N*-Diethylaminophenylethynyl)-3,5-diphenyl-2,4,6-tricyanbenzol **4**: Aus **11** (221 mg, 0.650 mmol) wie für **8** beschrieben; orangefarbene Mikronadeln (215 mg, 0.451 mmol, 69%), Schmp.: 273–275 °C (ab ca. 266 °C Bildung einer tiefroten polymorphen Modifikation). ¹H-NMR: δ = 1.18 (t, ³J = 7.0 Hz, 6H), 3.40 (q, ³J = 7.0 Hz, 4H), 6.61 (pseudo-d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.51–7.58 (m, 12H); ¹³C-NMR: δ = 12.49, 44.56, 85.07, 105.24, 111.23, 111.62, 112.89, 114.69, 114.81, 114.94, 128.88, 129.08, 130.82, 134.04, 135.20, 136.15, 149.82, 152.92.

1,3,5-Tricyan-2,4,6-tris(4-*N,N*-diethylaminophenyl)benzol **7**: Eine Suspension von **10** (256 mg, 1.00 mmol), [Pd(PPh₃)₄] (162 mg, 0.140 mmol) und CuO (254 mg, 3.20 mmol) in 15 mL DMF wurde 10 min auf 80 °C erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Anschließend tropfte man eine Lösung von 1403 mg (3.200 mmol) 4-*N,N*-Diethylaminophenyltributylzinn^[19] in 8 mL DMF zu und erwärmte 8 h auf 85 °C. Nach dem Abkühlen wurde mit 100 mL CH₂Cl₂ verdünnt. Man schüttelte mit 10-proz. KF-Lösung (3 ×) und H₂O (5 ×) aus und trocknete über MgSO₄. Chromatographie (Kieselgel, CH₂Cl₂) lieferte 395 mg eines gelben Produktes. Dieses wurde in CH₂Cl₂/Petrolether (1/4) aufgenommen, die Lösung filtriert und eingeeengt; 295 mg (0.496 mmol, 50%) gelbe Nadeln, Schmp.: 280–284 °C. ¹H-NMR: δ = 1.20 (t, ³J = 7.1 Hz, 18H), 3.40 (q, ³J = 7.1 Hz, 12H), 6.74 (pseudo-d, *J* = 9.0 Hz, 6H), 7.47 (pseudo-d, *J* = 9.0 Hz, 6H); ¹³C-NMR: δ = 12.57, 44.25, 110.84, 111.99, 116.71, 120.41, 130.98, 149.32, 154.34.

1,3,5-Tricyan-2,4,6-tris(4-*N,N*-diethylaminophenylethynyl)benzol **8**: Eine Lösung von **10** (256 mg, 1.00 mmol), 693 mg (4.00 mmol) 4-*N,N*-Diethylaminophenylacetylen, 116 mg (0.100 mmol) [Pd(PPh₃)₄] und 19 mg

(0.10 mmol) CuI^[18] in 3 mL NEt₃ wurde 6 h auf 85 °C erhitzt. Nach ca. 30 min begann die Kristallisation eines roten Feststoffs, wodurch eine zähe, tiefrote Suspension entstand. Chromatographie (Aluminiumoxid neutral, Aktivität II; CH₂Cl₂/Petrolether, 1/1) gab 535 mg (0.802 mmol, 80%) **8**, rote Prismen aus Heptan/Toluol (375 mg, 0.562 mmol, 56%), Schmp.: >230 °C (Zersetzung). ¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 1.20 (t, ³J = 7.2 Hz, 18H), 3.43 (q, ³J = 7.2 Hz, 12H), 6.67 (pseudo-d, *J* = 8.9 Hz, 6H), 7.54 (pseudo-d, *J* = 8.9 Hz, 6H); ¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ = 12.66, 44.94, 84.39, 105.56, 111.01, 111.68, 112.73, 115.64, 135.11, 150.18. Ein aufgrund der Struktur erwartetes Signal konnte nicht detektiert werden.

Eingegangen am 6. Oktober 1999 [Z14114]

- [1] a) J. J. Wolff, R. Wortmann, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1999**, *32*, 121–217; b) R. Wortmann, C. Glania, R. Krämer, J. J. Wolff, S. Kraft, B. Treptow, E. Barbu, D. Längle, G. Görlitz, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1765–1773; c) H. S. Nalwa, M. Hanack, G. Pawlowski, M. K. Engel, *Chem. Phys.* **1999**, *245*, 17–26; d) E. Schmälzlin, U. Bitterer, H. Langhals, C. Bräuchle, K. Meerholz, *Chem. Phys.* **1999**, *245*, 73–78; e) C. Andraud, T. Zabolon, A. Collet, J. Zyss, *Chem. Phys.* **1999**, *245*, 243–261; f) C. Lambert, E. Schmälzlin, K. Meerholz, C. Bräuchle, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 512–521; g) C. Lambert, G. Nöll, E. Schmälzlin, K. Meerholz, C. Bräuchle, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2129–2135; h) Y.-K. Lee, S.-J. Jeon, M. Cho, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10921–10927.
- [2] a) M. Joffe, D. Yaron, R. J. Silbey, J. Zyss, *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 5607–5615; b) J. Zyss, I. Ledoux, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 77–105.
- [3] a) I. Ledoux, J. Zyss, J. Siegel, J. Brienne, J.-M. Lehn, *Chem. Phys. Lett.* **1990**, *172*, 440–444; b) I. G. Voigt-Martin, G. Li, A. Yakimanski, G. Schulz, J. J. Wolff, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12830–12831.
- [4] P. Kaatz, D. P. Shelton, *J. Chem. Phys.* **1996**, *105*, 3918–3929.
- [5] a) S. Stadler, F. Feiner, C. Bräuchle, S. Brandl, R. Gompper, *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *245*, 292–296; b) S. Stadler, C. Bräuchle, S. Brandl, R. Gompper, *Chem. Mater.* **1996**, *8*, 414–417; c) C. Lambert, W. Gaschler, E. Schmälzlin, K. Meerholz, C. Bräuchle, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, 577–587. Ein dort beschriebenes Tris(tricyanvinyl)-substituiertes Triphenylamin erwies sich als bisher bestes Derivat. Wegen der großen sterischen Hinderung in Triphenylaminderivaten wies das nichtdipolare 2D-Derivat aber nur eine relative Aktivität von 0.6 bezogen auf den Wert der analogen 1D-Verbindung auf, was dem theoretischen Wert von 0.75 für die Addition von drei unabhängigen Komponenten relativ nahe kommt.
- [6] a) K. Clays, A. Persoons, *Phys. Rev. Lett.* **1991**, *66*, 2980–2983; K. Clays, A. Persoons, *Rev. Sci. Instrum.* **1992**, *63*, 3285–3289. Im Unterschied zur kohärenten Frequenzverdopplung in Laserstrahlung bei der EFISH-Methode erfolgt die Frequenzverdopplung beim HRS-Experiment inkohärent in alle Raumrichtungen. Daraus resultierende Probleme durch mehrphotonenangeregte Fluoreszenz sind inzwischen erkannt und verschiedene Methoden zu ihrer Separation oder Unterdrückung wurden diskutiert.^[1b,d,8] Alle HRS-Ergebnisse dieser Arbeit sind fluoreszenzkorrigiert; die Eichung erfolgte extern gegen pNA als Standard.^[1b]
- [7] B. F. Levine, C. G. Bethea, *J. Chem. Phys.* **1975**, *66*, 2666–2682.
- [8] I. D. Morrison, R. G. Denning, W. M. Laidlaw, M. A. Stammers, *Rev. Sci. Instrum.* **1996**, *67*, 1445–1453.
- [9] a) W. Liptay, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 195–206; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 177–188; b) R. Wortmann, K. Elich, S. Lebus, W. Liptay, P. Borowicz, A. Grabowska, *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 9724–9730. Bei dieser Methode misst man die durch ein äußeres elektrisches Feld induzierte Änderung des molaren dekadischen Absorptionskoeffizienten für zwei Polarisatorstellungen und für mehrere Wellenzahlen im Bereich der Absorptionsbande.
- [10] a) J.-L. Oudar, D. S. Chemla, *J. Chem. Phys.* **1977**, *66*, 2664–2668; b) J.-L. Oudar, *J. Chem. Phys.* **1977**, *67*, 446–457; c) R. Wortmann, P. Krämer, C. Glania, S. Lebus, N. Detzer, *Chem. Phys.* **1993**, *173*, 99–108; d) J. J. Wolff, D. Längle, D. Hillenbrand, R. Wortmann, R. Matschiner, C. Glania, P. Krämer, *Adv. Mater.* **1997**, *9*, 138–143.
- [11] Die Höhe der zur Bestimmung von β experimentell bestimmten Frequenzverdopplung von ω hängt zunächst auch von der UV/Vis-Absorption des untersuchten Moleküls ab [Gl. (1)]. Der frequenzunabhängige ($\omega \rightarrow 0$)-Grenzwert $\beta_{zzz}(0)$ ist im Fall des Zweiniveau-

modells mit einem Grundzustand (g) und einem Anregungszustand (a) durch Gleichung (2) gegeben.

$$\beta_{zzz}^{(ag)}(-2\omega; \omega, \omega) = \beta_{zzz}^{(ag)}(0) \frac{\omega_{ag}^4}{(\omega_{ag}^2 - \omega^2)(\omega_{ag}^2 - 4\omega^2)} \quad (1)$$

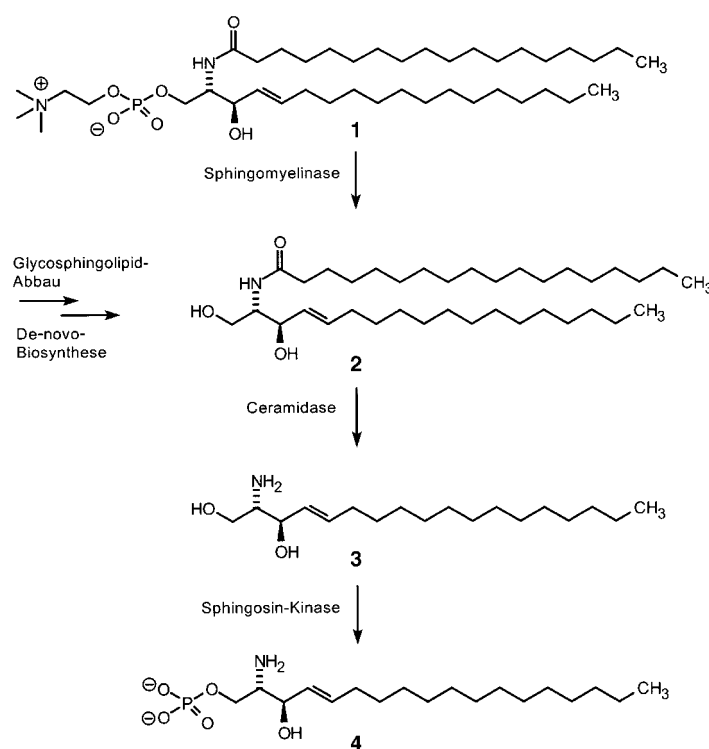
$$\beta_{zzz}^{(ag)}(0) = \lim_{\omega \rightarrow 0} (-2\omega; \omega, \omega) = \frac{6\Delta\mu_z^{ag}(\mu_z^{ag})^2}{(\hbar\omega_{ag})^2} \quad (2)$$

- [12] A. Willets, J. E. Rice, D. M. Burland, D. P. Shelton, *J. Chem. Phys.* **1992**, 97, 7590–7599.
- [13] K. Wallenfels, F. Witzler, K. Friedrich, *Tetrahedron* **1967**, 23, 1845–1855; die letzten beiden Stufen wurden zusammengefasst analog der Vorschrift in: G. A. Olah, T. Keumi, *Synthesis* **1979**, 112–113.
- [14] Bedingungen der modifizierten Stille-Reaktion nach: S. Gronowitz, P. Björk, J. Malm, A.-B. Hörnfeldt, *J. Organomet. Chem.* **1993**, 460, 127–129.
- [15] Analog zur Umsetzung mit Phenyltri-*tert*-butylzinn: H.-J. Götze, *Chem. Ber.* **1972**, 105, 1775–1777.
- [16] A. Samtleben, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, 31, 1141–1148.
- [17] E. Kober, C. Grundmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 3769–3770.
- [18] S. Takahashi, Y. Kuroyama, K. Sonogashira, N. Hagihara, *Synthesis* **1980**, 627–630.
- [19] Analog zur Umsetzung mit Dimethylaminophenyltributylzinn: V. Farina, B. Krishnan, D. R. Marshall, G. P. Roth, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5434–5444.

Synthese des ersten selektiven irreversiblen Inhibitors der neutralen Sphingomyelinase**

Christoph Arenz und Athanassios Giannis*

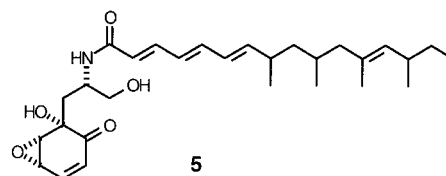
Sphingomyelin **1** (Schema 1) ist ein ubiquitärer Membranbaustein, der in Säugetierzellen je nach Zelltyp bis zu 25% der Membranlipide ausmacht.^[1] Die Kataboliten des Sphingomyelins, Ceramid **2**, Sphingosin **3** und Sphingosin-1-phosphat **4**, sind wegen ihrer vielfältigen biologischen Wirkung und ihrer möglichen Funktion als sekundäre Botenstoffe in den Mittelpunkt intensiver Forschung gerückt.^[1–4] Der primäre Sphingomyelin-Katabolit Ceramid entsteht im Sphingomyelincyclus^[5, 6] durch die Aktion entweder einer lysosomalen sauren Sphingomyelinase (A-SMase) oder einer membranständigen neutralen Sphingomyelinase (N-SMase). Ihm wird eine entscheidende Rolle in der Zellregulation, bei der Steuerung von Entzündungs-Prozessen sowie beim programmierten Zelltod (Apoptose) zugesprochen.^[1, 2, 5–7] Zahlreiche Untersuchungen legen den Schluss nahe, dass verschiedene Cytokine (z. B. Tumornekrosefaktor- α , Interleukin-1 β , Interferon- γ) sowie Strahlung, Hitze, oxidative Agentien und Vitamin D₃ in der Lage sind die Sphingomyelinasen zu aktivieren. Ungeachtet dessen bleiben zahlreiche Aspekte der Ceramid-vermittelten Signaltransduktion und insbeson-



Schema 1. Sphingomyelin **1** und die Abbauprodukte **2–4**.

dere die Rolle von Ceramid bei der Apoptose umstritten.^[8, 9] Mit Sicherheit ist die biologische Wirkung von Ceramid nicht in allen Fällen gleich, sondern hängt vom Zelltyp, von seiner Topologie innerhalb der Zelle und von einer Verbindung mit anderen Signalkaskaden (crosstalk) ab. Auch die Frage, welche Sphingomyelinase für die Stimulus-induzierte Ceramidfreisetzung jeweils zuständig ist, wird kontrovers diskutiert.^[5, 8–11] Der membranständigen N-SMase, die einer physiologischen Regulation durch Substanzen wie Glutathion und Arachidonsäure unterliegt,^[12] wird eine entscheidende Rolle bei der Signaltransduktion beigemessen. Selektive Inhibitoren der verschiedenen Sphingomyelinase-Typen können zu einem besseren Verständnis sowohl der Rolle dieser Enzyme als auch der biologischen Bedeutung von Ceramid bei der Signaltransduktion beitragen.

Während für A-SMase eine Reihe moderater Inhibitoren bekannt sind,^[1] wurde erst kürzlich der Naturstoff Scyphostatin **5**^[13, 14] isoliert und als potenter und kompetitiver Inhibitor der N-SMase identifiziert ($IC_{50} = 1.0 \mu M$). Allerdings inhibiert diese Verbindung auch A-SMase ($IC_{50} = 49.3 \mu M$).^[15]



Wir berichten hier über die Synthese des ersten selektiven und irreversiblen Inhibitors der neutralen Sphingomyelinase. Eigene vorangegangene Untersuchungen hatten gezeigt, dass kurzkettige Ceramid-Analoga, wie 2-N-Lauroylamido-1,3-

[*] Prof. Dr. A. Giannis, Dipl.-Chem. C. Arenz
Institut für Organische Chemie der Universität
Richard-Willstätter-Allee 2, 76128 Karlsruhe (Deutschland)
Fax: (+49) 721-608-7652
E-mail: giannis@ochhades.chemie.uni-karlsruhe.de

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. C.A. dankt dem Land Baden-Württemberg für ein Stipendium aus der Landesgraduiertenförderung.