

7a cyclisiert wurde. Ähnlich wie 1-Brom-3-nitrobenzol **2a** reagieren auch 3-Bromacetophenon **2b** und 3-Brombenzoësäure-ethylester **2c**.

Arbeitsvorschriften

3a: Zu einem Gemisch von 50.22 g (0.27 mol) **1**, 5.03 g (0.0224 mol) Palladium(II)-acetat, 20.26 g (0.247 mol) Natriumacetat und 54 mL Dimethylformamid (DMF) wird bei 115°C unter Röhren innerhalb 2 h eine Lösung von 45.25 g (0.224 mol) **2a** in 90 mL DMF getropft; anschließend wird weitere 8 h auf 130°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird danach im Vakuum eingeengt, in CH₂Cl₂ und Wasser verrührt und über Hyflo Supercel (Fluka) filtriert. Die CH₂Cl₂-Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Nichtumgesetztes **1** wird bei 100–110°C/10⁻² Torr abdestilliert und der Rückstand über eine Säule chromatographiert (3000 g Kieselgel 60, Merck; Laufmittel CH₂Cl₂). Nach Einengen im Vakuum bleibt **3a** als gelbes Öl zurück, das bald vollständig kristallisiert. Ausbeute 34.5 g (50%), Fp = 47°C, Kp = 170°C/10⁻² Torr (Kugelrohröfen). Korrekte Elementaranalyse. IR (CH₂Cl₂): $\bar{\nu}$ = 1735 (s), 1715 (s), 1640 (m), 1530 (s), 1350 (s), 1180 (s). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8.30 (t, 1 H), 8.22 (dd, 1 H), 7.76 (dd, 1 H), 7.58 (t, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 4.22 (q, 2 H), 4.18 (s, 2 H), 4.13 (q, 2 H), 1.28 (t, 3 H), 1.18 (t, 3 H).

3b und **3c** werden analog **3a** aus **1** und **2b** bzw. **2c** erhalten. **3b**: Ausbeute 57%, zähflüssiges Öl, Kp = 154°C/10⁻² Torr (Kugelrohröfen). Korrekte Elementaranalyse. IR (CH₂Cl₂): $\bar{\nu}$ = 1730 (s), 1710 (s), 1680 (s), 1630 (m). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.99 (t, 1 H), 7.90 (dd, 1 H), 7.60 (dd, 1 H), 7.44 (t, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 4.18 (q, 2 H), 4.16 (s, 2 H), 4.08 (q, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 1.26 (t, 3 H), 1.14 (t, 3 H). – **3c**: Ausbeute 32%, zähflüssiges Öl, Kp = 160°C/10⁻² Torr (Kugelrohröfen). Korrekte Elementaranalyse. IR (CH₂Cl₂): $\bar{\nu}$ = 1720 (s), 1710 (s), 1630 (m). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8.08 (t, 1 H), 7.98 (dd, 1 H), 7.58 (dd, 1 H), 7.39 (t, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 4.32 (q, 2 H), 4.15 (q, 2 H), 4.14 (s, 2 H), 4.07 (q, 2 H), 1.34 (t, 3 H), 1.25 (t, 3 H), 1.14 (t, 3 H).

5a: Eine Suspension von 11.7 g (0.39 mol) NaH (80proz. in Öl) in 200 mL Ether wird mit 55.5 g (0.75 mol) Ameisensäure-ethylester versetzt. Nach 2 h Röhren wird während 2 h eine Lösung von 46.1 g (0.15 mol) **3a** in 150 mL Ether zugetropft. Nach dem Abklingen der H₂-Entwicklung (1–2 h) wird das Reaktionsgemisch auf 300 g Eis mit 60 mL conc. HCl gegossen. Die Etherphase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinten Extrakte werden schließlich mit Wasser gewaschen, und die Lösung wird nach Trocknen mit Na₂SO₄ eingedampft. Der Rückstand wird über eine Säule chromatographiert (1700 g Kieselgel 60, Merck; Laufmittel CH₂Cl₂). Das Produkt **4a** wird ohne weitere Reinigung in 130 mL Toluol gelöst, mit 0.2 g TosOH versetzt und das Lösungsmittel langsam abdestilliert. Die Lösung des Rückstands in CHCl₃ wird mit 2proz. wäßriger NaHCO₃-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Das zuerst ölige **5a** kristallisiert aus und wird mit Et₂O gewaschen. Ausbeute 13 g (30%), Fp = 155°C. Korrekte Elementaranalyse. IR (CHCl₃): $\bar{\nu}$ = 1750 (s), 1730 (s), 1630 (m), 1530 (s), 1350 (s). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8.35 (s, 1 H), 8.28 (m, 1 H), 8.15 (m, 1 H), 7.63 (m, 1 H), 7.58 (m, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 4.15 (q, 2 H), 1.13 (t, 3 H).

7a: Eine Suspension von 1.445 g (0.005 mol) **5a** in 8 mL Acetonitril wird mit 0.43 g (0.005 mol) Piperidin versetzt und bei Raumtemperatur 17 h gerührt. Es entsteht unter CO₂-Entwicklung eine Lösung von **6a**, die bei 40°C eingeengt, mit einer Lösung von 1.94 g (0.015 mol) 3-Aminocrotonsäure-diethylster in 0.3 g (0.005 mol) Essigsäure versetzt und 8 h auf 130°C erhitzt wird. Nach dem Eindampfen der Essigsäure im Vakuum wird der Rückstand über eine Säule chromatographiert (200 g Kieselgel 60, Merck; Laufmittel Essigsäure-ethylester/Hexan 1 : 2). Ausbeute 0.48 g (26%) vom öligem Produkt, das nach Zugabe von Et₂O kristallisiert, Fp = 153°C. Gelbe Fluoreszenz bei 366 nm. Korrekte Elementaranalyse. IR (CHCl₃): $\bar{\nu}$ = 3400 (w), 1675 (s), 1620 (m), 1530 (s), 1350 (s). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8.37 (t, H-2'), 8.14 (dt) und 7.92 (dt, H-4', H-6'), 7.53 (t, H-5'), 7.89 (s, H-6), 5.00 (s, NH), 4.21 (q, CH₃), 4.00 (m, CH₂), 2.39 (s, CH₃), 2.03 (s, CH₃), 1.35 (t, CH₃), 1.15 (t, CH₃). Wegen des Chiralitätszentrums C-4 sind die Protonen innerhalb der beiden –OCH₂-Gruppen diastereotop. Die deshalb mögliche Anisochronie wurde jedoch nur für die Protonen einer der beiden Gruppen beobachtet ($\Delta\delta$ = 0.04 ppm) (vgl. [5]).

Eingegangen am 2. April,
veränderte Fassung am 11. Mai 1987 [Z 2176]

[1] A. Fleckenstein, *Med. Klin. (Munich)* 70 (1975) 1665; F. Bossert, H. Meyer, E. Wehinger, *Angew. Chem.* 93 (1981) 755; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 762; W. G. Nayler, *Eur. Heart J.* 1 (1980) 225; R. A. Janis, D. J. Triggle, *J. Med. Chem.* 26 (1983) 775.

[2] S. Goldmann, *Angew. Chem.* 93 (1981) 798; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 779.

[3] R. F. Heck, *Org. React.* 27 (1982) 345; A. Spencer, *J. Organomet. Chem.* 258 (1983) 101; P. G. Ciattoni, G. Ortari, *Synthesis* 1986, 70.

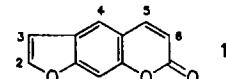
[4] Zur Reaktion von α -Pyronen mit Aminen siehe V. Kvita, H. Sauter, G. Rihš, *Helv. Chim. Acta* 66 (1983) 2769; 68 (1985) 1569; V. Kvita, *Synthesis* 1986, 786.

[5] K. Mislow, M. Raban, *Top. Stereochem.* 1 (1967) 1.

Ein Psoralen-substituiertes Dioxetan als DNA-Intercalator für photo-gentoxische Studien**

Von Waldemar Adam*, Axel Beinhauer, Roland Fischer
und Hermann Hauer

Die physiologische Wirkung von Psoralen **1**, einem linear-anellierten Furocumarin, bei der Phototherapie der Psoriasis (Schuppenflechte) beruht auf seiner photochemischen [2 + 2]-Cycloaddition an DNA unter UVA-Bestrahlung (300–400 nm)^[1]. Polycyclische Heteroarene dieser Art



schieben sich in DNA ein; unter Einwirkung von UV-Strahlen werden sie an der α -Pyranon- und/oder Furan-Doppelbindung mit günstig angeordneten Pyrimidinbasen (bevorzugt Thymin) durch Vierringbildung verknüpft. Vor kurzem gelang uns der Nachweis^[2], daß 1,2-Dioxetane (Quellen für die chemische Erzeugung von elektronisch angeregten Zuständen^[3]) photochemische Schäden an DNA verursachen. Obwohl Dioxetane in zellfreier DNA Photocycloadditionen induzieren können, beruht ihre photo-gentoxische Wirkung in Zellsystemen hauptsächlich auf radikalischen Reaktionen, was z. B. zu Strangbrüchen führt^[2].

Es war das Ziel dieser Arbeit, Dioxetane und Psoralen chemisch miteinander zu verknüpfen. Die resultierende Verbindung sollte sich wie andere Furocumarine in DNA einschieben, und die nachfolgende thermische Zersetzung des Dioxetans sollte zu elektronisch angeregtem Psoralen führen, welches sich an DNA cycloaddieren müßte. Wir berichten hier über die durch Carbonatverknüpfung^[4] ge-glückte Synthese der Dioxetane **3a–c** und deren Aktivierungsparameter und Anregungsausbeuten (Tabelle 1).

Die Benzofuran- und Cumarin-substituierten Dioxetane **3a** bzw. **3b** dienten als Modellsubstanzen für die Synthese des Psoralen-substituierten Dioxetans **3c**. Diese drei Dioxetane sollen als Vergleichssubstanzen für photobiologische Untersuchungen verwendet werden. Die entsprechenden Phenole wurden aus den Methoxyverbindungen durch Entmethylierung mit Me₃SiI in 43–58% Ausbeute erhalten. Die Umsetzung der Phenole mit dem Dioxetan-substituierten Chloroformiat **2** in Gegenwart von Triethylamin (Molverhältnis 1 : 1 : 1) in Dichlormethan bei ca. 0°C führte zu den Dioxetanen **3a–c**. Sie wurden durch Chromatographie an Silicagel bei –30°C isoliert. Thermische Zersetzung (ca. 75°C) von **3a–c** führte quantitativ unter Chemilumineszenz zu den Ketocarbonaten **4a–c**. Die neuen Verbindungen **3** und **4** wurden vollständig charakterisiert (siehe Tabelle 2^[5]).

Die Aktivierungsparameter der Dioxetane **3a–c** (Tabelle 1) wurden aus der jeweiligen Chemilumineszenzabnahme unter isothermen Bedingungen photometrisch bestimmt^[6]. Innerhalb der Fehlergrenze sind die Dioxetane **3** thermisch annähernd gleich stabil und unterscheiden sich in

[*] Prof. Dr. W. Adam, Dipl.-Chem. A. Beinhauer, R. Fischer,
Dr. H. Hauer
Institut für Organische Chemie der Universität
Am Hubland, D-8700 Würzburg

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Sonderforschungsbereich 172: „Molekulare Mechanismen Kanzerogener Primärveränderungen“), der Fritz-Thyssen-Stiftung und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

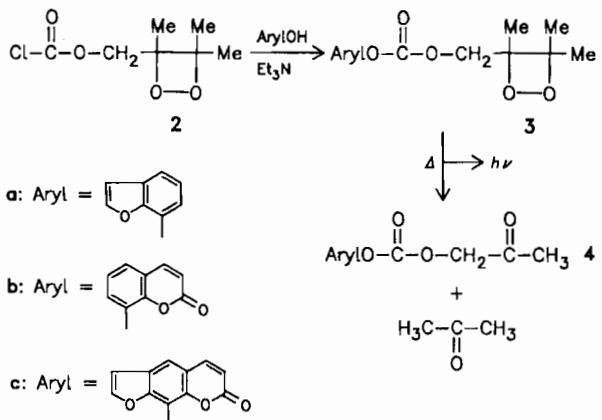


Tabelle 1. Aktivierungsparameter und Anregungsausbeuten für den Zerfall der Dioxetane 3a-c und 5.

	3a	3b	3c	5 [a]
ΔH^+ [kcal/mol]	24.5 ± 0.4	23.5 ± 0.3	23.7 ± 0.4	23.7 ± 0.3
ΔS^+ [cal mol ⁻¹ K ⁻¹]	-3.6 ± 1.3	-6.5 ± 0.7	-5.8 ± 1.2	-5.3 ± 0.9
ΔG^+ [kcal/mol] [b]	25.6 ± 0.4	25.5 ± 0.3	25.5 ± 0.4	25.3 ± 0.3
$10^4 \Phi^S$ [E/mol]	0.9 ± 0.1	7 ± 3	6 ± 2	11 ± 5
$10^2 \Phi^T$ [E/mol]	15 ± 3	14 ± 2	4 ± 1	14 ± 3

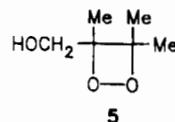
[a] Daten entnommen aus [2]. [b] Aus ΔH^+ und ΔS^+ für 37°C berechnet.

Tabelle 2. Einige physikalische Daten der Dioxetane 3 und der Carbonate 4. ¹H-NMR: 200 MHz, in CDCl₃. ¹³C-NMR: 50 MHz, in CDCl₃ (Ausnahme 3b: 100 MHz). Zur Numerierung von 3c und 4c siehe 1.

- 3a:** 64% gelbes Öl. - ¹H-NMR (0°C): δ = 1.49 (s; 3H, CH₃), 1.56 (s; 3H, CH₃), 1.71 (s; 3H, CH₃), 4.73 (d, J = 11.1 Hz; 1H, CH₂), 4.86 (d, J = 11.1 Hz; 1H, CH₂), 6.84 (d, J = 2.1 Hz; 1H, 3-H), 7.12–7.28 (m; 2H, 4-H, 5-H), 7.52 (dd, J = 7.6 Hz, 1.3 Hz; 1H, 6-H), 7.65 (d, J = 2.1 Hz; 1H, 2-H). - ¹³C-NMR (0°C): δ = 17.97 (q; CH₃), 22.25 (q; CH₃), 23.96 (q; CH₃), 70.14 (t; CH₂), 88.65 (s; C-OO), 89.23 (s; C-OO), 107.08 (d; C-3), 116.62 (d; C-4), 119.51 (d; C-6), 123.23 (d; C-5), 130.14 (s; C-3a), 135.53 (s; C-7), 145.42 (s; C-7a), 145.61 (d; C-2), 152.73 (s; C-Carbonat).
- 3b:** 26%, farbloses Öl. - ¹H-NMR (0°C): δ = 1.51 (s; 3H, CH₃), 1.58 (s; 3H, CH₃), 1.70 (s; 3H, CH₃), 4.68 (d, J = 11.2 Hz; 1H, CH₂), 4.91 (d, J = 11.2 Hz; 1H, CH₂), 6.44 (d, J = 9.6 Hz; 1H, 3-H), 7.23–7.47 (m; 3H, Aryl-H), 7.72 (d, J = 9.6 Hz; 1H, 4-H). - ¹³C-NMR (0°C): δ = 17.98 (q; CH₃), 22.30 (q; CH₃), 23.98 (q; CH₃), 70.34 (t; CH₂), 88.72 (s; C-OO), 89.30 (s; C-OO), 117.35 (d; C-3), 120.20 (s; C-4a), 124.34 (d), 124.85 (d), 125.92 (d), 137.65 (s; C-8a), 143.16 (d; C-4), 145.60 (s), 152.60 (s; C-Carbonat), 159.15 (s; C-2).
- 3c:** 35%, farblose Nadeln, Fp = 129–131°C (Zers.). (Ether/Petrolether (30–50°C)). - ¹H-NMR (0°C): δ = 1.54 (s; 3H, CH₃), 1.62 (s; 3H, CH₃), 1.75 (s; 3H, CH₃), 4.76 (d, J = 11.1 Hz; 1H, CH₂), 4.97 (d, J = 11.1 Hz; 1H, CH₂), 6.41 (d, J = 9.7 Hz; 1H, 6-H), 6.89 (d, J = 2.2 Hz; 1H, 3-H), 7.63 (s; 1H, 4-H), 7.73 (d, J = 2.2 Hz; 1H, 2-H), 7.83 (d, J = 9.7 Hz; 1H, 5-H). - ¹³C-NMR (0°C): δ = 18.02 (q; CH₃), 22.33 (q; CH₃), 23.98 (q; CH₃), 70.66 (t; CH₂), 72.07 (s), 88.68 (s; C-OO), 89.39 (s; C-OO), 106.93 (d; C-3), 115.00 (d; C-4), 116.17 (s), 117.54 (d; C-6), 123.06 (s), 125.96 (s), 143.48 (s), 143.97 (d; C-5), 147.44 (d; C-2), 147.84 (s), 152.02 (s; C-Carbonat), 159.59 (s; C-7).
- 4a:** 62%, farbloses Öl. - ¹H-NMR: δ = 2.24 (s; 3H, CH₃), 4.81 (s; 2H, CH₂), 6.81 (d; J = 2.2 Hz; 1H, 3-H), 7.23 (m; 2H, 4-H und 5-H), 7.50 (dd, J = 6.8 Hz, 2.0 Hz; 1H, 6-H), 7.65 (d, J = 2.2 Hz; 1H, 2-H). - ¹³C-NMR: δ = 25.99 (q; 1H), 71.65 (t), 107.04 (dd; C-3), 116.76 (d; C-4), 119.48 (d; C-6), 123.26 (d; C-5), 130.29 (s; C-3a), 135.48 (s; C-7), 145.69 (dd; C-2), 152.73 (s; C-Carbonat), 200.69 (s; C-Carbonyl).
- 4b:** 25%, farblose Rhomboeder, Fp = 134–135°C (Ether/Petrolether (30–50°C)). - ¹H-NMR: δ = 2.27 (s; 3H, CH₃), 4.82 (s; 2H, CH₂), 6.45 (d, J = 9.6 Hz; 1H, 3-H), 7.24–7.47 (m; 3H, Aryl-H), 7.74 (d, J = 9.6 Hz; 1H, 4-H). - ¹³C-NMR: δ = 26.07 (q; CH₃), 71.92 (t; CH₂), 117.43 (d; C-3), 120.31 (s; C-4a), 124.28 (d), 124.79 (d), 125.86 (d), 137.89 (s; C-8a), 143.02 (d; C-4), 145.78 (s), 152.48 (s; C-Carbonat), 158.97 (s; C-2), 200.81 (s; C-Carbonyl).
- 4c:** 35%, farblose Nadeln, Fp = 145–147°C (Ether). - ¹H-NMR: δ = 2.31 (s; 3H, CH₃), 4.85 (s; 2H, CH₂), 6.38 (d, J = 9.7 Hz; 1H, 6-H), 6.87 (d, J = 2.2 Hz; 1H, 3-H), 7.60 (s; 1H, 4-H), 7.73 (d, J = 2.2 Hz; 1H, 2-H), 7.79 (d, J = 9.7 Hz; 1H, 5-H). - ¹³C-NMR: δ = 26.15 (q; CH₃), 72.18 (t; CH₂), 106.90 (d; C-3), 115.11 (d; C-4), 116.30 (s), 117.52 (d; C-6), 126.07 (s), 143.65 (s), 143.83 (d; C-5), 147.57 (d; C-2), 148.00 (s), 152.02 (s; C-Carbonat), 159.37 (s; C-7), 200.93 (s; C-Carbonyl).

ihrer Stabilität auch kaum vom Dioxetan **2** und dessen Vorstufe Hydroxymethyl(trimethyl)-1,2-dioxetan **5**^[2a,7].

Die Anregungsausbeuten der Dioxetane **3a-c** (Tabelle 1) wurden mittels Stern-Volmer-Kinetik photometrisch bestimmt (9,10-Diphenylanthracen für Singulettausbeute und 9,10-Dibromanthracen für Triplettausbeute^[8]). Bei **3a-c**



sind wie bei **5** die triplattangeregten Carbonylprodukte um Zehnerpotenzen bevorzugt. Während **3a**, **b** annähernd die gleichen Triplettausbeuten wie **5** liefern, ist die des Psoralen-substituierten Dioxetans **3c** erheblich geringer. Die niedrigere Triplettausbeute (ca. 4%) von **3c** sollte aber noch für eine photo-gentoxische Wirkung genügen.

Eingegangen am 6. April,
veränderte Fassung am 13. Mai 1987 [Z 2181]

- [1] G. Rodighiero, F. Dall'Aqua, M. A. Pathak in K. C. Smith (Hrsg.): *Topics in Photomedicine*, Plenum Press, New York 1984.
- [2] a) W. Adam, A. Beinhauer, B. Epe, R. Fuchs, A. Griesbeck, H. Hauer, P. Mütsel, L. Nassi, D. Schiffmann, D. Wild in T. Friedberg, F. Oesch (Hrsg.): *Primary Changes and Control Factors in Carcinogenesis*, Deutscher Fachschriften-Verlag, Wiesbaden 1986, S. 64–67; b) L. Nassi, D. Schiffmann, W. Adam, R. Fuchs, A. Favre, *Mutation Res.*, im Druck.
- [3] W. Adam, G. Cilento, *Angew. Chem.* 95 (1983) 525; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 529.
- [4] a) W. Adam, V. Bhushan, T. Dirnberger, R. Fuchs, *Synthesis* 1986, 330; b) W. Adam, V. Bhushan, R. Fuchs, U. Kirchgässner, *J. Org. Chem.*, im Druck.
- [5] Außerdem durch die ¹H- und ¹³C-NMR-Daten (Tabelle 2) wurden die Verbindungen durch Elementaranalysen (C, H ± 0.30) sowie IR- und Massenspektren charakterisiert.
- [6] W. Adam, K. Zinner in W. Adam, G. Cilento (Hrsg.): *Chemical and Biological Generation of Excited States*, Academic Press, New York 1982, Kap. 5.
- [7] A. Beinhauer, unveröffentlicht.
- [8] Kapitel 4 in [6].

Cer(IV)-katalysierter Einelektronen-Transfer (SET) von Acenaphthen und 1,4-Dihydronaphtho-[1,8-de][1,2]diazepin: Chemischer Nachweis unterschiedlicher Radikalkationen**

Von Waldemar Adam*, Alicia Casado und Miguel A. Miranda

Daß das Radikalkation von Acenaphthen **1** eher naphthalinähnlich (Struktur **1^①**) als benzylisch ist (Struktur **2^②**), wurde durch ESR- und Elektronenspektren überzeugend demonstriert^[1]. Allerdings blieb die Frage offen, ob sich diese Strukturen schnell ineinander umwandeln oder ob sie durch eine so hohe Energiebarriere getrennt sind,

[*] Prof. Dr. W. Adam, A. Casado
Institut für Organische Chemie der Universität
Am Hubland, D-8700 Würzburg
Prof. Dr. M. A. Miranda
Department of Organic Chemistry,
Faculty of Pharmacy
University of Valencia, E-46010 Valencia (Spanien)

[**] Diese Arbeit wurde durch Stipendien der Alexander-von-Humboldt-Stiftung (M. A. M.) und des Deutschen Akademischen Austauschdienstes (A. C.) sowie durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft und den Fonds der Chemischen Industrie gefördert.