

7a cyclisiert wurde. Ähnlich wie 1-Brom-3-nitrobenzol 2a reagieren auch 3-Bromacetophenon 2b und 3-Brombenzoesäure-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 Rühren 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 eingengt, 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 (Kugelrohrföfen). Korrekte Elementaranalyse. IR (CH₂Cl₂): $\tilde{\nu}$ = 1735 (s), 1715 (s), 1640 (m), 1530 (s), 1350 (s), 1180 (s). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8.30 (t, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.58 (t, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.22 (q, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.13 (q, 2H), 1.28 (t, 3H), 1.18 (t, 3H).

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

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 Rühren wird während 2 h eine Lösung von 46.1 g (0.15 mol) 3a in 150 mL Ether zugegetropft. Nach dem Abklingen der H₂-Entwicklung (1–2 h) wird das Reaktionsgemisch auf 300 g Eis mit 60 mL conc. HCl gegossen. Die Etherschicht 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 eingengt. Das zuerst ölige 5a kristallisiert aus und wird mit Et₂O gewaschen. Ausbeute 13 g (30%), Fp = 155°C. Korrekte Elementaranalyse. IR (CHCl₃): $\tilde{\nu}$ = 1750 (s), 1730 (s), 1630 (m), 1530 (s), 1350 (s). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8.35 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.15 (q, 2H), 1.13 (t, 3H).

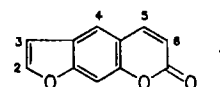
7a: Eine Suspension von 1.445 g (0.005 mol) 5a in 8 mL Acetonitril wird mit 0.43 g (0.005 mol) Piperidin versetzt und bei Raumtemperatur 17 h gerührt. Es entsteht unter CO₂-Entwicklung eine Lösung von 6a, die bei 40°C eingengt, mit einer Lösung von 1.94 g (0.015 mol) 3-Aminocrotonsäure-diethylester in 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 öligen Produkt, das nach Zugabe von Et₂O kristallisiert, Fp = 153°C. Gelbe Fluoreszenz bei 366 nm. Korrekte Elementaranalyse. IR (CHCl₃): $\tilde{\nu}$ = 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, CH₂), 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]

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

Von Waldemar Adam*, Axel Beinbauer, 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] geglückte 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. Beinbauer, 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.

[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. Trigg, *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. Ciattini, G. Ortar, *Synthesis* 1986, 70.

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

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

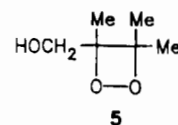
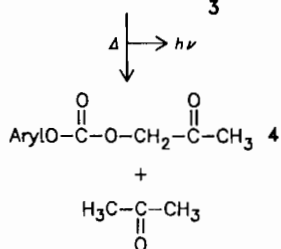
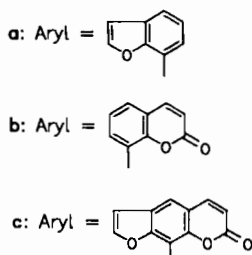
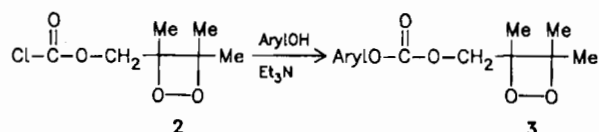


Tabelle 1. Aktivierungsparameter und Anregungsausbeuten für den Zerfall der Dioxetane 3a–c und 5.

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

[a] Daten entnommen aus [2]. [b] Aus ΔH^\ddagger und ΔS^\ddagger 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; 3 H, CH₃), 1.56 (s; 3 H, CH₃), 1.71 (s; 3 H, CH₃), 4.73 (d, J = 11.1 Hz; 1 H, CH₂), 4.86 (d, J = 11.1 Hz; 1 H, CH₂), 6.84 (d, J = 2.1 Hz; 1 H, 3-H), 7.12–7.28 (m; 2 H, 4-H, 5-H), 7.52 (dd, J = 7.6 Hz, 1.3 Hz; 1 H, 6-H), 7.65 (d, J = 2.1 Hz; 1 H, 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; 3 H, CH₃), 1.58 (s; 3 H, CH₃), 1.70 (s; 3 H, CH₃), 4.68 (d, J = 11.2 Hz; 1 H, CH₂), 4.91 (d, J = 11.2 Hz; 1 H, CH₂), 6.44 (d, J = 9.6 Hz; 1 H, 3-H), 7.23–7.47 (m; 3 H, Aryl-H), 7.72 (d, J = 9.6 Hz; 1 H, 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; 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; 3 H, CH₃), 1.62 (s; 3 H, CH₃), 1.75 (s; 3 H, CH₃), 4.76 (d, J = 11.1 Hz; 1 H, CH₂), 4.97 (d, J = 11.1 Hz; 1 H, CH₂), 6.41 (d, J = 9.7 Hz; 1 H, 6-H), 6.89 (d, J = 2.2 Hz; 1 H, 3-H), 7.63 (s; 1 H, 4-H), 7.73 (d, J = 2.2 Hz; 1 H, 2-H), 7.83 (d, J = 9.7 Hz; 1 H, 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; 3 H, CH₃), 4.81 (s; 2 H, CH₂), 6.81 (d, J = 2.2 Hz; 1 H, 3-H), 7.23 (m; 2 H, 4-H und 5-H), 7.50 (dd, J = 6.8 Hz, 2.0 Hz; 1 H, 6-H), 7.65 (d, J = 2.2 Hz; 1 H, 2-H). – ¹³C-NMR: δ = 25.99 (q), 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; 3 H, CH₃), 4.82 (s; 2 H, CH₂), 6.45 (d, J = 9.6 Hz; 1 H, 3-H), 7.24–7.47 (m, 3 H, Aryl-H), 7.74 (d, J = 9.6 Hz; 1 H, 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; 3 H, CH₃), 4.85 (s; 2 H, CH₂), 6.38 (d, J = 9.7 Hz; 1 H, 6-H), 6.87 (d, J = 2.2 Hz; 1 H, 3-H), 7.60 (s; 1 H, 4-H), 7.73 (d, J = 2.2 Hz; 1 H, 2-H), 7.79 (d, J = 9.7 Hz; 1 H, 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)

ihre 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 triplettangeregten 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. Beinbauer, B. Epe, R. Fuchs, A. Griesbeck, H. Hauer, P. Mützel, 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] Außer 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. Beinbauer, unveröffentlicht.
- [8] Kapitel 4 in [6].

Cer(IV)-katalysierter Eielektronen-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[⊕]) als benzyllisch ist (Struktur 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.