

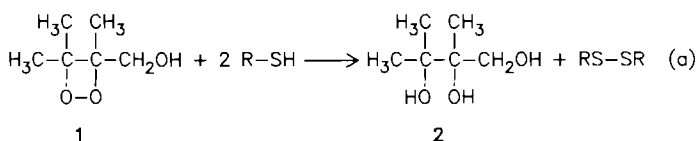
- [6] Ein Tetraaurioammonium-Kation ist dagegen bekannt: Yu. L. Slovokhotov, Yu. T. Struchkov, *J. Organomet. Chem.* 277 (1984) 143.
- [7] W. Kreß, *Diplomarbeit* 1978, *Dissertation* 1983, Universität Erlangen-Nürnberg.
- [8] D. K. Breiting, W. Kreß, *J. Organomet. Chem.* 256 (1983) 217; D. K. Breiting, W. Kreß, R. Sendelbeck, *ibid.* 243 (1983) 245; D. K. Breiting, K. Geibel, W. Kreß, R. Sendelbeck, *ibid.* 191 (1980) 7.
- [9] F. Scherbaum, *Diplomarbeit*, Technische Universität München 1986.
- [10] H. Schmidbaur, W. Tronich, *Chem. Ber.* 101 (1968) 595, 3545; 100 (1967) 1932.
- [11] E. Vedejs, F. G. West, *Chem. Rev.* 86 (1986) 941; E. Vedejs, G. R. Martinez, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 6452.
- [12] H. Schmidbaur, R. Franke, *Chem. Ber.* 108 (1975) 1321; H. Schmidbaur, W. Richter, W. Wolf, F. H. Köhler, *ibid.* 108 (1975) 2649.
- [13] Kristallstrukturdaten von **7a** ($7 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$): Monoklin, Raumgruppe $P2_1/n$, $a = 21.277(3)$, $b = 20.338(3)$, $c = 27.154(4)$ Å, $\beta = 106.82(1)^\circ$, $V = 11247.7$ Å³, $Z = 8$, $\rho_{\text{ber}} = 1.784$ g cm⁻³, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 79.8$ cm⁻¹. Syntex P2₁-Diffraktometer, MoK α -Strahlung, $\lambda = 0.71069$ Å, $T = -40^\circ\text{C}$. 11230 unabhängige Reflexe, davon 9008 „beobachtet“ mit $F_0 \geq 2.0\sigma(F_0)$. Lösung durch Patterson-Methoden (SHELXS-86). $R(R_w) = 0.110$ (0.083), $\alpha = 1/\sigma^2(F_0)$ für 387 verfeinerte Parameter (Au, P anisotrop, Cl, O, C isotrop, Phenylringe als starre Gruppen, SHELXL-76). $\Delta\rho_{\text{max}}(\text{max/min}) = +3.3/-2.1$ e/Å³. Die hohen R -Werte sowie die großen Standardabweichungen resultieren aus der mangelnden Kristallqualität von **7a**. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Energie, Physik, Mathematik GmbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-52881, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [14] H. Schmidbaur, *Angew. Chem.* 95 (1983) 980; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 907.
- [15] E. I. Smyslova, E. G. Perevalova, V. P. Dyadchenko, K. I. Grandberg, Yu. L. Slovokhotov, Yu. T. Struchkov, *J. Organomet. Chem.* 215 (1981) 269; A. N. Nesmeyanov, E. G. Perevalova, Yu. T. Struchkov, M. Yu. Antipin, K. I. Grandberg, V. P. Dyadchenko, *ibid.* 201 (1980) 343; P. G. Jones, G. M. Sheldrick, E. Hädicke, *Acta Crystallogr. B* 36 (1980) 2777; H. Schmidbaur, R. Franke, J. Eberlein, *Chem.-Ztg.* 99 (1975) 91; E. W. Abel, C. R. Jenkins, *J. Organomet. Chem.* 14 (1968) 285; C. Kowala, J. M. Swan, *Aust. J. Chem.* 19 (1966) 547.

Reduktion von 1,2-Dioxetanen durch Thiole als mögliche Schutzreaktion gegen photochemische Schädigung der DNA in der Zelle**

Von Waldemar Adam*, Bernd Epe, Dietmar Schiffmann, Franklin Vargas und Dieter Wild

Durch biologische Studien wurde kürzlich die Gentoxizität von 1,2-Dioxetanen nachgewiesen^[1]. Da aus diesen

gespannten Vierringperoxiden sehr leicht auf chemischem Weg n, π^* -angeregte Triplett-Carbonylverbindungen entstehen^[2], postulierten wir einen photochemischen Ursprung für die beobachtete DNA-Schädigung. Da die untersuchten Dioxetane jedoch nur eine schwach ausgeprägte photochemische Gentoxizität aufwiesen, vermuteten wir, daß sie in den Zellen durch eine wirkungsvolle chemische Reaktion in nichttoxische Verbindungen umgewandelt werden. So schützt sich beispielsweise eine lebende Zelle vor „oxidativem Streß“^[3] durch Glutathion, ein Tripeptid, das reaktive Sauerstoffverbindungen einschließlich Peroxiden durch Reduktion inaktiviert und dabei zum Disulfid oxidiert wird. Wir berichten hier über die quantitative Reduktion von Dioxetanen zu den entsprechenden vicinalen Diolen durch Glutathion [Gl. (a)], eine Reaktion, die auch mit anderen Thiolen möglich ist. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 1.



Mischt man bei 5°C wässrige Lösungen von **1** und Glutathion im Molverhältnis 1:2, so erhält man in einer raschen (100% Umsatz in 10 min, ^1H -NMR-spektroskopisch bestimmt), nahezu quantitativen Reaktion das Glutathion-Dimer [Fp = 178–180°C (Zers.)^[4], Fp_{beob.} = 178–182°C (Zers.)] und das Triol **2**. Beide Produkte wurden isoliert und durch Vergleich mit authentischem Material charakterisiert. Ähnlich verliefen die Umsetzungen mit Cystein, Penicillamin und *threo*-1,4-Dimercapto-2,3-butandiol (Versuche 2–4 in Tabelle 1), wobei die letzte Verbindung intramolekular zum 1,2-Dithianderivat reagierte. ^1H -NMR-spektroskopisch konnten im Fall von 1,3-Propandithiol geringe Anteile (ca. 3%) der Spaltprodukte des Dioxetans, Aceton und Hydroxyaceton, nachgewiesen werden. Der Anteil dieser Spaltprodukte nimmt bei Verwendung einfacher Thiolo zu (Versuche 6–9 in Tabelle 1), obwohl die Reaktionen unterhalb Raumtemperatur durchgeführt

Tabelle 1. Reaktion von **1** mit Thiolen.

Nr.	Thiol [a] R-SH	Reaktionsbedingungen			Produktbilanz [%]	Ausbeuten [mol] [b, c]		
		Lösungsmittel	T [°C]	t [h]		Disulfid	2	Keton [d]
1	L-Glutathion (GSH)	H ₂ O	5	0.16	97	0.97	0.96	—
2	L-Cystein	H ₂ O	20	0.16	95	0.98	0.92	—
3	L-Penicillamin	H ₂ O	20	0.16	93	0.96	0.90	—
4	<i>threo</i> -1,4-Dimercapto-2,3-butandiol	MeOH	10	1	99	0.99	0.99	—
5	1,3-Propandithiol	MeOH	– 40	24	97	0.98	0.93	0.03
6	Thiobenzylalkohol	MeOH	– 50	72	89	0.78	0.82	0.18
7	Mercaptoessigsäure	MeOH	– 40	72	78	0.56	0.56	0.44
8	Mercaptoessigsäuremethylester	MeOH	– 40	72	80	0.59	0.58	0.42
9	Thiophenol	MeOH	– 100	22	50	0.49	0.49	0.51

[a] Das Verhältnis Thiol zu **1** beträgt 2:1 für Nr. 1–3 und 6–9 sowie 1:1 für Nr. 4 und 5. [b] 100% Umsatz; normiert auf 1 mol; Fehlergrenze $\pm 2\%$. [c] ^1H -NMR-spektroskopisch bestimmt und/oder isoliert. [d] Aceton und Hydroxyaceton bilden sich zu gleichen Anteilen.

[*] Prof. Dr. W. Adam, Dipl.-Chem. F. Vargas
Institut für Organische Chemie der Universität
Am Hubland, D-8700 Würzburg
Dr. B. Epe, Dr. D. Schiffmann, Dr. D. Wild
Institut für Toxikologie und Pharmakologie der Universität
Versbacher Straße 9, D-8700 Würzburg

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Sonderforschungsbereich Nr. 172), der Fritz-Thyssen-Stiftung und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. F. Vargas dankt dem Deutschen Akademischen Austauschdienst für ein Doktorandenstipendium.

wurden und damit die thermische Zersetzung von **1** vernachlässigbar ist. Beispielsweise konkurriert bei Thiophenol als Reduktionsmittel (Versuch 9 in Tabelle 1) sogar bei -100°C die Dioxetanspaltung erfolgreich mit der Reduktion zum Triol **2**. Ähnliche Ergebnisse erhielten wir für Tetramethyl-1,2-dioxetan, das durch Glutathion quantitativ zu Pinacol reduziert wird, während mit Thiophenol ein größerer Anteil Aceton entsteht.

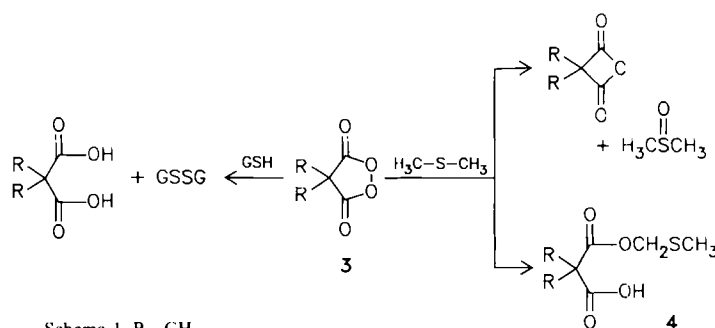
Obschon Glutathion als Reagens zur effizienten Reduktion von Peroxiden bereits bekannt ist^[3], so ist die saubere

Umwandlung der labilen Dioxetane in vicinale Diole doch erstaunlich, da in den wenigen Reaktionen mit zweiwertigen Schwefelverbindungen, über die bisher berichtet wurde, die Sauerstoffübertragung dominiert. Dabei wird das Dioxetan in ein Epoxid und/oder ein Umlagerungsketon überführt, während das Sulfid zum Sulfoxid oxidiert wird^[5]. Weiterhin werden Dialkylsulfoxylate $S(OR)_2$ über Tetraalkylorthosulfite $S(OR)_4$ als Zwischenstufen in Dialkylsulfite umgewandelt^[6]. Mechanistisch wurden diese Sauerstoffübertragungen als nucleophiler Angriff des Sulfids auf die Peroxidbindung^[5] bzw. als Insertion des Dialkylsulfoxylats^[6] interpretiert. Daher erwarteten wir bei der Umsetzung mit Thiolen ebenfalls oxygenierte Produkte und nicht Disulfide. Bei einer Umsetzung von Glutathion und **1** im Verhältnis 1 : 1 wurde tatsächlich das zunächst in einer schnellen Reaktion (wenige Minuten) quantitativ gebildete Glutathion-Dimer in einer anschließenden langsamen Reaktion (Stunden) zum einfachen S-Oxid oxidiert, wie man es bei einer Sauerstoffübertragungsreaktion erwarten würde. L-Methionin (in H_2O , 20°C, 20 min, Molverhältnis 1 : 1) wandelte **1** quantitativ in 2,3-Dimethyl-2,3-epoxy-1-butanol um und wurde dabei zum Sulfoxid oxidiert. Mit Dimethylsulfid (in $CHCl_3$, -5°C, 3 h, 1 : 1) wurde die Sauerstoffübertragung zur dominierenden Reaktion (ca. 85%). Es entstanden 60% Sulfoxid und 12% Sulfon als Derivate des Sulfids und aus dem Dioxetan 44% 2,3-Dimethyl-2,3-epoxy-1-butanol und 41% Umlagerungsketon 1-Hydroxy-3,3-dimethyl-2-butanon. In einer Nebenreaktion (15%) wurde das Dioxetan zu gleichen Teilen in Aceton und Hydroxyaceton gespalten. Ein Kontrollexperiment zeigte, daß in einer viel langsameren Reaktion Dimethylsulfoxid durch das Dioxetan **1** zum Sulfon oxidiert wird. Sulfide verhalten sich bei der Reaktion mit Dioxetanen also tatsächlich anders als Thiole.

In diesem Zusammenhang war von Interesse, ob auch andere cyclische Peroxide, z. B. Dimethylmalonylperoxid **3**, mit Thiolen und Sulfiden unterschiedlich reagieren. Das Ergebnis der Reaktionen von **3** mit Glutathion (GSH) und mit Dimethylsulfid zeigt Schema 1.

Mit GSH entstanden quantitativ das Glutathion-Dimer GSSG und Malonsäure, ganz analog zur Reaktion von GSH mit **1**. Mit Dimethylsulfid dagegen dominierte die

Sauerstoffübertragung; die Produkte waren Malonsäureanhydrid^[7] und Dimethylsulfoxid. In einer Nebenreaktion (38%), die zur Aufklärung des Mechanismus wichtig ist, wurde das Insertionsprodukt **4** gebildet. Dies deutet auf

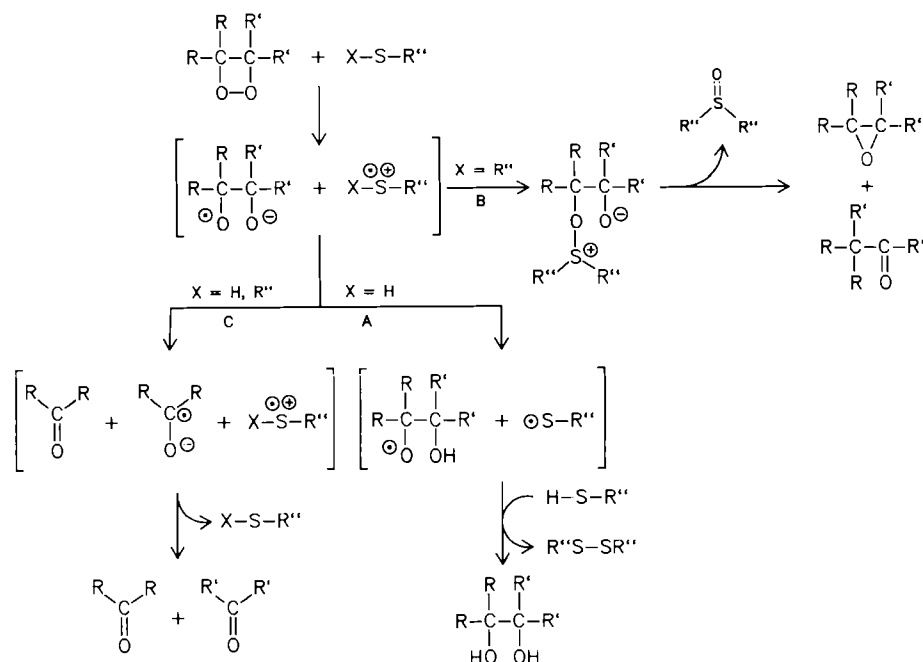


Schema 1. $R = CH_3$.

eine Elektronenübertragung hin, wie man sie auch bei der durch Cytochrom P-450 katalysierten Desalkylierung von Sulfiden beobachtet, die über die α -Hydroxylierung einer Schwefelradikalkation-Zwischenstufe^[8] verläuft. Die Entdeckung von **4** als erstem Beispiel für diese Art von Elektronenübertragung bei einer Reaktion zwischen Peroxid und Sulfid ist dem Umstand zu verdanken, daß die Acetal-einheit ($RO-CH_2-SR$) die Aufarbeitung überstand. Die Ergebnisse vorläufiger Experimente deuten darauf hin, daß Insertionsprodukte analog **4** auch bei der Reaktion des Dioxetans **1** mit Thioanisol entstehen.

Die Bildung von **4** aus einem freien Radikal wird auch aus den Befunden vorläufiger CIDNP-Experimente deutlich. Wir beobachteten 1H -NMR-spektroskopisch während der Reaktion von **3** und Dimethylsulfid in $CDCl_3$ bei -30°C eine erhöhte Polarisierung der Methylen-Wasserstoffatome von **4**. Weiterhin muß erwähnt werden, daß sich Trimethylsilylphenylsulfid wie ein Thiol verhält, d. h. bei der Reduktion des Malonylperoxids **3** oder auch des Dioxetans **1** entsteht Diphenyldisulfid.

Aufgrund dieser Ergebnisse schlagen wir vor, daß die Reaktion von Dioxetanen mit zweiwertigen Schwefelver-



Schema 2. Vorgeschlagener Mechanismus der Reaktion von Dioxetanen mit Thiolen und Sulfiden.

bindungen (Thiolen und Sulfiden) durch eine Elektronenübertragung eingeleitet wird (Schema 2). Mit dieser Annahme gelingt es, alle drei Reaktionstypen, d.h. die Reduktion durch Thiole ($X=H$, Weg A), die Sauerstoffübertragung bei den Sulfiden ($X=R''$, Weg B) und die katalytische Spaltung beider ($X=H, R''$, Weg C), in einheitlicher Weise zu erklären.

Die Elektronenübertragung unter Beteiligung von Dioxetanen bildet die Grundlage des CIEEL-Mechanismus^[9]. Auch die katalytische Zersetzung der Dioxetane durch Amine in einer Dunkelreaktion^[10] soll über Radikalionenpaare verlaufen. Zweiwertige Schwefelverbindungen haben verhältnismäßig niedrige Oxidationspotentiale^[11], so daß diese Elektronenübertragung auf peroxidische Oxidationsmittel wahrscheinlich erscheint. Zwar sind Radikalkationen von Sulfiden^[8] und Thiolen^[12] bekannt, neu ist jedoch, daß solche reaktiven Zwischenstufen in Redoxreaktionen mit Peroxiden gebildet werden. Zur Zeit werden Versuche mit polycyclischen aromatischen Schwefelverbindungen als Einelektronendonoren durchgeführt, deren Radikalkationenchemie bereits gut untersucht ist, z. B. mit Chlorpromazin^[13]. Vorläufige Ergebnisse mit Phenothiazin zeigen, daß tatsächlich das Radikalkation^[14] bei der Behandlung mit **1** oder **3** entsteht. Wichtig für unsere Zwecke ist jedoch, daß die Elektronenübertragung offenbar auch zwischen Dioxetanen und Thiolen wie Glutathion stattfindet. Die Bildung von Thylradikalen durch Abstraktion des Wasserstoffatoms aus dem Thiol statt einer Elektronenübertragung (Schema 2) ist unwahrscheinlich, weil auch die Trimethylsilylderivate von Thiolen Dioxetane reduzieren und dabei Disulfide bilden. Sicherlich können auch andere Mechanismen als der von Schema 2 zur Erklärung unserer Resultate dienen, so daß weitere Untersuchungen notwendig sind, um den hier vorgeschlagenen neuartigen Redoxprozeß zu stützen.

Unabhängig davon, daß der Mechanismus noch nicht völlig bewiesen ist, bedeutet die Tatsache, daß Glutathion und andere in der Natur vorkommende Thiole wie Cystein und Penicillamin (Tabelle 1) Dioxetane quantitativ zu den vicinalen Diolen reduzieren, daß diese Reaktion ein effizienter Weg zur Entgiftung solcher gentoxischer Substanzen in der Zelle ist. Tatsächlich ergaben erste Versuche, daß Buthioninsulfoximin (ein Inhibitor der Glutathionsynthese) die Cytotoxizität von **1** sowohl in HL60-Zellen (promyelozytäre Leukämiezellen) als auch in SHE-Zellen (Hamsterembryosfibroblasten) erhöht. Weiterführende Untersuchungen mit Bakterienstämmen und Zelllinien, die kein Glutathion produzieren, sollen zeigen, ob dies eine erhöhte Photo-Gentoxizität von 1,2-Dioxetanen zur Folge hat.

Eingegangen am 23. Oktober 1987 [Z 2487]

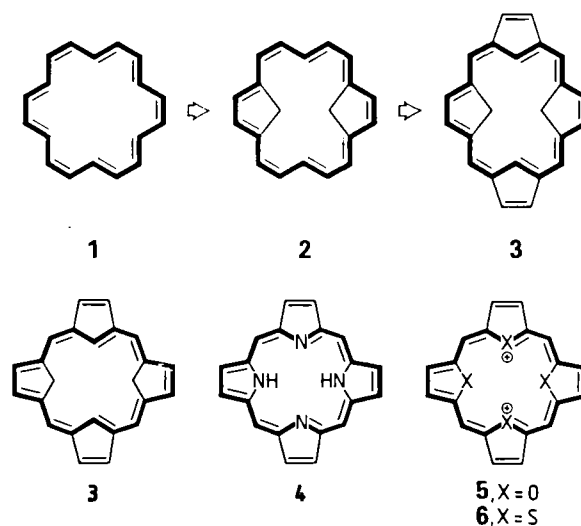
- [1] a) W. Adam, A. Beinhauer, B. Epe, R. Fuchs, A. Griesbeck, H. Hauer, P. Mützel, L. Nassi, D. Schiffmann, D. Wild in T. Friedberg, F. Oesch (Hrsg.): *Primary Changes and Control Factors in Carcinogenesis*, Deutscher Fachschriften-Verlag, Wiesbaden 1986, S. 64-67; b) J. W. Low, R. R. Koganty, K. R. Kopecky, *Photochem. Photobiophys.* 12 (1986) 295; c) L. Nassi, B. Epe, D. Schiffmann, W. Adam, A. Beinhauer, A. Griesbeck, *Carcinogenesis (London)* 8 (1987) 947; d) L. Nassi, D. Schiffmann, A. Favre, W. Adam, R. Fuchs, *Mutat. Res.*, im Druck.
- [2] W. Adam, G. Cilento, *Angew. Chem.* 95 (1983) 525; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 529.
- [3] H. Sies, *Angew. Chem.* 98 (1986) 1061; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 1058.
- [4] C. Berse, R. Boucher, L. Pichè, *Can. J. Chem.* 37 (1959) 1733.
- [5] H. H. Wasserman, E. Saito, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 905.
- [6] B. S. Campbell, D. B. Denney, D. Z. Denney, L. S. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 3850.
- [7] a) C. L. Perrin, T. Arrhenius, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 5249; b) W. Adam, J. W. Diehl, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1972, 797.
- [8] Y. Watanabe, T. Numata, T. Iyanagi, S. Oae, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 54 (1981) 1163.

- [9] G. B. Schuster, *Acc. Chem. Res.* 12 (1979) 366.
- [10] T. Wilson, D. Chia-Sen in M. J. Cormier, D. M. Hercules, J. Lee (Hrsg.): *Chemiluminescence and Bioluminescence*, Plenum, New York 1973, S. 265-283.
- [11] H. Lindley, *Biochem. J.* 82 (1962) 418.
- [12] a) R. L. Petersen, D. J. Nelsen, M. C. R. Symons, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1978, 225; b) V. T. D'Souza, R. Nanjudiah, J. Baeza, H. H. Szmant, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 1729.
- [13] G. R. Buettner, A. G. Motten, R. D. Hall, C. F. Chignell, *Photochem. Photobiol.* 44 (1986) 5.
- [14] C. Bodea, I. Silberg, *Adv. Heterocycl. Chem.* 9 (1968) 321.

Tetraoxaporphyrin-Dikation**

Von Emanuel Vogel*, Wilhelm Haas, Bernd Knipp,
Johann Lex und Hans Schmickler

Sondheimers [18]Annulen $1^{[1]}$, Musterbeispiel eines der Hückel-Regel entsprechenden einfachen Benzolhomologen, zeigt in bezug auf aromatischen Charakter eine auffällige Dichotomie: Das Molekül erfüllt zwar die physikalischen Aromatizitätskriterien, weist jedoch als Folge konformativer Beweglichkeit eine hohe Reaktivität auf, die an die von Polyenen erinnert. Ein Vergleich des reaktiven Verhaltens von **1** mit dem überbrückter Annulene wie 1,6-Methano[10]annulen^[2] läßt besonders deutlich zutage treten, daß Starrheit des Ringskeletts offenbar unabdingbare Voraussetzung ist, um einem $[4n+2]$ Annulen mit $n > 1$ chemische Stabilität zu verleihen.



Unter den zahlreichen Möglichkeiten, das [18]Annulen **1** bei Wahrung der Planarität effizient zu versteifen^[3], hat der nach **2** und **3** erfolgte Einbau von zwei CH₂- und zwei CH=CH-Gruppen als innere bzw. äußere Brücken Modellcharakter. Das resultierende, bis heute unbekannte, überbrückte [18]Annulen **3** ist von hohem wissenschaftlichen Interesse, da es den Kohlenwasserstoff-Grundkörper der – als *die überbrückten Annulene der Natur* aufzufassenden – *Porphyrine* (**4**: Prophyrin^[4]) darstellt. Ebenso wie **3** harren die nicht minder aktuellen Sauerstoff- und Schwefel-Analoge^[5,6] der Porphyrine, das Tetraoxa- bzw. Tetrahiaporphyrin (**5** bzw. **6**), der Synthese. Bei Zugrundele-

[*] Prof. Dr. E. Vogel, Dr. W. Haas, B. Knipp, Dr. J. Lex,
Dr. H. Schmickler
Institut für Organische Chemie der Universität
Greinstraße 4, D-5000 Köln 41

[**] Nach einem Plenarvortrag auf dem Autumn Meeting der Royal Society of Chemistry, Nottingham (England), 22.-24. September 1987.