

¹³C-NMR (67.8 MHz, [D₆]DMSO): δ = 121.95, 125.15, 132.98, 150.17; ¹H-NMR (60 MHz, CS₂): δ = 7.23(s); IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3100, 1421, 819, 740, 719, 693 cm⁻¹; MS (70 eV): *m/z* (Intensität [%]) 276 (100, *M*⁺), 277 (16), 278 (19), 279 (2.7), 280 (1.5); UV/VIS (THF): λ_{max} [nm] (ϵ) = 242 (46400), 254 (34200), 330 (22000).

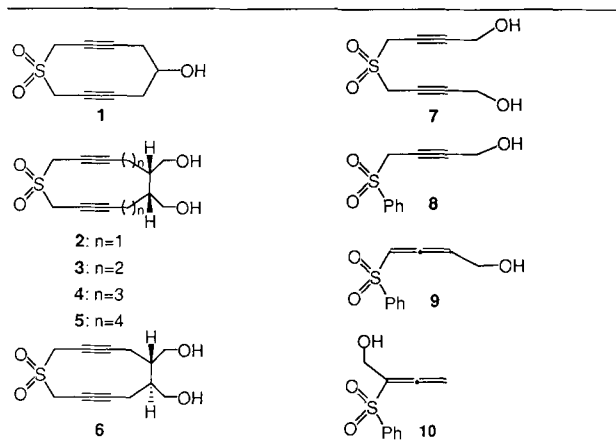
Des weiteren bildet **3** genau wie **1** und **2** feine schwarze Kristalle aus Chlorbenzol, dem äquivalente Mengen Iod zugesetzt wurden. Das Verhältnis 3:Iod im Komplex beträgt 1:1, und der Komplex ist durch eine relativ hohe elektrische Leitfähigkeit von 0.11 S cm^{-1} gekennzeichnet.

[2] H. J. Keller, D. Nöthe, H. Pritzkow, D. Wehe, M. Werner, P. Koch, D. Schweitzer, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 62 (1980) 181.

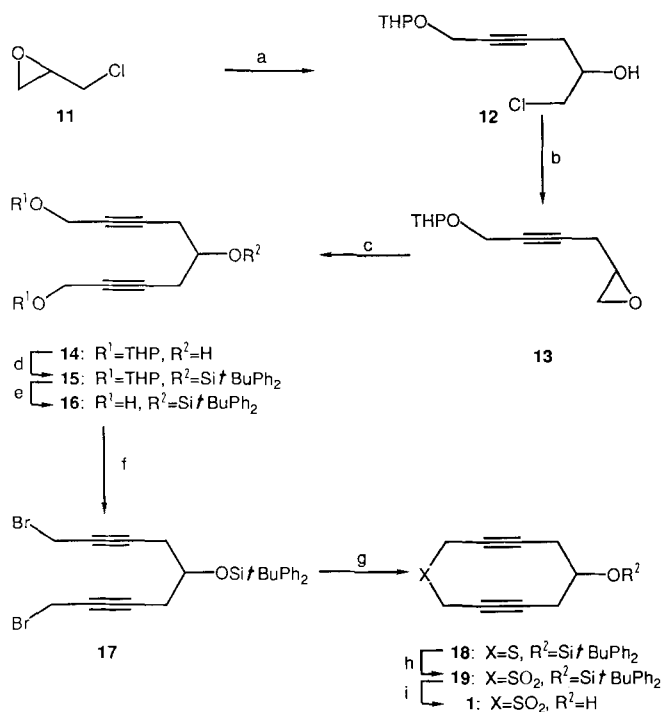
-
- The reaction scheme illustrates the DNA-cleaving activity of a sulfonamide derivative. It begins with a sulfonamide (A) reacting with DNA at pH > 7 to form a sulfonamide-DNA adduct (B). Adduct B then reacts with a nucleophile (Nu-) to form a sulfonamide-DNA adduct (E). Adduct E is then cleaved by water (H₂O) at pH > 7 to yield a sulfonamide (D) and a DNA strand with a gap (DNA-Spaltung). The sulfonamide (D) is shown in equilibrium with a radical cation (C) via a process labeled [DNA-Spaltung].

1255

Tabelle 1. Ungesättigte Sulfone 1–10 mit DNA-spaltenden Eigenschaften.



wäßriger Lösung bei pH > 7 ein Bis(propargyl)sulfon **A** über das Bis(allenyl)sulfon **B** in das Diradikal **C**^[6] (Weg a) umgewandelt würde, das anschließend den DNA-Strangbruch initiieren könnte^[7]. Als Alternative käme ein nucleophiler Angriff (Weg b) von Stickstoff-Nucleophilen der DNA auf das konjugierte Allen **B** in Betracht, der zu Strukturen wie **E** führte. Diese würden dann nach Maxam-Gilbert^[8] einen sauberen DNA-Bruch bewirken (Schema 1). Zur Überprüfung dieser Hypothese synthetisierten wir die Verbindungen 1–7 (Tabelle 1). Diese Verbindungen wurden so ausgewählt, daß nachträglich die verschiedensten Gruppen angehängt werden können, um den Einfluß der räumlichen Gestalt der Moleküle auf die Spaltung der DNA sowie die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Ringgröße zu untersuchen.



Schema 2. Synthese von 1: Reagentien und Bedingungen. a) 2.2 Äquiv. THPO-CH₂C≡CH, 2.0 Äquiv. nBuLi, 2.0 Äquiv. BF₃·Et₂O, THF, -78 → 25°C, 12 h, 94%; b) 1.1 Äquiv. NaOMe, MeOH, 25°C, 12 h, 74%; c) 2.0 Äquiv. THPO-CH₂C≡CH, 2.2 Äquiv. nBuLi, 2.2 Äquiv. BF₃·Et₂O, THF, -78 → 25°C, 2 h, 58%; d) 1.2 Äquiv. tBuPh₂SiCl, 2.0 Äquiv. Imidazol, DMF, 25°C, 12 h, 44%; e) 0.2 Äquiv. Pyridinium-p-toluolsulfonat, MeOH, 25°C, 12 h, 92%; f) 2.2 Äquiv. CBr₄, 2.7 Äquiv. P(Oct)₃, Et₂O, 0 → 25°C, 4 h, 84%; g) 2.0 Äquiv. Na₂S·Al₂O₃ [10], CH₂Cl₂:EtOH (5:2), 25°C, 2 h, 55%; h) 4.0 Äquiv. m-Chlorperbenzoesäure, CH₂Cl₂, 0 → 25°C, 3 h, 87%; i) 48proz. wäßrige HF:CH₃CN (1:5), 25°C, 16 h, 30%.

Schema 2^[9] zeigt die Synthese des Bis(propargyl)sulfons **1** mit zehngliedrigem Ring. Ringöffnung von Epichlorhydrin **11** durch das Anion des Propargyl-tetrahydropyranylethers in Gegenwart von BF₃·Et₂O führt zu Verbindung **12**, die durch Base in das Epoxid **13** umgewandelt wird. Wiederholung der Epoxidöffnung ergibt das Diacetylen **14**, aus dem nacheinander durch Standardmethoden die Verbindungen **15**–**17** hergestellt wurden. Das Reagens aus Na₂S und Al₂O₃^[10] setzte sich in CH₂Cl₂/EtOH bei 25°C sauber mit dem Dibromid **17** zum cyclischen Sulfid **18** um (55% Ausbeute). Durch dessen Oxidation mit m-Chlorperbenzoesäure zum Sulfon **19** und nachfolgende Desilylierung erhielten wir das Zielmolekül **1**. Die übrigen Verbindungen aus Tabelle 1 wurden nach Standardmethoden synthetisiert.

Tabelle 2. Eigenschaften ausgewählter Verbindungen.

1: $R_f = 0.14$ (SiO₂, 80% Et₂O in Petrolether); ¹H-NMR (250 MHz, CD₃OD): $\delta = 4.07$ (dt, $J = 16.7, 2.1$ Hz, 2H, SO₂-CH₂), 3.96 (dt, $J = 16.7, 2.2$ Hz, 2H, SO₂-CH₂), 3.87 (m, CH-OH), 2.38 (m, 4H, C≡C-CH₂), 1.18 (br. s, 1H, OH); IR (CHCl₃): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 3680, 3620, 3010, 2970, 2890, 2390, 1220, 1045$ cm⁻¹; MS (CI): m/z berechnet für C₉H₁₁O₃S ($M^+ - H$): 199.043, gef.: 199.042
 2: $R_f = 0.25$ (SiO₂, 10% MeOH in CH₂Cl₂); ¹H-NMR (250 MHz, CD₃OD): $\delta = 4.04$ (m, 4H, SO₂-CH₂), 3.58 (dd, $J = 10.7, 6.4$ Hz, 2H, CH₂-OH), 3.51 (dd, $J = 10.7, 7.8$ Hz, 2H, CH₂-OH), 2.36 (dd, $J = 17.1, 7.9$ Hz, 2H, C≡C-CH₂), 2.20 (d, $J = 16.9$ Hz, 2H, C≡C-CH₂), 1.82 (m, 2H, CH); IR (Nujol): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 3560, 3380, 2900, 2240, 1315$ cm⁻¹; MS (CI): m/z berechnet für C₁₂H₁₃O₄S ($M^+ - H$): 257.085, gef.: 257.084
 7: $R_f = 0.50$ (SiO₂, EtOAc); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.35$ (s, 4H, CH₂-OH), 4.08 (s, 4H, SO₂-CH₂), 2.08 (br. s, 2H, OH); IR (pur): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 3200, 2960, 2920, 1330, 1130$ cm⁻¹; MS (CI): m/z berechnet für C₈H₁₁O₄S ($M^+ - H$): 203.038, gef.: 203.037
 8: $R_f = 0.16$ (SiO₂, 80% Et₂O in Petrolether); ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.95$ (m, 2H, Phenyl), 7.60 (m, 3H, Phenyl), 4.23 (dt, $J = 6.2, 2.1$ Hz, 2H, CH₂-OH), 3.99 (t, $J = 2.1$ Hz, 2H, SO₂-CH₂), 2.15 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H, OH); IR (CHCl₃): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 3600, 3500, 3020, 2910, 1450, 1320, 1140$ cm⁻¹; MS (CI): m/z berechnet für C₁₀H₁₁O₃S ($M^+ - H$): 211.043, gef.: 211.043
 9: $R_f = 0.48$ (SiO₂, 10% MeOH in CH₂Cl₂); ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.91$ (m, 2H, Phenyl), 7.58 (m, 3H, Phenyl), 6.31 (dt, $J = 5.7, 2.9$ Hz, 1H, SO₂-CH), 6.02 (dt, $J = 5.7, 5.6$ Hz, 1H, CH₂-CH), 4.29 (m, 2H, CH₂-OH), 2.35 (br. s, 1H, OH); IR (CHCl₃): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1960, 1320, 1146$ cm⁻¹; MS (CI): m/z berechnet für C₁₀H₁₁O₃S ($M^+ - H$): 211.043, gef.: 211.041
 24: $R_f = 0.43$ (SiO₂, Et₂O); ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.38$ (m, 2H, aromatisch), 8.77 (s, 1H, aromatisch), 8.06 (dd, $J = 8.4, 0.7$ Hz, 2H, aromatisch), 7.69 (m, 2H, aromatisch), 7.55 (m, 2H, aromatisch), 4.34 (t, $J = 2.1$ Hz, 2H, SO₂-CH₂), 3.92 (dt, $J = 6.3, 2.1$ Hz, 2H, CH₂-OH), 1.21 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, OH); IR (CHCl₃): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 3595$ (m), 3020 (m), 1320 (s), 1160 (m), 1145 (m), 1125 (s) cm⁻¹; UV/VIS (CHCl₃): $\lambda_{\text{max}} = 414$ (sh), 394, 377, 365, 348 (sh), 262 nm; MS (CI): m/z berechnet für C₁₈H₁₄O₃S (M^+): 310.066, gef.: 310.063

Die Verbindungen 1–7 (siehe Tabelle 1 und 2) spalten doppelsträngige DNA in alkalischer Lösung. Aerobe Inkubierung von 1–7 (1000 µM) mit „supercoiled“ ΦX174-DNA (Form I) bei pH 8.5 und 7°C führte zum Bruch der DNA. Zuerst entstand Form-II-DNA und schließlich Form-III-DNA (Abb. 1, Banden 1–7). Interessant ist, daß unter glei-

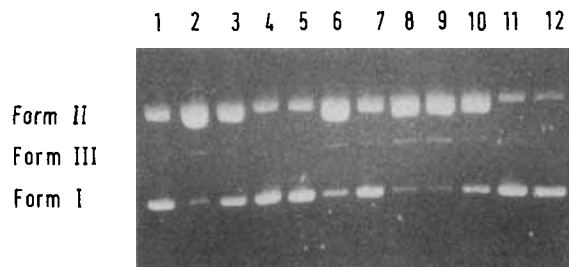


Abb. 1. ΦX174-Form-I-DNA (50 µM pro Basenpaar) wurde 24 h mit den angegebenen Verbindungen (1000 µM) in Puffer (Tris-Acetat, pH 8.5, 50 mM) inkubiert und durch Elektrophorese analysiert (1% Agarosegel, Ethidiumbromid-Färbung). Die Banden 1–11 entsprechen den Verbindungen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 bzw. 2 mit hydrierten Dreifachbindungen. Bande 12 ist reine DNA. Form II und III siehe Text.

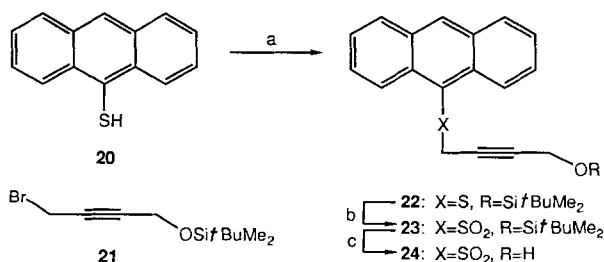
chen Bedingungen die beiden Sulfone **2** und **6** mit elfgliedrigen Ringen und das acyclische Bis(propargyl)sulfon **7** zu einer stärkeren Spaltung führen als Verbindung **1** mit zehngliedrigem Ring oder die Sulfone **3–5** mit noch größeren Ringen. Wie erwartet, war das gesättigte Analogon von **2** unwirksam (Abb. 1, Bande 11).

Mono(propargyl)sulfone und Mono(allyl)sulfone (z. B. **8–10**, siehe Tabelle 1 und 2) konnten unter den gleichen Bedingungen wie **1–7** ebenfalls DNA spalten (Abb. 1, Banden 8–10). Die DNA-Spaltung der Propargylsulfone und sogar der Allenylsulfone ist stark pH-abhängig, wie dies in Abbildung 2 anhand von Verbindung **2** gezeigt wird. Wie wir kürzlich fanden^[13a], zeigt ein En-diin mit zehngliedrigem Ring keine solche pH-Abhängigkeit. Nach Abbildung 2 erreicht die DNA-Spaltung bei pH 8.5 ein Maximum. Bei pH 7 oder 10 findet noch Spaltung statt, bei pH-Werten < 7 oder > 10 dagegen kaum noch (Abb. 2).



Abb. 2. Φ X174-Form-I-DNA (50 μ M pro Basenpaar) wurde 24 h mit Verbindung **2** (1000 μ M) in Puffern (50 μ M) mit verschiedenen pH-Werten inkubiert und wie in Abb. 1 analysiert. Die Banden 1–10 entsprechen pH 5.0, 6.0, 7.0, 7.4, 8.0, 8.5, 9.0, 9.5, 10.0 bzw. 10.7. Bande 11 ist reine DNA bei pH 8.5. Form II und III siehe Text.

In vorläufigen Experimenten konnten wir zeigen, daß Substituenten, die sich in die DNA einschieben oder an die DNA binden, die Wirkung unserer DNA-spaltenden Verbindungen verbessern. Das Anthrylsulfon **24** (Schema 3, Tabel-



Schema 3. Synthese von **24**: Reagentien und Bedingungen. a) 1.1 Äquiv. NaH, 0.75 Äquiv. **21**, DMF, 0 \rightarrow 25 $^{\circ}$ C, 0.5 h, 100%; b) 3.0 Äquiv. *m*-Chlorperbenzoesäure, CH_2Cl_2 , 0 \rightarrow 25 $^{\circ}$ C, 4 h, 75%; c) 48proz. wäßrige HF: CH_3CN (1:5), 0 \rightarrow 25 $^{\circ}$ C, 0.25 h, 90%.

le 2), hergestellt nach Standardverfahren aus dem Thiol **20**^[11] und dem Bromid **21**^[12], war schon bei einer Konzentration von 0.1 μ M – und damit bei weit geringerer Konzentration als die anderen Verbindungen aus Tabelle 1 – zur DNA-Spaltung imstande. Abbildung 3 zeigt die Wirkung von **24** und verwandten Verbindungen auf „supercoiled“ Φ X174-DNA. Bemerkenswert ist die etwa auf ein Hundertstel verminderte Aktivität des Sulfoxid-Derivats von **24** (Abb. 3, Bande 5) und die noch geringere Aktivität des entsprechenden Sulfids (Abb. 3, Bande 6)^[13]. Wie erwartet hat das Analogon von **24** mit hydrierter Dreifachbindung über-

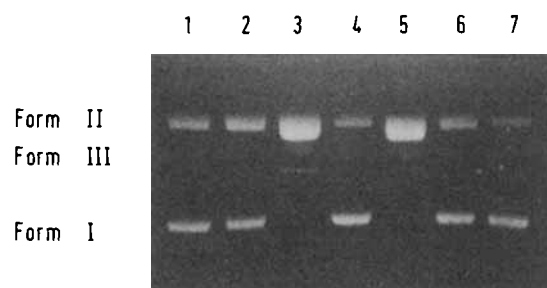


Abb. 3. Φ X174-Form-I-DNA (50 μ M pro Basenpaar) wurde 24 h mit den angegebenen Verbindungen bei unterschiedlicher Konzentration in Puffer (Tris-Acetat, pH 8.5, 50 mM) inkubiert und wie in Abb. 1 beschrieben analysiert. Bande 1: **24**, 0.1 μ M; Bande 2: **24**, 1 μ M; Bande 3: **24**, 10 μ M; Bande 4: **24** mit hydrierter Dreifachbindung, 1000 μ M; Bande 5: Sulfoxid von **24**, 1000 μ M; Bande 6: Sulfid von **24**, 1000 μ M; Bande 7: reine DNA. Form II und III siehe Text.

haupt keine DNA-spaltenden Eigenschaften mehr (Abb. 3, Bande 4).

Durch weiterführende Untersuchungen wollen wir Aufschluß über Struktur-Wirkungs-Beziehungen und über den genauen Reaktionsverlauf (z. B. nucleophile Addition oder Radikalreaktion, Schema 1)^[7] gewinnen sowie sequenzspezifische DNA-spaltende Systeme und Antikrebsmittel entwickeln.

Eingegangen am 12. Mai 1989 [Z 3338]

- [1] a) P. B. Dervan, *Science (Washington, D.C.)* 232 (1986) 464; b) H. O. Smith, *ibid.* 205 (1979) 455; c) D. Natans, H. O. Smith, *Annu. Rev. Biochem.* 44 (1975) 273.
- [2] a) W. A. Remers (Hrsg.): *Antineoplastic Agents*, Wiley, New York 1984; b) S. Neidle, M. J. Waring (Hrsg.): *Molecular Aspects of Anti-Cancer Drug Action*, Verlag Chemie, Weinheim 1983; c) C. Chagas, B. Pullman (Hrsg.): *Molecular Mechanisms of Carcinogenic and Antitumor Activity*, Adenine Press, Schenectady 1987.
- [3] Weitere Beispiele DNA-spaltender Verbindungen finden sich in a) K. C. Nicolaou, Y. Ogawa, G. Zuccarello, H. Kataoka, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 7247, zit. Lit.; b) S. A. Strobel, H. E. Moser, P. B. Dervan, *ibid.* 110 (1988) 7927; c) J. P. Sluka, S. J. Horvath, M. F. Braist, M. I. Simon, P. B. Dervan, *Science (Washington, D.C.)* 238 (1987) 1129; d) R. N. Zuckerman, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 6592; e) C.-H. B. Chen, D. S. Sigman, *ibid.* 110 (1988) 6570; f) S. C. Kim, A. Podhajski, W. Szybalski, *Science (Washington, D.C.)* 240 (1988) 504.
- [4] a) P. J. Garratt, S. B. Neoh, *J. Org. Chem.* 44 (1979) 2667; b) Y. S. P. Cheng, P. J. Garratt, S. B. Neoh, V. M. Rumjanek, *Isr. J. Chem.* 26 (1985) 101.
- [5] a) S. Braverman, D. Segev, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 1245; b) S. Braverman, Y. Duar, D. Segev, *Tetrahedron Lett.* 1976, 3181.
- [6] J. C. Sciano, V. Wintgens, A. Bedell, J. A. Berson, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 4050.
- [7] Die Dissoziationsenergien der CH-Bindungen in allylischen (Diradikal C) und aliphatischen Positionen (DNA) sprechen gegen die Möglichkeit, daß das Diradikal C ein H \cdot von einer CH_2 -Gruppe der DNA abstrahiert, obwohl C als Teil einer Reaktionskaskade durch Gleichgewichtsverschiebung durchaus als DNA-zerstörendes Agens wirken könnte. Die beobachtete DNA-Spaltung durch die monofunktionellen Verbindungen **8–10** und **24** legt jedoch den nucleophilen Mechanismus nahe (Schema 1, Weg b).
- [8] A. M. Maxam, W. Gilbert, *Methods Enzymol.* 65 (1980) 499.
- [9] Alle neuen Verbindungen lieferten die erwarteten Spektren und Elementaranalysen und/oder richtige Massen. Die Ausbeuten wurden nicht optimiert und beziehen sich auf spektroskopisch und chromatographisch einheitliche Verbindungen.
- [10] Dieses Reagens wurde durch Mischen von in Wasser gelöstem $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (51 g) mit Al_2O_3 (basisch, 49 g) und Entfernen des Wassers im Vakuum hergestellt.
- [11] W. Conway, D. S. Tarbell, *J. Am. Chem. Soc.* 78 (1956) 2228.
- [12] Das Bromid **21** stellten wir nach Standardmethoden aus 3-*tert*-Butyldimethylsiloxy-prop-1-*in* her (A. K. Samantha, S. K. Bose, S. B. Mahato, *J. Antibiot.* 37 (1984) 733).
- [13] Der Wirkungsverlust in der Reihe Sulfon \rightarrow Sulfoxid \rightarrow Sulfid wurde auch bei den Verbindungen **2** und **7** (Tabelle 1) beobachtet.