

Abb. 1. Oben: Stereobild einer Elementarzelle von 1. Unten: Stereobild einer Elementarzelle von 2.

gen der Gitterenergie führen und eine leichte Polymerisation ausschließen. Es überraschte deshalb nicht, daß weder bei **1a** noch bei **2a** durch Bestrahlung mit Elektronen eine Veränderung des Aussehens oder des magnetischen Momentes induziert werden konnte.

Die magnetischen Suszeptibilitäten von **1a–d** und **2a** gehorchen zwischen 3 und 300 K der Curie-Weiß-Gleichung  $\chi_M = C/(T - \theta)$  mit effektiven magnetischen Momenten von 1.72 bis 1.77  $\mu_B$  und  $\theta$ -Werten von  $-0.26$  bis  $-5.77$  K; dies ist in Übereinstimmung mit einem ungepaarten Elektron ( $S = 1/2$ ) pro Molekül. **2b–d** zersetzten sich langsam bei Raumtemperatur und ergaben schlechte Elementaranalysen und geringere magnetische Momente. Die EPR-Spektren von festen **1a** und **2a** bei 294 K enthalten jeweils nur eine Linie bei 2.011 bzw. 2.069 G mit  $\Delta H_{pp} = 15$  bzw. 32 G. In sauerstofffreiem Toluol zeigen alle Verbindungen die erwartete Aufspaltung in drei Linien mit Zentrum bei 2.011 G ( $\Delta H = 14.5 \pm 1$  G).

### Experimentelles

**1a:** Eine THF-Lösung von 3-Carboxy-2,2,5,5-tetramethyl-2,5-dihydropyrrol-1-oxid und Hexa-2,4-dien-1,6-diol wurde mit Dicyclohexylcarbodiimid in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin als Katalysator bei 22 °C ca 15 h gerührt. Anschließend wurde Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und THF abdestilliert. Der Rückstand, bestehend aus dem Monoester **1a** und dem entsprechenden Diester, wurde durch Chromatographie an Kieselgel getrennt. Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether:EtOAc (3:2) ergab reines **1a** (44%); zum Umkristallisieren wurde Hexan:EtOAc (4:1) benutzt.

**2a:** Eine Lösung von 4-Ethynyl-2,2,6,6-tetramethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridyl-1-oxid und Propargylalkohol (1:4) wurde in Methanol:Pyridin (1:1) mit Kupferacetat 3 h bei 22 °C gerührt. Bei Verdünnen mit Wasser fiel unlösliches Kupplungsprodukt aus zwei Molekülen des Tetrahydropyridyl-1-oxids aus. Extraktion mit Ether, Einengen und Entfernen des Pyridins durch Zugabe von 2 N HCl ergab das Rohprodukt. Durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit  $\text{CHCl}_3$ :EtOAc (9:1) wurden weiteres Dimer und andere Verunreinigungen abgetrennt. Umkristallisieren aus Hexan:EtOAc (4:1) ergab reines **2a** (Ausbeute: 35%).

Die Sulfonate **1b**, **c** und **2b**, **c** wurden durch langsame Zugabe von wäßrigem KOH zu kalten Lösungen von Alkohol und Sulfonylchlorid dargestellt. Die Carbamoylverbindungen **1d** und **2d** wurden durch Umsetzung von **1a** bzw. **2a** mit *N*-Butylisocyanat in THF mit Triethylamin als Katalysator (24 h bei 0 °C) erhalten. Mit Standardprozeduren wurde aufgearbeitet und gereinigt.

Eingegangen am 19. Oktober 1990 [Z 4245]

- [1] D. Bloor, R. R. Chance, *NATO ASI Ser. E* 102 (1985) (Polydiacetylenes).
- [2] a) Yu. V. Korshak, T. V. Medvedeva, A. A. Ovchinnikov, V. N. Spector, *Nature* 326 (1987) 370; A. L. Buchachenko, R. P. Shibaeva, L. P. Rozenberg, A. A. Ovchinnikov *Kim. Fiz.* 6 (1987) 773; D. J. Sandman, G. P. Hamill, M. Levinson, P. G. Rossoni, E. A. Yost, G. C. Papaefthymiou *MRS Symp. Proc.* 173 (1990) 567; J. S. Miller, D. T. Glatzhofer, R. Laversanne, S. Chittipeddi, P. Vaca, T. B. Brill, M. D. Timken, C. J. O'Connor, J. H. Zhang, J. C. Calabrese, A. J. Epstein *Chem. Mater.* 2 (1990); b) Y. Cao, P. Wang, Z. Hu, S. Ki, L. Zhang, J. Zhao *Solid State Commun.* 68 (1988) 817; *Synth. Met.* 27 (1988) B625; c) D. W. Wiley, J. C. Calabrese, J. S. Miller, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 1523.
- [3] J. S. Miller, A. J. Epstein, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 3850; J. S. Miller, A. J. Epstein, W. M. Reiff, *Chem. Rev.* 88 (1988) 201.
- [4] a) **1a**:  $F_p = 105.5 - 106.5$  °C; korrekte Elementaranalyse; das Massenspektrum zeigt einen Peak bei  $m/z$  276 ( $M^+$ ) sowie weitere intensive Peaks bei 246 ( $M^+ - \text{CH}_2\text{O}$ ) und 153. Thermogravimetrie (TGA) und Differential Scanning Calorimetry (DSC) (10 K pro min) zeigten keine Änderung an bis zum Schmelzpunkt von 107 °C. Danach ging eine leichte exotherme Reaktion einem endothermen Gewichtsverlust von 8–9% über einen Bereich von 160–190 °C voran. Bei 250–280 °C setzte eine schnellere Zersetzung ein mit einem Gewichtsverlust von insgesamt 50%, die bei 350 °C abgeschlossen war. b) **2a**:  $F_p = 119.3 - 120.1$  °C. **2a** ist im festen Zustand vollkommen stabil, wird aber in organischen Lösungsmitteln dunkel und verliert seine für ein freies Radikal charakteristischen Eigenschaften. Korrekte Elementaranalyse; das Massenspektrum zeigt einen Peak bei  $m/z$  232 ( $M^+$ ) sowie einen bei 202 ( $M^+ - \text{CH}_2\text{O}$ ). TGA und DSC (10 K pro min) zeigten keine Änderung bis zum Schmelzpunkt bei 117–121 °C. Danach trat eine scharfe exotherme Reaktion ein. Kleine Proben zeigten geringen Gewichtsverlust von 3–5% bis 170 °C, wogegen größere Proben bis zu 60% ihres Gewichtes auch bei einer niedrigeren Temperatur (140 °C) verloren. Dieses rührt von einem Herausspritzen des Materials aus dem Probenhalter her.
- [5] Ein Kristall mit den Abmessungen  $0.25 \times 0.15 \times 0.36$  mm wurde aus MeOH/H<sub>2</sub>O gezüchtet; orthorhombisch,  $P2_12_12_1$  (Nr. 19);  $a = 8.217(2)$ ,  $b = 10.465(2)$ ,  $c = 17.119(2)$  Å;  $V = 1472.1$  Å<sup>3</sup>;  $Z = 4$ ;  $\rho_{\text{ber}} = 1.247$  g cm<sup>-3</sup>;  $\mu_{\text{Mo}} = 0.85$  cm<sup>-1</sup> bei  $-60$  °C; Enraf-Nonius-CAD4-Diffraktometer, 3923 Reflexe, Graphit-Monochromator MoK $\alpha$ -Strahlung. Die Struktur wurde unter Verwendung von 1285 Daten mit  $I > 2\sigma(I)$  bis zur Konvergenz bei  $R = 0.047$  und  $R_w = 0.039$  verfeinert. Siehe auch [7].
- [6] Ein Kristall mit den Abmessungen  $0.35 \times 0.21 \times 0.43$  mm wurde aus wäbrigem 40% MeOH gezüchtet; monoklin,  $P2_1/n$  (Nr. 14);  $a = 5.784(2)$ ,  $b = 22.158(3)$ ,  $c = 10.541(3)$  Å;  $\beta = 104.05(1)$  °;  $V = 1310.5$  Å<sup>3</sup>;  $Z = 4$ ;  $\rho_{\text{ber}} = 1.177$  g cm<sup>-3</sup>;  $\mu_{\text{Mo}} = 0.73$  cm<sup>-1</sup> bei  $-70$  °C; Enraf-Nonius-CAD4-Diffraktometer, 3249 Reflexe, Graphit-Monochromator, MoK $\alpha$ -Strahlung. Die Struktur wurde unter Verwendung von 1513 Daten mit  $I > 3\sigma(I)$  bis zur Konvergenz bei  $R = 0.050$  und  $R_w = 0.051$  verfeinert. Siehe auch [7].
- [7] Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, University Chemical Laboratory, Lensfield Road, GB-Cambridge CB2 1EW, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.
- [8] R. Baughman, R. R. Chance, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 313 (1985) 705.

## Enantioselektive Protonierung eines einfachen Enols: Aminoalkohol-katalysierte Ketonbildung aus dem photochemisch erzeugten 2-Methylinden-3-ol\*\*

Von Françoise Henin\*, Jacques Muzart\*, Jean-Pierre Pete, Anastase M'boungou-M'passi und Hermann Rau

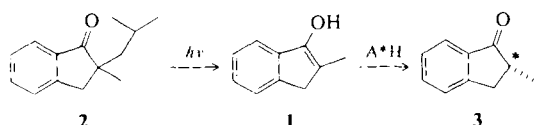
In den vergangenen Jahren haben wir uns mit der asymmetrischen Protonierung von Dienolen beschäftigt, die in einer Norrish-Typ-II-Photoumlagerung aus  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen erzeugt werden<sup>[1]</sup>. Beim von uns

[\*] Dr. F. Henin, Dr. J. Muzart, Prof. Dr. J.-P. Pete, A. M'boungou-M'passi  
Unité des Réarrangements Thermiques et Photochimiques  
Associée au C. N. R. S.  
Université de Reims Champagne-Ardenne  
F-51062 Reims (Frankreich)

Prof. Dr. H. Rau  
Fachgebiet Physikalische Chemie  
Institut für Chemie der Universität Hohenheim  
W-7000 Stuttgart 70

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der DRCI (Reisestipendien für F. H. und J. M.) gefördert. Wir danken A. Woll und B. Vogler für effiziente Mitarbeit.

vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus nehmen wir an, daß die stereochemische Diskriminierung hauptsächlich durch den Enolteil verursacht wird<sup>[2]</sup>; deshalb sollte analog auch die enantioselektive Protonierung einfacher Enole möglich sein. Da einfache Enole in einer Norrish-Typ-II-Photoeliminierung<sup>[3]</sup> dargestellt werden können, untersuchten wir das Verhalten solcher prochiraler Enole unter analogen Bedingungen. Die Synthese und Reaktivität stabiler Enole<sup>[4]</sup> sowie die asymmetrische Protonierung von Enolaten<sup>[5,6]</sup> wurden intensiv untersucht, doch ist bisher nichts über die asymmetrische Protonierung einfacher Enole bekannt<sup>[7]</sup>. Wir berichten hier über die asymmetrische Protonierung von 2-Methylinden-3-ol **1**, das nur eine einzige, starre Konformation annimmt und aus 2-Methyl-2-isobutylindan-1-on **2** photochemisch dargestellt wird.



Sauerstofffreie Acetonitrillösungen von **2** ( $c = 3 \times 10^{-3}$  M) wurden zunächst in Circular dichroismus (CD)-Küvetten ( $l = 1$  cm) mit einem Stickstoff-Laser ( $\lambda = 337$  nm) 3–4 min bestrahlt. Wenn im Anschluß an die Bestrahlung ein Überschuß an (–)-Ephedrin unter Lichtausschluß zugesetzt wurde, waren CD-Signale bei  $\lambda > 300$  nm zu beobachten (Abb. 1, durchgezogene Kurve). Diese Signale blieben aus, wenn vor Zugabe des Ephedrins einige Tropfen wäßriger NaOH-Lösung zugesetzt wurden oder wenn  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  oder MeOH anstelle von MeCN als Lösungsmittel eingesetzt wurde. Die CD-Signale konnten dem chiralen 2-Methylindan-1-on **3** zugeordnet werden. Bestrahlt wurden auch Lösungen von **2** in Methylchlorid, Dioxan, Benzol oder Acetonitril mit einem Überschuß an (–)-Ephedrin. Nach einigen Minuten wurden ähnliche Signale beobachtet (Abb. 1, punktierte Kurve). Die CD-Signale verschwanden nach Zugabe von wäßriger NaOH-Lösung. Diese Ergebnisse scheinen dafür zu sprechen, daß sich **1** bildet und lange genug stabil ist, um von (–)-Ephedrin zu **3** protoniert zu werden. Ähnliche CD-Signale wurden auch bei Zugabe von Cinchonin anstelle von (–)-Ephedrin beobachtet. Die Signale blieben jedoch aus, wenn (S)- $\alpha$ -Methylbenzylamin, (S)-Octan-2-ol oder (–)-Mandelsäure als chirale Protonierungs-Reagentien oder Hexan als Lösungsmittel verwendet wurde.

Zur Stützung unserer These wurde eine  $\text{CD}_3\text{CN}$ -Lösung von **2** bei  $0^\circ\text{C}$  in einem NMR-Probenröhrchen bestrahlt. Das 250 MHz- $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum, das direkt nach Laserbestrahlung aufgenommen wurde, ließ auf einen teilweisen Umsatz des Eduktes (40–50 %) schließen. Die Singulets bei  $\delta = 1.96$ , 3.16 und 6.38 konnten den Protonen der  $\text{CH}_3$ -,  $\text{CH}_2$ - und OH-Gruppen von **1** zugeordnet werden. Durch

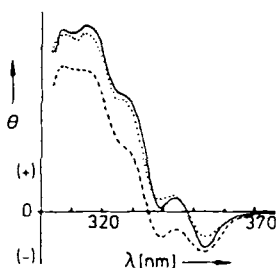


Abb. 1. CD-Spektren von bestrahlten Gemischen von **2** und (–)-Ephedrin (— bzw. ···) sowie von reinem **3** (---). Einzelheiten siehe Text.

Zugabe von (–)-Ephedrin verschwanden diese drei Signale, während neue bei  $\delta = 1.24$ (d), 2.7(m), 2.71(dd) und 3.41(dd) erschienen, die den Signalen der  $\text{CH}_3$ -,  $\text{CH}_2$ - und CH-Gruppen von **3** zuzuordnen sind, wie ein Vergleich mit dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von unabhängig synthetisiertem **3** ergab. Die Integration der NMR-Signale zeigte, daß die Umsetzung nahezu quantitativ verlief. Die in eine CD-Küvette überführte NMR-Lösung ergab das gleiche CD-Spektrum wie das chirale **3** (gestrichelte Kurve in Abb. 1; reines **3** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

Da die asymmetrische Bildung von **3** damit eindeutig nachgewiesen war, führten wir Experimente im halbpräparativen Maßstab aus. Die chemischen und optischen Ausbeuten sind in Tabelle 1 aufgeführt; das CD-Spektrum von rei-

Tabelle 1. Asymmetrische Synthese von 2-Methylindan-1-on **3** durch Photolyse von **2**.

Lösungs- mittel	(–)-Ephedrin [Äquiv.]	Umsatz von <b>2</b> [%]	Ausb. an <b>3</b> [%][a]	$[\alpha]_D^{22}$ (c. Dioxan)	ee [%] Konfig.[b]
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	0.68	90	42	–9 (0.19)	$21 \pm 3$ (R)
$\text{CH}_3\text{CN}$	0.74	98	48	–12 (0.18)	$28 \pm 3$ (R)
$\text{CH}_3\text{CN}$	0.10	98	59	–20 (0.26)	$47 \pm 3$ (R)
$\text{CH}_3\text{CN}$	0.01	86	41	–19 (0.18)	$45 \pm 2$ (R)

[a] Ausbeute an isolierter Verbindung bezogen auf eingesetztes **2**. [b] An isoliertem **3** bestimmt durch Vergleich mit Literaturdaten [8]; reines (R)-**3**:  $[\alpha]_D^{22} = -42$  (in Dioxan).

nem **3** ist in Abbildung 1 als gestrichelte Kurve dargestellt. Diese Experimente zeigen, daß katalytische Mengen an (–)-Ephedrin ausreichen, um eine hohe Enantioselektivität bei der Protonierung des Enols zu induzieren. Die besten optischen Ausbeuten werden mit kleineren Mengen chiraler Reagentien erzielt, und das vorwiegend gebildete Enantiomer von **3** hat (R)-Konfiguration<sup>[8]</sup>, wie nach unseren Modellvorstellungen zur asymmetrischen Protonierung von Dienolen erwartet<sup>[2]</sup>. Damit gelang erstmals eine enantioselektive Protonierung eines einfachen Enols<sup>[9]</sup>.

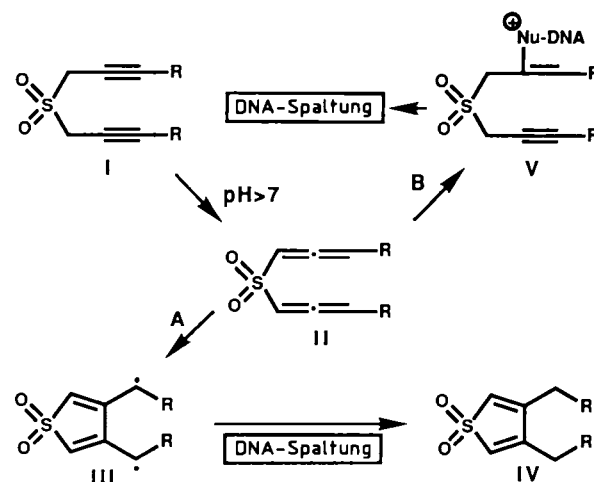
### Experimentelles

Unter Rühren wurden sauerstofffreie Lösungen (15 mL) von **2** ( $10^{-2}$  M) und (–)-Ephedrin (Konzentration siehe Tabelle 1) in einer runden Küvette ( $l = 5$  cm) bei  $0 \pm 3^\circ\text{C}$  mit einem Stickstoff-Laser 1.5 h bestrahlt. Die bestrahlte Lösung wurde über Nacht gerührt, wobei langsam auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde **3** durch präparative Dünnschichtchromatographie mit EtOAc/Petrolether (5:95) als Eluens und anschließende Filtration an Kieselgel (gleiches Eluens) isoliert. Während der Reinigung wurden Vorsichtsmaßnahmen ergriffen, um eine mögliche Enantiomeren-Differenzierung bei **3** auszuschließen<sup>[10]</sup>.

Eingegangen am 29. Oktober 1990 [Z 4256]

- [1] F. Henin, R. Mortezaei, J. Muzart, J. P. Pete, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 4945–4948; J. P. Pete, F. Henin, R. Mortezaei, J. Muzart, O. Piva, *Pure Appl. Chem.* 58 (1986) 1257–1262; F. Henin, R. Mortezaei, J. Muzart, J. P. Pete, O. Piva, *Tetrahedron* 45 (1989) 6171–6196; O. Piva, J. P. Pete, *Tetrahedron Lett.* 31 (1990) 5157–5160.
- [2] R. Mortezaei, O. Piva, F. Henin, J. Muzart, J. P. Pete, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 2997–3000; O. Piva, R. Mortezaei, F. Henin, J. Muzart, J. P. Pete, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 9263–9272.
- [3] G. R. McMillan, J. G. Calvert, J. N. Pitts, *J. Am. Chem. Soc.* 86 (1964) 3602–3605; P. J. Wagner, *Acc. Chem. Res.* 4 (1971) 168–177; A. Henne, H. Fischer, *Angew. Chem.* 88 (1976) 445; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15 (1976) 435–435.
- [4] Übersichten: H. Hart, *Chem. Rev.* 79 (1979) 515–528; A. J. Kresge, *Actual. Chim.* 1988 233–240; Z. Rappoport, S. E. Biali, *Acc. Chem. Res.* 21 (1988) 442–449; B. Capon, B. Z. Guo, F. C. Kwok, A. K. Siddhanta, C. Zucco, *ibid.* 21 (1988) 135–140; A. J. Kresge, *ibid.* 23 (1990) 43–48; neuere Beispiele: Y. Chiang, A. J. Kresge, N. P. Schepp, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 3977–3980; N. Shimizu, T. Miyahara, M. Mishima, Y. Tsuno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 62 (1989) 2032–2039; G. D. Drzingeleski, G. Blotny, R. M. Pollack, *J. Org. Chem.* 55 (1990) 1019–1023; E. B. Nadler, Z. Rappoport, *ibid.* 55 (1990) 2673–2682; J. R. Keefe, A. J. Kresge, N. P.

- Schepp, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 4862–4868; M. Schmitt, U. Baumann, *Angew. Chem.* **102** (1990) 571–572; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **29** (1990) 541–543; B. Urwyler, J. Wirz, *ibid.* **102** (1990) 807–809 bzw. **29** (1990) 790–792; Y. Chiang, A. J. Kresge, P. Pruszyński, N. P. Schepp, J. Wirz, *ibid.* **102** (1990) 810–812 bzw. **29** (1990) 792–794.
- [5] Übersicht: L. Duhamel, P. Duhamel, J. C. Launay, J. C. Plaquevent, *Bull. Soc. Chim. Fr. II* **1984**, 421–430.
- [6] a) H. Pracejus, R. Rennau, *React. Kinet. Catal. Lett.* **15** (1980) 203–207; b) H. Hogeveen, L. Zwart, *Tetrahedron Lett.* **23** (1982) 105–108; c) L. Duhamel, J. C. Launay, *ibid.* **24** (1983) 4209–4212; d) S. Takano, J. Kudo, M. Takahashi, K. Ogasawara, *ibid.* **27** (1986) 2405–2408; e) L. Duhamel, S. Fouquay, J. C. Plaquevent, *ibid.* **27** (1986) 4975–4978; f) L. Duhamel, P. Duhamel, S. Fouquay, J. J. Eddine, O. Peschard, J. C. Plaquevent, A. Ravard, R. Solliard, J. Y. Valnot, H. Vincens, *Tetrahedron* **44** (1988) 5495–5506; g) U. Gerlach, S. Hünig, *Angew. Chem.* **99** (1987) 1323–1325; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **26** (1987) 1283–1285; h) C. Fehr, J. Galindo, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 6909–6911; i) D. Potin, K. Williams, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **102** (1990) 1485–1486, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **29** (1990) 1420–1422.
- [7] Ein Endiol wurde als Zwischenprodukt der asymmetrischen Protonierung des Kalium-Endiolats von (±)-Benzoin postuliert, siehe [6c].
- [8] G. Jaouen, A. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **97** (1975) 4667–4672.
- [9] Erste Experimente sprechen dafür, daß die Protonierung des Enolats von **1** in Gegenwart von (–)-Ephedrin zu **3** mit sehr niedrigem *ee*-Wert führt.
- [10] W. Tsai, K. Hermann, E. Hug, B. Rohde, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **68** (1985) 2238–2243; R. Matusch, C. Coors, *Angew. Chem.* **101** (1989) 624; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **28** (1989) 626–627.



Schema 1. Mögliche Mechanismen der DNA-Spaltung durch Propargylsulfone.

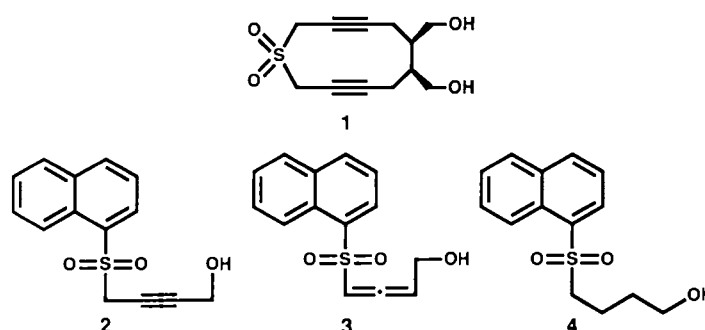
## Selektivität und Wirkungsmechanismus neuer DNA-spaltender Sulfone\*\*

Von K. C. Nicolaou\*, S. Wendeborn, P. Maligres, K. Isshiki, N. Zein und G. Ellestad

DNA ist der Angriffspunkt verschiedener Cytostatika und Antibiotika<sup>[1]</sup>. Nicht zuletzt deshalb wurden in den vergangenen Jahren große Anstrengungen unternommen, DNA-spaltende Verbindungen zu synthetisieren<sup>[2]</sup>, wobei besonderer Wert auf Spezifität gelegt wurde<sup>[3]</sup>. Kürzlich berichteten wir<sup>[4]</sup> über einfache Propargylsulfone, die DNA in Abhängigkeit vom pH-Wert spalten. Hier beschreiben wir a) die ortsselektive Spaltung doppelsträngiger DNA durch das Sulfon **1**, b) eine Erhöhung der Wirkung dieses Verbindungstyps durch den Einbau einfacher Intercalatoren (Verbindungen **2** und **3**) und c) den Wirkungsmechanismus dieser Verbindungsklasse.

In Schema 1 sind die beiden ursprünglich vorgeschlagenen<sup>[4]</sup> Wirkungsmechanismen der Dipropargylsulfone zusammengefaßt: der Garratt-Braverman-Weg<sup>[5, 6]</sup> über die Bis(allene) **II** und die Diradikale **III** (Weg A) sowie der Alkylierungsweg über die Zwischenstufen **II** und **V** (Weg B). Die Verbindung **1** verursacht Brüche von circularer Einzel- und Doppelstrang-DNA<sup>[4]</sup>. Zur Klärung von Fragen bezüglich des Mechanismus dieser DNA-Spaltung und der Reaktivität der Propargylsulfone wurden die Verbindungen **2–4**<sup>[7]</sup> synthetisiert und getestet<sup>[8]</sup>.

Abbildung 1 zeigt die Ergebnisse aus Spaltungsversuchen mit Supercoiled- $\Phi$ X174-DNA bei pH 8.5 und 37 °C. Die Ver-



bindungen **2** (Spur 3) und **3** (Spur 4) erwiesen sich als sehr viel wirksamere (500–1000fach) DNA-Spalter als das Sulfon **1** (Spur 2); erwartungsgemäß keine Aktivität zeigte hingegen die gesättigte Verbindung **4** (Spur 5). Ethidiumbromid, ein bekannter DNA-Intercalator, hemmte die Wirkung von **2** (Spur 8) und **3** (Spur 9), hatte aber keinen Effekt auf die DNA-spaltende Aktivität von **1**. Verbindung **4** inhibierte etwas die Aktivität von **2** und **3** (Spur 11 bzw. 12), aber nicht die von **1**. Weder Katalase noch Superoxid-Dismutase<sup>[9]</sup> beeinflussten die Spaltungsaktivität von **2** und **3**, die sich allerdings als stark pH-abhängig erwies (Optimum bei pH 7.4–9.0). Aus diesen Ergebnissen wurde geschlossen, daß a) die Wirkungsweise der Verbindungen **1–3** bevorzugt (oder ausschließlich) nach dem Alkylierungsmechanismus (Weg B in Schema 1) erfolgt, und daß b) eine Intercalation des Naphthylrests der Verbindungen **2** und **3** vor der Alkylierung stattfindet<sup>[10]</sup>.

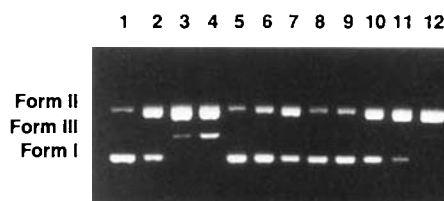


Abb. 1.  $\Phi$ X174-DNA (Form I) wurde 24 h bei 37 °C mit den Verbindungen **1–3** in Pufferlösung (50 mM Tris-HCl, pH 8.5) inkubiert und dann durch Elektrophorese (1% Agarosegel, Ethidiumbromidfärbung) analysiert. Spur 1: DNA-Kontrolle; Spur 2: **1** (100  $\mu$ M); Spur 3: **2** (5  $\mu$ M); Spur 4: **3** (5  $\mu$ M); Spur 5: **4** (10 mM); Spur 6: Ethidiumbromid (100  $\mu$ M); Spur 7: **1** (100  $\mu$ M) + Ethidiumbromid (100  $\mu$ M); Spur 8: **2** (5  $\mu$ M) + Ethidiumbromid (5  $\mu$ M); Spur 9: **3** (5  $\mu$ M) + Ethidiumbromid (5  $\mu$ M); Spur 10: **1** (100  $\mu$ M) + **4** (10 mM); Spur 11: **2** (5  $\mu$ M) + **4** (10 mM); Spur 12: **3** (5  $\mu$ M) + **4** (10 mM).

[\*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, S. Wendeborn, P. Maligres, Dr. K. Isshiki  
Department of Chemistry Research Institute of Scripps Clinic  
10 666 N. Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)  
und  
Department of Chemistry  
University of California, San Diego  
La Jolla, CA 92093 (USA)  
Dr. N. Zein, Dr. G. Ellestad  
American Cyanamid Co. Lederle Research Division  
Lederle Laboratories, Pearl River, NY 10965 (USA)

[\*\*] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health gefördert. S. W. dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Doktorandenstipendium (1989–1990); K. I. arbeitete als Gastwissenschaftler von der Firma Merckian (Japan) an diesem Projekt.