

Schließlich haben wir die Spezifität der durch **3c** vermittelten Spaltungsreaktion mit dem Hairpin-bildenden Oligonucleotid d(AGTCTATGGGTTAGACT) getestet^[1b]. Der Strangbruch erfolgte unmittelbar nach der Inkubation, wurde jedoch durch abschließendes Behandeln mit Piperidin noch verstärkt^[1]. Die hochauflösende Gelelektrophorese zeigte jedoch, daß an fast allen Stellen eine Spaltung erfolgt war, und man daher kaum von Nucleotid-, Konformations- oder Sequenzspezifität sprechen kann. Dies ist in Einklang mit der Vorstellung, wonach ein oktaedrischer $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-O}_2^-$ -Komplex wie **3** koordinativ gesättigt ist, und das Metall weder in die direkte DNA-Bindung noch in die DNA-Erkennung involviert sein kann. Dennoch scheint eine Spezifität möglich, wenn man Standard-DNA-Bindungsreagentien mit dem Makrocyclus verknüpft^[9]. Man kann davon ausgehen, daß solche Reagentien die Effizienz des Superoxido-Nickelkomplexes für die DNA-Oxidation deutlich erhöhen, d. h. die Spaltungsreaktion bereits bei einer niedrigeren Metallkomplex-Konzentration stattfinden könnte^[10].

Diese Ergebnisse machen deutlich, daß es mit entsprechend konzipierten Nickelkomplexen möglich ist, eine DNA-Spaltung unter physiologischen Bedingungen herbeizuführen; lediglich Sauerstoff unter Normaldruck wird benötigt, keine zusätzlichen Reagentien, Bestrahlung oder elektrochemische Hilfsmittel. Durch Variation der Substituenten am makrocyclischen Liganden wird es nun möglich sein, die Gesamtaktivität des Nickelkomplexes genau abzustimmen.

Experimentelles

1c: Eine Lösung aus Diethylfluormalonat (6.3 mmol) und Tetraethylenpentaamin (6.1 mmol) in wasserfreiem Ethanol wurde 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen der Reaktionslösung wurde das Rohprodukt aus Acetonitril/Methanol umkristallisiert, worauf man einen weißen Feststoff in 42% Ausbeute erhielt. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.27 (br s, 2H), 5.22 (d, 1H, J = 47.4 Hz, mit D_2O austauschbar), 3.61 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.56–2.86 (m, 12H), 1.65 (br s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 164.9, 86.9 (d, J = 196 Hz), 48.8, 48.4, 48.3, 39.0. IR (KBr): $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}]$ = 3529, 2837, 1537, 1276, 1127. Korrekte C, H, N-Analyse.

1d: Diethylfluormalonat (6.18 mmol) wurde bei 0 °C zu einer THF-Lösung, die NaH im Überschuß enthielt, getropft. Nach 20 min wurde Benzylbromid zugegeben (7.02 mmol), und die klare Lösung wurde 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Beendigung der Reaktion wurde Wasser zugesetzt, das Produkt mit CH_2Cl_2 extrahiert, über MgSO_4 getrocknet, die Lösung filtriert und eingengt. Destillation unter vermindertem Druck ergab reines Diethylbenzylfluormalonat (38% Ausbeute); Diethylbenzylfluormalonat wurde analog der Ringschlußreaktion zu **1c** eingesetzt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}:\text{NH}_4\text{OH}$ = 10:2:0.2), worauf man einen weißen Feststoff in 28% Ausbeute erhielt. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.18 (m, 5H), 7.09 (br s, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.48 (d, 2H, J = 25.5 Hz), 3.04 (d, 2H), 2.1–2.8 (m, 12H), 1.58 (br s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): δ = 167.5, 133.9, 130.1, 127.8, 126.8, 98.6 (d, J = 202 Hz), 47.4, 47.1, 38.6, 38.3, 38.1. FAB-MS: m/z 366 ($M+1$).

DNA-Studien: Wäßrige Lösungen (pH 7.5) der Nickelkomplexe **2** wurden 15 min lang Luft ausgesetzt, um die O_2 -Komplexe **3** zu bilden. Plasmid-DNA pBR322 (2.2 μm pro Basenpaar) und der Nickelkomplex (30–240 μM) in 10 mM Phosphat- (oder Tris-)puffer bei pH 7.48 mit 5 mM NaCl wurden unter Luftzutritt bei Raumtemperatur 45 min umgesetzt. Die Umwandlung von Form-I-DNA in Form-II-DNA wurde durch Gelelektrophorese auf 1% Agarose-Gel, das mit Ethidiumbromid gefärbt war, nachgewiesen. Kontrollexperimente ohne Zusatz von Nickelkomplex wurden ebenfalls durchgeführt. Superoxid-Dismutase aus Rindererythrozyten wurde von Sigma bezogen.

Eingegangen am 5. Juni,
ergänzte Fassung am 31. August 1992 [Z 5390]

- [1] a) X. Chen, S. E. Rokita, C. J. Burrows, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5884; b) X. Chen, C. J. Burrows, S. E. Rokita, *ibid.* **1992**, *114*, 322.
[2] a) D. P. Mack, P. B. Dervan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4604; b) D. P. Mack, P. B. Dervan, *Biochemistry* **1992**, *31*, 9399.
[3] Weitere Beispiele: a) D. W. Margerum, S. L. Anliker in *The Bioinorganic Chemistry of Nickel* (Hrsg.: J. R. Lancaster, Jr.), VCH, New York, **1988**, S. 29 ff; b) A. Berkessel, J. W. Bats, C. Schwarz, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 81; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 106; c) A. Böttcher, H. Elias, L. Müller, H. Paulus, *ibid.* **1992**, *104*, 635 bzw. **1992**, *31*, 623.

- [4] a) E. Kimura, R. Machida, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 499; b) E. Kimura, R. Machida, M. Kodama, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5497; c) R. Machida, E. Kimura, Y. Kushi, *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 3461.
[5] a) D. Chen, A. E. Martell, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9411; b) D. Chen, R. Motekaitis, A. E. Martell, *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 1396.
[6] Verwandte Arbeit: E. Kimura, M. Shionoya, M. Okamoto, H. Nada, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3679.
[7] E. Kimura, H. Anan, T. Koike, M. Shiro, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3998.
[8] J. G. Muller, X. Chen, A. C. Dadiz, S. E. Rokita, C. J. Burrows, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6407.
[9] P. B. Dervan, *Methods Enzymol.* **1991**, *208*, 497.
[10] Wie beschrieben, beträgt die Konzentration an **3c** in den Plasmid-DNA-Studien 82 Äquivalente pro Basenpaar.

Zwei neue Hochdruckmodifikationen von NaOH**

Von Horst P. Beck* und Gunda Lederer

NaOH kristallisiert in Abhängigkeit von der Temperatur in drei Modifikationen, wobei – geordnet nach steigender Temperatur – der anti-TII-Typ, sodann eine Deformationsvariante davon und schließlich eine NaCl-analoge Struktur („NaCl-I“) auftritt, bei der die OH-Teilchen aufgrund einer dynamischen Fehlordnung isotrop erscheinen^[1–3]. Differentialthermoanalytische Untersuchungen unter Druck wiesen darauf hin, daß oberhalb 1–2 GPa mindestens eine weitere Form existiert^[4]. Strukturinformationen hierzu waren jedoch nicht zugänglich, da die Hochdruckphasen nicht abschreckbar und daher nur durch in-situ-Experimente charakterisierbar sind^[5].

Unter Verwendung einer heizbaren Diamantstempelzelle auf einem speziellen Röntgendiffraktometer^[6, 7] konnten wir die Existenzgebiete von zwei Hochdruckmodifikationen im p , T -Feld abgrenzen, deren Strukturen bestimmen und eine mit der Rietveld-Methode verfeinern. Unsere neuen Meßroutinen und Auswertprogramme liefern auch unter extremen Experimentierbedingungen so gute Beugungsdaten, daß dafür die üblichen Strukturlösungs- und Verfeinerungsprozeduren anwendbar sind.

Abbildung 1 zeigt das verbesserte Phasendiagramm für NaOH, in dem die Existenzbereiche der bekannten Normaldruckmodifikationen ebenfalls eingetragen sind. Bei erhöh-

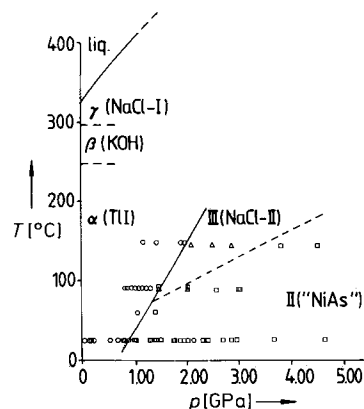


Abb. 1. p , T -Diagramm für NaOH. Normaldruckphasen sind durch griechische Buchstaben, Hochdruckphasen durch römische Zahlen gekennzeichnet; die Strukturtypzuordnung ist in Klammern angegeben.

[*] Prof. Dr. H. P. Beck, Dr. G. Lederer
Fachrichtung Anorganische und Analytische Chemie und Radiochemie
der Universität
Im Stadtwald, W-6600 Saarbrücken 11

[**] Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft und den Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

ter Temperatur ($T > 70^\circ\text{C}$) bildet sich unter Druck ($p > 1.3\text{ GPa}$) wiederum eine Phase mit NaCl-Struktur („NaCl-II“). Es scheint, daß deren p,T -Stabilitätsbereich auch bei höheren Temperaturen deutlich von dem der Phase „NaCl-I“ getrennt bleibt, die Bindungsverhältnisse der beiden Phasen also unterschiedlich sind^[8]. Wir vermuten, daß es sich bei dieser Hochdruckphase um einen „NaCl-Typ“ mit statischer Fehlordnung handelt, der deshalb nicht kontinuierlich in den dynamisch fehlgeordneten Typ übergeht, weil das zur freien Rotation nötige Aktivierungsvolumen unter Druck nicht mehr aufgebracht werden kann.

Bei höheren Drücken und niedrigeren Temperaturen grenzt das Existenzgebiet einer weiteren, neuen Modifikation „NaOH-II“ an das der „NaCl-II“-Phase an. Die NaOH-II-Struktur^[9] ist in Abbildung 2 wiedergegeben. Sie

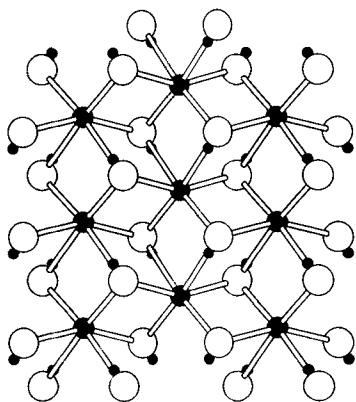


Abb. 2. Struktur der Hochdruckphase NaOH-II im Blick längs [001]. Große gefüllte Kreise: Na; große offene Kreise: O; kleine gefüllte Kreise: vermutliche H-Positionen.

läßt sich am besten als eine besondere Deformationsvariante des NiAs-Typs beschreiben, wobei die Na-Atome am stärksten von den Idealpositionen des Aristotyps abweichen. Aufgrund der hohen Dichte unter diesen Bedingungen haben die OH-Gruppen keine Möglichkeit zur freien Rotation. Wir finden sie in definierten Orientierungen, die die Verschiebung der Kationen bewirken. Obwohl die H-Positionen bislang experimentell nicht festzulegen sind, so zeigt doch die Analyse der Verschiebungen der Kationen, daß die OH-Dipole mit ihrem positiven Ende eher zwischen zwei in Blickrichtung aufeinanderfolgende Na-Ionen weisen als auf eine benachbarte OH-Gruppe. Die vermutete Orientierung der OH-Gruppen ist in die Abbildung mit aufgenommen.

Die Vielfalt der Strukturchemie der Alkalimetallhydroxide ist geprägt von den Radienquotienten und von der Orientierungsvielfalt der OH-Gruppen, die zu unterschiedlich starken Wasserstoffbrückenbindungen führt. Da deren Energiebeitrag vergleichsweise klein ist, können geringfügige Temperaturveränderungen zur Reorganisation der OH-Dipole führen. Unter Hochdruckbedingungen tritt die Möglichkeit zur Bildung von H-Brücken zurück hinter den Zwang zur Minimierung des Volumens und der interatomaren Repulsion. Elektrostatisch ungünstigere Konstellationen werden erzwungen, um eine dichtere Packung zu erzielen.

Eingegangen am 23. September 1992 [Z 5592]

- [1] H. Stehr, Z. Kristallogr. Kristallgeom. Kristallphys. Kristallchem. **1967**, 125, 332.
- [2] H.-J. Bleif, H. Dachs, Acta Crystallogr. Sect. A **1982**, 38, 470.
- [3] C. W. F. T. Pistorius, Progr. Solid. State Chem. **1978**, 11, 1.
- [4] H. Jacobs, J. Koekelkorn, T. Tacke, Z. Anorg. Allg. Chem. **1985**, 531, 119.

- [5] Nach Einreichung dieser Zuschrift ist eine Arbeit von M. P. Krobok, P. G. Johansen, W. B. Holzapfel (J. Phys.: Condens. Matter **1992**, 4, 8141) erschienen, in der über Untersuchungen des gleichen Ausschnitts des Phasendiagramms mit IR- und Raman-Methoden berichtet wird, die die hier vorgelegten Ergebnisse bestätigen.
- [6] R. Haberkorn, Dissertation, Universität Erlangen-Nürnberg, **1988**.
- [7] G. Lederer, Dissertation, Universität Erlangen-Nürnberg, **1992**.
- [8] Die „NaCl-I“-Phase hat bei Normaldruck und 320°C das gleiche Molvolumen wie die „NaCl-II“-Phase bei $2\text{ GPa}/120^\circ\text{C}$. Ein kontinuierlicher Übergang von der letzt- zur erstgenannten unter Erhöhung der Temperatur und anschließender Druckentlastung würde auf jeden Fall zu einer deutlichen Vergrößerung des Volumens führen. Die vorliegenden Volumenverhältnisse lassen sich nur erklären, wenn auf dem beschriebenen Weg das Existenzgebiet mindestens einer weiteren Modifikation durchlaufen wird, wobei sich diese bei Temperaturerhöhung aus der Phase vom Typ „NaCl-II“ unter Kontraktion bilden muß. Ein solcher Vorgang setzt voraus, daß dabei $\Delta U > 0$. In der Tat zeigen differentialthermoanalytische Untersuchungen^[3] die Existenz weiterer Phasen im fraglichen Bereich des p,T -Feldes an, deren Strukturen allerdings bislang unbekannt sind.
- [9] Orthorhombisch, $Pbcm$, $a = 314.8(1)$, $b = 595.8(2)$, $c = 612.8(2)\text{ pm}$, Rietveld-Verfeinerung mit Programm DBW [10] aus digitalisierten Daten eines Pulverdiagramms im Bereich $12^\circ < 2\theta < 27^\circ$, aufgenommen mit $\text{Mo}_{K\alpha 1}$ (Quarz-Monochromator), Gauß-Profilfunktion mit Halbwertsbreiten Anpassung; Na(4c): $x = 0.359(2)$; O(4d): $x = 0.800(3)$, $y = 0.043(2)$; $R/R_w/R_{\text{Bragg}} = 4.6/7.1/15.5$. Weitere Einzelheiten können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, W-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-56 766, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [10] D. B. Wiles, A. Sakthivel, R. A. Young, Program DBW 3.2S V87.11 for Rietveld Analysis of X-ray and Neutron Powder Diffraction Patterns, Georgia Institute of Technology, Atlanta **1987**.

Synthese von 4-Oxo-L-prolin- und *cis*-4-Hydroxy-L-prolin-Derivaten aus L-Asparaginsäure**

Von Klaus Burger*, Martin Rudolph und Susanna Fehn

Jede stereokonservativ verlaufende Umwandlung einer Aminosäure ist präparativ wertvoll, vor allem, wenn sie mit Aminosäuren gelingt, die preiswert in beiden enantiomeren Formen zur Verfügung stehen^[1]. Wir haben gezeigt, daß die Hexafluoraceton-geschützten Asparaginsäure-Derivate **2–4** interessante Ausgangsverbindungen für Aminosäure-^[2] und Peptidsynthesen^[3] sind.

Die aus L-Asparaginsäure in drei Stufen zugänglichen Diazoketone **4**^[2] weisen bereits die komplette Gerüstatom-Sequenz von 4-Oxo-L-prolin auf^[4]. Zur Erreichung des Zielmoleküls muß lediglich eine C-N-Bindung geknüpft werden (**4** → **6**). Die photochemische Umwandlung **4a** → **6a** gelingt nicht, da das freigesetzte Carben wesentlich schneller einer Wolff-Umlagerung unterliegt als der zum Fünfring führenden N-H-Insertion (Schema 1).

Übergangsmetall-katalysierte Umsetzungen von α -Diazocarbonylverbindungen verlaufen über elektrophile Carbenkomplexe vom Fischer-Typ^[5]. Dadurch kann die Wolff-Umlagerung unterdrückt werden, und konsequenterweise treten Insertionsreaktionen auf^[6]. Setzt man **4a** in Chloroform bei Raumtemperatur mit katalytischen Mengen an Dirhodiumtetraacetat^[7] um, so erhält man in 73 % Ausbeute das 4-Oxo-L-prolin-Derivat **6a**. Die Umwandlung **4a** → **6a** gelingt auch in einem 70proz. HF/Pyridin-Gemisch bei -20°C ^[8]. Dagegen fallen bei der Umsetzung von **4a**

[*] Prof. Dr. K. Burger, Dr. M. Rudolph, Dipl.-Chem. S. Fehn
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität München
Lichtenbergstraße 4, W-8046 Garching

[**] Hexafluoraceton als Schutzgruppen- und Aktivierungsreagens in der Aminosäure- und Peptidchemie, 12. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Der Firma Hoechst AG, Frankfurt/Main, danken wir für Chemikalienspenden. – 11. Mitteilung: K. Burger, M. Rudolph, E. Windeisen, A. Worku, S. Fehn, Monatsh. Chem., im Druck.