

- $\rho_{\text{Fe}} = 1.216 \text{ g cm}^{-3}$, $2\theta_{\text{max}} = 48.26^\circ$, $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung: $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, $T = 173(2) \text{ K}$. Messung erfolgte mit dem Siemens-SMART-System, die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst und nach dem Voller-Matrix-kleinste-Fehlerquadrat-Verfahren gegen F^2 (SHELXTL-Plus V 5.0, Siemens Industrial Automation, Inc., Madison, WI, USA) auf $R_1 = 0.0943$ und $R_2 = 0.2559$ für 7696 ($R_{\text{int}} = 0.0669$) unabhängige Reflexe [$I > 2\sigma(I)$], 594 Parametern und 148 Einschränkungen verfeinert. Zur Korrektur der Reflexionsdaten der Streustrahlung durch Lösungsmittelmoleküle an fehlgeordneten Positionen wurde das SQUEEZE-Programm (A. L. Spek, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1990**, *46*, C34) verwendet. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.
- [14] V. J. Chen, C. A. Frolik, A. M. Orville, M. R. Harpel, J. D. Lipscomb, K. K. Surerus, E. Münck, *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 21677–21681.
- [15] W. Micklitz, S. G. Bott, J. G. Bentsen, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 372–374.
- [16] a) Y. Dong, H. Fujii, M. P. Hendrich, R. A. Leising, G. Pan, C. R. Randall, E. C. Wilkinson, Y. Zang, L. Que, Jr., B. G. Fox, K. Kauffmann, E. Münck, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2778–2792; b) A. Hazell, K. B. Jensen, C. J. McKenzie, H. Toftlund, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 3127–3134; c) A. Caneschi, A. Cornia, A. C. Fabretti, D. Gatteschi, W. Malavasi, *ibid.* **1995**, *34*, 4660–4668.
- [17] a) F. Tomi, H. L. K. Wah, M. Postel, *New J. Chem.* **1988**, *12*, 289–292; b) D. Ziron, S. Bhattacharya, J. K. McCusker, P. M. Hagen, D. N. Hendrickson, C. G. Pierpont, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 870–877; c) E. Durcanska, T. Glowiak, E. Gyepes, I. Ondrejovicova, G. Ondrejovic, *Acta Fac. Rerum. Nat. Univ. Comenianae Chim.* **1991**, *39*, 3; d) X. Feng, S. G. Bott, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8046–8047.
- [18] A. L. Feig, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8410–8411.
- [19] K. Yamaguchi, Y. Watanabe, I. Morishima, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4058–4065.
- [20] a) D.-H. Chin, G. N. L. Mar, A. L. Balch, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4344–4349; b) S. Mahapatra, J. A. Halfen, E. C. Wilkinson, L. Que, Jr., W. B. Tolman, *ibid.* **1994**, *116*, 9785–9786; c) O. M. Reinaud, K. H. Theopold, *ibid.* **1994**, *116*, 6979–6980.
- [21] a) S.-K. Lee, J. C. Nesheim, J. D. Lipscomb, *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 21569–21577; b) K. E. Liu, A. M. Valentine, D. Wang, B. H. Huynh, D. E. Edmondson, A. Salifoglou, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10174–10185.
- [22] a) J. M. Bollinger, Jr., D. E. Edmondson, B. H. Huynh, J. Filley, J. Norton, J. Stubbe, *Science* **1991**, *253*, 292–298; b) N. Ravi, J. M. Bollinger, Jr., B. H. Huynh, D. E. Edmondson, J. Stubbe, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8007–8014; c) J. M. Bollinger, Jr., W. H. Tong, N. Ravi, B. H. Huynh, D. E. Edmondson, J. Stubbe, *ibid.* **1994**, *116*, 8015–8023; d) J. M. Bollinger, Jr., W. H. Tong, N. Ravi, B. H. Huynh, D. E. Edmondson, J. Stubbe, *ibid.* **1994**, *116*, 8024–8032.
- [23] Anmerkung bei der Korrektur (21. Februar 1996): Nach Annahme dieser Zeitschrift erschien eine Publikation von Ookubo et al., in der über die Kristallstrukturanalyse und die reversible Dioxygenierung eines *cis*- μ -1,2-Peroxydiseisen-Komplexes berichtet wurde; dessen Struktur und die von 1-O₂ sind sehr ähnlich: T. Ookubo, H. Sugimoto, T. Nagayama, H. Masuda, T. Sato, K. Tanaka, Y. Maeda, H. Okawa, Y. Hayashi, A. Uehara, M. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 701–702. Die Struktur eines weiteren O₂-Addukts, [Fe₂(tp²pr)(O₂CCH₂Ph)₂(O₂)], wurde von K. Kim und S.-J. Lippard gelöst (S. J. Lippard, persönliche Mitteilung).

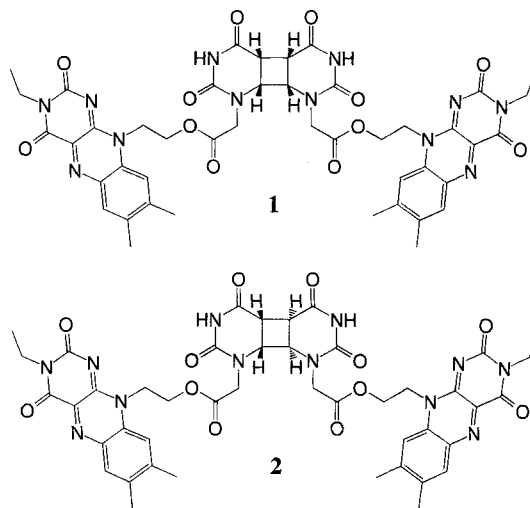
Zur DNA-Reparatur durch das Enzym DNA-Photolyase: Synthese von Flavin enthaltenden Modellverbindungen**

Thomas Carell*, Robert Eppe und Volker Gramlich

Die Bestrahlung von Zellen mit UV-Licht führt zu erheblichen Genomschäden^[1]. In doppelsträngiger DNA ist die Hauptveränderung die Bildung von *cis*-syn-Pyrimidindimeren

durch [2 + 2]-Cycloaddition^[2]. In Einzelstrang-DNA bildet sich darüber hinaus zu einem kleinen Teil ein zweites Isomer, das *trans*-syn-konfigurierte Dimer. Es ist bekannt, daß diese Photoprodukte die Bildung mehrerer Hautkrebsarten, z.B. Basalzellen- und Squamouszell-Karzinom, induzieren^[2]. Darüber hinaus verursachen sie oft den Zelltod^[2]. Seit feststeht, daß die Ozonschicht abnimmt, welche die Erde vor der schädlichen UV-Strahlung schützt, wird eine zunehmende Hautkrebswahrscheinlichkeit prognostiziert^[3]. Diese Situation hat erneut das Interesse an den Mechanismen geweckt, die von Organismen zur Beseitigung der durch Sonnenlicht erzeugten DNA-Schäden entwickelt wurden. Ein weitverbreiteter DNA-Reparaturprozeß beruht auf der Aktivität eines einzelnen Enzyms, der Flavin enthaltenden DNA-Photolyase. Dieses Enzym beseitigt die *cis*-syn-Pyrimidindimere durch Spaltung in die Monomere. Diese Reaktion wird durch Sonnenlicht (300–500 nm) initiiert^[4]. Es ist weitgehend akzeptiert, daß der essentielle Schritt in dieser Reparaturreaktion ein Elektronentransfer vom fest an das Enzym gebundenen Flavin-Cofaktor auf die Cyclobutan-Einheit des Dimers im DNA-Doppelstrang ist.

Anhand von Modellverbindungen, welche in der Lage sind, kritische Schritte einer komplexen biologischen Reaktionsfolge nachzuahmen, können oft wichtige Aspekte der zugrundeliegenden Reaktionssequenz untersucht werden^[5]. Die wenigen Modellverbindungen, die zum Studium der DNA-Reparatur durch die Photolyase synthetisiert wurden, enthalten im wesentlichen Pyrimidin-Photodimere mit kovalent angeknüpften elektronenreichen aromatischen Resten wie Indol- und Dimethoxybenzolderivaten^[6, 7]. Es wurde auch gezeigt, daß reduzierte und deprotonierte Flavine die Monomerisierung von Pyrimidindimern herbeiführen, wenn sie unter Bestrahlung mit Licht zu einer Lösung dieser Dimere gegeben werden^[8]. Bis heute ist jedoch keine funktionsfähige Modellverbindung beschrieben worden, die sowohl ein biologisch relevantes reduziertes Flavin als auch ein Pyrimidindimer enthält^[9, 10]. Um nun die Voraussetzungen für die effiziente Spaltung der Pyrimidindimere durch reduzierte Flavine studieren zu können, haben wir eine Serie von Modellverbindungen (1–3) hergestellt. Die Stammverbindung 1 enthält zwei Riboflavinderivate, die kovalent mit einem Uracildimer, welches *cis*-syn-konfiguriert ist, verknüpft sind. Da Photolyasen auch die entsprechenden *trans*-syn-konfigurierten Dimere spalten (wenn auch nur bei hoher Enzymkonzentration) wurden zusätzlich die beiden Modellverbindungen 2 und 3 synthetisiert, die ein *trans*-syn- bzw. ein *trans*-anti-Uracildimer enthalten^[11]. Mit ihnen sollte untersucht werden, ob diese Unterschiede in der Konfiguration die Spaltungseffizienz beeinflussen.



[*] Dr. T. Carell, R. Eppe

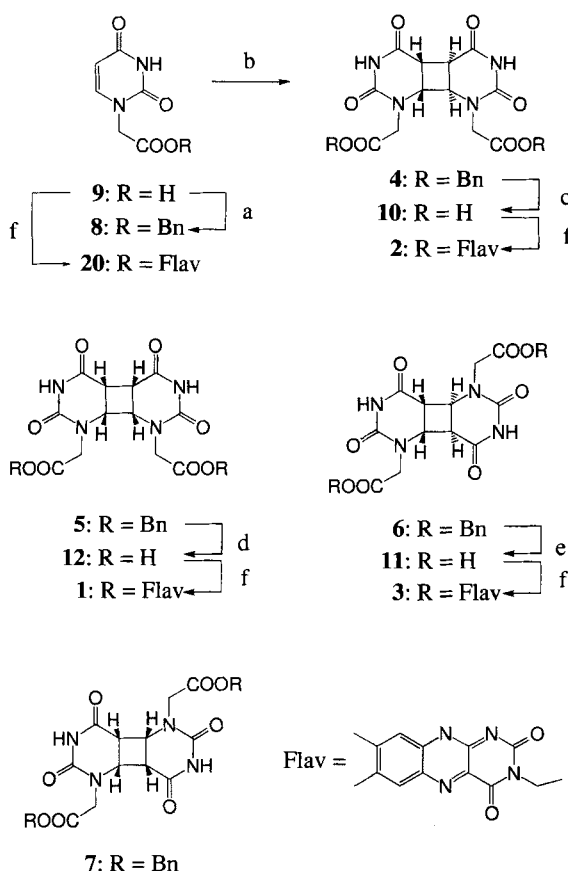
Laboratorium für Organische Chemie, ETH-Zentrum
Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)
Telefax: Int. +1/632 1109
E-mail: tcarell@org.chem.ethz.ch

Dr. V. Gramlich
Institut für Kristallographie und Petrographie, ETH-Zentrum
CH-8092 Zürich (Schweiz)

[**] Diese Arbeit wurde von Hoffmann-La Roche, Basel, unterstützt. Wir danken der Stiftung Stipendien-Fonds des Verbandes der Chemischen Industrie für ein Liebig-Stipendium für T.C. und Prof. F. Diederich für die generöse Unterstützung dieser Forschungsarbeiten.

Die Uracil-Photodimere wurden ohne Methylgruppen oder verbindende Alkylketten an den Imid-Stickstoffatomen hergestellt, da eine derartige Substitution zu einer drastischen Reduktion der Spaltungseffizienz führt^[9]. Um möglicherweise schlechten Löslichkeiten vorzubeugen, wurde das N-3-Atom der Flavine ethyliert. Zur Verknüpfung von Flavin und Pyrimidinindimer wurden flexible Ethylketten gewählt, um dem Flavin die Möglichkeit zu geben, Konformationen mit van-der-Waals-Abstand zum Cyclobutanring einzunehmen.

Während die Dicarbonsäure **10** mit *trans-syn*-Konfiguration bereits beschrieben wurde^[7], waren alle anderen in Schema 1 gezeigten Pyrimidinindimere, inklusive **5** und **12** mit der biologisch besonders relevanten *cis-syn*-Struktur, unbekannt. Wir fanden, daß alle vier möglichen Uracildimere als die entsprechenden Benzylester **4–7** leicht zugänglich sind. Bestrahlung des Benzylester **8**, welcher durch Veresterung **9**^[12] erhältlich ist, in 2-g-Portionen in einer Pyrex-Belichtungsapparatur ergab die Dimere **4–7**. Sie wurden mit einer Kombination aus Chromato-



Schema 1. Synthese der vier Uracil-Photodimere **4–7** und der debenzylierten Verbindungen **10–12**. a) $C_6H_5CH_2OH$, Carbonyldiimidazol, DMF, 20 °C; 95%. b) $h\nu > 290$ nm, Aceton, 2 h, 20 °C; **4**: 18%, **5**: 5%, **6**: 30%, **7**: 2.5%. c) 1 N NaOH, 3.5 h, 20 °C, danach conc. HCl bis pH 1; 86%. d) Pd/C (10%), H_2 , EtOH, 20 °C; quant. e) conc. HCl, 3 h Rückfluß; 70%; f) **13**, DMF, BOP, Et_3N , 12 h, 20 °C.

graphie und fraktionierender Fällung getrennt. Das *trans-anti*-Isomer **6** ist in Aceton vollständig unlöslich und konnte in ausgezeichneter Reinheit am Ende der Reaktion abfiltriert werden (600 mg). Das Aufkonzentrieren des Filtrats und das Digerieren des Rückstandes mit eiskaltem Chloroform führte zur Ausfällung von ca. 50% des vorhandenen *trans-syn*-Isomers **4** (350 mg). Nach dem Abfiltrieren und Einengen des Filtrats wurde ein Öl erhalten, von dem unpolare Verunreinigungen

durch Digerieren mit Ether und siedendem Toluol abgetrennt wurden. Die verbleibenden zwei Isomere, *cis-syn*, **5** (100 mg), und *cis-anti*, **7** (50 mg), wurden aus dem pulverigen Rückstand flash-chromatographisch (SiO_2-H , $CHCl_3/MeOH$) abgetrennt.

Die Zuordnung der Strukturen von **4–7** gelang durch 1H -NMR-Spektroskopie (Tabelle 1) und Röntgenstrukturanalyse der zwei Dibenzylester **4** und **5** (Abb. 1)^[13]. Die Röntgenstruk-

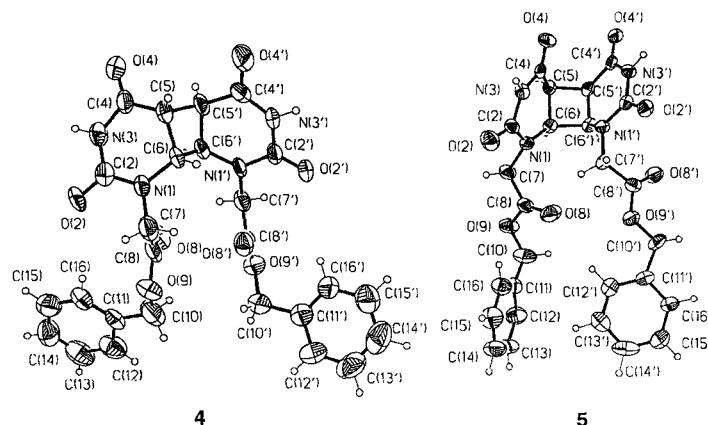


Abb. 1. Strukturen der Dibenzylester **4** (*trans-syn*) und **5** (*cis-syn*) im Kristall [13].

turanalysen bestätigten sowohl die *trans-syn*-Struktur des Cyclobutanrings in **4** als auch die *cis-syn*-Konfiguration des Cyclobutanrings in **5**^[13]. Die Strukturen der Isomere **6** und **7** wurden anhand der unterschiedlichen Kopplungsmuster der vier Cyclobutanprotonen im 1H -NMR-Spektrum zugeordnet^[14]. So werden bei **7** für diese Protonen zwei überlappende Dubletts von Dubletts beobachtet. Jedes wird durch zwei *cis*-Kopplungen ungefähr gleicher Größe erzeugt (im einen Fall zwischen C(5)-H und C(6)-H, C(6')-H, im anderen zwischen C(6)-H und C(5)-H, C(5')-H). Verbindung **7** wurde deshalb die *cis-anti*-Struktur zugeordnet. Verbindung **6** liefert im Spektrum zwei Dubletts von Dubletts, erzeugt durch *trans*-Kopplungen zwischen C(5)-H und C(6')-H und zwischen C(5')-H und C(6)-H sowie durch *cis*-Kopplungen zwischen C(5)-H und C(6)-H und zwischen C(5')-H und C(6')-H. Verbindung **6** wurde die *trans-anti*-Struktur zugeordnet.

Das Isomer **4** wurde alkalisch zu **10** entschützt, das Isomer **6** durch Säure zu **11** und das Isomer **5** durch katalytische Hydrierung zu **12**. Das hydroxyethylsubstituierte Flavin **13**, welches für die Synthese der Modellverbindungen **1–3** benötigt wurde, konnte in sechs Schritten, ausgehend von kommerziell erhältlichem 4,5-Dimethyl-2-nitroanilin **14**, auf dem in Schema 2 skizzierten Weg erhalten werden.

Die Veresterung von **13** mit den Uracildimeren **10–12** gelang mit Castros Reagens (Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphonium)hexafluorophosphat (BOP)^[16]. Alle drei Modellverbindungen wurden nach Chromatographie (SiO_2-H , $CHCl_3$, MeOH) als orangefarbene Pulver erhalten. Als Referenzverbindung wurde darüber hinaus auch das Produkt der Spaltungsreaktion, **20**, durch Veresterung von **13** mit **9** hergestellt (Schema 1). Alle spektroskopischen Daten der Modellverbindungen (Tabelle 1) sind in Einklang mit den vorgeschlagenen Strukturen. So wurden im FAB^+ -Massenspektrum jeweils intensive Molekülpeaks $[MH]^+$ bei $m/z = 933$ gefunden. Eine Hochauflösung dieser Peaks bestätigte die Summenformel $C_{44}H_{44}N_{12}O_{12}$. Die 1H -NMR-Spektren der Verbindungen sind sich, bis auf die Kopplungsmuster der Protonen des Cyclobutanrings, sehr ähnlich. Alle drei zeigen die Kopplungscharakte-

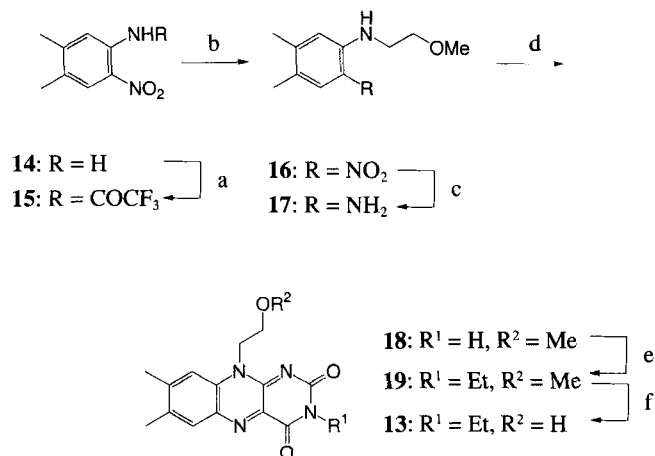
Tabelle 1. Ausgewählte physikalische Daten der vier Pyrimidindimere 4–7 und der drei Modellverbindungen 1–3 [a].

<p>4: Schmp. 216 °C; IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (C=O) = 1689 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO): δ = 3.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.11 (s, 4H), 4.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.07 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 5.15 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 7.35 (s, 10H), 10.71 (s, 2H, NH); ¹³C-NMR (125 MHz, (CD₃)₂SO): δ = 169.6, 169.2, 151.6, 135.5, 128.3, 128.0, 127.7, 66.0, 59.3, 48.4, ein Signal durch das (CD₃)₂SO-Signal verdeckt; FAB⁺-MS: m/z: 521 (MH⁺, ber. für C₂₆H₂₄N₄O₈ 521.2)</p> <p>5: Schmp. 180–183 °C; IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (C=O) = 1744, 1696 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO): δ = 3.74 (111, 2H), 4.00 (d, J = 17.4 Hz, 2H), 4.21 (111, 2H), 4.27 (d, J = 17.4 Hz, 2H), 5.15 (s, 4H), 7.36 (s, 10H), 10.58 (s, 2H, NH); ¹³C-NMR (125 MHz, (CD₃)₂SO): δ = 168.6, 167.0, 152.6, 135.6, 128.3, 128.0, 127.7, 66.0, 55.0, 47.2, 38.1; FAB⁺-MS: m/z: 521 (MH⁺, ber. für C₂₆H₂₄N₄O₈ 521.2)</p> <p>6: Schmp. 268 °C; IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (C=O) = 1733, 1717, 1684 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO): δ = 3.76 (dd, J_1 = 5.4, J_2 = 9.1 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 17.8 Hz, 2H), 4.22 (d, J = 17.8 Hz, 2H), 4.34 (dd, J_1 = 5.4, J_2 = 9.1 Hz, 2H), 5.17 (s, 4H), 7.36 (s, 10H), 10.69 (s, 2H, NH); ¹³C-NMR (125 MHz, (CD₃)₂SO): δ = 168.4, 168.3, 151.1, 135.6, 128.3, 128.0, 127.8, 66.1, 52.9, 46.2, 43.0; FAB⁺-MS: m/z: 521 (MH⁺, ber. für C₂₆H₂₄N₄O₈ 521.2)</p> <p>7: Schmp. 227–230 °C; IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (C=O) = 1712 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO): δ = 3.79 (dd, J_1 = J_2 = 8.7 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 17.9 Hz, 2H), 4.38 (dd, J_1 = J_2 = 8.7 Hz, 2H), 4.43 (d, J = 17.9 Hz, 2H), 5.17 (s, 4H), 7.37 (s, 10H), 10.66 (s, 2H, NH); ¹³C-NMR (125 MHz, (CD₃)₂SO): δ = 168.6, 167.4, 151.5, 135.7, 128.3, 128.0, 127.7, 66.0, 48.2, 46.9, 44.1; FAB⁺-MS: m/z: 521 (MH⁺, ber. für C₂₆H₂₄N₄O₈ 521.2)</p> <p>1: Schmp. 180 °C (Zers.); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (C=O) = 1703, 1647 cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO): δ = 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 2.38 (s, 6H), 2.49 (s, 6H), 3.57 (m, 2H), 3.67 (d, J = 17.3 Hz, 2H), 3.86 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 4.00 (d, J = 17.3 Hz, 2H), 4.13 (m, 2H), 4.50 (m, 4H), 4.80 (m, 2H), 5.00 (m, 2H), 7.83 (s, 2H), 7.91 (s, 2H), 10.48 (s, 2H, NH); ¹³C-NMR (125 MHz, (CD₃)₂SO): δ = 168.6, 166.9, 159.1, 154.7, 152.6, 149.2, 147.0, 136.3, 136.1, 134.1, 131.1, 131.0, 116.1, 61.2, 54.8, 46.9, 42.8, 38.2, 36.0, 20.7, 18.8, 12.8; FAB⁺-MS: m/z: 933 (MH⁺, ber. für C₄₄H₄₄N₁₂O₁₂ 933.3)</p> <p>2: Schmp. 159 °C (Zers.); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (C=O) = 1706, 1650 cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO): δ = 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 2.37 (s, 6H), 2.47 (s, 6H), 3.35 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.90 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 3.95 (d, J = 17.7 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 17.7 Hz, 2H), 4.31 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.50 (m, 4H), 4.87 (m, 4H), 7.83 (s, 2H), 7.85 (s, 2H), 10.62 (s, 2H, NH); ¹³C-NMR (125 MHz, (CD₃)₂SO): δ = 169.5, 169.3, 158.9, 154.6, 151.4, 149.0, 146.8, 136.1, 135.9, 133.9, 131.0, 130.8, 115.9, 61.1, 58.8, 47.9, 42.6, 38.1, 35.9, 20.5, 18.6, 12.8; FAB⁺-MS: m/z: 933 (MH⁺, ber. für C₄₄H₄₄N₁₂O₁₂ 933.3)</p> <p>3: Schmp. 170–172 °C; IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (C=O) = 1706, 1656 cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO): δ = 1.13 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 2.38 (s, 6H), 2.50 (s, 6H), 3.47 (dd, J_1 = 5.3, J_2 = 9.2 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 17.7 Hz, 2H), 3.90 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 3.99 (d, J = 17.7 Hz, 2H), 4.13 (dd, J_1 = 5.2, J_2 = 9.3 Hz, 2H), 4.53 (m, 4H), 4.92 (m, 4H), 7.89 (s, 2H), 7.90 (s, 2H), 10.56 (s, 2H, NH); ¹³C-NMR (125 MHz, (CD₃)₂SO): δ = 168.4, 168.0, 159.0, 154.5, 150.9, 149.0, 146.7, 136.2, 135.8, 133.9, 131.0, 130.9, 116.1, 61.2, 52.7, 46.1, 42.9, 42.6, 35.9, 20.6, 18.7, 12.8; FAB⁺-MS: m/z: 933 (MH⁺, ber. für C₄₄H₄₄N₁₂O₁₂ 933.3)</p>	
---	--

[a] Alle neuen Verbindungen wurden vollständig ¹H- und ¹³C-NMR- sowie FT-IR-spektroskopisch und FAB⁺-massenspektrometrisch charakterisiert.

ristika der vier Cyclobutanprotonen, die auch schon bei den Benzylestern gefunden wurden. Dies bestätigt, daß die energetischen Debenzylierungsbedingungen nicht zur Isomerisierung des Cyclobutanringes führten. In den ¹³C-NMR-Spektren treten alle notwendigen Peaks auf. Die drei Modellverbindungen sind in organischen Solventien so löslich, wie für die geplanten Spaltungsexperimente und für spektroskopische Untersuchungen nötig ist.

In ersten Spaltungsexperimenten wurden Lösungen von 1–3 in Chloroform mit Licht der Wellenlänge 254 nm bestrahlt. Damit wurde die Spaltungsreaktion unter Bedingungen untersucht, bei denen die Flavin-Einheiten nicht partizipieren. Die Bestrahlung führte zu der erwarteten partiellen Überführung von 1–3 in 20 und zur Etablierung des jeweiligen photostationären Monomer-Dimer-Gleichgewichts. Dem Dünnschichtchromatogramm zufolge ist 20 das einzige Produkt. Wir fanden, daß bei dieser Wellenlänge das *trans-syn*-Isomer 2 ca. 1.5mal schneller gespalten wird als die *cis-syn*-Verbindung 1. Vernachlässig-



Schema 2. Synthese des Flavinbausteins 13. a) (CF₃CO)₂O, 2 h, 20 °C; 90 %. b) BrCH₂CH₂OCH₃ [15], K₂CO₃, DMF, 100 °C, danach 90 min Rückfluß; 89 %. c) Pd/C (10 %), H₂, CH₃COOH, 20 °C; Ausbeute wurde nicht bestimmt. d) Alloxan-Monohydrat, Borsäure, 3 h, 20 °C; 70 %. e) CH₃CH₂I, K₂CO₃, DMF, 11 h, 20 °C; 83 %. f) BBr₃, CH₂Cl₂, 4.5 h, 0 °C; 81 %.

bar gering war die Öffnung des Cyclobutanringes im Fall der *trans-anti*-Verbindung 3^[17]. Um nun zu untersuchen, ob die Verbindungen die biologische Reparaturreaktion nachahmen können, wurden sie in Acetonitril, Ethylenglycol und Dioxan gelöst und die Flavin-Einheiten durch Zugabe einer 0.05 M Natriumdithionit-Lösung reduziert (Schutzgasatmosphäre). Hierdurch verschwand die starke Flavin-Fluoreszenz vollständig, was die komplette Reduktion der Flavin-Einheiten anzeigt. Alternativ lassen sie sich durch Zugabe einer wäßrigen Lösung von Natriumethyldiamintetraacetat und nachfolgende Bestrahlung mit weißem Licht reduzieren^[18]. Unsere ersten Test ergaben, daß sowohl die *cis-syn*-Verbindung 1 als auch die *trans-syn*-Verbindung 2 nach erfolgter Flavinreduktion durch Bestrahlung entweder mit weißem Licht oder mit Licht der Wellenlänge 366 nm sauber zur Referenzverbindung 20 gespalten werden. Unter allen bisher angewendeten Bedingungen wird der Cyclobutanring der *cis-syn*-Modellverbindung 1 signifikant schneller gespalten als der der *trans-syn*-Spezies 2. Im Fall der Verbindung 3 wurde, wie schon bei der Bestrahlung mit 254 nm, nur eine sehr langsame Öffnung des Vierringes beobachtet. Ohne die vorhergehende Reduktion des Flavins findet in allen drei Fällen keine Spaltungsreaktion statt. In anderen Kontrollexperimenten wurden die Dibenzylester 4 und 5 in Gegenwart der reduzierten Modellverbindung 1 bestrahlt. Nur die Modellverbindung und nicht die Benzylester wurden in diesen Experimenten gespalten, was auf eine schnelle intramolekulare Reaktion hindeutet.

Die Behändigkeit, mit der das *trans-anti*-Isomer 3 gespalten wird, kann mit der fehlenden Stabilisierung der intermediären Radikale durch eine benachbarte Carbonylgruppe erklärt werden^[20, 19]. Wir schlagen vor, daß die unterschiedlichen Spaltungsgeschwindigkeiten bei den Isomeren 1 und 2 mit der besseren Zugänglichkeit des Cyclobutanringes für die Flavin-Einheiten in 1 zusammenhängen.

Sowohl 1 als auch 2 ahmen den Photoreaktivierungsprozeß nach und sind damit unseres Wissens die ersten Verbindungen, mit denen die durch die DNA-Photolyse durchgeführte DNA-Reparatur modelliert werden kann. Wir beschäftigen uns zur Zeit mit den strukturellen Voraussetzungen für den Reparaturprozeß und führen detaillierte Untersuchungen dieser und anderer Modellverbindungen durch.

Eingegangen am 30. Oktober 1995 [Z 8510]

Stichworte: DNA-Reparatur · Elektronentransfer · Flavine · Nucleobasen

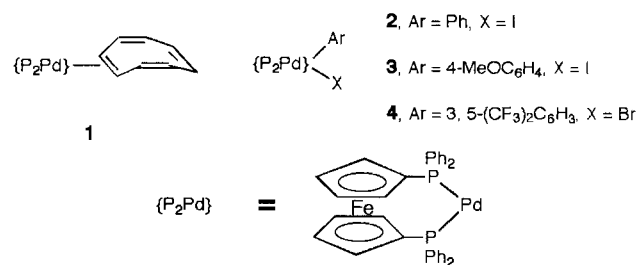
- [1] E. C. Friedberg, G. W. Walker, W. Siede, *DNA Repair and Mutagenesis*, ASM Press, Washington, 1995; T. Lindahl, *Nature (London)* **1993**, 362, 709–715; F. Hutchinson, *Photochem. Photobiol.* **1987**, 45, 897–903.
- [2] a) J.-S. Taylor, *Acc. Chem. Res.* **1994**, 27, 76–82; b) *J. Chem. Educ.* **1990**, 67, 835–841; c) T. P. Begley, *Acc. Chem. Res.* **1994**, 27, 394–401; d) P. F. Heelis, R. F. Hartman, S. D. Rose, *Chem. Soc. Rev.* **1995**, 289–297; e) T. Carell, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2697–2700, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2491–2494.
- [3] J. C. van der Leun, *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* **1988**, 1, 493–496.
- [4] S.-T. Kim, A. Sancar, *Photochem. Photobiol.* **1993**, 57, 895–904; A. Sancar, *Biochemistry* **1994**, 33, 1–9. Zur Struktur von *E. coli*-Photolyse im Kristall siehe H.-W. Park, S.-T. Kim, A. Sancar, J. Deisenhofer, *Science* **1995**, 268, 1866–1872.
- [5] *Tetrahedron Symposia-in-Print 39 (Tetrahedron 1989, 45)*, 4669–4902; H. Dugas, *Bioorganic Chemistry*, 3. Aufl., Springer, Heidelberg, 1996.
- [6] D. G. Hartzfeld, S. D. Rose, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 850–854; R. Austin, S. McMordie, T. P. Begley, *ibid.* **1992**, 114, 1886–1887; *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* **1992**, 12, 179–191; S.-T. Kim, R. F. Hartman, S. D. Rose, *Photochem. Photobiol.* **1990**, 52, 789–794; J. R. Van Camp, T. Young, R. F. Hartman, S. D. Rose, *ibid.* **1987**, 45, 365–370; Übersicht: P. F. Heelis, S.-T. Kim, T. Okamura, A. Sancar, *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* **1993**, 17, 219–228.
- [7] Für Untersuchungen zu der durch katalytischen Antikörper vermittelten Spaltung des *trans-syn*-Pyrimidindimers siehe J. R. Jacobsen, A. G. Cochran, J. C. Stephens, D. S. King, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5453–5461; A. G. Cochran, R. Sugawara, P. G. Schultz, *ibid.* **1988**, 110, 7888–7890.
- [8] M. Schuman Jörn, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3133–3136; R. F. Hartman, S. D. Rose, *ibid.* **1992**, 114, 3559–3560.
- [9] R. F. Hartman, S. D. Rose, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2302–2306; S. E. Rokita, C. T. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4589–4595.
- [10] M. S. Goodman, S. D. Rose, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9380–9382.
- [11] S.-T. Kim, K. Malhotra, C. A. Smith, J.-S. Taylor, A. Sancar, *Biochemistry* **1993**, 32, 7065–7068.
- [12] S. Y. Wang, J. C. Nnadi, D. Greenfeld, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 5913–5921; A. S. Jones, P. Lewis, S. F. Withers, *Tetrahedron* **1973**, 29, 2293–2296.
- [13] Strukturlösung mit Direkten Methoden (SHELXTL PLUS), Verfeinerung mit voller Matrix, kleinsten Fehlerquadraten und experimentellen Gewichten (Schweratome anisotrop, H-Atome reitend und isotrop fixiert). Weitere Einzelheiten zu den Kristallstrukturuntersuchungen können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden. – *trans-syn*-Isomer **4**: farblose Plättchen aus HCOOH/H₂O; C₂₆H₂₄N₄O₈, *M_r* = 520.5; triklin, Raumgruppe *P*1̄, $\rho_{\text{ber.}}$ = 1.321 g cm⁻³, *Z* = 2, *a* = 9.042(16), *b* = 11.342(16), *c* = 13.66(3) Å, α = 91.99(17), β = 109.28(12), γ = 96.87(13)°, *V* = 1309(4) Å³, MoK α -Struktur, $2\theta \leq 40^\circ$, 2431 unabhängige Reflexe; endgültige *R*-Werte (*R*(*F*) = 0.0576, *wR*(*F*) = 0.0772) für 368 Variable und 1304 als beobachtet eingestufte Reflexe (*F* > 4.0 σ (*F*)). – *cis-syn*-Isomer **5**: farblose Plättchen aus EtOH/H₂O; C₂₆H₂₄N₄O₈, *M_r* = 520.5; monoklin, Raumgruppe *C*2/c, $\rho_{\text{ber.}}$ = 1.471 g cm⁻³, *Z* = 8, *a* = 52.69(9), *b* = 7.809(13), *c* = 11.516(16) Å, β = 96.80(13)°, *V* = 4702(13) Å³, MoK α -Strahlung, $2\theta \leq 40^\circ$, 2086 unabhängige Reflexe; endgültige *R*-Werte (*R*(*F*) = 0.0468, *wR*(*F*) = 0.0645) für 343 Variable und 1356 als beobachtet eingestufte Reflexe (*F* > 4.0 σ (*F*)).
- [14] E. Fahr, P. Maul, K.-A. Lehner, D. Schentzow, *Z. Naturforsch. B* **1972**, 27, 1481–1484.
- [15] R. O. Roblin, J. O. Lampen, J. P. English, Q. P. Cole, J. R. Vaughten, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 290–294.
- [16] B. Castro, G. Evin, C. Selve, R. Seyer, *Synthesis* **1977**, 413.
- [17] Bereits früher wurde über Unterschiede in der Spaltungseffizienz berichtet: E. Ben-Hur, I. Rosenthal, *Photochem. Photobiol.* **1970**, 11, 163–168.
- [18] D. B. McCormick, *Photochem. Photobiol.* **1977**, 26, 169–182.
- [19] E. Schaumann, R. Ketcham, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 231–253; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 225–247; für reduktive Cycloreversionen siehe Lit. [2c, 7] und dort zitierte Arbeiten; M. Horner, S. Hünig, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1409–1422; R. J. Robbins, D. Falvey, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3616–3618.

Die Charakterisierung reaktiver Zwischenstufen in der Palladium-katalysierten Arylierung von Methylacrylat (Heck-Reaktion)**

John M. Brown* und King Kuok (Mimi) Hii

Unter den Palladium-katalysierten Reaktionen, die dem präparativ arbeitenden Organiker zur Verfügung stehen, gehört die Heck-Reaktion zu den sehr intensiv genutzten. Der Grund dafür liegt zum Teil in der Vielfalt an Fällen, in denen die Kupplung mit hoher Ausbeute und Regioselektivität gelingt^[1], zum Teil in der erfolgreichen Anwendung in der asymmetrischen Synthese^[2]. Die Kupplungsreaktionen erfordern häufig drastische Bedingungen, und Optimierungen sind mit einer großen Zahl an Basen, Lösungsmitteln und Katalysatoren versucht worden. Da es nur wenige Informationen zum Mechanismus der Heck-Reaktion gibt, haben wir ein Projekt mit dem Schwerpunkt auf der Charakterisierung der wirklichen katalytischen Zwischenstufen in Lösung im Falle eines Bis(phosphan)palladium-Katalysators begonnen.

In vielen Arbeiten aus der letzten Zeit wurden Organotriflat-Elektrophile^[3] oder Organohalogenide in Gegenwart von Silbersalzen eingesetzt, was zu der Annahme führte, daß kationische Palladium-Zwischenstufen auftreten. Zunächst untersuchten wir die Reaktion zwischen Aryltriflats und dem Organopalladiumkomplex **1**, der bereits in Arbeiten zum Mechanismus der katalytischen Kreuzkupplung verwendet wurde^[4]. Die Reaktion verlief bei –25 °C ziemlich langsam und führte nicht zum gewünschten Produkt (siehe unten). Daher ließen wir die vollständig charakterisierten Aryl(halogeno)komplexe **2–4** mit



Silbertriflat bei –78 °C in THF reagieren und untersuchten nach dem Entfernen der Silbersalze durch Zentrifugieren bei tiefer Temperatur die Produkte ³¹P-NMR-spektroskopisch. In jedem Fall trat zwischen –60 und –35 °C ein AB-Quartett auf; nur das Produkt aus **4** jedoch war bei höheren Temperaturen stabil. Rasche Isolierung bei 0 °C lieferte in diesem Fall einen gelben, ionischen Feststoff (spezifische molare Leitfähigkeit $\Lambda_m = 4.91 \text{ S cm}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ (THF, –20 °C))^[5], dessen Elektrospray-Massenspektrum (*m/z*: 873) auch im Isotopenmuster mit dem für das [Ar{P₂Pd}]⁺-Ion erwarteten übereinstimmte. In allen drei Fällen zeigte das Tieftemperatur-³¹P-NMR-Spektrum in THF eine charakteristische Verbreiterung beider Signale, die beim Hochfeldsignal deutlicher war. Die Reaktion mit **2** wurde genauer untersucht. Beim Abkühlen auf unter –40 °C verbreit-

[*] Dr. J. M. Brown, Dr. K. K. (Mimi) Hii
Dyson Perrins Laboratory
South Parks Rd., GB-Oxford OX1 3QY (Großbritannien)
Telefax: Int. +18 65/27 56 74
E-mail: bjm@vax.ox.ac.uk

[**] Wir danken dem EPSRC für das Postdoc-Stipendium für KKH und Johnson-Matthey für Palladiumsalze sowie Professor P. J. Stang für seine Anregungen in der Pd-Triflat-Chemie und Professor A. Jutand für Diskussionsbeiträge. Dr. R. T. Aplin half uns bei der Aufnahme der Elektrospray-Massenspektren sehr.