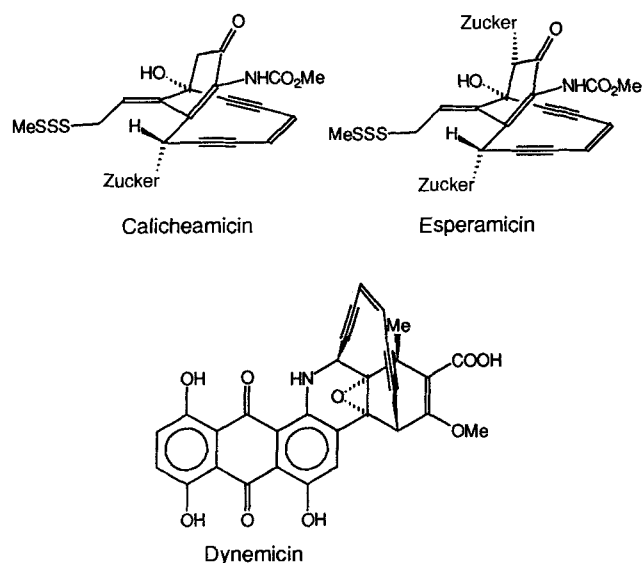


# Maßgeschneiderte Diradikale als wasserstoffabstrahierende Reagentien\*\*

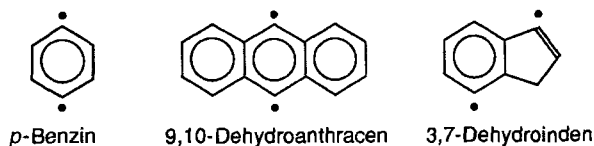
Peter Chen\*

Das Interesse an der Chemie von Diradikalen wurde in den letzten zehn Jahren kräftig belebt, was im wesentlichen auf die mutmaßliche Rolle von benzoiden Diradikalen als Zwischenstufen bei der Spaltung von DNA durch Endiin-Cytostatica/Antibiotica zurückzuführen ist. Erste Hinweise auf das Auftreten von benzoiden Diradikalen bei der Cyclisierung von Endiinen waren von den Arbeitsgruppen von Masamune<sup>[1]</sup> sowie Sondheimer<sup>[2]</sup> erhalten worden, doch waren es Bergman und Mitarbeiter, die den ersten eindeutigen Beweis erbrachten<sup>[3]</sup>. Das Feld lag danach bis zur Entdeckung der bemerkenswerten, mehrfach ungesättigten Ringstrukturen von Calicheamicin, Esperamicin und Dynemicin allerdings einige Jahre brach<sup>[4]</sup>.



fast überflüssig zu betonen, daß Naturstoffe unter bestimmten Randbedingungen für eine spezifische biologische Aufgabe optimiert sind, die mit den Bedingungen oder der Funktion von Endiinen bei einem Einsatz als Therapeutica nicht unbedingt übereinstimmen müssen. Daher ist es wünschenswert zu verstehen, wie ein Organiker die funktionellen Gruppen der natürlichen Wirkstoffe umgestalten kann, um deren Eigenschaften gezielt zu beeinflussen<sup>[8]</sup>. Wegen des modularen Designs der Endiine ist ein solches Unterfangen besonders verlockend. Hier werden die Perspektiven einer Umgestaltung des „Sprengkopfes“ der Endiin-Wirkstoffe zur Veränderung der Wirkungsweise unter Berücksichtigung neuerer Entwicklungen auf dem Gebiet der benzoiden Diradikale erörtert.

Die aus den Naturstoffen entstehenden Diradikale sind in jedem Fall 1,4-Diradikale, und zwar entweder substituierte *p*-Benzine oder 3,7-Dehydroindene. Die Bedeutung dieser eingeschränkten Palette von Grundstrukturen für die Funktionsweise ist nicht völlig geklärt, doch gibt es einige Vermutungen hierzu (siehe unten). Benzoiden Diradikale, deren spektroskopische, thermodynamische oder kinetische Parameter in jüngster Zeit bestimmt wurden, sind unter anderem *p*-Benzin<sup>[9,10]</sup>, 9,10-Dehydroanthracen<sup>[11,12]</sup> und die größeren kondensierten Systeme, die durch Tandem-Cyclisierung entstehen<sup>[13,14]</sup>. In der



älteren Literatur wurde auch über Verbindungen wie das mutmaßliche Cyclisierungsprodukt von Sondheimers Tetrain berichtet<sup>[2]</sup>.

Es gibt mannigfache Gründe, Diradikale zu untersuchen; uns interessieren hier aber vor allem folgende Fragen: Wie wirkt sich der Ersatz der natürlichen durch eine nichtnatürliche Diradikaleinheit in einem DNA-spaltenden Wirkstoff aus? Worin bestünden die Vor- und Nachteile im Vergleich zu *p*-Benzin? Welche Möglichkeiten bieten sich, um den chemischen Aufbau nach dem Baukastenprinzip zu verändern?

Zur Beantwortung dieser Fragen sind die Synthese und die Charakterisierung von benzoiden Diradikalen, die sich hinsichtlich Konstitution oder Substitution von den in den Naturstoffen vorkommenden Diradikaleinheiten unterscheiden, von großem Interesse. Die kürzlich beschriebene Herstellung von 1,3-Didehydrobenzol (*m*-Benzin) durch Matrix-Isolierung<sup>[15]</sup> hat den Weg zur physikalischen Charakterisierung eines benzoiden Diradikals geebnet, das zwar als reaktive Zwischenstufe bei der Funktion eines Naturstoffes nie diskutiert wurde, unter den oben genannten Gesichtspunkten aber wünschenswerte Eigenschaften aufweisen könnte.

Die durch Blitzvakuumpyrolyse (FVP) und durch Photolyse erhaltenen Produkte sind gemäß ihren IR-Spektren identisch (Schema 1) und wurden durch Vergleich der Spektren mit den

Es stellte sich heraus, daß die Endiin-Cytostatica/Antibiotica durch Cycloaromatisierung ein substituiertes 1,4-Didehydrobenzol-Diradikal (*p*-Benzin) bilden, das durch Wasserstoffabstraktion vom Zucker-Phosphat-Rückgrat der Doppelstrang-DNA deren Spaltung einleiten kann. Durch weitere Studien wurden die Funktionsprinzipien der unterschiedlichen Domänen der Naturstoffe aufgeklärt: Dazu gehören der durch die Trisulfidgruppe in Calicheamicin und Esperamicin ausgelöste erste Schritt<sup>[4]</sup>, die DNA-Erkennung durch die Oligosaccharidseitenketten<sup>[5]</sup> sowie die Steuerung der Cycloaromatisierung durch Komplexierung des Apoproteins in Kedarcidin<sup>[6]</sup> und Neocarzinostatin<sup>[7]</sup>. Man kann angesichts der Eleganz und des modularen Designs dieser Naturstoffe nur staunen. Es ist

[\*] Prof. Dr. P. Chen

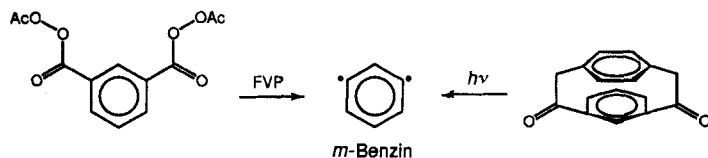
Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule

Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)

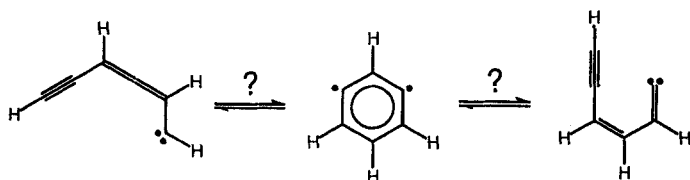
Telefax: Int. +1/632-1280

E-mail: peter@chen2.ethz.ch

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der ETH Zürich und der Kontaktgruppe für Forschungsfragen (Basel) unterstützt.

Schema 1. Bildung von *m*-Benzin.

aus ab-initio-Rechnungen erhaltenen Ergebnissen als *m*-Benzin identifiziert. Die Stabilität von *m*-Benzin unter den Bedingungen der Blitzvakuumpyrolyse ist bemerkenswert; *p*-Benzin konnte zwar abgefangen, aber nie isoliert werden. Frühere Berichte über die Bildung von Hex-3-en-1,5-diin bei der Pyrolyse von 1,3-Diiodbenzol<sup>[16]</sup> oder von Isophthaloyldiiodid<sup>[17]</sup> deuten auf einen Reaktionsweg über Umlagerung und Ringöffnung hin, wobei die Aktivierungsenergie allerdings größer sein muß als die Barriere von  $19.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ <sup>[10]</sup> für die Ringöffnung von *p*-Benzin. Zur Erklärung der Umlagerung wurden Mechanismen basierend auf Carbenisomeren des Endiins formuliert (Schema 2).



Schema 2.

Angesichts der Tatsachen, daß die Bildungsenthalpie von *m*-Benzin  $15 \text{ kcal mol}^{-1}$  kleiner als die von *p*-Benzin ist<sup>[9]</sup> und daß das Vinylidenisomer des Endiins etwa  $40 \text{ kcal mol}^{-1}$  energiereicher ist als das Endiin, ist die größere kinetische Stabilität von *m*- gegenüber *p*-Benzin leicht zu verstehen. Anhand der bisherigen experimentellen Befunde ist man fast in der Lage, den Effekt des Ersatzes von *p*- durch *m*-Benzin als H-abstrahierendem Reagens vorherzusagen; um die Diskussion abzuschließen, benötigt man nur noch Informationen über 1,4-Diradikale als Abstraktionsreagentien.

Wir haben kürzlich über die absoluten Geschwindigkeiten der H-Abstraktion von Acetonitril und Isopropylalkohol durch das 9,10-Dehydroanthracen-Diradikal<sup>[12]</sup> als Modell für die Reaktion mit *p*-Benzin oder anderen benzoiden 1,4-Diradikalen berichtet. Die bei Raumtemperatur durch Messung der Transienabsorption nach Flash-Photolyse sowie Abfangen der reaktiven Intermediate erhaltenen Geschwindigkeitskonstanten zweiter Ordnung für die H-Abstraktion betragen  $k_{\text{MeCN}} = (1.1 \pm 0.2) \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  sowie  $k_{\text{iPrOH}} = (6.5 \pm 0.6) \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  und sind somit 100- bis 200mal kleiner als die entsprechenden Geschwindigkeitskonstanten für das Phenyl-<sup>[18]</sup> und das 9-Anthranylradikal<sup>[19]</sup>. Die verringerte Reaktionsgeschwindigkeit der H-Abstraktion durch *p*-Benzin im Vergleich zu der durch das Phenylradikal wurde durch ab-initio-Rechnungen auf dem CASPT2N/6-31G\*\*-Niveau bestätigt<sup>[20]</sup>. Die im Vergleich zur Reaktivität eines Monoradikals geringere Reaktivität eines Diradikals im Singulett-Grundzustand wurde dabei durch eine auf der VB-Anregungsenergie basierende Argumentation erklärt, wobei die Singulett-Triplett-Aufspaltung im Diradikal mit der

Änderung der Geschwindigkeit der H-Abstraktion korreliert wurde. Die Singulett-Triplett-Aufspaltung im benzoiden Diradikal ihrerseits ist hauptsächlich durch das Maß der Kopplung zwischen den beiden Radikalzentren über die Bindungen bestimmt. Dementsprechend sollte es möglich sein, durch Wahl eines Diradikals, dessen Struktur diese Kopplung begünstigt oder erschwert, oder durch Anhebung oder Absenkung der Energieniveaus der  $\sigma$ - oder  $\sigma^*$ -Orbitale durch geeignete Substituenten die Geschwindigkeit der H-Abstraktion so zu beeinflussen, daß die Reaktion unter gegebenen Randbedingungen optimiert wird. Die Bildungsenthalpien von *o*-, *m*- und *p*-Benzin, die 1994 experimentell bestimmt wurden<sup>[9, 10]</sup>, deuten auf eine wesentlich größere Kopplung in *m*-Benzin als in *p*-Benzin hin. Ab-initio-Rechnungen bestätigen dies, wie durch die größere Singulett-Triplett-Aufspaltung bei *m*-Benzin gezeigt wird<sup>[21]</sup>. Deshalb sollte man erwarten, daß die H-Abstraktion mit *m*-Benzin noch langsamer sein sollte als die mit *p*-Benzin. Umgekehrt sollten die durch Tandem-Cyclisierung gebildeten Diradikale wegen der größeren Trennung der beiden Radikalzentren reaktiver sein als *p*-Benzin.

Die beträchtliche Stabilisierung durch die 1,3-Wechselwirkung in *m*-Benzin sollte die H-Abstraktion sowohl thermodynamisch als auch kinetisch erschweren, was sich als sehr nützlich erweisen könnte. Aus der Bildungsenthalpie von *m*-Benzin<sup>[9]</sup> ergibt sich, daß die H-Abstraktion durch *m*-Benzin bei H-Donoren mit einer C-H-Bindungsstärke von mehr als  $94 \text{ kcal mol}^{-1}$  endotherm ist. Auch für Donoren mit einer ausreichend schwachen C-H-Bindung ist nach der oben ausgeführten, auf der Singulett-Triplett-Aufspaltung basierenden Argumentation anzunehmen, daß die H-Abstraktion immer noch durch einen beträchtlichen zusätzlichen Beitrag zur Aktivierungsenergie stark verlangsamt wird. Das Diradikal sollte daher langlebig und in seinem Angriff selektiv sein.

Damit bleibt noch die Frage nach der möglichen Bedeutung der Funktionsweise von benzoiden Diradikalen in Naturstoffen angesichts ihrer eher geringen Reaktivität bei der H-Abstraktion und nach möglichen Veränderungen ihrer Wirkungsweise beim Ersatz durch ein anderes Diradikal. Es ist zwar möglich, daß es für das Auftreten solcher Diradikale in der Natur keinen besonderen Grund gibt, aber angesichts der zahlreichen mittlerweile bekannten Beispiele für radikalisch verlaufende biologische Prozesse<sup>[22]</sup> kann man davon ausgehen, daß, wäre es vorteilhaft, eine reaktivere Spezies zur Abstraktion zu verwenden, die Natur auch über eine solche verfügen würde. Die höhere Selektivität, die üblicherweise mit geringerer Reaktivität einhergeht, könnte ein Grund für die Wahl eines Diradikals statt eines Monoradikals sein. Eine weniger naheliegende, aber folgenreichere Erklärung läßt sich aus den stark unterschiedlichen Reaktivitäten eines benzoiden Diradikals und des Phenylradikals ableiten: Die erste H-Abstraktion durch ein *p*-Benzin-artiges Diradikal ist recht langsam (und vermutlich selektiv) und liefert das 200mal reaktivere Phenylradikal. Die Weiterreaktion am gleichen Zielort ist dann wahrscheinlich, d.h. zwei Wasserstoffatome werden eher von räumlich benachbarten Positionen abstrahiert als von weit auseinanderliegenden. Bei der DNA-Spaltung würde dies zu vermehrtem Doppelstrangbruch führen, wie für den Fall der DNA-Spaltung durch Calicheamicin gezeigt wurde<sup>[23]</sup>. Die unterschiedlichen Geschwindigkeiten der H-Abstraktion durch Di- und Monoradikale zur Erhöhung der Wahr-

scheinlichkeit eines Doppelstrangbruchs zu nutzen wäre eine besonders elegante Verwendung der immanenten Reaktivität zur Erzielung einer spezifischen Wirkung. Dieser Unterschied würde bei Ersatz von *p*-Benzin durch *m*-Benzin noch vergrößert, da *m*-Benzin bei der ersten H-Abstraktion langsamer und selektiver reagieren sollte, beide Diradikale aber das gleiche Phenylradikal für die zweite Abstraktion geben. Dabei muß nicht unbedingt DNA die Zielverbindung sein. Das der H-Abstraktion durch Diradikale zugrundeliegende Motiv wäre dann die Verwendung einer aktivierten, z. B. einer benzyllischen oder allylischen C-H-Bindung, um den Angriff auf eine benachbarte, nichtaktivierte C-H-Bindung lenken zu können.

Einige Konsequenzen neuerer Untersuchungen zur Reaktivität von benzoiden Diradikalen wurden hier unter dem Gesichtspunkt diskutiert, die Gründe für das Auftreten von bestimmten Diradikalen in biologischen Prozessen zu erkennen und die Vor- und Nachteile aufzuzeigen, die die Verwendung anderer Diradikale bieten könnte. Wichtige Struktureigenschaften für eine rationale Modifizierung des Diradikal-„Sprengkopfes“ wurden vorgeschlagen.

**Stichworte:** Diradikale · DNA-Spaltung · Endiine

- [1] N. Darby, C. U. Kim, J. A. Salaün, K. W. Shelton, S. Takada, S. Masamune, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 1516.
- [2] J. Mayer, F. Sondheimer, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 602; H. N. C. Wong, F. Sondheimer, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 217.
- [3] R. G. Bergman, *Acc. Chem. Res.* **1973**, *6*, 25.
- [4] K. C. Nicolaou, W. M. Dai, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1453; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1387.
- [5] J. Drak, N. Iwasawa, S. J. Danishefsky, D. M. Crothers, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, *88*, 7464; S. Walker, R. Landowitz, W.-D. Ding, G. A. Ellestad, D. Kahne, *ibid.* **1992**, *89*, 4608; J. Aiyer, S. J. Danishefsky, D. M. Crothers, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7552; K. C. Nicolaou, S.-C. Tsay, T. Suzuki, G. F. Joyce, *ibid.* **1992**, *114*, 7555; S. C. Mah, C. A. Townsend, T. D. Tullius, *Biochemistry* **1994**, *33*, 614.
- [6] K. Iida, M. Hiram, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8875.
- [7] H. Sugiyama, K. Yamashita, T. Fujiwara, I. Saito, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1311.
- [8] J. Wang, P. J. DeClercq, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1898; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1749; D. P. Arya, D. J. Jebaratam, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4369; L. Banfi, G. Guanti, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2613; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2393; Y.-F. Lu, C. W. Harwig, A. G. Fallis, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4202.
- [9] P. G. Wenthold, R. R. Squires, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6401.
- [10] W. R. Roth, H. Hopf, C. Horn, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 1765.
- [11] O. L. Chapman, C. C. Chang, J. Kolc, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5703.
- [12] M. J. Schottelius, P. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4896.
- [13] K. M. Barucha, R. M. Marsh, R. E. Minto, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3120.
- [14] J. W. Grissom, T. L. Calkins, H. A. McMillen, Y. Jiang, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5833.
- [15] R. Marquardt, W. Sander, E. Kraka, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 825; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 746.
- [16] I. P. Fischer, F. P. Lossing, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1018.
- [17] R. Marquardt, Diplomarbeit, Technische Universität, Braunschweig, **1993**.
- [18] J. C. Scaiano, L. C. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3609.
- [19] F. M'Halla, J. Pinson, J. M. Savéant, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4120.
- [20] C. F. Logan, P. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2113.
- [21] W. T. Borden, A. Nicolaides, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11951; S. G. Wierschke, J. J. Nash, R. R. Squires, *ibid.* **1993**, *115*, 11958.
- [22] P. A. Frey, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1343.
- [23] N. Zein, W. J. McGahren, G. O. Morton, J. Ashcroft, G. A. Ellestad, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6888.