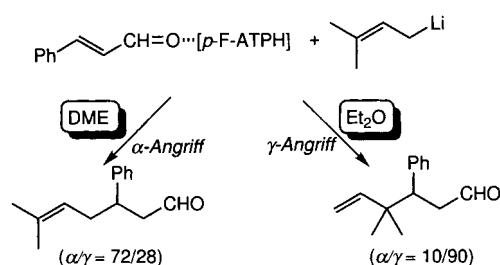


Abb. 1. Vorschlag für die Struktur des Komplexes aus Zimtaldehyd, *p*-F-ATPH und BuLi, an dem die günstige relative Anordnung der Reaktionspartner für die gewünschte konjugierte Alkylierung zu erkennen ist.

Damit schien auch die konjugierte Addition von Prenyllithium an Zimtaldehyd möglich zu sein. Tatsächlich lief diese Reaktion unter optimierten Reaktionsbedingungen mit ausgezeichneter Selektivität ab (Nr. 17). Das Verhältnis von α - zu γ -Angriff bei der konjugierten Addition erwies sich als stark lösungsmittelabhängig (Schema 4).^[11]



Schema 4. Einfluß des Lösungsmittels auf die konjugierte Addition von Prenyllithium an Zimtaldehyd unter *p*-F-ATPH-Katalyse.

Experimentelles

Konjugierte Addition von Allyllithium an Zimtaldehyd unter *p*-F-ATPH-Katalyse (Tabelle 1, Nr. 15): Eine Lösung von 2,6-Di(*p*-fluorphenyl)phenol (466 mg, 1.65 mmol, wie in Lit.[7] beschrieben hergestellt) in Toluol (4 mL) wurde entgast und eine 1 M Lösung von Me_3Al in Hexan (0.55 mL, 0.55 mmol) bei Raumtemperatur unter Argon zugegeben, wobei sofort Methan entwich. Die erhaltene gelbe Lösung wurde 30 min gerührt und ohne Reinigung direkt eingesetzt. Nach der Zugabe von Zimtaldehyd (63.1 μL , 0.5 mmol) bei -98°C wurde Allyllithium, das aus Allyltributylstannan (233 μL , 0.75 mmol) und einer 1.6 M Lösung von BuLi in Hexan (469 μL , 0.75 mmol) hergestellt worden war^[10], in DME (2 mL) bei -98°C tropfenweise über eine Kanüle zugegeben. Die Lösung wurde 15 min bei -98°C gerührt und anschließend in eine 1 N HCl-Lösung gegossen. Nach der Extraktion mit Ether wurden die vereinigten Extrakte über Na_2SO_4 getrocknet. Abziehen der Lösungsmittel und Reinigen des Rückstands durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Hexan 1/4 bis Ether/Hexan 1/1 als Eluenten) lieferte das Gemisch der 1,4- und 1,2-Addukte als farbloses Öl (72.3 mg, 0.415 mmol, 83 % Ausbeute). Das Verhältnis 1,4- zu 1,2-Addukt wurde durch GC-Analyse bei einer Säulentemperatur von 150°C zu 95/5 bestimmt. 1,4-Addukt 3-Phenyl-5-hexenal: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 20°C , TMS): δ = 9.68 (1 H, t, J = 2.0 Hz, CHO), 7.18–7.36 (5 H, m, Ph), 5.59–5.75 (1 H, m, $\text{CH}=\text{C}$), 4.90–5.06 (2 H, m, $\text{C}=\text{CH}_2$), 3.30 (1 H, quint, J = 7.3 Hz, PhCH), 2.68–2.84 (2 H, m, CH_2CO), 2.31–2.48 (2 H, m, $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$).

Eingegangen am 20. Dezember 1996 [Z9914]

Stichworte: Allylierungen • Lewis-Säuren • Michael-Additionen • Regioselektivität

- [1] Übersichtsartikel: a) E. D. Bergman, D. Ginsburg, R. Pappo, *Org. React.* **1959**, 10, 179; b) H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2. Aufl., W. A. Benjamin, Menlo Park, CA, **1972**, S. 595; c) P. Perlmutter, *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1992**.
- [2] G. Majetich, A. Casares, D. Chapman, M. Behnke, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1745.
- [3] Übersichtsartikel: a) G. H. Posner, *Org. React.* **1972**, 19, 1; b) Y. Yamamoto, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 945; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 947; c) B. H. Lipshutz, S. Sengupta, *Org. React.* **1992**, 41, 135.
- [4] a) K. Maruoka, H. Imoto, S. Saito, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4131; b) K. Maruoka, I. Shimada, H. Imoto, H. Yamamoto, *Synlett* **1994**, 519; c) K. Maruoka, M. Ito, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9091; d) S. Saito, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2928.
- [5] a) B. J. Wakefield, *The Chemistry of Organolithium Compounds*, Pergamon, Oxford, **1974**; b) M. A. Beswick, D. S. Wright in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Vol. 1 (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon, Oxford, **1995**, S. 1; c) M. Gray, M. Tinkl, V. Snieckus in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Vol. 11 (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon, Oxford, **1995**, S. 1; d) B. J. Wakefield, *Organolithium Method*, Academic Press, London, **1988**.
- [6] Dieses Reaktionssystem wurde von biologischen Enzym/Coenzym/Substrat-Kombinationen abgeleitet, wie sie zum Beispiel bei der biochemischen Umwandlung von primären Alkoholen in die entsprechenden Aldehyde mit Alkohol-Dehydrogenase als Oxidoreduktase und Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid als Coenzym vorliegen: F. A. Loewus, F. H. Westheimer, B. Vennesland, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 5018.
- [7] Synthese von *p*-X-ATPH: 1) Umwandlung von 1-X-4-brombenzol in *p*-X-Phenylboronsäure durch Umsetzen mit Mg in THF und anschließende Zugabe von B(OMe)_3 ; 2) Suzuki-Kupplung der *p*-X-Phenylboronsäure mit dem 2,6-Dibromphenol-MOM-Ether ($\text{Pd(OAc)}_2/\text{P(o-tolyl)}_3/\text{NaHCO}_3$ in DME/ H_2O); 3) Abspaltung der MOM-Schutzgruppe mit $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$ /Dioxan (C. M. Unrau, M. G. Campbell, V. Sniekus, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2773).
- [8] Der Einfluß der *para*-X-Substituenten ($\text{X} = \text{Cl}, \text{F}$) auf die Lewis-Acidität von *p*-X-ATPH scheint vernachlässigbar zu sein, da ein Anstieg der Lewis-Acidität die 1,2-Addition von BuLi an Zimtaldehyd begünstigen sollte; siehe K. N. Houk, R. W. Strozier, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4094; B. Deschamps, *Tetrahedron* **1978**, 34, 2009.
- [9] Zur Li-F-Wechselwirkung siehe a) N. J. R. van Eikema Hommes, P. von R. Schleyer, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 768; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 755; b) J. M. Saa, P. M. Deya, G. A. Suner, A. Frontera, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9093; c) für Einzelheiten siehe T. Yamazaki, T. Kitazume, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1996**, 54, 665.
- [10] Allyllithium kann durch 30 min Umsetzen von Allyltributylstannan in THF oder DME mit BuLi in Hexan bei -78°C hergestellt werden^[5d]. Eine Lösung von Allyllithium in Ether wurde aus PhLi in Ether und Allyltriphenylstannan bei Raumtemperatur hergestellt: J. J. Eisch, *Organomet. Synth.* **1981**, 2, 92; D. Seyferth, M. A. Weiner, *Org. Synth. Collect. Vol. V*, **1973**, 452.
- [11] N. Asao, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2207.

Starkes und schnelles Binden eines Platinkomplexes an Thymin und Uracil unter physiologischen Bedingungen**

Nicola Margiotta, Abraha Habtemariam und Peter J. Sadler*

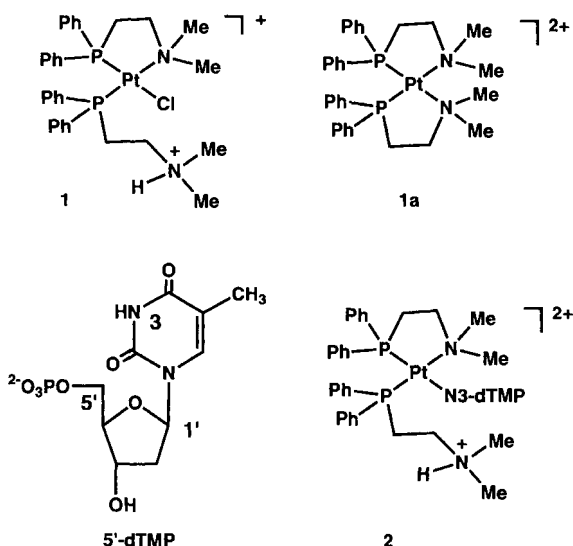
Alle vier DNA-Basen, Adenin (A), Cytosin (C), Guanin (G) und Thymin (T) (Uracil (U) in RNA), können Metallatome über ihre Ringstickstoffatome und die exocyclischen N- und O-Atome binden. Die Hauptangriffsstelle von Platin-Am(m)in-Komplexen zur Krebsbekämpfung ist das N7-Atom des Guanins,

* Prof. Dr. P. J. Sadler, Dr. N. Margiotta, Dr. A. Habtemariam
Department of Chemistry, University of Edinburgh
West Mains Road, Edinburgh, EH9 3JJ (Großbritannien)
Telefax: Int. +131/650-4729
E-mail: p.j.sadler@ed.ac.uk

** Diese Arbeit wurde vom Biotechnology and Biological Sciences Research Council, vom Engineering and Physical Sciences Research Council (Biomolecular Sciences Programme) und vom COST-Programm der Europäischen Union gefördert. Wir danken den NMR-Zentren in Mill Hill (MRC), Edinburgh (EPSRC) und am Birkbeck College (ULIRS) für die Bereitstellung ihrer Einrichtungen sowie der University of Bari für ein Forschungsspendium an N. M.

das in der großen Furche des DNA-Duplex leicht zugänglich ist. Es ist der stärkste Elektronendonator der vier Basen, besonders wenn es einem anderen Guaninrest benachbart ist.^[1] So verbrücken 90 % der Pt-Komplexes G- und G- sowie A- und G-Reste innerhalb der Stränge.^[2] Das N3-Atom des Thymins sollte eine starke Bindungsstelle für Platin bieten,^[3] hat aber einen hohen pK_a -Wert (ca. 10)^[4] und ist zudem infolge der Einbindung in A-T-Basenpaare in Doppelstrang-DNA schwer zugänglich. Deshalb treten Verbückungen zu Thymin nicht auf.^[2] Die Reaktionen mit Platin-Am(m)in-Komplexen sind auch dann sehr langsam,^[5] wenn das N3-Atom von Thymin wie in einsträngiger DNA und in Thymin-Derivaten frei zugänglich ist. Die Untersuchung neuer Methoden zur kinetischen Kontrolle des Angriffs von Pt an Thyminreste ist daher von großem Interesse. Wir berichten hier über die ungewöhnlich starke und schnelle Bindung eines cytotoxischen Platinkomplexes an N3 von Thymin (und Uracil) unter physiologischen Bedingungen.

Wir haben kürzlich berichtet,^[6] daß der von uns verwendete Pt^{II}-Komplex **1** (als Chlorid-Salz) für eine Reihe von Krebszelllinien, einschließlich Cisplatin-resistenter Zellen, cytotoxisch ist. In Wasser liegt eine Mischung aus **1** und **1a** mit offenem bzw. geschlossenem Ring vor. Mit Desoxythymidin-5'-monophos-



phat (5'-dTMP) reagiert **1** innerhalb weniger Minuten. Das $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum einer 1:1-Mischung aus **1** und 5'-dTMP bei $\text{pH}^* 7.1$ (Messung in D_2O , Abb. 1) besteht aus drei Signalgruppen: zwei Dubletts bei $\delta = 25.4$ und 25.8 , die ^{31}P in einem P,N-Chelatring zuzuordnen sind, zwei Dubletts bei $\delta = -6.0$ und -5.9 , die ^{31}P in einem P-gebundenen, nicht-chelatisierenden Liganden zuzuordnen sind, und zwei Singulets bei $\delta = 4$ für die Phosphatgruppe des koordinierten 5'-dTMP. Die $^1J(^{31}\text{P}, ^{195}\text{Pt})$ -Werte von 3327 und 3367 Hz, die aus den Satelliten der Dubletts bei hohem und tiefem Feld erhalten wurden, sind typisch für ein zum N-Atom *trans*-ständiges ^{31}P -Atom.^[7,8] Im Unterschied dazu erwartet man, daß eine Bindung des 5'-dTMP-Restes über Sauerstoff zu einer $^1J(^{31}\text{P}, ^{195}\text{Pt})$ -Kopplungskonstante von über 4000 Hz für die *trans*-Bindung führt. Die Dublettaufspaltungen resultieren aus den $^2J(^{31}\text{P}, ^{31}\text{P})$ -Kopplungen von ca. 20 Hz zwischen den P-Atomen der chelatisierenden und der nichtchelatisierenden Liganden. Im ^1H -NMR-Spektrum verschwindet das Singulett für die 5- CH_3 -Gruppe von 5'-dTMP, und zwei neue, um $\Delta\delta = 0.2$ hochfeldverschobene Singulets treten auf – eine Verschiebung, die für die Bindung von N3 an ein Pt-Zentrum typisch ist.^[9]

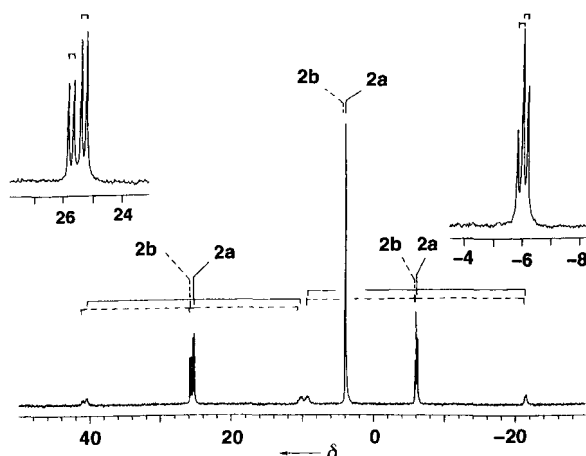


Abb. 1. 109.4-MHz- $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum einer 1:1-Lösung (20 mM) von **1** und 5'-dTMP bei $\text{pH}^* = 7.07$ und 298 K sowie die Zuordnung zu **2a** (Hauptprodukt) und **2b** (Nebenprodukt).

Die NMR-Daten sind in guter Übereinstimmung mit der Bildung von **2** (die Ladung an der Phosphatgruppe wurde vernachlässigt), in dem 5'-dTMP über das deprotonierte N3-Atom an Pt gebunden ist. Die Verdopplung der Signale (Intensitätsverhältnis 1:1.5) kann mit der Bildung zweier Diastereomere, **2a** und **2b**, erklärt werden, die sich in einer 180°-Drehung des 5'-dTMP-Liganden um die Pt-N3-Bindung unterscheiden. Wechselwirkungen zwischen der Aminogruppe, die über den konformativ beweglichen („dangling“) Arm angebunden ist, und dem koordinierenden dTMP (z. B. über die Phosphat- oder Carbonylgruppen) könnten eine Rolle bei der Stabilisierung dieser Komplexe spielen. Über detaillierte Kraftfeldrechnungen werden wir an anderer Stelle berichten.^[10]

Bei der Reaktion von 5'-UMP mit **1** wurden ähnliche ^{31}P -NMR-Parametern erhalten, wobei allerdings das Verhältnis der beiden Isomere ca. 1:1 betrug. Sowohl im ^1H - als auch im ^{31}P -NMR-Spektrum führten Titrations von 5'-dTMP und 5'-UMP mit **1** zur Bildung getrennter Signale für die Reaktanten und die Produkte, was auf einen relativ zur NMR-Zeitskala langsamen Ligandaustausch hindeutet.

Die pH^* -abhängige Stabilität des 5'-dTMP-Komplexes **2** wurde ^{31}P -NMR-spektroskopisch im pH-Bereich von 2 bis 12 untersucht. Abbildung 2a zeigt, daß die Bildung der beiden Isomere **2a** und **2b** durch einen pK_a -Wert von 5.1 charakterisiert ist: Die Bildung beginnt bereits bei $\text{pH}^* 3$ und ist bei $\text{pH}^* 8$ vollständig. Lippert et al.^[11–13] zeigten am Beispiel von Ammin-Komplexen, daß der Austausch des koordinierten 5'-dTMP bei niedrigen pH^* -Werten über die ungewöhnliche tautomere Iminolform von 5'-dTMP ablaufen kann. Sie wiesen außerdem darauf

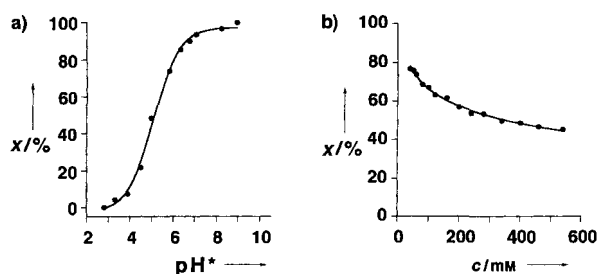


Abb. 2. Abhängigkeit des Anteils x an gebundenem 5'-dTMP in einer 1:1-Lösung (20 mM) von **1** und 5'-dTMP bei 298 K a) vom pH^* -Wert und b) von zugesetztem Chlorid. Der pH^* -Wert betrug bei b) 6.02, bei dem 5'-dTMP vor der Cl^- -Zugabe unvollständig gebunden ist (siehe a). Bei beiden Titrationsen blieben die relativen Anteile der beiden Isomere gleich, sodaß lediglich die Summe aufgetragen ist.

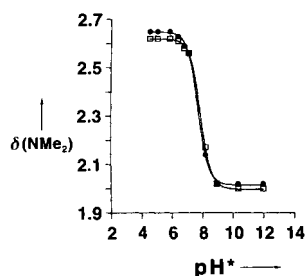


Abb. 3. pH-Abhängigkeit des ^1H -NMR-Signals der NMe_2 -Gruppe im Seitenarm von **2**. Die Kurven sind rechnerisch an die Meßwerte angepaßt ($pK_a(\mathbf{2a}) = 7.71$, \bullet ; $pK_a(\mathbf{2b}) = 7.87$, \square).

hin, daß die exocyclischen, zu N3 *ortho*-ständigen Sauerstoffatome wesentlich zur sterischen Abschirmung des Pt-Zentrums gegenüber einem Angriff beitragen können. Die ^1H -NMR-Signale der beiden Singulets für die NMe_2H^+ -Gruppen der Seitenarme von **2** hängen infolge der Deprotonierung dieser Gruppen ($pK_a = 7.8$ (beide Isomere)) stark vom pH-Wert ab (Abb. 3).

Untersucht wurde ebenfalls die Stabilität von **2** bei Zusatz von Chloridionen. Abbildung 2b zeigt, daß der Zusatz von 0.5 M KCl nur zum Austausch von etwa der Hälfte des gebundenen 5'-dTMP führt. Die Bindung von 5'-dTMP an Pt ist dementsprechend zwar stark, aber reversibel, wie wir es bereits für über N7 gebundenes 5'-GMP festgestellt hatten.

Um die Fähigkeit von **1**, Thymin in Doppelstrang-DNA anzugreifen, zu testen, wählten wir das selbstkomplementäre Oligonucleotid d(TTGGCCAA). Chottard et al.^[14] hatten es in Studien zum Mechanismus der G-G-Verbrückung innerhalb eines Stranges durch $\text{cis}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ verwendet und dabei festgestellt, daß dieser Pt-Komplex nicht von Thymin gebunden wird. Der Komplex **1** wurde zu einer 2 mM Lösung von Doppelstrang-d(TTGGCCAA) in 0.1 M NaClO_4 -Lösung titriert, die 4 mM Natriumphosphat (pH 7.0; $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$, 9/1) enthielt. Im 242.7-MHz- ^{31}P -NMR-Spektrum traten mindestens vier neue Signale mit ^{195}Pt -Satelliten bei $\delta \approx 26$ und -7 auf, sowie wenigstens vier neue Signale im Bereich $\delta = 0-1$, die charakteristisch für das DNA-Phosphat-Rückgrat sind. Im 600-MHz- ^1H -NMR-Spektrum nahm die Intensität der beiden Singulets für die beiden Thymin- CH_3 -Gruppen bei $\delta = 1.83$ und 1.75 während der Titration langsam ab, und etwa sieben Pseudo-Singulets traten auf (in Gegenwart von 4 Moläquiv. **1**: $\delta = 1.42, 1.57, 1.63, 1.68, 1.86, 1.92, 1.99$). Das Auftreten von hochfeldverschobenen Methylprotonensignalen legt nahe, daß das Pt-Atom tatsächlich wie in der Modellverbindung direkt an N3 von Thymin gebunden wird. Die Intensität der Signale bei $\delta = 8.17$ und 8.15 (H8 von G(3) und G(4)) nahmen bei Zugabe von **1** ebenfalls ab, und es traten zahlreiche neue Signale im Bereich $\delta = 7.8-8.5$ auf, was darauf hindeutet, daß das N7 -Atom von Guanin ebenfalls eine Bindungsstelle ist. Das Spektrum war allerdings zu komplex, um ohne weiteres eine eindeutige Zuordnung treffen zu können. Ein scharfes Signal bei $\delta = 13.0$ sowie ein breiteres bei $\delta = 13.75$ wurden den Watson-Crick-H-verbrückten Iminoprotonen der GC- bzw. AT-Basenpaare zugeordnet. Die Iminoprotonen der AT-Basenpaare scheinen also schneller mit dem Lösungsmittel auszutauschen als die der zentralen GC-Basenpaare, vermutlich infolge einer unvollständigen Bindung der endständigen Basenpaare des Duplex. Bei der Reaktion mit **1** verbreiterte sich das Signal bei $\delta = 13.0$. Die Komplexität der Spektren ist zum einen auf die ähnliche Affinität der Bindung von **1** an Thymin und Guanin zurückzuführen, zum anderen auf die Bindung an beide Stränge, was zu einer Vielzahl möglicher Produkte führt. Mit mehr als 4 Moläquivalenten **1** entstanden Niederschläge, die sich nicht wieder auflösten.

Die Schlußfolgerung, daß der Komplex **1** sowohl an Thymin als auch an Guanin-Basen mit ähnlichen Affinitäten binden kann, wird durch NMR-Untersuchungen von Mischungen unterstützt, die sowohl 5'-dTMP als auch 5'-dGMP bei $\text{pH}^* 7.19$

enthielten. Bei einem Pt/5'-dTMP/5'-dGMP-Molverhältnis von 0.5:1:1 (20 mM) waren 35% des 5'-dGMP und 18% des 5'-dTMP gebunden, bei einem Molverhältnis von 1:1:1 jeweils 50%.

Es gibt nur wenige Beispiele für die schnelle Reaktion von Pt-Komplexen mit Thymin-Basen. Der starke *trans*-Effekt des P-Atoms in quadratisch-planaren Pt^{II} -Komplexen^[15] spielt dabei vermutlich eine wichtige Rolle. So berichteten Bandoli et al.^[16], daß der Zweikernkomplex $[(\text{dppf})\text{Pt}(\mu\text{-OH})_2]^{2+}$ ($\text{dppf} = 1,1'$ -Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen) in Dimethylformamid (dmf), Dimethylsulfoxid und Acetonitril von 1-Methylthymin (1-Me-T) über N3 koordiniert wird, wobei die Reaktionen allerdings langsam waren (nach ca. 14 Stunden bei Raumtemperatur vollständig); die Kristallstruktur des dmf-Komplexkations $[(\text{dppf})\text{Pt}(1\text{-Me-T-H}_{-1})(\text{dmf})]^+$ wurde ermittelt. Darüber hinaus stellten sie fest,^[17] daß $\text{cis}[\text{Pt}(\text{PMe}_2)_2]^{2+}$ gegenüber 1-Me-T in Wasser unreaktiv ist, es sei denn, es wurden 2 Moläquivalente NaOH zugegeben, was die Rolle der Base zur Erleichterung der Abstraktion des Protons an N3 unterstreicht. Im vorliegenden Fall könnte die Aminogruppe des Seitenarms die Entfernung dieses Protons erleichtern. Verbindungen des Typs **1** haben eine große Anwendungsbreite bei der Kontrolle der Ringöffnung von Chelaten, bei der Steuerung eines Ligandenaustauschs sowie beim basenspezifischen Angriff an DNA und RNA.

Experimentelles

5'-UMP und 5'-dTMP wurden von Sigma bezogen. Der Komplex **1** wurde wie in Lit.[6] beschrieben hergestellt und charakterisiert. Das Oligonucleotid d(TTGGCCAA) wurde als HPLC-gereinigtes Natriumsalz von OSWELDNA Service (University of Southampton, Großbritannien) bezogen.

Die pH-Messungen wurden mit einem Corning-145-pH-Meter durchgeführt, das mit einer Aldrich-Mikrokompositionselektrode ausgestattet und gegen Pufferlösungen (pH = 4, 7 und 10; Aldrich) kalibriert war. Die pH^* -Werte wurden mit 1 M DNO_3 oder NaOD eingestellt.

Die NMR-Spektren wurden unter Verwendung von 5-mm-Probenröhrchen auf folgenden Geräten aufgenommen: JEOL GSX270, Bruker AM400, Bruker DRX500 und Varian INOVA600. Als Standards wurden Natriumtrimethylsilylpropanoat (über internes Dioxan bei $\delta = 3.744$; ^1H -NMR) und 85proz. H_3PO_4 (extern; ^{31}P -NMR) verwendet. Typische Aufnahmebedingungen: ^1H -NMR: 45–60°-Pulse, 2.5 s Relaxationsverzögerung, 64–256 Transienten, abschließende digitale Auflösung 0.2 Hz pro Punkt; das Wassersignal wurde, falls erforderlich, durch Vorsättigung oder durch die Puls-Feldgradienten-Sequenz WATERGATE unterdrückt [18]; ^{31}P -NMR: 50–90°-Pulse, 512–2048 Transienten, abschließende digitale Auflösung 3–5 Hz pro Punkt.

Für die Experimente mit d(TTGGCCAA) wurden μL -Aliquote einer 40 mM Lösung von **1** (in dem Lösungsmittel, das für das Oligonucleotid verwendet wurde: $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$, 9/1; 4 mM Phosphat, 0.1 M NaClO_4 , pH 7.0) portionsweise zugegeben, so daß Gesamtmengen an **1** von 0.5, 1, 2 und 4 Moläquiv. vorlagen.

An die Titrationsmeßwerte wurden mit dem Programm KaleidaGraph (Synergy Software, Reading, PA, USA) auf einem Macintosh-Computer Titrationskurven nach der Henderson-Hasselbalch-Gleichung angepaßt.

Eingegangen am 4. Dezember 1996 [Z9852]

Stichworte: Bioanorganische Chemie · DNA-Erkennung · NMR-Spektroskopie · Nucleobasen · Platin

- [1] a) A. Pullman, B. Pullman, *Q. Rev. Biophys.* **1981**, *14*, 289–380; b) I. Saito, M. Takayama, H. Sugiyama, K. Nakatani, A. Tsuchida, M. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6406–6407.
- [2] J. Reedijk, *Chem. Commun.* **1996**, 801–806.
- [3] B. Lippert, *Prog. Inorg. Chem.* **1989**, *37*, 1–97.
- [4] G. M. Blackburn in *Nucleic Acids in Chemistry and Biology* (Hrsg.: G. M. Blackburn, M. J. Gait), IRL, Oxford, **1990**, S. 21.
- [5] M. C. Lim, R. B. Martin, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1976**, *38*, 1915–1918.
- [6] A. Habtemariam, P. J. Sadler, *Chem. Commun.* **1996**, 1785–1786.
- [7] G. K. Anderson, K. Kumar, *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 4064–4068.
- [8] P. S. Pregosin in *Phosphorus-31 NMR Spectroscopy in Stereochemical Analysis* (Hrsg.: J. G. Verkade, L. D. Louis), VCH, New York, **1987**, S. 465.
- [9] O. Renn, B. Lippert, H. Schollhorn, U. Thewalt, *Inorg. Chim. Acta.* **1990**, *167*, 123–130.

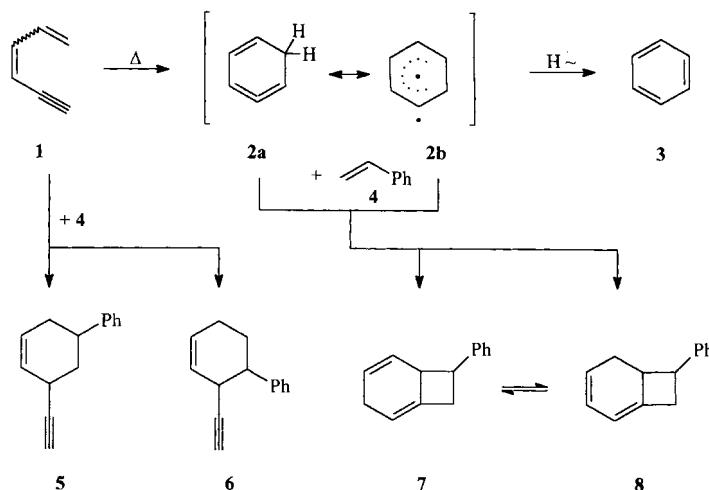
- [10] A. Habtemariam, T. W. Hambley, N. Margiotta, P. J. Sadler, noch unveröffentlichte Ergebnisse.
 [11] G. Raudaschl-Sieber, B. Lippert, *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 2426–2432.
 [12] H. Schöllhorn, U. Thewalt, B. Lippert, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7213–7221.
 [13] M. Schmülling, B. Lippert, R. van Eldik, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 3276–3280.
 [14] F. Reeder, F. Gonnet, J. Kozelka, J.-C. Chottard, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1068–1076.
 [15] F. A. Cotton, G. Wilkinson, *Advanced Inorganic Chemistry*, 5. Aufl., Wiley-Interscience, New York, **1988**, S. 1299–1300.
 [16] G. Bandoli, G. Trovò, A. Dolmella, B. Longato, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 45–51.
 [17] G. Trovò, B. Longato, *Inorg. Chim. Acta* **1992**, *192*, 13–16.
 [18] M. Piotto, V. Saudek, V. Sklenar, *J. Biomol. NMR* **1992**, *2*, 661–665.

Bildung von Isobenzolen durch thermische Isomerisierung von 1,3-Hexadien-5-in-Derivaten**

Henning Hopf,* Harald Berger, Gerhard Zimmermann,* Uta Nüchter, Peter G. Jones und Ina Dix

Die erstmals Ende der 60er Jahre beschriebene Cyclisierung von 1,3-Hexadien-5-in **1** zu Benzol **3**^[1] hat sich in den letzten Jahren als präparativ nützliche Reaktion zur Herstellung von schalenförmigen nichtalternierenden polycyclischen Arenen (Fullerenfragmenten) erwiesen.^[2a–c] Überdies wurden die Aktivierungsparameter für die Benzolbildung aus **1** bestimmt, und als ihr erster Schritt wurde die elektrocyclische Bildung von 1,2,4-Cyclohexatrien **2** (Isobenzol) vorgeschlagen.^[3] Da dieses hochreaktive Isomer des Benzols vor kurzem von Christl und Mitarbeitern durch Behandlung des Dibromcarben-Addukts von 1,3-Cyclopentadien mit Methylolithium bei –30 °C gebildet worden war,^[4] stellte sich die Frage, ob **2** und seine Derivate auch thermisch aus **1** und von diesem abgeleiteten Kohlenwasserstoffen zugänglich sind. Wie die nachstehend beschriebenen Experimente zeigen, ist das der Fall.

Erhitzt man eine 1:1-Mischung aus *cis*- und *trans*-**1** und Styrol **4** in einer Ampulle auf 200 °C, so ist nach 90 min 70 % des Dienins und 30 % des Abfangreagens verbraucht (GC-Analyse des Pyrolysats mit Fluorbenzol als innerem Standard). Als Produkte treten auf: Benzol **3** (3 %), Aufbauprodukte (Homo- und Codi- sowie -trimere, 68 %), Polymere (29 %) und Spaltgase (Spuren; Schema 1). Die Fraktion der Aufbauprodukte besteht aus ca. 35 Verbindungen, von denen 22 in Mengen <1 % anfallen. Den Hauptteil dieser Fraktion bilden die beiden Diels-



Schema 1. Thermische Isomerisierung von 1,3-Hexadien-5-in **1** und Abfangexperimente mit Styrol **4**.

Alder-Regioisomere **5** und **6** (48 %), die in einem Verhältnis von 1:1 entstehen, sowie die [2+2]-Cycloadditionsprodukte aus **2** und **4**, 7-Phenylbicyclo[4.2.0]octa-1,4-dien **7** und 7-Phenylbicyclo[4.2.0]octa-1,3-dien **8**, die zu insgesamt 6 % in dieser Fraktion enthalten sind und in einem Isomerenverhältnis von 7:3 anfallen. Zur Strukturzuordnung von **7** stand der authentische, erstmals von Christl und Mitarbeitern hergestellte Kohlenwasserstoff für Vergleichszwecke zur Verfügung.^[4] Außer den vier 1:1-Addukten **5**–**8** enthält die Hauptfraktion noch C₂₀H₂₀-Kohlenwasserstoffe, die jeweils aus zwei Molekülen **1** und einem Molekül **4** gebildet worden sind, sowie C₂₂H₂₂-Verbindungen, für deren Aufbau jeweils ein Molekül **1** und zwei Moleküle **4** benötigt werden (46 %). Die Strukturen dieser Verbindungen wurden noch nicht ermittelt. Wird auf den Zusatz von **4** verzichtet, so können **7** und **8** im Pyrolysat nicht nachgewiesen werden. Wie bereits Christl et al. gezeigt haben,^[4] stehen **7** und **8** bei 130 °C im thermischen Gleichgewicht; Regioisomere von **7** und **8** wurden nicht erhalten. Bei Temperaturen unterhalb von 180–190 °C sowie oberhalb von 260–270 °C sind die Cycloaddukte **7** und **8** nicht nachweisbar. Im ersten Fall (*T* ≤ 190 °C) reicht die zur Verfügung stehende thermische Energie offenbar nicht aus, um die für die Elektrocyclisierung erforderliche Aktivierungsenergie von 30 kcal mol^{–1}^[3] aufzubringen, und im zweiten (*T* ≥ 260 °C) werden wahrscheinlich die Reaktion von **2** zu Benzol **3** durch Wasserstoffverschiebung als auch die Cycloreversion von **7** und **8** bereits so stark begünstigt, daß sich beide Codimere (durch GC/MS-Analyse) nicht mehr detektieren lassen. Der Nachweis der Isobenzolbildung durch Abfangreaktion gelingt also nur innerhalb eines schmalen Temperaturfensters.

Nach dem experimentellen Nachweis der Bildung von **2** durch thermische Isomerisierung von **1** haben wir einige Kohlenwasserstoffe mit dem Hexadienin-Grundkörper hergestellt^[5a–c] und thermisch umgesetzt, darunter die Dibenzofulvene **9a–d**.

Erhitzt man **9a** in Lösung (Toluol) oder Substanz auf 250 °C, so wird das in Analogie zur Umsetzung **1** → **3** erwartete 1,3-Diphenyl-fluoranthren **11** zwar gebildet, allerdings nur in Spuren (2 %; Schema 2). Hauptprodukt der Reaktion ist das Dimer **13a** (87 %), dessen Struktur spektroskopisch (siehe Tabelle 1) und durch eine Röntgenstrukturanalyse des 1,2-Dichlorethan-Bissolvats (Abb. 1) aufgeklärt wurde.^[6] Bemerkenswert ist im Cyclohexadienring die gedehnte C9–C9'-Bindung mit 163.8 (8) pm, vermutlich eine Folge der sterischen Überfrachtung an diesen Kohlenstoffatomen.

[*] Prof. Dr. H. Hopf, Dipl.-Chem. H. Berger
 Institut für Organische Chemie der Technischen Universität
 Hagenring 30, D-38106 Braunschweig
 Telefax: Int. + 531/391-5388
 E-mail: H.Hopf@tu-bs.de

Prof. Dr. G. Zimmermann, Dr. U. Nüchter
 Institut für Technische Chemie der Universität
 Permoserstraße 15, D-04303 Leipzig
 Telefax: Int. + 341/235-2701
 E-mail: Zimmerma@sonne.tachemie.uni-leipzig.de

Prof. Dr. P. G. Jones, I. Dix
 Institut für Anorganische und Analytische Chemie der
 Technischen Universität Braunschweig

[**] Thermische Umlagerungen, 27. Mitteilung. Für die Unterstützung unserer Arbeiten auf dem Gebiet der Hochtemperaturchemie danken wir der Volkswagenstiftung und dem Fonds der Chemischen Industrie. Herrn Dr. M. Nüchter danken wir für die Bereitstellung der Daten für die Verbindungen **9d** und **13d** und Herrn Prof. Dr. M. Christl (Würzburg) für wertvolle Diskussionen. – 26. Mitteilung: H. Hopf, W. Graf von der Schulenburg, R. Walsh, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 415; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 408.