

atome sind geringfügig pyramidalisiert: Jedes liegt 2.3 pm außerhalb der durch die drei direkt gebundenen Atome aufgespannten Ebene. Die Phenytringe sind um durchschnittlich 52° aus der Imidazol-Ringebene herausgedreht und weisen eine propellerartige Anordnung auf.

In der Tat existiert die bereits 1970 von Wanzlick und Mitarbeitern beschriebene Verbindung **3** als monomeres Carben und nicht als Dimer. Unter den oben beschriebenen Bedingungen kann das Carben **3** als ein bei Raumtemperatur in Abwesenheit von Feuchtigkeit und Sauerstoff stabiler Feststoff isoliert werden. Letztlich haben die ungünstigen physikalischen Eigenschaften des Carbens, die möglichen Probleme, die Ausgangsverbindung ausreichend rein zu erhalten, und die zu jener Zeit allgemein akzeptierte Vorstellung, daß Imidazol-2-ylidene instabil sind, dazu beigetragen, daß Wanzlick et al. die Isolierung von **3** nicht gelang.

Experimentelles

2·Cl⁻: Zu einer Lösung von 24.60 g (60.81 mmol) **1** in 160 mL Essigsäure wurden bei 100°C 22 mL einer 30proz. wäßrigen Wasserstoffperoxidlösung (ca. 190.0 mmol) getropft. Die so erhaltene braune Lösung wurde 1 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend auf 23°C abgekühlt. Nach 15 h wurde die Lösung im Vakuum eingeengt, wobei ein braunes Öl erhalten wurde, das **2·HSO₄** sowie Spuren von Wasser und Essigsäure enthielt. Dieses Rohprodukt wurde in 250 mL Methanol gelöst und mit einer Lösung von 14.85 g (60.81 mmol) BaCl₂·2H₂O in 50 mL Wasser versetzt. Nach Abfiltrieren des BaSO₄ wurde das Filtrat im Vakuum eingeengt; **2·Cl⁻** wurde durch Zugabe von 250 mL Diethylether als hellbrauner Feststoff ausgefällt. Dieser wurde im Vakuum getrocknet und anschließend aus Chloroform/Toluol umkristallisiert. Ausbeute: 16.2 g (65.1%); Schmp. 228°C (Zersetzung); ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.1–7.7 (m, Ph), 10.1 (s, C2-H).

3: In einen 100-mL-Rundkolben wurden 2.03 g (4.96 mmol) **2·Cl⁻** und 20 mL thf gegeben. Nach 15 min Rühren wurden zur erhaltenen Suspension bei Raumtemperatur 0.59 g (5.29 mmol) festes Kalium-*tert*-butylalkoholat gegeben, wonach sofort eine dunkelrote Lösung entstand. Das Reaktionsgemisch wurde 20 min gerührt, und anschließend wurden alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit warmem Toluol extrahiert (2 × 10 mL) und durch Celite filtriert. Das Filtrat wurde eingeengt; beim Abkühlen auf –25°C kristallisierte **3** aus. Ausbeute: 1.52 g (82.2%); Schmp. 199–202°C (Zersetzung). ¹H-NMR ([D₈]thf) δ = 6.9–7.4 (m, Ph); ¹³C[¹H]-NMR ([D₈]thf): δ = 127.121, 128.345 (C_{para}), 127.256, 131.466 (C_{ortho}), 128.871, 128.994 (C_{meta}), 131.197 (C_{ipso} an C4,5), 131.894 (C4,5), 142.505 (C_{ipso}), 219.587 (C2); ¹⁴N-NMR ([D₈]thf): δ = –161.21 (s); EI-MS (70 eV): m/z: 372.1600 [M⁺], ber. für C₂₇H₂₀N₂: 372.1626.

Eingegangen am 2. Februar 1998 [Z11419]

Stichwörter: Carbene · Carbokationen · Imidazol · Imidazolylidene

- [1] H.-J. Schönherr, H.-W. Wanzlick, *Liebigs Ann. Chem.* **1970**, 731, 176.
- [2] D. M. Lemal, R. A. Lovald, K. I. Kawano, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 2518.
- [3] a) A. J. Arduengo III, R. Krafczyk, *Chem. Unserer Zeit* **1998**, 32, 6; b) W. A. Herrmann, C. Köcher, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2256; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2162; c) M. Regitz *ibid.* **1996**, 108, 791 bzw. **1996**, 35, 725.
- [4] S. A. Brazier, H. McCombie, *J. Chem. Soc.* **1912**, 101, 2352.
- [5] A. J. Arduengo III, H. V. R. Dias, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5530.
- [6] A. J. Arduengo III, F. Davidson, H. V. R. Dias, J. R. Goerlich, D. Khasnis, W. J. Marshall, T. K. Prakasha, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12742.

[7] Kristallstrukturdaten für **3**: *T* = –95°C, Mo_{Kα}-Strahlung (Rigaku-RU300-Diffraktometer, R-Axis-Image-Plate-Flächendetektor), Kristallabmessungen 0.18 × 0.03 × 0.25 mm³ (Parallelepiped): *a* = 1010.8(2), *b* = 963.9(2), *c* = 1035.2(2) pm, orthorhombisch, Raumgruppe P2₁2₁2₁ (Nr. 18), *Z* = 2, $\mu_{\text{Mo}} = 0.67 \text{ cm}^{-1}$, *M_r* = 372.47, *V* = 1008.6 Å³, $\rho_{\text{ber.}} = 1.226 \text{ g cm}^{-3}$, Glühfadengröße 12 × 2 mm, Anodenspannung 55 kV × 200 mA, Abstand des Kristalls zur Meßeinheit 85.0 mm, 105-µm-Pixelraster, 45 Einzelbilder, Oszillationsbereich 4.0° pro Einzelbild, Bestrahlungszeit 25.0 min pro Einzelbild, Quadratsummen-Integration, 5472 gemessene Reflexe, 4.0° ≤ 2θ ≤ 48.2°, max. *h,k,l* = 111111, 1501 doppelte ($R_{\text{merge}} = 0.023$), 772 unabhängige Reflexe mit *I* > 3σ(*I*). Die Struktur wurde mit Direkten Methoden (MULTAN) gelöst und gegen *F* mit voller Matrix verfeinert (Beugungsfaktoren aus *Int. Tables for X-ray Crystallography, Vol. IV*). Kohlenstoff- und Stickstoffatome wurden mit anisotropen Temperaturfaktoren verfeinert. Alle H-Atome wurden auf idealisierten Positionen eingeführt und mit gruppenweise gemeinsamen isotropen Temperaturfaktoren, die auf 1 + *B_{iso}* des jeweiligen C-Atoms gesetzt wurden, in die Berechnung einbezogen. Das Daten/Parameter-Verhältnis war 5.83. *R* = 0.035, *R_w* = 0.032, GOF = 1.43, $(\Delta/\sigma)_{\text{max}} = 0.00$, max. Restelektronendichte 0.12 e Å^{–3}. Die kristallographischen Daten (ohne Struktur faktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-101067“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44)1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

[8] Die Abbildung wurde mit dem Computergraphikprogramm KANVAS erstellt. Dieses basiert auf dem Programm SCHAKAL von E. Keller (Kristallographisches Institut der Universität Freiburg), das von A. J. Arduengo III (E.I. DuPont de Nemours & Co., Wilmington, DE) modifiziert wurde, so daß es die Darstellung der rückwärtigen und der Schattenebene liefert. Die Ebenen zeigen ein 50-pm-Gitter, wobei sich die Lichtquelle im Unendlichen befindet, so daß die Größe der Schatten die der Moleküle widerspiegelt.

[9] D. A. Dixon, A. J. Arduengo III, *J. Phys. Chem.* **1991**, 95, 4180.

Schnelle Phosphodiester-Hydrolyse durch Zirconium(IV)

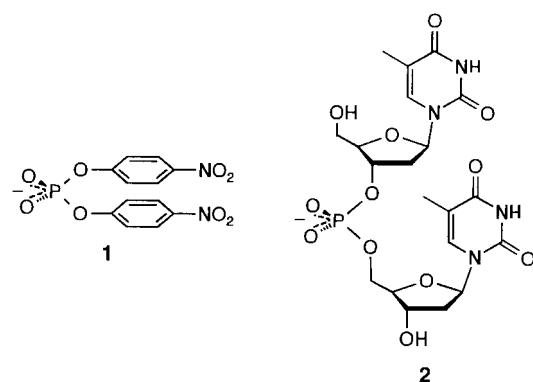
Reina Ott und Roland Krämer*

Die nichtenzymatische Hydrolyse des Phosphodiester-Rückgrats von Nucleinsäuren ist ein attraktives Forschungsziel in der Molekularbiologie. Konjugate aus hydrolytisch aktiven Metallkomplexen und Antisense-Oligonucleotiden könnten in naher Zukunft als „künstliche Restriktionsenzyme“ eingesetzt werden, die eine viel höhere Sequenzspezifität bei der DNA-Hydrolyse aufweisen als ihre natürlichen Vorbilder.^[1] Aber auch die Therapie von bisher nicht heilbaren Krankheiten durch „In-vivo-Stillegung“ des genetischen Codes pathogener Proteine auf RNA- oder DNA-Ebene wird angestrebt.^[2] Zur Hydrolyse der leichter spaltbaren RNA stehen bereits einige niedermolekulare Reagentien zur Verfügung. Die effiziente Hydrolyse linearer DNA^[3] unter milden Bedingungen ist mit Ce^{IV} möglich, das als harte Lewis-Säure mit großem Ladung/Radius-Verhältnis die Phos-

[*] Priv.-Doz. Dr. R. Krämer, R. Ott
Anorganisch-Chemisches Institut der Universität
Wilhelm-Klemm-Straße 8, D-48149 Münster
Fax: (+49) 251-8338366
E-mail: KRAMERR@NWZ.UNI-MUENSTER.DE

phatgruppe stark aktiviert. Besonders effektiv sind heterogene Ce^{IV}-Hydroxid-Systeme mit bis zu 10¹¹fachen Reaktionsbeschleunigungen bei pH 7 und 30 °C.^[4, 5a] Auch homogene Ce^{IV}-Lösungen weisen noch eine beachtliche Reaktivität auf.^[5] Andere Metallionen wie dreiwertige Lanthanoide hydrolysieren lineare DNA dagegen nur sehr langsam oder erst bei hohen Temperaturen.^[6] Bei molekularbiologischen Anwendungen könnte die Reduktionsempfindlichkeit des Ce^{IV}-Ions (Bildung von Ce^{III}) zu Komplikationen führen. Während zahlreiche Studien zur Phosphodiester-Hydrolyse durch mittlere und späte Übergangsmetallionen sowie Lanthanoid(III)-Ionen vorliegen, wurden die d⁰-Ionen der frühen Übergangsmetalle in dieser Hinsicht bisher kaum untersucht. Über eine außergewöhnliche Reaktivität von Zr^{IV}-Verbindungen in Phosphodiester-Hydrolysen wurde unseres Wissens noch nicht berichtet.^[7]

Wir haben zunächst die Hydrolyse des „aktivierten“ Phosphodiesters Bis(*p*-nitrophenyl)phosphat **1** untersucht, deren Verlauf in schwach saurer bis neutraler Lösung leicht spektrophotometrisch anhand des freiwerdenden *p*-Nitrophenols ($\lambda_{\text{max}} = 317 \text{ nm}$, $\epsilon = 10000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) verfolgt werden kann. Die pH-Abhängigkeit der Hydrolyse von **1** in Gegenwart von ZrCl₄ im Überschuß bei 20 °C ist in Abbildung 1



dargestellt. Da die Metallsalzlösung eine ausreichende Pufferkapazität hat, wurde auf den Zusatz von Puffersubstanzen verzichtet. Das pH-Optimum der Reaktivität liegt bei ca. pH 4; bei pH > 5 fällt Zirconiumhydroxid aus. Die Zr-vermittelte Hydrolyse von **1** bei pH 5 verläuft etwa um den Faktor 5 × 10⁸ schneller als die Spontanhydrolyse bei pH 7

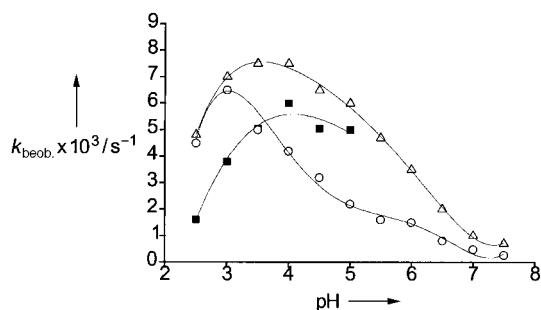


Abb. 1. pH-Abhängigkeit der Hydrolyse von **1** in Gegenwart von 5 mM ZrCl₄ (■), 5 mM ZrCl₄ + 5 mM **L**¹ (○) und 5 mM ZrCl₄ + 10 mM **L**² (△). Bedingungen: H₂O, (20 ± 0.5) °C, 2 × 10⁻⁵ M **1**. Die Daten sind Mittelwerte aus zwei Messungen, die mit einer Maximalabweichung von 20% reproduzierbar waren.

und 25 °C ($k = 10^{-11} \text{ s}^{-1}$).^[8] Schlüsse auf den Reaktionsmechanismus lässt das pH-Geschwindigkeitsprofil kaum zu. Die Chemie wäßriger ZrCl₄-Lösungen ist kompliziert und durch die Bildung kationischer, zum Teil mehrkerniger Polyhydroxo-Spezies geprägt.^[9] Ein nucleophiler Angriff eines Zr-koordinierten Hydroxids auf das P-Atom des ebenfalls koordinierten Phosphatesters ist jedoch naheliegend, da [Zr(OH)]³⁺-Spezies schon bei pH < 1 vorliegen. Die Geschwindigkeitskonstante 1. Ordnung (k_{beob}) für die Spaltung von **1** in *p*-Nitrophenylphosphat und *p*-Nitrophenol wurde aus der konstanten Anfangsgeschwindigkeit der Reaktion (<10% Umsatz) abgeleitet. *p*-Nitrophenylphosphat wird ähnlich schnell ($k_{\text{beob}} = 3.4 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$) zu Phosphat und *p*-Nitrophenol hydrolysiert. Bei der Bestimmung von k_{beob} für die Hydrolyse von **1** wurde die geringfügige *p*-Nitrophenol-Freisetzung aus dem Monoester vernachlässigt.

Die Geschwindigkeit der Hydroyse von **1** wurde außerdem bei verschiedenen ZrCl₄-Konzentrationen bestimmt, wobei Michaelis-Menten-Verhalten, also ein linearer Zusammenhang zwischen $1/v$ und $1/[ZrCl_4]$, ermittelt wurde (Abb. 2).

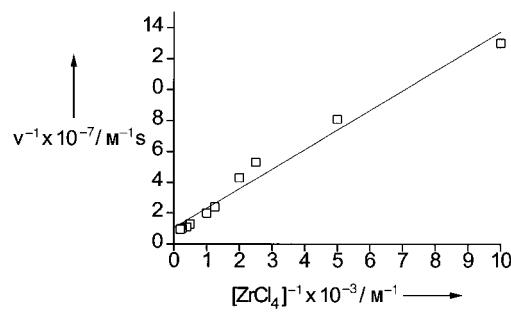


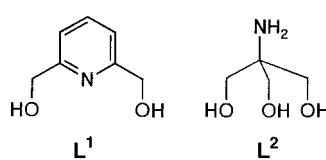
Abb. 2. Zusammenhang zwischen der reziproken Geschwindigkeit, $1/v$, der Hydrolyse von **1** und der reziproken Konzentration an ZrCl₄. Bedingungen: H₂O, pH 3.5, (20 ± 0.5) °C, 2 × 10⁻⁵ M **1**. Die Daten sind Mittelwerte aus zwei Messungen, die mit einer Maximalabweichung von 20% reproduzierbar waren.

Daraus erhielten wir die Spaltungsgeschwindigkeit des Zr^{IV}-koordinierten Esters **1**, $k_{\text{kat}} = 4.9 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ (20 °C, pH 3.5), und die Michaelis-Konstante K_M , deren Reziproker Wert $1/K_M = 770 \text{ M}^{-1}$ der Komplexbildungskonstante des Zr/**1**-Komplexes entspricht. Die Behandlung nach Michaelis-Menten impliziert eine rasche Einstellung des Komplexbildungsgleichgewichts. Die Komplexchemie des Zirconium(IV)-Ions in wäßriger Lösung ist durch eine schnelle Ligandenaustauschkinetik geprägt.^[9] Um dies NMR-spektroskopisch zu bestätigen, wurde das weniger reaktive Dimethylphosphat verwendet, das auch nach einigen Stunden kaum hydrolysiert ist. In einer D₂O-Lösung, die ZrCl₄ (10 mM) und Dimethylphosphat (2 mM) bei pH 3.5 enthält, wird nach ca. 30 s ein breites CH₃-Signal von koordiniertem Dimethylphosphat ($\delta = 3.7$) und ein scharfes Signal geringer Intensität von nichtkoordiniertem Dimethylphosphat ($\delta = 3.52$) registriert. Das Gleichgewicht liegt – wie nach dem oben ermittelten Wert der Komplexbildungskonstante zu erwarten ist – weit auf der Seite des Komplexes. Die relativen Signalintensitäten ändern sich auch nach mehreren Stunden nicht mehr. Das thermodynamische Gleichgewicht ist also spätestens nach 30 s erreicht.^[10]

Auch wenn das Substrat **1** im Überschuß vorliegt, ist die Anfangsgeschwindigkeit der Hydrolyse hoch, dabei ist jedoch eine Abweichung vom Michaelis-Menten-Verhalten erkennbar. Für $[ZrCl_4] = 10^{-4} \text{ M}$ und $[1] = 4 \times 10^{-4} \text{ M}$ bei pH 3.5 und 20°C beträgt die Geschwindigkeit der *p*-Nitrophenol-Freisetzung $v = 6 \times 10^{-8} \text{ ms}^{-1}$ (erwartet: $v = 11 \times 10^{-8} \text{ ms}^{-1}$). Katalytischer Substratumsatz ist nicht festzustellen. Nach Freisetzung von einem Äquivalent *p*-Nitrophenol pro Zirconiumatom verläuft die Reaktion nur noch sehr langsam. Möglicherweise entstehen unreaktive Zirconium(IV)-phosphat-Komplexe. Eine deutliche Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit bei Substratüberschuß wurde auch für die Hydrolyse von **1** durch Lanthanoid(III)-Ionen beschrieben.^[11]

Kinetische Untersuchungen mit Ce^{IV}-Salzen unter analogen Bedingungen wurden durch die hohe UV-Absorption des Metallzentrums erschwert. Kürzlich veröffentlichte Studien belegen aber, daß **1** durch micellar solubilisierte Ce^{IV}- und Th^{IV}-Salze viel schneller hydrolysiert wird ($k \approx 2 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ bei 37°C) als durch Übergangsmetall- oder Lanthanoid(III)-Salze.^[12] Die Reaktivität von ZrCl₄ bei 37°C ($k_{\text{beob}} = 1.3 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ bei pH 3.5) ähnelt der des micellaren Ce^{IV}- oder Th^{IV}-Systems.

Carboxylathaltige Liganden wie Ethyldiamintetraacetat (EDTA) bilden zwar bei neutralem pH-Wert stabile 1:1-Komplexe mit Zr^{IV}-Ionen, verringern aber auch deutlich deren Reaktivität.^[11] Dagegen bleibt die hohe Reaktivität mit



unter den Bedingungen der kinetischen Experimente (pH 4.0, 5 mM ZrCl₄) enthielten, wurden ¹H-NMR-Spektren aufgenommen. Für $\mathbf{L}^1:\text{Zr} = 0.5:1$ und $1:1$ werden breite Signale vom komplexierten Liganden bei $\delta = 8.1$ (py-H4), 7.3 (py-H3,5) und 5.6 (CH₂) gemessen (py = Pyridin). Bei $\mathbf{L}^1:\text{Zr} = 2:1$ liegt überschüssiges \mathbf{L}^1 nichtkoordiniert und in protonierter Form vor ($\delta = 8.5$ (py-H4), 7.9 (d, py-H3,5) und 5.0 (s, CH₂)). Hieraus schließen wir, daß ein Komplex vorliegt, der ein Äquivalent \mathbf{L}^1 pro Zirconiumatom enthält. Eine Oligomerisierung durch Bildung von Hydroxo- oder Alkoxobrücke ist nicht auszuschließen. Eine zunehmende Aggregation könnte die Ursache für die deutliche Abnahme der Reaktivität der Komplexe zum neutralen pH-Bereich hin sein (Abb. 1).

Auf eine Komplexbildung der Zr^{IV}-Ionen mit \mathbf{L}^2 schließen wir, da in Gegenwart von 1 oder 2 Äquivalenten des Liganden homogene Lösungen bis pH 6 bzw. 8 erhalten werden, während sich in einer 5 mM ZrCl₄-Lösung ohne den Liganden bei pH > 5.0 Niederschläge bilden. Die Zugabe von einem Äquivalent \mathbf{L}^2 zur ZrCl₄-Lösung bewirkt eine deutliche Erhöhung der Reaktivität (Abb. 1). Wird ein weiteres Äquivalent \mathbf{L}^2 zugesetzt, ändert sich die Reaktivität im Rahmen der Fehlergrenzen jedoch nicht mehr. Dies deutet auf die Bildung eines 1:1-Komplexes hin. Im ¹H-NMR-Spektrum tritt auch bei \mathbf{L}^2 -Überschuß nur ein CH₂-Signal auf, da der Austausch zwischen freiem und koordiniertem \mathbf{L}^2 auf der

NMR-Zeitskala rasch ist. \mathbf{L}^2 koordiniert möglicherweise als dreizähniger *O,O,O*-Chelatligand, da das Diol 2-Amino-1,3-propandiol die Bildung von Zirconiumhydroxid-Niederschlägen nicht verhindert und die Reaktivität nicht beeinflußt. Lösungen von Ce^{IV}-Salzen werden durch \mathbf{L}^1 und \mathbf{L}^2 bei pH > 4 nicht stabilisiert.

Die Hydrolyse der Phosphodiesterbindung des DNA-Dinucleotids Thymidylyl(3' → 5')thymidin **2** durch ZrCl₄ (5 mM) in H₂O wurde durch Quantifizierung der Reaktionsprodukte mit Umkehrphasen-HPLC analysiert (Abb. 3). **2**

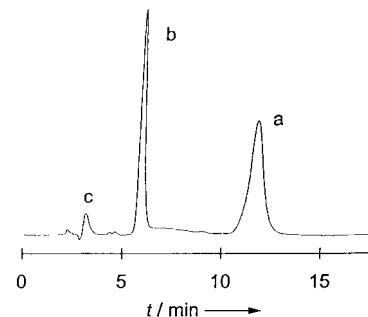


Abb. 3. HPLC-Elutionsprofil einer wäßrigen Lösung von **2** (10⁻⁴ M), ZrCl₄ (5 mM) und \mathbf{L}^2 (10 mM) nach 440 h bei pH (5.5 ± 0.1) und (20 ± 0.5) °C. a) **2**; b) Thymidin; c) Thymidin-3'- und Thymidin-5'-phosphat.

wird zu Phosphat und zwei Äquivalenten Thymidin gespalten, wobei die Monoesterzwischenstufen Thymidin-3'- und Thymidin-5'-phosphat nur in geringer Menge auftreten, also rasch weiterhydrolysiert werden. Bei pH 3.0 und 20 °C wurde aus der konstanten Anfangsgeschwindigkeit der Reaktion bei < 15 % Substratumsatz $k_{\text{beob}} = (1.4 \pm 0.3) \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ ermittelt. Durch (NH₄)₂Ce^{IV}(NO₃)₆ wird **2** unter analogen Bedingungen etwas schneller zu Thymidin und Phosphat umgesetzt ($k_{\text{beob}} = (2.0 \pm 0.4) \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$). Berücksichtigt man die starke Temperaturabhängigkeit der Ce^{IV}-vermittelten Spaltung^[4c], so steht dieser Wert im Einklang mit Literaturdaten zur Hydrolyse von **2** durch homogene (NH₄)₂Ce^{IV}(NO₃)₆-Lösungen.^[5a]

Durch den Zr^{IV}-Komplex von \mathbf{L}^2 (5 mM ZrCl₄, 10 mM \mathbf{L}^2) wird **2** bei pH 5.5 und 20 °C mit $k_{\text{beob}} = (2.9 \pm 0.4) \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ hydrolysiert, was einer Halbwertszeit von 28 Tagen entspricht. Die Zirconium-vermittelte Hydrolyse verläuft um den Faktor 3×10^9 schneller als die Spontanhydrolyse der DNA-Phosphodiesterbindung bei pH 7 und 25 °C, deren Reaktionsgeschwindigkeitskonstante auf 10^{-16} s^{-1} geschätzt wird.^[8] Unter physiologischen Bedingungen (pH 7.0, 37 °C) erhalten wir $k_{\text{beob}} = (1.3 \pm 0.2) \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$.

Zr^{IV}-Salze und -Komplexe haben in schwach saurer, homogener Lösung gegenüber aktivierten und nichtaktivierten Phosphodiestern eine hohe Reaktivität, die der von Ce^{IV} ähnelt. Im Hinblick auf molekularbiologische Anwendungen sind nichtredoxaktive Zr^{IV}-Verbindungen eine Alternative zum reduktionsempfindlichen Ce^{IV}.

Eingegangen am 31. Oktober 1997,
ergänzte Fassung am 27. März 1998 [Z11108]

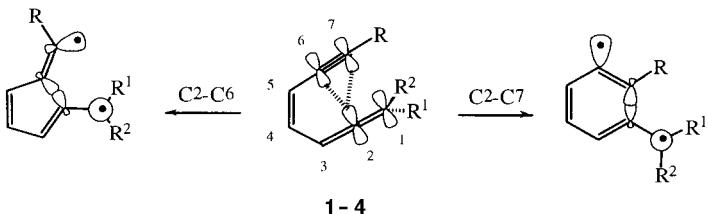
Stichwörter: DNA-Spaltung • Hydrolysen • Kinetik • Phosphodiester • Zirconium

- [1] M. Komiyama, *J. Biochem.* **1995**, *118*, 665–670.
[2] B. Meunier, *DNA and RNA Cleavers and Chemotherapy of Cancer or Viral Diseases*, Kluwer Academic, Boston, **1996**.
[3] Cyclische, superspiralisierte („supercoiled“) Plasmid-DNA ist durch intrinsische Spannung aktiviert^[1] und wird auch durch Übergangsmetall- und Lanthanoid(III)-Ionen hydrolysiert, besonders effizient durch Cobalt(III)-Komplexe: a) R. Hettig, H.-J. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5638–5647; b) N. E. Dixon, R. J. Geue, J. N. Lambert, S. Moghaddas, D. A. Pearce, A. M. Sargeson, *Chem. Commun.* **1996**, 1287–1288.
[4] a) M. Komiyama, T. Shiiba, T. Kodama, N. Takeda, J. Sumaoka, M. Yashiro, *Chem. Lett.* **1994**, 1025–1028; b) B. K. Tagasaki, J. Chin, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1121–1122; c) N. Takeda, T. Imai, M. Irisawa, J. Sumaoka, M. Yashiro, H. Shigekawa, M. Komiyama, *Chem. Lett.* **1996**, 599–600.
[5] a) M. Komiyama, N. Takeda, Y. Takahashi, H. Uchida, T. Shiiba, T. Kodama, M. Yashiro, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, 269–274. Das radiotoxische Th^{IV} spaltet DNA bei pH 4 und 70°C etwa viermal langsamer als Ce^{IV}: T. Ihara, H. Shimura, K. Ohmori, H. Tsuji, J. Takeuchi, M. Tagaki, *Chem. Lett.* **1996**, 687–688.
[6] Eu^{III} beschleunigt die Hydrolyse von DNA-Dinucleotiden bei 70°C ca. 3 × 10⁷fach: R. Hettich, H.-J. Schneider, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, 2069–2072. Siehe auch: T. Shiiba, K. Yonezawa, N. Takeda, Y. Matsumoto, M. Yashiro, M. Komiyama, *J. Mol. Catal.* **1993**, *84*, L21–L25; M. Irisawa, M. Komiyama, *J. Biochem.* **1995**, *117*, 465–466. Über die Spaltung linearer DNA durch Co^{III}-Komplexe wurde ebenfalls berichtet,^[3b] es wurden aber keine kinetischen Daten angegeben.
[7] Vor kurzem beschrieben Moss et al. eine Phosphodiester-Hydrolyse durch ZrCl₄ (R. A. Moss, J. Zhang, K. G. Ragunathan, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1529–1532). Die Untersuchungen beschränken sich auf aktivierte Substrate wie **1**, sind weniger detailliert und wurden über einen Monat nach der vorliegenden Arbeit zur Publikation eingereicht. Die Reaktivität von ZrCl₄ bei der Hydrolyse eines RNA-Oligonucleotids in acetatgepufferter Lösung (J. Visscher, A. W. Schwartz, *Nucleic Acid Res.* **1992**, *20*, 5749–5752) ist geringer als die von Lanthanoid(III)-Verbindungen.
[8] J. Chin, M. Banaszczik, V. Jubian, X. Zou, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 186–190.
[9] R. C. Fay in *Comprehensive Coordination Chemistry*, Vol. 3 (Hrsg.: G. Wilkinson, R. D. Gillard, J. A. McCleverty), Pergamon, Oxford, **1987**, S. 364, 384–387, zit. Lit.; A. Singhal, L. M. Toth, J. S. Lin, K. Affholter, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11529–11534.
[10] Die kinetischen Messungen zur Spaltung von **1** durch ZrCl₄ wurden 20–30 s nach dem Mischen der Reagentien gestartet. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist im Zeitintervall 10–60 s in guter Näherung konstant.
[11] H.-J. Schneider, J. Rammo, R. Hettich, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1773–1776; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1716–1719.
[12] K. Bracken, R. A. Moss, K. G. Ragunathan, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9323–9324.

Regioselektivität der Diradikal-Cyclisierung von Eninallenen: Einfluß der Substituenten auf den Wechsel von der Myers-Saito- zur C²-C⁶-Cyclisierung**

Bernd Engels,* Christian Lennartz, Michael Hanrath, Michael Schmittel* und Marc Strittmatter

Die Myers-Saito-C²-C⁷-Cyclisierung von Eninallenen^[1] wurde in letzter Zeit intensiv untersucht, da die dabei aus **1** entstehenden diradikalischen $\alpha,3$ -Didehydrotoluole (Schema 1) an DNA-Strangbruchreaktionen^[2] und an für Synthesezwecke interessanten Folgereaktionen^[3] beteiligt sind.



Schema 1. Thermische Reaktionen von Eninallenen: C²-C⁶-Cyclisierung (links) und Myers-Saito-C²-C⁷-Cyclisierung (rechts). **1**: R = H, **2**: R = Ph, **3**: R = tBu, **4**: R = NH₂; R¹ = R² = H.

Die Einsatzmöglichkeiten der thermischen Eninallen-Reaktionen für die Synthese wurden erweitert, als Schmittel und Mitarbeiter einen vollständigen Wechsel von der Myers-Saito-C²-C⁷-Cyclisierung zu einer C²-C⁶-Cyclisierung entdeckten, die auf der linken Seite von Schema 1 dargestellt ist.^[4] Diese neue C²-C⁶-Cyclisierung wird für verschiedene Substituenten R¹ und R² erhalten, wenn das Wasserstoffatom der Acetylengruppe (R = H) durch eine Arylgruppe (R = Ph) oder sterisch anspruchsvolle Gruppen (R = tBu, SiMe₃) substituiert ist. Später fanden Gillmann et al.^[5] sowie Rodriguez et al.^[6] ähnliche Reaktionswechsel, was darauf hindeutet, daß die neue C²-C⁶-Cyclisierung ein allgemeines Reaktionsprinzip ist.

Wie auf der rechten Seite von Schema 1 angedeutet ist die Bildung des (σ,π)-Diradikals der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Myers-Saito-Reaktion. Experimentelle Untersuchungen^[7,8] deuten darauf hin, daß bei der neuen C²-C⁶-Cyclisierung die Bildung des Diradikals ebenfalls der

[*] Priv.-Doz. Dr. B. Engels, Dipl.-Chem. C. Lennartz, Dipl.-Ing. M. Hanrath
Institut für Physikalische und Theoretische Chemie der Universität Wegelerstraße 12, D-53115 Bonn
Fax: (+49) 228-73-9066
E-mail: bernd@rs5.thch.uni-bonn.de

Prof. Dr. M. Schmittel, Dipl.-Chem. M. Strittmatter
Institut für Organische Chemie der Universität Am Hubland, D-97074 Würzburg
Fax: (+49) 931-888-4606
E-mail: mjlsls@chemie.uni-wuerzburg.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 344; Projekt Schm 647/7-1) und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken dem Rechenzentrum der Universität Köln und dem HRLZ Jülich für ihre Unterstützung sowie für die Bereitstellung von Rechenzeit.