

# Elektronentransfer und Ionenpaar-Bildung, 28 [1, 2]

## ESR/ENDOR-Untersuchungen an Radikalanionen und Kontakt-Ionenpaaren der Naturstoff-Chinone Mitomycin C, Streptonigrin, Entobex® und 10,11-Dioxobrucin

Electron Transfer and Ion Pairing, 28 [1, 2]

ESR/ENDOR Studies of Radical Anions and Contact Ion Pairs of the Naturally Occurring Quinones Mitomycine C, Streptonigrine, Entobex® and 10,11-Dioxobrucine

H. Bock<sup>a,\*</sup>, P. Hänel<sup>b</sup> und H.-F. Herrmann<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Chemische Institute der Universität Frankfurt, Niederurseler Hang, D-W-6000 Frankfurt/Main 50

<sup>b</sup> Forschungslabor der Metallgesellschaft, Reuterweg 14, D-W-6000 Frankfurt/Main 1

<sup>c</sup> Hoechst AG, Postfach 8003 20, D-W-6230 Frankfurt/Main 80

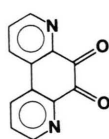
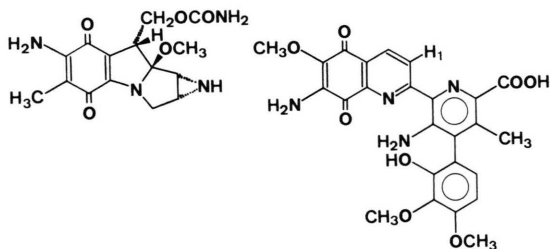
Z. Naturforsch. **47b**, 533–546 (1992); eingegangen am 18. Juli 1991

Natural Quinones, Radical Anions, Contact Ion Pairs, ESR/ENDOR Spectra

Reduction of naturally occurring *para*- and *ortho*-benzoquinone derivatives *M* to their respective radical anions *M*<sup>•−</sup> can be accomplished under largely aprotic conditions either by cautious low-temperature reaction in THF containing an excess of (2.2.2) cryptand at a potassium mirror or by using the “mild” single electron transfer reagent tetrabutylammonium boranate R<sub>4</sub>N<sup>+</sup>BH<sub>4</sub><sup>−</sup> in DMF. On addition of soluble alkali tetraphenylborates Me<sup>⊕</sup>[B(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>4</sub>]<sup>−</sup>, their hitherto unknown radical ion pairs [M<sup>•−</sup>Me<sup>⊕</sup>] and/or triple ion radical cations [Me<sup>⊕</sup>M<sup>•−</sup>Me<sup>⊕</sup>]<sup>⊕</sup> form, which might be of biological relevance in molecular carrier and “turn off – turn on” switch processes. On addition of metal perchlorates Me<sup>⊕*n*</sup>(ClO<sub>4</sub>)<sub>*n*</sub> with multiply charged counter cations Me<sup>⊕*n*</sup> the respective paramagnetic species [M<sup>•−</sup>Me<sup>⊕*n*</sup>]<sup>(*n*−1)⊕</sup> result. Assuming exclusive one-electron transfer reductions without any redox fragmentation reactions, ESR, ENDOR and GENERAL TRIPLE spectra are presented and discussed for the following radical anions and radical ion pairs: mitomycin C (M<sup>•−</sup> and [M<sup>•−</sup>Me<sup>⊕</sup>]<sup>(*x*−1)⊕</sup> with Me<sup>⊕</sup> = Li<sup>⊕</sup>, Na<sup>⊕</sup>), streptonigrin (M<sup>•−</sup> and [M<sup>•−</sup>Li<sup>⊕</sup>]<sup>(*x*−1)⊕</sup>), Entobex® (M<sup>•−</sup> and [M<sup>•−</sup>Me<sup>⊕</sup>]<sup>(*n*−1)⊕</sup> with Me<sup>⊕*n*</sup> = Li<sup>⊕</sup>, Na<sup>⊕</sup>, Cd<sup>⊕⊕</sup>, (H<sub>3</sub>C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>Tl<sup>⊕⊕</sup>) as well as brucinquinone ([M<sup>•−</sup>Me<sup>⊕*n*</sup>]<sup>(*n*−1)⊕</sup> with Me<sup>⊕*n*</sup> = Li<sup>⊕</sup>, Cd<sup>⊕⊕</sup>, Pb<sup>⊕⊕</sup>, La<sup>⊕⊕⊕</sup>).

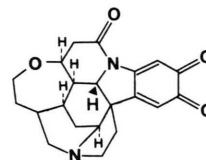
Naturstoff-Chinone und ihre Redox-Reaktionen spielen bei biologischen Stofftransport- und Energieübertragungs-Vorgängen eine wichtige Rolle [3–5]. Mit den zu ihrer Untersuchung zunehmend eingesetzten ESR- und vor allem ENDOR-spektroskopischen Meßtechniken [5] sind zahlreiche biologisch aktive Semichinon-Radikalanionen nachgewiesen und charakterisiert worden [4, 5]. Im Gegensatz hierzu konnten für ihre Radikal-Kontaktionenpaare wie [M<sup>•−</sup>Me<sup>⊕</sup>] oder ihre Tripelion-Radikalkationen [Me<sup>⊕</sup>M<sup>•−</sup>Me<sup>⊕</sup>]<sup>⊕</sup>, die bei einfachen *ortho*- und *para*-Chinonen umfangreich untersucht sind [5–7], keine Literaturhinweise aufgefunden werden. Die folgenden vier Wirkstoffe mit *para*- und *ortho*-Benzochinon-Unterein-

heiten weisen relativ niedrige 1. Reduktionspotentiale auf [2, 8–10]:



Mitomycin C  
E<sub>1/2</sub><sup>Rsd</sup> (V): −0,87 [8]

Entobex®  
−0,45 [9]



Streptonigrin  
−0,88 [2]

Brucinquinon  
−0,63 [10] (vs. SCE)

\* Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. H. Bock.

Sie sollten daher in weitgehend aprotischen Lösungen zu ihren Radikalanionen oder nach Zusatz löslicher Salze  $\text{Me}^{\oplus}\text{X}_n^{\ominus}$  zu ihren Radikal-Ionenpaaren reduzierbar und diese ESR/ENDOR-spektroskopisch nachweisbar sein. Die Natur- und Wirkstoff-Chinone (1) seien vorab kurz vorgestellt:

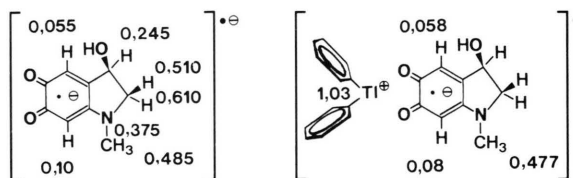
**Mitomycin C** und die strukturverwandten Derivate **A** und **B** wurden aus *Streptomyces caespitosus* isoliert [11a] und die absolute Konfiguration der vier chiralen Zentren durch Festkörper-Strukturanalyse bestimmt [11b]. Stereochemische und biosynthetische Beziehungen sind weitgehend geklärt [11c]: Bezüglich der starken Antitumor-Wirkung ist reduktive Aktivierung zum Semichinon-Radikalanion oder Hydrochinon-Dianion unstrittig [11d], welche DNA unter „Crosslinking“ der Stränge reduktiv alkylieren können. Strang-Verknüpfung kann auch durch das bei Aktivierung in wässriger Lösung beobachtete Superoxid-Radikalanion  $\text{O}_2^{\ominus}$  [11e] erfolgen. Metallkomplexe von Mitomycin und seinen Derivaten sind ebenso bekannt [11f] wie Strukturänderungen bei Reduktion in protonenhaltigen Lösungen [11g].

**Streptonigrin** wurde aus *Streptomyces rufochromogenus* oder *flocculus* isoliert und zeigt eine starke cytostatische Wirkung [12a]: Seine, durch Metallkationen wie  $\text{Mn}^{\oplus\oplus}$ ,  $\text{Zn}^{\oplus\oplus}$ ,  $\text{Fe}^{\oplus\oplus}$ ,  $\text{Co}^{\oplus\oplus}$ ,  $\text{Cu}^{\oplus\oplus}$  oder  $\text{Cd}^{\oplus\oplus}$  katalysierte Bindung an den bakteriellen DNA-Doppelstrang führt zu dessen Fragmentierung [12a, b]. *In vitro* bildet das Antibiotikum in Gegenwart von Sauerstoff das Superoxid-Radikalanion  $\text{O}_2^{\ominus}$  [12c]. Bei Reduktion von Streptonigrin in wässriger Lösung erniedrigen Metallkationen, für deren Komplexbildung die 2,2'-Bipyridyl-, die Chinon- sowie die Carboxylat-Funktionen (1) vielfältige Möglichkeiten eröffnen, das erste Halbstufen-Potential [12d].

**Entobex**<sup>®</sup> ist der Markenname für das als Arzneimittel gegen Amoebiasis verwendete 4,7-Phenanthrolin-5,6-dion [13a], welches strukturelle Ähnlichkeit zum Cofaktor PQQ (Methoxatin) von Chinoprotein-Dehydrogenasen aufweist [13b] und deren Aktivität rekonstruieren kann [13c]. Seine chemischen Eigenschaften und der Mechanismus der Aminoxidation durch Phenanthrolinquinone sind umfangreich untersucht worden [13d].

**Brucinchinon** ist das 10,11-Dioxo-Derivat des giftigen Alkaloids Strychnin [14a] und sein 10,11-Dihydrochinon-dimethylether (Brucin) wird zur

Enantiomeren-Trennung chiraler Alkohole verwendet [10]. Das *ortho*-chinoide Grundgerüst ist dem des Psychopharmakons Adrenochrom [13a] ähnlich, dessen Radikalanion [15] und dessen Diphenylthallium-Kontaktionen-Radikal kürzlich erzeugt und ESR/ENDOR-spektroskopisch charakterisiert werden konnten [16] ( $a_x$  in mT):



Die literaturbekannten ESR/ENDOR-Ergebnisse (2) lassen erwarten, daß insbesondere von den *ortho*-Chinon-Derivaten Entobex<sup>®</sup> und Brucinchinon (1), aber auch von den *para*-Benzochinon-Verbindungen Mitomycin C und Streptonigrin Radikalanionen und – bei Zusatz löslicher Salze  $\text{Me}^{\oplus}\text{X}^{\ominus}$  – auch deren Radikal-Kontakt-Ionenpaare in aprotischen Lösungen darstellbar sein sollten. Hierfür bewähren sich entweder die vorsichtige Reduktion in (2.2.2)-Kryptand/THF mit Kalium-Metallspiegel bei tiefen Temperaturen oder in DMF das „milde“ Reduktionsmittel Tetra(*n*-butyl)ammonium-boranat  $\text{R}_4\text{N}^{\oplus}\text{BH}_4^{\ominus}$  [1] mit alkyl-umhülltem und daher weitgehend wechselwirkungsfreiem („innocent“) Gegenkation  $\text{R}_4\text{N}^{\oplus}$ .

### Mitomycin C

Das Mitomycin-C-Radikalanion ist bereits enzymatisch in Wasser mit Phosphat-Puffer [8], elektrochemisch in DMF [8] sowie durch  $\text{NaBH}_4$ -Reduktion in DMSO [11e] erzeugt worden; durch Simulation seines ESR-Spektrums ließen sich die Kopplungskonstanten  $a_{\text{H}}(\text{CH}_3) = 0,1 \text{ mT}$ ,  $a_{\text{H}}(\text{CH}_2) = 0,065 \text{ mT}$ ,  $a_{\text{N}}(\text{NH}_2) = 0,23 \text{ mT}$  sowie  $a_{\text{H}} = 0,17 \text{ mT}$  zuordnen [11e]. Die Reduktion mit Kalium/(2.2.2)-Kryptand in THF führt sofort zu dem um  $g = 2,0052$  zentrierten ESR-Hyperfeinaufspaltungsmuster, dessen Auflösung durch digitale Akkumulation unter Anwendung der Fourier-Transform-Technik erhöht werden kann (Abb. 1: A). Nach der äußerst vorsichtig durchgeführten Reduktion, bei der die in [11e] angenommene und auch in protonenhaltigen Reduktionslö-

sungen literaturbekannte Eliminierung der Methoxy-Gruppe wenig wahrscheinlich ist, läßt sich trotz niedriger Radikalintensität durch über einständige Akkumulationsdauer das ENDOR-Spektrum (Abb. 1: B) registrieren. In diesem sind vier  $^1\text{H}$ -Kopplungen um die Protonen-Larmorfrequenz  $\nu_{\text{H}}$  aufgelöst (Tab. I), und im niederfrequenten Bereich erlauben zwei Linien im Abstand von  $2N$  eine  $^{14}\text{N}$ -Kopplung  $a_{\text{N}} = 0,2054$  mT abzulesen.

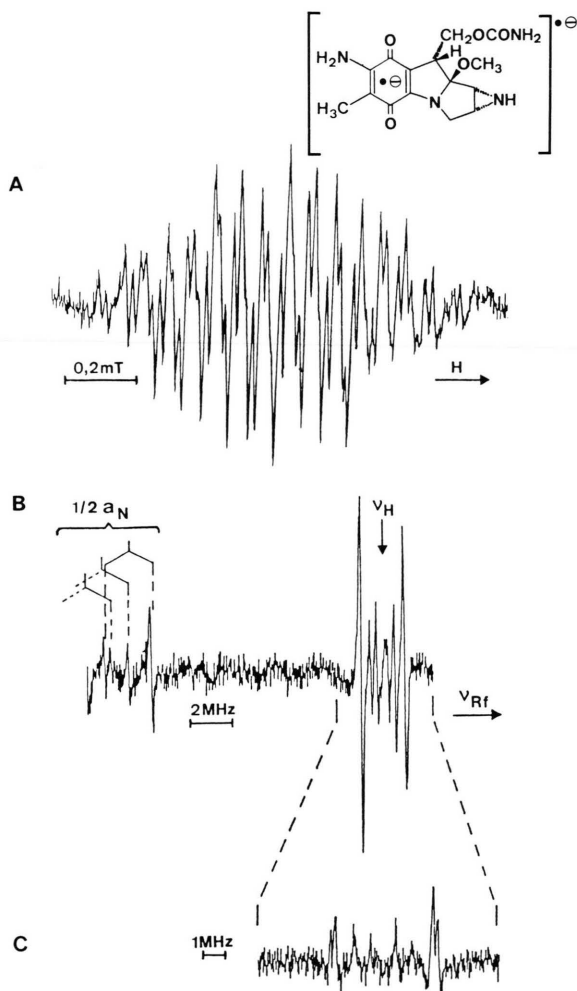


Abb. 1. Mitomycin-C-Radikalanion, erzeugt durch Tieftemperatur-Reduktion mit  $\text{K}/(2.2.2)$ -Kryptand in THF: (A) ESR-Spektrum bei 270 K (digital mit Fourier-Transform-Technik akkumuliert); (B) ENDOR-Spektrum von 1 bis 17 MHz bei 230 K (10 dB Mikrowellen- und 3 dB Rf-Leistung sowie 70 kHz Modulation) und (C) 2. Ableitung zwischen 12 und 17 MHz (25 kHz Modulation).

Die restlichen Tieffeld-Signale werden jeweils als hochfrequente Linien zweier weiterer  $^{14}\text{N}$ -Kopplungen interpretiert (Tab. I). Vergleich mit den ESR-Literaturdaten [11e] ergibt zufriedenstellende Übereinstimmung: relativ zu den Messungen in DMF ( $g = 2,0045$  [8]) oder DMSO/ $\text{H}_2\text{O}$  ( $g = 2,0046$  [11e]) ist in THF der  $g$ -Faktor erwartungsgemäß höher und die Beträge der  $^1\text{H}$ - und  $^{14}\text{N}$ -Kopplungen sinken.

Die Zugabe wasserfreier Metallsalze bewirkt beträchtliche Veränderungen: Mit Lithiumtetraphenylborat entsteht ein  $\text{Li}^\ominus$ -Kontaktionenpaar des Mitomycin-C-Radikalanions, welches in THF deutlich temperaturstabiler als das „freie“ Radikalanion ist. Sein um  $g = 2,0046$  zentriertes ESR-Signalmuster (Abb. 2: A) zeigt eine Hyperfeinstruktur mit über 30 angenähert äquidistanten Linien und in seinem ENDOR-Spektrum (Abb. 2: B und C) wird – aufgespalten um die Larmorfrequenz  $\nu_{\text{Li}}$  – eine  $^7\text{Li}$ -Kopplung von 0,016 mT sichtbar. Da im Gegensatz zum Dilithium-Radikalkation von 2-Trimethylsilyl-*p*-benzosemichinon-Radikalanion  $[\text{Li}^\oplus\text{M}^\ominus\text{Li}^\oplus]^\oplus$  eine zweite  $^7\text{Li}$ -Kopplung [7c] nicht aufgelöst wird, kann zwischen Ionenpaar-Radikal  $[\text{Li}^\oplus\text{M}^\ominus]^\ominus$  und Tripelion-Radikalkation  $[\text{Li}^\oplus\text{M}^\ominus\text{Li}^\oplus]^\oplus$  ENDOR-spektroskopisch nicht unterschieden werden. Für die Bildung eines Tripelions sprechen jedoch der Salzüberschuß in der THF-Lösung, die relativ starke Erniedrigung des  $g$ -Faktors um 0,0006 Einheiten und der eher große Quotient von ENDOR- zur ESR-Linienintensität („ENDOR-Effekt“) bei Tripelionen [2]. Im ENDOR-Spektrum bei 220 K (Abb. 2: B und C) sind außer den  $^7\text{Li}$ - und den beiden  $^{14}\text{N}$ -Kopplungen insgesamt acht  $^1\text{H}$ -Linienpaare um die Larmorfrequenz  $\nu_{\text{H}}$  aufgespalten. GENERAL TRIPLE-Experimente (Abb. 2: D und E), bei denen auf der größten Protonenkopplung eingestrahlt wird, liefern positive Vorzeichen für die  $^7\text{Li}$ -Kopplung und für die viertgrößte Protonenkopplung, welche daher den Methyl-Protonen  $a_{\text{H}}^{\text{CH}_3}$  zugeordnet wird (Tab. I). Für zwei  $^1\text{H}$ -Kopplungen sind deutlich negative Vorzeichen zu erkennen; alle anderen lassen sich wegen zu geringen GENERAL TRIPLE-Effekten nicht eindeutig festlegen.

Nach Zugabe überschüssigen Natriumtetraphenylborates zu Mitomycin-C-Radikalanion in THF erscheint im ENDOR-Spektrum (Abb. 3: B und C) um die  $^{23}\text{Na}$ -Larmorfrequenz ein Natrium-Li-

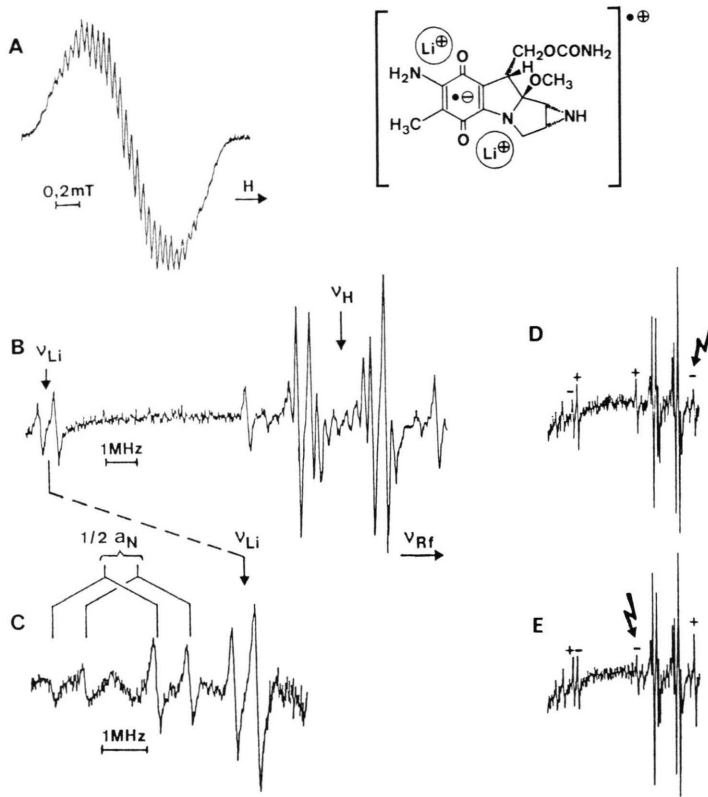


Abb. 2.  $Li^+$ -Kontaktionenpaar (vermutlich Tripelion) von Mitomycin-C-Radikalanionen, erzeugt durch Tieftemperatur-Reduktion mit  $K/(2.2.2)$ -Kryptand unter Zusatz eines  $LiB(C_6H_5)_4$ -Überschusses in THF: (A) ESR-Spektrum bei 273 K; (B) ENDOR-Spektrum zwischen 5 und 18 MHz bei 220 K (10 dB Mikrowellenleistung, 75 kHz Modulation); (C)  $^7Li$ -ENDOR-Spektrum zwischen 1 und 6 MHz sowie GENERAL TRIPLE-SPEKTREN gepumpt bei 11,683 MHz (D) und 17,520 MHz (E) (3 dB Pumpleistung).

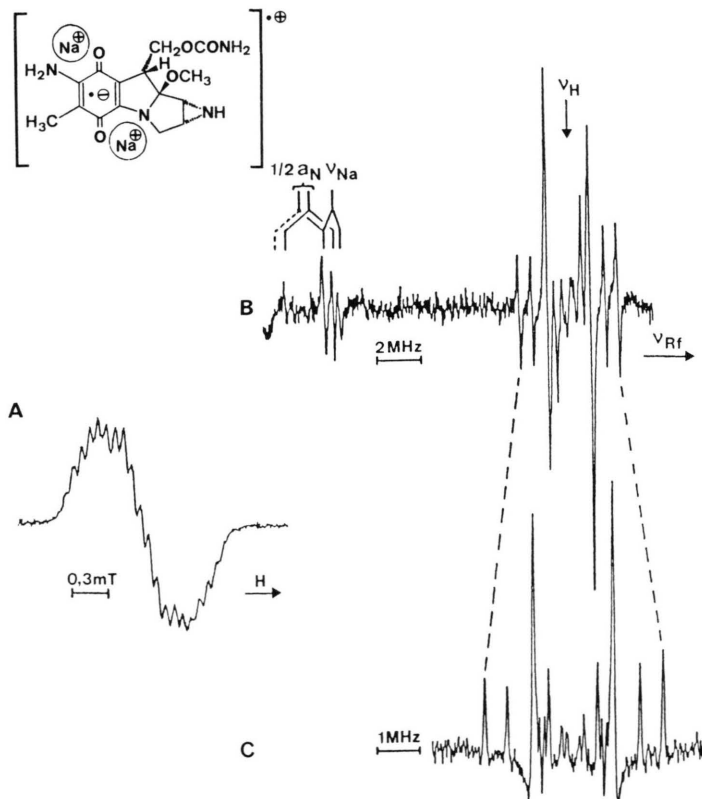


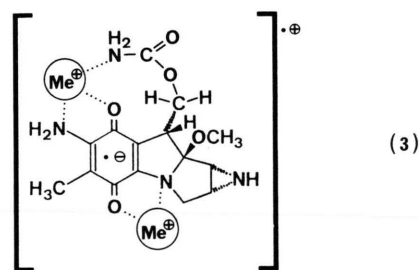
Abb. 3.  $Na^+$ -Kontaktionenpaar (vermutlich Tripelion) von Mitomycin-C-Radikalanion, erzeugt durch Tieftemperatur-Reduktion mit  $K/(2.2.2)$ -Kryptand unter Zusatz von  $NaB(C_6H_5)_4$  in THF: (A) ESR-Spektrum bei 260 K; (B) ENDOR-Spektrum von 0,5 bis 18,5 MHz bei 230 K (8 dB Mikrowellenleistung) sowie (C) 2. Ableitung zwischen 11 und 18 MHz (30 kHz Modulation).



nienpaar im Abstand  $a_{\text{Na}} = 0,025$  mT. Die Bildung eines Tripelion-Radikalkations  $[\text{Na}^{\oplus}\text{M}^{\ominus}\text{Na}^{\oplus}]^{\oplus}$  läßt sich ENDOR-spektroskopisch nicht belegen. Wie im Falle des vermuteten  $[\text{Li}^{\oplus}\text{M}^{\ominus}\text{Li}^{\oplus}]^{\oplus}$  (Abb. 2) könnte auch hier eine rasche Moleküldynamik in THF [5, 7c], d.h. eine Wanderung des Gegenkations über das Semichinon-Gerüst außerhalb der ESR-Zeitskala von etwa  $10^{-7}$  sec [5], zu einer Mittelung beider Metall-Kopplungen führen. Des weiteren wird eine  $^{14}\text{N}$ -Kopplung von 0,205 mT als Linienpaar mit  $2\nu_{\text{N}}$  Abstand sichtbar (Abb. 3: B); eine zweite  $^{14}\text{N}$ -Kopplung überlagert vermutlich mit der intensiven tieffrequenten  $^{23}\text{Na}$ -Linie. Unter hochauflösenden Meßbedingungen (Abb. 3: Modulationsamplitude 30 kHz) werden erneut acht Linienpaare um die  $^1\text{H}$ -Larmorfrequenz sichtbar; die  $^1\text{H}$ -Kopplungen des  $\text{Na}^{\oplus}$ -Tripelions sind – wenn auch weniger stark als die des  $\text{Li}^{\oplus}$ -Tripelions – gegenüber denen des „freien“ Radikalanions deutlich vergrößert (Tab. I). Aus GENERAL TRIPLE-Experimenten lassen sich für die beiden größten  $^1\text{H}$ -Kopplungen negative, für zwei kleinere positive Vorzeichen ermitteln (Tab. I). Eine Zuordnung insbesondere der zahlreichen kleineren  $^1\text{H}$ -Kopplungen anhand parametrisierter HMO/McLachlan-Berechnungen gelingt wegen ihrer zu geringen Unterschiede nicht [2].

Die Diskussion der ESR/ENDOR-Daten (Tab. I) wird durch die Ungewißheit über die in den THF-Lösungen vorhandenen paramagnetischen Spezies und die unbekanntenen Strukturverän-

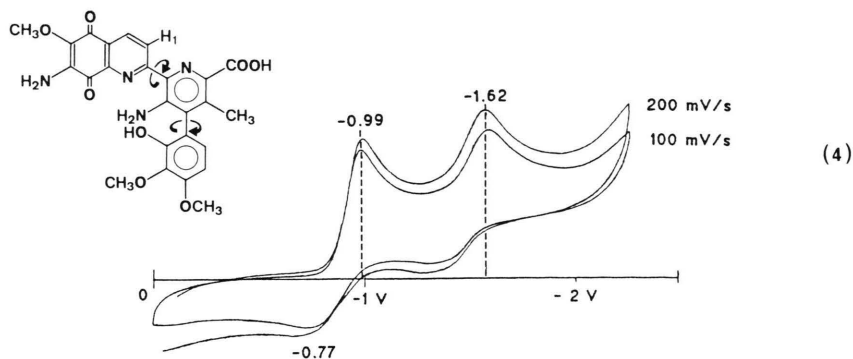
derungen vor allem bei der Kontaktionenpaar-Bildung behindert. Bereits eine Aussage darüber, ob nicht auch in den zum Vergleich herangezogenen Untersuchungen [8] im stark Kation-solvatisierenden DMSO meßbare Ionenpaar-Gleichgewichtskonzentrationen vorliegen könnten, ist angesichts der Unterschiede von g-Faktor und Kopplungskonstanten in DMSO und THF (Tab. I) schwierig. Die bei Ionenpaar-Bildung in THF verdoppelte Zahl noch aufgelöster ENDOR-Kopplungen und deren teils erheblich zunehmenden Beträge legen insbesondere eine konformative Änderung des flexiblen Carbamoyl-Liganden bei der Komplexbildung von Gegenkationen  $\text{Me}^{\oplus}$  nahe, beispielsweise:



Im einzelnen belegt die positive  $^7\text{Li}$ -Kopplung, daß das Gegenkation ober- oder unterhalb der Molekülebene (3) positioniert sein muß [5, 7d, f]. Nach den bereits vorgebrachten Argumenten könnten Tripelion-Radikalkationen (3) vorliegen oder – weniger wahrscheinlich – Kontaktionen-

| M                            | $\text{M}^{\ominus} [11e]$                    | $\text{M}^{\ominus}$                  | $[\text{M}^{\ominus}\text{Li}_2^{\oplus}]$     | $[\text{M}^{\ominus}\text{Na}_2^{\oplus}]^{\oplus?}$ |
|------------------------------|---|---------------------------------------|--|--|
| LM                           | DMSO  | THF                                   | THF  | THF  |
| $\text{Me}^{\oplus}$         | $[\text{Na}^{\oplus}(\text{DMSO})]^{\oplus?}$ | $[\text{K}^{\oplus}(2.2.2)]^{\oplus}$ | $[\text{K}^{\oplus}(2.2.2)]^{\oplus}$          | $[\text{K}^{\oplus}(2.2.2)]^{\oplus}$                |
| $\text{X}^{\ominus}$         | –   | –                                     | $[\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4]^{\ominus}$ | $[\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4]^{\ominus}$       |
| g                            | 2,0046  | 2,0052                                | 2,0046   | 2,0048   |
| $a_{\text{Me}^{\oplus}}$     | –   | –                                     | +0,0161  | 0,025  |
| $a^{\text{NH}_2}$            | 0,23  | 0,205                                 | 0,245  | 0,205  |
| $a_{\text{N}}$               | 0,17  | 0,133                                 | 0,197  | 0,174  |
| $a_{\text{N}}$               | –   | 0,065                                 | –  | –  |
| $a_{\text{H}}^{\text{CH}_3}$ | 0,10  | 0,073                                 | +0,0943  | +0,073   |
| $a_{\text{H}}$               | 0,065   | 0,080                                 | –0,2075  | –0,1625  |
| $a_{\text{H}}$               | –   | 0,044                                 | 0,1671   | (–)0,1211  |
| $a_{\text{H}}$               | –   | 0,019                                 | 0,1105   | 0,061  |
| $a_{\text{H}}$               | –   | –                                     | 0,065  | 0,052  |
| $a_{\text{H}}$               | –   | –                                     | 0,05   | 0,045  |
| $a_{\text{H}}$               | –   | –                                     | 0,033  | (+)0,020   |
| $a_{\text{H}}$               | –   | –                                     | (–)0,013                                       | 0,012  |

Tab. I. ENDOR-Kopplungskonstanten [mT] des Mitomycin-C-Radikalanions sowie seiner  $\text{Li}^{\oplus}$ - und  $\text{Na}^{\oplus}$ -Ionenpaare in THF bei 220 K mit Vorzeichen aus GENERAL TRIPLE-Spektren (·····mutmaßliche Korrelationen, vgl. Text; Vorzeichen in Klammern: nur geringe Intensitätsunterschiede).

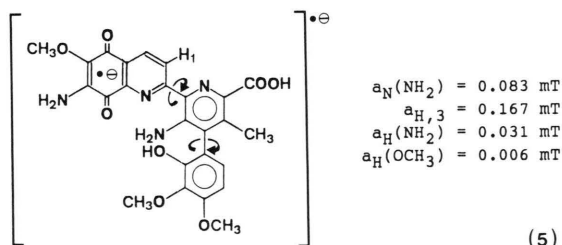


paar-Radikale mit rasch wanderndem Gegenkation. In jedem Fall sollte die Wechselwirkung  $>C=O^{\ominus} \cdots Me^{\oplus}$  die Spindichte im Chinon-System in Abhängigkeit von der effektiven Kationladung  $1/r_{Me^{\oplus}}$  erhöhen [5, 7a, d]. Dies wird an den zugeordneten [8] Kopplungen  $a^{CH_3}$ ,  $a^{CH_2}$ ,  $a^{NH_2}$  und  $a_N^{\alpha}$  auch beobachtet (Tab. I:  $\cdots$ ): sie steigen im  $Li^{\oplus}$ -Ionenpaar am stärksten.

### Streptonigrin

Cyclovoltammetrische Messungen in THF [2] belegen eine quasireversible ( $\Delta E = 220$  mV) Reduktion zum Radikalanion bei  $-0,88$  V (Leitsalz  $0,1$  N  $R_4N^{\oplus}ClO_4^{\ominus}$ , GCE vs. SCE); die irreversible Reduktion zum Dianion folgt bei  $-1,62$  V (4). In DMF wird das kathodische Peakpotential zwar auf  $-0,62$  V gesenkt; der erste Einelektronentransfer erweist sich jedoch als irreversibel und geschwindigkeitsabhängig [2].

Das Streptonigrin-Radikalanion wurde ESR-spektroskopisch zunächst nach enzymatischer Reduktion unter anaeroben Bedingungen [17] nachgewiesen, jedoch lieferte erst seine Erzeugung durch  $NaBH_4$ -Reduktion in DMSO [11e] eine teilweise aufgelöste Hyperfeinstruktur. Diese kann durch Vergleich mit den ESR-Daten geeigneter Modellsubstanzen sowie durch ESR-Spektren-Simulation folgenden Kopplungen zugeordnet werden [2, 11e]:



(5)

Eine für ENDOR-Messungen geeignete Probe in THF läßt sich trotz der reaktiven Amino-, Hydroxy-, Methoxy- und Carboxylat-Substituenten (!) durch Reduktion mit Kalium/(2.2.2)-Kryptand bei tiefen Temperaturen erzeugen. Das bei 250 K registrierte ENDOR-Spektrum (Abb. 4: D) zeigt drei Protonenkopplungen  $a_H = 0,167, 0,031$  und

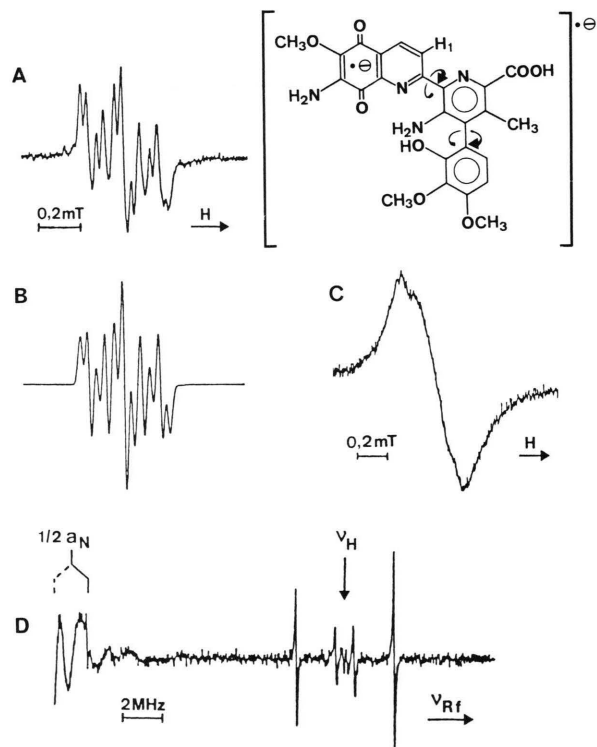


Abb. 4. Streptonigrin-Radikalanion erzeugt durch Reduktion mit  $K/(2.2.2)$ -Kryptand in THF: (A) ESR-Spektrum bei 250 K mit (B) Simulation und (C) nach Zugabe überschüssigen  $Li^{\oplus}[B(C_6H_5)_4]^{\ominus}$  sowie (D) ENDOR-Spektrum von 0,3 bis 20,3 MHz bei 250 K (12 dB Mikrowellenleistung sowie 100 kHz Modulation).

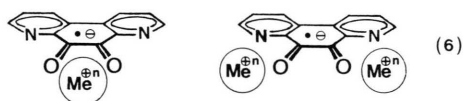
0,0062 mT sowie die hochfrequente Linie einer  $^{14}\text{N}$ -Kopplung  $a_{\text{N}} = 0,083$  mT, deren niederfrequentes Pendant  $\nu_{\text{N}^-} = 0,112$  MHz außerhalb des Meßbereiches liegt. Wie durch Vergleich mit Mytomycin (3) ersichtlich (Tab. I), stimmen hier die in DMSO- und in aprotischer THF-Lösung ermittelten Kopplungskonstanten bemerkenswert gut überein – lediglich die der 4-Stellung zugeordnete größte  $^1\text{H}$ -Kopplung ist von 0,21 mT [11] auf 0,167 mT erniedrigt. Das nach K/(2.2.2)-Kryptand-Reduktion erneut registrierte ESR-Spektrum (Abb. 4: A) läßt sich mit  $1 \times a_{\text{N}} = 0,083$  mT;  $1 \times a_{\text{H},1} = 0,167$  mT sowie  $2 \times a_{\text{H},2} = 0,031$  mT zufriedenstellend simulieren (Abb. 4: B). Die vorgeschlagene Zuordnung der Kopplungen (5) wird insbesondere durch einen Vergleich mit den ESR-Daten von 5,8-Chinolinchinon-Radikalanion [18] und seinem 2-Methoxy-3-amino-Derivat [11e] gestützt.

Die ENDOR-Spektren der Streptonigrin (Abb. 4: D) und der Mitomycin-C-Radikalanionen (Abb. 1) sind nach Literaturrecherche die ersten von natürlichen Antitumor-Antibiotika mit Aminochinon-Gruppen. Leider gelingt es für Streptonigrin nicht, die Bildung eines Kontaktionenpaar-Radikals zweifelsfrei nachzuweisen, da die in Gegenwart von Metallsalzen erzeugten radikalischen Spezies über die benötigte Meßdauer in THF nicht stabil sind. Einzige Ausnahme ist die Reduktion mit Kalium/(2.2.2)-Kryptand in THF-Lösung unter Zusatz eines Überschusses von Lithiumtetraphenylborat, bei der ein schwaches ESR-Signal (Abb. 4: C) zentriert um einen, gegenüber dem „freien“ Radikalanion (Abb. 4: A;  $g = 2,0049$ ) erniedrigten  $g$ -Faktor von 2,0046 resultiert. Dieser Befund ist bei Vergleich mit ESR-Da-

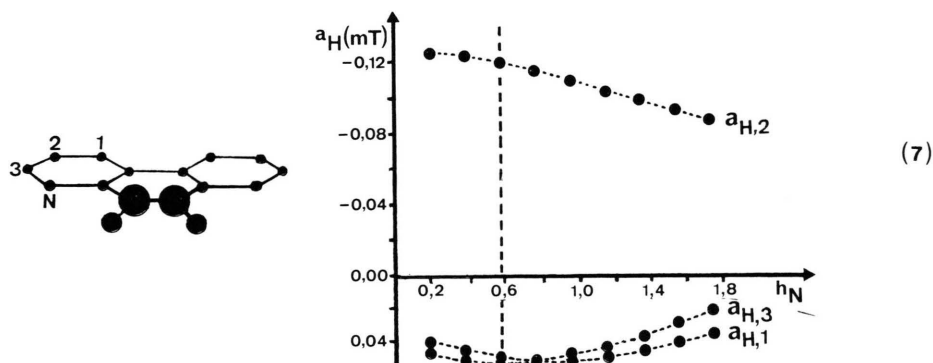
ten anderer Semichinone [2] als Hinweis auf die Bildung eines  $\text{Li}^{\oplus}$ -Kontakt-Ionenpaares zu werten.

### Entobex<sup>®</sup>

Wie einleitend erwähnt, ist Entobex<sup>®</sup> der Markenname für das als Amoebiasis-Heilmittel verwendete 4,7-Phenanthrolon-5,6-dion [13a]. Im Gegensatz zum elektrochemisch umfangreich untersuchten isomeren 1,10-Phenanthrolin-5,6-dion [18] bietet es mehrere Möglichkeiten für die Bildung von Gegenkation-Fünfringchelaten an den Chinon-CO-Gruppen:



Sein Radikalanion ist elektrochemisch mit  $\text{R}_4\text{N}^{\oplus}\text{ClO}_4^{\ominus}$  als Leitsalz erzeugt und die Lösungsmittel-Abhängigkeit des ESR-Spektrums untersucht worden [19]. Vorteile bietet die Reduktion von 4,7-Phenanthrolin-5,6-dion in einer THF-Lösung mit (2.2.2)-Kryptandzusatz an einem Kalium-Metallspiegel, da ein hochaufgelöstes ESR-Spektrum (Abb. 5: A) registriert werden kann. Dessen unerwartet geringe Gesamtbreite von nur 0,8 mT läßt auf große Spindichten an den „ESR-inaktiven“  $^{12}\text{C}$ - und  $^{16}\text{O}$ -Zentren des Radikalanions schließen, ein Sachverhalt, der mit den von einer HMO/McLachlan-Rechnung (Parameter,  $h_{\text{O}} = 1,6$ ,  $h_{\text{N}} = 0,6$ ,  $k_{\text{CO}} = 1,3$ ,  $k_{\text{CN}} = k_{\text{CC}} = 1,0$ ,  $Q = -2,3$  mT und  $\lambda = 1,2$ ) vorausgesagten Spindichten übereinstimmt:



Im ENDOR-Spektrum (Abb. 5: C und D) des mit K/(2.2.2)-Kryptand in THF erzeugten Radikalanions von 4,7-Phenanthrolin-5,6-dion werden drei Protonenkopplungen aufgelöst, von denen nach GENERAL TRIPLE-Experimenten (Abb. 5:

E und F) nur die größte ein negatives Vorzeichen aufweist (Tab. II).

Die ESR/ENDOR-Daten des Radikalanions von 4,7-Phenanthrolin-5,6-dion (Tab. II) lassen sich anhand der HMO/McLachlan-Rechnungen

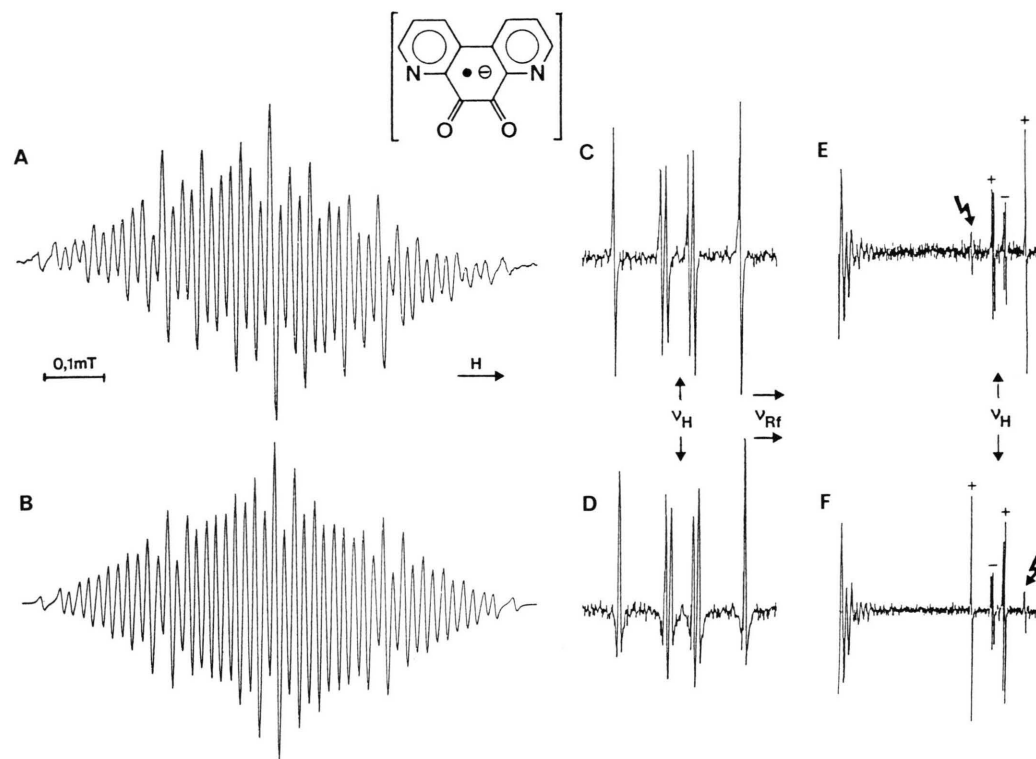
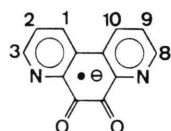


Abb. 5. Radikalanion von 4,7-Phenanthrolin-5,6-dion, erzeugt durch Reduktion mit Kalium unter Zusatz von (2.2.2)-Kryptand in THF: (A) ESR-Spektrum bei 295 K und (B) seine Computersimulation; (C) ENDOR-Spektrum zwischen 9,5 und 18,5 MHz bei 222 K und (D) seine erste Ableitung sowie GENERAL TRIPLE-Experimente im Bereich zwischen 0,5 MHz und 18 MHz bei 252 K, gepumpt auf den Frequenzen 12,277 MHz (E) und 17,07 MHz (F).



| Me <sup>⊕</sup>   | g      | a <sub>N</sub> | a <sub>H</sub> <sup>3,8</sup> | a <sub>H</sub> <sup>2,9</sup> | a <sub>H</sub> <sup>1,10</sup> | a <sub>Me</sub> |
|---|--------|----------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------|
| [K <sup>⊕</sup> (2.2.2)]                                      | 2,0051 | 0,062          | +0,045                        | -0,166                        | +0,031                         | -               |
| R <sub>4</sub> N <sup>⊕</sup>                                 |        | 0,063          | 0,045                         | 0,169                         |                                | -               |
| HMO/McLachlan   |        | 0,136          | +0,044                        | -0,125                        | +0,039                         | -               |
| Li <sup>⊕</sup>   | 2,0045 |                |                               |                               |                                |                 |
| Na <sup>⊕</sup>   | 2,0048 |                |                               |                               |                                |                 |
| Cd <sup>⊕⊕</sup>  | 2,0057 |                |                               |                               |                                | ~0,8-0,9        |
| (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Tl <sup>⊕</sup> | 2,0041 |                |                               |                               |                                | ~0,25           |

Tab. II. ESR/ENDOR-Daten (a<sub>x</sub> in mT) des Radikalanions von 4,7-Phenanthrolin-5,6-dion sowie seiner Radikal-Kontaktionenpaare mit Li<sup>⊕</sup>, Na<sup>⊕</sup>, Cd<sup>⊕⊕</sup> und (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>Tl<sup>⊕</sup>. Zusätzlich sind die nach HMO/McLachlan (7) berechneten Kopplungskonstanten angegeben.

(7) wie folgt diskutieren: Die größte und negative  $^1\text{H}$ -Kopplung ist eindeutig dem Ringwasserstoff in 2-Stellung zuzuweisen. Demgegenüber ist die Zuordnung der positiven  $^1\text{H}$ -Kopplungen  $a_{\text{H}}^{3,8} > a_{\text{H}}^{1,10}$  (Tab. II) mit dem Vorbehalt zu versehen, daß sich die Beträge der Spinpopulationen an den Ringzentren 3,8 und 1,10 über den Bereich der  $h_{\text{N}}$ -Parameter-Variation und insbesondere nahe dem optimalen Wert  $h_{\text{N}} \approx 0,6$  (7) nur geringfügig unterscheiden. Insgesamt gelingt mit den ENDOR-Kopplungskonstanten (Tab. II) eine perfekte Simulation des ESR-Spektrums (Abb. 5: B).

Kontaktionenpaar-Radikale des Radikalanions von 4,7-Phenanthrolin-5,6-dion können durch Reduktion der Neutralverbindung unter folgenden Bedingungen erzeugt werden: mit Li- und Na-Metall in Gegenwart überschüssiger  $\text{Li}^+$ - oder  $\text{Na}^+$ -Tetraphenylborate, kathodisch in Gegenwart von  $\text{Cd}(\text{ClO}_4)_2$  oder mit K/(2.2.2)-Kryptand unter Zusatz von Diphenylthalliumchlorid. Die ESR-Spektren (Abb. 6) der paramagnetischen  $\text{Li}^+$ -,  $\text{Na}^+$ -,  $\text{Cd}^{2+}$  sowie  $(\text{H}_5\text{C}_6)_2\text{Tl}^+$ -Chelatkomplexe seien wie

folgt kommentiert: Bei den  $\text{Me}/\text{Me}^{\oplus}[\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4]^{\ominus}$ -Reduktionen resultieren unaufgelöste ESR-Signalmuster, aus denen sich Kopplungskonstanten nicht ablesen lassen (Abb. 6); für die Bildung von Radikal-Kontakt-Ionenpaaren sprechen jedoch die erniedrigten  $g$ -Faktoren (Tab. II). Im Gegensatz hierzu werden bei den Reduktionen in Gegenwart von Cadmiumperchlorat oder Diphenylthalliumchlorid aufgelöste ESR-Spektren (Abb. 6) registriert. Erneut belegen die gegenüber dem „freien“ Radikalanion veränderten  $g$ -Faktoren (Tab. II) eine Kontakt-Ionenpaar-Bildung. Die in den ESR-Spektren zu beobachtende anisotrope Linienverbreiterung verhindert jedoch deren Computersimulation und damit die Bestimmung der Kopplungsparameter; lediglich für die Metall-Kopplungen lassen sich aus den Differenzen der ESR-Spektrenbreiten zwischen „freiem“ Radikalanion und den betreffenden Ionenpaaren Näherungswerte von etwa 0,8–0,9 mT für  $\text{Cd}^{2+}$  und von etwa 0,25 mT für  $(\text{H}_5\text{C}_6)_2\text{Tl}^+$  abschätzen (vgl. [15 b]).

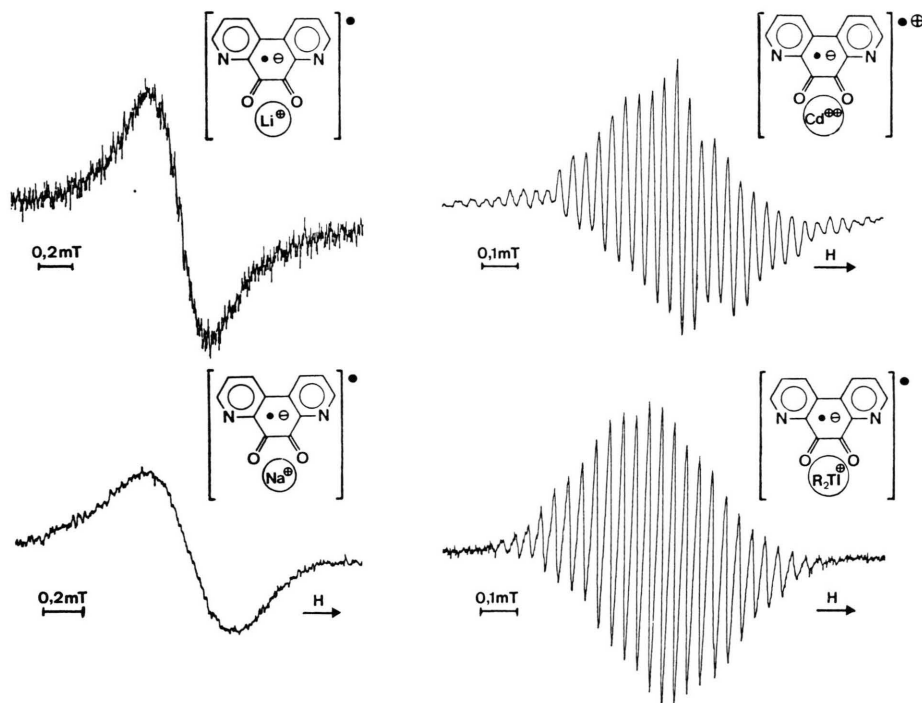


Abb. 6. ESR-Spektren von Radikalanionenpaaren des 4,7-Phenanthrolin-5,6-dions bei 295 K, erzeugt durch Reduktion (A) mit Li in THF unter Zusatz von  $\text{Li}[\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4]$ ; (B) mit Na in THF unter Zusatz von  $\text{Na}[\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4]$ ; (C) elektrochemisch in DMF unter Zusatz von  $\text{Cd}(\text{ClO}_4)_2$  sowie (D) mit K/(2.2.2)-Kryptand in THF unter Zusatz von  $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{TlCl}$ .

Günstigere ESR/ENDOR-Ergebnisse lassen sich für das isomere 1,10-Phenanthrolin-5,6-dion erzielen [1, 8, 20]: Durch „milde“ Reduktion mit Tetra(*n*-butyl)ammonium-boranat [1] in DMF-Lösungen geeigneter Metallsalze können Radikal-Kontakt-Ionenpaare erzeugt werden, deren aufgelöste ESR-Spektren das vielfach literaturbekannte [6, 7b, h] „Andocken“ der Gegenkationen in der *ortho*-Chinon-Chelatzone belegen.

### Brucin-Chinon

Zahlreiche bekannte *ortho*-Semichinon-Kontaktionenpaare  $[M^{\ominus}Me^{\oplus}]$  mit verschiedenartigen Gegenkationen [5, 6, 7b, h] und insbesondere die Stabilisierung von Radikal anionen *ortho*-chinoider Naturstoffe wie Adrenochrom (2), z. B. durch  $(H_5C_6)_2Tl^{\oplus}$ -Kationen [16], lassen auch Brucinchinon als interessante Modell-Verbindung erscheinen. Für seine Reduktion in Metallsalz-haltigen DMF-Lösungen bewährt sich das neue [1] und „milde“ Einelektronentransfer-Reagenz Tetra(*n*-butyl)ammonium-boranat  $R_4N^{\oplus}BH_4^{\ominus}$ .

Das  $Li^{\oplus}$ -Kontaktionenpaar des Radikal anions von Brucinchinon kann durch Einelektronentransfer-Reduktion mit  $R_4N^{\oplus}BH_4^{\ominus}$  in DMF unter Zusatz von LiOH erzeugt werden. Das ESR-Spektrum mit einer Gesamtbreite von 0,67 mT (Abb. 7: A) zeigt keine Hyperfeinaufspaltung; der *g*-Faktor von 2,0047 liegt in dem für Semichinon-Kontaktionenpaare typischen Bereich. Angesichts der vergeblichen Versuche, durch Reduktion mit  $K/(2.2.2)$ -Kryptand in THF das „freie“ Brucinsemichinon-Radikal anion zu erzeugen [2], überrascht die Stabilität des  $Li^{\oplus}$ -Radikal anionenpaars im polaren Lösungsmittel DMF, welches nach Verringerung des Probendurchmessers auf  $\approx 0,8$  mm zusätzlich ein zufriedenstellendes ENDOR-Sättigungsverhalten aufweist. Das bei 250 K registrierte ENDOR-Spektrum (Abb. 7: B) zeigt drei deutlich aufgelöste  $^1H$ -Kopplungen und eine weitere  $< 0,001$  mT um die Protonen-Larmorfrequenz  $\nu_H$  sowie das  $^7Li$ -Linienpaar um  $\nu_{Li}$ . GENERAL TRIPLE-Spektren (Abb. 7: C und D) erlauben, alle relativen Vorzeichen zu bestimmen (Tab. III).

Die ESR/ENDOR-Daten des  $Li^{\oplus}$ -Ionenpaares von Brucinchinon-Radikal anion (Tab. III) sollen wie folgt kommentiert werden: Die  $^1H$ -Kopplungen lassen sich durch Vergleich mit denen des

strukturanalogen Adrenochrom-Radikal anions (2) und anhand ihrer relativen Vorzeichen plausibel zuordnen. Hierbei wird dem axialen Azafünfring-Wasserstoff  $a_{H,1} = +0,132$  mT zugewiesen und der direkte *p*-Spintransfer durch das positive Vorzeichen definiert. Für die *ortho*-Benzosemichinon-Wasserstoffe in den 3,6-Positionen bleiben – die relativ zum Adrenochrom-Radikal anion (2) erhöhten – Kopplungen  $a_{H,2} = -0,085$  mT und  $a_{H,3} = +0,038$  mT, deren unerwartet entgegengesetzte Vorzeichen entweder auf die Molekülsymmetrie oder aber auf die Bildung eines Tripelions mit einem zweiten  $Li^{\oplus}$ -Gegenkation im „Amid-Korb“ zurückgeführt werden müssten. Die  $^{14}N$ -Kopplung wird im ENDOR-Spektrum nicht beobachtet, da bei den hierfür nötigen Temperaturen oberhalb

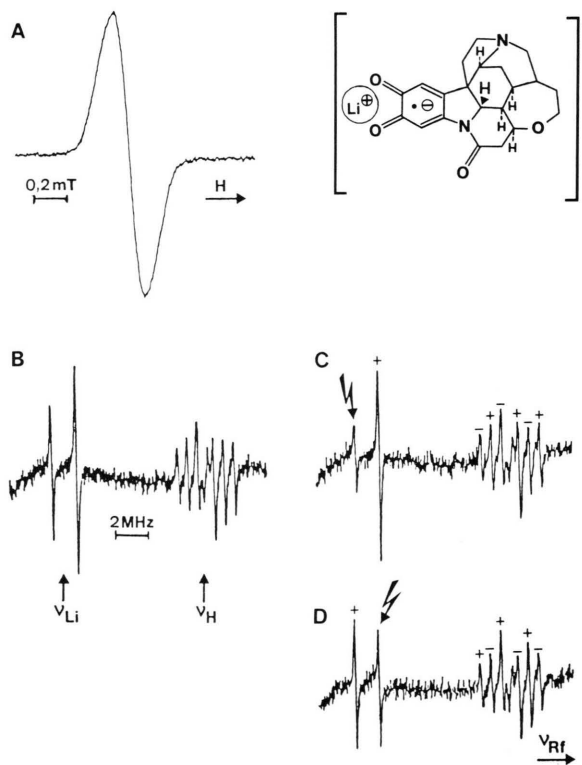
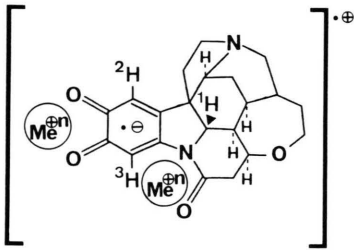


Abb. 7.  $Li^{\oplus}$ -Ionenpaar von Brucinchinon-Radikal anion, erzeugt durch Reduktion mit  $R_4N^{\oplus}BH_4^{\ominus}$  unter Zusatz von LiOH in DMF: (A) ESR-Spektrum bei 295 K; (B) ENDOR-Spektrum zwischen 0,5 MHz und 18,5 MHz bei 250 K (9 dB Mikrowellen- und 3 dB  $R_f$ -Leistung sowie 100 kHz Modulation) sowie GENERAL TRIPLE-Spektren gepumpt bei (C) 4,97 MHz und (D) 6,43 MHz (2 dB Pumpleistung).

250 K die vorhandene Mikrowellenleistung zur Sättigung der Probe nicht mehr ausreicht. Sie kann jedoch aus der Differenz zwischen Gesamtbreite des ESR-Spektrums und der Summe aller restlichen Kopplungen zu etwa 0,12 mT abgeschätzt

werden (Tab. III) – in Übereinstimmung mit Literaturwerten für vergleichbare Spinsysteme [16]. Die Kopplung mit dem  $^7\text{Li}$ -Isotop (nat. Häufigkeit 92,58%,  $I = 3/2$ ),  $a_{\text{Li}} = +0,052$  mT, hat nach den GENERAL TRIPLE-Experimenten (Abb. 7: C



| $\text{Me}^{\oplus n}$           | $g$    | $a_{\text{N}}$ | $a_{\text{H},1}$ | $a_{\text{H},2}$ | $a_{\text{H},3}$ | $a_{\text{H},4}$ | $a_{\text{Me}}$ |
|----------------------------------|--------|----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|
| $\text{Li}^{\oplus}$             | 2,0047 | $\approx 0,12$ | +0,132           | -0,085           | +0,038           | <0,001           | +0,052          |
| $\text{Cd}^{\oplus\oplus}$       | 2,0036 |                |                  |                  |                  |                  | 0,63            |
| $\text{La}^{\oplus\oplus\oplus}$ | 2,0034 |                |                  |                  |                  |                  | $\approx 0,18$  |
| $\text{Pb}^{\oplus\oplus}$       | 1,9976 |                |                  |                  |                  |                  | 2,56            |

Tab. III. ESR/ENDOR-Daten ( $a_x$  in mT) der Ionenpaare von Brucininon-Radikalanion in DMF.

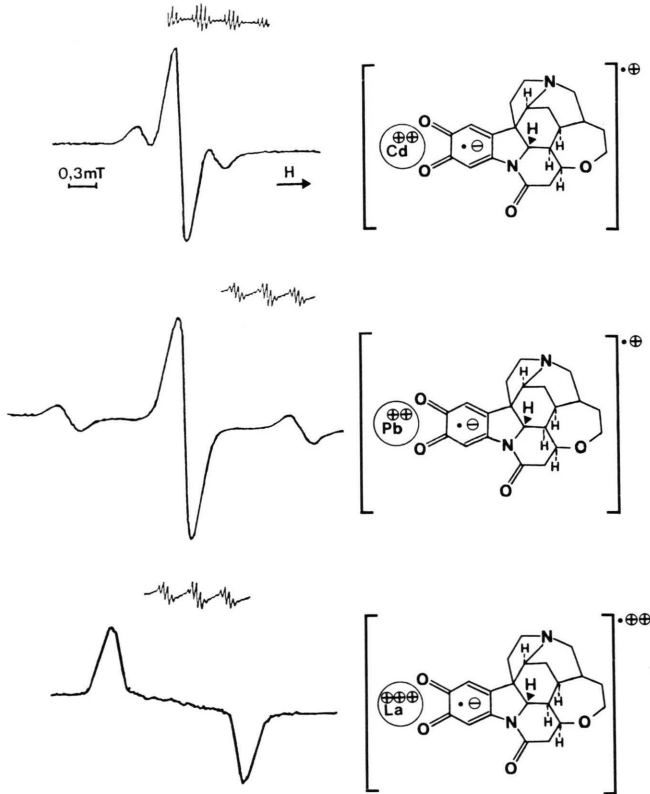


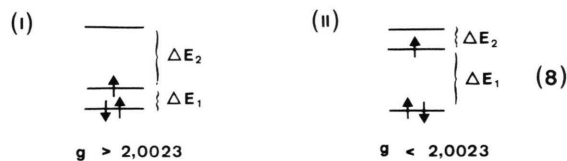
Abb. 8. ESR-Spektren der Ionenpaare des Brucininon-Radikalanions in DMF bei 295 K, erzeugt durch Reduktion mit  $\text{R}_4\text{N}^{\oplus}\text{BH}_4^{\ominus}$  in Gegenwart eines Überschusses der Metallsalze  $\text{Cd}(\text{ClO}_4)_2$ ,  $\text{Pb}(\text{ClO}_4)_2$  und  $\text{La}(\text{ClO}_4)_3$ .



und D) gleiches Vorzeichen wie die des „axialen“ Azafünfring-Wasserstoffs und sollte für einen direkten *p*-Spintransfer daher außerhalb der O<sub>2</sub>C<sub>2</sub>-Ebene des *ortho*-Semichinons liegen.

Die ESR-Spektren der durch Reduktion mit R<sub>4</sub>N<sup>⊕</sup>BH<sub>4</sub><sup>⊖</sup> in Gegenwart der betreffenden Metallperchlorate in DMF erzeugten Cd<sup>⊕⊕</sup>-, Pb<sup>⊕⊕</sup>- und La<sup>⊕⊕⊕</sup>-Radikalionenpaare (Abb. 8) zeigen – wie das mit Li<sup>⊕</sup>-Gegenkation (Abb. 7: A) – keinerlei Hyperfeinaufspaltung, z. B. durch die 3,6-Chinonwasserstoffe oder den Fünfring-Stickstoff. Die Cadmium- und Blei-Kopplungen <sup>111</sup>Cd (nat. Häufigkeit 12,75%, I = 0,5), <sup>113</sup>Cd (nat. Häufigkeit 12,26%, I = 0,5) und <sup>207</sup>Pb (nat. Häufigkeit 22,6%, I = 0,5) können aus den Signal-Satelliten bestimmt werden. Die durch Cd<sup>⊕⊕</sup> (jede Linie besitzt rund 1/8 der Zentrallinien-Intensität) und durch Pb<sup>⊕⊕</sup> (etwa 1/10 Zentrallinien-Intensität) bedingten Hyperfeinkopplungen betragen a<sub>Cd</sub> = 0,63 mT und a<sub>Pb</sub> = 2,46 mT (Tab. III). Die durch Linienbreiten-Effekte erschwerte Bestimmung der <sup>139</sup>La-Kopplung (nat. Häufigkeit 99,91%, I = 3,5) kann näherungsweise durch eine „Differenz“-Abschätzung erfolgen: Der Unterschied in den Gesamtbreiten der La<sup>⊕⊕⊕</sup>- (1,96 mT) und Li<sup>⊕</sup>-Radikalionenpaare (0,52 mT) liefert – dividiert durch die Multiplizität 8 – den mit literaturbekannten [6, 20] Lanthan-Kopplungen anderer *o*-Chinone zufriedenstellend übereinstimmenden Betrag a<sub>La</sub> ≈ 0,18 mT (Tab. III).

Die mit zunehmender Spin/Bahn-Kopplung des Gegenkations bis auf g = 1,9976 für Pb<sup>⊕⊕</sup> absinkenden g-Faktoren (Tab. III) der Brucinchinon-Radikalionenpaare stimmen mit den Voraussagen einer nützlichen Faustregel [21] überein:



Wird die Niveaudifferenz  $\Delta E_2$  z. B. durch Einfügen tiefliegender „Loch“-zustände von Schwermetall-Kationen kleiner als  $\Delta E_1$  (8: II), so sollte der g-Faktor des betreffenden Spinsystems unter dem Standardwert 2,0023 liegen. Dies gilt auch für andere Pb<sup>⊕⊕</sup>-Ionenpaare von *ortho*-Semichinon-Radikalanionen [6, 22].

## Zusammenfassung der ESR/ENDOR-Ergebnisse

Die ESR/ENDOR-Untersuchungen an Radikalanionen von Naturstoffen, welche wie Mitomicin C und Streptonigrin *para*-Benzochinon-Untereinheiten oder wie Brucinchinon und der Wirkstoff Entobex<sup>®</sup> *ortho*-Chinon-Chelatanzungen aufweisen, liefern folgende wesentlichen Resultate:

Naturstoffchinon-Radikalanionen für ENDOR-spektroskopische Untersuchungen werden vorteilhaft in wasserfreiem THF durch Tieftemperatur-Reduktion mit K/(2.2.2)-Kryptand oder in DMF mit Tetra(*n*-butyl)ammonium-borhydrid erzeugt. Bei Messungen in DMF-Lösungen vermindern verringerte Probandendurchmesser die Lösungsmittel-Mikrowellenabsorption und ermöglichen daher die Sättigung der Radikal-ESR-Absorptionen als Voraussetzung für ENDOR-Spektren.

Die <sup>1</sup>H- und teils auch die <sup>14</sup>N-Kopplungskonstanten der Radikalanionen von Mitomycin C, Streptonigrin, Entobex<sup>®</sup> und Brucinchinon konnten erstmals ENDOR-spektroskopisch bestimmt und hierdurch literaturbekannte ESR-Ergebnisse vervollständigt werden.

Die Bildung von Radikal-Kontaktionenpaaren kann ENDOR-spektroskopisch durch Beobachtung von <sup>7</sup>Li- und <sup>23</sup>Na-Kopplungen um die jeweiligen Larmorfrequenzen  $\nu_{\text{Me}^\oplus}$  zweifelsfrei nachgewiesen werden für [(Mitomycin C<sup>⊖</sup>)Li<sup>⊕</sup>], [(Mitomycin<sup>⊖</sup>)Na<sub>x</sub><sup>⊕(x-1)⊕</sup>] und [(Brucinchinon<sup>⊖</sup>)Li<sup>⊕</sup>]. ESR-Spektren belegen – teils durch erniedrigte g-Faktoren und teils anhand aufgelöster Hyperfeinaufspaltungen – die Naturstoff-Radikalanion-Komplexe [(Entobex<sup>⊖</sup>)Me<sup>n⊕(n-1)⊕</sup> mit Me<sup>n⊕</sup> = Li<sup>⊕</sup>, Na<sup>⊕</sup>, Cd<sup>⊕⊕</sup> und <sup>⊕</sup>Tl(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> sowie [(Brucinchinon<sup>⊖</sup>)Me<sup>n⊕(n-1)⊕</sup> mit Me<sup>n⊕</sup> = Cd<sup>⊕⊕</sup>, Pb<sup>⊕⊕</sup> und La<sup>⊕⊕⊕</sup>].

Der erhebliche Einfluß der Ionenpaar-Bildung auf die Eigenschaften und damit die Reaktionen von Naturstoffsemichinon-Radikalanionen wird insbesondere an den – bei hohen Salz-Konzentrationen Me<sup>⊕</sup>X<sup>⊖</sup> zu erwartenden – Tripelion-Radikalkationen [(Mitomycin C<sup>⊖</sup>)Me<sub>2</sub><sup>⊕</sup>]<sup>⊕</sup> deutlich. Unter der Annahme, daß keine Redox-Fragmentierung eintritt, weisen die teils großen Unterschiede der ENDOR-Daten relativ zum „freien“ Radikalanion auf beträchtliche Änderungen der Gerüst-Konformation und der Spin- wie Ladungsverteilungen hin. Angesichts der Schlüsselrolle des Antitumor-Antibiotikums Mitomycin C [11g] soll-

te daher bei seiner Aktivierung durch Reduktion zum Radikalanion eine durch Salz-Zusätze bewirkte Bildung von Kontaktionenpaaren die biologische Wirkung ebenfalls erheblich beeinflussen.

Allgemein ist zu erwarten, daß die noch weithin unbekannt Radikal-Komplexe  $[M^{\ominus}Me^{\oplus}]$  oder  $[Me^{\oplus}M^{\ominus}Me^{\oplus}]^{\oplus}$  von Naturstoff- und Wirkstoff-Radikationen  $M^{\ominus}$  bei molekularen Transport- und Signalübertragungs-Redoxprozessen eine wichtige Rolle spielen.

### Experimenteller Teil

*Mitomycin C* (Boehringer GmbH, Mannheim), Streptonigrin (Rhône-Poulenc S. A., Lyon, Frankreich) und Entobex® (Ciba Geigy AG, Basel, Schweiz) werden bei Raumtemperatur und  $10^{-4}$  mbar Druck mehrere Tage nachgetrocknet. Brucinchinon wird durch Oxidation von Brucin-Dihydrat (Aldrich) mit  $HNO_3/HClO_4$  [23] hergestellt und als Perchlorat isoliert, bei  $10^{-4}$  mbar Druck mehrere Tage getrocknet und in einem Schlenk-Gefäß unter Ar aufbewahrt.

Lösungsmittel werden durch mehrfache Destillation über Kalium (THF) oder über  $CuSO_4$  (DMF) gereinigt und unter Ar aufbewahrt.

*Cyclovoltammogramme:* Die Meßanordnung (EG & G Princeton Applied Research) besteht aus der Potentiostat-Kombination M 173/M 276 und dem Funktionsgenerator M 175. Die als Referenzelektrode verwendete gesättigte Kalomel-Elektrode (SCE) ist über eine mit Vycor®-TIPS begrenzte Leitsalz-Brücke mit der Meßlösung verbunden; als Arbeitselektrode dient eine „Glassy Carbon“-Elektrode. Das Leitsalz Tetra(*n*-butyl)ammonium-perchlorat wird aus Ethanol umkristallisiert und bei  $10^{-4}$  mbar getrocknet.

*Erzeugung der Radikalanionen und ihrer Kontaktionenpaare:* Die Reduktionen mit Kalium/(2.2.2)-Kryptand erfolgen in einer mehrarmigen Küvette, die an eine Hochvakuum-Apparatur angeschlossen ist. Nach Einbringen von etwa 2 bis 5 mg Sub-

stanz, etwa 10 mg Kalium und – gegebenenfalls – etwa 50 mg Metallsalz wird der jeweilige Stutzen evakuiert und abgeschmolzen. Der Kaliummetall-Spiegel wird durch mehrfache Destillation erzeugt. Nach Abkühlen der Küvette werden etwa 0,5 bis 1 ml Lösungsmittel einkondensiert und vom Vakuumanschluß abgeschmolzen. Bei Kontakt der Probelösung mit dem Kaliumspiegel entstehen die Radikalanionen, aus denen sich nach Vereinigen mit den entsprechenden Metallkationen-Lösungen die entsprechenden Radikalanionenpaare bilden.

*ESR-Spektren* werden mit einem Spektrometer Varian E-9 und einer Temperatureinheit BRUKER ER 4111 VT gemessen und mit einer Perylen-Radikalanion-Probe ( $g = 2,002656$ ) in einer Doppelcavity unter identischen Meßbedingungen geeicht.

*ENDOR-Spektren* registriert ein BRUKER-ESP-300-Spektrometer mit instrumentintegriertem Rechner zur digitalen Akkumulierung der Spektren. Feld-Frequenzstabilisierung wird mit Hilfe eines „FF-Locks“ erzielt, wobei mit Hilfe einer Standardprobe (Diphenylpicrylhydrazyl-Radikal) Frequenz- sowie Feldschwankungen relativ zum  $g$ -Faktor der Probe durch Feldkorrektur kompensiert werden. Die NMR-Übergänge induziert eine in der Cavity angebrachte Gold-Spule, deren überschüssige Leistung an einem 50- $\Omega$ -Endwiderstand vernichtet wird. Die verwendeten Radiofrequenzen liegen zwischen 0,1 und 35 MHz. Der angeschlossene Rechner ASPECT 3000 ermöglicht eine digitale Spektrenakkumulation.

*HMO/McLachlan-Berechnungen* werden auf der VAX 11/750 des Arbeitskreises durchgeführt.

Die Untersuchungen wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der A.-Messer-Stiftung und dem Land Hessen gefördert. Wir danken der Boehringer GmbH, Mannheim, der CIBA GEIGY AG, Basel, Schweiz, und der Rhône-Poulenc S. A., Lyon, Frankreich, für die freundliche Überlassung von Naturstoff-Chinonen.

- [1] 27. Mitteilung: H. Bock und P. Hänel, *Z. Naturforsch.* **47b**, 288 (1992).
- [2] Teil der Dissertationen P. Hänel, Universität Frankfurt (1987) und H.-F. Herrmann, Universität Frankfurt (1989).
- [3] Vgl. z. B. R. H. Thomson, *Naturally Occurring Quinones*, Rutledge, Chapman and Hall, London (1987) und Lit.zit.
- [4] L. J. Berliner und J. Reuben (Herausg.): *Biological Magnetic Resonance*, Vol. 1–7, Plenum Press, New York (1978–1987); vgl. auch *Electron Spin Resonance*, Vol. 1–10, *Specialist Periodical Report*, The Chemical Society, London (1973–1986) und Lit.zit.
- [5] H. Kurreck, B. Kirste und W. Lubitz, *Electron Nuclear Double Resonance Spectroscopy of Radicals in Solution, Application to Organic and Biological Chemistry*, VCH Publishers Inc., New York (1988) und Lit.zit.
- [6] J. A. Pedersen, *Handbook of EPR Spectra from Quinones and Quinols*, CRC Press, Boca Raton (1985).
- [7] a) H. Bock, B. Hierholzer, F. Vögtle und G. Hollmann, *Angew. Chem.* **96**, 74 (1984); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **23**, 57 (1984);  
 b) H. Bock und D. Jaculi, *Angew. Chem.* **96**, 298 (1984); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **23**, 305 (1984);  
 c) H. Bock, B. Solouki, P. Rosmus, R. Dammel, P. Hänel, B. Hierholzer, U. Lechner-Knoblauch und H. P. Wolf, in H. Sakurai (Herausg.): *Organosilicon and Bioorganosilicon Chemistry*, S. 45–73, E. Horwood Lim., Chichester (1985);  
 d) H. Bock, B. Hierholzer und P. Schmalz, *Angew. Chem.* **99**, 811 (1987); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **26**, 791 (1987);  
 e) H. Bock, B. Hierholzer, *Angew. Chem.* **100**, 1127 (1988); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **27**, 1069 (1988);  
 f) H. Bock, H.-F. Herrmann, D. Fenske und H. Goesmann, *Angew. Chem.* **100**, 1125 (1988); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **27**, 1067 (1988);  
 g) H. Bock, P. Hänel, H.-F. Herrmann und H. tom Dieck, *Z. Naturforsch.* **43b**, 1240 (1988);  
 h) H. Bock, B. Hierholzer und D. Jaculi, *Z. Naturforsch.* **43b**, 1247 (1988);  
 i) H. Bock und H.-F. Herrmann, *Helv. Chim. Acta* **72**, 1171 (1989);  
 k) *cf.* [1].
- [8] P. A. Andrews, S. Pan und N. R. Bachur, *J. Am. Chem. Soc.* **108**, 4158 (1988).
- [9] Für das isomere 1,10-Phenanthrolin-5,6-dion, vgl. C. A. Goss und H. D. Abruna, *Inorg. Chem.* **24**, 4263 (1985); vgl. auch [13 d].
- [10] H.-J. Teuber und G. Staiger, *Chem. Ber.* **89**, 489 (1956).
- [11] *Mitomycin C*: a) J. W. Lown, *Acc. Chem. Res.* **15**, 381 (1982);  
 b) K. Shirahata und N. Hirayama, *J. Am. Chem. Soc.* **105**, 7199 (1983);  
 c) U. Hornemann und U. J. Heins, *J. Org. Chem.* **50**, 1301 (1985);  
 d) P. L. Gutierrez, B. M. Fox, M. M. Mossoba und N. R. Bachur, *Mol. Pharmacol.* **26**, 582 (1984);  
 e) J. W. Lown, S.-K. Sim und H.-H. Chen, *Can. J. Biochem.* **56**, 1042 (1978);  
 f) B. S. Iyengar, T. Takahashi, W. A. Remers und W. T. Bradner, *J. Med. Chem.* **29**, 144 (1986) sowie jeweils Lit.zit.; vgl. hierzu auch  
 g) S. Stinson, *Chem. Eng. News* **9**, 26 (1986) oder  
 h) H. Kohn, N. Zein, X. Q. Lin, J. Q. Ding und K. M. Kadish, *J. Am. Chem. Soc.* **109**, 1833 (1987).
- [12] *Streptonigrin*: a) J. R. White, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **77**, 387 (1977) sowie K. V. Rao und J. Pharm. Sci. **68**, 853 (1979);  
 b) J. Hajdu und E. C. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 232 (1981);  
 c) N. R. Bachur, S. L. Gordon, M. V. Gee und H. Kon, *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* **76**, 954 (1979);  
 d) S. J. Gould, *Progress in the Chemistry of Natural Products* **41**, 77 (1982).
- [13] *Entobex*<sup>®</sup>: a) E. Mutschler, *Arzneimittelwirkungen, Wissenschaftliche Verlagsges. mbH*, 3. Aufl., Stuttgart (1975);  
 b) S. A. Salisbury, H. S. Forrest, W. B. T. Cruse und O. Kennard, *Nature (London)* **280**, 843 (1979);  
 c) C. G. Killy, K. Murayama und H. S. Forrest, *Arch. Biochem. Biophys.* **218**, 623 (1982);  
 d) T. S. Eckert und T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **105**, 4431 (1983) sowie [11e].
- [14] *Brucinchinon*: Vgl. z. B. H. Beyer, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 21. Aufl., S. Hirzel Verlag, Stuttgart (1988) oder Houben-Weyl: *Methoden der organischen Chemie*, Bd. VII, 3b, S. 86f., Thieme Verlag, Stuttgart (1979).
- [15] J. D. R. Clay und D. Murphy, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1984**, 1781.
- [16] H. B. Stegmann, H. Dao-Ba, K. Scheffler und M. G. Peter, *Z. Naturforsch.* **40c**, 531 (1985).
- [17] J. R. White und H. H. Dearman, *Proc. Natl. Akad. Sci. (USA)* **54**, 887 (1965); vgl. [11e].
- [18] J. D. R. Clay und D. Murphy, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1984**, 1781.
- [19] A. G. Evans, J. C. Evans und E. H. Godden, *J. Chem. Soc. B* **1970**, 149.
- [20] Vgl. z. B. G. A. Abakumov, I. A. Teplova, V. K. Chekasov und K. G. Shalnova, *Inorg. Chim. Acta* **32**, L 57 (1979) und Lit.zit.
- [21] Vgl. W. Kaim, *Coord. Chem. Rev.* **76**, 187 (1987) und Lit.zit.
- [22] Vgl. z. B. G. A. Abakumov, W. I. Newodchikov, W. K. Cherkasov und G. A. Razuvaev, *Dokl. Akad. Nauk.* **242**, 609 (1978) und Lit.zit.
- [23] H. Leuchs, H. Seeger und K. Jaegers, *Chem. Ber.* **71**, 2023 (1938).