

(d, $J = 22.1$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 20.5$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.70 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 6.05–6.01 (m, 2H), 5.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.79 (dd, $J = 16.5, 5.8$ Hz, 1H), 3.73–3.69 (m, 2H), 3.10–2.92 (m, 7H), 2.82 (dd, $J = 14.2, 8.1$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J = 13.7, 5.7$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J = 13.6, 7.4$ Hz, 1H), 1.60–1.51 (m, 1H), 1.42–1.28 (m, 3H); ^{13}C -NMR (50 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 165.37, 156.08, 155.99, 147.16, 143.90, 140.72, 137.59, 134.11, 132.19, 131.43, 129.81, 129.33, 127.56, 127.02, 125.35, 125.13, 120.09, 114.68, 66.30, 65.11, 46.74, 41.96, 34.42$; IR (KBr): $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 1438, 1455, 1517, 1559, 1671, 2934, 3380$; MS: berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{N}_9\text{O}_6$ [$M^+ + \text{H}$]: 613.3462, gefunden 613.3481.

[14] J. S. Nowick, N. A. Powell, E. J. Martinez, E. M. Smith, G. Noronha, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3763–3765.

[15] S. M. Hutchins, K. T. Chapman, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4055–4058.

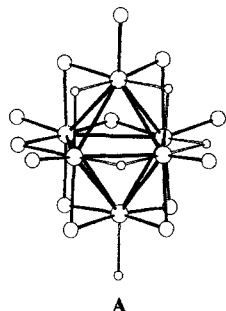
[16] B. T. Chait, R. Wang, R. C. Beavis, S. B. H. Kent, *Science* **1993**, 262, 89–92.

Komplexe mit polaren W-W-Mehrfachbindungen: $[\text{W}_2(\text{OiPr})_4\text{L}(\text{dmpe})_2]$ ($\text{L} = (\text{H})_2, \text{CO}$) und $[\text{W}_2(\text{O})_4(\mu\text{-O})\{\text{W}(\text{CO})(\text{dmpe})_2\}_2]^{**}$

Malcolm H. Chisholm*, Keith S. Kramer und William E. Streib

Professor F. Albert Cotton zum 65. Geburtstag gewidmet

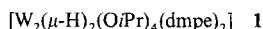
Durch das kürzlich veröffentlichte Highlight von Herberhold und Jin^[1] wurde die Aufmerksamkeit auf Heterometallkomplexe mit unverbrückten, polaren Metall-Metall-Bindungen gelenkt. Wir beschreiben hier Reaktionen, die von einem symmetrischen Homometallkomplex mit W-W-Dreifachbindung ausgehen und zu asymmetrischen Komplexen mit polaren W-W-Bindungen führen, unter anderem zu einem neuen, wasserlöslichen, vierkernigen Komplex mit unverbrückten W-W-Bindungen und Wolframatomen in den Oxidationsstufen +5 und 0.



Schema 1. Das $\text{W}_6\text{H}_5\text{O}_{13}$ -Gerüst **A** von $[\text{W}_6(\text{H})_5(\text{OiPr})_{13}]$.

Die Verbindung $[\text{W}_2(\text{iBu})_2(\text{OiPr})_4]$ und Wasserstoff reagieren in Kohlenwasserstoffen zu dem sechskernigen Hydridowolframcluster $[\text{W}_6(\text{H})_5(\text{OiPr})_{13}]$ ^[2], dessen $\text{W}_6\text{H}_5\text{O}_{13}$ -Gerüst **A** in Schema 1 dargestellt ist. Wir glauben, daß $[\text{W}_6(\text{H})_5(\text{OiPr})_{13}]$ schrittweise durch Kupplung reaktiver $[\text{W}_2(\text{H})_2(\text{OiPr})_4]$ -Komplexfragmente entsteht. Die Liganden werden dabei umorganisiert und zwischen den Bausteinen ausgetauscht. Die Wolframzentren behalten beim schrittweisen Aufbau des Clusters die formale Oxidationsstufe +3 bei.

Deshalb versuchten wir, durch Hydrierung von $[\text{W}_2(\text{iBu})_2(\text{OiPr})_4]$ in Gegenwart von chelatisierenden Phosphanen $[\text{W}_2(\text{H})_2(\text{OiPr})_4]$ abzufangen^[3]. In Gegenwart von Bis(dimethylphosphano)ethan (dmpe) wurde der zweikernige Komplex **1**



als dunkelbrauner, kristalliner Feststoff erhalten. Die Festkörperstruktur von **1** (Abb. 1) zeigt, daß an einem der Wolfram-Atome vier OiPr-Liganden und am anderen die beiden dmpe-

[*] Prof. M. H. Chisholm, Dr. K. S. Kramer, Dr. W. E. Streib
Department of Chemistry and Molecular Structure Center
Indiana University
Bloomington, IN 47405 (USA)
Telefax: Int. + 812/855-7148
E-mail: Chisholm@UCS.Indiana.Edu

[**] Diese Arbeit wurde vom Department of Energy, Office of Basic Sciences, Chemistry Division, gefördert. dmpe = Bis(dimethylphosphano)ethan.

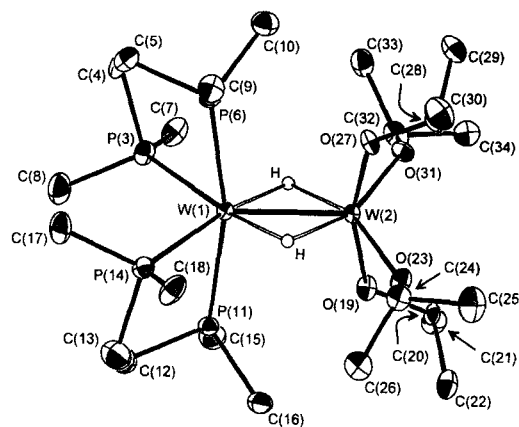


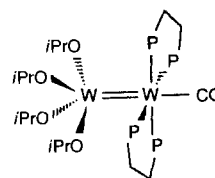
Abb. 1. ORTEP-Darstellung der Molekülstruktur von **1** im Kristall (Ellipsoide für 50% Wahrscheinlichkeit). Wichtige Bindungslängen [Å] und -winkel [°], teilweise gemittelt: W-W 2.496(1), W-O 1.96(1), W-P (6,11) 2.424(2), W(1)-P(3,14) 2.486(2); W-W-P(6,11) 97.5(1), W-W-P(3,14) 130.3(1), W-W-O(23,31) 120.3(2), W-W-O(19,27) 99.4(2).

Liganden gebunden. Oberflächlich betrachtet ähnelt die Struktur von **1** der von $[\text{Mo}_2(\text{OiPr})_4(\text{dmpe})_2]$ ^[4], jedoch ist der M-M-Abstand in **1** ($M = \text{Metall}$) bedeutend länger und die Koordination der $M(\text{dmpe})_2$ -Einheiten anders. So liegen in $[\text{Mo}_2(\text{OiPr})_4(\text{dmpe})_2]$ alle Mo-Mo-P-Bindungswinkel im Bereich von 98.0(1)–100.8(1)° und die Mo-Mo-Bindungslänge ist mit 2.236(1) Å typisch für eine Mo-Mo-Dreifachbindung. In Verbindung **1** dagegen ist die W-W-Bindungslänge mit 2.496(1) Å in der Größenordnung, die für eine W-W-Doppelbindung erwartet wird. Die beiden Paare von W-W-P-Bindungswinkeln [97.5(1) und 130.3(1)°] entsprechen vier Positionen eines Oktaeders um das W(2)-Atom. Die in Abbildung 1 vorgeschlagenen Positionen für die zwei $\mu\text{-H}$ -Liganden sind nach XHYDEX^[5], einem Programm zur Lokalisierung von Hydriden, zulässig, und somit kann Komplex **1** durch die Formel $[\text{W}_2(\mu\text{-H})_2(\text{OiPr})_4(\text{dmpe})_2]$ beschrieben werden. In Lösung zeigt **1** dynamisches Verhalten, und bei tiefen Temperaturen liegen mindestens zwei Isomere vor, wie anhand der Signale der Hydrid- und Phosphorkerne ersichtlich ist. Aufgrund der Verbreiterung der Signale lieferte das bei -80°C aufgenommene, ^1H -gekoppelte ^{31}P -NMR-Spektrum keine brauchbare Information. Das Vorhandensein zweier Hydridoliganden wird jedoch durch das im ^1H -NMR-Spektrum bei -60°C gefundene Gesamtverhältnis der Hydrid- zu den Methinresonanzsignalen der OiPr-Liganden von 1:2 gestützt.

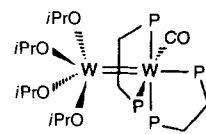
In Kohlenwasserstoffen reagiert **1** mit Kohlenmonoxid unter Freisetzung von H_2 zu Komplex **2**. Durch das ^1H -NMR-spek-



roskopische Verfolgen der Reaktion in C_6D_6 konnte man einen zweistufigen Reaktionsverlauf ermitteln. Im ersten Schritt wird H_2 freigesetzt ($\delta = 4.5$), wobei die entsprechenden NMR-Spektren auf die Bildung einer Verbindung mit Struktur **B** hinweisen



B



C

[$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$]-NMR-Spektrum: $\delta = 26.2$, s, $J_{\text{W-P}} = 272$ Hz, Intensität der Satelliten entspricht 14 % der Peakintensität; ^1H -NMR-Spektrum: $\delta = 2.1$ und 1.6 , je ein Satz proximaler und distaler Methylresonanzen der dmpe-Liganden]. Das kinetische Produkt **B** isomerisiert langsam zu **C**, das kristallographisch charakterisiert wurde.

Die Struktur der thermodynamisch stabilen Form von **2** zeigt Abbildung 2. Der CO-Ligand ist *cis* zur W-W-Bindung, deren Länge mit $2.524(1)$ Å in dem für W-W-Doppelbindungen erwarteten Bereich liegt, angeordnet. Den W-Atomen können die

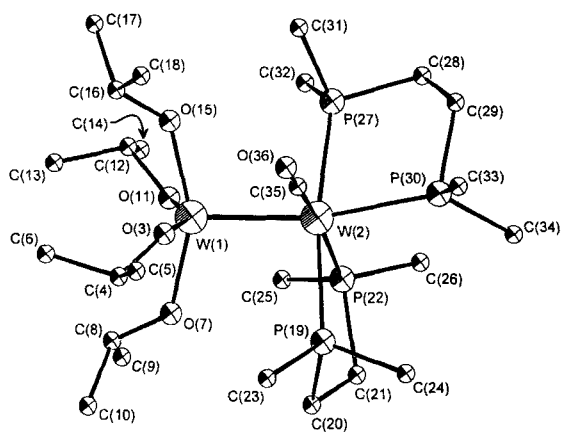
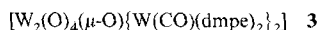


Abb. 2. Die Kugel-Stab-Darstellung zeigt die Molekülstruktur von **2** im Kristall (Enantiomer A in der asymmetrischen Einheit). Die Atome C(21), P(22), C(29) und P(30) gehören ausschließlich zu Enantiomer A und wurden nur halb gewichtet. Alle anderen Atome gehören zu beiden Enantiomeren. Wichtige Bindungslängen [Å] und -winkel [°], teilweise gemittelt: W-W $2.524(1)$, W-O $1.93(1)$, W-P $2.43(1)$, W-C $1.96(1)$; W-W-O $104.0(3)$, W-W-P(30) $166.0(4)$, W-W-P $95.4(1)$, W-W-C $94.4(4)$.

Oxidationsstufen +4 und 0 zugeordnet werden. Aus der räumlichen Anordnung der Liganden im $\text{W}(\text{CO})(\text{dmpe})_2$ -Komplexfragment resultiert ein ABMX-Spinsystem für die P-Kerne im ^{31}P -NMR-Spektrum. Das $\text{d}^6\text{-W}^0$ -Zentrum mit einem CO-Liganden [$\nu(\text{CO}) = 1827\text{ cm}^{-1}$] stellt zwei Elektronen für die W-W-Doppelbindung mit dem $\text{d}^2\text{-W}(\text{OR})_4$ -Zentrum zur Verfügung.

Verbindung **2** reagiert mit Wasser zu dem neuen, vierkernigen, wasserlöslichen Wolframkomplex **3**, dessen Struktur im Fest-



körper in Abbildung 3 dargestellt ist. Sie weist eine zentrale, lineare W-O-W-Einheit auf, deren pseudo-tetraedrisch umgebene Wolframatom noch an jeweils zwei terminale Oxoliganden und ein weiteres Wolframatom gebunden sind. Die beiden $\text{W}(\text{dmpe})_2(\text{CO})$ -Einheiten sind zueinander *anti* angeordnet, wodurch ein ethanähnliches $\text{X}_2(\text{Y})\text{W}-\text{O}-\text{W}(\text{Y})\text{X}_2$ -Gerüst resultiert. Hinweise auf Hydridoliganden in **3** konnten wir nicht finden, so daß **3** als Komplex mit unverbrückten Metall-Metall-Bindungen zwischen Metallatomen der Oxidationsstufen +5 und 0 beschrieben werden kann. Komplex **3** ist diamagnetisch und zeigt in Lösung ein kompliziertes ^{31}P -NMR-Spektrum, das auf das Vorliegen von mehr als einem Rotamer in Lösung hindeutet. Der Diamagnetismus von **3** ist wahrscheinlich auf die Spinpaarung der oxoverbrückten $\text{d}^1\text{-d}^1$ -Wolframzentren zurückzuführen. Die Asymmetrie des Komplexes hebt die Entartung der d_{xz} - und d_{yz} -Orbitale auf (die W-O-W-Achse ist als z-Achse festgelegt), wodurch die Spinpaarung bei der Besetzung eines nichtbindenden 3-Zentren-Molekülorbitals mit π -Symmetrie erlaubt ist. Die W-W-Einfachbindung (2.648 Å) wäre dann

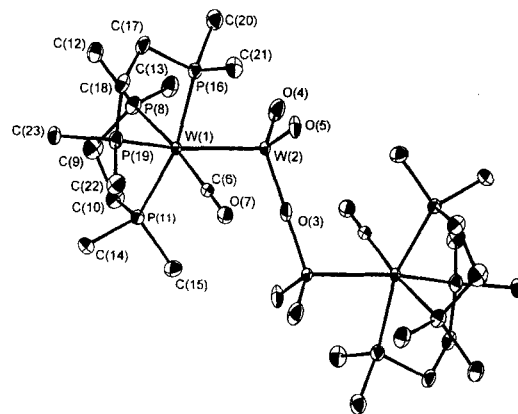


Abb. 3. ORTEP-Darstellung der Molekülstruktur von **3** im Kristall (Ellipsoide für 50 % Wahrscheinlichkeit). Wichtige Bindungslängen [Å] und -winkel [°], teilweise gemittelt: W-W $2.648(1)$, W-O(3) $1.88(1)$, W-O(4,5) $1.73(1)$, W-C $1.95(1)$, W-P $2.490(1)$; W-W-O(3) $110.7(2)$, W-W-O(4,5) $109.8(2)$, W-W-C $72.8(2)$, W-W-P(19) $147.5(1)$, W-W-P $89.1(1)$.

das Ergebnis einer dativen Wechselwirkung vom W^0 - zum W^V -Zentrum.

Die Komplexe **1–3** spiegeln die bemerkenswerte Fähigkeit von Wolfram wider, M-M-Bindungen zwischen Wolframatom in unterschiedlichen Oxidationsstufen einzugehen. Dies steht in auffälligem Gegensatz zur Chemie der sogenannten $\text{d}^3\text{-d}^3$ -Wolframdimeren^[6]. Wir glauben, die vorliegenden Verbindungen mit W-W-Bindungen zwischen Wolframzentren in unterschiedlichen Oxidationsstufen entstehen deshalb, weil das Element sowohl Klasse-a- als auch Klasse-b-Charakter aufweist, indem es harte und auch weiche Liganden bindet. So koordiniert in jedem der Komplexe **1–3** eines der Wolframatom alle Oxosubstituenten, während das andere die vier Phosphoratom sowie im Falle der Komplexe **2** und **3** einen zusätzlichen Carbonylliganden bindet. Es könnte demnach also sehr wohl möglich sein, daß vieles, was man bei Komplexen, die frühe und späte Übergangsmetalle enthalten, beobachtet, auch für Homometallkomplexe mit polarer M-M-Bindung gilt, wenn man sowohl harte als auch weiche Liganden einsetzt. Selbstverständlich muß dieser Teilbereich der Chemie weiter untersucht werden.

Experimentelles

Alle Reaktionen wurden in N_2 -Atmosphäre in einem Handschuhkasten und unter Verwendung einer Vakuumlinie (Schlenk-Technik) durchgeführt.

Die ^1H -NMR-Spektren wurden auf einem Varian-XL-300-Spektrometer (300 MHz), die ^{31}P -NMR-Spektren auf einem Nicolet-NT-360-Spektrometer (146 MHz) aufgenommen. Die Lösungsmittel für die NMR-Messungen wurden vor Gebrauch von Feuchtigkeit und Sauerstoff befreit.

1: In einem 30-mL-Kontes-Gefäß mit Durchstichkappe wird $[\text{W}_2(\text{iBu})_2(\text{O}i\text{Pr})_4]$ (0.900 g, 1.25 mmol) in ca. 15 mL Toluol gelöst und dmpe (0.376 g, 2.51 mmol) über eine μL -Spritze hinzugefügt. Die Mischung wird in flüssigem Stickstoff abgekühlt und das Reaktionsgefäß anschließend evakuiert. Man läßt Wasserstoff einströmen (600 Torr, ca. 3 atm bei 22°C), wobei das Gefäß in flüssigen Stickstoff getaucht bleibt. Das Gefäß wird verschlossen und man erwärmt unter Rühren auf Raumtemperatur. Nach 24 h wird der überschüssige Wasserstoff entfernt und das Reaktionsgemisch in ein Schlenk-Gefäß überführt. Das Gemisch wird unter vermindertem Druck eingeeengt, bis sich Kristalle abscheiden, die man durch Erwärmen wieder in Lösung bringt. Danach läßt man das Gefäß einige Stunden bei Raumtemperatur und anschließend 24 h bei -20°C stehen. Die Kristalle werden von der Mutterlauge befreit und mit kaltem Hexan gewaschen. (Ausbeute 0.985 g, 87 %); Elementaranalyse für $\text{C}_{24}\text{H}_{52}\text{O}_4\text{P}_4\text{W}_2$, ber. (gef.): C 31.81 (31.94), H 6.89 (6.95); ^1H -NMR ($+60^\circ\text{C}$, $[\text{D}_8]\text{Toluol}$): $\delta = 4.65$ (m, 4H, $\text{OC}(\text{H})(\text{CH}_3)_2$), 1.41 (d, 24H, $\text{OC}(\text{H})(\text{CH}_3)_2$), 1.62 (br.s, 32H, $(\text{CH}_3)_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{CH}_3)_2$); ^1H -NMR (-60°C , $[\text{D}_8]\text{Toluol}$, W-H): $\delta = -12.4$ (m), -1.60 (m), -1.04 (m); $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR ($+60^\circ\text{C}$, $[\text{D}_8]\text{Toluol}$): $\delta = 14.9$ (br.s, dmpe), $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (-80°C , $[\text{D}_8]\text{Toluol}$): $\delta = 18.12$ (br.s, $J_{\text{W-W-P}} = 224.8$ Hz), 14.02 (br.s, $J_{\text{W-W-P}} = 275.5$ Hz), 5.37 (br.s,

$J_{13\text{W},13\text{P}} = 167.0$ Hz); IR (KBr): $\nu_{\text{H}} = 1755$, $\nu_{\text{D}} = 1250$ cm^{-1} ; Kristalldaten für 1: $T = -160^\circ\text{C}$; $a = 9.841(1)$, $b = 20.478(3)$, $c = 17.280(3)$ Å, $\beta = 95.70(1)^\circ$, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.734$ g cm^{-3} , Raumgruppe $P2_1/n$, $R(F) = 0.033$, $R_w(F) = 0.035$ [7].

2: In einem 20-mL-Kontes-Gefäß mit Durchstichkappe löst man 1 (0.200 g, 0.221 mmol) in ca. 10 mL Hexan. Die Lösung wird in flüssigem Stickstoff abgekühlt und das Reaktionsgefäß evakuiert. Man setzt das Gemisch unter 1 atm CO, verschließt das Gefäß, erwärmt auf Raumtemperatur und rührt weitere 24 h. Man filtriert und überführt das Filtrat in ein Schlenk-Gefäß. Anschließend wird die Lösung auf ca. 1 mL eingeeengt. Nach 3–4 Tagen bei -20°C können braune Kristalle isoliert werden. (Ausbeute 0.190 g, 92%); Elementaranalyse für $\text{W}_2\text{P}_4\text{O}_{25}\text{C}_{25}\text{H}_{60}$, ber. (gef.): C 32.21 (31.88), H 6.49 (6.27); $^1\text{H-NMR}$ (22°C , C_6D_6): $\delta = 4.63$ (sept, 4H, $\text{OC}(\text{H})(\text{CH}_3)_2$), 1.56 (d, 12H, $\text{OC}(\text{H})(\text{CH}_3)_2$), 1.41 (d, 12H, $\text{OC}(\text{H})(\text{CH}_3)_2$), 2.24, 2.14, 2.05, 1.86, 1.29, 1.26, 0.801, 0.468 (8d, 24H, $(\text{CH}_3)_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{CH}_3)_2$); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (22°C , C_6D_6): $\delta = 224.0$ (m, 1C, CO), $J_{13\text{W},13\text{C}} = 158.6$, $J_{13\text{C},13\text{P}(\text{trans})} = 27.3$, $J_{13\text{C},13\text{P}(\text{cis})} > 4.8$ Hz); $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (22°C , C_6D_6): $\delta = 15.7$ (AB quart, 2P, dmpe), 6.8 (dd, 1P, dmpe), -3.0 (dd, 1P, dmpe); simulierte Kopplungskonstanten (Hz) für das ABMX-System: $J_{\text{AB}} = 85$, $J_{\text{AM}} = 16$, $J_{\text{AX}} = 0$, $J_{\text{BM}} = 0$, $J_{\text{BX}} = 13$, $J_{\text{MX}} = 23.5$, $J_{\text{W-P(A)}} = 370$, $J_{\text{W-P(B)}} = 260$, $J_{\text{W-P(M)}} = 190.5$, $J_{\text{W-P(X)}} = 130$; IR (Nujol): $\nu_{\text{CO}} = 1827$, $\nu_{13\text{CO}} = 1784$ cm^{-1} ; Kristalldaten von 2: 0.5 Toluol: $T = -170^\circ\text{C}$, $a = 19.546(3)$, $b = 21.745(4)$, $c = 18.114(3)$ Å, $Z = 8$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.688$ g cm^{-3} , Raumgruppe $Pbca$, $R(F) = 0.051$, $R_w(F) = 0.046$ [7].

3: In einem Kontes-Gefäß mit Durchstichkappe wird 1 (0.200 g, 0.221 mmol) in ca. 10 mL Toluol gelöst. Wie vorher beschrieben, setzt man das Reaktionsgemisch unter 1 atm CO, um 2 herzustellen. Die Lösung von 2 wird in ein Schlenk-Gefäß überführt, fügt dann eine 1.11 M Lösung H_2O in THF (600 μL , 0.662 mmol) mit einer μL -Spritze hinzu, und läßt ohne zu rühren das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 24 h stehen, wobei sich orange Nadeln abscheiden. Die Mutterlauge wird mit einer Kanüle entfernt. Man wäscht den orangen Feststoff zweimal mit 5 mL Hexan und trocknet ihn im Vakuum (Ausbeute: 0.148 g, 97%). 3 kann auch direkt aus kristallinem 2 in vergleichbaren Ausbeuten hergestellt werden. Für eine Kristallstrukturanalyse geeignete Kristalle wurden aus CH_2Cl_2 erhalten. Elementaranalyse für $\text{W}_4\text{P}_8\text{O}_{47}\text{C}_{46}\text{H}_{64}$, ber. (gef.): C 21.21 (20.83), H 4.38 (4.43); $^1\text{H-NMR}$ (22°C , $[\text{D}_3]\text{Pyridin}$): $\delta = 0.900$, 2.23 (16 Dubletts, die auf das Vorliegen von zwei Rotameren im ungefähren Verhältnis von 1.0:1.2 hinweisen); $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (22°C , D_2O): $\delta = 13.9$ (m, 1P), 8.5 (m, 1P), 0.767 (m, 2P); IR (KBr): $\nu_{\text{CO}} = 1800$, $\nu_{13\text{CO}} = 1755$ cm^{-1} ; Kristalldaten von 3: 4 CH_2Cl_2 ; $T = -169^\circ\text{C}$, $a = 13.282(2)$, $b = 14.308(3)$, $c = 15.319(3)$ Å, $\beta = 97.88(1)^\circ$, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 2.105$ g cm^{-3} , Raumgruppe $P2_1/n$, $R(F) = 0.0245$, $R_w(F) = 0.027$ [7].

Eingegangen am 28. September 1994 [Z 7365]

Stichworte: Komplexe mit Phosphorliganden · Komplexe mit Sauerstoffliganden · Metall-Metall-Bindungen · Wolframverbindungen

- [1] M. Herberhold, G. Jin, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1016; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 964.
- [2] M. H. Chisholm, K. S. Kramer, W. E. Streib, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3571.
- [3] M. H. Chisholm, K. S. Kramer, unveröffentlicht.
- [4] M. H. Chisholm, J. C. Huffman, W. G. Van Der Sluys, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2514.
- [5] G. A. Orpen, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1980**, 2509, zit. Lit.
- [6] M. H. Chisholm, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 419.
- [7] Weitere Einzelheiten zu den Kristallstrukturuntersuchungen können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter der Hinterlegungsnummer CSD-58696 angefordert werden.

Ein Multienzymsystem zur Eintopfsynthese des Sialyl-T-Antigens**

Vladimir Křen* und Joachim Thiem

Die mannigfaltige Rolle der Kohlenhydrate bei zahlreichen biologischen Erkennungsprozessen wird zunehmend erforscht^[1]. Als weit verbreitetes Strukturelement in Glykokonjugaten ist die Sialinsäure besonders wichtig, weil sialylierte Strukturen für eine Vielzahl von Bioprozessen von zentraler Bedeutung sind^[2], z.B. bei Zell-Zell-Wechselwirkungen^[3], bei Immunreaktionen und beim Abbau von Glykoproteinen^[4]; sie sind ferner entscheidende Struktureinheiten bei einigen Antigendeterminanten in Tumoren^[5]. Das Thomsen-Friedenreich-Antigen (T-Antigen) Gal $\beta(1 \rightarrow 3)$ GalNAc- α -O-Ser gehört zu den Antigenen, die mit den Blutgruppen-Determinanten verwandt sind und die in Epitheltumoren gebildet werden^[6]. Ein sialyliertes Epitop, Neu5Ac $\alpha(2 \rightarrow 3)$ Gal $\beta(1 \rightarrow 3)$ GalNAc 3 (Schema 1), findet sich in GM₁-Glykolipiden, menschlichen Erythrocyten^[5,7] und in einem Knochenmark-Makrophagenlektin^[7]. Die Herstellung dieses Epitops ist besonders für immunologische Untersuchungen und die Gewinnung von künstlichen Antitumor-Impfstoffen von Bedeutung^[8].

Die enzymatische Synthese derartiger Epitopstrukturen und ihrer Derivate hat sich vor allem dann als vorteilhaft erwiesen^[9,10], wenn Glycosyltransferasen mit einer In-situ-Regenerierung der Zuckernucleotide eingesetzt wurden^[11,12]. Als Ausgangsmaterial für die Herstellung der Verbindung 3 wurde Gal $\beta(1 \rightarrow 3)$ GalNAc 2 benötigt. Dieses konnte entweder in einer aufwendigen Vielstufensynthese^[13] oder durch enzymatische Transglycosylierung mit β -Galactosidasen aus Rinderhoden und *Escherichia coli* in allerdings nur 21 % Ausbeute^[14] gewonnen werden. Beide Methoden sind ziemlich kompliziert, und entsprechend teuer ist das Disaccharid (ca. 100 DM/1 mg). Ein kombinierter sequentieller Einsatz von Glycosyltransferasen^[12] oder von Glycosidasen und Glycosyltransferasen unter Einbeziehung der Cofaktorregenerierung^[16] überführt den komplizierten Mehrstufenprozeß in eine Eintopfreaktion und vermeidet aufwendige Reinigungsverfahren bei Zwischenprodukten. Die Hydrolyse der Disaccharid-Intermediate wird durch deren Glycosyltransferase-vermittelte Umwandlung in ein Oligosaccharid unterbunden, das selbst kein Substrat für die Glycosidase ist. Über eine derartige chemoenzymatische Synthese von Neu5Ac $\alpha(2 \rightarrow 6)$ -LacNAc unter Einsatz kommerziell verfügbarer β -Galactosidase aus *Bacillus circulans* und α -2,6-Sialyltransferase aus Rattenleber ist kürzlich berichtet worden^[16]. Wir beschreiben hier die Herstellung des sialylierten antigenen T-Epitops 3 durch eine Multienzymsynthese mit Cofaktorregenerierung im Eintopfverfahren (Schema 1).

Im kürzlich bearbeiteten Fall^[16] lagen die pH-Optima der Enzyme in einem engen Bereich, was die Durchführung einer Multienzymsynthese erleichtert. Das pH-Optimum der CMP-Neu5Ac-Synthase (CMP = Cytosinmonophosphat) aus Kalbshirn liegt bei 9.0^[17,18], das der α -2,3-Sialyltransferase (ST) aus

[*] Dr. V. Křen^[+], Prof. Dr. J. Thiem
Institut für Organische Chemie der Universität
Martin-Luther-King-Platz 6, D-20146 Hamburg
Telefax: Int. + 40/4123-4325

[+] Ständige Adresse: Institut für Mikrobiologie der Akademie der Wissenschaften der Tschechischen Republik, Laboratorium für Biotransformationen
Videňská 1083, CZ-14220 Prag 4 (Tschechische Republik)
Telefax: Int. + 2/471-57 43
E-mail: kren@biomed.cas.cz

[**] Diese Arbeit wurde durch ein Forschungsstipendium der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für V. K. sowie den Fonds der Chemischen Industrie gefördert.