

liegenden leeren Orbital am Stickstoffatom folgt.^[11] Während Umsetzungen von **1** nach ähnlichen Mechanismen verlaufen könnten, weist der Nitridoligand eine sehr geringe Basizität auf. Er reagiert nicht mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ oder $\text{MeOSO}_2\text{CF}_3$ und auch nicht mit $\text{Ph}_3\text{C}^+\text{BF}_4^-$, einer Verbindung, die isoelektro-nisch und viel Lewis-acider als BPh_3 ist. Statt dessen fungiert das Stickstoffatom des Nitridoliganden als Elektrophil, so daß mit PPh_3 Addukte entstehen und mit dem Ph^- -Ion von PhMgBr eine N-Ph-Bindung gebildet wird, wie oben beschrieben wurde.^[4] Die Feststellung, daß **1** bevorzugt mit BPh_3 und nicht mit dem wesentlich acideren $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ reagiert, weist darauf hin, daß die Reaktion nicht von der Lewis-Acidität des Borans bestimmt wird, sondern von der Nucleophilie der Arylgruppe. Ein geschwindigkeitsbestimmender Arylgruppentransfer könnte durch direkten Angriff der Nitridogruppe am *ipso*-Kohlenstoffzentrum oder an der B-C-Bindung auftreten oder durch Wanderung in einem schwachen vorab gebildeten Boran-Nitrido-Addukt.

Experimentelles

Alle Arbeiten wurden unter Stickstoff mit wasserfreien entgasteten Reagentien durchgeführt.

2: Eine Mischung aus **1** (180.0 mg, 0.368 mmol), BPh_3 (108.0 mg, 0.446 mmol, 1.21 Äquiv.) und Benzol (10 mL) wurden 5 min gerührt. Man filtrierte durch eine Glasfritte, überschichtete das Filtrat mit 60 mL Hexan und ließ es 14 h stehen, wobei dunkelorange-farbene Kristalle von **2** entstanden (138 mg, 52%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 6.29 (t, 2 Hz, 1H, pz), 6.94 (d, 2 Hz, 1H, pz), 7.47 (d, 2 Hz, 1H, pz), 6.12 (t, 2 Hz, 2H, pz'), 6.05 (d, 2 Hz, 2H, pz'), 7.00 (d, 2 Hz, 2H, pz'), 4.50 (d, 7 Hz, 2H, *ortho*-NPh), 7.26 (t, 7 Hz, 2H, *meta*-NPh), 6.90 (t, 7 Hz, 1H, *para*-NPh), 7.63 (d, 7 Hz, 4H, *ortho*-BPh₂), 7.32 (t, 7 Hz, 4H, *meta*-BPh₂), 7.43 (t, 7 Hz, 2H, *para*-BPh₂); Elementaranalyse: ber. für $\text{OsC}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{B}_2\text{Cl}_2$ (gef.): C 44.40 (44.03), H 3.45 (3.42), N 13.43 (13.42).

3 wurde wie **2** hergestellt, man rührte die Mischung aber 14 h. 34% Ausbeute an isoliertem Produkt. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 5.96 (t, 2 Hz, 1H, pz), 5.73 (d, 2 Hz, 1H, pz), 4.72 (d, 2 Hz, 1H, pz), 6.69 (t, 2 Hz, 2H, pz'), 6.96 (d, 2 Hz, 2H, pz'), 4.12 (d, 2 Hz, 2H, pz'), 9.20 (t, 7 Hz, 2H, Ph), 7.70 (d, 7 Hz, 4H, *ortho*-BPh₂), 7.47 (t, 7 Hz, 1H, *para*-Ph), 4.10 (t, 7 Hz, 2H, Ph), 1.91 (t, 7 Hz, 1H, *para*-Ph), 1.27 (überlappend, 4H, d), 0.89 (t, 7 Hz, 2H, Ph), -4.10 (t, 7 Hz, 4H, *meta*-BPh₂); EI-MS: m/z : 834 (sehr schwach, M^+), 799 (sehr schwach, $M^+ - \text{Cl}$), 722 (schwach, $M^+ - \text{Ph} - \text{Cl}$), 567 (stark, $M^+ - \text{PhBOBPh}_2$), 531 (stark, $M^+ - \text{PhBOBPh}_2 - \text{Cl}$).

Kristallstrukturanalysen von **2** und **3**: Kristalle der Verbindungen wurden durch langsames Verdampfen von $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Me}_3\text{SiOSiMe}_3$ -Lösungen erhalten. Die Kristalle wurden in Öl getaucht und unter N_2 montiert. Die Daten wurden auf einem Enraf-Nonius-CAD4-Diffraktometer bei 187 K unter Verwendung von MoK_α -Strahlung ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) gesammelt. Volle-Matrix-kleinste-Quadrate-Verfeinerungen wurden mit SHELXL-97 durchgeführt.^[12] Semiempirische Absorptionskorrekturen wurden unter Verwendung von ω -Scans eingeführt. – **2**: $\text{OsC}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{B}_2\text{Cl}_2$, monoklin, Raumgruppe $C2/c$, $a = 21.268(4)$, $b = 9.739(2)$, $c = 28.269(5) \text{ \AA}$, $\beta = 108.88^\circ$, $V = 5540(1) \text{ \AA}^3$, $Z = 8$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.751 \text{ g cm}^{-3}$, 4258 Reflexe, 3629 unabhängige, 352 Parameter, $R = 0.0389$, R_w (gegen F^2) = 0.0924, GOF = 0.945. – **3**: CH_2Cl_2 : $\text{OsC}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{OB}_3\text{Cl}_4$, triklin, Raumgruppe $P1$, $a = 11.578(3)$, $b = 12.343(5)$, $c = 15.482(5) \text{ \AA}$, $\alpha = 91.31(2)$, $\beta = 110.59(2)$, $\gamma = 115.35(2)^\circ$, $V = 1832.0(11) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.666 \text{ g cm}^{-3}$, 6404 Reflexe, 5986 unabhängige, 445 Parameter, $R = 0.0591$, R_w (gegen F^2) = 0.1452, GOF = 1.093. – Die kristallographischen Daten (ohne Struktur-faktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-100925“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44)1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

Eingegangen am 17. Dezember 1997,
ergänzte Fassung am 18. März 1998 [Z11269]

Stichwörter: Bor • Nitride • Oxidationen • Osmium

- [1] W. A. Nugent, J. M. Mayer, *Metal-Ligand Multiple Bonds*, Wiley, New York, 1988.
- [2] a) P. A. Shapley, Z. Y. Own, *J. Organomet. Chem.* **1987**, 335, 269–276; b) R. W. Marshman, J. M. Shusta, S. R. Wilson, P. A. Shapley, *Organometallics* **1991**, 10, 1671–1676; c) M. Bakir, P. S. White, A. Dovletoglou, T. J. Meyer, *Inorg. Chem.* **1991**, 30, 2835–2836.
- [3] Hergestellt aus KOsNO_3 (2 g) und KTp (7 g) sowie Salzsäure (32 mL) unter 0.5 h Erhitzen unter Rückfluß in 120 mL EtOH. Der orange-farbene Feststoff konnte nach dem Waschen mit H_2O und EtOH in 45% Ausbeute isoliert werden. Er wurde ^1H -, ^{13}C -NMR, IR- und UV/Vis-spektroskopisch sowie EI-massenspektrometrisch und elementaranalytisch charakterisiert.^[4]
- [4] T. J. Crevier, J. M. Mayer, *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck.
- [5] Angabe aus der Cambridge Structure Database: F. H. Allen, F. H. Kennard, *Chemical Design Automation News* **1993**, 8, 31–37.
- [6] Die längste bekannte B-Cl-Bindung^[5] ist die in der B-Cl-B-Brücke in 1,8-Naphthalindiyldibis(dichlorboran)chlorid (2.01(1) Å): H. E. Katz *Organometallics* **1987**, 6, 1134–1136.
- [7] a) H. Chen, R. A. Bartlett, M. M. Olmstead, P. P. Power, S. S. Shoner, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1048–55; b) T. H. Warren, R. R. Schrock, W. M. Davis, *Organometallics*, **1996**, 15, 562–569.
- [8] a) E. W. Randall, D. Shaw, *J. Chem. Soc. A* **1969**, 2867–2872; b) J. Chatt, G. J. Leigh, D. M. P. Mingos, *ibid.* **1969**, 1674–1680.
- [9] S. Ritter, U. Abram, *Inorg. Chim. Acta* **1995**, 231, 245–248.
- [10] Siehe: a) G. W. Kabalka, N. M. Goudgaon, Y. Liang, *Synthetic Commun.* **1988**, 18, 1363–1369; b) G. W. Kabalka, Z. Wang, *ibid.* **1990**, 20, 231–237.
- [11] Bei einigen Substraten könnte auch eine radikalische Reaktion beteiligt sein: G. W. Kabalka, Z. Wang, *Organometallics* **1989**, 8, 1093–1095.
- [12] SHELXL93: G. M. Sheldrick in *Crystallographic Computing 6* (Hrsg.: P. Flack, P. Parkanyi, K. Simon), IUCr/Oxford University Press, Oxford, 1993.

Absoluter Drehsinn der Verdrillung um die C12-C13-Bindung des Retinalchromophors von Rhodopsin – semiempirische und nicht-empirische Berechnung chiroptischer Daten**

Volker Buß,* Klaus Kolster, Frank Terstegen und Rainer Vahrenhorst

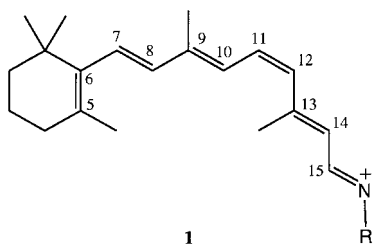
Die protonierte Schiff-Base von 11-*cis*-Retinal, 11-*cis*-PSB **1**, ist der licht sensible Chromophor in Rhodopsin, dem Photorezeptor, der für das Sehen der Wirbeltiere bei Dämmerlicht verantwortlich ist. Durch photochemische Isomerisierung von **1** zum all-*trans*-Isomer wird der Sehtransduktionsprozeß ausgelöst, der in der Reizung des Sehnervs und der Freisetzung von all-*trans*-Retinal aus dem Protein resultiert.^[1] Um diesen Vorgang auf molekularer Ebene zu

[*] Prof. Dr. V. Buß, Dr. K. Kolster, Dipl.-Chem. F. Terstegen, Dipl.-Chem. R. Vahrenhorst
Fachgebiet Theoretische Chemie der Universität-GH Duisburg
D-47048 Duisburg
Fax: (+49)203-379-2772
E-mail: theobuss@uni-duisburg.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (R.V.), vom Land Nordrhein-Westfalen (F.T.) sowie vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

verstehen, wurde Rhodopsin mit den verschiedensten, zu meist spektroskopischen Methoden untersucht, darunter auch der Bestimmung des Circular Dichroismus (CD).^[2]

Alle Retinale sind chiral (Punktgruppe C_1), eine Folge des β -Iononrings und seiner Verdrillung um die C6-C7-Bindung. Zusätzlich kann sterische Hinderung durch die Methylgruppe an C13 dazu führen, daß das Fragment von C13 bis N16 in 1 durch Rotation um die C12-C13-Bindung in eine stabilere Anordnung gebracht wird. In Abwesenheit anderer Chiralitätselemente sind Konformere des Retinals, in denen alle Diederwinkel entgegengesetztes Vorzeichen aufweisen, Enantiomere und deshalb nicht unterscheidbar. In der chiralen Umgebung der Proteinbindungstasche wird der Chromophor durch chirale Diskriminierung optisch aktiv. Dies führt in nativen Rhodopsinen zu zwei gut aufgelösten CD-Absorptionsbanden mit positivem Vorzeichen, der α -Bande bei 480 nm und der β -Bande bei 340 nm.^[3] Daß die Rotationsstärken dieser Banden durch die Verdrillung um die C12-C13- bzw. die C6-C7-Bindung hervorgerufen werden, wurde schon früher auf der Basis spektroskopischer Befunde an konformativ fixierten Retinalanaloga postuliert.^[4]



Kürzlich wurde in einer Arbeit über künstliche Pigmente aus Rinderrhodopsin und 11,12-Dihydroretinalderivaten das Vorzeichen des Verdrillungswinkels um die C12-C13-Bindung auf der Grundlage der CD-Excitonchiralitätsmethode bestimmt,^[5] ein Verfahren, das auf die nativen Chromophore mit ihren vollständig konjugierten π -Systemen nicht anwendbar ist. Wegen der Bedeutung der absoluten Konfiguration des Chromophors für die Modellierung der direkten Proteinumgebung im Rhodopsin haben wir die chiroptischen Eigenschaften der protonierten 11-*cis*-12-*s-trans*-Retinal-Schiff-Base direkt berechnet, und zwar unter Verwendung der besten zur Verfügung stehenden theoretischen Methoden. Die Ergebnisse zeigen, daß eine positive CD-Absorption der längstwelligen Bande mit einem positiven Verdrillungswinkel der C12-C13-*s-trans*-Bindung korreliert.

Ausgangspunkt jeder Berechnung von verlässlichen chiroptischen Eigenschaften ist eine zuverlässige dreidimensionale Molekülstruktur. Die einzige bekannte Kristallstruktur einer protonierten Retinal-Schiff-Base zeigt einen all-*trans*-konfigurierten Chromophor, einschließlich der C11-C12- und der C6-C7-Bindung.^[6] Diese Konfiguration entspricht dem dunkeladaptierten Zustand von Bakteriorhodopsin,^[7] aber nicht Rhodopsin, das in einer verdrillten 6-*s-cis*-11-*cis*-12-*s-trans*-Konformation vorliegt. Die Kristallstruktur von 11-*cis*-Retinal ist ebenfalls unbrauchbar, weil darin der Chromophor 12-*s-cis*-verdrillt vorliegt.^[8] Die rechnerischen Möglichkeiten reichen heute aus, um Moleküle von der Größe des Retinals korrekt zu behandeln. Wir haben kürzlich über die vollständig

geometrieoptimierte Struktur der protonierten *N*-Methyl-11-*cis*-12-*s-trans*-retinal-Schiff-Base 1 ($R = \text{Me}$) berichtet, die wir mit Ab-initio- (RHF/6-31G**) und Dichtefunktionaltheorie (DFT)-Verfahren (B3LYP/6-31G**) berechnet hatten.^[9] Nach diesen Rechnungen ist der gesamte Chromophor planar, mit Ausnahme der C6-C7-Bindung. Diese Struktur stimmt mit den Ergebnissen anderer Rechnungen ähnlicher Qualität überein^[10] und ist, mit Ausnahme der Verdrillung um die C12-C13-Bindung, unser Ausgangspunkt für die Berechnung der chiroptischen Eigenschaften.

Aus Resonanz-Raman-spektroskopischen Messungen weiß man, daß diese Bindung signifikant aus der *s-trans*-Anordnung herausgedreht ist,^[11] eine Konsequenz sterischer und/oder elektronischer Wechselwirkungen mit der Proteinumgebung, die wir in den Rechnungen nicht berücksichtigen können. Wir haben diesem Winkel willkürlich Werte von $+160^\circ$ bzw. -160° gegeben (180° entspricht der planaren *s-trans*-Geometrie) und haben jeden dieser Werte mit den beiden möglichen Orientierungen des Cyclohexenrings kombiniert. Auf der Grundlage dieser Geometrien haben wir elektronisch angeregte Zustände berechnet, und zwar mit drei Methoden: CNDO/S mit Konfigurationswechselwirkung von 100 einfach angeregten Zuständen (Modell 1) sowie den nichtempirischen Methoden CIS des GAUSSIAN-94-Pakets^[12] mit dem gleichen Basissatz, der für die Geometrieoptimierung verwendet wurde, erweitert um diffuse Funktionen, also 6-31 + G** (Modell 2) und CASSCF/CASPT2 aus dem MOLCAS-4-Programmpaket^[13] (Modell 3). Für die zuletzt genannten Rechnungen war der Chromophor zu groß, und deshalb wurden die gesättigten Reste des Cyclohexenrings, also C1 bis C4, abgeschnitten und durch zwei Wasserstoffatome ersetzt. Der Basissatz von Dichtematrix-gemittelten natürlichen Atomorbitalen (ANO-L^[14]) bestand aus 3s2p-Funktionen für die schweren Elemente und 2s für die Wasserstoffatome. Der gewählte aktive Raum enthielt 12 Elektronen in 11 Orbitalen, die alle lokale π -Symmetrie aufwiesen. Die Ergebnisse der Rechnungen sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Alle drei Methoden beschreiben den angeregten Zustand niedrigster Energie als den erlaubten 1B_u -Zustand (Symme-

Tabelle 1. Mit drei Methoden berechnete Wellenlänge λ , Oszillatorstärke f und Rotationsstärke R des niedrigsten angeregten Zustands von 1 für vier Kombinationen von θ_{6-7} und θ_{12-13} .

θ_{6-7}	θ_{12-13}	Methode ^[a]	λ [nm]	f	R [D μ_B]
-60°	160°	1	440	1.4	0.4
		2	351	1.96	2.6
		3	483	2.35	1.1
58°	-160°	1	443	1.5	-0.43
		2	354	1.97	-2.3
		3 ^[b]	—	—	—
-60°	-160°	1	439	1.5	-0.98
		2	351	1.98	-1.79
		3	483	2.35	-1.06
58°	160°	1	443	1.5	0.98
		2	354	1.99	2.0
		3 ^[b]	—	—	—

[a] 1: CNDO/S; 2: GAUSSIAN 94/CIS; 3: MOLCAS4/CASPT2. [b] Nicht berechnet, da fast spiegelbildliche Beziehung zum Eintrag darüber.

triellabel entsprechend der C_{2h} -Punktgruppe eines all-*trans*-konfigurierten Polyens), bestehend hauptsächlich aus der HOMO-LUMO-Anregung des konjugierten Systems. Er ist ungefähr entlang der Längsachse des Moleküls polarisiert und weist eine hohe Oszillatorstärke auf. Die berechneten Energien unterscheiden sich beträchtlich. Von den beiden nicht-empirischen Methoden kommen die Ergebnisse der Störungsrechnungen dem experimentellen Wert von 480 nm für die Lage der α -Bande am nächsten. Diese Übereinstimmung ist zumindest teilweise zufällig, da alle Faktoren, die für die ausgeprägte langwellige Verschiebung der Bande des Chromophors beim Einbau in die Proteintasche (den Opsinshift) verantwortlich sein sollen, in den Rechnungen nicht berücksichtigt werden. Die CIS-Ergebnisse weichen um mehr als 130 nm ab, zweifellos eine Folge der sehr begrenzten Konfigurationswechselwirkung, die nur einfach angeregte Zustände berücksichtigt. Die parametrisierte semiempirische Methode liegt dazwischen. Der Ursprung der β -Bande ist schwieriger zu ermitteln. Bisher haben unsere Rechnungen keine konvergenten Ergebnisse für die höheren Anregungen von **1** ergeben.

Unabhängig von diesen Unterschieden liefern alle drei Verfahren positive Rotationsstärken R für den niedrigsten angeregten Zustand unabhängig von der Orientierung des β -Iononrings (also vom Vorzeichen von $\Theta_{6,7}$), vorausgesetzt der Diederwinkel der C12-C13-Bindung hat einen positiven Wert. Die berechnete Rotationsstärke ist negativ, wenn dieser Winkel negativ ist. Der Absolutwert von R hängt, wie die Oszillatorstärke, vom Rechenverfahren ab, liegt aber im Bereich des experimentell erhaltenen Werts von etwa $0.5 \text{ D} \mu_B$.^[3]

Es gibt ein einfaches physikalisches Bild für die Korrelation zwischen dem Vorzeichen von $\Theta_{12,13}$ und dem der α -Bande. Abbildung 1 zeigt die protonierte 11-*cis*-12-*s-trans*-Retinal-Schiff-Base mit negativem Wert für $\Theta_{6,7}$ und positivem für $\Theta_{12,13}$. Das elektrische Übergangsmoment μ_e , das längs des Chromophors ausgerichtet ist, liegt in der Ebene des zentralen Fragments, weist aber eine kleine, jedoch entscheidende Komponente senkrecht zu dieser Ebene in der Richtung des verdrehten C13-N16-Fragments auf. Das magnetische

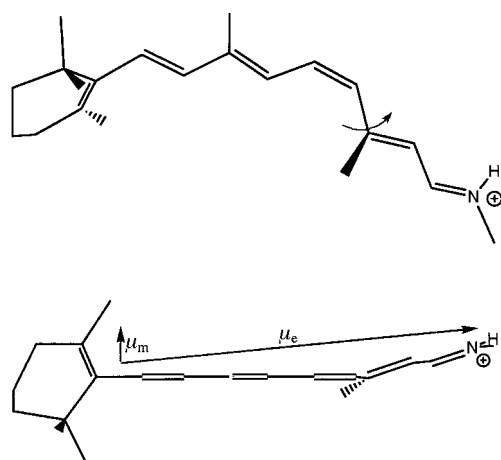


Abb. 1. Seitenansicht (oben) und Aufsicht (unten) eines verdrehten Konformers von **1**. Die Geometrie entspricht dem ersten Eintrag von Tabelle 1. Zur Erklärung des elektrischen und des magnetischen Übergangsmoments, μ_e bzw. μ_m , siehe Text.

Übergangsmoment μ_m wird hauptsächlich durch die Ladungsrotation in der Chromophorebene hervorgerufen, steht also fast senkrecht zum zentralen Abschnitt des Chromophors und weist ebenfalls in die Richtung des C-N⁺-Fragments. Die resultierende Rotationsstärke, berechnet als Skalarprodukt dieser beiden Übergangsmomente, ist deshalb positiv (nach den CNDO/S-Rechnungen beträgt der Winkel zwischen den beiden Momenten 87.9° , nach den CIS-Rechnungen 87.7°). Vertauschen des Vorzeichens von $\Theta_{12,13}$ kehrt die Richtung der senkrechten Komponente des elektrischen Übergangsmoments um, nicht aber die Richtung des magnetischen Moments, mit dem Ergebnis, daß sich auch das Vorzeichen der Rotationsstärke umkehrt.

Ist unsere Ableitung falsch, in der wir von einer berechneten Chromophorstruktur ausgingen, die mit Ausnahme der C6-C7-Bindung planar war? Wir glauben nicht. Im Prinzip kann eine Verdrillung um jede Bindung des Chromophors Ursache des beobachteten Circular dichroismus sein. Wir haben uns aus zwei Gründen auf die C12-C13-Bindung konzentriert. Zunächst ist der Platz der Bindung in der Nähe der Chromophormitte entscheidend. Unsere Berechnungen bestätigen, was man bereits intuitiv erwartet: Eine Drehung am Chromophorende, beispielsweise um die C6-C7-Bindung, stört die langwellige Absorption nur geringfügig. Außerdem ist die C12-C13-Bindung wegen der sterischen Wechselwirkung zwischen der Methylgruppe an C13 und dem Wasserstoffatom an C10 für eine Torsion besonders anfällig. Die planare Geometrie minimaler Energie wird nur in der protonierten Schiff-Base realisiert, in der das System am meisten von der Resonanzstabilisierung profitieren kann. In der deprotonierten Schiff-Base relaxiert das System zu einer Struktur, die in dieser Region verdrillt ist, wenn auch nur schwach.^[9] Im Rhodopsin ist der Chromophor sicherlich nicht deprotoniert. Allerdings ist die Bindungsstelle nach Ergebnissen der Zweiphotonenspektroskopie neutral,^[15] d. h., es gibt ein negativ geladenes Gegenion, sehr wahrscheinlich die Carboxylatgruppe von Glu 113, das mit dem Chromophor in der C12-C13-Region des Chromophors wechselwirkt^[16] und nicht nur eine teilweise Fixierung der Doppelbindung, sondern auch zusätzlich Verdrillungen hervorrufen kann.

Eingegangen am 5. Februar 1998 [Z11439]

Stichwörter: Chiralität • Circular dichroismus • Retinal • Rhodopsin

- [1] T. Yoshizawa, G. Wald, *Nature* **1963**, 197, 1279.
- [2] H. Shichi, *Biochemistry of Vision*, Academic Press, New York, **1983**; b) *Biophysical Studies of Retinal Proteins* (Hrsg.: T. G. Ebrey, H. Frauenfelder, B. Honig, K. Nakanishi), University of Illinois Press, **1987**; c) „Photophysics and Photochemistry of Retinal Proteins“, *Israel J. Chem.* **1995**, 35 (Sonderheft).
- [3] F. Crescitelli, W. F. H. M. Mommaerts, T. I. Shaw, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1966**, 56, 1729; b) A. S. Waggoner, L. Stryer, *Biochemistry* **1971**, 10, 3250.
- [4] a) M. Ito, A. Kodama, K. Tsukida, Y. Fudaka, Y. Shichida, T. Yoshizawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 30, 1913; b) A. Wada, M. Sakai, Y. Imamoto, Y. Shichida, M. Yamauchi, M. Ito, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 1773.
- [5] Q. Tan, J. Lou, B. Borhan, E. Karnaukhova, N. Berova, K. Nakanishi, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2190; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2089.

- [6] B. D. Santarsiero, M. N. G. James, M. Mahendran, R. F. Childs, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9416.
 [7] W. Stöckenius, R. A. Bogomolni, *Ann. Rev. Biochem.* **1982**, 587.
 [8] R. Gilardi, I. Karle, J. Karle, W. Sperling, *Nature (London)* **1971**, 232, 187.
 [9] a) F. Terstegen, V. Buss, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1996**, 369, 53; b) F. Terstegen, V. Buss, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1998**, 430, 209.
 [10] R. D. J. Froese, I. Komaromi, K. S. Byun, K. Morokuma, *Chem. Phys. Lett.* **1997**, 272, 335.
 [11] R. H. Callender, A. Doukas, R. Crouch, K. Nakanishi, *Biochemistry* **1976**, *15*, 1621.
 [12] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, T. Keith, G. A. Petersson, A. Montgomery, K. Raghavachari, M. A. Al-Laham, V. G. Zakrzewski, J. V. Ortiz, J. B. Foresman, C. Y. Peng, P. Y. Ayala, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, E. S. Replogle, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, J. S. Binkley, D. J. Defrees, J. Baker, J. J. P. Stewart, M. Head-Gordon, C. Gonzalez, J. A. Pople, GAUSSIAN94, Rev E.1, Gaussian Inc., Pittsburgh, PA, **1995**.
 [13] K. Andersson, M. R. A. Blomberg, M. P. Fülcher, G. Karlström, R. Lindh, P.-Å. Malmqvist, P. Neogrády, J. Olsen, B. O. Roos, A. J. Sadlej, M. Schütz, L. Seijo, L. Serrano-Andrés, P. E. M. Siegbahn, P.-O. Widmark, MOLCAS-4, Lund University (Schweden).
 [14] P.-O. Widmark, P.-Å. Malmqvist, B. O. Roos, *Theor. Chim. Acta* **1990**, *79*, 291.
 [15] R. R. Birge, L. P. Murray, M. B. Pierce, H. Akita, V. Balogh-Nair, L. A. Findsen, K. Nakanishi, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1985**, *82*, 4117.
 [16] M. Han, B. S. Decker, S. O. Smith, *Biophys. J.* **1993**, *65*, 899.

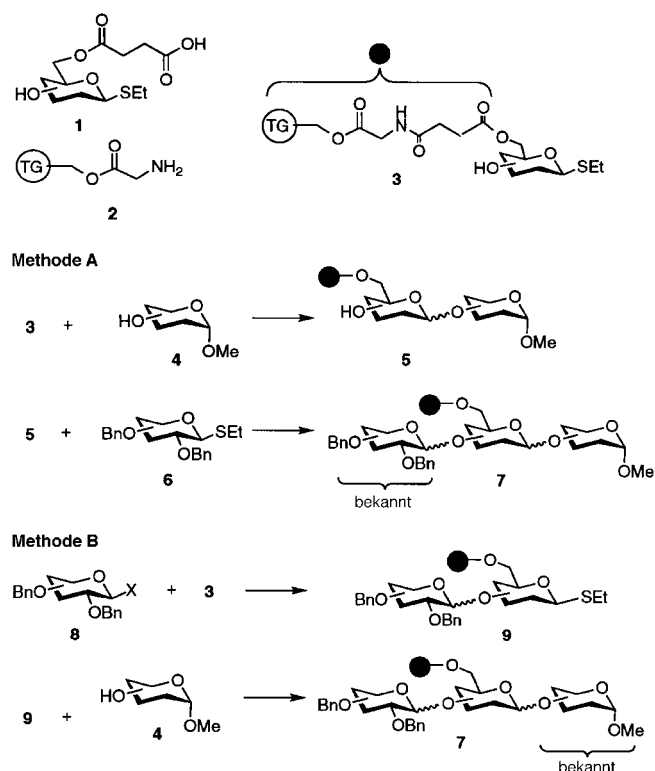
Eine Strategie zur Glycosylierung in zwei Richtungen für die Festphasensynthese von Trisaccharidbibliotheken

Tong Zhu und Geert-Jan Boons*

In den letzten Jahren konzentrierte man sich bei der Suche nach neuartigen pharmakologischen Wirkstoffen zunehmend auf die Herstellung von „chemischen Bibliotheken“ als mögliche Quellen für neue Leitstrukturen.^[1a-c] Die kombinatorische Chemie wurde in erster Linie für die Herstellung von Substanzbibliotheken aus Peptiden, Nucleinsäuren und einigen weiteren kleinen Molekülen entwickelt,^[1d] und nur sehr wenige Publikationen befassen sich mit kombinatorischer Kohlenhydratchemie.^[2] Wir berichten hier über die Synthese einer kombinatorischen Saccharidbibliothek an einem festen Träger, wobei alle erhaltenen Glycoside gezielt in Form von Anomerengemischen anfielen. Dieser Ansatz berücksichtigt auch solche Probleme, die mit der klassischen Festphasen-Oligosaccharidsynthese zusammenhängen.^[3] Außerdem wird eine neuartige Strategie zur Glycosylierung in zwei Richtungen^[4] zum Aufbau der Oligosaccharide an fester Phase eingesetzt, bei dem das immobilisierte Saccharid sowohl als Glycosyldonor als auch als -acceptor dienen kann.

Die strategischen Überlegungen für die Herstellung von Trisaccharidbibliotheken sind in Schema 1 zusammengefaßt. Thioglycosylbausteine **1** werden auf einem festen Träger

durch die Knüpfung einer Amidbindung zwischen der Carbonsäurefunktion eines Bernsteinsäurefragments und der Aminogruppe eines Glycin-modifizierten Polymers immobilisiert. Dabei gingen wir davon aus, daß die Bildung einer Amidbindung zu einer sehr zuverlässigen Immobilisierung führen würde. Dennoch kann ein Produkt später leicht vom festen Träger freigesetzt werden, indem man unter basischen Bedingungen die Esterbindung zwischen dem Kohlenhydratrest und der Bernsteinsäuregruppe spaltet. Als fester Träger wurde mit Glycin derivatisiertes TentaGel(TG)-Hydroxyharz **2** gewählt, um die große Flexibilität und Beweglichkeit seiner Polyethylenglycoleinheiten zu nutzen und so eine hohe Reaktivität der immobilisierten Verbindungen sicherzustellen.^[5] Ein polymergebundenes Saccharid **3** kann zunächst als



Schema 1. Eine Zweiwege-Strategie für die Synthese von Trisaccharidbibliotheken.

Glycosyldonor, mit einem gelösten Glycosylacceptor **4** zu einem Disaccharid **5** reagieren. Dabei soll eine Oligomerisierung durch einen ausreichenden Abstand zwischen den immobilisierten Substrateinheiten verhindert werden. Das erhaltene Disaccharid kann sofort in einem nächsten Schritt als Glycosylacceptor mit einem Thioglycosid **6** in Lösung zu einem polymergebundenen Trisaccharid **7** umgesetzt werden. Eine Substanzbibliothek erhält man durch „Mischen und Teilen“ (mix and split). So kann **3** in einzelnen Glycosylierungsreaktionen an eine Reihe von Acceptoren gekuppelt werden, die Produkte werden dann gemischt und in gleiche Portionen von polymergebundenen Acceptorgemischen aufgeteilt. Diese Gemische werden dann jeweils mit einem Donor glycosyliert und ergeben nach Abspaltung von der Festphase und Entfernen der Schutzgruppen eine Substanzbibliothek mit jeweils bekannter Untereinheit am nichtredu-

[*] Prof. G.-J. Boons, T. Zhu
 School of Chemistry, The University of Birmingham
 Edgbaston, Birmingham B152TT (Großbritannien)
 Fax: (+44) 121-414-4403
 E-mail: gjboons@chemistry.bham.ac.uk