

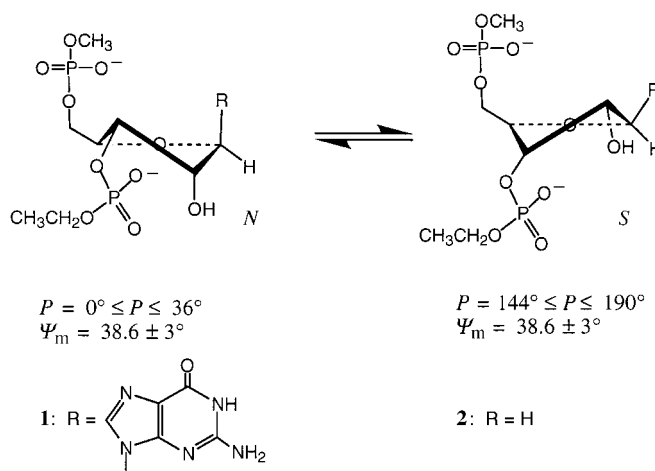
- [27] A. M. Chippindale, A. R. Cowley, K. J. Peacock, *Microporous Mesoporous Mater.* **1998**, *24*, 133–141.
 [28] G. O. Brunner, W. M. Meier, *Nature* **1989**, *337*, 146–147.
 [29] D. R. Peacor, *Z. Kristallogr.* **1973**, *138*, 274–298.
 [30] a) C. J. E. Kempster, H. D. Megaw, E. W. Radoslovich, *Acta Crystallogr.* **1962**, *15*, 1005–1017; b) C. J. E. Kempster, H. D. Megaw, E. W. Radoslovich, *Acta Crystallogr.* **1962**, *15*, 1017–1035.

Die Übertragung des elektronischen Charakters von Guanin-9-yl bewirkt die Torsionen des Zucker-Phosphat-Rückgrats in Guanosin-3',5'-bisphosphat**

Parag Acharya, Anna Trifonova,
 Christophe Thibaudeau, András Földesi und
 Jyoti Chattopadhyaya*

Die intrinsische Dynamik und die strukturelle Flexibilität von Nucleinsäuren,^[1a] die sich in ihren spezifischen biologischen Funktion manifestieren, sind das Ergebnis des Zusammenwirkens ihrer drei wesentlichen Komponenten: der Pentofuranose, der Nucleobase und der Phosphodiester-einheit. Wir haben schon früher gezeigt, daß das Wechselspiel zwischen stereoelektronischen *gauche*-^[2a–c,g,h] und anomeren Effekten^[2g,h,j] den energetischen Antrieb für das Pseudorotationsgleichgewicht zwischen den beiden Zuständen des *N*-Typs („nord“, C2'-*exo*-C3'-*endo*) und des *S*-Typs („süd“, C3'-*exo*-C2'-*endo*) bildet^[1a, 2b,g, 3] ($N \rightleftharpoons S$, Schema 1). Diese Arbeiten haben anschließend zu einer detaillierten Aufschlüsselung^[2] verschiedener *gauche*- und anomerer Effekte geführt, die durch die elektronische Natur verschiedener Substituenten am Pentosezucker bestimmt werden. Die chemische Natur vieler dieser Zuckersubstituenten (insbesondere des Aglycons und des Phosphats) können durch den pH-Wert des Mediums sowie durch die zwischen dem Nucleotid und den in der Lösung vorhandenen Liganden gebildeten Komplexe verändert und moduliert werden.

Wir berichten hier über unsere Untersuchungen zur pD-abhängigen Konformation des Guanosin-3',5'-bisphosphats EtpGpMe **1** als Modell für die zentrale Nucleotideinheit eines Trinucleosiddiphosphats in einer einzelsträngigen RNA. Eine



Schema 1. Schematische Darstellung des dynamischen $N \rightleftharpoons S$ -Pseudorotationsgleichgewichts^[1a, 2b, g, 3] mit zwei Zuständen für die β -D-Pentofuranose-Einheit, das über den *gauche*- und den anomeren Effekt durch die Art und die relative Orientierung der Substituenten beeinflusst wird.^[2, 3a] P = Phasenwinkel, Ψ_m = Amplitude der Wellung.

vollständige gegenseitige Abhängigkeit in bezug auf die bevorzugte Konformation wurde für das $N \rightleftharpoons S$ -Pseudorotationsgleichgewicht des Zuckers^[1a, 2] und das $\epsilon^+ \rightleftharpoons \epsilon^-$ -Gleichgewicht der Phosphatgruppe^[1a, 2] in **1** gefunden, während sich das Protonierungs \rightleftharpoons Deprotonierungs-Gleichgewicht an der basischen N7-Position^[2j] von Guanin-9-yl in **1** als Funktion des pH-Werts ändert; ein solcher Effekt fehlt beim Gegenstück [Etp(AP)pMe] **2**, das keine Purin-Base enthält (AP = apurinic), völlig. Es wurde gezeigt, daß mit der Änderung des elektronischen Charakters der Guanineinheit in **1** im Protonierungs \rightleftharpoons Deprotonierungs-Gleichgewicht^[2j] die Stärke des anomeren Effekts ($n_{O4'} \rightarrow \sigma_{C1'-N9}^*$ -Orbitalmischung^[2g,h,j, 3a, 4]) kontinuierlich moduliert wird, was eine Änderung im Elektronendichtepotential von O4' induziert (modulierbare $n_{O4'} \rightarrow \sigma_{C1'-N9}^*$ -Orbitalmischung). Dadurch werden wiederum die Art der Orbitalüberlappung von $\sigma_{C3'-H3'}$ mit $\sigma_{C4'-O4'}^*$ sowie die Stabilisierungsenergie der neu gebildeten Hybridorbitale bestimmt (der 3'-*gauche*-Effekt: $\sigma_{C3'-H3'} \rightarrow \sigma_{C4'-O4'}^*$ -Orbitalmischung^[2g, 3a, 5]). Wenn der 3'-*gauche*-Effekt wirksam wird, ändert sich die Ladungsdichte an C3', was das Elektronendichtepotential von O3' und folglich die Fähigkeit des Orbitals seines freien Elektronenpaares zur Überlappung mit dem antibindenden Orbital von P3'-O(Ester) weiter beeinflusst (modulierbare anomere Übertragung von $n_{O3'} \rightarrow \sigma_{P3'-O(Ester)}^*$). Diese modulierbare Übertragung der Ladungsdichte vom Aglycon, die einer Drehung des Konformationsrades um das Zucker-Phosphat-Rückgrat entspricht, wird durch die relativen Donor-Acceptor-Fähigkeiten von bindenden, nichtbindenden und antibindenden Orbitalen verschiedener Atome und Substituenten des Zuckers beeinflusst. Es besteht hier eine weitgehende Analogie zum durch den Raum erfolgenden Transport von Ladung oder Elektronen bei gestapelten Nucleinsäureaglyconen in herkömmlichen molekularen Drähten in Form von Nucleinsäuren,^[1b,c] abgesehen von der Tatsache, daß die Nucleinsäurekette im zweiten Fall durch den Transport von Elektronen durch die gestapelten Nucleobasen in abstandsabhängiger Weise beschädigt wird. Dagegen wird im ersten Fall das Konformationsrad durch eine modu-

[*] Prof. J. Chattopadhyaya, P. Acharya, A. Trifonova, C. Thibaudeau, A. Földesi
 Department of Bioorganic Chemistry
 Box 581, Biomedical Centre
 University of Uppsala
 S-751 23 Uppsala (Schweden)
 Fax: (+46) 185-54-495
 E-mail: jyoti@bioorgchem.uu.se

[**] Diese Arbeit wurde vom Swedish Board for Technical Development (TFR), vom Swedish Natural Science Research Council (NFR) und vom Swedish Board for Technical Development (NUTEK) gefördert. Wir danken der Wallenberg-Stiftung, Forskningsrådsnämnden und der Universität von Uppsala, die die Anschaffung von 500-MHz- und 600-MHz-Bruker-DRX-NMR-Spektrometern ermöglichten.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

lierbare Änderung des Elektronendichtepotentials verschiedener Donor- und Acceptorpotentiale sowohl über Through-space- als auch über Through-bond-Wechselwirkungen gedreht.

Die Grundlage unserer Analyse ist die folgende: Die Molenbrüche von Konformeren des *N*- und des *S*-Typs im pD-Bereich von 1.0 bis 6.7 haben wir einer Pseudorotationsanalyse^[2, 3a, 6–8] von temperaturabhängigen $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten mit dem Programm PSEUROT (Version 5.4)^[7] unter Verwendung einer verallgemeinerten Karplus-Gleichung^[8a, b] entnommen. Wir erhielten ΔG^0 -Werte für das $N \rightleftharpoons S$ -Pseudorotationsgleichgewicht zwischen zwei Zuständen bei sieben pD-Werten zwischen 6.7 und 1.0 (Tabelle 1).

Tabelle 1. Bestimmung von ΔG^0 -Werten (bei 298 K) des $N \rightleftharpoons S$ - und des $\epsilon^+ \rightleftharpoons \epsilon^-$ -Gleichgewichts bei verschiedenen pD-Werten durch Pseudorotationsanalysen bzw. Berechnungen mit dem Programm EPSILON sowie der prozentualen Population von γ^+ - und β^+ -Konformeren bei 298 K für EtpGpMe **1**.^[a]

pD	$N \rightleftharpoons S$		$\epsilon^+ \rightleftharpoons \epsilon^-$		$\beta^+ [\%]$	$\gamma^+ [\%]$ ^[c]
	$\Delta G^{298} (\sigma)^{[b]}$	$S [\%]$	$\Delta G^{298} (\sigma)^{[b]}$	$\epsilon^- [\%]$		
1.0 ^[d]	– 0.0 (0.1)	–	0.3 (0.2)	–	–	–
1.6	– 0.3 (0.2)	53	0.2 (0.2)	48	78	77
2.0	– 0.7 (0.2)	58	0.0 (0.5)	50	79	78
2.4	– 1.4 (0.2)	64	– 1.2 (0.2)	62	79	74
2.7	– 2.3 (0.2)	72	– 1.7 (0.2)	66	80	73
3.0	– 2.4 (0.2)	72	– 1.8 (0.2)	67	80	71
6.7	– 3.2 (0.2)	78	– 2.0 (0.2)	69	81	72

[a] Für das zur Berechnung der Werte verwendete experimentelle Verfahren siehe Hintergrundinformationen. [b] Werte für ΔG^{298} (in kJ mol^{–1}) des $N \rightleftharpoons S$ - und des $\epsilon^+ \rightleftharpoons \epsilon^-$ -Gleichgewichts wurden direkt aus dem Durchschnittswert des Logarithmus $\ln_{\text{av}}(x_a/(1-x_a))$ unter Verwendung der Gibbs-Gleichung $\Delta G^T = -(RT/1000)\ln_{\text{av}}(x_a/(1-x_a))$ mit $1-x_a=x_b$ berechnet, wobei $x_a=x_S$ oder $x_a=x_{\epsilon^-}$ und $x_b=x_N$ oder $x_b=x_{\epsilon^+}$; R ist die Gaskonstante, und T ist die Temperatur. Die Standardabweichungen (σ) sind in Klammern angegeben. [c] Berechnet aus der Summe von $^3J_{\text{H}^{\text{S}},\text{P}^{\text{S}}}$ und $^3J_{\text{H}^{\text{S}'},\text{P}^{\text{S}'}}$; die Protonensignale wurden als Tieffeldverschiebung von $\delta(\text{H}^{\text{S}'})$ und Hochfeldverschiebung von $\delta(\text{H}^{\text{S}'})$ gewertet. [d] Wegen der Überlappung des H3'-Signals mit dem Signal von in Spuren vorhandenem Wasser (298 K, pD 1.0) konnten die Kopplungskonstanten für Konformationsanalysen nicht verwendet werden. Zur Berechnung von ΔG^{298} wurde der Wert für $\ln_{\text{av}}(x_a/(1-x_a))$ bei pD 1.0 aus den Werten bei $T=288$ K und $T=303$ K extrapoliert.

Wenn das Medium saurer wird, wird N7 der Guanin-9-yl-Gruppe protoniert,^[2j] und die Elektronendichte an N9 wird verringert; dies bewirkt eine Verstärkung des anomeren Effekts ($n_{\text{O}4'} \rightarrow \sigma_{\text{C}1'-\text{N}9}^*$ -Orbitalmischung^[2g,h,j]). Für die Konformation bedeutet dies, daß das Aglycon die pseudoaxiale Orientierung einnimmt und das $N \rightleftharpoons S$ -Pseudorotationsgleichgewicht für **1** allmählich zum *N*-Typ hin verschoben wird (78 % *S* bei pD 6.7 bis 53 % *S* bei pD 1.6); dies spiegelt sich in einer Änderung in ΔG^0 (bei 298 K) von – 3.2 kJ mol^{–1} bei pD 6.7 zu 0.0 kJ mol^{–1} bei pD 1.0 wider (Tabelle 1).

Die Auftragung von ΔG^0 ^[2g,i–k] für das $N \rightleftharpoons S$ -Gleichgewicht bei **1** als Funktion des pD-Wertes (Abbildung 1A) hat die typische sigmoidale Form mit einem Wendepunkt bei 2.4; dieser Wert entspricht dem pK_a -Wert des Guanin-9-yl-Bestandteils, der unabhängig aus der Auftragung der chemischen Verschiebung von H8 [$\delta(\text{H}8)$] als Funktion des pD-Wertes bestimmt wurde (Abbildung 1B). Bemerkenswerterweise wurden solche sigmoidalen Kurven bereits früher für β -D-2',3'-Didesoxynucleoside,^[2i] 2'-Desoxynucleoside^[2i] und Ribo-

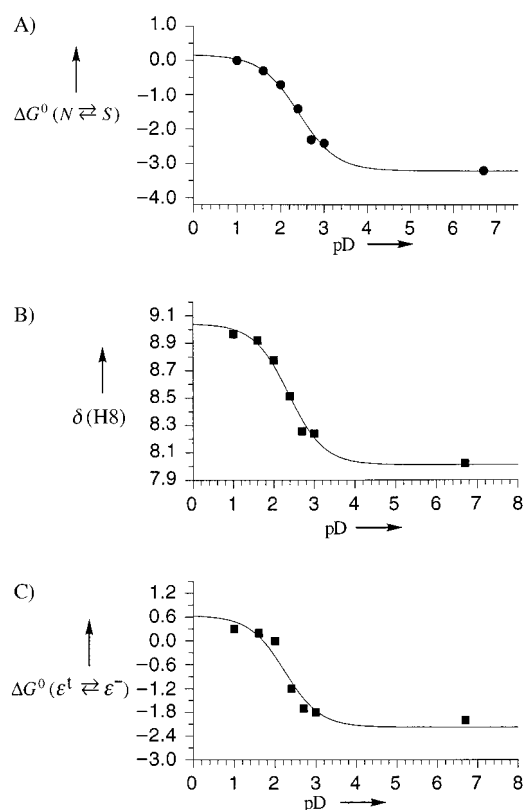


Abbildung 1. Auftragungen von ΔG^0 [kJ mol^{–1}] für das $N \rightleftharpoons S$ -Pseudorotationsgleichgewicht der Pentofuranose-Einheit (A), der chemischen Verschiebung von H8 der Guanin-9-yl-Nucleobase (B) und von ΔG^0 [kJ mol^{–1}] des $\epsilon^+ \rightleftharpoons \epsilon^-$ -Gleichgewichts der 3'-Ethylphosphat-Gruppe in **1** (C) als Funktion von pD bei 298 K. Die sigmoidalen Kurven ergeben sich aus der besten iterativen Kleinste-Quadrate-Anpassung der Werte $\Delta G^0 (N \rightleftharpoons S)$, $\delta(\text{H}8)$ und $\Delta G^0 (\epsilon^+ \rightleftharpoons \epsilon^-)$ an die Henderson-Hasselbalch-Gleichung (siehe Hintergrundinformationen); pD am Wendepunkt: A) 2.4, B) 2.4, C) 2.3. Weitere Einzelheiten siehe Text.

N- oder -*C*-nucleoside^[2k] sowie für einige α -D-2',3'-Didesoxynucleoside^[2i] und 2'-Desoxynucleoside^[2i] gefunden. Der pK_a -Wert für **1** wurde durch eine Auftragung nach Hill^[2g,i–k] bestätigt (Abbildung S1 in den Hintergrundinformationen), die charakteristisch für eine einzelne Protonierungsstelle war. In einem Kontrollexperiment erwies sich der Unterschied in $^3J_{\text{H,H}}$ bei neutralen und sauren pD-Werten bei 298 K (Tabelle S4 in den Hintergrundinformationen) für **2** als vernachlässigbar (± 0.1 Hz im gesamten untersuchten pD-Bereich). Dies zeigt, daß das $N \rightleftharpoons S$ -Gleichgewicht in Abwesenheit des Aglycons nicht zugunsten einer Seite verschoben ist und bei allen pD-Werten unverändert bleibt.

Da das ϵ^+ -Konformer in bezug auf die C3'-O3'-Bindung energetisch verboten ist^[9a] und in der Kristallstruktur nicht gefunden wird,^[9b] wurden die temperaturabhängigen experimentellen $^3J_{\text{C}4',\text{P}3'}$, $^3J_{\text{C}2',\text{P}3'}$ und $^3J_{\text{H}3',\text{P}3'}$ -Kopplungskonstanten für **1** im Sinne eines $\epsilon^+ \rightleftharpoons \epsilon^-$ -Gleichgewichts zwischen zwei Zuständen gedeutet; daraus werden mit dem Programm EPSILON^[2c,f,9,10] die temperaturabhängigen Molenbrüche (siehe Hintergrundinformationen) erhalten. Der Logarithmus des Verhältnisses der resultierenden Molenbrüche von ϵ^- und ϵ^+ ergab ΔG^0 bei 298 K für das $\epsilon^+ \rightleftharpoons \epsilon^-$ -Gleichgewicht von **1** bei sieben pD-Werten zwischen 6.7 und 1.0; ΔG^{298} variierte für die Population von ϵ^- von – 2.0 bis + 0.3 kJ mol^{–1} (Tabelle 1)

und nahm von 69 % bei pH 6.7 für neutrales Guanin auf 48 % bei pH 1.6 für N7-protoniertes Guanin ab. Im Falle unserer Referenzverbindung **2** wurde keine Veränderung bei $^3J_{\text{H,P}}$ und $^3J_{\text{C,P}}$ beobachtet (Tabelle S4 in den Hintergrundinformationen), was den Schluß erlaubte, daß die in bezug auf C3'-O3' in **1** über den untersuchten pD-Bereich beobachteten Konformationsänderungen das Ergebnis einer Modulation des elektronischen Charakters der neutralen Guanineinheit bei der Protonierung zu Guanin-N7H⁺ sind. Interessanterweise ergibt die Auftragung von ΔG^0 als Funktion von pD für das $\epsilon^t \rightleftharpoons \epsilon^-$ -Gleichgewicht bei **1** ebenfalls eine sigmoidale Kurve (Abbildung 1C). Der pD-Wert von 2.3 am Wendepunkt ist fast identisch (d.h. innerhalb der Meßgenauigkeit) mit dem pK_a -Wert von 2.4 für die Guanin-9-yl-Gruppe in **1**; dies wurde ebenfalls anhand der Hill-Auftragung^[2g,i-k] bestätigt (Abbildung S1 in den Hintergrundinformationen). Die pD-abhängige Umorientierung der Konformation der C3'-O3'-Bindung (die sich in den ΔG^0 -Werten für das $\epsilon^t \rightleftharpoons \epsilon^-$ -Gleichgewicht widerspiegelt) wird also direkt durch den pK_a -Wert des C1'-Aglycon-Bestandteils in **1** bestimmt.

Die Korrelationsauftragung von ΔG^0 für das $N \rightleftharpoons S$ -Gleichgewicht des Pentofuranose-Zuckers als Funktion von ΔG^0 für das $\epsilon^t \rightleftharpoons \epsilon^-$ -Gleichgewicht der 3'-Phosphateinheit in **1** ergibt eine Gerade mit einem hohen Pearson-Korrelationskoeffizienten ($R=0.97$, Abbildung 2A). Dies bedeutet: Während die Guanin-9-yl-Nucleobase in **1** im sauren Medium allmählich protoniert wird, verschiebt die Modulation der Stärke des anomeren Effekts das $N \rightleftharpoons S$ -Gleichgewicht zum N-Typ hin, was wiederum das $\epsilon^t \rightleftharpoons \epsilon^-$ -Gleichgewicht relativ zur Situation bei neutralem pD dynamisch zu ϵ^t hin verschiebt. Weitere Beweise dafür, daß die Übertragung der Freien Enthalpie des Protonierungs \rightleftharpoons Deprotonierungs-Gleichgewichts die Konformation der Phosphatgruppe durch Änderung der Konformation der Zuckereinheit steuert, sind darin zu sehen, daß die Auftragung von $\Delta G^0(N \rightleftharpoons S)$ (Abbildung 2B) oder von $\Delta G^0(\epsilon^t \rightleftharpoons \epsilon^-)$ (Abbildung 2C) bei **1** als Funktion von $\delta(\text{H8})$ Geraden mit hohen Korrelationskoeffizienten ergibt ($R \geq 0.97$).

Im Einklang mit unserer früheren Beobachtung an Ribonucleosid-3'-ethylphosphaten^[2f] bei neutralem pH und Raumtemperatur fanden wir, daß die Methylenprotonen der 3'-Ethylphosphateinheit in **1** aufgrund der 2'-OH-vermittelten Wasserstoffbrückenbindung zum vicinalen O3'-Atom nicht äquivalent sind. Daher wurden alle ΔG^0 -Messungen weit unterhalb der H-Brücken-Schmelztemperatur für **1** durchgeführt (298 K). Dies bedeutet, daß alle bei 298 K mit der Änderung des pH-Werts beobachteten Änderungen der Freien Enthalpie (Tabelle 1) für **1** den Änderungen der Freien Enthalpie des Protonierungs \rightleftharpoons Deprotonierungs-Gleichgewichts des Aglycons zuzuordnen sind, durch die das Zucker-Phosphat-Rückgrat in konzertierter Weise beeinflusst wird.

Da die pD-abhängige Änderung des elektronischen Charakters der Nucleobase die Stärke des anomeren Effekts moduliert, ergibt sich wegen der verstärkten $n_{\text{O4}'} \rightarrow \sigma_{\text{C1}'-\text{N9}}^*$ -Orbitalwechselwirkung^[2g,h,j, 3a, 4] zwangsläufig eine erhöhte Präferenz für die Zuckerkonformation des N-Typs. Dies beeinflusst wiederum die Stärke des O3'-C3'-C4'-O4'-*gauche*-Effekts durch eine Neuabstimmung der Energieniveaus

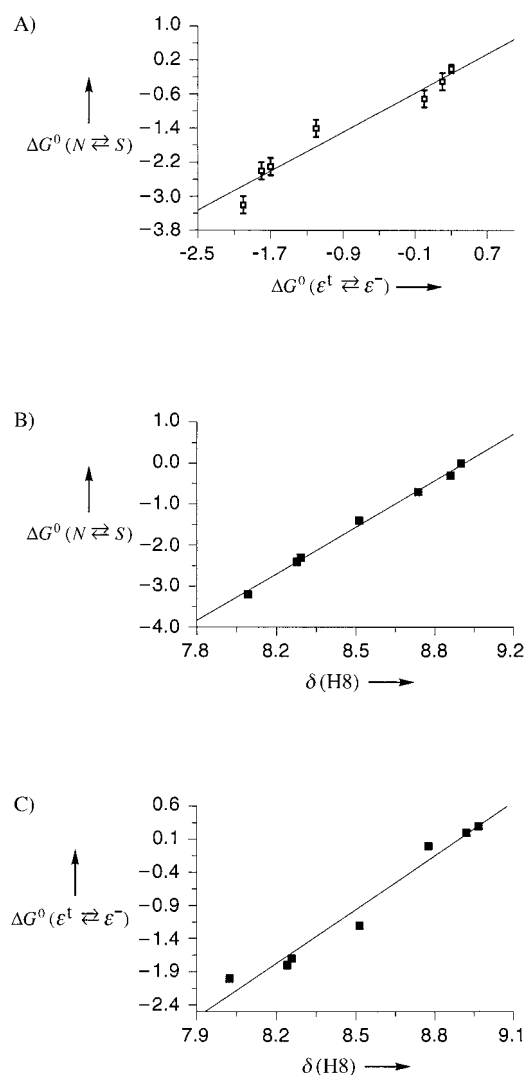


Abbildung 2. A) Auftragung von ΔG^0 [kJ mol⁻¹] für das $N \rightleftharpoons S$ -Pseudorotationsgleichgewicht von **1** bei 298 K als Funktion von ΔG^0 [kJ mol⁻¹] für das $\epsilon^t \rightleftharpoons \epsilon^-$ -Gleichgewicht; $R=0.97$, Steigung 1.15 ($\sigma=0.08$), Ordinatenabschnitt -0.45 ($\sigma=0.10$). Die vertikalen Balken zeigen die Standardabweichungen bei jedem pD-Wert. B) Auftragung von ΔG^0 [kJ mol⁻¹] für das $N \rightleftharpoons S$ -Pseudorotationsgleichgewicht von **1** als Funktion von $\delta(\text{H8})$ bei 298 K; $R=1.00$, Steigung 3.25 ($\sigma=0.06$), Ordinatenabschnitt -29.16 ($\sigma=0.50$). C) Auftragung von ΔG^0 [kJ mol⁻¹] für das $\epsilon^t \rightleftharpoons \epsilon^-$ -Gleichgewicht von **1** als Funktion von $\delta(\text{H8})$ bei 298 K; $R=0.98$, Steigung 2.70 ($\sigma=0.14$), Ordinatenabschnitt -23.96 ($\sigma=1.16$). In jedem Fall sind die Datenpunkte für die sieben untersuchten pD-Werte angegeben.

der Donor- und Acceptororbitale bei der $\sigma_{\text{C3}'-\text{H3}'} \rightarrow \sigma_{\text{C4}'-\text{O4}'}^*$ -Wechselwirkung.^[2g, 3a, 5] Das Ausmaß der $\sigma_{\text{C3}'-\text{H3}'} \rightarrow \sigma_{\text{C4}'-\text{O4}'}^*$ -Be teiligung beeinflusst die Elektronendichte an O3', die wiederum den anomeren Effekt bezüglich O3'-P3'-O^[3a, 11] moduliert (eine modulierbare Übertragung der $n_{\text{O3}'} \rightarrow \sigma_{\text{P3}'-\text{O}(\text{Ester})}^*$ -Orbitalwechselwirkung, Abbildung 3).^[12] Bemerkenswerterweise erfolgt die stereoelektronische Übertragung vom Aglycon über den Zucker auf das Phosphat und nicht in umgekehrter Richtung. Es gibt zwei Beweise für diese nur in einer Richtung erfolgende Übertragung der stereoelektronischen Information in **1**: 1) Der pK_a -Wert des Guanin-9-yl-Aglycons bleibt bei etwa 2.4 und ist unabhängig von irgendwelchen OH- oder Phosphatsubstituenten in der Zuckereinheit. So findet man die folgenden pK_a -Werte von N7 für eine Reihe

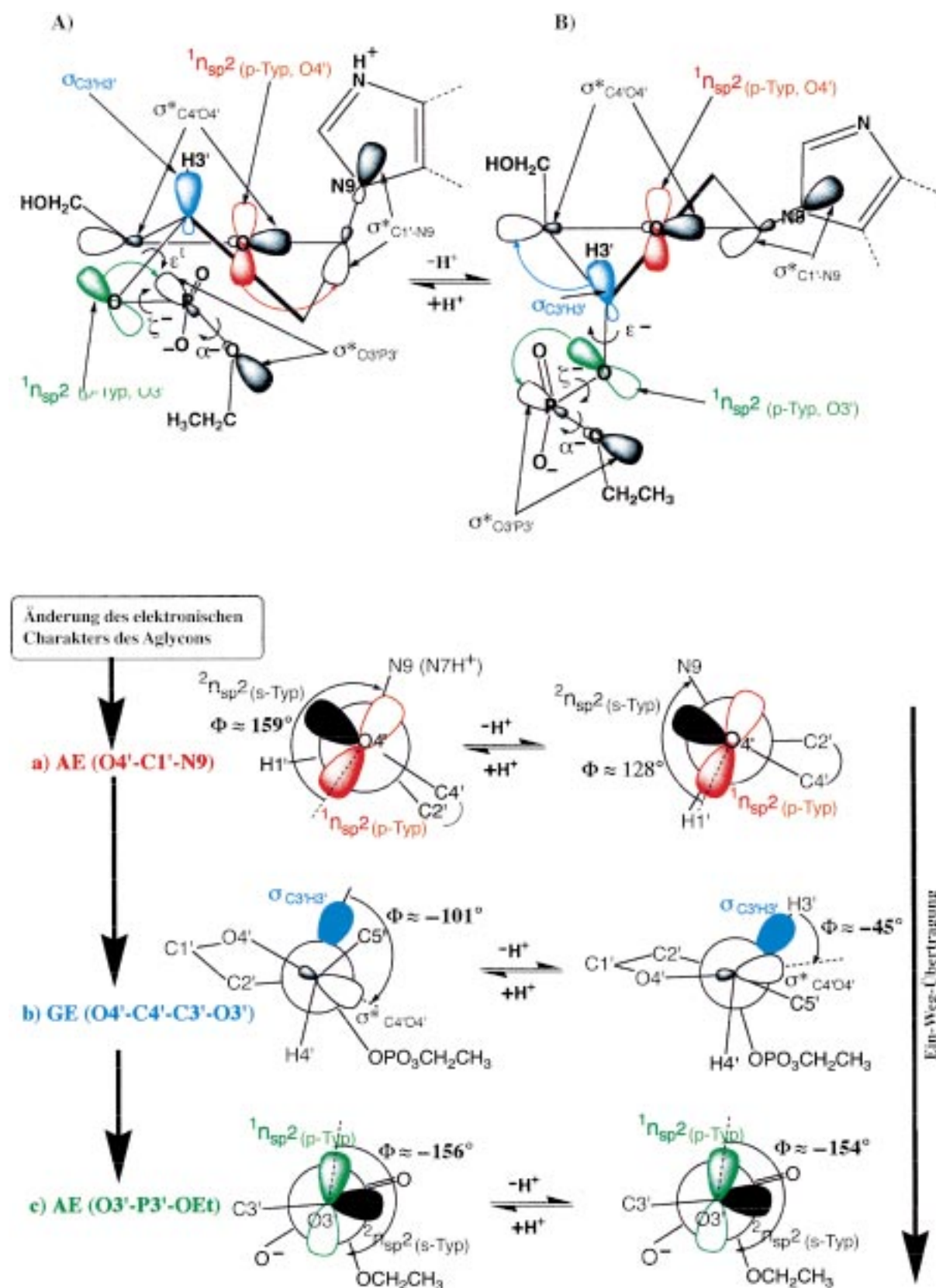


Abbildung 3. Veranschaulichung von molekularen Drähten in Form von RNA unter Verwendung der Modellverbindung EtpGpMe 1. Die Übertragung der Freien Enthalpie des Protonierungs \rightleftharpoons Deprotonierungs-Gleichgewichts der Guanin-9-yl-Gruppe in 1 bestimmt die Zucker-Phosphat-Konformationen durch drei aufeinanderfolgende stereoelektronische Modulationen [a)–c); AE = anomerer Effekt, GE = *gauche*-Effekt]. Eine geeignete Orbitalüberlappung und der Energieunterschied zwischen den Donor- und Acceptororbitalen, die durch verschiedene Atome und Substituenten des Zuckers bestimmt sind, beeinflussen die Zucker-Phosphat-Konformation durch das Wechselspiel von *gauche*- und anomeren Effekten. Alle Orbitale sind durch gerade Pfeile dargestellt. Kleinere gekrümmte Pfeile zeigen die bevorzugte Torsionsorientierung, während die größeren gekrümmten Pfeile das Mischen von Donor- und Acceptororbitalen anzeigen. Weitere Einzelheiten siehe Lit. [12].

von Guaninnucleosiden (innerhalb der Fehlergrenzen unserer NMR-Experimente):^[2] 2',3'-Didesoxyguanosin (pK_a 2.5), 2'-Desoxyguanosin (pK_a 2.3), Guanosin (pK_a 2.1) und **1** (pK_a 2.4). 2) Wenn die 3'-Phosphatgruppe ($pK_a \approx 1.5$) in **2** bei pD 1.6 unter unseren experimentellen Bedingungen partiell protoniert ist, bleibt die Kopplungskonstante $^3J_{H,H}$ für die endocyclische Zuckereinheit unverändert, im Unterschied zur Situation bei **1**. Dies läßt vermuten, daß die Änderung des elektronischen Charakters der Phosphatgruppe die Struktur und Dynamik der Zuckereinheit nicht beeinflußt.

Das Konformationsgleichgewicht in bezug auf die γ^+ -Torsion^[13a] (bei 298 K) ändert sich von 72 % bei pD 6.7 auf 77 % bei pD 1.6; dies ist bei **1** mit $\delta(H8)$ korreliert (Abbildung 4 A), was auf den O4'-C4'-C5'-O5'-*gauche*-Effekt zurückzuführen ist. Es findet jedoch keine weitere Ausbreitung dieser Übertragung entlang der β -Torsion (C4'-C5'-O5'-P5') statt. Ähnlich ändert sich auch das Verhältnis von *syn*- und *anti*-Konformeren^[13b] in Abhängigkeit vom pH-Wert

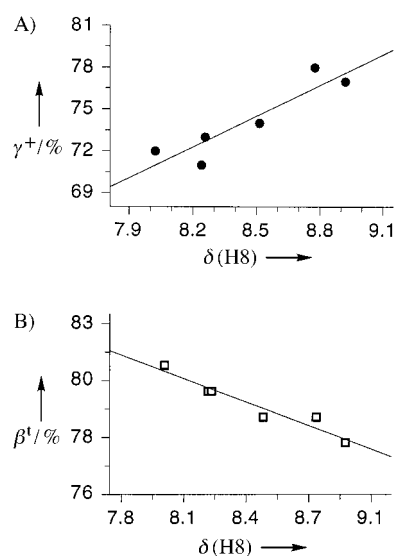


Abbildung 4. A) Auftragung der prozentualen Population des γ^+ -Konformers von **1** (wobei H5' tieffeldverschoben und H5'' hochfeldverschoben ist) als Funktion von $\delta(H8)$ bei verschiedenen pD-Werten; $R = 0.91$, Steigung 7.37 ($\sigma = 0.99$), Ordinatenabschnitt 11.88 ($\sigma = 8.37$). B) Auftragung der prozentualen Population des β^+ -Konformers von **1** als Funktion von $\delta(H8)$ bei verschiedenen pD-Werten; $R = 0.96$, Steigung -2.93 ($\sigma = 0.25$), Ordinatenabschnitt 104.25 ($\sigma = 2.07$).

nicht, und dies deutet darauf hin, daß die Protonierung des Aglycons keine meßbare Auswirkung auf die Orientierung der Glycosyl-Torsion hat. Andererseits ergeben Auftragungen der pH-abhängigen chemischen Verschiebung im ^{31}P -NMR-Spektrum der 3'-Phosphatereinheit in **1** als Funktion von ΔG^0 für das $N \rightleftharpoons S$ - oder das $\epsilon^+ \rightleftharpoons \epsilon^-$ -Gleichgewicht Geraden ($R \geq 0.94$, Abbildung 5 A, B), was bei der 5'-Phosphatgruppe nicht der Fall ist (siehe Hintergrundinformationen). Dies zeigt, daß die stereoelektronische Übertragung am 3'-Ende effektiver ist als am 5'-Ende.

Eingegangen am 10. Juni 1999 [Z13543]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3645–3650

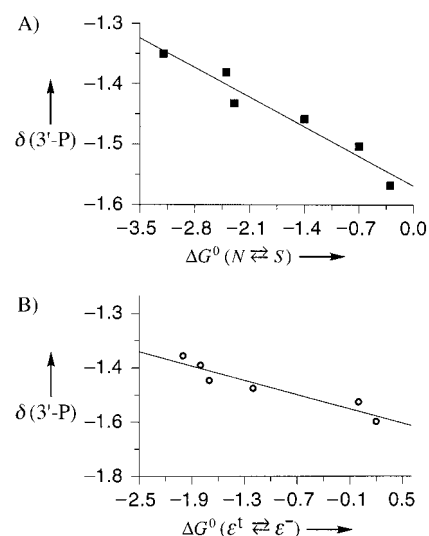


Abbildung 5. Auftragungen der chemischen Verschiebung im ^{31}P -NMR-Spektrum der 3'-Phosphatereinheit ($\delta(3'-P)$) in **1** als Funktion von ΔG^0 [kJ mol^{-1}] des $N \rightleftharpoons S$ -Pseudorotationsgleichgewichts [A]; $R = 0.97$, Steigung -0.07 ($\sigma = 0.01$), Ordinatenabschnitt -1.62 ($\sigma = 0.01$) und von ΔG^0 [kJ mol^{-1}] des $\epsilon^+ \rightleftharpoons \epsilon^-$ -Gleichgewichts [B]; $R = 0.94$, Steigung -0.08 ($\sigma = 0.01$), Ordinatenabschnitt -1.58 ($\sigma = 0.01$) bei verschiedenen pD-Werten.

Stichwörter: Konformationsanalyse • NMR-Spektroskopie • Nucleotide • Protonierungen • RNA

- [1] a) W. Saenger, *Principles of Nucleic Acid Structure*, Springer, Berlin, **1988**; b) R. E. Peter, J. Dandliker, J. K. Barton, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2830–2848; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2714–2730; c) E. Meggers, D. Kusch, M. Spichty, U. Wille, B. Giese, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 507–510; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 460–465.
- [2] a) L. H. Koole, H. M. Buck, A. Nyilas, J. Chattopadhyaya, *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 2089; b) J. Plavec, W. Tong, J. Chattopadhyaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9734; c) J. Plavec, C. Thibaudeau, G. Viswanadham, C. Sund, J. Chattopadhyaya, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 781; d) C. Thibaudeau, J. Plavec, N. Garg, A. Papchikhin, J. Chattopadhyaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4038; e) J. Plavec, C. Thibaudeau, J. Chattopadhyaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6558; f) J. Plavec, C. Thibaudeau, G. Viswanadham, C. Sund, A. Sandstrom, J. Chattopadhyaya, *Tetrahedron* **1995**, 51, 11 775, zit. Lit.; g) C. Thibaudeau, J. Plavec, J. Chattopadhyaya, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 266; h) J. Plavec, C. Thibaudeau, J. Chattopadhyaya, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 2137; i) C. Thibaudeau, A. Földesi, J. Chattopadhyaya, *Tetrahedron* **1997**, 53, 14043; j) I. Luyten, C. Thibaudeau, J. Chattopadhyaya, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8800; k) I. Luyten, C. Thibaudeau, J. Chattopadhyaya, *Tetrahedron* **1997**, 53, 6433; l) C. Thibaudeau, J. Plavec, J. Chattopadhyaya, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4967.
- [3] a) Übersicht: C. Thibaudeau, J. Chattopadhyaya, *Stereoelectronic Effects in Nucleosides and Nucleotides and Their Structural Implications*, Uppsala University Press, **1999**, S. 27–29 (für das Modell des $N \rightleftharpoons S$ -Pseudorotationsgleichgewichts mit zwei Zuständen), 5–23 (für anomere und *gauche*-Effekte); b) H. P. M. de Leeuw, C. A. G. Haasnoot, C. Altona, *Isr. J. Chem.* **1980**, 20, 108.
- [4] a) P. A. Petillo, L. A. Lerner in *The Anomeric Effect and Associated Stereoelectronic Effects* (Hrsg.: G. R. J. Thatcher), ACS, Washington DC, **1993**, S. 156, zit. Lit.; b) C. L. Perrin, K. B. Armstrong, M. A. Fabian, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 715.
- [5] a) P. Dionne, M. St.-Jacques, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2616; b) K. B. Wiberg, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 229, zit. Lit.
- [6] a) C. Altona, M. Sundaralingam, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 8205; b) C. Altona, M. Sundaralingam, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2333.

- [7] a) F. A. A. M. De Leeuw, C. Altona, *J. Comput. Chem.* **1983**, *4*, 428; PSEUROT, QCPE-Programm Nr. 463, Department of Chemistry, Universität Leiden, Niederlande, **1989**; b) C. A. G. Haasnoot, F. A. A. M. de Leeuw, C. Altona, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2783.
- [8] a) E. Diez, J. S. Fabian, J. Guilleme, C. Altona, L. A. Donders, *Mol. Phys.* **1989**, *68*, 49; b) L. A. Donders, F. A. A. M. de Leeuw, C. Altona, *Magn. Reson. Chem.* **1989**, *27*, 556; c) C. Altona, J. H. Ippel, A. J. A. W. Hoekzema, C. Erkelens, G. Groesbeek, L. A. Donders, *Magn. Reson. Chem.* **1989**, *27*, 564; d) J. van Wijk, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [9] a) M. M. Dhingra, A. Saran, *Biopolymers* **1982**, *21*, 859; b) P. P. Lankhorst, C. A. G. Haasnoot, C. Erkelens, C. Altona, *J. Biomol. Struct. Dyn.* **1984**, *1*, 13870; c) M. J. J. Blommers, D. Nanz, O. Zerbe, *J. Biomol. NMR* **1994**, *4*, 595.
- [10] a) W. H. Press, B. P. Flannery, S. A. Tenkolsky, W. T. Vatterling, *Numerical recipes (Fortran version)*, Cambridge University Press, New York, **1999**; b) M. M. W. Mooren, S. S. Wijnga, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, C. W. Hilbers, *Nucleic Acids Res.* **1994**, *22*, 2658; c) J. Plavec, J. Chattopadhyaya, *Tetrahedron* **1995**, *36*, 1949.
- [11] Siehe Lit.[1a], S. 93–96, und dort zitierte Literatur über den anomeren Effekt im Zucker-Phosphat-Rückgrat über das 3'-O-P-O-Esterfragment hinweg.
- [12] Die energetische Stabilisierung entweder durch *gauche*- oder durch anomere Effekte, die in der Wechselwirkung zwischen den beteiligten Donor- und Acceptororbitalen zum Ausdruck kommt, ist direkt proportional zum Quadrat der Überlappung zwischen den Donor- und Acceptororbitalen (d.h. S^2) sowie umgekehrt proportional zu ihren Energieunterschieden (Stabilisierung durch AE oder $GE = S^2/\Delta E$).^[2a,b,j,3a,4] Wenn das Aglycon an N7 protoniert ist (Abbildung 3 A), sind die Pseudorotamere des *N*-Typs bevorzugt wegen der Verstärkung des anomeren Effekts bezüglich O4'-C1'-N9; dies zeigt sich anhand der Überlappung zwischen dem $1n_{sp^2}(p-Typ)$ -Orbital eines der freien Elektronenpaare an O4' und dem antibindenden Orbital der C1'-N9-Bindung ($\sigma_{C1'-N9}^*$). Dies wird durch eine Newman-Projektion veranschaulicht (Abbildung 3 a); Orbitale von O4' mit freiem Elektronenpaar (höhere Energie: $1n_{sp^2}(p-Typ)$, niedrigere Energie: $2n_{sp^2}(s-Typ)$) und die $n_{O4'} \rightarrow \sigma_{C1'-N9}^*$ -Überlappung stabilisieren die Zucker des *N*-Typs gegenüber solchen des *S*-Typs. Bei einem Zucker des *N*-Typs sind $n_{O4'} \rightarrow \sigma_{C1'-N9}^*$ -Wechselwirkungen möglich aufgrund einer fast antiperiplanaren Orientierung von $1n_{sp^2}(p-Typ)$ in Bezug auf die C1'-N9-Bindung ($\Phi(1n_{sp^2}(p-Typ)-O4'-C1'-N9) \approx 159^\circ$), die vorhanden ist, wenn das Aglycon pseudoaxial steht. Dagegen sind sie viel schwächer, wenn das Aglycon in den Zuckern des *S*-Typs pseudoäquatorial steht, und zwar aufgrund einer relativ starken Abweichung von der Antiperiplanarität, worauf kleinere Φ -Werte hindeuten ($\Phi(1n_{sp^2}(p-Typ)-O4'-C1'-N9) \approx 128^\circ$). Andererseits sind die Pseudorotamere des *S*-Typs im neutralen Zustand (Abbildung 3 B) wegen des Fehlens eines anomeren Effekts bezüglich O4'-C1'-N9 sowie wegen der Stabilisierung durch den O3'-C3'-C4'-O4'-*gauche*-Effekt (d.h. die Überlappung von $\sigma_{C3'-H3'}$ mit $\sigma_{C4'-O4'}^*$) bevorzugt. In der Newman-Projektion (Abbildung 3 b) zeigt sich die effizienteste Überlappung der besten Donor- ($\sigma_{C3'-H3'}$) und der besten Acceptororbitale ($\sigma_{C4'-O4'}^*$) durch eine Bevorzugung der *gauche*-Orientierung (kleinerer Wert für $\Phi(\sigma_{C3'-H3'}-C3'-C4'-\sigma_{C4'-O4'}^*) = -45^\circ$) im Zucker des *S*-Typs gegenüber dem *trans*-Konformer (höherer Wert von $\Phi(\sigma_{C3'-H3'}-C3'-C4'-\sigma_{C4'-O4'}^*) = -110^\circ$) beim Zucker des *N*-Typs. Somit erfolgt bei der Konformation des *S*-Typs eine Verringerung der Ladungsdichte am freien Elektronenpaar von O3' ($1n_{sp^2}(p-Typ)$) aufgrund seiner maximalen Wechselwirkung mit $\sigma_{C4'-O4'}^*$ (vermutlich ist bei diesem Vorgang eine Kombination von Throughbond- und Through-space-Effekten beteiligt), wodurch der anomere Effekt bezüglich O3'-P3'-OCH₂CH₃ im *S*/ ϵ^- -Zustand geschwächt wird. Wegen der $n_{O4'} \rightarrow \sigma_{C1'-N9}^*$ -Überlappung (Abbildung 3 A) ist das freie Elektronenpaar von O4' in der Konformation des *N*-Typs stärker delokalisiert, und dadurch gelangt das O3'-C3'-C4'-O4'-Fragment in die *trans*-Orientierung, weshalb der *gauche*-Effekt nicht zu greifen vermag (das Umgekehrte gilt, wenn der anomere Effekt in der Konformation des *S*-Typs geschwächt wird, Abbildung 3 B). Da der 3'-*gauche*-Effekt in der Zuckerkonformation des *N*-Typs nicht voll zur Geltung kommt, ist die Ladungsdichte am freien Elektronenpaar von O3' ($1n_{sp^2}(p-Typ)$, O3') vollständig verfügbar für die Donorwirkung und die Wechselwirkung mit dem antibindenden $\sigma_{P3'-O(Ester)}^*$ -Orbital über den anomeren Effekt (AE(O3'-P3'-OCH₂CH₃))^[3a,11], wenn sich C3'-

O3' in der ϵ^- , O3'-P3' in der ζ^- - und P3'-O5' in der α^- -Konformation befinden. Die Newman-Projektion (Abbildung 3 c) zeigt, daß die Überlappung zwischen den O3'-Orbitalen mit freiem Elektronenpaar und dem $\sigma_{P3'-O(Ester)}^*$ -Orbital ($n_{O3'} \rightarrow \sigma_{P3'-O(Ester)}^*$ -Orbitalmischung) ϵ^+ gegenüber ϵ^- stabilisiert. Dies ist nicht nur auf eine antiperiplanare Orientierung von $1n_{sp^2}(p-Typ)$ in Bezug auf die P3'-O(Ester)-Bindung zurückzuführen, da $\Phi(1n_{sp^2}(p-Typ)-O3'-P3'-OCH_2CH_3)$ in beiden Fällen fast gleich ist, sondern im wesentlichen auf die größere Elektronendichte, die an $n_{O3'}$ verfügbar ist und sich aus dem Fehlen eines 3'-GE im Zucker des *N*-Typs ergibt. Die zum Aufbau der Modellstruktur der Konformationen *N*, ϵ^+ , ζ^- , α^- sowie *S*, ϵ^- , ζ^- , α^- von **1** und zum Zeichnen der Newman-Projektionen verwendeten Konformationsparameter sind in Tabelle S6 in den Hintergrundinformationen angegeben.

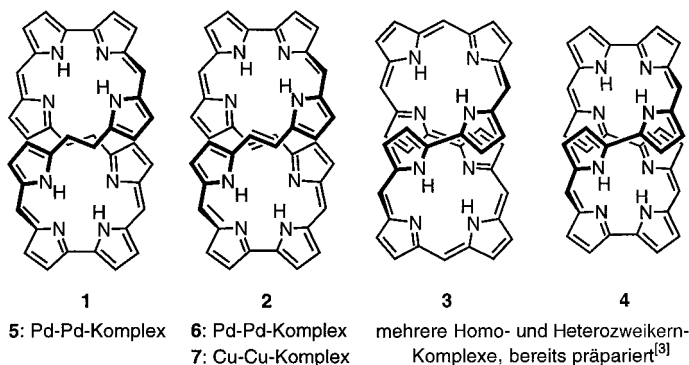
- [13] a) C. A. G. Haasnoot, F. A. A. M. de Leeuw, H. P. M. de Leeuw, C. Altona, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1979**, *98*, 576; b) H. Rosemeyer, G. Tóth, B. Golankiewicz, Z. Kazimierzczuk, W. Bourgeois, U. Kretschmer, H. P. Muth, F. Seela, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5784.

Cyclooctapyrrole mit 8er-Konformation: Enantiomerentrennung und Bestimmung der absoluten Konfiguration eines zweikernigen Metallkomplexes**

Andreas Werner,* Martin Michels, Lars Zander, Johann Lex und Emanuel Vogel*

Professor Karl Schlögl zum 75. Geburtstag gewidmet

Cyclooctapyrrole (Octaphyrine), von denen die Verbindungen **1–4** (jeweils Hexadecaethyl-derivate, Schema 1) repräsentative Vertreter sind, entwickelten sich als eine uner-



Schema 1. Die 8-förmigen Liganden **1–4**.

[*] Prof. Dr. A. Werner^[†]

Institut für Organische Chemie der Universität
Währinger Straße 38, A-1090 Wien (Österreich)

Prof. Dr. E. Vogel, Dr. M. Michels, Dr. L. Zander, Dr. J. Lex
Institut für Organische Chemie der Universität
Greinstraße 4, D-50939 Köln
Fax: (+49) 221-470-5057
E-mail: emanuel.vogel@uni-koeln.de

[†] Verstorben am 23. August 1999.

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.