

die Nutzung anderer Methoden zur Aktivierung von potentiellen Ausgangsstoffen, z.B. durch Photolyse oder Ultraschall.

Experimentelles

3 und 4: In einer typischen Reaktion wird zu einer Lösung von $[\text{CpCr}(\text{CO})_2(\eta^3\text{-P}_3)]^{[11]}$ (0.052 g, 0.2 mmol) und $[\text{Fe}_3(\text{CO})_9(\mu_3\text{-S}_2)]^{[11]}$ (0.290 g, 0.6 mmol) oder $[\text{Fe}_3(\text{CO})_9(\mu_3\text{-Se}_2)]^{[12]}$ (0.34 g, 0.6 mmol) in Acetonitril (50 mL) unter Rühren bei Raumtemperatur eine Lösung aus Trimethylaminoxid (44 mg, 0.6 mmol) in Acetonitril (5 mL) getropft. Es wird weitere 30 min gerührt, wobei die Vollständigkeit der Reaktion mittels Dünnschichtchromatographie kontrolliert wird. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in CH_2Cl_2 gelöst. Zum Abtrennen unlöslicher Bestandteile wird die Lösung über Kieselgur filtriert und anschließend dünnschichtchromatographisch an mit Kieselgel beschichteten Platten getrennt. Eluiert mit *n*-Hexan liefert eine einzelne braune Bande bestehend aus **3** (30 mg, 25 %) bzw. **4** (46 mg, 32 %).

3: IR (*n*-Hexan): $\tilde{\nu}(\text{CO}) = 2083(\text{s}), 2050(\text{vs}), 2014(\text{vs}), 1999(\text{m}), 1919(\text{m}) \text{ cm}^{-1}$; EI-MS (70 eV, 180°C): m/z (%) 579.7 (6) [M^+], 523.7 (24) [$\text{M}^+ - 2\text{CO}$], 439.9 (26) [$\text{M}^+ - 5\text{CO}$], 411.6 (9) [$\text{M}^+ - 6\text{CO}$], 383.7 (22) [$\text{M}^+ - 7\text{CO}$], 355.7 (100) [$\text{M}^+ - 8\text{CO}$], 292.7 (52) [$\text{M}^+ - 8\text{CO} - \text{PS}$], 227.7 (25) [$\text{M}^+ - 8\text{CO} - \text{PS} - \text{Cp}$]. $^1\text{H-NMR}$ (250.113 MHz, 298 K, CDCl_3 , TMS): $\delta = 4.90$ (d, $^3J(\text{P},\text{H}) = 1.8$ Hz, 5 H). $^{31}\text{P-NMR}$ (101.256 MHz, 298 K, CDCl_3 , 85-proz. H_3PO_4 ext.): $\delta = 260.7$. Schmp. = 136–137°C. Elementaranalyse (%) von $\text{C}_{13}\text{H}_5\text{CrFe}_2\text{O}_8\text{PS}_3$: ber.: C 26.9, H 0.86; gef.: C 26.2, H 1.3.

4: IR (*n*-Hexan): $\tilde{\nu}(\text{CO}) = 2075(\text{s}), 2042(\text{vs}), 2006(\text{vs}), 1991(\text{m}), 1985(\text{s}), 1920(\text{m}) \text{ cm}^{-1}$; EI-MS (70 eV, 180°C): m/z (%) 721.8 (7) [M^+], 665.8 (20) [$\text{M}^+ - 2\text{CO}$], 581.7 (21) [$\text{M}^+ - 5\text{CO}$], 497.8 (100) [$\text{M}^+ - 8\text{CO}$], 432.7 (12) [$\text{M}^+ - 8\text{CO} - \text{Cp}$], 321.8 (34) [$\text{M}^+ - 2\text{Fe} - 8\text{CO} - \text{Cp}$]. $^1\text{H-NMR}$ (250.113 MHz, 298 K, CDCl_3 , TMS): $\delta = 4.88$ (d, $^3J(\text{P},\text{H}) = 2.01$ Hz, 5 H). $^{31}\text{P-NMR}$ (101.256 MHz, 298 K, CDCl_3 , H_3PO_4 ext.): $\delta = 235.1$ (s, $J(\text{P},\text{Se}) = 95.9$, und 269 Hz); Schmp. = 142–143°C. Elementaranalyse (%) von $\text{C}_{13}\text{H}_5\text{CrFe}_2\text{O}_8\text{PS}_3$: ber.: C 21.6, H 0.69; gef.: C 21.5, H 1.15.

Eingegangen am 10. August 2000 [Z15615]

[1] Übersichten: a) J. Wachter, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 782–800; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 750–768; b) G. W. Drake, J. W. Kolis, *Coord. Chem. Rev.* **1994**, *137*, 131–178; c) A.-J. DiMaio, A. L. Rheingold, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 169–190; d) M. Di Vaira, P. Stoppioni, *Coord. Chem. Rev.* **1992**, *120*, 259–279.

[2] a) F. Weigend, S. Wirth, R. Ahlrichs, D. Fenske, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 545–551; b) S. Wirth, D. Fenske, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1999**, *625*, 2064–2070.

[3] G. A. Zank, T. B. Rauchfuss, S. R. Wilson, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7621–7623. In einigen polymeren Festkörperphasen wurde die $(\text{EY}_3)^{3-}$ Einheit beobachtet (vgl. Lit. [1b] und zit. Lit.).

[4] Röntgenstrukturanalyse von **3** und **4**: STOE-IPDS-Flächendetektor-Diffraktometer, $\text{AgK}\alpha$ -Strahlung ($\lambda = 0.56087 \text{ \AA}$) für **3** und $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) für **4**. Die Lösung und Verfeinerung der Strukturen erfolgte mit den Programmen SHELXS-86^[13a] und SHELXL-97^[13b]. Alle Nichtwasserstoffatome wurden anisotrop verfeinert. Die Wasserstoffatome wurden in idealisierten Positionen fixiert und als Reitermodell isotrop verfeinert. – **3**: $\text{C}_{26}\text{H}_{10}\text{Cr}_2\text{Fe}_4\text{O}_{16}\text{P}_2\text{S}_6$, $M_r = 1160.04$, Kristallgröße $0.40 \times 0.20 \times 0.03 \text{ mm}$, monoklin, Raumgruppe $P2_1/n$, $a = 7.5570(15)$, $b = 21.477(4)$, $c = 24.213(5) \text{ \AA}$, $\beta = 96.11(3)^\circ$, $T = 213(2) \text{ K}$, $Z = 4$, $V = 3907.5(13) \text{ \AA}^3$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.972 \text{ Mg m}^{-3}$, $\mu(\text{AgK}\alpha) = 12.66 \text{ cm}^{-1}$, 14 890 unabhängige Reflexe ($2\theta_{\text{max}} = 52^\circ$, $R_{\text{int}} = 0.0669$), 505 Parameter, $wR_2 = 0.1400$; $R_1 = 10513 \text{ mit } F_o = 4\sigma(F_o) = 0.0483$. **4**: $\text{C}_{26}\text{H}_{10}\text{Cr}_2\text{Fe}_4\text{O}_{16}\text{P}_2\text{Se}_6$, $M_r = 1441.44$, Kristallgröße $0.30 \times 0.15 \times 0.01 \text{ mm}$, monoklin, Raumgruppe $P2_1/n$, $a = 7.5355(2)$, $b = 21.868(2)$, $c = 24.809(3) \text{ \AA}$, $\beta = 96.16(3)^\circ$, $T = 293(2) \text{ K}$, $Z = 4$, $V = 4172.4(10) \text{ \AA}^3$, $\rho_{\text{ber.}} = 2.295 \text{ Mg m}^{-3}$, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 72.31 \text{ cm}^{-1}$, 8095 unabhängige Reflexe ($2\theta_{\text{max}} = 52^\circ$, $R_{\text{int}} = 0.0816$), 505 Parameter, $wR_2 = 0.1164$; $R_1 = 5107 \text{ mit } F_o = 4\sigma(F_o) = 0.0480$. – Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen

Strukturen wurden als „supplementary publication no.“ CCDC-148123 und -148124 beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

[5] S. van Houten, E. H. Wiebenga, *Acta. Crystallogr.* **1957**, *10*, 156–160.

[6] O. J. Scherer, G. Kemeny, G. Wolmershäuser, *Chem. Ber.* **1995**, *128*, 1145–1148.

[7] G. J. Penney, G. M. Sheldrick, *J. Chem. Soc. A* **1971**, 245–248.

[8] P. Mathur, S. Ghose, M. M. Hossain, C. V. V. Satyanarayana, S. Banerjee, G. R. Kumar, P. B. Hitchcock, J. F. Nixon, *Organometallics* **1997**, *16*, 3815–3818.

[9] L. Y. Goh, W. Chen, R. C. S. Wong, K. Karaghiosoff, *Organometallics* **1995**, *14*, 3886–3896.

[10] L. Y. Goh, W. Chen, R. C. S. Wong, *Organometallics* **1999**, *18*, 306–314.

[11] W. Hieber, J. Gruber, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1958**, *296*, 91–103.

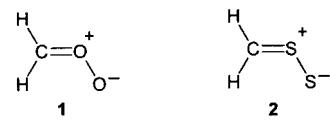
[12] L. Y. Goh, C. K. Chu, R. C. S. Wong, T. W. Hambley, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1989**, 1951–1956.

[13] a) G. M. Sheldrick, SHELXS-86, Universität Göttingen, **1986**; b) G. M. Sheldrick, SHELXL-97, Universität Göttingen, **1997**.

Thioformaldehyd-S-sulfid (Thiosulfin)**

Grzegorz Młostoni, Jarosław Romański,
Hans Peter Reisenauer und Günther Maier*

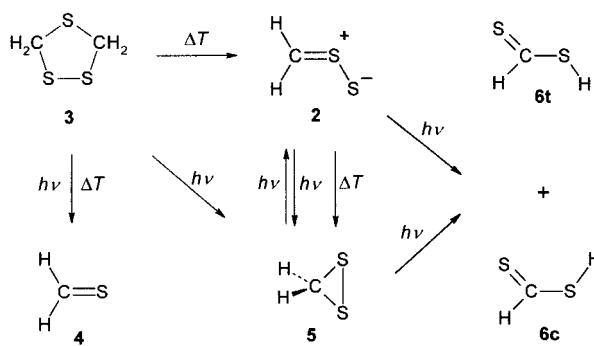
Die Aufklärung des Ablaufs der Ozonolyse von Olefinen durch Criegee^[1] war ein Meilenstein in dem Bemühen, Mechanismen organischer Reaktionen zu verstehen. Schon 1949 wurde erkannt,^[2] daß dabei Carbonyloxide die entscheidenden Zwischenstufen sind. Es gelang aber bis heute nicht, diese Spezies bei der Umwandlung der Primärozonide in die Ozonide direkt spektroskopisch nachzuweisen. Ein Zugang zu Carbonyloxiden besteht hingegen in der Ablaufreaktion von Carbenen mit Sauerstoff unter Matrixbedingungen.^[3] Das unsubstituierte Formaldehyd-O-oxid **1** läßt sich jedoch auch unter diesen Bedingungen nicht isolieren. Bei der Reaktion von Methylen mit Sauerstoff in einer Argonmatrix wurde nur Ameisensäure erhalten.^[4]



[*] Prof. Dr. G. Maier, Dr. H. P. Reisenauer
Institut für Organische Chemie der Universität
Heinrich-Buff-Ring 58, 35392 Gießen (Deutschland)
Fax: (+49) 641-99-34309
E-mail: guenther.maier@org.chemie.uni-giessen.de
Prof. Dr. G. Młostoni, Dr. J. Romański
Institute of Organic and Applied Chemistry
University of Łódź
Narutowicza 68, 90136 Łódź (Polen)

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Polnischen Komitee für Wissenschaftliche Forschung (KBN-Grant 3T09A00716) gefördert.

Die Vorstellung, man könne durch Cycloreversion von 1,2,4-Trioxolan zu Formaldehyd und dessen *O*-Oxid gelangen, ist bisher nicht realisiert worden, vermutlich deshalb, weil das notwendige Ozonid von Ethen nur schwer handhabbar ist.^[5] In der Schwefelreihe sind – wie in dieser Mitteilung^[6] gezeigt wird – die Verhältnisse völlig anders. 1,2,4-Trithiolan **3** ist eine stabile, leicht herstellbare Substanz.^[7] Zudem gibt es Gründe, eine thermische Spaltung von **3** in das dem Criegee-„Zwitterion“ **1** analoge Titelmolekül **2** und Thioformaldehyd **4** zu versuchen: Zum einen ist eine derartige Cycloreversion von Huisgen und Rapp^[8] erfolgreich zur Herstellung substituierter Derivate von **2** eingesetzt worden, zum anderen konnten Bock et al.^[9] bei der Pyrolyse von **3** photoelektronenspektroskopisch die Bildung von **4** nachweisen.



In der Tat eröffnet die Gasphasenpyrolyse von **3** in Kombination mit der Matrixisolation der gebildeten Produkte eine ideale Route zu dem sowohl aus präparativer als auch aus theoretischer Sicht bedeutsamen System Thiosulfin **2**/Dithiiran **5**/Dithioameisensäure **6**.^[10]

Wir haben 1,2,4-Trithiolan **3** im Hochvakuum (Quarzrohr: Durchmesser 8 mm, Heizzone 5 cm, ca. 10^{-5} mbar, 950°C) pyrolysiert und die Reaktionsprodukte mit Argon auf einem 10 K kalten CsI-Fenster kondensiert. Im IR-Spektrum der gebildeten Matrix treten außer den bekannten Banden von **3** und **4** (unabhängig durch Pyrolyse von Allylmethylsulfid erzeugtes **4** gab ein identisches IR-Spektrum) die in den Tabellen 1 und 2 sowie in Abbildung 1 aufgeführten Absorbtionen auf.

Tabelle 1. Berechnetes (B3LYP/6-311 + G(3df,3pd), harmonische Näherung; Intensitäten [km mol^{-1}] in Klammern) und experimentelles IR-Spektrum (Ar-Matrix, 10 K) von Thioformaldehyd-S-sulfid **2**.

Typ ^[a]	$\tilde{\nu}_{\text{ber.}} [\text{cm}^{-1}]$	$\tilde{\nu}_{\text{exp.}} [\text{cm}^{-1}]$	
$\nu_1 \text{ a}'$	CH ₂ str.	3264 (2)	3126.3 (vw)
$\nu_2 \text{ a}'$	CH ₂ str.	3140 (3)	3010.4 (w)
$\nu_3 \text{ a}'$	CH ₂ sciss.	1416 (12)	1366.4 (m)
$\nu_4 \text{ a}'$	CS str.	1019 (23)	970.9 (m)
$\nu_5 \text{ a}'$	CH ₂ rock.	934 (13)	910.2 (m)
$\nu_8 \text{ a}''$	CH ₂ wag.	809 (59)	756.8 (s)
$\nu_6 \text{ a}'$	SS str.	612 (47)	622.8 (s)
$\nu_9 \text{ a}''$	CH ₂ twist.	575 (3)	–
$\nu_7 \text{ a}'$	def.	310 (1)	–

[a] str.(stretching) = Stretschwungung, sciss.(scissors) = symmetrische Deformationsschwungung, rock.(rocking) = asymmetrische Deformationsschwungung, wag.(wagging) = Kippschwungung, twist.(twisting) = Torsionsschwungung, def. = Deformationsschwungung.

Tabelle 2. Berechnetes (B3LYP/6-311 + G(3df,3pd), harmonische Näherung; Intensitäten [km mol^{-1}] in Klammern) und experimentelles IR-Spektrum (Ar-Matrix, 10 K) von Dithiiran **5**.

	Typ ^[a]	$\tilde{\nu}_{\text{ber.}} [\text{cm}^{-1}]$	$\tilde{\nu}_{\text{exp.}} [\text{cm}^{-1}]$
$\nu_6 \text{ b}_1$	CH ₂ str.	3215 (0)	–
$\nu_1 \text{ a}_1$	CH ₂ str.	3118 (9)	2986.7 (m)
$\nu_2 \text{ a}_1$	CH ₂ sciss.	1461 (2)	1412.0 (w)
$\nu_7 \text{ b}_2$	CH ₂ wag.	1072 (2)	1053.0 (m)
$\nu_5 \text{ a}_2$	CH ₂ twist.	952 (0)	–
$\nu_8 \text{ b}_1$	CH ₂ rock.	944 (3)	928.3 (m)
$\nu_3 \text{ a}_1$	Ring str.	856 (1)	–
$\nu_9 \text{ b}_2$	Ring str.	588 (9)	581.0 (s)
$\nu_4 \text{ a}_1$	SS str.	501 (1)	–

[a] Siehe Fußnote [a] in Tabelle 1.

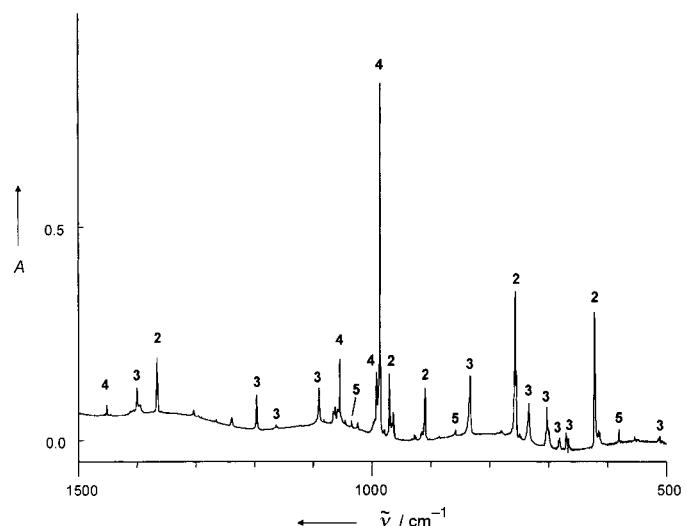


Abbildung 1. Ausschnitt aus dem experimentellen IR-Spektrum (Ar, 10 K) des durch Pyrolyse von 1,2,4-Trithiolan **3** erhaltenen Produktgemisches.

Fabian und Senning^[10] haben die Energie und die Geometrie von Thioformaldehyd-S-sulfid **2** auf dem B3LYP/6-311 + G(3df,3pd)-, das IR-Spektrum aber auf dem B3LYP/6-31G*-Niveau berechnet. Da insbesondere die Lage der S-S-Streckschwingung stark vom verwendeten Basissatz abhängt (6-31G*: 586, 6-311 + G(3df,3pd): 612, exp: 623 cm^{-1}), haben wir auch für die IR-Spektren Rechnungen nach der erstgenannten Methode durchgeführt. Wie der Vergleich zeigt, stimmt das so erhaltene theoretische sehr gut mit dem experimentellen IR-Spektrum von **2** überein (Tabelle 1).

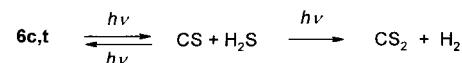
Nach der Rechnung sind die IR-Banden von Dithiiran **5** viel weniger intensiv als die von **2**. In Übereinstimmung damit zeichnet sich **5** im experimentellen Spektrum durch eine sehr schwache, aber deutlich sichtbare Bande bei 581 cm^{-1} aus. Aus den berechneten Bandenintensitäten lässt sich abschätzen, daß die Cycloreversion von **3** bei 950°C zu **2** und **5** im Verhältnis von etwa 2:1 führt. Bei 850°C findet man weniger Dithiiran **5** ($2:5 \approx 3.5:1$). Bei noch niedrigeren Temperaturen (650°C) bleibt das Ausgangsmolekül **3** intakt. Das heißt, bei der thermischen Spaltung von **3** muß eine beträchtliche Barriere überwunden werden. Kommt es zu einer Spaltung, findet bereits während der Pyrolyse teilweise ein thermischer Ringschluß von **2** zu **5** statt.

Im UV-Spektrum zeichnet sich **2** durch eine intensive Bande bei 356 nm aus. Da sogar mit sehr langwelligem Licht ($\lambda > 570$ nm; siehe unten) eine Photoisomerisierung möglich ist, muß die Substanz noch eine zweite, bathochrom verschobene Absorption aufweisen, deren Intensität für eine direkte Messung unter den angewandten experimentellen Bedingungen jedoch zu gering ist. Dieser Befund steht in Einklang mit Rechnungen von Fabian und Senning,^[10] die für **2** einen intensiven $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergang bei 300 nm und eine sehr schwache $n \rightarrow \pi^*$ -Absorption bei 373 nm voraussagen. Für **5** konnte kein ausgeprägtes Absorptionsmaximum gemessen werden. Das nachstehend diskutierte photochemische Verhalten von **5** fordert aber auch für dieses Molekül eine Absorption im langwelligeren Bereich (bei ca. 500 nm).

Die Pyrolyseprodukte von **3** gehen in Abhängigkeit von der verwendeten Wellenlänge unterschiedliche Photoreaktionen ein. Licht der Wellenlänge > 385 nm führt zu *s-cis*- und *s-trans*-Dithioameisensäure **6c** bzw. **6t**, wie ein Vergleich mit den bekannten Matrix-IR-Spektren^[11] und den auf dem B3LYP/6-311+G(3df,3pd)-Niveau berechneten Spektren (Abbildung 2) beweist. Bestrahlte man die Pyrolyseprodukte mit noch langwelligerem Licht ($\lambda > 570$ nm), so zeigen die IR-Spektren anfangs eine selektive Umlagerung von **2** in **5** an. Bei fortgesetzter Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge

$\lambda > 570$ nm nehmen die Banden von **2** weiter ab und man registriert außer den Absorptionen von **5** bereits auch die von **6c** und **6t** (Abbildung 2). Wird die Sekundärbelichtung mit monochromatischem Licht ($\lambda = 500 \pm 10$ nm) durchgeführt, beobachtet man zunächst eine teilweise Rückreaktion **5** \rightarrow **2**, bis dann letztlich aus dem Photogleichgewicht **5** \rightleftharpoons **2** die endgültige Umwandlung in **6c** und **6t** erfolgt.

Wird das Gemisch der Dithioameisensäuren **6c** und **6t** in der Matrix mit Licht der Wellenlänge 313 nm bestrahlt, bilden sich CS und H₂S. Ein Wechsel zu Licht der Wellenlänge 254 nm führt zu einem teilweisen Rückfang innerhalb des Matrixkäfigs unter erneuter Bildung von **6**. Bei anhaltender Belichtung, liegt schließlich nur noch vermutlich unter Abspaltung von H₂ gebildetes CS₂ vor.



Bei der direkten Bestrahlung ($\lambda = 313$ nm) von Trithiolan **3** lassen sich bemerkenswerterweise keine IR-Banden von **2** beobachten, sondern nur diejenigen von Thioformaldehyd **4**, Dithiiran **5** und Dithioameisensäure **6**. Wahrscheinlich wird das aus **3** photochemisch erzeugte Thiosulfin **2** sofort zu den Isomeren **5** und **6** photoisomerisiert.

Fazit: a) Die Erwartung von Fabian und Senning,^[10] daß die berechneten spektroskopischen Daten von **2** zu dessen Entdeckung unter Matrixbedingungen führen könnten, hat sich erfüllt. Damit ist erstmals ein Thiosulfin – und sogar die unsubstituierte Stammverbindung – direkt nachgewiesen worden, nachdem Huisgen und Rapp^[8] bereits 1987 die Existenz von Thiosulfinen durch Abfangreaktionen deutlich gemacht haben. b) Die gute Übereinstimmung zwischen den experimentellen und den berechneten IR-Spektren spricht dafür, daß die Geometrie (planar, gewinkelt) und die Elektronenstruktur von **2** durch die Rechnungen richtig wiedergegeben werden. Danach ist Thioformaldehyd-S-sulfid **2** eher als ein Dipol (Ylid-Form) und weniger als ein Singulett-Diradikal aufzufassen.^[10] c) Nachdem es kürzlich^[12] gelungen ist, sterisch gehinderte Dithiirane zu isolieren, liegt nunmehr auch ein Beweis für die Existenz des unsubstituierten Grundkörpers **5** vor. d) Die berechnete^[10] hohe Barriere von 28.6 kcal mol⁻¹ für die Isomerisierung von **2** in das um 5.9 kcal mol⁻¹ stabile Dithiiran **5** (das globale Minimum wird durch **6** repräsentiert) erklärt, warum der Ringschluß **2** \rightarrow **5** einer hohen Temperatur (kinetisch kontrollierte Reaktion; je höher die Pyrolysetemperatur, umso mehr **5** entsteht) oder einer Photoanregung bedarf. Die thermische Schwelle für die Umwandlung **2**/**5** \rightarrow **6** ist offenbar so hoch, daß sie unter den angewandten Pyrolysebedingungen nicht überwunden wird. e) Diese Beobachtung wirft ein neues Schlaglicht auf die kontrovers diskutierte Frage,^[8, 13] ob sich substituierte Thiosulfine in Lösung über die entsprechenden Dithiirane in Dithiocarbonsäureester umwandeln lassen.

Eingegangen am 25. August 2000 [Z15699]

[1] Zusammenfassung: R. Criegee, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 765–771; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 745.

[2] R. Criegee, G. Wenner, *Liebigs Ann. Chem.* **1949**, *564*, 9–15.

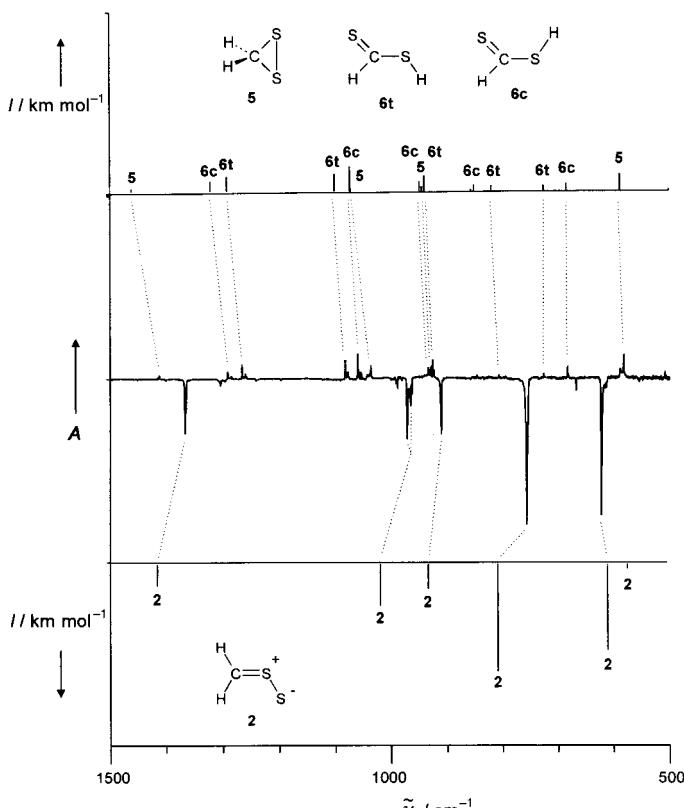


Abbildung 2. Ausschnitt aus den experimentellen (Ar, 10 K) und berechneten (B3LYP/6-311+G(3df,3dp)) IR-Spektren der CH₂S₂-Isomere Thioformaldehyd-S-sulfid **2**, Dithiiran **5** und *s-cis*- sowie *s-trans*-Dithioameisensäure **6c**/**6t**. Mitte: Experimentelles Differenzspektrum vor und nach der Bestrahlung der matrixisolierten Produkte der Pyrolyse von **3** mit Licht der Wellenlänge > 570 nm (die positiven Banden wachsen, die negativen verschwinden bei der Belichtung). Oben: Berechnetes Spektrum einer 10:1:1-Mischung aus **5**, **6c** und **6t**. Unten: Berechnetes Spektrum von **2**, bezogen auf die gleiche Skala.

- [3] Zusammenfassung: W. Sander, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 362–372; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 344.
- [4] Y.-P. Lee, G. C. Pimentel, *J. Chem. Phys.* **1981**, *74*, 4851–4857.
- [5] a) C. Harries, R. Koetschau, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 3305–3311; b) R. Criegee, *Angew. Chem.* **1953**, *65*, 398–399; c) C. W. Gillies, R. L. Kuczowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6337–6343.
- [6] Präsentation in vorläufiger Form: G. Mloston, *Abstr. Pap. 19th Int. Symp. Org. Chem. Sulfur* (Sheffield, Großbritannien) **2000**, Nr. 59.
- [7] S. B. Tjan, J. C. Haakman, C. H. Teunis, H. G. Peer, *Tetrahedron* **1972**, *28*, 3489–3500.
- [8] R. Huisgen, J. Rapp, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 902–903; R. Huisgen, J. Rapp, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 939–960, zit. Lit.
- [9] H. Bock, T. Hirabayashi, S. Mohmand, *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 492–503.
- [10] Zusammenfassung: J. Fabian, A. Senning, *Sulfur Rep.* **1998**, *21*, 1–42.
- [11] R. B. Bohn, G. D. Brabson, L. Andrews, *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 1582–1589.
- [12] a) A. Ishii, T. Akazawa, T. Maruta, J. Nakayama, M. Hoshino, M. Shiro, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 829–830; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 777; b) A. Ishii, T. Akazawa, M.-X. Ding, T. Honjo, T. Maruta, S. Nakamura, H. Nagaya, M. Ogura, K. Teramoto, M. Shiro, M. Hoshino, J. Nakayama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 509–523.
- [13] a) A. Senning, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 1006–1007; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 941–942; b) A. Senning, H. C. Hansen, M. F. Abdel-Megeed, W. Mazurkiewicz, B. Jensen, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 739–746.

Subnanomolar wirksame Inhibitoren aus dem Computerscreening: eine Modellstudie an der humanen Carboanhydrase II

Sven Grüneberg, Bernd Wendt und Gerhard Klebe*

Die Suche nach neuen Leitstrukturen in der Pharma- und der Pflanzenschutz-Wirkstoff-Forschung ist eine zunehmend zeit- und kostenintensive Aufgabe. Durch neue Methoden der Targetsuche, die in Zukunft vor allem durch die Resultate des Genomsequenzierungsprogramms mitbestimmt werden,^[1] ist ein deutliches Anwachsen der Zahl interessanter Targets für neue Therapieansätze zu erwarten. Wie gut ist die Leitstruktursuche auf diese Flut vorbereitet? In den letzten Jahren ist unter massivem apparativem Aufwand das experimentelle Hochdurchsatz-Screening (High-Throughput-Screening, HTS) etabliert und weitgehend automatisiert worden. Die anfänglich euphorisch bejubelten Zukunftsperspektiven dieser Methode im Hinblick auf das effektive Auffinden neuer Leitstrukturen sind heute angesichts der enormen Kosten des Verfahrens sowie der häufig nicht optimalen Qualität und Quantität der verfügbaren Verbindungen einer realistischen, teilweise pessimistischen Einschätzung gewichen.^[2] Da-

her stellt sich die Frage, ob Computermethoden inzwischen so weit entwickelt sind, dass sie – nicht als Ersatz, eher als Ergänzung – zum Screening nach neuen Leitstrukturen eingesetzt werden können.

Die Voraussetzungen für das Computerscreening^[3] sind völlig gegensätzlich zu denen für das HTS. Das HTS ist technologiegetrieben und weist für mehrere strukturell teilweise extrem diverse „Hits“ die Wechselwirkung mit dem Target nach. Es eröffnet aber keinerlei Einblicke, warum die gefundenen Verbindungen mit dem Target wechselwirken können. Das virtuelle Computerscreening dagegen kann nur dann eingesetzt werden, wenn Wissen um die Bindung an das Target vorhanden ist, es ist damit erkenntnisgetrieben. Es liefert somit die Gründe für die Wechselwirkung mit dem Target automatisch mit. Nun sind die Zusammenhänge, die letztlich zur Bindung eines Liganden an ein Protein führen, sehr komplex und bisher nur teilweise verstanden.^[4] Daher stellt sich die Frage, ob die heute entwickelten Computerprogramme bereits eine Zuverlässigkeit erreicht haben, die ein solches Computerscreening aussichtsreich erscheinen lässt.

In einer Modellstudie haben wir für das Enzym humane Carboanhydrase II nach Inhibitor-Leitstrukturen gesucht. Voraussetzung ist zunächst die Kenntnis der Kristallstruktur dieses Enzyms. Weiterhin müssen Programme zur Verfügung stehen, die eine detaillierte Analyse der Proteinbindungstasche erlauben, um daraus eine geeignete Suchanfrage an eine Datenbank mit abgespeicherten Leitstrukturkandidaten zu richten. Zum Übersetzen der Proteineigenschaften in eine Suchanfrage haben wir eine Reihe neuer Strategien entwickelt. Anschließend wird die Zahl der Suchkandidaten stufenweise verringert. Unterschiedliche, teilweise neu entwickelte Filter kommen zum Einsatz, die im Hinblick auf molekulare Ähnlichkeit, Liganden-Docking und Abschätzen von Bindungsaffinitäten ausreichend zuverlässig sind.

Als Molekülkandidaten für unsere Suchen setzen wir die mit dem Programm CORINA^[5] generierten Geometrien von ca. 90000 Einträgen aus der Maybridge-^[6] sowie der Lead-Quest-Datenbank^[7] ein. Letztere enthält insbesondere Verbindungen, die präparativ einfach zugänglich sind, aber dennoch vom chemischen Standpunkt aus eine große Vielfalt abdecken.^[8] Aus kapazitiver Beschränkung wurden nur die 13 besten „Hits“ aus diesen Datenbanken einer experimentellen Überprüfung unterzogen. Unter diesen konnten wir drei in subnanomolarer, einen in nanomolarer und sieben in mikromolarer Konzentration wirksame Inhibitoren entdecken. Zum wirklichen „Proof-of-concept“ wurde von zwei dieser besten Verbindungen der Bindungsmodus in humarer Carboanhydrase II kristallstrukturanalytisch aufgeklärt.

Das Metalloenzym Carboanhydrase II (CAII; EC 4.2.1.1) katalysiert die reversible Hydratation von CO_2 zu HCO_3^- .^[9] Ein durch drei Histidinreste koordiniertes Zinkion befindet sich am Boden einer konischen amphiphilen Bindungstasche. Eine Isoform der CAII befindet sich in hoher Konzentration in den Ziliarkörperfortsätzen des Auges und ist dort neben anderen Enzymen für die Kammerwasserproduktion verantwortlich. Ein behinderter Kammerwasserabfluss bei Glaukomen führt zu einem den Sehnerv schädigenden Augenüberdruck. CAII-Inhibitoren sind ein effektives Mittel zur Ver-

[*] Prof. Dr. G. Klebe, Dipl.-Chem. S. Grüneberg
Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität
Marbacher Weg 6, 35032 Marburg (Deutschland)
Fax: (+49) 6421-282-8994
E-mail: klebe@mail.uni-marburg.de

Dr. B. Wendt
Tripos Receptor Research Ltd.
Bude-Stratton Business Park
Bude, Cornwall EX23 8LY (Großbritannien)