

Festphasensynthesen

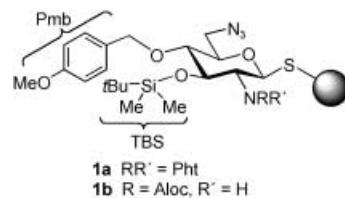
An vier Positionen in beliebiger Reihenfolge selektiv deblockierbare Kohlenhydratgerüste für die kombinatorische Synthese**

Udo Hünger, Janina Ohnsmann und Horst Kunz*

Die kombinatorische Chemie^[1] spielt heute bei der Entdeckung pharmazeutischer und agrochemischer Leitstrukturen eine große Rolle. Für die kombinatorische Synthese in Lösung wurden aufwändige Syntheseroboter entwickelt, doch Zahl und Art der damit durchführbaren Reaktionen sind beschränkt. Daher ist die kombinatorische Synthese an der Festphase nach wie vor wichtig für die Gewinnung von Wirkstoffmolekül-Bibliotheken mit hoher struktureller Diversität. Neben der linearen sequentiellen Synthese, z.B. von Peptiden und Peptidmimetika,^[1] als Ursprungsform der kombinatorischen Chemie^[2] sowie Mehrkomponentenreaktionen^[3] sind selektive Reaktionen an mehrfach funktionalisierten Gerüsten in der kombinatorischen Synthese attraktiv. So wurden Cyclopeptide mit Seitenkettenfunktionen,^[4] Galensäure-Derivate,^[5] Aryl-^[6] und Quadratsäure-Bausteine^[7] eingesetzt, um kombinatorisch Seitenketten einzuführen.

Kohlenhydrate, speziell Monosaccharide, sind durch eine hohe Dichte an funktionellen Gruppen und chiralen Zentren in der molekularen Einheit gekennzeichnet. Diese Eigenschaft wurde zur Synthese von Peptid-^[8] und Aminoglycosid-Mimetika genutzt.^[9] An der Festphase immobilisiert konnten sie als Aminouronsäure-Derivate^[10] in drei Positionen, als selektiv deblockierbare Glucose- und Galactosegerüste in vier^[11] und schließlich auch in allen fünf Positionen^[12] zur kombinatorischen Variation mit hoher Diversität verwendet werden.^[13] Allerdings war stets eine bestimmte Reihenfolge der Schutzgruppenentfernung und Seitenkettenanbindung einzuhalten. Bisher war es nicht gelungen, funktionelle Gruppen in beliebiger Reihenfolge selektiv neben den geschützt bleibenden Funktionen an anderen Positionen zu deblockieren und so für die kombinatorische Substitution freizulegen. Wir beschreiben es hier erstmals für ein 2,6-Diaminoglucose-Gerüst. Die Strategie beruht auf dem an **1** in Schema 1 gezeigten Schutzgruppenkonzept.

Unter Erhaltung des Thioglycosid-Ankers^[11,12,14] und aller anderen geschützten Funktionen sollte die *t*BuMe₂Si(TBS)-Gruppe mit Fluorid zu entfernen sein, zugleich aber beim Freilegen aller anderen Funktionen stabil bleiben. Analoges sollte für die Reduktion der 6-Azidogruppe und für die oxidative Abspaltung der *p*-Methoxybenzyl(Pmb)-Gruppe in 4-Position gelten. Zum Schutz der 2-Aminogruppe wurden



Schema 1. Schutzgruppenkonzept für ein in beliebiger Reihenfolge selektiv deblockierbares Kohlenhydratgerüst.

sowohl der Phthaloyl(Pht)- als auch der Allyloxycarbonyl(Alloc)-Rest herangezogen. Die nach früheren Erfahrungen^[11,12] mit Brom zur Glycosylierung aktivierbare Thioglycosidbindung zum Tentagel-Harz^[14] wurde mithilfe des sehr säurelabilen Rink-Benzhydryl-Säureamid-Ankers erhalten,^[15] bei dessen Spaltung alle am Kohlenhydratgerüst befindlichen Strukturen unangetastet bleiben. So kann durch Ablösung von Harz nach jeder Operation die Situation analytisch überprüft werden.

Zur Synthese des voll geschützten Diaminoglucosegerüsts wurde Glucosaminhydrochlorid mit Phthalsäureanhydrid oder mit Chlorameisensäureallylester N-acyliert und nachfolgend zu **2a** bzw. **2b** per-O-acetyliert (Schema 2). Durch $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ vermittelte stereoselektive Glycosylierung von 3-Mercaptopropionsäure- oder 4-Mercaptobuttersäuremethyl-ester wurde der jeweilige Thioglycosid-Anker eingeführt. Nach Entfernen der *O*-Acetylgruppen mit katalytischen Mengen Natriummethanolat in Methanol und säurekatalysierter Einführung der 4,6-*p*-Methoxybenzylidenacetaleinheit resultierten die Verbindungen **3a–c**. Diese wurden mit *tert*-Butyldimethylsilyl triflat in Gegenwart von Pyridin an der 3-OH-Gruppe silyliert. Anschließende regioselektive Öffnung des Benzylidenacetals mit Natriumcyanoborhydrid unter Aktivierung mit Trimethylsilylchlorid^[16] gab die 6-OH-Gruppe frei. Nach deren Überführung in das jeweilige Methansulfonat und dessen $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion mit Natriumazid in DMF gelangten wir zu den drei Gerüstverbindungen **4a–c**.

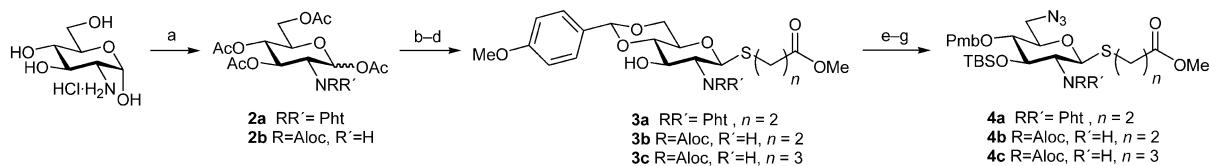
Zur Anbindung an das Rink-Säureamid-Tentagel-Harz musste der Methylester der Ankergruppe gespalten werden, ohne dass basenlabile Schutzgruppen in den Gerüsten **4a–c** angegriffen wurden. Bei **4a** führte eine Esterspaltung mit Lithiumchlorid und Benzolthiol^[17] in DMF bei 75 °C unter $\text{S}_{\text{N}}2$ -Bedingungen zum Erfolg (Schema 3a). Die basenstabilen Alloc-Gruppen von **4b** und **4c** blieben bei der Spaltung des Methylesters mit Lithiumhydroxid in Wasser/THF bei Raumtemperatur unangetastet (Schema 3b).

Die so erhaltenen Carbonsäuren **5a–c** ließen sich mit *O*-(1*H*-Benzotriazolyl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HTBU)^[18] und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBr) in Gegenwart der Hünig-Base in hohen Ausbeuten an das Rink-Säureamid-Tentagel kuppeln (Schema 3c). Die Kupplungsreaktionen wurden durch FT-IR- und hochauflösende Festkörper(HRMAS)-NMR-Spektroskopie^[19] verfolgt. Nach abgeschlossener Beladung wurden nichtumgesetzte Benzhydrylamino-Gruppen mit Methansulfonylchlorid verschlossen.

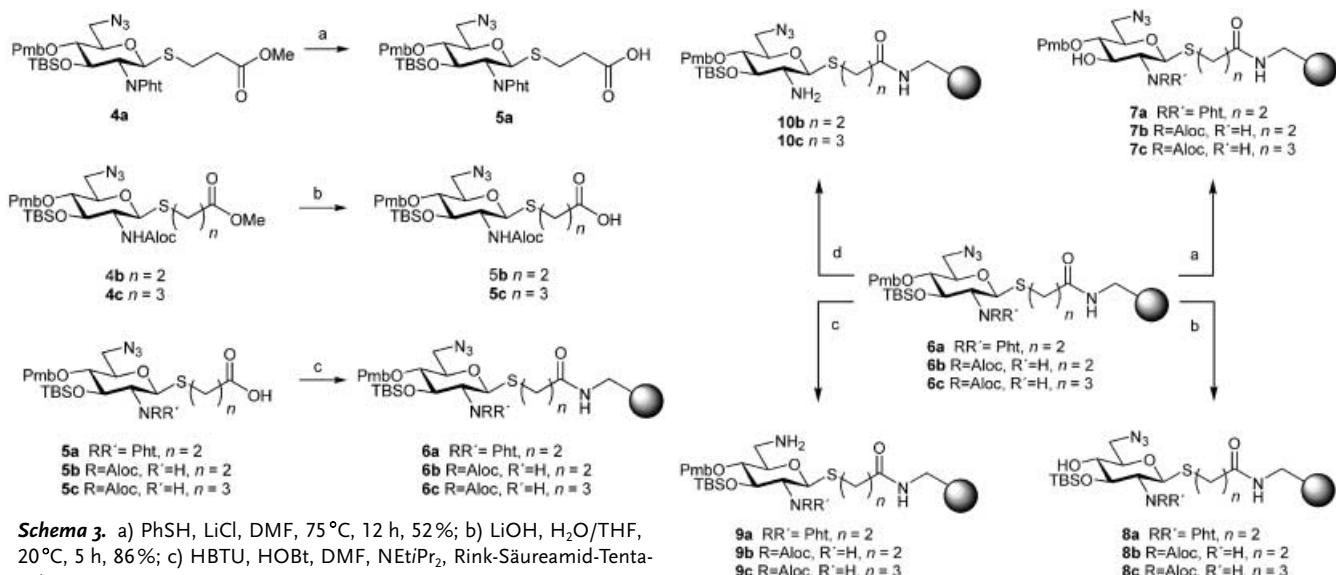
An den polymergebundenen Gerüsten **6a–c** wurden nun positionsselektive Deblockierungen vorgenommen, um das

[*] Dr. U. Hünger, Dipl.-Chem. J. Ohnsmann, Prof. Dr. H. Kunz
Institut für Organische Chemie der Universität Mainz
Duesbergweg 10–14, 55128 Mainz (Deutschland)
Fax: (+49) 6131-392-4786
E-mail: hokunz@uni-mainz.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. U.H. dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Kekulé-Stipendium.



Schema 2. a) **2a**: 1. Phthalsäureanhydrid, NaHCO_3 aq., Dioxan, 20°C , 6 h; 2. Ac_2O , Pyridin, 20°C , 12 h, 72%; **2b**: 1. AlocCl, NaHCO_3 aq., Dioxan, 20°C , 10 h; 2. Ac_2O , Pyridin, 20°C , 12 h, 73%; b) Mercaptoalkylcarbonsäuremethylester, $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$, CH_2Cl_2 , 20°C , 12 h, 46–82%; c) NaOMe , MeOH , 20°C , 4 h, quant.; d) Anisaldehyddimethylacetal, TosOH , DMF , 50°C , 20 mbar, 6 h, 68–70%; e) TBSOTf, Pyridine, CH_2Cl_2 , $0\text{–}20^\circ\text{C}$, 4 h, 78–97%; f) NaCNBH_3 , Me_3SiCl , Acetonitril, $0\text{–}20^\circ\text{C}$, 12 h, 56–85%; g) 1. MsCl , Pyridine, CH_2Cl_2 , $0\text{–}20^\circ\text{C}$, 6 h; 2. NaN_3 , DMF , 75°C , 50–84%. $\text{Tos} = p\text{-Tolylsulfonyl}$; $\text{Ms} = \text{Methansulfonyl}$.



Schema 3. a) PhSH , LiCl , DMF , 75°C , 12 h, 52%; b) LiOH , $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$, 20°C , 5 h, 86%; c) HBTU, HOEt , DMF , NEt_3Pr_2 , Rink-Säureamid-Tentagel, 90%.

Konzept der orthogonalen Stabilität des Schutzgruppenmusters zu prüfen. Mit Tetrabutylammoniumfluorid(TBAF)-trihydrat in THF oder mit dessen HF-Addukt ließ sich die TBS-Gruppe^[20] quantitativ zu den selektiv in 3-Position deblockierten Gerüsten **7a–c** abspalten (Schema 4 Weg a), wie mit HRMAS-NMR-Spektroskopie gezeigt werden konnte.

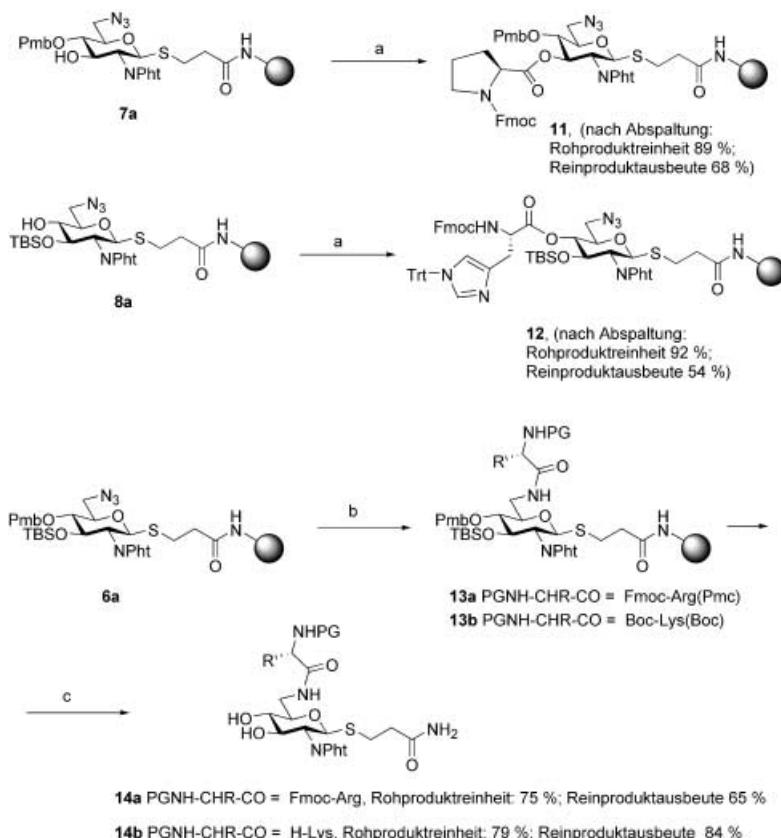
Behandlung von **6a–c** mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzoquinon (DDQ)^[21] in Dichlormethan mit 10 Vol.-% Wasser führte zur selektiven Entfernung der Methoxybenzylether-schutzgruppe und so zu den harzgebundenen Verbindungen **8a–c** (Schema 4 Weg b). Zur Reduktion der 6-Azidogruppe dienten Tri-*n*-butylphosphan unter Staudinger-Bedingungen und nachfolgende Hydrolyse des Phosphanimins zu **9a–c** mit Triethylamin in DMF in Gegenwart von Wasser (Schema 4 Weg c). Nur die Entfernung des Phthaloylrestes aus **6a** mit Hydrazinhydrat, an einer analogen Verbindung in Lösung ohne Schwierigkeiten möglich, verlief am Harz unbefriedigend. In DMF bei 30°C wurde offenbar der Rink-Anker angegriffen. Außerdem veränderte sich die Struktur des Polymers, sodass die gewünschte Reaktion nicht ablaufen konnte. Dagegen ließ sich die Aloc-Gruppe aus **6b** und **6c** durch Palladium(0)-katalysierte Allylübertragung auf *p*-Toluolsulfinsäure^[22] problemlos und völlig selektiv unter Bildung von **10b** bzw. **10c** entfernen (Schema 4 Weg d). Die 2-*N*-Aloc-geschützten Gerüste **6b** und **6c** erfüllten damit alle

Schema 4. a) TBAF, THF; b) DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$; c) 1. Bu_3P , DMF ; 2. Et_3N , $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$; d) **6b** und **6c**: $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$, *p*-Toluolsulfinsäure, DMF . $\text{dba} = \text{trans,trans-Dibenzylidenacetone}$.

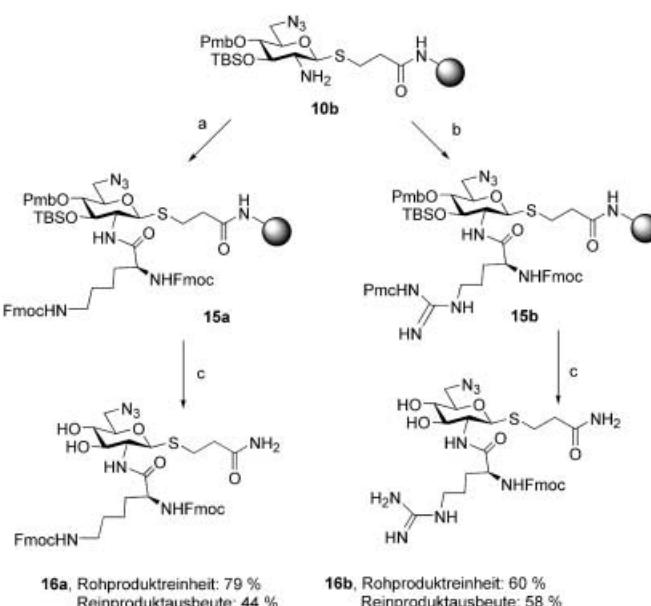
Anforderungen, die an ein in beliebiger Reihenfolge positionselektiv deblockierbares, mehrfach funktionalisiertes chirales Gerüst gestellt werden. Beim Phthaloyl-geschützten Analogon **6a** müsste die Diversität an der 2-Aminogruppe nach Ablösung vom Harz nachträglich erzeugt werden.

Seitenketten können, wie im Folgenden durch ester- oder peptidartige Anbindung von Fmoc-geschützten Aminosäuren demonstriert, ohne Beeinträchtigung der geschützten Gruppen positionselektiv angeknüpft werden. Zur Esterbildung in 3-Position von **7a** und in 4-Position von **8a** wurden die Fmoc-Aminosäuren mit *N,N*-Diisopropylcarbodiimid (DIC) und 4-Dimethylaminopyridin (DMAP)^[23] aktiviert (Schema 5). Die Reaktionen liefen bei Raumtemperatur gemäß UV-spektroskopischer Verfolgung der Fmoc-Abspaltung^[24] aus jeweils analytischen Harzproben quantitativ ab, wobei trotz des Einsatzes von DMAP weder die Phthaloyl-Gruppe noch die Pmb- oder die TBS-Gruppe von **11** bzw. **12** angegriffen wurde.

Um jede Gefährdung der basenlabilen Phthaloyl-Gruppe bei Modifizierungen in 6-Position auszuschließen, empfiehlt es sich, das Modellgerüst **6a** nicht zunächst in **9a** zu überführen, sondern die Staudinger-Reaktion^[25] und die nachfolgende Amidkondensation in einem Schritt vorzunehmen



Schema 5. a) PG-Xaa-OH, DIC, DMAP, DMF, 20°C; b) PG-Xaa-OH, DIC, HOBr, Bu₃P, THF, 20°C; c) TFA/CH₂Cl₂ 1:1, Mercaptomethylpolystyrol, 30 min, 20°C. PG: Schutzgruppe. Alle Ausbeuten gelten für durch HPLC gereinigte Produkte (Reinheit > 95 %); zusätzlich sind die durch HPLC-MS ermittelten Reinheiten der Rohprodukte direkt nach der Abspaltung vom Harz angegeben.



Schema 6. a) Fmoc-Lys(Fmoc)-OH, DIC, DMAP, DMF, 20°C; b) Fmoc-Arg(Pmc)-OH, DIC, DMAP, DMF, 20°C; c) TFA/CH₂Cl₂ 1:1, Mercaptomethylpolystyrol, 30 min, 20°C. Pmc: 2,2,5,7,8-Pentamethylchroman-6-sulfonyl. Alle Ausbeuten (bezogen auf **6b**) gelten für durch HPLC gereinigte Produkte (Reinheit > 95 %); zusätzlich sind die durch HPLC-MS ermittelten Reinheiten der Rohprodukte angegeben.

(Schema 5). Dazu behandelten wir **6a** mit Lösungen von zwei N- und Seitenketten geschützten Aminosäuren, DIC, HOBr^[26] und Tri-n-butylphosphoran in THF bei Raumtemperatur. Laut UV-spektroskopischer Bestimmung von *N*-(9-Fluorenylmethyl)piperidin nach Fmoc-Abspaltung an analytischen Harzproben von **13a** und **13b** verliefen die Reaktionen quantitativ.

Schließlich wurden die Produkte **13a** und **13b**, wie auch bei **11** und **12**, mit Trifluoresigsäure in Dichlormethan unter Lösung des Rink-Ankers vom Harz abgespalten. Dabei wurden säurelabile Schutzgruppen, wie die Pmc-Gruppe^[27] in **13a**, die Boc-Gruppen in **13b** oder die Trityl-Gruppe in **12**, ebenso wie die Pmb- und TBS-Gruppen entfernt. Als Kationenfänger diente Mercaptomethylpolystyrol. Die angegebenen Ausbeuten für die resultierenden Produkte **14a** und **14b**, wie auch die für die Produkte aus **11** und **12**, beziehen sich auf **6a** als Ausgangsmaterial und umfassen mindestens drei Schritte.

Selektive Substitutionen in 2-Position wurden an der aus dem Aloc-blockierten Gerüst **6b** gewonnenen 2-Amino-Verbindung **10b** durch Peptidkondensation vorgenommen. Die Reaktionen wurden durch UV-spektroskopische Untersuchung der Fmoc-Abspaltung an analytischen Harzproben der Produkte **15a** und **15b** verfolgt (Schema 6). Die saure Abspaltung vom Harz und die simultane Entfernung der säurelabilen Schutzgruppen ergaben die Aminosäure-Kohlenhydrat-Konjugate **16a** und **16b**.

Die Analyse der bemerkenswert rein (75–95 %, **16b** enthält einen Rest TBS-geschützter Verbindung) angefallenen Abspaltungsprodukte von **11**, **12**, **13** und **15** erfolgte durch HPLC unter ELS-Detektion gekoppelt mit ESI-Massenspektrometrie.

Die geschilderten Ergebnisse belegen, dass das 2,6-Diaminoglucosengerüst **6** die selektive Deblockierung und nachfolgende Substitution an jeder Position des polyfunktionellen chiralen Gerüsts erlaubt. Das Potenzial dieser Methode liegt in der hohen erreichbaren Diversität, und sie erlangt umso mehr Bedeutung, als die Substitutionsreaktionen nicht nur – wie hier – mit Fmoc-geschützten Aminosäuren, sondern mit einer Vielzahl an Verbindungen möglich sind. Allem voran bieten sich Verbindungen an, die eine der ersetzenen Schutzgruppe entsprechende Funktion tragen. Das wäre der Fall, wenn in 3-Position eine TBS- oder 2-Trimehtylsilylethoxycarbonyl-geschützte oder in 4-Position eine *p*-Methoxybenzyl- oder *p*-Methoxybenzyloxycarbonyl(MOZ)-geschützte Verbindung angekuppelt würde. Damit reproduziert man das ursprüngliche orthogonale stabile Schutzgruppenmuster und erreicht an diesen Kranzmolekülen vom Typ **6** immense Gestaltungsmöglichkeiten für den Aufbau von Liganden- und Rezeptorstrukturen.

Eingegangen am 19. September 2003 [Z52919]

Stichwörter: Festphasensynthesen · Kohlenhydrate · Kombinatorische Chemie · Orthogonale Schutzgruppen · Schutzgruppen

- [1] Übersichten: a) L. A. Thomson, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 555; b) J. S. Früchtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 19; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 17; c) F. Balkenhol, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2436; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2288; d) A. Netzi, J. M. Ostresh, R. A. Houghten, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 449.
- [2] a) H. M. Geysen, S. J. Bartling, R. H. Meloen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1985**, 82, 178; b) R. A. Houghten, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1985**, 82, 5131; A. Furka, F. Sebestyen, M. Asgedom, G. Dibo, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1991**, 37, 487.
- [3] a) I. Ugi, *J. Prakt. Chem.* **1997**, 339, 499; b) P. A. Tempest, S. D. Brown, R. W. Armstrong, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 689; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 640.
- [4] D. Leipert, D. Nopper, M. Bauser, G. Gauglitz, G. Jung, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3506; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3308.
- [5] G. Wess, K. Bock, H. Kleine, M. Kurz, W. Guba, H. Hemmerle, E. Lopez-Calle, K.-H. Beringhaus, H. Glombik, A. Ehnsen, W. Kramer, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2363; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2222.
- [6] M. J. Plunkett, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2885.
- [7] P. A. Tempest, R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7607.
- [8] a) R. Hirschmann, K. C. Nicolaou, S. Pietramico, J. Salvino, E. M. Lealy, W. C. Shakespeare, P. S. Spengler, P. Hamley, A. B. Smith, T. Reisine, K. Raynor, C. Donaldson, W. Vale, L. Maechler, R. M. Freidinger, C. D. Strader, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 12550; b) E. Graf von Roedern, E. Lohof, G. Hessler, M. Hoffmann, H. Kessler, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10156; c) T. Q. Dinh, C. D. Smith, X. Du, R. W. Armstrong, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 981.
- [9] C.-H. Wong, M. Hendrix, D. D. Manning, C. Rosenbohm, W. A. Greenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8319.
- [10] M. J. Sofia, R. Hunter, T. Y. Chan, A. Vaughan, R. Dulina, H. Wang, D. Gange, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2802.
- [11] a) T. Wunberg, C. Kallus, T. Opitz, S. Henke, W. Schmidt, H. Kunz, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2620; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 2503; b) T. Opitz, C. Kallus, T. Wunberg, W. Schmidt, S. Henke, H. Kunz, *Carbohydr. Res.* **2002**, 337, 2089.
- [12] C. Kallus, T. Opitz, T. Wunberg, W. Schmidt, S. Henke, H. Kunz, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7783.
- [13] T. Opitz, C. Kallus, T. Wunberg, W. Schmidt, S. Henke, H. Kunz, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1527.
- [14] E. Bayer, W. Rapp, *Chem. Pept. Proteins* **1986**, 3, 3.
- [15] H. Rink, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3787.
- [16] Um die Hydrolyse des Methylesters im Anker zu vermeiden, müssen die Bedingungen (R. Johansson, B. Samuelsson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 201) geändert werden, indem $\text{NaCNBH}_3/\text{Me}_3\text{SiCl}$ im Verhältnis 15:1 eingesetzt und mit K_2CO_3^- anstelle von Na_2CO_3 -Lösung aufgearbeitet wird.
- [17] Mit Lithiumiodid/Benzolthiol bei 100°C (F. Elsing, J. Schreiber, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1960**, 43, 113) in DMF/Pyridin trat keine Reaktion ein. Erst nach Zusatz von [12]Krone-4 begann die Spaltung des Methylesters (Ausb.: 47%).
- [18] R. Knorr, A. Trzeciak, W. Bannwarth, D. Gillessen, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1927.
- [19] K. Thieme, G. Zech, H. Kunz, H. W. Spiess, I. Schnell, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1559. Es wurde Rink-Tentagel (Fa. Rapp Polymere, Tübingen) mit einer Benzhydrylamin-Beladung von 0.24 mmol g^{-1} in Dimethylformamid mit 1.2 Äquivalenten der *S*-Glycosylmercaptoalkylcarbonsäure **5** bei RT 12 h geschüttelt. Nach ausgiebigem Waschen mit DMF, Dichlormethan, Methanol, Dichlormethan und Diethylether und Trocknen wurden die verbliebenen Aminofunktionen mit Methansulfonylchlorid umgesetzt. Die Beladung mit den Kohlenhydratgerüsten wurde durch Integration der TBS- und Methylsulfonamid-Signale in den HRMAS-NMR-Spektren, durch Elementaranalyse sowie durch UV-spektroskopische Untersuchungen von Folgeprodukten (**11–13**) bestimmt und ergab sich übereinstimmend zu 0.19 mmol g^{-1} (80 % Ausbeute).
- [20] E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6190.
- [21] Y. Oikawa, T. Nishi, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4037.
- [22] a) M. Honda, H. Morita, I. Nakagura, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8932; b) T. Opitz, H. Kunz, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 10185.
- [23] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, 90, 556; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, 17, 522.
- [24] L. A. Carpino, G. Y. Han, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5748.
- [25] H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, 2, 635.
- [26] W. König, R. Geiger, *Chem. Ber.* **1970**, 103, 788.
- [27] R. Ramage, J. Green, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2287.