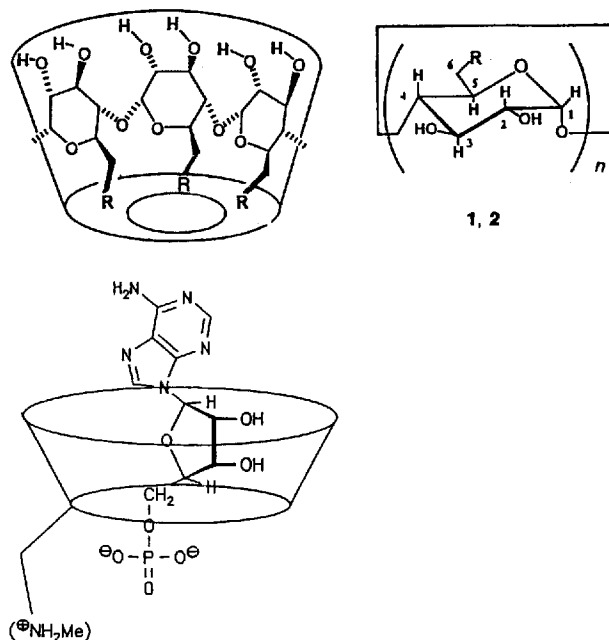


Aminocyclodextrine als selektive Wirtverbindungen mit mehreren Bindungszentren für Nucleotide**

Von Alexey V. Eliseev und Hans-Jörg Schneider*

Die selektive Erkennung von Nucleotiden durch synthetische Wirtverbindungen^[1-5] ist von erheblicher Bedeutung für das Verständnis biologischer Prozesse wie auch für zukünftige Anwendungen der supramolekularen Chemie in der Analytik und der Biomedizin. Die bekannten Wirt-Gast-Komplexe basieren weitgehend auf ionischen Bindungen zwischen den Phosphateinheiten der Nucleotide und positiven Ladungen an den Wirtverbindungen. Letztere können durch Einführung zusätzlicher Gruppen unter Umständen so modifiziert werden, daß hinsichtlich der Nucleobasen eine – meist wenig ausgeprägte – Selektivität erreicht werden kann, die bei Nucleosiden oder Nucleobasen alleine in lipophilen Solventien auf der Bildung von Wasserstoffbrücken beruht^[1-6]. Wir berichten hier über Systeme, welche *zusätzlich* Selektivitäten hinsichtlich der Stellung der Phosphatgruppen (Unterscheidung von 3'- und 5'-Phosphaten) wie erstmals auch der An- oder Abwesenheit von Hydroxygruppen in der 2'-Stellung der Ribosen (2'-Oxy- oder 2'-Desoxy-Zuckerphosphate) zeigen.

Cyclodextrine (CD) mit Aminogruppen in der 6-Stellung können im Unterschied zu den Stammverbindungen^[7] mit Nucleotiden ionische Bindungen in einer durch die Zahl der Ammoniosubstituenten einstellbaren Stärke bilden (Schema 1). Die z.B. bei der Bindung von Catecholaten gefundenen Komplexbildungsenergien solcher Aminocyclodextrine^[8] in Wasser stimmen prinzipiell mit dem durch Analyse von über 60 Ionenpaaren ermittelten allgemeinen Inkrement^[9]

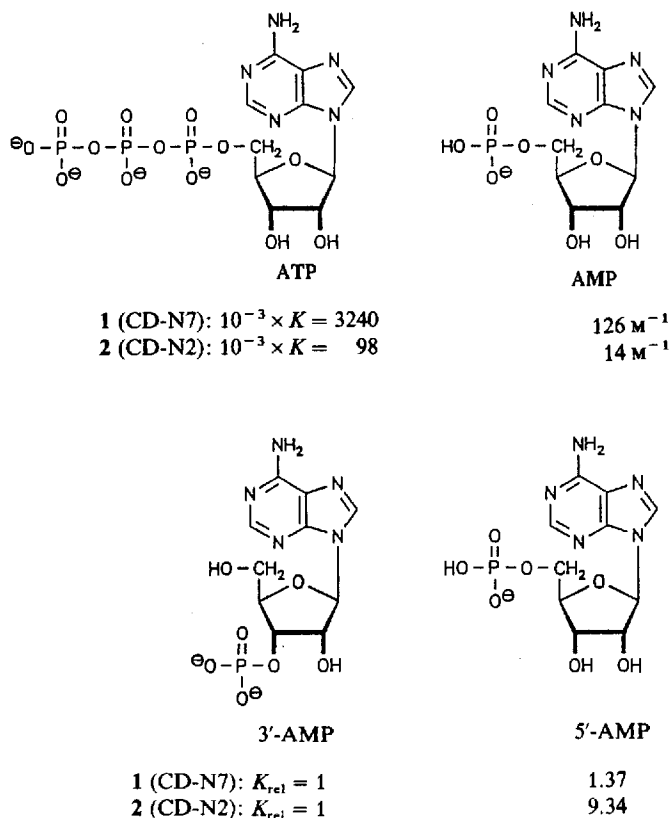


Schema 1. Oben: Schematische Darstellung der Aminodesoxy-β-cyclodextrine ($n = 7$) 1 (= CD-N7 mit sieben Resten $R = {}^+\text{NH}_2\text{Me}$) und 2 (= CD-N2 mit zwei Resten $R = {}^+\text{NH}_2\text{Me}$ in der 6-Stellung der Glucoseeinheiten A und D, verbleibende $R = \text{OH}$). Unten: Postulierte Komplexstruktur.

[*] Prof. Dr. H.-J. Schneider, Dr. A. V. Eliseev
Fachrichtung Organische Chemie der Universität
D-66041 Saarbrücken
Telefax: Int. +681/302-4105

[**] Supramolekulare Chemie, 37. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. A. V. Eliseev dankt der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für ein Stipendium. – 36. Mitteilung: H.-J. Schneider, F. Werner, T. Blatter, *J. Phys. Org. Chem.*, im Druck.

von etwa 5 kJ pro Mol und Salzbrücke überein. Die von uns meist potentiometrisch gemessenen Bindungskonstanten $K^{[10]}$ reichen mit ATP^{4-} bis über 10^6 M^{-1} ; sie nehmen mit fallender Ladungszahl am Nucleotid wie am Cyclodextrin erwartungsgemäß ab (Schema 2). Während Heptakis(6-methylamino-6-desoxy-β-cyclodextrin) CD-N7 1 zwischen ATP und AMP stärker diskriminiert als das nur zweifach geladene CD-N2 2 (mit zwei Methylaminogruppen in der 6-Stellung der Glucoseeinheiten A und D), gilt das Umgekehrte für die Unterscheidung der isomeren 3'- und 5'-Phosphate.

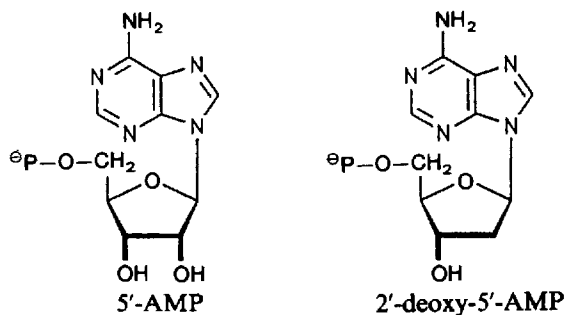


Schema 2. Diskriminierung von Art und Stellung der Phosphatgruppen (alle Bindungskonstanten K in Wasser bei 25 °C).

Das Diaminoderivat CD-N2 2 ist darüber hinaus gleichzeitig in der Lage, die Präsenz von 2'-Hydroxygruppen zu erkennen, und zwar nicht nur bei Nucleotiden, sondern auch bei den Zuckerphosphaten selber, mit denen trotz großer Hydrophilie noch Bindungskonstanten über 10^4 M^{-1} beobachtet werden (Schema 3). Die Affinitäten steigen erwartungsgemäß mit CD-N7 1, jedoch wieder unter Einbuße an Selektivität.

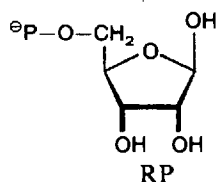
Schließlich bewährt sich die supramolekulare Komplexbildung auch bei der Diskriminierung der Nucleobasen (Schema 4), wobei wie bei den meisten bisher untersuchten Wirtverbindungen^[11-7] Adeninderivate bevorzugt werden. Insgesamt weisen die untersuchten Systeme damit vier gleichzeitig wirkende Selektionsmöglichkeiten auf, welche sich zudem in der biologisch dominierenden Matrix Wasser realisieren lassen.

Die in Schema 1 und 4 postulierten Einschlußgeometrien stehen in Einklang mit Molekülmechanik-Simulationen sowie mit in einzelnen Fällen bereits überprüften NOE-Effekten und NMR-Komplexierungsverschiebungen^[11]. So ergibt die Sättigung der sich im Inneren des CD-Hohlraums befindenden CD-Protonen H-3 bei Messungen von Komplexen

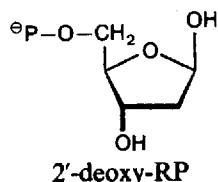


1 (CD-N7): $K_{rel} = 1$
2 (CD-N2): $K_{rel} = 1$

0.94
0.034



RP



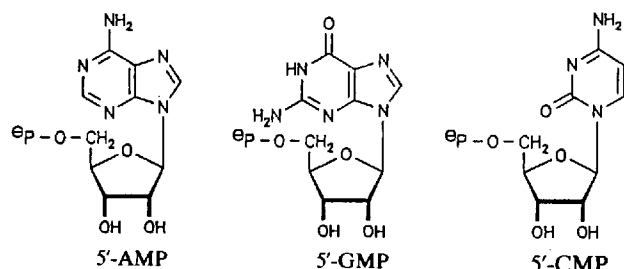
2'-deoxy-RP

1 (CD-N7): $10^{-3} \times K = 850$
2 (CD-N2): $10^{-3} \times K = 11.2$

815 M^{-1}
 2.4 M^{-1}

Schema 3. Diskriminierung von 2'-Oxy/2'-Desoxynucleotiden.

mit **1**, z.B. mit AMP, Overhauser-Effekte auf die Riboseprotonen von bis zu 6%, während alle anderen intermolekularen Effekte unter 0.3% liegen. Ebenso werden nur bei den innenliegenden CD-Protonen H-3 und H-5 Hochfeldverschiebungen bis zu $\Delta\delta = -0.16$ (umgerechnet auf 100% Komplexierung) beobachtet, während sie bei den übrigen Protonen weniger als $\Delta\delta = 0.1$ betragen. Die Ergebnisse be-



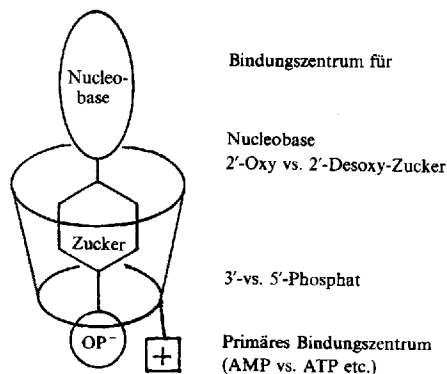
1 (CD-N7): $K_{rel} = 1$
2 (CD-N2): $K_{rel} = 1$

0.32

0.44

0.16

0.059



Schema 4. Oben: Diskriminierung der Nucleobasen. Unten: Schematische Darstellung der Bindungszentren.

weisen unseres Wissens erstmals auch den Einschluß von Zuckern *innerhalb* des an sich lipophilen CD-Hohlraums^[12].

Eingegangen am 2. April 1993 [Z 5972]

- [1] J. M. Lehn, *Angew. Chem.* **1990** *102*, 1347; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990** *29*, 1304.
- [2] E. Kimura, *Top. Curr. Chem.* **1985**, *128*, 131, 141.
- [3] M. P. Mertes, K. Bowman Mertes, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 413.
- [4] a) A. D. Hamilton, N. Pant, A. V. Muehldorf, *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 533; b) *Bioorg. Chem. Front* **1991**, *2*, 115.
- [5] Nucleobasenbindung in Chloroform etc.: J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 261; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 245.
- [6] Neuere Arbeiten über Wirtverbindungen für Nucleotide: a) T. K. Park, J. Schroeder, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5125; b) V. Kral, J. L. Sessler, H. Furuta, *ibid.* **1992**, *114*, 8704; c) H.-J. Schneider, T. Blatter, B. Palm, U. Pfingst, V. Rüdiger, I. Theis, *ibid.* **1992**, *114*, 7704; d) T. J. Murray, S. C. Zimmermann, *ibid.* **1992**, *114*, 4010; e) T. Motomura, Y. Aoyama, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7224; f) Z. Yang, H. B. Lin, C. M. Lee, H. M. Chang, H. N. C. Wong, *ibid.* **1991**, *57*, 7248; g) D. Y. Sasaki, K. Kurihara, F. Kunitake, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10994; h) A. Galán, E. Pueyo, A. Salmerón, J. de Mendoza, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 1827; i) G. Deslongchamps, A. Galán, J. de Mendoza, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 58; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *104*, 61; j) T. Li, S. J. Krasne, B. Persson, H. R. Kaback, F. Diederich, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 380.
- [7] Frühere Arbeiten zur Komplexierung von Nucleotiden und Nucleosiden mit Cyclodextrinen: a) T.-X. Xiang, B. D. Anderson, *Int. J. Pharm.* **1990**, *59*, 35; *ibid.* **1990**, *59*, 45; b) M. Komiyama, S. Sawata, Y. Takeshige, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1070, zit. Lit.
- [8] A. K. Yatsimirski, A. V. Eliseev, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1991**, 1769.
- [9] H.-J. Schneider, T. Schiestel, P. Zimmermann, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7698.
- [10] Die in Wasser bei 25 °C durchgeführten Bestimmungen der Bindungskonstanten K wurden teilweise durch NMR-Messungen (in D_2O) ergänzt; die erhaltenen Anpassungen und Abweichungen zeigten meist Fehler < 10% in K . Die in der Regel etwa 10^{-3} M CD- und Nucleotidlösungen wurden in Gegenwart von etwa 0.1 M Natriumchlorid mit Salzsäure auf den für die potentiometrische Titration notwendigen Anfangs-pH-Wert gebracht. Details zusammen mit weiteren Messungen werden später publiziert [11].
- [11] A. V. Eliseev, H.-J. Schneider, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [12] Vgl. Y. Aoyama, Y. Nagai, J. Otsuke, K. Kobayashi, H. Toi, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 785; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 745.

Bi[1,3-bis(dicyanmethylen)indan-2-yliden] – ein Ethylenderivat mit extrem starker Verdrillung der C=C-Bindung**

Von Albert Beck, Rudolf Gompper*, Kurt Polborn und H.-U. Wagner

Professor Heinrich Nöth zum 65. Geburtstag gewidmet

Die normalerweise recht großen Aktivierungsenergien der (Z)/(E)-Isomerisierung von Ethylenderivaten, z.B. $E_a = 64.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ für Ethylen^[1], können durch eine Stabilisierung des Übergangszustandes oder durch eine Destabilisierung des Grundzustandes hervorgerufen werden (vgl. Lit.^[2]) oder durch Ringspannung (Bredt, vgl. Lit.^[3]), verkleinert werden. Die sterische Überfüllung an der C=C-Bindung läßt sich durch *syn*- oder *anti*-Pyramidalisierung der olefinischen C-Atome und/oder eine Verdrillung um die Verbindungsachse zwischen ihnen vermindern. Der Energie-

[*] Prof. Dr. R. Gompper, Dipl.-Chem. A. Beck, Dr. K. Polborn, Dr. H.-U. Wagner
Institut für Organische Chemie der Universität
Karlstraße 23, D-80333 München
Telefax: Int. + 89/5902-420

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.