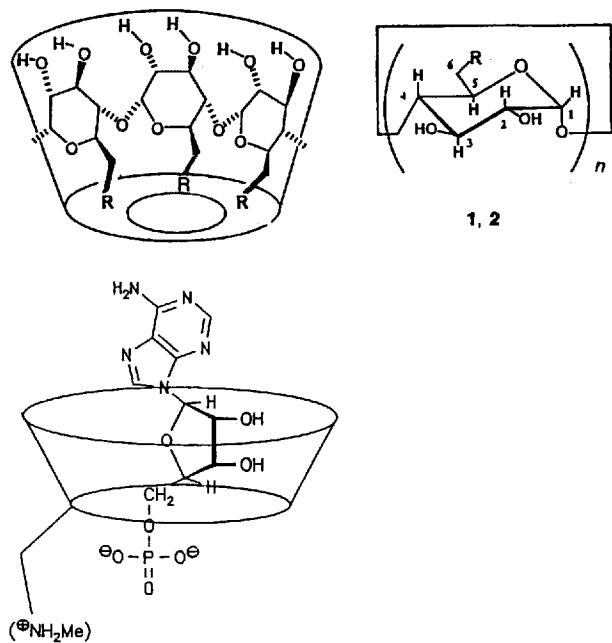


# Aminocyclodextrine als selektive Wirtverbindungen mit mehreren Bindungszentren für Nucleotide \*\*

Von Alexey V. Eliseev und Hans-Jörg Schneider\*

Die selektive Erkennung von Nucleotiden durch synthetische Wirtverbindungen<sup>[1–5]</sup> 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<sup>[1–6]</sup>. 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<sup>[7]</sup> 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 Komplexierungsenergien solcher Aminocyclodextrine<sup>[8]</sup> in Wasser stimmen prinzipiell mit dem durch Analyse von über 60 Ionenpaaren ermittelten allgemeinen Inkrement<sup>[9]</sup>

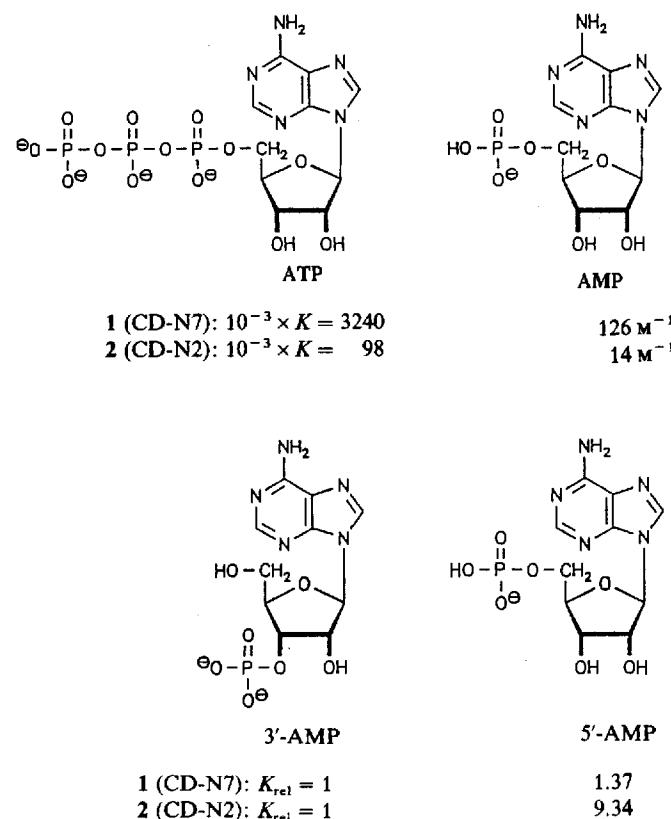


Schema 1. Oben: Schematische Darstellung der Aminodesoxy- $\beta$ -cyclodextrine ( $n = 7$ ) **1** (= CD-N7 mit sieben Resten  $R = {^+}\text{NH}_2\text{Me}$ ) und **2** (= CD-N2 mit zwei Resten  $R = {^+}\text{NH}_2\text{Me}$  in der 6-Stellung der Glucoseeinheiten A und D, verbleibende  $R = \text{OH}$ ). 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  $\text{ATP}^{4-}$  bis über  $10^6 \text{ M}^{-1}$ ; sie nehmen mit fallender Ladungszahl am Nucleotid wie am Cyclodextrin erwartungsgemäß ab (Schema 2). Während Heptakis(6-methylamino-6-desoxy- $\beta$ -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.

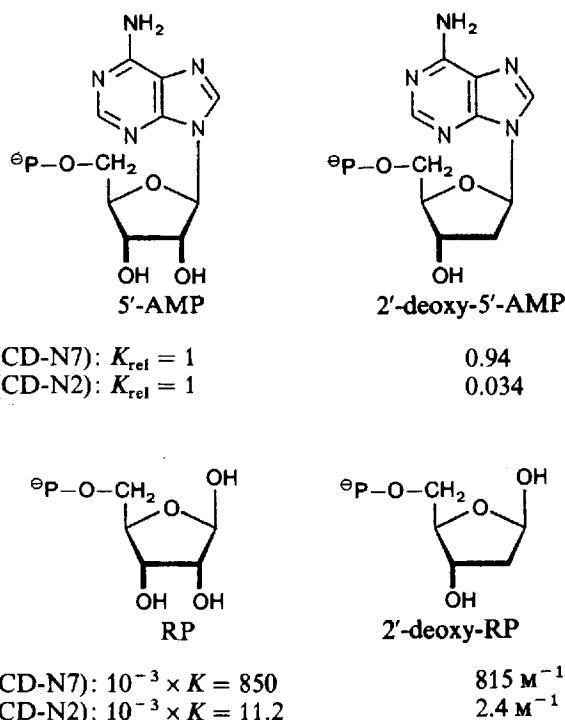


Schema 2. Diskriminierung von Art und Stellung der Phosphatgruppen (alle Bindungskonstanten  $K$  in Wasser bei 25 °C).

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  $10^4 \text{ M}^{-1}$  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<sup>[1–7]</sup> 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<sup>[11]</sup>. So ergibt die Sättigung der sich im Inneren des CD-Hohlraums befindenden CD-Protonen H-3 bei Messungen von Komplexen



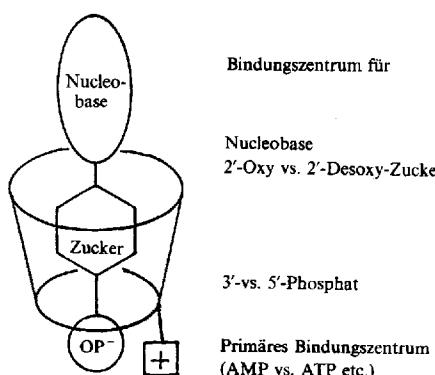
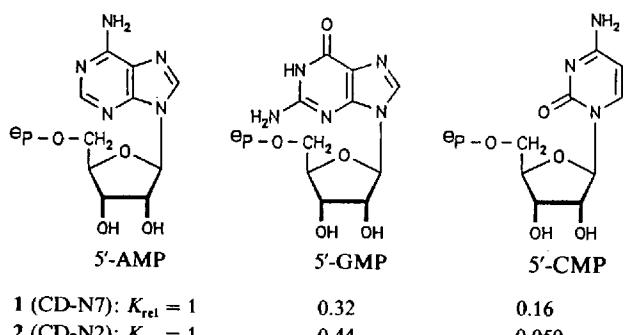
Schema 3. Diskriminierung von 2'-Oxy/2'-Desoxynucleotiden.

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-

weisen unseres Wissens erstmals auch den Einschluß von Zuckern *innerhalb* des an sich lipophilen CD-Hohlraums<sup>[1,2]</sup>.

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. Pfingstag, 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. Yatsimirska, 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  $10^{-3} \text{ M}$  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. Otsuka, K. Kobayashi, H. Toi, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 785; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 745.



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

[\*] 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.