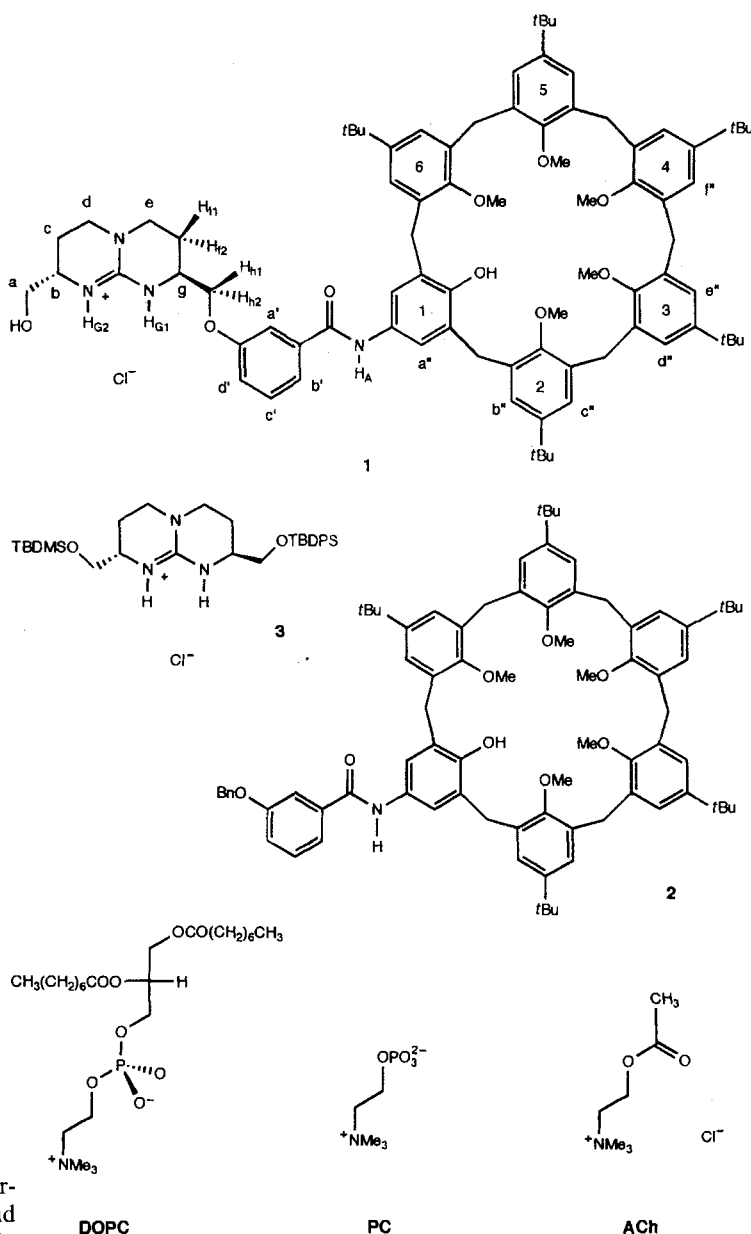


- [15] W. A. König, R. Krebber, P. Mischnick, *J. High Resolut. Chromatogr.* **1989**, *12*, 732–738.
- [16] a) Kristalldaten von (+)-1: Die Datensammlung erfolgte für beide Verbindungen auf einem Syntex-P2₁-Diffraktometer mit Graphitmonochromator; Raumgruppe $P6_1$ (Nr. 169); $a = 699.97(10)$, $c = 2182.91(78)$ pm, $\rho_{\text{ber.}} = 1.985 \text{ g cm}^{-3}$ bei -180°C ; $Z = 6$, $\text{AgK}\alpha$ -Strahlung, Strukturlösung mit Direkten Methoden [19], Verfeinerung mit SHELXL-93 [20], $wR2 = 0.159$ und $R1 = 0.049$ für alle 2732 Daten mit $4^\circ \leq 2\theta \leq 54^\circ$ und 100 verfeinerten Parametern; Flack-Parameter [17]: $x = 0.04(10)$ für die oben beschriebene und $0.96(10)$ für die invertierte Konfiguration in der enantiomorphen Raumgruppe $P6_5$. – b) Kristalldaten von (+)-2: Raumgruppe $P2_1$ (Nr. 4); $a = 454.97(8)$, $b = 793.68(18)$, $c = 762.75(11)$ pm, $\beta = 92.510(13)^\circ$, $\rho_{\text{ber.}} = 2.028 \text{ g cm}^{-3}$ bei -180°C ; $Z = 2$, $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung, Strukturlösung mit Direkten Methoden [19], Verfeinerung mit SHELXL-93 [20], $wR2 = 0.112$ und $R1 = 0.045$ für alle 2621 Daten mit $4^\circ \leq 2\theta \leq 72^\circ$ und 100 verfeinerten Parametern; Flack-Parameter [17]: $x = -0.24(48)$ für die oben beschriebene und $1.24(48)$ für die invertierte Konfiguration. – c) Die kristallographischen Daten (ohne Strukturdaten) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-179-65“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ (Telefax: Int. +1223/336-033; E-mail: teched@chemcrs.cam.ac.uk).
- [17] $x = 0$ für die korrekte Konfiguration, $x = 0.5$ für beide Konfigurationen (racemische Mischung) und $x = 1$ für die invertierte Konfiguration: G. Bernadelli, H. D. Flack, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1985**, *41*, 500–511.
- [18] Eigene Untersuchungen ergaben für die beiden in der GC als zweiter Peak eluierten Enantiomere, (–)-1 und (–)-2, jeweils eine stärkere Tieffeldverschiebung im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in Gegenwart von Octakis(3-*O*-butanoyl-2,6-di-*O*-*n*-pentyl)- γ -cyclodextrin.
- [19] G. M. Sheldrick, SHELXTL-PLUS, *Structure Determination Software*, Nicolet Instruments, Madison, WI (USA), **1990**.
- [20] G. M. Sheldrick, SHELXL-93, Göttingen, **1993**.



Design eines nichtpeptidischen Rezeptors als Mimeticum für die Phosphocholin-Bindungsstelle des Antikörpers McPC603**

J. Oriol Magrans, Angel R. Ortiz, M. Antònia Molins, Paul H. P. Lebouille, Jorge Sánchez-Quesada, Pilar Prados, Miquel Pons, Federico Gago und Javier de Mendoza*

Biotechnologische Anwendungen von katalytischen Antikörpern^[1] sind wegen der hohen Kosten bei ihrer Gewinnung und wegen ihrer Instabilität bei höheren Temperaturen sowie in nichtwässrigen Lösungsmitteln nicht unproblematisch. Die meisten dieser Probleme könnten dadurch gelöst werden, daß synthetische Verbindungen mit ähnlichen Bindungseigenschaften und vorhersagbaren biologischen Aktivitäten verwendet werden, wobei als Leitfaden für das Design dieser Verbindungen die in den Kristallstrukturen der Antikörper-Antigen-Komplexe erkennbaren Bindungsmotive dienen können. Wir berichten hier

über den nichtpeptidischen, abiotischen Rezeptor 1, der Dioctanoyl-L- α -phosphatidylcholin (DOPC) bindet, wobei Bindungsprinzipien genutzt werden, die auch im Festkörper in der Fab-Domäne des mit Phosphorylcholin (PC) komplexierten Antikörpers McPC603 auftreten^[2, 3]. In diesem Komplex (Abb. 1) wechselwirkt die PC-Phosphatgruppe mit dem positiv geladenen Arg 52H, und die quartäre Ammoniumgruppe geht sowohl ionische (Asp 97L) als auch Kation- π -Wechselwirkungen (Trp 107H, Tyr 33H und Tyr 100L) ein. Beide Arten von Wechselwirkungen werden als notwendige Bedingung für spezifische Bindungen angesehen^[4].

Der Rezeptor 1 wurde so konzipiert, daß er eine chemische Komplementarität sowohl zur Phosphat- als auch zur Trimethylammoniumgruppe von DOPC aufweist. Er enthält eine bicyclische Guanidiniumeinheit zur selektiven Komplexierung des Phosphat-Monoanions und eine Calix[6]areneinheit zur Komplexierung des quartären Ammoniumsalzes durch Kation- π -Wechselwirkungen. Die beiden Bauelemente sind durch einen kurzen Spacer über eine Amidbindung miteinander verbunden.

[*] Prof. Dr. J. de Mendoza, J. O. Magrans, J. Sánchez-Quesada, Prof. Dr. P. Prados
Departamento de Química Orgánica, Universidad Autónoma de Madrid
Cantoblanco, E-28049 Madrid (Spanien)
Telefax: Int. +1/397-3966
Dr. A. R. Ortiz, P. H. P. Lebouille, Prof. Dr. F. Gago
Departamento de Fisiología y Farmacología
Universidad de Alcalá de Henares
E-28871 Alcalá de Henares (Spanien)
Dr. M. A. Molins, Prof. Dr. M. Pons
Departamento de Química Orgánica, Facultat de Química
Universitat de Barcelona
E-08028 Barcelona (Spanien)

[**] Diese Arbeit wurde von der Dirección General de Investigación Científica y Técnica (DGICYT PB93 0283) gefördert.

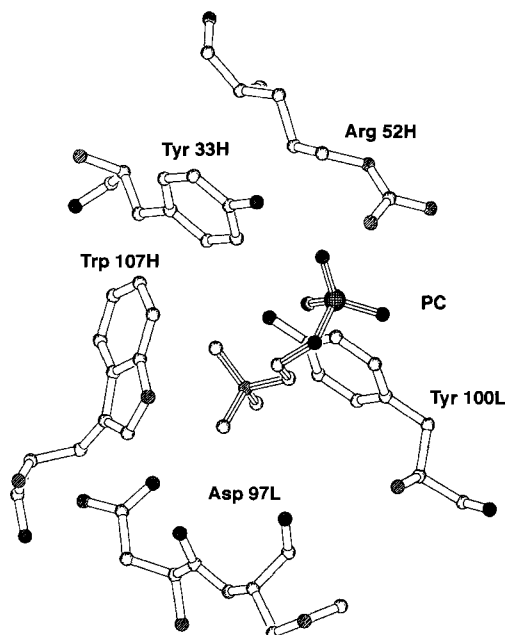
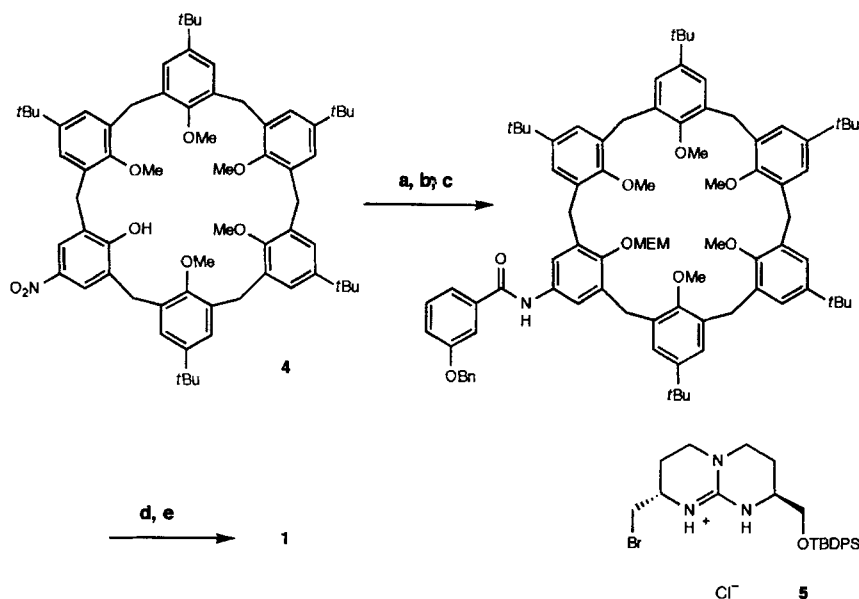


Abb. 1. Die Phosphocholin-Bindungsstelle von McPC603 [2].

Die Synthese von **1** gelang in fünf Schritten ausgehend vom leicht zugänglichen Mononitrocalix[6]aren **4**^[5] und der bicyclischen Guanidiniumverbindung **5** (TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl)^[6] in 30% Gesamtausbeute (Schema 1). Die Verbindung **1** wurde FAB-massenspektrometrisch, NMR-spektroskopisch (500 MHz) und mikroanalytisch vollständig charakterisiert. Das NMR-Spektrum ist in Einklang mit einer im Mittel vorliegenden Symmetrieebene durch den Calix[6]aren-Makrocyclus. Die vollständige Signalzuordnung gelang durch COSY- und ROESY-Experimente. ROE-Kreuzsignale zwischen den aromatischen Protonen der benachbarten Phenolringe deuten darauf hin, daß die zum Einschluß von Trimethylammonium-



Schema 1. Synthese von **1**. a) K_2CO_3 (1.1 Äquiv.), CH_3CN , Raumtemperatur, 1 h, dann Methoxyethoxymethylchlorid (MEMCl, 1.5 Äquiv.), Raumtemperatur, 24 h, 85%; b) H_2/PtO_2 (1 Äquiv.), THF, Raumtemperatur, 48 h, 100%; c) Et_3N (kat.), 3-Benzyloxybenzoylchlorid (1.1 Äquiv.), THF, Rückfluß, 16 h, 88%; d) $\text{H}_2/10\% \text{ Pd-C}$, THF, Raumtemperatur, 24 h, 85%; e) K_2CO_3 (1 Äquiv.), CH_3CN , Rückfluß, 1 h, dann **5** (1.3 Äquiv., 20 h, 0.3 Äquiv. 24 h, 0.1 Äquiv. 24 h), 55 °C, dann wäßrige HCl, Raumtemperatur, 16 h, 48%.

Ionen notwendige *cone*-Konformation dominiert. Allerdings lassen die Singulets für die Methylengruppen vermuten, daß der Konus bei Raumtemperatur schnell invertiert.

Die Zugabe von einem Äquivalent DOPC zu einer CD_2Cl_2 - oder CDCl_3 -Lösung von **1** führt zu NMR-Signalen, die sich erheblich von denen der Komponenten unterscheiden. Auch hier gelang die Zuordnung durch COSY- und ROESY-Experimente. In CDCl_3 deuten die großen Tieffeldverschiebungen von $\Delta\delta = 1.76$ für das Amidproton H_A in der Seitenkette und von $\Delta\delta = 0.81$ für das sich näher am Calixaren-Ring befindliche Guanidinium-NH-Proton (H_{G1}) auf starke Wasserstoffbrückenbindungen hin. Das andere Guanidinium-NH-Proton (H_{G2}) ist im Komplex um $\Delta\delta = 0.51$ hochfeldverschoben^[7]. Ähnliche Veränderungen der Signallagen wurden in CD_2Cl_2 festgestellt (Abb. 2).

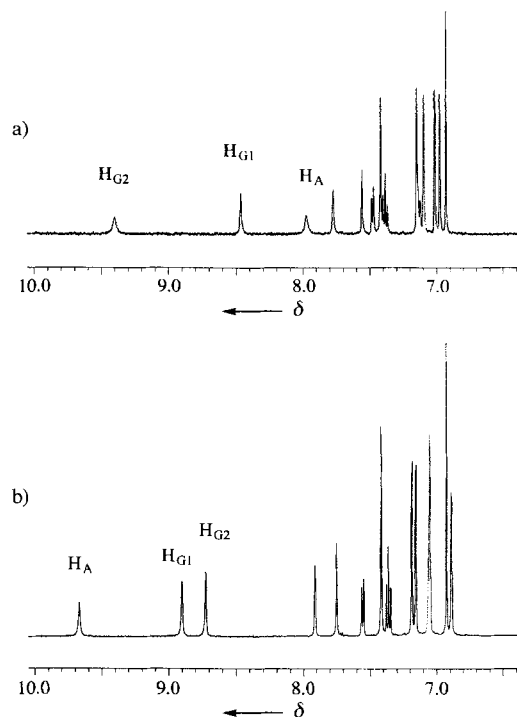


Abb. 2. Veränderungen der Signale der aromatischen Protonen im ^1H -NMR-Spektrum von **1** in CD_2Cl_2 durch Komplexbildung mit DOPC: a) **1**; b) der DOPC-**1**-Komplex (1:1).

Die Signale der Protonen der Methyl- und Methylengruppen am quartären Stickstoffatom der Cholingruppe sind um $\Delta\delta = 0.51$ bzw. 0.35 hochfeldverschoben. Dies kann darauf zurückgeführt werden, daß die Cholingruppe in das Innere der durch die aromatischen Gruppen des Calixarens gebildeten Cavität hineinragt. Ein derartiger Einschluß wird in CD_2Cl_2 auch durch einen Rotating-frame-NOE-Effekt zwischen einer Methylgruppe des Cholinrestes und den Protonen $\text{H}_{A''}$ des aromatischen Rings **1** belegt.

Daß das Calix[6]aren im Komplex eine *cone*-Konformation einnimmt, wird durch ROE-Kreuzsignale zwischen den aromatischen Protonen benachbarter Ringe sowie durch die chemischen Verschiebungen der Calixaren-Methylenkohlenstoffatome gestützt^[8]. Die Inversion des Konus ist im Komplex langsamer als im freien Calixaren, so daß für die Methylengruppen zwi-

schen den Ringen 2 und 3 ein AB-System erhalten wird. Die Befunde, daß die übrigen Methylenprotonen-Signale Singulets sind und daß zwischen den Methoxyprotonen von Ring 4 und jeweils einem der aromatischen Protonen in den Ringen 3 und 5 ROE-Effekte auftreten, deuten darauf hin, daß ein gewisses Maß an Flexibilität erhalten bleibt.

Auch der Spacer scheint im Komplex stärker fixiert zu sein. Besonders das H_{α} -Proton weist starke ROE-Effekte zum Amidproton H_A und zu den Protonen H_{h1} und H_{h2} der Methylbrücke zum Guanidinrest auf. Die Seitenkette wird demnach so gefaltet sein, daß gleichzeitig sowohl die Guanidinium- als auch die Amidprotonen zur Phosphatgruppe des Gastmoleküls Wasserstoffbrücken bilden können.

An dem DOPC-1-Komplex wurden umfangreiche Molecular-Modeling-Untersuchungen durchgeführt. Ausgehend von den Ergebnissen der NMR-Experimente wurde für das Calix[6]aren-Grundgerüst zunächst eine all-*syn-cone*-Konformation mit der in die Cavität eingelagerten Trimethylammoniumgruppe des DOPC angenommen. Um mit den NOE-NMR-Daten in Einklang stehende, energiearme Konformationen zu finden, wurde anschließend eine beschränkte 500-ps-Moleküldynamik(MD)-Simulation in vacuo durchgeführt. Die für das Vakuum optimierte Konformation diente dann als Startgeometrie für eine unbeschränkte 500-ps-MD-Simulation bei 298 K in Chloroform^[9] (Abb. 3). In völliger Übereinstimmung mit den NMR-

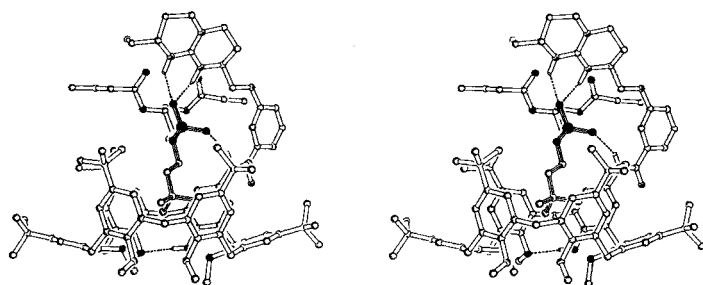


Abb. 3. Stereobild der energieminierten, gemittelten Struktur des DOPC-1-Komplexes in Chloroform. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden die Octanoylketten auf Butanoylreste gekürzt. Wasserstoffbrückenbindungen zu Protonen, die im ^1H -NMR-Spektrum entschirmt sind, sind gestrichelt dargestellt.

Daten nimmt die Calixareneinheit in der berechneten Struktur eine *cone*-Konformation ein, wobei der Cholinrest im Innern der Cavität gebunden ist, während die Phosphatgruppe über Wasserstoffbrückenbindungen stark mit dem proximalen Guanidinium- (H_{G1}) und dem Amidproton (H_A) wechselwirkt. Die für den DOPC-1-Komplex in Chloroform berechneten Strukturen sind mit den relativen Intensitäten der gemessenen NOE-Effekte vollständig in Einklang.

Die Struktur des DOPC-1-Komplexes ähnelt stark der Antigen-Bindungsstelle im McPC603-PC-Komplex. In beiden Fällen nimmt der Phosphocholinrest eine lineare Konformation ein, ist in der Bindungsstelle gleich orientiert und geht ähnliche Wechselwirkungen ein: 1) Die Phosphatgruppe wechselwirkt stark mit einem der Stickstoffatome einer Guanidiniumgruppe (Arg 52H in McPC603, die bicyclische Guanidiniumeinheit in 1); 2) eine ähnlich orientierte Wasserstoffbrückenbindung wird zwischen einem der Phosphatsauerstoffatome und entweder der Hydroxygruppe von Tyr 33H oder dem Amidstickstoffatom der Rezeptorseitenkette gebildet; 3) die aromatischen Ringe sind so in Richtung der Methylgruppen des Cholinrestes gedreht, daß jeder der N-C-Vektoren senkrecht zur gegenüberliegenden Ringebene orientiert ist; 4) der Boden der Bindungsstelle be-

steht aus elektronenreichen Gruppen, der Seitenkette von Asp 97L im Antikörper sowie den Methoxygruppen und der zusätzlichen Hydroxygruppe im synthetischen Rezeptor.

Für den DOPC-1-Komplex wurde in Chloroform eine hohe Bindungskonstante von $K_{\text{ass}} = 73\,000 \pm 5000 \text{ M}^{-1}$ ($\Delta G^\circ = -6.7 \text{ kcal mol}^{-1}$, 298 K) bestimmt^[10], die mit dem für den McPC603-PC-Komplex in Wasser bestimmten Wert sehr gut übereinstimmt ($\Delta G^\circ = -6.6 \text{ kcal mol}^{-1}$)^[3]. Da die NMR-Spektren der Modellverbindungen 2 und 3 (TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl) nach Zugabe von DOPC nicht signifikant verändert waren, war in diesen Fällen die Bestimmung der Bindungsstärke NMR-spektroskopisch nicht möglich. Das einfache quartäre Ammoniumsalz Acetylcholin (ACh) wird von 1 und 2 mit $K_{\text{ass}} = 730 \pm 30$ bzw. $138 \pm 27 \text{ M}^{-1}$ komplexiert. Desgleichen wurden weniger stabile Komplexe aus einfachen Phosphodiesteren und Guanidinium-Modellverbindungen erhalten. So wird Triethylammoniumdihexadecylphosphat von 3 mit $K_{\text{ass}} \approx 7000 \text{ M}^{-1}$ gebunden. Daraus wird ersichtlich, daß in 1 sowohl die Guanidinium- als auch die Calixareneinheit an der Komplexierung von DOPC beteiligt sind, was mit den aus den NMR-Experimenten erhaltenen Strukturdaten übereinstimmt. Die Tatsache, daß die experimentell bestimmte Bindungskonstante kleiner ist als die, die man auf der Grundlage von Modellverbindungen jeweils für die an der Bindung beteiligten Bausteine erhält, deutet darauf hin, daß der Spacer in 1 noch verbessert werden kann. Durch Titrationen von 1 mit DOPC in Tetrahydroethan bei 330–350 K wurden die thermodynamischen Daten der Komplexierung bestimmt (van't-Hoff-Plot): ΔG° (298 K) = $-6.4 \text{ kcal mol}^{-1}$, $\Delta H^\circ = -10 \text{ kcal mol}^{-1}$ und $\Delta S^\circ = -12 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$. Die Komplexierung ist also im wesentlichen enthalpisch gesteuert.

Sowohl an einer repräsentativen Struktur des DOPC-1-Komplexes als auch an der Kristallstruktur des variablen Bereichs des McPC603-PC-Komplexes wurden Energieberechnungen durchgeführt (Tabelle 1). Die Gibbs-Bindungsenergie wurde dabei als Summe aus elektrostatischen und nichtelektrostatischen Beiträgen faktorisiert^[11]. Die Komplexierung scheint in den beiden Fällen durch unterschiedliche Effekte gesteuert zu werden: Die Bindung von DOPC an 1 in Chloroform ist wegen

Tabelle 1. Gibbs-Bindungsenergien [kcal mol^{-1}] und die Aufschlüsselung in die Energiebeiträge der PC-McPC603- und DOPC-1-Komplexe.

	$\Delta G_{\text{exp}}^\circ$ [a]	$\Delta G_{\text{tot}}^\circ$ [b]	$\Delta G_{\text{ele}}^\circ$ [c]	$\Delta G_{\text{hyd}}^\circ$ [d]	$\Delta G_{\text{conf}}^\circ$ [e]	$\Delta G_{\text{T+R}}^\circ$ [f]
PC-McPC603	-6.6	-5.4	-2.4	-23.0	11.0	9.0
DOPC-1	-6.7	-5.6	-25.4	0.0	9.8	10.0

[a] Experimentell bestimmte Werte bei 298 K aus Lit. [3] für PC-McPC603 und aus dem UV-spektrometrisch bestimmten K_{ass} für DOPC-1. [b] $\Delta G_{\text{tot}}^\circ = \Delta G_{\text{ele}}^\circ + \Delta G_{\text{hyd}}^\circ + \Delta G_{\text{conf}}^\circ + \Delta G_{\text{T+R}}^\circ$; tot = total, ele = elektrostatisch, hyd = hydrophob, conf = konformativ, T + R = Translation und Rotation; nach Lit. [11]. Die Bindungs-Konformationen waren die der energieoptimierten Kristallstrukturen von PC-McPC603 und einer repräsentativen, gemittelten Struktur [9] von DOPC-1. Zur Bildung des nichtkovalenten Komplexes wurde ein starres Modell vorausgesetzt. [c] Elektrostatische Gibbs-Bindungsenergie, berechnet aus der Lösung der Poisson-Boltzmann-Gleichung mit dem Programm DelPhi [13]. [d] Hydrophobe Gibbs-Energie der Komplexbildung, berechnet aus der dem Lösungsmittel zugänglichen Oberfläche [14] von PC und McPC603, die durch Komplexbildung vermindert wird (400 \AA^2) und Multiplikation mit dem Faktor $-57.42 \text{ cal mol}^{-1} \text{ \AA}^2$ [11]. Es wird angenommen, daß in Chloroform kein hydrophober Effekt auftritt. [e] Der Entropieverlust durch das Einfrieren von Torsionsfreiheitsgraden während des Bindungsvorgangs. In DOPC-1 werden acht Torsionswinkel eingefroren, von denen jeder $1.22 \text{ kcal mol}^{-1}$ beiträgt [11]. Für PC-McPC603 wurde die von Novotny et al. [4a, b] ermittelte untere Grenze von neun eingefrorenen Torsionswinkeln verwendet. [f] Entropieverlust infolge Translation und Rotation. Für PC wurde der Wert aus Lit. [4a, b] verwendet. Für DOPC wurde wegen der Zunahme des Molekulargewichts [11] zusätzlich 1 kcal mol^{-1} addiert.

der günstigen elektrostatischen Gibbs-Bindungsenergie in Übereinstimmung mit den ΔH° - und ΔS° -Werten enthalpiegesteuert. Die Bindung von PC an McPC603 in Wasser wird hingegen durch einen hydrophoben Effekt gesteuert, da die Desolvatisierung des geladenen Liganden in Wasser den elektrostatischen Beitrag zur Gibbs-Bindungsenergie beträchtlich verringert. Dieses Ergebnis unterstreicht die Bedeutung einer genauen Abschätzung der Energieverluste, die bei Molekülassoziationen in wässrigem Medium mit der Desolvation der wechselwirkenden Gruppen verbunden sind^[1,2]. Die Tatsache, daß die elektrostatische Komponente der DOPC-1-Komplexierung in Chloroform und der hydrophobe Beitrag der McPC603-PC-Bindung in Wasser nahezu den gleichen Betrag haben, ist eher zufällig. Allerdings deutet die Zusammensetzung der Gibbs-Energie darauf hin, daß mit einem wasserlöslichen Derivat von 1 beträchtliche, für biologische Anwendungen bedeutsame Affinitäten in Wasser erzielt werden können, da die hydrophoben und elektrostatischen Beiträge zur Gibbs-Bindungsenergie ähnlich groß sein sollten wie die von McPC603. Darüber hinaus sollten die Entropieverluste beim Einfrieren von Torsionsfreiheitsgraden bei beiden Rezeptoren nahezu gleich groß sein.

Wir konnten also zeigen, daß ein synthetischer, nicht-peptidischer Rezeptor mit den Bindungseigenschaften eines vollständigen Antikörpers durch Nachahmung der wichtigsten Wechselwirkungen, die kristallstrukturanalytisch an einem Hapten-Antikörper-Komplex festgestellt werden können, entwickelt werden kann. Durch Einbindung geeigneter synthetischer Reaktionszentren in die Bindungsstelle sollten so neue Wege für die Forschung auf dem Gebiet der Antikörper- und Enzymmimetica eröffnet werden.

Eingegangen am 29. Januar,
veränderte Fassung am 10. April 1996 [Z 8767]

Stichworte: Calixarene · Moleküldynamiksimulationen · Molekulare Erkennung · Phospholipide

- [1] a) P. G. Schultz, R. A. Lerner, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 391; b) J. D. Stewart, L. J. Liotta, S. J. Benkovic, *ibid.* **1993**, 26, 396; c) D. Hilvert, *ibid.* **1993**, 26, 552; M. R. Haynes, E. A. Stura, D. Hilvert, I. A. Wilson, *Science* **1994**, 263, 646; d) P. G. Schultz, R. A. Lerner, *ibid.* **1995**, 269, 1835.
- [2] Kristallstrukturuntersuchungen: a) D. M. Segal, E. A. Padlan, G. H. Cohen, S. Rudikoff, M. Potter, D. R. Davies, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1974**, 71, 4298; b) Y. Satow, G. H. Cohen, E. A. Padlan, D. R. Davies, *J. Mol. Biol.* **1986**, 190, 593.
- [3] Zu Bindungsstudien siehe: a) S. Rudikoff, M. Potter, D. M. Segal, E. A. Padlan, D. R. Davies, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1972**, 66, 3689; b) A. Skerra, A. Plückthun, *Science* **1988**, 240, 1038; c) R. Glockshuber, J. Stadlmüller, A. Plückthun, *Biochemistry* **1991**, 30, 3049.
- [4] a) J. Novotny, R. E. Bruccoleri, F. A. Saul, *Biochemistry* **1989**, 28, 4735; b) F. S. Lee, Z.-T. Chu, M. B. Bolger, A. Warshel, *Prot. Eng.* **1992**, 5, 215. Zu Kation- π -Wechselwirkungen in synthetischen Modellverbindungen mit aromatischen Einheiten siehe c) D. A. Dougherty, *Science* **1996**, 271, 163, zit. Lit.; d) K. Araki, H. Shimizu, S. Shinkai, *Chem. Lett.* **1993**, 205; M. Inouye, K. Hashimoto, K. Isagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5517; e) J.-M. Lehn, R. Meric, J.-P. Vigneron, M. Cesario, J. Guilhem, C. Pascard, Z. Asfari, J. Vicens, *Supramol. Chem.* **1995**, 5, 97; f) A. Casnati, P. Jacopozzi, A. Poehini, F. Uguzzoli, R. Cacciapaglia, L. Mandolini, R. Ungaro, *Tetrahedron* **1995**, 51, 591.
- [5] J. de Mendoza, M. Carramolino, F. Cuevas, P. M. Nieto, P. Prados, D. N. Reinholdt, W. Verboom, R. Ungaro, A. Casnati, *Synthesis* **1994**, 47.
- [6] W. Peschke, P. Schiessl, F. P. Schmidtchen, P. Bissinger, A. Schier, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1039.
- [7] Der gegensätzliche Effekt der Komplexierung auf die chemischen Verschiebungen der beiden NH-Protonen stimmt mit der Annahme überein, daß nur das proximale NH-Proton Wasserstoffbrückenbindungen zur Phosphatgruppe bildet. Signifikante Tieffeldverschiebungen wurden mit Guanidinium-Ionen festgestellt, in denen das Chlorid-Gegenion durch Carboxylat- oder Phosphat-Ionen ausgetauscht wurde: a) A. Echavarren, A. Galán, J. M. Lehn, J. de Mendoza, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4994; b) A. Galán, E. Pueyo, A. Salmerón, J. de Mendoza, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1830.

- [8] C. Jaime, J. de Mendoza, P. Prados, P. M. Nieto, C. Sánchez, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3372.
- [9] MD-Simulationen wurden mit dem Programmpaket AMBER 4.0 (UCSF, 1991) durchgeführt. Für Chloroform wurden OPLS-Parameter benutzt. Alle aus NOE-Daten ermittelten Abstände blieben während der Simulation innerhalb der erwarteten Schwankungen konstant. Die energieminierte, gemittelte Struktur wurde als Struktur von DOPC-1 in Lösung zur Berechnung der einzelnen Energiebeiträge gewählt. Einzelheiten zu diesen Rechnungen werden an anderer Stelle veröffentlicht.
- [10] Die direkte NMR-spektroskopisch verfolgte Titration von 1 mit DOPC in CDCl_3 führt bei einem Verhältnis von 1:1 zu einer vollständigen Sättigung ($K_{\text{ass}} > 50\,000\text{ M}^{-1}$). Die Bindungsstärke wurde daher UV-spektroskopisch in CHCl_3 in Konkurrenz zum Tetraethylammoniumsalz von Methylorange ($K_{\text{ass}} = 21\,000 \pm 1000\text{ M}^{-1}$) bestimmt. Untersuchungen an CPK-Modellen deuten darauf hin, daß die Sulfonatgruppe des Farbstoffs an die Guanidiniumgruppe von 1 binden und der Rest des Moleküls leicht in der Cavität des Calixarens eingeschlossen werden kann.
- [11] D. H. Williams, M. S. Searle, J. P. Mackay, U. Gerhard, R. A. Maplestone, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, 90, 1172.
- [12] a) K. A. Sharp, B. Honig, *Ann. Rev. Biophys. Chem.* **1990**, 19, 301; b) J. Novotny, K. A. Sharp, *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **1992**, 58, 203; c) B. Honig, A. Nicholls, *Science* **1995**, 68, 1144.
- [13] A. Nicholls, B. Honig, *J. Comput. Chem.* **1991**, 12, 435.
- [14] B. Lee, F. M. Richards, *J. Mol. Biol.* **1971**, 55, 379.

Übergangsmetall-induzierte Radikalreaktionen als einfacher Zugang zu 2-C-Analoga von Kohlenhydraten**

Torsten Linker*, Klaus Hartmann, Thomas Sommermann, Dieter Scheutzow und Elfriede Ruckdeschel

Professor Siegfried Hünig zum 75. Geburtstag gewidmet

C-Disaccharide, bei denen eine Methylengruppe das Glycosid-Sauerstoffatom ersetzt, sind eine interessante Substanzklasse^[1]. In den letzten Jahren wurden die Konformationen dieser Oligosaccharid-Analoga intensiv untersucht^[2]. Neben ionischen^[1a-d, 2] und enzymatischen^[1e] Verfahren haben sich besonders Radikalreaktionen^[3] zur Darstellung von C-Disacchariden bewährt, wobei C-Analoga von Monosacchariden als Edukte bei den Syntheserouten dienen. Während sich Kohlenstoffsubstituenten am anomeren Zentrum von Kohlenhydraten (C-Glycoside) leicht einführen lassen^[4], erfordern C-Funktionalisierungen an anderen Positionen mehrere Reaktionsstufen^[2, 5] oder den Einsatz von toxischen Zinn- und Quecksilberverbindungen^[6]. Wir berichten hier über eine einfache Synthese von 2-C-Analoga von D-Glucose, die sich durch leicht zugängliche Edukte auszeichnet.

Glycale können im Multigrammaßstab dargestellt und in vielfältiger Weise funktionalisiert werden. Zu den wichtigsten Reaktionen zählen Epoxidierungen, Cycloadditionen und die Einführung von Heteroatomen in der 2-Position^[7]. Allerdings wurde das Synthesepotential von Glycalen bisher nicht für in-

[*] Dr. T. Linker, K. Hartmann, T. Sommermann
Institut für Organische Chemie der Universität
Am Hubland, D-97074 Würzburg
Telefax: Int. + 931/888-4606
E-mail: linker@chemie.uni-wuerzburg.de

Dr. D. Scheutzow, E. Ruckdeschel
NMR-Abteilung, Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg

[**] Übergangsmetall-induzierte Radikalreaktionen, 3. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Li 556/3-1, SFB 347 „Selektive Reaktionen Metall-aktivierter Moleküle“) und der Volkswagen-Stiftung gefördert. Wir danken Prof. W. Adam für seine Unterstützung. – 2. Mitteilung: [8b].