

weise, daß für eine erfolgreiche Umsetzung sowohl das Alken als auch das Peroxid an Titanzentren koordiniert sein müssen. MPPH ist als Oxidationsmittel für Cycloalkane inaktiv, was beweist, daß hier ein Radikalmechanismus vorliegt. Es ist nun vielfach belegt, daß es, wenn MPPH und TBHP in Gegenwart von Metallkatalysatoren zu unterschiedlichen Kohlenwasserstoff-Oxidationsprodukten führen, zwingende Gründe gibt anzunehmen, daß beide Hydroperoxide an einer Chemie freier Radikale und nicht an einer Radikal-freien Chemie beteiligt sind.

Experimentelles

Die Katalysatoren wurden nach literaturbekannten Methoden hergestellt [8, 10]. MPPH wurde leicht modifiziert nach Lit.[25] synthetisiert. TBHP und Acetonitril wurden frisch destilliert verwendet. Cyclohexen und *cis*-Stilben wurden gereinigt, um 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol (BHT) bzw. *trans*-Stilben zu entfernen. Alle Experimente, bei denen Hydroperoxide verwendet wurden, wurden unter Argon in entgastem Lösungsmitteln durchgeführt (die übrigen dagegen an Luft). Am Ende aller katalysierten Reaktionen wurden 1.5 g PPh₃ zugefügt, um nicht umgesetztes Hydroperoxid zu zerstören. Die Produkte wurden durch Gaschromatographie (GC) und gekoppelte Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) mit Dibrombenzol oder Hexadecan als internen Standards analysiert.

Cyclohexen-Oxidation: 75 mg Katalysator wurden zu einer Lösung aus 0.5 mL (4.9 mmol) Cyclohexen und 5 mmol Hydroperoxid in 8 mL Acetonitril gegeben. Die Reaktion wurde nach einer Stunde abgebrochen.

cis-Stilben-Oxidation: 40 mg Ti^{IV}MCM41 oder 65 mg Ti^{IV}→MCM41 wurden zu einer Lösung aus 0.5 mL (2.7 mmol) *cis*-Stilben und 3.1 mmol Hydroperoxid in 5.2 mL Acetonitril gegeben. Diese Umsetzungen wurden 2 h unter Lichtausschluß durchgeführt.

Cyclooctan-Oxidation: Die Experimente wurden bei 70 °C mit 0.67 mL Cyclooctan (5.0 mmol), 5.0 mmol Peroxid und 15 mL Acetonitril in Gegenwart von 75 mg Ti^{IV}MCM41-Katalysator durchgeführt (Reaktionsdauer: 5 h).

Reaktionen unter UV-Licht: Die Lösungen wurden wie oben beschrieben in Quarzgefäßen hergestellt, allerdings wurde kein Katalysator zugefügt. Danach wurden sie die angegebene Zeit UV-Licht ausgesetzt.

Vorbehandlung von Ti^{IV}MCM41 mit Hydroperoxid: 150 mg Ti^{IV}MCM41 wurden 3 h entweder in reinem TBHP oder in einer Lösung von MPPH in Acetonitril gerührt. Die dabei gebildete gelbe Substanz wurde abfiltriert, mit 200 mL Acetonitril gewaschen und ca. 12 h in 0.5 mL Cyclohexen und 8 mL Acetonitril gerührt, bevor sie analysiert wurde.

Di-*tert*-butylhypodinitrit und *cis*-Stilben: Eine Mischung aus 5.2 mg Hypodinitrit, 0.11 mL TBHP, 0.3 mL Eisessig, 3 mL Pyridin und 0.096 mL *cis*-Stilben wurde in einem geschlossenen Reaktionsgefäß 72 h bei 37 °C unter Lichtausschluß gehalten.

Eingegangen am 16. Juli 1996 [Z9337]

Stichworte: Epoxidierungen • Alkylhydroperoxide • Heterogene Katalyse • Titansilicalite

- [1] M. Tanamasso, B. Notari (Enichem), US-A 4410 501, 1983 [Chem. Abstr. 1981, 95, 206 272].
- [2] M. Keshavaraja, V. Ramaswamy, H. S. Soni, A. V. Ramaswamy, P. Ratnasamy, *J. Catal.* **1995**, 157, 501–511.
- [3] M. G. Clerici, G. Belussi, U. Romano, *J. Catal.* **1991**, 129, 159–167.
- [4] a) B. Notari, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1988**, 37, 413–425; b) T. Tatsumi, M. Nakamura, S. Negishi, H. Tominaga, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 476–477; c) D. R. C. Huybrechts, L. Debruycker, P. A. Jacobs, *Nature* **1990**, 345, 240–242; d) J. M. Thomas, *Philos. Trans. R. Soc. London A* **1990**, 333, 173; e) M. S. Rigutto, R. Deruiter, J. P. M. Niederer, H. van Bekkum, *Stud. Surf. Sci. Catal. A–C* **1994**, 84, 2245–2251; f) B. Notari, *Adv. Catal.* **1996**, 41, 253–334.
- [5] a) T. Blasco, A. Corma, M. T. Navarro, J. Perez-Pariente, *J. Catal.* **1995**, 156, 65–74; b) M. A. Cambor, M. Constantini, A. Corma, L. Gilbert, P. Esteve, A. Martinez, S. Valencia, *Chem. Commun.* **1996**, 1339–1340; c) T. Blasco, M. A. Cambor, A. Corma, J. Perez-Pariente, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11 806–11 813; d) R. Hutter, D. C. M. Dutoit, T. Mallat, M. Schneider, A. Baiker, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 163–164.
- [6] G. Sankar, F. Rey, J. M. Thomas, G. N. Greaves, A. Corma, B. R. Dobson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2279–2280.
- [7] a) J. M. Thomas, *Nature* **1994**, 368, 289–290; b) J. M. Thomas, G. N. Greaves, *Science* **1994**, 265, 1675–1676; c) P. T. Tanev, M. Chibwe, T. J. Pinnavaia, *Nature* **1994**, 368, 321–323.
- [8] T. Maschmeyer, F. Rey, G. Sankar, J. M. Thomas, *Nature* **1995**, 378, 159–162.
- [9] T. Maschmeyer, J. M. Thomas, A. F. Masters, *NATO ASI Conference*, Lucca, Italien, **1995**.
- [10] F. Rey, G. Sankar, T. Maschmeyer, J. M. Thomas, R. G. Bell, G. N. Greaves, *Top. Catal.* **1996**, 3, 121–134.

- [11] a) R. A. Sheldon, J. A. van Doorn, *J. Catal.* **1973**, 31, 427–437; b) R. A. Sheldon, J. A. van Doorn, C. W. A. Schram, A. J. de Jong, *ibid.* **1973**, 31, 438–443; c) R. A. Sheldon, *J. Mol. Catal.* **1980**, 7, 107–126.
- [12] I. W. C. E. Arends, K. U. Ingold, D. D. M. Wayner, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4710–4711.
- [13] D. W. Snelgrove, P. A. MacFaul, K. U. Ingold, D. D. M. Wayner, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 823–826.
- [14] a) I. W. C. E. Arends, P. A. MacFaul, D. W. Snelgrove, D. D. M. Wayner, K. U. Ingold, *NATO ASI Conference*, Bardolino, Italien, **1996**; b) P. A. MacFaul, I. W. C. E. Arends, K. U. Ingold, D. D. M. Wayner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, im Druck.
- [15] a) R. A. Leising, R. E. Norman, L. Que, Jr., *Inorg. Chem.* **1990**, 29, 2553–2555; b) R. A. Leising, Y. Zang, L. Que, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8555–8557; c) T. Kojima, R. A. Leising, S. Yan, L. Que, Jr., *ibid.* **1993**, 115, 11 328–11 335; d) R. A. Leising, J. Kim, M. A. Perez, L. Que, Jr., *ibid.* **1993**, 115, 9525–9530.
- [16] D. H. R. Barton, W. Chavasiri, *Tetrahedron* **1994**, 50, 19–30.
- [17] J. Kim, R. G. Harrison, C. Kim, L. Que, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4373–4379.
- [18] T. G. Traylor, C. Kim, J. L. Richards, F. Xu, C. L. Perrin, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3468–3474.
- [19] Um zu ermitteln, was mit MPPH bei der Oxidation passiert, wurde es 16 h mit Cyclohexen in 30fachem molarem Überschuß in Gegenwart von Ti^{IV}MCM41 umgesetzt. Laut GC-Analyse (ohne die Reaktion durch Zugabe von PPh₃ abzubrechen) war das einzige Hauptprodukt, das sich von MPPH ableitete, MPPOH, das zu etwa gleichen Teilen wie Cyclohexenoxid erhalten wurde (MPPOH:Epoxid ≈ 1.2:1). Dies belegt eindeutig, daß MPPH keine MPPO-Radikale bildet und somit die Epoxidierung nicht durch Addition eines Peroxyradikals an die olefinische Doppelbindung mit anschließender Abspaltung eines Alkoxyradikals erfolgt (siehe erste Reaktionsgleichung in Schema 1).
- [20] Kürzlich durchgeführte Arbeiten von A. Corma et al., die noch nicht veröffentlicht wurden, haben ergeben, daß die maximale katalytische Aktivität als Funktion der Belegung mit Titan für Ti^{IV}→MCM41 anders ist als für Ti^{IV}MCM41. Im schlimmsten Fall könnten wir daher die effektivste katalytische Belegung bei Ti^{IV}MCM41 mit einer nur wenig effektiven Belegung bei Ti^{IV}→MCM41 vergleichen.
- [21] Unter denselben Bedingungen wurde *trans*-Stilben nicht zu *trans*-Stilbenoxid oxidiert. Da die Porengrößen des Katalysators für eine freie Bewegung sowohl von *cis*- als auch von *trans*-Stilbenmolekülen durch das Gerüst ausreichen, spricht die fehlende Oxidation für eine mögliche Bedeutung sterischer Effekte in der Umgebung der Ti^{IV}-Zentren.
- [22] H. J. Ledon, F. Varescon, *Inorg. Chem.* **1994**, 23, 2735–2737.
- [23] G. Boche, K. Möbus, K. Harms, M. Marsch, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2770–2771.
- [24] a) C. B. Khouw, C. B. Darrt, J. A. Labinger, M. E. Davies, *J. Catal.* **1994**, 149, 195–205; b) E. V. Spinacé, H. O. Pastore, U. Schuchardt, *ibid.* **1995**, 157, 631–635.
- [25] A. G. Davies, R. V. Foster, A. M. White, *J. Chem. Soc.* **1953**, 1541–1547.

Synthese und enzymatischer Abbau von Dendrimeren aus (*R*)-3-Hydroxybuttersäure und Trimesinsäure**

Dieter Seebach*, Guido F. Herrmann, Urs D. Lengweiler, Beat M. Bachmann und Walter Amrein

Dendrimere finden zunehmend Interesse bei stereoselektiven Synthesen^[1], als neuartige Materialien^[2] und auch bei biologischen Untersuchungen (z. B. als DNA-Träger)^[3]. Im Hinblick

[*] Prof. Dr. D. Seebach, Dr. G. F. Herrmann, Dr. U. D. Lengweiler, dipl.-phil. II B. M. Bachmann, Dr. W. Amrein
Laboratorium für Organische Chemie der ETH
ETH Zentrum, Universitätsstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)
Telefax: Int. + 1/6321144
E-mail: Seebach@org.chem.ethz.ch

[**] G. F. H. dankt der Deutschen Forschungsgemeinschaft für ein Stipendium. Diese Arbeit enthält Teile der Dissertation von U. D. L. (Dissertations-Nr. 11405, ETH Zürich, 1995) sowie Teile der geplanten Dissertation von B. M. B. Wir danken der Firma Metabolix Inc., Cambridge, MA (USA), für die freundliche Überlassung eines Stamms transformierter *E. coli*, Prof. Dr. R. W. Lenz (University of Massachusetts, Amherst) für die Hilfe bei der Isolierung und Reinigung der PHB-Depolymerase sowie M. G. Fritz (ETH) für 1b.

auf den möglichen Einsatz von Dendrimern in biologischen Systemen haben wir jetzt erstmals monodisperse, enzymatisch abbaubare, polyanionische Dendrimere aus (*R*)-3-Hydroxybuttersäure (HB)^[4] und Trimesinsäure hergestellt.

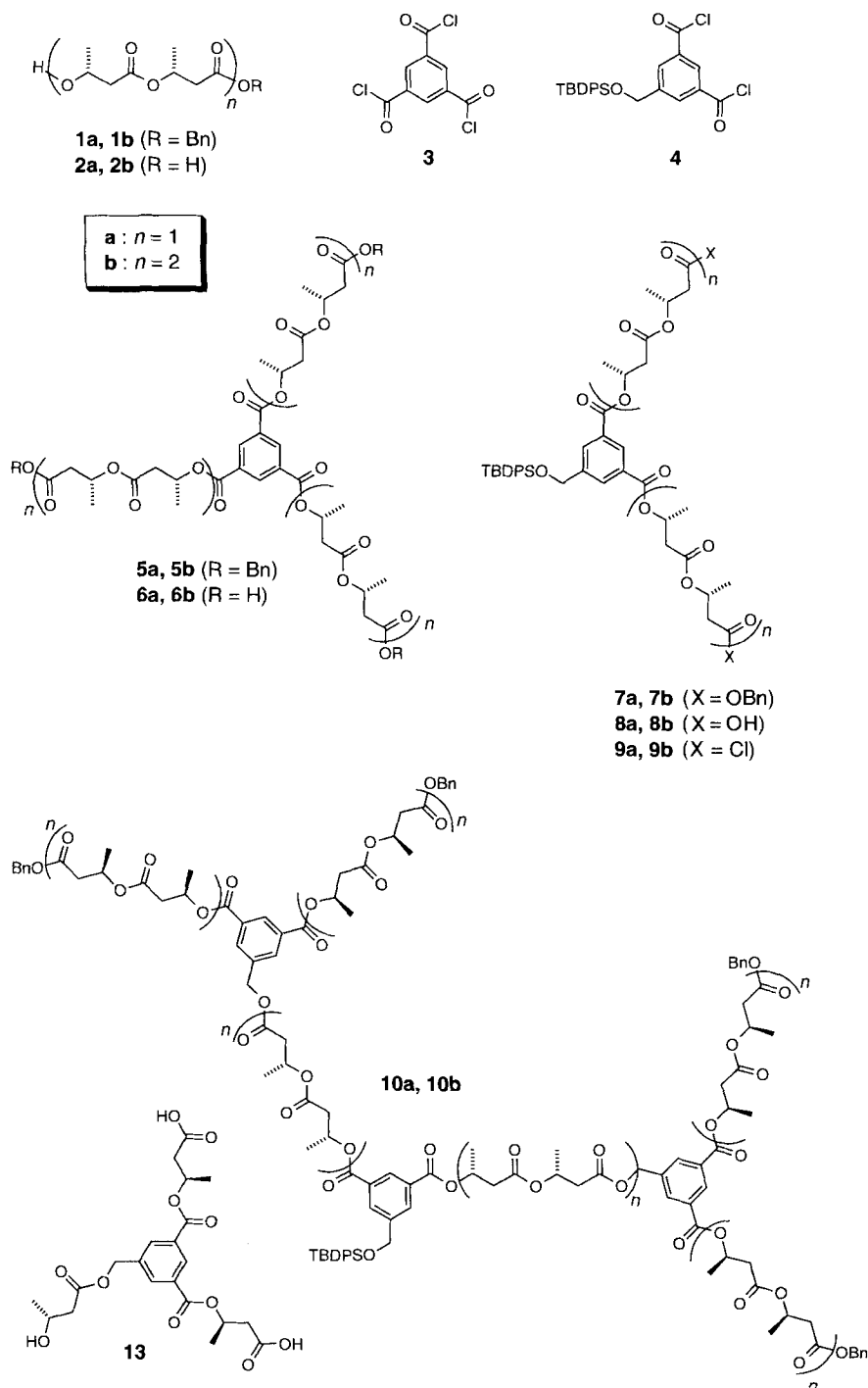
Die konvergente Synthese ging von den Benzylestern^[4] der „Dimere“ **1a** und „Tetramere“ **1b** von HB aus, die als Verlängerungseinheiten genutzt wurden. Als zentrale Einheiten und Verzweigungsbausteine setzten wir das käufliche Trimesinsäuretrichlorid **3** und das aus dem zugehörigen Trimethylester leicht zugängliche *tert*-Butyldiphenylsilyl(TBDPS)-geschützte 5-Hydroxymethyl-1,3-benzoldicarbonylsäuredichlorid **4**^[5] ein. Die zentralen Bausteine **5** wurden durch Acylierung der HB-Bausteine **1** mit dem Säurechlorid **3** und die Tricarbonsäuren **6** durch Debenzylierung erhalten. Die Acylierung von **1** mit **4**

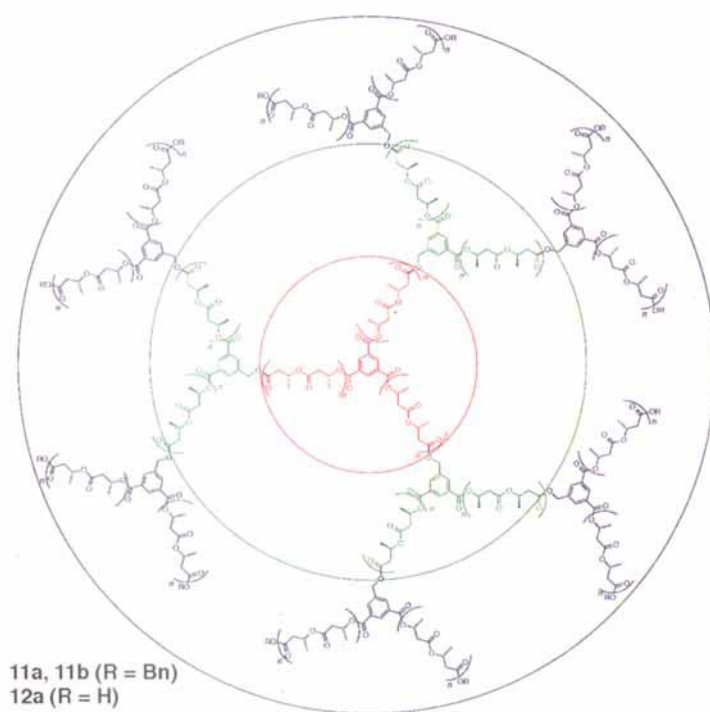
ergab die Verzweigungsbausteine **7**. Aus dem silylierten Diester **7** wurden durch Debenzylierung **8** und nachfolgende Aktivierung **9** erhalten^[5]. Durch Acylierung des desilylierten **7** mit dem Säurechlorid **9** wurden die Verzweigungsbausteine **10** für die Dendrimere zweiter Generation aufgebaut. Die Verknüpfungen von **6** mit den desilylierten Verzweigungsbausteinen **7** und **10** lieferten schließlich die Dendrimere erster (grüner Ring) bzw. zweiter Generation (**11**). Die selektive Hydrogenolyse der terminalen Benzylgruppen der Dendrimere gelang durch katalytische Transferhydrierung^[6] und lieferte die polyanionischen Dendrimere der ersten (grüner Ring) und zweiten Generation (**12a**). Die als zähe Öle anfallenden, in CH₂Cl₂ gut löslichen, dendritischen Verbindungen wurden in Mengen von 150 mg (**11b**) bis 450 mg (**11a**) hergestellt und vollständig charakterisiert (siehe

Experimentelles a); Identität und Monodispersität der Verbindungen wurden durch MALDI (Matrix assisted laser desorption ionization)-Massenspektroskopie belegt (Abb. 1).

Zur Untersuchung der Bioabbaubarkeit^[7] der Dendrimere haben wir ihre Stabilität in Gegenwart von Hydrolasen getestet. Abbildung 2 veranschaulicht den Abbau dreier Dendrimere **6a**, **6b**, **11b** durch eine PHB-Depolymerase^[8]. Das lineare **2b** wurde als Referenzsubstrat der Depolymerase verwendet. Die geschützten Dendrimere mit dimeren HB-Verlängerungseinheiten werden durch die Depolymerase nicht abgebaut, wohingegen die freien Säuren mäßig gute Substrate dieses Enzyms sind^[9]. Dieses Ergebnis ist insofern erstaunlich, als daß das freie lineare Dimer **2a** kein Substrat der Depolymerase ist. Durch ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen der Abbauprodukte des entschützten Dendrimers erster Generation mit dimerem HB-Verlängerungsbaustein (vgl. Abb. 1 a)) konnten neben freier HB der Triester aus 1,3,5-Benzotricarbonylsäure und HB sowie die Verbindung **13** identifiziert werden^[10]. Bei titristatischen Untersuchungen der enzymatischen Spaltung des entschützten Dendrimers erster Generation mit dimerem HB-Verlängerungsbaustein (bis zu 24 h) wurden über fünf Äquivalente Base verbraucht. Damit war der Umsatz zu diesem Zeitpunkt >55%. Alle Dendrimere mit tetrameren HB-Verlängerungseinheiten sind wie **2b** gute Substrate der Depolymerase (Abb. 2). Sie werden etwa hundertmal schneller abgebaut als Dendrimere mit dimeren HB-Verlängerungseinheiten. Im ersten Abbauschritt liegt eine lineare Kinetik vor; im zweiten Schritt ist die ebenfalls lineare Kinetik dann ähnlich der von Dendrimern mit dimeren HB-Verlängerungseinheiten. Außerdem werden die dendritischen Substanzen durch eine Esterase, eine Lipase und eine Protease abgebaut^[11].

Somit sind die hier beschriebenen Verbindungen die ersten Beispiele für biologisch abbaubare^[7] Dendrimere. Ebenso wie für die chemisch abbaubaren dendriti-





11a, 11b (R = Bn)
12a (R = H)

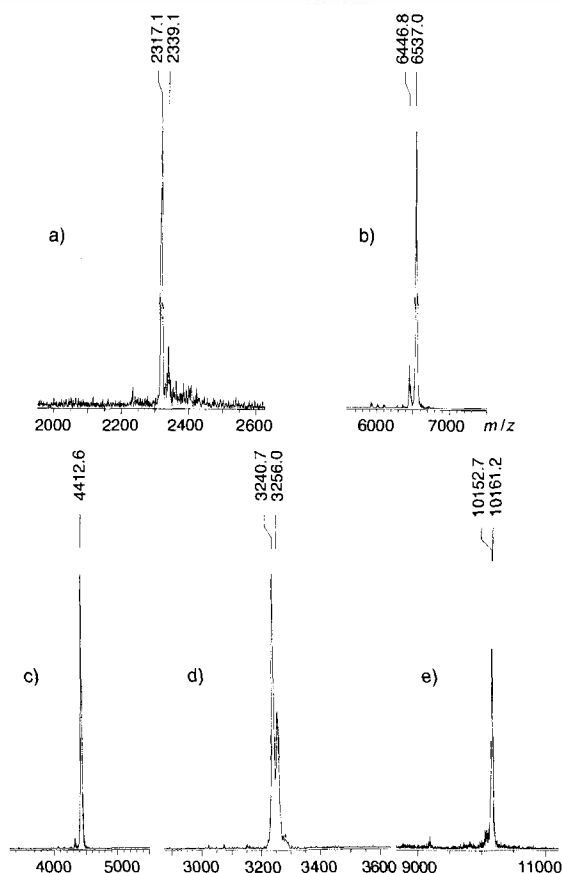


Abb. 1. Massenspektrometrische Charakterisierung der Dendrimere und ihrer Bausteine (MALDI-MS): a) erste Generation mit dimerem HB-Verlängerungsbaustein und freien Säuregruppen, ($C_{108}H_{132}O_{54}$, $2294.2 \text{ g mol}^{-1}$, $2317 [M + Na]^+$); b) zweite Generation mit dimerem HB-Verlängerungsbaustein und R = Bn (**11a**: $C_{342}H_{384}O_{126}$, $6510.7 \text{ g mol}^{-1}$, $6537 [M + Na]^+$); c) erste Generation mit tetramerem HB-Verlängerungsbaustein und geschützten Säuregruppen ($C_{222}H_{282}O_{90}$, $4390.6 \text{ g mol}^{-1}$, $4412 [M + Na]^+$); d) vollgeschützter Seitenast der zweiten Generation mit tetramerem HB-Verlängerungsbaustein (**10b**: $C_{167}H_{206}O_{61}$, $3217.5 \text{ g mol}^{-1}$, $3240 [M + Na]^+$, $3256 [M + K]^+$); e) zweite Generation mit tetramerem HB-Verlängerungsbaustein und R = Bn (**11b**: $C_{510}H_{640}O_{210}$, $10130.5 \text{ g mol}^{-1}$, $10153 [M + Na]^+$).

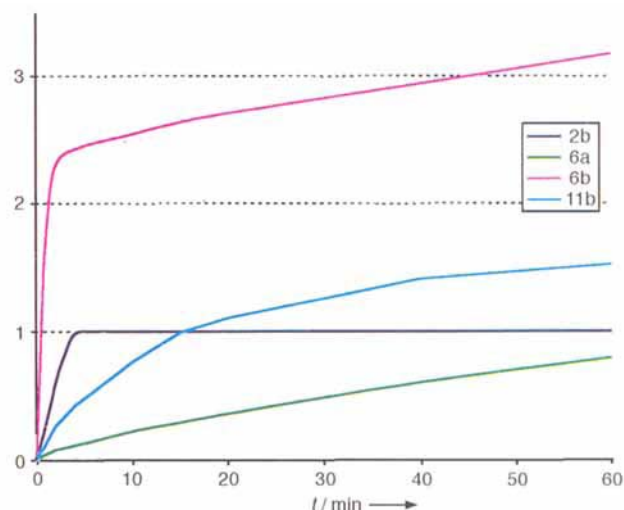


Abb. 2. Enzymatischer Abbau des „Tetramers“ **2b** von HB, der zentralen Bausteine **6** sowie der Dendrimere zweiter Generation **11b** durch die PHB-Depolymerase (0.25 mg mL^{-1} Substrat in H_2O 4.25 U mL^{-1} , Depolymerase aus *Alcaligenes faecalis*[8], pH = 7.5, 30°C); entstandene Säureäquivalente sind gegen die Zeit aufgetragen.

schen und hyperververzweigten Organosilicium-Verbindungen^[12] ist ihr Einsatz in den Materialwissenschaften, z. B. zur Herstellung von definierten Nanocavitäten^[2b], und ihre Verwendung als Transportsysteme für Wirkstoffe^[3] denkbar.

Experimentelles

a) Physikalische Daten ausgewählter Verbindungen[13]:

11a: Ausbeute der Kupplung zwischen **6a** und 3 Äquiv. desilyliertem **10a**: 48% ($6510.7 \text{ g mol}^{-1}$, 450 mg, gereinigt an 75 g Kieselgel mit CH_2Cl_2/Et_2O (4/1); $[\alpha]_D^{20} = -32.9$ ($c = 1.275$, CH_2Cl_2); IR ($CHCl_3$, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3035w$, $2986w$, $1735vs$, $1607w$, $1498w$, $1455m$, $1383m$, $1303s$, $1248s$, $1135s$, $1101m$, $1057s$, $973w$; 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.75$ (s, 3H, arom. H), 8.53 (t, $J = 1.57$ Hz, 9H, arom. H), 8.15 (d, $J = 1.58$ Hz, 6H, arom. H), 8.14 (d, $J = 1.60$ Hz, 12H, arom. H), 7.34 – 7.27 (m, 60H, arom. H), 5.55 – 5.44 (m, 21H, HC), 5.34 – 5.26 (m, 21H, HC), 5.18 – 5.10 (m, 18H, H_2C), 5.09 – 5.05 (m, 24H, H_2C), 2.88 – 2.50 (m, 84H, H_2C), 1.44 – 1.38 (m, 63H, H_3C), 1.25 – 1.21 (m, 63H, H_3C); ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 169.83$, 169.69 , 169.09 , 169.00 , 164.44 , 136.75 , 135.67 , 133.21 , 131.21 , 130.35 , 128.54 , 128.30 , 128.28 , 68.89 , 68.63 , 68.57 , 67.69 , 67.56 , 67.52 , 66.41 , 65.22 , 40.98 , 40.91 , 40.62 , 40.36 , 19.83 , 19.78 ; MALDI-MS (siehe Abb. 1b): $6537.0 [M + 3H + Na]^+$; ber. für $C_{342}H_{384}O_{126}$: C 63.06, H 5.99, gef.: C 62.99, H 6.20.

10b: Ausbeute der Kupplung zwischen **9b** und 2 Äquiv. desilyliertem **7b**: 69% ($3217.48 \text{ g mol}^{-1}$, 900 mg, gereinigt an 80 g Kieselgel mit CH_2Cl_2/Et_2O (8/1); $[\alpha]_D^{20} = -16.03$ ($c = 1.135$, CH_2Cl_2); IR ($CHCl_3$, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3032m$, $2986m$, $2936m$, $2878w$, $1736vs$, $1607w$, $1497w$, $1456s$, $1383s$, $1302s$, $1177m$, $1134s$, $1101m$, $1056s$, $976m$; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.54$ (t, $J = 1.63$ Hz, 2H, arom. H), 8.48 (s, 1H, arom. H), 8.17 (s, 2H, arom. H), 8.15 (d, $J = 1.59$ Hz, 4H, arom. H), 7.67 – 7.65 (d, $J = 7.02$ Hz, 4H, arom. H), 7.42 – 7.30 (m, 26H, arom. H), 5.54 – 5.49 (m, 6H, HC), 5.30 – 5.18 (m, 18H, HC), 5.17 (d, $J = 3.13$ Hz, 4H, H_2C), 5.10 (s, 8H, H_2C), 4.82 (s, 2H, H_2C), 2.81 – 2.35 (m, 48H, H_2C), 1.42 (d, $J = 6.31$ Hz, 9H, H_3C), 1.41 (d, $J = 6.26$ Hz, 9H, H_3C), 1.28 – 1.20 (m, 54H, H_3C), 1.11 (s, 9H, $(H_3C)_3C$); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 169.88 , 169.71 , 169.14 , 169.11 , 169.07 , 164.46 , 136.76 , 135.69 , 135.51 , 133.24 , 131.22 , 130.39 , 129.86 , 128.57 , 128.31 , 127.80 , 68.61 , 68.29 , 67.66 , 67.63 , 67.56 , 67.49 , 66.44 , 65.23 , 40.96 , 40.75 , 40.64 , 40.39 , 26.81 , 19.89 , 19.78 , 19.75 , 19.69 ; MALDI-MS (siehe Abb. 1d): $3256.0 [M + K]^+$; $3240.7 [M + Na]^+$; ber. für $C_{167}H_{206}O_{61}Si$: C 61.73, H 6.39, gef.: C 61.80, H 6.39.

b) Untersuchung der Bioabbaubarkeit:

1.0 mg Substrat wurde in 4 mL H_2O gelöst oder suspendiert, der pH-Wert auf 7.5 eingestellt und die Hydrolase zugegeben. Der pH-Wert wurde bei 30°C durch Zugabe von 5 mM NaOH konstant gehalten und der Verbrauch an Lauge aufgezeichnet (1 U = $1 \mu\text{mol}$ gebildete freie Säure min^{-1}). Für die Experimente verwendete Enzyme: 35 mg einer PHB-Depolymerase[8] (aus *Alcaligenes faecalis*, 486 U mg^{-1} [14]), 1 mg einer Esterase (aus Schweineleber, 220 U mg^{-1} [14]), 1 mg einer Lipase (aus *Pseudomonas fluorescens*, 42 U mg^{-1} [14]) und 1.25 mg einer Protease (Trypsin, aus Rinderpankreas).

Eingegangen am 25. Juli 1996 [Z 9377]

Stichworte: Chiralität · Dendrimere · Enzyme

- [1] P. Murer, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2297; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1995.
- [2] a) J. Issberner, R. Moors, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2507; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2413; b) G. R. Newkome, *Advances in dendritic macromolecules*, Vol. 1 + 2, Jai, Greenwich, **1994**, **1995**; c) J.-J. Lee, W. T. Ford, *Macromolecules* **1994**, *27*, 4632; d) R. G. Duan, L. L. Miller, D. A. Tomalia, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10783; e) P. G. H. M. Muijselaar, H. A. Claessens, C. A. Cramers, J. F. G. A. Jansen, E. W. Meijer, E. M. M. de Brabander-van den Berg, S. van de Wal, *J. High Resol. Chromatogr.* **1995**, *18*, 121; f) V. Percec, P. Chu, G. Ungar, J. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11441; g) D. Bradley, *Science* **1995**, *270*, 1924; h) J. M. Tour, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 537; i) G. R. Newkome, C. N. Moorefield, F. Vögtle, *Dendritic molecules: concepts, syntheses, perspectives*, VCH, Weinheim, **1996**.
- [3] a) O. Boussif, F. Lezoalich, M. A. Zanta, M. D. Mergny, D. Scherman, B. Demeneix, J.-P. Behr, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 7297; b) J. F. Kukowska-Latalo, A. U. Bielinska, J. Johnson, R. Spindler, D. A. Tomalia, J. R. Baker, Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 4897.
- [4] a) H.-M. Müller, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 483; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 477; b) U. D. Lengweiler, M. G. Fritz, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 670.
- [5] Herstellung von **4** durch Reduktion von 1,3,5-Benzol-tricarbonsäuretrimethylester mit Lithiumaluminiumhydrid, chromatographische Trennung der mono- und disubstituierten Verbindungen, gefolgt von Silylierung der Hydroxygruppe und basischer Hydrolyse der Estergruppen sowie anschließender Umwandlung zum Säurechlorid mit (COCl)₂ (mit diesem Reagens wurde auch **9** hergestellt und die Tricarbonsäure **6** für die Kupplung mit desilyliertem **7/10** aktiviert).
- [6] Die Hydrogenolyse erfolgte in DMF mit Pd/C als Katalysator und 1,4-Cyclohexadien als Wasserstoffquelle; a) A. M. Felix, E. P. Heimer, T.-J. Lambros, C. Tzougraki, J. Meienhofer, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4194; b) J. S. Bajwa, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2299; c) G. M. Anantharamaiah, K. Sivanandaiah, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 490.
- [7] a) A. L. Iordanskii, T. E. Rudakova, G. E. Zaikov, *Interaction of polymers in bioactive and corrosive media*, VSP BV, Utrecht, The Netherlands, **1994**; b) E. Wintermantel, S.-W. Ha, *Biokompatible Werkstoffe und Bauweisen*, 1. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York, **1996**. Nach der Definition dieser Autoren gelten Polymere als biologisch abbaubar, wenn der Abbau auf wenigstens einem der folgenden Wege erfolgt: 1. Polymerauflösung, 2. unspezifische Hydrolyse, 3. enzymatischer Abbau, 4. Dissoziation von Polymer-Polymer-Komplexen.
- [8] Isolierung und Reinigung der PHB-Depolymerase aus *A. faecalis*, deren Gen in *E. coli* überexprimiert wurde, erfolgte nach dem Protokoll von T. Saito, K. Suzuki, J. Yamamoto, T. Fukui, K. Miwa, K. Tomita, S. Nakanishi, S. Odani, J.-I. Suzuki, K. Ishikawa, *J. Bacteriol.* **1989**, *171*, 184.
- [9] v_{\max}^{PPP} [U mg⁻¹]: **2a** 0, **2b** 24.5, **5a** 0, **5b** 1.9/0.32, **6a** 0.5, **6b** 38.6/0.24, geschütztes Dendrimer erster Generation mit dimerem HB-Verlängerungsbaustein: 0, entschütztes Dendrimer erster Generation mit dimerem HB-Verlängerungsbaustein: 0.32; geschütztes Dendrimer erster Generation mit tetramerem HB-Verlängerungsbaustein: 0.84/<0.1, entschütztes Dendrimer erster Generation mit tetramerem HB-Verlängerungsbaustein (zweistufige Kinetik): 25.7/0.18, **11a** 0, **11b** <0.1, **12a** 0.24 (alles PHB-Depolymerase).
- [10] Die Signale von **9** der 18 HB-Methin-Protonen im intakten entschützten Dendrimer erster Generation mit dimerem HB-Verlängerungsbaustein (grüner Ring in Formel **11/12**; vgl. Abb. 1a); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 5.19–5.38 (m, 9H, HC) verschoben sich in charakteristischer Weise nach dem enzymatischen Abbau über 72 h (¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): 4.23–4.18 (m, 3H, HC); 4.08–4.02 (m, 6H, HC)). Dabei entspricht das Integral des letzten Signales sowie dessen chemische Verschiebung den zu erwartenden 6 Äquiv. freier HB.
- [11] Entschütztes Dendrimer erster Generation mit dimerem HB-Verlängerungsbaustein: v_{\max}^{PPP} [U mg⁻¹]: 0.3 (PHB-Depolymerase), 10⁻³ (Esterase), 10⁻³ (Lipase), 0.4 (Trypsin); für nähere Angaben über die verwendeten Enzyme siehe Lit.[8] und Experimentellesb).
- [12] a) A. M. Muzafarov, M. Golly, M. Möller, *Macromol.* **1995**, *28*, 8444; b) A. M. Muzafarov, A. Rebrov, O. B. Gorbacevich, M. Golly, H. Gankema, M. Möller, *Macromol. Symp.* **1996**, *102*, 35.
- [13] Die Drehwerte der Dendrimere weisen keine signifikante Abhängigkeit von der Generation oder der Zahl der HB-Moleküle in den Verlängerungseinheiten auf.
- [14] Die Aktivitätsangabe [U] bezieht sich auf das Standardsubstrat des jeweiligen Enzyms.

Synthese und DNA-Bindungseigenschaften von Hybriden aus der Kohlenhydrat-Einheit von Calicheamicin γ_1^I und dem Aglycon von Daunorubicin: Calichearubicine A und B**

Kristopher M. Depew, Steven M. Zeman, Serge H. Boyer, Derek J. Denhart, Norihiro Ikemoto, Samuel J. Danishefsky* und Donald M. Crothers

Zahlreiche wichtige medizinische Wirkstoffe enthalten eine Kohlenhydrat- oder kohlenhydratverwandte Einheit und bestehen somit aus einem Aglycon und einem Kohlenhydratbaustein. Meist weisen die einzelnen Bestandteile keine biologische Aktivität auf^[1]. In Überlegungen zum Mechanismus und damit zum Ursprung der Wirkstoffaktivität wurde üblicherweise nur das Aglycon berücksichtigt, während der kohlenhydrathaltige Bestandteil als notwendig für den Biotransport oder für andere mit der Wirkstoffverfügbarkeit verbundenen Faktoren angesehen wurde.

Die Art des Zusammenspiels von Aglycon und kohlenhydrathaltiger Einheit ist vermutlich je nach Wirkstoff unterschiedlich; die kohlenhydrathaltige Einheit nimmt in einigen Fällen eine wichtige Funktion ein, indem sie die für die Wirkstoff-Rezeptor-Erkennung relevanten Merkmale liefert. Ein Beispiel, bei dem diese Einheit eine für den Rezeptorkontakt wichtige Rolle spielt, sind die Endiin-haltigen Antibiotica^[2] wie Calicheamicin γ_1^I **1**^[3] (Abb. 1). Wie von uns^[4], von Nicolaou et al.^[5] und

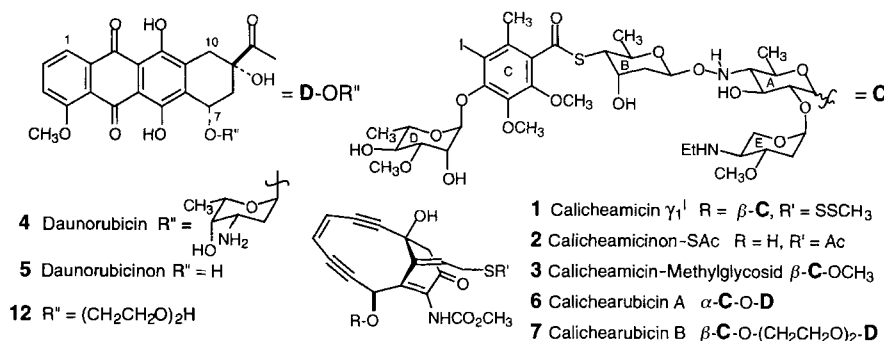


Abb. 1. Anthracyclin- und Calicheamicin-Antibiotica sowie Calichearubicine.

von anderen^[6–8] nachgewiesen wurde, trägt der Kontakt der fünf Ringe der Kohlenhydrat-Einheit mit der kleinen Furche von DNA stark zur Sequenzselektivität von Calicheamicin γ_1^I bei. Derartige Wechselwirkungen begünstigen ebenfalls Kontakte von Esperamicin A₁ mit dessen Ziel-DNA^[9]. Obwohl auch die Aglycone, z. B. das Calicheamicinon **2** (Abb. 1), cytotoxisch sind und die Fähigkeit haben, den DNA-Doppelstrang zu spalten, ist die Kohlenhydrat-Einheit für die Sequenzselektivität

* S. J. Danishefsky^[a–c], K. M. Depew^[b], S. M. Zeman^[a], S. H. Boyer^[a], D. J. Denhart^[b], N. Ikemoto^[c], D. M. Crothers^[a]

[a] Department of Chemistry, Yale University
225 Prospect Street, New Haven, CT 06511 (USA)

[b] Department of Chemistry, Columbia University
Havemeyer Hall, New York, NY 10027 (USA)

[c] Laboratory for Bioorganic Chemistry
The Sloan-Kettering Institute for Cancer Research
1275 York Ave., New York, NY 10021 (USA)

** Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (Grant CA28824 und HL28549) gefördert. Promotionsstipendien wurden von K. M. D. (Lilly), S. H. B. (Kent) und D. J. D. (NSERC, Kanada) erhalten. Wir danken Dr. John Decatur für die Aufnahme der 2D-NMR-Spektren, Vinka Parmakovich und Barbara Sporer für massenspektrometrische Untersuchungen.