

Tabelle 1.  $^{31}\text{P}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten der Phosphol-Anionen [a].

Anion	$^{31}\text{P}$ -NMR			$^{13}\text{C}$ -NMR				
	$\delta(\text{P})$	$\delta(\text{C}2)$	$\delta(\text{C}5)$	$\delta(\text{C}3/4)$	$\delta(\text{Me})$	$\delta(\text{C}2-\text{C})$	$[^2J(\text{C},\text{P})]$	
4	72.0	148.16	130.58	124.7	130.28	15.67	18.68	146.54
	[39.1]	[39.8]	—	[4.0]	—	—	[22.3]	
7	79.5	145.42	133.71	127.1	131.16	15.75	18.37	160.25
	[37.5]	[36.6]	—	[4.6]	—	—	[22.9]	
10	99.7	140.55	130.93	133.01	134.14	17.66	19.00	173.79
	[31.3]	[31.3]	[7.3]	[4.9]	—	—	[25.2]	
13	141.5	137.33	—	134.76	—	16.67	173.87	
	[32.1]	—	—	—	—	—	[24.4]	

[a]  $\text{K}^+$  als Gegenion, in  $\text{C}_4\text{D}_8\text{O}$ ; Ausnahme 13 in  $\text{C}_4\text{D}_8\text{O} + \text{HC(O)NMe}_2$ .

$\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$  (1.2 Äquiv.) zugegeben. Nach 15 min wurde das Lösungsmittel unter Vakuum abdestilliert, und der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert (Hexan:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:1); Ausbeute 65% reines Produkt 5. – b) Eine Mischung aus 3 (20 mmol) und  $\text{iBuOK}$  (1.2 Äquiv.) wurde in einem geschlossenen Rohr (oder in einem Autoklaven) 1 h in THF (20 mL) auf 140 °C erhitzt. Das so gebildete ungereinigte Anion ließ man mit  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$  reagieren und reinigte dann wie zuvor beschrieben; Ausbeute 70%. 5: MS (70 eV):  $m/z$  (%) 242 (100) [ $\text{M}^+$ ];  $^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -1.4$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta = 1.74-2.06$  (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.11 (d,  $^4J(\text{H},\text{P}) = 3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.15 (dd,  $^4J(\text{H},\text{H}) = 1.3$  Hz,  $^4J(\text{H},\text{P}) = 3.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 6.30 (d,  $^2J(\text{H},\text{P}) = 39.4$  Hz, 1H,  $=\text{CH}$ ), 7.34 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ );  $^{13}\text{C}$ -NMR (50.0 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 12.55$  (s,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 14.65 (s,  $\text{CH}_3$ ), 18.68 (d,  $^3J = 2.6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 19.23 (d,  $^3J = 24.7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{P}$ ), 119.73 (d,  $^3J = 6.1$  Hz,  $\text{CN}$ ), 124.25 (d,  $^3J = 4.0$  Hz,  $\text{C}5$ ), 143.23 (d,  $^2J = 12.7$  Hz,  $\text{C}3$  oder  $\text{C}4$ ), 144.24 (s,  $\text{C}4$  oder  $\text{C}3$ ), 153.15 (d,  $^3J = 6.1$  Hz,  $\text{C}2$ ),  $\text{C}_6\text{H}_5$ : 126.71 (s), 128.66 (s), 128.89 (s) und 136.60 (d,  $^2J = 18.2$  Hz, *ipso*-C).

4: Phosphol 5 (0.125 g, 0.52 mmol) in  $[\text{D}_8]\text{THF}$  (1 mL) reagierte bei Raumtemperatur mit  $\text{iBuOK}$  (0.07 g, 0.62 mmol). Die hellbraune Reaktionsmischung wurde über wasserfreies Celite filtriert und ergab eine klare Lösung.

6: Eine Mischung aus dem entsprechenden Phospholyl-Lithiumsalz [9] ( $5.32 \times 10^{-2}$  mol), 2-Brompyridin (9.8 g,  $6.2 \times 10^{-2}$  mol) und  $\text{CuI}$  (0.5 g,  $2.6 \times 10^{-3}$  mol) wurde 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung in Eiswasser gegeben, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert und wie zuvor beschrieben aufgearbeitet. Nach Chromatographie an Aluminiumoxid wurden 8.0 g einer leicht gelblichen Flüssigkeit erhalten; Ausbeute 80%. MS:  $m/z$  (%) 189 (100) [ $\text{M}^+$ ];  $^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.8$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.11$  (dd,  $^4J(\text{H},\text{H}) = 0.7$  Hz,  $^4J(\text{H},\text{P}) = 3.0$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 6.53 (d,  $^2J(\text{H},\text{P}) = 37.9$  Hz,  $=\text{CH}$ ), 7.09-8.58 (H, aromatisch);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.83$  (d,  $^3J = 3.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 126.93 (d,  $^1J = 13.5$  Hz;  $\text{C}2$  und  $\text{C}5$ ), 149.96 (d,  $^2J = 7.4$  Hz,  $\text{C}3$  und  $\text{C}4$ ), C, aromatisch: 122.16 (s), 126.71 (s), 135.70 (s), 150.04 (d,  $^1J = 7.5$  Hz, *ipso*-C) und 150.20 (d,  $^2J = 13.7$  Hz,  $\text{C}3'$ ).

8: Als Rohprodukt wurde 7 aus 6 dargestellt, entweder unter Verwendung seiner Dimere (1 h bei 130 °C), oder direkt durch Erhitzen mit  $\text{iBuOK}$  (1 h, 120–130 °C), wie für 4 beschrieben. Nach Reaktion mit  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$  und anschließender Chromatographie an Aluminiumoxid ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), wurde 8 in 68% Ausbeute erhalten. MS:  $m/z$  (%) 242 (80) [ $\text{M}^+ + 1$ ];  $^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.8$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.02$  (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 2.15 (teilweise maskiert,  $\text{CH}_2\text{P}$ ) und 2.16 (dd,  $^4J(\text{H},\text{H}) = 0.7$  Hz,  $^4J(\text{H},\text{P}) = 3.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2.28 (d,  $^4J(\text{H},\text{P}) = 3.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.42 (d,  $^2J(\text{H},\text{P}) = 38.4$  Hz, 1H,  $=\text{CH}$ ), 7.11-8.62 (H, aromatisch);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 12.98$  (s,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 15.30 (s,  $\text{CH}_3$ ), 18.53 (s,  $\text{CH}_3$ ), 19.12 (d,  $^1J = 26.0$ ,  $\text{CH}_2\text{P}$ ), 119.82 (d,  $^3J = 4.7$  Hz,  $\text{CN}$ ), 126.85 (d,  $^1J = 4.5$  Hz,  $\text{C}5$ ), 143.48 (s,  $\text{C}2$ ), 146.42 (d,  $^2J = 12.1$  Hz,  $\text{C}4$ ), 152.37 (d,  $^2J = 6.1$  Hz,  $\text{C}3$ ), C, aromatisch: 120.99 (s), 122.68 (d,  $J = 6.1$  Hz), 136.28 (s), 149.78 (s) und 155.44 (d,  $^2J = 16.8$  Hz, *ipso*-C).

7: Das Anion wurde in reiner Form durch Reaktion von 8 mit 1.2 Äquiv.  $\text{iBuOK}$  in  $[\text{D}_8]\text{THF}$  erhalten. Negativionen-MS:  $m/z$  (%) 188 (100) [ $\text{M}^-$ ].  $^{31}\text{P}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten siehe Tabelle 1.

9:  $\text{ClCO}_2\text{Et}$  ( $6.3 \times 10^{-2}$  mol) wurde langsam bei 0 °C zu einer Lösung des entsprechenden Phospholyl-Lithiumsalzes [9] ( $5.32 \times 10^{-2}$  mol) in THF (200 mL) gegeben. Die Mischung wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt (Wassertemperatur  $\leq 30$  °C), und der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert. Mit Toluol als Laufmittel wurde eine Fraktion von reinem Phosphol 9 erhalten; Ausbeute 25%. MS:  $m/z$  (%) 185 (100) [ $\text{M}^+ + 1$ ];  $^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.6$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.25$  (t,  $^2J(\text{H},\text{H}) = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 2.11 (dd,  $^4J(\text{H},\text{H}) = 0.8$  Hz,  $^4J(\text{H},\text{P}) = 2.8$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 4.16 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.27 (d,  $^2J(\text{H},\text{P}) = 38.6$  Hz, 2H,  $=\text{CH}$ );  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.82$  (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 17.56 (s,  $\text{CH}_3$ ), 61.53 (s,  $\text{OCH}_2$ ), 121.66 (s,  $=\text{CH}$ ), 151.01 (s,  $=\text{CCH}_3$ ), 175.53 (d,  $^1J = 16.2$  Hz, CO). Nach der Fraktion des reinen Produktes 9, folgte eine Mischung von 9 und seinen Dimeren; Ausbeute 60%; gleiche Massenspektren wie reines Produkt 9;  $^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -50$  bis  $+90$ ; mehr als 20 Singulets oder Doublets ( $J(\text{P},\text{P})$  zwischen 135 und 190 Hz).

11: Eine Lösung von 9 (und/oder seinen Dimeren) wurde in THF 30 min auf 60 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 0 °C wurde zuerst  $\text{iBuOK}$  (1.2 Äquiv.) und danach  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$  (1.2 Äquiv.) zugegeben. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert

und der Rückstand mit Florisil (Hexan:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1:1) chromatographiert, Ausbeute 55%. MS:  $m/z$  (%) 284 (65) [ $\text{M}^+$ ];  $^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.9$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ausgewählt) = 2.09 (teilweise maskiert m,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ) und 2.12 (dd,  $^4J(\text{H},\text{H}) = 1.1$  Hz,  $^4J(\text{H},\text{P}) = 3.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2.26 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{P}$ ), 2.43 (d,  $^4J(\text{H},\text{P}) = 4.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.55 (d,  $^2J = 36.4$  Hz, 1H,  $=\text{CH}$ );  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ausgewählt) = 16.03 (s,  $\text{CH}_3$ ), 18.27 (d,  $^3J = 2.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 18.76 (d,  $^1J = 21.82$  Hz,  $\text{CH}_2\text{P}$ ), 30.70 (s,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 132.32 (s,  $\text{C}2$ ), 135.05 (d,  $^1J = 4.6$  Hz,  $\text{C}5$ ), 150.39 (d,  $^2J = 4.6$  Hz,  $\text{C}4$  oder  $\text{C}3$ ), 159.96 (d,  $^2J = 12.3$  Hz,  $\text{C}3$  oder  $\text{C}4$ ), 165.58 (d,  $^2J = 19.7$  Hz,  $\text{CO-C}2$ ), 179.13 (d,  $^3J = 5.0$  Hz,  $\text{COCH}_2$ ).

10: Wurde analog zu 4 dargestellt.  $^1\text{H}$ -NMR ( $[\text{D}_8]\text{THF}$ ):  $\delta = 1.22$  (schlecht aufgelöstes t,  $^3J(\text{H},\text{H}) = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 2.02 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.07 (schlecht aufgelöstes q,  $^3J(\text{H},\text{H}) \approx 7$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.80 (d,  $^2J(\text{H},\text{P}) = 39.4$  Hz, 1H,  $=\text{CH}$ );  $^{31}\text{P}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten siehe Tabelle 1.

14:  $\text{ClCO}_2\text{Et}$  (1.1 Äquiv.) wurde tropfenweise bei 0 °C zu einer Lösung von Anion 10 ( $4.5 \times 10^{-2}$  mol) in THF (100 mL) gegeben. Phosphol 12 ( $^{31}\text{P}$ -NMR:  $\delta = 5.1$ ) war nach 15 min Raumtemperatur gebildet, und nach 1 h Erhitzen unter Rückfluß wurde das entsprechende Dimer ( $^{31}\text{P}$ -NMR: Signale zwischen  $\delta = -40$  und  $+40$  erhalten). Die Mischung wurde auf 0 °C abgekühlt, es wurden  $\text{iBuOK}$  (1.2 Äquiv.) und dann  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$  (1.2 Äquiv.) zugegeben. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum abdestilliert, und der Rückstand wurde an Kieselgel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) chromatographiert. Ausbeute 8.3 g (60%) schwach gelbe Kristalle, Schmp. 78 °C (Hexan). MS:  $m/z$  (%) 309 (75) [ $\text{M}^+$ ];  $^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 10.0$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.36$  (t,  $^3J(\text{H},\text{H}) = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.11 ( $\text{A}_1\text{B}_2\text{X}$ ,  $^3J(\text{H},\text{H}) = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 2.48 (d,  $^4J(\text{H},\text{P}) = 5.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2.49 ( $\text{A}_1\text{B}_2\text{X}$ ,  $\text{CH}_2\text{P}$ ), 4.30 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.71$  (s,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 14.36 (s,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 15.85 (s,  $\text{CH}_3$ ), 20.22 (d,  $^1J = 30.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{P}$ ), 60.82 (s,  $\text{OCH}_2$ ), 119.07 (d,  $^3J = 5.7$  Hz,  $\text{CN}$ ), 134.96 (d,  $^2J = 3.0$  Hz,  $\text{C}3$  und  $\text{C}4$ ), 159.71 (d,  $^1J = 9.8$  Hz,  $\text{C}2$  und  $\text{C}5$ ), 164.60 (d,  $^2J = 19.3$  Hz, CO).

13: Das Anion wurde in reiner Form durch Reaktion von 14 mit 1.2 Äquiv.  $\text{iBuOK}$  in 1:1  $[\text{D}_8]\text{THF}$ :  $\text{HCONMe}_2$  erhalten. Negativionen-MS:  $m/z$  (%) 255 (100) [ $\text{M}^-$ ].  $^{31}\text{P}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten siehe Tabelle 1.

Eingegangen am 8. Juli 1996 [Z 9309]

## Stichworte: Heterocyclen · Phosphor

- [1] E. J. P. Malar, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3694.
- [2] B. Goldfuss, P. von R. Schleyer, F. Hampel, *Organometallics* **1996**, *15*, 1755.
- [3] Aktuelle Übersicht: F. Mathey, *Coord. Chem. Rev.* **1994**, *137*, 1.
- [4] A. Espinosa Ferao, B. Deschamps, F. Mathey, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 695; B. Deschamps, F. Mathey, *ibid.* **1996**, im Druck.
- [5] Experimentelle Werte: a) C. Charrier, H. Bonnard, G. de Lauzon, F. Mathey, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6871; b) F. Laporte, F. Mercier, L. Ricard, F. Mathey, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 843.
- [6] Theoretische Werte: S. M. Bachrach, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5414; S. M. Bachrach, L. Perriott, *ibid.* **1994**, *59*, 3394.
- [7] G. de Lauzon, C. Charrier, H. Bonnard, F. Mathey, J. Fischer, A. Mitschler, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1972.
- [8] A. Bréque, F. Mathey, P. Savignac, *Synthesis* **1981**, 983.
- [9] Siehe S. Holand, F. Mathey, J. Fischer, A. Mitschler, *Organometallics* **1983**, 1234.

## Hydroxyamine als neues Motiv für die molekulare Erkennung von Phosphodiestern: Hinweise auf Aminoglycosid-RNA-Wechselwirkungen\*\*

Martin Hendrix, Phil B. Alper, E. Scott Priestley und Chi-Huey Wong\*

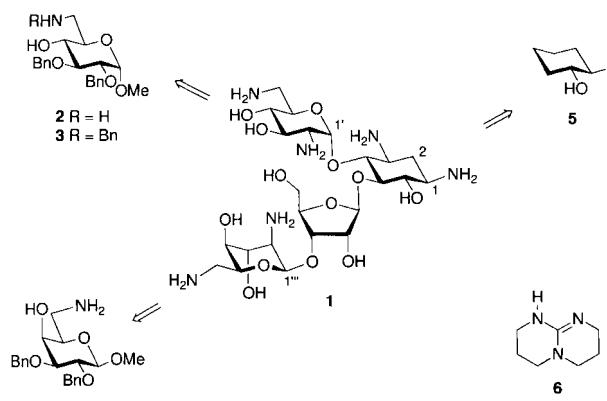
Wegen ihrer biologischen Bedeutung hat die molekulare Erkennung von Phosphodiestern viel Beachtung gefunden. In Protein-Nukleinsäure-Komplexen wird die Bindung des Phosphodiestergriffs häufig durch ein dichtes Netz aus Wasserstoffbrückenbindungen erreicht, das oft eine zweizähnige Wechsel-

[\*] Prof. Dr. C.-H. Wong, M. Hendrix, P. B. Alper, Dr. E. S. Priestley  
Department of Chemistry, The Scripps Research Institute  
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)  
Telefax: Int. + 619/784-2409

[\*\*] Diese Arbeit wurde von Sandoz Pharma Ltd. gefördert. E. S. P. dankt den National Institutes of Health für ein Postdoktorandenstipendium.

wirkung mit der Guanidiniumgruppe von Arginin beinhaltet.<sup>[1,2]</sup> Unterschiedliche Phosphatrezzeptormodelle sind entwickelt worden, um die grundlegenden Prinzipien der molekularen Erkennung von Phosphodiestern in biologischen Systemen zu studieren. Dazu gehören synthetische Rezeptoren mit Guanidiniumgruppen,<sup>[3]</sup> lineare und makrocyclische Polyamine,<sup>[4]</sup> Harnstoffderivate,<sup>[5]</sup> Amidine,<sup>[6]</sup> Aminopyridine,<sup>[7]</sup> Porphyri-ne<sup>[8,9]</sup> und Uranylkomplexe.<sup>[10]</sup>

Aminoglycosidantibiotika<sup>[11]</sup> gehen direkte Wechselwirkungen mit einer Reihe von RNA-Sequenzen<sup>[12]</sup> ein. Zu dieser Gruppe zählen auch zwei wichtige regulative Domänen von HIV: RRE<sup>[13]</sup> und TAR.<sup>[14]</sup> Wir vermuteten, daß die Hydroxyaminstrukturen, die häufig in diesen Verbindungen auftreten, eine wichtige Rolle bei der Erkennung spielen. Eine typische Verbindung dieser Klasse, Neomycin B **1** (Schema 1), weist

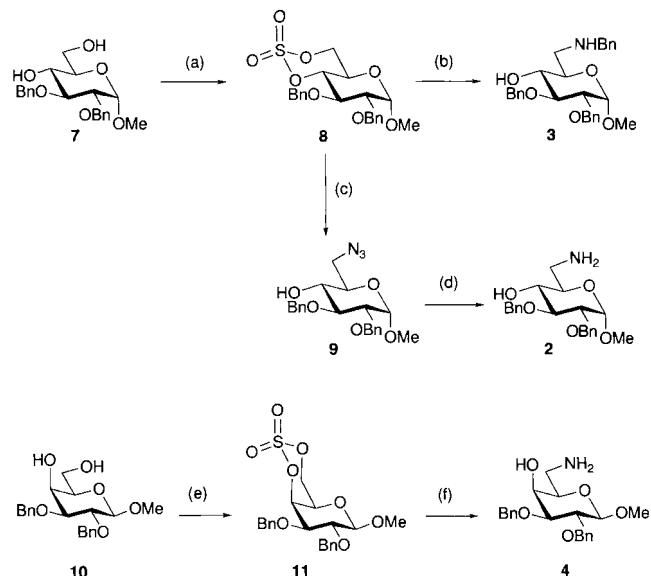


Schema 1. Struktur von Neomycin B **1** und den Modellverbindungen **2**–**5**, die einzelne 1,3- und 1,2-trans-Hydroxyaminstrukturen repräsentieren. Das bicyclische Guanidin **6** bindet bekanntermaßen Phosphat und wurde als Vergleich hinzugenommen.

mehrere unterschiedliche 1,2- und 1,3-Hydroxyaminstrukturen auf. Wir synthetisierten dementsprechend die Modellverbindungen **2**–**5**, um deren individuellen Bindungsstärken für die Phosphodiestermodellverbindung Dimethylphosphat zu ermitteln. Um unsere mit Hydroxyaminen erzielten Ergebnisse der Phosphodiestererkennung zu bewerten, wählten wir das gut charakterisierte bicyclische Guanidin **6**, das ein Standardmodell für die Phosphaterkennung ist, als Vergleich.<sup>[3a]</sup> Diese Verbindung ist symmetrisch und weist im Unterschied zu Arginin nur einen Wasserstoffbrückenbindungsdonor auf, was eine einfache Interpretation der spektroskopisch gemessenen Bindungsdaten ermöglicht.

Die 1,3-Hydroxyamine **2**–**4**<sup>[15]</sup> wurden aus den entsprechenden Diol-Vorstufen über cyclische Sulfate<sup>[16]</sup> als Intermediate synthetisiert (Schema 2). Das *galacto*-konfigurierte Hydroxyamin **4** ahmt dabei die 4'',6''-Hydroxyaminestruktur des *L*-*ido*-Rings von Neomycin B nach, der wie in Schema 1 gezeigt in der triaxialen  $^4C_1$ -Sesselkonformation vorliegt.<sup>[17]</sup> Zwar ist die absolute Konfiguration der Hydroxyaminestruktur in **4** enantiomer zu der in *L*-Idose, doch bleibt die relative Orientierung der äquatorialen Aminomethyl- und der axialen Hydroxygruppe be wahrt, weshalb die Wechselwirkungen mit achiralen Verbindungen identisch sind.

Zur Bestimmung der Bindungskonstanten stellten wir definierte 1:1-Salzkomplexe her und maßen deren Dissoziationskonstanten bei schrittweiser Verdünnung in  $[D_6]DMSO$  anhand der Verschiebung des NH- und des OH- $^1H$ -NMR-Signals. Die chemische Verschiebung im nichtkomplexierten Zustand ( $\delta_0$ ) und im vollständig komplexierten Zustand ( $\delta_\infty$ ) sowie die Stabilitäts-



Schema 2. Synthese der Hydroxyamin-Modellverbindungen. a) 1. *N*-Methylmorpholin (NMM),  $SOCl_2$ ,  $CH_2Cl_2$ , RT, 2 h; 2.  $NaIO_4$ , kat.  $RuCl_3$ ,  $CH_2Cl_2$ ,  $CH_3CN$ ,  $H_2O$ ,  $0^\circ C$  – RT (76%); b) 1.  $BnNH_2$ ,  $DMF$ , RT, 10 h; 2. 60%  $HClO_4$ ,  $THF$  (70%); c) 1.  $NaNO_2$ ,  $DMF$ , RT, 10 h; 2. 60%  $HClO_4$ ,  $THF$  (97%); d) 1.  $PMMe_3$ ,  $THF$ , 0.1 N  $NaOH$ ; 2.  $HCl$ ,  $Et_2O$  (84%); e) 1.  $NMM$ ,  $SOCl_2$ ,  $CH_2Cl_2$ , RT, 2 h; 2.  $NaIO_4$ , kat.  $RuCl_3$ ,  $CH_2Cl_2$ ,  $CH_3CN$ ,  $H_2O$ ,  $0^\circ C$  – RT (52%); f) 1.  $NaNO_2$ ,  $DMF$ , RT, 10 h; 2. 60%  $HClO_4$ ,  $THF$  (87%); 3.  $PMMe_3$ ,  $THF$ , 0.1 N  $NaOH$ ; 4.  $HCl$ ,  $Et_2O$  (84%).

konstanten  $K_a$  wurden anschließend durch Kurvenanpassung ermittelt. Dieses Verfahren hat den Vorteil, daß es sich nicht auf experimentell bestimmte Werte von  $\delta_0$  stützt, die separat mit nichtkomplexierenden Gegenionen bestimmt werden müssen, welche aber möglicherweise dennoch eine geringe Bindungsaffinität aufweisen.<sup>[18]</sup> Die Ergebnisse der Verdünnungsexperimente mit Chlorid- und Phosphodiestergegenionen für **2**–**6**<sup>[19]</sup> sind in Tabelle 1 gezeigt. In allen Fällen konnte an die Daten eine

Tabelle 1. Bindungskonstanten  $K_a$  sowie maximale Verschiebung  $\Delta\delta_{max}$  des OH- $^1H$ -NMR-Signals der Hydroxyamine **2**–**5** und von Guanidin bei der Komplexbildung von Chlorid und von Dimethylphosphat.

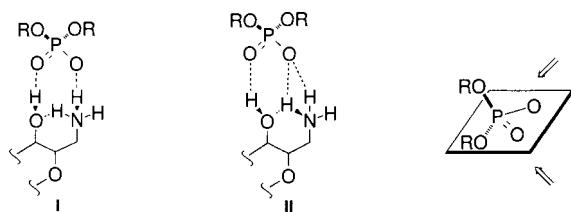
Rezeptor	Anion	$K_a [M^{-1}]$ [a]	$\Delta\delta_{max}(\text{OH})$ [b]
<b>2</b> · $H^+$	$Cl^-$	$49 \pm 3$	+0.11
	$(MeO)_2PO_2^-$	$490 \pm 12$	+0.84
<b>3</b> · $H^+$	$Cl^-$	$36 \pm 6$	+0.09
	$(MeO)_2PO_2^-$	$254 \pm 27$	+0.66
<b>4</b> · $H^+$	$Cl^-$	$51 \pm 1$	-0.01
	$(MeO)_2PO_2^-$	$132 \pm 19$	+0.38
<b>5</b> · $H^+$	$Cl^-$	$53 \pm 4$	+0.08
	$(MeO)_2PO_2^-$	$230 \pm 25$	+0.56
<b>6</b> · $H^+$	$Cl^-$	$27 \pm 1$	-
	$(MeO)_2PO_2^-$	$342 \pm 51$	-

[a] Die NMR-Verdünnungsexperimente wurden mit den vorher gebildeten 1:1-Salzkomplexen in  $[D_6]DMSO$  bei  $293 \pm 1$  K durchgeführt. [b] Berechnete maximale Verschiebung bei vollständiger Komplexbildung.

1:1-Bindungskonstante angepaßt werden. Die Bindungsaffinität gegenüber Dimethylphosphat fällt vom *gluco*-konfigurierten 1,3-Hydroxyamin **2** über das bicyclische Guanidin **6** und das 1,2-trans-Hydroxyamin **5** zum *galacto*-Epimer **4**. Alle drei Hydroxyamine weisen eine deutliche Selektivität für Dimethylphosphat gegenüber Chlorid auf (Tabelle 1), was darauf hindeutet, daß außer ionischen Wechselwirkungen, die bei der stärker lokalisierten Ladung von protonierten Aminen typischerweise stärker sind, auch Wasserstoffbrückenbindungen beteiligt

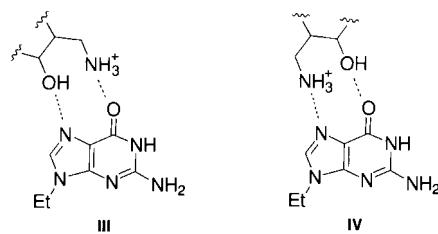
sind.<sup>[3c]</sup> Einen Hinweis auf einen zweizähnigen Bindungsmodus<sup>[20]</sup> lieferte die große Tieffeldverschiebung des OH-Signals von **2** im Komplex ( $\Delta\delta_{\max} = 0.84$ ). Die OH-Signale von **5** und **4** sind durch die Komplexierung demgegenüber weniger stark verschoben ( $\Delta\delta_{\max} = 0.56$  bzw. 0.38). Diese Reihenfolge spiegelt die Reihe der Bindungsaffinitäten wider und läßt sich dahingehend interpretieren, daß die energetischen Unterschiede in der Komplexierung vom Grad der Beteiligung der Hydroxygruppe an Wasserstoffbrückenbindungen herrührt.

Wir schlagen für die Wechselwirkung von 1,3-Hydroxyaminen mit Phosphodiester zwei Strukturmodelle vor, bei denen entweder zwei (**I**) oder drei Wasserstoffbrückenbindungen (**II**)



beteiligt sind. Bei der zweiten Anordnung ist die Phosphatgruppe auf beiden Seiten der OPO-Ebene durch eine H-Brücke gebunden, wie es bei der Koordination von Phosphaten in biologischen Systemen häufig anzutreffen ist.<sup>[21]</sup> Die Ergebnisse mit **3**, das an der Aminogruppe benzyliert ist, sind mit diesem Modell vereinbar: Die Ionenbindungsähnlichkeit von **3** wird durch diesen Substituenten vermindert, wie aus einem Vergleich der Daten zur Bindung von Chlorid mit denen von **2**, **4** und **5** deutlich wird. Dies kann an der größeren sterischen Hinderung liegen oder an der höheren Basizität des sekundären Amins, die die Stärke des Wasserstoffbrückenbindungsdonors herabsetzt. Die Selektivität für Dimethylphosphat gegenüber Chlorid ist allerdings nur wenig verringert (7fach gegenüber 10fach für **2**), was nahelegt, daß das für die Erkennung essentielle Wasserstoffbrückenbindungsnetz auch bei **3** intakt ist. Der deutliche Unterschied der Phosphatbindungsähnlichkeiten von **2** und **4** ist aufschlußreich: Die Analyse der Kopplungskonstanten  $J_{5,6a}$  und  $J_{5,6b}$  ergab, daß **2** im nichtkomplexierten Zustand im wesentlichen in Form nur eines C5-C6-Bindungsrotamers vorliegt ( $J_{5,6a} \leq 2$ ,  $J_{5,6b} = 8-9$  Hz), das nach der Komplexierung des Phosphodiesters nicht wesentlich verändert ist. Demgegenüber liegt das galacto-Epimer **4** im nichtkomplexierten Zustand ( $J_{5,6a} = 4.5$ ,  $J_{5,6b} = 8.5$  Hz bei 17% Komplexierung) wahrscheinlich als Gleichgewichtsgemisch aus zwei Rotameren vor. Nach Bindung des Dimethylphosphats findet eine Umlagerung statt, bei der sich der C5-C6-Torsionswinkel ändert ( $J_{5,6a} \approx J_{5,6b} = 6.5$  Hz bei 65% Komplexierung). Daher ist anzunehmen, daß **2** für die Bindung von Phosphodiestern genau richtig präorganisiert ist, während **4** sich umlagern muß und daher eine geringere Bindungsaffinität aufweist.

Die Ergebnisse der Bindungsuntersuchungen mit Phosphodiestern legen nahe, daß Hydroxyamine hinsichtlich der molekularen Erkennung den Guanidinen ähnlich sind. Es ist bekannt, daß in Protein-Nucleinsäure-Komplexen die Guanidiniumgruppe von Arginin häufig mit der Hoogsten-Seite von Guanosin wechselwirkt.<sup>[22]</sup> Bei der Titration von 9-Ethylguanin mit **4** wird in der Tat das H8-Signal infolge der Bindung mit dem Hydroxyamin tieffeldverschoben. Wir schlagen daher **III** und **IV** als mögliche Teilstrukturen dieses Komplexes vor.



Um zu klären, ob 1,3-Hydroxyaminstrukturen auch bei der Bindung in wässriger Lösung eine Rolle spielen, untersuchten wir das Pseudodisaccharid Neamin **12**, das als Untereinheit in vielen Aminoglycosidantibiotika anzutreffen ist. Erste NMR-spektroskopische Untersuchungen mit Dimethylphosphat in Wasser ergaben allerdings, daß in den dabei untersuchten Konzentrationsbereichen keine Komplexe vorliegen. Dies ist nicht überraschend, da ionische Wechselwirkungen und Wasserstoffbrückenbindungen in Wasser wesentlich schwächer sind. Diese schwachen Kräfte können allerdings verstärkt werden, indem man die Ladung der beteiligten Spezies erhöht. Vermutlich beruhen viele Erkennungsvorgänge bei Nucleinsäuren – einschließlich der mit Aminoglycosiden – maßgeblich auf deren polyionischem Charakter. Wir untersuchten deshalb die Bindung des Sulfations, das ein dem Phosphat ähnliches, tetraedrisches Oxyanion ist und dessen zweifach negative Ladung den Effekt des Polyanions nachahmt. Des Weiteren hat es einen definierten Ionisierungszustand. Da die Spektren von Aminoglycosiden stark pH-abhängig sind und geringfügige Änderungen des pH-Werts die kleinen Komplexierungs-induzierten Verschiebungen überdecken können, führten wir die Bindungsuntersuchungen bei niedrigem pH-Wert durch, bei dem Neamin vollständig protoniert ist. Die Zugabe von Natriumsulfat zu einer Lösung von Neamin·4HCl bei pH 3.5 rief nur kleine Veränderungen im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum hervor, deren Interpretation durch das starke Überlappen der Signale erschwert wurde. Die Analyse der  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren lieferte ein klareres Bild (Abb. 1). Die Signale aller C-Atome wurden durch 2D-COSY- und NOESY-NMR-Spektren eindeutig zugeordnet, und diese Zuordnungen stimmen völlig mit denen überein, die durch Ver-

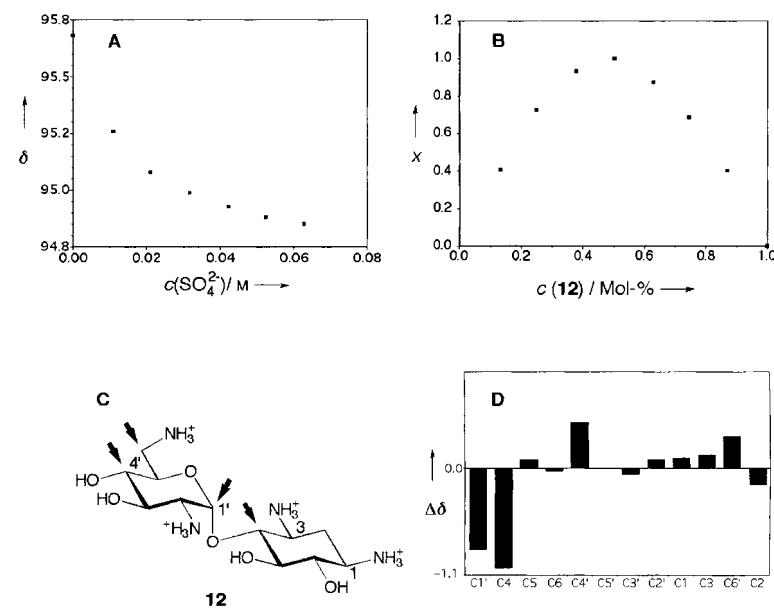


Abb. 1. Titration von Neamin **12** mit Natriumsulfat bei pH 3.5: A)  $^{13}\text{C-NMR}$ -Titrationsskurve (C1'-Signal); B) Job-Plot;  $x$  = Anteil [%] der Komplexbildung; C) Struktur von **12**; die Pfeile markieren die C-Atome, deren NMR-Signale besonders stark verschoben sind; D) maximale Verschiebungen der  $^{13}\text{C-NMR}$ -Signale.

gleich der chemischen Verschiebungen mit denen von Modellverbindungen getroffen wurden.<sup>[23]</sup> Durch Verfolgen der Verschiebung des C1'-Signals bei Verdünnungsexperimenten und Kurvenanpassung konnte eine scheinbare Bindungskonstante  $K_{app} = 294 \pm 26 \text{ M}^{-1}$  für die kompetitive Bindung von Sulfat gegenüber Chlorid ermittelt werden (Abb. 1 A).<sup>[24]</sup> Die Bestimmung der Bindungsstöchiometrie nach der Methode von Job<sup>[25]</sup> ergab, daß überwiegend ein 1:1-Komplex mit nur geringen Beiträgen von zwei Molekülen Sulfat vorliegt, die gleichzeitig binden (Abb. 1 B). Die ermittelten maximalen Verschiebungen  $\Delta\delta_{max}$  ergeben ein interessantes Bild (Abb. 1 D): Wesentliche Veränderungen treten für die Signale von C4, C1', C4' und C6' auf. Die Veränderungen für die C4- und C1'-Signale haben verglichen mit den anderen ein umgekehrtes Vorzeichen und resultieren aus einer Änderung des glycosidischen Torsionswinkels infolge veränderter elektrostatischer Abstoßung im Komplex mit Sulfat.<sup>[26]</sup> Die Verschiebungen der C4'- und C6'-Signale weisen auf Komplexierung an den entsprechenden Stellen hin. Bemerkenswert ist, daß C4' das einzige OH-substituierte Kohlenstoffatom ist, dessen NMR-Signal merklich verschoben ist. Anhand dieser Befunde wird deutlich, daß 1,3-Hydroxyamine auch in wäßriger Lösung an der Anionenerkennung beteiligt sind.<sup>[27]</sup> Die Selektivität in wäßriger Lösung stimmt also völlig mit der Reihenfolge der Bindungsaffinitäten überein, die mit den Modellverbindungen bestimmt wurden.

Die in vielen Aminoglycosidantibiotika anzutreffende 1,3-Hydroxyaminstruktur konnten wir somit als neues Erkennungsmotiv für die Komplexierung von Phosphodiester und wahrscheinlich auch der Hoogsten-Seite von Guanosin identifizieren. Diese zentrale Struktur sollte nützliche Anwendungen in vielen Systemen zur molekularen Erkennung finden, wo die Komplexierung von Phosphodiester gewünscht ist. Wir arbeiten derzeit daran, Hydroxyamine mit anderen Bindungsmotiven zu kombinieren, um Verbindungen zu erhalten, die bestimmte Nucleinsäuresequenzen spezifisch binden.

Eingegangen am 31. Juli 1996 [Z9406]

**Stichworte:** Aminoalkohole · Aminozucker · Molekulare Erkennung · Phosphorsäureester

- [1] W. Saenger, *Principles of Nucleic Acid Structure*, Springer, New York, Berlin, 1983.
- [2] Kristallstrukturen von RNA-Protein-Komplexen: a) M. A. Rould, J. J. Perona, D. Söll, T. A. Steitz, *Science* **1989**, *246*, 1135; b) Ruff, M.; S. Krishnaswamy, M. Boeglin, A. Poterszman, A. Mitschler, A. Podgarny, B. Rees, J. C. Thierry, D. Moras, *ibid.* **1991**, *252*, 1682; c) V. Biou, A. Yaremcuk, M. Tukalo, S. Cusack, *ibid.* **1994**, *263*, 1404; d) K. Valegård, J. B. Murray, P. G. Stockley, N. J. Stonehouse, L. Liljas, *Nature* **1994**, *371*, 623.
- [3] a) Übersichtsartikel: C. L. Hamilton, E. V. Anslyn in *Bioorganic Chemistry Frontiers*, Vol. 3 (Hrsg.: H. Dugas, F. P. Schmidtchen), Springer, Heidelberg, **1993**, S. 193–255; b) B. Dietrich, T. M. Fyles, J.-M. Lehn, L. G. Pease, D. L. Fyles, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1978**, 934; c) B. Dietrich, D. L. Fyles, T. M. Fyles, J.-M. Lehn, *Hely. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2763; d) G. Müller, J. Riede, F. P. Schmidtchen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1516; e) F. P. Schmidtchen, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4493; f) H. Kurzmeier, F. P. Schmidtchen, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3749; g) A. Galán, P. Encarnación, A. Salmerón, J. de Mendoza, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1827; h) A. Galán, J. de Mendoza, C. Toiron, M. Bruix, G. Deslongchamps, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9424; i) K. Ariga, E. V. Anslyn, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 417; j) G. Deslongchamps, A. Galán, J. de Mendoza, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 58; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 61; k) D. M. Kneeland, K. Ariga, V. M. Lynch, C.-Y. Huang, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10442; l) P. Schiessl, F. P. Schmidtchen, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 509; m) Y. Kato, M. Conn, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3279; n) V. Jubian, A. Veronese, R. P. Dixon, A. D. Hamilton, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1343; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1237; o) S. Nishizawa, P. Bühlmann, M. Iwao, Y. Umezawa, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6483.
- [4] a) B. Dietrich, M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, R. B. Sessions, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1282; *Hely. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1262; b) M. Kodama, E. Kimura, S. Yamaguchi, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1980**, 2536; c) E. Kimura, M. Kodama, T. Yatsunami, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3182; d) J. F. Marecek, P. A. Fischer, C. J. Burrows, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6231.
- [5] T. R. Kelly, M. H. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7072.
- [6] a) M. W. Göbel, J. W. Bats, G. Dürner, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 217; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 207; b) G. Müller, G. Dürner, J. W. Bats, M. W. Göbel, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 1075; c) D. Reckenbeil, J. W. Bats, G. Dürner, M. W. Göbel, *ibid.* **1994**, 1219.
- [7] a) L. S. Flatt, V. Lynch, E. V. Anslyn, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2785; b) F. Chu, L. S. Flatt, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4194.
- [8] B. L. Iversen, K. Shredler, V. Král, J. L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11022.
- [9] Y. Aoyama, S.-I. Nonaka, T. Motomura, H. Toi, H. Ogoshi, *Chem. Lett.* **1991**, 1241.
- [10] a) D. M. Rudkevitch, W. R. P. V. Stauthamer, W. Verboom, J. F. J. Engbersen, S. Harkema, D. N. Reinoudt, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9671; b) D. M. Rudkevitch, W. Verboom, Z. Brzozka, M. J. Palys, W. P. R. V. Stauthamer, G. J. van Hummel, S. M. Franken, S. Harkema, J. F. J. Engbersen, D. N. Reinoudt, *ibid.* **1994**, *116*, 4341.
- [11] *Aminoglycoside Antibiotics* (Hrsg.: H. Umezawa, I. R. Hooper) Springer, New York, Heidelberg, 1982.
- [12] a) D. Moazed, H. F. Noller, *Nature* **1987**, *327*, 389; b) U. von Ahsen, J. Davies, R. Schroeder, *ibid.* **1991**, *353*, 368; c) *J. Mol. Biol.* **1992**, *226*, 935; d) T. K. Stage, K. J. Hertel, O. C. Uhlenbeck, *RNA* **1995**, *1*, 95; e) B. Clouet-d'Orval, T. K. Stage, O. C. Uhlenbeck, *Biochemistry* **1995**, *34*, 11186.
- [13] a) M. L. Zapp, S. Stern, M. R. Green, *Cell* **1993**, *74*, 969; b) G. Werstuck, M. L. Zapp, M. R. Green, M. R. *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 129.
- [14] H.-Y. Mei, A. A. Galan, N. S. Halim, D. P. Mack, D. W. Moreland, K. B. Sanders, H. N. Truong, A. W. Czarny, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2755.
- [15] 2: <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz,  $[D_6]DMSO$ ):  $\delta = 8.16$ –8.11 (m, 3H, NH<sub>3</sub>), 7.36–7.23 (m, 10H, 2  $\times$   $C_6H_5$ ), 5.66 (d, 1H,  $J = 7$  Hz, OH), 4.77 (AB, 2H,  $J = 12$  Hz,  $\Delta\nu = 21$  Hz,  $CH_2Ph$ ), 4.77 (d, 1H,  $J = 3.5$  Hz, H1), 4.63 (pseudo-s, 2H,  $CH_2Ph$ ), 3.62 (m, 1H, H5), 3.58 (dd, 1H,  $J_1 = J_2 = 10$  Hz, H3), 3.39 (dd, 1H,  $J_1 = 3.5$ ,  $J_2 = 10$  Hz, H2), 3.33 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.27 (m, 1H, H4), 3.15 (m, 1H, H6a), 2.83 (m, 1H, H6b); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz,  $[D_6]DMSO$ ):  $\delta = 139.3$ , 138.6, 128.2, 128.0 (2  $\times$ ), 127.6, 127.5, 127.3, 97.2 80.7, 78.7, 74.1, 71.6, 70.9, 68.5, 54.9, 51.5; HR-MS:  $m/z$ : 506.0959, ber. für  $C_{21}H_{25}NO_5Cs$  ( $M - HCl + Cs$ ): 506.0944. – 3: <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz,  $[D_6]DMSO$ ):  $\delta = 9.52$  (br. s, 1H, NH), 9.11 (br. s, 1H, NH), 7.58–7.24 (m, 15H, 3  $\times$   $C_6H_5$ ), 5.69 (d, 1H,  $J = 6.5$  Hz, OH), 4.78 (d, 1H,  $J = 3.5$  Hz, H1), 4.76 (AB, 2H,  $J = 11.5$  Hz,  $\Delta\nu = 17$  Hz,  $OCH_2Ph$ ), 4.62 (pseudo-s, 2H,  $OCH_2Ph$ ), 4.17 (AB, 2H,  $J = 10$  Hz,  $\Delta\nu = 16$  Hz,  $NCH_2Ph$ ), 3.79 (m, 1H, H5), 3.57 (dd, 1H,  $J_1 = J_2 = 9$  Hz, H3), 3.39 (dd, 1H,  $J_1 = 3.5$ ,  $J_2 = 9$  Hz, H2), 3.34 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.26–3.20 (m, 2H, H4, H6a), 2.90 (m, 1H, H6b); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz,  $[D_6]DMSO$ ):  $\delta = 139.1$ , 138.5, 131.7, 130.4, 129.0, 128.7, 128.2, 128.0, 127.7, 127.5 (2  $\times$ ), 127.2, 97.4, 80.4, 78.6, 74.2, 71.6, 71.5, 67.7, 55.4, 50.5, 47.4; HR-MS:  $m/z$ : 596.1420, ber. für  $C_{28}H_{43}NO_5Cs$  ( $M - HCl + Cs$ ): 596.1413. – 4: <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz,  $[D_6]DMSO$ ):  $\delta = 8.01$  (br. s, 3H, NH<sub>3</sub>), 7.38–7.25 (m, 10H, 2  $\times$   $C_6H_5$ ), 5.14 (br. s, 1H, OH), 4.73 (d, 1H,  $J = 11.5$  Hz,  $CHPh$ ), 4.70 (d, 1H,  $J = 12$  Hz,  $CHPh$ ), 4.64 (d, 1H,  $J = 11.5$  Hz,  $CHPh$ ), 4.52 (d, 1H,  $J = 12$  Hz,  $CHPh$ ), 4.23 (d, 1H,  $J = 7.5$  Hz, H1), 3.97 (s, 1H,  $J_1 = 3.5$ ,  $J_2 = 9$  Hz, H5), 3.50–3.39 (m, 5H,  $OCH_3$ , H2, H3), 3.02 (m, 2H, H6a, H6b); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz,  $[D_6]DMSO$ ):  $\delta = 138.9$ , 138.6, 128.1 (2  $\times$ ), 127.5 (2  $\times$ ), 127.3 (2  $\times$ ), 103.9, 80.2, 78.1, 73.9, 70.7, 70.3 (2  $\times$ ), 65.1, 56.5; HR-MS:  $m/z$ : 374.1973, ber. für  $C_{21}H_{26}NO_5$  ( $M - Cl$ ): 374.1967.
- [16] Übersichtsartikel über die Chemie cyclischer Sulfate: B. B. Lohray, *Synthesis* **1992**, 1035.
- [17] a) R. E. Botto, B. Coxon, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1021; b) *J. Carbohydr. Chem.* **1984**, *3*, 545; c) D. G. Reid, K. Gajjar, *J. Biol. Chem.* **1987**, *262*, 7967.
- [18] Für eine Diskussion siehe: I. Hormann, B. Dreux, *Anal. Chem.* **1983**, *55*, 1219.
- [19] Dimethylphosphatsalze wurden aus den entsprechenden Chloriden durch Umsetzung mit Natriumdimethylphosphat erhalten. Zur Herstellung von  $NaOP(O)(OMe)$ , siehe: C. A. Bunton, M. M. Mhala, K. G. Oldham, C. A. Vernon, *J. Chem. Soc.* **1960**, 3293.
- [20] Der zweizähnige Komplexierungsmodus ist kürzlich auch für die wesentlich schwächeren Wechselwirkungen von Kohlenhydratpolyolen mit Phosphodiester vorgeschlagen worden. Es wurde allerdings keine Selektivität im Vergleich zu Chlorid festgestellt: J. M. Coterón, F. Hacket, H.-J. Schneider, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1429. Zur Bindung von Phosphonaten durch Alkylglucoside siehe: G. Das, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11139.
- [21] R. S. Alexander, Z. F. Kanyo, L. E. Chirlian, D. W. Christianson, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 933.
- [22] C. O. Pabo, R. T. Sauer, *Annu. Rev. Biochem.* **1992**, *61*, 1053.
- [23] K. F. Koch, J. A. Rhoades, E. W. Hagaman, E. Wenkert, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3300.
- [24] Bindungskonstanten, die anhand der Verschiebungen der C4'- oder C6'-NMR-Signale bestimmt wurden, ergaben ähnliche Werte.
- [25] A. Job, *Ann. Chim.* **1928**, *9*, 113.
- [26] P. J. L. Daniels, A. K. Mallams, S. W. McCombie, J. B. Morton, T. L. Nagabushan, D. F. Rane, P. Reichert, J. J. Wright, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 2209.
- [27] Vorläufige Ergebnisse mit Derivaten von Neomycin B legen nahe, daß sowohl die 6'- als auch die 6''-Aminogruppen an der Bindung von RRE beteiligt ist. Durch Acylierung dieser Gruppen wird die Aktivität in einem Filterbindungs-Assay stark vermindert ( $K_i > 0.1 \text{ mM}$ ): T. J. Daly, R. C. Doten, P. Rennert, M. Auer, H. Jaksche, A. Donner, G. Fisk, J. R. Rusche, *Biochemistry* **1993**, *32*, 10497.