

Schema 3. Wahrscheinliche Vorzugskonformation der Nucleoaminosäuren im Paarungskomplex **2** + *ent*-**2**. Die ROEs (ROE = rotating frame Overhauser enhancement) zwischen H6 und H α , H β sowie H β' sind mit Pfeilen markiert.

Bei Aufnahme der UV-Schmelzkurve von **2** + *ent*-**2** in Gegenwart von 10 Äquivalenten 9-Aminoacridin registrierten wir beim Entpaaren des Tetramers einen hypochromen Effekt ($T_m = 34^\circ\text{C}$, etwa 25 % Hypochromie, reversibel mit Hysterese, je $15\ \mu\text{M}$ Alanyl-PNA, $150\ \mu\text{M}$ Acridin; Abb. 1b), der eine Assoziation des Acridins am Einzel- oder Doppelstrang nahelegt, ähnlich wie für das DNA-Dimer d(AC) beschrieben.^[11] Auf die Schmelzkurve von DNA d(C₄) unter den entsprechenden Bedingungen hat die Zugabe von 9-Aminoacridin keinen Einfluß.

Die Identifizierung eines dem DNA-i-Motiv analogen Alanyl-PNA-Tetramers konnte aufgrund der nahezu linearen Rückgratstruktur, die ein Charakteristikum der Alanyl-PNA ist, erwartet werden. Sie ist die einzige Ausnahme einer Pyrimidin-Pyrimidin-Paarung in der Alanyl-PNA-Reihe. Da das i-Motiv bei RNA nicht auftritt, wurde der Einfluß des Zuckers und der internucleotidischen Verknüpfung als wichtig für die Stabilität des i-Motivs angenommen.^[12] Durch den hier vorgestellten Alanyl-PNA-Komplex wurde gezeigt, daß dieses Paarungsmuster nicht auf Nucleinsäuren beschränkt ist. Die Bedeutung des im i-Motiv auftretenden Basenstapelungsmusters konnte als Voraussetzung für die Bildung des Tetramers erkannt werden.

Eingegangen am 4. März 1998 [Z11550]

Stichwörter: Basenstapelung • DNA • Intercalierungen • Peptidnucleinsäuren

- [1] D. Voet, J. G. Voet, *Biochemie*, VCH, Weinheim, **1994**.
- [2] a) C. Kang, X. Zhang, R. Ratliff, R. Moyzis, A. Rich, *Nature* **1992**, 356, 126; b) F. W. Smith, J. Feigon, *Nature* **1992**, 356, 164; c) P. Schultze, F. W. Smith, J. Feigon, *Structure* **1994**, 2, 221.
- [3] K. Gehring, J.-L. Leroy, M. Guéron, *Nature* **1993**, 363, 561.
- [4] L. Chen, L. Cai, X. Zhang, A. Rich, *Biochemistry* **1994**, 33, 13540.
- [5] a) J. L. Leroy, K. Gehring, A. Kettani, M. Guéron, *Biochemistry* **1993**, 32, 6019; b) J.-L. Leroy, M. Guéron, J.-L. Mergny, C. Hélène, *Nucleic Acids Res.* **1994**, 22, 1600; c) C. Kang, I. Berger, C. Lockshin, R. Ratliff, R. Moyzis, A. Rich, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, 91, 11636; d) S. Ahmed, A. Kintanar, E. Henderson, *Nature Struct. Biol.* **1994**, 1, 83; e) I. Berger, C. Kang, A. Fredian, R. Ratliff, R. Moyzis, A. Rich, *Nature Struct. Biol.* **1995**, 2, 416; f) J.-L. Leroy, M. Guéron, *Nature Struct. Biol.* **1995**, 3, 101; g) I. Berger, M. Egli, A. Rich, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, 93, 12116.
- [6] a) U. Diederichsen, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 458; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 445; b) U. Diederichsen, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1966; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1886; c) U. Diederichsen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 1743; d) U. Diederichsen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 145.
- [7] Zur Synthese der Nucleoaminosäure Boc-AlaC(Z)-OH (Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, Z = Benzyloxycarbonyl) durch nucleophile Ring-

öffnung von Boc-Serinlacton mit *N*4-Benzyloxycarbonylcytosin siehe Lit. [6b] und: P. Lohse, B. Oberhauser, B. Oberhauser-Hofbauer, G. Baschang, A. Eschenmoser, *Croat. Chem. Acta* **1996**, 69, 535. Die Oligomerisierung wurde durch Festphasenpeptidsynthese an einem mit L- oder D-Lysin(Z)-OH beladenen 4-Methylbenzhydrylamin-Polystyrolharz unter Aktivierung mit *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU) in Kupplungsausbeuten > 95 % erreicht. Alle Oligomere wurden durch ¹H-NMR-Spektroskopie und ESI-Massenspektrometrie charakterisiert. **1**: m/z : 1587.4 [MH^+], 794.3 [MH_2^{2+}]; *ent*-**1**: m/z : 794.0 [MH_2^{2+}]; **2**: m/z : 1094.4 [MH^+], 548.1 [MH_2^{2+}]; *ent*-**2**: m/z : 1094.2 [MH^+], 548.3 [MH_2^{2+}].

- [8] Temperaturprogramm für die Aufnahme der UV-Schmelzkurven: $80^\circ\text{C} \rightarrow -2^\circ\text{C}$ (20 min) $\rightarrow -2^\circ\text{C}$ (240 min) $\rightarrow 95^\circ\text{C}$ (180 min) $\rightarrow -2^\circ\text{C}$ (180 min) $\rightarrow -2^\circ\text{C}$ (240 min) $\rightarrow 95^\circ\text{C}$ (180 min) $\rightarrow -2^\circ\text{C}$ (180 min). Die Temperatur wurde mit einem Meßfühler in der Probe bestimmt.
- [9] U. Diederichsen, unveröffentlichte Ergebnisse. Da intercalierende C-C⁺-Basenpaare einen Abstand von 3.1 Å bevorzugen und Alanyl-PNA in der gestreckten Form einen Basenpaarabstand von 3.6 Å aufweisen würde, muß davon ausgegangen werden, daß die Tetrade aus **2** + *ent*-**2** den Basenpaarabstand durch Scherung oder Helicalisierung zu verringern sucht, woraus sich eine Bevorzugung der antiparallelen Strangorientierung ergibt; siehe: J. Hunziker, H.-J. Roth, M. Böhlinger, A. Giger, U. Diederichsen, M. Göbel, R. Krishnan, B. Jaun, C. Leumann, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 259.
- [10] M. Egli, P. Lubini, M. Bolli, M. Dobler, C. Leumann, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5855.
- [11] E. Westhof, M. Sundaralingam, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1980**, 77, 1852.
- [12] a) S. Robidoux, M. J. Damha, *J. Biomol. Struct. Dyn.* **1997**, 15, 529; b) D. Collin, K. Gehring, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4069.

Ein tricyclisches Polyamid als Rezeptor für Kohlenhydrate in organischen Medien**

Anthony P. Davis* und Richard S. Wareham

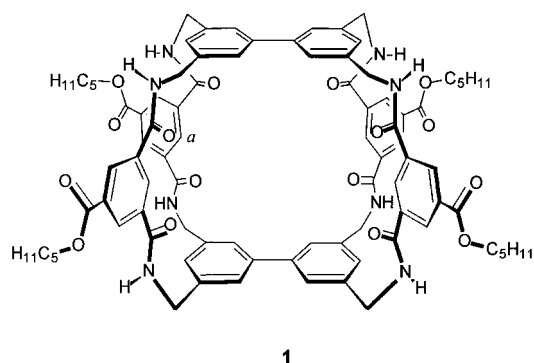
Kohlenhydrate sind wichtige^[1] und vor allem reizvolle Edukte für die supramolekulare Chemie. Ihre komplexe Struktur enthält im allgemeinen keine ionischen oder stark hydrophoben Bereiche zur Ausbildung spezifischer, starker, nicht kovalenter Wechselwirkungen.^[2] Dies ist besonders in Lösungsmitteln mit Hydroxygruppen ein Problem, da dort ein Rezeptor sein Zielmolekül (Kohlenhydrat) aus einem großen Überschuß konkurrierender Moleküle mit ähnlichen funktionellen Gruppen (Lösungsmittel) aussuchen muß. Mit Ausnahme von Systemen aus Borverbindungen, die kovalente Bindungen^[3] knüpfen, gibt es immer noch keine synthetischen Rezeptoren für Kohlenhydrate in wäßriger Lösung.^[4] Von den zahlreichen publizierten Systemen, die in organischen Medien

[*] Prof. A. P. Davis, Dr. R. S. Wareham
Department of Chemistry, Trinity College
Dublin 2 (Irland)
Fax: (+353) 1-6712826
E-mail: adavis@mail.tcd.ie

[**] Diese Arbeit wurde von der Europäischen Union durch Human-Capital-and-Mobility- sowie Training-and-Mobility-Forschungsprogramme unterstützt. Wir danken Peter Ashton, University of Birmingham, für die Aufnahme der Massenspektren und Prof. C. S. Wilcox für die Möglichkeit zur Benutzung des HOSTEST-Programms, um die Bindungsuntersuchungen weiter zu analysieren.

wirken,^[5, 6] tolerieren nur wenige Hydroxygruppen-haltige Cosolventien in signifikanter Menge.^[6]

Wir beschreiben hier den Kohlenhydratrezeptor **1** mit ungewöhnlich hoher Affinität und Selektivität in Chloroform, der auch in Gegenwart von 8 % CD₃OH noch wirksam ist. Beim Entwurf von **1** inspirierten uns Proteine, die Kohlen-



hydrate binden. Darin liegen Arenringe den Kohlenhydrat-CH-Gruppen gegenüber und die Kohlenhydrat-Hydroxygruppen sind in Netzwerke von H-Brücken eingebunden.^[1d, 7] Zielmolekül des Rezeptors **1** war das β -D-Glucopyranosid **2** mit axialen CH- und äquatorialen Hydroxygruppen (Abb. 1).

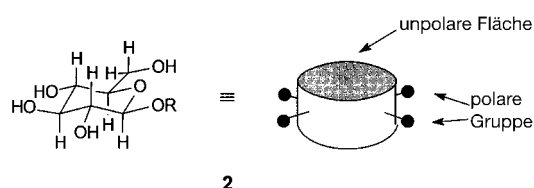


Abb. 1. Zielmolekül des Rezeptors **1** mit axialen hydrophoben und äquatorialen polaren Gruppen.

Die hierzu komplementäre Bindungsstelle sollte deshalb ein Hohlraum sein, der von parallelen Arenringen in geeignetem Abstand begrenzt wird. Die Verknüpfungen dieser Ringe sollten H-Brücken-Donoren und/oder -Acceptoren enthalten. Weitere Anforderungen an die Struktur des Rezeptors waren eine ausreichende Starrheit, so daß die zueinander komplementären Stellen nicht wechselwirken können, und nach außen gerichtete funktionelle Gruppen, so daß die Löslichkeit gesteuert werden kann.

Die tricyclische Struktur von **1** mit zwei Biphenyl- und acht Amidgruppen schien diese Kriterien recht gut zu erfüllen. Molecular Modellierung^[8] des analogen Tetramethylesters ergab, daß der Hohlraum, der durch die Biphenyl- und Benzol-1,3-dicarboxamid-Einheiten begrenzt wird, für die Aufnahme eines β -D-Glucose-Moleküls ausreichend groß ist (Abb. 2), wobei die Bildung von bis zu sechs intermolekulare H-Brücken und zahlreiche CH- π -Wechselwirkungen möglich sind. Das Modellierung ohne Substrat ergab energiearme Konformationen ohne Hohlraum mit bis zu drei intramolekularen H-Brücken. Diese Konformationen sind jedoch nur mit zwei oder drei *syn*-Amidbindungen möglich. Die daraus resultierende Spannungsenergie sollte die Öffnung des Hohlraums während des Bindungsprozesses erleichtern. Die peripheren Pentylestergruppen erhöhen die Löslichkeit in organischen Lösungs-

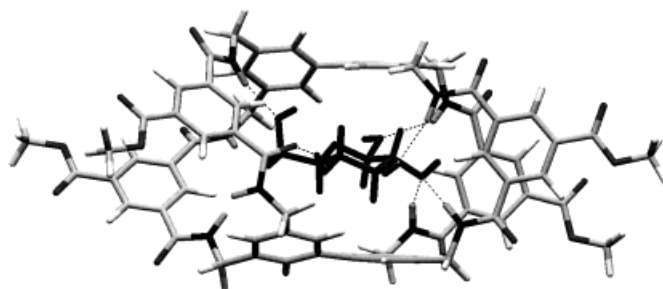
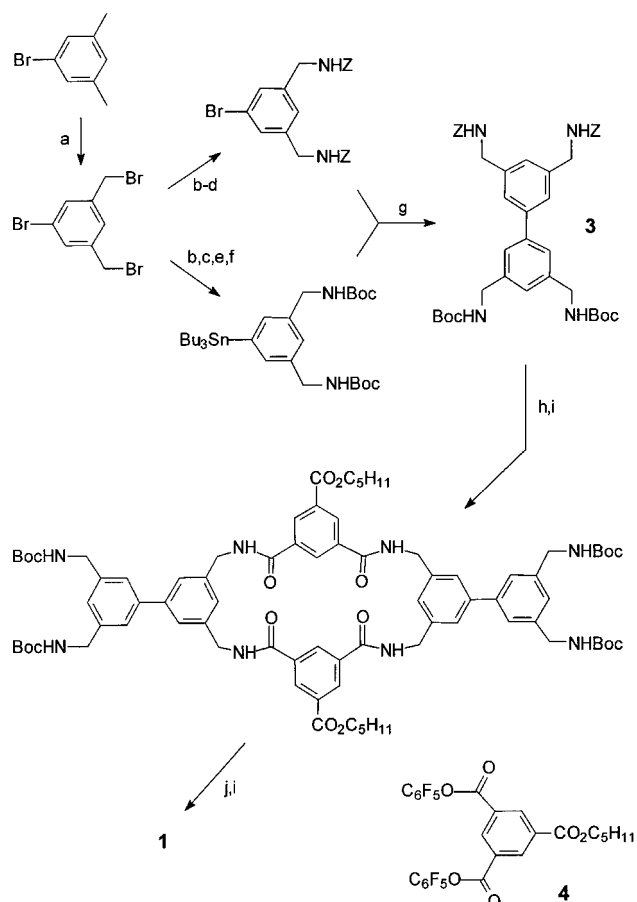


Abb. 2. Eine Basiskonformation aus einer Molekülmechanik-Studie für **1** nach der Monte Carlo-Methode, wie sie sich nach 1000 Schritten ergibt. Der zu **1** analoge Tetramethylester diente als Modell für das Wirtsmolekül und β -D-Glucopyranose als Gastmolekül.^[7] Die sechs intermolekularen H-Brücken sind als gestrichelte Linien gezeigt. H-Atome an C1, C2 und C3 des Kohlenhydrats sind so ausgerichtet, daß sie mit dem Wirtsmolekül gut ausgeprägte CH- π -Wechselwirkungen eingehen können.

mitteln und können prinzipiell hydrolysiert werden, um Untersuchungen in Wasser zu ermöglichen.

Die Synthese von **1** verläuft über das Biphenylderivat **3** mit zwei Schutzgruppenpaaren (Schema 1).^[9] Schlüsselschritt ist die Makrocyclisierung von zwei Molekülen **3** mit zwei

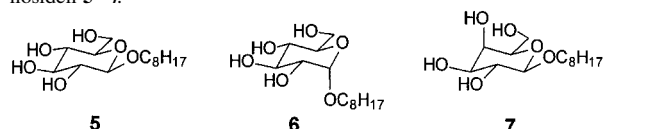


Schema 1. Synthese von **1**: a) NBS, AIBN, HCOOMe, *h* ν ; b) Phthalimid-Kalium, DMF; c) NH₂NH₂·H₂O, CH₃OH/CH₂Cl₂, dann wäßrige HCl; d) PhCH₂O(CO)Cl, THF, *i*Pr₂NEt; e) (Boc)₂O, THF, *i*Pr₂NEt; f) (SnBu₃)₂, Pd(OAc)₂, PPh₃, Toluol, Δ ; g) [Pd₂(dba)₃], Tri(2-furyl)phosphan, NMP, 50 °C; h) H₂, 10 % Pd/C, CH₃OH/CH₂Cl₂; i) **4**, *i*Pr₂NEt, THF/DMF, hohe Verdünnung; j) TFA, CH₂Cl₂. AIBN = 2,2'-Azobis(2-methylpropionitril), Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, dba = Dibenzylidenacetone, NBS = *N*-Bromsuccinimid, NMP = *N*-Methyl-2-pyrrolidinon, TFA = Trifluoressigsäure, Z = Benzyloxycarbonyl.

Molekülen des Bispentafluorphenylesters **4**. Die konkurrierende Cyclisierung mit jeweils einem Molekül wurde nicht beobachtet, vermutlich wegen sterischer oder stereoelektronischer Effekte.

Obwohl sich **1** in CDCl_3 recht gut löst, konnten in diesem Lösungsmittel wegen der starken Linienverbreiterung keine NMR-spektroskopischen Untersuchungen durchgeführt werden. Die in $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OH}$ (92/8) aufgenommenen Spektren waren dagegen gut aufgelöst und für Bindungsstudien geeignet. Bei Zugabe der Octylpyranoside **5–7** ändert sich in diesem Lösungsmittelsystem das ^1H -NMR-Spektrum des Wirtmoleküls **1**. So wird interessanterweise das Signal des Amid-NH um ca. 0.2 ppm zu höherem Feld^[10] verschoben und in zwei gleich große Multipletts aufgespalten. Als Konsequenz der Wechselwirkung von **1** (D_{2h} -Symmetrie) mit einem chiralen Substrat werden zwei unterschiedliche Umgebungen um die NH-Protonen auch erwartet.^[11] Die Signale der Benzylprotonen sind ebenso in zwei breite Multipletts aufgespalten, die Signale der nach innen gerichteten Aren-CH-Protonen (Position *a* im Formelbild von **1**) werden um ca. 0.3 ppm zu niedrigerem Feld verschoben. Diese Verschiebung ist mit einer Bindung mit 1:1-Stöchiometrie konsistent und wurde dazu genutzt, die in Tabelle 1 gezeigten Daten zu

Tabelle 1. Ergebnisse der ^1H -NMR-Titrationen von **1** mit den Octylpyranosiden **5–7**.^[a]

			
Pyranosid	K_a [M^{-1}]	$-\Delta G^\circ$ [kJ mol^{-1}]	$\Delta\delta$ [ppm] ^[b]
5	980 ($\pm 2\%$)	17.4	0.32
6	20 ($\pm 23\%$)	7.8	0.30
7	220 ($\pm 5\%$)	13.6	0.27

[a] In $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OH}$ (92/8). [**1**] = 0.66–0.52 mM (Titration mit **5** oder **7**), 2.2–1.53 mM (Titration mit **6**). Das ^1H -NMR-Spektrum von **1** ist in diesem Konzentrationsbereich konzentrationsunabhängig. [**5**] = 0.066–2.75 mM, [**6**] = 0.86–15.0 mM, [**7**] = 0.066–3.61 mM. $T = 303$ K. Die Bindungskonstanten K_a wurden aus den Änderungen der chemischen Verschiebung des ^1H -NMR-Signals ($\Delta\delta$) für ArH^a mit HOSTEST, Version 5.0,^[13a] und die Standardabweichungen mit der Monte-Carlo-Fehleranalyse, die in dieser Programm-Version enthalten ist, berechnet. [b] Potentieller Maximalwert der Änderung der chemischen Verschiebung des ^1H -NMR-Signals für ArH^a .

ermitteln. Wir erhielten eine recht beachtliche Bindungskonstante K_a für **5** und **7**, wenn man bedenkt, daß das Cosolvens Methanol ebenfalls binden kann, und eine erstaunliche Selektivität von etwa 45 zwischen den beiden Anomeren **5** und **6**.

Nach dem Erfolg in diesem Hydroxygruppen-haltigen Lösungsmittelgemisch kehrten wir zu reinem Chloroform als Lösungsmittel zurück, da dieses am besten dafür geeignet ist, **1** mit anderen Systemen zu vergleichen. Wir untersuchten dabei die Komplexbildung nicht mehr NMR-, sondern fluoreszenzspektroskopisch. Bei Anregung bei 285 nm fluoresziert **1** zwischen 350 und 450 nm mit einem Maximum bei

387 nm. Die Zugabe von **5–7** scheint die Intensität über zwei Mechanismen zu verringern, wobei einer eine Sättigung zeigt und der andere linear mit der Konzentration verläuft. Aus Abbildung 3 ist ersichtlich, daß die Meßwerte sehr genau mit

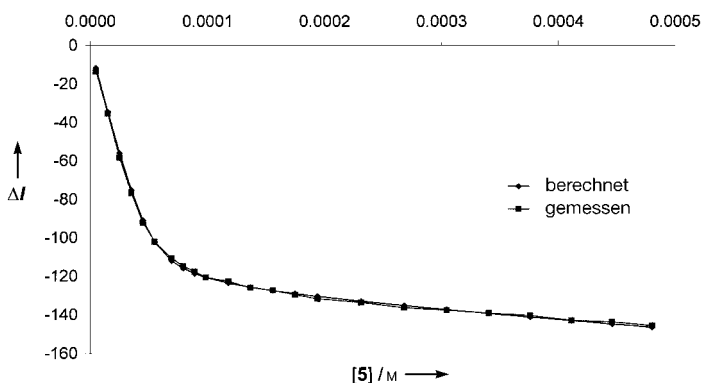


Abb. 3. Experimentelle und berechnete Werte der fluoreszenzspektroskopischen Untersuchung der Bindung von **5** an **1**.

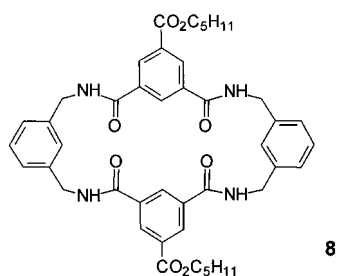
den berechneten Daten übereinstimmen, wenn man annimmt, daß der erste dieser beiden erwähnten Mechanismen der Bildung des 1:1-Komplexes entspricht. Die Bindungskonstanten aus dieser Analyse sind in Tabelle 2 aufgeführt. Die Selektivität zwischen **5** und **6** entspricht etwa der NMR-spektroskopisch ermittelten, während K_a für **5** auf $300\,000\text{ M}^{-1}$ ansteigt.

Tabelle 2. Ergebnisse der Fluoreszenz-Titration von **1** mit den Octylpyranosiden **5–7**.^[a]

Pyranosid	K_a [M^{-1}] ^[b]	$-\Delta G^\circ$ [kJ mol^{-1}]	$-\Delta I$ [%] ^[c]
5	300 000 ($\pm 6\%$)	30.7	36.4
6	13 000 ($\pm 8\%$)	23.1	18.8
7	110 000 ($\pm 12\%$)	28.3	22.8

[a] in CHCl_3 . [**1**] ≈ 0.05 mM, [**5**] = 0.005–0.48 mM, [**6**] = 0.005–0.23 mM, [**7**] = 0.005–0.48 mM. [b] Berechnet mit eigens geschriebenen Programmen zur nicht-linearen Kleinst-Fehlerquadrat-Kurvenanpassung, die unter Excel 5.0 und Systat 5.2 implementiert wurden. Sie berücksichtigen, daß sowohl **1** als auch der Komplex in einem bimolekularen Prozeß (Stern-Vollmer) durch freies Pyranosid mit gleicher Geschwindigkeit abgefangen werden und liefern sehr präzise die gleichen Ergebnisse. Die angegebenen Standardabweichungen sind die asymptotischen Standardabweichungen, die das Systat-Programm liefert. [c] Beobachtungsgrenze der Änderung der Fluoreszenz nach Komplexbildung (ohne Stern-Vollmer-Effekt).

Zur Struktur dieser Komplexe von **1** mit **5–7** gibt es bis jetzt keine gesicherten Daten. Obwohl die hohen Werte der Bindungskonstanten und Selektivitäten darauf hindeuten, daß die beiden stark gebundenen Kohlenhydrate **5** und **7**, wie angenommen, in den Hohlraum von **1** gelangen, haben wir dafür bis jetzt noch keinen direkten Hinweis.^[12] Kontroll-experimente mit dem Makrocyclus **8** als Rezeptor legen jedoch nahe, daß die komplette Struktur von **1** für den beobachteten starken Effekt nötig ist. Die Reaktion von **8** mit **5** in CDCl_3 ist wegen einer Dimerisierung ($K_{\text{dim}} = 600\text{ M}^{-1}$) und der Bildung von Komplexen höherer Stöchiometrie unüber-



sichtlicher, die entsprechende 1:1-Bindungskonstante K_a scheint aber nur einen Wert von 850 M^{-1} zu haben.^[13]

Ein nützlicher und wichtiger Test für die Erkennung von Kohlenhydraten durch Rezeptoren ist die extraktive Überführung der Kohlenhydrate in nicht-polare organische Medien. Dies kann auch als ein Modell für den Transport durch eine biologische Membran betrachtet werden und hat praktische Bedeutung für die Auftrennung^[3c], den Nachweis^[3a,b] und die Abschwächung der Reaktivität^[14] von Kohlenhydraten. Obwohl Rezeptoren auf der Basis von Borverbindungen^[3] und bestimmte „unstrukturierte“ organische Systeme^[15] eine breite Wirksamkeit zu zeigen scheinen, blieb der Einsatz vorstrukturierter organischer Rezeptoren bisher auf einfachere Substrate wie Ribose,^[5e,i] Fucose^[5e] oder Methylglucosid^[5d,f] beschränkt. Alle bisher bekannten Versuche, Hexosen mit solchen Rezeptoren zu extrahieren, waren erfolglos.^[5e,i] Wird **1** in CDCl_3 mit einem Überschuß an Glucose gerührt, so lassen sich nach Filtration ($0.45\text{ }\mu\text{m}$ Microfil) dünnsticht-chromatographisch signifikante Mengen des Kohlenhydrats nachweisen. Im Kontrollversuch ohne **1** wird dagegen nach der Filtration keine Glucose beobachtet. Die Komplexbildung läßt sich fluoreszenzspektroskopisch ($\Delta I = -25\%$) und nach Entfernung des Lösungsmittels und Auflösen in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ auch $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch bestätigen. Aus der Integration des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums geht hervor, daß $0.8\text{--}0.9$ Äquivalente Glucose in CDCl_3 „gelöst“ waren. Das beobachtete Anomerenverhältnis β/α von etwa $7/1$ weicht wesentlich von den Gleichgewichtsverhältnissen in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ($55/45$) und D_2O ($65/35$)^[16] ab, was zeigt, daß **1** vermutlich bevorzugt mit der β -Pyranose reagiert.

Der mit **1** erzielte Erfolg läßt hoffen, daß tricyclische Polyamid-Rezeptoren mit verwandten Strukturen selbst in wäßriger Lösung als Rezeptoren wirksam sein könnten.

Eingegangen am 24. Februar 1998 [Z11511]

Stichwörter: Kohlenhydrate • Molekulare Erkennung • Rezeptoren • Supramolekulare Chemie • Wasserstoffbrücken

- [1] Zur biologischen Bedeutung der molekularen Erkennung von Kohlenhydraten siehe: a) S. D. Rosen, C. R. Bertozzi, *Curr. Opin. Cell Biol.* **1994**, *6*, 663; b) N. Sharon, H. Lis, *Essays Biochem.* **1995**, *30*, 59; c) Y. C. Lee, R. T. Lee, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 321; d) W. I. Weis, K. Drickhamer, *Annu. Rev. Biochem.* **1996**, *65*, 441; e) R. U. Lemieux, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 373.
- [2] Die für Kohlenhydrate charakteristische Alkanol-Hydroxygruppe kann natürlich als H-Brücken-Donor und -Acceptor wirken und an Metallionen binden. Sie ist jedoch deutlich weniger sauer bzw. basisch

als viele andere Gruppen, die an der molekularen Erkennung in der Biochemie beteiligt sind und geht dementsprechend auch schwächere Wechselwirkungen ein. Siehe z. B.: D. H. Williams, *Aldrichimica Acta* **1991**, *24*, 71.

- [3] a) T. D. James, P. Linnane, S. Shinkai, *Chem. Commun.* **1996**, 281; b) T. D. James, K. R. A. S. Sandanayake, S. Shinkai, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2038; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1911; c) B. D. Smith, *Supramol. Chem.* **1996**, *7*, 55.
- [4] Bei Untersuchungen im wäßrigen Medium wurden bisher entweder sehr kleine Bindungskonstanten erhalten oder Kohlenhydrate benutzt, die hydrophobe Gruppen enthielten. Siehe z. B.: a) Y. Aoyama, Y. Nagai, J. Otsuki, K. Kobayashi, H. Toi, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 785; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 745; b) A. V. Eliseev, H.-J. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6081; c) K. Kobayashi, Y. Asakawa, Y. Kato, Y. Aoyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10307; d) B.-L. Poh, C. M. Tan, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9581; e) J. Jimenez-Barbero, E. Junquera, M. Martinpastor, S. Sharma, C. Vicent, S. Penades, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11198; f) S. A. Staley, B. D. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 283.
- [5] Veröffentlichungen von unserer Gruppe: a) R. P. Bonar-Law, A. P. Davis, B. A. Murray, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1497; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1407; b) K. M. Bhattarai, R. P. Bonar-Law, A. P. Davis, B. A. Murray, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 752; c) A. P. Davis, S. Menzer, J. J. Walsh, D. J. Williams, *Chem. Commun.* **1996**, 453; d) K. M. Bhattarai, A. P. Davis, J. J. Perry, C. J. Walter, S. Menzer, D. J. Williams, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8463. Repräsentative Veröffentlichungen von anderen Gruppen: e) Y. Aoyama, Y. Tanaka, S. Sugahara, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5397; f) Y. Kikuchi, Y. Tanaka, S. Sutar, K. Kobayashi, H. Toi, Y. Aoyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10302; g) R. Liu, W. C. Still, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2573; h) C.-Y. Huang, L. A. Cabell, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2778. i) M. Inouye, T. Miyake, M. Furusyo, H. Nakazumi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12416; j) G. Das, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11139.
- [6] a) S. Anderson, U. Neidlein, V. Gramlich, F. Diederich, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1722; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1596; b) U. Neidlein, F. Diederich, *Chem. Commun.* **1996**, 1493; c) P. B. Savage, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10448; d) R. P. Bonar-Law, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 259; e) T. Mizutani, T. Murakami, N. Matsumi, T. Kurahashi, H. Ogoshi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1257. Die Rezeptoren in Lit. [6a–c] bilden starke H-Brücken zu ionischen Zentren, die in Lit. [6d,e] Zn-O-Wechselwirkungen.
- [7] F. A. Quiocho, *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 1293.
- [8] MacroModel V5.5; F. Mohamadi, N. G. J. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, C. Caufield, G. Chang, T. Hendrickson, W. C. Still, *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 440. Berechnungen wurden mit Hilfe des MM2*-Kraftfeldes und einer CHCl_3 -GB/SA-Solvatation durchgeführt.
- [9] **1**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 0.91$ (t, $J = 7.0$ Hz, 12H, CH_3), 1.38 (m, 16H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.76 (quin., $J = 7.0$ Hz, 8H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4.33 (t, $J = 6.5$ Hz, 8H, CO_2CH_2), 4.43 (dq, $J = 18.0$, 5.0 Hz, 16H, CH_2NH), 7.26 (s, 4H, Biaryl-ArH), 7.81 (s, 8H, Biaryl-ArH), 8.15 (s, 4H, Spacer-ArH), 8.46 (s, 8H, Spacer-ArH), 9.09 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 13.83$ (CH_3), 21.77 (CH_2), 27.60 (CH_2), 27.84 (CH_2), 43.73 (NHCH_2), 65.26 (CO_2CH_2), 124.87 (Ar-CH), 129.11 (Ar-CH), 130.27 (2 Ar-CH), 130.38 (Ar-C), 135.26 (Ar-C), 136.70 (Ar-C), 139.76 (Ar-C), 164.77 (CO), 164.80 (CO); LSI-MS: m/z : 1517.7 (100) $[\text{MH}^+]$, 534.9 (20), 460.9 (68).
- [10] Diese unerwartete Verschiebung zu höherem Feld kann darauf beruhen, daß das Kohlenhydrat das Methanol verdrängt und dabei nicht alle NH-Gruppen durch H-Brücken abgesättigt werden. Es kann aber auch zu einer Konformationsänderung kommen, bei der sich die Lage der NH-Gruppen relativ zu den Arenringen ändert.
- [11] Auf den ersten Blick könnte man denken, daß unter den Bedingungen eines schnellen Austauschs alle acht NH-Protonen äquivalent sind. Das Kohlenhydrat ist jedoch asymmetrisch und bewirkt daher bei Wechselwirkung mit dem Rezeptor unterschiedliche Umgebungen für die acht NH-Protonen. Eine Koaleszenz dieser acht Signale würde einen schnellen Austausch zwischen acht äquivalenten Bindungsorientierungen voraussetzen. Die Symmetrie von **1** erlaubt aber nur

vier solche Orientierungen, so daß die Signale der NH-Protonen in zwei Vierergruppen aufgespalten sind.

- [12] ^1H -NMR-Untersuchungen in $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OH}$ (92/8) weisen darauf hin, daß bei der Komplexbildung die Signale für die Protonen in den Kohlenhydraten um ca. 0.2–0.3 ppm zu höherem Feld verschoben werden. Dieser relativ geringe Wert kann eine Bindung an die Außenseite von **1** bedeuten, er kann aber auch auf der Konkurrenz von Abschirm- und Entschirmungseffekten der Arenringe beruhen, die den Hohlraum begrenzen.
- [13] Zur Analyse von ^1H -NMR-Titrationen mit Hilfe von HOSTEST 5.0. siehe: a) C. S. Wilcox in *Frontiers in Supramolecular Chemistry and Photochemistry* (Hrsg.: H.-J. Schneider, H. Dürr), VCH, Weinheim, **1990**, S. 123.
- [14] Y. Tanaka, C. Khare, M. Yonezawa, Y. Aoyama, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6193.
- [15] Inverse Micellen: a) N. Greenspoon, E. Wachtel, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7233; b) T. Kida, D. Furue, A. Masuyama, Y. Nakatsuji, I. Ikeda, *Chem. Lett.* **1996**, 733. „Unimolekulare inverse Micellen“; c) K. Kobayashi, F. Ikeuchi, S. Inaba, Y. Aoyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1105.
- [16] F. Franks, P. J. Lillford, G. Robinson, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1* **1989**, 85, 2417.