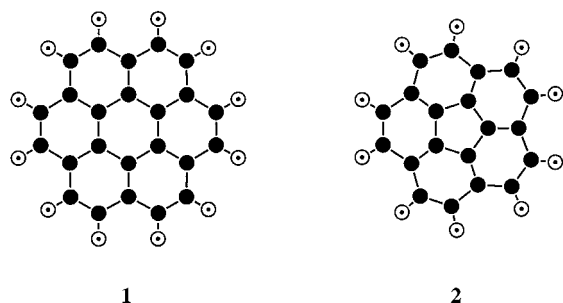


Gegenläufige Ringströme in Coronen und Corannulen**

Erich Steiner, Patrick W. Fowler und
Leonardus W. Jenneskens*

Ringströme sind eng verknüpft mit dem Konzept der Aromatizität in der Organischen Chemie und essentielle Bestandteile der Interpretation der chemischen und physikalischen Eigenschaften konjugierter π -Systeme.^[1–7] Die Ströme können nicht direkt beobachtet werden, sondern lassen sich nur indirekt NMR-spektroskopisch oder durch Messung der magnetischen Anisotropie (Erhöhung des Diamagnetismus)^[8] nachweisen. In monocyclischen Systemen sind diamagnetische Ringströme verknüpft mit der magischen Hückel-Zahl von $4n+2$ π -Elektronen. Für anellierte polycyclische Systeme wie das planare Coronen **1** und das schüsselförmige Corannulen **2** (Schema 1) wird üblicherweise ein „Annulen-im-Annulen“-Modell^[9, 10] verwendet. Dabei wird dem Rand und



Schema 1. ● = Kohlenstoff, ○ = Wasserstoff.

dem zentralen Ring jeweils die für Aromatizität geltende Hückel-Zahl (18 bzw. 6 in **1** und, nach Transfer von einem Elektron zum zentralen Pentagon, 14 bzw. 6 in **2**) zugeordnet, womit gleichläufige diamagnetische Ringströme in beiden Ringen resultieren würden. Berechneten Populationen^[11] zufolge kommt es in **2** aber nicht zu einer signifikanten Umverteilung der Elektronendichte vom Rand zum zentralen Ring, und die kernunabhängige chemische Verschiebung (nucleus-independent chemical shift, NICS), die von Schleyer et al.^[12] als Kriterium für Aromatizität vorgeschlagen wurde, lässt vermuten, dass sowohl **1** als auch **2** einen äußeren aromatischen (diamagnetischen, diatropen) und einen inneren nicht- oder antiaromatischen (paramagnetischen, paratropen) Ring aufweisen.^[13]

[*] Prof. Dr. L. W. Jenneskens
Debye Institute
Department of Physical Organic Chemistry
Utrecht University
Padualaan 8, 3584 CH Utrecht (Niederlande)
Fax: (+31)30-253-4533
E-mail: jennesk@chem.uu.nl

Dr. E. Steiner, Prof. Dr. P. W. Fowler
School of Chemistry, University of Exeter
Stocker Road, Exeter EX44QD (Großbritannien)

[**] Wir danken dem Rat für chemische Wissenschaften der niederländischen Organisation für wissenschaftliche Forschung (CW-NWO) sowie dem British Council für einen Reisekostenzuschuss.

Glücklicherweise erlauben die in den letzten Jahren entwickelten Distributed-origin-Methoden^[14–19] eine genaue Berechnung der resultierenden magnetischen Eigenschaften sowie im Besonderen die direkte Visualisierung induzierter Stromdichten in konjugierten Systemen.^[20–22] Diese Methoden wurden hier benutzt, um den abweichenden Modellen für **1** und **2** Ab-initio-Rechnungen zu den Ringströmen gegenüberzustellen und darüber hinaus die Frage der Anwendbarkeit von reinen π -Modellen auf nichtplanare, schüsselförmige Corannulene und damit auch auf Fullerene^[23, 24] zu diskutieren. Im Folgenden werden Rechnungen zu Coronen **1** (D_{6h}) und Corannulen **2** miteinander verglichen, wobei Letzteres sowohl in der Gleichgewichts-Schüsselkonformation (C_{5v}) als auch im planaren D_{5h} -Übergangszustand des Schüssel-Schüssel-Übergangs betrachtet wurde.

Die berechneten Stromdichten (siehe *Rechenmethoden* für Einzelheiten) für die σ -, die π - und die Summe aller Elektronen ($\sigma+\pi$) in einem Abstand von $1 a_0$ über den Molekülebenen von **1** und von planarem **2** sind in Abbildung 1 dargestellt. Die σ -Verteilungen zeigen bei diesem Abstand nicht die Einzelheiten der Stromdichte in Kernnähe, sie demonstrieren jedoch charakteristische Überlagerungen der diamagnetischen Ringströme entlang der σ -Bindungen. Ein kumulativer Effekt innerhalb eines jeden Ringes führt insgesamt zu einem zentralen paramagnetischen Ringstrom. Die π -Ströme überlagern sich in beiden Molekülen **1** und **2** zu einem eindeutig diamagnetischen Ringstrom entlang des äußeren Randes und einem paramagnetischen für den inneren Ring. Im Detail ergeben sich leichte Unterschiede zwischen den beiden Molekülen: In **1** ist der äußere Ringstrom stärker als der innere, in **2** ist es umgekehrt, und während in **2** π -Restringströme in den radialen C-C-Bindungen vorliegen, ist dies in **1** nicht der Fall.

Dieses generelle Bild ist beim Corannulen **2** unabhängig von der Krümmung des π -Systems. In der optimalen Schüsselgeometrie von **2** gibt es zwar keine strikte σ/π -Trennung mehr, doch bleibt die Gesamtstromdichteverteilung qualitativ erhalten. Abbildung 2 zeigt die durch ein Feld entlang der fünfzähligen Achse induzierten Gesamtstromdichten in einer Explosionsdarstellung, in der die Stromvektoren bezüglich der einzelnen Ringe in Ebenen parallel zu diesen jeweiligen Ringen projiziert sind. Der Abstand zwischen Ring- und Projektionsebene beträgt jeweils $1 a_0$, die Verteilungen sind für die Stromdichten innerhalb und außerhalb der Schüssel dargestellt. Wiederum lassen sich gegenläufige Ströme erkennen, obwohl die Vektoren der äußeren Ringe nun signifikante Komponenten senkrecht zur Projektionsebene aufweisen. Im planaren Corannulen **2** ist der Ringstrom im Zentrum von ähnlichem Betrag, aber entgegengesetztem Vorzeichen wie der in Benzol, was auf der Basis reiner π -Modelle zu erwarten ist.^[24] Wird dagegen die Krümmung berücksichtigt, dann wird der zentrale paramagnetische Ringstrom innerhalb der Schüssel stark erhöht, der außerhalb jedoch vermindert, was aufgrund von Betrachtungen zur Orbitalüberlappung auch erwartet werden kann. Der diamagnetische Ringstrom am Rand reagiert auf die Krümmung weniger stark, zeigt jedoch die gleichen Trends.

Das wichtigste Ergebnis der Ab-initio-Rechnungen lautet somit: Innerhalb eines Magnetfeldes senkrecht zur Molekül-

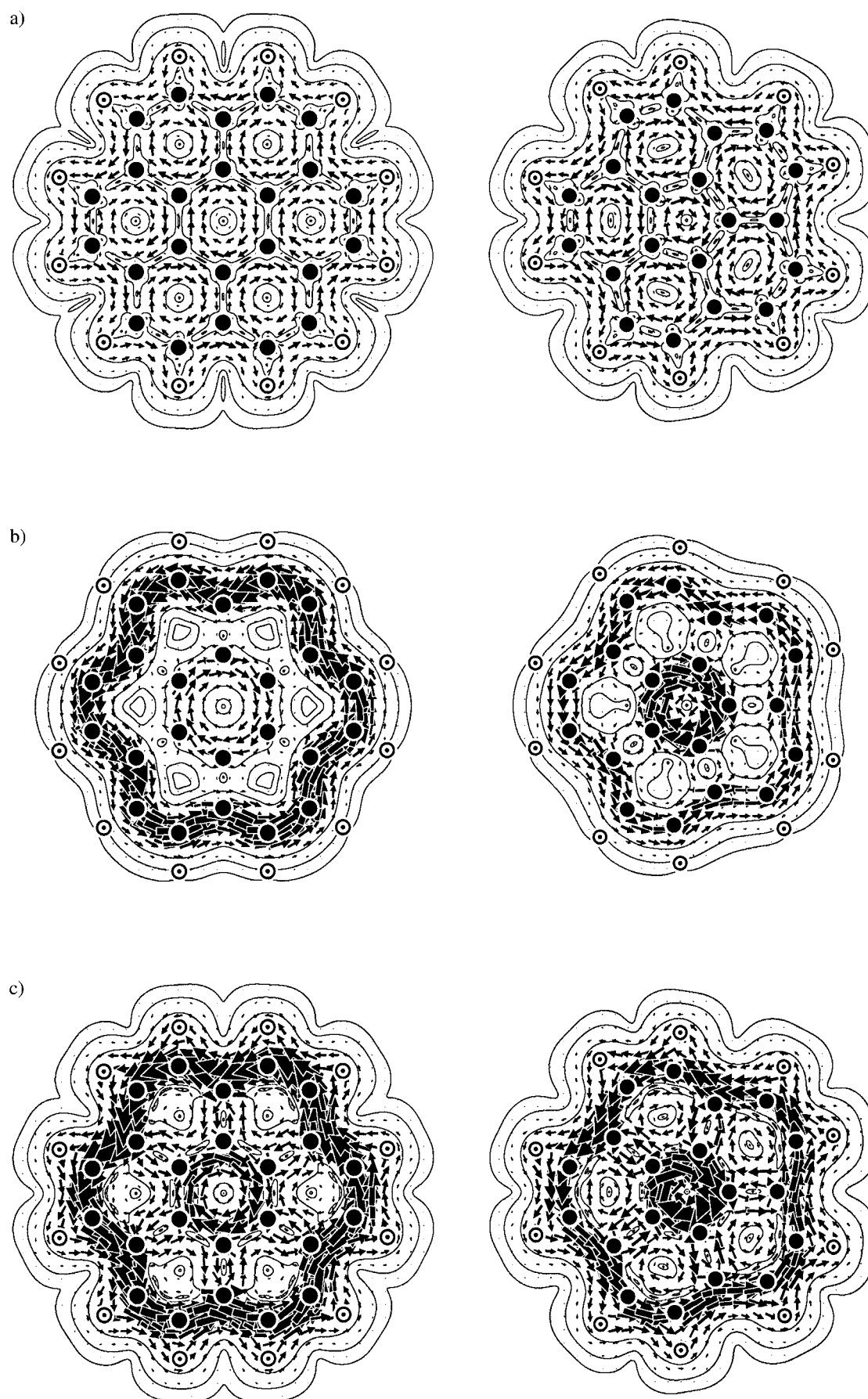


Abbildung 1. Stromdichteverteilungen in Coronen **1** (links) und planarem Corannulen **2** (rechts): a) σ -, b) π -, c) Gesamtstrom ($\sigma+\pi$).

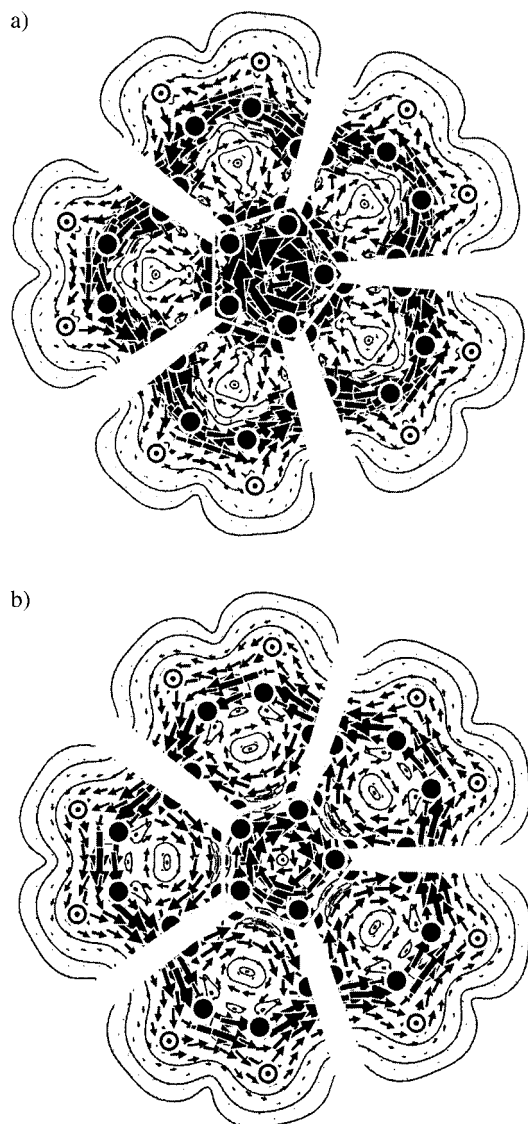


Abbildung 2. Stromdichteverteilungen von Corannulen **2** in der Schlüsselkonformation: a) Gesamtstrom innerhalb der Schlüssel, b) Gesamtstrom außerhalb der Schlüssel.

ebene weisen sowohl Coronen **1** als auch Corannulen **2** gegenläufige Ringströme auf, einen paramagnetischen am Rand und einen diamagnetischen im Zentrum, was in deutlichem Widerspruch zu den Aussagen des Annulen-im-Annulen-Modells steht. Ein völlig analoges Motiv wird sowohl in reinen π -[24] als auch in All-Elektronen-Rechnungen[25] für die in den pentagonalen Positionen von C_{60} induzierten Ringströme gefunden, was zeigt, dass Corannulen **2** ein geeignetes Modell für den Magnetismus in Fullerenen ist. Zudem kann erwartet werden, dass die Gegenläufigkeit der Ringströme zu charakteristischen chemischen Verschiebungen in verbrückten Cyclophan-Derivaten von **2** führt.[26]

Andere Eigenschaften aus CTOCD-Rechnungen (siehe Rechenmethoden) sind in Einklang mit früheren Rechnungen und dem Experiment und sollen hier zur Bestätigung der Richtigkeit unseres Ansatzes dienen. Die NICS-Werte (Tabelle 1) sind negativ und ähneln denen von Benzol ($\delta = -12.7$ in der benutzten Basis) für die äußeren Ringe von **1** und **2**,

Tabelle 1. Berechnete absolute Abschirmkonstanten [ppm] an den Ringzentren von Coronen **1** und Corannulen **2** (planar (D_{5h}) und schüsselförmig (C_{5v})). σ_{\parallel} ist die Komponente der absoluten Abschirmung aus der Ringebene heraus, σ ist der Mittelwert. Die NICS-Werte[12] wurden durch Vorzeichenänderung aus σ erhalten.

| | Ring | σ_{\parallel} | σ |
|--------------------------------|-------|----------------------|----------|
| Coronen 1 | innen | -22.0 | 2.4 |
| | außen | 14.4 | 14.8 |
| Corannulen 2 (planar) | innen | -58.5 | -9.4 |
| | außen | 1.6 | 9.7 |
| Corannulen 2 (Schüssel) | innen | -52.8 | -6.9 |
| | außen | 4.0 | 10.1 |

negativ, jedoch kleiner für den zentralen Ring von **1** und positiv für den zentralen Ring von **2** und sind damit in Einklang mit der Richtung und der Größe der in Abbildung 1 dargestellten berechneten Ströme. Die Out-of-plane-Abschirmung σ_{\parallel} in den Ringmitten, die sowohl in **1** als auch in **2** entgegengesetztes Vorzeichen für Rand und Zentrum aufweist (Tabelle 1), ist ein noch besserer Indikator für die Ringströme und ändert sich darüber hinaus systematischer als die NICS-Werte für Punkte außerhalb der Ringebene.[27]

Die berechnete Magnetisierbarkeits-Anisotropie von Coronen **1** (Tabelle 2) folgt der Korrelation mit der konventionellen Erhöhung der isotropen Suszeptibilität ξ bei verwand-

Tabelle 2. Berechnete molekulare Magnetisierbarkeiten [a.u. = $e^2 a_0^3 / m_e = 7.89104 \times 10^{-29} \text{ JT}^{-2}$] von Coronen **1** und Corannulen **2** (planar (D_{5h}) und schüsselförmig (C_{5v})). ξ_{\parallel} ist die Komponente der Magnetisierbarkeit parallel zur Hauptrotationsachse, ξ ist der Mittelwert und $\Delta\xi$ ist die Anisotropie. \mathcal{A} ist ein Maß für die Erhöhung des Diamagnetismus.[8]

| | ξ_{\parallel} | ξ | $\Delta\xi$ | \mathcal{A} |
|-----------------------|-------------------|-------|-------------|---------------|
| Coronen | -118.8 | -51.1 | -101.6 | 103 |
| Corannulen (planar) | -75.8 | -34.6 | -61.8 | |
| Corannulen (Schüssel) | -73.5 | -37.1 | -54.6 | |

ten Molekülen. (Im Rahmen der gleichen Berechnungsmethode erhält man $\Delta\xi$ [a.u.] = -16.5 (Benzol), -30.5 (Naphthalin), -45.1 (Fluoranthen) und -55.9 (Pyren) (a.u. = atomare Einheiten), vgl. hiermit die diamagnetischen Erhöhungen \mathcal{A} [$10^{-6} \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$] = 13.7, 30.5, 42 bzw. 57.[8]) Entsprechend seiner geringeren Größe und seines größeren paramagnetischen Stromes hat Corannulen **2** eine kleinere mittlere Magnetisierbarkeit und auch Anisotropie, mit einiger Abweichung zwischen der planaren und der gewölbten Form. Berechnete C-Abschirmungen und Verschiebungen sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Für die isotropen Verschiebungen ergibt sich eine ausgezeichnete Übereinstimmung mit dem Experiment,[28, 29] wohingegen die Komponentenverschiebungen, wie auch GIAO-Rechnungen[28] ergaben, nur qualitativ mit den aus Festkörper- ^{13}C -NMR-Messungen abgeleiteten Werten übereinstimmen; Tensorkomponenten hängen im Allgemeinen stärker von der gewählten Basis und dem Theorieniveau ab als mittlere Verschiebungen.[30] Bei den berechneten Verschiebungen für **2** ist die größte Änderung beim Übergang von der planaren zur Schlüsselkonformation eine Tieffeldverschiebung des Signals für die Kohlenstoffatome des zentralen Rings, was im Einklang mit

Tabelle 3. Berechnete ^{13}C -NMR-Verschiebungen für Coronen **1** und für Corannulen **2** in der Schlüsselkonformation. δ_{11} , δ_{22} und δ_{33} sind die Hauptkomponenten des Verschiebungstensors. δ ist der isotrope Mittelwert, er ergibt sich aus der berechneten absoluten Abschirmung σ ($\delta = 185.6 - \sigma \times 10^6$).^[17] Die Werte in Klammern sind experimentelle Verschiebungskomponenten und mittlere (isotrope) Verschiebungen aus Tieftemperatur-Festkörper-NMR-Messungen.^[28] Der zweite Satz mittlerer experimenteller Verschiebungen für Coronen^[29] und Corannulen^[32] bezieht sich auf Werte in Lösung (CDCl_3). Zum Vergleich: Die mit CTOCD berechneten isotropen Verschiebungen an den drei Positionen in Corannulen sind $\delta = 132.8$, 129.4 bzw. 128.1.

| Position | δ_{11} | δ_{22} | δ_{33} | δ |
|------------------------------------|---------------|---------------|---------------|-------------------|
| Coronen | | | | |
| Zentrum | 207.3 (199) | 181.4 (199) | -13.9 (-38) | 124.9 (120/122.6) |
| Rand | 210.0 (204) | 190.1 (193) | -11.2 (-28) | 129.6 (123/128.7) |
| Rand (protoniert) | 238.0 (225) | 130.4 (137) | +12.8 (+7) | 127.1 (123/126.2) |
| Corannulen (Schlüsselkonformation) | | | | |
| Zentrum | 235.5 (224) | 168.4 (177) | +9.4 (+6) | 137.8 (136/135.8) |
| Rand | 226.2 (214) | 145.7 (189) | +22.6 (-10) | 131.4 (131/130.8) |
| Rand (protoniert) | 230.5 (215) | 137.5 (145) | +13.3 (+17) | 127.1 (126/127.2) |

der erwarteten Rehybridisierung bei Krümmung ist.^[23, 31] Mit den berechneten mittleren Protonen-Abschirmungen σ von 22.2 (**1**) und 23.6 ppm (**2**) werden Verschiebungen von $\delta = 8.6$ und $\delta = 7.2$ erhalten ($\sigma \times 10^6 + \delta = 30.8$ ^[17]), die gut mit den experimentellen Verschiebungen $\delta(\text{CDCl}_3) = 8.90$ (**1**)^[29] und 7.81 (**2**)^[32] übereinstimmen.

Die allgemein hohe Qualität der berechneten Eigenschaften bekräftigt die Schlussfolgerung, dass die CTOCD-Verteilungen, von denen NICS, Magnetisierbarkeit und kernmagnetische Abschirmungen Integrale sind, physikalisch korrekte Visualisierungen der Ringströme in diesen Systemen sind. Es gibt somit eine solide theoretische Basis, um das Annulen-im-Annulen-Modell als generelles Bild von Coronen **1** und Corannulen **2** zu verwerfen. Das soll nicht heißen, dass gleichsinnige Ringströme niemals in solchen Molekülen auftreten können. Beispielsweise wird bei Übertagung von vier Elektronen auf **2** (Bildung des Tetraanions) der zentrale Ringstrom in der CTOCD-Stromdichteverteilung umgekehrt, sodass zwei konzentrische, stark diamagnetische Ringströme resultieren, in Übereinstimmung mit experimentellen ^1H -NMR-Daten.^[33] Eine entsprechende Umkehrung des Stromes, mit ähnlichen Konsequenzen für die ^{13}C -NMR-Verschiebung, wird für die Hexaanionen von C_{60} und C_{70} vorausgesagt.^[34]

Rechenmethoden

Die magnetischen Eigenschaften von **1** und **2** wurden mit Distributed-origin-Methoden, die ursprünglich von Keith und Bader entwickelt^[14, 16] und von Zanasi und Mitarbeitern auf dem Coupled-Hartree-Fock-Niveau implementiert wurden,^[17] unter Verwendung der Exeter-Version des Programms SYSMO berechnet.^[35] Für die Stromdichteverteilungen wurden gut konvergierende Ergebnisse mit der DZ-Variante (DZ = diamagnetic zero) der CTOCD-Methode^[14, 17] (CTOCD = continuous transformation of origin of current density) erhalten, bei der die Stromdichte an jedem Punkt im Raum mit diesem Punkt als Ursprung berechnet wird. Diese Methode hat die üblichen Vorteile aller Distributed-origin-Methoden:^[16, 17] ausgezeichnete Konvergenz mit der Größe der Basis und physikalisch realistische Stromverteilungen bereits mit moderaten Basissätzen (hier 6-31G**). Integrale Eigenschaften, d.h. die Magnetisierbarkeit und die Abschirmungen an den Kernen und in den Ringmitten, wurden mit der PZ2-Variante (PZ = paramagnetic zero) der CTOCD-Methode berechnet,^[19] welche für diesen Zweck genauere Resultate liefert. Die Geometrien von **1** und beiden Formen von **2** wurden unter Verwendung des

6-31G**-Basissatzes mit dem Programm CADPAC^[36] optimiert. Die SCF-Gesamtenergien betragen -915.9741 (**1**), -763.1926 und -763.2071 E_h (**2**), woraus sich für **2** eine Inversionsbarriere von 38 kJ mol^{-1} ergibt (vgl. 42.7 kJ mol^{-1} aus Tieftemperatur-NMR-Messungen an einem Derivat^[32]). In der optimalen Geometrie beträgt die berechnete Tiefe der Schlüssel 0.82 Å (0.87 Å laut Röntgenbeugung^[37]). Für die planaren Systeme sind die von einem Einheitsmagnetfeld entlang der Hauptachse des Systems induzierten Stromdichten in einer Ebene 1 a_0 oberhalb der Ebene der Kerne dargestellt (d.h. nahe dem Maximum der π -Elektronendichte, dabei sind die Ströme im Wesentlichen senkrecht zum induzierenden Feld). Dargestellt ist eine Fläche von $24 \times 24 a_0^2$, die eingezeichneten Konturen entsprechen dem Modulus der Stromdichte bei Werten von $0.001 \times 4^n e\hbar/m_e a_0^4$ ($n = 0, 1, 2, \dots$). Die Vektoren repräsentieren Projektionen des Stromes auf diese Ebene. In allen Darstellungen verlaufen diamagnetische Ringströme entgegen dem und paramagnetische im Uhrzeigersinn.

Eingegangen am 10. August 2000 [Z15621]

- [1] L. Pauling, *J. Chem. Phys.* **1936**, 4, 673–677.
- [2] K. Lonsdale, *Proc. R. Soc. London A* **1937**, 159, 149–161.
- [3] F. London, *J. Phys. Radium* **1937**, 8, 397–409.
- [4] J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1956**, 24, 1111.
- [5] C. W. Haigh, R. B. Mallion, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1980**, 13, 303–344.
- [6] P. J. Garratt, *Aromaticity*, Wiley, New York, **1986**.
- [7] U. Fleischer, W. Kutzelnigg, P. Lazzeretti, V. Mühlenkamp, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5298–5306.
- [8] „Diamagnetic Susceptibility Exaltation as a Criterion of Aromaticity“: H. J. Dauben, J. D. Wilson, J. L. Laity in *Nonbenzenoid Aromatics*, Vol. II (Hrsg.: J. P. Snyder), Academic Press, New York, **1971**, S. 167–206.
- [9] W. E. Barth, R. G. Lawton, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 380–381; W. E. Barth, R. G. Lawton, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1730–1745.
- [10] R. Benshafut, E. Shabtai, M. Rabinovitz, L. T. Scott, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1091–1106, zit. Lit.
- [11] A. Sygula, P. W. Rabideau, *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **1995**, 333, 215–226.
- [12] P. von R. Schleyer, C. Maerker, A. Dransfeld, H. Jiao, N. J. R. van Eikema Hommes, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6317–6318.
- [13] M. Bühl, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 734–739.
- [14] T. A. Keith, R. F. W. Bader, *Chem. Phys. Lett.* **1993**, 210, 223–231.
- [15] S. Coriani, P. Lazzeretti, M. Malagoli, R. Zanasi, *Theor. Chim. Acta* **1994**, 89, 181–192.
- [16] T. A. Keith, R. F. W. Bader, *J. Chem. Phys.* **1993**, 99, 3669–3682.
- [17] R. Zanasi, *J. Chem. Phys.* **1996**, 105, 1460–1469.
- [18] P. Lazzeretti, M. Malagoli, R. Zanasi, *Chem. Phys. Lett.* **1994**, 220, 299–304.
- [19] R. Zanasi, P. Lazzeretti, M. Malagoli, F. Piccinini, *J. Chem. Phys.* **1995**, 102, 7150–7157.
- [20] E. Steiner, P. W. Fowler, *Int. J. Quantum Chem.* **1996**, 60, 609–616.
- [21] P. W. Fowler, E. Steiner, *J. Phys. Chem.* **1997**, 101, 1409–1413.
- [22] P. W. Fowler, E. Steiner, B. Cadioli, R. Zanasi, *J. Phys. Chem.* **1998**, 102, 7297–7302.
- [23] R. C. Haddon, *Science* **1993**, 261, 1545–1550.
- [24] A. Pasquarello, M. Schlüter, R. C. Haddon, *Science* **1992**, 257, 1660–1661.
- [25] R. Zanasi, P. W. Fowler, *Chem. Phys. Lett.* **1995**, 238, 270–280.
- [26] T. J. Seiders, K. K. Baldrige, J. S. Siegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2754–2755.
- [27] T. K. Zywiets, H. Jiao, P. von R. Schleyer, A. de Meijere, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3417–3422.
- [28] A. M. Orendt, J. C. Facelli, S. Bai, A. Rai, M. Gossett, L. T. Scott, J. Boerio-Goates, R. J. Pugmire, D. M. Grant, *J. Phys. Chem. A* **2000**, 104, 149–155.
- [29] Die ^1H - (300 MHz) und ^{13}C -NMR-Spektren (75 MHz) von **1** wurden in CDCl_3 neu aufgenommen. Für die ^1H -NMR-Verschiebung von **1** siehe auch M. Jonathan, S. Gordon, B. P. Dailey, *J. Chem. Phys.* **1962**, 36, 2443–2448.
- [30] P. W. Fowler, E. Steiner, R. Zanasi, B. Cadioli, *Mol. Phys.* **1999**, 96, 1099–1108.
- [31] J. M. Schulman, R. L. Disch, *J. Comput. Chem.* **1998**, 19, 189–194.

- [32] L. T. Scott, P.-C. Cheng, M. M. Hashemi, M. S. Bracher, D. T. Meyer, H. B. Warren, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10963–10968, zit. Lit.
- [33] A. Ayalon, M. Rabinovitz, P.-C. Cheng, L. T. Scott, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1691–1692; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1636–1637.
- [34] A. Pasquarello, M. Schlüter, R. C. Haddon, *Phys. Rev. A* **1993**, *47*, 1783–1789.
- [35] P. Lazzeretti, R. Zanasi, SYSMO-Programmpaket (Universität Modena), **1980**. Einige zusätzliche Routinen zur Ermittlung und Visualisierung der Stromdichten wurden in Exeter geschrieben (E. Steiner, P. W. Fowler, unveröffentlicht).
- [36] R. D. Amos, J. E. Rice, *The Cambridge Analytical Derivatives Package, Issue 4.0*, **1987**.
- [37] J. C. Hanson, C. E. Nordman, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1976**, *32*, 1147–1153.

Zur Entwicklung von Antitumor-Impfstoffen: ein synthetisches Konjugat aus tumorassoziertem MUC1-Glycopeptidantigen und dem Tetanustoxin-Epitop**

Stefanie Keil, Christine Claus, Wolfgang Dippold und Horst Kunz*

Seit entdeckt wurde, dass sich Tumorzellen von gesunden Zellen im Glycoproteinprofil ihrer äußeren Zellmembran stark unterscheiden,^[1] sind immer wieder Versuche unternommen worden, tumorselektive Antigene für Immunisierungen gegen Tumoren zu entwickeln.^[2] Zunächst standen Glycolipide^[3] im Vordergrund des Interesses. Von Springer et al.^[1b] waren seit 1977 Glycoproteine mit dem Thomsen-Friedenreich-Antigen (T- oder TF-Antigen: Gal β (1-3)-GalNAc-O-Ser/Thr) als tumorassozierte Oberflächenstrukturen auf Epithelzellen beschrieben worden. Wegen der Kreuzreaktivität gegen sie induzierter Antikörper wurde den T-Antigen-Glycoproteinen eine enge strukturelle Beziehung zu den Asialoglycophorinen zugeschrieben.^[1b] Basierend auf diesen Befunden haben wir vor 15 Jahren T_N- und T-Antigen-Glycopeptide synthetisiert, um Antigene zur Immunisierung gegen Tumoren zu entwickeln.^[4] Dazu wurden die Glycopeptide mit der N-terminalen Sequenz des M-Blutgruppen-Glycophorins an Rinderserumalbumin (BSA) gekuppelt und als Impfstoffe zur Immunisierung von Mäusen eingesetzt. Der durch Hybridoma-Technik gewonnene, selektiv gegen das T-Antigen-Glycopeptid gerichtete Antikörper (82-A6)^[5] zeig-

te in Enzyme-linked-Immunosorbent-Assays (ELISA) Affinität gegenüber Epitheltumoren, aber auch gegenüber gesunden Zellen dieser Gewebe und somit keine genügende Tumorselektivität. Seine weitere Charakterisierung ergab, dass er keine Affinität zu Glycophorin, wohl aber zu den Asialoglycophorinen^[5, 6] zeigte, was seine Spezifität gegen das T-Antigen belegte. Interessant war, dass der Antikörper mit Asialoglycophorin der M-Blutgruppe, dessen N-terminale Sequenz der des synthetisierten T-Antigen-Glycopeptids entspricht, deutlich stärker reagierte als mit N-Blutgruppen-Asialoglycophorin. Der Antikörper differenziert also zwischen zwei Glycoproteinen mit zahlreichen identischen T-Antigen-Sacchariden, die sich nur geringfügig in der Peptidsequenz unterscheiden. Dies war ein Hinweis darauf, dass die Spezifität eines gegen ein Kohlenhydrat-Epitop (T-Antigen) gerichteten Antikörpers entscheidend von der Peptidsequenz in der Verknüpfungsregion moduliert wird.^[4–6] Für ein tumorselektives Antigen wird danach nicht nur ein tumorassoziertes Saccharidepitop, sondern auch eine tumorselektive Peptidstruktur benötigt.

In den vergangenen Jahren sind die Aminosäuresequenzen von tumorassozierten Mucinen aufgeklärt worden.^[7] Ziel unserer Synthesen sind Glycopeptide aus dem tumorassozierten Mucin MUC1.^[8] MUC1 ist in Epitheltumoren bis zu zehnfach überexprimiert und wegen vorzeitig einsetzender Sialylierung unvollständig glycosyliert. Der niedrige Glycosylierungsgrad des polymorphen epithelialen Mucins (PEM) MUC1 beeinflusst dessen Konformation. Peptidepitope aus der Tandem-Repeat-Region des MUC1 werden dem Immunsystem zugänglich. Sie sollten eine tumorselektive Peptidstrukturinformation haben. Wir haben deshalb T_N-,^[9] T_N^[10] und Sialyl-T_N-Antigen-Glycopeptide^[11] aus der Tandem-Repeat-Region von MUC1^[12] synthetisiert. Da nur eines der Glycopeptide auf periphere Blutlymphozyten einen proliferierenden Effekt ausübte, haben wir ein neues Konzept zur Konstruktion von tumorselektiven Antigenen für Antitumor-Impfstoffe entwickelt, nach dem das tumorassozierte MUC1-Glycopeptid-Antigen über einen flexiblen Spacer mit einem T-Zell-Epitop aus Tetanustoxin zum Konjugat **1** (Abbildung 1) kombiniert wird.

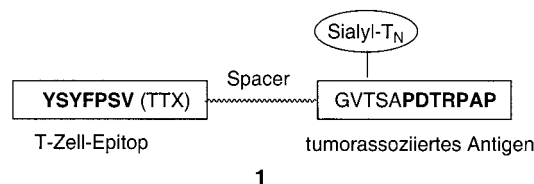


Abbildung 1.

In die Zielstruktur wurde das Peptidmotiv PDTRPAP als immundominante Domäne^[13] eingebaut. Die Neuraminsäure wird als Benzylester^[14] geschützt und **1** aus zwei großen Teilen in einer Fragmentkondensation an fester Phase aufgebaut. Der Sialyl-T_N-Baustein wird aus einem T_N-Threonin-Konjugat und einem Neuraminsäure-Donor konvergent synthetisiert.^[11] Der O-Acetyl-geschützte Sialinsäurebenzylester **2**^[14] wird mit Acetylchlorid in das Glycosylchlorid und dieses mit Kalium-O-ethylxanthogenat in das Sialylxanthogenat **3**^[15]

[*] Prof. Dr. H. Kunz, Dipl.-Chem. S. Keil
Institut für Organische Chemie der Universität Mainz
Duesbergweg 10-14, 55099 Mainz (Deutschland)
Fax: (+49) 6131-39-24786
E-mail: hokunz@mail.uni-mainz.de
Dr. C. Claus, Prof. Dr. W. Dippold^[+]
Naturwissenschaftlich-Medizinisches Forschungszentrum der Universität Mainz

[+] Weitere Adresse: St. Vincenz-Hospital Mainz

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und von der Stiftung Rheinland-Pfalz für Innovation gefördert. S.K. dankt für ein Kekulé-Stipendium des Fonds der Chemischen Industrie.