

lieferte das Keton **3**, das in der zweiten, mit Fluoridionen **4** beladenen Säule unter Bildung des Alkohols **5** desilyliert wurde. Im letzten Reaktionsschritt wurde **5** durch reduktive Aminierung in **7** überführt. Hierbei bildete sich aus **5** und Benzylamin zunächst eine Schiff-Base, die in dem Borhydridbeladenen Reaktor, unter Bildung geringer Mengen des entsprechenden Diols, zum Amin **7** reduziert wurde.

Wir haben einen Mikroreaktor entwickelt, der sich an jede gängige HPLC-Anlage anschließen lässt und der im Kern aus einem neuartigen Kompositmaterial aus hochporösem Glas und einer funktionalisierten Polymerphase besteht. Die Funktionalisierung der Polymerphase ermöglicht die sehr effiziente Durchführung von Reaktionen. Hieraus resultiert eine kostengünstige Laborsynthesetechnik, mit der ein PASS-flow-Betrieb realisiert werden kann und die damit großes Potential für die automatisierte Synthese in Lösung aufweist.^[12, 13]

Experimentelles

Präparation der Polymer/Glas-Monolithen und Einsatz in der organischen Synthese:

Polymerisation: 45 g Vinylbenzylchlorid und 3.9 g Divinylbenzol (65 % in Ethylbenzol) werden in 300 mL *n*-Paraffin (Kettenlänge C₁₄–C₁₇) gelöst. Nach Lösen von 300 mg Azoisobutyronitril werden poröse Glasstäbe von 5.3 mm Durchmesser und 110 mm Länge in die Lösung getaucht. Durch kurzes Anlegen von Vakuum wird die Luft aus dem Porenraum der Trägerstäbe entfernt. Nach Erwärmen der Reaktionsmischung auf 70 °C über Nacht werden die Stäbe von äußerlich anhaftendem Polymer gereinigt und mit Trichlormethan gespült.

Aminierung: Die polymerbeladenen Stäbe werden mit wasserfreiem Toluol bedeckt, und ein kontinuierlicher Strom von Trimethylamin wird durch die Lösung geleitet. Nach vier Tagen wird das mit Trimethylamin gesättigte Toluol abgesaugt, und die Stäbe werden im Vakuum getrocknet. Die so erhaltenen „quaternisierten“ Stäbe werden mit einem Gehäuse ausgestattet und können als Mikroreaktoren eingesetzt werden.

Beladung mit Bromat(i)-Ionen **2** und Oxidation von **1**: Der Mikroreaktor (Cl[−]-Form) wird in der angegebenen Reihenfolge mit jeweils 10 mL entionisiertem Wasser, 1 M Natronlauge, entionisiertem Wasser, 2 M Bromwasserstoffsäure, entionisiertem Wasser, Methanol und 25 mL wasserfreiem Dichlormethan gespült. Anschließend wird eine Lösung von 1.5 mmol Diacetoxiodbenzol in 10 mL wasserfreiem Dichlormethan über Nacht unter Argon im Kreislauf durch den Mikroreaktor gepumpt. Nach Waschen mit 10 mL wasserfreiem Dichlormethan werden 0.125 mmol **1** und eine katalytische Menge TEMPO (0.1 Mol-%) in 10 mL wasserfreiem Dichlormethan unter Argon sechs Stunden im Kreislauf durch den Mikroreaktor gepumpt. Zur Aufarbeitung wird das System mit 10 mL Dichlormethan gespült. Die organische Phase wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand kann ohne zusätzliche Reinigung für weitere Reaktionen eingesetzt werden.

Eingegangen am 17. Mai 2001 [Z17127]

[1] Neuere Übersichten: a) A. Kirschning, H. Monenschein, R. Wittenberg, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 670–701; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 650–679; b) A. Kirschning, H. Monenschein, R. Wittenberg, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 4445–4450; c) S. V. Ley, I. R. Baxendale, R. N. Bream, P. S. Jackson, A. G. Leach, D. A. Longbottom, M. Nesi, J. S. Scott, R. I. Storer, S. J. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2000**, 3815–4195; d) D. H. Drewry, D. M. Coe, S. Poon, *Med. Res. Rev.* **1999**, *19*, 97–148.

[2] „Polymeric Reagents and Catalysts“: R. T. Taylor, *ACS Symp. Ser.* **1986**, *308*, 132–154.

[3] Übersichten: a) D. Hudson, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 333–360; D. Hudson, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 403–457; b) A. R. Vaino, K. D.

Janda, *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 579–596; c) P. Hodge, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 417–424.

- [4] S. Rana, P. White, M. Bradley, *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 9–15.
- [5] a) K. Sundmacher, H. Kunne, U. Kunz, *Chem. Ing. Tech.* **1998**, *70*, 267–271; b) C. Altwicker, Dissertation, TU Clausthal, **2001**.
- [6] Auch andere Monomere wie 4-Vinylpyridin lassen sich durch Fällungspolymerisation in den porösen Glasstab einbringen.
- [7] Die Untersuchungen wurden am NMR-Zentrum der Universität Wageningen (Niederlande) durchgeführt.
- [8] Kommerziell verfügbare Gel-artige (Amberlite IRA-400) oder makroporöse (Amberlite IRA-900) Borhydrid-beladene Anionenaustauscherharze verhalten sich unter diesen Bedingungen ähnlich wie der gehäusefreie, monolithische Stab und das pulverisierte Material.
- [9] Je nach Quelleigenschaften des eingesetzten Lösungsmittels ergibt sich ein Druckabfall von 10 bar (3 mL min^{−1}) bzw. 28 bar (10 mL min^{−1}) über die Länge des Reaktors.
- [10] G. Sourkouni-Argirusi, A. Kirschning, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3781–3784.
- [11] Für die Automatisierung kann auf übliche HPLC-Labortechnik zurückgegriffen werden (z.B. Pumpen, Detektoren, Ventile, Dosiereinrichtungen).
- [12] S. J. Haswell, R. J. Middleton, B. O'Sullivan, V. Skelton, P. Watts, P. Styring, *Chem. Commun.* **2001**, 391–398.
- [13] Die hier vorgestellten Durchflussreaktoren sind bei der CHELONA GmbH (Potsdam) verfügbar.

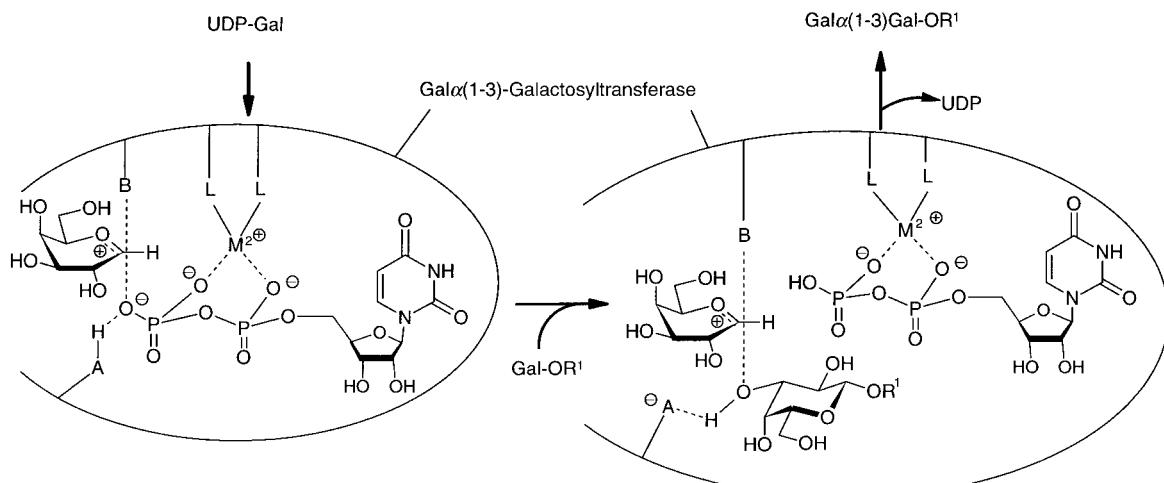
Hemmung von α (1-3)-Galactosyltransferase durch ein neuartiges Disubstratanalogon**

Bernhard Waldscheck, Markus Streiff, Wolfgang Notz, Willy Kinzy und Richard R. Schmidt*

Oligosaccharide spielen eine bedeutende Rolle in Zellerkennungsprozessen und in der Signaltransduktion.^[1] Deshalb ist für biologische Studien die gezielte Beeinflussung ihrer Biosynthese von großem Interesse. Ein wichtiger Kontrollmechanismus ist die spezifische Hemmung von Glycosyltransferasen.^[2] In der enzymatischen Oligosaccharidsynthese werden im Allgemeinen ein Glycosyldonor (üblicherweise ein Nucleosidmono- oder -diphosphat) und ein Glycosylacceptor unter Verlust des nucleosidischen Phosphatrests verknüpft. Substratanaloga des Donors wie des Acceptors sind als Inhibitoren untersucht worden, jedoch meist mit mäßigem Erfolg.^[3] Auch Übergangszustandsanaloga des Donors wurden erzeugt.^[4] Sie wurden meist von den entsprechenden Glycalen abgeleitet, weil man annimmt, dass ein Oxocarbenium-Ion strukturell eng verwandt mit dem Übergangszustand ist (Schema 1).^[4–6] Disubstratanaloga,^[7, 8] die den Glycosyldon-

[*] Prof. Dr. R. R. Schmidt, Dr. B. Waldscheck, Dr. W. Notz
Fachbereich Chemie, Universität Konstanz
Fach M 725, 78457 Konstanz (Deutschland)
Fax: (+49) 7531-883135
E-mail: Richard.Schmidt@uni-konstanz.de
Dr. M. Streiff, Dr. W. Kinzy
Novartis Pharma AG
Transplantation Research, WSJ 386.643
4002 Basel (Schweiz)

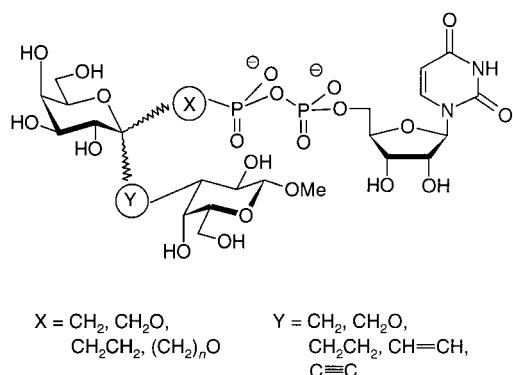
[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.



Schema 1. Vorschlag für den Verlauf des Galactosyltransfers (B oder UDP sind die katalytisch wirkenden Nucleophile, A–H = Säure).

nor und den Glycosylacceptor in einer sterischen Anordnung enthalten, welche den Übergangszustand simuliert (für eine $\alpha(1\text{-}3)$ -Galactosyltransferase-Reaktion siehe Schema 1),^[9] sind hierbei von besonderem Interesse. Man geht davon aus, dass solche Verbindungen eine hohe Affinität zum aktiven Zentrum haben und zu hoher Selektivität führen.

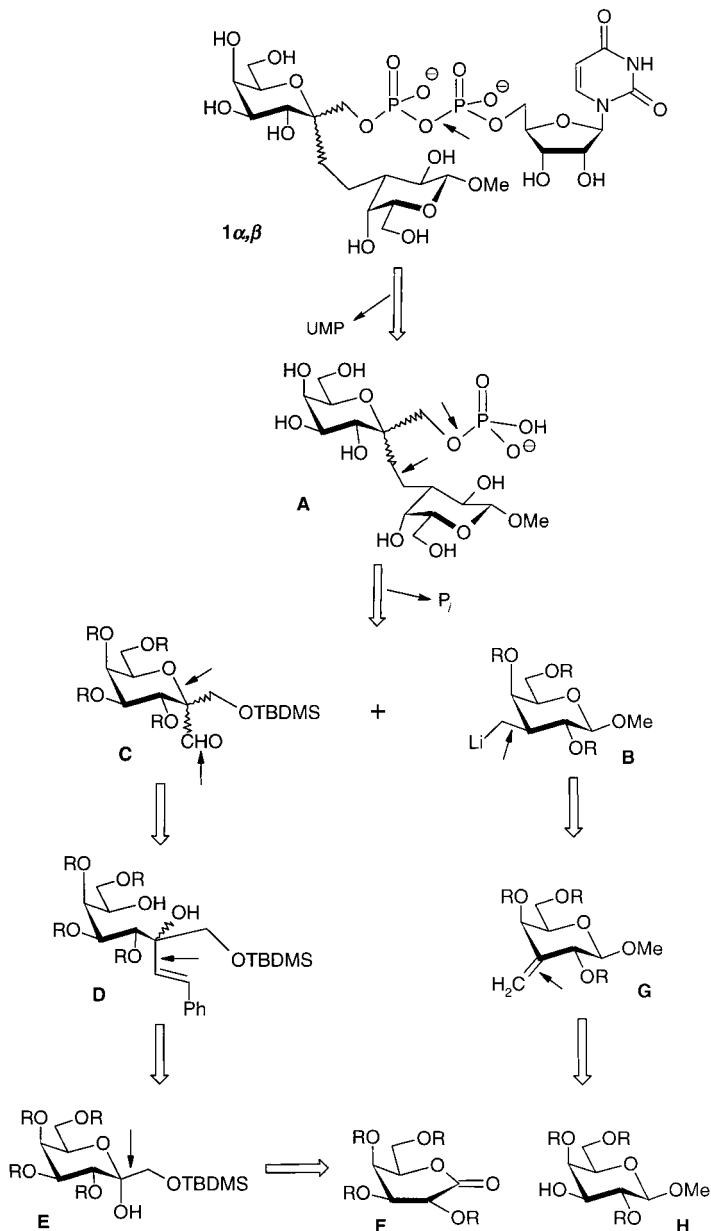
Mögliche in Frage kommende Disubstratanaloga sind in Schema 2 gezeigt. In den Zielmolekülen sind sowohl die Abgangsgruppe als auch der Acceptor durch hydrolytisch stabile Bindungen mit dem Glycosylrest verbunden. Somit ist



Schema 2. Vorgeschlagene Disubstratanaloga.

die Synthese von C-Ketosiden^[10] von Interesse. Die Hemmung von $\alpha(1\text{-}3)$ -Galactosyltransferase ist zur Vermeidung hyperakuter Abstoßungsreaktionen bei der Xenotransplantation von Schweineorganen auf den Menschen von Bedeutung.^[11] Des Gleichen sind Inhibitoren von Galactosyltransferasen, die für die Synthese des Glycosylphosphatidylinosit(GPI)-Membranankers von Trypanosomen^[12–14] verantwortlich sind, interessante pharmakologische Ziele. Wir konzentrierten uns auf die Synthese der Verbindungen **1 α** und **1 β** (in Schema 2: $X = \text{CH}_2\text{O}$, $Y = \text{CH}_2\text{CH}_2$).^[15, 16]

Die Retrosynthese der Zielmoleküle **1 α** und **1 β** ist in Schema 3 dargestellt. Abspalten von UMP führt zu **A**, daraus werden durch Entfernen der Phosphatgruppe die beiden Galactose-Einheiten **B** und **C** erhalten. Ringöffnung von **C** und Installieren einer latenten C_1 -Funktionalität (\rightarrow **D**) sowie



Schema 3. Retrosyntheseschema für die Synthese der Disubstratanaloga **1**.

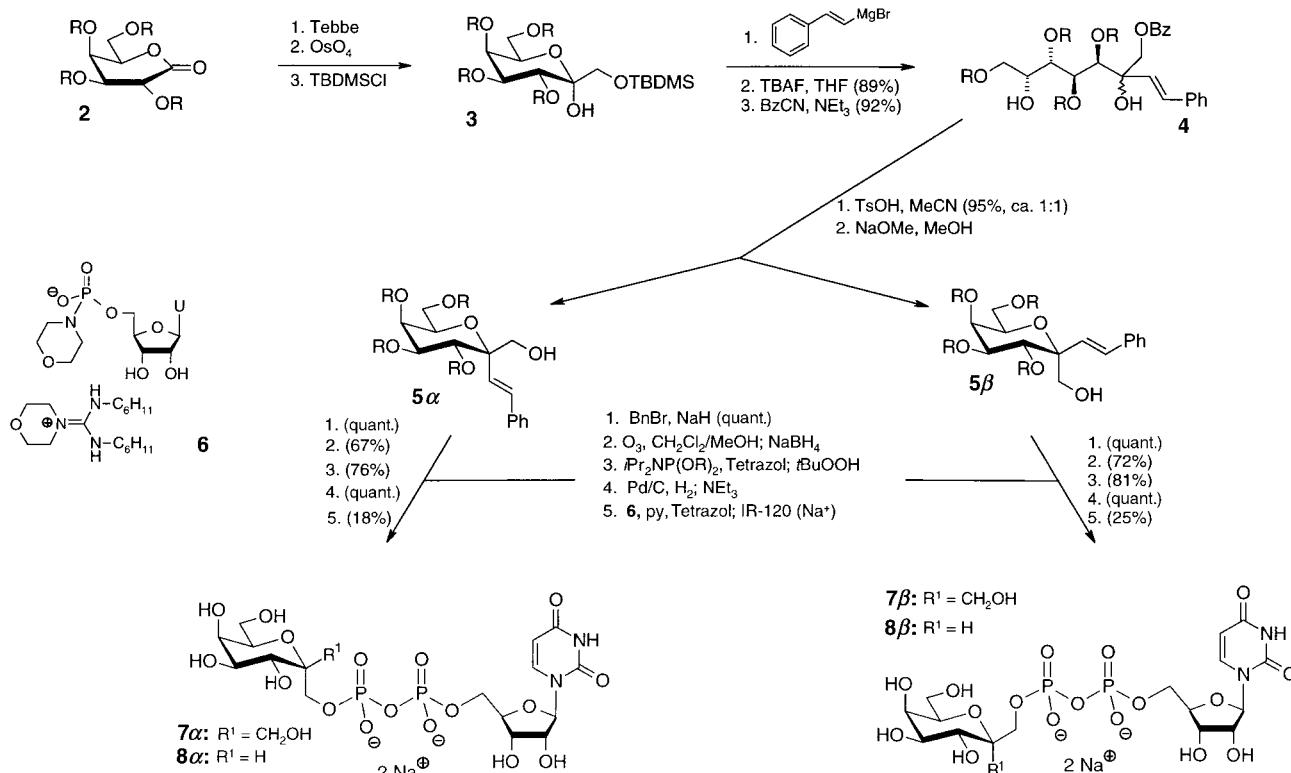
abschließendes Freisetzen der beiden C₁-Syntheseäquivalente führen über **E** zum Galactonolacton **F** (R=H). Das 3-C-Lithiomethylgalactosid-Derivat **B** sollte über das 3-C-Methylen-Derivat **G** verfügbar sein, das man aus 3-O-ungeschütztem Galactopyranosid **H** erhalten kann.

Als Vorstufe für die Synthese von **1α** und **1β** (und anderer UDP-Gal-Mimetika, siehe unten) wurde O-Benzyl-geschütztes Galactonolacton **2** (Schema 4)^[17] ausgewählt. Die erforderliche Anknüpfung von zwei funktionellen C₁-Nucleophilen wurde durch Tebbe-Methylenierung von **2**, Dihydroxylierung der C-C-Doppelbindung und selektiven Schutz der primären Hydroxygruppe mit *tert*-Butyldimethylsilyl-(TBDMS)-chlorid (\rightarrow 2-Heptulose **3**) erreicht. Der Zusatz von Styrylmagnesiumbromid als latente C₁-Funktionalität zu **3** und der Ersatz der TBDMS-Gruppe durch die Benzoylgruppe lieferten den Alkohol **4** als 1:1-Diastereomerengemisch. Mit diesem Schutzgruppenmuster konnte **4** schließlich unter Säurekatalyse aufgrund der vorhandenen Styrylgruppe cyclisiert werden; dies führte zu einem 1:1-Gemisch von diastereomeren Tetrahydropyran-Derivaten; Entfernen der O-Benzoylgruppe ergab die wichtigen Zwischenstufen **5α** und **5β** in hoher Ausbeute. Diese Verbindungen wurden durch O-Benzylierung, Ozonolyse der C-C-Doppelbindung und Reduktion der freigesetzten Formylgruppe in Hydroxymethyliderivate umgewandelt; Phosphorylierung der primären Hydroxygruppe, vollständige hydriderende O-Debenzylierung, Anknüpfung von UMP mithilfe der aktivierten Zwischenstufe **6** und Ionenaustausch ergaben die UDP-Gal-Mimetika als Dinatriumsalze **7α** und **7β**. Als Donorsubstratanaologa sind sie auch potentielle Galactosyltransferase-Inhibitoren; das

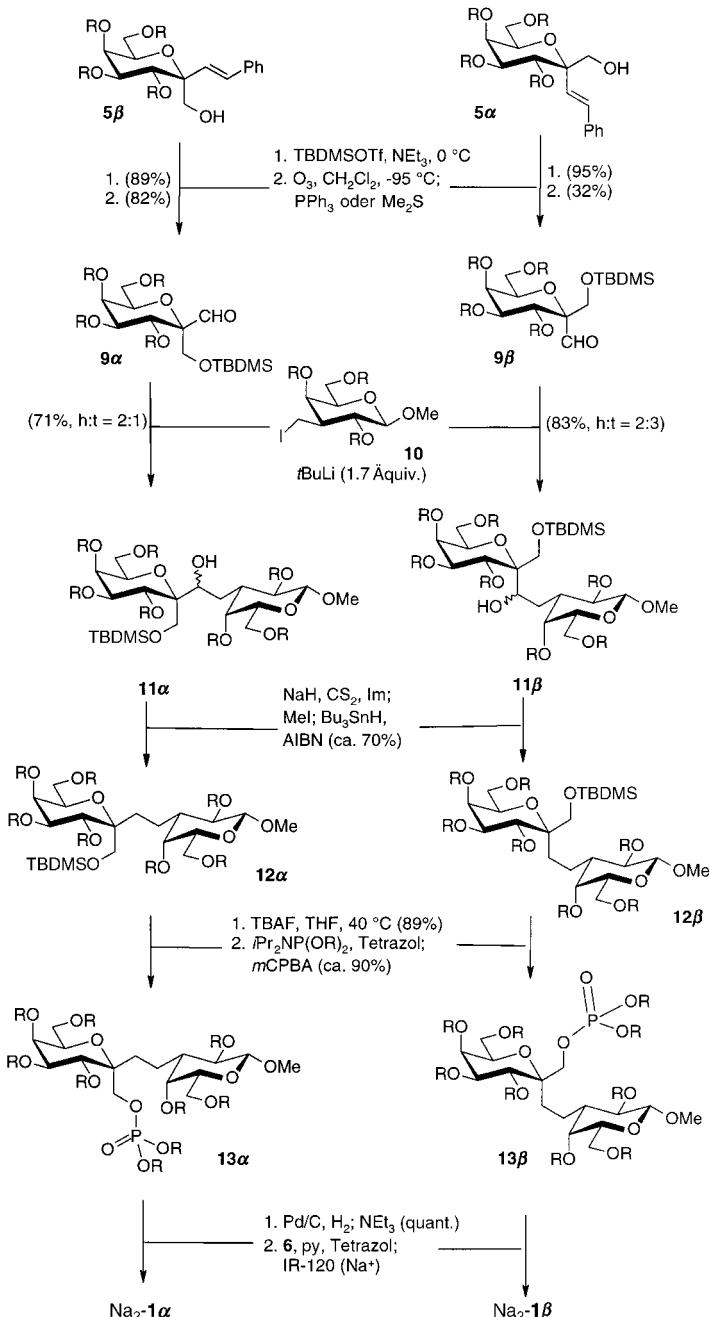
Gleiche gilt für die UDP-Homologen **8α** und **8β**, die ebenfalls auf diesem Weg erhalten werden konnten.^[4, 16, 18] Alle vier Verbindungen wurden in biologischen Studien untersucht.

Um die Zielmoleküle **1α** und **1β** herzustellen, wurden die primären Hydroxygruppen von **5** durch die TBDMS-Gruppe geschützt (Schema 5) und die Formylgruppen durch Ozonolyse der Styrylgruppen erzeugt (\rightarrow **9**); die Aldehydgruppen wurden für die Anbindung des Galactosylrests, des Acceptor-Teils der Disubstratanaologa **1**, verwendet. Dazu wurde das 3-C-(Iodomethyl)galactosid **10**, das aus Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosid hergestellt wurde,^[19] mithilfe von *tert*-Butyllithium in das 3-C-Lithiomethyl-derivat umgewandelt, welches dann mit **9α** und **9β** zu den C-Disacchariden **11α** bzw. **11β** reagierte, die beide als Diastereomerengemisch anfielen. Entfernen der Hydroxygruppe unter Barton-Bedingungen führte zu den stereochemisch einheitlichen Isomeren **12α** und **12β**. Der Ersatz der TBDMS-Schutzgruppe durch die Phosphatgruppe gelang unter Standardbedingungen in guter Ausbeute und lieferte die O-Benzyl-geschützten Phosphate **13α** und **13β**. Hydrierung bewirkte vollständige O-Debenzylierung; Reaktion mit dem aktivierten UMP-Derivat **6** und Ionenaustausch ergaben die Zielmoleküle als Dinatriumsalze. Zur strukturellen Charakterisierung von **1α** und **1β** sowie von allen Zwischenstufen diente die NMR-Spektroskopie (Tabelle 1).

Die Hemmwirkung der Verbindungen **1α**, **1β**, **7α**, **7β**, **8α** und **8β** wurde *in vitro* an gereinigter rekombinanter α (1-3)-Galactosyltransferase (*pa*(1-3)GalT) mit radioaktiv markierter UDP-Galactose als Donor und LacNAcR als Acceptor untersucht (für Einzelheiten siehe *Experimentelles*). Bei einer



Schema 4. Synthese der UDP-Gal-Homologen **7** und **8**. R = PhCH_2 (Bn), TBAF = Bu_4NF , Bz = PhCO , Ts = *para*-Toluolsulfonyl, py = Pyridin, IR-120(Na^+) = Ionenaustauscher in der Na^+ -Form.



Schema 5. Synthese der Zielmoleküle **1**. R = Bn, Tf = F₃CSO₂, Im = Imidazol, AIBN = Azobisisobutyronitril, mCPBA = meta-Chlorperbenzoësäure.

Konzentration von 50 μM hemmte nur **1β** das Enzym. Wie in Abbildung 1 gezeigt, wurde ein IC₅₀ von etwa 5 μM für **1β** erhalten.

Zusammenfassend kann man sagen, dass das Disubstrat-analogon **1β** ein guter Inhibitor der retentiven Schweine- α (1-3)-Galactosyltransferase ist. UDP auf der β -Seite des Galactosierests führt zu höherer Affinität zum Enzym als UDP auf der α -Seite, wie es in dem natürlichen Galactosyldonor vorhanden und im Disubstrat-analogon **1α** vorgesehen ist. Dieses auf den ersten Blick überraschende Ergebnis weist auf das katalytisch wirkende Nucleophil innerhalb des aktiven Zentrums hin, das für retentive Glycosyltransferasen erforderlich ist, für die Galactosyltransferase LgtC von *Neisseria meningitidis* jedoch nicht gefunden werden konnte.^[9] Offensichtlich ist UDP nicht nur die Ausgangsgruppe, sondern auch das „katalytisch wirkende Nucleophil“, d.h. bei retentiven Glycosyltransferasen findet zunächst die Umwandlung von UDP-Gal in das β -Anomer oder das entsprechende enge Ionenpaar statt und darauf folgt die Glycosylierung des Acceptors auf der α -Seite. Somit wird vorgeschlagen, dass das willkürliche Nucleophil B in Schema 1 UDP ist.

Tabelle 1. Physikalische Daten von **1α**, **1β**, **7α** und **7β**.^[a]

1α: ¹ H-NMR: δ = 1.39–1.44 (m, 2 H; 7a-H, 8a-H), 1.52 (m, 1 H; 3-H), 1.59 (m, 1 H; 8a'-H), 1.86 (m, 1 H; 7a'-H), 3.24 (dd, ³ J _{2,1} = 8.0, ³ J _{2,3} = 10.8 Hz, 1 H; 2-H), 3.49 (s, 3 H; OCH ₃), 3.60–3.67 (m, 6 H; 1a-H, 1a'-H, 2a-H, 5-H, 6-H, 6'-H), 3.77 (dd, ³ J _{4a,5a} = 10.3, ³ J _{4a,3a} = 3.4 Hz, 1 H; 4a-H), 3.79 (d, ³ J _{4,3} ≈ 2.1, ³ J _{4,5} ≤ 1 Hz, 1 H; 4-H), 3.86 (d, ³ J _{3a,4a} = 3.4, ³ J _{3a,2a} ≤ 1 Hz, 1 H; 3a-H), 3.97–4.00 (m, 3 H; 1b-H, 1b'-H, 5a-H), 4.10–4.20 (m, 3 H; 4c-H, 5c-H, 5c'-H), 4.24 (d, ³ J _{1,2} = 8.0 Hz, 1 H; 1-H), 4.25–4.30 (m, 2 H; 2c-H, 3c-H), 5.82 (d, ³ J _{5d,6d} = 7.7 Hz, 1 H; 5d-H), 5.94 (d, ³ J _{1c,2c} = 5.0 Hz, 1 H; 1c-H), 7.76 (d, ³ J _{6d,5d} = 7.7, 1 H; 6d-H); ³¹ P-NMR: δ = -12.31 – 12.90 (2 × d, ³ J _{PP} ≈ 21 Hz; 2P)
1β: ¹ H-NMR: δ = 1.46 (m, 3 H; 3-H, 7a-H, 8a-H), 1.74 (pt, <i>J</i> ≈ 9.0 Hz, 1 H; 8a'-H), 1.89 (pt, <i>J</i> ≈ 9.4 Hz, 1 H; 7a'-H), 3.24 (pt, ³ J _{2,1} ≈ ³ J _{2,3} = 9.0 Hz, 1 H; 2-H), 3.49 (s, 3 H; OCH ₃), 3.59–3.62 (m, 4 H; 1a-H, 1a'-H, 5-H, 6-H), 3.67–3.68 (m, 1 H; 6'-H), 3.75 (d, ³ J _{5a,4a} = 10.0 Hz, 1 H; 5a-H), 3.84 (br.s, 1 H; 4-H), 3.89–3.93 (m, 4 H; 1b-H, 2a-H, 3a-H, 4a-H), 4.10 (m, 1 H; 5c-H), 4.16 (m, 1 H; 5c'-H), 4.18 (m, 1 H; 4c-H), 4.22 (d, ³ J _{1,2} = 7.9 Hz, 1 H; 1-H), 4.26–4.67 (m, 3 H; 1b'-H, 2c-H, 3c-H), 5.85 (d, ³ J _{5d,6d} = 7.8 Hz, 1 H; 5d-H), 5.93 (d, ³ J _{1c,2c} = 4.7 Hz, 1 H; 1c-H), 7.81 (d, ³ J _{6d,5d} = 7.8 Hz, 1 H; 6d-H); ³¹ P-NMR: δ = -11.86 – 12.33 (2 × d, ³ J _{PP} ≈ 21 Hz; 2P)
7α: ¹ H-NMR: δ = 3.40–3.70 (m, 6 H; 1-H, 4-H, 5-H, 6-H, 7-H, 7'-H), 3.71–4.03 (m, 4 H; 1a-H, 1a'-H, 1'-H, 3-H), 4.04–4.25 (m, 5 H; 2b-H, 3b-H, 4b-H, 5b-H, 5b'-H), 5.89 (d, ³ J _{5c,6c} = 8.1 Hz, 1 H; 5c-H), 5.91 (d, ³ J _{1b,2b} = 3.9 Hz, 1 H; 1b-H), 7.87 (d, ³ J _{6c,5c} = 8.1 Hz, 1 H; 6c-H)
7β: ¹ H-NMR: δ = 3.60 (dd, ² J _{7,7} = 11.6, ³ J _{7,6} = 4.7 Hz, 1 H; 7-H), 3.65–3.69 (m, 2 H; 1-H, 7'-H), 3.71 (dd, ³ J _{4,3} = 10.4, ³ J _{4,5} = 3.3 Hz, 1 H; 4-H), 3.79 (pt, ³ J _{6,7} ≈ ³ J _{6,7} ≈ 6.0 Hz, 1 H; 6-H), 3.85 (d, ³ J _{5,4} = 3.3, ³ J _{5,6} ≤ 1 Hz, 1 H; 5-H), 3.93 (d, ² J _{1,1} = 12.9 Hz, 1 H; 1'-H), 3.95 (d, ³ J _{3,4} = ³ J _{4,3} = 10.4 Hz, 1 H; 3-H), 3.98 (dd, ² J _{1a,1a} = 10.8, ³ J _{1a,P} = 4.2 Hz, 1 H; 1a-H), 4.02 (dd, ² J _{1a,1a} = ² J _{1a,1a'} = 10.8 Hz, ³ J _{1a,P} = 5.9 Hz, 1 H; 1a'-H), 4.05–4.19 (m, 3 H; 4b-H, 5b-H, 5b'-H), 4.23–4.27 (m, 2 H; 2b-H, 3b-H), 5.82 (d, ³ J _{5c,6c} = 7.9 Hz, 1 H; 5c-H), 5.90 (d, ³ J _{1b,2b} = 4.8 Hz, 1 H; 1b-H), 7.77 (d, ³ J _{6c,5c} = 7.9 Hz, 1 H; 6c-H); ³¹ P-NMR: δ = -12.13 – 12.60 (2 × d, ³ J _{PP} ≈ 21 Hz; 2P)

[a] 600-MHz-¹H- und 242-MHz-³¹P-NMR-Spektren in D₂O; pt = Pseudotriplett.

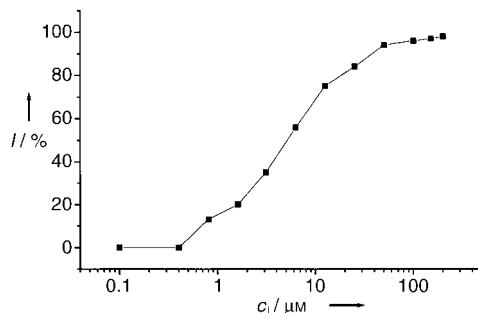


Abbildung 1. Hemmung von pa(1-3)GalT durch **1β**: Das Assay-System wurde mit **1β** (200–0 μM), UDP-Galactose (50 μM) und LacNAcR (360 μM) durchgeführt. *I* = Inhibition, *c₁* = Konzentration des Inhibitors.

meningitidis jedoch nicht gefunden werden konnte:^[9] Offensichtlich ist UDP nicht nur die Ausgangsgruppe, sondern auch das „katalytisch wirkende Nucleophil“, d.h. bei retentiven Glycosyltransferasen findet zunächst die Umwandlung von UDP-Gal in das β -Anomer oder das entsprechende enge Ionenpaar statt und darauf folgt die Glycosylierung des Acceptors auf der α -Seite. Somit wird vorgeschlagen, dass das willkürliche Nucleophil B in Schema 1 UDP ist.

Experimentelles

Schweine- α (1-3)-Galactosyltransferase (pa(1-3)GalT) und die Aktivitätsprüfung: Die pa(1-3)GalT wurde geklont und als lösliche Transferase in Baculovirus-infizierten Sf9-Insektenzellen exprimiert. Das Enzym wurde

durch Ionen austausch und Affinitätschromatographie gereinigt. Das Assay-System zur Beurteilung der Hemmeigenschaften der Verbindungen basierte auf der Übertragung von radioaktiv markierter [³H]Galactose vom Donor UDP-Galactose (50 µM) auf das Acceptor-Molekül LacNAc(CH₂)₈-CO₂CH₃ (0.36 mM) durch pa(1-3)GalT (10 µM) im Puffersystem aus 100 mM Natriumcacodylat (pH 6.5), 15 mM MnCl₂ und 50 µg mL⁻¹ BSA (Rinderserumalbumin) bei 37 °C während 30 min. Das radioaktiv markierte Produkt [³H]Galα(1-3)LacNAc(CH₂)₈COOCH₃ wurde vom nichtradioaktiven Material durch Adsorption an eine SepPac-C₁₈-Säule getrennt, wie in Lit. [20] beschrieben ist. Das Verhältnis von inkorporierter zu totaler Radioaktivität ist proportional zur Aktivität von pa(1-3)GalT. Es wurden Vorsichtsmaßnahmen ergriffen, um sicherzustellen, dass das Enzym limitierend ist und die Konzentrationen aller anderen Cofaktoren nahe am Sättigungswert sind. Genau genommen ist die berichtete Hemmung ein IC₅₀-Wert, weil nicht mit unterschiedlichen Cofaktorkonzentrationen geprüft wurde.

Eingegangen am 9. April 2001 [Z16925]

- [1] a) N. Kojima, S. Hakomori, *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 20159–20162; b) S. Hakomori, *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 18713–18716; c) T. A. Springer, *Nature* **1990**, *346*, 425–434; d) T. A. Springer, L. A. Lasky, *Nature* **1991**, *349*, 196–197; e) T. Feizi, *Trends Biochem. Sci.* **1991**, *16*, 84–86; f) K. A. Karlsson, *Trends Pharm. Sci.* **1991**, *12*, 265–272, zit. Lit.
- [2] Y. T. Pan, A. D. Elbein in *Glycoproteins* (Hrsg.: J. Montreuil, J. F. G. Vliegenthart, H. Schachter), Elsevier, Amsterdam, **1995**, S. 415–454.
- [3] a) M. N. Vaghefi, R. J. Bernacki, W. J. Hennen, R. K. Robins, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1391–1399; b) M. M. Vaghefi, R. J. Bernacki, N. K. Dalley, B. E. Wilson, R. K. Robins, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1383–1391; c) C.-H. Wong, D. P. Dumas, Y. Ichikawa, K. Koseki, S. J. Danishesky, B. W. Weston, J. B. Lowe, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7321–7373; d) Y.-F. Wang, D. P. Dumas, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 403–406; e) J. I. Luengo, J. G. Gleason, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6911–6914; f) S. Cai, M. Strond, S. Hakomori, T. Tokoyuni, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6693–6666; g) Y. Kajihara, H. Hashimoto, H. Kodama, *Carbohydr. Res.* **1992**, *229*, C5–C9; h) R. A. Field, D. C. A. Neville, R. W. Smith, M. A. J. Ferguson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 391–394; i) S. H. Khan, O. Hindsgaul, *Molecular Glycobiology*, Oxford University Press, Oxford, **1994**, 206–229; j) Y. Jip, M. Ichikawa, Y. Ichikawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5829–5830; k) G. Dufner, R. Schwörer, B. Müller, R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1467–1482; l) S. Laferte, N. W. C. Chan, K. Stujiño, T. L. Lowary, M. M. Palcic, *Eur. J. Biochem.* **2000**, 4840–4849.
- [4] a) R. R. Schmidt, K. Frische, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 1747–1750; b) K. Frische, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 297–303; c) C. Schaub, B. Müller, R. R. Schmidt, *Glycoconjugate J.* **1998**, *15*, 345–354; d) B. Müller, T. J. Martin, C. Schaub, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 509–512; e) F. Amann, C. Schaub, B. Müller, R. R. Schmidt, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1106–1115; f) B. Müller, C. Schaub, R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3021–3024; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2893–2897; g) C. Schaub, B. Müller, R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1745–1758.
- [5] a) L. M. Sinnott in *Enzyme Mechanisms* (Hrsg.: M. I. Page, A. Williams), The Royal Society of Chemistry, London, **1987**, S. 259–297; b) L. M. Sinnott, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1171–1202, zit. Lit.
- [6] a) M. M. Palcic, L. D. Heerze, O. P. Srivastava, O. Hindsgaul, *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 17174–17181; b) O. Hindsgaul, K. J. Kaur, G. Srivastava, M. Blaszczyk-Thurin, S. C. Crawley, L. D. Heerze, M. M. Palcic, *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 17858–17862.
- [7] Ein „Bisubstratanalogon“ von α(1-2)-Fucosyltransferase, das keinen Fucoserest enthält, wurde synthetisiert (Lit. [6]); es zeigte geringe Hemmung.
- [8] Am engsten verwandt mit dem Disubstratanalogon **1β** zur Glycosyltransferase-Hemmung sind kürzlich vorgestellte, auf Ketosid basicende α(1-3)-Fucosyltransferase-Inhibitoren, die als *Trisubstratanaloge* bezeichnet wurden, obwohl Glycosyltransferasen nur zwei Substrate verwenden und irreversible Reaktionen katalysieren: B. M. Heskamp, G. H. Veeneman, G. A. van der Marel, C. A. A. van Boeckel, J. H. van Boom, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8397–8406; B. M. Heskamp, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *J. Carbohydr. Chem.* **1995**, *14*, 1265–1277; auch über einen β(1-4)-Galactosyltransferase-Inhibitor wurde berichtet, der jedoch einem völlig anderen Konzept folgt: H. Hashimoto, T. Endo, Y. Kajihara, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1914–1922.
- [9] Über die erste kristallographische Bestimmung der Struktur einer retentiven Galactosyltransferase wurde kürzlich berichtet: K. Persson, H. D. Ly, M. Dieckmann, W. W. Wakaruchuk, S. G. Withers, N. C. J. Strynadka, *Nat. Struct. Biol.* **2001**, *8*, 166–175. Das wichtigste Merkmal des Katalysemechanismus, das Vorliegen eines katalytisch wirkenden Nucleophils, konnte nicht geklärt werden.
- [10] H. Streicher, A. Geyer, R. R. Schmidt, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 502–510.
- [11] M. S. Sandrin, W. L. Fodor, E. Mouhtouris, N. Osman, S. Cohney, S. A. Rollins, E. R. Guilmette, E. Setter, S. P. Squito, I. F. C. McKenzie, *Nat. Med.* **1995**, *1*, 1261–1267.
- [12] M. A. J. Ferguson, S. W. Homans, R. A. Dwek, T. W. Rademacher, *Science* **1988**, *239*, 753–759.
- [13] M. J. Mc Conville, M. A. J. Ferguson, *Biochem. J.* **1993**, *294*, 305–324.
- [14] S. E. Zamze, D. A. Ashford, E. W. Wooten, T. W. Rademacher, R. A. Dwek, *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 20244–20261.
- [15] S. Abele, Diplomarbeit, Universität Konstanz, **1996**.
- [16] B. Waldscheck, Dissertation, Universität Konstanz, **2000**.
- [17] H. Kuzuhara, J. Fletcher, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2531–2534.
- [18] Die Verbindungen **8α** und **8β** wurden kürzlich nach einer verwandten Strategie synthetisiert: A. Schäfer, J. Thiem, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 24–29.
- [19] a) Zur Synthese dieser Verbindung siehe: F. Kong, D. Lu, S. Zhou, *Carbohydr. Res.* **1990**, *198*, 141–148; b) M. Houda, H. Marita, I. Nagakura, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8932–8936.
- [20] M. M. Palcic, L. D. Heerze, M. Pierce, O. Hindsgaul, *Glycoconjugate J.* **1988**, *5*, 49–63.

Polyphenylen-Dendrimere als empfindliche und selektive Sensorschichten**

Martin Schlupp,* Tanja Weil, Alexander J. Berresheim, Uwe M. Wiesler, Joachim Bargon* und Klaus Müllen*

Polyphenylen-Dendrimere sind monodisperse Makromoleküle, die auf Grund ihres starren Grundgerüsts stabile Hohlräume im Inneren bilden. Diese Eigenschaft unterscheidet sie von Dendrimeren, die aus flexiblen, aliphatischen Gruppen bestehen, und empfiehlt sie als attraktive Werkstoffe für die sensorische Überwachung flüchtiger Verbindungen mit Hilfe von massenempfindlichen Resonatoren, z.B. auf Basis von Quarz-Mikrowaagen (quartz microbalance, QMB).^[1] Diese Form der Sensorik gewinnt in vielen Berei-

[*] Dr. M. Schlupp, Prof. Dr. J. Bargon
Institut für Physikalische und Theoretische Chemie
Universität Bonn
Wegelerstraße 12, 53115 Bonn (Deutschland)

Fax: (+49) 228-73-9424

E-mail: schlupp@thch.uni-bonn.de, bargon@uni-bonn.de

Prof. Dr. K. Müllen, T. Weil, Dr. A. J. Berresheim, Dr. U. M. Wiesler
Max-Planck-Institut für Polymerforschung

Ackermannweg 10, 55129 Mainz (Deutschland)

Fax: (+49) 6131-379-350

E-mail: muellen@mip-mainz.mpg.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Europäischen Kommission (TMR-Projekt „SISITOMAS“), von der Volkswagenstiftung, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, vom Bundesministerium für Bildung und Forschung sowie vom Fonds der Chemischen Industrie (Doktorandenstipendium an U. M.W.) gefördert. Wir danken C. Beer und S. Spang für ihre wertvolle Hilfe bei der Synthese.