



Entgiftung von VX und anderen V-Stoffen in Wasser bei 37 °C und pH 7.4 durch substituierte Sulfonatocalix[4]arene

Christian Schneider, Anne Bierwisch, Marianne Koller, Franz Worek und Stefan Kubik*

Abstract: Sulfonatocalix[4]arene mit einem geeigneten Hydroxamsäurerest können neurotoxische Organophosphonate der Klasse der V-Stoffe mit Halbwertszeiten bis hinunter zu 3 min in wässriger Pufferlösung bei 37 °C und pH 7.4 entgiften. Diese Aktivität ist auf die millimolare Affinität des Calixarenrings für kationische V-Stoffe in Kombination mit einer geeigneten Positionierung des Hydroxamsäurerests zurückzuführen. Bei der Reaktion wird zunächst die Hydroxamsäure phosphonyliert. Anschließend erfolgt eine Lossen-Umlagerung, sodass der Wirkmechanismus dieser Verbindungen insgesamt stöchiometrischer und nicht katalytischer Natur ist. Dennoch stellen die entwickelten Calixarene momentan die effizientesten synthetischen Scavenger dar, die persistente V-Stoffe unter milden Bedingungen entgiften. Sie können als Leitverbindungen für neue Wirkstoffe aufgefasst werden, die eine Behandlung von Vergiftungen mit hochtoxischen Nervenkampfstoffen ermöglichen.

Mit einer perkutanen LD₅₀ von 10 mg/Mensch handelt es sich bei dem Organophosphonat (OP) *O*-Ethyl-*S*-[2-(diisopropylamino)ethyl]methylphosphonothioat (VX; Abbildung 1) um einen der giftigsten und zugleich persistentesten chemischen Kampfstoffe.^[1] Analoge Verbindungen, die mit VX die Phosphonothioestergruppe und die Aminogruppe in der Seitenkette gemeinsam haben, sind ähnlich toxisch.

Die Toxizität dieser Nervenkampfstoffe beruht in erster Linie auf der Hemmung von Acetylcholinesterase (AChE) durch kovalente Modifizierung eines Serinrests im aktiven Zentrum.^[2] Hierdurch wird das Enzym an seiner Aufgabe gehindert, den Neurotransmitter Acetylcholin abzubauen, woraus schwerwiegende toxische Effekte auf das zentrale und periphere Nervensystem resultieren, die letztendlich zum Tod führen können.

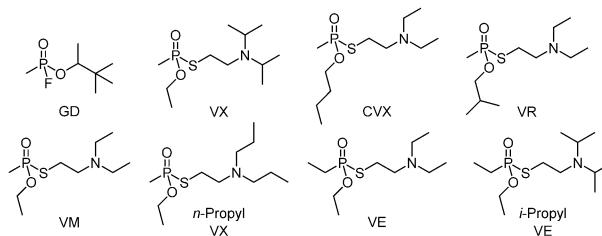


Abbildung 1. Strukturen von Soman (GD) und den untersuchten V-Stoffen.

Ein vielversprechendes Konzept zur Behandlung von Vergiftungen mit Nervenkampfstoffen beruht auf der Verabreichung von Proteinen, so genannten Bioscavengern, die OPs entgiften, bevor sie ihre schädigende Wirkung entfalten.^[3] Die geringe In-vivo-Stabilität und potenzielle Immunoagogenität von Bioscavengern stellen jedoch Nachteile dar, die die Suche nach alternativen synthetischen Scavengern interessant macht.^[4] Mit wenigen Ausnahmen^[5] konzentrierte sich die Entwicklung solcher synthetischer Scavenger bisher auf Cyclodextrinderivate.^[6] Deren Wirkungsweise ist der von Bioscavengern wahrscheinlich analog. So wird das OP zunächst in einem initialen Bindungsschritt in der Cyclodextrinkavität gebunden. Dadurch gelangt sein Phosphoratom in die Nähe eines nukleophilen Substituenten am Cyclodextrinring, der die Entgiftung einleitet. Trotz beträchtlicher Erfolge in diesem Zusammenhang^[6] wurde bisher jedoch kein Cyclodextrinderivat gefunden, das V-Stoffe entgiftet. Ursache hierfür könnte sein, dass V-Stoffe aufgrund der Aminogruppe in der Seitenkette bei physiologischem pH-Wert geladen und darum polarer Natur sind, wodurch sie schlechte Substrate für Cyclodextine darstellen.^[7] Im Umkehrschluss sollten Wirtmoleküle für Ammoniumionen eine wesentlich bessere Basis für Scavenger für V-Stoffe sein. Dieser Grundgedanke steht im Einklang mit etablierten Strategien für die Entwicklung supramolekularer Katalysatoren und Reagenzien.^[8]

Rebek und Ajami schlugen vor einiger Zeit die Verwendung von Resorcinaren-basierten Cavitanden als OP-Scavenger vor.^[5c] Sie beschrieben die Synthese eines funktionalisierten Derivats, das als Basis für solche Scavenger dienen kann,^[9] aber über entsprechende Entgiftungsstudien wurde nicht berichtet. Unser Ansatz beruhte auf der Verwendung von Sulfonatocalix[4]arenen, die ebenfalls mit Kationen in Wasser wechselwirken.^[10,11] Eine entgiftende Wirkung auf OPs sollte durch Einführung eines Substituenten mit einer geeigneten nukleophilen Gruppe erzielt werden. Dabei konzentrierten wir uns auf Hydroxamsäuren, die OPs bekannt

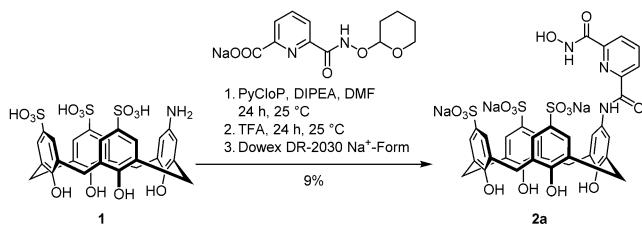
[*] Dipl.-Chem. C. Schneider, Prof. Dr. S. Kubik
Fachbereich Chemie – Organische Chemie
Technische Universität Kaiserslautern
Erwin-Schrödinger-Straße, 67663 Kaiserslautern (Deutschland)
E-Mail: kubik@chemie.uni-kl.de

M. Sc. A. Bierwisch, Dr. M. Koller, Prof. Dr. F. Worek
Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Bundeswehr
Neuherbergstraße 11, 80937 München (Deutschland)

Hintergrundinformationen und die Identifikationsnummer (ORCID) zweier Autoren sind unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201606881> zu finden.

© 2016 Die Autoren. Veröffentlicht von Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution Non-Commercial License, die eine Nutzung, Verbreitung und Vervielfältigung in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert und nicht für kommerzielle Zwecke genutzt wird.

termaßen entgiften können.^[12,13] Diese Calixarene wurden durch Kupplung des Monoamins **1**^[11a] an Carbonsäuren mit einer geschützten Hydroxamsäure synthetisiert. Nach Entschützung, chromatographischer Reinigung und Ionenaustausch fielen die Produkte als Natriumsalze an. Schema 1 zeigt beispielhaft die Synthese von **2a** (für Details siehe die Hintergrundinformationen).



Schema 1. Synthese von **2a** ausgehend von **1** und dem Natriumsalz der O-Tetrahydropyranyl(THP)-geschützten 6-(Hydroxycarbamoyl)picolinsäure.

Von den untersuchten Verbindungen zeigten **2a** und **2b** (Abbildung 2) besonders vielversprechende Aktivität. Daraufhin wurden die Analoga **2c–e** als Referenzverbindungen synthetisiert. Außerdem wurden die Sulfanilsäurederivate **3a–c** berücksichtigt, um den Beitrag des Calixarenrings auf die Aktivität von **2a** und **2b** zu evaluieren.

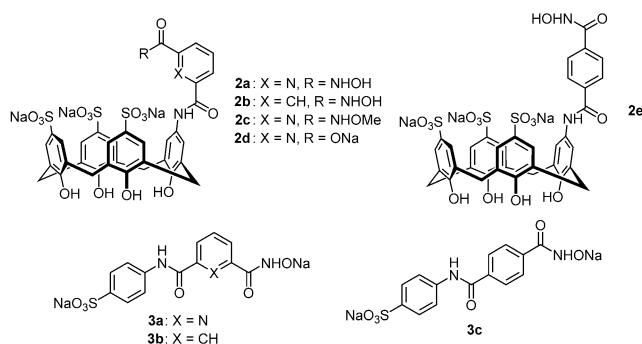


Abbildung 2. Strukturen der hergestellten Calixarene und Referenzverbindungen.

Quantitative Informationen über die Entgiftungsaktivität der hergestellten Verbindungen wurden mittels eines in früheren Arbeiten etablierten enzymatischen In-vivo-Assays erhalten (Details siehe die Hintergrundinformationen).^[14] In diesem Assay wird ein Nervenkampfstoff mit einem Überschuss einer Testverbindung bei 37°C in TRIS-HCl-Puffer (0.1M, pH 7.40) inkubiert. In regelmäßigen Abständen werden Proben dieser Lösung entnommen und ihre inhibierende Wirkung auf humane AChE mithilfe eines modifizierten Ellman-Assays bestimmt.^[14] Im Verlauf der Inkubation nimmt die inhibierende Wirkung aufgrund der spontanen Hydrolyse des Nervenkampfstoffes und seiner Entgiftung durch den Scavenger ab, wobei die Entgiftungsgeschwindigkeit mit der Abnahme der aus den einzelnen Ellman-Assays resultierenden Geschwindigkeitskonstanten k_{obs} korreliert.

Durch Anpassung der zeitabhängigen Abnahme von k_{obs} an eine monoexponentielle Abklingkurve erhält man eine Geschwindigkeitskonstante k , die beschreibt, wie schnell das OP seine inhibierende Wirkung auf AChE verliert (Abbildung 3).

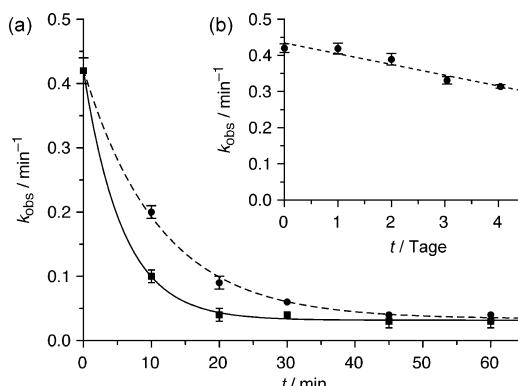


Abbildung 3. a) Abklingkurve der Geschwindigkeitskonstanten erster Ordnung k_{obs} , die bei Inkubation von VX (10 µM) mit **2a** (500 µM, durchgezogene Linie) oder **2b** (500 µM, gestrichelte Linie) in TRIS-HCl-Puffer (0.1 M, pH 7.40) bei 37°C ermittelt wurden. b) Die Geschwindigkeit der Spontanhydrolyse von VX unter denselben Bedingungen in Abwesenheit eines Scavengers. Zu beachten sind die unterschiedlichen Zeitskalen der Graphen.

Nach Korrektur von k bezüglich der Geschwindigkeit der Spontanhydrolyse des betreffenden OP, die sich aus der Durchführung des Assays in Abwesenheit des Scavengers ergibt, erhält man die Geschwindigkeitskonstante k_{detox} , die die Berechnung der Halbwertszeit $t_{1/2}$ der durch den Scavenger vermittelten OP-Entgiftung ermöglicht. Als Medium wurde für diese Untersuchungen TRIS-HCl-Puffer gewählt, da wir in unseren Screenings meist auch G-Stoffe berücksichtigen, deren Hydrolyse in Phosphatpuffer zu schnell für eine verlässliche kinetische Analyse ist.^[13–15] Einzelne Messungen wurden auch in Phosphatpuffer durchgeführt, um den Einfluss des Puffers auf die Entgiftungsgeschwindigkeit der untersuchten V-Stoffe zu evaluieren. Es soll in diesem Zusammenhang zudem erwähnt werden, dass alle Untersuchungen mit den eigentlichen Nervenkampfstoffen durchgeführt wurden und nicht mit entsprechenden weniger toxischen Analoga.

Tabelle 1 fasst die Ergebnisse der Messungen zusammen. Es ist zu erkennen, dass die VX-Entgiftung in Gegenwart der beiden Calixaren-basierten Hydroxamsäuren **2a** und **2b** in TRIS-HCl-Puffer mit Halbwertszeiten von ca. 5 min erfolgt, ca. 3500-mal schneller als die Spontanhydrolyse von VX unter denselben Bedingungen. In Phosphatpuffer ist die durch **2a** induzierte VX-Entgiftung ähnlich schnell. Die Analoga **2c** und **2d**, in denen die Hydroxamsäuregruppe an dem Sauerstoffatom methyliert oder durch eine Carboxylatgruppe ersetzt ist, sind inaktiv. Durch Verschieben der Hydroxamsäuregruppe von der 3-Position des aromatischen Substituenten in **2b** in die 4-Position in **2e** geht die Aktivität ebenfalls vollständig verloren, und keine der Referenzverbindungen **3a–c** ohne Calixarenring entgiftet VX innerhalb des Zeitraums der Messung. Wichtig ist weiterhin, dass sich die Ak-

Tabelle 1: Halbwertszeiten $t_{1/2}$ [min] der Entgiftung von V-Stoffen und Soman (GD; siehe Tabelle S1 für die jeweiligen Konzentrationen) vermittelt durch **2a–e** und **3a–c** (500 μM) in TRIS-HCl-Puffer (0.1 M, pH 7.40) bei 37°C. Die Tabelle enthält die Mittelwerte der Ergebnisse von jeweils wenigstens drei Messungen \pm der entsprechenden Standardabweichungen.

	VX	CVX	VR	VM	n-Propyl-VX	VE	i-Propyl-VE	GD
2a	3.7 ± 0.4	2.8 ± 0.1	3.4 ± 0.6	2.9 ± 0.5	2.4 ± 0.2	15.1 ± 0.4	17.0 ± 0.6	17.7 ± 0.9
2a^[a]	2.9 ± 0.2	2.2 ± 0.1	2.3 ± 0.1	n.b. ^[b]	n.b.	n.b.	n.b.	5.8 ± 0.2
2b	7.5 ± 0.3	25.0 ± 0.7	28.6 ± 0.4	20.3 ± 0.4	25.3 ± 0.8	105.2 ± 4.7	40.5 ± 1.4	49.5 ± 3.4
2c	> 120 ^[c]	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	> 120
2d	> 120	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	> 120
2e	> 120	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	91.2 ± 6.8
3a	> 120	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	27.2 ± 2.4
3b	> 120	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	46.6 ± 2.8
3c	> 120	> 120	> 120	> 120	> 120	> 120	> 120	37.6 ± 4.1

[a] Messung in Phosphatpuffer (0.1 M, pH 7.4). [b] Nicht bestimmt. [c] Entgiftung zu langsam für eine verlässliche Bestimmung der Halbwertszeit.

tivität von **2a** und **2b** nicht auf VX beschränkt; auch strukturell analoge V-Stoffe werden effizient entgiftet. Dabei ist die Geschwindigkeit der Entgiftung der Methylphosphonate in Gegenwart von **2a** etwa ähnlich schnell, während die Ethylphosphonate VE und *i*-Propyl-VE deutlich langsamer entgiftet werden. Im Fall von **2b** werden V-Stoffe mit linearen Alkygruppen in den Seitengruppen langsamer entgiftet als VX, und beim Übergang von den Methylphosphonaten zu den Ethylphosphonaten erfolgt eine weitere Reduktion der Entgiftungsgeschwindigkeit. Äquimolare Mischungen des Sulfanilsäurederivats **3a** mit den Calixarenen **1** oder **2c** sind völlig inaktiv, was zeigt, dass die kovalente Verknüpfung zwischen dem Calixarenerring und dem Substituenten für eine effiziente Entgiftung notwendig ist.

Zum Vergleich wurde auch der Einfluss der untersuchten Verbindungen auf Soman (GD) untersucht. Tabelle 1 zeigt, dass die O-methylierte Hydroxamsäure **2c** GD ebenfalls nicht entgiftet. Die freie OH-Gruppe der Hydroxamsäure scheint somit für die Entgiftung essentiell zu sein. Die Carboxylatgruppe in **2d** ist vermutlich nicht nukleophil genug, um einen Effekt zu verursachen. Alle anderen Verbindungen entgiften GD mehr oder weniger schnell, unabhängig ob sie einen Calixarenring enthalten oder nicht. Die Halbwertszeiten der GD-Entgiftung in Gegenwart von **2a** und **3a** oder von **2b** und **3b** sind aber in einer ähnlichen Größenordnung, was zeigt, dass die Entgiftung des neutralen GD nicht von der Anwesenheit des Calixarenings profitiert. Dagegen ist der Calixarenring essentiell für die Entgiftung der kationischen V-Stoffe, denn keines der Sulfanilsäurederivate ist aktiv. Die fehlende Aktivität dieser einfachen Hydroxamsäuren steht im Einklang mit der höheren Stabilität von V-Stoffen im Vergleich zu GD (die Geschwindigkeitskonstante der Spontanhydrolyse von GD beträgt $6.3 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ und die von VX $5.2 \times 10^{-5} \text{ min}^{-1}$ unter den gewählten Bedingungen). Die Fähigkeit von **2a** und **2b**, diese intrinsische Stabilitätsdifferenz überzukompensieren und V-Stoffe sogar schneller zu entgiften als GD, kann daher als Hinweis gewertet werden, dass die vermutete Wechselwirkung des Calixarenings mit den kationischen OPs deren Entgiftung tatsächlich beschleunigt.

Um diese Annahme zu belegen, wurden Bindungsstudien mit VX und dem inaktiven Calixarenderivat **2c** durchgeführt. Ein Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von VX und von VX in Gegenwart von 2 Äquiv. **2c** in Phosphatpuffer (0.1 M in D_2O ,

pD 7.81) lieferte qualitative Hinweise auf eine Wechselwirkung. Diese Untersuchungen wurden in Phosphatpuffer durchgeführt, um unerwünschte Signale organischer Puffermoleküle in den NMR Spektren zu vermeiden. Abbildung 4

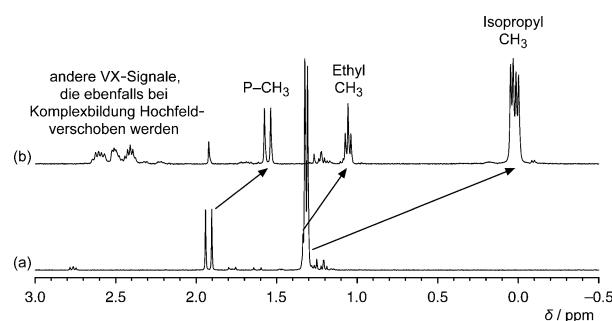


Abbildung 4: Bereiche der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von VX (2.93 mM) in Phosphatpuffer (0.1 M in D_2O , pD 7.81) (a) und von einer Mischung von **2c** und VX im molaren Verhältnis 2:1 (b). Charakteristische Verschiebungen der Signale für Isopropyl-, Ethyl- und Phosphonat- CH_3 -Gruppen von VX sind markiert.

zeigt, dass **2c** einen deutlichen Effekt auf die Resonanzen der VX Protonen ausübt (Effekte der Komplexbildung auf die Signale von **2c** sind aus Abbildung S4 ersichtlich). Alle VX-Protonen erfahren eine deutliche Abschirmung, wobei die stärkste Hochfeldverschiebung von 1.3 ppm für die Methyldsignale der Isopropylgruppen von VX beobachtet wird. Das Ausmaß der Verschiebungen wird geringer, je weiter das betreffende Proton von der Diisopropylaminogruppe entfernt ist, jedoch werden auch die Signale der Ethyl- CH_3 - und $\text{P}-\text{CH}_3$ -Gruppe durch die Komplexbildung verschoben. Ein weiterer Effekt der Komplexbildung ist die Aufspaltung des Signals der Isopropyl- CH_3 -Gruppen in zwei Dubletts. Bei Komplexbildung werden diese Gruppen also aufgrund der mit der Komplexbildung verbundenen Stabilisierung der tetraedrischen Ammoniumgruppe von VX diastereotop.

Die Effekte von **2c** auf das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von VX sind klare Hinweise auf eine Komplexbildung. Das Ausmaß der Verschiebungen deutet darüber hinaus an, dass Komplexgeometrien bevorzugt werden, in denen sich die kationische Ammoniumgruppe von VX innerhalb der Calixarenkavität befindet. Entsprechend sollte das Phosphoratom des

OP bevorzugt in der Nähe der Hydroxamsäuregruppe lokalisiert sein, wodurch eine Reaktion erleichtert wird. Eine unter analogen Bedingungen durchgeführte NMR-Titration lieferte eine Bindungskonstante $\log K_a$ von 4.11 ± 0.12 für den Komplex zwischen **2c** und VX, welche die beträchtliche Affinität solcher Sulfonatocalix[4]arene für positiv geladene OPs in Wasser quantitativ belegt.

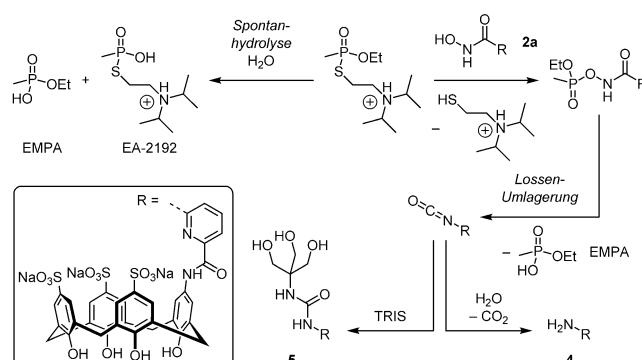
Die Entgiftungsaktivitäten der Calixaren-basierten Scavenger könnten somit tatsächlich auf die effiziente Komplexbildung der V-Stoffe zurückzuführen sein. Die unterschiedlichen Aktivitäten von **2a**, **2b**, und **2e** ergäben sich dann aus Unterschieden in der Nukleophilie der Substituenten oder aus strukturellen Aspekten der jeweiligen Komplexe. Erstere ist weniger wahrscheinlich, da Benzohydroxamsäuren und entsprechende Pyridinderivate typischerweise keine großen Unterschiede in ihren pK_a -Werten oder in ihrer Wirksamkeit auf die OP-Entgiftung aufweisen.^[5a,b,12] Die höhere Aktivität von **2a** im Vergleich zu **2b**, und auch die unterschiedlichen Geschwindigkeiten, mit denen die verschiedenen V-Stoffe entgiftet werden, sind darum vermutlich eher auf strukturelle Aspekte der jeweiligen Komplexe zurückzuführen. Entsprechend ist der Verlust der Entgiftungsaktivität beim Übergang von **2b** zu **2e** im Einklang mit der Annahme, dass die Hydroxamsäuregruppe in 4-Position des aromatischen Substituenten im Komplex von **2e** zu weit vom VX-Phosphoratom entfernt ist, um effizient mit diesem zu reagieren.

Informationen über die der VX-Entgiftung zugrundeliegenden Mechanismen wurden durch Verfolgung der Reaktionen zwischen VX und den Calixarenen **2a** und **2b** mittels ^{31}P -NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie erhalten. Die NMR-spektroskopischen Untersuchungen zeigten, dass bei der Spontanhydrolyse von VX (2.93 mM) in TRIS-HCl-Puffer (0.1 M, pH 7.40, 37 °C) Methylphosphonsäuremonoethylester (EMPA) und der toxische Metabolit von VX, *S*-[2-(Diisopropylamino)ethyl]methylphosphonothioat (EA-2192), gebildet werden. Nach 24 h war unter diesen Bedingungen ca. 25 % des ursprünglich vorhandenen VX hydrolysiert und das Verhältnis EMPA/EA-2192 betrug 5.7:1.

Im Einklang mit der beobachteten Entgiftungsaktivität von **2a** führte die Inkubation von VX (2.93 mM) in Gegenwart von 1 Äquiv. **2a** unter ansonsten identischen Bedingungen dagegen bereits nach 1 h zu einer deutlichen Abnahme der VX Konzentration um 78 % und einer Abnahme um 94 % in Gegenwart von 2 Äquiv. **2a**. Für **2b** wurden analoge, wenn auch etwas weniger ausgeprägte Werte erhalten. Nach 24 h war der VX-Abbau in Gegenwart von 2 Äquiv. beider Calixarene vollständig. Dagegen kam er bei Restkonzentrationen von 5 % und 20 % des ursprünglich vorhandenen VX zum Erliegen, wenn die Inkubationslösungen nur 1 Äquiv. **2a** bzw. **2b** enthielten. Dieser unvollständige Abbau könnte auf Produktinhibierung zurückzuführen sein, denn das bei dem VX-Abbau freigesetzte 2-(Diisopropylamino)ethanthsilol bindet vermutlich mit ähnlicher Affinität an die Calixarene wie VX. Hervorzuheben ist, dass der durch die beiden Calixarene induzierte VX-Abbau ausschließlich mit der Bildung von EMPA verbunden ist; bei der Reaktion wird also selektiv die P-S-Bindung von VX gespalten und die Bildung des toxischen Metabolits EA-2192 unterdrückt. Da eine analoge Selektivität auch bei Inkubation von VX mit den beiden Sulfanilsäu-

rederivaten **3a** und **3c** beobachtet wurde, ist sie – auch gemäß den Ergebnissen anderer Studien^[4a] – auf die Hydroxamsäuregruppe zurückzuführen und nicht auf den Calixarenring.

Massenspektrometrische Untersuchungen zeigten, dass während des Abbaus von VX in Gegenwart von **2a** das Amin **4** und das in Schema 2 gezeigte TRIS-Addukt **5** gebildet



Schema 2. Produktbildung bei Spontanhydrolyse von VX in TRIS-HCl-Puffer (0.1 M, pH 7.40, 37 °C) und bei VX-Entgiftung in Gegenwart von **2a**. TRIS = Tris(hydroxymethyl)aminomethan.

werden. Analoge Produkte treten auch in der Reaktion zwischen **2b** und VX auf. Beide Scavenger werden also während der Reaktion verbraucht, und ihr Wirkmechanismus ist somit stöchiometrischer Natur. Die Strukturen der gebildeten Produkte deuten an, dass während der Reaktion eine Lossen-Umlagerung erfolgt, wie bereits in den Reaktionen anderer OPs mit Hydroxamsäuren beobachtet.^[12] Die so gebildeten Isocyanate werden entweder hydrolysiert, oder sie reagieren mit Nukleophilen, in diesem Fall Puffermolekülen, zu den entsprechenden Addukten.

Mit diesen Arbeiten wurden wichtige Grundlagen für die Entwicklung synthetischer Scavenger für stabile und persistente V-Stoffe erarbeitet. Die beiden Calixarene **2a** und **2b** vermitteln die Entgiftung von VX und anderen V-Stoffen in wässrigem Puffer bei 37 °C und pH 7.4 mit, für synthetische Verbindungen, bisher unerreichter Aktivität. Die beobachteten hohen Entgiftungsgeschwindigkeiten können auf die makrocyclische Untereinheit, welche die kationische V-Stoffe effizient bindet, in Kombination mit einer geeignet positionierten nukleophilen Gruppe, welche die selektive Spaltung der P-S-Bindung des V-Stoffs bewirkt, zurückgeführt werden. Ein Vergleich der Aktivitäten von **2a** und **2b** mit denen von Bioscavengern, z.B. auf Basis von k_{cat}/K_M -Werten, ist schwierig, da es sich bei den Calixarenen um stöchiometrische Scavenger handelt, während Bioscavenger katalytisch wirksam sind. Daten in einem kürzlich veröffentlichten Überblick deuten aber an, dass Entgiftungshalbwertszeiten im Bereich von Sekunden notwendig sind, um Scavenger in einer In-vivo-Therapie einzusetzen zu können.^[3b] Entsprechend sind **2a** und **2b** noch nicht in der Lage, Bioscavenger zu ersetzen. Sie können aber möglicherweise aktuelle Behandlungsmethoden von OP-Vergiftungen ergänzen, indem sie den Zeitraum verringern, in dem toxikologisch relevante Giftkonzentrationen im Körper vorliegen. Zudem ermöglichen die Calix-

arene die Dekontamination von Haut oder empfindlichen Geräten unter sehr viel milderden Bedingungen als bisher für die Entgiftung von V-Stoffen notwendig.^[1] Schließlich stellen diese Calixarene vielversprechende Leitstrukturen für synthetische Scavenger dar, deren Aktivität durch Variation der Erkennungseinheit und/oder der nukleophilen Gruppe zukünftig sicher noch verbessert werden kann.

Danksagung

Diese Arbeiten wurden durch einen Vertrag mit dem BMVg gefördert (E/UR2W/CF511/9A803). Für die großzügige Förderung bedanken wir uns herzlich. Wir danken außerdem T. Kliemt für die Durchführung einzelner Messungen.

Stichwörter: Calixarene · Chemische Kampfstoffe · Entgiftung · Hydroxamsäuren · Scavenger

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12668–12672
Angew. Chem. **2016**, *128*, 12859–12863

- [1] a) Y.-C. Yang, J. A. Baker, J. R. Ward, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1729–1743; b) S. S. Talmage, A. P. Watson, V. Hauschild, N. B. Munro, J. King, *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 285–298; c) B. M. Smith, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 470–478; d) Y. J. Jang, K. Kim, O. G. Tsay, D. A. Atwood, D. G. Churchill, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, PR1–PR76; e) Y.-C. Yang, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 109–115.
- [2] a) K. Tuovinen, *Toxicology* **2004**, *196*, 31–39; b) T. C. Marrs, R. L. Maynard, F. R. Sidell, *Chemical Warfare Agents: Toxicology and Treatment*, Wiley, Chichester, 2007.
- [3] a) D. E. Lenz, D. Yeung, J. R. Smith, R. E. Sweeney, L. A. Lumley, D. M. Cerasoli, *Toxicology* **2007**, *233*, 31–39; b) F. Worek, H. Thiermann, T. Wille, *Toxicol. Lett.* **2016**, *244*, 143–148; c) F. Nachon, X. Brazzolotto, M. Trovaslet, P. Masson, *Chem.-Biol. Interact.* **2013**, *206*, 536–544.
- [4] M. R. Sambrook, S. Notman, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 9251–9267.
- [5] a) L. Louise-Leriche, E. Păunescu, G. Saint-André, R. Baati, A. Romieu, A. Wagner, P.-Y. Renard, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3510–3523; b) G. Saint-André, M. Kliachyna, S. Kodepelly, L. Louise-Leriche, E. Gillond, P.-Y. Renard, F. Nachon, R. Baati, A. Wagner, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6352–6361; c) D. Ajami, J. Rebek, Jr., *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3936–3942; d) Y. Ruan, H. A. Taha, R. J. Yoder, V. Maslak, C. M. Hadad, J. D. Badjić, *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117*, 3240–3249; e) J. R. Hiscock, M. R. Sambrook, P. B. Cranwell, P. Watts, J. C. Vincent, D. J. Xuereb, N. J. Wells, R. Raja, P. A. Gale, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6217–6220; f) G. H. Dennison, M. R. Sambrook, M. R. Johnston, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 195–197; g) S. Chen, Y. Ruan, J. D. Brown, C. M. Hadad, J. D. Badjić, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17337–17342; h) Y. Ruan, E. Dalkılıç, P. W. Peterson, A. Pandit, A. Dastan, J. D. Brown, S. M. Polen, C. M. Hadad, J. D. Badjić, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4251–4256; i) J. R. Hiscock, M. R. Sambrook, N. J. Wells, P. A. Gale, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 5680–5684.
- [6] S. Letort, S. Balieu, W. Erb, G. Gouhier, F. Estour, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 204–228.
- [7] M. V. Rekharsky, Y. Inoue, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1875–1918.
- [8] a) R. Breslow, S. D. Dong, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1997–2011; b) J. K. M. Sanders, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1378–1383; c) P. Molenveld, J. F. J. Engbersen, D. N. Reinhoudt, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 75–86; d) R. J. Hooley, J. Rebek, Jr., *Chem. Biol.* **2009**, *16*, 255–264.
- [9] M. Degardin, E. Busseron, D.-A. Kim, D. Ajami, J. Rebek, Jr., *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11850–11852.
- [10] a) F. Perret, A. N. Lazar, A. W. Coleman, *Chem. Commun.* **2006**, 2425–2438; b) F. Perret, A. W. Coleman, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7303–7319; c) D.-S. Guo, Y. Liu, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1925–1934.
- [11] a) K. D. Daze, M. C. F. Ma, F. Pineux, F. Hof, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1512–1515; b) F. Hof, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 10093–10108.
- [12] a) B. E. Hackley, Jr., R. Plapinger, M. Stolberg, T. Wagner-Jauregg, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3651–3653; b) M. A. Stolberg, W. A. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2618–2620; c) R. Swidler, R. E. Plapinger, G. M. Steinberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 3271–3274; d) M. Silva, R. S. Mello, M. A. Farrukh, J. Venturini, C. A. Bunton, H. M. S. Milagre, M. N. Eberlin, H. D. Fiedler, F. Nome, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8254–8260.
- [13] F. Brandhuber, M. Zengerle, L. Porwol, A. Bierwisch, M. Koller, G. Reiter, F. Worek, S. Kubik, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3425–3427.
- [14] A. Bierwisch, M. Zengerle, H. Thiermann, S. Kubik, F. Worek, *Toxicol. Lett.* **2014**, *224*, 209–214.
- [15] M. Zengerle, F. Brandhuber, C. Schneider, F. Worek, G. Reiter, S. Kubik, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1543–1554.

Eingegangen am 18. Juli 2016

Online veröffentlicht am 15. September 2016