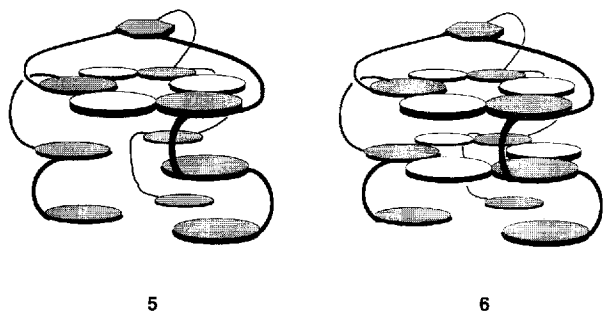


Aggregat $\text{Hub(MMM)}_3 \cdot 3 \text{ Neohex(CA)} \mathbf{5}$ oder das Zweischichten-Aggregat $\text{Hub(MMM)}_3 \cdot 6 \text{ Neohex(CA)} \mathbf{6}$. Die Selbstorganisation weist demzufolge eine positive Kooperativität auf.



Die Selbstorganisation von zehn Molekülen zu einem einzigen supramolekularen Aggregat **4**, das durch vierundfünfzig Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert wird, veranschaulicht einmal mehr das Potential der molekularen Selbstorganisation als Strategie für die Herstellung wohldefinierter chemischer Nanostrukturen. Im besonderen illustrieren die vorliegenden Ergebnisse, daß parallele, durch Wasserstoffbrücken gebundene $\text{CA}_3 \cdot \text{M}_3$ -Rosetten ein Strukturmotiv sind, das gut zur Herstellung großer supramolekularer Aggregate mit komplexen Strukturen eingesetzt werden kann.

Experimentelles

$\text{Hub(MMM)}_3 \mathbf{2}$: Trifluoressigsäure (2.5 mL) wurde tropfenweise zu einer Lösung von **1** (451 mg, 0.29 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) bei 0 °C gegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 25 °C erwärmt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Diese Lösung wurde mit Toluol (20 mL) verdünnt und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in wäßriger Na_2CO_3 -Lösung (5%ig, 25 mL) aufgenommen und mit Ethylacetat (50 mL) ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde mit wäßriger Na_2CO_3 -Lösung (5%ig, 25 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (2×25 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Es wurden 402 mg (0.276 mmol, 95%) des entschützten Amins als weißer Schaum erhalten [hochaufgelöstes Fast-Atom-Bombardment (FAB)-MS: m/z ber. für $\text{C}_{84}\text{H}_{133}\text{N}_{26}\text{O}_2$ ($[M + H]^+$) 1454.0920, gef. 1454.0959]. Dieses Amin (399 mg, 0.274 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (10 mL) und Ethyl(diisopropyl)amin (DIPEA) (0.19 mL) gelöst, wonach die Lösung auf 0 °C gekühlt wurde. Benzol-1,3,5-tricarbonsäurechlorid (24.2 mg, 0.0913 mmol) wurde hinzugefügt und die Reaktionsmischung auf 25 °C erwärmt. Nach 90 min wurde die Reaktionsmischung mit CH_2Cl_2 (25 mL) verdünnt, mit wäßriger Na_2CO_3 -Lösung (5%ig, 20 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (2×35 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (7.5% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}$ in CH_2Cl_2 (v/v 7.5/92.5)) gereinigt, so daß 342 mg **2** (0.0757 mmol, 83% über zwei Stufen) als farbloser Feststoff erhalten wurden, der eine korrekte Elementaranalyse ergab.

Eingegangen am 12. Juli 1993 [Z 6207]

- [1] G. M. Whitesides, J. P. Mathias, C. T. Seto, *Science* **1991**, 254, 1312–1319.
- [2] C. T. Seto, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 905–916.
- [3] C. T. Seto, J. P. Mathias, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1321–1329.
- [4] C. T. Seto, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1330–1340.
- [5] a) P. Baxter, J.-M. Lehn, A. DeCian, J. Fischer, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 92–96; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 69–72; b) S. Bonazzi, M. M. DeMorais, G. Gottarelli, P. Mariani, G. P. Spada, *ibid.* **1993**, 105, 251–253 bzw. **1993**, 32, 240–250; c) S. J. Geib, C. Vicent, E. Fan, A. D. Hamilton, *ibid.* **1993**, 105, 83–85 bzw. **1993**, 32, 119–121; d) S. C. Zimmerman, B. F. Durr, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2215–2217; e) J. F. Stoddart et al. *Synlett.*, **1992**, 914–918, 919–922, 923–926; f) E. C. Constable, *Tetrahedron* **1992**, 48, 10013–10059.
- [6] J. A. Zerkowski, C. T. Seto, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5473–5475.
- [7] C. T. Seto, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6409–6411.
- [8] C. T. Seto, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 712–713.
- [9] Im Prinzip gibt es mindestens vier Konformationen, in denen der verbrückende Arm den obersten Melaminring in **4** mit der zentralen „Nabe“ (dem

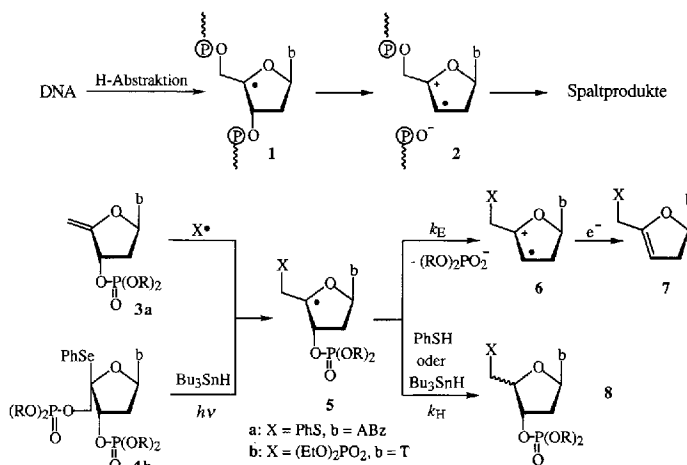
„hub“) verbinden kann [2]. Zusätzlich können die benachbarten Melaminringe in jedem Arm der Hub(MMM)_3 -Einheit in ekliptischen oder gestaffelten Konformationen vorliegen, so daß insgesamt wenigstens 16 Konformere erhalten werden.

- [10] Supramolekulare Aggregate, die auf einer einzigen $\text{CA}_3 \cdot \text{M}_3$ -Rosette basieren, kommen häufig als Gemisch verschiedener geometrischer Isomere vor. Die Umwandlung dieser Strukturen untereinander kann verlangsamt werden, so daß unterhalb Raumtemperatur die gesonderten Isomere im ^1H -NMR-Spektrum erscheinen; M. Wazeer, J. P. Mathias, E. E. Simanek, G. M. Whitesides, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [11] Die Peaks in den Gelpermeationschromatogrammen von **4** sind entschieden breiter als jene der Doppelschicht-Aggregate, von denen früher berichtet wurde, wie z.B. dem aus dem Hexamelin-Derivat Hub(MM)_3 und sechs Äquivalenten Neohexylcyanursäure gebildeten $\text{Hub(MM)}_3 \cdot 6 \text{ Neohex(CA)}$. Mit seiner geringen Stabilität, auf die diese Ergebnisse hinweisen, steht das Aggregat **4** an der unteren Grenze der mit GPC noch zu untersuchenden Aggregate.
- [12] Das verwendete Chloroform hatte HPLC-Reinheit (Aldrich). Der Wassergehalt wurde während der Dampfdruckosmometrie-Untersuchungen nicht überprüft.

Zum Mechanismus des anaeroben, radikalinduzierten DNA-Strangbruchs**

Von Bernd Giese*, Xenia Beyrich-Graf, Jutta Burger, Christoph Kesselheim, Martin Senn und Thomas Schäfer

Radiolytisch oder chemisch erzeugte Radikale können durch H-Abstraktion den DNA-Strang brechen. Eine wichtige Zwischenstufe in diesem Prozeß ist das 4'-Desoxyribonucleotid-Radikal **1**⁽¹⁾ (Schema 1). Diese reaktive Zwischenstufe kann entweder durch direkte Fragmentierung oder durch Reaktion mit O_2 die Produkte des DNA-Strangbruchs liefern. Um die unter anaeroben Bedingungen auftretenden DNA-Spaltprodukte zu erklären, haben Schulte-Frohlinde et al. das Radikalkation **2** als Zwischenstufe vorgeschlagen und analoge heterolytische β -Bindungsspaltungen in einfachen Radikalen nachgewiesen^[2, 3].



Schema 1. ABz = Adeninbenzoyl.

Durch selektive Erzeugung von 4'-Nucleotid-Radikalen ist es uns nun gelungen, das Auftreten von Nucleotid-Radi-

[*] Prof. Dr. B. Giese, Dipl.-Chem. X. Beyrich-Graf, Dr. J. Burger, Dipl.-Ing. C. Kesselheim, Dipl.-Chem. M. Senn, Dipl.-Ing. T. Schäfer, Departement Chemie der Universität St.-Johanns-Ring 19, CH-4056 Basel (Schweiz) Telefax: Int. + 61/32260-17

[**] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung gefördert.

kalkationen zu beweisen und deren Reaktionsverhalten zu studieren. Als Vorläufer des 4'-Nucleotid-Radikals **5** wurden das Alken **3a** oder das Selenid **4b** eingesetzt. Wie wir kürzlich gezeigt haben, führt die radikalische Addition von PhSH an das Alken **3a** über das 4'-Nucleotid-Radikal **5a** zum cyclischen Enolether **7a**^[4].

Beim Auftreten des Radikalkations **6a** als Zwischenstufe sollte eine Erhöhung der Polarität des Lösungsmittels sowie die Vergrößerung der Acidität des als Anion austretenden Phosphorsäuredialkylesters^[5] den C,O-Bindungsbruch stark beschleunigen. Unter Bedingungen pseudo-erster Ordnung haben wir das Verhältnis k_E/k_H der Geschwindigkeitskonstanten der H-Abstraktion (k_H) zur Geschwindigkeitskonstanten des C,O-Bindungsbruchs (k_E) mit Thiophenol bestimmt, das als Quelle für das Radikal X' sowie als H-Donor dient^[6]. Da k_H weitgehend unabhängig von der Art des Lösungsmittels^[7] und der Art des Alkylsubstituenten R der Phosphatgruppen sein sollte, ist die Änderung des Quotienten k_E/k_H ein Maß für die Änderung der Geschwindigkeit des C,O-Bindungsbruchs.

Die Daten in Tabelle 1 zeigen, daß der C,O-Bindungsbruch **5a** → **7a** beim Übergang vom Lösungsmittel Toluol zu Ethanol/Wasser (4:1) um etwa den Faktor 100 schneller wird. Dabei liefert die Auftragung der Selektivität $\lg k_E/k_H$

Tabelle 1. Einfluß des Lösungsmittels und des Alkylsubstituenten R der Austrittsgruppe (RO)₂PO₂⁻ auf die Konkurrenzkonstante k_E/k_H des Radikals **5a** bis 30 °C.

Lösungsmittel	R	K_a von (RO) ₂ PO ₂ H [a]	k_E/k_H
C ₂ H ₅ OH/H ₂ O (4:1)	Me	9.77×10^{-4}	14.2
	Et	7.08×10^{-4}	7.7
	<i>n</i> Pr	5.13×10^{-4}	6.5
	<i>i</i> Pr	2.19×10^{-4}	1.7
C ₆ H ₅ CH ₃	Me		0.17
	Et		0.077
	<i>n</i> Pr		0.056
	<i>i</i> Pr		0.021

[a] Meßwerte in EtOH/H₂O (4:1) bei 25 °C bestimmt.

gegen die Säurestärke $\lg K_a$ der Phosphorsäuredialkylester in den beiden untersuchten Solventien jeweils eine Gerade mit einer Steigung β von etwa 1.3 (Abb. 1). Der für neutrale Radikale ungewöhnlich große Lösungsmittelleffekt sowie

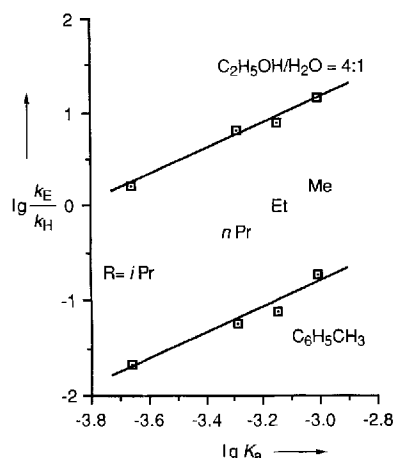
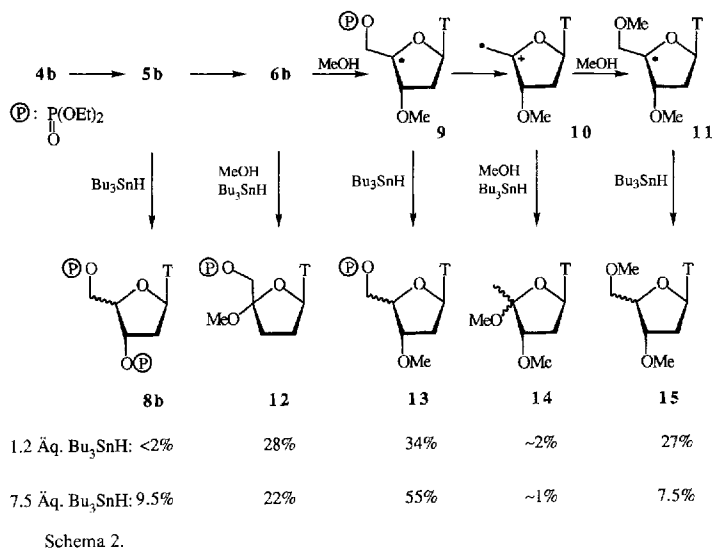


Abb. 1. Abhängigkeit des C,O-Bindungsbruchs im Radikal **5a** ($\lg k_E/k_H$) von der Säurestärke ($\lg K_a$) des Phosphorsäuredialkylesters (RO)₂PO₂H.

die große Steigung der Brønsted-Beziehung sind deutliche Indizien für einen heterolytischen C,O-Bindungsbruch (**5a** → **6a**).

Interessanterweise wird das Radikalkation **6a** in Gegenwart von Thiophenol nicht nucleophil abgefangen, weil die Elektronenübertragung durch Thiophenol rascher ist als der Angriff des nucleophilen Lösungsmittels^[4]. Dieses Reaktionsverhalten ändert sich bei Erzeugung des Radikals **5b** aus dem Selenid **4b**^[8]. Photolyse einer methanolischen Lösung von Selenid **4b** in Gegenwart unterschiedlicher Mengen von Bu₃SnH liefert die Methanol-Abfangprodukte **12**–**15** in Ausbeuten von 85–91 %^[9] (Schema 2).

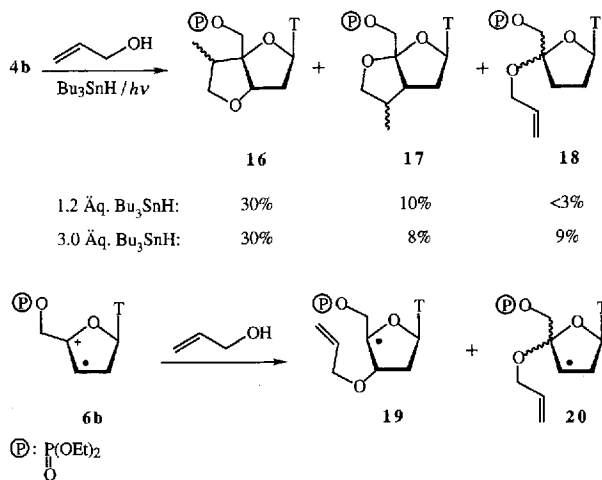


Die Verbindungen **12** und **13** entstehen durch Abfang des Radikalkations **6b**. Dagegen sind **14** und **15** die Abfangprodukte des Radikalkations **10**, das aus dem Radikal **9** durch einen weiteren C,O-Bindungsbruch entsteht. Wie erwartet, sinkt die Ausbeute an **14** + **15** mit steigender Konzentration an Bu₃SnH. Arbeitet man mit einem 7.5fachen Überschuß an Bu₃SnH (pseudo-erste Ordnung), dann kann aus den Produktausbeuten auf die Konkurrenzkonstanten geschlossen werden. Aus dem Produktverhältnis (**13** + **14** + **15**)/**12** ergibt sich, daß Methanol das sekundäre C-Atom des Radikalkations **6b** etwa 2.5mal schneller als das tertiäre C-Atom angreift. Noch selektiver wird das primäre C-Atom im Radikalkation **10** angegriffen. Der ionisch verlaufende Methanolangriff an **6b** erfolgt dabei stereoselektiv *trans* zur Thymineinheit. Der radikalische H-Einfang ist dagegen unselektiv, weil die Thymin- und die Methoxygruppe *trans* zueinander angeordnet sind. Aus dem Vergleich der Produktverhältnisse (**12**–**15**)/**8b** = 9.0 sowie (**14**–**15**)/**13** = 0.15 (7.5 Äquivalente Bu₃SnH) kann gefolgert werden, daß die Bindung zwischen dem sekundären C-Atom und dem O-Atom im Radikal **5b** etwa 60mal schneller gespalten wird als die Bindung zwischen dem primären C-Atom und dem O-Atom im Radikal **9**. Dieser große Reaktivitätsunterschied weist ebenfalls auf einen heterolytischen C,O-Bindungsbruch hin.

Im Gegensatz zu Methanol, das ein guter Fänger für Kationen ist, sollte Allylalkohol sowohl das Kation als auch das Radikal abfangen können. Tatsächlich erhält man bei der Reaktion des Selenids **4b** in Allylalkohol die bicyclischen Produkte **16** und **17** (Schema 3). Ihre Bildung läßt sich aus dem Radikalkation **6b** erklären, das nucleophil mit einer

Regioselektivität von etwa 2.5:1 zu den Radikalen **19** und **20** reagiert.

Bei einem großen Überschuß an Bu_3SnH wird Radikal **20** durch intermolekulare Reaktion teilweise zum Reduktionsprodukt **18** abgefangen. Der Hauptteil der Radikale **19** und **20** cyclisiert jedoch zu den Bicyclen **16** bzw. **17**^[10]. Die Bildung der Hauptprodukte **16** und **17** ist ein eindeutiger Beleg für das Auftreten von Radikalkationen.



Schema 3.

Bei der radikalinduzierten DNA-Spaltung unter anaeroben Bedingungen in H_2O wurden von Schulte-Frohlinde et al. die zu **12–15** analogen offenkettigen Hydrolyse- und Folgeprodukte beobachtet^[2]. Unsere Studie mit Mononucleotid-Radikalen in Alkoholen ermöglichte das Abfangen der postulierten Zwischenstufen und beweist den Reaktionsmechanismus des DNA-Strangbruchs aus 4'-Desoxyribonucleotid-Radikalen.

Eingegangen am 4. August 1993 [Z 6261]

- [1] Einführende Übersichtsartikel: C. von Sonntag, U. Hagen, A. Schön-Bopp, D. Schulte-Frohlinde, *Adv. Radiat. Biol.* **1981**, 9, 109; H. Sies, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 1061; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 1058; J. Stubbe, J. W. Kozarich, *Chem. Rev.* **1987**, 87, 1107; K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1453; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1387; I. H. Goldberg, *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 191; P. C. Dedon, I. H. Goldberg, *Chem. Res. Toxicol.* **1992**, 5, 311.
- [2] G. Behrens, G. Koltzenburg, D. Schulte-Frohlinde, *Z. Naturforsch. C* **1982**, 37, 1205.
- [3] G. Koltzenburg, G. Behrens, D. Schulte-Frohlinde, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 7311.
- [4] B. Giese, J. Burger, T. W. Kang, C. Kesselheim, T. Wittmer, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7322.
- [5] T. A. Mastryukova, T. A. Melent'eva, A. E. Shipov, M. I. Kabachnik, *Zh. Obshch. Khim.* **1959**, 29, 2178. Der K_s -Wert von $(\text{PrO})_2\text{PO}_2\text{H}$ wurde potentiometrisch mit der Glaselektrode in $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (4:1) gemessen.
- [6] Zur Durchführung der Konkurrenzexperimente wurden 0.05 mmol des Edukts **3a** und 0.5–1.7 mmol PhSH mit dem entsprechenden Lösungsmittel unter Ar auf 0.5 mL aufgefüllt, durch zweimaliges Einfrieren und Evakuieren von O_2 befreit und 1–2 h bei 30 °C bestrahlt (Heraeus TQ, 150 W). Nach Einengen und Lösen des Rückstandes in CDCl_3 erfolgte die Analyse der Produkte **7a** und **8a** (β -D-erythro- α -L-threo \approx 3:1, der Rest R hat nur einen geringen Einfluß auf die Stereoselektivität) durch NMR-Spektroskopie und unabhängige Synthese von **7a** und β -D-erythro-**8a**.
- [7] D. V. Avila, C. E. Brown, K. U. Ingold, J. Luszyk, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 466.
- [8] Das Selenid **4b** wurde aus dem 5'-Aldehyd von Desoxythymidin (siehe: C. O. Yang, H. Y. Wu, E. B. Fraser-Smith, K. A. M. Walker, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 37) durch Selenierung ($\text{PhSeCl}/\text{NET}_3$) an C-4', anschließende Reduktion (Diisobutylaluminiumhydrid (DIBALH)) und Phosphorylierung ($(\text{EtO})_2\text{POCl}$) hergestellt.

[9] Zur Durchführung der Abfangexperimente wurden 0.3 mmol Selenid **4b** sowie 1.2–7.5 Äquivalente Bu_3SnH in 5 mL MeOH gelöst und 3–5 h bei 20 °C bestrahlt (Osram HQI-T250W/D). Nach dem Einengen, Aufnehmen in CH_3CN und Entfernen der zinnhaltigen Nebenprodukte mit Pentan wurden die Produkte **8b** (1:1-Mischung), **12**, **13** (1:1-Mischung) und **15** (1:1-Mischung) durch Flash-Chromatographie isoliert und die Struktur durch NMR-Spektroskopie (^1H , ^{13}C , ^{31}P , NOE) sowie unabhängige Synthese (**8b**, **15**) aufgeklärt. Substanz **14** konnte nur im Gemisch analysiert werden.

[10] Die Durchführung der Abfangexperimente folgt der Vorschrift in Lit. [9]. Als Alkohol wird dabei Allylalkohol eingesetzt, wobei 1.2–3.0 Äquivalente Bu_3SnH verwendet werden. Flash-Chromatographie liefert **16** (2:1-Mischung), **17** (nur ein Isomer isoliert, die möglicherweise gebildeten Isomere von **17** liegen unter der Nachweisgrenze von 2%) und **18** (4.5:1-Mischung). Bei der Durchführung der Reaktion mit 1.2 Äquivalenten Bu_3SnD ist die Methylgruppe von **16** und **17** monodeutert (Deuterierungsgrad 75% und 90%, massenspektrometrisch bzw. NMR-spektroskopisch bestimmt).

C_2 -symmetrische Inhibitoren der HIV-Protease auf Phosphinsäurebasis

Von Anusch Peyman*, Karl-Heinz Budt, Jörg Spanig und Dieter Ruppert

Eines der interessantesten Targets für die Chemotherapie von AIDS ist die viral codierte Protease des Human Immunodeficiency Virus (HIV)^[1]. Der HIV-Protease, einem Enzym aus der Familie der Aspartylproteasen, kommt bei der Prozessierung der nach der Translation zunächst entstehenden HIV-Polypeptide eine Schlüsselfunktion zu^[1]. Unterbleibt dieser Prozessierungsschritt, entstehen lediglich unreife, nicht infektiöse virale Partikel^[2]. Die HIV-Protease ist ein C_2 -symmetrisches, homodimeres Protein^[3]. Dies regte gleichzeitig mehrere Arbeitsgruppen zur Synthese von Inhibitoren an, deren Geometrie sich nicht an derjenigen des natürlichen Substrats, sondern vielmehr an der Symmetrie des Enzyms anlehnt^[4,5]. Wir stellten kürzlich Bis-(α -aminoalkyl)phosphinsäuren^[6] vor, mit denen es möglich ist, die Phosphinsäuregruppe als Übergangszustandsanalogon der Peptidhydrolyse in eine C_2 -symmetrische Peptidumgebung einzubinden, was zu effektiven Inhibitoren der HIV-Protease führt. Hier berichten wir über den Einfluß, den Stereochemie und Substituenten auf diese Inhibitoren haben und stellen einen neuen Zugang zu dieser Verbindungsklasse vor.

In Schema 1 ist die Synthese der Inhibitoren **5** wiedergegeben. Der erste entscheidende Schritt dieser Synthese ist die Alkylierung der Diiminoverbindung **1** mit Benzylbromid. Das dabei entstehende Diastereomergemisch an substituierten Bis(α -iminoalkyl)phosphinsäuren **2** läßt sich chromatographisch in eine (*R,S*)- und eine (*R,R*)/(*S,S*)-Fraktion trennen, die im Verhältnis 1:3 entstehen. Nach Freisetzung der Aminogruppe durch saure Hydrolyse zu **3** werden diese Fraktionen getrennt mit *N*-Benzylloxycarbonyl-L-valin (Cbz-L-Val-OH) kondensiert. Wegen der geringen Löslichkeit von **3** in organischen Lösungsmitteln wurde TOTU^[7] als Kupplungsreagens eingesetzt, das sich zur Peptidkondensation in wäßrig-organischen Lösungsmitteln bereits bestens bewährt hat. Dabei liefert die Umsetzung von (*R,S*)-**2** zu (*R,S*)-**4** nur eine, die Umsetzung des Racemats (*R,R*)/(*S,S*)-**2** zu (*R,R*)/(*S,S*)-**4** jedoch zwei diastereomere Verbindungen. Letztere können durch präparative Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) voneinander getrennt werden^[8]. Nach Abspaltung der Cbz-

[*] Dr. A. Peyman, Dr. K.-H. Budt, Dr. J. Spanig, Dr. D. Ruppert
Pharma Forschung der Hoechst AG
Postfach 800320, D-65926 Frankfurt
Telefax: Int. +69/331-399