

in geringem Überschuß zugetropft, bis die Blaufärbung wieder vollständig hergestellt war. Die Lösung wurde erneut mit Wasser auf ein definiertes Volumen aufgefüllt. Bei der Ermittlung der quadratischen Koeffizienten wurden die nach jeder Oxidation/Reduktion erfolgten Verdünnungsschritte berücksichtigt.

Eingegangen am 26. August 1998 [Z 12342]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 366–369

**Stichwörter:** Donor-Acceptor-Systeme • Molekulare Schalter • Nichtlineare Optik • Ruthenium

- [1] a) *Nonlinear Optical Properties of Organic Molecules and Crystals*, Vol. 1, 2 (Hrsg.: D. S. Chemla, J. Zyss), Academic Press, Orlando, **1987**; b) „Materials for Nonlinear Optics: Chemical Perspectives“: *ACS Symp. Ser.* **1991**, 455; c) S. R. Marder, B. Kippelen, A. K.-Y. Jen, N. Peyghambarian, *Nature* **1997**, 388, 845; d) T. Verbiest, S. Houbrechts, M. Kauranen, K. Clays, A. Persoons, *J. Mater. Chem.* **1997**, 7, 2175.
- [2] a) J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry—Concepts and Perspectives*, VCH, Weinheim, **1995**; b) M. D. Ward, *Chem. Soc. Rev.* **1995**, 24, 121.
- [3] Q. Song, C. Wan, C. K. Johnson, *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 1999.
- [4] K. Nakatani, J. A. Delaire, *Chem. Mater.* **1997**, 9, 2682.
- [5] S. L. Gilat, S. H. Kawai, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **1995**, 1, 275.
- [6] H. Sakaguchi, L. A. Gomez-Jahn, M. Prichard, T. L. Penner, D. G. Whitten, T. Nagamura, *J. Phys. Chem.* **1993**, 97, 1474.
- [7] S. Houbrechts, K. Clays, A. Persoons, Z. Pikramenou, J.-M. Lehn, *Chem. Phys. Lett.* **1996**, 258, 485.
- [8] a) S. R. Marder in *Inorganic Materials* (Hrsg.: D. W. Bruce, D. O'Hare), Wiley, Chichester, **1992**; b) D. R. Kanis, M. A. Ratner, T. J. Marks, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 195; c) N. J. Long, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 37; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 21; d) I. R. Whittall, A. M. McDonagh, M. G. Humphrey, M. Samoc, *Adv. Organomet. Chem.* **1998**, 42, 291.
- [9] Ausgewählte Beispiele: a) W. M. Laidlaw, R. G. Denning, T. Verbiest, E. Chauchard, A. Persoons, *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.* **1994**, 2143, 14; b) C. Dhenaut, I. Ledoux, I. D. W. Samuel, J. Zyss, M. Bourgalet, H. Le Bozec, *Nature* **1995**, 374, 339; c) U. Behrens, H. Brussaard, U. Hagenau, J. Heck, E. Hendrickx, J. Körnich, J. G. M. van der Linden, A. Persoons, A. L. Spek, N. Veldman, B. Voss, H. Wong, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 98; d) I. R. Whittall, M. G. Humphrey, A. Persoons, S. Houbrechts, *Organometallics* **1996**, 15, 1935; e) S. M. Lecours, H.-W. Guan, S. G. Dimagno, C. H. Wang, M. J. Therien, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1497; f) S. Di Bella, I. Fragalà, I. Ledoux, M. A. Diaz-Garcia, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9550; g) W. Wenseleers, A. W. Gerbrandt, E. Goovaerts, M. H. Garcia, M. P. Robalo, P. J. Mendes, J. C. Rodrigues, A. R. Dias, *J. Mater. Chem.* **1998**, 8, 925; h) G. Roth, H. Fischer, T. Meyer-Friedrichsen, J. Heck, S. Houbrechts, A. Persoons, *Organometallics* **1998**, 17, 1511.
- [10] a) K. Clays, A. Persoons, *Phys. Rev. Lett.* **1991**, 66, 2980; b) K. Clays, A. Persoons, *Rev. Sci. Instrum.* **1992**, 63, 3285.
- [11] I. D. Morrison, R. G. Denning, W. M. Laidlaw, M. A. Stammers, *Rev. Sci. Instrum.* **1996**, 67, 1445.
- [12] A. Persoons, K. Clays, M. Kauranen, E. Hendrickx, E. Put, W. Bijlens, *Synth. Met.* **1994**, 67, 31.
- [13] a) B. J. Coe, M. C. Chamberlain, J. P. Essex-Lopresti, S. Gaines, J. C. Jeffery, S. Houbrechts, A. Persoons, *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 3284; b) B. J. Coe, J. P. Essex-Lopresti, J. A. Harris, S. Houbrechts, A. Persoons, *Chem. Commun.* **1997**, 1645; c) B. J. Coe, J. A. Harris, L. J. Harrington, J. C. Jeffery, L. H. Rees, S. Houbrechts, A. Persoons, *Inorg. Chem.* **1998**, 37, 3391.
- [14] a) J. L. Oudar, D. S. Chemla, *J. Chem. Phys.* **1977**, 66, 2664; b) J. L. Oudar, *J. Chem. Phys.* **1977**, 67, 446; c) J. Zyss, J. L. Oudar, *Phys. Rev. A* **1982**, 26, 2016.
- [15] E. Hendrickx, C. Dehu, K. Clays, J. L. Brédas, A. Persoons, *ACS Symp. Ser.* **1995**, 601, 82.
- [16] M. Stähelin, D. M. Burland, J. E. Rice, *Chem. Phys. Lett.* **1992**, 191, 245.
- [17] J. N. Woodford, M. A. Pauley, C. H. Wang, *J. Phys. Chem. A* **1997**, 101, 1989.
- [18] J. C. Curtis, B. P. Sullivan, T. J. Meyer, *Inorg. Chem.* **1983**, 22, 224.
- [19] Dies wurde durch Messungen an 100fach konzentrierten Lösungen bestätigt (ca.  $10^{-3}$  M), die intensivere HRS-Signale lieferten, so daß folgende  $\beta_{1064}$ -Werte bestimmt werden konnten:  $20 \times 10^{-30}$  esu für die

oxidierte Form von [1]Cl<sub>3</sub>,  $35 \times 10^{-30}$  esu für die oxidierte Form von [2]Cl<sub>3</sub> und  $62 \times 10^{-30}$  esu für die oxidierte Form von [3]Cl<sub>3</sub> (bezogen auf pNA in Methanol). Die UV-Absorption von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> verhinderte die Aufnahme der Spektren der Ru<sup>III</sup>-Komplexe, so daß keine  $\beta_0$ -Werte abgeschätzt werden konnten.

## Amphiphile *p*-tert-Butylcalix[4]arengerüste mit Kohlenhydratkopfgruppen-haltigen Dendronen\*\*

René Roy\* und Jin Mi Kim

Calixarene sind cyclische Moleküle mit Hohlräumen, die Gastmoleküle aufnehmen können.<sup>[1]</sup> Sie sind als amphiphile Verbindungen ideal zum Aufbau von Monoschichten geeignet, die mit Wasser wechselwirken, und übertreffen in dieser Hinsicht die Cyclodextrine.<sup>[2]</sup> Trotz dieser interessanten Eigenschaften und der Möglichkeit, die Konformationen, die Substituenten am oberen und unteren Rand des Hohlraums sowie ihre Form und Größe zu variieren, gab es nur wenige Versuche, biologisch relevante Calixarene mit Kohlenhydratgruppen herzustellen.<sup>[3,4]</sup> Es wurde bereits über die Synthese nichtdendritischer Galactoseoctamere berichtet, die an Calix[4]resorcarenengerüste mit lipophilen Seitenketten gebunden sind. Anders als in der vorliegenden Arbeit dienen die hydrophilen Kohlenhydratreste jedoch zur Verankerung an polare Quarzoberflächen.<sup>[5]</sup>

Wir beschreiben hier erstmals die Synthese dendritischer,<sup>[6]</sup> wasserlöslicher, Kohlenhydrat-haltiger *p*-tert-Butylcalix[4]arene und deren Lectinbindungseigenschaften. Diese Calixarene können als Modelle zur Untersuchung des Einflusses mehrfacher Kohlenhydrat-Protein-Wechselwirkungen auf molekularer Ebene dienen. Die lipophilen *p*-tert-Butylsubstituenten dienen als hydrophobe Einheiten, die das Zusammenlagern zu fest haftenden Monoschichten ermöglichen sollten. Die hydrophilen Kohlenhydratsubstituenten wurden zur Nachahmung der Kohlenhydrat-reichen Oberflächen von Zellen verwendet. Diese neuartigen Hybridmoleküle können für die Kohlenhydratschicht bei Festphasen-Immunoassays unter Konkurrenzbedingungen verwendet werden (Abbildung 1).

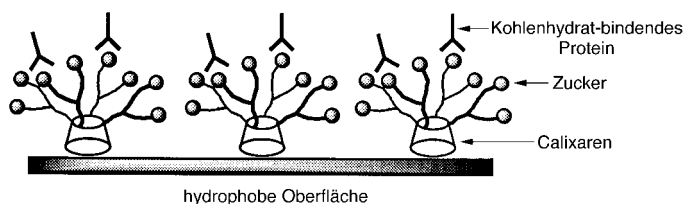


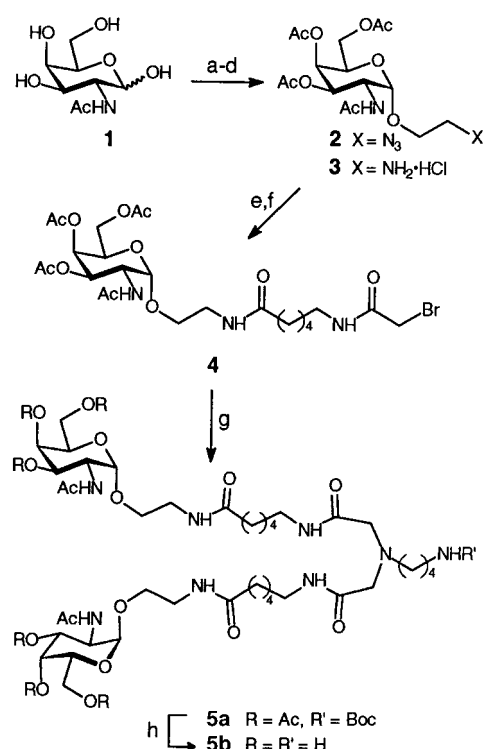
Abbildung 1. Glycocalix[4]arene, die als Antigenschicht auf einer Polystyroloberfläche dienen.

[\*] Prof. R. Roy, J. M. Kim  
Department of Chemistry, University of Ottawa  
10 Marie Curie, Ottawa, Ontario K1N 6N5 (Kanada)  
Fax: (+1) 613-562-5170  
E-mail: rroy@science.uottawa.ca

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom National Science and Engineering Research Council (Kanada) unterstützt. Wir danken Dr. P. Thibault (National Research Council of Ottawa) für die Aufnahme der MALDI-TOF-Massenspektren.

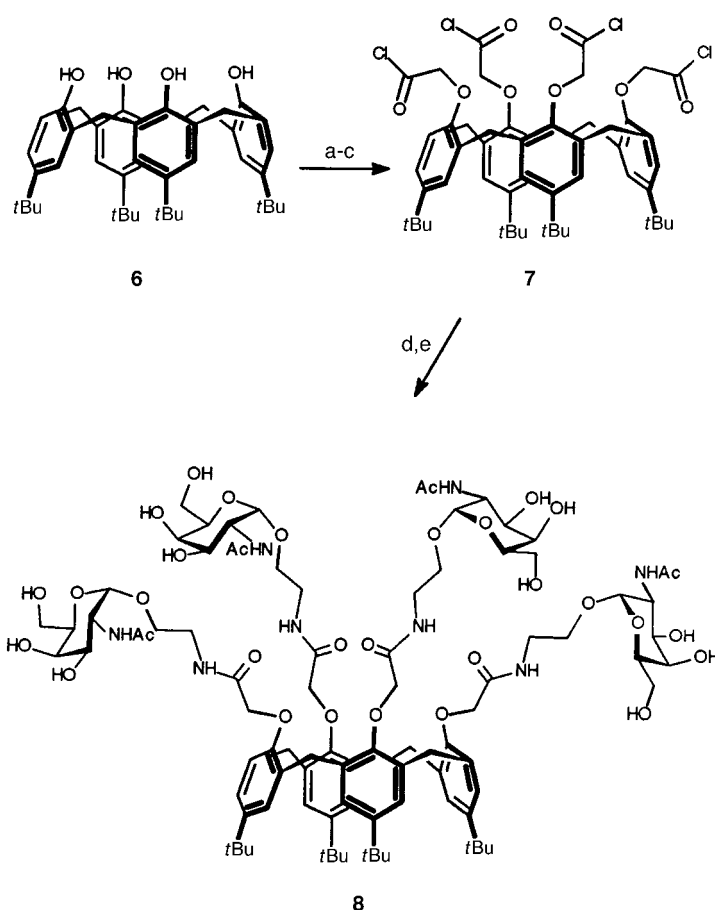
Das von uns als Modell verwendete Kohlenhydrat ist das T<sub>N</sub>-Antigen (GalNAc $\alpha$ 1  $\rightarrow$  O-Ser/Thr), das einem der immun-dominanten Epitope von Mucinen humaner Adenocarcinome entspricht.<sup>[7]</sup> Die Tumormarker dieser Familie sind in gewöhnlichen Zellen normalerweise verborgen. Wir konnten vor kurzem zeigen, daß Sauerstoff-gebundene Ser/Thr-Reste im analogen T-Antigen (Gal( $\beta$ 1-3)-GalNAc( $\alpha$ 1  $\rightarrow$  O-Ser/Thr)) bei Mäusen zur Generierung monoklonaler Antikörper, die Tumorgewebe erkennen, nicht unbedingt erforderlich sind.<sup>[8]</sup> Dementsprechend enthielten die hier beschriebenen  $\alpha$ -verknüpften GalNAc-Einheiten nicht das O-Ser/Thr-Aglycon.

Die Strategie zur Herstellung von Glycocalix[4]arenen war das Anbringen geeigneter, mit Spacern versehener  $\alpha$ -GalNAc-Einheiten am Calix[4]arenkern durch konvergente und divergente Synthesen. Die Schlüsselverbindung, das  $\alpha$ -D-GalNAc-Derivat **3**, wurde in vier Schritten aus *N*-Acetyl-D-galactosamin **1** hergestellt (Schema 1). Das benötigte Calix[4]-



Schema 1. Synthese von **3** und **5b**. a) HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, Rückfluß, 4 h, 25 °C, 48 h; b) NaN<sub>3</sub> (10 Äquiv.), NaI (1 Äquiv.), CH<sub>3</sub>CN, Rückfluß, 48 h, 85 % über 2 Stufen; c) Ac<sub>2</sub>O, Pyridin, 25 °C, 16 h, 80 %; d) 1. H<sub>2</sub>-Pd/C, AcOH, MeOH, 16 h, 2. Amberlite-IRA-400(Cl)-Harz, MeOH, 16 h, quant.; e) HO<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>NHBoc (1.2 Äquiv.), DIPEA (2.5 Äquiv.), TBTU (1.2 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 30 min, 76 %; f) 1. 20 % TFA in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 2 h, 2. ClCOCH<sub>2</sub>Br (1.2 Äquiv.), DIPEA (2.5 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 30 min, 85 %; g) H<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NHBoc (0.9 Äquiv.), DIPEA (1.2 Äquiv.), CH<sub>3</sub>CN, Rückfluß, 48 h, 73 %; h) 1. 1 M NaOMe, MeOH, pH 9, 25 °C, 3 h, 2. 20 % TFA in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 2 h, 83 % über 2 Stufen. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, DIPEA = Diisopropylethylamin, TBTU = *O*-Benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-tetrafluoroborat, TFA = Trifluoressigsäure.

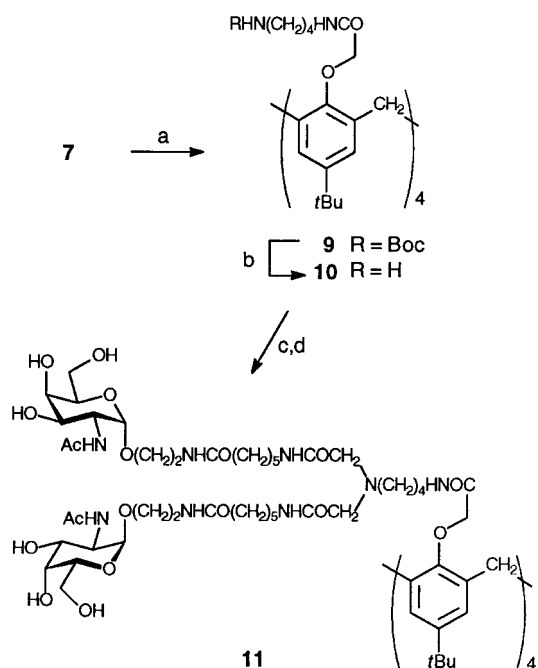
aren **7** wurde durch Umsetzen von kommerziell erhältlichem *p*-*tert*-Butylcalix[4]aren **6** zum Tetraäthylester<sup>[9]</sup> hergestellt, der hydrolysiert und mit Thionylchlorid umgesetzt wurde (Schema 2). Durch direkte Amidierung von **7** mit **3** und



Schema 2. Synthese von **8**. a) BrCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et (20 Äquiv.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 Äquiv.), Aceton, MS (4 Å), Rückfluß, 24 h, 84 %; b) 1 M KOH, EtOH (1:1.1), Rückfluß, 9 h, 90 %; c) SOCl<sub>2</sub>, Rückfluß, 2 h, quant.; d) **3** (6 Äquiv.), Et<sub>3</sub>N (12 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0  $\rightarrow$  25 °C, 2 h, 74 %; e) NaOMe, MeOH, pH 9, 25 °C, 2 h, 94 %.

anschließende Abspaltung der Acetylgruppen wurde das vierfach substituierte Glycocalix[4]aren **8** erhalten.

Die höhersubstituierten Glycocalix[4]arene wurden durch halbkonvergente Synthesen hergestellt. Die zweifach substituierte  $\alpha$ -D-GalNAc-Vorstufe **5a** und deren entschützte Form **5b** wurden wie folgt erhalten: **3** wurde mit *N*-Boc-6-Amino-hexansäure, dann mit Trifluoressigsäure und schließlich Bromessigsäurechlorid in 85 % Ausbeute zu **4** umgesetzt (Schema 1). Eine doppelte N-Alkylierung von Mono-*N*-Boc-1,4-diaminobutan mit **4** (DIPEA, CH<sub>3</sub>CN, Rückfluß, 48 h) lieferte in 73 % Ausbeute **5a**, das durch Abspalten der Schutzgruppen in **5b** überführt wurde. Man setzte das Säurechlorid **7** mit Mono-*N*-Boc-1,4-diaminobutan in 63 % Ausbeute zu **9** um und dieses mit Trifluoressigsäure zu **10**, das mit **4** zweifach N-alkyliert wurde, wobei nach dem Entschützen das acht Saccharideinheiten aufweisende Glycocalix[4]-aren **11** in 64 % Ausbeute erhalten wurde (Schema 3). Das Tetraaminderivat **13** wurde analog durch zweifache N-Alkylierung von **10** mit 4-Bromacetamido-1-boc-butandiamin in 51 % Ausbeute erhalten (Schema 4). Schließlich konnte das Glycocalix[4]aren **14** durch Umsetzen von **13** mit dem Bromacetamido-GalNAc-Derivat **4** (DIPEA, CH<sub>3</sub>CN, Raumtemperatur, 16 h) und Abspalten der Acetylgruppen (69 % über zwei Stufen) synthetisiert werden.



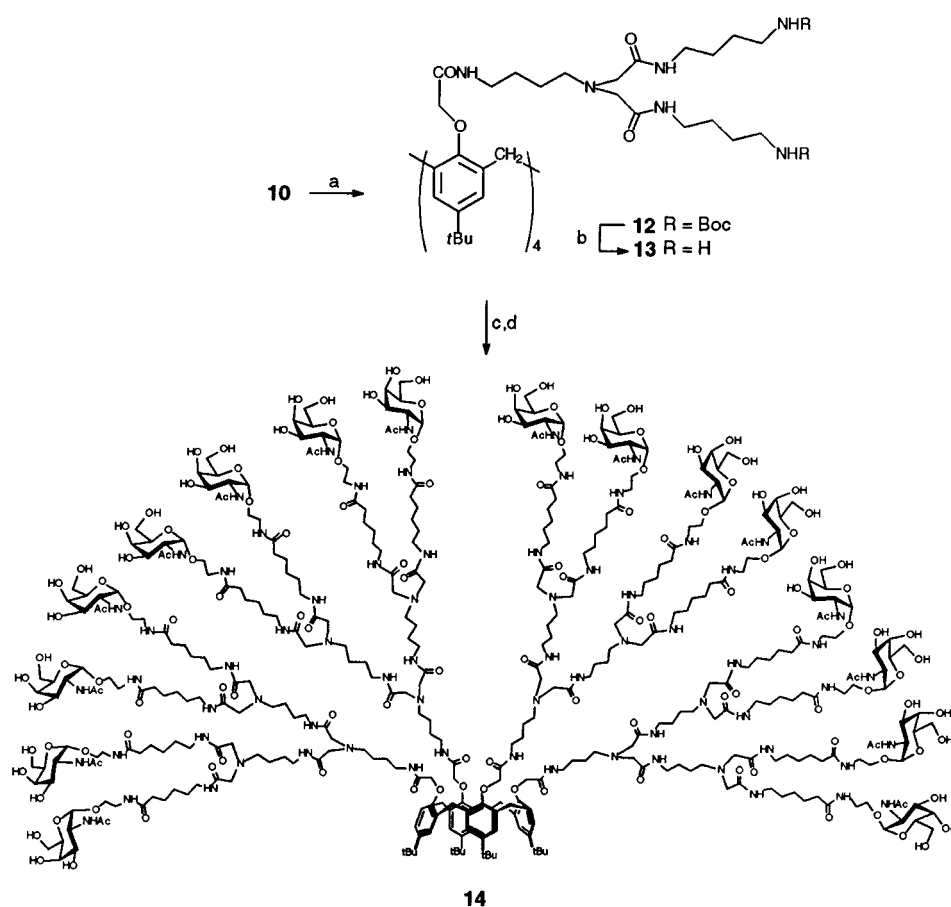
Schema 3. Synthese von **11**. a)  $\text{BocHN}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$  (6 Äquiv.), DIPEA (12 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 3 h, 63%; b) 20% TFA in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 2 h; c) **4** (10 Äquiv.), DIPEA,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $60^\circ\text{C}$ , 48 h; d) 1M NaOMe, MeOH,  $25^\circ\text{C}$ , 16 h, 64% über 2 Stufen.

Die Liganden **5b**, **8**, **11** und **14** wurden durch Ausschlußchromatographie gereinigt (Sephadex-LH20, MeOH).  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren ( $\text{D}_2\text{O}$ ) zufolge liegen die wasserlöslichen

Glycocalix[4]arene **8**, **11** und **14** in der *cone*-Konformation vor, wie sich aus den Singulets für die Arenprotonen ( $\delta = 6.8$ ) sowie den Signalen für die *tert*-Butylgruppen ( $\delta = 1.1$ ) schließen läßt (Tabelle 1). Anhand der Verhältnisse der Signale der anomeren ( $\delta = 4.9$ ) und der *tert*-Butylprotonen ( $\delta = 1.1$ ) wurde die Vollständigkeit der Glycosylierung überprüft.

Die Liganden wurden dann hinsichtlich ihres relativen Bindungsvermögens für das Lectin aus *Vicia villosa* (VVA für *Vicia villosa* agglutinin) untersucht. Dieses Pflanzenlectin ist bereits bei Bindungsstudien mit  $\alpha$ -D-GalNAc-Derivaten verwendet worden.<sup>[10]</sup> Die Fähigkeit zur direkten Bindung sowie das Verhalten bei der Quervernetzung der zwei (**5b**), vier (**8**), acht (**11**) und sechzehn (**14**) Saccharideinheiten aufweisenden Liganden gegenüber VVA-Lectin wurden durch Turbidimetrie bestimmt. Die hochsubstituierten Glycocalix[4]arendrimere banden direkt an VVA und bildeten schnell unlösliche Niederschläge (Abbildung 2). Allyl-2-acetamido-2-desoxy- $\alpha$ -D-galactopyranosid (Allyl- $\alpha$ -D-GalNAc) wurde als Inhibitor bei der Quervernetzung von **11** mit VVA verwendet, was das spezifische Bindevermögen für Zucker belegt. Die Wechselwirkung zwischen **11** und VVA war so stark, daß Allyl- $\alpha$ -D-GalNAc in 250fachem Überschuß nötig war, um die Quervernetzung zu unterbrechen.

Die Effizienz, mit der die Glycocalixarene das Binden von Asialoglycophorin (einem natürlichen Glycoprotein aus humanen Erythrocyten) an VVA inhibieren, wurde durch einen Enzyme-linked-Lectin-Assay (ELLA) bestimmt. Asialoglycophorin (MN) wurde als Beschichtungsantigen bei Festphasenexperimenten unter Konkurrenzbedingungen verwendet



Schema 4. Synthese von **14**. a)  $\text{BocHN}(\text{CH}_2)_4\text{NHCOCH}_2\text{Br}$  (10 Äquiv.), DIPEA (14 Äquiv.),  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $60^\circ\text{C}$ , 48 h, 51%; b) 20% TFA in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 2 h; c) **4** (20 Äquiv.), DIPEA,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $60^\circ\text{C}$ , 48 h; d) 1M NaOMe, MeOH,  $25^\circ\text{C}$ , 16 h, 69% über 2 Stufen.

Tabelle 1. Ausgewählte physikalische Daten der neuen Verbindungen.

**5a:**  $[\alpha]_D^{20} = +59.1$  ( $c = 1.0$  in  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.24\text{--}1.32$  (q,  $J = 7.4$  Hz, 4H;  $2 \times \text{CH}_2$ ), 1.39 (s, 9H;  $t\text{Bu}$ ), 1.47–1.53 (m, 8H;  $4 \times \text{CH}_2$ ), 1.93, 1.96, 2.00, 2.11 (4 s, 24H; OAc), 2.13–2.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 4H;  $\text{CH}_2\text{CONH}$ ), 3.02–3.33 (m, 14H;  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CHH}$ ), 3.45–3.52 (m, 2H;  $\text{CHH}$ ), 3.55–3.66 (m, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 3.68–3.75 (m, 2H;  $\text{CHH}$ ), 4.02–4.10 (m, 4H;  $\text{CH}_2$ ), 3.70–3.76 (m, 2H;  $\text{CHH}$ ), 4.02–4.10 (m, 4H; H-6), 4.12–4.16 (m, 2H; H-5), 4.54 (ddd,  $J_{2,3} = 11.4$  Hz,  $J_{\text{NH},2} = 9.5$  Hz, 2H; H-2), 4.84 (d,  $J_{1,2} = 3.6$  Hz, 2H; H-1), 4.93–4.99 (m, 1H; NHBoc), 5.10 (dd,  $J_{3,4} = 3.3$  Hz, 2H; H-3), 5.32 (m, 2H; H-4), 6.90–7.05 (br., 4H; NH), 7.50–7.65 (br., 2H; NH);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 20.7$  ( $\text{CH}_3\text{CO}_2$ ), 23.0 ( $\text{NHCOCH}_3$ ), 25.0, 26.1, 27.0 ( $3 \times \text{CH}_2$ ), 28.4 ( $t\text{Bu}$ ), 29.0, 36.2, 38.6, 39.0, 39.7, 42.0 ( $6 \times \text{CH}_2$ ), 47.4 (C2), 58.8 ( $\text{CH}_2$ ), 62.0 (C6), 66.7 (C5), 67.3 (C4), 68.1 ( $\text{CH}_2$ ), 68.5 (C3), 98.4 (C1), 156.6 (Ar), 170.4, 170.5, 170.6, 170.7, 173.5 (C=O); Positivionen-FAB-MS:  $m/z$  (%): 1275.6 (10.2) [ $M^+ + 1$ ]

**8:** Positivionen-FAB-MS:  $m/z$  (%): 1865.8 (2.4) [ $M^+ + 1$ ]

**11:**  $[\alpha]_D^{20} = +53.6$  ( $c = 0.5$  in DMSO); MALDI-TOF-MS: ber. für  $\text{C}_{212}\text{H}_{352}\text{N}_{32}\text{O}_{72}$ : 4498, gef.: 4499 [ $M + 1$ ]

**12:** Positivionen-FAB-MS: ber. für  $\text{C}_{156}\text{H}_{264}\text{N}_{24}\text{O}_{32}$ : 2985, gef.: 2986 (0.2 %) [ $M + 1$ ]

**14:**  $[\alpha]_D^{20} = +66.4$  ( $c = 1.0$  in MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 1.11$  (br. s, 9H,  $t\text{Bu}$ ), 1.32–1.43, 1.45–1.70 (m, 32H; int.  $\text{CH}_2$ ), 2.11 (s, 48H; NAc), 2.25–2.37 (m, 32H;  $\text{CH}_2\text{CONH}$ ), 2.50–2.66 (m, 24H;  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.14–3.44 (m, 124H;  $\text{CONHCH}_2$ ,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ,  $\text{ArCHH}$ ,  $\text{CHHO}$ ), 3.54–3.64 (m, 32H;  $\text{NCHH}$ ,  $\text{CHHO}$ ), 3.76–3.87 (m, 52H; H-6,  $4\text{ArCHH}$ ,  $\text{NCHH}$ ), 3.92–4.00 (m, 32H; H-2, H-5), 4.04 (dd,  $J_{3,4} = 2.8$  Hz, 16H; H-4), 4.25 (dd,  $J_{2,3} = 11.0$  Hz, 16H; H-3), 4.94 (d,  $J_{1,2} = 3.4$  Hz, 16H; H-1), 6.92 (br. s, 8H; Ar);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 21.7$  (NAc), 23.4, 24.7, 25.4, 27.9, 30.8 ( $t\text{Bu}$ ), 35.4, 38.5, 49.4 (C2), 54.8, 57.9, 60.7 (C6), 66.0, 67.4 (C3), 68.1 (C4), 70.6 (C5), 96.8 (C1), 128.4 (Ar), 172.4, 173.7, 174.0, 175.9, 176.3 (C=O)

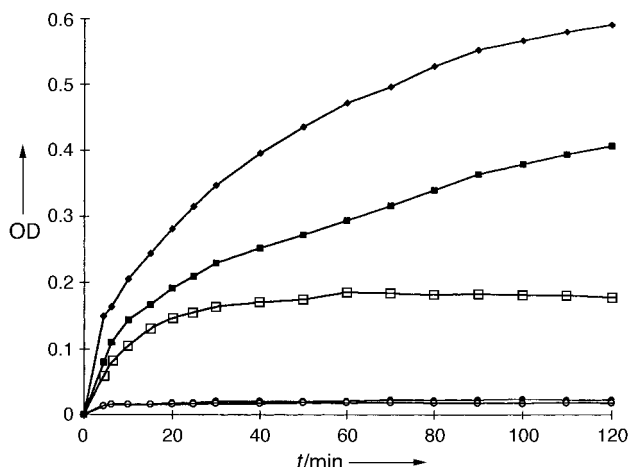


Abbildung 2. Turbidimetrische Analyse der Bindung von Glycocalix[4]-arenen an VVA: ●: **5b**, ■: **8**, ◆: **11**, □: **14**, ○: **11** mit Allyl- $\alpha$ -D-GalNAc als Inhibitor. OD = Optische Dichte bei 410 nm.

(MN ist ein Blutgruppenserotyp). Mit Meerrettich-Peroxidase markiertes VVA (VVA-HRP) wurde zur quantitativen Bestimmung der Inhibierung durch Messung der optischen Dichte verwendet. Die Ergebnisse der Inhibierung der Bindung von Asialoglycophorin an VVA sind in Abbildung 3 gezeigt. Das beste Ergebnis wurde mit **14** erhalten ( $\text{IC}_{50} = 13.4 \mu\text{M}$ ), also eine etwa zwölfmal stärkere Wirkung als mit dem Allyl- $\alpha$ -D-GalNAc-Monomer ( $\text{IC}_{50} = 158.3 \mu\text{M}$ ).

Am bedeutendsten ist, daß die GalNAc-enthaltenden Calix[4]arene auch zur Bildung von Monoschichten verwendbar sind. Die Glycocalix[4]arene **8** und **14** wurden in Lösungen verschiedener Konzentration auf Polystyrol-Mikro-

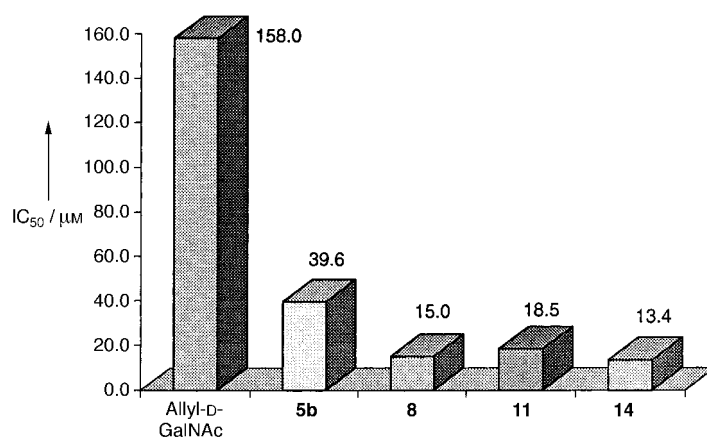


Abbildung 3. Ergebnisse des Enzyme-linked-Lectin-Assays (ELLA): relative Inhibierung der Bindung von Asialoglycophorin an Meerrettich-Peroxidase-markiertes VVA B<sub>4</sub> (Isolectin, bestehend aus vier B-Untereinheiten) durch die Liganden **5b**, **8**, **11** und **14**.

titerplatten inkubiert (0.1–2.5  $\mu\text{g}$  pro Vertiefung, PBS-Puffer), und VVA-HRP wurde verwendet, um die Direktbindungseigenschaften zu bestimmen. Wie in Abbildung 4 gezeigt ist, kann **14** auf der Oberfläche der Mikrotiterplatte über

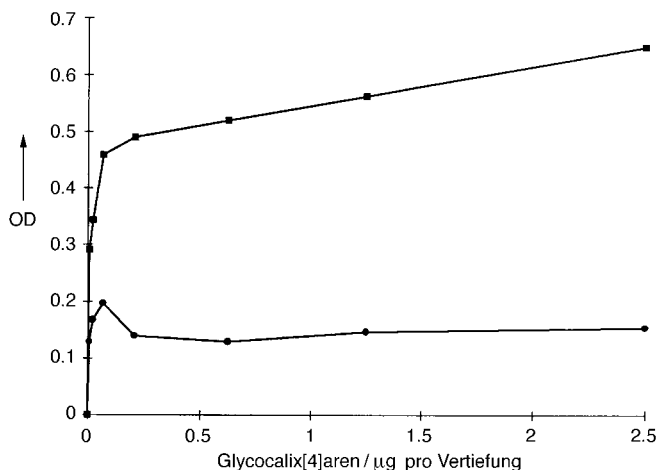


Abbildung 4. Ergebnisse des unter Verwendung einer Polystyrolplatte durchgeführten ELLA. Man erkennt, daß die Glycocalix[4]arene auf der Oberfläche adsorbiert werden: ■: **14**, ●: **8**.

hydrophobe Wechselwirkungen adsorbiert werden, wobei nur 0.2  $\mu\text{g}$  Material pro Vertiefung benötigt werden. Darüber hinaus konnte auch diese Bindung durch Zugabe von Allyl- $\alpha$ -D-GalNAc-Monomer im Überschuß inhibiert werden (in Abbildung 4 nicht gezeigt).

Amphiphile  $\alpha$ -GalNAc-enthaltende *p*-tert-Butylcalix[4]-arene mit bis zu 16 Kohlenhydratresten konnten effizient durch eine zweifache N-Alkylierung synthetisiert werden. Bei diesen neuartigen Verbindungen ragen die Kohlenhydratreste in das wäßrige Medium, wie anhand der Lectinbindung gezeigt werden konnte. Weiterhin können diese Materialien direkt auf die lipophilen Oberflächen von Polystyrol-Mikrotiterplatten adsorbiert werden und sollten deshalb zu Analysezwecken verwendbar sein.

Eingegangen am 24. Juni 1998 [Z12049]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 369–372

**Stichwörter:** Calixarene • Dendrimere • Glycoside • Lecitine

- [1] Neuere Übersichten: a) A. Ikida, S. Shinkai, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1713–1734; b) M. Takeshita, S. Shinkai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 1088–1097; c) C. D. Gutsche, *Aldrichimica Acta* **1995**, 28, 3–9; c) V. Böhmer, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 785–818; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 713–745.
- [2] a) J. Szejtli, *J. Inclusion Phenom.* **1992**, 14, 25–36; b) G. Wenz, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 851–870; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 803–822; c) S. Li, W. C. Purdy, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1457–1470.
- [3] S. J. Meunier, R. Roy, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5469–5472.
- [4] a) A. Marra, A. Dondoni, F. Sansone, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5155–5158; b) A. Dondoni, M. Kleban, A. Marra, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7801–7804; c) A. Dondoni, A. Marra, M.-C. Scherrmann, A. Casnati, F. Sansone, R. Ungaro, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1774–1782.
- [5] a) T. Fujimoto, C. Shimizu, O. Hayashida, Y. Aoyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6676–6677; b) O. Hayashida, C. Shimizu, T. Fujimoto, Y. Aoyama, *Chem. Lett.* **1998**, 13–14.
- [6] a) R. Roy, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1996**, 6, 692–702; b) R. Roy, *Polymer News* **1996**, 21, 226–232; c) R. Roy, *Top. Curr. Chem.* **1997**, 187, 241–274; d) N. Jayaraman, S. A. Nepogodiev, J. F. Stoddart, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1193–1199.
- [7] a) T. Toyokuni, A. Singhal, *Chem. Soc. Rev.* **1995**, 24, 231–308; b) S. Hakomori, *Curr. Opin. Immunol.* **1991**, 3, 646–653.
- [8] K. Rittenhouse-Diakun, Z. Xia, D. Pickhardt, M.-G. Baek, R. Roy, *Hybridoma* **1998**, 17, 165–173.
- [9] K. Iwamoto, S. Shinkai, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7066–7073.
- [10] S. Sakai, T. Sasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1587–1588.

## Ein $\text{Ti}^{\text{III}}/\text{Ti}^{\text{IV}}$ -Phosphat mit einem offenen, ein organisches Templat enthaltenden Oktaeder-Tetraeder-Gerüst\*\*

Sambandan Ekambaram und Slavi C. Sevov\*

Die zeolithischen Aluminiumsilicate sowie die neueren mikroporösen Aluminiumphosphate haben wegen ihrer Anwendungen als Katalysatoren, Ionenaustauscher und Molekularsiebe – um nur einige zu nennen – in vielen technologisch bedeutenden Verfahren eine enorm große Aufmerksamkeit erregt. Da sie nur aus Hauptgruppenelementen bestehen, sind diese Materialien allerdings für Redoxreaktionen und als Redoxkatalysatoren nicht verwendbar. Demzufolge ist es sehr wünschenswert, mikroporöse Verbindungen herzustellen, die d-Block-Metallzentren als Gerüstbestandteile in der Nähe der Öffnungen enthalten. Titanzentren sind als Ersatz für Siliciumzentren besonders interessant, da sie in der Oxidationsstufe vier vorliegen können und eine

geeignete Größe aufweisen. Substitutionen von tetraedrisch umgebenen Siliciumzentren durch Titanzentren waren mit sehr geringen Titanmengen (Dotierungen) möglich.<sup>[1]</sup> Trotzdem wiesen die erhaltenen Materialien wesentlich bessere Katalysatoreigenschaften auf.<sup>[2]</sup> Vor kurzem wurden die als ETS-4 und ETS-10 bezeichneten mikroporösen Titan(IV)-silicate sowie andere, die substantielle Titanmengen enthalten, hergestellt.<sup>[3]</sup> Auch diese Materialien wiesen gute Katalysatoreigenschaften auf<sup>[4]</sup> und bestehen aus Oktaeder-Tetraeder-Gerüsten, die denen einiger Übergangsmetallphosphate ähneln.<sup>[5]</sup> Von noch größerem Interesse sind auf Titan basierende mikroporöse Verbindungen, die dreiwertige oder in verschiedenen Oxidationsstufen vorliegende Titanzentren enthalten. Derartige Verbindungen mit offenen Gerüsten und reduzierten Metallzentren kennt man z.B. von Molybdän, Vanadium und Eisen, nicht aber von Titan. Wir berichten hier über die Synthese und Struktur des ersten gemischtvalenten Titan(III)/Titan(IV)-Phosphats mit offener Gerüststruktur, das wir TPO-1 nennen. Die neue Verbindung  $\text{Ti}^{\text{III}}\text{Ti}^{\text{IV}}(\text{PO}_4)_2 \cdot 0.5\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$  wurde hydrothermal unter Verwendung einer recht ungewöhnlichen Titanquelle, nämlich elementaren Titans, hergestellt.

Die Verbindung wurde erstmals beim Versuch erhalten, ein Titanborphosphat mit einem organischen Templat durch Hydrothermalsynthese, wie sie zur Synthese anderer Übergangsmetallborphosphate bereits verwendet wurde,<sup>[6]</sup> herzustellen, weshalb die Reaktionsmischung Borsäure enthielt. Die Reaktionsbedingungen wurden dann optimiert, um hohe Ausbeuten zu erhalten, und die Reaktionsmischung enthielt nur Titanmetall, Phosphorsäure sowie 1,3-Diaminopropan. Interessanterweise verläuft die Synthese nur dann erfolgreich, wenn elementares Titan verwendet wird – bei Synthesen mit  $\text{TiF}_3$  und  $\text{Ti}_2\text{O}_3$  als Titanquellen entstand das Produkt nicht. TPO-1 kristallisiert in Form quadratischer, tiefblauvioletter Prismen und Kuben. Die Farbe ist der erste Hinweis auf das Vorhandensein von  $\text{Ti}^{\text{III}}$ -Zentren.

Die Struktur von TPO-1 wurde röntgenographisch bestimmt. Sie besteht aus oktaedrisch koordinierten Titan- und tetraedrisch koordinierten Phosphorzentren (Abbildung 1 und 2). Obwohl es sich um eine phosphorreiche Verbindung handelt ( $\text{Ti}:\text{P} = 2:3$ ), sind keine P-O-P-Bindungen vorhanden.

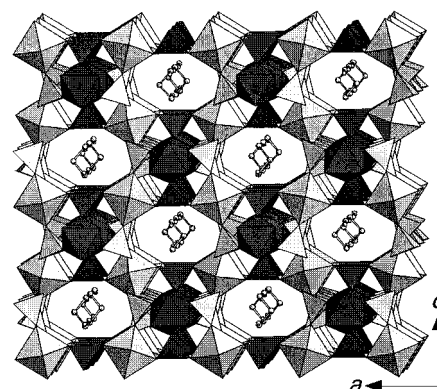


Abbildung 1. Polyederdarstellung der Struktur von TPO-1. Die  $\text{Ti}^{\text{IV}}\text{O}_6$ - und die  $\text{PO}_4$ -Polyeder sind dunkler, die  $\text{Ti}^{\text{III}}\text{O}_4(\text{H}_2\text{O})_2$ - und die  $\text{PO}_3(\text{OH})$ -Polyeder heller dargestellt. Die 1,3-Diaminopropanmoleküle in den Kanälen sind in Kugel-Stab-Darstellung gezeigt.

[\*] Prof. S. C. Sevov, S. Ekambaram  
Department of Chemistry and Biochemistry  
University of Notre Dame  
Notre Dame, IN 46556 (USA)  
Fax: (+1) 219-631-6652  
E-mail: ssevov@nd.edu

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation (DMR-9701550 und DMR-9703732) und von der Bayer AG (Postdoktorandenstipendium) gefördert.