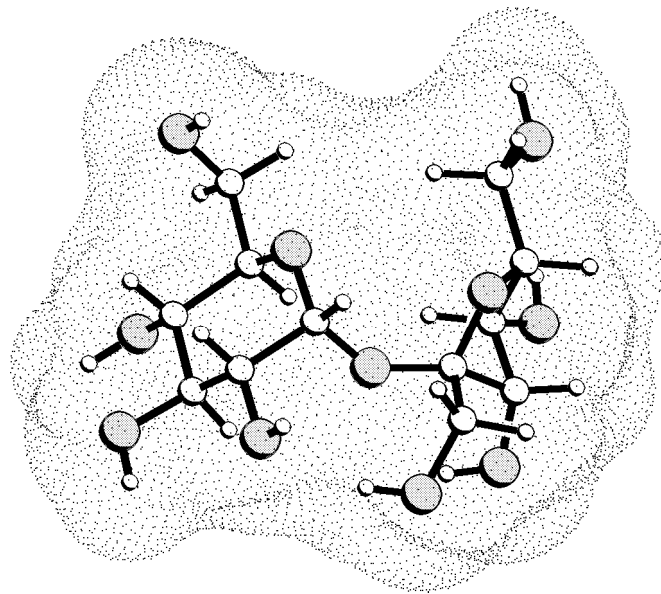


Computersimulation chemischer und biologischer

Eigenschaften von Sacchariden :

Saccharose, Fructose, Cyclodextrine und Stärke



Stefan Immel

Dissertation
Technische Hochschule Darmstadt, 1995

**Computersimulation chemischer und biologischer
Eigenschaften von Sacchariden:
Saccharose, Fructose, Cyclodextrine und Stärke**

Vom Fachbereich Chemie
der Technischen Hochschule Darmstadt
zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktor-Ingenieurs (Dr.-Ing.)

genehmigte
Dissertation

eingereicht von
Diplom-Ingenieur Stefan Immel
aus Darmstadt

Berichterstatter:	Prof. Dr. Dr. h.c. F. W. LICHTENTHALER
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. J. LINDNER
Tag der Einreichung:	21. November 1994
Tag der mündlichen Prüfung:	16. Januar 1995

Darmstadt 1995

D 17

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. F. W. LICHTENTHALER am Institut für Organische Chemie des Fachbereichs Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt in der Zeit von Oktober 1990 bis November 1994 durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. F. W. LICHTENTHALER danke ich für die sehr interessante Aufgabenstellung und die freundliche Unterstützung während dieser Arbeit.

Weiterhin gilt mein Dank allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe, insbesondere aber Dr. D. MARTIN, Dr. T. SCHNEIDER, Dr. T. KOPPE und Dipl.-Ing. P. POKINSKYJ für das gute Arbeitsklima und die anregenden Diskussionen.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. J. BRICKMANN, Institut für Physikalische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt, für die Bereitstellung des MOLCAD-Programms, und seinen Mitarbeitern Dipl.-Ing. H. VOLLHARDT und Dr. S. REILING für die jederzeitige Unterstützung.

Zu Dank verpflichtet bin ich auch Herrn Prof. Dr. H. J. LINDNER, Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt, und seinem Arbeitskreismitglied Dr. M. KROEKER, für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Computeranalysen.

Herrn Prof. Dr. W. F. VAN GUNSTEREN gilt mein Dank für die Ermöglichung eines Aufenthaltes an der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich.

Diese Arbeit ist in insgesamt 12 unabhängige Kapitel unterteilt, wobei das erste eine deutschsprachige Zusammenfassung der gesamten Arbeit mit eigenständigen Literaturzitate darstellt. Die folgenden Teile sind in englischer Sprache abgefaßt und vertiefen die Zusammenhänge im Detail. Für diese Kapitel werden alle Zitate in Teil 12 ("*References and Notes*") aufgelistet; die Nummern von Verbindungen beziehen sich jeweils nur auf ein einzelnes Kapitel. Das Titelbild dieser Arbeit wurde der Abb. 3-4 auf Seite 55 entnommen.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Aufsätze:

1. Molecular Modeling of Saccharides, Part I. Evolution of the Structural Representation of Sucrose.
F. W. Lichtenthaler, S. Immel und U. Kreis, *Starch / Stärke* **1991**, *43*, 121-132.
F. W. Lichtenthaler, S. Immel und U. Kreis, in: *Carbohydrates as Organic Raw Materials* (F. W. Lichtenthaler, Ed.), VCH, Weinheim/New York, **1991**, S. 1-32.
F. W. Lichtenthaler, S. Immel und U. Kreis, *Shokuhin Kogyo (The Food Industry; in Japanisch)* **1992**, *35*, 65-85.
2. Some Disaccharide-derived Building Blocks of Potential Industrial Utility.
F. W. Lichtenthaler, S. Immel, D. Martin und V. Müller, *Starch / Stärke* **1992**, *44*, 445-456.
3. Molecular Modeling of Saccharides, Part III. Sucrose, Sucralose, and Fructose: Correlations Between Hydrophobicity Potential Profiles and AH-B-X Assignments.
F. W. Lichtenthaler und S. Immel, in: *Sweet Taste Chemoreception* (Eds.: M. Mathlouthi, J. A. Kanters und G. G. Birch), Elsevier Appl. Science, London/New York, **1993**, S. 21-53.
4. Solid-state Conformations of 2,6-*cis*- and 2,6-*trans*-substituted Dihydropyran-3-ones.
F. W. Lichtenthaler, S. Rönninger, H. J. Lindner, S. Immel und E. Cuny, *Carbohydr. Res.* **1993**, *249*, 305-326.
5. A Practical Synthesis of β -D-Xyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-Man-(1 \rightarrow 4)- β -D-Glc-OMe, a Trisaccharide Component of the Glycosphingolipid of *Hyriopsis schlegelii*.
F. W. Lichtenthaler, T. Schneider-Adams, S. Immel, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6735-6738.

6. Molecular Modeling of Saccharides, Part IV. Cyclodextrins, Cyclomannins, and Cyclogalactins with five and six (1→4)-linked Sugar Units: a Comparative Assessment of their Conformations and Hydrophobicity Potential Profiles.
F. W. Lichtenthaler und S. Immel, *Tetrahedron Asymmetry* **1994**, 5, 2045-2060.
7. Molecular Modeling of Saccharides, Part V. Computersimulation of Chemical and Biological Properties of Sucrose, the Cyclodextrins, and Amylose.
F. W. Lichtenthaler und S. Immel, *Int. Sugar J.* **1995**, 97, 12-22.
8. Molecular Modeling of Saccharides, Part VI. Small Ring Cyclodextrins: their Geometries and Hydrophobic Topographies.
S. Immel, J. Brickmann und F. W. Lichtenthaler, *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, im Druck.
9. Molecular Modeling of Saccharides, Part VII. Sucrose: Generation of Molecular Electrostatic and Lipophilic Profiles and their Implications on Hydroxyl Group Reactivities and Sweetness Elicitation.
S. Immel, F. W. Lichtenthaler und J. Brickmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, in Vorbereitung.

Poster Präsentationen:

1. Die Hydrophobieverteilung bei Saccharose und ihre Auswirkung auf derzeitige Struktur-Süßkraft Konzepte.
S. Immel, U. Kreis und F. W. Lichtenthaler, *5th Molecular Modeling Workshop*, Darmstadt, Mai **1991**.
2. The Electrostatic and Hydrophobicity Potential Profiles of Sucrose and Related Disaccharides.
U. Kreis, S. Immel und F. W. Lichtenthaler, *201st ACS Meeting*, New York, August **1991**.
3. Structural Representation of Sucrose: From Tollens' 1883 Formula to Graphic Displays of its Hydrophobicity Potential Profile.
U. Kreis, S. Immel und F. W. Lichtenthaler, *Eurocarb VI*, Edinburgh, September **1991**.
4. Sucrose, Fructose, and some Non-Carbohydrate Sweeteners: Correlations Between Hydrophobicity Potential Profiles and AH-B-X Assignments.
S. Immel und F. W. Lichtenthaler, *Symposium on Conformational Studies of Oligosaccharides, Polysaccharides and Glycoconjugates*, Le Croisic, June 29-July 2, **1992**.
S. Immel und F. W. Lichtenthaler, *XVIth International Carbohydrate Symposium*, Paris, July 5-10, **1992**.

Vorträge:

1. Towards Understanding Sweetness: Structure-Activity Relationships on the Basis of Hydrophobicity Potential Profiles.
S. Immel und F. W. Lichtenthaler, *Eurocarb VII*, Cracow, August 22-27, **1993**.
S. Immel und F. W. Lichtenthaler, *207th ACS Meeting*, San Diego, March 13-18, **1994**, *Abstr.* CARB11.

Inhaltsverzeichnis

1	Computersimulation chemischer und biologischer Eigenschaften von Sacchariden	1
	Das Molekulare Elektrostatische Potential (MEP) der Saccharose	3
	Das Molekulare Lipophilie-Profil (MLP) der Saccharose	5
	Struktur-Süßkraftbeziehungen der Fructose	8
	Nicht-Kohlenhydrat Süßstoffe	9
	Hydrophobie-Profile von Cyclodextrinen	10
	Kleinere Cyclodextrine, Cyclomannine, Cyclogalactine und Cyclofructose	11
	Die Hydrophobie-Charakteristika von Stärke	13
	Abschließende Bemerkungen	14
	Literaturzitate	14
2	Sucrose, Sucralose, Fructose, and some Non-Carbohydrate High-Potency Sweeteners: Correlations Between Hydrophobicity Patterns and AH-B-X Assignments	17
	The Electrostatic Potential Profiles and Hydrophobicity Patterns of Sucrose	20
	The Tripartite AH-B-X Glucophore in Sucrose Derivatives	25
	Deoxy-Halo-Sucroses	30
	β -D-Fructopyranose: Conformations and Molecular Lipophilicity Profiles	38
	Molecular Lipophilicity Profiles of Non-Carbohydrate, High-Potency Sweeteners	44
3	Sucrose: Generation of Molecular Electrostatic and Lipophilic Profiles and their Implications on Hydroxyl Group Reactivities and Sweetness Elicitation	51
	Solid State and Solution Conformation of Sucrose	52
	Conformational Properties of the Isolated Sucrose Molecule	53
	Molecular Dynamics of Sucrose in Aqueous Solution	58
	Relative Stabilities of Sucrose Solution Conformations	61
	Umbrella Sampling Procedure	62
	Free Energy Profile of Sucrose in Aqueous Solution	63
	The Molecular Electrostatic Potential (MEP) Profile of Sucrose	68
	Computational Basics	68
	Visualization of Data	68
	Chemical Implications of the MEP Profiles	70
	MEP Pattern of Sucrose and Hydrogen Bonding	73

The Molecular Lipophilicity Pattern (MLP) of Sucrose	73
Localization of Hydrophobicity	74
Application of the Hydrophobicity Mapping	75
Biological Significance of the Molecular Lipophilicity Profiles	76
The Modified AH-B-X-Concept of Structure-Sweetness-Relationships	77
Assessment of the Modified AH-B-X-Concept with Sucrose Derivatives	79
Hydrophobicity Pattern of Sucralose	81
Quantitative Sweetness-Hydrophobicity Relationships for Halo-Sucroses	84
Conclusions	87
Appendix – Computational Methods	87
I. Φ / Ψ – Energy Potential Surfaces and Contour Plots	87
II. Molecular Dynamics Simulations	88
III. Free Energy Calculations using Umbrella Sampling	88
4 Fructose: Structure-Sweetness Relationships on the Basis of Electrostatic and Lipophilicity Potential Profiles	91
Molecular Geometry of β -D-Fructopyranose	93
Molecular Electrostatic Potential (MEP) Profile of β -D-Fructopyranose	95
Molecular Lipophilicity Pattern (MLP) of β -D-Fructopyranose	98
Experimental Corroboration of AH-B-X-Assignments	99
Comparison of β -D-Fructopyranose and α -L-Sorbopyranose	102
Conclusions	106
Appendix – Computational Methods	107
5 Fructose: Conformational Properties of all Different Tautomers and Implications of their Lipophilicity Patterns on Sweetness	109
Pyranoid Fructose Tautomers – β - and α -D-Fructopyranose	110
Furanoid Fructose Tautomers – β - and α -D-Fructofuranose	112
Conformations of Five-Membered Ring Systems	112
Conformational Properties of Cyclopentanol and Tetrahydro-2-furanol in Relation to the Anomeric Effect	114
Energy Potential Surfaces of β - and α -D-Fructofuranose	120
Statistical Crystal Structure Analysis	121
NMR-Data in Relation to Molecular Conformation	128
Acyclic <i>keto</i> -D-Fructose	136
Structure-Sweetness Relationships	139
Molecular Contact Surfaces	140
Molecular Lipophilicity Profiles	141
Conclusions	144
Appendix – Computational Methods	145
I. Energy Potential Surfaces and Contour Plots	145
II. Molecular Surfaces and Hydrophobicity Potential Profiles	146

6	A New Look at the Hydrophobic Characteristics of Cyclodextrins and Their Inclusion Complexes	147
	Molecular Geometry of Cyclodextrins	148
	Solid State Structures of Cyclodextrin Hydrates as Models for "Empty" Solution Conformations	155
	The Contact Surfaces of α -, β -, γ -, and δ -Cyclodextrin	158
	Molecular Lipophilicity Profiles of Non-Complexed Cyclodextrins	161
	The Thermodynamic Fundamentals of Inclusion Complex Formation	164
	Enthalpy-Entropy Compensation	166
	The Hydrophobic Topographies of Cyclodextrin Inclusion Complexes	170
	The Hydrophobic Guest-Host Relationship as Exemplified for α -Cyclodextrin Inclusion Complexes	172
	α -Cyclodextrin Complexes as Models for the Blue Starch-Iodine Adduct	176
	Flexible Guest Molecules in the β -Cyclodextrin Cavity	177
	γ -CD · 12-Crown-4 Ether as an Example for a Capped Cyclodextrin Inclusion Complex	179
	Some General Remarks on the Hydrophobic Guest-Host Relationship and the Molecular Recognition of Cyclodextrins	182
	Cyclodextrins with Inverse Hydrophobicity	184
	Epilogue	189
	Appendix – Computational Methods	191
	I. Molecular Structures	191
	II. Geometry of δ -Cyclodextrin	191
	III. Molecular Surfaces and Hydrophobicity Patterns	191
7	Some Reflections on the Multitude of Cyclodextrin Isomers: Astronomic Numbers as a Justification for Computational Studies prior to Synthesis	193
	Cyclodextrin Isomers from Chemical Modification of Hydroxyl Groups	194
	Cyclooligosaccharide Isomers from Exchange of Sugar Units	198
	Selecting Relevant Isomers prior to Synthesis	201
8	Small Ring Cyclodextrins: their Geometries and Hydrophobic Topographies	203
	Conformational Features of Small Ring Cyclodextrins in Relation to α -CD	204
	High Temperature Annealing of α -CD and Cycloglucopentaoside	212
	Small Ring Cyclodextrin Contact Surfaces and Cavity Dimensions	216
	Molecular Lipophilicity Pattern (MLP) of Small Ring Cyclodextrins	219
	Conclusions	222
	Appendix – Computational Methods	223
	I. Glucose Tilt Angle Variations	223
	II. HTA Calculations	223
	III. Energy Potential Surfaces and Contour Plots	224
	IV. Molecular Surfaces and Lipophilicity Profiles	224

9 Cyclodextrins, Cyclomannins, and Cyclogalactins with five and six (1→4)-linked Sugar Units: an Assessment of their Conformations and Hydrophobicity Patterns	225
Nomenclature	226
Conformational Features	227
Contact Surfaces and Cavity Proportions	232
Molecular Lipophilicity Profiles	234
Appendix - Computational Methods	240
I. Monosaccharide Tilt Angle Variations	240
II. Contact Surfaces and Molecular Lipophilicity Profiles	240
10 Cyclofructohexaoside: Molecular Electrostatic and Lipophilic Potential Profiles	241
Molecular Lipophilicity Patterns	243
Molecular Electrostatic Potential Profiles	244
Conclusions	247
11 The Hydrophobic Topography of Amylose	249
Crystalline Polymorphism of Amylose	249
Molecular Geometries and H-Bonding Patterns of A- and V _H -type Amylose	251
Contact Surfaces and Molecular Dimensions of A- and V _H -type Amylose	255
Molecular Lipophilicity Pattern (MLP) of A- and V _H -type Amylose	256
The Amylose-Iodine-Iodide Complex	259
12 References and Notes	263