

Zusammenfassung

1

Computersimulation chemischer und biologischer Eigenschaften von Sacchariden

Die relativ einfache Standard-Schreibweise der chemischen Formel von Saccharose – dem Haushaltszucker (engl.: Sucrose) – ist zwar in gewissem Sinne ausreichend, um die Chemie dieser Verbindung in übersichtlicher Art und Weise darzustellen, sie vermag aber keinerlei Erklärungen oder gar Vorhersagen ihrer chemischen Reaktivität und physikalisch-chemischer oder biologischer Eigenschaften zu vermitteln^[1]. Nach der Shallenberger-Kier'schen^[2,3] "*Molecular Theory of Sweet Taste*" muß jede süß schmeckende Substanz drei strukturelle Charakteristika aufweisen, um durch Wechselwirkung mit den Rezeptoren auf der Zunge die Süßempfindung auszulösen: einen Wasserstoff-Brückenbindungsdonor (AH-Einheit), einen in unmittelbarer Nachbarschaft befindlichen Akzeptor (B-Gruppe), sowie einen "hydrophoben Bindungspunkt" (X) (Abb. 1-1).

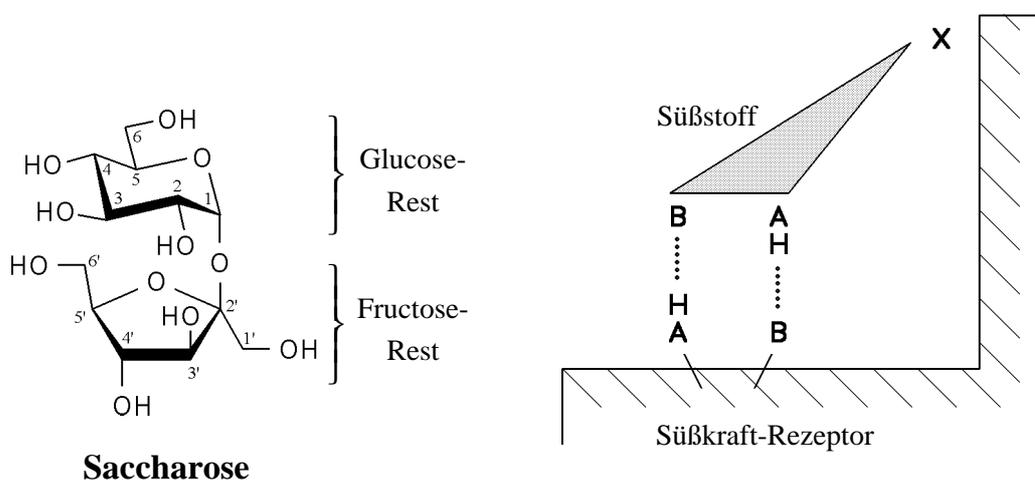


Abb. 1-1. Shallenberger-Kier AH-B-X-Süßkraftmodell: Süßstoffe treten über einen Wasserstoff-Brückenbindungsdonor (AH) und Akzeptor (B), sowie mit einem "hydrophobem Bindungspunkt" mit dem Rezeptor in Wechselwirkung.

Dieses sogenannte AH-B-X-Süßkraft-Dreieck, im wesentlichen an Nicht-Kohlenhydrat-Süßstoffen entwickelt, ist auf Saccharose nur in sehr widersprüchlicher Form anwendbar. Saccharose besitzt acht verschiedene Hydroxylgruppen mit vergleichbaren Eigenschaften, so daß die Festlegung der hydrophoben Stelle in diesem

ausgesprochen hydrophilen Molekül problematisch ist und bislang nur Spekulationen hierzu vorliegen. So wird leicht verständlich, daß dieses AH-B-X-Dreiecksmodell in einem einschlägigen Review^[4] dahingehend kritisiert wurde, keinen Vorhersagewert zu besitzen.

Völlig neue Ansatzpunkte ergeben sich aus der Computersimulation physikalisch-chemischen Eigenschaften der Saccharose (Kap. 2 und 3 dieser Arbeit). Voraussetzung hierfür war eine umfassende Konformationsanalyse des isolierten Moleküls mit Hilfe des von H. J. Lindner entwickelten PIMM-Kraftfeldprogrammes^[5]. Die Energie-Potential-Hyperfläche von Saccharose als Funktion der Intersaccharid-Torsionswinkel Φ ($O_5-C_1-O_1-C_2$) und Ψ ($C_1-O_1-C_2-O_5$) spiegelt relative Stabilitäten verschiedener Orientierungen der Glucose- und Fructose-Einheit zueinander wider. Die zwei stabilsten Konformere (Abb. 1-2) zeichnen sich durch jeweils unterschiedliche Muster intramolekularer Wasserstoff-Brückenbindungen aus: die Hauptform ist durch eine Wasserstoff-Brücke zwischen O-2 der Glucose und der 1'-OH Gruppe des Fructoserestes mit einer Länge von ungefähr 2.0\AA charakterisiert (Abb. 1-2, links). Die zweite Struktur (Abb. 1-2, rechts) unterscheidet sich von der ersten in der Orientierung der Fructose-Einheit relativ zum Glucoserest (Drehung um Ψ), so daß sich eine Wasserstoff-Brücke $2\text{-OH} \cdots \text{HO-3}'$ ($\approx 2.3\text{\AA}$) ausbilden kann.

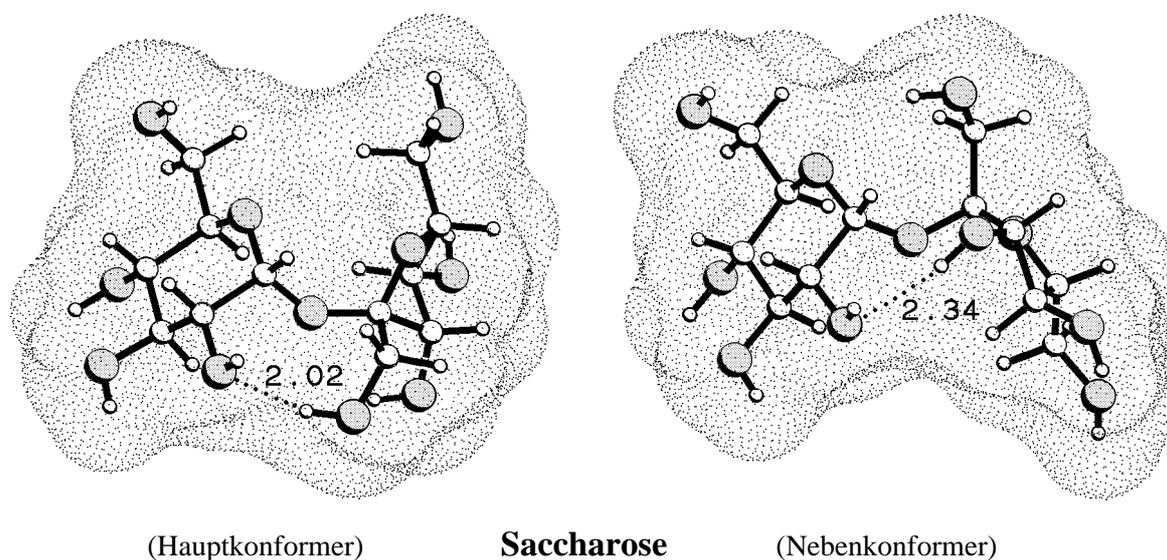
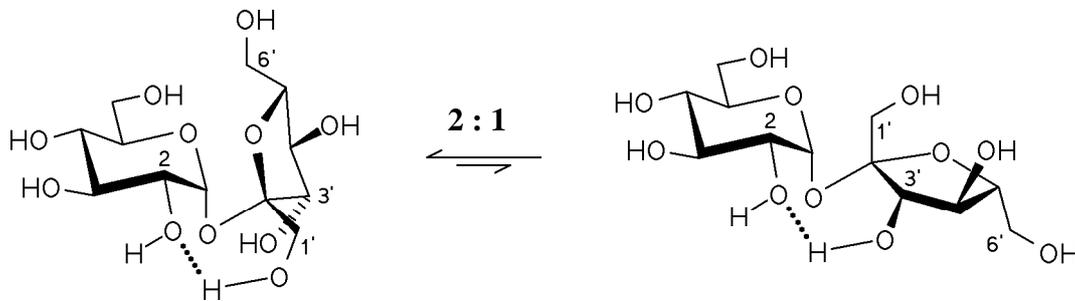


Abb. 1-2. Kugel-Stab-Modelle der durch Kraftfeldberechnungen gefundenen zwei stabilsten Konformationen von Saccharose. Das Hauptkonformere zeigt eine Wasserstoffbrücke $2\text{-O} \cdots \text{HO-1}'$ (2.02\AA), während die Nebenform durch die Wechselwirkung $2\text{-O} \cdots \text{HO-3}'$ (2.34\AA) charakterisiert ist. Zur Verdeutlichung der sterischen Eigenschaften sind zusätzlich die jeweiligen Kontaktoberflächen in gepunkteter Form dargestellt.

Die Gleichgewichtsanteile beider Konformeren wurden zu $\approx 3.4 : 1$ berechnet. Diese theoretischen Befunde stehen im Einklang mit NMR-Daten, die das Vorliegen von zwei Saccharose-Konformationen in polaren aprotischen Solventien im Verhältnis von $\approx 2 : 1$ zeigen^[6], hier dargestellt in einer den jeweiligen Konformationen angepaßten chemischen Formelschreibweise:



Noch detailliertere Moleküldynamiksimulationen von Saccharose in wäßriger Lösung unter expliziter Berücksichtigung des Lösungsmittels ließen die Berechnung des Potentialverlaufes der Gibbs-Energie in Abhängigkeit von der Drehung um die Intersaccharid-Bindung zu ("*Umbrella Sampling*" unter Verwendung des GROMOS-Kraftfeldes^[7], Kap. 3). Die Relevanz beider Konformere ließ sich dabei zusätzlich untermauern, wenn auch eine deutliche Verschiebung des Konformations-Gleichgewichtes in Wasser zugunsten der Hauptform berechnet wurde. Die Saccharose-Strukturen aus Abb. 1-2 wurden daher für die Betrachtung molekularer Zusammenhänge und Wirkungsmechanismen in biologischen Systemen – die zwangsläufig an wäßrige Medien gekoppelt sind – herangezogen.

Das Molekulare Elektrostatische Potential (MEP) der Saccharose

Die in Abb. 1-2 in gepunkteter Form dargestellten Kontaktflächen^[8] geben die recht kompakten sterischen Eigenschaften der Saccharose-Konformeren (d.h. "die geometrischen Formen, die ein Wassermolekül von Saccharose sieht") wieder. Mit Hilfe des von J. Brickmann entwickelten MOLCAD-Programmes^[9] lassen sich für diese Moleküloberflächen verschiedene physikalisch-chemische Eigenschaften berechnen und in farbkodierter Form abbilden.

Das ausgehend von Atomladungen abgeleitete molekulare elektrostatische Potential (MEP)^[10] beider Saccharose-Konformationen ist in Abb. 1-3 dargestellt. In beiden Fällen deutet die rote Farbgebung ein hohes positives Potential an, das – wie aus den halb geöffneten Modellen ersichtlich – übereinstimmend dem Proton der 2-OH Gruppe der Glucose-Einheit zuzuordnen ist. Dessen starke Positivierung ist zweifellos auf die ausgeprägte Akzeptorfunktion dieser Hydroxylgruppe in intramolekularen Wasserstoff-Brückenbindungen zurückzuführen. Als direkte Konsequenz hieraus

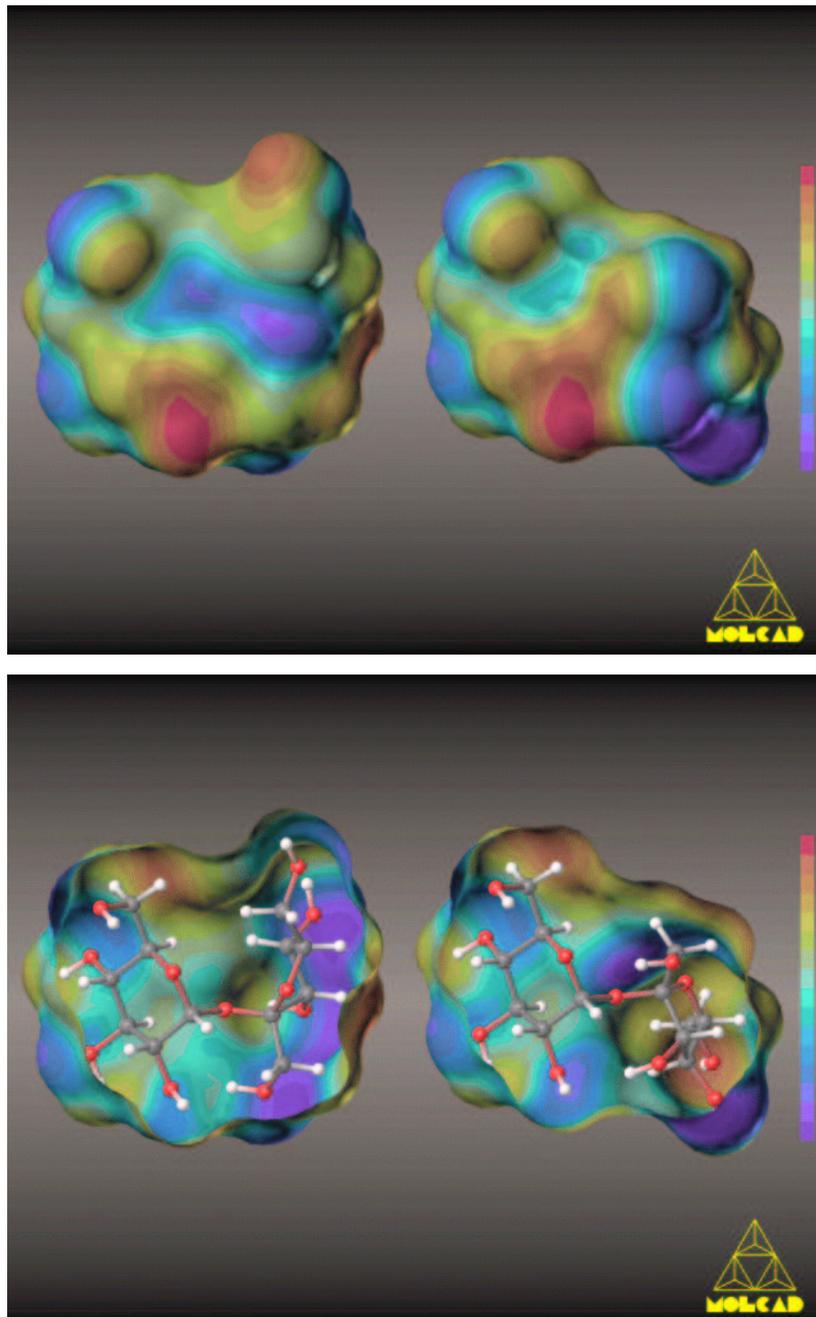


Abb. 1-3. Farbkodierte Darstellung (MOLCAD)^[9] des molekularen elektrostatischen Potentials (MEP) auf den Kontaktoberflächen der Haupt- (links) und Nebenform (rechts) der Saccharosekonformeren (vgl. Abb. 1-2). Die verwendete 16-teilige Farbskala wurde den berechneten Potentialwerten jedes Modells individuell angepaßt. Violette Farben deuten hohe positive Potentiale an, während rote Farben gleichbedeutend mit hohen negativen elektrostatischen Oberflächenpotentialen sind. Die halb geöffneten Abbildungen verdeutlichen anhand des eingesetzten Kugel-Stab-Modells die molekulare Orientierung beider Konformationen. Durch ihre rote Einfärbung ist in beiden Fällen die deutlich ausgeprägte, starke Positivierung des Protons der 2-OH Gruppe der Glucose-Einheit klar ersichtlich.

ergibt sich, daß diese Hydroxylgruppe durch Baseneinwirkung am leichtesten deprotonierbar und damit für chemische Modifikation aktivierbar sein sollte. Diese Vorhersage wurde mittlerweile experimentell bestätigt und hat erstmals einen praktikablen Zugang zu selektiv 2-*O*-modifizierten Saccharose-Derivaten eröffnet^[11], die bislang nur sehr schwierig zugänglich waren und für biologische Studien hochinteressant sind.

Im Hinblick auf Struktur-Süßkraft-Beziehungen (Kap. 2 und 3) ergibt sich aus den MEP-Profilen als weitere Folgerung, daß aufgrund der deutlichen Positivierung ihres Protons die 2-OH Gruppe als energetisch bevorzugter Wasserstoff-Brückenbindungsdonor (AH-Funktion) fungiert, während das relativ hohe negative Potential in direkter Nachbarschaft hierzu an O-3 des Glucoserestes dessen Akzeptorrolle (B-Teil in Abb. 1-1) nahelegt.

Das Molekulare Lipophilie-Profil (MLP) der Saccharose

Für das Verständnis biologischer Zusammenhänge ist die Hydrophobie-Verteilung in einem Molekül eine wichtige Kenngröße, denn die weitaus meisten Substrat-Rezeptor-Wechselwirkungen erfolgen über entsprechende komplementäre hydrophobe Bindungsstellen. Folglich wird sich auch die Saccharose mit einem hydrophoben Teil des Moleküls derart in den Rezeptor einlagern, daß das AH-B-System in eine zur Auslösung der Süßempfindung erforderliche Position gebracht wird.

In Analogie zu den oben gezeigten MEP-Profilen lassen sich nach Brickmann *et al.*^[12] molekulare Lipophilie-Profile (MLP) auf Moleküloberflächen berechnen und farbkodiert abbilden^[13]. Für Saccharose ergibt sich das in Abb. 1-4 gezeigte Bild, wobei zur klaren Differenzierung der MEP's und MLP's unterschiedliche Farbskalen gewählt wurden (vgl. Legende der Abb. 1-4).

Charakteristisch ist die räumliche Trennung stärker hydrophiler (blaue Farben) und deutlich hydrophober (gelb-braune Farben) Regionen auf der Moleküloberfläche. Die halbgeöffneten Modelle zeigen klar, daß der am stärksten hydrophobe Molekülteil durch die Rückseite des Fructoserestes repräsentiert wird, während die Glucose-Einheit ausgeprägt hydrophil ist. Der Vergleich der beiden Konformere zeigt nur geringe Unterschiede auf: die leichte Drehung des Fructose-Teils beim Übergang vom Hauptkonformer (Abb. 1-4, links) zur weniger populierten Geometrie (Abb. 1-4, rechts) hat nur eine geringfügige Verlagerung der hydrophoben Oberflächenregion auf die Molekülrückseite zur Folge.

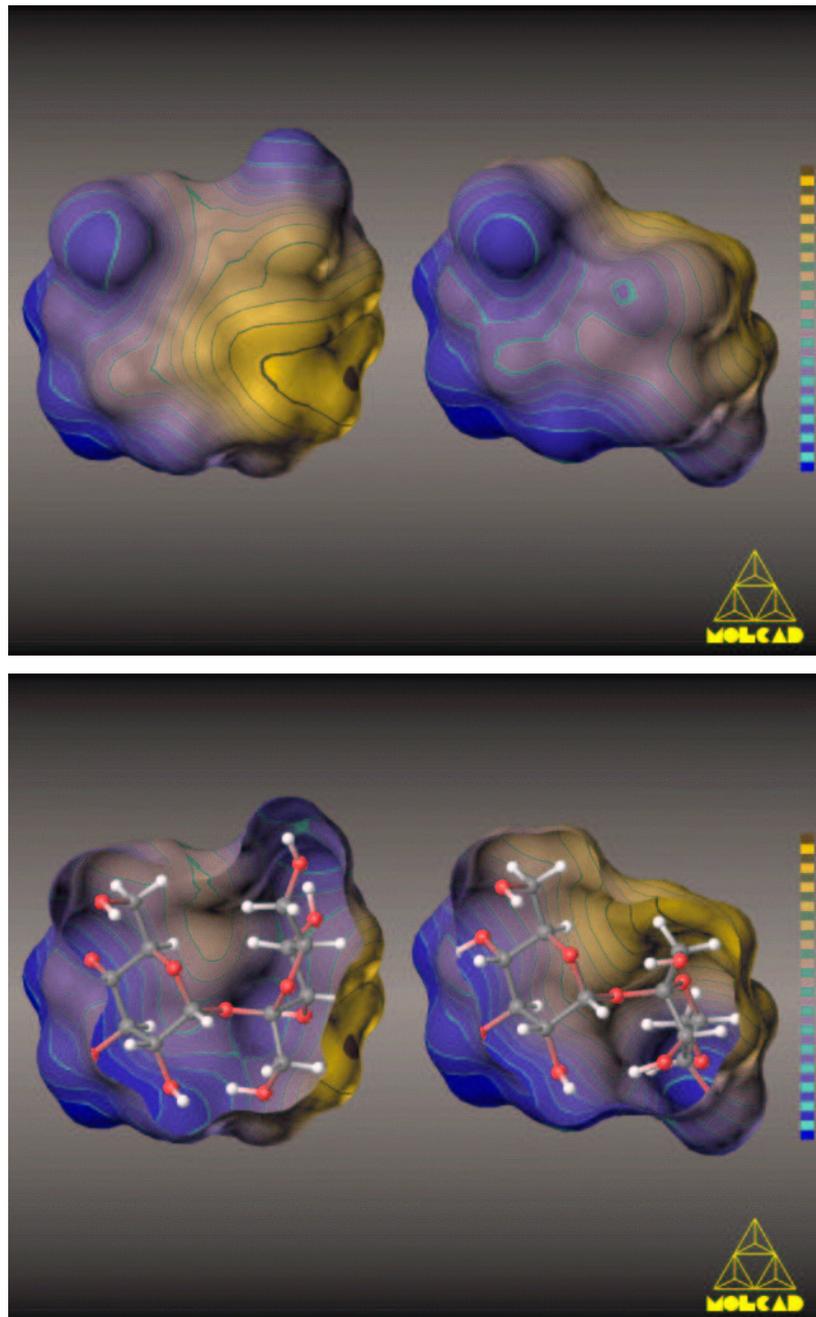


Abb. 1-4. MOLCAD-Darstellung^[9] der molekularen Lipophilie-Profile (MLP's) für beide Saccharosekonformationen (vgl. Abb. 1-2). Der Farbkode wurde in 32 Farbtöne unterteilt, von denen die Hälfte für die Darstellung der relativen Hydrophobie auf der Moleküloberfläche genutzt wird. Hierbei entsprechen blaue, an Wasser erinnernde Farben stark hydrophilen Oberflächenregionen, während auf der anderen Seite gelb-braune "ölige" Farbtöne die (in relativen Einheiten) am stärksten hydrophoben Molekülteile bezeichnen. Die verbleibenden Farbfelder werden zur Kenntlichmachung von Isokonturlinien innerhalb der Hydrophobie-Skala genutzt und ermöglichen eine klare Quantifizierung^[13]. In beiden Fällen zeigen die halb-geöffneten Modelle, daß die gesamte Rückseite des Fructoserestes deutlich hydrophob (gelb) ist. Im Gegensatz hierzu ist die Glucose-Einheit durch einen wesentlich hydrophileren Charakter gekennzeichnet.

Diese MLP's erfordern zwingend eine Revision des AH-B-X-Modells und der bisherigen Vorstellungen über die für die Auslösung des Süße-Geschmacks verantwortlichen funktionellen Gruppen. Offensichtlich läßt sich die hydrophobe Wechselwirkung von Saccharose mit dem Süßkraft-Rezeptor nicht einem isolierten Molekülfragment (X-Punkt des Shallenberger-Kier Konzeptes), sondern nur einer deutlich flexiblen und ausgedehnten Region zuordnen: die gesamte Rückseite der Fructose ist der hydrophobe Teil der Saccharose. Das AH-B-System – im Fall der Saccharose die 2-OH / O-3 Gruppierung des Glucoserestes – ist in einem dem hydrophoben Bereich gegenüberliegenden, stark hydrophilen Molekülteil enthalten (Abb. 1-5, sowie Kap. 2 und 3).

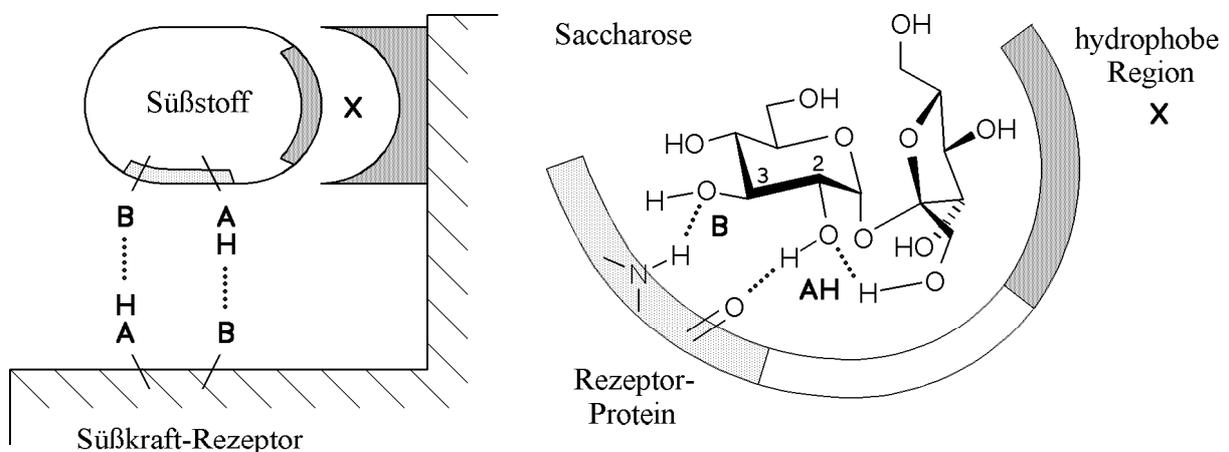
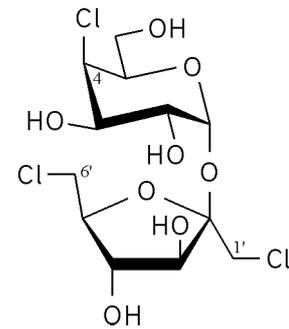


Abb. 1-5. Modifiziertes und erweitertes AH-B-X-Konzept der Struktur-Süßkraft-Beziehungen (links): eine flexible und deutlich ausgedehnte Molekülregion anstelle eines spezifischen Bindungspunkts (X) ist für die hydrophobe Wechselwirkung eines Süßstoffes mit dem Rezeptor verantwortlich. Zusätzlich muß das AH-B-System innerhalb eines gegenüberliegenden, hydrophilen Bereiches lokalisiert sein. In Fall der Saccharose (rechts) wird das AH-B-Paar durch die 2-OH / O-3 Gruppierung des Glucoserestes repräsentiert. Die deutlich hydrophobe Rückseite der Fructose-Einheit trägt charakteristisch zur hydrophoben Wechselwirkung mit dem Süßkraft-Rezeptor bei und steuert die Einlagerung des Süßstoffes in die Rezeptortasche, wobei die AH-B-Gruppierung in eine korrekte Position gebracht und dort fixiert wird.

Eindeutige und umfassende Bestätigungen für dieses neue Konzept lassen sich aus literaturbekannten Geschmackseigenschaften unterschiedlicher Saccharosederivate ableiten (Kap. 2 und 3): Änderungen der Wasserstoff-Brückenbindungsdonor- und Akzeptor-Funktionalität des AH-B-Systems durch chemische Modifikation der 2-OH / 3-OH Gruppierung resultieren sofort in vollständigem Verlust der Süßkraft und haben einen extrem bitteren Geschmack zur Folge. Umgekehrt läßt sich durch Substitution von Hydroxylgruppen des Fructoserestes gegen hydrophobere Substituenten die Süßkraft zum Teil um mehrere Zehnerpotenzen steigern.

Ein besonders interessantes Beispiel stellt die Sucralose, eine trichlor-substituierte Saccharose, dar. Dieser in Kanada und Australien bereits lebensmittelrechtlich zugelassene Süßstoff^[14] weist eine im Vergleich zur Stammverbindung um den Faktor 650 höhere Süßkraft auf. Die Auswertung und Diskussion des Lipophilie-Profiles dieser Verbindung zeigt, daß vor allem die zwei Chloratome in 1'- und 6'-Position des Fructoserestes zu einer deutlich verstärkten hydrophoben Wechselwirkung mit dem Süßkraft-Rezeptor beitragen müssen. Im Gegensatz zu dem dritten Chlorsubstituenten in 4-Position der Glucose-Einheit sind sie maßgeblich für die deutlich gesteigerte Süßkraft dieser Verbindung verantwortlich.

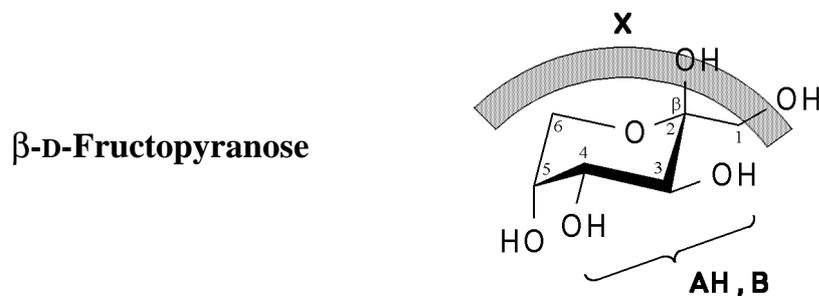


Sucralose

Die sorgfältige Auswertung der relativen Süßkraft von über 50 weiteren Saccharose-Derivaten (deren Eigenschaften ausreichend verlässlich getestet wurden) zeigt, daß in allen Fällen die Süße-Intensitäten mit dem oben entwickelten, modifizierten AH-B-X-Konzept (Abb. 1-5) einhergehen. Für Saccharose konnte hiermit erstmals ein Struktur-Süßkraft-Modell von allgemeiner Gültigkeit und breiter Anwendbarkeit erstellt werden (Kap. 2 und 3). Durch weitere Studien konnte gezeigt werden, daß dieses neue Konzept nicht nur für den Spezialfall der Saccharose und ihre Derivate gültig ist, sondern auch auf andere Zucker und sogar Nicht-Kohlenhydrat-Süßstoffe übertragbar ist. Es ist für alle Süßstoffe – scheinbar unabhängig von ihrer genauen chemischen Struktur – von Bedeutung.

Struktur-Süßkraftbeziehungen der Fructose

Für die β -pyranoide Form der Fructose – dem im Vergleich zur Saccharose um den Faktor ≈ 1.5 (auf der Basis von Gewichtsanteilen) süßeren Fruchtzucker – ergibt sich aus den entsprechenden MEP- und MLP-Mustern folgendes Bild:



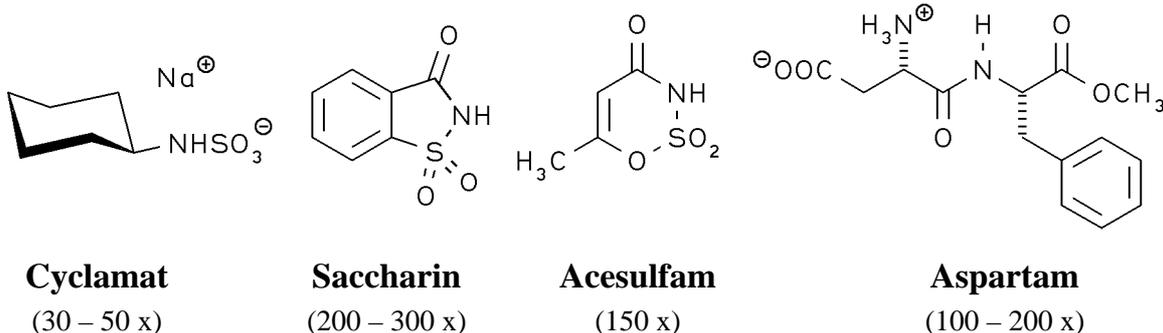
Die 3-OH / 4-OH Diolgruppierung stellt das stark hydrophile AH-B-Zentrum dar, wobei eine exakte Differenzierung zwischen Donor und Akzeptor nicht möglich ist.

Die gegenüberliegende Molekülseite umfaßt die 1- und 6-Methylengruppen sowie den Ringsauerstoff der Pyranose und stellt eine ausgedehnte hydrophobe Oberflächenregion dar, die einer Wechselwirkung mit dem Süßkraft-Rezeptor zugänglich ist (Kap. 1 und 4).

Die bisher vorherrschende Zuordnung des AH-B-Systems zu den 1-OH und 2-OH Hydroxylgruppen – ebenfalls mit unsicherer Direktionalität der Wasserstoff-Brückenbindungen – ist damit zwar widerlegt, allerdings ist ein absoluter Beweis nicht möglich, da zum einen bisher nur wenige Derivate der Fructose geschmacklich getestet wurden und diese keine der beiden Alternativen ausschließen können, zum anderen in Lösung komplexe Tautomerisierungsgleichgewichte der Fructose die Geschmacksbeurteilung erheblich erschweren. Eine auf Kraftfeldmethoden basierende Konformationsanalyse der pyranoiden (Sechsringsysteme) und furanoiden (Fünfringisomere) Tautomere in jeweils ihrer α - und β -Form, sowie des acyclischen *keto*-Derivates der D-Fructose, ergab jedoch eindeutige Hinweise darauf, daß von diesen fünf Isomeren lediglich die oben abgebildete β -pyranoide Form die Süßempfindung auszulösen vermag (Kap. 5).

Nicht-Kohlenhydrat Süßstoffe

Eine wesentliche Bestätigung für das entwickelte modifizierte AH-B-X-Konzept liefert die Tatsache, daß damit erstmals auch die Eigenschaften der künstlichen Süßstoffe Cyclamat, Saccharin, Acesulfam und Aspartam (Nutrasweet®), deren Süßkraft die der Saccharose um den Faktor 30 – 300 übertrifft, verstanden werden können.



Die Formeln dieser Süßstoffe des Sulfamid- bzw. Peptidtyps verdeutlichen die im Vergleich zu den Zuckern und ihren Derivaten chemisch völlig unterschiedlichen Strukturen, auf deren Basis sich keinerlei Analogien ableiten lassen. Dagegen ergeben sich aus einem Vergleich der hydrophoben Charakteristika (MLP-Muster) auffallende Ähnlichkeiten (Kap. 2); in allen Fällen wird eine deutlich ausgeprägte

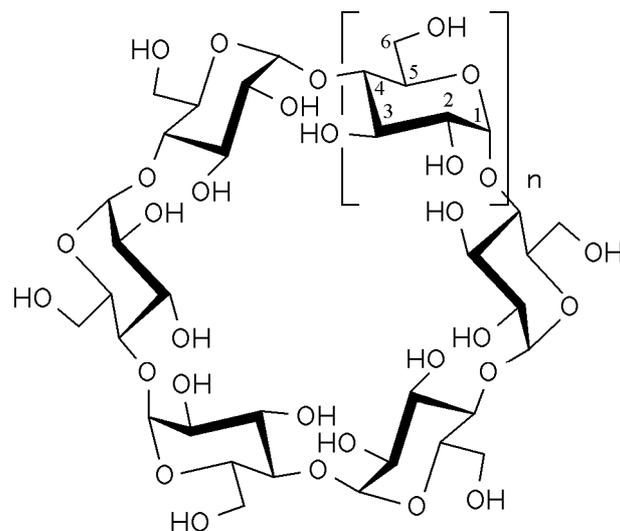
Seitendifferenzierung hydrophober und hydrophiler Oberflächenbereiche gefunden. Die AH-B-Systeme – im Fall von Cyclamat, Saccharin, Acesulfam die Suflamido-gruppierungen, in Aspartam die β -Amino-Carboxylat-Funktion – sind unveränderlich innerhalb der am stärksten hydrophilen Molekülbereiche lokalisiert, während die zur Auslösung der Süßempfindung erforderliche hydrophobe Region durch den Cyclohexyl-Rest (Cyclamat), den Benzol-Ring (Saccharin), die enolisierte Acetamido-Gruppierung in Acesulfam, bzw. den Phenyl-Rest von Aspartam eingebracht wird.

Trotz der dramatisch unterschiedlichen Strukturen zeigen diese verblüffenden Ähnlichkeiten erstmals, daß der Rezeptor eine flexible hydrophobe Bindungsregion und in definiertem Abstand hierzu ein hydrophiles Zentrum mit Wasserstoff-Brückenbindungsdonor und Akzeptoreigenschaften zwingend verlangt. Die Entwicklung neuer, im Gesamtgeschmacksprofil (d.h. vor allem im Hinblick auf den bisher noch teilweise unangenehmen Nachgeschmack) verbesserter Süßstoffe wird diese Tatsachen zwangsläufig zu berücksichtigen haben.

Hydrophobie-Profile von Cyclodextrinen

Wenn auch nicht im Hinblick auf Struktur-Süßkraft-Untersuchungen, so stellen die natürlichen Cyclodextrine – cyclische Oligosaccharide, aufgebaut aus sechs bis neun $\alpha(1\rightarrow4)$ -verknüpften Glucose-Einheiten ($\equiv \text{cyclo}[\text{D-Glcp}\alpha(1\rightarrow4)]_n$) – wichtige Modellverbindungen zum Studium hydrophober Wechselwirkungen von Kohlenhydraten dar. Ihre cyclische Form bedingt den Torus-förmigen, einem Kegelstumpf gleichenden Aufbau der Cyclodextrine.

Cyclodextrine	α	($n = 1$)
	β	($n = 2$)
	γ	($n = 3$)
	δ	($n = 4$)



Basierend auf Kristallstrukturdaten von Cyclodextrinen zeigen die auf den entsprechenden Moleküloberflächen abgebildeten Hydrophobie-Profile (MLP's, Abb. 6-9 auf S. 162-163) die deutlich hydrophobe Natur des zentralen Hohlraumes, der diese Klasse von Verbindungen zur Bildung von Einschlußkomplexen mit kleinen hydrophoben Molekülen befähigt (Kap. 6). Darüber hinaus weisen die in Abb. 6-9 gezeigten, halb aufgeschnittenen Seitenansichten eine dramatische Seitendifferenzierung der Hydrophobie-Verteilung auf. Die weit geöffnete, die sekundären 2-OH / 3-OH Hydroxylgruppen tragende Molekülseite ist wesentlich hydrophiler als die engere Öffnung des sich nach hinten kegelförmig verjüngenden Moleküls. Die Hydrophobie dieser durch die primären 6-CH₂OH geprägten Seite erstreckt sich bis in den Hohlraum hinein und trägt charakteristisch zu der Fähigkeit der Cyclodextrine bei, Einschlußverbindungen auszubilden (Kap. 6). Die Seitendifferenzierung der Hydrophobie-Verteilung steuert in vielen Fällen die beobachtete regiospezifische Einlagerung von Gastmolekülen derart, daß sich im Komplex jeweils hydrophobe und hydrophile Bereiche des Gastes und des Wirtes einander zuwenden (Kap. 6). Chemische Derivatisierung wie z.B. Permethylierung aller Hydroxylgruppen ergibt Cyclodextrinderivate, deren Kavität umgekehrt hydrophiler erscheint als die Außenseite (Kap. 6).

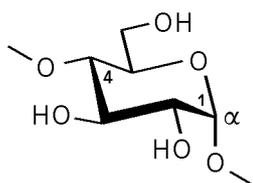
Kleinere Cyclodextrine, Cyclomannine, Cyclogalactine und Cyclofructine

Aufgrund der astronomische Dimensionen erreichenden Vielfalt möglicher Cyclodextrin-Derivate (Kap. 7) wurden einige besonders interessant erscheinende Vertreter ausgewählt und genaueren Untersuchungen unterzogen:

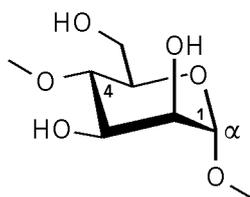
Kleinere Cyclodextrine. Die kleineren Homologen der natürlichen Cyclodextrine mit nur 3 – 5 cyclisch verknüpften Glucose-Einheiten wurden vergleichend den natürlichen Vertretern gegenübergestellt (Kap. 8). Mittels detaillierter Molekülmechanik- und Dynamik-Untersuchungen ("*High Temperature Annealing*") konnte gezeigt werden, daß sich ihre konformativen Eigenschaften nicht dramatisch von denen größerer Analoga unterscheiden. Die mit abnehmender Ringgröße kontinuierlich steigende sterische Spannung äußert sich vor allem in einer signifikanten Verzerrung der ansonsten eher starren Glucose-Einheiten, und zwar derart, daß die Standard ⁴C₁ ("Chair") Konformation der pyranoiden Ringe an C-4 abflacht. Letztendlich ist im Cycloglucotriosid eine fast ideale E₁ ("Envelope") Konformation realisiert (Kap. 8). Im Prinzip ähneln die entsprechenden Hydrophobie-Verteilungen stark den natürlichen Vertretern dieser Reihe, jedoch weist nur das Cyclopentaosid einen zentralen Hohlraum auf, welcher der Einlagerung sehr kleiner Moleküle zugänglich sein sollte (Kap. 8). Obwohl das Pentaosid mittlerweile durch

Synthese verfügbar wurde^[15], steht die experimentelle Untersuchung seiner Komplexbildungstendenz noch aus.

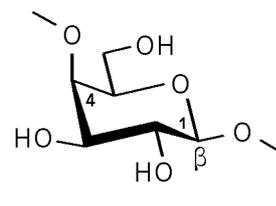
Cyclomannine. Interessante Einblicke ergeben sich für die ebenfalls synthetisch erhältlichen^[16] all-*manno*-Analoga der Cyclodextrine ("Cyclomannine"): Inversion der Hydroxylgruppe an C-2 in die axiale Position führt im Vergleich zu den Cyclodextrinen zu einer Verlagerung hydrophiler Oberflächenregionen auf die Außenseite des abgeflachten Torus, während der Hohlraum in relativen Einheiten hydrophober wird. Dieser eine Komplexbildung begünstigende Faktor wird jedoch durch eine leichte Verengung der lichten Weite der Kavität kompensiert (Kap. 9).



Cyclodextrine



Cyclomannine

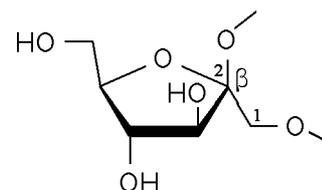


Cyclogalactine

Cyclogalactine. Noch ausgeprägtere Effekte für die Hydrophobie-Verteilung werden von einer Inversion des Ringsystems erwartet, wenn quasi die Innenseite der Cyclodextrine nach außen "umgestülpt" wird. Eine hierzu adäquate Änderung der Intersaccharidbindungen würde in die β -D-*galacto*-Serie führen ("Cyclogalactine").

In der Tat zeigt die Computer-gestützte Analyse der entsprechenden Verbindungen mit fünf bzw. sechs cyclisch verknüpften Pyranose-Einheiten, daß die Außenseite des Makrorings wirklich hydrophober als der Innenraum werden muß (Kap. 9). Im Gegensatz zu den Cyclomanninen wird diese im Hinblick auf eine Komplexbildung ungünstige Eigenschaft von einer deutlichen Aufweitung des Hohlraumdurchmessers begleitet. Diese im Vergleich zu den Cyclodextrinen umgekehrte Situation bezüglich der Hydrophobie-Verteilung ("*Inverso*-Cyclodextrine") läßt die bislang unbekanntene Cyclogalactine als ein besonders lohnenswertes Synthesziel aus der Vielzahl möglicher Cyclodextrin-Isomere erscheinen.

Cyclofructose. Eine völlig andere Situation ergibt sich für die aus $\beta(1\rightarrow2)$ -verknüpften furanoiden Fructose-Einheiten bestehenden "Cyclofructose": trotz einer den Cyclodextrinen analogen Seitendifferenzierung von hydrophoben und hydrophilen Oberflächenbereichen schließt das Fehlen eines zentralen Hohlraumes die Bildung von analogen Einschlußverbindungen aus (Kap. 10).



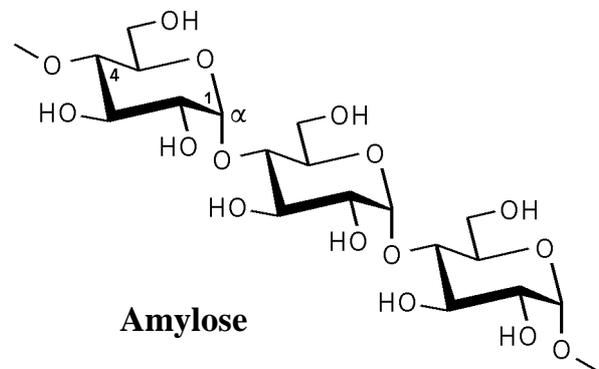
Cyclofructose

Im Gegensatz dazu zeigen die MEP-Profile des Cyclofructohexaosids dessen typische Kronenether-Eigenschaften, die letztendlich zur einer starken Komplexierung von Metallkationen durch den Polyol-Liganden führen. Ein Vergleich mit experimentellen Befunden^[17] ergibt eindeutige Hinweise für die Regioselektivität der Komplexbildung, wobei die 1-O-Atome sowie die 3-OH Hydroxylgruppen als potentielle Bindungsstellen für Kationen zur Verfügung stehen (Kap. 10).

Die Hydrophobie-Charakteristika von Stärke

Die polymere unverzweigte Form der Stärke, Amylose, setzt sich aus linear $\alpha(1\rightarrow4)$ -verknüpften Glucose-Einheiten zusammen. Die native A-Form bildet linksgängige Doppel-Helices^[18], während die bei der "Verkleisterung" entstehende V-Form eine Einfach-Helix darstellt^[19].

Die Hydrophobie-Profile beider Formen unterscheiden sich dramatisch: die sehr kompakte Struktur der A-Form und das Fehlen eines inneren Hohlraumes führen zu einer unregelmäßigen Verteilung deutlich hydrophober und hydrophiler Bereiche auf der äußeren Moleküloberfläche dieser in Wasser schwer löslichen Stärkeform.



Die lösliche V-Form zeichnet sich durch eine wesentlich hydrophilere Außenfläche aus, wobei in Folge der Strukturänderung ein vorwiegend hydrophober Innenkanal ausgebildet wird, der praktisch mit der Helixachse zusammenfällt (Kap. 11). Dieser innere Kanal ist für die bekannte Fähigkeit der Amylose, nicht-kovalente Komplexe mit Fettsäuren auszubilden, verantwortlich, wobei die langen Alkylketten in den hydrophoben Innenraum gerichtet sind. Der charakteristische, tiefblau gefärbte Amylose-Iod / Iodid-Komplex läßt sich ebenfalls auf eine Einlagerung und lineare Ausrichtung von Polyiodidketten innerhalb des Kanals zurückführen (Kap. 11).

Trotz der Tatsache, daß Cyclodextrine enzymatisch aus der Amylose-Helix herausgeschnittene Windungen darstellen, deren Enden wieder verknüpft wurden, lassen die Hydrophobie-Profile doch deutliche Unterschiede erkennen. Aufgrund der Torushöhe wird im Fall der Cyclodextrine eine klare Seitendifferenzierung hydrophober und hydrophiler Oberflächenbereiche gefunden, die in der polymeren, in Richtung einer Helixachse periodisch ausgedehnten Amylose keine Analogie findet. Eine kritische Betrachtung muß daher die Rolle von Cyclodextrinen als Modelle für die Struktur und Eigenschaften der Stärke klar in Frage stellen (Kap. 6 und 11).

Abschließende Bemerkungen

Die in dieser Arbeit vorgestellten molekularen elektrostatischen (MEP's) und Lipophilie-Profile (MLP's) von Sacchariden vermitteln nicht nur einen klaren Einblick in chemische und biologische Zusammenhänge auf molekularer Ebene, sie stellen auch geeignete Hilfsmittel dar, die physikalisch-chemischen Eigenschaften verschiedenster Substanzklassen zuverlässig vorherzusagen. Die gezeigten Methoden und Ergebnisse repräsentieren einen Leitfaden für die zukünftige Computer-gestützte Simulation von Kohlenhydraten, die weitergehende Forschungen wesentlich gezielter als bisher planbar machen^[20]. Im Hinblick auf die immens ansteigenden Kosten für Grundlagenforschung im allgemeinen, und chemische Synthese im speziellen, müssen in verstärktem Maße theoretische Methoden unter dem Einsatz moderner Techniken der Computergraphik zum Einsatz kommen, um aus der Vielzahl von experimentell durchführbaren Modifikationen bekannter Verbindungen diejenigen Möglichkeiten herauszusuchen, die neue und interessante Eigenschaften erwarten lassen. Vorliegende Arbeit dürfte hierzu einen nicht unwesentlichen Beitrag geleistet haben.

Literaturzitate

- [1] F. W. Lichtenthaler, S. Immel und U. Kreis, *Starch / Stärke* **1991**, *43*, 121-132; und in: *Carbohydrates as Organic Raw Materials* (Ed.: F. W. Lichtenthaler), VCH Verlag Chemie, Weinheim / New York, **1991**, S. 1-32.
- [2] (a) R. S. Shallenberger, *J. Food Sci.* **1963**, *28*, 584-589. – (b) R. S. Shallenberger und T. E. Acree, *Nature (London)* **1967**, *216*, 480-482; *J. Agric. Food Chem.* **1969**, *17*, 701-703.
- [3] L. B. Kier, *J. Pharm. Sci.* **1972**, *61*, 1394-1397.
- [4] C.-K. Lee, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1987**, *45*, 199-351.
- [5] (a) H. J. Lindner, *PIMM88 – Closed Shell PI-SCF-LCAO-MO-Molecular Mechanics Program*, Technische Hochschule Darmstadt, **1988**. – (b) H. J. Lindner, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1127-1132. – (c) A. E. Smith, *Dissertation*, Technische Hochschule Darmstadt, **1989**. – (d) A. E. Smith und H. J. Lindner, *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **1991**, *5*, 235-262.
- [6] J. C. Christofides und D. B. Davies, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1533-1534.
- [7] W. F. van Gunsteren und H. J. C. Berendsen, *Groningen Molecular Simulation (GROMOS) Library Manual*, Biomos, Nijenborgh 16, Groningen, The Netherlands, **1987**.
- [8] (a) B. Lee und F. M. Richards, *J. Mol. Biol.* **1971**, *55*, 379-400. – (b) F. M. Richards, *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.* **1977**, *6*, 151-176; *Carlsberg. Res. Commun.* **1979**, *44*, 47-63. – (c) M. L. Connolly, *J. Appl. Cryst.* **1983**, *16*, 548-558; *Science* **1983**, *221*, 709-713.

- [9] (a) J. Brickmann, *MOLCAD – MOLEcular Computer Aided Design*, Technische Hochschule Darmstadt, **1992**. – (b) J. Brickmann und M. Waldherr-Teschner, *Labo (Hoppenstedt Verlag, Darmstadt)* **1989**, 10, 7-14; *Informationstechnik (Oldenburg Verlag, München)* **1991**, 33, 83-90. – (c) J. Brickmann, *J. Chim. Phys.* **1992**, 89, 1709-1721. – (d) M. Waldherr-Teschner, T. Goetze, W. Heiden, M. Knoblauch, H. Vollhardt und J. Brickmann, in: *Advances in Scientific Visualization* (Eds.: F. H. Post, A. J. S. Hin), Springer Verlag, Heidelberg, **1992**, S. 58-67. – (e) J. Brickmann, T. Goetze, W. Heiden, G. Moeckel, S. Reiling, H. Vollhardt und C.-D. Zachmann, *Interactive Visualization of Molecular Scenarios with MOLCAD / SYBYL*, in: *Insight and Innovation in Data Visualization* (Ed.: J. E. Bowie), Manning Publications Co., Greenwich, **1994**, im Druck.
- [10] (a) P. K. Weiner, R. Langridge, J. M. Blaney, R. Schaefer und P. A. Kollman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1982**, 79, 3754-3758. – (b) C. E. Dykstra, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2339-2353.
- [11] F. W. Lichtenthaler, S. Immel, D. Martin und V. Müller, *Starch / Stärke* **1992**, 44, 445-456; und in: *Carbohydrates as Organic Raw Materials II* (Ed.: G. Descotes), VCH Verlag Chemie, Weinheim / New York, **1993**, S. 59-98 und dort zitierte Literatur.
- [12] W. Heiden, G. Moeckel und J. Brickmann, *J. Comput. Aided Mol. Des.* **1993**, 7, 503-514.
- [13] M. Teschner, C. Henn, H. Vollhardt, S. Reiling und J. Brickmann, *J. Mol. Graphics* **1994**, 12, 98-105.
- [14] (a) J. Reicherzer, *Die Zeit (München)*, Nr. 40 (**26. Sept. 1991**), 31. – (b) Aktuelles – Neues über Süßstoffe, *Zuckerindustrie (Berlin)* **1993**, 118, 283.
- [15] T. Nakagawa, K. Ueno, M. Kashiwa und J. Watanabe, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1921-1924.
- [16] (a) M. Mori, *Dissertation*, Universität von Tokyo, **1991**; erwähnt in: H. Kuyama, T. Nukada, Y. Nakahara und T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2171-2174. – (b) M. Mori, Y. Ito und T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1273-1276; *Carbohydr. Res.* **1989**, 192, 131-146. – (c) M. Mori, Y. Ito, J. Uzawa und T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3191-3194.
- [17] Y. Takai, Y. Okumura, T. Tanaka, M. Sawada, S. Takahashi, M. Shiro, M. Kawamura und T. Uchiyama, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2967-2975.
- [18] A. Imberty, H. Chanzy, S. Pérez, A. Buléon und V. Tran, *J. Mol. Biol.* **1988**, 201, 365-378.
- [19] G. Rappenecker und P. Zugenmaier, *Carbohydr. Res.* **1981**, 89, 11-19.
- [20] F. W. Lichtenthaler, *Zuckerindustrie (Berlin)* **1991**, 116, 701-712.