

- Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 625; *Angew. Chem. Suppl.* 1982, 1449; d) F. W. Lichtenhaller, P. Jäglis, W. Hempe, *Liebigs Ann. Chem.* 1983, 1959.
 [4] F. W. Lichtenhaller, *Chem. Rev.* 61 (1961) 607; F. W. Lichtenhaller, F. Cramer, *Chem. Ber.* 95 (1962) 1971.
 [5] F. W. Lichtenhaller, A. Löhe, E. Cuny, *Liebigs Ann. Chem.* 1983, 1973.
 [6] a) W. Rosenbrook, Jr., *J. Antibiot. B* 2 (1979) S-211; zit. Lit.; b) H. T. A. Cheung, T. R. Watson, J. N. Seiber, C. Nelson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1980, 2169; zit. Lit.

Flip-Flop-Wasserstoffbrückenbindungen in β-Cyclodextrin – ein allgemein gültiges Prinzip in Polysacchariden?**

Von Wolfram Saenger*, Christian Betzel, Brian Hingerty und George M. Brown

Professor Friedrich Cramer zum 60. Geburtstag gewidmet

Bei Kristallstrukturanalysen an Cyclodextrinen (CD)^[1] konnten wegen der Größe der Elementarzellen und der oft vorliegenden Fehlordnungen von Gast- oder Hydratwasser-Molekülen nur in wenigen Strukturen von α-CD, aber in keiner der größeren β- und γ-Formen alle H-Atomlagen bestimmt werden, deren Kenntnis jedoch erforderlich ist, um die vielen H-Brücken des Typs O–H···O zu definieren. Durch Neutronenbeugung ließen sich in α-CD·6H₂O^[4] und nun auch in β-CD·11H₂O alle H-Atomlagen bestimmen, wobei im letzten Fall ein interessantes Wasserstoffbrücken-Schema deutlich wird.

In β-CD·11H₂O sind die im β-CD-Hohlraum und zwischen den Cyclodextrinmolekülen befindlichen 11 Wasser-moleküle statistisch über 18 Lagen verteilt. Die Neutronenbeugungsuntersuchung zeigt, daß neben dieser Unordnung auch eine Unordnung der H-Brückenbindungen vorliegt, die zu Wechselwirkungen des Typs O–H···H–O führt. Hierbei sind die beiden H-Atome nur etwa 1 Å voneinander entfernt, also zu nah, um gleichzeitig anwesend sein zu können. Dies wird durch die Besetzungsparameter der H-Atome bestätigt, die im Durchschnitt 0.5 betragen und sich für eine H-Brücke dieses Typs in guter Näherung zu 1.0 addieren. Daraus wurde geschlossen, daß ein Gleichgewicht O–H···O ⇌ O···H–O normaler H-Brücken vorliegt und wir nur den gemittelten Zustand „sehen“. Da diese Systeme gelegentlich längere Ketten bilden,



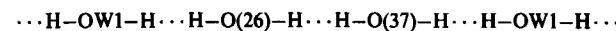
und ein Umklappen der OH-Gruppen von einer in die andere Richtung kooperativ verlaufen muß, haben wir die Brücken O–H···H–O Flip-Flop-Bindungen genannt^[7].

Kalorimetrische Messungen an β-CD·11H₂O wiesen auf eine exotherme Reaktion bei -46°C hin^[8], die wir als Flip-Flop-Ordnungsvorgang in eine der beiden möglichen Richtungen deuten. Neue Neutronenbeugungsstudien bei -100°C bestätigen dies und zeigen, daß Flip-Flop-Brücken sich tatsächlich dynamisch verhalten und nicht nur statisch, statistisch ungeordnet existieren.

Ähnliche H-Brücken des Typs O–H···H–O wurden bereits in Eis sowie in Eis-Clathraten gefunden und bewir-

ken die Nullpunktsentropie in Eis von 0.87 cal mol⁻¹ K⁻¹^[10]. Die Unordnung der H-Atome ist in diesen Systemen durch die hohe kristallographische Symmetrie *erzwungen*, die die Lagen sämtlicher Atome fixiert. Da in β-CD·11H₂O alle Brücken O–H···H–O symmetrie-unabhängig gebildet werden, liegt hier *grundätzlich* eine neue Situation vor, die für die Hydratation komplexer Molekülstrukturen wahrscheinlich allgemeine Gültigkeit hat.

Im Kristall von β-CD·11H₂O sind mehrere Flip-Flop-Gruppierungen anwesend, doch sollen hier nur zwei charakteristische vorgestellt werden. Die erste Flip-Flop-Kette windet sich um die 2₁-Schraubenachse und läuft als „endlose“ Spirale durch die ganze Kristallstruktur; sie wird von Wassermolekülen W1 und Hydroxygruppen O(26), O(37) gebildet, die zum gleichen β-CD-Molekül gehören:



Durch das ganze Gitter verlaufende Ketten wurden schon in anderen Strukturen, so auch in α-CD·6H₂O, beobachtet; diese Ketten repräsentieren jedoch den normalen Typ O–H···O–H···O–H, und alle O–H···O-Brücken zeigen, durch den kooperativen Effekt^[11] bedingt, in die gleiche Richtung.

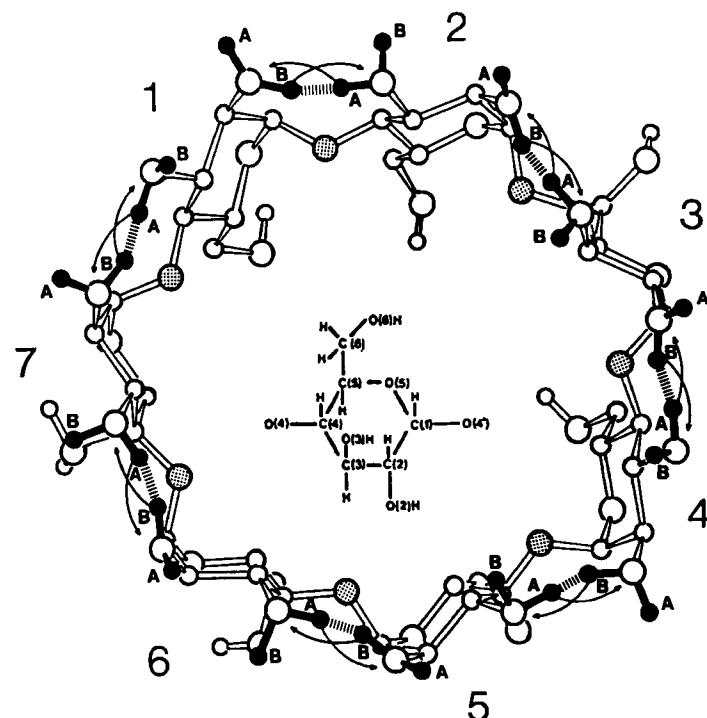


Fig. 2. Molekülstruktur des β-Cyclodextrins im Kristall von β-CD·11H₂O. Gezeichnet sind H-Atome an O(6) als kleine Kreise, an O(2), O(3) als kleine schwarze Kreise (alle anderen H-Atome wurden weggelassen); C- und O-Atome sind durch größere und große Kreise symbolisiert, glucosidische O-Atome durch Punktierung hervorgehoben. Die Formel in der Mitte verdeutlicht die Atombezeichnung. Die ringförmige Struktur von β-CD wird durch Flip-Flop-Wasserstoffbrücken des Typs O–H···H–O zwischen Hydroxygruppen O(2) und O(3) benachbarter Glucosidreste stabilisiert. Die entsprechenden H-Atome (A und B) können nicht gleichzeitig anwesend sein, da die durch ||| angegebenen Abstände ($\approx 1 \text{ \AA}$) zu kurz sind. In jeder H-Brücke sind die H-Atome entweder nur in Position A oder in Position B („Flip-Flop“). Brücken O–H···O zwischen H-Atomen (A, B) und O-Atomen sind durch gebogene Pfeile gekennzeichnet; sie stehen im dynamischen Gleichgewicht. Zwischen den Lagen A, B, die den glucosidischen Sauerstoffatomen benachbart sind, und diesen Sauerstoffatomen gibt es kurze Abstände von 2.23(5) bis 2.58(2) Å, die kleiner sind als die Summe der van-der-Waals-Radien (2.6 Å) und auf schwache Anziehung deuten. Andere Abstände in den H-Brücken sind: O(2)···O(3) 2.80(1) bis 2.97(1) Å, O–H 0.87(2) bis 0.98(2) Å, H···A 0.93(2) bis 1.21(3) Å, O···H 1.83(2) bis 2.12(3) Å.

[*] Prof. Dr. W. Saenger, C. Betzel

Institut für Kristallographie der Freien Universität
Takustraße 6, D-1000 Berlin 33

Dr. B. Hingerty, Dr. G. M. Brown

Division of Biology and Chemistry, Oak Ridge National Laboratory
Oak Ridge, TN 37380 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde vom Bundesministerium für Forschung und Technologie sowie vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. G. M. B. und B. H. erhielten Unterstützung vom U. S. Department of Energy (Contract W-7405-ENG-26 mit Union Carbide Corporation).

Die zweite charakteristische Flip-Flop-Anordnung ist auf das β -CD-Molekül beschränkt, in dem zwischen allen Hydroxygruppen O(2), O(3) benachbarter Glucosereste intramolekulare Flip-Flop-Brücken gebildet werden (Fig. 2); die Hydroxy-H-Atome, die nicht an den Flip-Flop-Bindungen beteiligt sind, partizipieren an Wasserstoffsbrückenbindungen zu „externen“ Hydroxygruppen.

Die Bildung der Flip-Flop-Wasserstoffsbrücken zwischen O(2) und O(3) wird begünstigt durch einen fast idealen O(2)···O(3)-Abstand (Mittelwert 2.85 Å), der wenig größer ist als der Standard von 2.75–2.80 Å. Außerdem bestehen zwischen H-Atomen in O(2),O(3)-Flip-Flop-Brücken und den benachbarten glucosidischen O(4)-Atomen engere Kontakte (2.23(5)–2.58(2) Å) als dem idealen van-der-Waals-Abstand H···O von 2.6 Å entspricht; dies deutet auf eine Anziehung hin, die jedoch schwächer ist als in normalen O—H···O-Wasserstoffsbrücken mit wesentlich kürzeren H···O-Abständen von ca. 1.8 Å.

Die Flip-Flop-Brücken sollten allgemein von Bedeutung sein in Systemen, bei denen ähnlich wie in β -CD besondere sterische Verhältnisse günstige Voraussetzungen bieten. Dazu gehören vor allem Polysaccharide wie Stärke, die eine schraubenförmige Struktur hat – gleichgültig, ob man die A-, B- oder V-Form betrachtet – und stets benachbarte O(2),O(3)-Hydroxygruppen aufweist. Flip-Flop-Brücken sind aufgrund zweier energetisch nahezu gleichwertiger Zustände entropisch begünstigt gegenüber normalen O—H···O-Brücken. Für die Einbindung der Wasserstoffsatome an O(2),O(3) in besonders starke intramolekulare Wechselwirkungen spricht auch der H/D-Austausch, der für β -CD deutlich geringer ist als für α -CD und Stärke.

Eingegangen am 22. April,
in veränderter Fassung am 29. September 1983 [Z 351]
Das vollständige Manuskript dieser Zuschrift erscheint in:
Angew. Chem. Suppl. 1983, 1191–1202

- [1] J. Szejtli: *Cyclodextrins and their Inclusion Complexes*, Akadémiai Kiadó, Budapest 1982; W. Saenger, *Angew. Chem.* 92 (1980) 343; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 344.
- [4] B. Klar, B. Hingerty, W. Saenger, *Acta Crystallogr. B* 36 (1980) 1154.
- [7] W. Saenger, C. Betzel, B. Hingerty, G. M. Brown, *Nature (London)* 296 (1982) 581.
- [8] T. Fujiwara, M. Yamazaki, Y. Tomizu, R. Tokuoka, K.-I. Tomita, T. Matsuo, H. Suga, W. Saenger, *Nippon Kagaku Kaishi* 1983, 181.
- [10] L. Pauling, *J. Am. Chem. Soc.* 57 (1935) 2680; F. Hollander, G. A. Jeffrey, *J. Chem. Phys.* 66 (1977) 4699.
- [13] G. A. Jeffrey, S. Takaji, *Acc. Chem. Res.* 11 (1978) 264.

[2]-Cyclohexatetracontan]-[Cyclooctacosan]-catenan, das erste Kohlenwasserstoff-Catenan**

Von Gottfried Schill*, Norbert Schweickert, Hans Fritz und Walter Vetter

Professor Karl Winnacker zum 80. Geburtstag gewidmet

Catenane wurden von uns aus Praecatenanen durch spezifische Spaltung bestimmter Bindungen erhalten^[1]. Die so synthetisierten [2]-Catenane enthalten in einem Makrocyclus einen chinoiden Kern und im anderen Makrocyclus

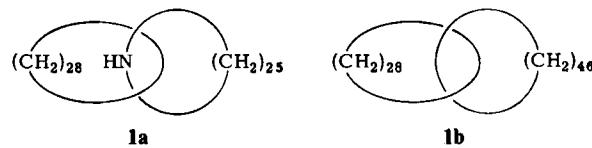
[*] Prof. Dr. G. Schill, N. Schweickert
Institut für Organische Chemie der Universität
Albertstraße 21, D-7800 Freiburg

Prof. Dr. H. Fritz
Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel (Schweiz)

Dr. W. Vetter
Hoffmann-La Roche AG, CH-4002 Basel (Schweiz)

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

noch ein Stickstoffatom. Durch chemische Abbaureaktionen wurde daraus **1a**, das bisher einfachste Catenan, synthetisiert^[2]. Wir haben nun das Catenan **1b**, den ersten Kohlenwasserstoff dieser Verbindungsklasse, hergestellt und rein isoliert^[3,4].



In Anlehnung an die Arbeiten von Harrison zur Synthese von Rotaxanen^[5] wurde die hantelförmige Verbindung **2** mit Cyclooctacosan **3** und *p*-Toluolsulfonsäure als Katalysator 1 h auf 100°C erwärmt. In einer Gleichgewichtsreaktion bildet sich hierbei infolge reversibler Trityl-ether-Spaltung das Rotaxan **4** (10% Ausbeute, farbloses Öl). **4** wurde mit Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran (THF)/Hexamethylphosphorsäuretriamid bei –55°C zweifach metalliert und mit 13-Brom-1-tridecin **5** zu **6** (50%, farbloses Öl) alkyliert. **6** besteht laut Dünn-schichtchromatogramm (Al_2O_3 , Petrolether/THF = 4 : 1) aus zwei Verbindungen mit ähnlichem R_f -Wert. Nach mehrstündigem Aufbewahren des Chromatogramms und erneuter Entwicklung in der zweiten Dimension bildet sich wiederum das gleiche Fleckenmuster. Wir erklären diesen Befund damit, daß ein Gemisch der translationsisomeren^[6] Rotaxane **6a** und **6b** vorliegt, deren Umwandlungsbarriere bei Raumtemperatur gerade genügend groß ist, um eine Trennung zu ermöglichen.

Durch Glaser-Oxidation des Isomerengemisches **6a**, **b** in Ether/Pyridin unter Zusatz von Kupfer(II)-acetat und nachfolgende katalytische Hydrierung der Cyclisierungsprodukte **7** und **9** wurde ein Gemisch des Catenans **8** und des Rotaxans **10** erhalten. Zur Trennung der beiden Verbindungen wurden die Triphenylmethyl-Gruppen säurekatalysiert abgespalten und mit Triphenylphosphoran/Tetrachlormethan die beiden Dichloride **11** und **12** hergestellt. Aus dem Catenan **11** (farbloses, viskoses Öl) wurde durch reduktive Spaltung mit Natriumamalgam in THF/Ethanol und katalytische Hydrierung das Catenan **1b** (90%, farblose Kristalle aus Ethanol, F_p = 58–59.5°C) gewonnen (Cyclooctacosan **3**: F_p = 47–48°C, Cyclohexatetracontan **13**: F_p = 81–83°C).

Im ^{13}C -NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl_3 , 30°C) zeigt **1b** zwei Signale bei δ = 29.65 und 29.61 für den 28- bzw. 46gliedrigen Ring. Im Vergleich zu den beiden isolierten Makrocyclen sind die Signale bei dem 28gliedrigen Ring um 0.52 ppm und bei dem 46gliedrigen Ring um 0.11 ppm nach tieferem Feld verschoben. Eine ähnliche Verschiebung war bereits für den 28gliedrigen Ring eines anderen Catenans beobachtet worden^[7]. Mit großer Wahrscheinlichkeit verursachen van-der-Waals-Wechselwirkungen diese Tieffeldverschiebungen. Damit ist in Einklang, daß der 46gliedrige Ring die geringere Verschiebung aufweist, da hier die Wechselwirkungen über mehr Kohlenstoffatome verteilt sind.

Das Elektronenstoß(EI)-Massenspektrum (70 eV, 240°C, Direkteinlaß) zeigt das Molekülion des Catenans **1b** als Peak (m/z 1036) geringer Intensität (0.7% des Basis-peaks bei m/z 57). Die beiden Makrocyclen von **1b** werden durch Peaks relativ hoher Intensität bei m/z 644 (13%) bzw. m/z 392 (18%) repräsentiert. H-Übertragungen zwischen beiden Makrocyclen, wie sie bei Catenanen häufig