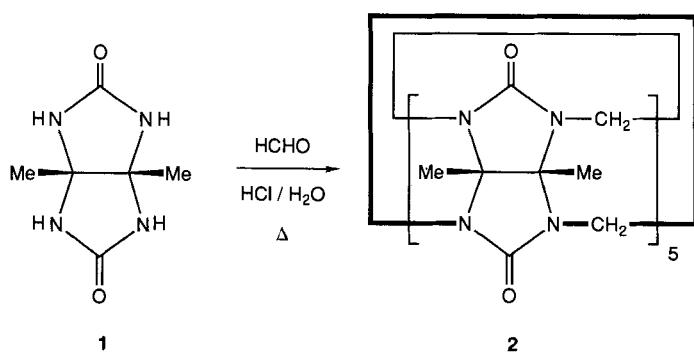


## Decamethylcucurbit[5]uril\*\*

Von *Anthony Flinn, Gordon C. Hough, J. Fraser Stoddart\* und David J. Williams*

Starre, ringförmig geschlossene Rezeptormoleküle, die von der äußeren Form her an Kragen<sup>[1]</sup>, Gürtel<sup>[1]</sup> oder Schwimmreifen<sup>[2]</sup> erinnern, sind wegen ihrer reizvollen Strukturen von besonderem Interesse. Man kann sie einerseits als Vorläufer molekularer Käfige<sup>[3]</sup> betrachten, andererseits aber auch als Bausteine für einen molekularen Abacus verwenden<sup>[4]</sup>. Mit der Synthese von Cucurbituril<sup>[5]</sup> war es gelungen, durch molekulare Selbstassoziation<sup>[6]</sup> eine höhlenartige Struktur mit  $D_{6h}$ -Symmetrie herzustellen. Diese besteht aus sechs Glycolurileinheiten, die untereinander mit jeweils zwei Methylengruppen verbrückt sind und somit einen Makropolyzyclus bilden. Kraftfeldrechnungen zufolge sollten sowohl das nächsthöhere als auch das nächstniedrigere Homologe dieses cyclischen Glycoluril-Hexamers weitgehend spannungsfreie Strukturen aufweisen. Wir berichten



Schema 1.

hier über die Synthese des cyclischen Pentamers **2** durch Selbstassoziation von Dimethylglycoluril **1** (Schema 1) sowie über die Struktur von **2** (Abb. 1)<sup>[7]</sup>.

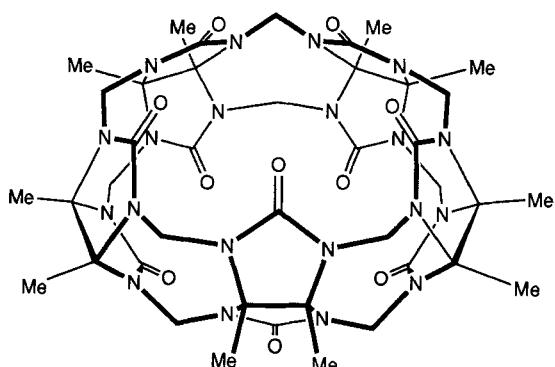


Abb. 1. Struktur von Decamethylcucurbit[5]uril **2**.

[\*] Prof. J. F. Stoddart, G. C. Hough

School of Chemistry, The University of Birmingham  
Edgbaston, GB-Birmingham B15 2TT (Großbritannien)

Dr. A. Flinn

Hexcel Chemical Products Limited  
Seal Sands Road, Seal Sands  
GB-Middlesbrough TS2 1UB (Großbritannien)

Dr. D. J. Williams  
Chemical Crystallography Laboratory  
Department of Chemistry, Imperial College  
GB-London SW7 2AY (Großbritannien)

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Science and Engineering Research Council und von Hexcel Chemical Products Ltd. gefördert.

Die Röntgenstrukturanalyse<sup>[8, 9]</sup> der aus verdünnter  $\text{HNO}_3$  erhaltenen Kristalle zeigt (Abb. 2), daß die Struktur von Decamethylcucurbit[5]uril **2** im Festkörper nur geringfügig von der  $D_{5h}$ -Symmetrie abweicht. Die kristallographische Symmetrie ist  $C_2$ . Trotz der sterischen Wechselwir-

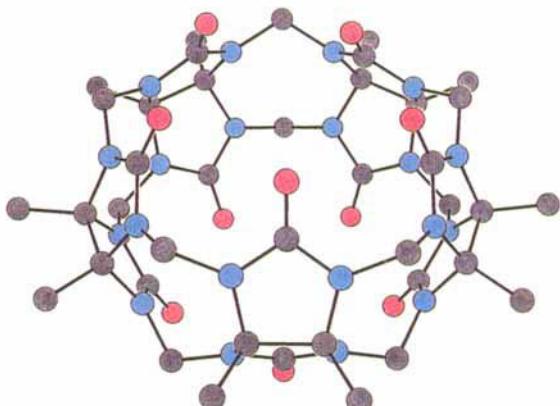


Abb. 2. Kugel-Stab-Darstellung der Struktur von **2**. C grau, N blau, O rot.

kung der benachbarten Methylsubstituenten an der Moleküelperipherie sind alle Atome der Äquatorialebene des Moleküls innerhalb von 0.06 Å coplanar. Die geringfügige Spannungsenergie des cyclischen Pentamers hat eine Aufweitung der NCN-Winkel an den Methylenbrücken von 109° auf 114 bis 116° zur Folge. Es tritt jedoch an keinem der Stickstoffatome eine out-of-plane-Verzerrung auf. Durch den Einschluß eines „Moleküls Salpetersäure“<sup>[11]</sup> in den Hohlraum von **2** (Abb. 3) werden die pentagonalen Anordnungen der Carboxylsauerstoffatome, die die Eingänge des Rezeptors bilden, verzerrt. Die Winkel innerhalb dieser Teil-

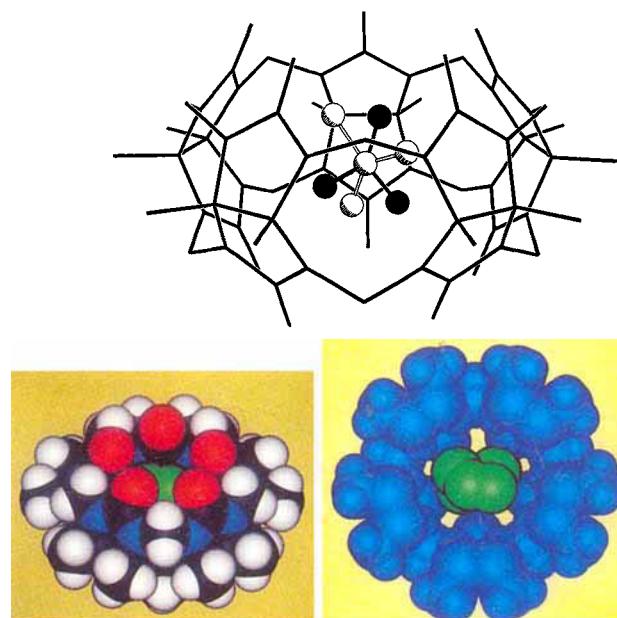


Abb. 3. Oben: Anordnung des fehlgeordneten Salpetersäure-, „Moleküls“ im Käfig von **2**. Die Sauerstoffatome der unterschiedlich orientierten  $\text{NO}_3$ -Gruppen sind in einem Fall schattiert, im anderen Fall unschattiert wiedergegeben. Unten links: Kalottenmodell derselben Einschlußkomplexe. C schwarz, N blau, O rot, Salpetersäure-, „Molekül“ grün. Unten rechts: Blick auf das Kalottenmodell von **2** ·  $\text{HNO}_3$  entlang der Hauptachse von **2**. Die Atome und Atomgruppen des oberen Randes von **2** sind weggelassen, wodurch das Innere des Molekülhohlraumes sichtbar wird. Wirtmolekül blau, Gastmolekül grün.

strukturen schwanken zwischen 103 und 114°, die entsprechenden O···O-Abstände zwischen 3.14 und 3.22 Å. Die äußere Oberfläche des molekularen Rezeptors hat die Form eines Diskus von ca. 15 Å Durchmesser und einer Dicke von ca. 9 Å. Der Innenraum hat in der  $\sigma_h$ -Ebene einen Durchmesser von ca. 6 Å. Die Durchmesser der durch die Sauerstoffatome begrenzten Öffnungen betragen ca. 2.5 Å. Der Einschluß eines  $\text{HNO}_3$ -Moleküls oder eines  $\text{NO}_3^-$ -Ions im Hohlraum von **2** zeigt, daß die Öffnungen sich weiten können, um einem Gastmolekül den Durchtritt zu ermöglichen. Auf welche Art und Weise die Bindung von  $\text{HNO}_3$  oder  $\text{NO}_3^-$  an das Rezeptorinnere erfolgt, ist noch nicht eindeutig geklärt. Gewisse Hinweise ergeben sich jedoch aus den kurzen Abständen (2.82 und 2.85 Å) zwischen zwei der drei (H) $\text{NO}_3$ -Sauerstoffatome und einem Sauerstoff- bzw. Kohlenstoffatom zweier Carbonylgruppen. Während der O-O-Abstand aus einer Art Wasserstoffbrückenbindung resultieren könnte, wäre der O-C-Abstand auf elektrostatische Wechselwirkungen zurückzuführen.

Aus der Tatsache, daß Decamethylcucurbit[5]uril **2**<sup>[10]</sup> durch Selbstassoziation<sup>[6]</sup> hergestellt sowie isoliert und vollständig charakterisiert werden konnte, und in Kenntnis des bereits früher charakterisierten, aus Glycoluril und Formaldehyd gebildeten, cyclischen Hexamers, erwächst die Aussicht, eine ganze Familie von Cucurbituril-Rezeptoren herstellen zu können.

### Experimentelles

**2:** Dimethylglycoluril **1** (4 g, 23 mmol), 37proz. wäßrige Formaldehydlösung (8 mL), konzentrierte Salzsäure (16 mL) und Wasser (5 mL) wurden 2 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde Wasser (70 mL) zugegeben und die dunkelrote Lösung eine weitere Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach langsamem Abkühlen wurde der gebildete Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. **2** wurde dabei als weißer Feststoff erhalten. Ausbeute 750 mg (16%).  $\text{Fp} > 280^\circ\text{C}$ ; Positiv-Ionen-FAB-MS:  $m/z$  971 ( $[M + \text{H}]^+$ ), 989 ( $[M + \text{H}_2\text{O}]^+$ ), 1009 ( $[M + \text{K}]^+$ );  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ):  $\delta = 1.99$  (s, 30H), 4.61 (d,  $^2J = 16$  Hz, 10H), 6.04 (d,  $^2J = 16$  Hz, 10H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ):  $\delta = 16.9, 44.1, 78.3, 156.3$ . Für eine Röntgenstrukturanalyse geeignete Einkristalle wurden aus einer Lösung von **2** in verdünnter  $\text{HNO}_3$  durch langsames Verdampfen über einen Zeitraum von zwölf Monaten (!) erhalten.

Eingegangen am 11. Juli 1992 [Z 5461]

- [1] F. H. Kohnke, A. M. Z. Slawin, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 941; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 892; P. R. Ashton, N. S. Isaacs, F. H. Kohnke, A. M. Z. Slawin, C. Spencer, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *ibid.* **1988**, *100*, 981 bzw. **1988**, *27*, 966; P. R. Ashton, G. R. Brown, N. S. Isaacs, D. Giuffrida, F. H. Kohnke, J. P. Mathias, A. M. Z. Slawin, D. R. Smith, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6330.
- [2] W. Saenger, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 343; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 344; J. F. Stoddart, *Carbohydr. Res.* **1989**, *192*, xii; *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 860; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 846.
- [3] D. J. Cram, *Nature* **1992**, *356*, 29.
- [4] M. V. Reddington, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, C. Vicent, D. J. Williams, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 630; A. Harada, J. Li, M. Kamachi, *Nature* **1992**, *356*, 325.
- [5] W. A. Freeman, W. L. Mock, N.-Y. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7367; W. A. Freeman, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1984**, *40*, 382; W. L. Mock, N.-Y. Shih, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4440; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4706; *ibid.* **1989**, *111*, 2697; W. L. Mock, J. Pierpont, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1509.
- [6] J. S. Lindsey, *New J. Chem.* **1991**, *15*, 153; D. Philp, J. F. Stoddart, *Synlett* **1991**, 445; G. M. Whitesides, J. P. Mathias, C. T. Seto, *Science* **1991**, *254*, 1312.
- [7] V. L. Himes, C. R. Hubbard, A. Mighell, A. J. Fatiadi, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1978**, *34*, 3102. Durch Kondensation von Dimethylglycoluril und Formaldehyd unter sauren Bedingungen wurde schon einmal eine definiertere Verbindung erhalten (N.-Y. Shih, Dissertation, University of Chicago at Illinois, **1981**; *Diss. Abstr. Int. B* **1982**, *42*, 4071). Aus dem Ergebnis der Elementaranalyse sowie aus der Tatsache, daß die Verbindung mit Alkylaminen in wäßriger Acetessäurelösung keine Einschlußkomplexe bildete, wurde gefolgert, daß es sich bei dem Produkt um ein cyclisches Pentamer oder Tetramer handelt.

[8] Siemens-P4/PC-Diffraktometer,  $\omega$ -Scans,  $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung (Graphitmonochromator). Die Struktur wurde durch direkte Methoden gelöst, Atome in Lagen mit größerer Besetzungswahrscheinlichkeit wurden anisotrop verfeinert, Atome in Lagen mit geringerer Besetzungswahrscheinlichkeit isotrop. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, University Chemical Laboratory, Lensfield Road, CB2 1EW, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.

[9] Röntgenstrukturanalyse von **2**·3( $\text{HNO}_3$ )·6 $\text{H}_2\text{O}$ : monoklin,  $a = 24.693(5)$ ,  $b = 17.744(4)$ ,  $c = 13.293(3)$  Å,  $\beta = 116.39(3)$ °,  $V = 5217$  Å<sup>3</sup>, Raumgruppe C2/c,  $Z = 4$  (das Molekül hat kristallographisch  $C_2$ -Symmetrie),  $\rho_{\text{ber.}} = 1.614$  g cm<sup>-3</sup>,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 1.4$  cm<sup>-1</sup>, 2603 beobachtete unabhängige Reflexe mit  $|F_0| > 3\sigma(|F_0|)$ ,  $2\theta \leq 45^\circ$ , verfeinert auf  $R = 0.067$ ,  $R_s = 0.070$ . Die  $\text{HNO}_3$ -Einheiten besetzen eine ganze und zwei partielle Besetzungslagen in der asymmetrischen Einheit; die Wassermoleküle besetzen acht partielle Besetzungslagen.

[10] Wir schlagen für Cucurbituril-Derivate in Anlehnung an die Nomenklatur für Calixarene (C. D. Gutsche, *Calixarenes*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1989**, S. 26) folgendes einfache Nomenklatursystem vor: Die Anzahl der Glycoluril- oder substituierten Glycolurileinheiten wird in eckigen Klammern angegeben. Substituenten an den Brückenkopfatomen der Glycolurileinheiten werden durch Präfixe benannt.

[11] Es sei darauf hingewiesen, daß Salpetersäure in verdünnter wäßriger Lösung dissoziiert vorliegt, z.B. bei 0.1 M-Konzentration zu 93%: F. A. Cotton, G. Wilkinson, *Advanced Inorganic Chemistry*, 5. Aufl., Wiley, New York, **1988**, S. 113.

### Synthese Esterase-beständiger, 9-O-acetylierter Polysialoside als Inhibitoren des Influenza-C-Virus-Hämagglyutinins

Von René Roy\*, Fredrik O. Andersson, Günter Harms, Sørgé Kelm und Roland Schauer

Die Infektion von Menschen mit Influenzaviren wird durch die Anbindung des viralen Membran-Glycoproteins Hämagglyutinin an Glycoproteine und -lipide der Wirtszelle vermittelt<sup>[1]</sup>. Mit den Ergebnissen aus Röntgenstrukturanalysen<sup>[2]</sup>,  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Studien<sup>[3]</sup> und Inhibitorenexperimenten mit synthetischen Sialosiden<sup>[4]</sup> war es möglich, Strukturmerkmale zu definieren, die ein Molekül für die Bindung an das Hämagglyutinin erfüllen muß. Als Rezeptordeterminanten wurde für Influenza-A- und -B-Viren *N*-Acetylneuraminsäure (Sialinsäure), Neu5Ac, **1**<sup>[1-5]</sup> und für Influenza-C-Viren das entsprechende 9-O-acetylierte Derivat (Neu5,9Ac<sub>2</sub>)<sup>[6]</sup> identifiziert. Weiterhin wurde das Rezeptorzerstörende Enzym der Influenza-C-Viren als Sialat-9-O-Acetylesterase charakterisiert<sup>[6]</sup>. Die Bindungsstelle für Neu5,9Ac<sub>2</sub> (Hämagglyutinin) und die Acetylesterase-Aktivität sind zusammen mit der Fusionsaktivität Bestandteile eines viralen Glycoproteins<sup>[7]</sup>.

Influenza-A- und -B-Viren dagegen haben neben dem Hämagglyutinin eine Sialidase als Rezeptor-zerstörendes Enzym. Sialidase-resistente Sialoside als potentielle Inhibitoren viraler Bindung an Wirtszellen zu entwickeln erscheint daher sinnvoll. Für eine breite Anwendung müßten diese Moleküle „universelle“ und stabile Rezeptoren sein. Weiterhin sollten sie mehrere Bindungsstellen aufweisen (multivalent sein), da die Affinität des Hämagglyutinins gegenüber monovalenten Sialosiden mit  $2.8 \times 10^{-3}$  M relativ niedrig ist<sup>[3]</sup>. Mit der Synthese von Sialinsäure-haltigen Neoglycoproteinen<sup>[8]</sup> und Glycopolymeren<sup>[8,9]</sup> war es möglich, geeignete Inhibitoren für Influenza-A-Viren zu entwickeln<sup>[10]</sup>. Dieser Ansatz erwies sich als überaus nützlich<sup>[11]</sup>. Darüber hinaus wurden

[\*] Prof. Dr. R. Roy, Dr. F. O. Andersson  
Department of Chemistry, University of Ottawa  
Ottawa, Ontario K1N 6N5 (Kanada)  
G. Harms, Dr. S. Kelm, Prof. Dr. R. Schauer  
Biochemisches Institut der Universität Kiel