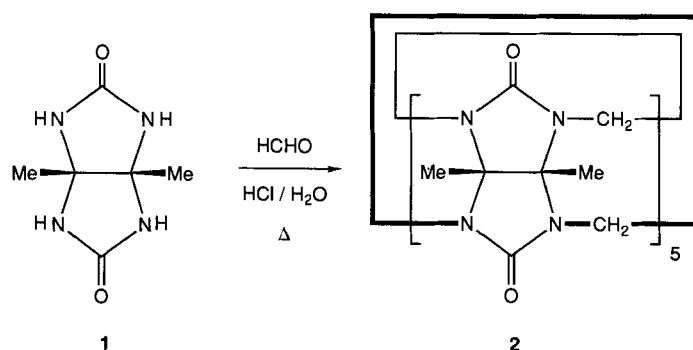


Decamethylcucurbit[5]uril**

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^[1], Gürtel^[1] oder Schwimmreifen^[2] erinnern, sind wegen ihrer reizvollen Strukturen von besonderem Interesse. Man kann sie einerseits als Vorläufer molekularer Käfige^[3] betrachten, andererseits aber auch als Bausteine für einen molekularen Abacus verwenden^[4]. Mit der Synthese von Cucurbituril^[5] war es gelungen, durch molekulare Selbstassoziation^[6] eine höhlenartige Struktur mit D_{5h} -Symmetrie herzustellen. Diese besteht aus sechs Glycolurileinheiten, die untereinander mit jeweils zwei Methylgruppen verbrückt sind und somit einen Makropolycyclus 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)^[7].

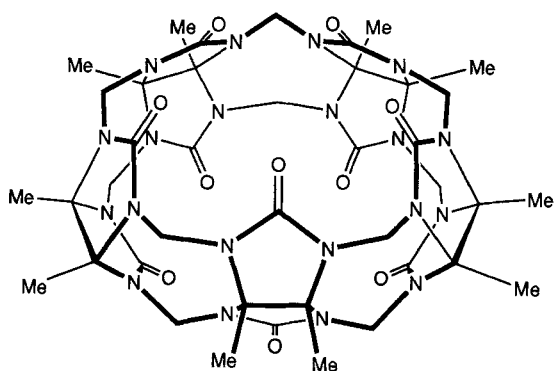


Abb. 1. Struktur von Decamethylcucurbit[5]uril **2**.

[*] 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^[8,9] der aus verdünnter HNO_3 erhaltenen Kristalle zeigt (Abb. 2), daß die Struktur von Decamethylcucurbit[5]uril^[10] **2** im Festkörper nur geringfügig von der D_{5h} -Symmetrie abweicht. Die kristallographische Symmetrie ist C_2 . Trotz der sterischen Wechselwir-

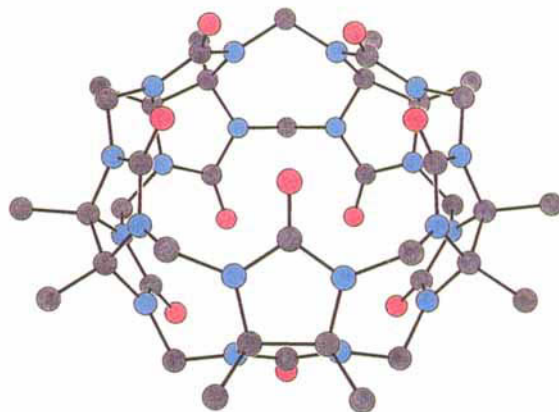


Abb. 2. Kugel-Stab-Darstellung der Struktur von **2**. C grau, N blau, O rot.

kung der benachbarten Methylsubstituenten an der Molekülperipherie 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“^[11] in den Hohlraum von **2** (Abb. 3) werden die pentagonalen Anordnungen der Carbonylsauerstoffatome, die die Eingänge des Rezeptors bilden, verzerrt. Die Winkel innerhalb dieser Teil-

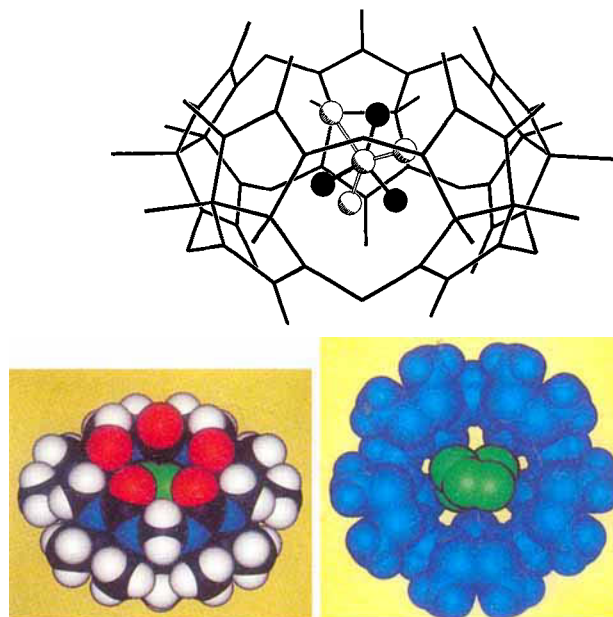


Abb. 3. Oben: Anordnung des fehlgeordneten Salpetersäure-„Moleküls“ im Käfig von **2**. Die Sauerstoffatome der unterschiedlich orientierten NO_2 -Gruppen sind in einem Fall schattiert, im anderen Fall unschattiert wiedergegeben. Unten links: Kalottenmodell desselben Einschlußkomplexes. C schwarz, N blau, O rot, Salpetersäure-„Molekül“ grün. Unten rechts: Blick auf das Kalottenmodell von $2 \cdot \text{HNO}_3$ 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 σ_h -Ebene einen Durchmesser von ca. 6 Å. Die Durchmesser der durch die Sauerstoffatome begrenzten Öffnungen betragen ca. 2.5 Å. Der Einschluß eines HNO₃-Moleküls oder eines NO₃⁻-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 HNO₃ oder NO₃⁻ 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)NO₃-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**^[10] durch Selbstassoziation^[6] 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%). Fp > 280 °C; Positiv-Ionen-FAB-MS: m/z 971 ($[M + H]^+$), 989 ($[M + H_2O]^+$), 1009 ($[M + K]^+$); ¹H-NMR (300 MHz, CF₃CO₂D): δ = 1.99 (s, 30H), 4.61 (d, ² J = 16 Hz, 10H), 6.04 (d, ² J = 16 Hz, 10H); ¹³C-NMR (75 MHz, CF₃CO₂D): δ = 16.9, 44.1, 78.3, 156.3. Für eine Röntgenstrukturanalyse geeignete Einkristalle wurden aus einer Lösung von **2** in verdünnter HNO₃ 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 definierte 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 Ameisensäurelösung keine Einschlußkomplexe bildete, wurde gefolgert, daß es sich bei dem Produkt um ein cyclisches Pentamer oder Tetramer handelt.

- [8] Siemens-P4/PC-Diffraktometer, ω -Scans, MoK α -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, GB-Cambridge, CB2 1EW, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.
- [9] Röntgenstrukturanalyse von 2·3(HNO₃)·6H₂O: monoklin, a = 24.693(5), b = 17.744(4), c = 13.293(3) Å, β = 116.39(3)°, V = 5217 Å³, Raumgruppe C2/c, Z = 4 (das Molekül hat kristallographisch C₂-Symmetrie), $\rho_{\text{ber.}}$ = 1.614 g cm⁻³, $\mu(\text{MoK}\alpha)$ = 1.4 cm⁻¹, 2603 beobachtete unabhängige Reflexe mit $|F_o| > 3\sigma(|F_o|)$, $2\theta \leq 45^\circ$, verfeinert auf R = 0.067, R_w = 0.070. Die HNO₃-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 Nomenklatorsystem 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-Hämagglutinins

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

Die Infektion von Menschen mit Influenzaviren wird durch die Anbindung des viralen Membran-Glycoproteins Hämagglutinin an Glycoproteine und -lipide der Wirtszelle vermittelt^[1]. Mit den Ergebnissen aus Röntgenstrukturanalysen^[2], ¹H-NMR-spektroskopischen Studien^[3] und Inhibitorexperimenten mit synthetischen Sialosiden^[4] war es möglich, Strukturmerkmale zu definieren, die ein Molekül für die Bindung an das Hämagglutinin erfüllen muß. Als Rezeptordeterminanten wurde für Influenza-A- und -B-Viren *N*-Acetylneuraminsäure (Sialinsäure), Neu5Ac, **1**^[1-5] und für Influenza-C-Viren das entsprechende 9-O-acetylierte Derivat (Neu5,9Ac₂)^[6] identifiziert. Weiterhin wurde das Rezeptorzerstörende Enzym der Influenza-C-Viren als Sialat-9-O-Acetylerase charakterisiert^[6]. Die Bindungsstelle für Neu5,9Ac₂ (Hämagglutinin) und die Acetylerase-Aktivität sind zusammen mit der Fusionsaktivität Bestandteile eines viralen Glycoproteins^[7].

Influenza-A- und -B-Viren dagegen haben neben dem Hämagglutinin 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 Hämagglutinins gegenüber monovalenten Sialosiden mit 2.8×10^{-3} M relativ niedrig ist^[3]. Mit der Synthese von Sialinsäure-haltigen Neoglycoproteinen^[8] und Glycopolymeren^[8,9] war es möglich, geeignete Inhibitoren für Influenza-A-Viren zu entwickeln^[10]. Dieser Ansatz erwies sich als überaus nützlich^[11]. 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