

- [3] Übersichtsartikel: a) J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry*, VCH, Weinheim, 1995; b) D. S. Lawrence, T. Jiang, M. Levett, *Chem. Rev.* 1995, 95, 2229–2260; c) D. Philp, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* 1996, 108, 1242–1286; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1996, 35, 1154–1196; d) F. Vögtle, *Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester, 1991; e) G. M. Whitesides, E. E. Simanek, J. P. Mathias, C. T. Seto, D. N. Chin, M. Mammen, D. M. Gordon, *Acc. Chem. Res.* 1995, 28, 37–44; f) J. S. Lindsey, *New J. Chem.* 1991, 15, 153–180; g) J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* 1990, 102, 261–272; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1990, 29, 245–255; h) C. A. Hunter, *ibid.* 1995, 107, 1181–1183 bzw. 1995, 34, 1079–1081.
- [4] Übersichtsartikel: a) D. A. Amabilino, J. F. Stoddart, *Chem. Rev.* 1995, 95, 2725–2828; b) J.-C. Chambron, C. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage in *Lit.* [2a], S. 43–84.
- [5] a) R. M. Grotzfeld, N. Branda, J. Rebek, Jr., *Science* 1996, 271, 487–489, zit. Lit.; b) R. S. Meissner, J. Rebek, Jr., J. de Mendoza, *Science* 1995, 270, 1485–1488; c) B. C. Hamann, K. D. Shimizu, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* 1996, 108, 1425–1427; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1996, 35, 1326–1329; d) D. J. Cram, J. M. Cram, *Container Molecules and their Guests*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1994.
- [6] a) C. A. Hunter, L. D. Sarson, *Angew. Chem.* 1994, 106, 2424; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1994, 33, 2313–2316; b) M. S. Goodman, A. D. Hamilton, J. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 8447–8455.
- [7] a) E. A. Wintner, B. Tsao, J. Rebek, Jr., *J. Org. Chem.* 1995, 60, 7997–8001, zit. Lit.; b) D. N. Reinholdt, D. M. Rudkevich, F. de Jong, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 6880–6889, zit. Lit.; c) D. Sievers, G. von Kiedrowski, *Nature* 1994, 369, 221–224, zit. Lit.; d) D. H. Lee, J. R. Granja, J. A. Martinez, K. Severin, M. R. Ghadiri, *Nature* 1996, 382, 525–528.
- [8] S. C. Zimmerman, F. Zeng, D. E. C. Reichert, S. V. Kolotuchin, *Science* 1996, 271, 1095–1098.
- [9] a) J. D. Hartgerink, J. R. Granja, R. A. Milligan, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 43–50; b) M. R. Ghadiri, J. R. Granja, L. K. Buchler, *Nature* 1994, 369, 301–304.
- [10] A. P. Bisson, F. J. Carver, C. A. Hunter, J. P. Waltho, *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 10292–10293.
- [11] a) C. Giovannangeli, J.-S. Sun, C. Hélène in *Lit.* [2b], Vol. 4, S. 177–192; b) Y. Ohya, H. Noro, M. Komatsu, T. Ouchi, *Chem. Lett.* 1996, 447–448.
- [12] a) A. Ulman, *An Introduction to Ultrathin Organic Films: From Langmuir-Blodgett to Self-Assembly*, Academic Press, San Diego, 1991; b) J. Lahiri, G. D. Fate, S. B. Ungashe, J. T. Groves, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 2347–2358; c) F. Arias, L. A. Godínez, S. R. Wilson, A. E. Kaifer, L. Echegoyen, *ibid.* 1996, 118, 6086–6087.
- [13] a) J. C. MacDonald, G. M. Whitesides, *Chem. Rev.* 1994, 94, 2383–2420; b) C. B. Aakeröy, K. R. Seddon, *Chem. Soc. Rev.* 1993, 22, 397–407; c) Sonderausgabe „Molecular Engineering and Structure Design“, *Isr. J. Chem.* 1985, 25; d) siehe auch *Lit.* [2b], Vol. 6 (*Solid-state Supramolecular Chemistry: Crystal Engineering*) und Vol. 7 (*Solid-state Supramolecular Chemistry: Two- and Three-dimensional Inorganic Networks*).
- [14] a) H. Tamiaki, T. Miyatake, R. Tanikawa, A. R. Holzwarth, K. Schaffner, *Angew. Chem.* 1996, 108, 810–812; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1996, 35, 772–774; b) J. L. Sessler, B. Wang, S. L. Springs, C. T. Brown in *Lit.* [2b], Vol. 4, S. 311–336; c) V. Balzani, F. Scandola, *Supramolecular Photochemistry*, Ellis Horwood, New York, 1991.
- [15] Zur Selbstorganisation durch Anionenchelatierung siehe: a) J. Sánchez-Quezada, C. Seel, P. Prados, J. de Mendoza, I. Dalcol, E. Giralt, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 277–278; b) N. Ohata, H. Masuda, O. Yamauchi, *Angew. Chem.* 1996, 108, 570–572; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1996, 35, 531–532; c) S. J. Geib, S. C. Hirst, C. Vicent, A. D. Hamilton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1991, 1283–1285; d) M. W. Hosseini, R. Ruppert, P. Schaeffer, A. De Cian, N. Kyritsakas, J. Fischer, *ibid.* 1994, 2135–2136.
- [16] a) J. L. Sessler, A. K. Burrell, *Top. Curr. Chem.* 1991, 161, 177–273; b) V. Král, A. Andrievsky, J. L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 2953–2954; c) V. Král, S. L. Springs, J. L. Sessler, *ibid.* 1995, 117, 8881–8882; d) V. Král, J. L. Sessler, H. Furuta, *ibid.* 1992, 114, 8704–8705; e) M. Shionoya, H. Furuta, V. Lynch, A. Harriman, J. L. Sessler, *ibid.* 1992, 114, 5714–5722.
- [17] Wegen seiner Größe und Basizität liegt der Pentapyrrolkern des Sapphyrins bei pH = 7 einfach protoniert vor [16].
- [18] A. Baeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1886, 19, 2184–2185.
- [19] P. A. Gale, J. L. Sessler, V. Král, V. Lynch *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 5140–5141.
- [20] a) Kristallographische Daten für $(C_{40}H_{50}N_5O_4^+)(CF_3CO_2^-) \cdot CH_3OH$: dunkelgrüne Nadeln, triklin, $P\bar{1}$, $Z = 2$, $a = 10.635(2)$, $b = 12.514(3)$, $c = 16.307(4)$ Å, $\alpha = 82.88(2)^\circ$, $\beta = 77.98(2)^\circ$, $\gamma = 85.54(2)^\circ$, $V = 2103.3(9)$ Å³, $\rho_{\text{ber.}} = 1.32$ g cm⁻³, $F(000) = 884$. Insgesamt 6565 beobachtete Reflexe, 5490 unabhängig ($R_{\text{int}} = 0.152$), Siemens-P3-Diffraktometer, Graphitmonochromator, MoK α -Strahlung ($\lambda = 0.71073$ Å). Die Struktur wurde gegen F^2 verfeinert, $R_w = 0.250$ mit $R = 0.131$ (1567 Reflexe mit $F_o > 4[\sigma(F_o)]$), Güte der Anpassung 1.192 für 523 verfeinerte Parameter. Geometrien der Wasserstoffbrückenbindungen (Abstände [Å], Winkel [°]): N1–H1N \cdots O1a: N–O 2.827(13), H–O 1.959(13), N–H \cdots O 161.7(12); N2–H2N \cdots O1a: N–O 2.901(14), H–O 2.235(14), N–H \cdots O 130.5(12); N3–H3N \cdots O42 (verknüpft über 1–x, 1–y, –z): N \cdots O 2.763(13), H–O 1.944(13), N–H \cdots O 150.5(12); N4–H4N \cdots O42 (verknüpft über 1–x, 1–y, –z): N–O2.816(13), H–O 1.945(13), N–H \cdots O 160.4(12), N5–H5N \cdots O42 (verknüpft über 1–x, 1–y, –z): N–O 2.810(14), H–O 1.957(14), N–H \cdots O 157.7(11). b) Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-179-112“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse angefordert werden. The Director, CCDC, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ (Telefax: Int. +1223/336-033; E-mail: teched@chemcrs.cam.ac.uk).
- [21] Kristallographische Daten für $(C_{40}H_{51}N_5O_4^+)(C_{16}H_{36}N^+) \cdot 2CH_2Cl_2$: farblose Nadeln aus CH_2Cl_2 , triklin, $P\bar{1}$, $Z = 2$, $a = 12.682(2)$, $b = 13.127(2)$, $c = 17.871(2)$ Å, $\alpha = 99.913(9)^\circ$, $\beta = 90.527(9)^\circ$, $\gamma = 98.49(1)^\circ$, $V = 2896.7(6)$ Å³, $\rho_{\text{ber.}} = 1.18$ g cm⁻³, $F(100) = 1116$. Insgesamt 11364 beobachtete Reflexe, 10078 unabhängig ($R_{\text{int}} = 0.044$), Siemens-P4-Diffraktometer, Graphitmonochromator, MoK α -Strahlung ($\lambda = 0.71073$ Å). Die Struktur wurde gegen F^2 verfeinert, $R_w = 0.220$ mit $R = 0.084$, Güte der Anpassung 1.031 für 661 verfeinerte Parameter. Geometrien der Wasserstoffbrückenbindungen (Abstände [Å], Winkel [°]): N1–H1N \cdots O1 (verknüpft über 1–x, 1–y, 1–z): N–O 2.975(5), H–O 2.19(4), N–H \cdots O 162(4); N2–H2N \cdots O1: N–O 2.980(5), H–O 2.18(5), N–H \cdots O 167(4); N3–H3N \cdots O1: N–O 2.950(5), H–O 2.14(4), N–H \cdots O 163(4); N4–H4N \cdots O1: N–O 2.916(5), H–O 2.09(4), N–H \cdots O 176(4) [20b].
- [22] Die Sapphyrindisäure **1c** ist weder in reinem Chloroform (oder Dichlormethan) noch in reinem Methanol, aber in Mischungen aus diesen beiden Lösungsmitteln löslich.
- [23] Die Signale der ¹H-NMR-Spektren der Sapphyrinmethylester **1b** und **1d** sind in diesen Lösungsmitteln gut aufgelöst.
- [24] Die Ethylenbrückenprotonensignale der Sapphyrindisäure **1c** wurden so stark verbreitert, daß die ursprünglichen chemischen Verschiebungen nicht genau bestimmt werden konnten.
- [25] Die chemischen Verschiebungen der Protonen der Ethylenbrücke im Methyl-ester **1b** blieben unter Meßbedingungen, die denen der Fluoridtitration entsprachen, nahezu unverändert.

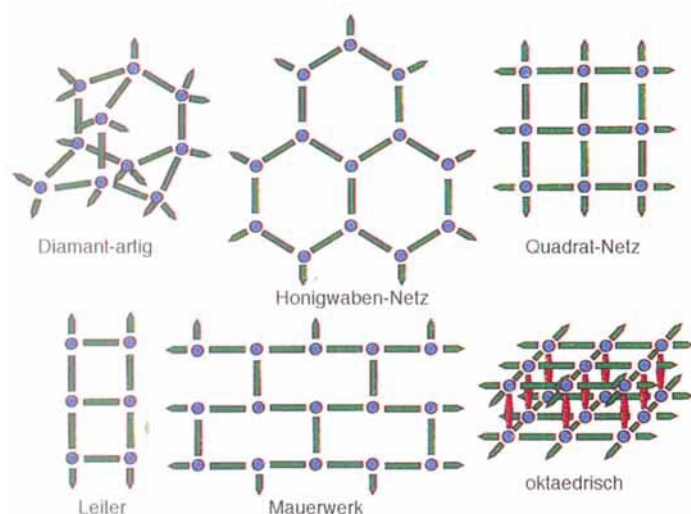
Eine nicht selbstdurchdrungene molekulare Leiter mit hydrophoben Hohlräumen**

Pierre Losier und Michael J. Zaworotko*

Das Kristall-Engineering von supramolekularen Feststoffen, die von kovalenten Bindungen^[1, 2] oder Wasserstoffbrücken^[3] zusammengehalten werden, ist ein schnell expandierendes Gebiet, das das zur rationalen Entwicklung neuer Klassen funktionaler Feststoffe nötige Potential aufweist. Es gilt allgemein als anerkannt, daß der Aufbau von Koordinationspolymeren verläßlich vorausgesagt werden kann, weil Metallzentren, deren Koordinationsgeometrien bekannt sind, mit starren, als Abstandhalter wirkenden organischen Liganden verschiedenster Art zu ein-, zwei- und dreidimensionalen Strukturen zusammengesetzt werden können. Vor kurzem wurde über Diamant-artige^[4], Honigwabennetze^[5], Gitter^[1, 2, 6], Leiter^[7], Mauerwerk^[7] und Oktaeder-Strukturen^[8] berichtet, die tetraedrisch, trigonal oder oktaedrisch koordinierte, als Template wirkende Metallzentren enthalten (z. B. Zn^{II}, Cd^{II}, Ag^I, Cu^I, siehe Schema 1). Leider wird das Volumen der auf diese Weise hergestellten Hohlräume fast immer dann durch wechselseitiges Durchdringen oder Selbstdurchdringen verringert, wenn es größer als 50 % des Kristallvolumens ist^[1, 4–7]. Wir berichten hier über die nach unserem Wissen erste Verbindung^[7], [Co(NO₃)₂](4,4'-bpy)_{1.5}, **1**, die eine offene, unendlich ausgedehnte, nicht selbstdurchdrungene Leiterstruktur aufweist, in der kleine, organische Gastmoleküle enthalten sind, obwohl die Hohlräume in **1** für Selbsteinschluß groß genug sind^[6].

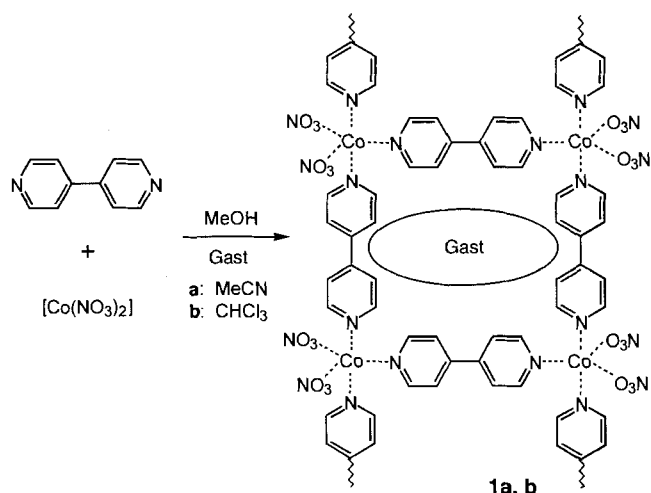
[*] Prof. Dr. M. J. Zaworotko, Dr. P. Losier
Department of Chemistry, Saint Mary's University
Halifax, Nova Scotia, B3H 3C3 (Kanada)
Telefax: Int. + 902/4968106
E-mail: mike.zaworotko@stmarys.ca

[**] Diese Arbeit wurde vom NSERC (Kanada) und von der Environmental Science and Technology Alliance of Canada unterstützt.



Schema 1. Mögliche Strukturen in Koordinationspolymeren, die aus Metallionen und linearen, difunktionellen Liganden gebildet werden.

Im Prinzip hängt die Bildung von molekularen quadratischen Gittern^[1, 2, 4] und Leitern/Wänden^[7] vom Metall-Ligand-Verhältnis ab, das 1:2 bzw. 1:1.5 beträgt. Wir erwarten daher, daß die Umsetzung von $[\text{Co}(\text{NO}_3)_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ mit 4,4'-Bipyridin (4,4'-bpy) im Verhältnis 1:3 ein quadratisches Gitterpolymer liefern würde^[9]. Nach Reaktionen mit 1.5 oder 3 Äquivalenten 4,4'-bpy in MeOH/MeCN- oder MeOH/ CHCl_3 -Gemischen gemäß Gleichung (a) wurden die MeCN- bzw. CHCl_3 -haltigen Derivate von **1**, **1a** bzw. **1b**, erhalten^[10]. Die Kristallstruktur-



analysen von **1a** und **1b** ergaben eine unendlich ausgedehnte molekulare Leiterstruktur, die als aus T-förmigen Einheiten (Abb. 1) durch Selbstorganisation entstanden angesehen werden kann^[11]. Die 4,4'-bpy-Liganden koordinieren die Co^{II} -Ionen und bilden die Seitenteile und die Sprossen einer Leiter, die sich entlang der *a*-Achse von **1a** und der *b*-Achse von **1b** erstreckt. Die verbleibenden Koordinationsstellen der Metallzentren werden von zwei zweizählig bindenden Nitrat-Ionen besetzt^[12]. Die Verbindung **1** weist große, quadratische, hydrophobe Hohlräume mit Abmessungen von $11.4 \times 11.4 \text{ \AA}$ auf, die von den 4,4'-bpy-Liganden begrenzt werden. In **1a** befindet sich jeweils ein fehlgeordnetes Solvensmolekül im Zentrum der quadratischen Öffnung^[13], wohingegen in **1b** zwei kristallographisch unabhängige Solvensmoleküle pro Metallzentrum vorliegen (Abb. 2). Jeder quadratische Hohlraum wird in **1b** von

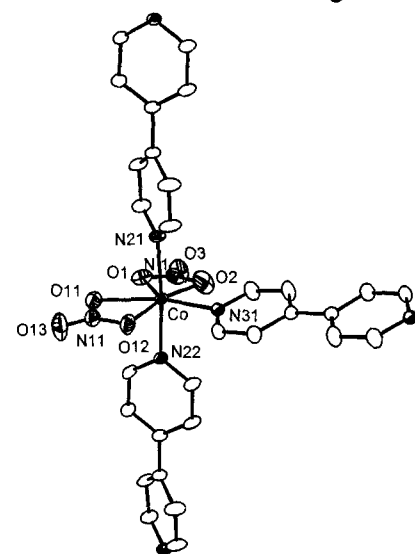
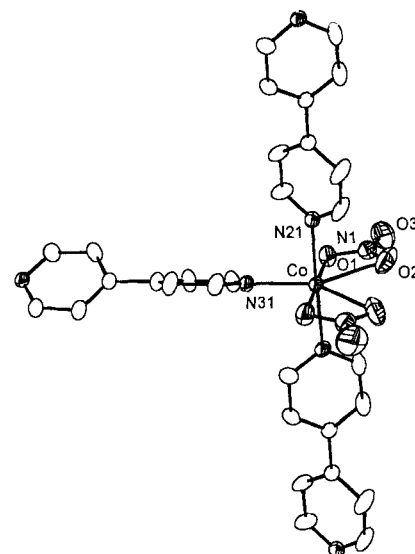


Abb. 1. Strukturausschnitte von **1a** (oben) und **1b** (unten) in ORTEP-Darstellung. Die Co-N-Abstände weisen in beiden Verbindungen ähnliche Werte auf (durchschnittlich 2.15 bzw. 2.14 Å) [12], und die „Sprossen“ stehen senkrecht auf den „Seitenteilen“ in **1a**, sind aber in **1b** leicht verzerrt – der Winkel beträgt 82.6° . Die Nitrat-Ionen in **1b** sind nahezu symmetrisch an die Metallzentren gebunden (Co-O 2.207(4), 2.228(3), 2.226(4) und 2.322(5) Å), in **1a** koordinieren sie aber nahezu einzählig (Co-O 2.127(4) und 2.436(5) Å).

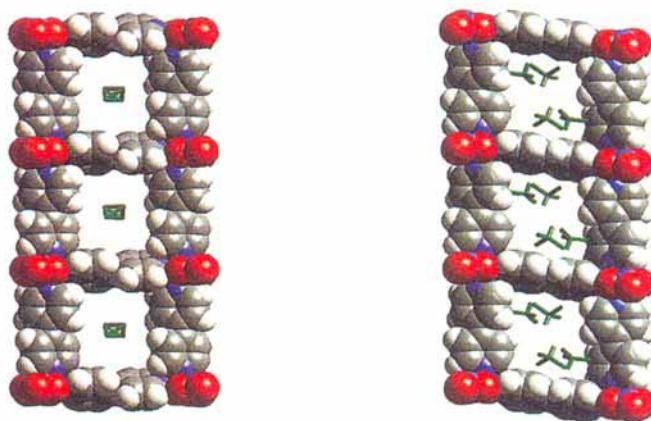
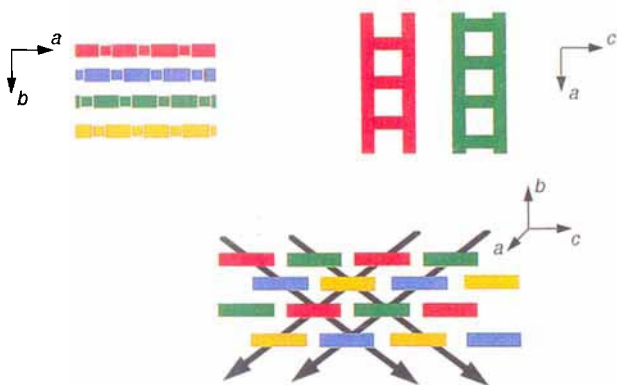
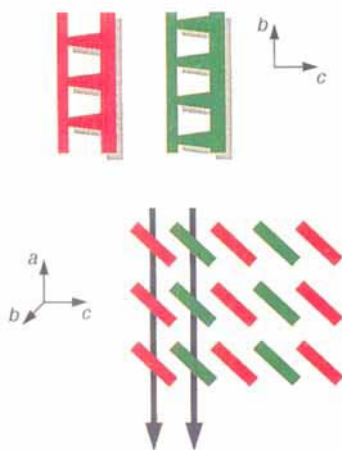


Abb. 2. Raumerfüllende Darstellungen von **1a** (links) und **1b** (rechts). Die eingeschlossenen Solvensmoleküle sind in grün in Strichform dargestellt (in **1a** sind die eingeschlossenen MeCN-Moleküle fehlgeordnet, daher sind nur die Aufenthaltsbereiche gezeichnet).

vier CHCl_3 -Molekülen effektiv sandwichartig umgeben, wobei sich zwei oberhalb und zwei unterhalb der Öffnung befinden (Abb. 2). Ein Chloratom jedes CHCl_3 -Moleküls ist über schwache $\text{Cl} \cdots \text{H}-\text{C}$ -Wechselwirkungen (3.68 und 3.77 Å) ins Innere des Hohlraums gerichtet^[14]. Auch Wasserstoffbrücken sind vorhanden, und zwar zwischen den CHCl_3 -Molekülen und den terminalen O-Atomen von Nitrat-Ionen benachbarter Leitern ($\text{O} \cdots \text{H}-\text{C} = 3.50$ und 3.23 Å). Die Schemata 2 und 3 illustrieren die Packung der Leitern im Kristall. In **1a**



Schema 2. Vereinfachte Darstellung der Packung in Kristallen von **1a**. Die Pfeile deuten die Richtungen der Kanäle an.



Schema 3. Vereinfachte Darstellung der Packung in Kristallen von **1b**. Die Pfeile deuten die Richtungen der Kanäle an.

sind zwei unendlich ausgehende Leitern in der ac -Ebene nebeneinander gestellt und bezüglich der a -Achse einen halben Sprossenabstand gegeneinander versetzt. Diese Schichten sind entlang der b -Achse in einer dichtesten, treppenartigen Packung gestapelt und gegeneinander um eine Viertellänge relativ zur a -Achse versetzt. Diese Packung führt zu schiefwinkligen, mit Solvensmolekülen gefüllten Mikrokanälen, die sich gegenseitig kreuzen. In **1b** sind die Leitern entlang der c -Achse nebeneinander wie in einem Bücherregal mit einem Abstand von 10.6 Å gestapelt, und benachbarte Leitern sind bezüglich der b -Achse wie in **1a** um einen halben Sprossenabstand gegeneinander versetzt. Die Überlagerung dieser Schichten entlang der a -Achse führt wegen der Anwesenheit der Solvensmoleküle zu einem wesentlich größeren interplanaren Abstand von 11.3 Å. Entlang der a -Achse bilden sich Mikrokanäle, die mit Säulen aus CHCl_3 -Molekülen gefüllt sind.

Das Design von quadratischen oder kastenförmigen Makrocyclen, die sich durch Selbstorganisation aus 4,4'-Bipyridin und Metallzentren die quadratisch-planar koordiniert werden, bilden, hat im Zusammenhang mit der molekularen Erkennung von Gästen durch maßgeschneiderte Wirte beträchtliche Aufmerksamkeit erfahren^[15]. **1** kann als eindimensionales Polymer mit aus Makrocyclen gebildeten Quadraten angesehen werden, in die bevorzugt hydrophobe Gäste eingelagert werden können

(z. B. Arene^[9], CHCl_3 sowie MeCN besser als MeOH und H_2O). Die vorliegende Arbeit macht deutlich, daß das Reaktionsmedium bei der Anionenkoordination und der wechselseitigen Durchdringung eine wichtige Rolle spielt und Einfluß darauf hat, welches Strukturmotiv gebildet wird^[9, 11]. Es bleibt abzuwarten, ob diese neuen Polymerstrukturen reversibel Gastmoleküle aufnehmen können, was wir derzeit untersuchen.

Experimentelles

1a: Eine Lösung von $[\text{Co}(\text{NO}_3)_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.29 g, 1.0 mmol) in MeOH (20 mL) wurde zu einer Lösung von 4,4'-Bipyridin (0.23 g, 1.5 mmol) in MeCN (20 mL) gegeben. Nach dreistündigem Stehen bei Raumtemperatur wurden rote Kristalle von **1a** erhalten (Ausb. 0.17 g, 0.39 mmol, 39%). IR (diffuse Reflexion, KBr): $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 3053, 2510, 2447, 2252 (\text{C}\equiv\text{N}), 1609, 1535, 1490, 1415, 1325, 1297, 1221, 1074, 1025, 1010, 858, 812, 736$. Der Luft ausgesetzte Kristalle sind für Stunden stabil, werden aber schließlich trüb. Eine TGA-Analyse lieferte folgende Ergebnisse: allmählicher Gewichtsverlust (5%) von 60 bis 200 °C, von 200 bis 240 °C kein Gewichtsverlust, darüber 17% Gewichtsverlust bis 280 °C und von 280 bis 320 °C 58% Gewichtsverlust. Diese Daten legen den Verlust von 0.75 Moläquiv. MeCN, die Umwandlung von $[\text{Co}(\text{NO}_3)_2]$ in Co_3O_4 , NO_2 und O_2 und den Verlust von 4,4'-Bipyridin nahe. Die verbleibenden 18% Masse stimmen mit der zu erwartenden Co_3O_4 -Menge überein.

1b: Eine Lösung von $[\text{Co}(\text{NO}_3)_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.29 g, 1.0 mmol) in MeOH (20 mL) wurde zu einer Lösung von 4,4'-Bipyridin (0.29 g, 1.5 mmol) in CHCl_3 gegeben. Tieftrote Kristalle von **1b** konnten nach zwölfstündigem Stehen bei Raumtemperatur isoliert werden (Ausb. 0.33 g, 0.50 mmol, 50%). IR (diffuse Reflexion, KBr): $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 3050, 2509, 2446, 1608, 1535, 1492, 1414, 1326, 1295, 1221, 1074, 1025, 1010, 859, 812, 754 (\text{CCl})$. An der Luft befindliche Kristalle werden innerhalb von Stunden trüb. Die TGA-Analyse lieferte folgende Ergebnisse: allmählicher Gewichtsverlust (36%) von 60 bis 180 °C, kein Gewichtsverlust bis 240 °C, 12% Gewichtsverlust von 240 bis 280 °C und 40% Gewichtsverlust von 280 bis 320 °C. Diese Daten legen den Verlust von 2 Moläquiv. CHCl_3 , die Umwandlung von $[\text{Co}(\text{NO}_3)_2]$ in Co_3O_4 , NO_2 und O_2 und den Verlust von 4,4'-Bipyridin nahe. Die verbleibenden 12% Masse stimmen mit der zu erwartenden Co_3O_4 -Menge überein.

Eingegangen am 5. Juni,
veränderte Fassung am 13. August 1996 [Z9195]

Stichworte: Cobaltverbindungen • Kristall-Engineering • Leiterstrukturen • Molekulare Erkennung

- [1] R. Robson, B. F. Abrahams, S. R. Batten, R. W. Gable, B. F. Hoskins, J. Liu, *Supramolecular Architecture*, ACS, Washington, DC, **1992**, Kap. 19.
- [2] M. Fujita, Y. J. Kwon, S. Washizu, K. Ogura, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1151.
- [3] C. B. Aakeroy, K. R. Seddon, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, 397; G. R. Desiraju, *Crystal Engineering. The Design of Organic Solids*, Elsevier, Amsterdam, **1989**; *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2541; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2311; M. C. Etter, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 120.
- [4] L. R. MacGillivray, S. Subramanian, M. J. Zaworotko, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1325; M. J. Zaworotko, *Chem. Soc. Rev.* **1994**, 283.
- [5] G. B. Gardner, D. Venkataraman, J. S. Moore, S. Lee, *Nature* **1995**, *374*, 792.
- [6] R. W. Gable, B. F. Hoskins, R. Robson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1677.
- [7] Unseres Wissens ist die einzige andere Verbindung, die auch eine unendlich ausgedehnte Leiterstruktur aufweist, $[\text{Cd}(\text{NO}_3)_2(\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2)_{1.5}]$, die in der Raumgruppe $P2_1/n$ mit $Z = 4$ und zwei sich gegenseitig durchdringenden Netzwerken kristallisiert: M. Fujita, Y. J. Kwon, O. Asaki, K. Yamaguchi, K. Ogura, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7287. Eine ähnliche Struktur, die aus flexiblen, einzelnen Leiter-Einheiten besteht, ist auch beschrieben worden: T. M. Garrett, U. Koert, J.-M. Lehn, A. Rigault, D. Meyer, J. Fischer, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 557.
- [8] S. Subramanian, M. J. Zaworotko, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2295; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2127.
- [9] Polymere mit quadratischen Netzen, die auf $[\text{Co}(\text{NO}_3)_2(4,4'\text{-bpy})_2]$ basieren, werden bei dieser Umsetzung dann erhalten, wenn aromatische Lösungsmittel wie Benzol, Xylole und Chlorbenzole anwesend sind. Bis zu fünf Mol Aren pro Mol Metallzentren sind vorhanden, und die Reaktion scheint nicht von der Stöchiometrie des Systems abzuhängen: C. Hogg, P. Losier, K. N. Power, M. J. Zaworotko, R. D. Rogers, noch unveröffentlicht.
- [10] Strukturanalyse von **1a**: $0.2 \times 0.3 \times 0.4 \text{ mm}^3$, rote, kastenförmige Kristalle, orthorhombisch, $Fddd$, $a = 11.3681(12)$, $b = 20.767(3)$, $c = 34.585(4)$ Å, $Z = 16$, $V = 8164.8(17) \text{ Å}^3$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.534 \text{ Mg m}^{-3}$, $\mu = 0.88 \text{ mm}^{-1}$, min./max. Transmission = 0.873/0.980, $2.0 < 2\theta < 49.9^\circ$. Strukturanalyse von **1b**: $0.2 \times 0.5 \times 0.4 \text{ mm}^3$, rote, kastenförmige Kristalle, triklin, $P\bar{1}$, $a = 11.2902(9)$, $b = 11.3776(10)$, $c = 11.8358(13)$ Å, $Z = 2$, $V = 1302.52(21) \text{ Å}^3$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.673 \text{ Mg m}^{-3}$, $\mu = 1.32 \text{ mm}^{-1}$, min./max. Transmission = 0.790/0.999,

$2.0 < 2\theta < 49.9^\circ$. Die Daten wurden auf einem Enraf-Nonius-CAD-4-Diffraktometer mit $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung ($\lambda = 0.70930 \text{ \AA}$) im ω -Scan-Modus bei 290 K gesammelt. Die Strukturen wurden mit Direkten Methoden unter Verwendung des NRCVAX-Systems gelöst. Nichtwasserstoffatome wurden mit anisotropen thermischen Parametern verfeinert. Die Lösungsmittelmoleküle in **1a** waren fehlgeordnet und konnten nicht genau lokalisiert werden. Daher wurden diese Atome als Kohlenstoffatome behandelt und mit festen isotropen thermischen Parametern und flexibler Lagenbesetzung verfeinert. 1795 beobachtete Reflexe, 1027 mit $I > 3.0\sigma(I)$, 135 Parameter. $R = 0.055$, $R_w = 0.055$. Die H-Atome der 4,4'-Bipyridinmoleküle wurden auf berechneten Lagen positioniert ($d_{C-H} = 1.00 \text{ \AA}$). Restelektronendichte (min./max.) $-0.980/0.420$ und $-0.590/0.750$ für **1a** bzw. **1b**. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-179-126“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, GB-Cambridge CB21EZ (Telefax: Int. +1223/336033; E-mail: teched@chemcrs.cam.ac.uk).

- [11] Aus alternierenden Einheiten aufgebaute Strukturmodelle sind bei der Zusammenlagerung T-förmiger Gruppen ebenso möglich: F. Robinson, M. J. Zaworotko, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2413; O. M. Yaghi, H. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 295. Verwendet man CS_2 als Lösungsmittel, kristallisiert **1** mit alternierend angeordneten Baueinheiten; dieses Strukturmodell läßt sich am besten als Doppelschicht bezeichnen: P. Losier, K. N. Power, M. J. Zaworotko, noch unveröffentlicht.
- [12] A. F. Cameron, D. W. Taylor, R. H. Nuttall, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1972**, 1603.
- [13] Infrarotspektroskopisch lassen sich Hinweise darauf finden, daß Acetonitril vorhanden ist. Die Bande bei 2252 cm^{-1} wird der $\text{C}\equiv\text{N}$ -Streckschwingung zugeordnet: K. Nakamoto, *Infrared Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, 2. Aufl., Wiley, New York, **1970**, S. 186.
- [14] J. A. R. P. Sarma, G. R. Desiraju, *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 222.
- [15] C. A. Hunter, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1181; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1079; M. Fujita, J. Yazaki, K. Ogura, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5645; P. J. Stang, D. H. Cao, *ibid.* **1994**, 116, 4981; R. V. Slone, D. I. Yoon, R. M. Calhoun, J. T. Hupp, *ibid.* **1995**, 117, 11813; P. J. Stang, B. Olenyuk, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 798; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 732.

Stark erhöhte Affinität modifizierter Oligonucleotide mit in ihrer Konformation eingeschränkten Furanose-Ringen für komplementäre RNA-Stränge**

Alain De Mesmaeker*, Catherine Lesueur, Marc-Olivier Bévière, Adrian Waldner, Valérie Fritsch und Romain M. Wolf

In kürzlich erschienenen Publikationen wurden Analoga natürlicher 2'-Desoxyoligonucleotide beschrieben, bei denen die Phosphodiester- durch Amidbindungen ersetzt waren^[1] und die als Antisense-Nucleinsäuren genutzt werden sollten^[2]. Von den fünf strukturierten Amidinen, die wir in Oligonucleotide einbauten, bildeten die Verbindungen mit der Modifikation 2 (Abb. 1) thermodynamisch etwas stabilere Duplices mit komplementären RNA-Strängen. Außerdem waren Oligonucleotide mit alternierenden Phosphodiester- und Amidbindungen erheblich stabiler gegenüber Endo- und Exonucleasen. Die Verringe-

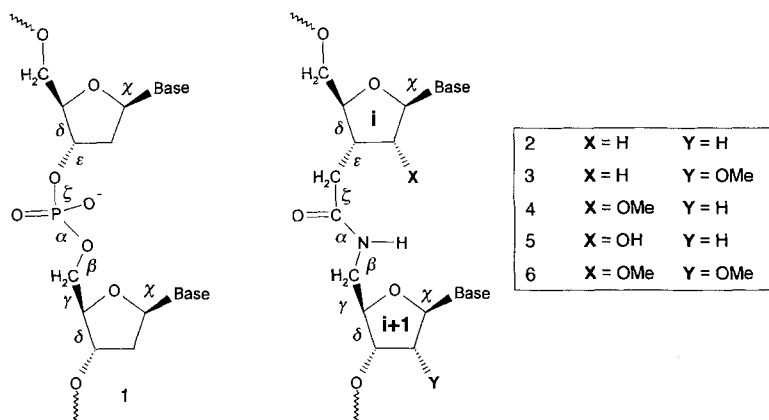


Abb. 1. Dimer in einem nativen DNA-Strang (links) und modifizierte Dimere (rechts). Die Torsionswinkel in den modifizierten Strukturen sind wie in natürlichen Nucleinsäuren definiert (IUPAC-IUB, Joint Commission on Biochemical Nomenclature, *Eur. J. Biochem.* **1983**, 131, 9). In den Strängen, in denen abwechselnd modifizierte und Wildtyp-Monomere vorliegen, gibt es zwei unterschiedliche Typen von Resten: Die Reste i, die mit dem C3'-Ende, und die Reste i + 1, die mit dem C5'-Ende an das modifizierte Rückgrat gebunden sind.

ung der Ladung sollte die Aufnahme in die Zelle begünstigen^[3]. Ermutigt durch diese vielversprechenden Eigenschaften der Verbindungen mit der Modifikation 2 untersuchten wir weitere strukturelle Varianten dieses Prototyps, um die Affinität der Oligonucleotide zu komplementären RNA-Strängen zu verbessern. Viele Parameter beeinflussen die potentielle Aktivität eines Oligonucleotids als Antisense-Wirkstoff unter physiologischen Bedingungen^[2, 4]; es ist allerdings unverzichtbar, durch strukturelle Veränderungen des Stranges die Affinität zur Ziel-RNA erheblich zu verbessern. Wir beschreiben hier die Synthesen von Dimeren mit den Modifikationen 3–6, die 2'-Substituenten an den Furanosylresten tragen, sowie den Einbau dieser Dimere in Oligonucleotide (Abb. 1). Die stark verbesserte thermodynamische Stabilität (ein Maß hierfür ist die Schmelztemperatur T_m) der Duplices, die aus den Oligonucleotiden mit den Modifikationen 3 und 6 sowie den komplementären RNA-Strängen zusammengesetzt sind, wird neben einer Molecular-Modeling-Untersuchung erläutert.

Unsere NMR-Untersuchungen^[5] und Molekülmechanikstudien^[6] an RNA-DNA-Duplices, die nach Prototyp 2 modifizierte DNA-Stränge enthielten, ergaben, daß die Furanose annähernd eine C3'-endo-Konformation einnimmt, wenn sie das Amid-Rückgrat am C3'-Ende trägt (Rest i in Abb. 1), jedoch nicht, wenn sie es am C5'-Ende trägt (Rest i + 1 in Abb. 1). Im zweiten Fall verhält sich die Furanose wie die Desoxyribose in einem unmodifizierten RNA-DNA-Duplex, sie oszilliert also zwischen der C2'-endo- und der C3'-endo-Konformation^[7].

Wir sind der Auffassung, daß die thermodynamische Stabilität der Duplices erhöht werden kann, wenn beide Zuckerreste in die C3'-endo-Konformation gezwungen werden^[8]. Ein 2'-O-Alkylsubstituent an einem Ribonucleosid mit einem Phosphodiester- oder Phosphothioat-Rückgrat begünstigt die C3'-endo-Konformation des Fünfrings^[9] und erhöht die Schmelztemperatur T_m der Duplices mit der komplementären RNA^[10]. Der Einfluß eines solchen 2'-O-Alkylsubstituenten auf den Zuckerrest eines modifizierten Rückgrats ist allerdings schwer vorauszusagen. Je nach der bevorzugten Konformation, die von dem modifizierten Rückgrat eingenommen wird, sind die Folgen der Faltung der „oberen“ und „unteren“ Zuckerreste unterschiedlich. Unsere NMR-spektroskopischen und Molecular-Modeling-Daten legen nahe, daß die Oligonucleotide, die die Modifikation 3 enthalten, eine bessere Affinität zum komplementären RNA-Strang aufweisen.

[*] Dr. A. De Mesmaeker, Dr. C. Lesueur, Dr. M.-O. Bévière, Dr. A. Waldner, Dr. V. Fritsch, Dr. R. M. Wolf
Zentrale Forschung, Ciba-Geigy
CH-4002 Basel (Schweiz)
Telefax: Int. + 61/697 82 52

[**] Wir danken Dr. U. Pieleus und Dr. D. Hüsken für Synthese und Reinigung der Oligonucleotide.