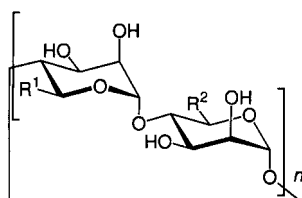


Kohlenhydrat-Nanoröhren**

Giuseppe Gattuso, Stephan Menzer,
Sergey A. Nepogodiev, J. Fraser Stoddart* und
David J. Williams*

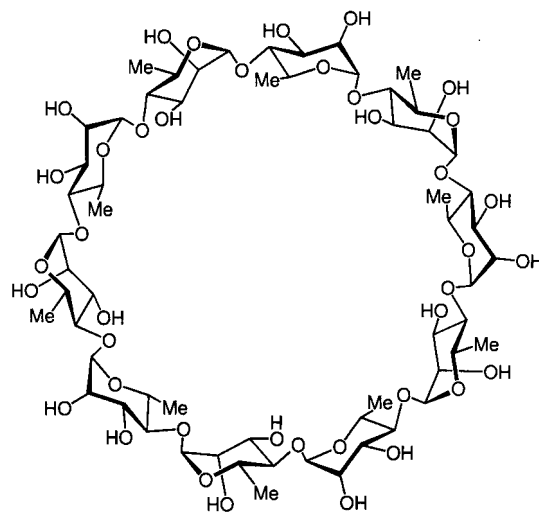
Große cyclische Oligosaccharide, Makrocyclen also, die aus mehr als acht Monsaccharideinheiten bestehen und häufig nanometergroße Hohlräume aufweisen, sind sowohl aus natürlichen Quellen^[1] als auch durch Totalsynthese^[2] zugänglich. Berücksichtigt man allerdings die Schwierigkeiten, die a) mit der Isolierung der Naturstoffe oder halbsynthetischer Verbindungen sowie b) mit der Verfügbarkeit der synthetischen Produkte in ausreichenden Mengen verbunden sind, wird verständlich, daß die physikochemischen Eigenschaften dieser großen, cyclischen Oligosaccharide sowie ihre Strukturen und Überstrukturen im Feststoff nur recht oberflächlich untersucht wurden. Erst vor kurzem konnten etwa die höheren Cyclodextrin(CD)-Homologen δ -^[3] ϵ -^[4] und η -CD^[5] in hinreichend reiner Form erhalten werden, so daß mit ihnen derart genaue Untersuchungen durchgeführt werden konnten. Demgegenüber wurden mit den wichtigeren Cyclodextrinen α -, β - sowie γ -CD, die aus sechs, sieben bzw. acht α -(1 \rightarrow 4)-verknüpften D-Glucopyranoseeinheiten bestehen, umfangreichen Studien durchgeführt. Die Feststoffstrukturen dieser sowie vieler Einschlußverbindungen sind umfassend röntgen- und neutronendiffraktometrisch^[6] sowie mit Feststoff-NMR-Spektroskopie charakterisiert worden,^[7] kristallographische Daten sind allerdings nur für δ -CD^[8] und ϵ -CD^[4] beschrieben. Wir konnten bereits einige neuartige Cyclodextrinanaloga synthetisieren, die aus alternierenden D- und L-Rhamnopyranose- (**R**) sowie D- und L-Mannopyranoseeinheiten (**M**) aufgebaut sind. Zu ihnen zählen die ersten achiralen cyclischen Oligosaccharide (**RR** und **MM**) sowie das bisher größte synthetische cyclische Oligosaccharid **5-RR**, das aus 14 alternierenden D- und L-Rhamnopyranoseeinheiten besteht. Die Strukturen von **1-MM** (einem α -CD-Analogen), **2-RM** und **2-RR** (γ -CD-Analoga) im Kristall wurden bereits beschrieben.^[9, 10]



	<i>n</i>	R ¹	R ²
1-MM	3	CH ₂ OH	CH ₂ OH
1-RM	3	Me	CH ₂ OH
2-RM	4	Me	CH ₂ OH
1-RR	3	Me	Me
2-RR	4	Me	Me
3-RR	5	Me	Me
4-RR	6	Me	Me
5-RR	7	Me	Me

Röntgenstrukturanalysen zufolge lagern sich die cyclischen Octasaccharidmoleküle **2-RR**^[10] im Kristall zu unendlichen Stapeln zusammen, so daß – ganz ähnlich wie beim Octasaccharid **2-RM**^[9] – Nanoröhren mit einem Innendurchmesser von ungefähr 1 nm entstehen. Dieses Stapelmotiv erinnert stark an

die von Ghadiri und Mitarbeitern^[11] beschriebenen Nanoröhren aus cyclischen Peptiden mit alternierenden D- und L-Aminosäuren. Der Unterschied zwischen den regelmäßigen Überstrukturen, die aus den hochsymmetrischen cyclischen Oligosacchariden gebildet werden, und der eher fehlgeordneten Packung, die bei den größeren Cyclodextrinen γ -^[12, 6c] δ -^[8] und ϵ -CD^[4] auftritt, ist auffallend. Wir berichten hier über die Ergebnisse von röntgenkristallographischen Untersuchungen mit dem achiralen cyclischen Decasaccharid **3-RR**, das im festen Zustand eine recht bemerkenswerte Struktur und Überstruktur aufweist.



3-RR

Der Röntgenstrukturanalyse^[13] von einem Kristall, der durch Gasphasendiffusion von Aceton in eine wäßrige Lösung von **3-RR** erhalten wurde, zufolge (Abb. 1) liegen im Feststoff zwei kristallographisch unabhängige, *C*₁-symmetrische Makrocyclen, **A** und **B**, vor. Beide weisen ähnliche Geometrien und Abweichungen von der idealen *S*₁₀-Symmetrie auf. In **A** liegen die „Radien“ des Polygons aus den zehn Glycosidsauerstoffatomen zwischen 6.53 und 7.23 Å und in **B** zwischen 6.73 und 7.21 Å. Die jeweils aus den Atomen C2, C3 und C5 sowie aus dem Ringsauerstoffatom gebildeten Ebenen der α -D- und α -L-Rhamnopyranoseeinheiten sind – obwohl sie nahezu senkrecht zu der durch die zehn Glycosidsauerstoffatome definierten mittleren Ebene des Makrocyclen geneigt sind – alternierend einwärts und auswärts gegeneinander gekippt (Abb. 1 b), die Kippwinkel in **A** liegen zwischen 77 und 81° und die in **B** zwischen 76 und 85°. Anhand der Konformation des Zehnringes aus den Glycosidsauerstoffatomen (Abb. 2) wird die regelmäßige Form der Moleküle deutlich: Der Zehnring nimmt etwa eine „all-gauche-Konformation“ ein, mit alternierenden „Torsionswinkeln“ von ca. $\pm 76^\circ$ um jeden Vektor zwischen benachbarten Glycosylsauerstoffatomen.

Jedes der Moleküle **A** und **B** ist bezüglich der kristallographischen *b*- und *c*-Achse in einer annähernd dichtesten hexagonalen Anordnung gepackt (Abb. 3). Benachbarte Moleküle sind sowohl in *b*- als auch in *c*-Richtung etwa um einen halben Ringdurchmesser verschoben. In beiden Fällen liegen keine intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen vor. Entlang der *a*-Richtung bilden die alternierend vorliegenden Moleküle **A** und **B** Stapel mit leichter Scherung, wodurch eine Nanoröhren-artige Anordnung entsteht (Abb. 4). Der Abstand zwischen den Ebenen der **A**- und **B**-Moleküle beträgt im Mittel etwa 7.4 Å. Besonders interessant ist, daß die **A**- und **B**-Moleküle innerhalb eines Stapels nicht völlig aufeinanderpassen; weiterhin weisen

[*] Prof. J. F. Stoddart, Dr. G. Gattuso, Dr. S. A. Nepogodiev
School of Chemistry, University of Birmingham
Edgbaston, Birmingham, B152TT (Großbritannien)
Telefax: Int. +121/414-3531
E-mail: j.f.stoddart@bham.ac.uk

Prof. D. J. Williams, Dr. S. Menzer
Chemical Crystallography Laboratory
Department of Chemistry, Imperial College
South Kensington, London, SW72AY (Großbritannien)
Telefax: Int. +171/594-5804

[**] Synthetic Cyclic Oligosaccharides, 3. Mitteilung. – 2. Mitteilung: Lit. [10 b].

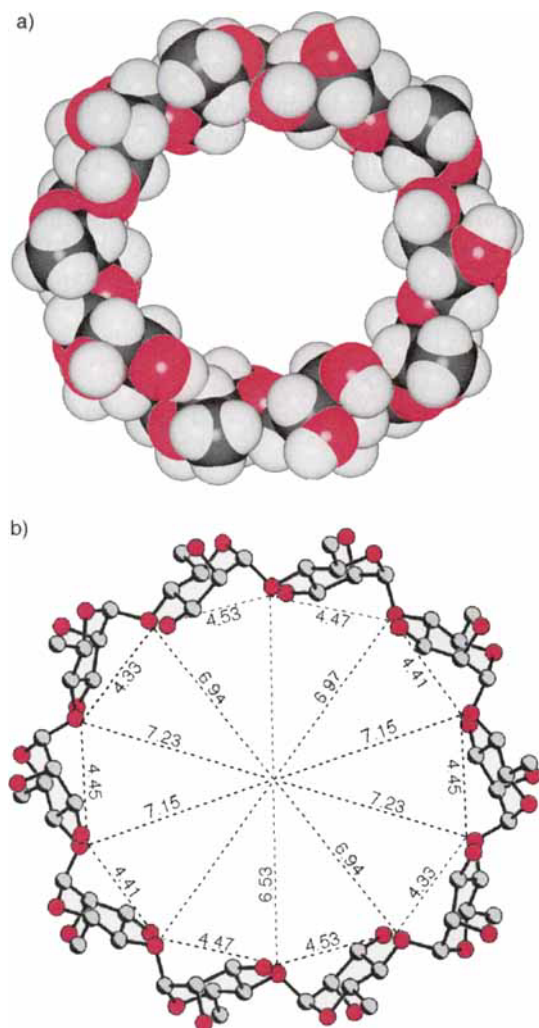


Abb. 1. a) Kalotten- und b) Kugel-Stab-Modell der Struktur von C_1 -symmetrischem **3-RR** im Kristall (nur das Molekül **A** ist gezeigt). An den gestrichelten Linien sind die Abstände [Å] zwischen benachbarten Glycosidsauerstoffatomen und deren Abstände vom Zentrum des Decasaccharids angegeben. a) Rot = O-, grau = C-, weiß = H-Atome. b) rot = O-, schattierte Kreise = C-Atome.

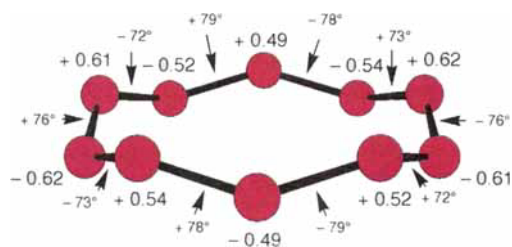


Abb. 2. Ansicht des aus den zehn Glycosidsauerstoffatomen (rote Kugeln) gebildeten Polygons in **3-RR** (nur das Molekül **A** ist gezeigt). Die Abstände [Å] von der mittleren Ebene des Moleküls sind in schwarz neben jedem Sauerstoffatom angegeben und die „Torsionswinkel“ neben jeder Bindung.

sie, was wahrscheinlich noch bemerkenswerter ist, im Cyclus unterschiedliche Sequenzen der Glycosidbindungen zwischen den α -D- und den α -L-Rhamnopyranosyleinheiten auf. So verläuft die Sequenz in **A** im Uhrzeigersinn und in **B** im Gegenuhrzeigersinn. Diese disrotatorische Stapelung unterscheidet sich von den konrotatorischen Anordnungen von **2-RM**^[9] und **2-RR**^[10] in denen die Moleküle jedes Stapels genau deckungsgleich angeordnet sind. Innerhalb eines Stapels bestehen keine

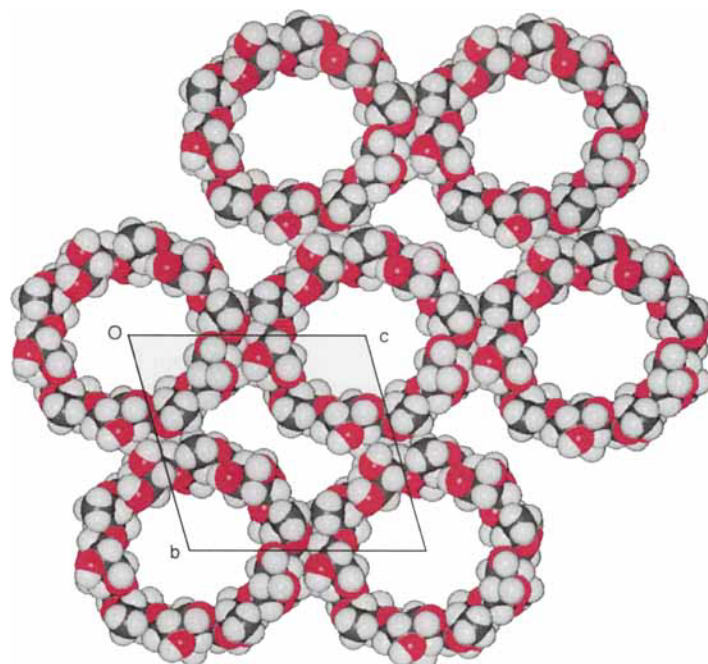


Abb. 3. Ansicht der verzerrten hexagonal dichtest gepackten Anordnung von **3-RR**-Molekülen (nur Molekül **A** ist gezeigt). Rot = O-, grau = C-, weiß = H-Atome.

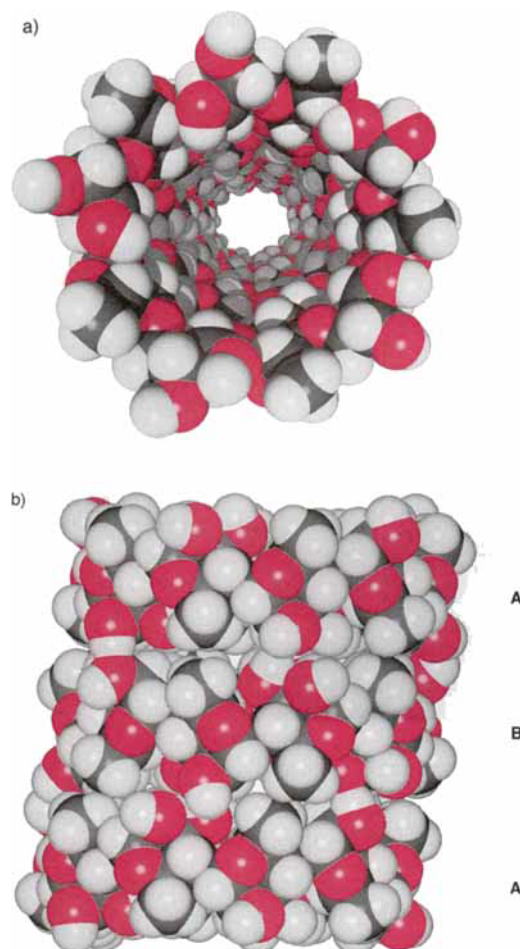


Abb. 4. Ansicht eines Nanoröhrenstapels von **3-RR** im Feststoff a) entlang eines Stapels und b) von der Seite (gezeigt ist auch die A-B-A-Abfolge der unabhängigen, disrotatorisch versetzten cyclischen Decasaccharidmoleküle). rot = O-, grau = C-, weiß = H-Atome.

Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Makrocyclen. Die eingeschlossenen Aceton- und Wassermoleküle befinden sich sowohl in als auch zwischen den Kanälen.

Das cyclische Decasaccharid **3-RR**, das im Kristall Nanoröhren mit einem Innendurchmesser von rund 1.3 nm bildet, ähnelt damit den bereits beschriebenen^[9, 10] Verbindungen **2-RM** und **2-RR**, die ebenfalls diese faszinierende Überstruktur im festen Zustand aufweisen. Geht man davon aus, daß diese Verbindungen wie die natürlich vorkommenden CDs Einschlußverbindungen mit anderen Molekülen bilden können,^[10] könnten sie künftig vielfältige Anwendungen in der Biomedizin und in den Materialwissenschaften finden.

Eingegangen am 28. Januar 1997 [Z 10050]

Stichworte: Cyclodextrine • Kohlenhydrate • Oligosaccharide • Supramolekulare Chemie

- [1] Zu den natürlichen und halbsynthetischen Verbindungen gehören a) höhere Cyclodextrine wie δ -, ϵ -, ξ - und η -CD, die aus 9, 10, 11 bzw. 12 D-Glucopyranosewiederholungseinheiten bestehen (D. French, A. O. Pulley, J. Effendberger, M. Rougvié, M. Abdullach, M., *Arch. Biochem. Biophys.* **1965**, *111*, 153–160), b) cyclische β -(1 \rightarrow 2)-Glucane, in denen zwischen 17 und 40 D-Glucopyranoseeinheiten eingebaut sind (M. W. Breedveld, K. Miller, *Microbiol. Rev.* **1994**, *58*, 145–161), c) cyclische β -(1 \rightarrow 3)-Glucane mit 10 Wiederholungseinheiten (P. E. Pfeffer, S. F. Osman, A. Hotchkiss, A. A. Bhagwat, D. L. Keister, K. M. Valentine, *Carbohydr. Res.* **1996**, *296*, 23–37), d) cyclische Glucane mit β -(1 \rightarrow 3)- und β -(1 \rightarrow 6)-artigen Interglycosidverbindungen mit mehr als 11 Monosacchariden (N. Inñon de Iannino, R. A. Ugalde, *Arch. Microbiol.* **1993**, *159*, 30–38) und e) ein einzigartiges mikrobiell wirksames Dodecasaccharid, das mit einem in Darmbakterien vorkommenden Antigen verwandt ist (E. V. Vinogradov, Y. A. Knirel, J. Thomas-Oates, A. S. Shashkov, V. L. L'vov, *Carbohydr. Res.* **1994**, *258*, 223–232).
- [2] Übersichtsartikel über synthetische cyclische Oligosaccharide: G. Gattuso, S. A. Nepogodiev, J. F. Stoddart, *Chem. Rev.* **1997**, eingereicht. Synthetische cyclische Oligosaccharide mit großen Ringen: N. K. Kochetkov, S. A. Nepogodiev, L. V. Backinowsky, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 139–150; H. Kuyama, T. Nukada, Y. Ito, Y. Nakahara, T. Ogawa, *Carbohydr. Res.* **1995**, *268*, C1–C6; H. Driguez, J.-P. Ullie, *Carbohydr. Lett.* **1994**, *1*, 125–128.
- [3] I. Miyazawa, H. Ueda, H. Nagase, T. Endo, S. Kobayashi, T. Nagai, *Eur. J. Pharm. Sci.* **1995**, *3*, 153–162.
- [4] H. Ueda, T. Endo, H. Nagase, S. Kobayashi, T. Nagai in *Proceedings of the Eighth International Symposium on Cyclodextrins* (Hrsg.: J. Szejtli, L. Szenté), Kluwer, Dordrecht, **1996**, S. 17–20.
- [5] T. Endo, H. Ueda, S. Kobayashi, T. Nagai, *Carbohydr. Res.* **1996**, *269*, 369–373.
- [6] a) W. Saenger, in *Inclusion Compounds*, Vol. 2 (Hrsg.: J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol), Academic Press, London, **1984**, S. 231–259; b) K. Harata in *Inclusion Compounds*, Vol. 5 (Hrsg.: J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol), Oxford University Press, Oxford, **1991**, S. 311–344; c) K. Harata in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 3 (Hrsg.: J. Szejtli, T. Osa), Elsevier, Oxford, **1996**, S. 279–304.
- [7] P. R. Veregin, C. A. Fyfe, *Carbohydr. Res.* **1987**, *160*, 41–56.
- [8] T. Fujiwara, N. Tanaka, S. Kobayashi, *Chem. Lett.* **1990**, 739–742.
- [9] P. R. Ashton, C. L. Brown, S. Menzer, S. A. Nepogodiev, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 580–591.
- [10] a) S. A. Nepogodiev, G. Gattuso, J. F. Stoddart in *Proceedings of the 8th International Cyclodextrin Symposium* (Hrsg.: J. Szejtli, L. Szenté), Kluwer, Dordrecht, **1996**, S. 89–94; b) P. R. Ashton, S. J. Cantrill, G. Gattuso, S. Menzer, S. A. Nepogodiev, A. N. Shipway, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1299–1314.
- [11] a) M. R. Ghadiri, K. Kobayashi, J. R. Granja, R. K. Chadha, D. E. McRee, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 76–78; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 93–95; b) M. R. Ghadiri, *Adv. Mater.* **1995**, *7*, 675–677; c) M. Engels, D. Bushford, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9151–9158; d) J. D. Hartgernik, J. R. Granja, R. A. Milligan, M. R. Ghadiri, *ibid.* **1996**, *118*, 43–50.
- [12] a) K. Harata *Bull. Soc. Chem. Jpn.* **1987**, *60*, 2763–2767; b) J. Ding, T. Steiner, W. Saenger, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1991**, *47*, 731–738.
- [13] Kristallstrukturdaten von **3-RR**: $C_{60}H_{100}O_{40} \cdot 6Me_2CO \cdot 10H_2O$, $M_r = 1990.0$, triklin, Raumgruppe $P\bar{1}$, $a = 15.130(6)$, $b = 19.077(5)$, $c = 20.017(5)$ Å, $\alpha = 72.74(2)$, $\beta = 87.60(3)$, $\gamma = 88.60(3)^\circ$, $V = 5513(3)$ Å³, $Z = 2$ (zwei unabhängige, C_1 -symmetrische Moleküle), $\rho_{\text{ber.}} = 1.20$ g cm⁻³, $\mu(\text{Cu}_{K\alpha}) = 8.76$ cm⁻¹, $\lambda = 1.54178$ Å, $F(000) = 2144$. Kristallabmessungen $0.33 \times 0.13 \times 0.07$ mm³ (plättchenförmiges Prisma), Siemens-P4/RA-Diffraktometer, $\text{Cu}_{K\alpha}$ -Strahlung (Graphitmonochromator), ω -Scans, 178 K. Während der Messung gab der Kristall langsam Lösungsmittel ab. 7686 unabhängige Reflexe ($2\theta \leq 100^\circ$), davon 4846 mit $I_o > 2\sigma(I_o)$ als beobachtet angesehen. Lorentz- und Polarisationskorrektur, aber keine Absorptionskorrektur. Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst. Die Acetonmoleküle sind über 7 teilweise besetzte Lagen fehlgeordnet und die Wassermoleküle über 13 Lagen. Wasserstoffatome innerhalb des Makrocyclen wurden in ΔF -Karten lokalisiert und unter Verwendung von Abstandsbeschränkungen verfeinert ($U(\text{H}) = 1.2 U_{\text{aq}}(\text{C}, \text{O})$). Die anisotrope Verfeinerung aller exocyclischen Atome der Zuckereinheiten, der voll gewichteten Wassermoleküle und sechs der Acetonmoleküle (diese Atome wurde isotrop verfeinert) lieferte $R_1 = 0.141$ und $wR_2 = 0.379$ basierend auf F^2 . Alle Berechnungen wurden mit dem SHELXTL-5.03-Programmpaket durchgeführt. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-100130“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Telefax: Int. +1223/336-033; E-mail: deposit@chemcrs.cam.ac.uk).