

daß ein Aktivitätsverlust und/oder ein Ausbluten des Antikörpers festzustellen gewesen wären. Des weiteren bietet der Umstand, daß nicht auf eine stark denaturierende Pufferlösung zur Elution der Verbindungen umgeschaltet werden muß, praktische Vorteile bei der Massenspektrometrie. Die Elektrospray-massenspektrometrische Detektion muß nur auf ein statt auf zwei oder mehr Puffersysteme hin optimiert werden.

Diese neue Technik kann also zur Beschleunigung des Screenings von Substanzbibliotheken eingesetzt werden. In Gemischen enthaltene aktive Komponenten können anhand eines einzigen Chromatogramms sowohl identifiziert als auch hinsichtlich ihrer  $K_d$ -Werte klassifiziert werden. Ein weiterer, wichtiger Vorteil dieser Methode im Vergleich zu herkömmlichen Inhibierungsexperimenten ist, daß das Molekulargewicht der aktiven Komponenten bestimmt werden kann, wodurch falsch-positive Resultate infolge von Nebenprodukten oder Verunreinigungen ausgeschlossen werden können. Dieser Ansatz erfordert lediglich die Biotinylierung des untersuchten Rezeptors und sollte auf eine Vielzahl anderer Systeme übertragbar sein. Die Gegenwart isobarer Verbindungen und/oder die Unterscheidung von Substanzen bei der Bildung von Ionen in der Gasphase<sup>[11]</sup> begrenzen allerdings den Umfang der mit dieser Methode untersuchbaren Bibliotheken.

## Experimentelles

Affinitäts gereinigte Antikörper<sup>[10]</sup> (0.5 mg) wurden mit einem Biotin-Reagens mit langem Spacer umgesetzt (NHS-LC-Biotin, Pierce). Der Grad der Biotinaufnahme wurde durch matrixassistierte Laserdesorptions/Ionisations(MALDI)-Massenspektrometrie kontrolliert, und die Umsetzung wurde bei 14 Biotineinheiten pro Immunoglobulin G (Mittelwert) abgebrochen.<sup>[12]</sup> Der biotinierte Antikörper wurde mit 25  $\mu\text{L}$  Ultralink-immobilisiertem Avidin (Pierce, Kat.-Nr 53119) in Bicarbonatpuffer (pH 8.5) 1 h inkubiert. Die Harzkügelchen wurden gründlich gewaschen. Eine UV-Bestimmung ergab eine Immobilisierung von ca. 45  $\mu\text{g}$  Antikörper auf 25  $\mu\text{L}$  Kugelchen.

Alle Lösungen wurden gleichzeitig mit einer für mehrere Spritzen ausgelegten Spritzenpumpe (PHD 2000, Harvard Apparatus) mit einem Fluß von 8  $\mu\text{L min}^{-1}$  pro Spritze (1-mL-Spritzen) zudosiert. Zur Flußumschaltung wurde ein Rheodyne-Ventil (Modell 9725) eingesetzt. Das Säuleneluat wurde im T-Stück mit einem  $\text{NH}_4\text{OAc}$ -Puffer (10 Vol.-% in Acetonitril) vermischt, und der Gesamtstrom von 16  $\mu\text{L min}^{-1}$  wurde einem im Positiv-Ionen-Modus betriebenen 1100-MSD-Electrospray-Single-Quadrupole-Massenspektrometer (Hewlett-Packard) zugeführt. Alle 2.5 s wurde ein Scan im Bereich  $m/z$  100–1500 durchgeführt; die Daten wurden im Standard-Peakmaximum-Modus gespeichert. Die Kammerspannung betrug –4000 V, und die Elektrospray-Nadel war geerdet. Der Stickstoff-Trocknungsstrom lag bei 4  $\text{L min}^{-1}$ , und der Stickstoff-Vernebelungsdruck betrug 480 mbar. Die Durchbruchvolumina wurden als Halbwertsvolumina in den jeweiligen Ionenchromatogrammen bei den jeweiligen  $m/z$ -Werten bestimmt.

Eingegangen am 1. Juli 1998 [Z12085]

**Stichwörter:** Affinitätschromatographie • Kohlenhydrate • Kombinatorische Chemie • Massenspektrometrie

- [1] K. S. Lam, *Anti-Cancer Drug Des.* **1997**, *12*, 145–167.  
[2] P. M. Sweetnam, C. H. Price, J. W. Ferkany in *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* (Hrsg.: M. E. Wolff), Wiley, New York, **1995**, S. 697–731.

- [3] R. H. Griffey, M. J. Greig, C. Guinoss, A. Kawasaki, H. Gaus, H. An, P. D. Cook in *Proceedings of the 45<sup>th</sup> ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics*, Palm Springs, CA, **1997**, S. 400.  
[4] L. Fang, M. Dreyer, Y. Chen, M. Plunkett, M. Hocker in *Proceedings of the 45<sup>th</sup> ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics*, Palm Springs, CA, **1997**, S. 401.  
[5] Siehe z.B.: a) Y.-H. Chu, Y. M. Dunayevskiy, D. P. Kirby, P. Vouros, B. L. Karger, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7827–7835; b) Y.-Z. Zhao, R. B. van Breemen, D. Nikolic, C.-R. Huang, C. P. Woodbury, A. Schilling, D. L. Venton, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 4006–4012. c) Y. F. Hsieh, N. Gordon, F. Regnier, N. Afeyan, S. A. Martin, G. J. Vella, *Mol. Div.* **1996**, *2*, 189–196.  
[6] Siehe z.B.: a) R. W. Nelson, J. R. Krone, A. L. Bieber, P. Williams, *Anal. Chem.* **1995**, *67*, 1153–1158; b) D. C. Schriemer, L. Li, *Anal. Chem.* **1996**, *68*, 3382–3387; c) R. Wieboldt, J. Zweigenbaum, J. Henion, *Anal. Chem.* **1997**, *69*, 1683–1691; d) R. B. van Breemen, C.-R. Huang, D. Nikolic, C. P. Woodbury, Y.-Z. Zhao, D. L. Venton, *Anal. Chem.* **1997**, *69*, 2159–2164.  
[7] K.-I. Kasai, Y. J. Oda, *Chromatogr.* **1986**, *376*, 33–47.  
[8] Siehe z.B.: a) H. Ibrahim, A. F. Aubry, *Anal. Biochem.* **1995**, *229*, 272–277; b) J. Renard, C. Vidal Madjar, C. Lapresle, *J. Colloid Interface Sci.* **1995**, *174*, 61–67; c) M. Bjorklund, M. T. W. Hearn, *J. Chromatogr. A* **1996**, *145*–162; d) S. Lin, L. R. Drake, G. D. Rayson, *Anal. Chem.* **1996**, *68*, 4087–4093, zit. Lit.  
[9] D. R. Bundle, E. Eichler, M. A. J. Gidney, M. Meldal, A. Ragauskas, B. W. Sigurskjold, B. Sinnott, D. C. Watson, M. Yaguchi, N. M. Young, *Biochemistry* **1994**, *33*, 5172–5182.  
[10] E. Altman, D. R. Bundle, *Meth. Enzymol.* **1994**, *242*, 243–253.  
[11] U. Bahr, A. Pfenniger, M. Karas, B. Stahl, *Anal. Chem.* **1997**, *69*, 4530–4535.  
[12] D. C. Schriemer, L. Li, *Anal. Chem.* **1996**, *68*, 3382–3387.

## Hohlraumverkleinerung in permethylierten Cyclodextrinen durch Inversion, Drehen und Kippen der Glucosebausteine\*\*

Thomas Steiner\* und Wolfram Saenger\*

Professor Bernt Krebs zum 60. Geburtstag gewidmet

Cyclodextrine (CD) oder Cycloamylosen (CA) sind makrocyclische Oligosaccharide, die durch enzymatischen Abbau von Amylose gewonnen werden; sie enthalten bis zu 100 und mehr  $\alpha(1\text{-}4)$ -verknüpfte Glucosebausteine<sup>[1, 2]</sup>. Die kleinsten und bekanntesten mit 6–8 Glucoseresten sind  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrin. Sie haben die Gestalt gekappter Hohlkegel, deren enge Seite von primären O6-Hydroxygruppen besetzt ist, während die weite Öffnung von sekundären O2- und O3-Hydroxygruppen umgeben ist. Da alle Glycosidbindungen der ausschließlich in der  $^4\text{C}_1$ -Sesselkonformation vorliegenden Glucoseeinheiten syn-orientiert sind, liegen alle O2- und O3-Hydroxygruppen auf einer Seite und stabilisieren die

[\*] Prof. Dr. W. Saenger, Dr. T. Steiner  
Institut für Kristallographie der Freien Universität  
Takustraße 6, D-14195 Berlin  
Fax: (+49) 30-838-6702  
E-mail: saenger@chemie.fu-berlin.de

[\*\*] Topographie der Cyclodextrin-Einschlüsseverbindungen, 43. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SA 196/25-1) und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. – 42. Mitteilung: T. Aree, J. Jacob, W. Saenger, H. Moier, *Carbohydr. Res.* **1998**, *307*, 191–197.

makrocyclischen Strukturen durch intramolekulare O<sub>2</sub>(*n*)…O<sub>3</sub>(*n*-1)-Wasserstoffbrückenbindungen. Die *anti*-Anordnung, in der sich die O<sub>2</sub>- und O<sub>3</sub>-Hydroxygruppen benachbarter Glucoseeinheiten auf entgegengesetzten Seiten befinden, wurde bisher noch in keiner Kristallstruktur der üblichen Cyclodextrine beobachtet.

Erstaunlicherweise nimmt die Löslichkeit der Cyclodextrine in Wasser um ein Vielfaches zu, wenn O<sub>2</sub> und O<sub>6</sub> oder alle drei Hydroxygruppen der Glucosebausteine methyliert sind. Außerdem wird der Temperaturkoeffizient der Löslichkeit in Wasser negativ, d. h., die Löslichkeit verringert sich bei Erhöhung der Temperatur, und die methylierten Cyclodextrine kristallisieren aus, wenn die Lösungen erhitzt werden.<sup>[3]</sup> Um diese ungewöhnlichen Eigenschaften verstehen zu können, wurden mehrere partiell und vollständig methylierte Cyclodextrine, die als bioorganische Wirtmoleküle praktische Bedeutung haben, aus heißem und kaltem Wasser kristallisiert und röntgenstrukturanalytisch untersucht.<sup>[4-8]</sup>

Die vollständig methylierten  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrine Hexakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)- $\alpha$ -, - $\beta$ - und - $\gamma$ -CD (TRIMEA, TRIMEB bzw. TRIMEG) sind hinsichtlich ihrer Struktur besonders interessant, weil sie keine intramolekularen O<sub>2</sub>(*n*)…O<sub>3</sub>(*n*-1)-Wasserstoffbrückenbindungen bilden können. Aus heißem Wasser gezüchtete Kristalle bestehen aus TRIMEA (ohne Kristallwasser),<sup>[6]</sup> TRIMEB-Monohydrat<sup>[4]</sup> und TRIMEG-Dihydrat,<sup>[9]</sup> deren Konformationen in allen drei Fällen durch erheblich verkleinerte Hohlraumvolumina gekennzeichnet sind. Die verbliebenen flachen Hohlräume sind nur durch O<sub>6</sub>-Methylgruppen benachbarter Moleküle und nicht durch Wassermoleküle besetzt, die in TRIMEG-Monohydrat und TRIMEG-Dihydrat Plätze zwischen den Molekülen einnehmen. Dabei ist bemerkenswert, daß die Verkleinerung der CD-Hohlräume durch drei hinsichtlich der Struktur völlig unterschiedliche Mechanismen erfolgt, die hier diskutiert werden. Da die von Caira et al. beschriebene Struktur von TRIMEB-Monohydrat für Cyclodextrine einmalig ist,<sup>[4]</sup> haben wir die Untersuchung wiederholt und konnten die veröffentlichten Ergebnisse bestätigen;<sup>[10, 11]</sup> diese Struktur wird hier nur unter den Gesichtspunkten behandelt, die über die ursprüngliche Arbeit hinausgehen.

Die Molekülstrukturen von TRIMEA,<sup>[6]</sup> TRIMEB · H<sub>2</sub>O<sup>[10]</sup> und TRIMEG · 2 H<sub>2</sub>O<sup>[9]</sup> gibt Abbildung 1 wieder (die Wassermoleküle sind nicht gezeigt, da sie nicht in den CD-Hohlräumen liegen); ausgewählte geometrische Parameter zur Bestimmung der Molekülkonformationen sind in Tabelle 1 aufgeführt. Das Molekül von wasserfreiem TRIMEA (Abb. 1a) hat eine verzerrt „runde“ Konformation, in der alle Glucosebausteine *syn*-orientiert sind. Die C<sub>6</sub>-Positionen zweier diametral gegenüberliegender Glucoseeinheiten sind nach innen gekippt, so daß die primären Methoxygruppen oberhalb der Öffnung des Hohlraums wechselwirken und diesen schließen.<sup>[6]</sup> Aus diesem Grund hat das Molekül nicht die Form eines Rings, sondern die einer Schüssel.

Das Schließen des molekularen Hohlraums in TRIMEB-Monohydrat erfordert wegen der Größe des Rings eine deutlichere Strukturänderung. Die Glucoseeinheiten sind zwar noch *syn*-orientiert, eine ist aber von der normalen  $^4C_1$ - in die  $^1C_4$ -Sesselkonformation invertiert,<sup>[4]</sup> die bisher in keiner

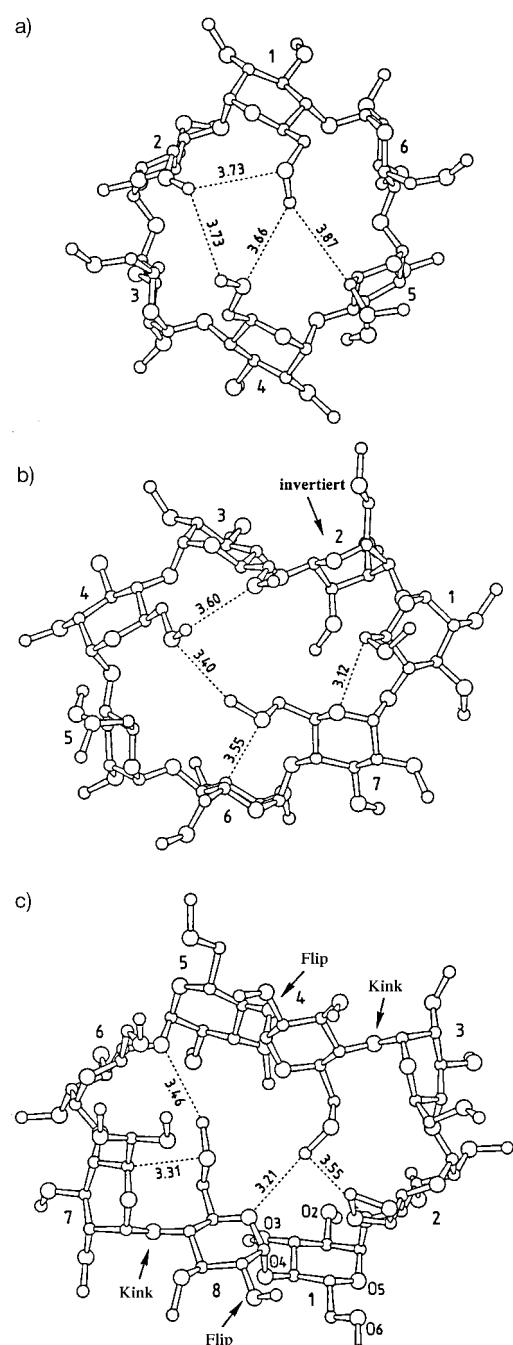


Abb. 1. Molekülstrukturen der permethylierten Cyclodextrine TRIMEA<sup>[6]</sup> (a), TRIMEB (b) und TRIMEG (c), projiziert auf die mittlere Ebene durch die O<sub>4</sub>-Atome. Angegeben sind die C–O-Abstände [Å] möglicher C–H…O-Wasserstoffbrückenbindungen.

anderen CD-Kristallstruktur gefunden wurde (Abb. 1b). Die Auswirkungen dieser Inversion sind in Abbildung 2 dargestellt. Sie zeigt links die Glucopyranosen in der  $^4C_1$ -Konformation: Vier der fünf Substituenten sind äquatorial und einer ist axial angeordnet, so daß sterische Hinderungen minimiert werden. Von den Sauerstoffatomen der Glycosidbindungen ist O<sub>4(n)</sub> äquatorial und das im Makrocyclus zur vorherigen Glucoseeinheit gehörende O<sub>4(n-1)</sub> axial. Wenn Glucoseeinheiten dieser Form eine Kette bilden, in der die primären und die sekundären Hydroxygruppen benachbarter

Tabelle 1. Ausgewählte geometrische Parameter von wasserfreiem TRIMEA,<sup>[6]</sup> von TRIMEB-Monohydrat und von TRIMEG-Dihydrat (Standardabweichungen <0.5°). Die Flips entsprechen  $\psi$ -Winkeln von ca. -60°.

|   | Glucosebaustein |       |       |       |       |       |       |       |
|---|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|   | 1               | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     | 8     |
| $\varphi = C4(n)-O4(n)-C1(n-1)-O5(n-1)$ |                 |       |       |       |       |       |       |       |
| TRIMEA                                  | 91.6            | 115.7 | 97.7  | 94.8  | 110.9 | 97.7  |       |       |
| TRIMEB · H <sub>2</sub> O               | 100.0           | 94.5  | 80.6  | 100.2 | 103.2 | 102.2 | 68.9  |       |
| TRIMEG · 2H <sub>2</sub> O              | 82.2            | 87.4  | 90.6  | 55.7  | 94.9  | 94.4  | 93.1  | 57.0  |
| $\psi = C3(n)-C4(n)-O4(n)-C1(n-1)$      |                 |       |       |       |       |       |       |       |
| TRIMEA                                  | 109.7           | 151.2 | 137.1 | 117.2 | 140.8 | 145.0 |       |       |
| TRIMEB · H <sub>2</sub> O               | 151.5           | 175.5 | 109.9 | 125.6 | 141.5 | 144.8 | 85.5  |       |
| TRIMEG · 2H <sub>2</sub> O              | -63.0           | 91.7  | 134.5 | 77.0  | -56.5 | 89.4  | 112.3 | 80.2  |
| O4(n+1) ... O4(n) ... O4(n-1)           |                 |       |       |       |       |       |       |       |
| TRIMEA                                  | 117.6           | 122.8 | 117.4 | 116.1 | 122.0 | 116.1 |       |       |
| TRIMEB · H <sub>2</sub> O               | 119.0           | 92.0  | 161.5 | 118.3 | 116.1 | 120.1 | 144.6 |       |
| TRIMEG · 2H <sub>2</sub> O              | 129.7           | 141.8 | 111.4 | 134.3 | 146.0 | 131.9 | 118.9 | 135.9 |

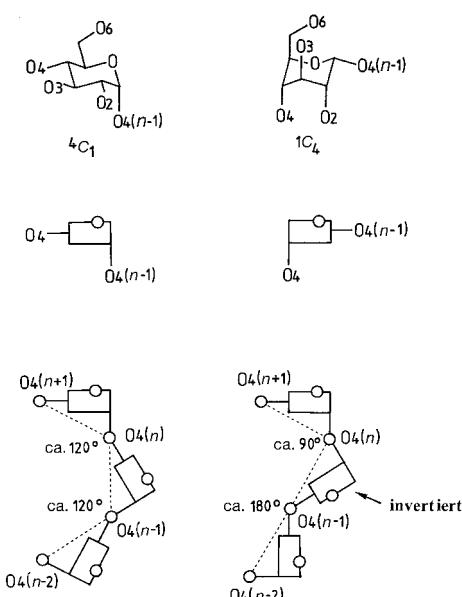


Abb. 2. Auswirkungen der  ${}^4C_1$ - ${}^1C_4$ -Sesselinversion in einer Kette  $\alpha$ -(1-4)-verknüpfter Glucoseeinheiten.

Glucosebausteine *syn*-orientiert sind, resultiert eine gebogene Anordnung, in der die O4(n+1)-O4(n)-O4(n-1)-Winkel etwa 120° betragen;<sup>[12]</sup> diese Kette kann sich zu einem Kreis wie in den Cyclodextrinen schließen oder eine Helix wie in Amylose bilden. Der rechte Teil der Abbildung 2 zeigt die Effekte, die mit einer Sesselinversion in die  ${}^1C_4$ -Konformation einhergehen: Vier der Pyranosesubstituenten sind nun axial, was zu erheblichen sterischen Hinderungen führt, da sich im Glucosebaustein 2 von TRIMEB · H<sub>2</sub>O die Atome O2 und O4 auf 2.948(7) Å sowie O3 und C6 auf 3.27(1) Å nähern. Das glycosidische Sauerstoffatom O4(n) ist jetzt axial, O4(n-1) dagegen äquatorial, es liegt also die gegenüber „normalen“  ${}^4C_1$ -Glucopyranosen umgekehrte Situation vor. Wird eine invertierte Glucoseeinheit von „normalen“ Glucoseeinheiten flankiert, führt dies zu Abweichungen in der regelmäßigen Krümmung der Glucosekette: O4(n) ist jetzt an beide Glucoseeinheiten axial gebunden, wodurch sich die O4(n+1)-O4(n)-O4(n-1)-Winkel auf etwa 90° verkleinern (92.0(1)° in TRIMEB · H<sub>2</sub>O). Dagegen ist O4(n-1) nun äquatorial an

beide Glucoseeinheiten gebunden, so daß der O4(n)-O4(n-1)-O4(n-2)-Winkel auf etwa 180° vergrößert ist (161.5(1)° in TRIMEB · H<sub>2</sub>O). In einem Cyclodextrin führt deshalb die Inversion eines einzigen Glucosebausteins zur Verzerrung der „runden“ Ringstruktur und zur Bildung einer „irregulären“, annähernd elliptischen Form, wobei sich der molekulare Hohlraum teilweise schließt. Zudem ist der axiale O2-Substituent der invertierten Glucoseeinheit in den Hohlraum gerichtet und trägt so ebenfalls zur seiner Verkleinerung bei (Abb. 1b).

Wie Abbildung 3 zeigt, ist auch in kristallinem TRIMEG · 2H<sub>2</sub>O der molekulare Hohlraum geschlossen, aber die damit verbundenen Strukturänderungen sind andere als bei TRIMEA und TRIMEB. An zwei diametral gegenüberliegenden

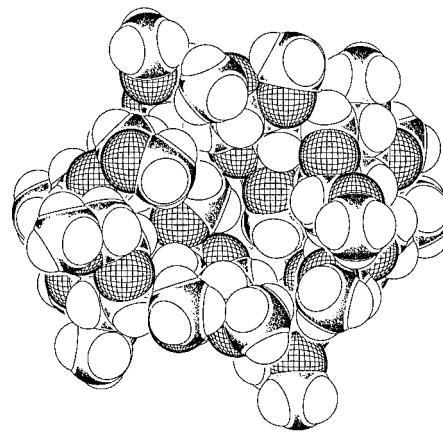


Abb. 3. Kalottenmodell des TRIMEG-Moleküls, gezeichnet mit dem Programm PLUTON (A. L. Spek, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1990**, *46*, C34).

Positionen des Makrocyclus sind benachbarte Glucoseeinheiten um etwa 180° gegeneinander gedreht („Flip“) und liegen in einer *anti*-Orientierung vor. Diese Anordnung ist verbunden mit einem Knick („Kink“), der durch eine Drehung benachbarter Glucoseeinheiten um etwa 90° zueinander charakterisiert ist, in der Position vor dem Flip (Abb. 1c). Die übrigen Glucosereste sind zueinander *syn*-ständig, wie auch aus Abbildung 4 zu ersehen ist, in der die relative Orientierung aller benachbarten Glucosapare dargestellt ist. Hervorzuheben ist, daß der Flip nicht lokal auftritt und nur eine Glucoseeinheit betrifft, sondern daß die gesamte damit verbundene Amylosekette ebenfalls gedreht ist, weshalb die Bezeichnung „Band-Flip“<sup>[13]</sup> gewählt wurde. Diese Strukturmerkmale erinnern an große kristalline Cycloamylosen mit 10 oder 14 Glucoseeinheiten (CA10, CA14), in denen ebenfalls Band-Flips und Kinks auftreten, um sterische Spannungen zu vermindern;<sup>[13]</sup> bei „normalen“ Cyclodextrinen mit weniger als 10 Glucosebausteinen wurden sie bisher aber noch nie beobachtet. Diese Kink-Flip-Sequenzen bewirken, daß die „runde“ Form eines Cyclodextrins elliptisch wird und sich der molekulare Hohlraum verengt. Die bei TRIMEG an der Kink-Flip-Sequenz beteiligten Glucoseeinheiten sind stark gekippt, und ihre primären O6-Methylgruppen stehen in van-der-Waals-Wechselwirkungen, wodurch der Zugang zum molekularen Hohlraum blockiert wird. Diese Wechselwirkungen gehen möglicherweise mit schwachen

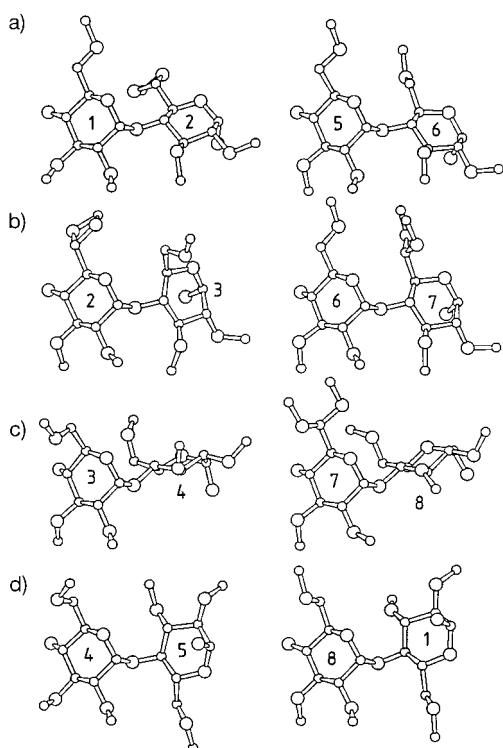


Abb. 4. Benachbarte Glucosepaare in TRIMEG-Dihydrat, bezüglich der linken Glucoseeinheit in einer gemeinsamen Projektion dargestellt. a), b) reguläre Anordnung, c) Kinks, d) Flips. Die primären Methoxygruppen der Glucoseeinheiten 2 und 7 sind zweifach fehlgeordnet. Die mit regulären Orientierungen ähneln denen in wasserfreiem TRIMEA oder in den kristallinen Komplexen von TRIMEA und TRIMEB.

C–H $\cdots$ O-Wasserstoffbrückenbindungen einher, die von den Methylgruppen gebildet werden und durch kurze C–O-Abstände angedeutet sind (Abb. 1c).<sup>[14]</sup>

In den nicht modifizierten Cyclodextrinen ist die makrocyclische Konformation durch Wasserstoffbrückenbindungen zwischen benachbarten Glucoseeinheiten ( $O_2(n)\cdots O_3(n-1)$ ) stabilisiert.  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrin haben ringförmige Strukturen, das nächstgrößere  $\delta$ -Cyclodextrin ist bereits deutlich verzerrt, und ab  $\varepsilon$ -CD (CA 10) treten zur Verringerung sterischer Spannungen Band-Flips und Kinks auf, so daß die Makrocyclen elliptisch werden.<sup>[13]</sup> Bei den permethylierten Cyclodextrinen werden Band-Flips und Kinks schon für TRIMEG beobachtet, weil die relative Orientierung benachbarter Glucoseeinheiten nicht durch Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert wird. Wir nehmen an, daß am Band-Flip-Mechanismus Glucosereste in der ungewöhnlichen  $^1C_4$ -Sesselkonformation beteiligt sind, wie sie in TRIMEB gefunden wurde. Die  $^1C_4$ -Form kann als Reaktionszwischenstufe angesehen werden, weil der  $O_4(2)\cdots O_4(3)\cdots O_4(4)$ -Winkel  $161.5^\circ$  beträgt (Tabelle 1) – und nicht  $128^\circ$  wie der durchschnittliche Winkel in  $\beta$ -Cyclodextrin – und damit zur elliptischen Verzerrung des Makrocyclus führt. Aus dieser Konformation ist nur eine weitere leichte Drehung der  $^1C_4$ -invertierten Glucoseeinheit und die Umkehr zur „normalen“  $^4C_1$ -Sesselform nötig, um den Band-Flip zu vervollständigen.

Bemerkenswert ist, daß bisher alle partiell und vollständig methylierten Cyclodextrine, die aus heißem Wasser kristalli-

sieren wurden, in ihren molekularen Hohlräumen keine Wassermoleküle enthalten. Das Verdrängen der Wassermoleküle aus dem Hohlraum scheint die treibende Kraft für die Kristallisation dieser Verbindungen zu sein. „Leere“ Hohlräume können aber nur dann erhalten werden, wenn ihre Volumina entweder erheblich verringert oder wenn ihre Öffnungen völlig blockiert werden. Dieses Prinzip erfordert für Cyclodextrine unterschiedlicher Größe auch unterschiedliche Strukturänderungen, ist aber immer mit einer Einwärtsdrehung von zwei oder drei O6-Methylgruppen verbunden, um den Hohlraum zu schließen. Bei den drei permethylierten Cyclodextrinen geht das Schließen der Hohlräume mit Strukturänderungen einher, die vom einfachen Kippen der Glucoseeinheiten über die Inversion der Sesselkonformation bis zur Drehung um  $180^\circ$  reichen. Wie mit einer Reihe von Röntgenstrukturanalysen belegt, erfolgen diese Änderungen nicht in Gegenwart eines Gastmoleküls, das den Hohlraum ausfüllen kann.<sup>[15]</sup>

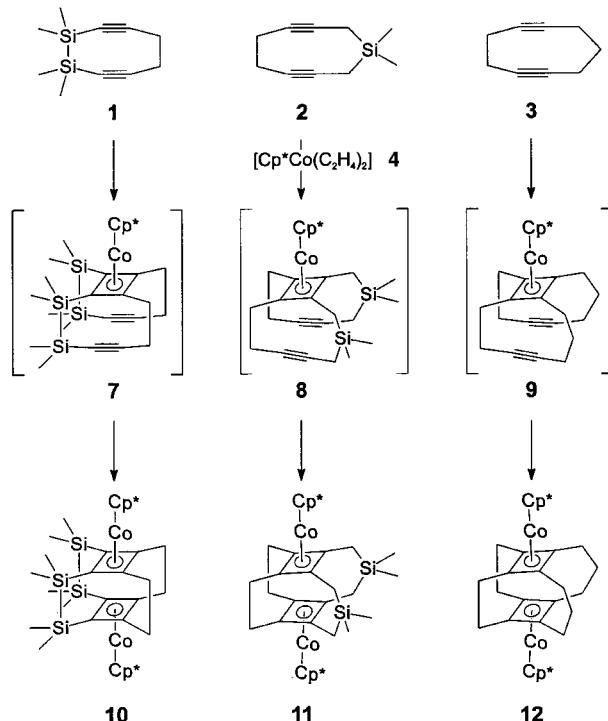
Eingegangen am 2. März 1998 [Z 11536]

**Stichwörter:** Cyclodextrine • Konformationsanalyse • Strukturaufklärung

- [1] W. Saenger, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 343–361; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 344–362.
- [2] T. Takaha, M. Yanase, S. Takata, S. Okada, S. M. Smith, *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 2902.
- [3] J. Szejtli, *Cyclodextrin Technology*, Kluwer, Dordrecht, **1988**.
- [4] M. R. Caira, V. J. Griffith, L. R. Nassimbeni, B. van Oudtshoorn, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 2071–2072.
- [5] T. Steiner, W. Saenger, *Carbohydr. Res.* **1995**, *275*, 73–82.
- [6] T. Steiner, W. Saenger, *Carbohydr. Res.* **1996**, *282*, 53–63.
- [7] T. Steiner, F. Hirayama, W. Saenger, *Carbohydr. Res.* **1996**, *296*, 69–82.
- [8] K. Harata, *Supramolec. Chem.* **1995**, *5*, 231–236.
- [9] Kristallstrukturanalyse von TRIMEG (Cyclolab, Budapest; aus Wasser bei ca.  $80^\circ\text{C}$  als Dihydrat kristallisiert, bei Raumtemperatur stabil). Die Röntgenbeugungsdaten wurden bei Raumtemperatur mit einem Turbo-CAD4-Diffraktometer (Enraf-Nonius) und einem FR571-Röntgengenerator mit rotierender Anode gemessen ( $\text{Cu}_\text{K}\alpha$ -Strahlung,  $\lambda = 1.54176 \text{ \AA}$ );  $C_{72}\text{H}_{128}\text{O}_{40} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $M_r = 1678.8$ , Kristallabmessungen  $0.75 \times 0.55 \times 0.20 \text{ mm}^3$ , orthorhombisch, Raumgruppe  $P2_12_12_1$ ,  $a = 16.730(13)$ ,  $b = 16.875(8)$ ,  $c = 32.172(14) \text{ \AA}$ ,  $V = 9083(9) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 4$ ,  $\rho_\text{ber} = 1.228 \text{ g cm}^{-3}$ . 7404 Reflexe gemessen, davon 7368 unabhängig, 4494 mit  $I > 2\sigma(I)$ , Strukturlösung mit SIR92 (A. Altomare, G. Cascarano, G. Giacovazzo, A. Guagliardi, *J. Appl. Crystallogr.* **1994**, *27*, 435), Verfeinerung mit SHELXL93 (G. M. Sheldrick, *Program for Crystal Structure Refinement*, Universität Göttingen, **1993**). Die Wasserstoffatome wurden geometrisch positioniert (riding model), Rotationen der Methylgruppen sind berücksichtigt. Zwei primäre Methoxygruppen (an den Glucoseresten 2 und 7) sind zweifach fehlgeordnet. Es wurden vier partiell besetzte Positionen für Wasser mit einer Besetzungssumme von 2.01 identifiziert, die Wasserstoffatome der Wassermoleküle konnten nicht lokalisiert werden.  $R = 0.081$ ,  $R_W = 0.215$ .<sup>[11]</sup>
- [10] Kristallstrukturanalyse von TRIMEB (Cyclolab, Budapest; als Monohydrat bei ca.  $40^\circ\text{C}$  aus wäßriger Lösung kristallisiert): Messung der Daten und Strukturlösung wie für TRIMEG-Dihydrat beschrieben.  $C_{63}\text{H}_{112}\text{O}_{35} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $M_r = 1445.5$ , Kristallabmessungen  $0.50 \times 0.25 \times 0.25 \text{ mm}^3$ , orthorhombisch, Raumgruppe  $P2_12_12_1$  mit  $a = 14.823(5)$ ,  $b = 19.382(3)$ ,  $c = 26.534(5) \text{ \AA}$ ,  $V = 7623(3) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 4$ ,  $\rho_\text{ber} = 1.259 \text{ g cm}^{-3}$ . 6225 unabhängige Reflexe, 6214 mit  $I > 2\sigma(I)$ . Alle Methoxygruppen sind geordnet, und die Wasserstoffatome der Wassermoleküle konnten nicht lokalisiert werden.  $R = 0.053$ ,  $R_W = 0.126$ .<sup>[11]</sup>

- [11] Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-101208“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [12] Der O4(n+1)-O4(n)-O4(n-1)-Winkel zwischen den O4-Atomen aufeinanderfolgender Glucosereste kann um folgende Mittelwerte schwanken: 120° ( $\alpha$ -CD), 128° ( $\beta$ -CD), 135° ( $\gamma$ -CD).
- [13] J. Jacob, K. Geßler, D. Hoffmann, H. Sanbe, K. Koizumi, S. M. Smith, T. Takaha, W. Saenger, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 626–629; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 606–609.
- [14] T. Steiner, *Chem. Commun.* **1997**, 727–734.
- [15] K. Harata in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 3 (Hrsg.: J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol, F. Vögtle), Pergamon, Oxford, **1996**, Kap. 9.

Oligomeren stellen wir die Hypothese auf, daß kurze Ketten auf beiden Seiten oder eine kurze zusammen mit einer sterisch anspruchsvollen Brücke die Bildung höherer Oligomerer begünstigen sollte. Zur Überprüfung dieser These untersuchten wir die Reaktion von 1,1,2,2-Tetramethyl-1,2-disilacycloocta-3,7-diin **1**,<sup>[4]</sup> 1,1-Dimethyl-1-silacyclonona-3,7-diin **2**<sup>[4]</sup> und Cyclonona-1,5-diin **3**<sup>[4]</sup> mit Bis(ethylen)(1,5-pentamethylcyclopentadienyl)cobalt **4**, ( $\eta^4$ -Cycloocta-1,5-dien)( $\eta^5$ -cyclopentadienyl)cobalt **5** und ( $\eta^4$ -Cycloocta-1,5-dien)[ $\eta^5$ -(methoxycarbonyl)cyclopentadienyl]cobalt **6** (Schema 1).



Schema 1.

Die Umsetzung von **1–3** mit **4** bei 60°C lieferte die entsprechenden Superphane **10–12**. Alle drei Superphane gehören zur Punktgruppe  $C_{2v}$ . Die Strukturen von **10–12** konnten durch Kristallstrukturanalysen eindeutig bestätigt werden.<sup>[5]</sup> Die ausschließliche Bildung der  $C_{2v}$ -Isomere kann dadurch begründet werden, daß der geschwindigkeitsbestimmende Schritt die Bildung eines tricyclischen Metallacyclus ist.<sup>[1, 3]</sup> Die Ausbeuten der Superphane **10–12** sind gering (12, 10 bzw. 3%)<sup>[6]</sup> verglichen mit denen, die bei der Reaktion von **4** mit 1,1,2,2-Tetramethyl-1,2-disilacycloundeca-3,10-diin und 1,1,2,2-Tetramethyl-1,2-disilacyclododeca-3,11-diin erhalten werden (50–60%).<sup>[3]</sup> Die niedrigen Ausbeuten sind vermutlich darauf zurückzuführen, daß in den tricyclischen Zwischenstufen **7–9** aufgrund der kurzen Brücken die Konformation bevorzugt eingenommen wird, in der die Dreifachbindungen und der Cyclobutadienring näherungsweise coplanar sind. Nur der relativ große Platzbedarf des  $Cp^*$ -Rings erzwingt eine Konformation, in der beide Alkineinheiten in relative Nähe zueinander in den Halbraum unterhalb des Cyclobutadienringes gezwungen werden.

## Drei- und vierfache [2 + 2]-Cycloadditionen cyclischer Diine als Folge sterischer Effekte – auf dem Weg zu Polymeren\*\*

Gebhard Haberhauer, Frank Rominger und Rolf Gleiter\*

Cyclische Diine können sowohl über einen intra- als auch über einen intermolekularen Weg mit metallorganischen Komplexen reagieren. Im letzteren Fall sollten definierte Oligomere oder Polymere gebildet werden. Die Polymere können einerseits in einer leiterähnlichen Form bestehend aus metallstabilisierten Cyclobutadienringen vorliegen; andererseits ist auch ein zweidimensionales Netz aus aromatischen Ringen, die durch Kohlenwasserstoffbrücken miteinander verbunden sind, möglich. Zur gezielten Auswahl einer der Reaktionswege ist deshalb die Kenntnis des Reaktionsmechanismus von entscheidender Bedeutung. Ein Schlüsselintermediat in den Reaktionen von zwei oder mehreren Alkineinheiten mit Metallkomplexen ist das Metallacyclopentadien, das von Yamazaki, Wakatsuki et al.<sup>[1]</sup> vorgeschlagen und auch isoliert wurde. Aus dieser Hypothese folgerten wir für cyclische Diine zwei Reaktionsmöglichkeiten: Bei großen Ringen sollte bevorzugt die intramolekulare Reaktion stattfinden, bei kleineren cyclischen Diinen hingegen die intermolekulare Route eingeschlagen werden.<sup>[2]</sup> Im letzteren Fall betrug der Oligomerisierungsgrad stets zwei, d.h., nur Cyclobutadieno-Superphane entstanden. Bei der Verwendung von Diinen mit einer Disilyltetramethylbrücke auf der einen Seite und einer relativ langen und flexiblen Kette ( $C_4H_8$ ,  $C_5H_{10}$ ) auf der anderen<sup>[3]</sup> waren die Ausbeuten an Superphane recht hoch. Bei unserer Suche nach höheren

[\*] Prof. Dr. R. Gleiter, Dipl.-Chem. G. Haberhauer, Dr. F. Rominger  
Organisch-chemisches Institut der Universität  
Im Neuenheimer Feld 270, D-69120 Heidelberg  
Fax: (+49) 6221-54-4205

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 247), vom Fonds der Chemischen Industrie und von der BASF AG, Ludwigshafen, gefördert.