

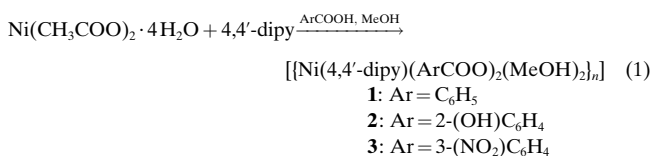
- mit ca. $10^{\circ}\text{C h}^{-1}$ auf Raumtemperatur abgekühlt. Der Überschuss an E-Metall wurde mit 4M HCl aufgelöst und die Homogenität des kristallinen Produkts durch Guinier-Pulver-Röntgenfilmaufnahmen bestätigt. Mischungen mit einem Ga/Zn-Verhältnis >3 lieferten MnGa_4 und fast kein $\text{Mn}_8\text{Ga}_{41-x}\text{Zn}_x$.
- [11] Der Homogenitätsbereich von $\text{Mn}_8\text{Ga}_{41-x}\text{Zn}_x$ wurde durch EDX-Analyse mit einem JEOL-Raster-Mikroskop an Proben mit verschiedenen Zn/Ga-Verhältnissen auf $\approx 14 < x < \approx 16$ geschätzt.
- [12] Kristallstrukturanalyse von $\text{Mn}_8\text{Ga}_{\approx 27}\text{Zn}_{\approx 14}$ (Probe der Zusammensetzung $\text{Mn}_4\text{Zn}_{32}\text{Ga}_{64}$), silbrige, würfelförmige oder tafelförmige Kristalle, Kristallgröße: $0.1 \times 0.06 \times 0.06 \text{ mm}^3$, $a = 13.6033(6)$, $c = 14.6058(16) \text{ \AA}$ (anhand von 30 gemessenen und indizierten Linien aus einem Guinier-Pulverdiagramm; $\text{Cu}_{\text{K}\alpha}$, Si-Standard (NIST)), $\rho_{\text{ber.}} = 6.889 \text{ g cm}^{-3}$, rhomboedrisch, Raumgruppe $R\bar{3}$ (Nr. 148), $Z = 3$, Siemens-SMART-CCD-Diffraktometer (Siemens Analytical X-ray Instruments Inc., *SMART Reference Manual*, Madison, WI, USA, 1996), $\text{Mo}_{\text{K}\alpha}$ -Strahlung, $\mu = 36.45 \text{ mm}^{-1}$, Datenreduktion mit SAINT (Siemens Analytical X-ray Instruments Inc., *ASTRO and SAINT: Data Collection and Processing Software for the SMART System*, Madison, WI, USA, 1995), Absorptionskorrektur mit SADABS (G. M. Sheldrick, *SADABS User Guide*, Universität Göttingen, 1996), 31 809 gemessene Reflexe ($2^{\circ} < 2\theta < 110.63^{\circ}$), 6678 unabhängige Reflexe ($R_{\text{int.}} = 0.062$), Strukturbestimmung mit Direkten Methoden (G. M. Sheldrick, *SHELXL-86 Program for the Solution of Crystal Structures*; Universität Göttingen, 1990), Strukturverfeinerung gegen F^2 (G. M. Sheldrick, *SHELXL-93, Program for the Refinement of Crystal Structures*, Universität Göttingen, 1993), 79 Parameter, $w = [\sigma^2(|F_o|^2 + (0.0423 P)^2 + 3.03 P)]^{-1}$, R für 4737 $F_o > 4\sigma(F_o) = 0.0383$, $R_w(F^2)$ für alle 6678 Daten $= 0.094$, GOF $= 1.019$, min./max. Restelektronendichte $-2.72/2.38 \text{ e \AA}^{-3}$. Die Verfeinerung der Besetzung der Ga- und Zn-Lagen lieferte die Zusammensetzung $\text{Mn}_8\text{Ga}_{\approx 27}\text{Zn}_{\approx 14}$, die mit dem Ga/Zn-Verhältnis der Reaktionsmischung übereinstimmt. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen (Fax: (+49) 7247-808-666; E-mail: crysdata@fiz-karlsruhe.de), unter der Hinterlegungsnummer CSD-410318 angefordert werden.
- [13] Die Neutronenstreuungslängen von Ga und Zn unterscheiden sich um etwa 20%. Flugzeit-Neutronen-Pulverstreuungsdaten wurden bei Raumtemperatur mit dem POLARIS-Diffraktometer bei ISIS, Großbritannien, gesammelt. Wir verwendeten eine rückstreuende Detektorbank, die die Streuwinkel $130^{\circ} < 2\theta < 160^{\circ}$ abdeckt, und erhielten Daten für den Bereich $0.2 < d < 3.2 \text{ \AA}$ mit einer Auflösung von $\Delta d/d = 5 \times 10^{-3}$. Für die normalisierten Streuungsdaten wurde eine Absorptionskorrektur durchgeführt.
- [14] Rietveld-Verfeinerungen wurden mit dem Programm GSAS durchgeführt: A. C. Larson, R. B. von Dreele, M. Lujan, *GSAS: The General Structure Analysis System*, Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, NM, USA, 1994. Bei den verfeinerten Parametern wurde eine Extinktionskorrektur durchgeführt. Wegen einer starken Korrelation zwischen den Temperaturfaktoren und den Besetzungen wurden nur zwei Temperaturfaktoren, für die Mn- und Ga- Atome bzw. für die Zn-Atome, verfeinert (3687 Datenpunkte, $R_p = 0.0452$, $R_{wp} = 0.0216$, $\chi^2 = 1.982$ (für 38 Variablen), $R_p = \sum |y_{oi} - y_{ci}| / \sum |y_{oi}|$, $R_{wp} = (\sum w |y_{oi} - y_{ci}|^2 / \sum w |y_{oi}|^2)^{0.5}$).
- [15] B. G. Hyde, S. Andersson, *Inorganic Crystal Structures*, Wiley, New York, 1989, S. 196.
- [16] D. J. Bevan, O. Greis, J. Strähle, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1980**, *36*, 889.
- [17] Die Farbbildungen wurden mit dem Programm COLTURE erstellt: P. Hofmann, R. Nesper, *COLTURE: program for interactive visualisation of crystal structures*, Eidgenössische Technische Hochschule, Zürich, 1995.

Helicale Koordinationspolymere mit großen chiralen Hohlräumen**

Kumar Biradha, Corey Seward und
Michael J. Zaworotko*

Das Kristall-Engineering^[1, 2] hat sehr von den jüngsten Fortschritten in der supramolekularen Chemie profitiert sowie von der Identifizierung, dem Verstehen und der Anwendung supramolekularer Synthone.^[3] Das Kristall-Engineering verspricht die Entwicklung einer neuen Generation funktionalisierter Feststoffe, die nach einfachen Grundregeln entworfen wurden. Damit eröffnet sich möglicherweise ein hohes Maß an Kontrolle über Substrate, Strukturen und letztlich Stoffeigenschaften, das nicht inhärent in den natürlich vorkommenden Verbindungen vorhanden ist. Schon jetzt ist die Konstruktion von Strukturen möglich, die kein natürliches Vorbild haben. Im Bereich der metallorganischen Feststoffe sind unendliche molekulare Mauern,^[4] Leitern,^[5] Doppelschichten^[6] und Helices^[7, 8] vier Beispiele für diese neue Generation von Feststoffen. Von besonderem Interesse sind momentan diese und andere Beispiele metallorganischer^[9, 10] und organischer^[11, 12] Zeolith-Mimetika, die organische Wirte aufnehmen, sowie „organische Ton-Mimetika“, die Metallionen^[13] austauschen können. Hier berichten wir über die ersten Beispiele einer neuen Klasse von Wirtverbindungen: helicale Koordinationspolymere, die sich spontan unter Bildung chiraler Hohlräume zusammenlagern. Die Hohlräume sind groß genug, um sogar supramolekulare Komplexe organischer Gastmoleküle aufzunehmen. Diese chiralen Gebilde lassen sich aus einfachen und billigen achiralen Bausteinen aufbauen.

Eine schwache, aber häufig anzutreffende supramolekulare Synthon ist die T-Wechselwirkung oder Kante-Fläche-Stapelwechselwirkung.^[14] Diese Form der C–H... π -Wechselwirkung^[15] tritt z. B. in der Kristallstruktur von Benzol auf und scheint die entscheidende Triebkraft für den Aufbau der einfach zu synthetisierenden Verbindung **1** zu sein. Kristalle von **1** ließen sich aus einer Lösung von $\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ und Benzoesäure in MeOH züchten, die mit einer Lösung von 4,4'-dipy in MeOH überschichtet wurde [Gl. (1); 4,4'-dipy = 4,4'-Bipyridin].



Eine Röntgenstrukturanalyse^[16] ergab, daß **1** als Wirtverbindung fungiert, wenn die Kristalle in Anwesenheit einer der

[*] Prof. Dr. M. J. Zaworotko, Dr. K. Biradha, C. Seward
Department of Chemistry, University of Winnipeg
515 Portage Avenue, Winnipeg, Manitoba, R3B 2E9 (Kanada)
Fax: (+1) 204-783-7981
E-mail: mike.zaworotko@uwinnipeg.ca

[**] Wir danken der Environmental Science and Technology Alliance Canada (ESTAC) und dem Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

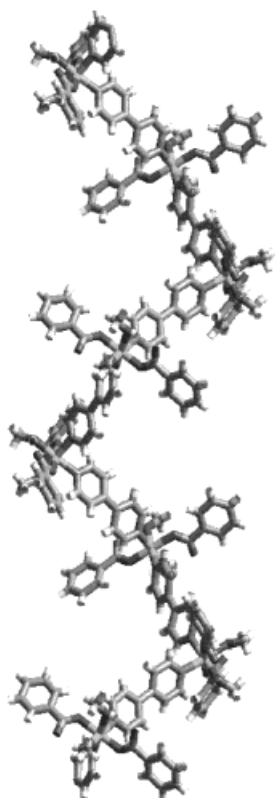
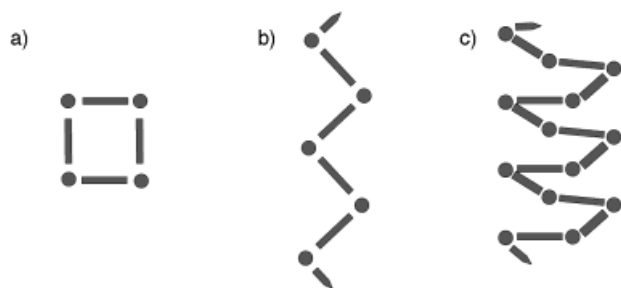


Abbildung 1. Ausschnitt aus der helicalen Struktur von **1a–f**.

weiteren Beispiele für helicale Strukturen mit 4,4'-dipy als Bauelement bekannt.

folgenden Gastverbindungen gezüchtet werden: Nitrobenzol, Benzol, Veratrol, Phenol, Chloroform oder Dioxan. Die entsprechenden Einschlußverbindungen **1a–f** weisen einen isostrukturellen chiralen Aufbau mit großen chiralen Hohlräumen auf. Die Helices bilden sich um kristallographische 4_1 - oder 4_3 -Schraubenachsen, und jede Helixwindung enthält somit vier Komplexeinheiten (Abbildung 1). Der Abstand zwischen zwei Windungen entspricht der Länge der Elementarzelle, die zwischen 27.02 und 27.91 Å variiert. Schema 1 zeigt, daß es sich dabei um eine von mindestens drei möglichen Architekturen handelt, die sich für **1** annehmen lassen. Würfel auf 4,4'-dipy-Basis haben in jüngster Zeit einige Aufmerksamkeit erregt,^[17] doch sind uns keine



Schema 1. Mögliche supramolekulare Isomere von Verbindungen, die sich aus einem *cis*-oktaedrisch oder quadratisch-planar koordinierten Metallion und einem linearen Spacerliganden zusammensetzen. a) Quadrate, b) Zickzack-Ketten, c) Helix. Kreis: Metallion, Stäbchen: Ligand.

Die nähere Untersuchung der Kristallpackung in **1a–f** ergab das Vorliegen von T-Stapelwechselwirkungen zwischen den Benzoatliganden einer Helix und den 4,4'-dipy-Liganden benachbarter Helices. Die Stapelung ist gerichtet und äußert sich in zwei auffallenden Merkmalen: Erstens führt die Dreidimensionalität der Kristallpackung dazu, daß sich die Helices spontan in derselben Richtung anordnen. Zweitens sind benachbarte Helices um die Hälfte der Elementarzellenlänge versetzt. Daraus folgt die Bildung großer chiraler Hohlräume zwischen den Helices, die für den Einschluß organischer Gastmoleküle geeignet sind (Abbildung 2).

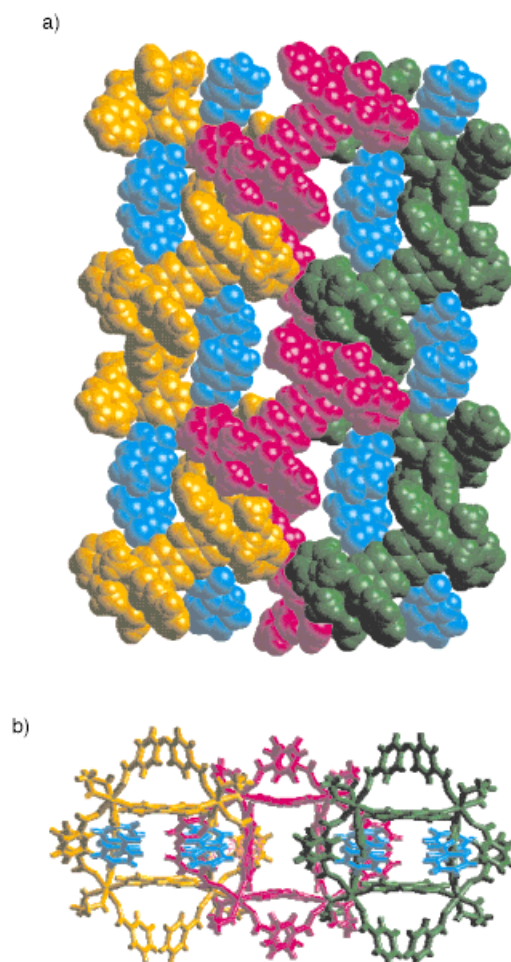


Abbildung 2. Darstellungen der Kristallpackung von **1a**: a) Kalottenmodell; Blick auf die *ac*-Ebene. Die Helices in den Kristallen von **1a** sind statistisch verteilt links- oder rechtsgängig. Die in der Darstellung gezeigten rechtsgängigen Helices stehen auf Lücke, sind aber parallel zueinander orientiert. Die Nitrobenzol-Gastmoleküle sind türkis dargestellt und bilden Fläche-auf-Fläche-Dimere. b) Ansicht der *ab*-Ebene.

Die Hohlräume in **1a–f** verdienen besondere Aufmerksamkeit: Sie sind sehr groß (Volumen etwa 400–500 Å³ entsprechend 24–28% des Elementarzellenvolumens) und inhärent disymmetrisch. Sie sind sogar groß genug, um aromatische Dimere einzuschließen, und nur wenige größere Hohlräume in kristallinen Feststoffen wurden beschrieben.^[18] Außerdem bestehen bei **1a–f** nur geringe Unterschiede in der Kristallpackung. Die sechs Verbindungen sind faktisch isostrukturell und weisen nahezu identische Zellparameter auf.^[16] Wie wegen der schraubenförmigen Struktur der Helix nicht anders zu erwarten ist, liegt der einzige signifikante Unterschied in der um ca. 1 Å variierenden Länge der Helixachse. Die Datensammlungen an verschiedenen Kristallen eines einzigen Kristallisationsansatzes ergaben, daß die einzelnen Kristalle statistisch verteilt rechts- oder links-gängig sind. Die inhärente Chiralität des Hohlraums scheint bei den Addukten der achiralen Gastmoleküle supramolekulare Chiralität zu induzieren. Abbildung 3 zeigt das in **1a** auftretende disymmetrische *C*₂-Dimer aus Nitrobenzolk-molekülen und seine Umgebung. Die wichtigste Wechselwirkung zwischen den Gastmolekülen (Nitrobenzol) und den Wänden des Hohlraums besteht in einer C–H...O-Wasserstoffbrücke

- linearer Ketten vor, die sich zu einer helicalen Anordnung zusammenlagern: M. A. Withersby, A. J. Blake, N. R. Champness, P. Hubberstey, W.-S. Li, M. Schröder, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2421–2423; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2327–2329. Die Helizität dieser Verbindungen ist nicht inhärent im Polymer vorhanden.
- [9] O. M. Yaghi, G. Li, H. Li, *Nature* **1995**, *378*, 703–706.
- [10] D. Venkataraman, G. B. Gardner, S. Lee, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11600–11601.
- [11] P. Brunet, M. Simard, J. D. Wuest, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2737–2738.
- [12] K. Endo, T. Sawaki, M. Koyanagi, K. Kobayashi, H. Masuda, Y. Aoyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8341–8352.
- [13] A. W. Coleman, S. G. Bott, S. D. Morley, C. M. Means, K. D. Robinson, H. Zhang, J. L. Atwood, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1412–1413; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1361–1362.
- [14] W. L. Jorgensen, D. L. Severance, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4768–4774.
- [15] Neuere Beiträge zu C–H... π -Wechselwirkungen: a) T. Steiner, M. Tamm, B. Lutz, J. van der Mass, *Chem. Commun.* **1996**, 1127–1128; b) M. Asakawa, P. R. Ashton, S. E. Boyd, C. L. Brown, S. Menzer, D. Pasini, J. F. Stoddart, M. S. Tolley, A. J. P. White, D. J. Williams, P. G. Wyatt, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 463–481; c) N. N. L. Madhavi, A. K. Katz, H. L. Carrell, A. Nangia, G. R. Desiraju, *Chem. Commun.* **1997**, 1953–1954; d) H.-C. Weiss, D. Bläser, R. Boese, B. M. Doughan, M. M. Haley, *Chem. Commun.* **1997**, 1703–1704.
- [16] Kristallstrukturanalyse von **1a** (1-Nitrobenzol): tetragonal, Raumgruppe $P4_32_12$ oder $P4_12_12$ (die vollständige strukturelle Charakterisierung verschiedener Kristalle ergab, daß sie statistisch verteilt links- oder rechtsgängig sind), $a = 14.9890(8)$, $c = 27.913(2)$ Å, $V = 6271.1(6)$ Å³, $Z = 8$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.365$ Mg m⁻³, $R_1 = 0.0522$, $wR_2 = 0.1178$ für 5488 von 5533 Reflexen mit $I > 2\sigma(I)$. In einem typischen Beispiel wurde der Enantiomorph durch Verfeinerung des Flack-Parameters auf 0.07(2) und den Vergleich mit dem anderen Enantiomorph ($R_1 = 0.0626$, Flack-Parameter = 0.93(2)) bestätigt. Die Daten wurden auf einem Siemens-SMART-CCD-Diffraktometer bei 178 K aufgenommen und die Struktur mit SHELX/TL gelöst und verfeinert. Die Verbindungen **1b–f** sind isostrukturell zu **1a**; ihre Kristalle weisen die folgenden Zellparameter [Å] auf: **1b**: $a = 15.0406(9)$, $c = 27.442(2)$; **1c**: $a = 15.0789(6)$, $c = 27.167(2)$; **1d**: $a = 15.0211(8)$, $c = 27.0920(14)$; **1e**: $a = 14.9608(9)$, $c = 27.180(2)$; **1f**: $a = 15.0643(6)$, $c = 27.0204(14)$. Lösungsmittel- oder Gastmoleküle erschienen in den chiralen Hohlräumen aller Verbindungen fehlgeordnet, mit Ausnahme von **1a** und **1e**, für die Nitrobenzol- bzw. Chloroform-Dimere aufgelöst wurden. Das Vorliegen von Gastmolekülen in **1b–d** und **1f** wurde IR-spektroskopisch bestätigt. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no.“ CCDC-102586 und CCDC-102587 (**1a** bzw. **1e**) beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44)1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [17] a) M. Fujita, O. Sasaki, T. Mitsunashi, T. Fujita, J. Yazaki, K. Yamaguchi, K. Ogura, *Chem. Commun.* **1996**, 1535–1536; b) P. J. Stang, D. H. Cao, S. Saito, A. M. Arif, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6273–6283; c) R. V. Slone, D. I. Yoon, R. M. Calhoun, J. T. Hupp, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11813–11814.
- [18] L. R. MacGillivray, J. L. Atwood, *Nature* **1997**, *389*, 469–472.
- [19] R. Hoss, O. König, V. Kramer-Hoss, U. Berger, P. Rogin, J. Hulliger, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1774–1776; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1664–1666.
- [20] M. E. Brown, M. D. Hollingsworth, *Nature* **1995**, *376*, 323–326.
- [21] M. Sakamoto, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 684–689.

Selektive RGD-vermittelte Adhäsion von Osteoblasten an Implantat-Oberflächen**

Martin Kantlehner, Dirk Finsinger, Jörg Meyer, Patricia Schaffner, Alfred Jonczyk, Beate Diefenbach, Berthold Nies und Horst Kessler*

Der unphysiologische Charakter synthetischer Werkstoffe äußert sich oft in einer schlechten Integration dieser Materialien nach Implantation in humanes oder tierisches Gewebe. Abstoßungsreaktionen, mangelnde mechanische Stabilität der Biomaterial-Gewebe-Grenzschicht, Infektionen und Entzündungen sind unerwünschte Folgen der unzureichenden aktiven Wechselwirkung zwischen Implantat und angrenzendem Gewebe und erfordern häufig eine Revision des Implantats. Durch Beschichtung von Knochenimplantaten mit integrinspezifischen zellselektiven Molekülen (Integrine sind Glycoproteinrezeptoren der Zellmembran) soll die Grenzschicht durch eine integrinvermittelte Bindung derjenigen körpereigenen Zellen an das Implantat induziert werden, die durch Knochenumbauprozesse („tissue remodeling“) dessen Integration in das Gewebe bewirken. Diese Prozesse erfordern das abgestimmte Zusammenspiel von knochenbildenden Osteoblasten und knochenresorbierenden Osteoklasten, deren Aktivitäten sich in einem natürlichen Gleichgewicht befinden.^[1] Das Implantat kann einerseits mit den vollständigen natürlichen Adhäsionsproteinen der extrazellulären Matrix beschichtet werden (Fibronektin, Vitronectin, Kollagen),^[2] andererseits können auch diejenigen kurzkettigen Peptidsequenzen verwendet werden, die die entsprechende adhäsionsvermittelnde Aktivität (z. B. die Sequenz Arg-Gly-Asp (RGD)) enthalten.^[3–9] Hier berichten wir über eine neue, optimierte Methode der Beschichtung, bei der integrinspezifische Peptidliganden verwendet und kovalent an Polymethylmethacrylat (PMMA), ein übliches Implantatmaterial, gebunden werden. Wir zeigen, daß diese Oberflächen integrintragende Osteoblasten binden, diese zur Proliferation anregen und so die natürliche Geweberegeneration induzieren (Abbildung 1).

Als Integrinliganden verwendeten wir das für den $\alpha_v\beta_3$ - und den $\alpha_5\beta_1$ -Rezeptor hochselektive Cyclopeptid c(-RGDfX-), das als Gruppe X ein Lysin (K) hat (f = D-Phenylalanin)^[10–15] und an das ein bezüglich der Länge optimierter Spacer und Acrylsäure als Ankergruppe für die Beschichtung von PMMA-Formkörpern geknüpft sind. Wesentlich und für die

[*] Prof. Dr. H. Kessler, M. Kantlehner, Dr. D. Finsinger
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Technischen Universität München
Lichtenbergstraße 4, D-85747 Garching
Fax: (+49)89-2891-3210
E-mail: kessler@ch.tum.de

Dr. J. Meyer, P. Schaffner, Dr. B. Nies
Merck Biomaterial GmbH, Forschung
Frankfurter Straße 250, D-64271 Darmstadt
Dr. A. Jonczyk, Dr. B. Diefenbach
Merck KGaA, Präklinische Forschung
Frankfurter Str. 250, D-64271 Darmstadt

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken B. Blessing, G. Fleißner, H.-G. Kreysch und Mona Wolff für die technische Unterstützung.