

Synthetische Doppelschichtmembranen: Molekül-Design, Selbstorganisation und Anwendungen

Von Toyoki Kunitake*

Lipid-Doppelschichten sind ein zentrales molekulares Bauelement der Strukturen biologischer Systeme. Ihre zweidimensionale, sich selbst organisierende Form ist der molekulare Grundstein von biologischen Formen und Größen. Die Beobachtung, daß eine vollkommen synthetische amphiphile Verbindung in Wasser spontan eine Doppelschicht bildet, spricht dafür, daß es sich hierbei um ein allgemeines physikalisch-chemisches Phänomen handelt, das nicht auf die besonderen Strukturen, die für biologische Lipidmoleküle kennzeichnend sind, beschränkt ist. Man kennt heute eine Vielzahl synthetischer Amphiphile mit einer, zwei, drei oder vier Alkylketten, die Doppelschichten bilden. Dabei kann die flexible Alkylkette auch perfluoriert sein. Die entstehenden supramolekularen Gebilde können in vielen Fällen zu der zugrundeliegenden Molekülstruktur in Beziehung gesetzt werden. Durch die Strukturvariabilität und die Einfachheit des Molekül-Designs ist die synthetische Doppelschicht ein attraktives Werkzeug für eine systematische Anordnung von kovalent gebundenen funktionellen Gruppen und Gastmolekülen. Darüber hinaus sind dank der Fähigkeit der doppelschichtbildenden Verbindungen zur Selbstorganisation auch stabile Monoschichten auf Wasser, planare Lipidmembranen (BLM) und freistehende gegossene Filme erhältlich. Diese geordneten molekularen Aggregate zeigen Gemeinsamkeiten in ihren supramolekularen Eigenschaften. Gegossene Filme als molekulare Matrizen bieten faszinierende Möglichkeiten für die Herstellung neuartiger zweidimensionaler Materialien.

1. Einführung

Biologische Membranen gehören zu den wichtigsten Bausteinen für die strukturelle Organisation der biologischen Zelle. 1964 zeigten Bangham und Horne^[1], daß die Doppelschichtanordnung aus wässrigen Lipidsuspensionen spontan entsteht. Dies belegte, daß die Lipiddoppelschicht die Membrankomponente mit der bedeutsamsten Rolle für die Aufrechterhaltung der strukturellen Membranorganisation ist, und führte zu ausgedehnten Untersuchungen über synthetische Äquivalente biologischer Membranen und über Liposomen.

Mehrere Arbeitsgruppen versuchten zur gleichen Zeit, Doppelschichten aus nichtnatürlichen Amphiphilen aufzubauen. Gebicki und Hicks beobachteten zum Beispiel die Bildung globulärer Aggregate („Ufasome“) bei der Dispersion von dünnen Filmen aus Ölsäure und Linolsäure in Wasser^[2]. Hargreaves und Deamer^[3] erhielten Vesikel durch Codispersion von Fettsäuren und höheren Alkoholen. Des Weiteren wurden vesikuläre Aggregate beschrieben, die aus Mischungen von gesättigten Fettsäuren (C₁₂ bis C₁₈) und Lysolecithin im Verhältnis 1:1 hergestellt worden waren. Diese Aggregate waren jedoch nicht sehr stabil, und das Vorliegen isolierter Doppelschichten konnte nicht eindeutig belegt werden^[**].

Viele Autoren haben die Frage diskutiert, warum manche polaren Lipidmoleküle zur Bildung ausgedehnter zweidimensionaler Strukturen in der Lage sind. Brockerhoff etwa interpretierte die strukturellen Eigenschaften von Membranlipiden mit einem dreiteilten Modell, das eine hydrophobe

aliphatische Doppelkette, eine hydrophile Kopfgruppe und einen („Wasserstoffgürtel“-) Bereich, in dem die beiden Gruppen verknüpft sind, umfaßt^[4]. Tanford vertrat die Ansicht, daß die Bildung einer Doppelschicht bei Membranlipiden durch rein geometrische Überlegungen hinsichtlich des Volumens des hydrophoben Inneren und der von der Kopfgruppe eingenommenen Fläche an der Membranaußenseite erklärt werden kann^[5]. Israelachvili, Mitchell und Ninham^[6] hoben die Bedeutung der Molekülgeometrie für die Art und Weise, in der sich Lipide und Amphiphile zusammenlagern, hervor und waren der Meinung, daß die Packungsbedingungen einer Komponente die Krümmung der Oberfläche, d. h. die Gestalt des resultierenden Molekülverbandes, bestimmen.

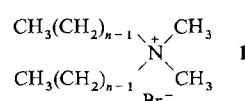
Diese Theorien erklären sicherlich die Bildung von Doppelschichtmembranen aus biogenen Lipiden; aus ihnen lassen sich jedoch keine Regeln für das Entwerfen neuartiger doppelschichtbildender Verbindungen herleiten.

Als wir im Jahre 1976 mit der Entwicklung neuer doppelschichtbildender Verbindungen begannen, gingen wir davon aus, daß die einzigartige Struktur der polaren Kopfgruppe biogener Lipide auf biosynthetische und physiologische Anforderungen und nicht auf physikalisch-chemische Bedingungen für die Membranbildung zurückzuführen ist. Unsere ersten Versuche machten wir daher mit einfachen zweikettigen Ammoniumsalzen. Didodecyldimethylammoniumbromid (**1**, *n* = 12) liefert in Wasser bei Ultraschallbehandlung eine klare Dispersion. Nach Negativfärbung dieser Disper-

[*] Prof. Dr. T. Kunitake

Department of Chemical Science and Technology, Faculty of Engineering
Kyushu University, Fukuoka 812 (Japan)

[**] Die spontane Vesikelbildung in wässrigen Mischungen aus kationischen und anionischen einkettigen Tensiden wurde vor wenigen Jahren beschrieben: E. W. Kaler, A. K. Murthy, B. E. Rodriguez, J. A. N. Zasadzinski, *Science* **1989**, 245, 1371.



sion mit Uranylacetat ließen sich elektronenmikroskopisch Vesikel mit einer und mehreren Wänden in einer Schichtdik-

ke von 30–50 Å nachweisen (Abb. 1). Ihre Aggregationscharakteristika wie der kritische Aggregatbildungskonzentration und das „Molekulargewicht“ der Aggregate waren mit einer Doppelschichtvesikel vereinbar. Dies war das erste Beispiel für eine vollkommen synthetische Doppelschichtmembran^[7].

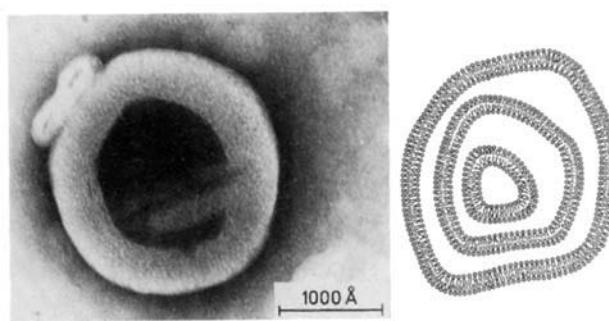


Abb. 1. Elektronenmikroskopische Aufnahme (links, Negativfärbung mit UO_2^{2+}) und schematische Darstellung (rechts) einer vielwandigen Vesikel aus 1, $n = 12$.

Das ungewöhnliche Verhalten zweikettiger Ammoniumsalze in wässriger Dispersion war schon vor vielen Jahren aufgefallen. Ralston, Eggenberger und DuBrow untersuchten das Aggregationsverhalten dieser Salze konduktometrisch und fanden einen ungewöhnlichen Verlauf der Äquivalentfähigkeit bei niedrigen Konzentrationen^[8]. Kunieda und Shinoda stellten die Phasendiagramme dieser Ammoniumsalze mit den Übergängen zwischen molekularer Dispersion, flüssigkristalliner Dispersion und Flüssigkristall auf^[9]. Solche Dispersionen sind jedoch keinesfalls als Doppelschichtmembranen aufzufassen.

Es ist wichtig, zwischen flüssigkristallinen Dispersionen und Doppelschichtmembranen zu unterscheiden. Wie Gray und Winsor hervorhoben^[10], sind die intermicellaren Kräfte, d. h. die Gitterkräfte, und nicht die aus der Zusammenlagerung und der Packung resultierenden Wechselwirkungen für die Viskosität und die Stabilität von Mesophasen ursächlich. Dagegen kann eine Doppelschichtmembran als isolierte Einheit existieren, d. h. sie sollte nicht auf Gitterkräfte für ihren strukturellen Zusammenhalt angewiesen sein. Das Vorliegen von lamellaren, aus vielen Doppelschichten aufgebauten Gebilden garantiert deshalb die Existenz von Doppelschichtmembranen nicht. Vielmehr müssen wir beweisen, daß es isolierte Doppelschichtstrukturen gibt. Die Bildung von Doppelschichtmembranen erfordert ein größeres Maß

an Selbstorganisation als die von flüssigkristallinen Dispersionen.

Im folgenden geben wir einen Überblick über das Entwerfen („Design“) doppelschichtbildender Moleküle, die Form ihrer Aggregate und einige Anwendungen. Statt einer vollständigen Liste derartiger Verbindungen stellen wir die Prinzipien des Designs der entsprechenden Amphiphile und die aus ihnen entstehenden molekularen Organisationen vor. Das Molekül-Design wird mit dem in Abbildung 2 gezeigten modularen Konzept diskutiert, das auf die meisten, wenn nicht sogar alle Arten von doppelschichtbildenden Verbindungen anwendbar ist. Funktionelle Aspekte von synthetischen Membranen werden nur kurz im letzten Abschnitt angesprochen.

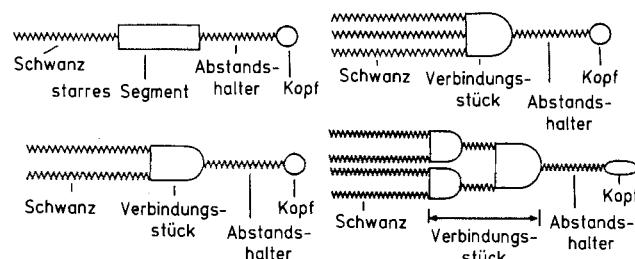


Abb. 2. Strukturelemente („Module“) doppelschichtbildender Amphiphile.

Es gibt bereits hervorragende Übersichten über eine Reihe von Aspekten synthetischer Doppelschichtmembranen: Fendler stellte eine ausführliche Liste von Amphiphilen, die Doppelschichten bilden können, zusammen (Stand: 1982)^[11]. Fuhrhop und Mathieu diskutierten Synthesewege zu funktionellen Vesikelmembranen^[12]. Ringsdorf, Schlarb und Venzmer gaben 1988 einen ausführlichen Überblick über polymere Doppelschichtmembranen^[13]. Dieses Thema wird daher nicht mehr diskutiert.

2. Doppelschichtmembranen aus zweikettigen Amphiphilen

2.1. Molekül-Design und Aggregationsverhalten

Zahlreiche zweikettige Amphiphile wurden als Analoga zu natürlichem Lecithin synthetisiert und auf ihre Fähigkeit zur Bildung von Doppelschichten untersucht. Man benötigt als



Toyoki Kunitake wurde 1936 in Kurume-shi, Fukuoka-ken, Japan, geboren. Nach einem Studium an der Ingenieurwissenschaftlichen Fakultät der Kyushu Universität, das er 1960 mit dem MSc abschloß, promovierte er 1962 bei C. C. Price an der University of Pennsylvania in Chemie. Anschließend arbeitete er bis 1963 als Postdoc bei C. G. Nieman am Department of Chemistry des California Institute of Technology, ging dann als Associate Professor nach Kyushu zurück und wurde dort 1974 ordentlicher Professor. Seine Forschungsschwerpunkte sind synthetische Doppelschichtmembranen, sehr dünne und Langmuir-Blodgett-Filme, Monoschichten auf Oberflächen und supramolekulare Aggregate.

modulare Bestandteile Schwanz, Verbindungsstück, Abstandshalter und Kopf.

Nach unserem ersten Erfolg^[17] führten wir eine systematische Untersuchung zum Aggregationsverhalten von Dialkyldimethylammoniumsalzen mit unterschiedlichen Schwanzlängen durch (Tabelle 1)^[14]. Alle zweikettigen Verbindungen

große, unilamellare Vesikel mit einem Durchmesser von 0,5 µm erhalten werden können^[19].

Die Dimethylammonium-Kopfgruppe kann durch andere Substituenten modifiziert oder auch durch eine Sulfoniumgruppe ersetzt werden^[20]. Auch das Verbindungsstück, das die hydrophoben Alkylketten und den hydrophilen Kopf verknüpft, kann variiert werden (Abb. 4). Die wichtigste

Tabelle 1. Aggregationsverhalten von Dialkyldimethylammoniumbromiden $R^1R^2Me_2N^+Br^-$ [a].

R^1	R^2	Lösung [b]	elektronenmikroskopisches Bild	M [c]	T_c [°C] [d]
$C_{22}H_{45}$	$C_{22}H_{45}$	kolloid	Lamellen		70
$C_{18}H_{37}$	$C_{18}H_{37}$	kolloid	Lamellen	10^7	45
$C_{16}H_{33}$	$C_{16}H_{33}$	kolloid	Lamellen & Vesikel		
$C_{14}H_{29}$	$C_{14}H_{29}$	kolloid	Vesikel & Lamellen	5×10^6	16
$C_{12}H_{25}$	$C_{12}H_{25}$	klar	Vesikel	$7 \times 10^5 - 1 \times 10^6$	n.b. [e]
$C_{18}H_{37}$	$C_{16}H_{33}$	kolloid	Lamellen	2×10^7	31
$C_{18}H_{37}$	$C_{14}H_{29}$	kolloid	Vesikel & Lamellen		
$C_{18}H_{37}$	$C_{12}H_{25}$	klar	Vesikel	8×10^6	n.b. [e]
$C_{18}H_{37}$	$C_{10}H_{21}$	klar	Vesikel	3×10^6	
$C_{18}H_{37}$	C_8H_{17}	klar	unstrukturiert		
$C_{16}H_{33}$	CH_3	klar	unstrukturiert		

[a] Die meisten Daten stammen aus [14], einige wurden in späteren Versuchen ermittelt. [b] Erscheinungsbild der 10 mM Lösung nach Ultraschallbehandlung. [c] Durch Lichtstreuung bestimmtes Molekulargewicht. [d] Phasenumwandlungstemperatur. [e] Nicht bestimmt.

lieferten nach Ultraschallbehandlung kolloide Lösungen, wobei Molekulargewichte der Aggregate von ca. 10^6 bis 10^7 erreicht wurden. Elektronenmikroskopisch erkennt man Vesikel (Abb. 1) oder Lamellen (Abb. 3), wenn beide Alkylketten aus mindestens zehn Kohlenstoffatomen bestehen. Die

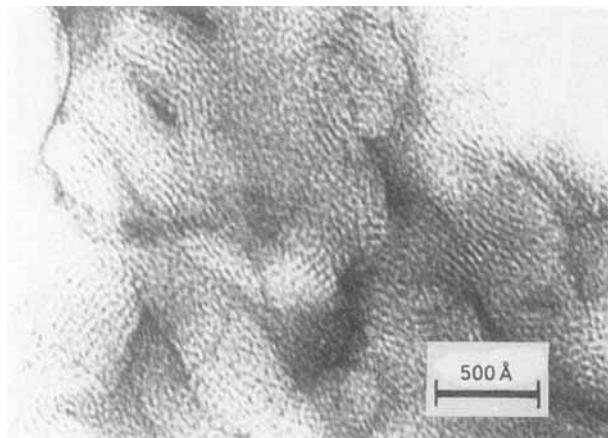


Abb. 3. Elektronenmikroskopische Aufnahme (Negativfärbung mit UO_2^{2+}) lamellärer Doppelschichten aus 1, $n = 14$.

Schichtdicken betragen, wie für eine Doppelschichtanordnung zu erwarten, 30–40 Å. Die Entdeckung einer Gel-Flüssigkristall-Phasenumwandlung durch Differentialkalorimetrie (siehe Abschnitt 2.3) ist ein deutlicher Hinweis auf das Vorliegen von parallelen Alkylketten in den Aggregaten. Diese Doppelschichten aus Ammoniumsalzen wurden ausführlich charakterisiert^[15–18]. Die Form der Aggregate hängt natürlich von der Dispergierungsmethode ab^[17]. Carmona-Ribeiro und Chaimovitch berichteten beispielsweise, daß durch das Verfahren der Lösungsmittelverdampfung

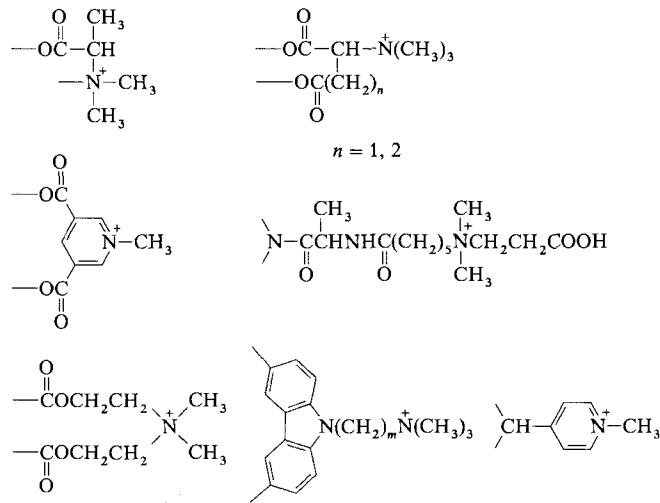
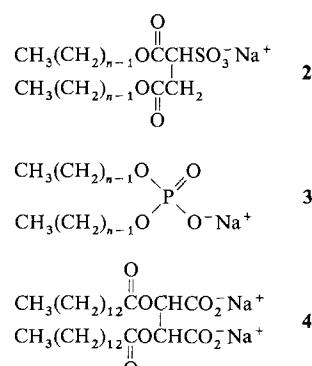


Abb. 4. Verbindungsstücke für zweikettige Ammoniumamphiphile [21–25].

Aufgabe dieses Bauelements ist die Unterstützung der parallelen Ausrichtung der Alkylketten. Bei den in Tabelle 1 zusammengestellten Dialkyldimethylammoniumsalzen ist die Kopfgruppe direkt und ohne Abstandshalter an die Alkylketten gebunden. Ein Abstandshalter zwischen der Kopfgruppe und dem Verbindungsstück beeinflußt die Anordnung der Moleküle in der Doppelschicht signifikant. Wie in Abschnitt 6 näher ausgeführt wird, ist die Länge der als Abstandshalter fungierenden Methylenkette für die Bildung helicaler Überstrukturen entscheidend.

Auch zweikettige Amphiphile mit einer anionischen Kopfgruppe bilden Doppelschichtmembranen. Beispiele mit Sulfonat- (2), Phosphat- (3) und Carboxylat-Kopfgruppen (4)



sind in Tabelle 2 zusammengestellt^[26]. Wieder sind die Doppelschichtmembranen dann stabil, wenn die Alkylketten aus mehr als zehn Kohlenstoffatomen bestehen. Elektronenmikroskopisch sind Vesikel und Lamellen nachweisbar; die Molekulargewichte der Aggregate betragen 10^6 – 10^7 . Auch

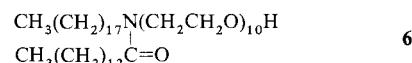
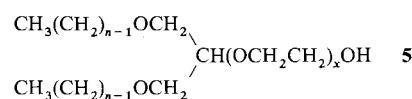
Tabelle 2. Aggregationsverhalten anionischer zweikettiger Amphiphile [26] [a].

Verbindung	Lösung	elektronenmikroskopisches Bild	M	T_c [°C]
2, $n=16$	kolloid	Lamellen	—	45
2, $n=12$	kolloid	große Vesikel	2.2×10^7	28
2, $n=10$	klar	große Vesikel	1.9×10^6	
3, $n=16$	kolloid	Lamellen	1.2×10^7	67
3, $n=12$	kolloid	Vesikel	2×10^7	33
3, $n=10$	klar	Vesikel	4.4×10^6	
4	leicht trüb	Vesikel		

[a] Siehe auch Fußnoten zu Tabelle 1.

Mortara et al.^[27] hatten bereits früh bei Dihexadecylphosphat die Bildung von Vesikeln beobachtet.

Oligomere Ethylenoxygruppen eignen sich gut zur Herstellung nichtionischer, doppelschichtbildender Verbindungen^[28]. Das Aggregationsverhalten derartiger Verbindungen ist in Tabelle 3 für **5** und **6** zusammengefaßt. Bei **5**(8,6), **5**(8,10) und **5**(8,12) findet man keine Doppelschichtbildung,



und das Molekulargewicht der Aggregate ist mit ca. 10^5 kleiner als bei typischen Doppelschichtanordnungen ($> 10^6$). Die längerkettigen Homologen **5**(12, x) und **5**(16, x)

Tabelle 3. Aggregationsverhalten nichtionischer Amphiphile [28] [a].

Verbindung (n, x)	cmc [b] [μM]	elektronenmikroskopisches Bild	M	T_c [°C]
5(8,6)		unstrukturiert	5×10^5	
5(8,10)	50	unstrukturiert	4×10^5	
5(8,12)	60	unstrukturiert	6×10^5	
5(12,10)	2	unregelmäßige Vesikel	trüb	
5(12,15)	2	Vesikel & Lamellen	1.2×10^7	n.b.
5(12,28)	1	Lamellen	1.2×10^7	
5(14,15)		Vesikel		22 [c], 30
5(16,15)			trüb	40–44
5(16,12)	1	gepaarte Doppelschichten	2.7×10^7	41
5(16,30)	1	Lamellen	4.6×10^7	n.b.
5(18,15)		Scheiben		51,55 [c]
6		Bruchstücke von Lamellen	1.5×10^7	

[a] Siehe auch Fußnoten bei Tabelle 1. [b] Kritische Aggregatbildungskonzentration. [c] Haupt-DSC-Peak.

bilden unterschiedliche Doppelschichten. **5**(12,15) z.B. liefert einzellige Vesikel, während **5**(16,15) die in Abbildung 5 dargestellten gepaarten Doppelschichten bildet. Auch zwitterionische Gruppen wie **7**, **8**, **9** und **10** wurden als Kopfgruppen von zweikettigen Amphiphilen verwendet^[23, 28].

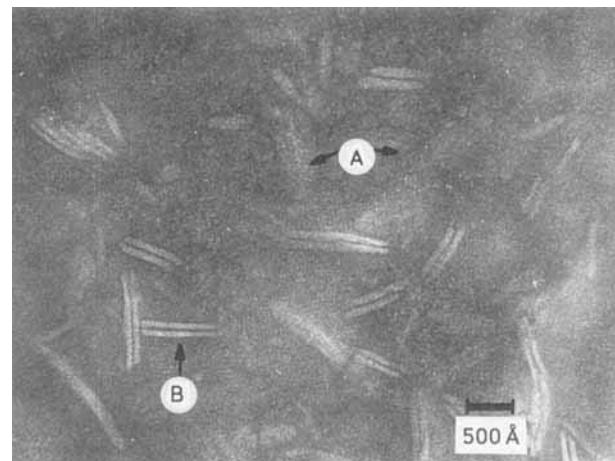
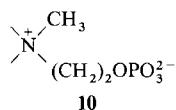
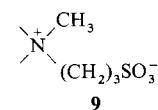
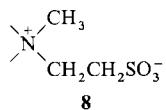
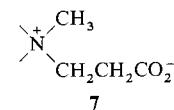


Abb. 5. Elektronenmikroskopische Aufnahme einer wässrigen Dispersion von **5**(16,15). Aufsicht (Pfeil A) und Seitenansicht (Pfeil B) gepaarter Doppelschichten.

2.2. Ausrichtung der Moleküle innerhalb der Doppelschicht

Details der Anordnung der Moleküle in einigen der genannten synthetischen Doppelschichten wurden röntgendiffraktometrisch ermittelt. Kajiyama et al.^[29] schätzten die Dicke der Doppelschicht bei einer Reihe von einfachen zweikettigen Ammoniumamphiphilen **1** aus den Abständen zwischen den dunklen Linien in elektronenmikroskopischen Aufnahmen negativ gefärbter Proben. Außerdem bestimmten sie die Schichtdicke an Pulverproben. Aus dem Vergleich dieser Daten mit den Moleküllängen ließ sich erkennen, daß die einzelnen Moleküle in Abhängigkeit von der Länge der Alkylkette einen Winkel von 32–47° mit der Oberfläche der Doppelschicht einschließen.

Okuyama et al. gelang als erste die Züchtung von für eine Röntgenstrukturanalyse geeigneten Einkristallen synthetischer doppelschichtbildender Verbindungen^[30]. Die untersuchten Verbindungen **1** mit $n=14$, 16 und 18 haben im wesentlichen die gleiche Struktur, wenn man von der Kettenlänge absieht^[31, 32]. Als Beispiel ist die Kristallstruktur des Monohydrats von **1**, $n=18$, in Abbildung 6 dargestellt. Folgende Punkte sind dabei hervorzuheben: a) Die Br^- - und N^+ -Zentren bilden eine hydrophile Ebene parallel zur Oberfläche der Doppelschicht; b) die Moleküle sind in einem Winkel von 45° gegen die Oberfläche der Doppelschicht ge-

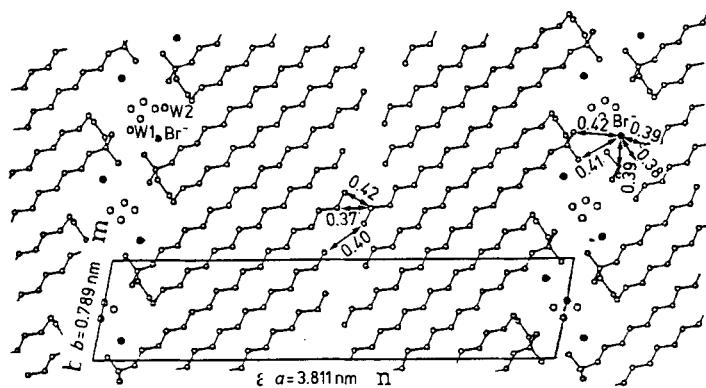


Abb. 6. Packung der Moleküle in einem Einkristall des Monohydrats von **1**, $n=18$.

neigt; c) eine der Octadecylketten nimmt die *trans*-Zickzackkonformation ein, während die andere in der Nähe der hydrophilen Gruppe eine gefaltete Konformation (ggtg) und erst am Ende der Kette die *trans*-Zickzackkonformation aufweist. Die Neigung der Ketten ist für den Ausgleich der Molekülquerschnitte des hydrophoben Teils (40 \AA^2 für zwei Methylenketten) und des hydrophilen Teils (57 \AA^2 in der *bc*-Ebene der Einheitszelle) erforderlich. Diese Anordnung im Kristall ähnelt deutlich der von Phosphatidylcholin^[11]. Die Schräglage der Alkylketten wurde in gleicher Weise bei zweikettigen Amphiphilen mit Glutamat als Verbindungsstück gefunden^[33, 114]. Bemerkenswert ist, daß bei Ammoniumamphiphilen mit zwei gleichen Ketten eine unsymmetrische Packung vorliegt. Dies scheint bei allen zweikettigen Amphiphilen eine Voraussetzung für die Bildung einer ausgedehnten zweidimensionalen Anordnung zu sein.

2.3. Phasenumwandlung und Phasentrennung

Phasenumwandlung und Phasentrennung sind zwei außerordentlich grundlegende Vorgänge im Zusammenhang mit der Bildung von Doppelschichten. Abbildung 7 zeigt die schematische Darstellung einer Phasenumwandlung.

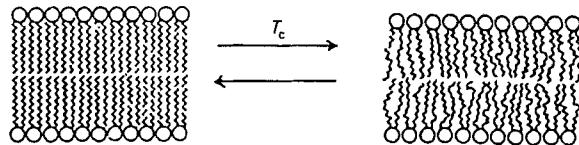


Abb. 7. Schematische Darstellung der Phasenumwandlung kristallin \rightleftharpoons flüssig-kristallin bei der Phasenumwandlungs temperatur T_c .

1, $n = 18$, eine der einfachsten doppelschichtbildenden amphiphilen Verbindungen, zeigt ein bemerkenswert komplexes Phasenverhalten^[9, 34]. Wir betrachten hier nur verdünnte Dispersionen. Die Gel \rightarrow Flüssigkristall-Phasenumwandlung ist bei verdünnten wäßrigen Dispersionen zweikettiger Amphiphile immer zu beobachten. In Abbildung 8 sind DSC- (Differential Scanning Calorimetry)-Kurven wäßriger Suspensionen von **1, $n = 12, 14, 16, 18, 22$** , zusammengestellt. Die Phasenumwandlungs temperatur T_c nimmt mit der Alkylkettenlänge zu. Viele durch Ultraschallbehandlung hergestellte Dispersionen von doppelschichtbildenden Verbindungen liefern breitere DSC-Peaks. In solchen gut dispergierten Proben gibt es möglicherweise mehr als einen Typ molekularer Aggregate. Dagegen zeigen bei -50°C eingefrorene Proben schärfere DSC-Einzelpeaks, wahrscheinlich weil hier gleichförmige, multilamellare Dispersionen vorliegen.

Diese Ergebnisse sind in Einklang mit dem durch andere Methoden für die Phasenumwandlung abgeschätzten Temperaturbereich – durch Bestimmungen von Reaktionsgeschwindigkeiten in der Doppelschicht-Matrix, Linienverbreiterungen bei NMR-Untersuchungen der kristallinen Doppelschicht, Änderungen des Fluoreszenzspektrums von Sondenmolekülen, Trübungsänderungen und dem Ausmaß der Positronenvernichtung^[35]. Der Unterschied in den T_c -Werten gefrorener und mit Ultraschall erhaltener Proben hängt, wie aus Schema 1 zu ersehen ist, von der Molekül-

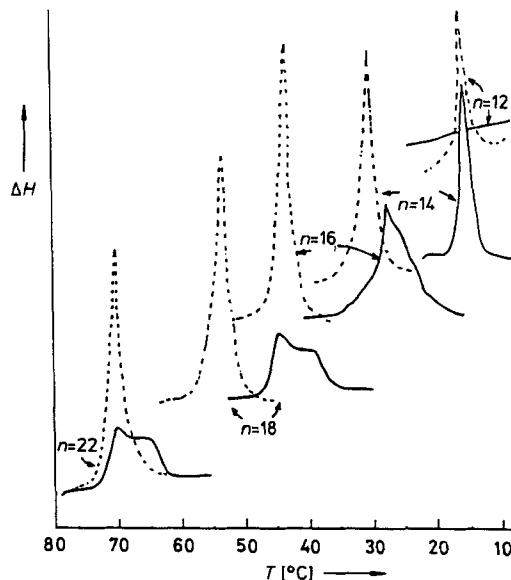
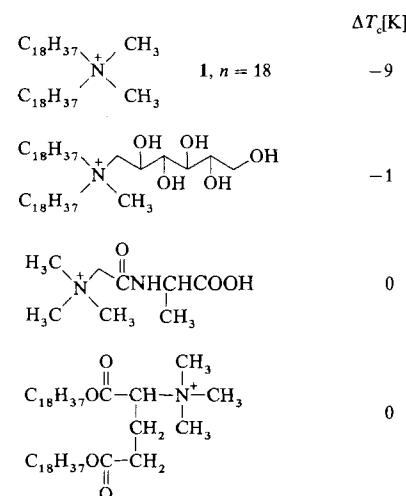


Abb. 8. DSC-Kurven von Doppelschichten aus 1-2 Gew.-% **1** in Wasser. —: durch Ultraschallbehandlung erhaltene Proben; ---: durch Dispergieren oder Einfrieren erhaltene Proben.

struktur des Amphiphils ab. Beim einfachen Dioctadecylammonium-Amphiphil **1, $n = 18$** , ist T_c bei der beschallten Probe 9 K niedriger als bei der gefrorenen. Bei anderen Dioctadecylammonium-Verbindungen mit komplexer aufgebauten Kopfgruppen und/oder Verbindungsstücken ist dieser Unterschied wesentlich geringer. Gleichmäßige Doppelschichtanordnungen werden offensichtlich dann erhalten, wenn zwischen den Molekülen Wasserstoffbrückenbindungen und/oder dipolare Wechselwirkungen zu erwarten sind.



Schema 1. Unterschiede in den T_c -Werten gefrorener und mit Ultraschall erhaltener wäßriger Dispersionen zweikettiger Amphiphile.

Wir haben die DSC-Daten (T_c -Werte, Enthalpie- und Entropieänderungen) der ganzen Familie doppelschichtbildender, zweikettiger amphiphiler Verbindungen zusammengestellt^[36, 37]. Dies macht es nun möglich, Doppelschichten mit einem vorgegebenen Phasenverhalten zu entwerfen. Im folgenden ist zusammengefaßt, wie das Phasenverhalten von der Molekülstruktur abhängt:

1. Die Phasenumwandlungsentropie liegt bei stabilen Doppelschichten aus zweikettigen Amphiphilen einschließlich

lich der natürlichen Lipide immer in der Größenordnung von $60\text{--}220\text{ JK}^{-1}\text{mol}^{-1}$. Dies zeigt, daß bei den Phasenumwandlungen sehr ähnliche Vorgänge ablaufen (ein „Schmelzen“ der Ketten).

2. Unterschiede in den DSC-Daten lassen sich anhand molekularer Strukturelemente erklären: a) T_c , ΔH und ΔS werden mit zunehmender Länge von Schwanz und Abstandshalter größer; eine Ausnahme bilden Verbindungen mit Diethanolamin als Verbindungsstück. b) T_c steigt mit zunehmenden Wechselwirkungen zwischen den Verbindungsstücken. ΔS ändert sich dabei jedoch nicht systematisch. c) Elektrostatische Wechselwirkungen und/oder Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Kopfgruppen führen zu einer höheren Umwandlungstemperatur T_c . Wenn diese Wechselwirkungen nicht sehr stark sind, bleiben die DSC-Daten (T_c , ΔH und ΔS) bei Doppelschichten mit unterschiedlicher Oberflächenladung (kationisch, anionisch und neutral) unverändert. Sperrige Substituenten an der Kopfgruppe führen zu einem Absinken von T_c . d) Flexible Gruppen (Ether- und Estereinheiten) im Schwanz oder im Abstandshalter erniedrigen T_c . Die gleiche Wirkung hat eine *cis*-Doppelbindung wie in der Ölsäureeinheit.

Phasentrennungen in synthetischen Doppelschichtmembranen wurden durch den entsprechenden DSC-Peak, durch λ_{max} -Verschiebungen im Absorptionsspektrum und durch Excimeremission bei fluoreszenzspektroskopischen Untersuchungen nachgewiesen. Abbildung 9 zeigt ein Beispiel für die absorptionsspektroskopische Methode^[38]. Bei Doppel-

Verhältnis 1:10 liefert im Hochtemperaturbereich einen λ_{max} -Wert von 355 nm, der dafür spricht, daß die Azobenzolmoleküle isoliert vorliegen. Senkt man die Temperatur, so findet man aufgrund der Bildung von Clustern aus Azobenzolmolekülen einen neuen Peak bei 315 nm. Die Änderung im Spektrum entspricht der Phasentrennung in der Doppelschicht-Matrix. Derartige Phasentrennungen wurden auch für neuartige Anwendungen von Doppelschichten herangezogen, z.B. zum Nachweis chemischer Signale^[39] und zur Kontrolle chemischer Reaktionen^[40].

Die eingeschränkte Mischbarkeit von Kohlenwasserstoffen und Fluorkohlenwasserstoffen wird, wie in Abschnitt 5 diskutiert wird, für die kontrollierte Bildung getrennter Domänen genutzt.

2.4. Doppelschichtenmorphologie

In Wasser dispergierte Doppelschichtmembranen liefern in vielen Fällen vesikuläre oder lamellare Aggregate. Auch ungewöhnliche Formen wie die gepaarter Schichten in Abbildung 5 findet man. Aggregate, die keine Doppelschichtstruktur haben, wurden für Phospholipide beschrieben^[41]. Murakami et al. wiederum berichteten über wechselseitige Umwandlungen von Aggregaten mit und ohne Doppelschichtstruktur^[42, 43]. Im Gegensatz zu den geladenen Lipiden **12** und **13**, die typische Vesikel und Lamellen bilden, liegt das nichtionische Gegenstück **14**, wie in Abbildung 10 dar-

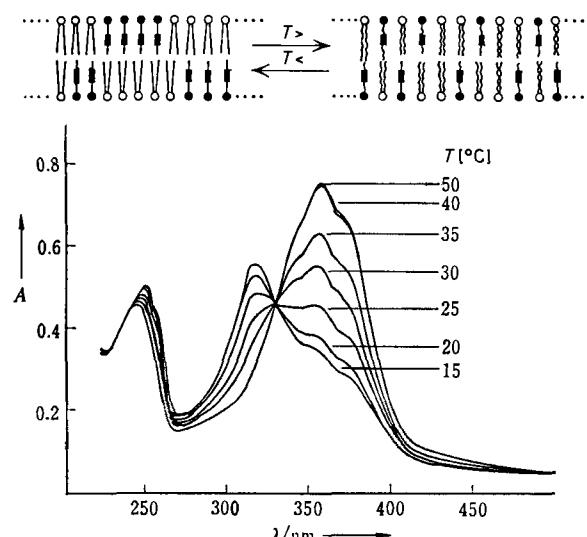
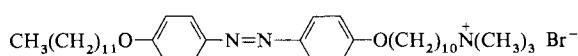
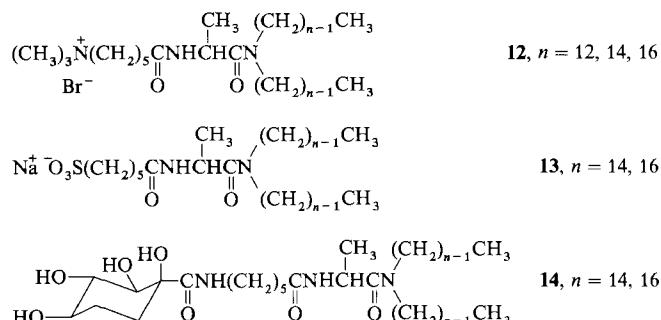


Abb. 9. Durch eine Phasentrennung verursachte Veränderung des Absorptionsspektrums einer gemischten Doppelschicht aus **11** und **1**, $n = 18$, im Verhältnis 1:10

schichten mit Azobenzoleinheiten findet man starke Verschiebungen im Spektrum, die auf die relative Orientierung und Stapelung dieser Einheiten zurückzuführen sind (siehe Abschnitt 3.2). Eine Dispersion aus dem Azobenzolamphiphil **11** und dem Dialkylammoniumamphiphil **1**, $n = 18$, im



11



gestellt ist, in Form nichtlamellarer, netzwerkartiger Aggregate vor, wenn es bei $\text{pH} \approx 7$ dispergiert wird. Deprotoniert bildet 14 jedoch multilamellare Vesikel. Fügt man das kat-

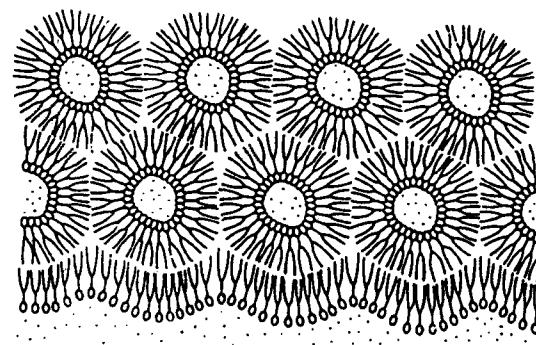


Abb. 10. Nichtlamellare, netzwerkartige Aggregate der neutralen Form von **14** [43].

ionische **12** hinzu, führt dies ebenfalls zur Umwandlung der nichtlamellaren Aggregate in Vesikel. Mischt man kationische und anionische Amphiphile in äquimolarem Verhältnis, erhält man nichtlamellare Netzwerke mit Abständen von 70 und 130 Å im Temperaturbereich der flüssigkristallinen Phase. Die Kleinwinkelröntgenbeugung lieferte Hinweise auf ein kubisch flächenzentriertes Gitter in diesen Systemen^[44].

Dynamische morphologische Veränderungen sind untrennbar mit vielen physiologischen Funktionen einer biologischen Zelle verknüpft. Bei synthetischen Doppelschichtmembranen gibt es hierzu jedoch nur wenige Untersuchungen. Rupert et al. untersuchten die Fähigkeit von Vesikeln aus **1**, $n = 12$, zur Verschmelzung^[45, 46]. Sie fanden, daß Dianionen wie das der Dipicolinsäure bei Vesikeln mit einem Durchmesser von mindestens 3000 Å die Verschmelzung fördern; dagegen lagerten sich kleinere Vesikel zwar zusammen, vereinigten sich aber nicht so leicht. Die Verschmelzung gelang jedoch einfach, sobald die Vesikel insgesamt in einem fluiden Zustand vorlagen. Rupert et al. zeigten außerdem, daß bei Didodecylphosphatvesikeln die Umwandlung der lamellaren Phase in die hexagonale Phase II über eine Ca^{2+} -induzierte Vesikelverschmelzung verläuft^[47]. Von Carmina-Ribeiro und Chaimovitch^[48] wurde die salzinduzierte Aggregation von Dimethyldioctadecylammoniumchlorid und Natriumdihexadecylphosphat diskutiert.

Lichtmikroskopie eignet sich zur Echtzeit-Beobachtung morphologischer Veränderungen. Evans et al. nutzten die videoverstärkte Differentialkontrast-Interferenzmikroskopie zur Verfolgung dynamischer Veränderungen der Aggregatmorphologie einfacher zweikettiger Ammoniumamphiphile (**1**, $n = 12$)^[49]. H. Hotani zeigte vor einigen Jahren, daß die Dunkelfeld-Lichtmikroskopie besonders gut für das Studium feinerer Details biologischer Strukturen geeignet ist^[50]. Diese Untersuchungen bestätigen unter anderem, daß mehrere Möglichkeiten der Umwandlung verschieden geformter Liposome ineinander existieren: bikonkav, elliptisch, regulär-polygonal usw.

Wir wendeten diese Technik auf die Untersuchung der Morphologie von Doppelschichten aus **1**, $n = 12$, an^[51]. Die dynamischen Veränderungen, die wir beobachteten, ähneln in bemerkenswerter Weise denen von Phospholipiden. So wird zum Beispiel eine an einer Vesikel anliegende Röhre mit der Zeit länger, während die Vesikel schrumpft (Abb. 11 a). Eine Vesikel mit einer Ausbuchtung verwandelt sich über eine gefurchte Zwischenform in eine sphärische Vesikel (Abb. 11 b), und eine „Kaulquappe“ geht in einen „Dreifuß“

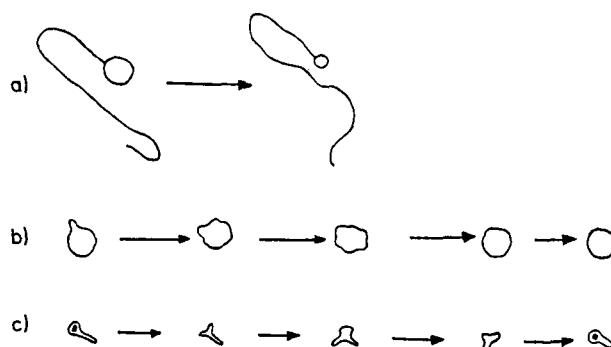


Abb. 11. Schematische Darstellung morphologischer Umwandlungen in einer wässrigen Dispersion von **1**, $n = 12$.

über und umgekehrt (Abb. 11 c). Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Gefrierschnitten dieser Dispersion zeigen, daß längere Röhren sich in kleinere Röhren und Fasern verzweigen, die wiederum in Reihen sehr kleiner Vesikel mit einem Durchmesser von 300–400 Å übergehen. Mittels Dunkelfeld-Lichtmikroskopie wurden außerdem myelinartige Aggregate und doppelt helicale Fasern aus Doppelschichten des Ammoniumamphiphils **15** untersucht (Abb. 12)^[52].

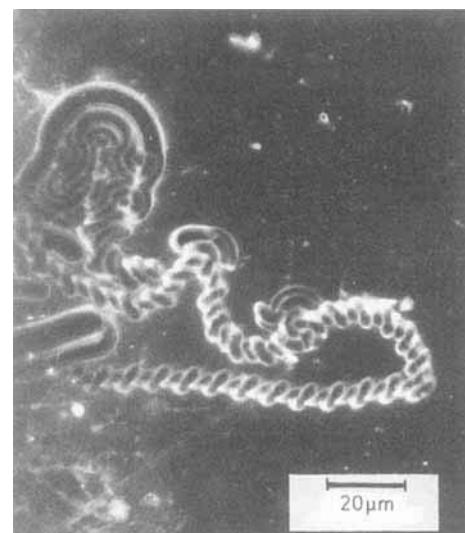
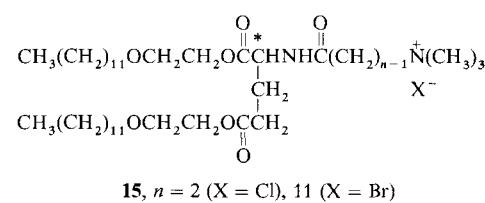


Abb. 12. Mikroskopische Aufnahme von Doppelschichten aus **15**, $n = 2$, in Wasser (Dunkelfeld-Lichtmikroskopie).

Die letztgenannte Aggregatform wurde auch für Lecithin aus Eigelb beschrieben.



3. Doppelschichtmembranen aus einkettigen Amphiphilen

3.1. Molekül-Design

Sind wie in den bisher besprochenen Verbindungen zwei Alkylketten an eine Kopfgruppe gebunden, sollten die Moleküle in Aggregaten aufgrund der eingeschränkten konformativen Beweglichkeit stärker geordnet vorliegen als bei nur einer Alkylkette. Dafür spricht auch, daß bei einkettigen Amphiphilen der flüssigkristalline Bereich im Phasendiagramm größer ist als bei den entsprechenden einkettigen Verbindungen. Wenn dies richtig ist, sollte man aus einkettigen Amphiphilen dann stabile Doppelschichtmembranen erhalten, wenn die konformative Beweglichkeit der Moleküle durch den Einbau von starren Segmenten oder durch intermolekulare Wechselwirkungen eingeschränkt wird.

Abbildung 13 verdeutlicht einen Ansatz für das Design einkettiger, doppelschichtbildender Amphiphile. MBBA, ei-

ne gängige flüssigkristalline Verbindung, besteht aus einer starren Schiffschen Base und einer flexiblen Alkylkette. CTAB, ein micellenbildendes Tensid, ist aus einer Trimethylammonium-Kopfgruppe und einer Hexadecylkette aufgebaut. Kombiniert man die Strukturmerkmale beider Verbindungen, so erhält man ein neuartiges Amphiphil bestehend aus einem hydrophilen Kopf, einem Abstandshalter, einem starren Segment und einem flexiblen Schwanz. Es sollte in Wasser Aggregate mit einer höheren molekularen Ordnung als bei gewöhnlichen Micellen bilden.

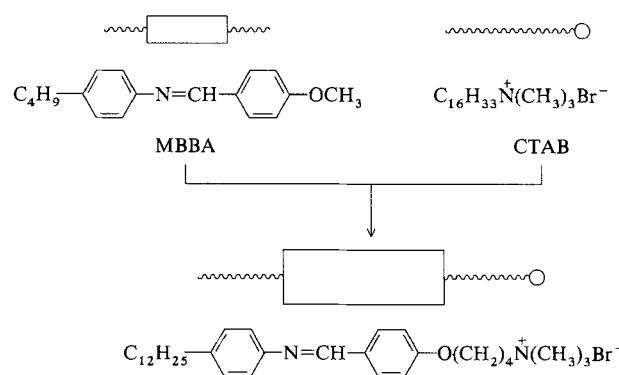
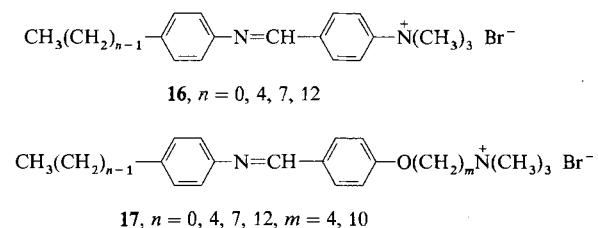


Abb. 13. Design einer einkettigen, doppelschichtbildenden Verbindung durch Kombination der Strukturmerkmale einer Flüssigkristalle bildenden Verbindung (MBBA) und eines Tensids (CTAB).

Bei Molekülen mit den genannten Strukturelementen (**16**, **17**) wurden nun die Längen des Abstandshalters und des Kohlenwasserstoffschwanzes variiert und das Aggregationsverhalten untersucht (Tabelle 4)^[53]. Aggregatbildung tritt, wie durch Messungen der Oberflächenspannung festgestellt



wurde, bei einer Konzentration von 10^{-4} bis 10^{-5} M ein; Ausnahmen sind **16**, $n = 0$, und **17(0,10)**, bei denen keine

Tabelle 4. Aggregationsverhalten einkettiger Amphiphile.

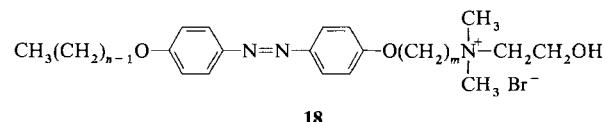
Amphiphil	n	m	cmc [a] [mM]	M [b]	elektronenmikroskopisches Bild
16	0		>10	$<10^4$	unstrukturiert
	4		0.22	1×10^5	unstrukturiert
	7		0.06	8×10^6	Lamellen
	12		0.01	4×10^6	Vesikel & Lamellen
17	4	4	0.16	8×10^6	unstrukturiert
	7	4	0.01	2×10^7	Lamellen
	12	4	0.01	4×10^6	Vesikel
	0	10	>10	4×10^6	unstrukturiert
	4	10	0.33	6×10^6	unstrukturiert
	7	10	0.02	2×10^7	Vesikel
	12	10	0.01	1×10^7	Lamellen

[a] Kritische Aggregatbildungskonzentration, über die Oberflächenspannung bestimmt. [b] Durch Lichtstreuung bestimmtes Molekulargewicht.

nennenswerte Erniedrigung der Oberflächenspannung nachzuweisen war. Die kritische Aggregatbildungskonzentration sinkt mit zunehmender Länge des Kohlenwasserstoffschwanzes im C_n-Teil, wird aber durch die Länge der Methylenkette (C_m-Teil) nur wenig beeinflußt: Die cmc-Werte von **16**, $n = 4$, und **17(4,10)** bewegen sich in der gleichen Größenordnung (0.2–0.3 mM). Bemerkenswert ist, daß sich der cmc-Wert von **16**, $n = 12$, von denen von **17(0,10)** und **17(4,10)** deutlich unterscheidet. Betrachtet man das Verhältnis von hydrophilen und hydrophoben Bausteinen, so sollten diese Verbindungen eigentlich ähnliche Eigenschaften haben. Daß dies nicht der Fall ist, bedeutet, daß die Position des starren Segments in hohem Maße die Tendenz dieser Amphiphile zur Ausrichtung entlang der Luft-Wasser-Grenzfläche bestimmt.

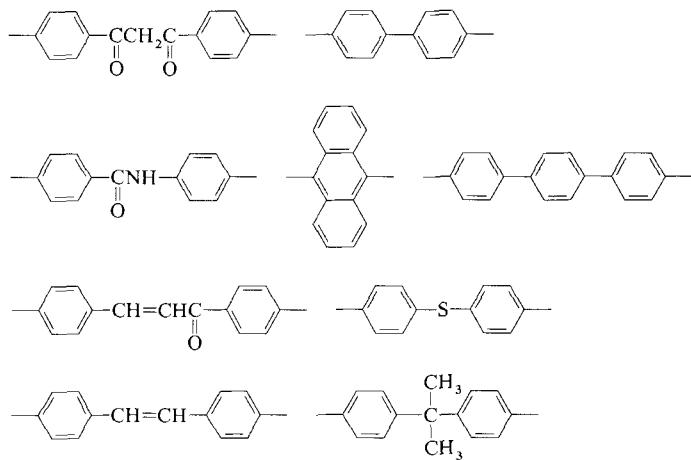
Das durchschnittliche Molekulargewicht der meisten Aggregate liegt bei 10^6 – 10^7 . Daraus folgen mittlere Aggregationszahlen in der Größenordnung von 10^3 – 10^5 . Durch elektronenmikroskopische Untersuchungen kann man die strukturellen Anforderungen für die Bildung einer stabilen Doppelschicht festlegen. Der Aufbau einer Doppelschicht wird durch größere Kettenlängen des flexiblen Schwanzes (C_n-Teil) erleichtert, wobei die minimale Kettenlänge wahrscheinlich zwischen $n = 7$ und $n = 4$ liegt. Hierbei sollte betont werden, daß **16**, $n = 4$, und **17(4,10)** zwar sehr große Aggregate, aber keine hoch geordneten Molekülverbände bilden. Ein Amphiphil muß einen Schwanz mit einer gewissen Mindestlänge aufweisen, wenn es sich sowohl in wässrigen Aggregaten als auch an der Luft-Wasser-Grenzfläche geordnet ausrichten soll.

Auch bei den einkettigen Amphiphilen **18** mit der Azobenzoleinheit als starrem Segment wurden die Länge des flexiblen Schwanzes und die des Abstandshalters systematisch variiert^[54]. Bei den insgesamt 21 Verbindungen wurde nach



drei Kriterien für folgende Kombinationen von n und m die Bildung stabiler Doppelschichtmembranen festgestellt: $n = 12/m = 2$ – 10 , $n = 10/m = 5$ – 10 und $n = 8/m = 10$. Diese Ergebnisse zeigen, daß die Länge des Schwanzes für die Bildung einer Doppelschicht kritischer ist als die Länge des Abstandshalters.

Weitere Untersuchungen zum Design einkettiger Amphiphile ergaben, daß die Art der Kopfgruppe (kationisch, anionisch, nichtionisch, zwitterionisch) genauso verändert werden kann wie bei den entsprechenden zweikettigen Verbindungen^[55, 56] und daß das starre Segment außerordentlich breit variiert werden kann (Schema 2)^[57, 58]. Eine ausführliche Liste dieser Klasse einkettiger Verbindungen findet sich in Lit.^[59]. Cho et al. berichteten kürzlich, daß ein Ammoniumderivat von Cholesterin Doppelschichtvesikel bildet^[60]. „Starres Segment“ bezeichnet, wie erwähnt werden sollte, eine Gruppierung, die die Ausrichtung der Moleküle durch intermolekulare Wechselwirkungen herbeiführt. Die aromatischen starren Segmente aus Schema 2 fördern die intermo-



Schema 2. Beispiele starrer Segmente für einkettige, doppelschichtbildende Amphiphile. Für weitere Beispiele siehe Schema 3.

lekulare Stapelung. Eine noch bessere Ausrichtung der Moleküle kann bei einkettigen Ammoniumamphiphilen durch starke Wasserstoffbrückenbindungen ermöglicht werden^[61].

3.2. Ausrichtung der Moleküle innerhalb der Doppelschicht

Systematische Variation der Strukturelemente einkettiger Amphiphile zeigte, daß der flexible Schwanz für die Bildung einer Doppelschicht eine gewisse Länge haben muß. Die Rolle der als Abstandshalter fungierenden Methylenkette war dagegen nicht klar. Der entscheidende Einfluß der Länge des Abstandshalters auf die Bildung einer Doppelschicht wurde zum ersten Mal an den Absorptionsspektren der Azobenzoleinheiten in Doppelschichten von **18** deutlich. Abbildung 14 zeigt typische strukturabhängige Spektren. Jede der doppelschichtbildenden Verbindungen enthält den gleichen Azobenzol-Chromophor, doch die Spektren sind recht unterschiedlich, und λ_{\max} variiert über einen großen Bereich von 300 nm bei **18(8,10)** bis 390 nm bei **18(12,5)**. Diese Bandbrei-

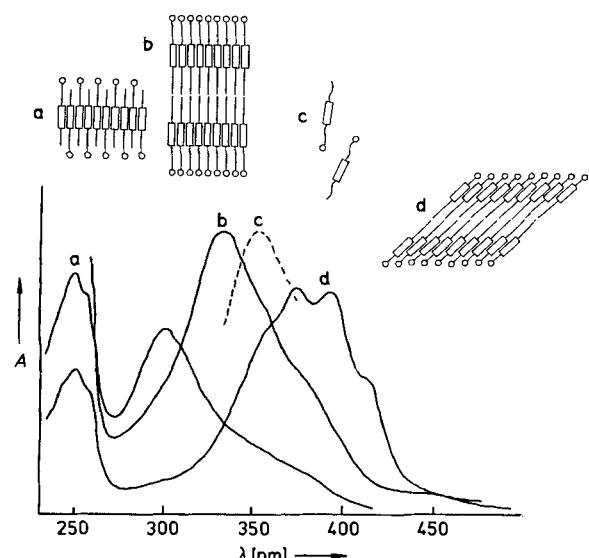


Abbildung 14. Absorptionsspektren und Packungsarten von Doppelschichten aus **18(n,m)**. a) $n = 8, m = 10$, H-Aggregat; b) $n = 12, m = 10$; c) Absorption monomerer Azobenzolderivate; d) $n = 12, m = 5$, J-Aggregat.

te ist durch Chromophorwechselwirkungen innerhalb des Molekülverbands zu erklären (Ausrichtung und Aggregation). Nach dem Molekül-Excitonenmodell von Kasha^[62] ist die Blauverschiebung im Fall der Doppelschicht aus **18(8,10)** relativ zur Absorption des isolierten Chromophors ($\lambda_{\max} = 355$ nm) auf eine parallele Anordnung der benachbarten Übergangsdipole (das H-Aggregat, Abb. 14 a) und die Rotverschiebung im Fall der Doppelschicht aus **18(12,5)** auf die geneigte Anordnung der Chromophore (das J-Aggregat, Abb. 14 d) zurückzuführen. Die ebenfalls untersuchten Doppelschichten aus **18(10,4)**, **18(12,10)** (Abb. 14 b) und **18(12,6)** weisen offensichtlich zwischen diesen beiden Formen liegende Orientierungen auf.

Eine Anordnung ähnlich verschränkten Fingern (Abb. 14 a) wurde für die Doppelschicht aus **18(8,10)** zuerst aufgrund von Röntgenbeugungsuntersuchungen an einem aus vielen Doppelschichten bestehenden gegossenen Film vorgeschlagen^[63]. Später bestimmten Okuyama et al. dann an einem Einkristall die in Abbildung 15 dargestellte Struktur von **18(8,10)**^[64]. Die parallele Anordnung der Azobenzoleinheiten entspricht der besonderen Molekülstruktur, denn der Querschnitt der Ammonium-Kopfgruppe ist ungefähr doppelt so groß wie der des hydrophoben Molekülteils, und Abstandshalter und Schwanz haben ähnliche Längen.

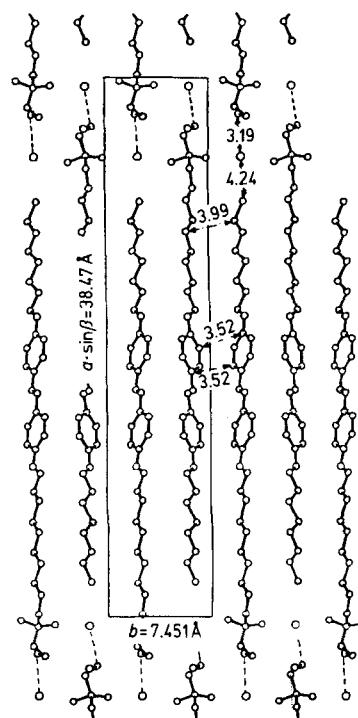


Abbildung 15. Packung der Moleküle in einem Einkristall von **18(8,10)**.

Die Struktur von **18(12,5)** im Kristall ist in Abbildung 16 gezeigt^[65]. Es handelt sich um eine typische Doppelschichtanordnung. Der Neigungswinkel der Molekülachse in bezug auf die Normale der Doppelschicht beträgt 62° . Diese Schräglage ist erforderlich, damit der Querschnitt der Kopfgruppe zu dem der hydrophoben Kette paßt. Die aus den spektroskopischen Daten gefolgerte J-Aggregat-Anordnung (Abb. 14d) ist in Einklang mit der Kristallstruktur. Die Länge des Abstandshalters ist offensichtlich für die geneigte Packung der Moleküle entscheidend, denn analoge Schräglage

lagen findet man bei Doppelschichten mit ebenfalls $m = 5$, aber verschiedenen langen Schwänzen ($n = 6, 8, 10$)^[66, 67].

Röntgen-Photoelektronen-Spektroskopie (XPS) ist ebenfalls eine nützliche Methode zur Bestimmung der Packung von Molekülen in Einkristallen. Nakayama et al.^[68] untersuchten das N_{1s}-Spektrum eines Einkristalls von **18**(12,5). Das berechnete Intensitätsverhältnis für Azobenzol- und Ammonium-Stickstoffzentrum stimmt mit dem experimentell erhaltenen Muster überein, wenn man annimmt, daß die Molekülachse an der Oberfläche des Kristalls einen Winkel von etwa 60° zur Doppelschichtnormalen einnimmt. Dieser Neigungswinkel entspricht gut dem durch Röntgenbeugung ermittelten.

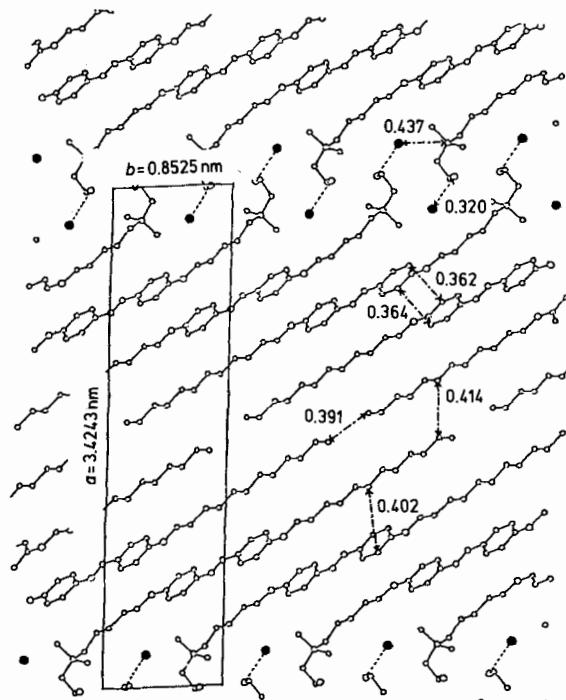
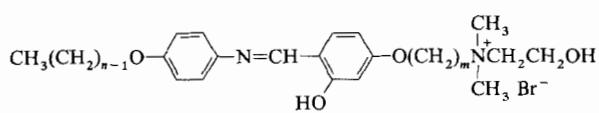


Abb. 16. Packung der Moleküle in einem Einkristall von **18**(12,5).

Die Abhängigkeit der molekularen Anordnung von der Länge der Methylenkette ist nicht auf Doppelschichten aus Azobenzolderivaten beschränkt. Partiell verzahnte Strukturen wurden auch für **16**, $n = 10, 12, 14$, vorgeschlagen^[69]. Bei von uns hergestellten einkettigen Amphiphilen **19** mit einer *o*-Hydroxydiphenylazomethin-Einheit als starrem Segment^[70] zeigten die Verschiebungen in den Absorptions-



19: $(n, m) = (8, 10), (12, 5), (12, 10)$

spektren und die durch Röntgenbeugung an gegossenen Filmen ermittelten großen Zwischenräume zwischen den Ebenen, daß der Einfluß der Kettenlänge auf die Packung der Moleküle nahezu identisch mit dem bei den Azobenzolderivaten ist.

3.3. Doppelschichtenmorphologie

Einkettige Amphiphile bilden ähnlich wie zweikettige aus Doppelschichten aufgebaute Vesikel und Lamellen. Das starre Segment fördert bei ihnen eine gleichmäßige Ausrichtung der Moleküle. Der Einfluß der chemischen Struktur des starren Segments wurde bei einer Reihe von einkettigen Ammoniumamphiphilen systematisch untersucht^[57]. Elektronenmikroskopisch erkennt man die Bildung von Aggregaten verschiedener Gestalt: typisch sind globuläre Formen, Vesikel, Lamellen, Stäbchen, Röhren und Scheiben. Eine schematische Darstellung findet sich in Abbildung 17.

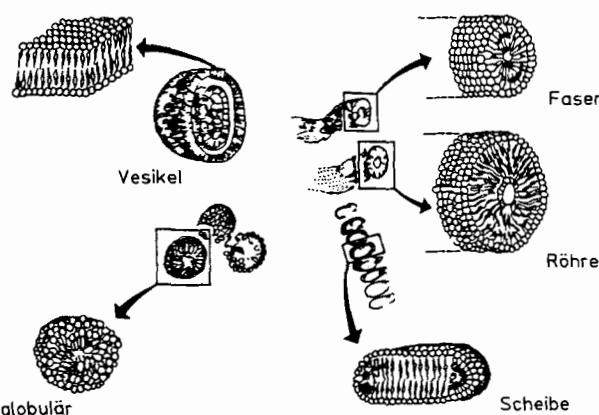
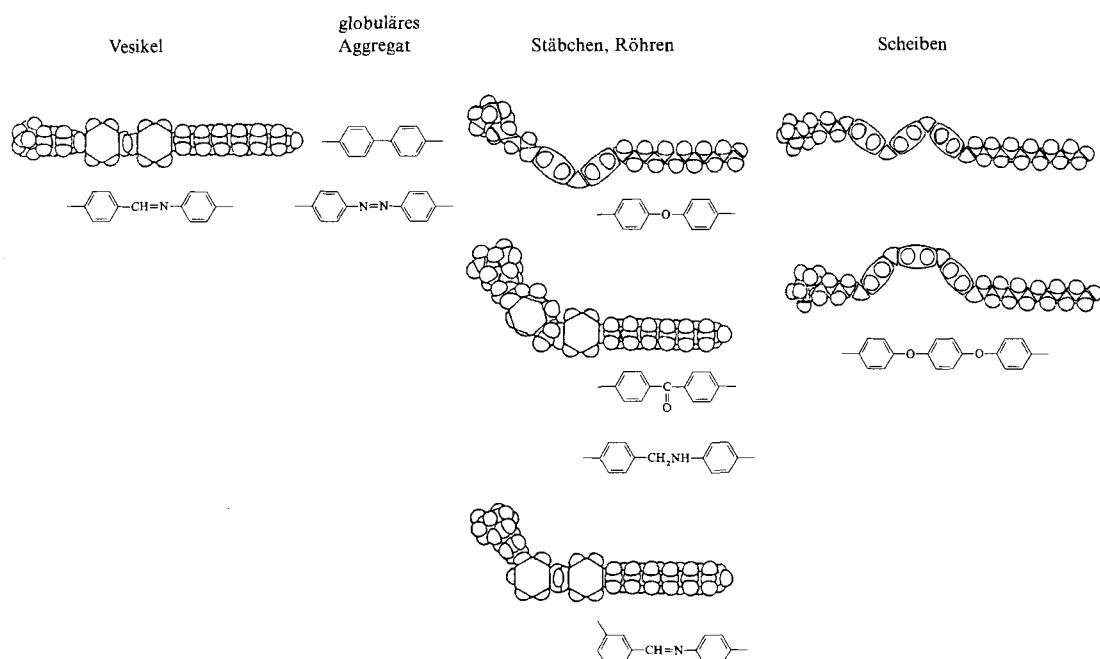
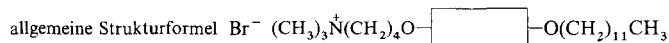


Abb. 17. Aggregatformen einkettiger Amphiphile.

Wie in Schema 3 zusammengefaßt, lassen sich diese Formen aus den unterschiedenen Charakteristika der starren Segmente erklären. Handelt es sich bei ihnen um Biphenyl- oder Azobenzoleinheiten, bilden sich globuläre Aggregate (vermutlich als Ansammlungen kleiner Doppelschichtbruchstücke). Die Diphenylazomethineinheit ähnelt zwar in ihrer Struktur der Azobenzoleinheit, als starres Segment zeigt sie jedoch ein anderes Verhalten. Aufgrund der dipolaren Wechselwirkungen zwischen den Diphenylazomethineinheiten entstehen mit ihr als starrem Segment gut ausgebildete Doppelschichtmembranen. Bei Amphiphilen mit symmetrischem starrem Segment (Biphenyl- oder Azobenzoleinheit) bilden sich großräumige geordnete Bereiche offensichtlich nicht so leicht.

Ein gebogenes starres Segment ist das gemeinsame Strukturelement der dritten Gruppe von amphiphilen Verbindungen. Die Abknickung kann durch eine einatomige Verknüpfung zweier Benzolringe, eine Drehung um eine Einfachbindung oder eine *meta*-Substitution verursacht sein. Interessant ist das gegensätzliche Verhalten der geraden und der geknickten Ammoniumamphiphile. Die gestreckten Moleküle neigen zur Bildung von planen, zweidimensionalen Anordnungen (Membranen), während die geknickten zu Krümmungen führen, die schließlich in die Bildung radialer Molekülverbände (stäbchenartige oder röhrenförmige Strukturen) münden. Zweifache *meta*-Substitution am starren Segment führt zu weniger hoch geordneten Aggregaten.

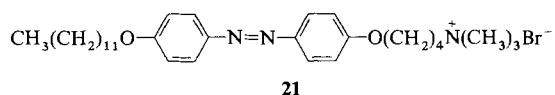


Schema 3. Schematische Darstellungen von Aggregatformen und zugehörigen starren Segmenten.

Beim scheibenförmigen Aggregat sind die Moleküle auf zwei unterschiedliche Arten angeordnet. Eine ist der zweidimensionale Verband (im flachen Teil der Scheibe) wie in der typischen Doppelschichtmembran, die andere ist eine stark gekrümmte Anordnung (an den Seitenteilen der Scheibe) wie im stäbchenförmigen Molekülverband. Die für die scheibenförmige Anordnung geeignete vierte Gruppe von Amphiphilen sollte also sowohl eine gestreckte als auch eine geknickte Konformation einnehmen können.

Solche morphologischen Korrelationen legen nahe, daß man die Oberflächenkrümmung eines Molekülverbandes steuern kann, indem man Amphiphile aus verschiedenen Klassen in geeigneter Weise mischt. Das Amphiphil 17(12,4) liefert gut ausgebildete multilamellare Vesikel (Abb. 18 a). Ersetzt man die Azomethin- durch die Diphenylether-Gruppierung (→ 20), so erhält man eine röhrenförmige Anord-

In ähnlicher Weise kann man durch das Mischen von 17(12,4) und 21 die Aggregationsformen beeinflussen. Behandelt man die aus mehreren Wandschichten bestehenden

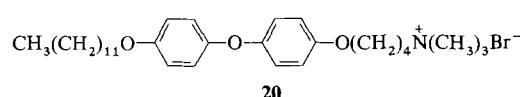


Vesikel von 17(12,4) und globuläres 21 gemeinsam mit Ultraschall, erhält man Vesikel mit nur einer Wand.

4. Doppelschichtmembranen aus Amphiphilen mit mehreren Ketten und Amphiphilen mit zwei Kopfgruppen

4.1. Dreikettige Amphiphile

Wie in Abschnitt 1 diskutiert, ist Ausgewogenheit zwischen hydrophilen und lipophilen Molekülteilen nicht der wichtigste Faktor für die Bildung von Doppelschichten. Ein gewisses Ungleichgewicht wird durch die bei der Ausrichtung der Moleküle gewonnene Stabilisierung ausgeglichen. Die Verbindungen 22–24 sind Beispiele für dreikettige Ammoniumamphiphile, die auf ihre Fähigkeit zur Bildung von Doppelschichten getestet wurden^[71]. Die einfachen dreikettigen Verbindungen 22 liefern keine gut ausgebildeten Doppelschichten. Dagegen bilden die Amphiphile 23 und 24 stabile Doppelschichtmembranen in Wasser, wie man aus den



nung (Abb. 18 b). Eine 1:1-Mischung beider Amphiphile liefert röhrenförmige Aggregate, die denen in Abbildung 18 b sehr ähnlich sind. Beträgt das Molverhältnis 7:3, findet man eine merkwürdige Mischung aus Röhren und Lamellen. Eine 9:1-Mischung führt zu gestapelten Scheiben (oder gestapelten Doppelschichtstücken) mit einer Schichtdicke von 40–50 Å (Abb. 18 c). Wahrscheinlich besteht der flache Teil der Scheiben hauptsächlich aus 17(12,4), während 20 an den Seiten der Scheiben, wo eine starke Krümmung erforderlich ist, konzentriert ist.

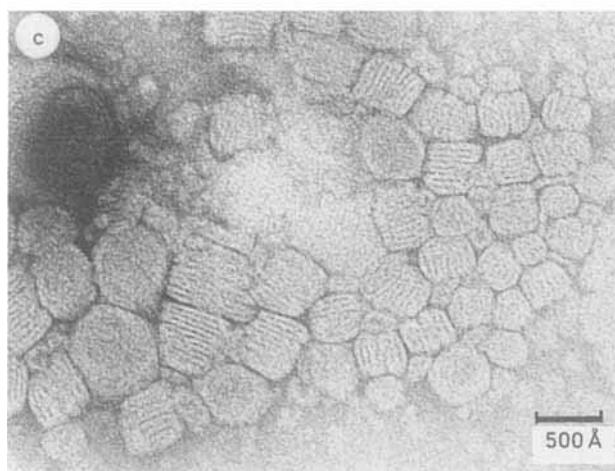
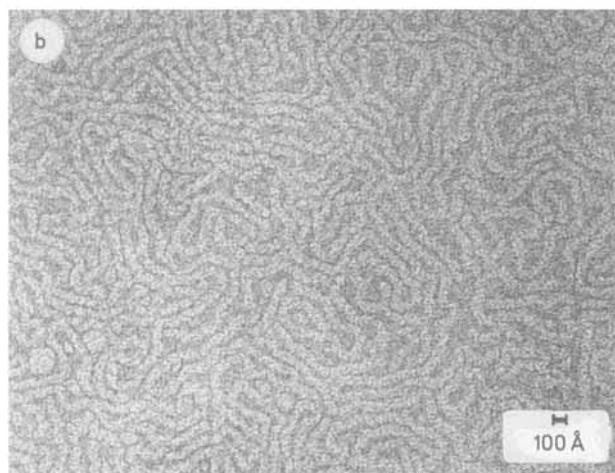
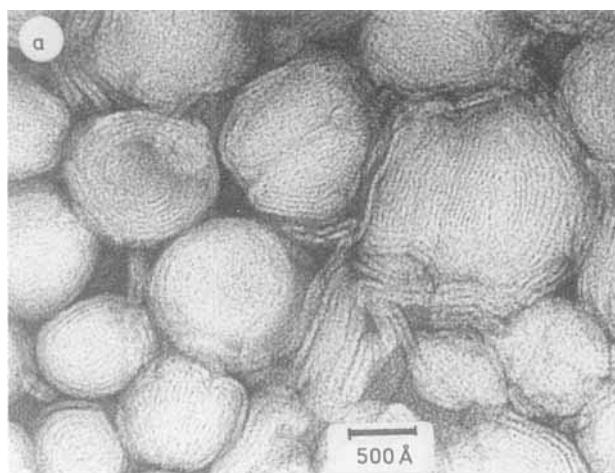
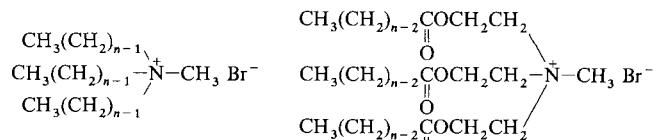


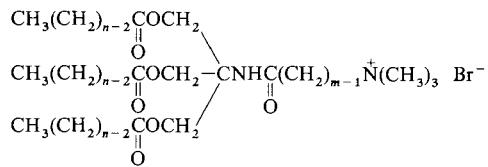
Abb. 18. Elektronenmikroskopische Aufnahmen (Negativfärbung mit UO_2^{2+}) wässriger Dispersionen von Doppelschichten aus einkettigen Ammoniumamphiphilen. a) 17(12,4); b) 20; c) eine 9:1-Mischung aus 17(12,4) und 20.

riesigen Molekulargewichten, dem Vorliegen einer Phasenumwandlung und aus elektronenmikroskopischen Untersuchungen schließen kann. Die Kalottenmodelle dieser Amphiphile mit unterschiedlichen Verbindungsstücken (Abb. 19) stützen diese experimentellen Beobachtungen. Bei **22**, $n = 12$, können sich die langen Alkylketten nahe der Ammoniumgruppe nicht parallel ausrichten, da diese tetraedrisch konfiguriert ist. Dagegen können die Alkylketten von **23**, $n = 12$, gut ausgerichtet werden. Die kompakte Anordnung der Ketten wird durch die Estergruppen bewirkt,



22, $n = 12, 16$

23, $n = 12, 16$



24: $(n, m) = (12, 2), (12, 11), (16, 2)$

und die Ammonium-Kopfgruppe kann ohne konformatio nelle Einschränkungen herausragen. Die gleiche Situation liegt bei **24**(12,2) vor, wiederum aufgrund der Estergruppen.

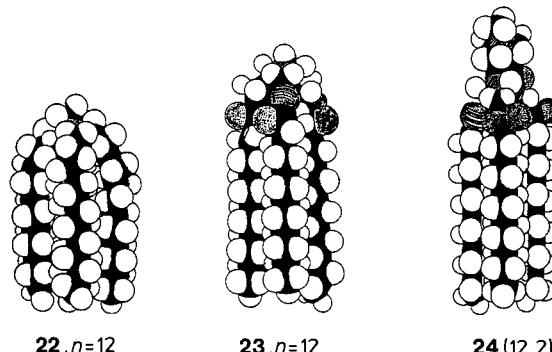
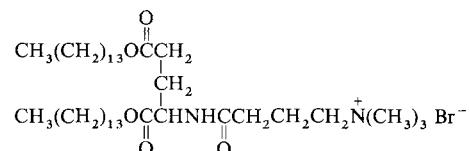
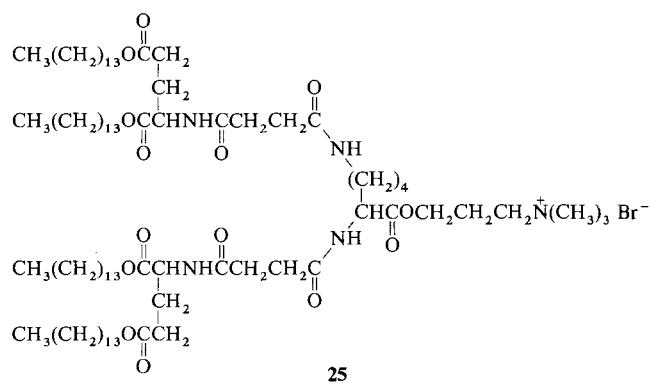


Abb. 19. Kalottenmodelle dreikettiger Amphiphile mit unterschiedlichen Verbindungsstücken. Bei **22** ist die parallele Ausrichtung der Alkylketten schlechter als bei **23** und **24**.

4.2. Vierkettige Amphiphile

Erst 1990 konnten wir darüber berichten, daß sich sogar Ammoniumamphiphile mit vier Ketten wie **25** zur Bildung zweidimensionaler Molekülverbände eignen^[72]. Diese Ver-



bindungen liefern bei einer Konzentration von 20 mM klare wässrige Dispersionen und zeigen die typischen Merkmale einer Doppelschichtbildung. Elektronenmikroskopisch sind Vesikel und bandförmige Aggregate zu erkennen. Ein DSC-Experiment lieferte einen Phasenumwandlungspeak. Das Phasenumwandlungsverhalten von **25** unterscheidet sich nicht sehr von dem des entsprechenden zweikettigen Amphi-phil **26**, da die Ausrichtung der Ketten stark von der Art des Verbindungsstück abhängt. Das chirale Bauelement in **25** und **26** sollte unterschiedliche chirale Bindungsstellen auf der Membranoberfläche erzeugen.

Das natürliche Gegenstück zu diesen Amphiphilen ist vierkettiges Cardiolipin. Interessanterweise kann Cardiolipin selbst jedoch keine stabilen Doppelschichten bilden.

4.3. Ammoniumamphiophile mit zwei Kopfgruppen

Einige Archaeabakterien enthalten eine weitere Klasse von Membranlipiden. Eine davon sind makrocyclische Amphiophile, die sich über die ganze Breite der Doppelschicht erstrecken^[73]. Würde man die Alkylketten synthetischer doppelschichtbildender Verbindungen an den Enden kovalent verknüpfen, so erhielte man Amphiophile mit zwei Kopfgruppen, die möglicherweise in Wasser Monoschichtmembranen bildeten.

Erweitert man die Strukturen der einkettigen, doppelschichtbildenden Amphiophile zu Amphiophilen mit zwei Kopfgruppen, erhält man Strukturen wie **27**–**29**^[74]. Zwei Ammoniumgruppen an den Molekülenden sind über eine einzige Kette aus Methylengruppen und aromatischen Gruppen verknüpft. Diese Verbindungen lassen sich alle in Wasser in Form stabiler Aggregate mit Molekulargewichten von 10^6 – 10^7 dispergieren. Elektronenmikroskopisch erkennt man Lamellen und stäbchenartige Strukturen. Wie Abbildung 20a zeigt, liefert **27** bei einer Konzentration von 10 mM sehr gut ausgebildete Lamellen mit einer Schichtdicke von 30–40 Å. Diese entspricht der Länge des gestreckten Moleküls, d. h. das Bisammoniummolekül ist senkrecht zur Schichtebene orientiert. Verlängert man das Molekül weiter und vergrößert die flexible Kohlenwasserstoffkette wie in **28** (Molekülänge: 67 Å), erhält man röhrenförmige Strukturen mit einem Durchmesser von 70–100 Å und dunklen Streifen in der Mitte (Ablagerungen von Uranylacetat). Die flexible Methylenkette im Zentrum des Moleküls ermöglicht wohl die für die röhrenförmige Gestalt (Abb. 20b) notwendige gekrümmte Packung der Moleküle.

Die starren Lamellen aus **27** können durch Ultraschallbehandlung in Gegenwart von Cholesterin im Verhältnis 3:1 in

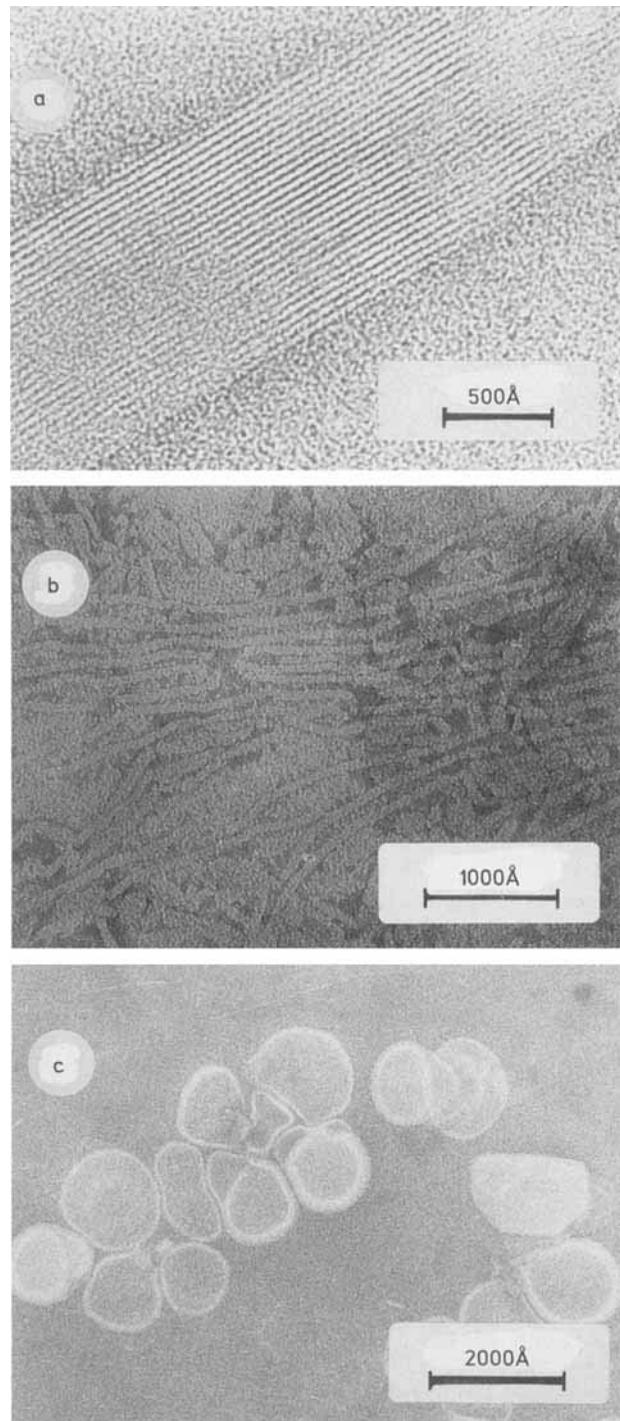
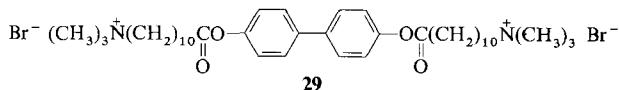
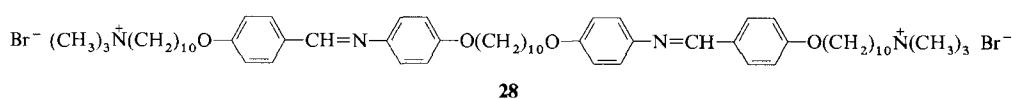
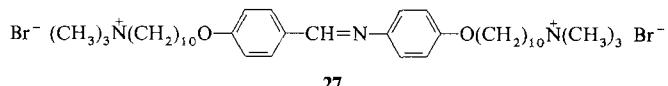


Abb. 20. Elektronenmikroskopische Aufnahmen (Negativfärbung mit UO_2^{2+}) wässriger Dispersionen von Ammoniumamphiophilen mit zwei Kopfgruppen. a) **27**; b) **28**; c) **27** + 1/3 Cholesterin.

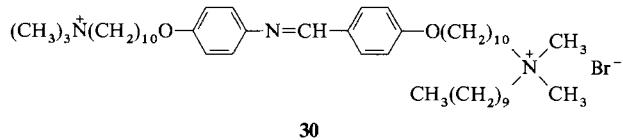


Vesikel mit einer Wand umgewandelt werden (Abb. 20c). Die Vesikel haben einen Durchmesser von 1000–3000 Å und eine Schichtdicke von 60–70 Å. Wir glauben, daß sich die Cholesterinmoleküle bevorzugt in die äußere Hälfte der Membran einlagern und so die für die Bildung von Vesikeln geeignete Krümmung der Oberfläche hervorrufen (Abb. 21 a). Bemerkenswerte durch Zugabe von Lysolecithin und Cholesterin hervorgerufene Änderungen der Form von Lecithinvesikeln wurden in einer richtungsweisenden Arbeit von Bangham und Horne im Jahre 1964 beschrieben^[11].



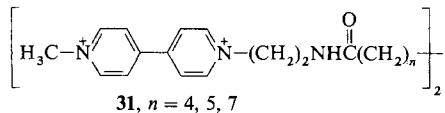
Abb. 21. Das Entstehen von Oberflächenkrümmungen bei Monoschichtmembranen. a) 27 + 1/3 Cholesterin; b) 30.

Eine weitere Möglichkeit zur Erzeugung von gekrümmten Oberflächen bieten unsymmetrische Bisammoniumverbindungen. Ersetzt man an einer der Ammonium-Kopfgruppen von 27 eine Methyl- durch eine Decylgruppe (→ 30), so än-



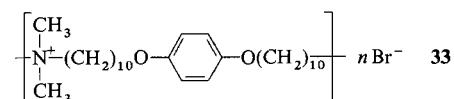
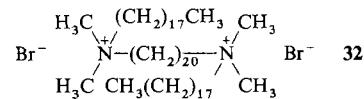
dert sich die Form der Aggregate: Aus Lamellen werden Vesikel mit mehreren Wänden^[75]. Die decylsubstituierte Ammonium-Kopfgruppe in 30 ist offensichtlich in der äußeren Oberfläche angereichert (Abb. 21 b).

Fuhrhop et al. berichteten über die Bildung von Monoschichtvesikeln aus den Amphiphilen 31 mit zwei Viologen-



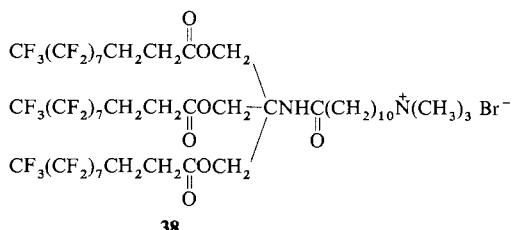
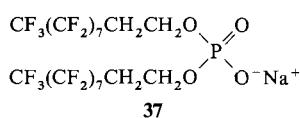
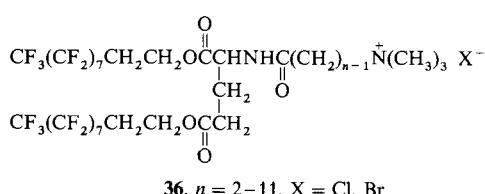
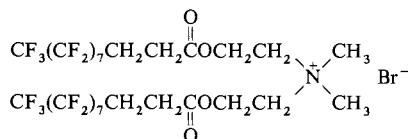
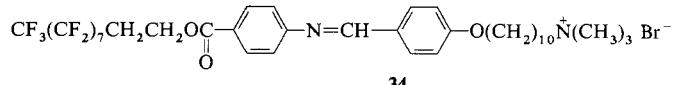
Kopfgruppen^[76]. Daraufhin führten sie umfangreiche Forschungsarbeiten an dieser Verbindungsklasse, d. h. an Bolaamphiphilen, durch. Sie stellten z.B. eine Reihe makrocyclischer Verbindungen mit zwei polaren Kopfgruppen her und untersuchten deren Vesikelbildung^[77].

Zu 27–31 verwandte Amphiphile sind auch durch Verknüpfung einer der beiden Alkylketten zweikettiger Amphiphile erhältlich^[78]. In der Tat können die Bisammoniumverbindung 32 und die ähnlichen ionischen Oligomere 33 Monoschichtmembranen bilden.

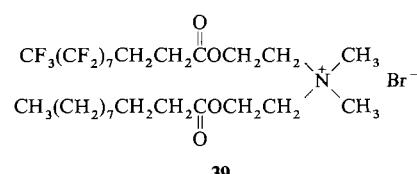


5. Doppelschichtmembranen aus Fluorkohlenwasserstoffamphiphilen

Ersetzt man die Kohlenwasserstoffketten eines Amphiphils durch Fluorkohlenwasserstoffketten, erhält man eine neuartige Klasse von Doppelschichtmembranen. Es gibt hier ebenfalls ein-, zwei- und dreikettige Verbindungen, z.B. 34–38^[79–82].



Bei Ultraschallbehandlung dieser Amphiphile in Wasser erhält man klare bis durchscheinende Dispersionen. Durch Elektronenmikroskopie nach Negativfärbung kann man Doppelschichtstrukturen nachweisen (Vesikel und/oder Lamellen). 35 liefert z.B. gut dispergierte Vesikel mit einer Wand. Ein zu 35 verwandtes Kohlenwasserstoffamphiphil (Dodecanoat) dagegen ergibt Vesikel mit mehreren Wänden. Bei 39, das sowohl eine Fluorkohlenwasserstoff- als auch eine Kohlenwasserstoffkette enthält, entstehen sogar noch



besser ausgebildete einwandige Vesikel. Amphiphile, die sich nur im Schwanzstück unterscheiden (Fluorkohlenwasserstoff vs. Kohlenwasserstoff) liefern Aggregate mit recht ähnlicher Form. Auch das einkettige Amphiphil 34 und dreikettige Amphiphile wie 38 bilden Doppelschichten.

Fluorkohlenwasserstoff-Doppelschichten zeigen im DSC-Thermogramm kleine endotherme Peaks. Die Phasenumwandlungstemperaturen T_c liegen 20–30 K über denen der Kohlenwasserstoff-Doppelschichten, und die Enthalpieänderungen sind geringer. Die niedrige Schmelzenthalpie ist offensichtlich eine inhärente Eigenschaft von Doppelschichten aus Fluorkohlenwasserstoffamphiphilen.

Abbildung 22 zeigt exemplarisch die Veränderung der Fluoreszenzdepolarisierung P von in Doppelschichtmembranen aus dreikettigen Amphiphilen eingebettetem Diphenylhexatrien^[82]. Bei niedriger Temperatur sind die P -Werte unabhängig von der Zahl der Fluorkohlenwasserstoffketten durchgehend hoch, nahe T_c sinken sie jedoch stark ab und sind bei höheren Temperaturen dann deutlich verschieden. Diese Daten zeigen folgendes: 1) Die Membranen sind bei niedriger Temperatur gleich starr. 2) Die Fluiditätszunahme (Abnahme der P -Werte) tritt in dem Temperaturbereich ein, in dem auch der jeweilige DSC-Peak liegt. 3) Die Membranfluidität der flüssigkristallinen Doppelschicht nimmt bei Temperaturen oberhalb T_c ab, wenn die Zahl der Fluorkohlenwasserstoffketten zunimmt.

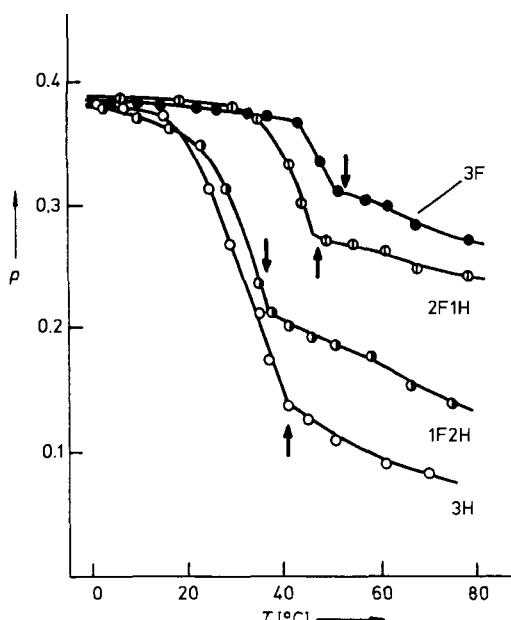


Abb. 22. Fluidität von Doppelschichten aus Fluorkohlenwasserstoffen, bestimmt über die Fluoreszenzdepolarisierung P von eingebettetem Diphenylhexatrien. Die Pfeile zeigen die durch DSC ermittelten T_c -Werte an. 3F = **38**, 3H = **24**(12,11), in 2F1H ist eine, in 1F2H sind zwei Fluorkohlenwasserstoffketten von **38** durch zwei bzw. eine Kohlenwasserstoffkette von **24**(12,11) ersetzt.

Fluorkohlenwasserstoffe sind mit den entsprechenden Kohlenwasserstoffen nicht gut mischbar. Dies wird durch die Bildung heterogener Micellen aus Fluorkohlenwasserstoff- und Kohlenwasserstoffseiten verdeutlicht^[83]. Gleichesmaßen sind Doppelschichten aus Fluorkohlenwasserstoffen und Kohlenwasserstoffen schlecht mischbar. Diese Situation kann verbessert werden, wenn man unsymmetrische Verbindungen wie **39** zugibt. Analog lässt sich auch bei den dreikettigen doppelschichtbildenden Verbindungen die Mischbarkeit erhöhen. Wie in Abbildung 23 schematisch dargestellt, sind die Kohlenwasserstoffkomponente (3H) und die Fluorkohlenwasserstoffkomponente (3F) kaum

mischbar. Gibt man das Amphiphil **1F2H** mit einem Fluorkohlenwasserstoff- und zwei Kohlenwasserstoffschwänzen zu, verbessert sich die Mischbarkeit der beiden ursprünglich vorhandenen Verbindungen.

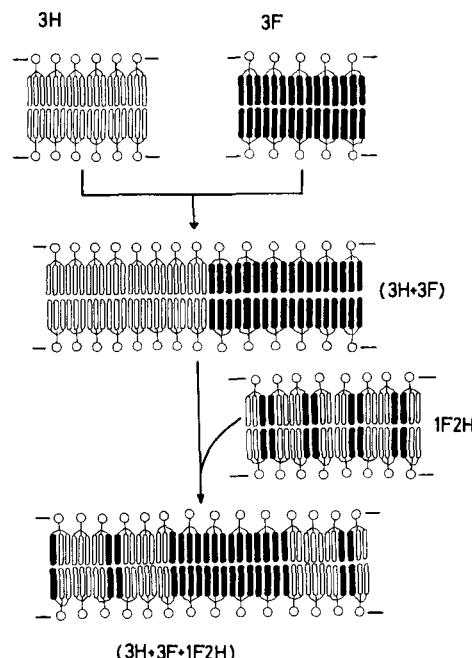
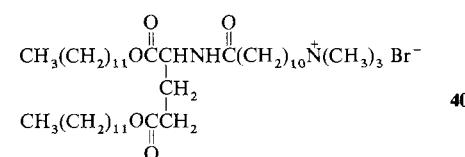


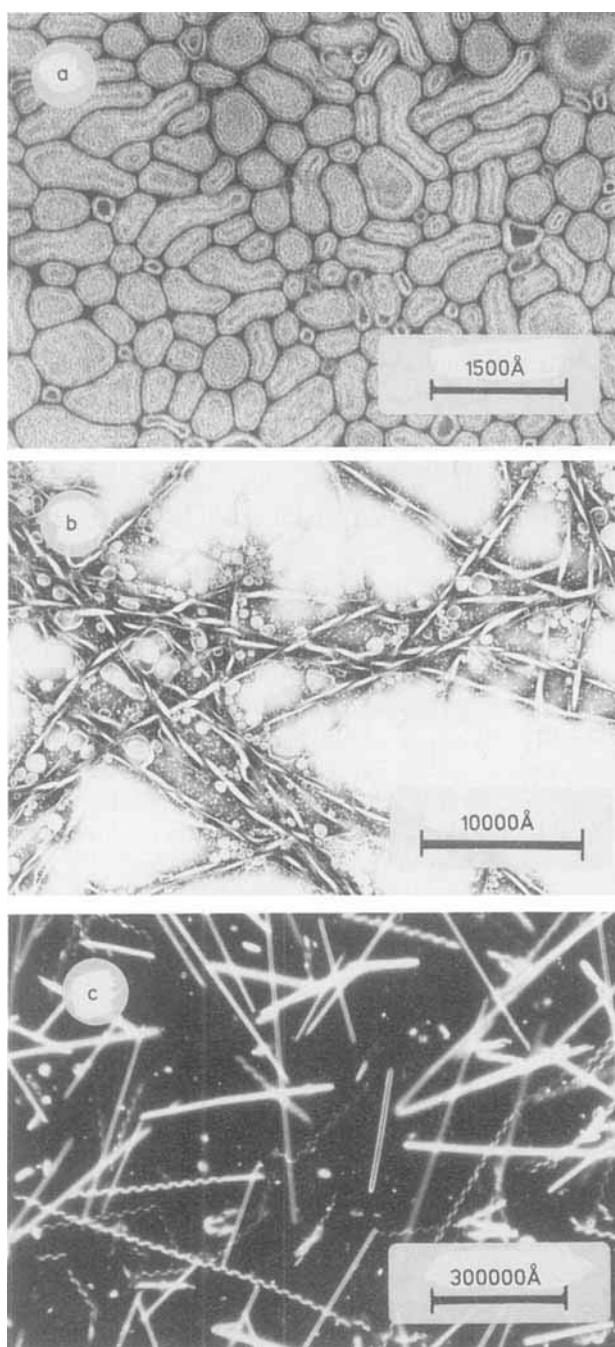
Abb. 23. Mischbarkeit von Doppelschichtmembranen aus dreikettigen Kohlenwasserstoff- und Fluorkohlenwasserstoffamphiphilen vor und nach der Zugebung eines gemischten Amphiphils.

Das Aggregationsverhalten von Fluorkohlenwasserstoffamphiphilen entspricht weitgehend dem der entsprechenden Kohlenwasserstoffverbindungen. Die Eigenschaften der Doppelschichten unterscheiden sich jedoch bei den beiden Verbindungsklassen deutlich: 1) Die Doppelschichten aus Fluorkohlenwasserstoffen sind für Ionen und kleine Moleküle deutlich schlechter durchlässig als Doppelschichten aus Kohlenwasserstoffen. 2) Diese beiden Membrankomponenten neigen zur Bildung getrennter Bereiche, eine Eigenschaft, die in wirkungsvoller Weise zur gesteuerten Permeation und Katalyse genutzt wurde^[81].

6. Chirale Doppelschichtmembranen

Wie in Abschnitt 2 diskutiert, sind Aminosäuren nützliche Bausteine beim Design doppelschichtbildender Verbindungen. Einige der aus solchen ein- und zweikettigen Amphiphilen erhältlichen chiralen Doppelschichten zeigen einen deutlich verstärkten Circular dichroismus (CD)^[84, 85]. Dies lässt den Schluß zu, daß die chiralen Moleküle aufgrund der Bildung von übergeordneten Strukturen in einer festen räumlichen Anordnung asymmetrisch fixiert sind. L-**40**, eine ziem-





lich einfache, chirale, doppelketige, amphiphile Verbindung bildet, wie in Abbildung 24a gezeigt, nach Ultraschallbehandlung in Wasser Vesikel mit einfacher oder doppelter Wand und einem Durchmesser von $300\text{--}1000\text{ \AA}$ ^[86]. Aus diesen Vesikeln entsteht langsam eine helicale Anordnung aus verdrehten Bändern (Abb. 24b). Bei weiterer Alterung entstehen Röhren mit helicalen Streifen. Diese Helices und Röhren können mit Dunkelfeld-Lichtmikroskopie (Abb. 24c)^[87] und hochauflösender Rasterelektronenmikroskopie (Abb. 24d)^[88] besser beobachtet werden. Ein Vorteil der beiden letztgenannten mikroskopischen Techniken ist die Möglichkeit, Echtzeit-Bilder zu erhalten: Lichtmikroskopisch kann man Wachstum und Abbau der Helices in Wasser mit einer Auflösung von $1\text{ }\mu\text{m}$ beobachten, und die dreidimensionale Struktur des Molekülverbands lässt sich rasterelektronenmikroskopisch mit einer theoretischen Auflösung von weniger als 10 \AA bestimmen.

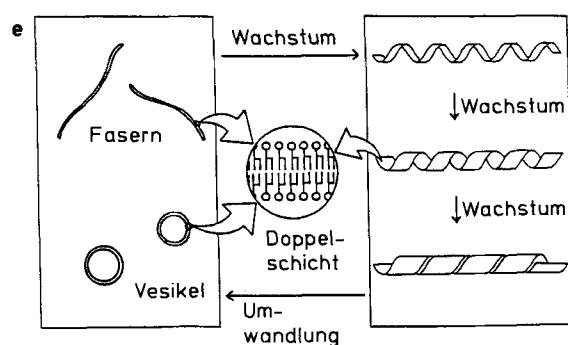
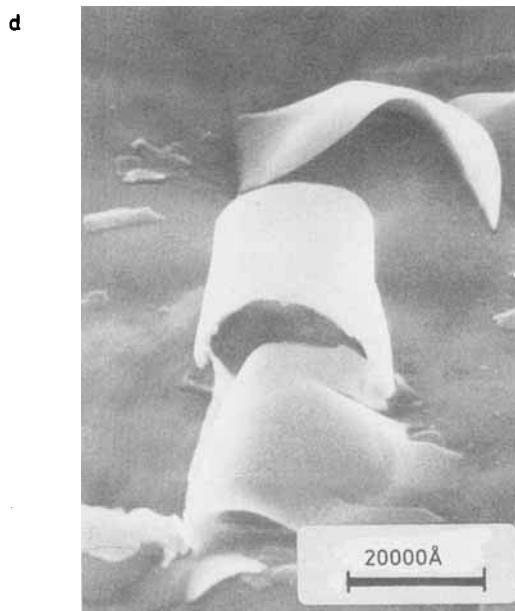


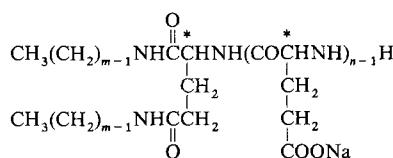
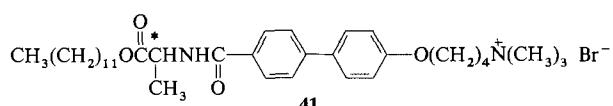
Abb. 24. Bildung helicaler Überstrukturen aus Doppelschichtmembranen chiraler Ammoniumamphiphile. a) Elektronenmikroskopische Aufnahme wäßriger Vesikel aus L-40; keine Alterung, UO_2^{2+} -Färbung. b) Elektronenmikroskopische Aufnahme der helicalen Überstruktur von L-40; UO_2^{2+} -Färbung. c) Mikroskopische Aufnahme (Dunkelfeld-Lichtmikroskopie) der helicalen Überstruktur von L-40. d) Elektronenmikroskopische Aufnahme (hochauflösende Rasterelektronenmikroskopie) der helicalen Überstruktur von L-40. e) Schematische Darstellung der Helixauf- und -abbau wieder.

Die helicale Überstruktur hat nur im kristallinen Zustand Bestand. Erwärmst man die wäßrige Dispersion von L-40 (T_c der Doppelschicht: $33\text{ }^\circ\text{C}$) auf $35\text{ }^\circ\text{C}$, so verwandeln sich alle Helices und Röhren in große, flexible Vesikel. Der Schmelzvorgang kann lichtmikroskopisch direkt beobachtet werden. Abbildung 24e gibt schematisch den Helixauf- und -abbau wieder.

Das enantiomere Amphiphil D-40 zeigte in ähnlicher Weise ein langsames Wachstum von Helices. Im Gegensatz zu den rechtshändigen Helices des L-Enantiomers sind sie alle linkshändig. Bei der Doppelschicht aus racemischem 40 verwandeln sich die zunächst gebildeten Vesikel in stäbchenartige Aggregate und bilden keine Helices.

Die Bildung von Helices hängt in empfindlicher Weise von der Molekülstruktur ab. Eine nahe verwandte amphiphile Verbindung mit einem kürzeren Abstandshalter – CH_2 statt $(\text{CH}_2)_{10}$ – zeigt keine Helixbildung. Möglicherweise verhindert der kürzere Abstandshalter eine geregelte Ausrichtung der Moleküle, denn dieses Amphiphil bildet statt dessen glatte, einwandige Vesikel.

Auch mit anderen doppelschichtbildenden Amphiphilen erhält man helicale Überstrukturen. Das einkettige Ammoniumamphiphil **41** liefert helicale Überstrukturen und eine CD-Verstärkung^[89]. Cho und Park berichteten über helicale Überstrukturen bei kationischen, cholesterinhaltigen Polymeren^[60]. Yamada et al.^[90] fanden zur gleichen Zeit, zu der



42, $m = 12, 16$

wir unsere ersten Beobachtungen machten, daß Dialkylamphiphile **42** mit der Oligoglutamat-Kopfgruppe helicale Überstrukturen bilden (verdrillte Bänder mit einer Schichtdicke von 30–40 Å). Auch ein- und zweikettige Phosphatamphiphile können zu helicalen Überstrukturen führen^[91]. In einer Dispersion eines diacetylenischen Phosphocholinlipids findet man röhrenförmige Aggregate als Produkte eines helicalen Wachstums^[92]. Ähnliche helicale Fasern aus Lipiddoppelschichten wurden bei *N*-Octylaldonamiden beobachtet^[93, 94].

7. Anwendungen und weitere Entwicklungen

In den vorangegangenen Abschnitten beschrieben wir die für den Aufbau synthetischer Doppelschichtmembranen wesentlichen molekularen Strukturen und die grundlegenden physikalisch-chemischen Eigenschaften solcher Membranen. Bedenkt man die zahlreichen physiologischen Vorgänge, bei denen biologische Membranen eine Rolle spielen, so sollten eigentlich auch für synthetische Doppelschichten viele funktionelle Anwendungen existieren. Im folgenden werden sie kurz beschrieben.

7.1. Als Modelle und zum Ersatz biologischer Membranen

In ihren grundlegenden strukturellen und physikalisch-chemischen Eigenschaften entspricht eine synthetische Doppelschichtmembran einer aus natürlichen Lipiden aufgebauten biologischen Membran. Daher könnten Lipidbestandteile biologischer Membranen durch synthetische Moleküle ersetzt werden. Ringsdorf et al. rekonstituierten z.B. ATPase in einer polymeren Doppelschichtmembran aus einem diacetylenischen Amphiphil^[95]. O'Brien et al. integrierten in partiell polymerisierte Vesikel eines Dienoylphosphatidylcholins Rhodopsin ohne Denaturierung^[96]. Wir konnten zeigen, daß sich Myoglobin, wasserlösliches Häm-Protein, zwischen den Doppelschichten von gegossenen Filmen eines synthetischen Amphiphils im nativen Zustand einlagern läßt^[97]. Die räumliche Orientierung des Myoglobins wird

dabei offensichtlich durch elektrostatische Wechselwirkungen zwischen der positiven Oberflächenladung des Proteins und den negativ geladenen Phosphatgruppen der Doppelschichtmembran bestimmt. Interessanterweise zeigte das membrangebundene Myoglobin Redoxaktivität^[98]. Dies ist ein wichtiger Schritt zu interessanten molekularen Komposit-Werkstoffen aus natürlichen und synthetischen Bestandteilen.

Murakami et al. untersuchten vor ein paar Jahren ausführlich die Nutzung funktionalisierter synthetischer Doppelschichten als enzymanaloge aktive Zentren für Vitamin-B₆-abhängige Transaminierungen und β-Verschiebungen^[99] sowie für Vitamin-B₁₂-abhängige Kohlenstoffskelettschlüsse^[100].

7.2. Substrateinfang und Reaktionslenkung

Vesikel aus synthetischen Doppelschichten können in ihrer inneren wässrigen Phase genau wie Liposomen aus Biolipiden Ionen und Moleküle einschließen. Darüber hinaus wurden zahlreiche polymere synthetische Vesikel auf ihre Eignung als Arzneimittelträger untersucht^[11]. Die Möglichkeit, Moleküle einzuschließen, kann zu einer Aufteilung von Verbindungen auf die innere und die äußere Phase führen. Dieser Effekt wurde von vielen Arbeitsgruppen untersucht, die die Umwandlung von Sonnenenergie im photosynthetischen Reaktionszentrum nachahmen möchten^[101]. Auch weitere organische Reaktionen ließen sich durch die Trennung der Reaktanten durch eine Doppelschicht und durch Flip-Flop-Austauschvorgänge von in eine Doppelschicht eingebauten Reaktanten beeinflussen^[102].

Der Ordnungszustand und der physikalische Zustand (Phasentrennung und Phasenumwandlung) einer Doppelschicht kann zur wirkungsvollen Steuerung chemischer Reaktionen genutzt werden. So wird durch eine Phasentrennung (Domänenbildung) bei zwei reagierenden Komponenten eine einzigartige Reaktivität erzeugt^[40]. Man kann einen Oberflächenrezeptor herstellen, der in der Lage ist, durch Induktion einer Phasentrennung chemische Signale zu unterscheiden, weiterzuleiten und zu verstärken^[39].

7.3. Design geordneter funktioneller Einheiten

Die Zweidimensionalität von Doppelschichtmembranen eignet sich besonders gut zur planvollen Anordnung von photoaktiven, elektronischen und magnetischen funktionellen Einheiten. In diesem Zusammenhang erweist sich die schon in Abschnitt 3.2 diskutierte Korrelation zwischen chemischer Struktur und Anordnung der Moleküle als nützlich. Eine Doppelschicht aus einem Azobenzolderivat mit einer schrägen (J-artigen) Anordnung der Moleküle (siehe Abb. 14) zeigt eine hocheffiziente Elektronen- und Energieübertragung innerhalb der Doppelschicht und zu einem membrangebundenen Cyaninfarbstoff. Bei analogen Doppelschichten mit paralleler Stapelung der Chromophore treten derartige Übertragungen nicht auf^[103].

Manche komplementär geladenen Farbstoffmoleküle binden in spezifischer Weise an die Oberfläche einer Doppelschicht. So werden etwa anionische Cyaninfarbstoffe an Ammoniumdoppelschichten in Wasser entweder als Mono-

mere, als H-Aggregate oder als J-artige Aggregate gebunden^[104].

Ist die polare Kopfgruppen einer Doppelschicht ein Chelatbildner, der Übergangsmetall-Ionen binden kann, so erfolgt eine Kopplung der Elektronenspins an der Membranoberfläche. Ein einkettiges Amphiphil mit einer Cyclamat-Kopfgruppe beispielsweise bildet an der Doppelschicht Cu^{II} -Chelate mit einer ausgeprägten antiparamagnetischen Wechselwirkung^[105]. Andere Anordnungen der Metallkomplexe könnten interessante magnetische und optische Eigenschaften zur Folge haben.

7.4. Monoschichten auf Oberflächen, Langmuir-Blodgett(LB)-Filme und planare Lipidmembranen (BLM)

Die meisten doppelschichtbildenden Amphiphile können an der Luft-Wasser-Grenzfläche auch Monoschichten bilden. Absorptionsspektroskopisch konnte man zeigen, daß die Ausrichtung der Moleküle in den Monoschichten und in den entsprechenden LB-Filmen der in den wäßrigen Doppelschichten ganz ähnlich ist^[106]. Die Fähigkeit zur Selbstorganisation, die diesen Amphiphilen zu eigen ist, trägt besonders zur Stabilität der Monoschichten bei und unterstützt die Herstellung von LB-Filmen. Auch stabile BLMs können mit einigen zweikettigen Ammoniumamphiphilen erhalten werden^[107]. Dabei ist für die Lebensdauer der Grad der Ausrichtung der Alkylketten entscheidend. Es ist naheliegend, daß eine wäßrige Doppelschicht, eine monomolekulare Oberflächenschicht und eine planare Doppelschicht (BLM) gemeinsame Strukturmerkmale haben. Daher sind die hier diskutierten Prinzipien des Molekül-Designs auch bei der Entwicklung neuer LB-Filme und BLMs von Nutzen.

7.5. Gegossene Filme und ihr Einsatz als molekulare Matrizen

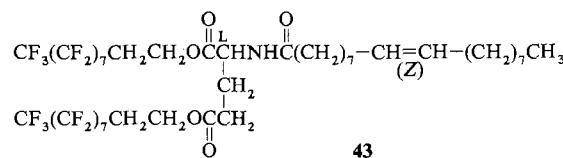
Die ausgeprägte Fähigkeit von Doppelschichtmembranen zur Selbstorganisation zeigt sich besonders deutlich in der Bildung von stabilen gegossenen Filmen. Transparente Filme mit einer gleichmäßigen, aus vielen Schichten bestehenden Struktur erhält man leicht, wenn man wäßrige Dispersionen synthetischer Doppelschichtmembranen auf einer festen Unterlage aufträgt^[63, 108]; dies gilt auch für einige Phospholipide^[109]. Bemerkenswert ist, daß aus nicht-kovalenten Molekülverbänden flexible, sich selbst stabilisierende Filme erhältlich sind. Mit Hilfe dieser gegossenen Filme wurden einzigartige molekulare Sensoren sowie Permeationskontrollen realisiert^[110].

Die makroskopische Anisotropie gegossener Filme wurde zum Einbau planarer Metallkomplexe in einer vorgegebenen räumlichen Anordnung genutzt^[111]. Später zeigten Ishikawa und Kunitake^[112], daß sich anionische Porphyrine in gegossene Filme aus Ammoniumamphiphil-Doppelschichtmembranen integrieren lassen; die räumliche Anordnung ergibt sich dabei durch die Optimierung der elektrostatischen Anziehung zwischen der negativen Ladung des Porphyrinrings und der positiv geladenen Oberfläche der Doppelschicht. Diese Technik sollte zu planvoll erstellten molekularen Systemen („Designer-Systeme“) führen.

Da synthetische Doppelschichten als unabhängige Einheiten stabil sind, bleibt die gleichmäßige Doppelschichtanordnung sogar dann erhalten, wenn Gastmoleküle in den Raum zwischen den Schichten eines gegossenen Films eingebracht werden. Vernetzt man ein polymerisierbares Gastmolekül und entfernt anschließend die Doppelschichtmatrix durch Lösungsmittelextraktion, so erhält man vielschichtige zweidimensionale molekulare Netzwerke^[113, 114]. Dieses Vorgehen eignet sich sowohl für eine auf molekularer Ebene gesteuerte Synthese von Siloxannetzwerken^[115, 116] als auch für die Hydrolyse von FeCl_2 in einem gegossenen Film zu ausgerichteten Eisenoxidpartikeln^[117]. Dies verdeutlicht, daß aus vielen Doppelschichten aufgebauten gegossenen Filmen hervorragende Matrizen für die Herstellung zweidimensionaler organischer und anorganischer Materialien sind. Eine Sol-Gel-Kondensation anorganischer Edukte in einer solchen Matrix führt zu neuartigen Keramiken mit molekularen Präzision.

7.6. Aufbau von Doppelschichten in organischen Medien

Die wichtigste treibende Kraft für die Selbstorganisation von biologischen und synthetischen Membranen ist die hydrophobe Wechselwirkung. Diese besteht nicht mehr in organischen Lösungsmitteln, die mit den Alkylschwänzen der Membrankomponenten mischbar sind. Vor kurzem machten wir uns die Tatsache, daß fluorierte Alkylketten mit herkömmlichen organischen Lösungsmitteln nicht mischbar sind, für den Aufbau von Doppelschichten in organischen Medien zunutze^[118, 119]. Das Molekül-Design für diese Verbindungen ähnelt im Prinzip dem für in Wasser doppelschichtbildende Verbindungen; allerdings muß die hydrophile Kopfgruppe durch eine flexible Kohlenwasserstoffgruppe wie in **43** ersetzt werden. Die Bildung von Komparti-



menten auf molekularer Ebene und neuartige Anordnungsmöglichkeiten für funktionelle Moleküle sind nur zwei Beispiele für die verschiedenartigsten Anwendungen, die dieses System unserer Meinung nach ermöglicht.

Der Autor dankt allen Mitarbeitern für den Einsatz, mit dem sie die in dieser Übersicht beschriebenen Ergebnisse erarbeitet haben, sowie R. Ando, C. Tsuda und T. Nishimi für ihre Hilfe beim Erstellen des Manuskripts.

Eingegangen am 6. August 1991 [A 867]

- [1] A. D. Bangham, R. W. Horne, *J. Mol. Biol.* **1964**, *8*, 660.
 - [2] J. M. Gebicki, M. Hicks, *Nature* **1973**, *3243*, 232.
 - [3] W. R. Hargreaves, D. W. Deamer, *Biochemistry* **1978**, *17*, 3759.
 - [4] H. Brockerhoff in *Bio Organic Chemistry*, Vol. 3 (Hrsg.: E. E. von Tame-
len), Academic Press, New York, **1977**, S. 1.
 - [5] C. Tanford, *The Hydrophobic Effect. Formation of Micelles, Polymers and
Biological Membranes*, Wiley Interscience, New York, **1973**, Kap. 9.
 - [6] J. N. Israelachvili, D. J. Mitchell, B. W. Ninham, *J. Chem. Soc. Faraday
Trans.* **1976**, *2*, 1525.

- [7] T. Kunitake, Y. Okahata, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3860.
- [8] A. W. Ralston, D. N. Eggenberger, P. L. DuBrow, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 977.
- [9] H. Kunieda, K. Shinoda, *J. Phys. Chem.* **1978**, *82*, 1710.
- [10] G. W. Gray, P. A. Winsor in *Lyotropic Liquid Crystals* (Hrsg.: S. Friborg), American Chemical Society, Washington, **1976**, Kap. 1, S. 10.
- [11] J. H. Fendler, *Membrane Mimetic Chemistry*, Wiley-Interscience, New York, **1982**, Kap. 6.
- [12] J.-H. Fuhrhop, J. Mathieu, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 124; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 100.
- [13] H. Ringsdorf, B. Schlarb, J. Venzmer, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 117; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 113.
- [14] T. Kunitake, Y. Okahata, K. Tamaki, F. Kumamaru, M. Takayanagi, *Chem. Lett.* **1977**, 387.
- [15] K. Deguchi, J. Mino, *J. Colloid Interface Sci.* **1978**, *65*, 155.
- [16] U. Herrmann, J. H. Fendler, *Chem. Phys. Lett.* **1979**, *64*, 270.
- [17] Y. Y. Lim, J. H. Fendler, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4023.
- [18] K. Kano, A. Romero, B. Djermoune, H. H. Ache, J. H. Fendler, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4030.
- [19] A. M. Carmona-Ribeiro, H. Chaimovitch, *Biochem. Biophys. Acta* **1983**, *733*, 172.
- [20] T. Kunitake, Y. Okahata, *Chem. Lett.* **1977**, 1337.
- [21] T. Kunitake, N. Nakashima, S. Hayashida, K. Yonemori, *Chem. Lett.* **1979**, 1413.
- [22] E. J. R. Sudhölter, J. B. F. N. Engberts, D. Hockstra, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2467.
- [23] Y. Murakami, A. Nakano, K. Fukuya, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4235.
- [24] J.-H. Fuhrhop, H. Bartsch, D. Fritsch, *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 797; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 804.
- [25] T. Kunitake, M. Shimomura, Y. Hashiguchi, T. Kawanaka, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 833.
- [26] T. Kunitake, Y. Okahata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 1877.
- [27] R. A. Mortara, R. H. Quina, H. Chaimovitch, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1978**, *81*, 1080.
- [28] Y. Okahata, S. Tanamachi, M. Nagai, T. Kunitake, *J. Colloid Interface Sci.* **1981**, *82*, 401.
- [29] T. Kajiyama, A. Kumano, M. Takayanagi, Y. Okahata, T. Kunitake, *Contemp. Top. Polym. Sci.* **1984**, *4*, 829.
- [30] K. Okuyama, Y. Soboi, K. Hirabayashi, A. Harada, A. Kumano, T. Kajiyama, M. Takayanagi, T. Kunitake, *Chem. Lett.* **1984**, 2117.
- [31] K. Okuyama, Y. Soboi, N. Iijima, K. Hirabayashi, T. Kunitake, T. Kajiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 1485.
- [32] K. Okuyama, N. Iijima, K. Hirabayashi, T. Kunitake, M. Kusunoki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 2337.
- [33] H. Okada, Kyushu Universität, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [34] M. Kodama, T. Kunitake, S. Seki, *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 1550.
- [35] Y. Okahata, R. Ando, T. Kunitake, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1981**, *85*, 789.
- [36] T. Kunitake, R. Ando, Y. Ishikawa, *Mem. Fac. Eng. Kyushu Univ.* **1986**, *46*, 221.
- [37] J.-M. Kim, T. Kunitake, *Mem. Fac. Eng. Kyushu Univ.* **1989**, *49*, 93.
- [38] M. Shimomura, T. Kunitake, *Chem. Lett.* **1981**, 1001.
- [39] M. Shimomura, T. Kunitake, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1757.
- [40] T. Kunitake, H. Ihara, Y. Okahata, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6070.
- [41] Beispieleweise V. Luzzati in *Biological Membranes* (Hrsg.: D. Chapman) Academic Press, New York, **1968**, S. 71.
- [42] Y. Murakami, A. Nakano, J. Kikuchi, T. Takaki, K. Uchimura, *Chem. Lett.* **1983**, 1891.
- [43] Y. Murakami, J. Kikuchi, T. Takaki, K. Uchimura, A. Nakano, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2161.
- [44] Y. Murakami, J. Kikuchi, T. Takaki, K. Uchimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 515.
- [45] L. A. M. Rupert, D. Hoekstra, J. B. F. N. Engberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2628.
- [46] L. A. M. Rupert, J. B. F. N. Engberts, D. Hoekstra, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3920.
- [47] L. A. M. Rupert, J. F. L. van Breemen, E. F. J. van Bruggen, J. B. F. N. Engberts, D. Hoekstra, *J. Membr. Biol.* **1987**, *95*, 255.
- [48] A. M. Carmona-Ribeiro, H. Chaimovitch, *Biophys. J.* **1986**, *50*, 621.
- [49] Beispieleweise D. F. Evans, B. W. Ninham, *J. Phys. Chem.* **1986**, *90*, 226.
- [50] H. Hotani, *J. Mol. Biol.* **1984**, *178*, 113.
- [51] N. Nakashima, S. Asakuma, T. Kunitake, H. Hotani, *Chem. Lett.* **1984**, 227.
- [52] N. Kimizuka, T. Takasaki, T. Kunitake, *Chem. Lett.* **1988**, 1911.
- [53] T. Kunitake, Y. Okahata, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 549.
- [54] M. Shimomura, R. Ando, T. Kunitake, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1983**, *87*, 1134.
- [55] Y. Okahata, T. Kunitake, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1980**, *84*, 550.
- [56] Y. Okahata, H. Ihara, M. Shimomura, S. Tawaki, T. Kunitake, *Chem. Lett.* **1980**, 1169.
- [57] T. Kunitake, Y. Okahata, M. Shimomura, S. Yasunami, K. Takarabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5401.
- [58] M. Shimomura, H. Hashimoto, T. Kunitake, *Chem. Lett.* **1982**, 1285.
- [59] T. Kunitake, R. Ando, Y. Ishikawa, *Mem. Fac. Eng. Kyushu Univ.* **1986**, *46*, 245.
- [60] I. Cho, J. G. Park, *Chem. Lett.* **1987**, 977.
- [61] T. Kunitake, N. Yamada, N. Fukunaga, *Chem. Lett.* **1984**, 1089.
- [62] M. Kasha in *Spectroscopy of the Excited State* (Hrsg.: B. D. Bartolo), Plenum Press, New York, **1976**, S. 337.
- [63] T. Kunitake, M. Shimomura, T. Kajiyama, A. Harada, K. Okuyama, M. Takayanagi, *Thin Solid Films* **1984**, *121*, 189.
- [64] G. Xu, K. Okuyama, M. Shimomura, *Polym. Prepr. Jpn.* **1989**, *38*, 2407.
- [65] K. Okuyama, H. Watanabe, M. Shimomura, K. Hirabayashi, T. Kunitake, T. Kajiyama, N. Yasuoka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 3351.
- [66] H. Watanabe, K. Okuyama, H. Ozawa, K. Hirabayashi, M. Shimomura, T. Kunitake, N. Yasuoka, *Nippon Kagaku Kaishi* **1988**, 55.
- [67] K. Okuyama, C. Mizuguchi, G. Xu, M. Shimomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 3211.
- [68] Y. Nakayama, T. Takahagi, F. Soeda, A. Ishitani, M. Shimomura, K. Okuyama, T. Kunitake, *Appl. Surf. Sci.* **1988**, *33/34*, 1307.
- [69] A. Harada, K. Okuyama, A. Kumano, T. Kajiyama, M. Takayanagi, T. Kunitake, *Polym. J.* **1986**, *18*, 281.
- [70] Y. Ishikawa, T. Nishimi, T. Kunitake, *Chem. Lett.* **1990**, 165.
- [71] T. Kunitake, N. Kimizuka, N. Higashi, N. Nakashima, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1978.
- [72] N. Kimizuka, H. Ohira, M. Tanaka, T. Kunitake, *Chem. Lett.* **1990**, 29.
- [73] Beispieleweise S. C. Kushwaha, M. Kates, G. D. Sprott, I. C. P. Smith, *Biochem. Biophys. Acta* **1981**, *664*, 156.
- [74] Y. Okahata, T. Kunitake, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5231.
- [75] S. Yasunami, Diplomarbeit, Kyushu Universität, **1980**.
- [76] E. Baumgartner, J.-H. Fuhrhop, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 564; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 550.
- [77] J.-H. Fuhrhop, H.-H. David, J. Mathieu, V. Liman, H.-J. Winter, E. Boekema, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1785.
- [78] T. Kunitake, A. Tsuge, K. Takarabe, *Polym. J. (Tokyo)* **1985**, *17*, 633.
- [79] T. Kunitake, Y. Okahata, S. Yasunami, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5547.
- [80] T. Kunitake, S. Tawaki, N. Nakashima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 3235.
- [81] T. Kunitake, N. Higashi, *Makromol. Chem. Suppl.* **1985**, *14*, 81.
- [82] T. Kunitake, N. Higashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 692.
- [83] Beispieleweise P. Mukerjee, A. Y. S. Yang, *J. Phys. Chem.* **1976**, *80*, 1388.
- [84] T. Kunitake, N. Nakashima, M. Shimomura, Y. Okahata, K. Kano, T. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6642.
- [85] T. Kunitake, N. Nakashima, K. Morimitsu, *Chem. Lett.* **1980**, 1347.
- [86] N. Nakashima, S. Asakuma, J.-M. Kim, T. Kunitake, *Chem. Lett.* **1984**, 1709.
- [87] N. Nakashima, S. Asakuma, T. Kunitake, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 509.
- [88] Y. Ishikawa, T. Nishimi, T. Kunitake, *Chem. Lett.* **1990**, 25.
- [89] T. Kunitake, N. Yamada, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 655.
- [90] K. Yamada, H. Ihara, T. Ide, T. Fukumoto, *Chem. Lett.* **1984**, 1713.
- [91] J.-M. Kim, Y. Ishikawa, T. Kunitake, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1991**, 885.
- [92] P. Yager, P. E. Schoen, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1964**, *106*, 371, und spätere Veröffentlichungen dieser Autoren.
- [93] B. Pfannemüller, W. Walte, *Chem. Phys. Lipids* **1985**, *37*, 227.
- [94] J.-H. Fuhrhop, U. Liman, V. Koesling, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6840.
- [95] N. Wagner, K. Dose, H. Koch, H. Ringsdorf, *FEBS Lett.* **1981**, *132*, 313.
- [96] P. N. Tyminski, L. H. Latimer, D. F. O'Brien, *Biochemistry* **1988**, *27*, 2696.
- [97] I. Hamachi, S. Noda, T. Kunitake, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6744.
- [98] I. Hamachi, S. Noda, T. Kunitake, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9625.
- [99] Y. Murakami, J. Kikuchi, K. Akiyoshi, N. Shiratori, *Isr. J. Chem.* **1987/1988**, *28*, 23.
- [100] Y. Murakami, Y. Hisaeda, T. Ohno, Y. Matsuda, *Chem. Lett.* **1986**, 731.
- [101] T. Kunitake, *New J. Chem.* **1987**, *11*, 141.
- [102] Beispieleweise R. A. Moss, T. Fujita, S. Ganguli, *Langmuir* **1990**, *6*, 1197.
- [103] M. Shimomura, T. Kunitake, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5175.
- [104] N. Nakashima, R. Ando, H. Fukushima, T. Kunitake, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 707.
- [105] T. Kunitake, Y. Ishikawa, M. Shimomura, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 327.
- [106] Beispieleweise N. Kimizuka, T. Kunitake, *Colloids Surf.* **1989**, *38*, 79.
- [107] S. Kato, T. Kunitake, *Chem. Lett.* **1991**, 261.
- [108] N. Nakashima, R. Ando, T. Kunitake, *Chem. Lett.* **1983**, 1577.
- [109] Beispieleweise W. L. Hubell, H. M. McConnell, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1989**, *64*, 20.
- [110] Y. Okahata, H. Ebato, *Anal. Chem.* **1989**, *61*, 2185.
- [111] T. Kunitake, Y. Ishikawa, M. Shimomura, H. Okawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2059.
- [112] Y. Ishikawa, T. Kunitake, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 621.
- [113] S. Asakuma, T. Kunitake, *Chem. Lett.* **1989**, 2059.
- [114] S. Asakuma, H. Okada, T. Kunitake, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1749.
- [115] K. Sakata, T. Kunitake, *Chem. Lett.* **1989**, 2159.
- [116] K. Sakata, T. Kunitake, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 504.
- [117] H. Okada, K. Sakata, T. Kunitake, *Chem. Mater.* **1990**, *2*, 89.
- [118] Y. Ishikawa, H. Kuwahara, T. Kunitake, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8530.
- [119] Y. Ishikawa, H. Kuwahara, T. Kunitake, *Chem. Lett.* **1989**, 1737.