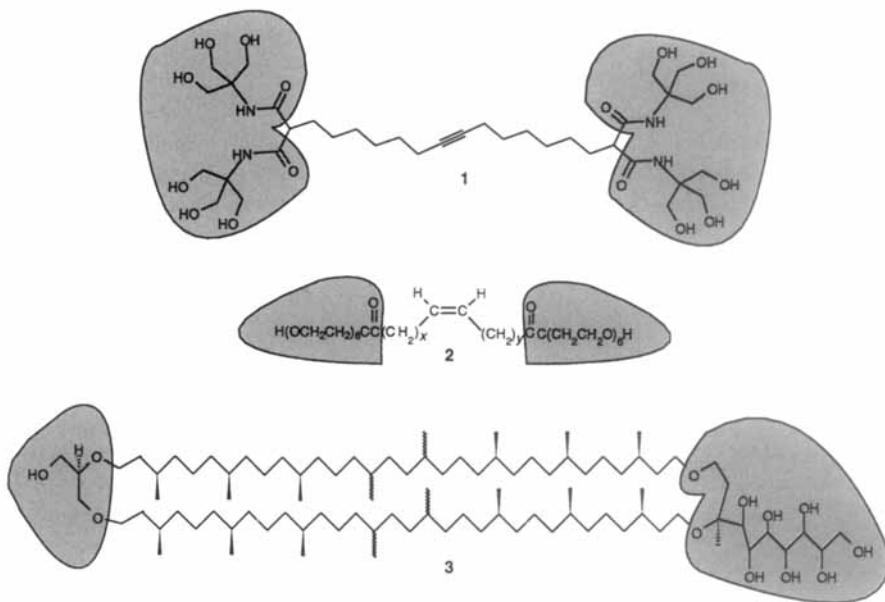


Bolaamphiphile: von Golfbällen und Fasern**

Gregory H. Escamilla und George R. Newkome*

Unter einem Bolaamphiphil versteht man ein Molekül, in dem mindestens zwei hydrophile Gruppen über hydrophobe Strukturelemente miteinander verbunden sind (Schema 1). Andere Begriffe wie Bolaformamphiphil^[1] oder Arborol^[2] wurden als Bezeichnungen für derartige Verbindungen ebenfalls verwendet. Bolaformelektrolyte oder Bolyte – ein Terminus, den Fuoss und Edelson 1951 einführten – sind ähnlich aufgebaut, wobei die hydrophilen Gruppen ionisch sind^[3]. Seit der von Fuhrhop und Mathieu beschriebenen Synthese von Bolaamphiphilen durch molekulare Selbstassoziation^[4] haben auch andere Arbeitsgruppen dieses Strukturkonzept umgesetzt. Mögliche Anwendungen von Bolaphilen (Kurzform für Bolaamphiphil) sind die Herstellung ultradünner Monoschichtmembranen, die Einführung von funktionellen Gruppen in Membranen, die Öffnung biologischer Membranen, was zu neuen Therapeutica führen könnte^[5, 6], sowie die Verwendung als “Antisense”-Reagentien^[7, 8], als Katalysatoren^[9–11] und als Modellverbindungen für natürlich vorkommende Membranen, z. B. solche in thermophilen Archaeabakterien^[12].

Bolaformamphiphile in natürlich vorkommenden Membranen haben chirale Kopfgruppen unterschiedlicher Größe, die mit Gastmolekülen stereoselektiv wechselwirken können^[3]. Auch in künstlichen Membranen können Bindungsstellen^[9, 22] und darüber hinaus andere Funktionalitäten wie redox- und/oder photoaktive Zentren vorhanden sein^[4]. Das Repertoire der Bolaamphiphile beschränkt sich aber nicht auf Gebilde wie Membranen und Vesikel: Einige “bidirektionale” Arborole können Gele^[2, 13–15] und α -L-Lysin- ω -aminobolaphile stab-



Schema 1. Beispiele für Bolaphile; die gemeinsamen Grundelemente sind polare Kopfgruppen (grau unterlegt) und lipophile Spacer (1 aus Lit. [13], 2 aus Lit. [5], 3 aus Lit. [3]).

und röhrenförmige Strukturen bilden^[16]. Enthält die Kopfgruppe oder der hydrophobe Spacer eine polymerisierbare funktionelle Gruppe, so eröffnet sich damit ein Weg zu ausgedehnten kovalent verknüpften Domänen^[17, 18].

Zu nichtklassischen Strukturen, z. B. wässrigen Gelen, gelangt man, wenn geeignete molekulare Bausteine nichtkovalent miteinander wechselwirken. Die von Newkome et al. synthetisierten bidirektionalen Arborole verdeutlichen diese Form der molekularen Selbstassoziation^[13, 14]: Die Aggregation kommt nach dem vorgeschlagenen Modell durch Stapelung von Arboroleinheiten zustande, wobei die hydrophoben Ketten sich überlappen und die hydrophilen Hydroxygruppen nach außen in die wässrige Lösung weisen (Abb. 1). Durch Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den polaren Endgruppen und Wasser entsteht eine halbfeste Matrix. Gestützt wird dieses Modell durch elektronenmikroskopische Aufnahmen, die diese Assoziate als lange, faserartige Gebilde zeigen^[13]. Ähnlich wie bei der Bildung von Micellen findet auch die Gelbildung erst ab einer Mindestlänge des Spacers statt; für gesättigte Spacergruppen sind dies acht Methylenenheiten^[14]. In wässrigen Lösungen von N,N',N'',N''' -Tetrakis[2-hydroxy-1,1-bis(hydroxymethyl)ethyl]-hexadec-8-in-1,1,16,16-tetracarboxamid und [18]Krone-6 entstehen Gele durch die Bildung von Partikeln statt Fasern, wie

[*] Prof. G. R. Newkome, G. H. Escamilla
Center for Molecular Design and Recognition
Department of Chemistry
University of South Florida
Tampa, FL 33620-5250 (USA)
Telefax: Int + 813/974-4962

[**] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation (DMR-8906792 und DMR-9217331) und vom Army Research Office (DAAH04-93-G-0448) gefördert.

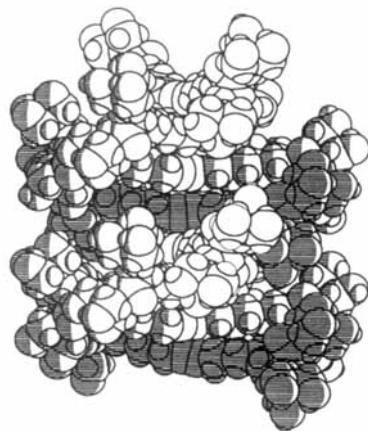
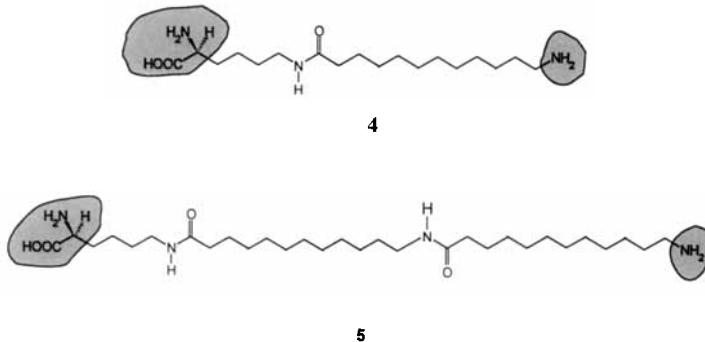


Abb. 1. Räumliche Darstellung der für 1 berechneten Stapelstruktur.

elektronenmikroskopische Aufnahmen zeigen^[19]. Die von Fuhrhop et al. beschriebenen stab- und röhrenförmigen Strukturen sind nach ihrem Aufbau den bidirektionalen Arborolen analog^[16]. Mit einem Racemat des Lysin-Bolaphils **4** (Schema 2)



Schema 2. Unsymmetrische Bolaphile, die Furhop et al. synthetisierten, um stab- und röhrenförmige Monoschichten zu erzeugen.

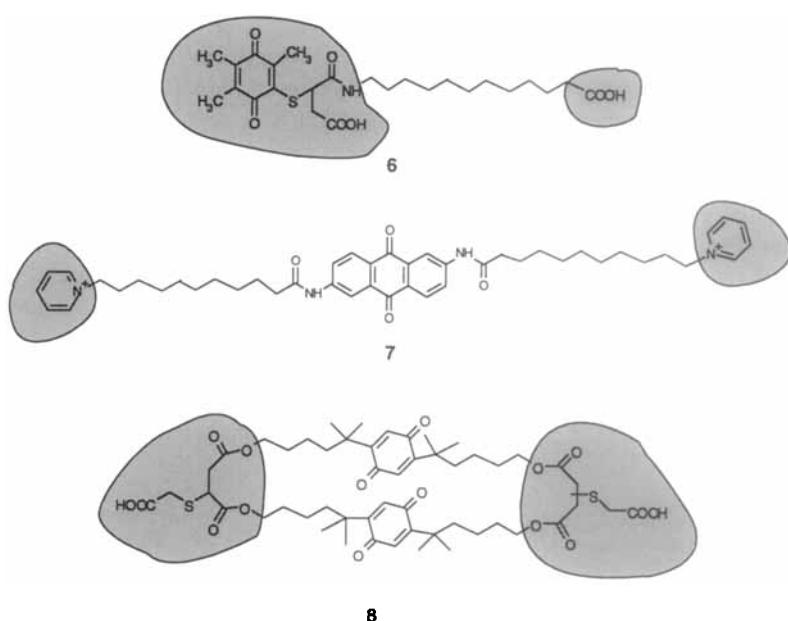
ma 2) konnten keine derartigen Strukturen erhalten werden; das Racemat des verlängerten Bolaphils **5** bildete dagegen die gleichen supramolekularen Assoziate, wie sie auch aus den reinen Enantiomeren entstehen. Der Einfluß der Konfiguration hängt bei molekularen Monoschichten wie bei Doppelschichtmembranen von der Membrankrümmung ab^[16].

Fuhrhop et al.^[20] stellten durch den Einbau einer chinoiden Gruppe in eine der Kopfgruppen oder in den hydrophoben Spacer redoxaktive Membranen her. Das unsymmetrische Bolaphil **6** (Schema 3) ist eine Modellverbindung für die Elektronenacceptoren der Photosynthese und kann Vesikel bilden, die unter dem Elektronenmikroskop zu sehen sind. Nach der zu erwartenden Membranorganisation sollten alle Chinoneinheiten auf der Außenseite der Vesikel lokalisiert sein. Diese Annahme wurde durch quantitative Reduktion der Chinongruppen mit Borhydrid experimentell bestätigt: Da letzteres nicht durch Lipidmembranen diffundieren kann, müssen die "Membranchinone" Teil der äußeren Vesikeloberfläche sein.

Die Anthrachinon-Bolaphile **7** und **8** bilden infolge sterischer Wechselwirkungen keine homogenen Membranen, können aber in Gastmembranen aus Dihexadecylphosphat und Dimethyl-di-octadecylammoniumbromid eingebaut werden. Die Chinonfunktion wurde dabei tatsächlich im Innern der Membran fixiert, und diese Bolaphile sind somit Modellverbindungen für Pool-Chinone^[20]. Des weiteren wurden Elektronenübergänge durch lichtinduzierten Charge-Transfer zwischen kationischen Porphyrinen in wäßriger Lösung und membrangebundenen Anthrachinon-Bolaphilen ausgelöst^[21].

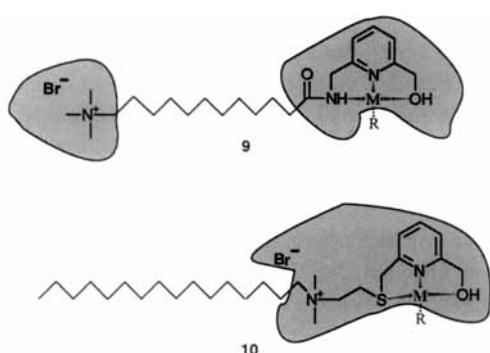
Bunton et al. stellten fest, daß α,ω -Bis(trimethylammonium)bolaphile bei der spontanen Hydrolyse von 2,4-Dinitrophenylphosphaten katalytisch aktiv sind^[11]. Micellenbildende Bolaphile erhöhen die Hydrolysegeschwindigkeit in dem Maße, wie der bei Tensiden mit längeren Spacern höhere Organisationsgrad der Vesikel zunahm. Mit Hexadecan- und Dodecan-Spacern erhielt man keine Micellen, sondern kleine Cluster, weshalb auch die Steigerung der Hydrolysegeschwindigkeit geringer war als mit micellenbildenden oberflächenaktiven Substanzen^[11].

Fournasier et al. setzten Metallomicellen aus Bolaphilen und Tensiden mit nur einer Kopfgruppe als Katalysatoren für die Verseifung von *para*-Nitrophenylpicolat ein^[19]. Mit Micellen, die aus Pyridin-Bolaphilen und Cu^{II} oder Zn^{II} (Schema 4) gebildet wurden, wurden höhere Verseifungsgeschwindigkeiten erreicht. Die aus 6-{[2-(*n*-Hexadecyldimethylamino)ethylthio]-methyl}-2-(hydroxymethyl)pyridiniumbromid hergestellten Micellen waren weniger katalytisch aktiv als die Bolaphile. Dabei dürfte die erhöhte elektrostatische Abstoßung zwischen der Ammoniumgruppe und dem Metall-Ionen-Zentrum ausschlaggebend für die unterschiedliche Aktivität von Bolaform und klassischer Micelle sein. Problematisch ist bei diesem Katalyseprozeß die Bildung eines ternären Komplexes aus Substrat, Metall-Ion und Bolaformamphiphil als Ligand^[19]. Dieser Micellentyp reagiert substratdiskriminierend, d. h. die richtige Sub-



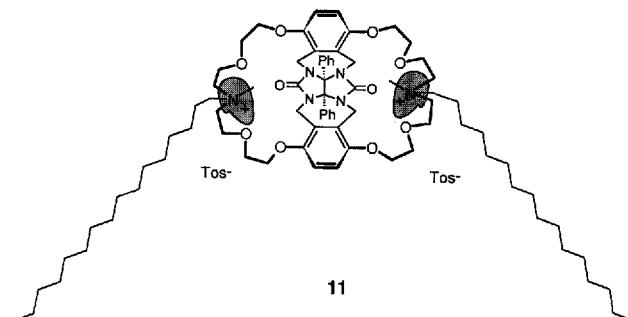
Schema 3. Mit dem unsymmetrischen Bolaphil **6** gelang es, eine Chinonfunktion auf der Oberfläche einer Micelle zu fixieren. Mit **7** und **8** wurde versucht, die Chinoneinheit im Innern der Membran zu plazieren.

strategie ist eine entscheidende Voraussetzung für die Katalyse. Dementsprechend werden die isomeren Nicotinat- und Isonicotinatester nicht schneller verseift.



Schema 4. Im Vergleich zum Bolaphil 9 verläuft bei 10 durch die Nähe der geladenen Kopfgruppe zur Bindungsstelle die Chelatisierung von Metallen langsamer. $M = Cu^{II}, Zn^{II}$; R = *para*-Nitrophenylpicolinat.

Nolte et al. berichteten kürzlich^[22] über eine funktionelle Vesikel, die durch Assoziation von Wirtmolekülen (Schema 5) entsteht, die Gastmoleküle wie Resorcinol und 4-(4'-Nitrophenylazo)resorcinol binden können. Die Anordnung der hydro-

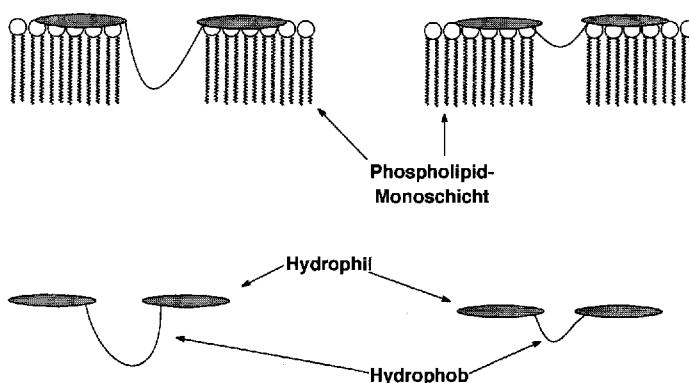


Schema 5. Schematische Darstellung des Bolaphils 11, aus dem Nolte et al. funktionalierte Vesikel herstellten.

phoben Bindungsstellen auf der Außenseite der Vesikel erreichten die Autoren durch zwei quartäre Stickstoffatome, an denen je eine lange Alkylkette gebunden ist. Die Starrheit der Bindungsstelle hält die geladenen Stickstoffatome auseinander und die Bindungsstelle nahe der Ebene, in der die Stickstoffatome liegen, d. h. an der Oberfläche der Vesikel. Wie für Lipide zu erwarten, bilden die hydrophoben Alkylketten den inneren Teil der Membran. Die Morphologie der Vesikel, die wegen ihrer Kugelform mit kleinen flachen Vertiefungen an einen Golfball erinnert^[22], wird durch die Summe aller Wechselwirkungen zwischen dem Lösungsmittel, den Bindungsstellen, den geladenen Stickstoffatomen und den hydrophoben Alkylketten bestimmt. Die Analogie zu einem Golfball wird durch die konkave Form der Bindungsstellen in den Wirtmolekülen verstärkt. Röntgenbeugungsaufnahmen von Membranfilmen zeigen eine Periodizität von 53 Å, die etwa der Länge von zwei gestreckten Hexadecylaminketten entspricht. Bindungsexperimente ergaben, daß

nur etwa die Hälfte der vorhandenen Bindungsstellen mit Gastmolekülen reagieren können. Insgesamt deutet dies auf eine Doppelschichtmembran mit einer Dicke von ca. 53 Å hin.

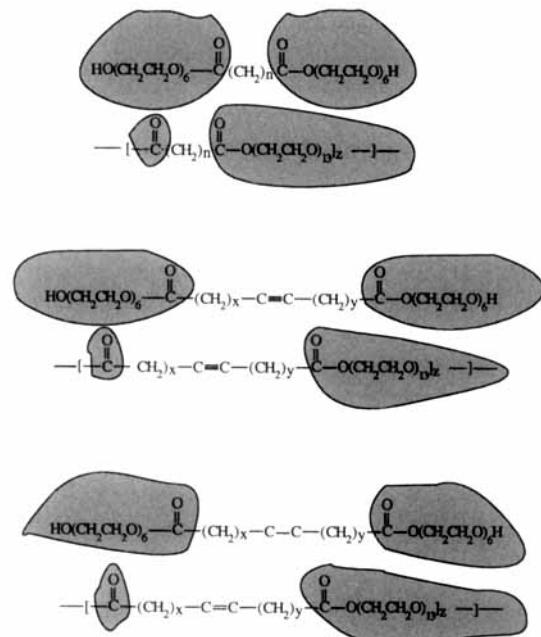
Jayasuriya et al.^[5] stellten die Hypothese auf, Bolaformamphiphile könnten so maßgeschneidert werden, daß sie aus geometrischen Gründen leichter Membranen öffnen könnten und daß durch Variation der Kopfgruppen oder der Spacer eine selektive Einstellung auf bestimmte Mikroorganismen möglich sei. Es wurden Bolaphile entwickelt^[5], die Membranen durch Einschub ihrer hydrophoben Spacer in die Lipidschicht und die daraus resultierende Störung der von Bolaphil und Lipid jeweils bevorzugten Struktur öffnen. Durch weitere Einschübe wird die Membran weiter destabilisiert (Schema 6). Insbesondere wur-



Schema 6. Von Jayasuriya et al. vorgeschlagener Mechanismus für die Membrandestabilisierung durch Einschub des hydrophoben Spacers eines Bolaphils in die Phospholipidschicht und den dadurch resultierenden lokalen Defekt.

den Spacers mit zentralen Dreifach- oder Doppelbindungen eingesetzt, da man annahm, diese funktionellen Gruppen würden die spaltende Wirkung der Bolaformamphiphile verstärken. Bei den Alkanspacern Decan bis Eicosan lag das Aktivitätsmaximum bei Pentadecan. Bei den olefinischen Analoga haben Position und Geometrie der Doppelbindung anders als die absolute Kettenlänge nur einen geringen Einfluß auf das Membranspaltungspotential. Auch bei den acetylenischen Bolaphilen spielte die Lage der Dreifachbindung keine Rolle^[5]. Allgemein sind beim Übergang von gesättigten zu olefinischen und schließlich acetylenischen Spacern für die maximale Aktivität jeweils längere Spacersketten erforderlich.

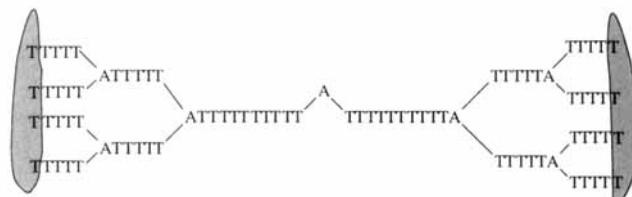
Jayasuriya et al. beschrieben auch Membranspaltungen durch Polymerfäden aus Bolaamphiphilen (Schema 7)^[6]. Das Membranspaltungsvermögen der polymeren Bolaamphiphile oder "supramolekularen Tenside" ist bis zu 10³ mal höher als das der jeweiligen monomeren Analoga^[6]. Der Grund für diese Erhöhung ist bislang noch unbekannt. Einige Einflüsse werden diskutiert: Durch die polymeren Bolaamphiphile wird in der Membran eine hohe lokale Konzentration von "bolaamphiphilen Störstellen" erzeugt, da sie aufgrund der kovalenten Verbindungen nicht auseinanderdriften können. Dömanen des supramolekularen Tensids innerhalb der Doppelschicht können im Gleichgewicht mit nichtaggregierten membrangebundenen Polymerfäden stehen. Unregelmäßigkeiten in der Polymerkette fördern die Membranöffnung wesentlich stärker als das freie Monomer^[6]. Mit einem Polyester, der diesen "supramolekula-



Schema 7. Membranspaltende Bolaphile und ihre polymeren Analoga.

ren Tensiden" sehr ähnlich ist, wurden in In-vitro-Versuchen menschliche CD4+ -Lymphocyten merklich vor HIV-1-Viren geschützt^[6]. Damit eröffnet sich ein Zugang zu nichtionischen Membranspaltungsreagentien, deren Aktivität und Spezifität durch molekulares Design maßgeschneidert werden könnte.

Hudson und Damha gelang es, über konvergentes Wachstum verzweigte RNA zu synthetisieren^[8]. Diese Verbindung aus Oligo(thymin)-Einheiten, modifizierten Adenosin-Spacern und terminalen Nucleotiden als Kopfgruppen, enthält alle Merkmale eines Bolaamphiphils (Schema 8). Die verzweigten RNA-Moleküle könnten beispielsweise für die Komplexierung passender Nucleotidsequenzen von Interesse sein, so daß potentielle Antisense-Reagentien oder Liganden für die Affinitätschromatographie der Erkennungsfaktoren für Verzweigungen zugänglich werden, die die Reifung oder das Spleißen von Vorläufer-mRNA katalysieren^[8].



Schema 8. RNA-Bolaphil, synthetisiert von Hudson und Damha.

Über diese Beispiele hinaus bleiben grundlegende Fragen zur Konformation der Bolaamphiphile innerhalb der Micellen^[23]. Einerseits gibt es Hinweise darauf, daß sie eine gekrümmte Form annehmen^[24], andererseits gibt es Micellen mit sehr kleinen hydrophoben Kernen und solche, deren Durchmesser – wie

elektronenmikroskopische Aufnahmen zeigen – der Länge eines Bolaphils entspricht^[23, 25]. Gegenstand künftiger Arbeiten auf dem Gebiet der molekularen Selbstassoziation könnten auch natürlich vorkommende Bolaamphiphile sein, die wie im Falle der thermophilen Bakterien hinsichtlich Stereochemie und Stabilität unter extremen Bedingungen von besonderem Interesse sein könnten. Stabilere Membranen oder chirale Bolaphile und die aus ihnen entstehenden chiralen Membranen könnten zu völlig neuen Dimensionen molekularer Erkennung führen, die dann nicht nur auf der Konfiguration eines Zentrums, sondern auf der Chiralität einer ganzen Membran beruht^[3].

Ebenso wie Kaskadenmoleküle^[26] sind Bolaamphiphile in jüngster Zeit auf wachsendes Interesse gestoßen: Einige ermöglichen Einblicke in Micellen, die Enzyme nachahmen können, andere sind Therapeutika oder Werkzeuge bei der Erforschung der molekularen Erkennung und Selbstassoziation. Schennings Golfball und all die anderen hier aufgeführten Beispiele stehen damit für das von Lehn formulierte Ziel, Strategien in Richtung auf gewünschte chemische, biologische oder physikalische Eigenschaften und Funktionen zu entwickeln und weniger in Richtung auf Strukturen^[27].

- [1] R. M. Fuoss, D. J. Edelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 269.
- [2] G. R. Newkome, G. R. Baker, S. Arai, M. J. Saunders, P. S. Russo, V. K. Gupta, Z.-Q. Yao, J. E. Miller, K. Bouillon, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 752.
- [3] J.-H. Fuhrhop, D. Fritsch, *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 130.
- [4] J.-H. Fuhrhop, J. Mathieu, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 124; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 100.
- [5] N. Jayasuriya, S. Bosak, S. L. Regen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5844.
- [6] N. Jayasuriya, S. Bosak, S. L. Regen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5851.
- [7] I. Amato, *Science* **1993**, *260*, 491.
- [8] R. H. E. Hudson, M. J. Damha, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2119.
- [9] R. Fornasier, P. Scrimin, P. Tecilla, U. Tonellato, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 224.
- [10] A. Cipiciani, M. C. Fracassini, R. Germani, G. Savelli, C. A. Bunton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1987**, 547.
- [11] C. A. Bunton, E. L. Dorwin, G. Savelli, V. C. Si, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1990**, *109*, 64.
- [12] J.-M. Kim, D. H. Thompson, *Langmuir* **1992**, *8*, 637.
- [13] G. R. Newkome, G. R. Baker, S. Arai, M. J. Saunders, P. S. Russo, K. J. Theriot, C. N. Moorefield, J. E. Miller, K. Bouillon, *J. Am. Chem. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8458.
- [14] G. R. Newkome, X. Lin, C. Yaxiong, G. H. Escamilla, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3123.
- [15] G. R. Newkome, C. N. Moorefield, G. R. Baker, R. K. Behera, G. H. Escamilla, M. J. Saunders, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 901; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 917.
- [16] J.-H. Fuhrhop, D. Spiroski, C. Boettcher, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1600.
- [17] L. Gros, H. Ringsdorf, H. Schupp, *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 311; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 305.
- [18] J.-H. Fendler, P. Tundo, *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 3.
- [19] G. R. Newkome, G. H. Escamilla, M. J. Saunders, **1994**, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [20] J.-H. Fuhrhop, H. Hungerbuhler, U. Sigel, *Langmuir* **1990**, *6*, 1295.
- [21] U. Sigel, H. Hungerbuhler, J.-H. Fuhrhop, *J. Chim. Phys.* **1987**, *84*, 1055.
- [22] A. P. H. J. Schenning, B. de Bruin, M. C. Feiters, R. J. M. Nolte, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1741; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1662.
- [23] J.-H. Fuhrhop, R. Bach in *Advances in Supramolecular Chemistry*, Vol. 2 (Hrsg.: G. W. Gokel), JAI Press, Greenwich, **1992**, S. 25.
- [24] R. Zana, S. Yiv, K. M. Kale, *J. Colloid Interface Sci.* **1980**, *77*, 456.
- [25] S. Yiv, R. Zana, *J. Colloid Interface Sci.* **1980**, *77*, 449.
- [26] H.-B. Mekelburger, W. Jaworek, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1609; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1571.
- [27] J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1347; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1304.