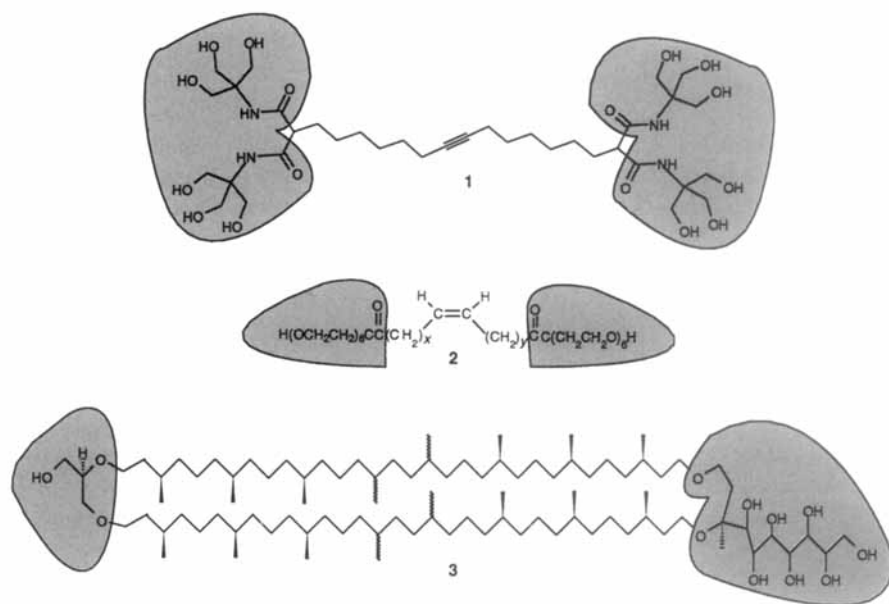


## Bolaamphiphile: von Golfbällen und Fasern\*\*

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<sup>[1]</sup> oder Arborol<sup>[2]</sup> wurden als Bezeichnungen für derartige Verbindungen ebenfalls verwendet. Bolaformelektrolyte oder Bolyte – ein Terminus, den Fuoss und Edelson 1951 einführt – sind ähnlich aufgebaut, wobei die hydrophilen Gruppen ionisch sind<sup>[3]</sup>. Seit der von Fuhrhop und Mathieu beschriebenen Synthese von Bolaamphiphilen durch molekulare Selbstassoziation<sup>[4]</sup> 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<sup>[5, 6]</sup>, sowie die Verwendung als "Antisense"-Reagentien<sup>[7, 8]</sup>, als Katalysatoren<sup>[9–11]</sup> und als Modellverbindungen für natürlich vorkommende Membranen, z. B. solche in thermophilen Archaeobakterien<sup>[12]</sup>.

Bolaformamphiphile in natürlich vorkommenden Membranen haben chirale Kopfgruppen unterschiedlicher Größe, die mit Gastmolekülen stereoselektiv wechselwirken können<sup>[3]</sup>. Auch in künstlichen Membranen können Bindungsstellen<sup>[9, 22]</sup> und darüber hinaus andere Funktionalitäten wie redox- und/oder photoaktive Zentren vorhanden sein<sup>[4]</sup>. Das Repertoire der Bolaamphiphile beschränkt sich aber nicht auf Gebilde wie Membranen und Vesikel: Einige "bidirektionale" Arborole können Gele<sup>[2, 13–15]</sup> und  $\alpha$ -L-Lysin- $\omega$ -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<sup>[16]</sup>. Enthält die Kopfgruppe oder der hydrophobe Spacer eine polymerisierbare funktionelle Gruppe, so eröffnet sich damit ein Weg zu ausgedehnten kovalent verknüpften Domänen<sup>[17, 18]</sup>.

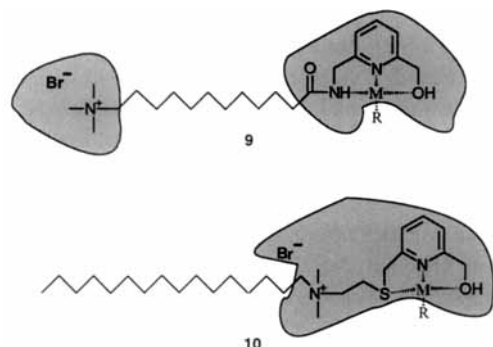
Zu nichtklassischen Strukturen, z. B. wässrigen Gelen, gelangt man, wenn geeignete molekulare Bausteine nichtkovalent miteinander wechselwirken. Die von Newkome et al. synthetisierten bidirektionalen Arborole verdeutlichen diese Form der molekularen Selbstassoziation<sup>[13, 14]</sup>: Die Aggregation 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 Assoziante als lange, faserartige Gebilde zeigen<sup>[13]</sup>. Ähnlich wie bei der Bildung von Micellen findet auch die Gelbildung erst ab einer Mindestlänge des Spacers statt; für gesättigte Spacergruppen sind dies acht Methylenheiten<sup>[14]</sup>. 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.

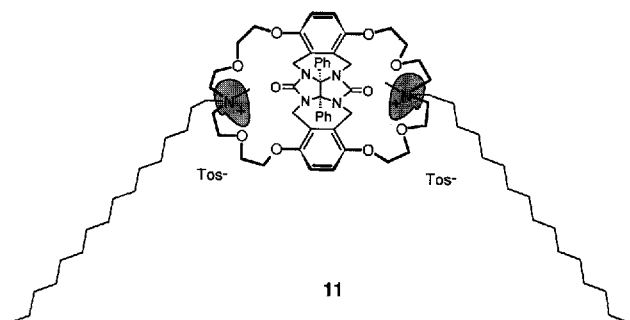


strategie ist eine entscheidende Voraussetzung für die Katalyse. Dementsprechend werden die isomeren Nicotinat- und Isonicotinatester nicht schneller verseift.



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

Nolte et al. berichteten kürzlich<sup>[22]</sup> 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-

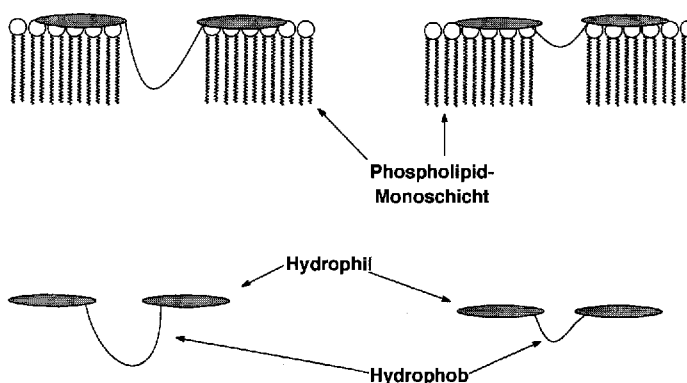


Schema 5. Schematische Darstellung des Bolaphils **11**, aus dem Nolte et al. funktionalisierte Vesikel herstellten.

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<sup>[22]</sup>, 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.

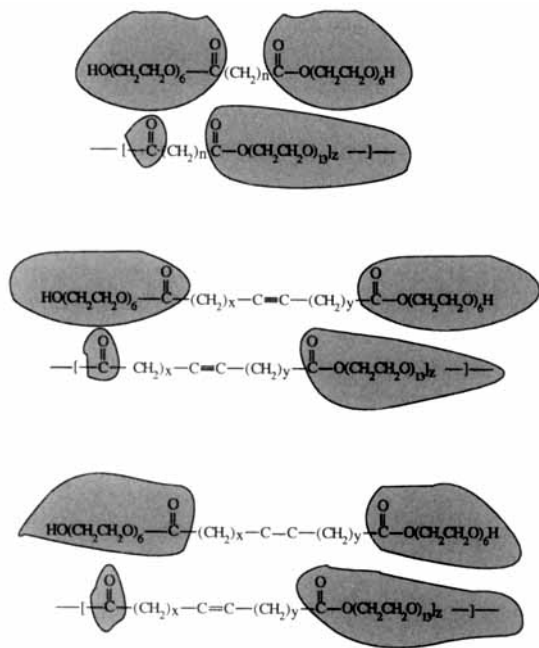
Jayasuriya et al.<sup>[51]</sup> stellten die Hypothese auf, Bolaformamphiphile könnten so maßgeschneidert werden, daß sie aus geometrischen Gründen leichter Membranen öffnen könnten und daß durch Variation der Kopfgruppen oder der Spacer eine selektive Einstellung auf bestimmte Mikroorganismen möglich sei. Es wurden Bolaphile entwickelt<sup>[51]</sup>, 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 Spacer mit zentralen Dreifach- oder Doppelbindungen eingesetzt, da man annahm, diese funktionellen Gruppen würden die spaltende Wirkung der Bolaformamphiphile verstärken. Bei den Alkylspacern 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<sup>[51]</sup>. Allgemein sind beim Übergang von gesättigten zu olefinischen und schließlich acetylenischen Spacern für die maximale Aktivität jeweils längere Spacerketten erforderlich.

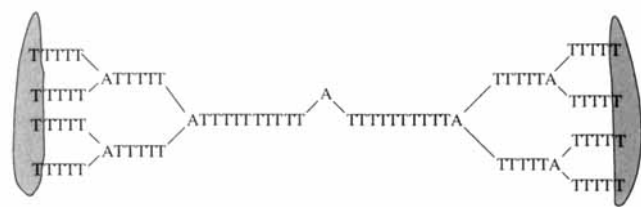
Jayasuriya et al. beschrieben auch Membranspaltungen durch Polymerfäden aus Bolaamphiphilen (Schema 7)<sup>[61]</sup>. Das Membranspaltungsvermögen der polymeren Bolaamphiphile oder "supramolekularen Tenside" ist bis zu  $10^3$ mal höher als das der jeweiligen monomeren Analoga<sup>[61]</sup>. Der Grund 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<sup>[61]</sup>. 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<sup>[6]</sup>. 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<sup>[8]</sup>. 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<sup>[8]</sup>.



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

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

elektronenmikroskopische Aufnahmen zeigen – der Länge eines Bolaphils entspricht<sup>[23, 25]</sup>. 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<sup>[3]</sup>.

Ebenso wie Kaskadenmoleküle<sup>[26]</sup> sind Bolaamphiphile in jüngster Zeit auf wachsendes Interesse gestoßen: Einige ermöglichen Einblicke in Micellen, die Enzyme nachahmen können, andere sind Therapeutica oder Werkzeuge bei der Erforschung der molekularen Erkennung und Selbstassoziation. Schnennings 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<sup>[27]</sup>.

- [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. I. Theriot, C. N. Moorefield, J. E. Miller, K. Bouillon, *J. Am. 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. Hungerbühler, U. Siggel, *Langmuir* **1990**, *6*, 1295.
- [21] U. Siggel, H. Hungerbühler, 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. Meikelburger, 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.