

beobachtet werden zu können. Aus diesem Grund muß die beobachtete Dynamik die Folge einer Gleichgewichtsverschiebung zwischen Lösung und den 2D-Kristalliten sein: Wird das System bestrahlt, so tritt eine Störung des Gleichgewichts ein, und die 2D-Kristalle an der Graphitoberfläche lösen sich auf. Domänengrenzen sind hierbei offensichtlich die thermodynamisch begünstigten Stellen für den Beginn der Auflösung (Abb. 6b–d). Dies legt folgende Erklärung für den Zyklus aus Auflösung und Rekristallisation nahe: Das System besteht aus zwei verschiedenen Phasen a und b. Zu Beginn des Prozesses stellt Phase a den 2D-Kristall dar, der mit einigen weniger gut geordneten Schichten von **1** bedeckt ist und insgesamt wenige Nanometer dick ist^[9]. Phase b besteht aus der überstehenden Lösung. Ist nun die Dicke der Phase b kleiner als 20 µm (siehe Abb. 1b), so wird gemäß dem Beerschen Gesetz ($C_0 = 0.05 \text{ M}$, $\epsilon = 10^{-4} \text{ mol cm}^{-1}$ bei λ_{max}) 90% des einfallenden Lichts in Phase b absorbiert. Dies führt zu einer Verarmung der Phase b an Diazoanthron durch die Photoreaktion. Allerdings ist die Konzentration von **1** in Phase a ungefähr 100mal größer als in Phase b. Somit reduzieren die verbliebenen 10% Lichtintensität die Diazoanthron-Konzentration absolut gesehen in Phase a stärker als in Phase b. Folglich beginnt die Auflösung des 2D-Kristalls in Phase a. Wird die Einstrahlung hingegen unterbrochen, so relaxiert das System, und die 2D-Kristalle bilden sich erneut aus. Phase b dient hierbei als Eduktreservoir. Jeder Zyklus aus Auflösung und Rekristallisation reduziert die absolute Konzentration an **1** in Phase b. Dies führt zu einer Verkleinerung der Zeitverzögerung des Auflösungsprozesses und einer Vergrößerung der Zeitverzögerung des Relaxationsprozesses, bis letztendlich das Produkt kristallisiert.

Experimentelles

1: Tosylazid (0.523 g, 2.7 mmol) und Piperidin (0.226 g, 2.7 mmol) wurden zu einer Suspension von 2-Hexadecylanthron (1 g, 2.4 mmol) in Ethanol (30 mL) gegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur ca. 12 h gerührt, eingengt und chromatographisch gereinigt (Silicagel, Laufmittel Chloroform/Hexan, 1:1). Die Ausbeute an **1** betrug 47% (500 mg); Schmp. 64–65 °C (Methanol); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2055$ (C=N₂), 1636 (C=O); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.90$ (t, 3H), 1.25 (m, 26H), 1.65 (m, 2H), 2.70 (t, 2H), 7.27 (d, $J_o = 8 \text{ Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J_o = 8 \text{ Hz}$, 1H), 7.40 (td, $J_o = 8 \text{ Hz}$, $J_m = 2 \text{ Hz}$, 1H), 7.53 (dd, $J_o = 8 \text{ Hz}$, $J_m = 2 \text{ Hz}$, 1H), 7.69 (td, $J_o = 8 \text{ Hz}$, $J_m = 2 \text{ Hz}$, 1H), 8.37 (d, $J_m = 2 \text{ Hz}$, 1H), 8.55 (dt, $J_o = 8 \text{ Hz}$, $J_m = 2 \text{ Hz}$, $J_p = 1 \text{ Hz}$, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 14.1$, 22.7, 29.2, 29.3, 29.5, 29.6, 29.7, 30.9, 31.4, 31.9, 35.6, 64.5 (C=N₂), 120.6, 125.1, 127.0, 127.7, 128.3, 128.3, 128.4, 129.0, 129.9, 132.7, 133.7, 140.4, 180.1 (C=O); MS (CI): m/z (%): 445 (1, MH^+), 417 (16, $M^+ - N_2$).

2: Eine Suspension von 2-Hexadecylanthrachinon (0.5 g, 1.2 mmol) in Eisessig (20 mL) wurde zu einer gerührten Suspension von Chromtrioxid (0.5 g, 5 mmol) in Eisessig (20 mL) bei 10 °C gegeben. Nach einer Rührzeit von 30 min bei 0 °C und 2 h bei Raumtemperatur wurde das Gemisch in Eiswasser überführt (200 mL), mit CH₂Cl₂ extrahiert (3 × 100 mL) und mit Wasser gewaschen (2 × 100 mL). Die vereinten Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄), das Lösungsmittel eingengt und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (Silicagel; Laufmittel CHCl₃/Hexan, 3:1). Die Ausbeute an **2** betrug 75% (400 mg), Schmp. 102–103 °C (Hexan; Lit. [10]: 100–103 °C); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1673$ (C=O); ¹H-NMR (400 MHz): $\delta = 0.9$ (t, 3H), 1.25 (m, 26H), 1.65 (m, 2H), 2.75 (t, 2H), 7.60 (dd, 1H), 8 (m, 2H), 8.11 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.30 (m, 2H); MS (CI): m/z (%): 432 (29, M^+), 222 (18, $M^+ - C_{15}H_{31}$), 43 (100, $C_3H_7^+$).

Eingegangen am 7. April 1994 [Z 6832]

- [1] V. V. Ershov, G. A. Nikiforov, C. R. I. de Jonge, *Quinone Diazides*, Elsevier, Amsterdam, 1981.
 [2] W. Sander, G. Bucher, P. Komnick, J. Morawietz, P. Buhenscheck, P. G. Jones, A. Chrapkowski, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 2101–2109.
 [3] K. W. Field, G. B. Schuster, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4000–4006; M. W. Shaffer, E. Leyva, N. Soundararajan, E. Chang, D. H. S. Chang, V. Capuano, M. S. Platz, *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 7273–7277; M. Regitz, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4th ed. 1952, Bd. 19b, 1989; W. Sander, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 362–372; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 344–354; W. Sander, G. Zucher, S. Wierlacher, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1583–1621.
 [4] H.-J. Butt, R. Guckenberger, J. P. Rabe, *Ultramicroscopy* **1992**, *46*, 375–393; J. Frommer, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1325–1357; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1298–1328; H. Fuchs, *J. Mol. Struct.* **1993**, *292*, 29–47; J. P. Rabe,

S. Buchholz, L. Askadskaya, *Phys. Scr. I* **1993**, *T49*, 260–263; *Synth. Met.* **1993**, *54*, 339–349; J. P. Rabe in *Atomic and Nanoscale Modification of Materials: Fundamentals and Applications* (Hrsg.: P. Avouris) (NATO ASI Ser. Ser. E **1993**, *239*, 263–274.

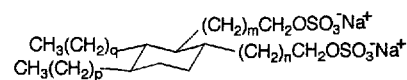
- [5] J. P. Rabe, M. Sano, D. Batchelder, A. A. Kalatchev, *J. Microsc. (Oxford)* **1988**, *152*, 573–583.
 [6] J. P. Rabe, S. Buchholz, *Science* **1991**, *253*, 424–427.
 [7] J. P. Rabe, S. Buchholz, *Phys. Rev. Lett.* **1991**, *66*, 2096–2099.
 [8] G. H. Findenegg, M. Liphard, *Carbon* **1987**, *25*, 119–128.
 [9] R. Hentschke, B. L. Schürmann, J. P. Rabe, *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 6213–6221.
 [10] S. B. Bowlus, *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 391–395.

Das Aggregationsverhalten von Bolaamphiphilen aus Dimersäuren**

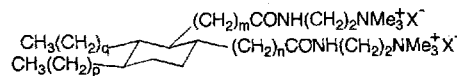
Pilar Bosch*, José L. Parra und Alfonso de la Maza

Selbstorganisation spielt bei biologisch relevanten Molekülen eine große Rolle^[1]. Eine der interessantesten sich hier stellenden Fragen lautet, ob es möglich ist, neue Substanzen zu entwickeln, die natürlichen supramolekularen Systemen ähneln, deren Funktion durch ihre dreidimensionale Selbstorganisation bestimmt wird^[2]. Newkome et al. haben die Synthesen einiger Verbindungen beschrieben, die automorphogene Superstrukturen mit helicaler oder bandartiger Morphologie, bekannt als Arborole oder Dendrimere, bilden^[3]. Ziel unserer Untersuchung war es, zu zeigen, daß sich das Konzept der supramolekularen Selbstorganisation auf andere organische Verbindungen mit Cyclohexanstruktur und verschiedenen ionischen Substituenten sowie Gegenionen ausdehnen läßt.

Ausgehend von einer preiswerten Mischung aus α,ω -Dicarbonsäuren (Dimersäuren, Versadyme)^[4], die durch thermische Diels-Alder-Cyclisierung von Methyl-(10*E*,12*E*)-linoleat (aus Tallöl) erhalten wurden, synthetisierten wir mehrere Bolaamphiphile, bei denen es sich um tetrasubstituierte Cyclohexane handelt. Das dianionische Bolaamphiphil DAS **1** wurde durch Reduktion der Dimersäuren mit LiAlH₄ und anschließende Umsetzung mit Chlorsulfonsäure und Zugabe von Na₂CO₃ synthetisiert. Man erhielt die Disulfate in einer Gesamtausbeute von 65%. Aktivierung der Säuregruppen der Dimersäuren mit Thionylchlorid und Umsetzung mit *N,N*-Dimethylethylendiamin, gefolgt von einer Quaternisierung ergab DAC-I **2** (81%).



DAS **1**



DAC-I **2**, X=I; DAC-Cl **3**, X=Cl; DAC-CO₃ **4**, X=HCO₃

$$\begin{aligned} m+n+p+q &= 26 \\ m, n &= 7-10 \\ p, q &= 3-6 \end{aligned}$$

[*] Dr. P. Bosch, Prof. Dr. J. L. Parra, Dr. A. de la Maza
 Departamento de Tensioactivos, CID-CSIC
 C/Jorge Girona Salgado 18-26, E-08034 Barcelona (Spanien)
 Telefax: Int. + 3/204-5904

[**] Diese Arbeit wurde von der Generalitat Catalunya durch ein Postdoc-Stipendium Cirit (Fördernr. EE92/1-111) für einen Aufenthalt an der Freien Universität Berlin (Prof. Dr. J. H. Fuhrhop) gefördert. J. Blavia und A. del Giorgio danken wir für die TEM- bzw. Bildanalyse-Untersuchungen, G. von Knorring für die ausgezeichnete technische Unterstützung.

Ionenaustausch an einem Dowex-Harz führte dann zu den kationischen Säureamiden DAC-Cl **3** und DAC-CO₃ **4** in Ausbeuten von 88 bzw. 86%. Alle Bolaamphiphile lieferten befriedigende Spektren (IR, ¹H-NMR, FAB-MS) und Elementaranalysen^[5].

Das Aggregationsverhalten wurde transmissionselektronenmikroskopisch (TEM) und durch Bildanalyse^[6] aufgeklärt. Die untersuchten Pufferlösungen mit einem Gehalt an Bolaamphiphil von 0.5% (Masse pro Volumen) wurden bei 55 °C 15 min lang mit Ultraschall behandelt. Dabei bildeten sich keine geschlossenen Vesikeln, wie die Messung des inneren Volumens der ultraschallbehandelten Proben durch Farbstoff-Verkapselung (Carboxyfluorescein und Pyranin) zeigte. Die ultraschallbehandelten Proben wurden für die TEM-Untersuchung angefärbt (1% Uranylacetat) und die Aufnahmen anschließend für die Bildanalyse digitalisiert. Je nach TEM-Vergrößerungsfaktor entspricht 1 Pixel 0.123, 0.246, 0.328 oder 0.579 nm (DAC-Cl, DAS, DAC-CO₃ bzw. DAC-I; Abb. 1).

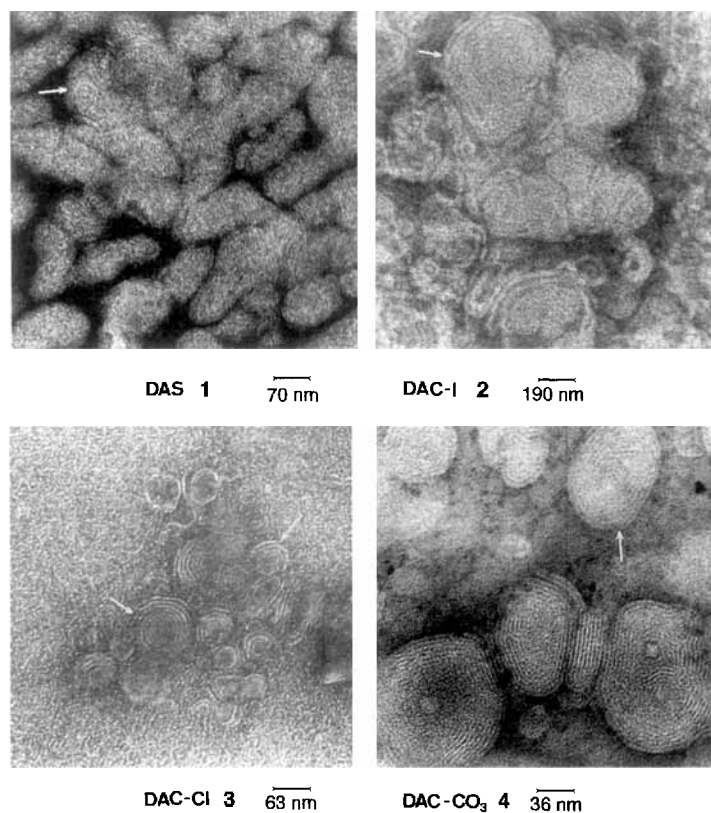


Abb. 1. TEM-Mikrophotographien von 1–4. Die Pfeile markieren den Beginn dreidimensionaler, aufgeschlossener multilamellarer Anordnungen.

Bei der anionischen Spezies DAS **1** lassen sich in Abbildung 1 einige stabförmige Gebilde mit Binnenstruktur erkennen. Die kationischen Verbindungen bilden multilamellare Anordnungen mit jeweils spezifischen Eigenheiten je nach Gegenion. So ähnelt für das Bicarbonat-Gegenion (DAC-CO₃) die komplexe, vielschichtige Struktur einem Fingerabdruck. Im Falle des Chlorid-Gegenions ist diese Anordnung weniger ausgeprägt. Die Gegenwart von Iodid-Gegenionen führt zu noch komplexeren multilamellaren Aggregaten (Abb. 1).

Es hat den Anschein, als ob sowohl der ionische Charakter der synthetisierten Bolaamphiphile als auch das Gegenion im Fall der kationischen Verbindung die dreidimensionale Anordnung ausschließen. Die Aggregatmorphologie ist jedoch den Ar-

beiten von Okahata et al.^[6] zufolge bei ionischen Dialkylamphiphilen vergleichsweise unabhängig von der chemischen Struktur, und Vesikeln sowie Lamellen treten am häufigsten auf. Im krassen Gegensatz dazu variiert die Morphologie der Aggregate von Polyoxyethylenglycerin- α,α' -diethern (2C_n-gl-xG) bemerkenswert deutlich in Abhängigkeit von der chemischen Struktur^[7].

Um mehr über einige Charakteristika der Selbstorganisation zu erfahren, wurden die durchschnittlichen Abstände der Muster in den lamellaren Strukturen (Perioden) durch Bildanalyse der TEM-Aufnahmen auf zwei Arten ermittelt: a) durch Fourier-Transformation (FT), b) als Profil der direkten Messungen aus digitalisierten TEM-Aufnahmen (Abb. 2). Die gute Korre-

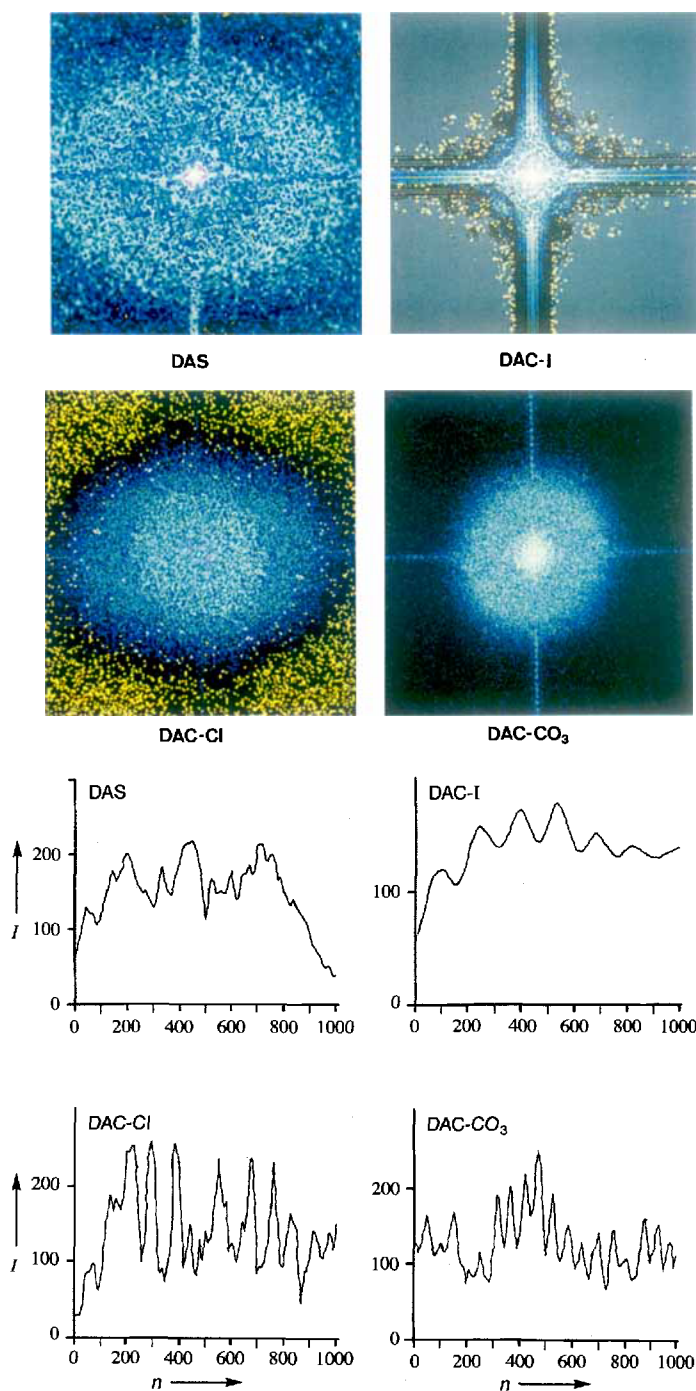


Abb. 2. Farbbilder: FT der TEM-Mikrophotographien aller Bolaamphiphile. Diagramme: Profile der digitalisierten TEM-Aufnahmen. *I* = Intensität, *n* = Punkte. Zehn Punkte entsprechen einem Pixel.

Tabelle 1. Experimentell auf zwei Arten ermittelte Lamellenperioden von 1–4 in nm.

Verbindung	TEM	FT
DAS 1	0.63–1.25	0.7
DAC-Cl 3	0.86–1.13	1
DAC-CO ₃ 4	1.6–1.92	1.7
DAC-I 2	8–12	10

lation der Ergebnisse beider Methoden zeigt Tabelle 1. DAC-I weist die größte Periode auf.

Durch physikalisch-chemische Untersuchungen hatten wir die kritische Micellenbildungskonzentration (CMC) für DAS, DAC-Cl und DAC-CO₃ zu 1420, 20, 2600 bzw. 300 ppm und die Fläche pro Molekül mit einer Langmuir-Filmwaage zu 100, 116, 62 bzw. 78 Å² bestimmt^[5]. Am bemerkenswertesten war der kleinste CMC-Wert (20 ppm) und die größte Fläche pro Molekül (116 Å²) für DAC-I. Seine ungewöhnliche dreidimensionale Anordnung und seine Lamellenperiode von 10 nm als größter Wert in dieser Reihe lassen sich nicht durch den geringen Unterschied der van-der-Waals-Durchmesser von Chlorid (4.2 Å) und Iodid (4.6 Å) erklären. Eine alternative Erklärung hingegen könnte die Bildung eines etwa 18gliedrigen Makrocyclus durch Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Amidgruppen der beiden Ketten mit ionischen Endgruppen sein (Abb. 3). Der chaotrope Charakter^[8] des Iodid-Ions, das eng an

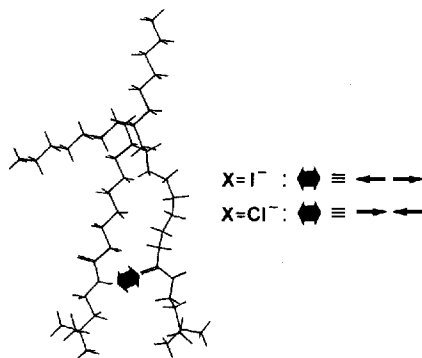


Abb. 3. Die energieminierte Struktur veranschaulicht die Bildung eines Makrocyclus bei den kationischen Bolaamphiphilen 2–4 durch H-Brücken zwischen Carboxyl-O und Amid-NH. Für X = I stört das Gegenion die bindende Wechselwirkung durch Vergrößerung des N-O-Abstandes.

die Trimethylammonium-Endgruppe gebunden ist, könnte die Bildung eines solchen Makrocyclus stören, was eine ausgedehnte Anordnung des Moleküls mit einem größeren Flächenbedarf an der Gas-Flüssigkeits-Grenzschicht zur Folge haben könnte. Darüber hinaus würde der stärker hydrophobe Charakter des Bolaamphiphils zu einem geringeren CMC-Wert führen. Mit den anderen Gegenionen ohne chaotrope Eigenschaften dagegen bliebe die makrocyclische molekulare Anordnung aufrecht erhalten, so daß eine kleinere Oberfläche durch das bolaamphiphile Molekül eingenommen würde. Die Bildung derartiger Makrocyclen würde darüber hinaus die gemessenen Lamellenperioden der Bolaamphiphile (Tabelle 1) erklären.

Es ist bemerkenswert, daß Bolaamphiphile bei niedrigen Konzentrationen multilamellare Aggregate bilden. Die Morphologie der stabilen Aggregate variiert in Abhängigkeit von den ionischen Gruppen des Bolaamphiphils und von der Natur des Gegenions.

Eingegangen am 8. März,
veränderte Fassung am 23. April 1994 [Z 6738]

- [1] J. H. Fendler, *Membrane Mimetic Chemistry*, Wiley, New York, 1982.
- [2] J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 1347; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1304.
- [3] 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.
- [4] J. H. Fuhrhop, W. Kaufmann, F. Schambil, *Langmuir* **1985**, 1, 387.
- [5] P. Bosch, F. J. Sánchez-Baeza, J. L. Parra, *Can. J. Chem.* **1993**, 71, 2095.
- [6] Y. Okahata, S. Tanamachi, M. Nagai, T. Kunitake, *J. Colloid Interface Sci.* **1981**, 82, 401.
- [7] J. Köning, C. Boettcher, H. Winkler, E. Zeitler, Y. Talmon, J. H. Fuhrhop, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 693.
- [8] T. Pigor, R. Lawaczek, *Z. Naturforsch. C* **1983**, 83, 307.

Neuartiges Verfahren zur Herstellung von Bibliotheken kleiner organischer Moleküle**

Thomas Carell, Edward A. Wintner,
A. Bashir-Hashemi und Julius Rebek, Jr.*

Die Suche nach pharmazeutischen Wirkstoffen setzt traditionell die Synthese und Isolierung von Einzelverbindungen sowie die Bewertung ihrer biologischen Aktivität voraus. Es müssen Hunderte von Verbindungen hergestellt und geprüft werden, bevor eine Substanz mit signifikanter Aktivität identifiziert werden kann. Diese wird dann als Verbindung mit einer Leitstruktur für die Entwicklung eines aussichtsreichen Arzneistoffkandidaten herangezogen. Stellt man allerdings statt Einzelverbindungen Mischungen (Bibliotheken) einer großen Zahl biologisch potentiell aktiver Verbindungen her, läßt sich die zeitaufwendige Suche nach einer Leitstruktur beschleunigen. Moderne Screening- und Isolierungsverfahren bieten heute das Rüstzeug zur Identifizierung und Isolierung von Verbindungen mit spezifischen biologischen Eigenschaften aus einer solchen Bibliothek^[1]. Um die Schwierigkeiten bei der Herstellung und Handhabung von Mischungen zahlreicher Verbindungen zu beseitigen, wurden Strategien entwickelt, nach denen Bibliotheken linearer Peptide an einem festen Träger synthetisiert und auf vielversprechende Leitstrukturen geprüft werden^[2]. Zwar können durch diese Methode komplexe Bibliotheken hergestellt werden, doch haben von trägergebundenen Peptiden abgeleitete Leitstrukturen Nachteile: Wegen ihrer inneren konformativen Beweglichkeit müssen sie erheblich modifiziert werden, bevor ein geeigneter Wirkstoffkandidat vorgeschlagen werden kann. Darüber hinaus kann die Konformation des immobilisierten Peptids durch den festen Träger signifikant beeinflusst werden, so daß die experimentell bestimmte biologische Wirkung nicht die Aktivität der freien Verbindung in Lösung widerspiegelt.

Daher haben wir ein neues Verfahren gesucht, um Bibliotheken kleiner, halbstarrrer Verbindungen in Lösung herzustellen und daraus mit einer Screeningmethode aktive Verbindungen zu

[*] Prof. J. Rebek, Jr., Dr. T. Carell, E. A. Wintner
Department of Chemistry, Massachusetts Institute of Technology
Cambridge, MA 02139 (USA)
Telefax: Int. + 617/253-7929
Dr. A. Bashir-Hashemi
GEO-CENTERS
762 Rt. 15 South
Lake Hopatcong, NJ 07849 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health gefördert. T. C. dankt der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für ein Feodor-Lynen-Stipendium, E. A. W. der National Science Foundation für ein Promotionsstipendium. K. Shimizu gilt unser Dank für die Synthese von 9,9-Dimethylxanthin-2,4,5,7-tetracarbonsäure, Prof. K. Biemann für hilfreiche Diskussionen zur massenspektrometrischen Analyse.