

- zusammen mit den dazugehörigen Kohlenstoffatomen variiert. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.
- [8] Konformationsanalyse von Cyclobutan und heterocyclischen Analoga: R. M. Moriarty, *Top. Stereochem.* **1974**, 8, 271–421. Bei einem quadratisch-planaren D_{4h} -symmetrischen Cyclobutan sind die H-Atome vollständig ekliptisch angeordnet, und die Summe der Innenwinkel beträgt $4 \times 90^\circ = 360^\circ$. Normalerweise weichen Cyclobutane dieser ungünstigen Konformation durch Faltung aus.
- [9] Die leichte Faltung des Palladacyclobutans wird begleitet durch Annäherung eines der N-Methylprotonen an N(5) und N(8) an die π -Seite der benachbarten Phenylgruppen (2.58 Å bzw. 2.67 Å). Das ^1H -NMR-Spektrum deutet darauf hin, daß dieser enge Kontakt in Lösung bestehen bleibt [die $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -Signale sind ungleich ($\delta = 2.36$ (6 H, s), 1.44 (6 H, s)), d. h. die anisotrope Abschirmung durch die zwei seitlichen Phenylringe verursacht eine Hochfeldverschiebung von $\Delta\delta$ ca. 1].
- [10] Das einzige verwandte System ist ein Bis(methoxycarbonyl)-substituiertes Palladacyclobutan-3-on (ein substituiertes Oxopropandiyl), dessen Vierring jedoch deutlich gefaltet ist (53°). Dies geht einher mit einer Pyramidalisierung des Carbonylzentrums. Außerdem ist in diesem Fall eine β -Hydrid-Eliminierung strukturell unmöglich: R. D. W. Kemmitt, P. McKenna, D. R. Russell, L. J. S. Sherry, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1985**, 259.
- [11] W. de Graaf, J. Boersma, W. J. J. Smeets, A. L. Spek, G. van Koten, *Organometallics* **1989**, 8, 2907. (Ähnliche Pd-N-Bindungslängen (2.23 Å) treten auf, wenn die Bindungen *trans* zu Vinyl- sp^2 -Kohlenstoff sind: C. Arlen, M. Pfeffer, O. Bars, D. Grandjean, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1983**, 1535).
- [12] π -Acceptor-vermittelte reduktive Eliminierung von Pt^{II} in Platina(IV)-Cyclobutanen: F. J. McQuillin, K. G. Powell, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1972**, 2123. π -Acceptor-vermittelte reduktive Eliminierung ($\text{Ni}^{2+} \rightarrow \text{Ni}$) mit C-C-Bindungsknüpfung: T. Yamamoto, A. Yamamoto, S. Ikeda, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 3350, 3360. Kohlenmonoxid-unterstützte reduktive Eliminierung ($\text{Pd}^{2+} \rightarrow \text{Pd}$) in Dimethylpalladium(II)-Komplexen: T. Ito, H. Tsuchiya, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, 77, 1319.
- [13] Die Racemisierung kann auch über eine reversible Pd-N-Bindungsspaltung ablaufen. Da das Palladacyclobutan symmetrisch ist, kann der Mechanismus der Racemisierung nicht identifiziert werden. Vgl. auch A. Gogoll, J. Örnebro, H. Grennberg, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3631.
- [14] Die Struktur von **2a** wird derzeit ermittelt.
- [15] Die Umwandlung von isoliertem Palladacyclobutan **6** in **2a** kann auch herbeigeführt werden durch isoelektronisches NO^+ (aus NO^+PF_6^- in CH_2Cl_2) sowie durch oxidative Addition von Iod (oder Methyljodid), vermutlich über eine Pd^{IV} -Zwischenstufe.
- [16] Metallacyclobutane von frühen Übergangsmetallen als reaktive Zwischenstufen in der Olefin-Metathese: J. Feldman, R. R. Schrock, *Prog. Inorg. Chem.* **1991**, 39, 1–74; siehe auch E. B. Tjaden, G. L. Casty, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9814; K. Ohe, H. Matsuda, T. Morimoto, S. Ogoshi, N. Chatani, S. Murai, *ibid.* **1994**, 116, 425.

Strukturelle und thermodynamische Voraussetzungen für die Bildung selbstorganisierter röhrenförmiger Peptid-Nanostrukturen**

M. Reza Ghadiri*, Kenji Kobayashi, Juan R. Granja, Raj K. Chadha und Duncan E. McRee

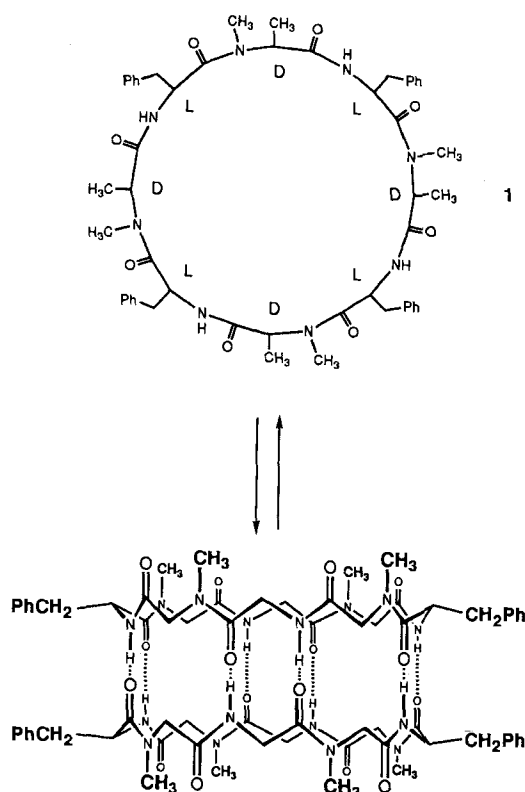
Das Design von molekularen Objekten mit vorausbestimmten Formen und Funktionen gehört seit wenigen Jahren zu den intensiv bearbeiteten Gebieten der chemischen und werkstoffkundlichen Forschung^[1–14]. Auf besonders großes Interesse stößt dabei das rationale Design röhrenartiger Strukturen, da solche Strukturen für molekulare Transportvorgänge, für die

Chemie der Einschlußverbindungen, für die chemische Katalyse und für die Herstellung neuartiger optischer und elektronischer Bauteile von Nutzen sein könnten^[15–24]. Vor dem Hintergrund einer neuen Design-Konzeption beschreiben wir hier detailliert konformative und thermodynamische Voraussetzungen für die Selbstorganisation von Peptiden in Lösung. Wir stellen das erste hochaufgelöste Strukturmodell für die kürzlich beschriebenen röhrenförmigen Peptid-Nanostrukturen (Peptid-Nanoröhren) und Transmembran-Ionenkanälen vor^[15–17]. Konstruiert wurde ein selektiv N-methyliertes cyclisches Peptid, das in apolaren organischen Lösungsmitteln durch Selbstorganisation ein diskretes zylindrisches lösliches Assoziat bildet. Unter geeigneten Bedingungen organisiert sich das Peptid zu einem einzigartigen Kristall, der eine Porenstruktur in Form einer geordneten, parallelen Anordnung von wassergefüllten Kanälen (7–8 Å Durchmesser) aufweist. Die innere Oberfläche dieser Kanäle ist amphiphil, wobei sich hydrophobe und hydrophile Bereiche jeweils nach ca. 11 Å abwechseln. Die Strukturen und die thermodynamischen Eigenschaften wurden ^1H -NMR- und FT-IR-spektroskopisch sowie durch eine hochauflösende Kristallstrukturanalyse bestimmt.

Die neueren Entwürfe von Peptid-Nanoröhren basieren auf der Annahme, daß cyclische Peptide mit alternierenden D- und L-Aminosäureresten einen flachen Ring bilden können, in dem die Ebenen der Amidgruppen des Gerüsts ungefähr senkrecht zur Ebene des Rings angeordnet sind^[15–17]. Weiterhin wurde postuliert, daß diese Konformation unter geeigneten Bedingungen energetisch begünstigt ist, so daß durch intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen und Wechselwirkungen, die zur Ringstapelung führen, hohle, röhrenförmige, an den Enden offene Assoziat gebildet werden. Die zentrale Struktur-Voraussetzung für die Bildung einer röhrenartigen Struktur durch mehrfache Ringstapelung ist die räumliche Anordnung der Wasserstoffbrückenbindungs-Donoren und -Acceptoren des Gerüsts auf *beiden* Seiten des (monomeren) Peptidrings^[15–17]. Ist wie bei unserem Design der Wasserstoffbrückenbindungs-Donor durch selektive Methylierung von Amid-N-Funktionalitäten des Gerüsts auf einer Seite des Peptidrings blockiert, kann ein derartiges ringförmiges Peptid keine Struktur mit einem ausgedehnten Netzwerk aus Wasserstoffbrückenbindungen, sondern nur eine dimere, antiparallel gestapelte, zylindrische Struktur bilden, die als zentrale Wiederholungseinheit der größeren Peptid-Nanoröhren anzusehen ist. Das cyclische Octapeptid *cyclo*[(L-Phe- N^2 -Me-D-Ala)₄]-**1** (Schema 1) wurde für diesen Zweck synthetisiert^[25]. Im folgenden werden die Überlegungen erläutert, die zur Wahl dieser Sequenz und der Aminosäurereste führten. Nach Molecular-modeling-Rechnungen reicht die Methylierung von Amid-N-Funktionalitäten an den Alaninresten aus, um eine Seite des mutmaßlichen Peptidrings für intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen und Wechselwirkungen, die zur Ringstapelung führen, wirkungsvoll zu blockieren. Darüberhinaus sollte die Symmetrie des Peptids intermolekulare Packungswechselwirkungen im Kristall begünstigen, so daß eine detaillierte Charakterisierung durch Kristallstrukturanalyse möglich wird. Um auch die Struktur-Voraussetzungen und die Thermodynamik der Selbstorganisation des Peptids in apolaren Medien, die uns kürzlich beim Design von Transmembran-Ionenkanälen begegnete^[16], zu verstehen, wurde der Peptidring mit hydrophoben Resten versehen, so daß das monomere Peptid und das resultierende Assoziat in apolaren organischen Lösungsmitteln löslich sein sollten. Die Ergebnisse der ^1H -NMR- und FT-IR-spektroskopischen Untersuchungen sowie einer Einkristall-Röntgenstrukturanalyse stützen eindeutig die Richtigkeit unserer Überlegungen zum Design eines Strukturmodells für Peptid-Nanoröhren und Transmembran-Ionenkanälen.

[*] Prof. M. R. Ghadiri, Dr. K. Kobayashi, Dr. J. R. Granja, Dr. R. K. Chadha, Dr. D. E. McRee
Departments of Chemistry and Molecular Biology
The Scripps Research Institute
10666 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Telefax: Int. + 619/554-6656

[**] Diese Arbeit wurde vom US Office of Naval Research gefördert. K. K. dankt dem japanischen Ministerium für Erziehung, Wissenschaft und Kultur für ein Postdoktorandenstipendium, J. R. G. dem NSCORT für ein Stipendium. Wir danken D.-H. Huang und M. A. Case für die NMR-spektroskopischen Messungen, G. Siuzdak für die massenspektrometrischen Analysen, G. M. Morris für die Computer-Graphik-Darstellungen und Prof. G. Sheldrick für wertvolle Hinweise zu den Kristallstrukturanalysen.



Schema 1. Strukturen des Peptids **1** (D und L kennzeichnen die Konfiguration der Aminosäuren) und des selbstorganisierten, zylindrischen Assoziates (der Übersichtlichkeit halber sind nur das Gerüst und vier der acht CH₂Ph-Gruppen dargestellt).

Das ¹H-NMR-Spektrum von **1** in polaren Lösungsmitteln, wie deuteriertem Methanol oder Dimethylsulfoxid (DMSO), zeigt mehrere Konformationsisomere, die langsam ineinander überführt werden, was auf die wohlbekannte Neigung sekundärer Amide zur *cis/trans*-Isomerisierung zurückzuführen ist. Aus der Temperaturabhängigkeit der NMR-Spektren ([D₆] DMSO) wurde die Aktivierungsbarriere für die *cis/trans*-Isomerisierung zu 16–17 kcal mol⁻¹ bestimmt. In apolaren Lösungsmitteln, wie CCl₄ und CDCl₃, liegt **1** in einer all-*trans*-Konformation mit einem planaren ringförmigen Gerüst vor und steht in einem dynamischen Gleichgewicht mit dem erwarteten zylindrischen Assoziat (Schema 1). Das ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) des monomeren Peptids ist zwischen –40 und 55 °C temperaturunabhängig und wegen der hohen Symmetrie des Peptids einfach, so daß eine Konformation mit intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen ausgeschlossen werden kann. Das überwiegende Vorliegen einer Konformation mit einem flachen, ringförmigen Gerüst wird auch durch die Kopplungskonstante $J_{\text{NH},\alpha\text{H}} = 7.5 \text{ Hz}$ gestützt. Die intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen, die zu dem dimeren Assoziat führen, werden durch die erwartete Tieffeldverschiebung des Phenylalanin-NH-Signals von $\delta = 6.98$ nach $\delta = 8.73$ ($J_{\text{NH},\alpha\text{H}} = 8.8 \text{ Hz}$) und eindeutig durch die Austausch- und NOE-Kreuzsignale im ROESY-Spektrum belegt (Abb. 1)^[26, 27]. Die Bildung eines Assoziats mit festen Wasserstoffbrückenbindungen und einem durchschnittlichen N–O-Abstand zwischen den Peptidringen von 2.95 Å wird auch durch das Auftreten einer N–H-Streckschwingung bei 3309 cm⁻¹ im IR-Spektrum gestützt. Wie zu erwarten, führt die Selbstorganisation zu konzentrations- und lösungsmittelabhängigen Spektren, aus denen Assoziationskonstanten von $K_a(\text{CCl}_4) = 1.4 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ und $K_a(\text{CDCl}_3) = (1.26 \pm 0.13) \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ bei 293 K abgeleitet wurden^[28]. Unter-

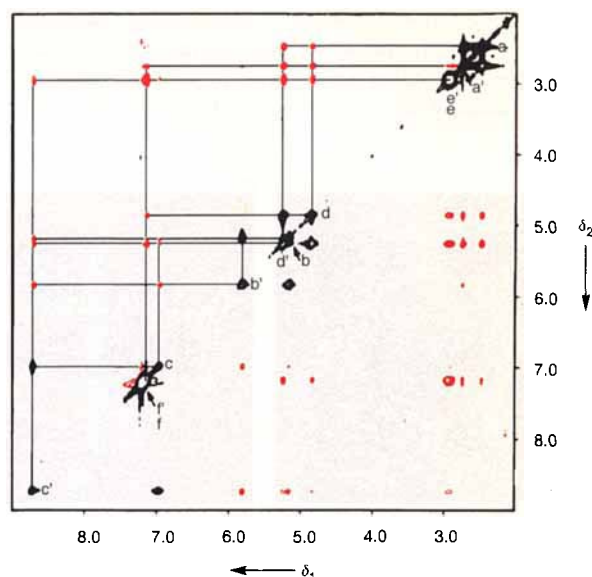


Abb. 1. Zweidimensionales, phasensensitives (TPPI) ROESY-NMR-Spektrum einer Lösung des Peptids (2.0 mM) in CDCl₃ bei 298 K (Austausch-Kreuzsignale in schwarz und NOE-Kreuzsignale in rot). Die Buchstaben a–f und a'–f' bezeichnen die Signale für das Monomer bzw. das Dimer (a = NMe, b = α -H(Ala), c = NH, d = α -H(Phe), e = β -H(Phe), f = Ph).

suchungen bei unterschiedlichen Temperaturen (van't-Hoff Kurven) ergaben für die Dimerisierung in Chloroform: $\Delta C_p = -203.1 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$, $\Delta H_{298}^\circ = -11.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ und $\Delta S_{298}^\circ = -23.7 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$. Aus diesen Werten folgt eindeutig, daß wie erwartet der enthalpische Beitrag der intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen (0.5–0.7 kcal mol⁻¹ pro Wasserstoffbrückenbindung) die Haupttriebkraft für die Selbstorganisation ist. Nach den Ergebnissen dieser Experimente liegt das monomere Peptid in Lösung in einer flachen, ringförmigen Konformation vor, so daß Ringstapelung eintritt und intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen (4.0–5.6 kcal mol⁻¹ je nach verwendetem Lösungsmittel) gebildet werden. Daraus folgt auch, daß eine zusätzliche Stabilisierung durch die Verringerung der Gibbs-Energie mit zunehmender Zahl an Wechselwirkungen bei der weiteren Ringstapelung erwartet werden kann. Dies spielt besonders eine Rolle für die kürzlich konstruierten selbstorganisierten Nanoröhren und Transmembran-Ionenkanäle^[15–17].

Farblose, prismatische, für eine Kristallstrukturanalyse geeignete Kristalle wurden aus Lösungen von **1** in wassergesättigtem Dichlormethan durch Gasphasenäquibrierung mit Hexan erhalten. Die Struktur des Dimers im Festkörper^[29] ist zylindrisch und ähnelt der in Lösung ¹H-NMR- und FT-IR-spektroskopisch bestimmten. Sie entspricht auch sehr gut den Nanoröhren-Strukturen, die in erster Linie aus Elektronenbeugungsmustern erhalten wurden (Abb. 2)^[15, 17]. Im Dimer sind die Peptidringe planar, und die Ebenen der Amidgruppen sind senkrecht zur Ebene des Rings angeordnet; eine vierzählige, zur c-Achse parallele kristallographische Drehachse geht durch das Zentrum des Rings (Abb. 2a). Zwei Moleküle **1** sind antiparallel dicht gestapelt und stehen über eine zweizählige Drehung um die a- oder die b-Achse miteinander in Beziehung (Abb. 2b). Das β -Faltblatt-ähnliche zylindrische Dimer wird durch acht Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den beiden Molekülen **1** bei einem intermolekularen N–O-Abstand von 2.90 Å stabilisiert. Der aus der N–H-Streckschwingung bei 3312 cm⁻¹ im FT-IR-Spektrum abgeleitete N–O-Abstand von 2.95 Å stimmt bemerkenswert gut mit dem kristallographisch ermittelten überein. Das Dimer hat einen van-der-Waals-

Durchmesser von ungefähr 7.5 Å und ein Volumen von ca. 450 Å³. Die röhrenförmige Cavität ist mit teilweise fehlgeordneten Wassermolekülen gefüllt, was für den hydrophilen Charakter des Inneren der Peptid-Nanoröhren spricht (Abb. 2). Das

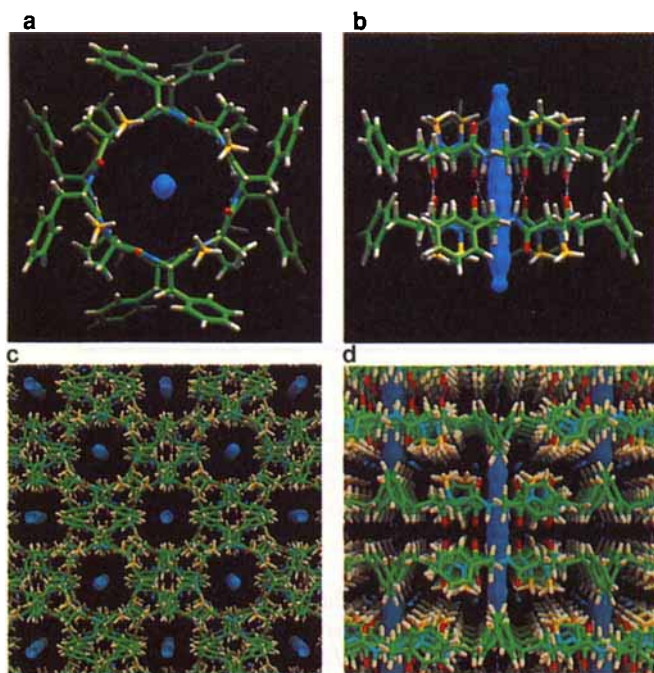


Abb. 2. Die Struktur des dimeren, zylindrischen Assoziates im Kristall und das Kristallgitter mit der Elektronendichte der Wassermoleküle. Um die Positionen der Wassermoleküle darzustellen, wurde das Lösungsmittel aus der Modellbetrachtung herausgelassen und eine $F_o - F_c$ -Elektronendichtekarte berechnet. Diese zeigt die Positionen der Lösungsmittelatome und ist als blaue Iso-Oberfläche auf dem 4 σ -Niveau dargestellt. a) Ansicht des Dimers entlang der vierzähligen kristallographischen Achse c. b) Ansicht des Dimers entlang der zweizähligen Achsen a oder b. Die Elektronendichte des Lösungsmittels Wasser im Zentrum des Zylinders ist im zeitlichen Mittel strangartig ausgedehnt. c) Kristallgitter mit Elektronendichte des Lösungsmittels; Ansicht entlang der c-Achse mit den den Kristall durchziehenden Kanälen; es sind zwei Elementarzellen in der Breite, zwei in der Höhe und 1.5 Elementarzellen in der Tiefe dargestellt. d) Wie c), jedoch entlang der a- oder b-Achse. Die Lösungsmitteldichte ist in der Nähe der hydrophoben Phenylreste stark verringert und nahezu gleichförmig im Zentrum des Dimers verteilt. Im Falle der ausgedehnten Nanoröhren-Strukturen, die nicht durch methylierte Amidgruppen unterbrochen sind, wäre die Elektronendichte der Wassermoleküle innerhalb einer Nanoröhre nicht unterbrochen.

Dimer ist im Kristall raumzentriert gepackt, so daß eine Überstruktur mit kontinuierlichen Kanälen in Richtung der c-Achse entsteht (Abb. 2c–d). Die Eigenschaften der inneren Oberfläche der Kanäle alternieren ungefähr alle 11 Å zwischen den von Phenylringen gebildeten hydrophoben Bereichen und dem hydrophilen Inneren des zylindrischen Peptidassoziates. Die Wassermoleküle in der Nähe der hydrophoben Domänen sind deutlich stärker fehlgeordnet, so daß die Restelektronendichte im Bereich der Wassermoleküle niedrig ist. Sie entspricht dem zeitlichen Mittel der Elektronendichte der an mehreren, einander überlappenden Stellen gebundenen Wassermoleküle, was für eine leichte Beweglichkeit der nur schwach gebundenen Wassermoleküle im Inneren der Cavität spricht. Dieser Befund läßt sich mit dem Fehlen von diskreten, starken Bindungsstellen erklären und ist eine bedeutende Eigenschaft der Peptid-Nanoröhren. Auch die bemerkenswerten Transporteigenschaften der kürzlich beschriebenen Transmembran-Ionenkanäle könnten auf dieser Grundlage verstanden werden^[16].

Aus dem hier beschriebenen Konstruktionsprinzip sollte sich eine Reihe von Anwendungen ergeben. So könnten geeignet kon-

struierte Bausteine, die nur in einer Richtung Wasserstoffbrückenbindungen bilden können, als Abschlußeinheiten („Deckel“) von Röhren verwendet werden, um so als Schranken in selbstorganisierten Transmembran-Ionenkanälen zu dienen. Infolge der einzigartigen Amphiphilie der mit nichtzentrosymmetrischen Kanälen durchzogenen Kristalle könnten sowohl hydrophobe als auch hydrophile Substrate gebunden werden, so daß Peptid-Nanoröhren für den Einschluß von Molekülen und als Materialien mit nichtlinearen optischen Eigenschaften verwendet werden könnten.

Eingegangen am 8. Juli 1994 [Z 7113]

Stichworte: Nanochemie · Peptide · Selbstorganisation

- [1] D. J. Cram, *Nature (London)* **1992**, 356, 29–36.
- [2] J.-M. Lehn, *Science* **1993**, 260, 1762–1763.
- [3] G. M. Whitesides, J. P. Mathias, C. T. Seto, *Science* **1991**, 254, 1312–1319.
- [4] M. R. Ghadiri, M. A. Case, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1663–1667; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1594–1597.
- [5] R. Wyler, J. de Mendoza, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1820–1821; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1699–1701.
- [6] R. A. Bissell, E. Cordova, A. E. Kaifer, J. F. Stoddart, *Nature (London)* **1994**, 369, 133–137.
- [7] F. Diedrich, *Nature (London)* **1994**, 369, 199–207.
- [8] B. J. Whitlock, H. W. Whitlock, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3910–3915.
- [9] S. Mann, *Nature (London)* **1993**, 365, 499–505.
- [10] J. M. J. Fréchet, *Science* **1994**, 263, 1710–1715.
- [11] G. R. Newkome, C. N. Moorefield, G. R. Baker, R. K. Behera, G. H. Escamilla, M. J. Saunders, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 901–903; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 917–919.
- [12] H. B. Meckelburger, W. Jaworek, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1992**, 103, 1609–1614; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1571–1576.
- [13] Z. Xu, J. S. Moore, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1394–1396; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1354–1357.
- [14] V. Balzani, S. Campagna, G. Denti, A. Juris, S. Serroni, M. Venturi, *Coord. Chem. Rev.* **1994**, 132, 1–13.
- [15] M. R. Ghadiri, J. R. Granja, R. A. Milligan, D. E. McRee, N. Khazanovich, *Nature (London)* **1993**, 366, 324–327; für eine frühere theoretische Untersuchung siehe P. De Santis, S. Morosetti, R. Rizzo, *Macromolecules* **1974**, 7, 52–58; für die Synthese von cyclischen Oligopeptiden mit S_{2n} -Symmetrie zur Herstellung röhrenförmiger Strukturen siehe L. Tomasic, G. P. Lorenzi, *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 1012–1016.
- [16] M. R. Ghadiri, J. R. Granja, L. K. Buehler, *Nature (London)* **1994**, 369, 301–304.
- [17] N. Khazanovich, J. R. Granja, D. E. McRee, R. A. Milligan, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6011–6012.
- [18] S. Iijima, *Nature (London)* **1991**, 354, 56–58.
- [19] J. M. Schnur, *Science* **1993**, 262, 1669–1676.
- [20] J.-H. Fuhrhop, D. Spiroski, C. Boettcher, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1600–1601.
- [21] A. Harada, J. Li, M. Kamachi, *Nature (London)* **1993**, 364, 516–518.
- [22] C. T. Kresge, M. E. Leonowicz, W. J. Roth, J. C. Vartuli, J. S. Beck, *Nature (London)* **1992**, 359, 710–712.
- [23] M. F. M. Roks, R. J. M. Nolte, *Macromolecules* **1992**, 25, 5398–5407.
- [24] Q. S. Huo, D. I. Margolese, U. Ciesla, P. Feng, T. E. Gier, P. Sieger, R. Leon, P. M. Petroff, F. Schüth, G. D. Stucky, *Nature (London)* **1994**, 368, 317–321.
- [25] Das lineare Peptid H(-L-Phe-N²-Me-D-Ala)₄OH wurde durch Standardmethoden der Festphasensynthese hergestellt und anschließend cyclisiert: Eine Lösung des linearen Peptids (1 mM) in Dimethylformamid wurde mit 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (3 mM), 1-Hydroxybenzotriazol (3 mM) und Diisopropylethylamin (1 Vol.-%) bei 5 °C 12 h gerührt. Man erhielt das cyclische Peptid nach Reinigung durch Umkehrphasen-HPLC in 70% Ausbeute.
- [26] A. Bax, D. G. Davis, *J. Magn. Reson.* **1985**, 63, 207–213.
- [27] Die ROESY-Experimente wurden auf einem Bruker-AMX-500-Gerät mit 300 ms Spin-lock-Zeit (mixing) unter Anwendung des Bruker-Standard-Pulsprogramms durchgeführt. Die Daten wurden mit der FELIX-Software bearbeitet. Die Daten der Zeitdomäne wurden mit „Skewed-sine/bell-squared-window“-Funktionen bearbeitet. Der endgültige Datensatz der komplexen Matrix (1024 × 1024) wurde durch Null-Füllung erhalten.
- [28] Die angegebenen Werte für die Assoziationskonstanten sind wegen kleiner Mengen an eingeschlossenem Wasser in den Peptidproben Mindestangaben. Wird Wasser rigoros ausgeschlossen (4Å-Molekularsieb), verdoppelt sich die Assoziationskonstante nahezu von $K_a(\text{CDCl}_3) = 1260 \text{ M}^{-1}$ auf $K_a(\text{CDCl}_3) = 2540 \text{ M}^{-1}$. Bei dem angegebenen Wert für $K_a(\text{CCl}_4)$ handelt es sich um einen aus Löslichkeitsgründen in einer 84:16-Mischung aus CCl_4 und CDCl_3 ermittelten.
- [29] Die Daten wurden mit einem Rigaku-AFC6R-Diffraktometer bestimmt, das mit einer rotierenden Kupferanode (CuK_α) und mit einem hochorientierten Graphitmonochromator ausgestattet war. Raumgruppe $I422$, $a = b = 16.78$, $c = 21.97$ Å, 983 unabhängige Reflexe mit $F > 4.0 \sigma(F)$, $R = 0.0887$, $R_w = 0.1035$, Restelektronendichte 0.64 eÅ^{-3} .