

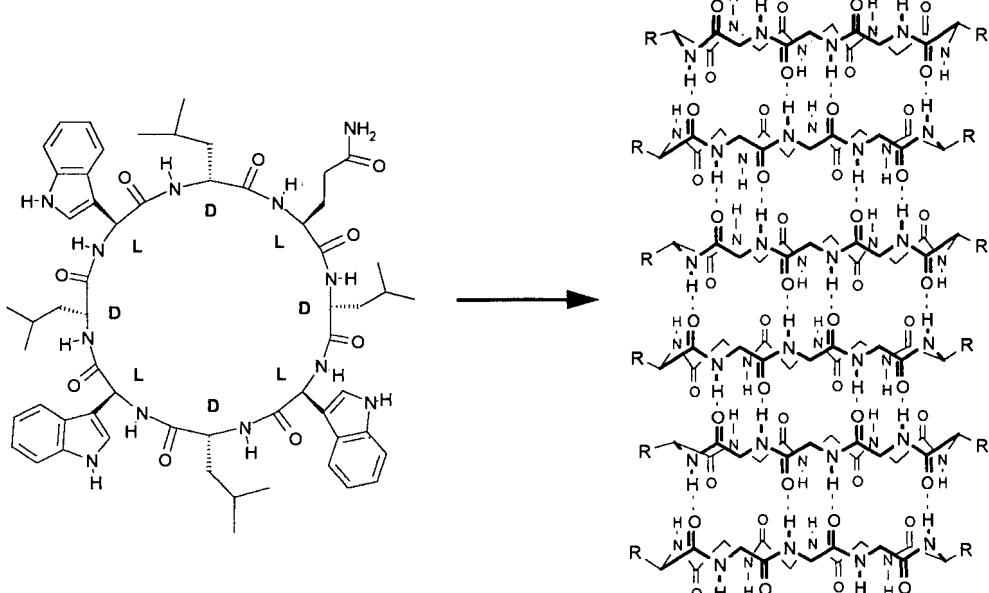
Eine runde Sache: Nanoröhren durch Selbstanordnung

Burkhard König*

Über röhrenförmige Strukturen mit Nanometerdimension wird zur Zeit aus ganz verschiedenen Bereichen der Chemie berichtet: Zum einen überrascht die reine Kohlenstoffchemie mit immer neuen Formen^[1] und Eigenschaften^[2] von Kohlenstoff-Nanoröhren. Zum anderen stellt die Synthesechemie hochfunktionalisierte Nanoröhren vor, die als Modelle für biologische Ionenkanäle von Interesse sind. Über aktuelle Entwicklungen aus letzterem Bereich soll hier berichtet werden.

Der Aufbau synthetischer „Nanotubes“ gelingt durch Selbstanordnung geeigneter Untereinheiten. Von den unterschiedlichen Möglichkeiten einer solchen Selbstanordnung ist die Stapelung von Makrocyclen

ein besonders erfolgversprechender Ansatz. Dazu sagten De-Santis und Mitarbeiter schon 1974 voraus, daß Cyclopeptide aus alternierenden D- und L-Aminosäuren eine ungefähr planare Struktur haben sollten.^[3] In dieser Konformation wäre die Amidkette senkrecht zur Ebene des Makrocyclus orientiert, das heißt die Carbonylgruppen wären optimal für die Bildung intermolekularer Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den gestapelten Ringen ausgerichtet. Die Seitenketten würden im D/L-Motiv nach außen ragen, so daß sich ein freier Kanal ergäbe, dessen Durchmesser nur durch die Zahl der Aminosäurereste bestimmt wäre. Auf der Basis dieses Modells wurden schon 1987 von Lorenzi und Mitarbeitern Cyclopeptide aus D- und L-Valineinheiten aufgebaut, die aber für Strukturuntersuchungen zu schlecht löslich waren.^[4] Der Durchbruch gelang dann 1993 Ghadiri und seiner Gruppe mit dem Octapeptid *cyclo*[-(D-Ala-Glu-D-Ala-Gln)₂].^[5] Durch den Glutaminsäurerest ist diese Verbindung im alkalischen Medium löslich und stapelt sich erst beim Ansäuern zu Nanoröhren (Schema 1). Mit den stärker



Schema 1. Cyclische Peptide alternierender Chiralität bilden spontan Nanotubes. Zur besseren Übersicht wurden die meisten Seitenketten nicht abgebildet.

hydrophoben Seitenketten in *cyclo*[-(Trp-D-Leu)₃-Gln-D-Leu-] wurde sogar der Aufbau eines membran durchspannenden Ionenkanals möglich, dessen Protonentransportaktivität der von Gramicidin A oder Amphotericin B ähnelt.^[6] Die Messung der Einzelkanalaktivität zeigte einen schnellen Transport von Natrium- und Kaliumionen, wobei der Porendurchmesser des Kanals von 7.5 Å zu einer schwachen Kaliumselektivität führt.^[7]

Größere Cyclopeptide geben Nanoröhren mit einem größeren Innendurchmesser.^[8] So werden aus Macrocyclen mit 10 bis 12 Aminosäureresten Röhren erhalten, in deren Hohlräumen Moleküle transportiert werden können. Dabei ergibt sich durch die Porengröße des Kanals eine Ausschlußselektivität: Eine aus cyclischen Decapeptiden aufgebaute Nanoröhre mit einem Durchmesser von 10 Å ist durchgängig für Glucose, eine entsprechende Röhre aus cyclischen Octapeptiden dagegen nicht.^[9]

Auch die biologische Aktivität selbstanordnender Transmembrananäle wurde jetzt durch In-vitro-Assays bestimmt. Diese Kanäle sind antibakteriell aktiv gegen gram-positive Stämme und cytotoxisch im Test mit menschlichen Nierenzellen.^[17]

Nicht nur Cyclopeptide eignen sich zum Aufbau von Nanoröhren. Auch gestapelte Cyclodextrine^[10] bilden röhrenförmige Strukturen mit Innendurchmessern von bis zu 1.3 nm, wie Stod-

[*] Priv.-Doz. Dr. B. König

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität
Hagenring 30, D-38106 Braunschweig
Telefax: Int. + 531/3915-388
E-mail: B.KOENIG@tu-bs.de

dart, Williams und Mitarbeiter jetzt durch eine Kristallstrukturanalyse nachweisen konnten (Abb. 1).^[11] Bemerkenswert ist dabei die Ähnlichkeit des genutzten Designprinzips: Die Cyclo-

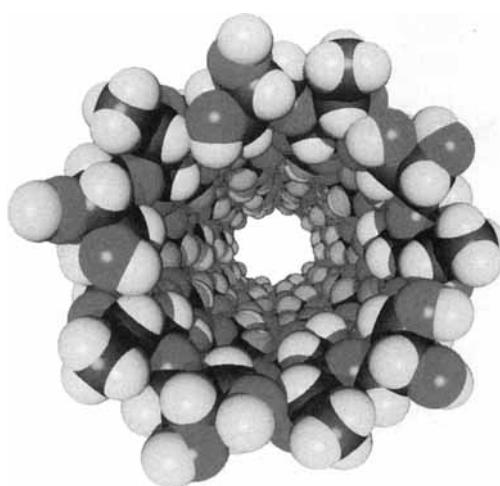


Abb. 1. Blick in den Hohlraum einer isolierten Nanoröhre aus gestapelten Cyclodextrinen **3-RR** im Festkörper.

dextrinmakrocyclen bestehen aus alternierenden D- und L-Zuckereinheiten! Eine ganze Serie neuer Cyclodextrinderivate aus alternierenden D- und L-Rhamnopyranose- und D- und L-Mannopyranoseeinheiten liegt aus dieser Arbeitsgruppe vor (Schema 2). Darunter befinden sich auch die ersten achiralen cycli-

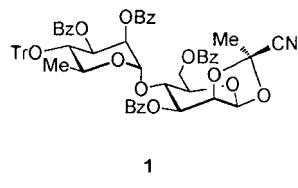
	<i>n</i>	R ¹	R ²
	<i>n</i>		
1-MM	3	CH ₂ OH	CH ₂ OH
1-RM	3	Me	CH ₂ OH
2-RM	4	Me	CH ₂ OH
1-RR	3	Me	Me
2-RR	4	Me	Me
3-RR	5	Me	Me
4-RR	6	Me	Me
5-RR	7	Me	Me

Schema 2. Bislang synthetisierte D/L-Cyclooligosaccharide. M = Mannopyranose, R = Rhamnopyranose.

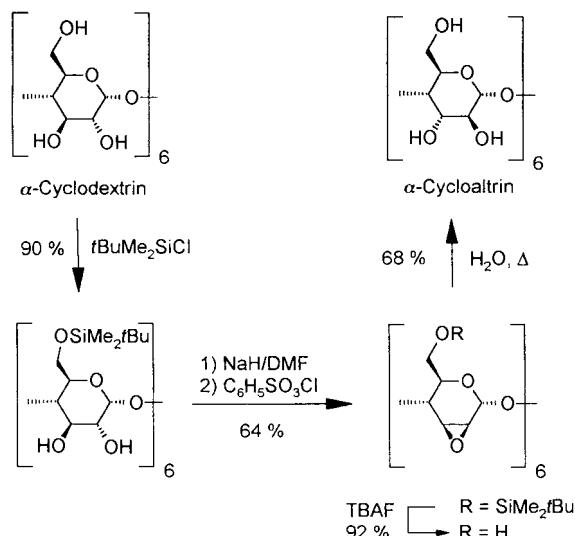
schen Oligosaccharide (**RR** und **MM**-Derivate), sowie das größte bislang bekannte Cyclooligosaccharid **5-RR** mit 14 Zuckereinheiten. Die Synthese der Cyclodextrinanaloge **1-RM** und **2-RM** gelang auf effiziente Weise durch die Polykondensation-

Cycloglycosylierung des Disaccharids **1**, wobei die Cyanoethylidengruppe als Glycosyldonor und die Trityloxyfunktion als Glycosylacceptor dienten. Das Schlüsselintermediat **1** ist in 15 Stufen aus L-Rhamnose und D-Mannose zugänglich.

Daß sich Cyclooligosaccharide mit anderen Zuckereinheiten als Glucose nicht notwendigerweise in Röhren zusammenlagern müssen, zeigen die Ergebnisse von Fujita, Lichtenthaler und

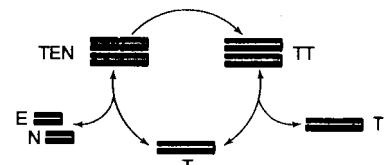


Mitarbeitern. Über die Zwischenstufe einer 2,3-Anhydroverbindung wurden aus den entsprechenden Cyclodextrinen α - und β -Cycloaltrin erhalten (Schema 3).^[12] Die Röntgenstrukturanalyse des α -Cycloaltrins zeigt eine höchst ungewöhnliche Struktur mit alternierenden $^1C_4/^4C_1$ -Sesselkonformationen und auf einer Seite geschlossenem Hohlraum. Eine durchgehende Cavität kann sich so nicht bilden. Die übereinanderliegenden Schichten sind vielmehr gegeneinander versetzt, wobei die Zwischenräume mit Wassermolekülen besetzt sind.



Schema 3. Synthesesequenz, die von α -Cyclodextrin zu α -Cycloaltrin führt. TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.

Nicht der innere Hohlraum, wie im Falle der Ionenkanäle, sondern die nach außen gerichteten Gruppen sind entscheidend für die Funktion eines röhrenförmigen Selbstreplikationssystems,^[13] das auf der Basis α -helicaler Peptide aufgebaut wurde (Schema 4). Verwendet wurde dazu ein aus 32 Aminosäuren



Schema 4. Schematische Darstellung des minimalen autokatalytischen Reaktionszyklus eines selbstreplizierenden, α -helicalen Peptids. Die Peptidfragmente E und N werden durch hydrophobe, interhelikale Wechselwirkungen am Templat T vororientiert. Durch die Knüpfung der Amidbindung entsteht eine identische Kopie des Templat, die im Autokatalyscyclus die Peptidligation weiter beschleunigt.

bestehendes Peptid, dessen Sequenz der GCN4-Leucin-„Zipper“-Region ähnelt. Ghadiri und Mitarbeiter zeigten, daß diese Verbindung ihre eigene Bildung durch Beschleunigung der Amidbildung zwischen entsprechenden Peptidsträngen katalysiert. Für die spezifische interhelikale Erkennung zwischen Templat und Reaktanten sind dabei in erster Linie hydrophobe Wechselwirkungen zwischen den Leucin- und Valinresten verantwortlich, die durch elektrostatische Kräfte noch verstärkt werden. Wird die Wechselwirkung unterbrochen, z. B. durch den Zusatz von Guanidinium-Hydrochlorid oder den Aus-

tausch eines Valin- oder Leucinrestes gegen Alanin, kommt die Autokatalyse zum Erliegen.

Die genannten Beispiele belegen eindrucksvoll, wie rasant die Entwicklung funktionaler Nanostrukturen auf der Basis molekularer Erkennung fortschreitet.^[14] Auch wenn die Komplexität biologischer Selbstanordnungsprozesse, wie der RNA-induzierten Hüllensbildung des Tabakmosaikvirus^[15] aus 2130 identischen Proteinen, bei weitem nicht erreicht ist – der nächste Schritt könnte schon zu Anwendungen in der Nano- und Mikrotechnologie führen.

Eingegangen am 23. Mai 1997 [H1300]

Stichworte:

Cyclodextrine · Makrocyclen · Peptide · Selbstdrehung · Supramolekulare Chemie

- [1] a) H. Terrones, M. Terrones, W. K. Hsu, *Chem. Soc. Rev.* **1995**, *24*, 341–350; b) C. N. R. Rao, R. Seshadri, A. Govindaraj, R. Sen, *Mater. Sci. Eng. A* **1995**, *15*, 209–262; c) T. W. Ebbesen, *NATO ASI Ser. Ser. C* **1994**, *443*, 11–25; d) S. Iijima, T. Ishiihashi, *Nature* **1993**, *363*, 603–605; e) A. Thess, *Science* **1996**, *273*, 483–487; f) R. Tenne, *Adv. Mater.* **1995**, *7*, 965–972, 989–995; g) zur Synthese und Struktur einer Kohlenwasserstoff-Picoröhre siehe: S. Kammermeier, P. G. Jones, R. Herges, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2834–2838; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2669–2671.
- [2] S. J. Tans, M. H. Devoret, H. Dai, A. Thess, R. E. Smalley, L. J. Geerligs, C. Dekker, *Nature* **1997**, *386*, 474–477.
- [3] P. DeSantis, S. Morosetti, R. Rizzo, *Macromolecules* **1974**, *7*, 52–58.
- [4] a) L. Tomasic, G. P. Lorenzi, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1012–1016; b) X. Sun, G. P. Lorenzi, *ibid.* **1994**, *77*, 1520–1526.
- [5] a) J. D. Hartgernik, J. R. Granja, R. A. Milligan, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 43–50; b) M. R. Ghadiri, J. R. Granja, R. A. Milligan, D. E. McRee, N. Khazanovich, *Nature* **1993**, *366*, 324–327; c) M. R. Ghadiri, K. Kobayashi, J. R. Granja, R. K. Chatha, D. E. McRee, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 76–78; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 93–95; d) K. Kobayashi, J. R. Granja, M. R. Ghadiri, *ibid.* **1995**, *107*, 79–81 bzw. **1995**, *34*, 95–97. e) Die Nanoröhrenstruktur wurde durch Transmissionselektronenmikroskopie, Elektronenstreuung und IR-Spektroskopie bestätigt.
- [6] a) M. R. Ghadiri, J. R. Granja, L. K. Buehler, *Nature* **1994**, *369*, 301–304; b) R. M. Ghadiri, *Adv. Mater.* **1995**, *7*, 675–677. c) Funktionsfähige künstliche Ionenkanäle sind neben dem hier beschriebenen „Self-assembly“-Prozeß von mehreren Unterheiten auch durch die Einlagerung eines einzelnen komplexen Moleküls erhalten worden. Im Vergleich hierzu ist der Syntheseaufwand beim „self-assembly“ geringer, die Stabilität des Transmembrankanals ist bei kovalenten Strukturen jedoch größer. Übersichten zu chemischen Modellen von Transmembranälen: U. Koert, *Chem. Unserer Zeit* **1997**, *31*, 20–26; d) G. W. Gokel, O. Murillo, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 425–432; e) N. Kimizuka,
- T. Kawasaki, K. Hirata, T. Kunitake, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6360–6361; f) ein modifiziertes Peptid als Transmembrankanal: J.-C. Meillon, N. Voyer, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1004–1006; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 967–969; g) ein ionenbindendes, röhrenförmiges Calix[4]arenedermer: P. Schmitt, P. D. Beer, M. G. B. Drew, P. D. Sheen, *ibid.* **1997**, im Druck.
- [7] Wie jüngste Ergebnisse zeigen, ändert sich die Ioneneleitfähigkeit diskontinuierlich mit der Zahl der gestapelten Einheiten: M. R. Ghadiri, persönliche Mitteilung (1997).
- [8] N. Khazanovich, J. R. Granja, D. E. McRee, R. A. Milligan, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6011–6012.
- [9] J. R. Granja, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10785–10786.
- [10] Drei generelle Strukturtypen sind für Cyclodextrine (CD) im Festkörper beobachtet worden: Käfigstrukturen, die für alle CD-Hydrate gefunden werden, sowie Kanal- und Schichtstrukturen für Einschlüssekomplexe: K. Harata in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol 3 (Hrsg.: J. Szejtli, T. Osa), Elsevier, Oxford, **1996**, S. 279–304.
- [11] a) P. R. Ashton, C. L. Brown, S. Menzer, S. A. Nepogodiev, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 580–591; b) S. A. Nepogodiev, G. Gattuso, J. F. Stoddart, *Proceedings of the 8th International Cyclodextrin Symposium* (Hrsg.: J. Szejtli, L. Szente), Kluwer, Dordrecht, **1996**, S. 89–94; c) P. R. Ashton, S. J. Cantrill, G. Gattuso, S. Menzer, S. A. Nepogodiev, A. N. Shipway, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1299–1314; d) G. Gattuso, S. Menzer, S. A. Nepogodiev, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1615–1617; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1451–1454.
- [12] a) K. Fujita, H. Shimada, K. Ohta, Y. Nogami, K. Nasu, T. Koga, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1783–1784; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1621–1622; b) Y. Nogami, K. Nasu, T. Koga, K. Ohta, K. Fujita, S. Immel, H. J. Lindner, G. E. Schmitt, F. W. Lichtenhaller, *ibid.* **1997**, *109*, 1987–1991; bzw. **1997**, *36*, Nr. 17.
- [13] a) D. H. Lee, J. R. Granja, J. A. Martinez, K. Severin, M. R. Ghadiri, *Nature* **1996**, *382*, 525–528; b) K. Severin, D. H. Lee, J. A. Martinez, M. R. Ghadiri, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1017–1024. c) Die kinetische Analyse des Selbstdrehungsvorganges ergab ein parabolisches Wachstum; für weitere Selbstdrehungsvorgänge siehe: d) D. N. Reinholdt, D. M. Rudkevich, F. de Jong, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6880–6889, zit. Lit.; e) G. von Kiedrowski, *Nature* **1994**, *369*, 221–224; f) A. Terfort, G. von Kiedrowski, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 626–628; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 654–656.
- [14] a) Daß die Strategie der spontanen Assoziation von Molekülen nicht auf die Nanometerdimension beschränkt ist, sondern auch zum Aufbau von Aggregaten mit Millimetergröße geeignet ist, belegen jüngste Arbeiten von Whitesides und Mitarbeitern: A. Terfort, N. Bowden, G. M. Whitesides, *Nature* **1997**, *386*, 162–164; b) N. Bowden, A. Terfort, J. Carbeck, G. M. Whitesides, *Science* **1997**, *276*, 233–235.
- [15] a) K. Namba, G. Stubbs, *Science* **1986**, *231*, 1401–1406. b) Daß dabei die Information der Überstruktur in den Untereinheiten gespeichert ist und der Selbstanordnungsvorgang hoch kooperativ ist, zeigt die In-vitro-Rekonstitution des intakten Virus aus den isolierten Komponenten eindrucksvoll: A. Klug, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 579–596; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 565–582; c) H. Conrat-Fraenkel, R. C. Williams, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1955**, *41*, 690–698.