

## Makroskopische, hierarchische, zweidimensionale Selbstorganisation\*\*

Insung S. Choi, Ned Bowden und George M. Whitesides\*

Wir beschreiben hier die zweidimensionale Selbstorganisation von hexagonalen PDMS-Platten (PDMS = Poly(dimethylsiloxan)) an der Perfluordecalin(PFD)/Wasser-Grenzfläche; diese Selbstorganisation basiert auf hierarchischen Wechselwirkungen.<sup>[1-3]</sup> Dabei wird die molekulare Oberflächenchemie genutzt, um sowohl die Menisken als auch die Stärke der Wechselwirkungen zu kontrollieren. Darüber hinaus wird hier das Konzept der molekularen Wechselwirkungen auf Wechselwirkungen an Oberflächen, zwischen Materialien und letztlich zwischen mesoskopischen Objekten erweitert. Die PDMS-Platten beeinflussen sich gegenseitig durch Kapillarkräfte, d.h. Kräfte, die auf der Minimierung der Oberfläche an der Flüssig/Flüssig-Grenzfläche basieren.<sup>[4]</sup> Durch die Möglichkeit, die Seitenflächen dieser Objekte hydrophob oder hydrophil zu gestalten, können die Kapillarkräfte beeinflußt werden. Laterale Kapillarkräfte sind stark genug, um auch millimetergroße Objekte bei mittlerer Scherkraft zusammenzuhalten.<sup>[1-3, 5]</sup> Die hydrophoben Seiten haben stark ausgeprägte, positive<sup>[6]</sup> Menisken (die maximale Höhe des Meniskus entspricht ungefähr der Seitenhöhe der untersuchten Objekte) und üben eine starke Anziehungskraft aufeinander aus. Dagegen haben die hydrophilen Seiten schwache, negative<sup>[6]</sup> Menisken (die Maximalhöhe des Meniskus erreicht <40 % der Seitenhöhe) und üben nur eine schwache Anziehungskraft aufeinander aus.<sup>[7]</sup> Seiten mit positiven Menisken stoßen Seiten mit negativen Menisken ab. Wir haben diese anziehenden Wechselwirkungen zwischen zwei Menisken, die entweder beide positiv oder beide negativ relativ zur Grenzfläche sind, in Analogie zur chemischen Bindung „Kapillarbindung“ genannt.<sup>[1]</sup>

In einer früheren Arbeit haben wir gezeigt, daß sich flache Objekte durch einen einzelnen Wechselwirkungstyp zu geordneten Strukturen selbstorganisieren können. Hier beschreiben wir ein System zur Organisation von komplexen Strukturen, das auf hierarchisch angeordneten Kapillarwechselwirkungen zwischen Objekten mit unterschiedlichen Formen sowie konkaven und konvexen Seiten basiert. Diese „hierarchische Selbstorganisation“ eröffnet ein neues Feld in der mesoskopischen Selbstorganisation.

Unter hierarchischer Selbstorganisation ist die Bildung einer geordneten Struktur durch verschiedene Wechselwirkungen unterschiedlicher Stärke – d.h. basierend auf einer Hierarchie von Wechselwirkungen – zu verstehen.<sup>[8]</sup> Diese hierarchischen Wechselwirkungen sind in biologischen Systemen weit verbreitet. Ein Beispiel ist die Organisation von

viralen Kapsiden,<sup>[9]</sup> die in drei Schritten erfolgt: a) Synthese der kovalent verknüpften Polypeptidketten; b) Faltung der Peptidketten zu definierten Tertiärstrukturen, die hauptsächlich auf nichtkovalenten, intramolekularen Wechselwirkungen (van-der-Waals-Wechselwirkungen, Wasserstoffbrücken und elektrostatischen Wechselwirkungen) beruhen; c) Organisation der gefalteten Proteine zum viralen Kapsid über nichtkovalente intermolekulare Wechselwirkungen (Abbildung 1a).

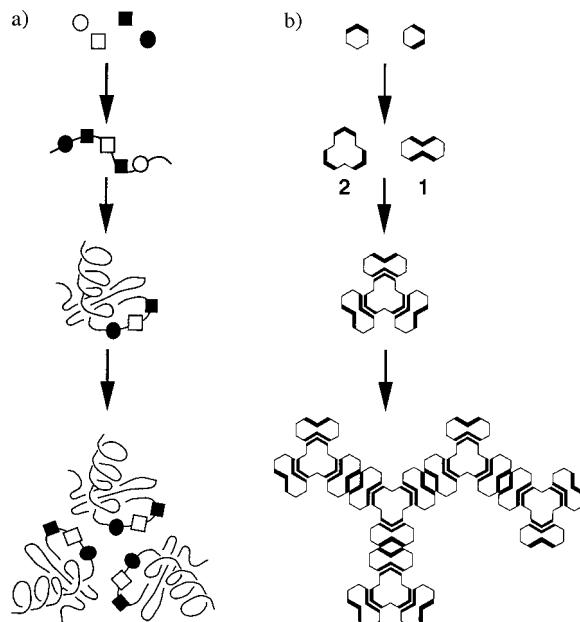


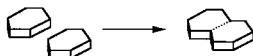
Abbildung 1. a) Schematische Darstellung der hierarchischen Selbstorganisation eines viralen Kapsids. Die Quadrate und Kreise stellen Aminosäuren dar, die durch eine Peptidkette kovalent miteinander verbunden sind. Die Polypeptide falten sich zu einem geordneten Protein (eine Art von Selbstorganisation), und die Proteine bilden ein virales Kapsid. b) Beispiel einer hierarchischen Selbstorganisation von mesoskopischen, polymeren Objekten. Die Sechsecke repräsentieren die in diesen Experimenten verwendeten hexagonalen Platten. Dicke Linien stellen hydrophobe Seiten dar, die sich gegenseitig auf der Basis von Kapillarkräften anziehen. Speziell gemusterte Hexagone wurden zusammengeklebt, um  $C_3$ - (kleieblattartige) oder  $C_2$ -Strukturen herzustellen. Die  $C_3$ -Struktur kann auf der Basis von Kapillarkräften mit drei weiteren komplementären Platten wechselwirken, wodurch [1+3]-Strukturen entstehen. Diese organisieren sich dann in größere, geordnete Strukturen durch Wechselwirkungen zwischen den hydrophoben Seiten der  $C_2$ -Objekte.

Wir erreichten eine Hierarchie der Wechselwirkungen zwischen individuellen Komponenten – hexagonalen PDMS-Platten, bei denen die Seiten entweder hydrophob oder hydrophil sind – in drei Schritten (Abbildung 1b). a) Die stärksten Wechselwirkungen sind permanente, entstanden durch das Zusammenkleben der Platten. b) Die stärksten Kapillarwechselwirkungen treten zwischen konkaven und konvexen hydrophoben Seiten mit großen hydrophoben Flächen und komplementären Erkennungsstrukturen auf. c) Die schwächsten Wechselwirkungen treten zwischen zwei konkaven, hydrophoben Seiten auf (Abbildung 2). Es können sich mehrere Objekte, die sich mittels der beiden letzten Wechselwirkungen selbstorganisieren, in zahlreichen Mustern anordnen. Deshalb haben wir unsere Objekte so entworfen,

[\*] Prof. Dr. G. M. Whitesides, I. S. Choi, N. Bowden  
Department of Chemistry and Chemical Biology  
Harvard University  
12 Oxford Street, Cambridge, MA 02138 (USA)  
Fax: (+1) 617-495-9857  
E-mail: gwhitesides@gmwgroup.harvard.edu

[\*\*] Diese Arbeit wurde von DARPA/ONR gefördert. N.B. dankt dem US-Verteidigungsministerium für ein Stipendium.

a) Permanente Verbindung durch Zusammenkleben



b) Kapillarwechselwirkungen zwischen konkaven und konvexen Seiten



c) Kapillarwechselwirkungen zwischen hydrophoben Seiten



Nomenklatur: [1,2]-Hexagon

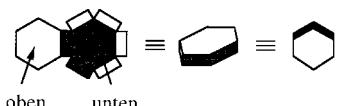


Abbildung 2. Die unterschiedliche Stärke der Bindungen zwischen den hexagonalen Platten kann man in drei Schritten abstufen: a) irreversible Bindungen basierend auf dem Zusammenkleben mehrerer Hexagone; b) Bindungen basierend auf den Kapillarwechselwirkungen zwischen konkaven und konvexen Seiten und c) Bindungen basierend auf den Kapillarwechselwirkungen zwischen konkaven, hydrophoben Seiten. Die hier verwendeten Hexagone hatten eine Seitenlänge von 2.7 mm. Die dicken Linien stellen hydrophobe Seiten dar, die dünnen Linien hydrophile. In allen hier beschriebenen Versuchen waren die Unterseiten hydrophob und die Oberseiten hydrophil. Die relative Position der hydrophoben Seiten zueinander ist durch  $[x, y, \dots]$  angegeben. Zum Beispiel ist ein [1,2]-Hexagon ein Hexagon mit zwei nebeneinander liegenden hydrophoben Seiten (auch die Unterseite ist hydrophob). Alle anderen Seiten sowie die Oberseite sind in diesem Beispiel hydrophil.

daß sie sich bevorzugt in eine von uns bestimmte Anordnung selbstorganisieren. Die mesoskopische Selbstorganisation (Abbildung 1b) läßt sich nicht mit der biologischen Selbstorganisation (Abbildung 1a) vergleichen, außer daß bei beiden das Prinzip der hierarchischen Wechselwirkungen vorliegt. In beiden Fällen findet man unter den Bedingungen der Selbstorganisation sowohl reversible als auch irreversible Wechselwirkungen. Dieses fundamentale Prinzip der „Hierarchie“ zieht sich wie ein roter Faden durch beide Systeme, und die biologischen Prinzipien bieten Anregungen für zukünftige Untersuchungen nichtbiologischer Systeme.

Zur Untersuchung der in Abbildung 1b dargestellten Strategie führten wir Experimente in drei Stufen durch. Zuerst wurden die Objekte **1** oder **2** zu geordneten Aggregaten selbstorganisiert, um zu sehen, welche Strukturen sich aus den einzelnen Objekten bilden können. Danach wurden hochgeordnete Aggregate mit den Objekten **2** und **3** hergestellt (siehe Abbildung 3). Schließlich haben wir komplexere Aggregate mit Hilfe der Objekte **1** und **2** aufgebaut. Die Unterschiede zwischen den Aggregaten, basierend auf den Einzelkomponenten **1** und **2** und denen der Mischung von **1** und **2**, zeigen deutlich, welche Kontrolle man über den Selbstorganisationsprozeß auf der Grundlage der Hierarchie der Stärke der Kapillarwechselwirkung hat. Die Objekte **1**

und **2** wurden so entworfen, daß sie sich bevorzugt in eine bestimmte Anordnung selbstorganisieren.

Die einzelnen Objekte wurden durch Zusammenkleben hergestellt, um eine robuste und permanente Bindung zu erhalten. Objekt **1** wurde durch das Zusammenkleben zweier [1,3]-Hexagone hergestellt,<sup>[10]</sup> Objekt **2** durch das Zusammenkleben zweier [1,2]-Hexagone und Objekt **3** durch das Zusammenkleben zweier [1]-Hexagone. Die Hexagone wurden nach folgendem Schema hergestellt: PDMS wurde in eine hexagonale Form gegossen, getrocknet und aus der Form entfernt. Die sich daraus ergebenden hexagonalen Stangen wurden blau oder rot gefärbt, indem sie in eine Lösung von Kristallviolett in Dichlormethan bzw. Sudanrot B in Hexan/Ethanol getaucht wurden.<sup>[11]</sup> Dann wurden die PDMS-Stangen getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die Seiten, die hydrophob sein sollten, wurden durch Klebefilm geschützt, die Stangen in dünne, sechseckige Platten geschnitten und diese Platten dann einem Sauerstoffplasma ausgesetzt (Harrick-PDC-23G-Gerät; 5 min bei halber Stärke), um die ungeschützten Seiten hydrophil zu machen. Dann wurde der Klebefilm entfernt, die Platten einmal durchgeschnitten und mit einer Pinzette auf der PFD/Wasser-Grenzfläche plaziert (für eine vollständige experimentelle Beschreibung siehe Lit. [1]). Diese Hexagone mit einer Dicke von ungefähr 1 mm und einem Durchmesser von 5.4 mm konnten leicht gehandhabt werden. Eine Petri-Schale mit einem Durchmesser von 14.5 cm enthielt das Flüssig/Flüssig-Zweiphasensystem Perfluordecalin/Wasser (200 mL PFD und 200 mL H<sub>2</sub>O) und konnte mit einem Orbitalschüttler bei einer Kreisfrequenz zwischen  $\omega = 0.6$  und  $1.8 \text{ s}^{-1}$  bewegt werden. Die Aggregatbildung war nach 3–5 Stunden abgeschlossen. Jedes Experiment wurde mindestens fünfmal durchgeführt, in vielen Fällen noch häufiger.

Abbildung 3a zeigt die Aggregate, die sich nach der separaten Selbstorganisation der Objekte **1** und **2** ergeben. Wir bewegten die Objekte mit einer Rotationsfrequenz von  $0.6 \text{ s}^{-1}$  (Abbildung 3a) oder  $1.5 \text{ s}^{-1}$  (Abbildung 3b). Für diese Aggregate wurden 1.4 mm dicke Objekte **1** und **2** verwendet. Man erkennt, daß die Selbstorganisation zu geordneten Strukturen führt, doch erhält man keinen Aufschluß über die relative Stärke zwischen den beiden Wechselwirkungen, die jedes Aggregat zusammenhalten. Wir nehmen an, daß die Wechselwirkung zwischen den Objekten in Abbildung 3a schwächer ist als die in Abbildung 3b: Die Aggregate **1**<sub>n</sub> brachen bei schwächerer Rotation auseinander ( $\omega > 0.6 \text{ s}^{-1}$ ) als **2**<sub>n</sub> ( $\omega > 1.5 \text{ s}^{-1}$ ).

Um zu zeigen, wie stark die Aggregatbildung in diesem System beeinflußt werden kann, haben wir die Selbstorganisation von **2** und **3** untersucht (Abbildung 3c). In diesem Fall wurden 0.9 mm dicke Objekte von **2** und 1.4 mm dicke von **3** verwendet.<sup>[11]</sup> Die Rotationsfrequenz wechselte periodisch zwischen 1.5 und  $1.8 \text{ s}^{-1}$ .<sup>[12]</sup> Prinzipiell ist eine Vielzahl von selbstorganisierten Aggregaten vorstellbar: **2**<sub>n</sub>, **3**·**3**, **2**·**3**<sub>1</sub>, **2**·**3**<sub>2</sub> und **2**·**3**<sub>3</sub>. Für den Fall, daß alle Wechselwirkungen gleich stark wären, würde man eine statistische Verteilung dieser Strukturen erwarten. Jedoch bildete sich die Struktur **2**·**3**<sub>3</sub> in ca. 70 % Ausbeute,<sup>[13]</sup> da wir die Wechselwirkung zwischen **2** und **3** derart konzipiert haben, daß sie am stärksten ist und sie deshalb auch am häufigsten auftrat. Die Wechselwirkungen

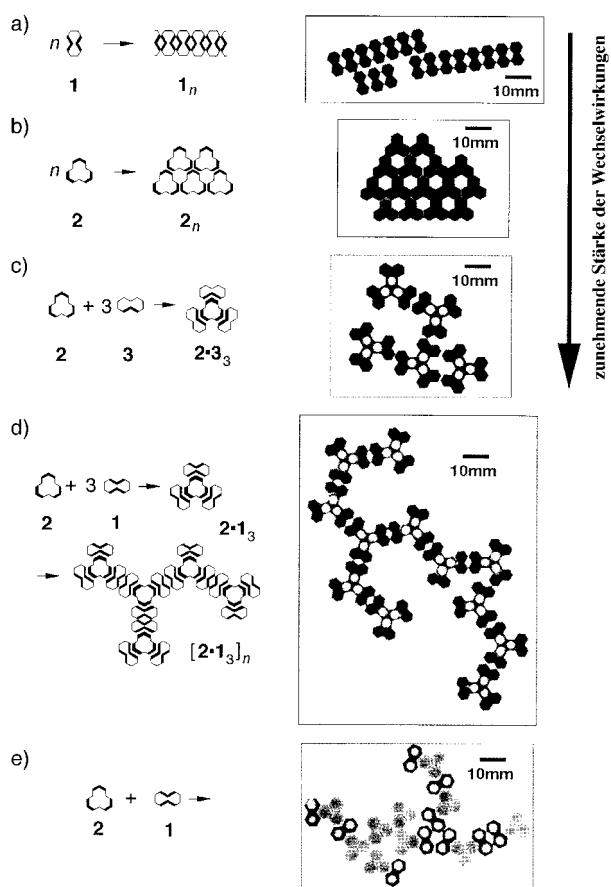


Abbildung 3. a) Bildung einer linearen Anordnung  $1_n$  ausgehend von **1** basierend auf Wechselwirkungen der Menisken der konkaven, hydrophoben Seiten. Im Bild ist auch eine schwache, anziehende Wechselwirkung zwischen den hydrophilen Seiten erkennbar. Da in diesem System die Dichte von PDMS ungefähr der Dichte von Wasser entspricht und deshalb die (negativen) Menisken des Wassers an den hydrophilen Seiten sehr klein sind, sind die Kapillarkräfte zwischen hydrophilen Seiten um ein Vielfaches schwächer als die zwischen PFD und den hydrophoben Seiten. b) Selbstorganisierte Struktur  $2_n$ , die durch Oligomerisation der hydrophoben Seiten von **2** entsteht. c) Selbstorganisation von drei Objekten von **3** und einem von **2** zur Struktur  $2 \cdot 3_3$ . Weitere Wechselwirkungen auf der Basis der Menisken der hydrophilen Seiten sind schwach ausgeprägt. Struktur **3** wurde einfarbig gefärbt, während Struktur **2** mit drei Kreisen in jedem Hexagon eingefärbt wurde. d) Eine erweiterte hierarchische Anordnung  $[2 \cdot 1_3]_n$ , basierend auf zwölf  $[1+3]$ -Aggregaten von **1** und **2**. e) Ungeordnete, selbstorganisierende Aggregate, erhalten aus einer 1:1-Mischung von **1** und **2**.

zwischen **3** und **3** waren schwächer als die zwischen **2** und **3**, da die beiden konkaven Seiten von **3** strukturell nicht komplementär waren.

Wir untersuchten auch den Einfluß der Dicke von **3** auf die Selbstorganisation von **2** und **3** (Abbildung 4). Wir hatten zuvor gezeigt, daß die Kapillarwechselwirkungen zwischen dicken flachen Objekten stärker sind als zwischen dünnen flachen mit den gleichen lateralen Dimensionen.<sup>[3]</sup> Die Organisation 0.9 mm dicker Objekte von **3** ergab eine ähnliche Ausbeute wie die Organisation 1.4 mm dicker Objekte von **3**. Wenn man jedoch **2** und 2.0 mm dicke Objekte von **3** sich selbstorganisieren ließ, erhielt man die erwartete Struktur  $2 \cdot 3_3$  in einer geringeren Ausbeute (40%). Wir vermuten, daß hierbei die niedrigere Ausbeute mit starken Wechselwirkungen zwischen den konkaven Seiten von  $3 \cdot 3$  erklärt werden kann.<sup>[14]</sup> Daraus schließen wir, daß die

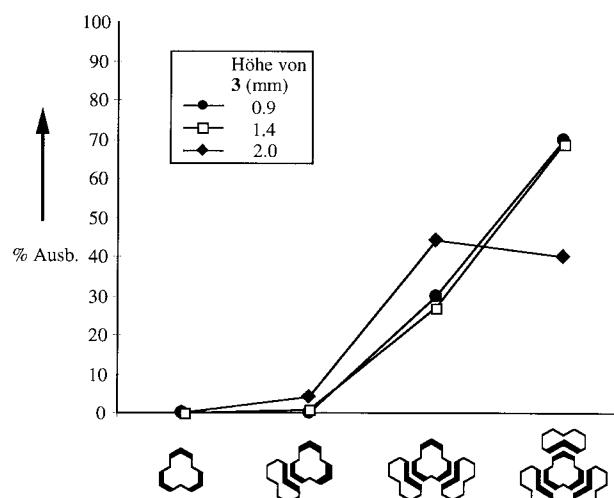


Abbildung 4. Die Ausbeuten aller möglichen Anordnungen bestehend aus **2** und **3** in Abhängigkeit von der Seitenhöhe von **3** bei einer konstanten Seitenhöhe von **2** von 0.9 mm. Die Ausbeuten beziehen sich auf **2**. Jedes Experiment wurde fünf- oder sechsmal mit sechs Objekten von **2** und achtzehn Objekten von **3** durchgeführt. Die Objekte wurden für jeden Versuch 1 h rotiert. Das Diagramm zeigt, daß man wahrscheinlich bei einer Dicke von **3** von unter 0.9 mm eine höhere Ausbeute von  $2 \cdot 3_3$  erwarten könnte, doch konnten wir mit unserer Methode keine Hexagone mit einer Schichtdicke unter 0.9 mm herstellen.

Seitenhöhe von **3** nur einen geringen Einfluß auf die Bildung sich selbstorganisierender Aggregate hat.

Um noch komplexere Strukturen aufzubauen, haben wir eine weitere schwache Wechselwirkung eingeführt: die Wechselwirkung zwischen Menisken konkaver Seiten (Abbildung 2c). Am Anfang haben sich 36 Objekte von **1** (1.8 mm dick) und 12 von **2** (0.9 mm dick) bei einer Rotationsfrequenz von  $1.5 \text{ s}^{-1}$  (sie wurde periodisch zwischen  $1.5$  und  $1.8 \text{ s}^{-1}$  verändert, um den Temperungsprozeß zu beschleunigen und um schwach assoziierte Strukturen aufzubrechen) zur Struktur  $2 \cdot 1_3$  organisiert (Abbildung 3d).<sup>[15]</sup> Die starken Kapillarkräfte zwischen komplementären, hydrophoben Seiten verursachten die Organisation in Aggregate von  $2 \cdot 1_3$ . Die schwächeren Kapillarwechselwirkungen zwischen zwei konkaven, hydrophoben Seiten vereinigten die Aggregate von  $2 \cdot 1_3$  zu größeren Aggregaten, wenn man die Rotationsfrequenz auf  $0.6 \text{ s}^{-1}$  herabsetzte. Wir konnten unter diesen Bedingungen keine cyclischen Anordnungen von  $[2 \cdot 1_3]_n$  beobachten.

Abbildung 3e zeigt die Aggregate, die sich bei einer Selbstorganisation einer 1:1-Mischung von **1** und **2** bilden. Obwohl sich diese Objekte auch in diesem Verhältnis in hexagonale Gitter anordnen könnten, wurde dies experimentell nicht beobachtet. Die Aggregate bestehen teilweise aus organisierten Strukturen von **1** und **2** ( $2 \cdot 1_2$  und  $2 \cdot 1_1$ ) und  $2_n$ . Wenn man die 1:1-Mischung rotierte, konnte man Aggregate von **2**,  $2 \cdot 1_2$  und  $2 \cdot 1_1$  (in einigen Fällen auch  $2 \cdot 1_3$ ) beobachten. Auch unter diesen Bedingungen war es nicht möglich, hexagonale Gitteranordnungen zu erhalten.

Die Strategie der hierarchischen Selbstorganisation wurde durch Systeme angeregt, die auf biologisch wichtigen Molekülen beruhen, kann aber auch in einer Vielzahl anderer Systeme gefunden werden.<sup>[16, 17]</sup> Obwohl die hier untersuchten Aggregate in ihrer Komplexität von biologischen Systemen

weit entfernt sind, glauben wir, daß sowohl die Bildung dieser Aggregate als auch das zugrundeliegende Prinzip den Weg zu einer neuen Strategie zur Organisation komplexer mesoskopischer Aggregate weisen.

Eingegangen am 26. März 1999 [Z13218]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3078–3081

**Stichwörter:** Grenzschichten • Kapillarkräfte • Nichtkovalente Wechselwirkungen • Oberflächenchemie • Selbstorganisation

- [1] N. Bowden, I. S. Choi, B. A. Grzybowski, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5373–5391.
- [2] I. S. Choi, N. Bowden, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1754–1755.
- [3] N. Bowden, A. Terfort, J. Carbeck, G. M. Whitesides, *Science* **1997**, *276*, 233–235.
- [4] Kapillarkräfte beinhalten auch einen Gravitationsterm, der sich aus dem tieferen Flüssigkeitsstand am Meniskus im Vergleich zur Grenzfläche ableiten läßt. Der Gravitationsterm ist im allgemeinen geringer als der Energieterm, der die Änderung der Oberfläche beschreibt.
- [5] a) V. N. Paunov, P. A. Kralchevsky, N. D. Denkov, K. Nagayama, *J. Colloid Interface Sci.* **1993**, *157*, 100–112; b) P. A. Kralchevsky, V. N. Paunov, N. D. Denkov, I. B. Ivanov, K. Nagayama, *J. Colloid Interface Sci.* **1993**, *155*, 420–437.
- [6] Die Menisken an den hydrophoben Seiten entstehen, wenn PFD diese Seiten benetzt. Diese Menisken werden in diesem Beitrag als positive Menisken definiert, da sie aus der *x,y*-Ebene der Grenzfläche herausstehen. Die Menisken entlang der hydrophilen Seiten entstehen, wenn Wasser diese Seiten benetzt. Da diese Seiten dann unter die *x,y*-Ebene der Grenzfläche sinken, werden sie hier als negative Menisken bezeichnet.
- [7] Objekte mit einer asymmetrischen Verteilung der hydrophoben Seiten weisen meistens eine Neigung auf, die dazu führt, daß eine hydrophile Seite aus der PFD/Wasser-Grenzfläche herausragt. Schwache, positive Menisken ragen nach oben aus der Grenzfläche heraus, da PFD die hydrophobe untere Fläche benetzt. Diese positiven Menisken sind in den meisten Fällen schwach ausgeprägt und üben eine schwache Anziehung auf andere positive Menisken aus.
- [8] Im *American Heritage College Dictionary* (3. Aufl.) wird Hierarchie definiert als eine Abfolge, in der jedes Element einen bestimmten Rang einnimmt.
- [9] a) D. Chang, C.-Y. Fung, W.-C. Ou, P.-C. Chao, S.-Y. Li, M. Wang, Y.-L. Huang, T.-Y. Tzeng, R.-T. Tsai, *J. Gen. Virol.* **1997**, *78*, 1435–1439; b) W. Yang, J. Guo, Z. Ying, S. Hua, W. Dong, H. Chen, *J. Virol.* **1994**, *68*, 338–345; c) S. B. Larson, S. Koszelak, J. Day, A. Greenwood, J. A. Dodds, A. McPherson, *Nature* **1993**, *361*, 179–182; d) R. C. Liddington, Y. Yan, J. Moulai, R. Sahli, T. L. Benjamin, S. C. Harrison, *Nature* **1991**, *354*, 278–284; e) F. Birnbaum, M. Nassal, *J. Virol.* **1990**, *64*, 3319–3330.
- [10] Zur Nomenklatur der hexagonalen Platten siehe Abbildung 2 und Lit. [1].
- [11] Die Dicke der hexagonalen Platten konnte durch das Zuschneiden der Platten mit einer Rasierklinge kontrolliert werden. Die angegebenen Dicken sind Durchschnittswerte. Die einzelnen Hexagone können sich bis zu  $\pm 0.1$  mm in ihrer Dicke unterscheiden.
- [12] Wir haben die Rotationsfrequenz periodisch auf  $1.8 \text{ s}^{-1}$  heraufgesetzt, um durch schwache Wechselwirkungen zusammengehaltene Aggregate aufzubrechen, den Temperungsprozeß zu beschleunigen und Stöße zwischen den Objekten zu verstärken.
- [13] Das Experiment wurde sechsmal wiederholt. Die Gesamtausbeute wurde berechnet, indem man die Zahl von  $\mathbf{2} \cdot \mathbf{3}_3$  durch die Zahl der Strukturen von  $\mathbf{2} \cdot \mathbf{3}_2$ ,  $\mathbf{2} \cdot \mathbf{3}_1$  und  $\mathbf{2} \cdot \mathbf{3}_3$  teilt. Zum Beispiel ist die Ausbeute von  $\mathbf{2} \cdot \mathbf{3}_3$  70%, da wir bei einem Versuch mit den 1.4 mm dicken Objekten von  $\mathbf{3}$  und den 0.9 mm dicken Objekten von  $\mathbf{2}$  21mal die Anordnung  $\mathbf{2} \cdot \mathbf{3}_3$ , dreimal die Anordnung  $\mathbf{2} \cdot \mathbf{3}_2$  und sechsmal die Anordnung  $\mathbf{2} \cdot \mathbf{3}_1$  erhielten.

- [14] Die Struktur  $\mathbf{2} \cdot \mathbf{3}_3$  war bei einer Rotationsfrequenz von  $1.5 \text{ s}^{-1}$  instabil, dafür aber bei  $\omega = 1.2 \text{ s}^{-1}$  stabil. Die Rotation erfolgte mit  $1.2 \text{ s}^{-1}$ , doch wurde die Rotationsfrequenz periodisch auf  $1.8 \text{ s}^{-1}$  erhöht.
- [15] Um eine statistische Verteilung zu erhalten, wurde jeder Versuch fünfmal mit sechs Objekten von  $\mathbf{2}$  und achtzehn Objekten von  $\mathbf{1}$  durchgeführt (1 h). Die Ausbeuten der Aggregate von  $\mathbf{2} \cdot \mathbf{1}_3$  betragen 67, 100, 83, 67 und 67%. Abbildung 3d zeigt die vollständigste beobachtete Anordnung (=höchste Ausbeute).
- [16] S. A. Jenekhe, X. L. Chen, *Science* **1999**, *283*, 372–375.
- [17] D. E. Ingber, *Sci. Am.* **1998**, *278*(1), 48–57.

## Stereoselektive Synthese von (-)-5,11-Didesoxytetradotoxin\*\*

Toshio Nishikawa, Masanori Asai, Norio Ohyabu,  
Noboru Yamamoto und Minoru Isobe\*

Tetrodotoxin **1**<sup>[1]</sup> ist ein schon lange bekannter mariner Naturstoff, auf dem die giftige Wirkung der Kugelfische beruht. Wegen ihrer hochselektiven Inhibition spannungsabhängiger Natriumkanäle ist die Verbindung ein wichtiges biochemisches Werkzeug in neurophysiologischen Untersuchungen.<sup>[2]</sup> In den letzten Jahren wurden Tetrodotoxin-Analoga aus einer Reihe von Tieren isoliert.<sup>[3]</sup> Diese Untersuchungen warfen neue Fragen im Zusammenhang mit Tetrodotoxin auf,<sup>[4]</sup> beispielsweise zur Biosynthese, zu den Akkumulationsmechanismen, zur Entgiftung und zur Bindung an die Natriumkanalproteine<sup>[5]</sup> sowie zur eigentlichen biologischen Funktion.<sup>[6]</sup> Zur Untersuchung solcher Fragestellungen auf molekularer Ebene sind geeignet markierte Tetrodotoxine wünschenswert. Diese sind jedoch ausgehend von natürlichem Tetrodotoxin nur schwer zugänglich.<sup>[7]</sup> Die komplexe Struktur mit vielen funktionellen Gruppen und einzigartigen chemischen Eigenschaften vereitelte vor kurzem unternommene Versuche zur Totalsynthese. Trotz vieler Anstrengungen<sup>[8]</sup> ist seit der Totalsynthese des Racemats durch Kishi, Goto et al. 1972<sup>[9]</sup> über keine weitere Totalsynthese berichtet worden. Bei unseren Studien zur Tetrodotoxinsynthese entwickelten wir eine stereoselektive Synthese polyhydroxylierter Cyclohexane,<sup>[10]</sup> eine Methode zur Einführung einer Stickstoff-Funktionalität durch die Overman-Umlagerung<sup>[11, 12]</sup> sowie eine neuartige Guanidinsynthese.<sup>[13]</sup> Hier beschreiben wir die stereoselektive Synthese von enantiomerenreinem 5,11-Didesoxytetradotoxin **2**, einem Tetrodotoxin-Analogon, das bislang noch in keiner natürlichen Quelle gefunden worden ist.

[\*] Prof. M. Isobe, Dr. T. Nishikawa, M. Asai, N. Ohyabu, N. Yamamoto  
Laboratory of Organic Chemistry  
School of Bioagricultural Sciences  
Nagoya University  
Chikusa, Nagoya 464–8601 (Japan)  
Fax: (+81) 52-789-4111  
E-mail: isobem@agr.nagoya-u.ac.jp

[\*\*] Wir danken Prof. T. Yasumoto und Dr. M. Yotsu-Yamashita (Universität Tohoku) für nützliche Diskussionen sowie Y. Fukuda und Dr. S. Pikul für wertvolle Beiträge im frühen Stadium der Arbeiten. Diese Arbeit wurde durch JSPS-RFTF, Forschungsmittel des japanischen Ministeriums für Erziehung, Wissenschaft, Sport und Kultur sowie Iyakushigen Zaidan (die Fujisawa-Stiftung) gefördert.