

die Eckpositionen ( $i+1-i+2$ ) der zu induzierenden  $\beta$ -Schleife einnimmt, konnte eine zweite, offensichtlich energetisch günstigere Vorzugskonformation identifiziert werden. In dieser stabilisiert **8** eine reguläre  $\beta$ -Schleife, die im zugrunde liegenden Schleifenmuster um eine Rückgratposition in Richtung N-Terminus verschoben ist (Abbildung 5).

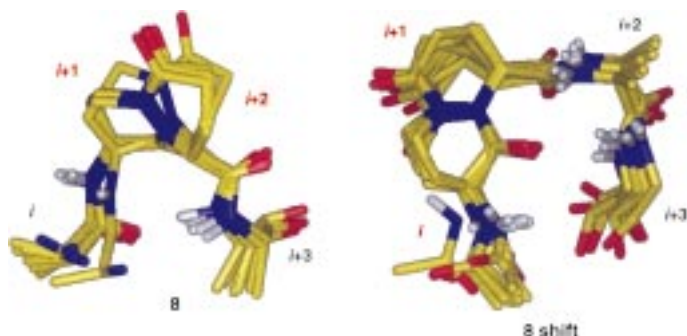


Abbildung 5. Struktureller Vergleich der durch MC identifizierte Schleifentopologien, die durch das Mimetikum **8** stabilisiert werden. In der weniger populierten Konformationsfamilie (links) nimmt das Mimetikum die Eckpositionen ( $i+1-i+2$ ) der  $\beta$ -Schleife ein, während in der am häufigsten populierten Familie (rechts) die Schleifenpositionen  $i-i+1$  vom Mimetikum initiiert werden.

Der Vergleich der Häufigkeitsverteilungen für die eigentlich zu stabilisierende Topologie (**8** in Abbildung 3) mit der Häufigkeitsverteilung des um eine Position verschobenen Arrangements (**8shift** in Abbildung 3) lässt die letztere Geometrie als die plausible Schleifenanordnung erscheinen (Abbildung 5).

Angesichts der nach dem hier vorgestellten Simulationsverfahren erhaltenen Resultate zur prädiktiven Einschätzung des schleifeninduzierenden Potentials schlagen wir vor, das Design potentieller Schleifenmimetika durch die hier beschriebene Computermethode zu unterstützen, denn offenbar verdienen es nicht alle als  $\beta$ -Schleifenmimetika beschriebenen Verbindungen, als solche bezeichnet zu werden. Der Wert des Simulationsverfahrens liegt in der frühzeitigen Identifizierung und Eliminierung so genannter „falsch-positiver“  $\beta$ -Schleifenmimetika, also solcher Substanzen, die zwar als Schleifenmimetika entworfen wurden, aber im dreidimensionalen strukturellen Kontext keine entsprechende Kompatibilität aufweisen. Die hier diskutierte Molecular-Modeling-Methode eignet sich darüber hinaus für ein effizientes Ranking der zum Teil aufwändig zu synthetisierenden Strukturmimetika, die sich in den letzten Jahren immer häufiger als attraktive peptidomimetische Template für das rationale Design von kombinatorischen Bibliotheken erwiesen haben.

Eingegangen am 16. Juli 1999 [Z13732]

- [1] a) C. R. Beddell, *The Design of Drugs to Macromolecular Targets*, Wiley, Chichester, **1992**; b) K. Gubernator, H. J. Böhm, *Structure-Based Ligand Design*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**; c) R. E. Babine, S. L. Bender, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1359–1472; d) P. Veerapandian, *Structure-Based Design*, Dekker, New York, **1997**.
- [2] a) J. S. Richardson, *Adv. Protein Chem.* **1981**, 34, 167–339; b) G. D. Rose, L. M. Gierasch, J. A. Smith, *Adv. Protein Chem.* **1985**, 37, 1–109; c) G. Müller, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2941–2943; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2767–2769.

- [3] a) G. Hölzemann, *Kontakte (Darmstadt)* **1991**, 3–12; b) G. Hölzemann, *Kontakte (Darmstadt)* **1991**, 55–63; c) A. E. P. Adang, P. H. H. Hermkens, J. T. M. Linders, H. C. J. Ottenheijm, C. J. van Staveren, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1994**, 113, 63–78.
- [4] A. J. Souers, A. A. Virgilio, S. S. Schürer, J. A. Ellman, T. P. Kogan, H. E. West, W. Ankener, P. Vanderslice, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 2297–2302.
- [5] N. Cho, M. Harada, T. Imaeda, T. Imada, H. Matsumoto, Y. Hayase, S. Sasaki, S. Furuya, N. Suzuki, S. Okubo, K. Ogi, S. Endo, H. Onda, M. Fujino, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 4190–4195.
- [6] A. J. Souers, A. A. Virgilio, Å. Rosenquist, W. Fenuik, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1817–1825.
- [7] a) G. Müller, M. Gurrath, M. Kurz, H. Kessler, *Proteins Struct. Funct. Genet.* **1993**, 15, 235–251; b) M. Gurrath, G. Müller, H. Kessler, M. Aumailley, R. Timpl, *Eur. J. Biochem.* **1992**, 210, 911–921.
- [8] Eine ausführliche Zusammenstellung von  $\beta$ -Schleifenmimetika: a) S. Hanessian, G. McNaughton-Smith, H.-G. Lombart, W. D. Lubell, *Tetrahedron* **1997**, 53, 12789–12854; b) P. Gillespie, J. Cicariello, G. L. Olson, *Biopolymers* **1997**, 43, 191–217.
- [9] M. Venkatachalam, *Biopolymers* **1968**, 6, 1425–1436.
- [10] P. Lewis, F. Momany, H. Scheraga, *Biochim. Biophys. Acta* **1973**, 303, 211–229.

## Synthese eines membranständigen THF-Gramicidin-Kationenkanals und Funktionsstudie\*\*

Anna Schrey, Andrea Vescovi, Andrea Knoll, Corry Rickert und Ulrich Koert\*

Unter den molekularen Funktionen kommt dem Kanalvermittelten Ionentransport durch Lipiddoppelschichten besondere Bedeutung zu.<sup>[1]</sup> Zur Aufklärung der aktiven Konformation von biologischen Ionenkanälen können synthetische Ionenkanäle wichtige Beiträge leisten.<sup>[2, 3]</sup> Da Tetrahydrofurane (THFs) Kationen komplexieren, wurde ein Konzept entwickelt, aus Oligo-THFs<sup>[4]</sup> und Oligo-THF-Aminosäuren<sup>[5]</sup> Kationenkanäle aufzubauen. Hier berichten wir über die Synthese eines funktionsfähigen Kationenkanals, bei dem ein biomimetischer Ansatz für den Kanaleingang und -ausgang verfolgt wird und THF-Aminosäuren als Bausteine verwendet werden.

Unser biomimetischer Ansatz orientiert sich an Gramicidin A, einem Ionenkanal-aktiven Pentadecapeptid mit der Sequenz HCO-L-Val<sub>1</sub>-Gly<sub>2</sub>-L-Ala<sub>3</sub>-D-Leu<sub>4</sub>-L-Ala<sub>5</sub>-D-Val<sub>6</sub>-L-Val<sub>7</sub>-D-Val<sub>8</sub>-L-Trp<sub>9</sub>-D-Leu<sub>10</sub>-L-Trp<sub>11</sub>-D-Leu<sub>12</sub>-L-Trp<sub>13</sub>-D-Leu<sub>14</sub>-L-Trp<sub>15</sub>-CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.<sup>[6]</sup> Die aktive Konformation des Gramicidinkanals in Lipiddoppelschichten ist ein H-Brücken-verknüpftes Kopf-Kopf-Dimer aus zwei rechtshändigen,

[\*] Prof. Dr. U. Koert, Dipl.-Chem. A. Schrey, Dipl.-Chem. A. Vescovi, Dr. A. Knoll, Dipl.-Chem. C. Rickert  
Institut für Chemie der Humboldt-Universität zu Berlin  
Hessische Straße 1–2, 10115 Berlin (Deutschland)  
Fax: (+49) 30-2093-7266  
E-mail: koert@lyapunov.chemie.hu-berlin.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie, der Volkswagen-Stiftung, der Schering AG und der Pinguin-Stiftung gefördert.

einzelsträngigen  $\beta^{6,3}$ -Helices.<sup>[7]</sup> Die den Kanaleingang und -ausgang bildenden Helixwindungen enthalten jeweils vier L-Tryptophan-Aminosäuren. Es wird diskutiert, dass die Indolseitenketten der Tryptophanreste sowohl über H-Brücken mit der polaren Grenzschicht als auch durch elektrostatische Dipolwechselwirkungen mit dem Oberflächenpotential der Membran zu einer Stabilisierung des Kanals beitragen.<sup>[8]</sup>

Unser Ziel ist es, einen unimolekularen Kanal zu entwickeln, der besser strukturell charakterisierbar und in seiner Funktion steuerbar sein sollte als ein durch Selbstorganisation aus zahlreichen Untereinheiten gebildeter Kanal. Als Zielverbindungen wurden die THF-Gramicidin-Hybride **1** und **2** ausgewählt.

Verbindung **1** besteht aus einem Heptapeptid-Teil (L-Trp-D-Leu)<sub>3</sub>-L-Trp, einem Tetra-THF-Peptid-Teil, einem von Weinsäure abgeleiteten Linker und dem vom Gramicidin A bekannten Pentadecapeptid. Der S,S-konfigurierte Weinsäure-Linker hat sich zur kovalenten Kopf-Kopf-Verknüpfung von Gramicidin bewährt.<sup>[9]</sup> An den beiden Moleküleenden von **1** befinden sich lipophile *tert*-Butyldiphenylsilyl (TBDPS)-geschützte Ethanolamineinheiten. Verbindung **2** enthält freie Ethanolamin-Endgruppen. Abbildung 1 zeigt ein mit INSIGHT/DISCOVER erzeugtes Strukturmodell von **2**. Danach könnten die THF-Aminosäuren die helicale Gramicidinstruktur zu einer helicalen Gesamtstruktur fortsetzen.

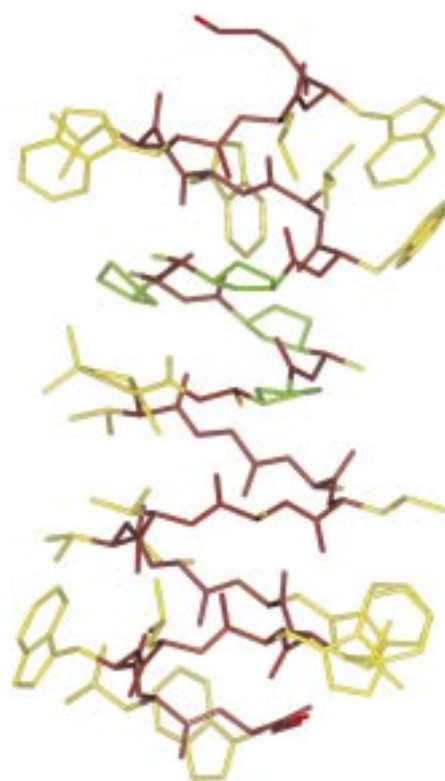
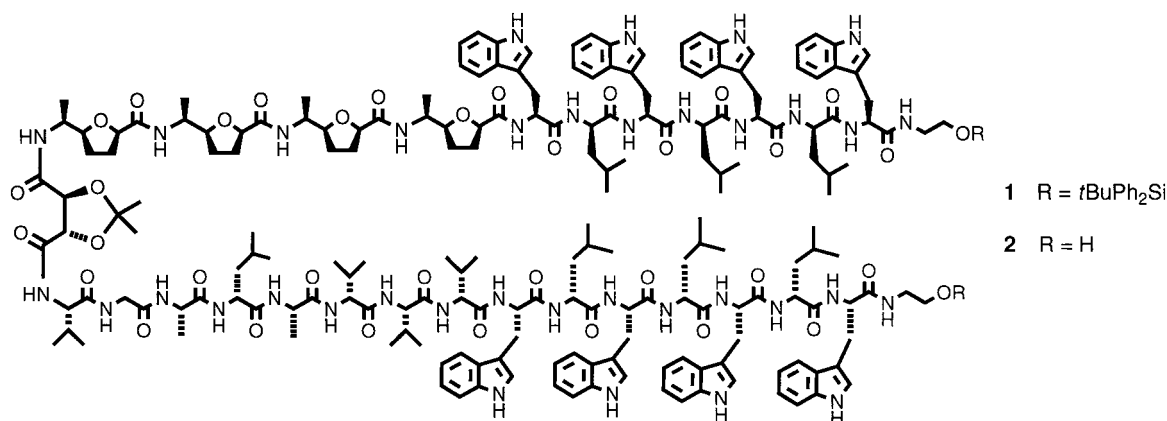
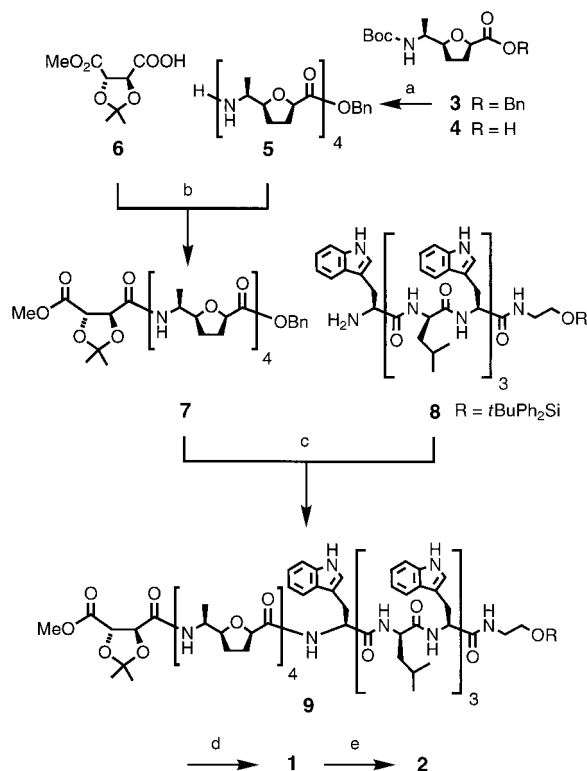


Abbildung 1. Strukturmodell (INSIGHT/DISCOVER) des aus **2** gebildeten Kanals. Peptidrückgrat in Rot, Seitenketten und Weinsäure-Linker in Gelb, THF-Ringe in Grün.



Ausgangspunkt der Synthese von **1** (Schema 1) waren die aus L-Alanin zugänglichen<sup>[10]</sup> Boc-THF-Aminosäure-Bausteine **3** und **4**. Beide wurden über eine Dimerzwischenstufe zum THF-Tetrapeptid **5** zusammengefügt. Kupplung des Acetonid-geschützten Weinsäuremonomethylesters **6** mit **5** ergab Verbindung **7**. Hydrogenolyse des Benzylesters von **7** lieferte eine Carbonsäure, die sich mit dem Heptapeptid-Baustein **8**<sup>[11]</sup> zu Verbindung **9** verknüpfen ließ. Nach Hydrolyse des Methylesters von **9** ergab eine Peptidkupplung mit dem Pentadecapeptidbaustein L-Val-Gly-L-Ala-D-Leu-L-Ala-D-Val-L-Val-D-Val-L-Trp-D-Leu-L-Trp-D-Leu-L-Trp-D-Leu-L-Trp-CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OTBDPS<sup>[11]</sup> die Zielverbindung **1** (MALDI-MS: gef.  $[M+Na]^+ = 4215$ ). Durch Fluorid-vermittelte Abspaltung der TBDPS-Gruppen erhielt man Verbindung **2** (MALDI-MS: gef.  $[M+Na]^+ = 3741$ ).

Die Funktion der Verbindungen **1** und **2** wurde durch Leitfähigkeitsmessungen<sup>[12]</sup> an synthetischen Lipiddoppelschichten untersucht (siehe *Experimentelles*). Verbindung **1** baut sich in die Membran ein und wirkt als funktionsfähiger Kationenkanal. Die Einzelkanalmessungen (Abbildung 2a) ergaben mehrere Leitfähigkeitsniveaus. Niveau I mit 15.4 pS und einer durchschnittlichen Öffnungszeit von 500 ms macht 30 % der Kanaleignisse aus. Niveau II mit 19.7 pS kommt seltener vor, trägt jedoch wegen seiner langen Öffnungszeiten von bis zu 15 s am meisten zum Kationenstrom bei. Das Auftreten von mehreren Einzelkanalniveaus weist auf die Existenz mehrerer Kanal-aktiver Konformationen in der Membran hin. Die Kanäle zeigen eine Eisenman-I-Selektivität<sup>[13]</sup> für einwertige Kationen ( $NH_4^+ > Cs^+ > K^+ > Na^+$ , Tabelle 1). Wenn für die Passage des Ions durch den Kanal ein



Schema 1. Synthese von **1** und **2**. a) 1.  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (5% in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 30 min; 2. **4**, HOBT, EDC,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 12 h, 80%; 3. Dipeptid,  $\text{Pd}(10\%) / \text{C}$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}:\text{H}_2\text{O}$  (5:1),  $25^\circ\text{C}$ , 1 h oder  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (5% in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 30 min; 4. N- und C-entschützte Dipeptide, HOBT, EDC,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 12 h, 81%; 5.  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (5% in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 30 min; b) HOBT, EDC,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 12 h, 86%; c) 1. **7**,  $\text{Pd}(10\%) / \text{C}$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}:\text{H}_2\text{O}$  (5:1),  $25^\circ\text{C}$ , 3 h; 2. **8**, 2,6-Lutidin, HATU, DMF,  $0^\circ\text{C} \rightarrow 25^\circ\text{C}$ , 6 h, 80%; d) 1. LiOH, THF: $\text{H}_2\text{O}$  (2:1),  $25^\circ\text{C}$ , 30 min; 2. Pentadecapeptidbaustein, 2,6-Lutidin, HATU, DMF,  $0^\circ\text{C} \rightarrow 25^\circ\text{C}$ , 4 h, 60%; e)  $n\text{Bu}_4\text{NF}$ , THF,  $25^\circ\text{C}$ , 2 h, 15% nach Chromatographie. HOBT = 1-Hydroxybenzotriazol, EDC = N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimidhydrochlorid, HATU = O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorophosphat.

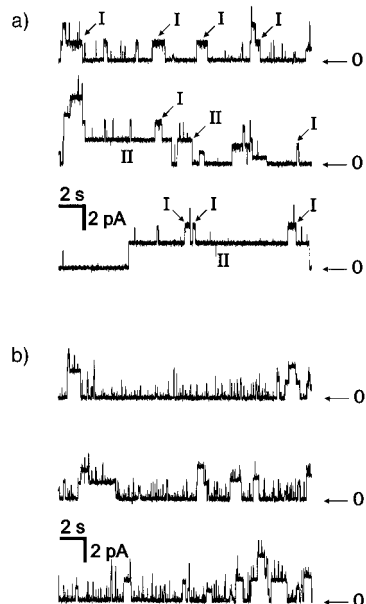


Abbildung 2. Typische Einzelkanalströme an Sojabohnenlecithin-Membranen in 1 M KCl bei Membranpotentialen von +100 mV in Gegenwart von  $0.01 \mu\text{M}$  **1** (a) bzw. **2** (b). Die Ziffern kennzeichnen den Zustand bei geschlossenem Kanal (0) sowie das Leitniveau mit der höchsten Frequenz (I) und das mit der höchsten Wahrscheinlichkeit für den offenen Kanal (II).

Tabelle 1. Leitfähigkeiten und relative Kationen-Permeabilitäten von **1** und **2**.

Elektrolyt/Kanal	Leitfähigkeit <sup>[a]</sup>	Permeabilität <sup>[b]</sup>
$\text{NH}_4\text{Cl}/\mathbf{1}$	35.7	9.8
$\text{NH}_4\text{Cl}/\mathbf{2}$	42.3	10.9
$\text{CsCl}/\mathbf{1}$	30.5	4.7
$\text{CsCl}/\mathbf{2}$	34.0	5.4
$\text{KCl}/\mathbf{1}$	20.2	2.7
$\text{KCl}/\mathbf{2}$	23.1	3.1
$\text{NaCl}/\mathbf{1}$	9.5	1.0
$\text{NaCl}/\mathbf{2}$	16.3	1.0

[a] Angaben in pS, entspricht dem Anstieg der Regressionsgeraden der Strom-Spannungs-Kurve für das jeweils höchste Einzelkanal-Leitniveau. [b] Werte relativ zu dem für  $\text{Na}^+$ . Bestimmt aus den Umkehrpotentialen nach Goldman, Hodgkin und Katz. Siehe Lit. [1c].

partielles Abstreifen der Hydrathülle erforderlich ist, führt ein starker Einfluss der Dehydratisierungsenergie bei schwachen Bindungsstellen im Kanal zu der beobachteten Eisenman-I-Selektivitätsreihe.<sup>[1c]</sup> In Abbildung 3 sind die im Bereich von  $-100$  mV bis  $+100$  mV linearen Strom-Spannungs-Kurven von Verbindung **1** für die genannten Kationen gezeigt.

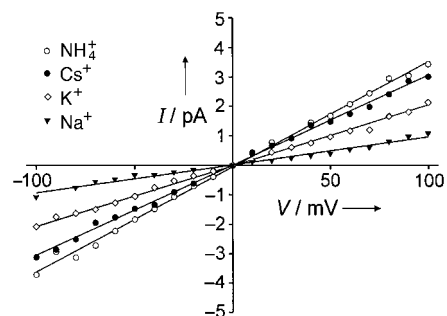


Abbildung 3. Strom-Spannungs-Kurven für Einzelkanäle von **1** in Sojabohnenlecithin-Membranen in Gegenwart verschiedener Elektrolyte. Es wurden nur die höchsten Leitniveaus berücksichtigt.

Auch für Verbindung **2** (Abbildung 2b) ergaben die Einzelkanalmessungen mehrere Leitfähigkeitsniveaus mit einer Eisenman-I-Selektivität für einwertige Kationen, jedoch mit teilweise deutlich geringeren Öffnungszeiten. Die Abspaltung der lipophilen TBDPS-Gruppen führt demnach zu einer Verkürzung der Kanalöffnungszeiten.

Wir haben hier über die Synthese und funktionelle Charakterisierung eines neuartigen Kationenkanals berichtet. Die strukturelle Charakterisierung der aktiven Konformation der THF-Gramicidin-Hybride in der Membran mittels Isotopenmarkierung und Festphasen-NMR-Spektroskopie ist Gegenstand laufender Untersuchungen.

### Experimentelles

Planare Lipidmembranen wurden hergestellt, indem eine Lösung von Sojabohnenlecithin (45%, Avanti Polar Lipids) in *n*-Decan ( $25 \text{ mg mL}^{-1}$ ) über die in einer Messküvette befindliche Apertur mit einem Durchmesser von  $0.15 \text{ mm}$  gestrichen wurde.<sup>[1c]</sup> Die Membranfläche betrug  $0.01$  bis  $0.02 \text{ mm}^2$ , wenn man eine spezifische Membrankapazität von  $0.4 \mu\text{F cm}^{-2}$  annimmt. Alle Experimente wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Die verwendeten Elektrolytlösungen in Konzentrationen von jeweils  $1 \text{ M}$  waren ungepuffert. Die in Methanol gelösten Testsubstanzen wurden mit

Endkonzentrationen von 0.01–0.03  $\mu\text{M}$  *trans*-seitig appliziert. Die Stromregistrierung und -aufzeichnung erfolgte mit einem Patch-clamp-Verstärker Axopatch 200, einem DigiData-A/D-Wandler und dem Programm pClamp 6 (Axon Instruments). Dabei betrug die Aufnahmefrequenz 5 kHz. Für die weitere Analyse wurden die Daten analog bei 100 Hz gefiltert.

Eingegangen am 7. Oktober 1999 [Z14124]

## Direkter Nachweis der Ionenleitung über dreiwertige Kationen in $\text{Nd}^{3+}$ - $\beta''$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$ \*\*

Joachim Köhler, Nobuhito Imanaka, Werner Umland und Gin-ya Adachi\*

Professor Arndt Simon zum 60. Geburtstag gewidmet

$\text{M}^{3+}$ - $\beta''$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Verbindungen ( $\text{M} = \text{Na}, \text{Ag}, \text{Cu}$ ) sind seit mehreren Jahrzehnten für ihre ionenleitenden Eigenschaften bekannt.<sup>[1, 2]</sup> Auch die Ionenbewegung in Oxiden mit zweiwertigem Metall,  $\text{M}^{2+}$ - $\beta''$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$  ( $\text{M} = \text{Ca}, \text{Sr}, \text{Pb}$ ), ist bereits weitestgehend bestätigt und nachgewiesen worden.<sup>[3–5]</sup> Die Frage allerdings, ob sich auch  $\text{M}^{3+}$ - $\beta''$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$  als Leiter mit  $\text{M}^{3+}$  als beweglichen Ladungsträgern verhalten, ist bis heute noch ungeklärt und in der Fachwelt umstritten. Es wird kritisiert, dass die aus der hohen Ladung der dreiwertigen Kationen resultierenden starken Coulomb-Wechselwirkungen mit der umgebenden anionischen Matrix einen entsprechenden Ladungstransport verhindern. Im Folgenden werden neuartige Experimente und Resultate am Beispiel von  $\text{Nd}^{3+}$ - $\beta''$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Kristallen präsentiert, die direkt und eindeutig den Transport über dreiwertige Kationen in  $\text{M}^{3+}$ - $\beta''$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$  bestätigen und nachweisen.

Bereits vor 17 Jahren wurden die  $\text{Na}^+$ -Ionen in  $\text{Na}^+$ - $\beta''$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Kristallen gegen dreiwertige Lanthanoidkationen ( $\text{Ln}^{3+}$ ) ausgetauscht.<sup>[6]</sup> Allein die Durchführbarkeit dieser Austauschversuche weist darauf hin, dass die dreiwertigen Kationen bei vergleichsweise niedrigen Temperaturen<sup>[7]</sup> zu einer merklichen Diffusion in der Lage sind. Dennoch konnte bisher nicht der Beweis erbracht werden, dass diese Ionen auch unter dem Einfluss einer elektrischen Potentialdifferenz als Ladungsträger fungieren und makroskopische Distanzen innerhalb des Kristalls zu wandern in der Lage sind.

Bisherige Charakterisierungen von  $\text{Ln}^{3+}$ - $\beta''$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Verbindungen basieren überwiegend auf impedanzspektroskopischen<sup>[8–11]</sup> oder röntgenographischen Untersuchungen,<sup>[12–15]</sup> in denen die gemessenen Impedanzen bzw. Elektronendich-

- [1] a) A. Kreusch, P. J. Pfaffinger, C. F. Stevens, S. Choe, *Nature* **1998**, 392, 945; b) D. Doyle, J. M. Cabral, R. A. P. Fuetzner, A. Kuo, J. M. Gulbis, S. L. Cohen, B. T. Chait, R. MacKinnon, *Science* **1998**, 280, 69; c) B. Hille, *Ionic Channels of Excitable Membranes*, Sinauer, Sunderland, MA, USA, **1992**.
- [2] Die Literatur bis 1995 ist zusammengefasst in a) Y. Kobuke in *Advances in Supramolecular Chemistry*, Vol. 4 (Hrsg.: G. W. Gokel), JAI, Greenwich, London, **1997**, S. 163–210; b) N. Voyer, *Top. Curr. Chem.* **1996**, 184, 1–37; c) G. W. Gokel, O. Murillo, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 425–432.
- [3] Neuere Arbeiten: a) T. D. Clark, L. K. Buchler, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 651–656; b) T. M. Fyles, D. Loock, X. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2997–3003; c) O. Murillo, I. Suzuki, E. Abel, C. L. Murray, E. S. Meadows, T. Jin, G. W. Gokel, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5540–5549; d) C. L. Murray, E. S. Meadows, O. Murillo, G. W. Gokel, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7887–7888; e) L. A. Weiss, N. Sakai, B. Ghebremariam, C. Ni, S. Matile, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12142–12149; f) J.-C. Meillon, N. Voyer, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1004–1006; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 967–969; g) T. M. Fyles, D. Loock, W. F. van Straaten-Nijenhuis, X. Zhou, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8866–8874; h) D. Seebach, A. Brunner, H.-M. Bürger, R. N. Reusch, L. L. Bramble, *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 507–517; i) S. Matile, K. Nakanishi, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 812–814; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 757–759.
- [4] U. Koert, M. Stein, K. Harms, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1238–1240; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1180–1182.
- [5] H. Wagner, K. Harms, U. Koert, S. Meder, G. Boheim, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2836–2839; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2643–2646.
- [6] R. E. Koeppe, O. S. Andersen, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **1996**, 25, 231–258.
- [7] a) V. F. Bystrov, A. S. Arseniev, I. L. Barsukov, A. L. Lomize, *Bull. Magn. Reson.* **1987**, 8, 84–94; b) F. Tian, K.-C. Lee, W. Hu, T. A. Cross, *Biochemistry* **1996**, 35, 11959–11966; c) B. Roux, R. Brüschweiler, R. B. Ernst, *Eur. J. Biochem.* **1990**, 194, 57–60.
- [8] a) O. S. Andersen, D. V. Greathouse, L. L. Providence, M. Becker, R. E. Koeppe, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5142–5146; b) G. A. Wooley, A. S. I. Jaikaran, Z. Zhang, S. Peng, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4448–4454.
- [9] a) C. J. Stankovic, S. H. Heinemann, J. M. Delfino, F. J. Sigworth, S. L. Schreiber, *Science* **1989**, 244, 813–817; b) C. J. Stankovic, S. H. Heinemann, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3702–3704.
- [10] A. Schrey, F. Osterkamp, A. Straudi, C. Rickert, H. Wagner, U. Koert, B. Herrschaft, K. Harms, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2977–2990.
- [11] Der Heptapeptidbaustein **8** wurde ebenso wie der Pentadecapetidbaustein aus den geschützten (Cbz, OMe) Monomeraminosäuren mittels Fragmentkupplung in Lösung aufgebaut. a) R. Sarges, B. Wittkop, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 2020–2017; b) L. A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4397–4398. Alle neuen Verbindungen wurden durch NMR-Spektroskopie und Elementaranalysen oder massenspektrometrisch charakterisiert.
- [12] P. Mueller, D. Rudin, *Nature* **1968**, 217, 713–719.
- [13] G. Eisenman, *Biophys. J. (Suppl. 2)* **1962**, 2, 259–323. Auch Gramicidin A zeigt eine Eisenman-I-Selektivität für diese Kationen.

[\*] Prof. G.-y. Adachi, Dr. N. Imanaka  
Department of Applied Chemistry  
Faculty of Engineering, Osaka University  
2-1 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871 (Japan)  
Fax: (+81) 6-6879-7352  
E-mail: adachi@chem.eng.osaka-u.ac.jp  
Dr. J. Köhler  
Department of Applied Chemistry  
Faculty of Engineering, Osaka University (Japan)  
gegenwärtige Adresse:  
Kansai Research Institute (KRI)  
Advanced Materials Research Center  
Inorganic Fine Laboratory  
Kyoto Research Park  
17 Chudoji Minami-machi, Shimogyo, Kyoto 600-8813 (Japan)  
Prof. Dr. W. Umland  
Institut für Anorganische Chemie  
Universität Hannover  
Callinstraße 9, 30167 Hannover (Deutschland)

[\*\*] Die vollständig ausgetauschten  $\text{Nd}^{3+}$ - $\beta''$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Kristalle wurden an der Universität Hannover hergestellt. Die elektrochemischen Untersuchungen wurden an der Osaka University durchgeführt. J.K. dankt der Japan Society for the Promotion of Science (JSPS) für ein Forschungsstipendium.