

Wassermolekülen umhüllen. Größere Kronenether mit mehr Ringgliedern könnten ebenfalls eingelagert werden, wenn sich die Dimere durch Rotation näher an der äquatorialen Ebene des Übermoleküls ausrichten. Auch [Ni(omtaa)] scheint für den Aufbau supramolekularer Strukturen mit vielleicht sogar voraussagbaren Eigenschaften geeignet zu sein. Interessante Eigenschaften dürften Verbindungen aufweisen, bei denen die Metallzentren durch paramagnetische Zentren ersetzt sind.

Experimentelles

[Ni(tmtaa)] und H₂TMTAA wurden nach bekannten Methoden hergestellt.^[10] Die übrigen Reagentien und Lösungsmittel wurden gekauft.

1: Lösungen von [18]Krone-6 in CS₂ (5 mg in 20 mL) und von [Ni(tmtaa)] in CS₂ (102 mg in 20 mL) wurden gemischt. Die Mischung wurde mit einer Schicht Hexan (gleiches Volumen) bedeckt. Beim langsamen Verdunsten schieden sich Kristalle ab, die gesammelt und mit wenig Hexan gewaschen wurden. Schmp. 242–248 °C. C, H, N-Analyse: gef. (ber.): C 64.55 (64.82), H 5.76 (5.68), N 13.15 (13.11).

2: Lösungen von [18]Krone-6 in CS₂ (13 mg in 20 mL) und von H₂TMTAA in CS₂ (34 mg in 20 mL) wurden gemischt. Die Mischung wurde mit einer Schicht Hexan (gleiches Volumen) bedeckt. Beim langsamen Verdunsten schieden sich Kristalle von H₂TMTAA ab, die gesammelt und mit Hexan gewaschen wurden. Aus dem Filtrat und der Hexan-Waschlösung kristallisierte **2** in geringer Menge. Die Reinigung des Produkts bereitete Schwierigkeiten.

Eingegangen am 12. November 1999 [Z14263]

- [1] P. C. Andrews, J. L. Atwood, L. J. Barbour, P. J. Nichols, C. L. Raston, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1384.
- [2] P. C. Andrews, P. D. Croucher, J. L. Atwood, L. J. Barbour, P. J. Nichols, N. O. Smith, B. W. Skelton, A. H. White, C. L. Raston, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1999**, 2927.
- [3] P. D. Croucher, J. M. E. Marshall, P. J. Nichols, C. L. Raston, *Chem. Commun.* **1999**, 193.
- [4] P. D. Croucher, P. J. Nichols, C. L. Raston, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1999**, 279.
- [5] Y. Wang, S.-M. Peng, Y.-L. Lee, M.-C. Chuang, C.-P. Tang, C.-J. Wang, *J. Chin. Chem. Soc. (Taipei)* **1982**, *29*, 217.
- [6] R. L. Paul, S. F. Gheller, G. A. Heath, D. C. R. Hockless, L. M. Rendina, M. Sterns, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1997**, 4143.
- [7] Z. Wang, N. Hu, K. Sakata, M. Hashimoto, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1999**, 1695, zit. Lit.
- [8] Kristallstrukturanalysen von **1** und **2**: Enraf-Nonius-Kappa-CCD-Diffraktometer. *T* = 123 K, Kristall unter Öl befestigt. **1**: Ni₁₂C₂₇₆H₂₉₂N₄₈O₈, *M* = 5114.06, trigonal, Raumgruppe *R* $\bar{3}$ (*h*) (Nr. 148), *a* = 41.573(6), *c* = 11.646(2) Å, *V* = 17432.8(1) Å³, $\rho_{\text{ber.}}$ = 1.461 g cm⁻³, μ = 10.22 cm⁻¹ (keine Korrektur), *Z* = 3, MoK α -Strahlung, 11302 unabhängige Reflexe (*R*_{int} = 0.098), 2 θ_{max} = 60° (5051 beobachtet, *I* > 3 σ (*I*), *R* = 0.064, *R*_w = 0.060). Die Wasserstoffatome der Wassermoleküle, die über drei Positionen fehlgeordnet sind, wurden in den Rechnungen nicht berücksichtigt. **2**: C₅₆H₇₂N₈O₆, *M* = 953.2, Raumgruppe *P* $\bar{1}$ (Nr. 2), *a* = 11.2248(4), *b* = 11.3120(4), *c* = 11.9329(3) Å, α = 63.367(2), β = 71.013(2), γ = 72.862(2)°, *V* = 1260.7(5) Å³, $\rho_{\text{ber.}}$ = 1.255 g cm⁻³, μ = 0.82 cm⁻¹ (keine Korrektur), *Z* = 1, MoK α -Strahlung, 7007 unabhängige Reflexe (*R*_{int} = 0.043), 2 θ_{max} = 60° (4661 beobachtet, *I* > 3 σ (*I*), *R* = 0.063, *R*_w = 0.067). Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-136349 and CCDC-136348“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [9] Synthese von (CS₂)₂[Ni(tmtaa)]₂: Lösungen von [Ni(tmtaa)] in CS₂ (50 mg in 20 mL) und von Anthracen in CS₂ (18 mg in 20 mL)

wurden gemischt. Die Mischung wurde mit einer Schicht Hexan (gleiches Volumen) bedeckt. Kristalle wurden durch langsames Verdunsten erhalten. Schmp. 241–245 °C. C, H, N-Analyse: gef. (ber.): C 64.98 (65.09), H 5.47 (5.44), N 13.68 (13.75). Kristalldaten: Ni₁₂C₂₆₅H₂₆₄N₄₈S₂, *M* = 4889.84, *R* $\bar{3}$ (*h*) (Nr. 148), *a* = 41.5300(17), *c* = 11.6099(17) Å, *V* = 17341.3(0.8) Å³, Enraf-Nonius-Kappa-CCD-Diffraktometer, *T* = 123 K, Kristall unter Öl befestigt.

- [10] V. L. Goedken, M. C. Weiss, *Inorganic Syntheses* **1980**, *XX*, 115.

Globuläre Amphiphile: membranbildende Hexaaddukte von C₆₀**

Michael Brettreich, Stephan Burghardt, Christoph Böttcher, Thomas Bayerl, Sybille Bayerl und Andreas Hirsch*

Die meisten biologischen Membranlipide sind doppelkettige Phospho- oder Glycolipide mit 16–22 C-Atomen pro Kette, die einfach oder mehrfach ungesättigt sein können. Sie übernehmen vielfältige Aufgaben in biologischen Systemen. An der Schnittstelle zwischen Biologie und Materialwissenschaften kommt der Entwicklung von künstlichen Nanostrukturen als Mimetika von natürlichen Systemen oder als Prototypen von neuartigen, funktionalen Aggregaten eine wichtige Rolle zu. Wir berichten hier über die Synthese, die Membran- und die Vesikelbildung einer neuen Klasse von künstlichen Lipiden. Diese sind globulär gebaut, wobei als geometriestimmender Baustein das sphärische C₆₀ verwendet wird und fünf Paare von Dodecylketten sowie ein Paar von Polyamid-Dendronen über Methylenbrücken in einem oktaedrischen [1:5]-Additionsmuster^[1] an C₆₀ gebunden sind.^[2]

Für die Synthese des globulären Amphiphils **1** (siehe Schema 2) wurde zunächst der Alkohol **2**^[3] mit Malonsäure-

[*] Prof. Dr. A. Hirsch, Dipl.-Chem. M. Brettreich, S. Burghardt
Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg
Henkestraße 42, 91054 Erlangen (Deutschland)
Fax: (+49) 9131-8526864
E-mail: hirsch@organik.uni-erlangen.de

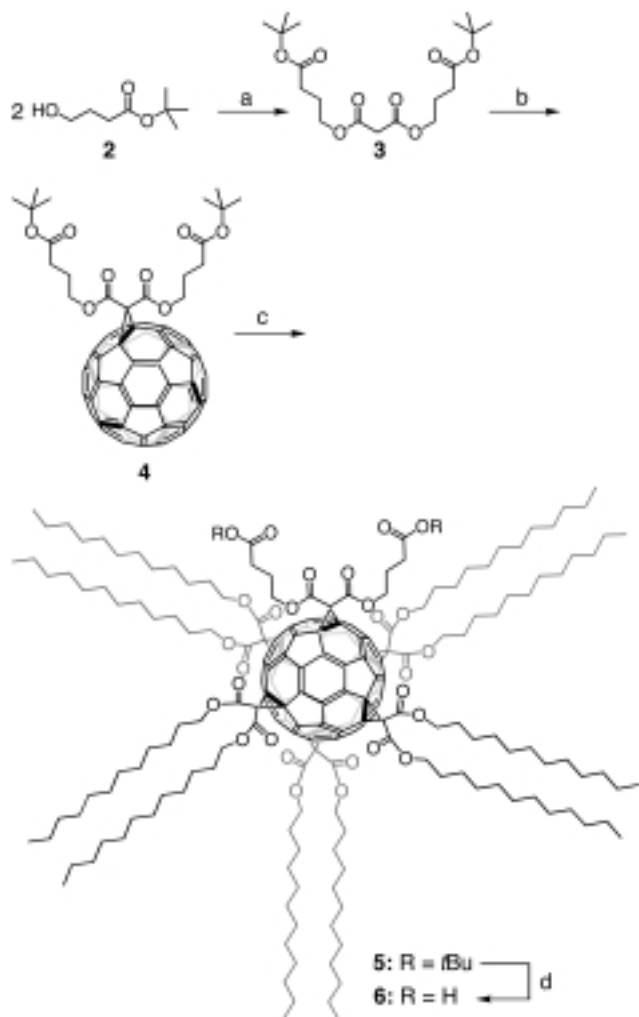
Dr. C. Böttcher
Forschungszentrum für Elektronenmikroskopie
Institut für Chemie der Freien Universität Berlin
14195 Berlin (Deutschland)

Prof. Dr. T. Bayerl, Dr. S. Bayerl
Physikalisches Institut EP-5 der Universität Würzburg
97074 Würzburg (Deutschland)

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken Dr. K. Fischer und Prof. Dr. M. Schmidt vom Institut für Physikalische Chemie der Universität Mainz für die Lichtstreuungsmessungen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

dichlorid in das Malonat **3** überführt und dieses mit C_{60} in einer einfachen nucleophilen Cyclopropanierung^[4,5] zum Monoaddukt **4** umgesetzt (Schema 1). Die fünf Paare von



Schema 1. Synthese der Dicarbonsäure **6**. a) Malonsäuredichlorid, Pyridin, CH_2Cl_2 ; b) C_{60} , DBU, CBr_4 , Toluol; c) 1.) DMA, 2.) CBr_4 , DBU, Didodecylmalonat, Toluol; d) TFA, Toluol.

lipophilen C_{12} -Ketten in oktaedrischen Positionen relativ zum Erstaddenden (Abbildung 1) wurden in einem Schritt durch Cyclopropanierung von **4** mit Didodecylmalonat unter reversibler Templataktivierung mit Dimethylantracen (DMA)^[6–8] eingeführt. Das dabei entstandene gemischte Hexaaddukt **5** wurde nach chromatographischer Aufarbeitung als zähe Flüssigkeit in einer Ausbeute von 23 % erhalten. Entschützen

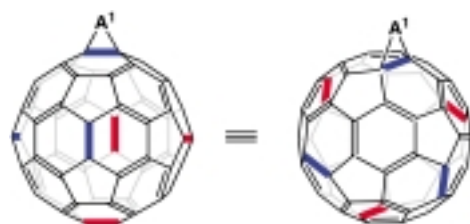
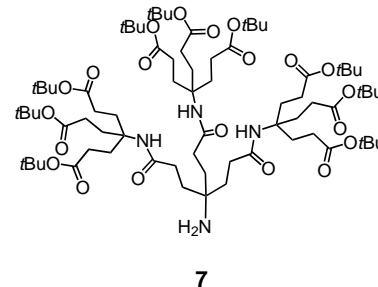
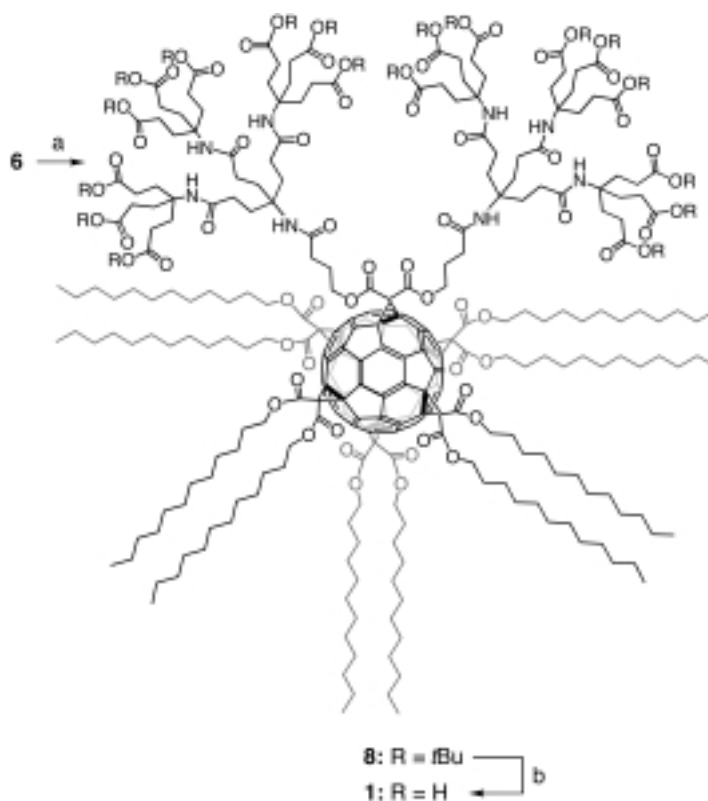


Abbildung 1. Oktaedrische Positionen relativ zum Erstaddenden A^1 in einem C_{2v} -symmetrischen Hexaaddukt von C_{60} .

von **5** mit Trifluoressigsäure (TFA) ergab **6** in 93 % Ausbeute als gelben, wachsartigen Feststoff (Schema 1). Die Anbindung des konvergent hergestellten Amiddendrons **7**^[9] unter



Einwirkung von Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT) führte in 30 % Ausbeute zum Dendrimer **8**, aus dem durch Abspaltung der *tert*-Butylgruppen mit TFA die Zielverbindung **1** in einer Ausbeute von 96 % als gelbes Pulver mit einem Schmelzpunkt von $186^\circ C$ erhalten wurde (Schema 2).



Schema 2. Synthese des globulären Amphiphils **1**. a) **7**, DCC, HOBT, THF; b) TFA, Toluol.

Die neuen Verbindungen **1**, **3–6** und **8** wurden vollständig mit Hilfe von 1H -NMR-, ^{13}C -NMR-, IR- und UV/Vis-Spektroskopie sowie durch Massenspektrometrie charakterisiert.^[10] Die spektroskopischen Eigenschaften sind typisch für C_{2v} -symmetrische Monoaddukte^[11] oder C_{2v} -symmetrische Hexaaddukte mit einem oktaedrischen [1:5]-Additionsmuster.^[6]

Um einen ersten Eindruck von der Struktur des globulären Amphiphils **1** zu bekommen, führten wir Moleküldynamiksimulationen durch.^[12] In Abbildung 2 ist das Ergebnis einer solchen Rechnung dargestellt. Die beiden unterschiedlichen

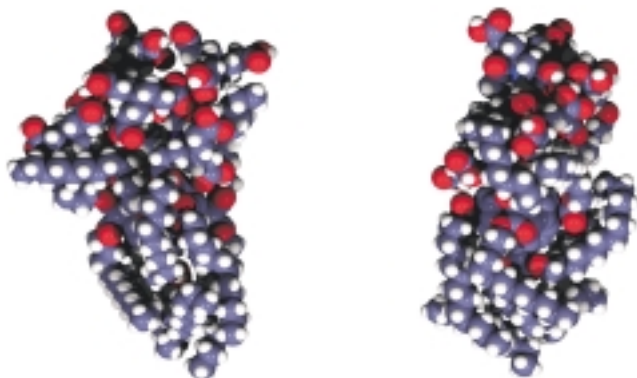


Abbildung 2. Durch Moleküldynamiksimulation ermittelte Struktur von **1** (orthogonale Ansichten). Bedingungen: Aufheizzeit 5 ps, Entwicklungszeit 15 ps, Abkühlzeit 50 ps, Schrittweite 0.001 ps, Anfangstemperatur 0 K, Simulationstemperatur 1000 K, Endtemperatur 0 K, im Vakuum.

Sorten von Addenden befinden sich in zwei voneinander im Wesentlichen getrennten Teilbereichen. Die dicht gepackten hydrophilen und hydrophoben Regionen umhüllen den C₆₀-Kern nahezu vollständig. Die durchschnittliche Ausdehnung entlang der polaren Hauptachse von etwa 3.5 nm ähnelt der eines natürlichen Phospho- oder Glycolipids. Dagegen sind die typischen Durchmesser in den dazu senkrechten Raumrichtungen mit 1.4–2.3 nm beträchtlich größer als in den natürlichen doppelkettigen Lipiden (ca. 0.7 nm).

Bei pH 7.4 (Phosphatpuffer) löst sich das globuläre Amphiphil **1** langsam in Wasser unter Schlierenbildung auf. Zunächst bilden sich große Flocken, bis nach etlichen Minuten eine stabile, gelblich opaleszierende Lösung entsteht. Diese Opaleszenz ist kennzeichnend für kolloidale Lösungen mit Partikelgrößen deutlich unterhalb der Lichtwellenlänge, d.h. kleiner als 400 nm. Bei höheren Konzentrationen (>3 mg mL⁻¹) setzt sich nach mehreren Stunden eine hochviskose, stark lichtstreuende Phase von der überstehenden klaren Lösung ab.

Das Aggregationsverhalten von **1** wurde mit Hilfe von Gefrierbruch- und Kryo-Elektronenmikroskopie untersucht. Die Gefrierbruch-Elektronenmikroskopie der oben beschriebenen, gelblich opaleszierenden Lösung ergab eindeutig vesikuläre Strukturen. Die Durchmesser der Vesikel lagen im Bereich 100 bis 400 nm und dürften damit für die Opaleszenz der Lösung verantwortlich sein (Abbildung 3). In keinem der Gefrierbrüche traten Multischichtstrukturen auf, was auf die bevorzugte Bildung einschichtiger (unilamellarer) Vesikel hindeutet. Die Vesikelgrößen ähneln denen von Vesikeln aus natürlichen Lipiden (z. B. Lecithin). Die Tendenz zur Unilamellarität wird vermutlich durch die hohe Dichte negativer Ladungen (bei pH 7.4) im hydrophilen Bereich von **1** begünstigt. Diese vesikulären Strukturen ließen sich auch mit der Kryo-Elektronenmikroskopie (Cryo-TEM) nachweisen, wobei diese Methode ein genaueres Bild liefert. Sie gestattet die direkte Abbildung dünner Schichten (100–

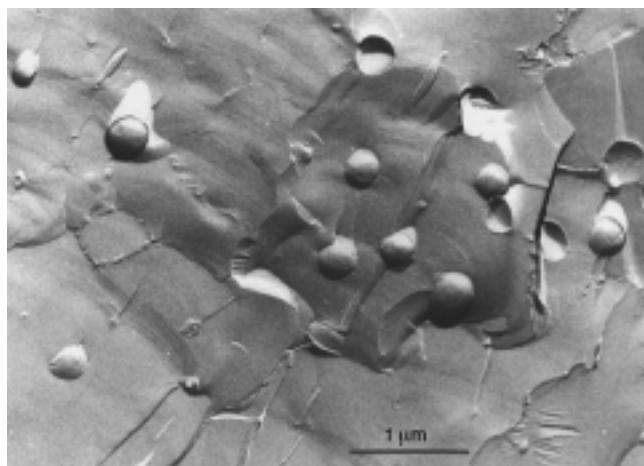


Abbildung 3. Gefrierbruch-elektronenmikroskopische Aufnahme von **1**. Bedingungen: Lösung von 2 mg mL⁻¹ von **1** in Phosphatpuffer (pH 7.4); Einfrieren der Lösung von Raumtemperatur in flüssigem N₂; alle weiteren Details analog zu Lit. [6e].

200 nm) der amorph vitrifizierten wässrigen Probe und liefert hochaufgelöste Projektionsbilder der unkontrastierten Probe in der nativen Umgebung des Lösungsmittels.^[13]

Bei den Cryo-TEM-Untersuchungen an **1** wurde eine große Vielzahl an Aggregaten identifiziert, deren Feinstruktur jedoch stets auf ein einziges Bauprinzip – die Bildung von Doppelschichtmembranen – zurückzuführen ist. Als dominante Strukturen wurden Vesikel mit Dimensionen im Bereich von 50 bis 400 nm nachgewiesen (Abbildung 4). Abbildung 4a zeigt das typische Projektionsbild einer sphärischen Vesikel von 80 nm Durchmesser. Das Dichteprofil der Membran ist deutlich aufgelöst und lässt die Gesamtstärke zu ca. 7 nm bestimmen. Da die Dimensionen großer Vesikel (>200 nm) die Schichtdicke der sie einbettenden Wasser-

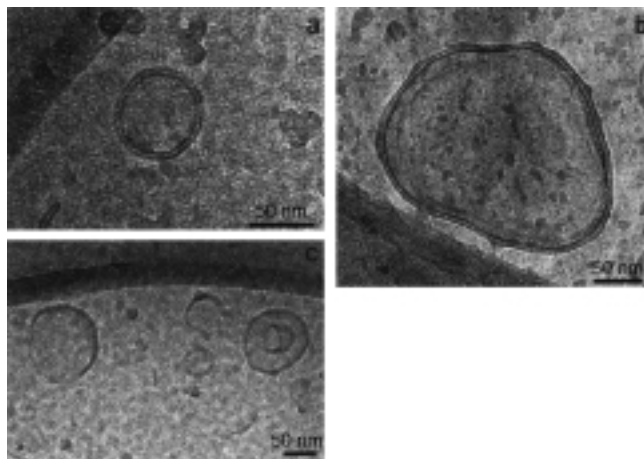


Abbildung 4. a) Cryo-TEM-Aufnahme einer Vesikel (Durchmesser 80 nm) aus **1**. Die Doppelschichtstruktur (Durchmesser ca. 7 nm) der Membran ist deutlich aufgelöst, wobei die äußeren, dunklen (elektronendichten) Bereiche mit einer Stärke von etwa 2 nm gut mit der Dimension der hydrophilen Kopfgruppe (vgl. Modell, Abbildung 2) übereinstimmen. Der hellere Innensaum ist folglich mit rund 3 nm dem hydrophoben Alkylkettenteil zuzuordnen.^[14] b) Cryo-TEM-Aufnahme einer deformierten Vesikel (Durchmesser 400 nm) aus **1**. Einige Bereiche deuten bereits ein Multischichtwachstum der Membran an. c) Kurze Membranfragmente und unvollständige Vesikelstrukturen dokumentieren einige Vorstufen im Wachstumsprozess der Membranstrukturen (vgl. Abbildung 5).

lamelle überschreiten, sind diese nicht mehr von sphärischer Gestalt, sondern liegen deformiert vor (Abbildung 4b). Abbildung 4b zeigt darüber hinaus, dass partiell die Ausbildung von Multischichten möglich ist.

Neben Vesikeln werden häufig kleinere, stäbchenförmige Aggregate von etwa 5 bis 200 nm Länge gefunden (Abbildung 5), die in Querrichtung jedoch stets die Dimension der

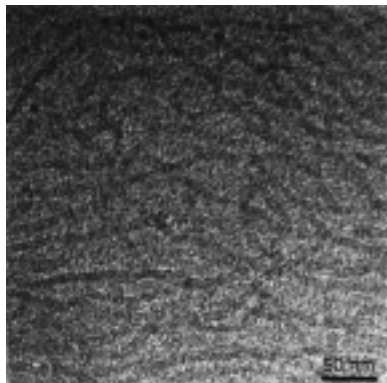


Abbildung 5. Cryo-TEM-Aufnahme einer Population von stäbchenförmigen Aggregaten. Der Durchmesser (7 nm) aller Aggregate, die in Lösung in unterschiedlichen Orientierungen vorliegen können, ist gleich, und sie zeigen das aufgelöste Doppelschichtmotiv.

Doppelschichtmembran und das aufgelöste Doppelschichtmotiv aufweisen. Da das Membranmotiv über eine Vielzahl (>100) von Strukturen dieser Art gleich bleibt, also stets das Doppelschichtprofil nachweisbar ist, kann unter der Annahme, dass die Aggregate in der Lösung alle Orientierungsfreiheitsgrade haben, ein kreisförmiger Querschnitt der Stäbchen gefolgert werden.

Wegen des hohen Eigenkontrasts der elektronenreichen C₆₀-Moleküle ist mit der Cryo-TEM-Methode sogar der Nachweis der kleinsten molekularen Bauteile möglich (Abbildung 6), die als sphärische Partikel einen Durchmesser von rund 3.5 nm haben und aufgrund ihrer Dimension als nicht-aggregierte Einzelmoleküle betrachtet werden müssen.

Zurzeit werden Lichtstreuungsmessungen durchgeführt, um die Konzentrations- und pH-Wert-Abhängigkeit der Aggregatbildung genauer zu untersuchen. Ein erstes Ergebnis

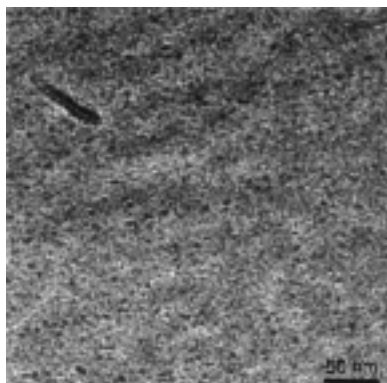


Abbildung 6. Cryo-TEM-Aufnahme einer Population sphärischer Partikel mit einem Durchmesser von ca. 3.5 nm, der der Dimension von Einzelmolekülen entspricht.

dieser Messungen ist eine sehr kleine kritische Micellbildungskonzentration; es konnten Aggregate der oben beschriebenen Art bis zu einer Konzentration von <3 mg L⁻¹ nachgewiesen werden. Das Amphiphil **1** hat Eigenschaften, z. B. Größe oder Vesikelbildungskonzentration, die denen üblicher zweischwänziger Lipide sehr ähnlich sind, weist aber eine Neigung zur Bildung von unilamellaren Aggregaten und zur Bildung einer Vielfalt an Doppelschichtstrukturen auf.

Eingegangen am 27. Dezember 1999 [Z14469]

- [1] A. Hirsch, I. Lamparth, T. Grösser, H. R. Karfunkel, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9385–9386.
- [2] Für die Selbstorganisation von ionischen Monoaddukten von C₆₀ und das Grenzflächenverhalten von amphiphilen Fullerenderivaten siehe: a) A. M. Cassell, C. L. Asplund, J. M. Tour, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2565–2568; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2403–2405; b) H. Murakami, M. Shirakusa, T. Sagara, N. Nakashima, *Chem. Lett.* **1999**, 815–816; c) F. Cardullo, F. Diederich, L. Echegoyen, T. Habicher, N. Jayaraman, R. M. Leblanc, J. F. Stoddart, S. Wang, *Langmuir* **1998**, *14*, 1955–1959; d) U. Jonas, F. Cardullo, P. Belik, F. Diederich, A. Gügel, E. Harth, A. Herrmann, L. Isaacs, K. Müllen, H. Ringsdorf, C. Thilgen, P. Uhlmann, A. Vasella, C. A. A. Waldruff, M. Walter, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 243–251.
- [3] H. R. Kricheldorf, J. Kaschig, *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 882–890.
- [4] X. Camps, A. Hirsch, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 1595–1596.
- [5] C. Bingel, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1957–1959.
- [6] a) I. Lamparth, C. Maichle-Mössmer, A. Hirsch, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1755–1757; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1607–1609; b) I. Lamparth, A. Herzog, A. Hirsch, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5065–5075; c) X. Camps, H. Schönberger, A. Hirsch, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 561–567; d) X. Camps, E. Dietel, A. Hirsch, S. Pyo, L. Echegoyen, S. Hackbarth, B. Roeder, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2362–2373; e) M. Hetzer, S. Bayerl, X. Camps, O. Vostrowsky, A. Hirsch, T. M. Bayerl, *Adv. Mater.* **1997**, *9*, 913–917; f) M. Hetzer, H. Clausen-Schaumann, S. Bayerl, T. M. Bayerl, X. Camps, O. Vostrowsky, A. Hirsch, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2103–2106; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1962–1965; g) A. Herzog, O. Vostrowsky, A. Hirsch, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 171–180; h) F. Djojo, E. Ravanelli, O. Vostrowsky, A. Hirsch, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1051–1059.
- [7] A. Hirsch, *Top. Curr. Chem.* **1999**, *199*, 1.
- [8] F. Diederich, D. Kessinger, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 537–545.
- [9] a) M. Brettreich, A. Hirsch, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2731–2734; b) M. Brettreich, A. Hirsch, *Synlett* **1998**, 1396–1398.
- [10] Alle experimentellen Daten der Verbindungen **1**, **4**–**6** und **8** sind den Hintergrundinformationen zu entnehmen. Die Daten von **3** können beim Autor angefordert werden.
- [11] A. Hirsch, *The Chemistry of the Fullerenes*, Thieme, Stuttgart, **1994**.
- [12] HyperChem, Release 5, Hypercube Inc., Ontario, Kanada, **1996**.
- [13] M. Adrian, J. Dubochet, J. Lepault, A. W. Dowall, *Nature* **1984**, *308*, 32.
- [14] C. Böttcher, H. Stark, M. van Heel, *Ultramicroscopy* **1996**, *62*, 133.