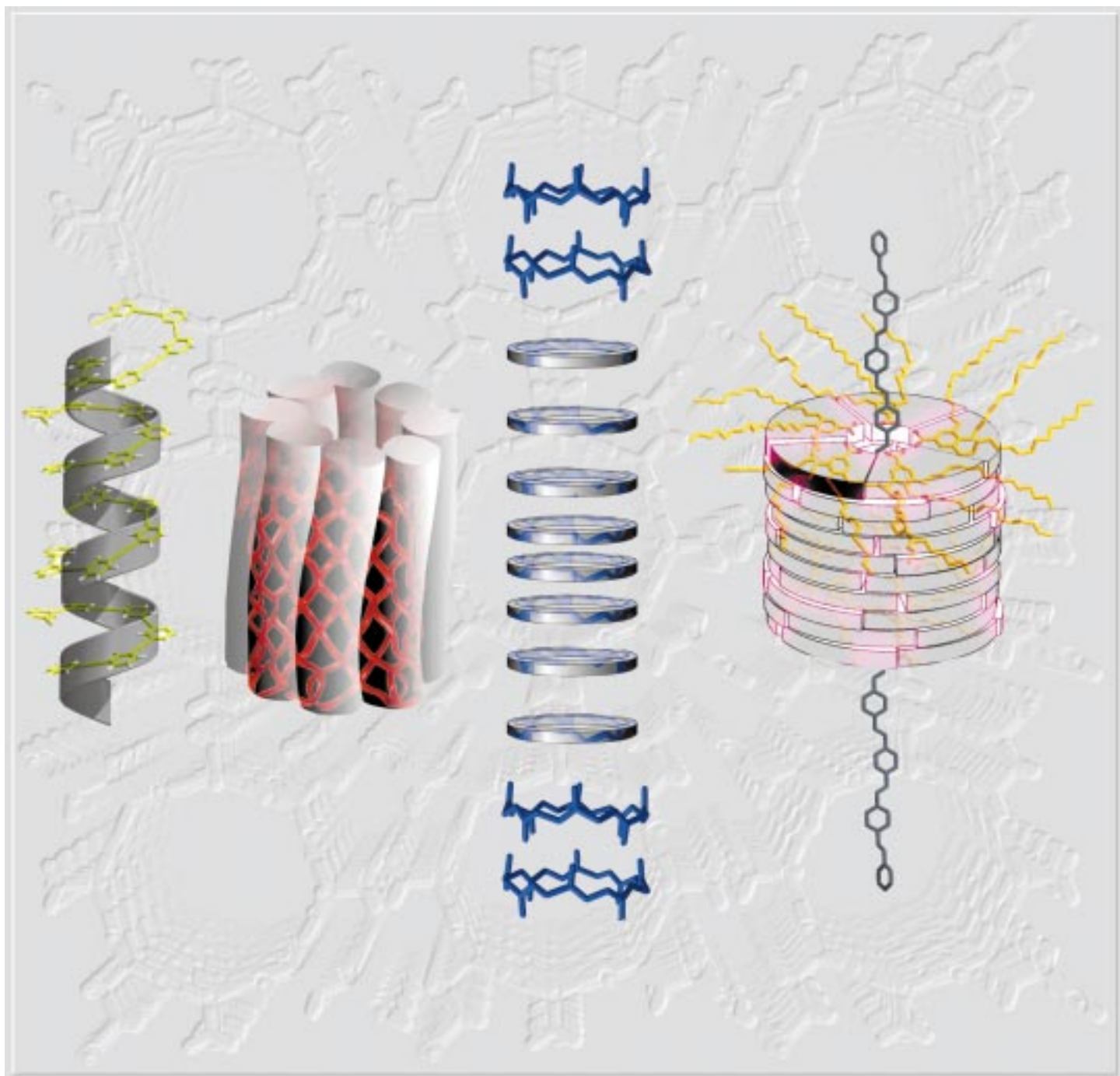


Organische Nanoröhren



Organische Nanoröhren durch Selbstorganisation

Dennis T. Bong, Thomas D. Clark, Juan R. Granja und M. Reza Ghadiri*

Röhrenförmige molekulare Strukturen nehmen in der Natur verschiedenste biologische Funktionen wahr, erwähnt seien ihre Rolle beim Aufbau des Gerüsts der Mikrotubuli des Cytoskeletts, die Verpackungsfunktion viraler Hüllenproteine und ihre Funktion beim Transport von Molekülen sowie beim Screening von Transmembrankanälen. Beim Aufbau solcher tubulärer Strukturen nutzen biologische Systeme

ausgiebig die Selbstassoziation und Selbstorganisation molekularer Einheiten. Wegen der zahlreichen Anwendungsmöglichkeiten in der Chemie, der Biologie und den Materialwissenschaften wurden in der letzten Zeit beträchtliche Anstrengungen zur Herstellung künstlicher Nanoröhren unternommen. Dieser Aufsatz gibt einen Überblick über die Prinzipien des Designs und der Herstellung syntheti-

scher organischer Nanoröhren mit dem Schwerpunkt auf Aggregation über nichtkovalente Wechselwirkungen wie der Selbstorganisation und Selbstassoziation.

Stichwörter: Kristall-Engineering • Materialwissenschaften • Nanoröhren • Selbstorganisation • Sensoren

1. Einleitung

Organische, röhrenförmige Assoziate haben wegen ihrer zahlreichen Anwendungsmöglichkeiten das Interesse auf sich gezogen. Viele dieser Möglichkeiten ergeben sich aus der Betrachtung biologischer Systeme. So dienen röhrenförmige Strukturen in Form von Transmembran-Ionenkanälen zur Weiterleitung chemischer Information^[1] und bilden abgeschlossene Reaktionskammern, wie man anhand der bei der Proteinfaltung beteiligten Chaperonine^[2, 3] und der am Proteinabbau beteiligten Enzyme zeigen konnte.^[4, 5] Die Oberflächen im Innern dieses zylinderförmigen Raums des Proteins sind sehr gut zur Präsentation chemischer Funktionalitäten geeignet, sodass die Enzymaktivität aufgrund der

Komplementarität funktioneller Gruppen und der katalytischen Wirkung gesteigert wird. Da der Zylinder in eine Struktur eingebunden ist, ist die enzymatische Reaktion größenselektiv bezüglich des Substrats. Das Membranprotein Aquaporin ist hierfür ein gutes Beispiel: Es transportiert ausschließlich Wasser durch seine zentrale Pore und kann somit zwischen diesem und allen anderen kleinen polaren Molekülen unterscheiden.^[6]

Die bemerkenswerten Funktionen tubulärer Strukturen in der Biologie regten zu umfangreicher Forschung an mit dem Ziel der Konstruktion einfacherer synthetischer Röhren, die als spezifische Ionensensoren, als leicht maßzuschneidende molekulare Reaktionsgefäße, als Molekularsiebe oder als fluide Transportsysteme im Nanomaßstab dienen können. In ähnlich intensiven Bemühungen versuchte man, den biologischen Systemen abgeschauten Designprinzipien auf die Konstruktion funktioneller röhrenförmiger Materialien anzuwenden, zu denen man kein biologisches Analogon kennt wie z.B. Bauteile für Flüssigkristallanzeigen oder doppelbrechende Materialien. Bei porösen anorganischen Materialien und Kohlenstoff-Nanoröhren wurden bisher zahlreiche Fortschritte erzielt. In diesem Übersichtsartikel konzentrieren wir uns auf die Beiträge aus der synthetischen und bioorganischen Chemie zur Herstellung röhrenförmiger Strukturen. Besonderes Augenmerk liegt dabei auf nichtkovalenten Prozessen, da ihnen einige Vorteile im Vergleich zu kovalenten Synthesen eigen sind; die wichtigsten Vorteile sind die hohe Konvergenz bei der Synthese, die inhärente Möglichkeit zur Korrektur von Fehlern, die Steuerung der Assoziation durch Design der Untereinheiten und die hohe Gesamtausbeute.^[7, 8]

[*] Prof. Dr. M. R. Ghadiri, D. T. Bong, Dr. T. D. Clark,
Prof. Dr. J. R. Granja
Departments of Chemistry and Molecular Biology
and the Skaggs Institute for Chemical Biology
The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Fax: (+1)858-784-2798
E-mail: ghadiri@scripps.edu
Dr. T. D. Clark
Department of Chemistry and Chemical Biology
Harvard University
12 Oxford Street, Cambridge, MA 02138 (USA)
Prof. Dr. J. R. Granja
Departamento de Química Orgánica
Facultad de Química
Universidad de Santiago de Compostela
15706 Santiago de Compostela (Spanien)

2. Motive röhrenförmiger Aggregate

Prinzipiell gibt es mehrere Wege zum Design offener, röhrenförmiger Strukturen (Abbildung 1). So kann man z. B. ein zweidimensionales schichtförmiges Ausgangsmaterial zusammenrollen und an den gegenüberliegenden Enden miteinander verbinden. Solche Prozesse wurden bei der Bildung von Kohlenstoff-Nanoröhren aus Graphit beschrieben.^[9, 10] Ein anderer Ansatz hat sich bei der Herstellung poröser Silicate und verwandter mesoporöser Materialien als ausge-

sprochen nützlich erwiesen: die Mineralisierung oder Polymerisation aus einer Emulsion.^[11–14] Hohlraumstrukturen bilden sich auch bei der Assoziation von sprossen- oder stabförmigen Untereinheiten zu fass- bzw. bündelartigen Gerüsten. Dieses Motiv findet sich z. B. bei porenbildenden Transmembranproteinen, den β -Fassproteinen wie dem α -Hämolyisin^[15] und den Porinen^[16–18] und ebenso bei den α -helicalen Bündeln des Cholera-toxins^[19] und des Kaliumkanals.^[20] Lineare Vorstufen können hohle, helicale Konformationen einnehmen und so röhrenförmige Strukturen bilden.



D. T. Bong



T. D. Clark



J. R. Granja



M. R. Ghadiri

Dennis T. Bong, geboren 1974 in Victoria (Kanada), erhielt 1994 seinen BSc in Chemie an der University of California, Berkeley. Während dieser Zeit beschäftigte er sich unter der Anleitung von Prof. K. Peter C. Vollhardt mit der physikalischen organischen Chemie gespannter aromatischer Systeme. Anschließend ging er an das Scripps Research Institute in La Jolla, CA, wo er derzeit seine Dissertation über die Biophysik von Membranen, supramolekulare Chemie und das De-novo-Design von Proteinen unter Anleitung von M. Reza Ghadiri anfertigt. Nach der Promotion wird er als Postdoc bei Prof. Ronald Breslow an der Columbia University in New York tätig sein.

Thomas D. Clark, geboren 1970 in Burlington, Vermont, erhielt seinen BA in Chemie an der Boston University. Während dieser Zeit führte er präparative organische Arbeiten bei Prof. James Panek durch. 1998 promovierte er in Chemie am Scripps Research Institute mit einer unter Anleitung von M. Reza Ghadiri angefertigten Arbeit über das Design und die Charakterisierung von selbstorganisierten Nanoröhren aus cyclischen Peptiden. Derzeit untersucht er neue Methoden zur Mikrofabrikation durch Selbstorganisation von mikrometergroßen Objekten bei Prof. George Whitesides an der Harvard University. Weiter Forschungsinteressen beinhalten die Herstellung von funktionellen Biomaterialien für diagnostische und Forschungsanwendungen.

Juan R. Granja, geboren 1961 in Villagarcia de Arosa (Spanien), promovierte 1988 in Chemie an der Universität von Santiago de Compostela mit einer unter der Anleitung von Prof. A. Mouriño und Prof. Luis Castedo angefertigten Arbeit. Nach einem zweijährigen Postdoc-Aufenthalt bei Prof. Barry M. Trost an der Stanford University wurde er zunächst Assistant Professor und 1995 Associate Professor an der Universität Santiago. 1993 war er sechs Monate Gast in der Gruppe von M. Reza Ghadiri am Scripps Research Institute, wo er sich mit dem Design und der Synthese von Peptidnanoröhren beschäftigte. Seitdem arbeitet er mit der Gruppe von Prof. Ghadiri eng über diese Themen sowie an der Entwicklung neuer katalytischer und sich selbst replizierender Prozesse unter Verwendung kleiner Peptide zusammen. Seine derzeitigen Forschungsinteressen sind das Design und die Synthese von künstlichen selbstorganisierenden Peptidsystemen sowie neue Ansätze zur Synthese von biologisch bedeutsamen Polycarbocyclen.

M. Reza Ghadiri, geboren 1959 in Teheran (Iran), erhielt 1982 seinen Bachelor-Grad an der University of Wisconsin, Milwaukee, und promovierte 1987 an der University of Wisconsin, Madison, in synthetischer organischer Chemie mit einer unter der Anleitung von Prof. Barry M. Trost angefertigten Arbeit. Nach einem zweijährigen Postdoc-Aufenthalt bei Prof. Emil T. Kaiser an der Rockefeller University, wo er sich mit enzymologischen und molekularbiologischen Themen beschäftigte, ging er ans Scripps Research Institute. Er ist hier zurzeit Professor of Chemistry and Molecular Biology und darüber hinaus am Skaggs Institute for Chemical Biology tätig. Seine derzeitigen Forschungsinteressen beinhalten das Design von funktionellen Peptidanordnungen, das Katalysator-Engineering, molekulare logische Schalter, nichtlineare chemische Netze und Ökosysteme, neuartige Biomaterialien und Composite sowie Proteomics.

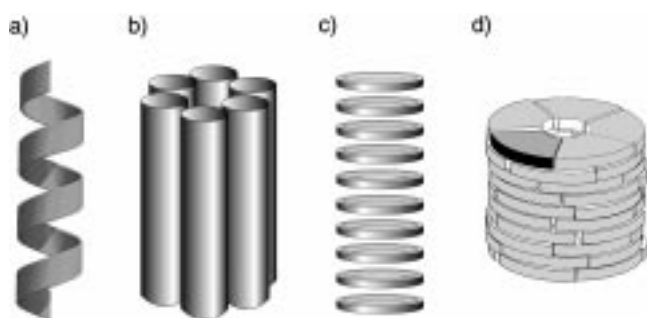


Abbildung 1. Vier mögliche Strategien zur Herstellung röhrenförmiger Materialien durch molekulare Aggregation. a) Helicale Moleküle können sich winden und dabei hohle, gefaltete Strukturen bilden; b) stabförmige Moleküle können nach Art von Fassdauben aggregieren und Molekülbündel bilden; c) Makrocyclen können sich stapeln und dabei durchgehende Röhren bilden; und d) sektor- oder keilförmige Moleküle können sich zu Scheiben zusammenlagern, die sich dann ähnlich wie die Makrocyclen zu durchgehenden Zylindern stapeln.

Dieses Motiv findet sich bei den β -helicalen Strukturen des natürlichen Antibiotikums Gramacidin A.^[21] Schließlich können röhrenförmige Anordnungen auch beim Stapeln scheiben- oder sektorförmiger Untereinheiten entstehen. Die Selbstorganisation des Hüllproteins des Tabakmosaik-Virus (TMV) ist vielleicht das am besten bekannte biologische Beispiel dieses Motivs.^[22–25] Unter diesen verschiedenen Ansätzen weisen die letzten drei bisher die größte Flexibilität hinsichtlich des Designs und die höchste Konvergenz bei der Synthese auf. Wie in den folgenden Abschnitten detailliert ausgeführt wird, sind die meisten Ansätze zur Herstellung röhrenförmiger Gebilde biomimetisch; im Allgemeinen sind die Selbstorganisationsstrategien denen biologischer Systeme sehr ähnlich.

3. Hohle, spiralförmige Moleküle

3.1. Lineare D,L-Peptide aus zylindrischen β - oder π_{DL} -Helices

Die β - oder π_{DL} -Helices sind Motive der Supersekundärstruktur von Proteinen, bei der das Gerüst durch Faltung eine helicale Konformation einnimmt, die durch H-Brücken wie im β -Faltblatt stabilisiert wird. β -Helicale Konformationen wurden zuerst 1971 von Urry und 1972 unabhängig davon von Ramachandran vorgeschlagen und finden sich wegen der konformativen Erfordernisse für H-Brücken im β -Faltblatt üblicherweise in linearen Peptiden, die abwechselnd aus D- und L- α -Aminosäuren aufgebaut sind (D,L-Peptide).^[26, 27] Schon Pauling wies darauf hin, dass die Aminosäurereste in ausgedehnten Faltblättern gefaltete Konformationen einnehmen müssen, um die gegenseitige sterische Hinderung der Seitenketten zu vermeiden, die auftreten würde, wenn die Aminosäuren in einer vollständig gestreckten Konformation vorlägen.^[28] In einem idealen, nur aus L-Aminosäuren bestehenden β -Strang (C_{α} -N-Torsionswinkel $\phi_L = -120^\circ$, C_{α} -C-Torsionswinkel $\psi_L = 120^\circ$) führt die Faltung benachbarter Aminosäuren zu einer sinusartigen Windung des Peptidrückgrats (Abbildung 2 a). Ändert man den Chiralitätssinn (L \rightarrow D)

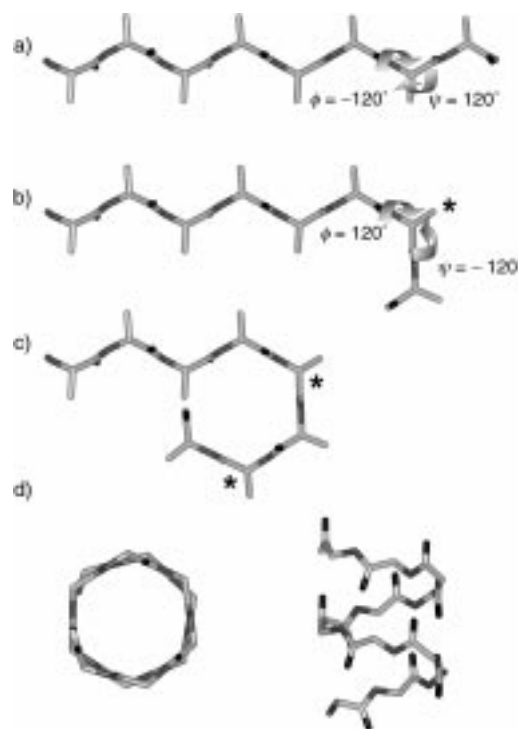


Abbildung 2. Die Beziehung zwischen der Konformation eines Strangs eines β -Faltblatts und der einer β -Helix. a) Ein ausschließlich aus L-Aminosäuren bestehendes Peptid in einer idealisierten β -Faltblattkonformation ($\phi = -120^\circ$, $\psi = 120^\circ$; Blick senkrecht zur Ebene der Amidgruppen im Peptidrückgrat; der Übersicht halber sind nur die Gerüst- und die C_{β} -Atome gezeigt). b) Bei einem Peptid, bei dem der Chiralitätssinn der mit einem Stern markierten Aminosäure von L nach D invertiert wurde, müssen zur Beibehaltung einer Faltblattkonformation, in der die Bildung β -artiger H-Brücken möglich sein soll, auch die Diederwinkel dieser Aminosäure im Peptidgerüst invertiert werden ($\phi = 120^\circ$, $\psi = -120^\circ$). Dies führt zu einem Knick in der Peptidkette. c) Invertiert man auch den Chiralitätssinn und die Diederwinkel im Peptidgerüst der übernächsten Aminosäure, entsteht eine Schlaufe. d) Führt man diese Operation an jeder zweiten Aminosäure aus, ist die Peptidkette fortlaufend gekrümmt. d) Die β -Helix: Blick parallel zur Helixachse (links), der die innere Pore mit einem Durchmesser von 3.3 Å zeigt, und senkrecht zur Helixachse (rechts), der das Muster der β -artig geknüpften H-Brücken innerhalb der Peptidkette veranschaulicht (der Übersicht wegen sind nur die Atome des Peptidgerüsts gezeigt).

eines Aminosäurerestes und behält dabei aber eine gefaltete Konformation bei, so ist eine Inversion der Diederwinkel ($\phi_D = 120^\circ$, $\psi_D = -120^\circ$) des Peptidgerüsts erforderlich, da äquivalente Konformationen von L- und D-Aminosäuren über den Faktor -1 miteinander in Beziehung stehen.^[27, 29] Die Faltungsrichtung im D-Aminosäurerest verstärkt die Faltung der benachbarten L-Aminosäure und führt insgesamt zu einem Knick; ändert man den Chiralitätssinn und die Diederwinkel jeder zweiten Aminosäure, so entsteht im Peptidgerüst ein Knick nach dem anderen (Abbildung 2 b, c). Wenn dann das Peptid eine helicale Konformation (Abbildung 2 d) mit quasi-äquivalenten Konformationen der L- und D-Aminosäurereste ($\phi_L = -133^\circ$, $\psi_L = 117^\circ$; $\phi_D = 118^\circ$, $\psi_D = -130^\circ$) einnimmt, sind die Bedingungen zur Bildung von H-Brücken erfüllt.^[29] Solch eine ideale β -Helix weist Schraubensymmetrie auf, wobei eine Wiederholungseinheit aus zwei Aminosäureresten besteht. In monomeren β -Helices sind die H-Brücken notwendigerweise zueinander parallel wie im β -

Faltblatt. Es sind aber auch ineinander gewundene parallele ($\uparrow\uparrow$) und antiparallele ($\uparrow\downarrow$) Doppelstranghelices möglich.^[30]

β -Helices können je nach Peptidlänge, Aminosäurezusammensetzung und vorherrschendem Chiralitätssinn der Aminosäuren rechts- oder linksgängig sein.^[27, 30] In all diesen Strukturen richten sich die Aminosäureseitenketten strahlenförmig nach außen. Dadurch entsteht im Innern der Helix entlang deren Achse eine offene Pore. Der mittlere Radius der β -Helixpore hängt von der Periodizität der Helix, d. h. von der Zahl der Aminosäuren pro Windung, ab (sie wird als hochgestellte Zahl angezeigt; $\beta^{5.6}$ steht z. B. für eine β -Helix mit 5.6 Aminosäuren pro Windung). Je größer die Periodizität umso größer ist die Pore. Prinzipiell lässt sich die Helixperiodizität durch Variation der Abfolge der H-Brücken im Peptidrückgrat steuern, sodass β -Helices zu attraktiven Gerüsten für die Herstellung röhrenförmiger Strukturen mit maßgeschneiderten inneren Abmessungen werden können.^[27, 29] Tatsächlich deuten auch Rechnungen darauf hin, dass einsträngige β -Helices mit 4.8, 6.2 und 8.2 Aminosäuren pro Windung zu Porendurchmessern von 2.3, 3.3 bzw. 4.7 Å führen sollten.^[29]

Das Interesse an β -helicalen Strukturen lässt sich bis auf eine Veröffentlichung aus dem Jahr 1941 zurückverfolgen, in der die Isolierung und Teilcharakterisierung einer Mischung von Peptid-Antibiotika aus *Bacillus brevis* beschrieben wurde, die als Gramicidin bekannt ist.^[31] Beim Peptidabbau stellte man fest, dass der Hauptbestandteil, Gramicidin A, ein lineares Pentadecapeptid ist mit einer alternierenden Abfolge von D- und L-Aminosäuren und der folgenden Primärstruktur: HCO-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-NHCH₂CH₂OH.^[32–35] Nachdem man die Fähigkeit von Gramicidin A zur Bildung membrandurchspannender Poren erkannt hatte,^[36] wurde eine Reihe von Modellen für die aktive Spezies vorgeschlagen. Auf der Grundlage einer Konformationsanalyse veröffentlichte Urry 1971 eine Struktur mit Torsionswinkeln nach Art eines β -Faltblatts, wobei der Wechsel des Chiralitätssinns aufeinander folgender Aminosäuren zur helicalen Windung führt, die durch die Bildung von H-Brücken zwischen einzelnen Aminosäureresten stabilisiert wird.^[26] Auf der Grundlage der Abhängigkeit der stationären Leitfähigkeit von der Konzentration des Antibiotikums^[37] und der Annahme, dass die aktive Form von Gramicidin A mindestens so lang sein muss, dass sie eine mehr als 35 Å dicke Lipiddoppelschicht durchspannen kann, schlug Urry eine dimere Struktur vor, in der zwei β -Helices über H-Brücken zwischen den Peptidgerüsten Kopf an Kopf zusammengelagert sind.^[26] Festkörper-NMR-Untersuchungen am Lipid bestätigten die wesentlichen Grundzüge dieses Modells.^[21]

Frühere Untersuchungen synthetischer β -Helices konzentrierten sich auf syndiotaktische Homopolydipeptide.^[38, 39] Besonders Röntgen- und Elektronenbeugungsmessungen an Poly- γ -benzyl-D,L-glutamat-Fasern deuten darauf hin, dass das Polymer nicht nur als β -helicaler Einzel-, sondern auch als Doppelstrang vorliegen kann.^[40, 41] Bei Polynucleotiden und bestimmten Polysacchariden kannte man zwar doppel- und höhersträngige Strukturen schon lange, doch bei Polypeptiden waren es die ersten dokumentierten Strukturen dieser Art. Die Periodizität der β -Helices im Kristall lag zwischen

5.6 und 10.9 Aminosäureeinheiten pro Windung und hing sehr stark vom Lösungsmittel ab, aus dem die Proben kristallisiert wurden. Man deutete diese Befunde im Sinne einer Aufweitung oder einer Kontraktion der Helixpore bei der Einlagerung von Lösungsmittelmolekülen.^[41]

DeSantis et al. berichteten 1975 über erste Versuche zur Herstellung von β -Helices bildenden Oligopeptiden bestimmter Länge.^[39] Im kristallinen Zustand gaben Peptide der allgemeinen Sequenz X(L-Ala-D-Val)_nY bei Röntgenpulveraufnahmen Muster, die mit α -Faltblattstrukturen in Einklang sind,^[28, 29, 42] während Circular dichroismus(CD)-Spektren des Polymers in Trifluorethanol (TFE) eine β -helicale Konformation nahelegten. Darüber hinaus waren die ¹H-NMR-Spektren ([D₆]DMSO) von Hexa- und Octapeptiden (X = Benzoyloxycarbonyl (Cbz), Y = OMe) sehr gut aufgelöst und zeigten ³J_{NH,αH}-Werte nahe 8.5 Hz, was stark für β -artige ϕ -Torsionswinkel spricht.

Eine röntgenographische Untersuchung des Octapeptids Boc-(L-Val-D-Val)₄-OMe (Boc = *tert*-Butoxycarbonyl) von Lorenzi et al. brachte 1979 zum ersten Mal die Struktur eines β -helicalen Peptids mit einer Auflösung im atomaren Bereich.^[43, 44] Die Verbindung kristallisierte als C₂-symmetrische, linksgängige $\beta^{5.6}$ -Doppelhelix. Später konnte man durch NMR-Untersuchungen das Vorliegen ähnlicher linksgängiger doppelhelicaler Strukturen in Lösung belegen.^[45–47] Bei verwandten höheren Homologen fand man, dass sie überwiegend als Mischungen aus monomeren links- und rechtsgängigen $\beta^{4.4}$ -Helices vorlagen, vermutlich wegen einer im Vergleich zum Octapeptid besseren Möglichkeit zur Bildung intramolekularer H-Brücken.^[48–50] Lorenzi beobachtete ebenfalls eine Gramicidin-artige Kopf-Kopf-Dimerisierung von monomeren $\beta^{4.4}$ -Helices aus dem N-formylierten Nonapeptid HCO-L-Ile-(D-aIle-L-Ile)₄-OMe^[51] (aIle = Alloisoleucin) und beim Heptapeptid HCO-L-Phe-(D-Phe-L-Phe)₄-OMe die Bildung eines Tetramers, bei dem es sich um ein ungewöhnliches Kopf-Kopf-Dimer aus doppelsträngigen $\uparrow\uparrow\beta^{5.6}$ -Helices handelt.^[52]

Diese und weitere Ergebnisse an anderen β -Faltblattmodellen^[53–55] führten Lorenzi et al. zu dem Schluss, dass lineare Stereocooligopeptide (d. h. Peptide mit alternierender D,L-Konfiguration der Aminosäurereste) mit β - oder γ -verzweigten Seitenketten β -helicale Konformationen stark bevorzugen.^[56] Demgegenüber bilden die sterisch weniger anspruchsvollen syndiotaktischen Oligonorleucine mit 8–15 Aminosäureeinheiten keine β -Helices und sind in Chloroform weit weniger löslich als entsprechende verzweigte Verbindungen.^[57] Der geringere sterische Anspruch führt vermutlich zu einem geringeren Grad an β -helicaler Präorganisation im Peptidgerüst, sodass sich schließlich Aggregate aus α -Faltblättern bilden und ausfallen können.^[28, 29, 42] Führt man im Peptidrückgrat einen N-Methylsubstituenten in der (n – 3)-Position ein, bilden sich keine höheren Aggregate mehr, sondern es entsteht eine Mischung aus löslichen einsträngigen $\beta^{4.4}$ - und doppelsträngigen $\uparrow\downarrow\beta^{5.6}$ -Helices.^[57]

Diese Untersuchungen unterstreichen den starken Einfluss von Lösungsmittel, Peptidlänge, Aminosäurezusammensetzung und Endgruppen auf β -helicale Strukturen; all diese Parameter erschweren eine Vorhersage der Porengröße. Neben einer Reihe verschiedener β -helicaler Strukturen können lineare D,L-Peptide auch α -helicale und α -Faltblatt-

konformationen annehmen.^[58] Der häufige Wechsel in der Konformation dieser Strukturen ist zwar sehr informativ, schränkt deren Einsatzmöglichkeiten bei bestimmten Anwendungen allerdings erheblich ein. Da Gramicidin A die Membran durchspannen muss, ist die Zahl der sich leicht bildenden Konformere möglicherweise stark eingeschränkt, sodass letztlich die Bildung des Kopf-Kopf-Dimers in der Membran begünstigt wird. Tatsächlich haben röntgenkristallographische Untersuchungen ergeben, dass Gramicidin A im kristallinen Zustand je nach Kristallisationsbedingungen und Zugabe von Additiven verschiedene Konformationen einnehmen kann.^[59–66] Man erwartet allerdings, dass zahlreiche D,L-Peptide, auch ohne dass sie die gleiche Sequenz aufweisen wie Gramicidin A, eine Membran- und möglicherweise auch antibiotische Aktivität aufweisen,^[67] da der Einbau in eine Membran in erster Linie durch die Hydrophobie der Seitenketten bestimmt werden sollte.^[68]

3.2. Faltung linearer Oligophenylacetylene zu Helices

Moore, Wolyne et al. beschrieben die Faltung von Oligophenylacetylenen – sie zählen nicht zu den Biopolymeren – zu helicalen Konformeren.^[69] Bei diesem Design nutzt man den Vorteil von Moores Ansatz der Formbeständigkeit („Shape-persistent“-Ansatz) für Architekturen im Nanobereich, bei denen starre Phenylacetylen-Untereinheiten jeweils in *meta*-Position miteinander verbunden sind (Abbildung 3), sodass im entstehenden Oligomer helicale Konformationen induziert

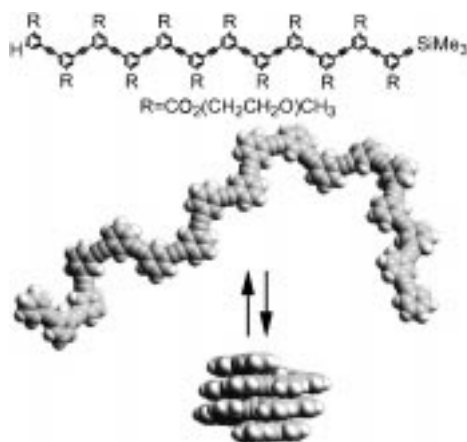


Abbildung 3. Oligophenylacetylen-Faltungsgleichgewicht zwischen der offenen und der helical gefalteten Struktur (Kalottenmodell). Der Übersicht wegen sind die Estersubstituenten an den Phenylringen im Kalottenmodell weggelassen.^[70] Genehmigter Nachdruck aus Lit. [74]. Copyright© American Chemical Society 2000.

werden.^[70] Ein helicales Konformer konnte durch Packung der Phenylringe des Rückgrats unter solvophoben Bedingungen stabilisiert werden. Moore folgerte daraus, dass diese Wechselwirkungen die Selbstorganisation linearer Oligomere zu gefalteten helicalen Konformeren begünstigen sollte. Der relativ weite Winkel der Windung (ungefähr 120°) verhindert die Bildung eines dicht gepackten Kerns und führt zu einer hohlen Spirale, die an β -Helices von Peptiden erinnert. Die spontane Faltung dieses linearen synthetischen Polymers in eine kompakte, definierte Form macht die Oligophenylacetylene zu einem Mitglied der wachsenden Klasse von Verbindungen, die als „Foldamere“ bekannt sind.^[71–73]

tylene zu einem Mitglied der wachsenden Klasse von Verbindungen, die als „Foldamere“ bekannt sind.^[71–73]

Lineare Oligophenylacetylene mit der in Abbildung 3 aufgeführten allgemeinen Struktur wurden UV- und NMR-spektroskopisch untersucht. Moore et al. erhielten eine lineare Abhängigkeit des molaren Extinktionskoeffizienten in Chloroform bei 303 nm von der Länge des Moleküls. In Acetonitril jedoch war diese Längenabhängigkeit biphasisch: Verbindungen mit $n > 8$ zeigten pro molarer Phenylacetylen-Untereinheit ϵ_{303} -Werte, die um 35% kleiner waren als die kürzerer Oligomere. Diese Absorptionsabnahme war konzentrationsunabhängig, was eine intermolekulare Assoziation ausschloss; sie wurde daher hypochromen Effekten zugeordnet, die durch die intramolekulare Assoziation aromatischer Gruppen hervorgerufen werden. Für $n > 8$ war die mittlere $^1\text{H-NMR}$ -Verschiebung der aromatischen Protonen drastisch hochfeldverschoben, was mit einer magnetischen Abschirmung aufgrund von π -Stapelwechselwirkungen in Einklang stehen dürfte.

Die helicale Natur dieser „Foldamere“ wurde schließlich durch Messung des Circular Dichroismus nachgewiesen. Wie erwartet tritt bei Oligophenylacetylen in Acetonitril-Wasser-Mischungen kein Cotton-Effekt auf, da das Polymer als helicales Racemat vorliegen sollte. Gibt man jedoch eine chirale Verbindung wie α -Pinen als Gast hinzu, tritt ein deutliches CD-Signal im Bereich der Phenylacetylenabsorption auf; darüber hinaus geben (+)- und (–)- α -Pinen gleich große CD-Signale mit entgegengesetztem Vorzeichen (Abbildung 4).^[74] Bindungsstudien deuteten auf eine 1:1-Stöchiometrie bei der Assoziation hin, was eher eine Bindung an die innere, hydrophobe Oberfläche der Pore nahelegt als an die äußere, polare Oberfläche. Ähnliche CD-Befunde wurden mit Oligomeren erhalten, die ein Chiralitätszentrum in der

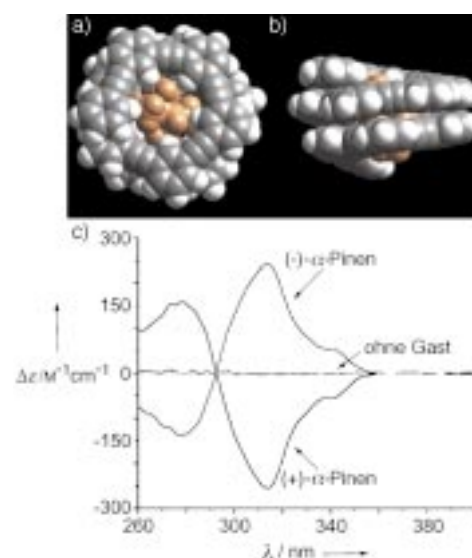


Abbildung 4. Kalottenmodell des um α -Pinen gewickelten Oligophenylacetylen 1: Blick entlang (a) und senkrecht zur Helixachse (b).^[74] c) CD-Spektren in Acetonitril/Wasser (60/40). Die CD-Signale für 1 (4,2 μm) und (–)- α -Pinen (420 μm) sind vernachlässigbar. Eine Mischung aus 1 und (–)- α -Pinen gibt einen starken positiven Cotton-Effekt bei 314 nm, eine Mischung aus 1 und dem Enantiomer (+)- α -Pinen einen hierzu spiegelbildlichen, negativen Cotton-Effekt. Genehmigter Nachdruck aus Lit. [74]. Copyright© American Chemical Society 2000.

Ethylenglycol-Seitenkette^[75] oder eine enantiomerenreine Binaphthol-Einheit im Phenylacetylenrückgrat enthielten.^[76] Die Bildung eines röhrenförmigen Hohlraums wird weiterhin durch die Ergebnisse von Untersuchungen gestützt, bei denen eine Nitrilgruppe an jeden zweiten Phenylring des Dodecamers jeweils in *ortho*-Stellung zu beiden Acetylenbrücken eingebaut wurde. Damit sollte pro Windung eine Metallbindungsstelle mit trigonal-planarer Koordinationsgeometrie entstehen, was Modellbetrachtungen zufolge sechs Phenylacetylen-Untereinheiten erfordern würde. Eine UV-Titration mit AgO_3SCF_3 und Elektrospray-massenspektrometrische Messungen ergaben für den Ag-Oligomer-Komplex eine 2:1-Stöchiometrie und stützen die Annahme, dass sich das Oligophenylacetylen zu einer Helix faltet und dabei ein röhrenförmiger Hohlraum mit einem Durchmesser von ungefähr 4 Å entsteht.^[77]

Mit den einfach durchführbaren Festphasenmethoden zur Synthese von Oligophenylacetylenen^[78] sollten weitere interessante Derivate für weitere Einblicke in dieses faszinierende System leicht zugänglich sein.

4. Stapelung von Ringen

4.1. Röhrenförmige Anordnungen aus cyclischen D,L- α -Peptiden

4.1.1. Mikrokristalline Peptid-Nanoröhren

Im Zusammenhang mit einer theoretischen Analyse regelmäßig angeordneter enantiomerer Peptidsequenzen erkannten DeSantis et al. 1974, dass Peptide aus einer ungeraden Anzahl alternierender D- und L-Aminosäuren mit konformativ äquivalenten β -artigen Diederwinkeln geschlossene Ringe bilden, die durch Bildung von H-Brücken zwischen den Peptidgerüsten Stapel bilden können.^[29] Die dabei entstehenden Anordnungen mit zylindrischem Hohlraum sind mit den β -helicalen Konformeren linearer D,L-Peptide verwandt (Abbildung 2 d).^[79–82] Erste Versuche zur experimentellen Her-

stellung dieser Art von Röhren führten zu keinem Ergebnis.^[83] In einer röntgenkristallographischen Untersuchung der Hexapeptide *cyclo*[(L-Phe-D-Phe)₃] und *cyclo*[(L-Val-D-Val)₃] zeigten Lorenzi et al. 1989, dass die Untereinheiten nicht wie erwartet Assoziat bilden, sondern stattdessen feste H-Brücken mit einigen kokristallisierten Lösungsmittelmolekülen eingehen.^[84]

Wir konnten 1993 die Bildung röhrenförmiger Hohlraumstrukturen durch Stapelung von D,L-Peptidringen nachweisen (Schema 1).^[85] Die Sequenz im Octapeptid *cyclo*[(L-Gln-D-Ala-L-Glu-D-Ala)₂] wurde der Löslichkeit in basischer wässriger Lösung wegen gewählt, in der die Untereinheiten infolge Coulomb-Abstoßung nicht assoziieren. Bei kontrolliertem Ansäuern entstehen mikrokristalline Aggregate mit großen Länge/Dicke-Verhältnissen; Abbildung 5). Sie wurden elektronenmikroskopisch sowie durch Elektronenbeugung,

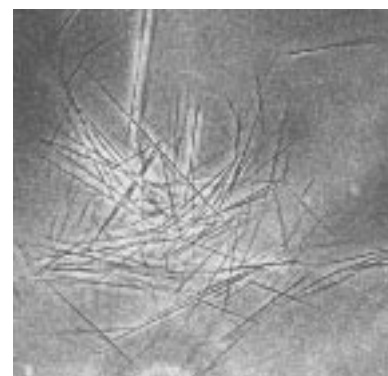
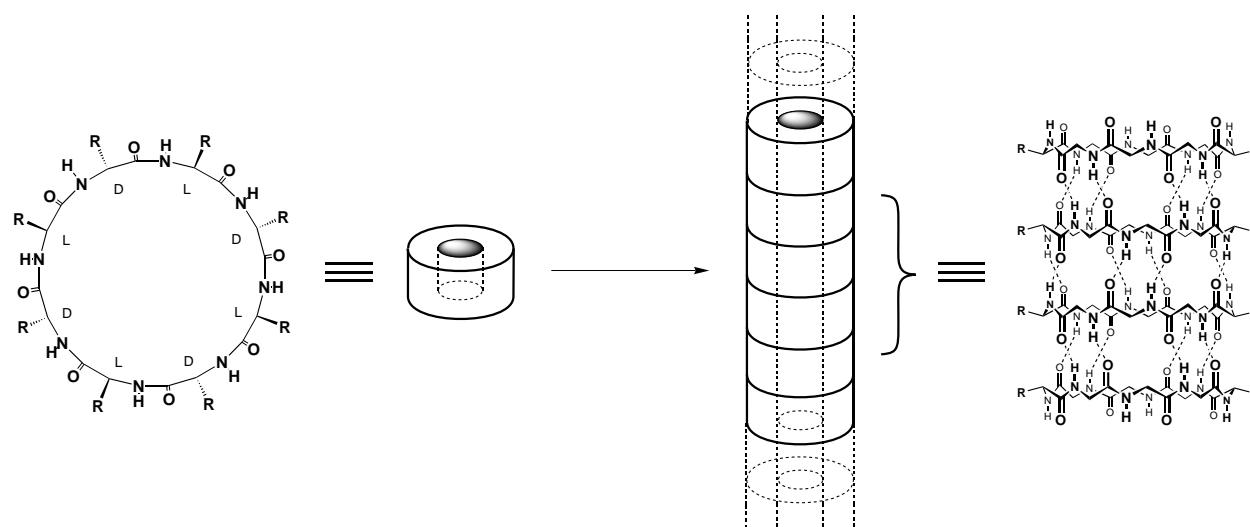


Abbildung 5. Phasenkontrastmikroskopische Aufnahmen mikrokristalliner Nanoröhren aus einem cyclischen D,L-Peptid.

Fourier-Transform(FT)-IR und Kristallstruktur-Modeling charakterisiert. Damit konnte die Bildung der erwarteten Struktur klar unter Beweis gestellt werden, bei der ringförmige Untereinheiten durch Knüpfung antiparalleler β -Faltblatt-H-Brücken sich zu röhrenförmigen Hohlkörpern mit



Schema 1. Schematische Darstellung der Aggregation cyclischer D,L-Peptide zu Nanoröhren. Der Übersicht wegen sind die meisten Seitenketten im Peptid weggelassen.

einem van-der-Waals-Innendurchmesser von ungefähr 7 Å stapeln. Lambert et al. erhielten durch eine ähnliche pH-gesteuerte Aggregation Mikrokristalle eines Bisasparaginsäure enthaltenden cyclischen D,L-Octapeptids.^[86] IR-Spektrum und Morphologie der Kristalle von *cyclo*[(L-Asn-D-Phe-L-Asp-D-Phe)₂] waren denen des bereits beschriebenen *cyclo*[(L-Gln-D-Ala-L-Glu-D-Ala)₂] ähnlich und legten eine Röhrenstruktur für dieses Peptid nahe.

Ein Vorteil von Nanoröhren aus cyclischen D,L-Peptiden im Vergleich zu den entsprechenden β -helicalen Gegenstücken ist die Möglichkeit zur genauen Steuerung des Innendurchmessers der Nanoröhre durch eine einfache Änderung der Größe des Peptidrings. 1994 haben wir diese Flexibilität beim Design nachweisen können: Das Dodecapeptid *cyclo*[(L-Gln-D-Ala-L-Glu-D-Ala)_n] ($n = 3$) aggregiert nach Protonierung ähnlich wie das niedrigere Homologe ($n = 2$).^[87] Der van-der-Waals-Innendurchmesser der entstehenden mikrokristallinen Aggregate des Dodecapeptids beträgt 13 Å.

Wir konnten auch mit einigen ungeladenen cyclischen Octapeptiden kristalline nanometergroße röhrenförmige Aggregate herstellen.^[88] In allen von uns beschriebenen Fällen sind die Parameter der Einheitszellen, wie man sie aus der Kryoelektronenmikroskopie und Elektronenbeugung erhält, in voller Übereinstimmung mit den erwarteten Röhrenstrukturen (Abbildung 6). Die beobachteten Abstände von 4.8 Å

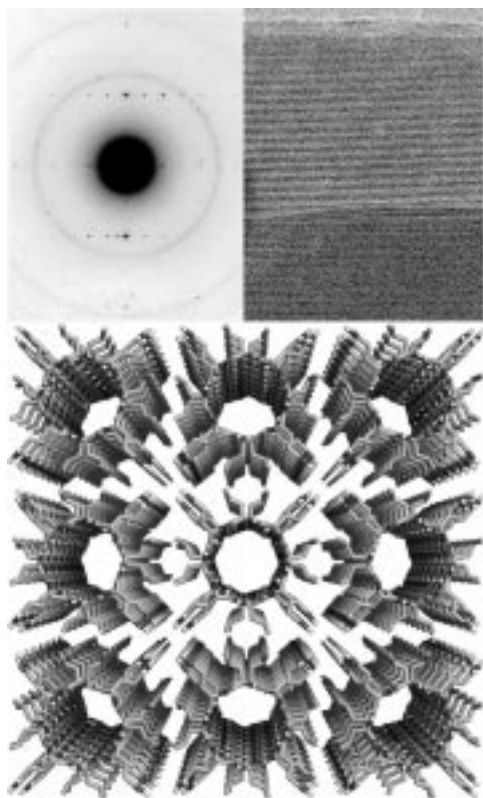


Abbildung 6. Unten: Aus elektronenmikroskopischen Aufnahmen berechnetes Modell der Kristallstruktur eines cyclischen D,L-Peptids; deutlich sind die gebildeten Nanoröhren zu erkennen. Oben links: das zugehörige Elektronenbeugungsmuster. Oben rechts: eine Kryo-Elektronenmikroskopieaufnahme des Peptidmikrokristalls, aufgenommen mit niedriger Strahlendosis. Der Abstand zwischen zwei Streifen in der Kryo-TEM-Aufnahme beträgt ca. 18 Å, dieser Wert entspricht dem Durchmesser eines cyclischen D,L-Octapeptids und deutet daraufhin, dass die Nanoröhren im Festkörper dicht nebeneinander gepackt sind.^[85]

zwischen den Untereinheiten sind ein klarer Beweis für die erwarteten β -Faltblattstrukturen; darüber hinaus zeigen FT-IR-Messungen die für antiparallele β -Faltblattanordnungen charakteristischen Amid-I_⊥-, Amid-I_{||}-, Amid-II_{||}- und H-verbrückten Amid-A-Banden. Die geringe Löslichkeit der cyclischen D,L-Peptid-Untereinheiten und die hohe Stabilität der sich bildenden Aggregate legen eine bedeutende Präorganisation der monomeren Einheiten und einen stark kooperativen Aggregationsprozess nahe. Bei der Untersuchung der Assoziation cyclischer D,L-Octapeptide in Wasser mit einem Fluoreszenzlöschungs-Assay stellten Karlström und Udén fest, dass sich H-Brücken zwischen den Untereinheiten selbst im wässrigen Medium bilden, das ebenfalls starke H-Brücken zu den Untereinheiten zu bilden vermag.^[89]

4.1.2. Transmembran-Ionenkanäle und Porenstrukturen durch Selbstorganisation cyclischer D,L- α -Peptide

Ein bemerkenswertes Kennzeichen von Nanoröhren aus cyclischen D,L-Peptiden ist, wie leicht sich die Eigenschaften ihrer äußeren Oberfläche und der Innendurchmesser der röhrenförmigen Aggregate durch eine geeignete Wahl der Aminosäureseitenketten bzw. der Größe des Peptidrings verändern lassen. So erwies sich z.B. beim Design von Transmembrankanälen die Fähigkeit, die Oberflächencharakteristika der Nanoröhren an die physikalischen Eigenschaften des umgebenden Mediums anzupassen, von höchster Wichtigkeit. Man nahm an, dass cyclische D,L-Peptide mit geeigneten hydrophoben Seitenketten sich in unpolaren Lipiddoppelschichten anreichern und selbstorganisieren würden. Wir konnten 1994 diese Hypothese anhand der ersten, durch Selbstorganisation entstandenen Transmembran-Ionenkanäle aus einem Nanoröhrengerüst von cyclischen D,L-Peptiden bestätigen (Abbildung 7).^[90] Seither wurden verschiedene andere cyclische Octapeptide durch Fluoreszenz-Protonentransport-Assays und Leitfähigkeitsmessungen an Einzelkanälen untersucht.^[91] Die durch Selbstorganisation sich bildenden Ionenkanäle transportieren K⁺ und Na⁺ mit Aktivitäten von mehr als 10⁷ Ionen pro Sekunde und konkurrieren so mit der Aktivität des verwandten natürlichen Kanalbildners Gramicidin A (Abbildung 7). Durch Reflektions-Absorptionsmessungen mit streifendem Einfall, mit polarisierter abgeschwächter Totalreflektion (ATR) und mit der Transmissions-FT-IR-Spektroskopie von Komplexen aus mehreren Lipiddoppelschichten und Peptiden konnte gezeigt werden, dass sich die Nanoröhren nahezu parallel zu den Acylketten des Lipids ausrichten, was unser Modell stützt, nach dem der aktive Kanal aus Peptid-Nanoröhren besteht.^[92]

Wie bereits erwähnt, besteht ein wichtiges Merkmal von Nanoröhren aus cyclischen D,L-Peptiden darin, dass sich ihr Innendurchmesser durch Variation der Ringgröße der Peptid-Untereinheit steuern lässt. Modeling-Untersuchungen legen nahe, dass Untereinheiten aus zehn und mehr Aminosäuren membrandurchspannende Poren bilden, die groß genug zum Transport kleiner hydrophiler Moleküle durch Lipiddoppelschichten wären. In Übereinstimmung mit diesen Erwartungen weist das Decapeptid *cyclo*[(L-Trp-D-Leu)_n-L-Gln-D-Leu] ($n = 4$) mit einem van-der-Waals-Innendurchmesser von 10 Å eine hohe Glucosetransportaktivität auf, das kleinere

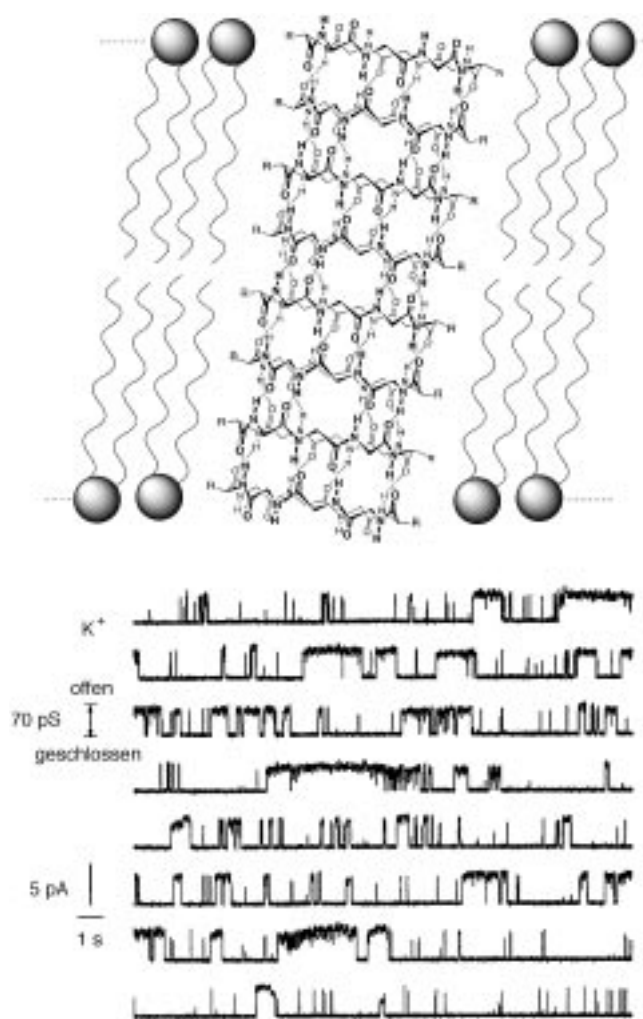


Abbildung 7. Oben: Schematische Darstellung der Aggregation cyclischer D,L-Peptide zu einem Transmembrankanale. Die nichtsenkrechte Anordnung der Lipide und des Peptidaggregats im normalen Off-Zustand basiert auf Orientierungsstudien mit Dichroismus-ATR-IR (ATR = abgeschwächte Totalreflexion).^[92] Unten: Durch Einbau cyclischer D,L-Peptide in eine Membran bei angelegter Spannung (Spannungsklemme) induzierte Ionenleitfähigkeit.^[90]

Octapeptid ($n=3$; Innendurchmesser ca. 7 Å) dagegen keine.^[93] Diese Befunde legen nahe, dass noch größere cyclische Peptid-Untereinheiten für die Freisetzung pharmakologisch aktiver Stoffe nützlich sein könnten.

Transmembrankanäle aus cyclischem D,L-Octapeptid wurden auch mit theoretischen Methoden untersucht. Die Ergebnisse von Moleküldynamik-Simulationen an einem Modell eines membrandurchspannenden Kanals legen nahe, dass die Anordnung von Wassermolekülen im Kanallumen für die gemessenen hohen Ionentransportgeschwindigkeiten verantwortlich ist (Abbildung 8).^[94] Mit einem Ohmschen Modell für die Kanalleitfähigkeit und unter Verwendung eines empirischen Korrekturfaktors fanden Smart et al., dass die gemessene Kanalleitfähigkeit von *cyclo*[-(L-Trp-D-Leu)₃-L-Gln-D-Leu-] gut mit der erwarteten Porengröße korreliert.^[95] Aufgrund einer durch Rechnungen mit dem Programm HOLE erhaltenen Connolly-Moleküloberfläche geben diese Autoren als minimalen Innendurchmesser der von dem cyclischen Octapeptid gebildeten Pore einen Wert von

4.96 Å an, der somit erheblich von unserem Wert von 7 Å abweicht,^[90] aber gut übereinstimmt mit dem erwarteten Wert von 4.7 Å für den Innendurchmesser der hierzu verwandten $\beta^{8,2}$ -Helix.^[29] Die Diskrepanz ergibt sich daraus, dass der Wert von 7 Å aus van-der-Waals-Berechnungen und nicht von solchen der Connolly-Oberfläche stammt; somit sind die beiden Werte 4.96 und 7 Å wahrscheinlich das Minimum bzw. das Maximum der Porengröße.



Abbildung 8. Momentaufnahme einer 0.76-ns-Moleküldynamik-Simulation eines Stapels aus zehn cyclischen D,L-Peptid-Molekülen in Wasser.^[94] Der Schnitt durch die Röhre zeigt die Anordnung der Wassermoleküle im Innern der Röhre. Vier Arten von aufeinander abgestimmten Bewegungen von Wassermolekülen ließen sich während der Simulation beobachten, die möglicherweise zu den beobachteten hohen Transportgeschwindigkeiten beitragen.

4.1.3. Röhrenförmige Aggregate aus cyclischen D,L- α -Peptiden in Lösung

Die grundlegende, sich wiederholende Translationseinheit von Nanoröhren aus cyclischen D,L-Peptiden besteht aus zwei Untereinheiten, die über H-Brücken in der Art des antiparallelen β -Faltblatts assoziiert sind. Dieses Minimalmotiv wurde mit Hilfe selektiver N-Alkylierung des Peptidgerüsts untersucht, wodurch eine Seite des Peptidrings blockiert wurde. Durch eine röntgenkristallographische Untersuchung des hemi-N-methylierten Hexapeptids *cyclo*[-(L-MeN-Leu-D-Leu)₃-] erhielten Lorenzi et al. 1994 die ersten Daten mit einer Auflösung im atomaren Bereich für eine Röhrenstruktur aus einem cyclischen D,L-Peptid.^[96] Diese Verbindung nimmt im Festkörper die erwartete dimere antiparallele β -Faltblattstruktur ein, und NMR-Messungen in Deuteriochloroform ergaben, dass das Peptid mit einer Assoziationskonstanten von 80 M⁻¹ dimerisiert.^[97] Unabhängig davon konnten wir für das Octapeptid *cyclo*[-(L-Phe-D-MeN-Ala)₄-] eine analoge Dimerisierung in Lösung und im Festkörper nachweisen (Abbildung 9).^[98] Wie eine Unter-



Abbildung 9. Struktur des cyclischen D,L-Peptids *cyclo*[-(Phe-D-MeN-Ala)₄-] im Kristall (Blick von oben und von der Seite). Dieses Peptid kann wegen der N-Alkylierung jeder zweiten Amidgruppe nur Dimere bilden.^[98] Die Alkylierung verhindert eine weitere Oligomerisierung, deren treibende Kraft die H-Brückenbildung ist. Der zylinderförmige Hohlraum ist mit teilweise fehlgeordneten Wassermolekülen gefüllt.

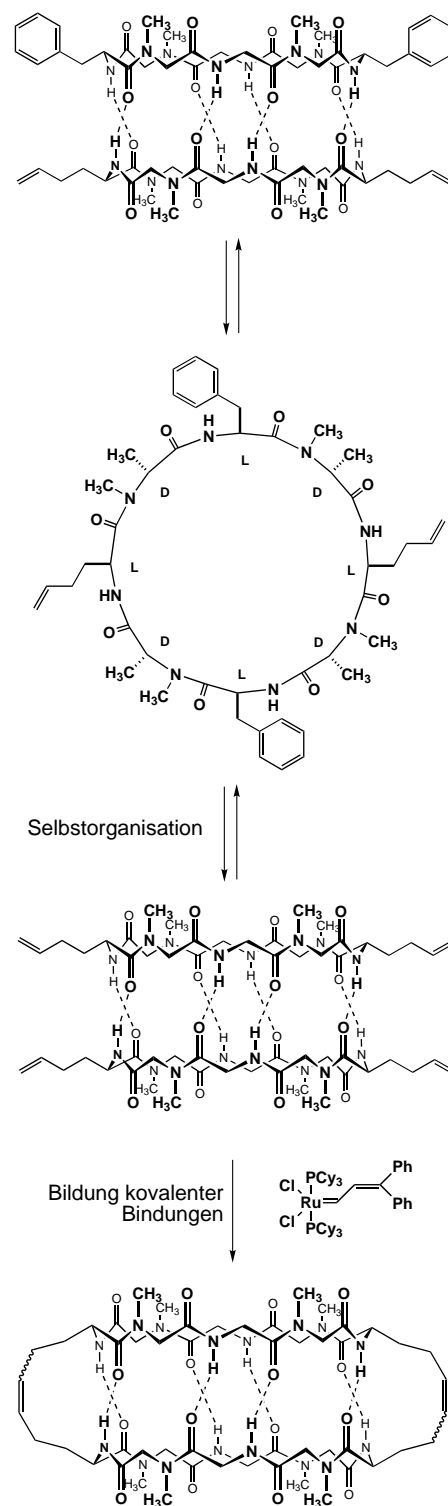
suchung der Dimerisierung von 20 cyclischen D,L- α -Peptiden, die sich in Art und Stellung der Alkylsubstituenten am Peptidrückgrat, in der Aminosäurezusammensetzung und in der Ringgröße unterschieden, ergab, weisen die cyclischen Octapeptide eine optimale Starrheit und eine Neigung zur Assoziation unter Bildung von Nanoröhren auf.^[55] Verschiedene *N*-Alkylsubstituenten wie die Methyl-, Allyl-, *n*-Propyl und Pent-4-en-1-yl-Gruppe werden toleriert. Außerdem legen erste Ergebnisse nahe, dass Aminosäuren mit einer Verzweigung in der γ -Stellung der Seitenkette eine größere Tendenz zur Dimerisierung aufweisen als solche mit unverzweigten Seitenketten, vermutlich weil deren Peptidrückgrat stärker für die Bildung eines β -Faltblatts präorganisiert ist.

Zylinder, die sich bei der Selbstorganisation von Peptiden bilden, waren das erste experimentelle Modell zur Bestimmung der relativen Stabilitätsunterschiede zwischen parallelen und antiparallelen β -Faltblattstrukturen.^[99] Den Gleichgewichtskonstanten in Lösung zufolge ist die antiparallele Orientierung gegenüber der parallelen energetisch $0.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ günstiger. Ergebnisse aus hiervon unabhängigen Rechnungen untermauern diese Befunde.^[100, 101]

In Modelluntersuchungen zur Herstellung polymerer röhrenförmiger Biomaterialien wurde geprüft, ob es möglich ist, die über nichtkovalente Bindungen sich bildenden Dimere cyclischer Peptide kovalent zu fixieren. So wurde aus dem Octapeptid *cyclo*[-(L-Phe-D-MeN-Ala-L-Hag-D-MeN-Ala)₂-] mit zwei olefinischen Gruppen über eine durch H-Brücken vermittelte Olefin-Metathese selektiv das entsprechende kovalent verknüpfte β -Faltblatt-Peptiddimer erhalten (Schema 2).^[102] Eine Ausweitung ihres Anwendungsbereichs erfuhr diese allgemeine Strategie mit der Disulfid-Isomerisierung.^[103] In den beiden untersuchten Peptidsystemen haben die H-Brücken zwischen den Untereinheiten wichtige, aber unterschiedliche Funktionen: Im Fall der Olefin-Metathese scheinen die H-Brücken die Reaktion durch eine Erhöhung der lokalen Konzentration der Olefinfunktionen zu begünstigen. Dagegen scheinen die H-Brücken bei der Disulfid-Isomerisierung die Anteile an den beiden unterschiedlichen, über Disulfidbrücken verknüpften Dimeren durch Stabilisierung des H-verbrückten Isomers zu steuern. Der von uns vorgeschlagene Mechanismus (Schema 3) für diese Umwandlung erinnert an die Thiol-katalysierte „Auffaltung“ von RNase A und die Reaktionswege für die oxidative, erneute Faltung natürlicher Proteine und Proteinfragmente.

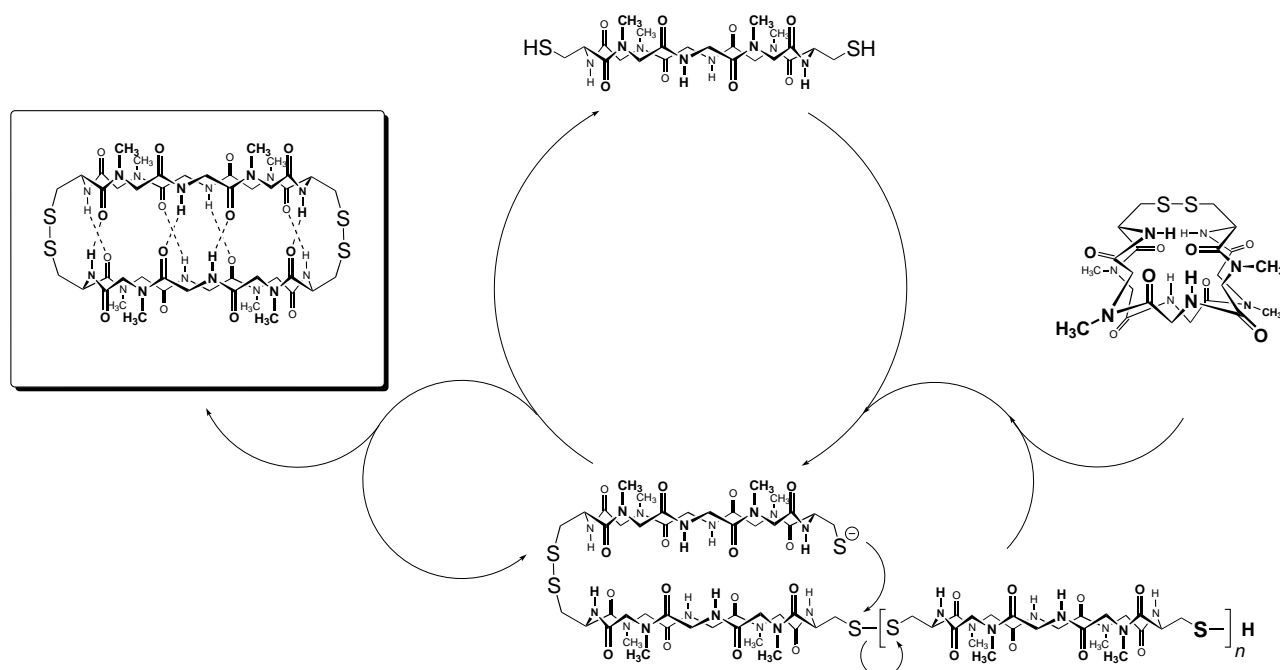
4.2. Röhrenförmige Anordnungen aus cyclischen β -Aminosäure-Peptiden

Hassall stellte 1972 die Hypothese auf, dass cyclische Tetramere mit alternierenden α - und β -Aminosäuren über H-Brücken zwischen den Peptidgerüsten aggregieren und dabei zylindrische Hohlkörper bilden würden.^[104] Eine kristallographische Untersuchung des Tetrapeptids *cyclo*[-(L-Ser(OtBu)- β -Ala-Gly- β -Asp(OMe))₂-] konnte 1974 diesen Vorschlag nur teilweise bestätigen.^[105] Die Peptiduntereinheiten nehmen dabei eine ringförmige Konformation an und stapeln sich im Kristallgitter übereinander; allerdings sind nur zwei der vier Amidgruppen bei der erwarteten Bildung von



Schema 2. Darstellung der kovalenten Fixierung eines cyclischen Peptid-dimers durch Olefin-Methathese. Das Peptid *cyclo*[-(Phe-D-MeN-Ala-Hag-D-MeN-Ala)₂-] (Hag = Homoallylglycin) aggregiert in Lösung und bildet zwei im Gleichgewicht miteinander stehende Dimere im Verhältnis 1:1. Nur der Komplex, in dem die Homoallylseitenketten in den Strängen direkt einander gegenüber stehen, gibt das Metathese-Produkt.^[102] Genehmigter Nachdruck aus Lit. [102]. Copyright© American Chemical Society 1995.

H-Brücken zwischen den Untereinheiten beteiligt. Während das Design röhrenförmiger Aggregate von gemischten cyclischen Peptiden aus α - und β -Aminosäuren noch auf eine



Schema 3. Minimalmechanismus des Disulfidaustauschs von $\text{cyclo}[-(\text{Phe-D-MeN-Ala-Cys-D-MeN-Ala})_2-]$. Zunächst findet ein intermolekularer Thiol-Disulfid-Austausch am Cystinrest des cyclischen Peptids statt, und es entsteht ein lineares Oligomer. Bei $n \geq 1$ entsteht daraus durch intramolekularen Disulfidaustausch das thermodynamisch begünstigte Dimer.

definitive Umsetzung warten lässt, wurden ausschließlich aus β -Aminosäuren aufgebaute cyclische Peptide bereits zur Herstellung röhrenförmiger Aggregate eingesetzt.^[106, 107]

Seebach et al. berichten, dass cyclische Tetrapeptide, die ausschließlich aus chiralen β^3 -Aminosäuren aufgebaut sind, röhrenförmige Hohlraumstrukturen bilden können, die denen aus cyclischen D,L- α -Peptiden ähneln.^[106] Molecular-Modeling-Untersuchungen auf der Grundlage von Röntgenpulverdiffraktogrammen deuteten darauf hin, dass die Tetrapeptide $\text{cyclo}[-(\beta^3-(S)\text{-HAla})_4-]$, $\text{cyclo}[-(\beta^3-(S)\text{-HAla}-\beta^3-(R)\text{-HAla})_2-]$ und $\text{cyclo}[-(\beta^3-(S)\text{-HAla})_2-(\beta^3-(R)\text{-HAla})_2-]$ im Festkörper alle röhrenförmigen Strukturen bilden (Abbildung 10).

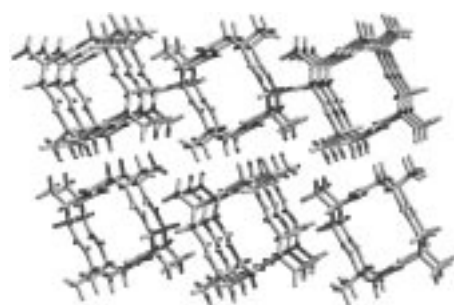


Abbildung 10. Kristallstruktur des cyclischen β -Peptids $\text{cyclo}[-(\beta^3-(S)\text{-HAla}-\beta^3-(R)\text{-HAla})_2-]$; deutlich sind die gebildeten Röhren zu erkennen.^[106]

Die Bildung eines Ionenkanals aus cyclischen β^3 -Tetrapeptiden konnten wir anhand zweier Beispiele experimentell nachweisen (Abbildung 11).^[107] Fluoreszenz-Protonentransportuntersuchungen und Leitfähigkeitsmessungen an einzelnen Kanälen deuten auf ähnliche Ionenkanal-Aktivitäten hin wie die der cyclischen D,L- α -Peptide mit K^+ -Transportge-

schwindigkeiten von 1.9×10^7 Ionen pro Sekunde. Von den kanalbildenden cyclischen β^3 -Peptiden erwartet man ebenfalls einzigartige Eigenschaften, die sich von denen ihrer Gegenstücke, den D,L- α -Peptiden, unterscheiden. So führt das nicht-natürliche β^3 -Peptidgerüst von $\text{cyclo}[-(\beta^3-(S)\text{-HAla})_4-]$ im Festkörper zu einer einheitlichen Ausrichtung der Amidgruppen (Abbildung 10).^[106] Eine analoge Ausrichtung von Amidgruppen in den vorgeschlagenen Kanalstrukturen sollte zu einem Gesamtdipolmoment führen, das an das einer α -Helix erinnert. Dieser Dipol sollte die Leitfähigkeit von Ionenkanälen aus cyclischen β^3 -Peptiden dadurch beeinflussen, dass er ähnlich einer Diode die Spannung sperren und den Strom gleichrichten kann. Dagegen sorgt die alternierende Ausrichtung der Amidfunktionen bei Nanoröhren aus cyclischen D,L- α -Peptiden dafür, dass sich die lokalen Dipolmomente gegenseitig aufheben, sodass eine Steuerung von Spannung oder Stromfluss bei diesen Kanalstrukturen wie erwartet ausbleibt.

4.3. Cystin-Makrocyclen

Die bis hierher beschriebenen Beispiele von Ringstapelmotiven nutzen symmetrische cyclische Untereinheiten mit einem hohen Grad an Selbstkomplementarität, denn es bilden sich zahlreiche nichtkovalente zwischenmolekulare Bindungen. Ranganathan und Karle untersuchten die Aggregations-eigenschaften weniger symmetrischer Makrocyclen und fanden, dass nur wenige spezifische Erkennungsstellen erforderlich sind, um eine Stapelung von Makrocyclen in bestimmter Abfolge zu induzieren. Sie konzentrierten sich in ihren Untersuchungen auf Makrocyclen, in denen ein Cystinrest über n -Alkylgruppen (von Butyl bis Decyl) zu Bisamiden^[108] oder Bisharnstoffen^[109] verbrückt ist. Man geht davon aus,

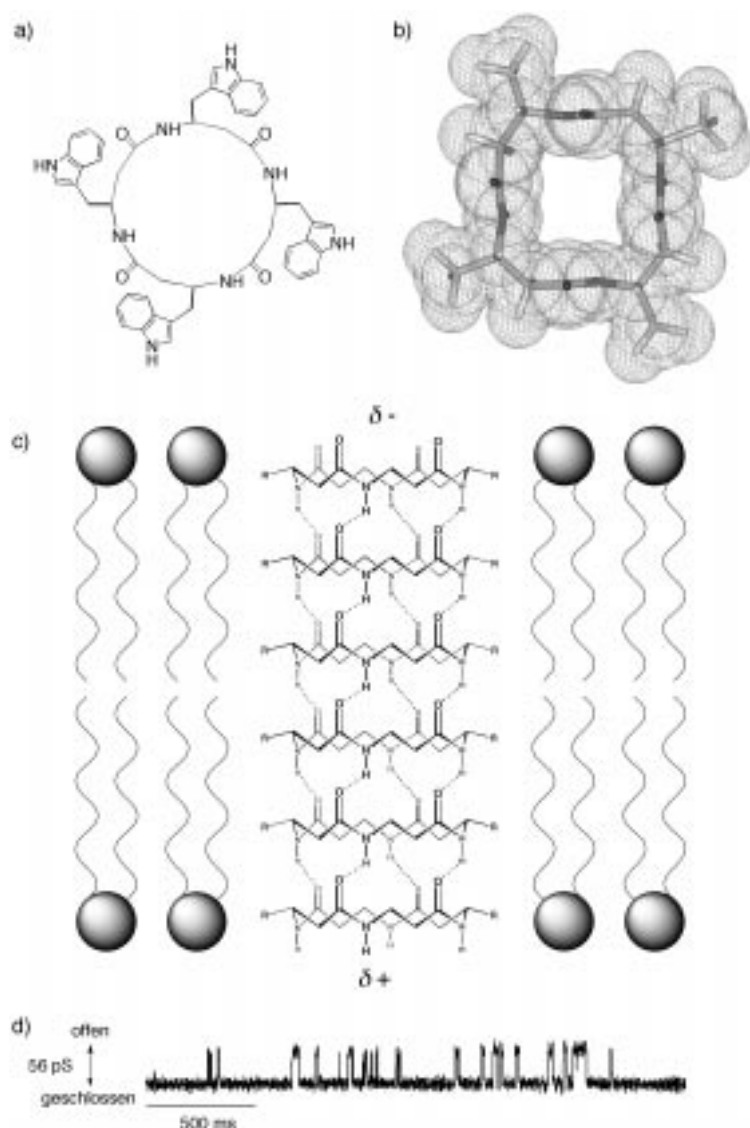


Abbildung 11. a) Schematische Darstellung des cyclischen β^3 -Tetrapeptids $\text{cyclo-}[(\beta^3\text{-HTrp})_4]$, das mit dem Ziel der Bildung eines membrandurchspannenden Ionenkanals entworfen wurde. b) Molekülmodell des kanalbildenden β^3 -Peptids, die dargestellte Oberfläche lässt auf eine 2.6–2.7 Å weite Pore schließen. c) Darstellung des in die Membran eingelagerten stapelförmigen Aggregats aus dem cyclischen Peptid. d) Leitfähigkeit eines einzelnen, durch das cyclische β^3 -Peptid induzierten K^+ -Kanals, aufgenommen bei 60 mV.^[107] Wie bei den cyclischen D,L- α -Octapeptiden spiegelt das Öffnen und Schließen des Kanals möglicherweise die schnelle Bildung und Dissoziation der Peptidaggregate in der Membran wider.

dass diese Verbindungen als makrocyclische Wirtverbindungen lipophile Gastverbindungen aufnehmen können. Gibt man zu diesen Bisharnstoffen α,ω -Alkandicarbonsäuren, so nimmt ihre Löslichkeit in Chloroform tatsächlich drastisch zu. Dies legt nahe, dass durch den Erkennungsprozess die Harnstoffeinheit in eine Konformation gezwungen wird, die zur Ringebene parallel ist, und so die Aggregation der Makrocyclen gestört wird. $^1\text{H-NMR}$ -Messungen bestätigten diese Deutung.^[109] Überraschenderweise bilden diese Makrocyclen trotz ihrer konformativen Flexibilität im Festkörper röhrenförmige Anordnungen mit offenen molekularen Poren, wobei sich die Cystinreste auf der einen Seite der Röhre befinden und die Alkanschnellen auf der anderen. Die Poren im Zentrum sind im Wesentlichen rechteckig, wobei die lange

Seite 5–10 Å und die kurze Seite 4–4.5 Å lang ist. Innerhalb eines Stapels sind je zwei Moleküle über zwei Bisamid- und vier Bisharnstoff-H-Brücken verbunden. Zusätzliche Aggregationsenergie resultiert wahrscheinlich aus hydrophoben Wechselwirkungen im Bereich der Alkylregion der Röhre. Wie erwartet lagern sich diese amphiphilen Röhren im Kristallgitter so zusammen, dass sie eine optimale molekulare Packung bilden, und zwar, sofern es möglich ist, derart, dass die hydrophobe Seite einer einzelnen Röhre vollständig von hydrophoben Seiten anderer Röhren umgeben ist.

4.4. Serinophane

Ranganathan et al. berichten über Untersuchungen an einem aromatischen Cyclodepsi-peptid mit Serin als Aminosäure (Serinophan), das sich ebenfalls stapelt und im Kristall zylindrische Aggregate bildet.^[110] Interessanterweise sind der H-Brücken-Donor und -Acceptor der Amidgruppe auf die Ringebene hin ausgerichtet, was verhindert, dass sich diese Gruppe an der Bildung von Röhren durch intermolekulare Aggregation beteiligt. Stattdessen ist die treibende Kraft der Aggregation die π -Stapelung der Pyridyl- und Phenylringe (Abbildung 12) ähnlich wie bei den Phenylacetylen-Makrocyclen (siehe Abschnitt 4.6). Allerdings besteht zwischen in einem Stapel zueinander benachbarten Ringen kein direkter van-der-Waals-Kontakt; vielmehr greifen die Phenylringe der umgebenden Säulenstapel ineinander, sodass sich zwischen den Röhren Reißverschluss-artige Strukturen bilden. Die Strukturanalyse zeigt darüber hinaus eine alternierende Stapelung von Phenyl- und Pyridylringen. Bemerkenswerterweise bilden die Phenyl-Pyridyl- und Dipyridylserinophane Kanalstrukturen, während die Diphenylverbindungen überhaupt keine π -Stapelung eingehen, was unterstreicht, welch subtiler Art die schwachen Kräfte der molekularen Erkennung sein können. Diese Peptidsysteme mit flachem aromatischen Ring sind vielleicht ebenso wie Moores Phenylacetylen-Oligomere (siehe Abschnitt 4.6) gut zur Erforschung anderer wohldefinierter aromatischer Wechselwirkungen geeignet wie der Phenyl-Perfluorphenyl-Erkennung^[111–113] oder der durch Kationen induzierten π -Stapelung.^[114–118]

4.5. Kohlenhydrat-Nanoröhren

Harada und Kamachi berichteten 1992 über die Herstellung eines neuartigen Cyclodextrin-Polyrotaxans durch Auf-fädeln eines einzelnen Polyethylenglycolbisamin(PEG-BA)-Moleküls durch mehrere Cyclodextrine und anschließendes Anbringen von Dinitrofluorbenzol-Stoppnern an den Aminenden.^[119] In einer nachfolgenden Untersuchung wurde eine elegante Erweiterung dieser Methode beschrieben, bei der das auf einem Templat aufgebrachte Rotaxanaggregat mit

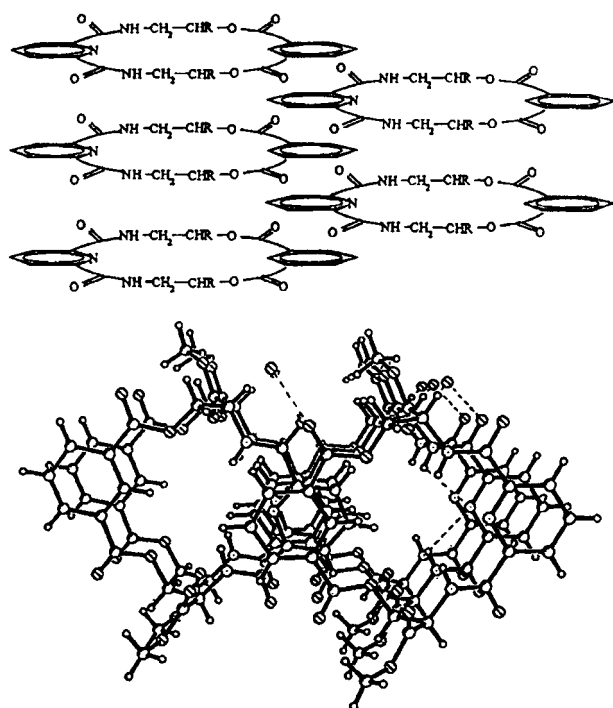
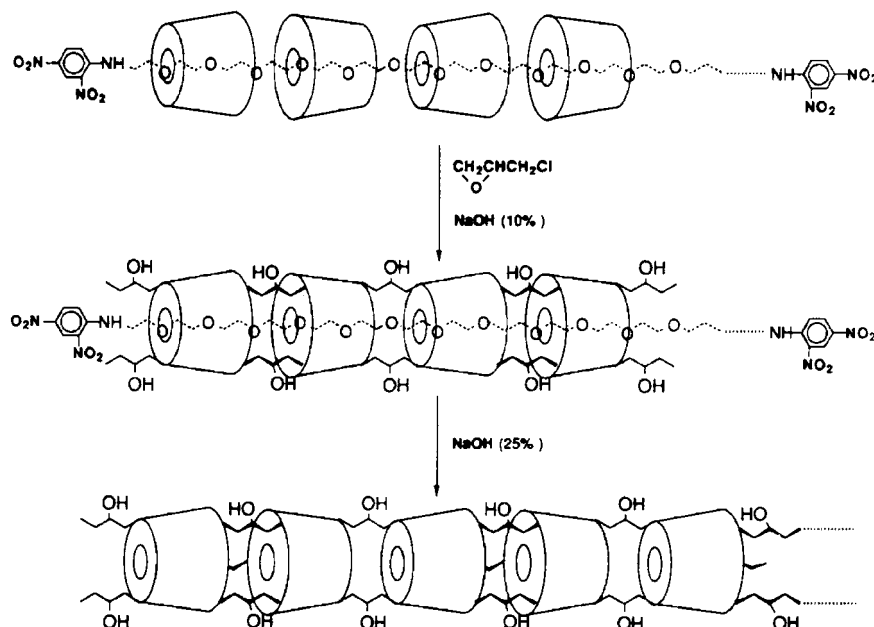


Abbildung 12. Oben: Schematische Darstellung der Stapelung eines cyclischen Depsipeptids (Serinophan) im Festkörper. Es stapeln sich abwechselnd Pyridyl- und Phenylringe nebeneinander liegender Säulen aus Serinophanen. Unten: Kristallstruktur des gleichen Depsipeptids mit den ineinander greifenden aromatischen Ringen und dem 2,35 Å weiten, sich durch das Aggregat ziehenden Kanal.^[110] Genehmigter Nachdruck aus Lit. [110]. Copyright© American Chemical Society 1998.

Epichlorhydrin, einem Reagens mit zwei elektrophilen funktionellen Gruppen, quervernetzt wurde (Schema 4).^[120] Anschließend wurden die Stopper entfernt, und nach der Reinigung durch Gelfiltration erhielt man die polymere



Schema 4. Bildung einer Nanoröhre aus Cyclodextrin durch kovalente Fixierung einer Polyrotaxan-Vorstufe. Versetzt man das nichtkovalent gebundene Aggregat mit Epichlorhydrin, werden die Cyclodextrinmoleküle kovalent aneinander gebunden und bilden eine molekulare Röhre. Entfernt man den Polyethylenglycolfaden, so ist ihr innerer Hohlraum leer.^[120] Genehmigter Nachdruck aus Lit. [120]. Copyright© Macmillan Magazines Ltd. 1993.

Nanoröhrenstruktur. Das Produkt wurde durch NMR, IR, UV und Gelfiltration identifiziert. Angesichts der bekannten Neigung der Cyclodextrine zur Bildung von Einschlusskomplexe sollten diese röhrenförmigen Polymere ein interessantes Wirt-Gast-Verhalten aufweisen. Weiterhin wurden oligomere „Nanoröhren“-Einschlusskomplexe aus Cyclodextrinen und α,ω -Diphenylpolyenen beschrieben.^[121–123] Der dabei entstehende Komplex ist jedoch ohne ein Polyen als Gast nicht stabil, sodass man diese Oligomere vielleicht besser Polypseudorotaxane nennen sollte.

Das Polysaccharidgerüst selbst bevorzugt, je nach Verknüpfungsmuster, bestimmte Konformationen. Eindrucksvoll zeigt sich dies bei α -Amylose, einem Polymer, in dem Glucosemoleküle regelmäßig angeordnet sind und das eine Helix mit einem inneren Hohlraum bildet. Die Krümmung dieses linearen Polymers folgt direkt aus der $\alpha(1\rightarrow4)$ -Verknüpfung und führt zu einer helicalen Pore; tatsächlich beruht die Blaufärbung von Stärke durch Iod auf der Einlagerung von Iodmolekülen in diesen molekularen Hohlraum.^[124, 125] Mit einer effizienten Polykondensations-Cycloglycosylierungs-Strategie konnten Stoddart et al. aus geschützten Disaccharidvorstufen die cyclische Variante spiralförmiger Oligosaccharide in Form einer Reihe neuartiger Cyclodextrinanaloga herstellen.^[126–128] Erste Arbeiten konzentrierten sich auf cyclische $\alpha(1\rightarrow4)$ -verknüpfte Oligomere aus L-Rhamnopyranose-(1 \rightarrow 4)- α -D-Mannopyranose. Die durch Trityl-Kationen katalysierte Cyclooligomerisierung von durch Trityl/Cyanethyliden-aktiviertem Disaccharid und die anschließende Entschützung lieferten cyclische hexa- und octamere Produkte in guten Ausbeuten. Das Octamer nimmt im Festkörper eine Konformation mit C_4 -Symmetrie ein und stapelt sich zu röhrenförmigen Hohlraumstrukturen mit Innendurchmessern von etwa 1 nm (Abbildung 13).^[126] Auf ähnliche Weise wurden achirale Oligomere von D- und L-Rhamnopyranose (RP) sowie D- und L-Mannopyranose (MP) hergestellt und charakterisiert.^[127] Das erhaltene cyclische MP-Hexasaccharid, RP-Octasaccharid und RP-Decasaccharid geben für die Röntgenkristallstrukturanalyse geeignete Kristalle. Die Strukturen des RP-Octasaccharids^[127] und des RP-Decasaccharids^[128] sind röhrenförmig, während das MP-Hexasaccharid^[128] eine Parkett-artige Überstruktur bildet. In allen Fällen sind Lösungsmittelmoleküle im Hohlraum des Makrocyclus eingeschlossen, was nahelegt, dass diese Strukturen möglicherweise interessante Wirt-Gast-Eigenschaften aufweisen.

4.6. Phenylacetylen-Makrocyclen

Moore untersuchte das Flüssigkristall-Eigenschaften von formbeständigen Phenylacetylen-Makrocyclen (PAMs).^[129] Auf der Grundlage der bereits früher beschriebenen Neigung von PAMs mit elektronenziehenden Estersubstituenten zur Selbstassoziation in Lösung,^[130, 131] wurden zunächst Analoga

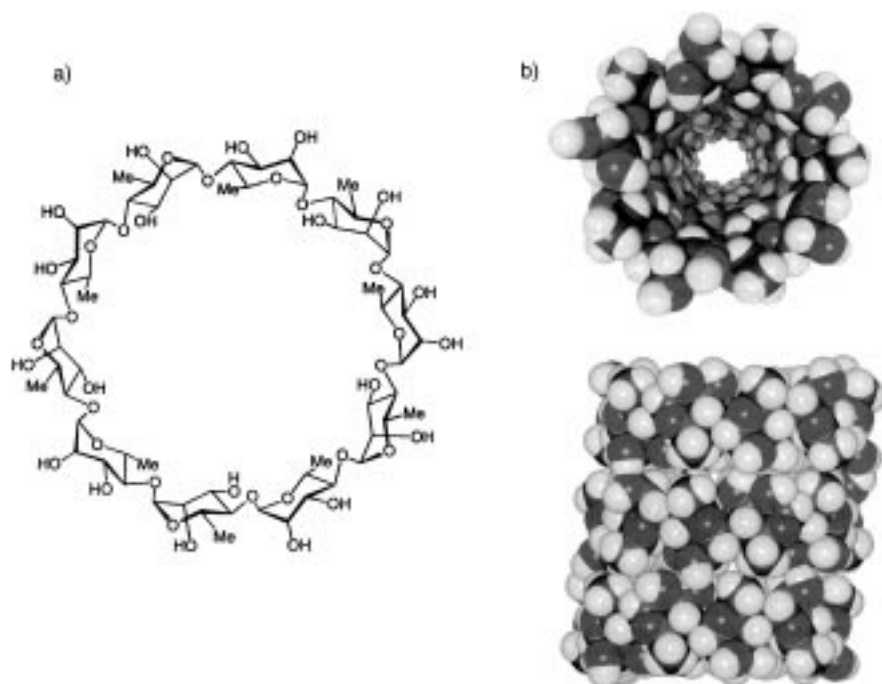


Abbildung 13. a) Chemische Struktur von cyclischer D,L-Rhamnopyranose, die im Festkörper röhrenförmige Strukturen bildet. b) Blick entlang der Zylinderachse (oben) und senkrecht zur Zylinderachse (unten).^[126]

mit langen Alkylketten untersucht. Diese Verbindungen können jedoch vermutlich wegen zahlreicher günstiger π -Stapelwechselwirkungen nicht in weniger geordnete, isotrope Flüssigkristalle übergehen. Allerdings deuten Differentialkalorimetrie (DSC)- und Röntgenbeugungs (XRD)-Messungen isomerer acylierter phenolischer PAMs sowohl auf diskotisch nematische als auch auf säulenartige Phasen hin, was mit einer Stapelung von Ringen zu einer Röhre übereinstimmt.^[129] Modeling-Untersuchungen deuten darauf hin, dass die erwarteten röhrenförmigen Strukturen im Innern einen diametralen H-H-Abstand von ca. 8 Å aufweisen.

In diesem Zusammenhang untersuchten Moore et al. die Aggregation von H-Brückenbildner enthaltenden PAMs im Festkörper.^[132] Der röntgenkristallographischen Untersuchung zufolge bildet das Phenolderivat zweidimensionale, H-verbrückte Netze, die derart Stapel bilden, dass die relative Anordnung der makrocyclischen Hohlräume erhalten bleibt (Abbildung 14). Es entstehen so ausgedehnte Kanalstruktu-

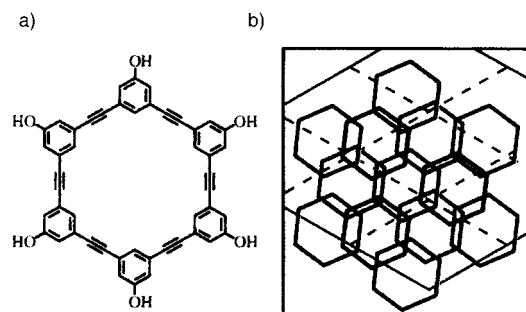


Abbildung 14. a) Chemische Struktur des Nanoröhren bildenden Phenol-Acetylen-Makrocyclus. b) Schematische Darstellung der Packung im Kristall. Die Makrocyclen bilden eine zweidimensionale, hexagonal dichteste Packung, die durch H-Brücken zwischen den Phenolgruppen benachbarter Makrocyclen stabilisiert wird.^[132] Genehmigter Nachdruck aus Lit. [132]. Copyright© Macmillan Magazines Ltd. 1994.

ren, in die Lösungsmittelmoleküle eingelagert sind. Prinzipiell kann man die Eigenschaften wie Porengröße und Löslichkeit durch eine kovalente Modifizierung der PAM-Vorstufen variieren.

4.7. Röhrenförmige Mesophasen aus makrocyclischen Vorstufen

Lehn et al. beschrieben 1985 die ersten Versuche zur Herstellung von Flüssigkristallen, die säulenartige Phasen aus Stapeln makrocyclischer Moleküle bilden.^[133] Eine ganze Reihe cyclischer Hexamine mit langkettigen *N*-Alkylsubstituenten wurde hierzu synthetisiert. Die Ergebnisse der XRD-Analyse stimmen mit der erwarteten säulenartigen mesomorphen Ordnung überein. Daraufhin wurde ein Modell vorgeschlagen, nach dem sich die makrocyclischen Mesogene in einer supramolekularen Anordnung zu parallelen, hohlen Säulen zusammenlagern. Später konnte man mit einer Röntgenstrukturanalyse bromierter Analoga den angenommenen hexagonalen, säulenartigen mesomorphen Aufbau bestätigen und damit einen zwingenden Beweis für die vorgeschlagenen röhrenförmigen Strukturen erbringen.^[134]

5. Das Motiv der Aggregation von Sektorbausteinen





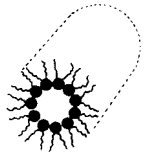

In den vorangehenden Abschnitten wurden in ausführlicher Weise Wege beschrieben, wie Makrocyclen und spiralförmige Moleküle aufgrund ihrer wohldefinierten Gestalt durch Selbstorganisation röhrenförmige Materialien bilden können. Hierbei ergibt sich die Zylinderform unmittelbar aus der Form des Monomers; die Porengröße wird durch den Grad der Spiralisierung oder die Ringgröße vorgegeben. Ein komplexerer Ansatz zu röhrenförmigen Gebilden basiert auf der nichtkovalenten Aggregation keil- oder sektorförmiger Untereinheiten unter Bildung gekrümmter Strukturen. Vom Konzept her ähnelt dieser Ansatz der Stapelung von Scheiben; allerdings erfordert diese Strategie einen höheren Grad an Selbstorganisation, da sich nun die Scheiben aus mehreren Sektoren aufbauen. Diese Aggregationstopologie^[135] weisen die von Whiteside beschriebenen mesoskaligen Aggregate^[135] und molekularen „Rosetten“ aus Melamin und Cyanursäure auf.^[135–138] Bei der Bismelamin-Bisisocyanursäure-Variante dieses Selbstorganisationssystems entstehen durch H-Brücken vermittelte Polymerisation „Nanostäbe“, wobei allerdings unklar ist, ob eine innere Pore gebildet wird oder nicht.^[139]

Interessanterweise kann man bei diesem ausgearbeiteten Sektor-Ansatz zur Bildung röhrenförmiger Materialien die vielleicht einfachsten aller möglichen Ausgangsverbindungen als molekulare Sektoren einsetzen: Lipide. Lipide gehören zu

den geläufigsten biologischen Amphiphilen und bestehen typischerweise aus langen Kohlenwasserstoffketten, die an eine polare Kopfgruppe geknüpft sind. Variationen innerhalb dieses Grundgerüsts verändern die Molekülgestalt des Lipids und machen eine breite Vielfalt struktureller Morphologien bei der Lipidaggregation möglich, die von micellaren und hexagonalen (H_{II}) Phasen bis zu der in biologischen Membranen gefundenen lamellaren (L_a) Struktur reicht (Tabelle 1).^[140–142] Die Triebkraft zur Bildung dieser verschiedenen Strukturen im wässrigen Medium ist der Ausschluss von

größer als der unpolare Teil, und das Molekül hat eine inverse konische Form, sodass die Bildung von micellartigen Aggregaten mit nach außen ragenden polaren Kopfgruppen und zusammengelagerten unpolaren Bereichen bevorzugt ist. Gilt $v/IS_0 > 1$, ist der unpolare Teil des amphiphilen Moleküls größer als der polare, und das Molekül hat insgesamt die Form eines Konus, sodass sich eine hexagonale (H_{II}) Phase bilden kann. Somit ist die Auswahl des Lipids eine Möglichkeit zur Steuerung der Morphologie des daraus sich bildenden Aggregats.

Tabelle 1. Molekülgestalt und kritische Packungsparameter v/IS_0 einiger Lipide zusammen mit der erwarteten Phasenmorphologie, wie sie sich aus bestimmten Molekülformen ergibt.^[142] Genehmigter Nachdruck aus Lit. [142]. Copyright© Springer, New York, 1989.

Lipid	Phase	Molekülgestalt	v/IS_0
Lysophospholipide Detergentien	 micellar	 invertierter Konus	$< \frac{1}{3}$ (Kugel)
Phosphatidylcholin Sphingomyelin Doppelschicht Phosphatidylserin Phosphatidylinositol Phosphatidsäure Cardiolipin Digalactosyldiglycerid	 bilayer	 zylindrisch	$\frac{1}{3} - \frac{1}{2}$ (kugel-, stabförmig)
Phosphatidylethanolamin (ungesättigt) Cardiolipin- Ca^{2+} Phosphatidsäure- Ca^{2+} (pH < 6.0) Phosphatidsäure (pH < 3.0) Monogalactosyldiglycerid	 hexagonal (H_{II})	 Konus	> 1

Wasser. In dem sich dabei bildenden Aggregat liegt eine bestmögliche, enge Packung der Kohlenwasserstoffketten vor, während die polaren Kopfgruppen dem Lösungsmittel zugewandt bleiben. Zylinderförmige Strukturen bilden sich sowohl aus Lipiden, die zu lamellaren, wie auch aus solchen, die zu nichtlamellaren Anordnungen aggregieren. Obwohl ein genaues Verständnis der Topologie des Lipidaggregats eine quantitative thermodynamische Beschreibung erfordert,^[140–143] kann man doch ein qualitatives Verständnis der Gestalt des Aggregats aus den Molekülabmessungen der individuellen Lipide ableiten (Tabelle 1). Die molekulare Gestalt eines Lipids lässt sich im Allgemeinen mit drei Parametern beschreiben: S_0 ist die Oberfläche der polaren Kopfgruppe, l die maximale Länge des Moleküls und v das molekulare Volumen des hydrophoben Bereichs.^[144] Den Quotient v/IS_0 nennt man den *kritischen Packungsparameter*; er ist im Wesentlichen das Verhältnis der Berührungsflächen des hydrophoben und hydrophilen Bereichs. Im Bereich $\frac{1}{2} \leq v/IS_0 \leq 1$ ist das Lipid ungefähr zylindrisch, und die Bildung eines Aggregats mit einer leicht gekrümmten Topologie wie bei der L_a -Doppelschichtphase würde dazu führen, dass die hydrophobe Oberfläche optimal ins Molekülinnere vergraben wird. Dieses Aggregat wird sich darum bevorzugt bilden. Mit $v/IS_0 \leq \frac{1}{3}$ ist der polare Kopf des amphiphilen Moleküls

5.1. Aggregation von Scheibensektoren: hexagonale Lipidphasen

In den ersten bekannten Beispielen röhrenförmiger Lipidaggregate liegen die Lipide in der inversen hexagonalen Phase vor. Besonders Lipide, die sich spontan stark krümmen (d. h. einen „Keil“ bilden), bilden mit großer Wahrscheinlichkeit diese röhrenförmigen Phasen, in denen sich polare Kopfgruppen so ausrichten, dass sie mit Wasser gefüllte Säulen bilden, die voneinander durch ungeordnete hydrophobe Lipidschwänze getrennt sind (Tabelle 1). Wie bei vielen Lipidphasen hängt die Bildung dieser Phase sehr stark von der Gestalt des Lipids und den Reaktionsbedingungen wie Temperatur, Druck, Konzentration und dem Grad der Hydratation ab,^[145, 146] die den Durchmesser dieser mit Wasser gefüllten Kanäle stark beeinflussen können. Auf verschiedene Weise hat man versucht, diese durch Selbstorganisation gebildeten porösen Materialien durch Phasenpolymerisation abzufangen.^[147] O'Brien et al. untersuchten intensiv modifizierte Lipide mit der natürlich vorkommenden polaren Kopfgruppe Phosphoethanolamin und einer Dienoylfunktion im Lipidschwanz;^[148] die kleine Phosphoethanolamin-Kopfgruppe und die ungesättigten Acylketten beeinflussen maßgeblich die Bildung der hexagonalen Phase, während die Diengruppen eine Phasenpolymerisation ermöglichen, die durch Zugabe von Redoxinitiatoren bei erhöhten Temperaturen ausgelöst wird.

5.2. Invers-hexagonale Phasen aus künstlichen Amphiphilen

Die allgemeinen Konzepte, die sich aus den Untersuchungen zu den Struktur-Phase-Beziehungen natürlicher Lipide ergeben, kann man leicht auf die künstlichen Systeme übertragen, in denen eine spezifische dreidimensionale Ordnung erwünscht ist. Percec et al. waren Wegbereiter bei der Untersuchung des Verhaltens von Amphiphilen mit einem Gallat-Kern (Abbildung 15), in dem die drei Phenoxygruppen mit hydrophoben Resten alkyliert sind, während die 1-Carboxygruppe durch Veresterung oder Deprotonierung hydrophil bleibt, was schließlich zu einem keilförmigen Molekül führt, das leicht eine hexagonal-kolumnare flüssigkristalline Phase bildet.^[149–152] Diese Moleküle aggregieren offenbar unter Bildung einer diskotischen Struktur, wobei die hydrophilen Benzoatgruppen im Zentrum der „Scheibe“ zueinander hin ausgerichtet sind. Wird der Gallussäure-Kern mit Oligoethylenglycolen verestert, dann wird, der Erhöhung der Tempe-

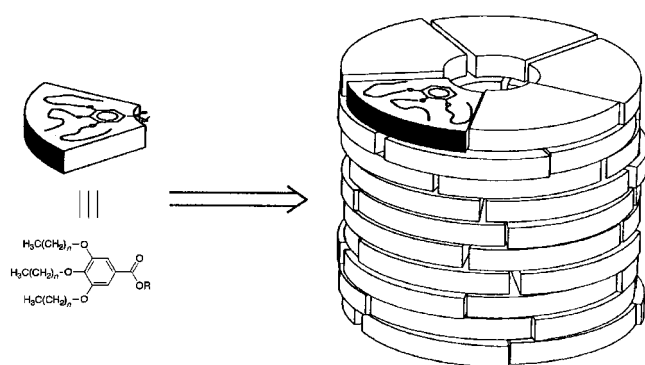
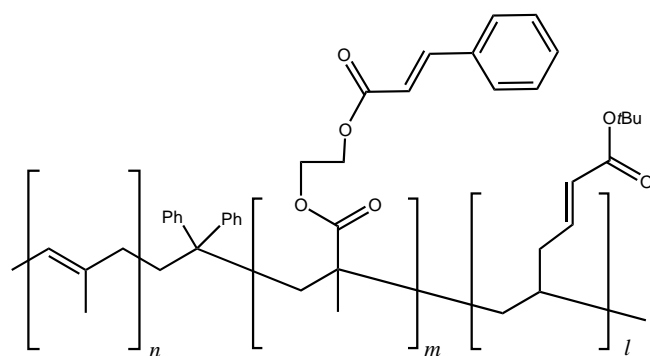


Abbildung 15. Schematische Darstellung der Bildung einer hexagonalen Phase aus einem synthetischen Amphiphil, das sich von Gallussäure ableitet. Die sektorförmige Gestalt des dreifach alkylierten Gallats führt zur Bildung flüssigkristalliner säulenartiger Anordnungen.^[149]

ratur für den Übergang von der hexagonalen zur isotropen Phase (Schmelzen) nach zu urteilen, die hexagonale Phase tatsächlich durch Lithium- und Natriumsalze stabilisiert.^[153] Dies legt nahe, dass die Metallionen kooperativ an mehrere Gallateinheiten im Zentrum der durch Selbstorganisation gebildeten Säule binden; allerdings könnten sie das Aggregat auch durch eine Verstärkung hydrophober Wechselwirkungen stabilisieren.

5.3. Nanoröhren aus Blockcopolymeren

In einer kürzlich erschienen Arbeit beschrieben Stewart und Liu einen weiteren Ansatz zum Aufbau röhrenförmiger Nanostrukturen. Mit einem Dreiblockcopolymer (Schema 5)



Schema 5. Chemische Struktur eines Dreiblockcopolymers mit einem Isopren:Zimtsäureethylmethacrylat:tert-Butylacrylat-Verhältnis von ca. 1:1:6; $n = 130$, $m = 130$, $l = 800$.^[154]

bestehend aus einem Polyisopren-, einem Poly(2-zimtsäureethylmethacrylat)- und einem Poly(tert-butylacrylat)-Block im ungefähren Verhältnis 1:1:6 gelang ihnen die Bildung zylindrischer Micellen mit einem Polyisopren-Kern. Dieses Aggregat wurde dann mit UV-Licht zu einer stabilen kovalenten Struktur quervernetzt. Der Polyisopren-Kern, der bei UV-Bestrahlung nicht umgesetzt wird, wurde dann durch Ozonolyse abgebaut, sodass man auf diese Weise eine hohle Röhre aus quervernetztem Acrylatpolymer erhielt.^[154] Der Durchmesser der zylindrischen Micellen beträgt transmis-

sionselektronenmikroskopischen (TEM-) Messungen nach Anfärbung mit RuO_4 zufolge ungefähr 65 nm. Einen zwingenden Beweis für die Bildung von Röhren folgt aus der erhöhten Elektronentransmission im Zentrum der Polymerstränge nach der Ozonolyse; man erkennt helle Streifen, die sich in der Mitte der einzelnen Stränge entlang ziehen und einen Hohlraum in deren Innern nahelegen (Abbildung 16). Interessanterweise gelang es den Autoren offensichtlich, die Röhren mit dem Farbstoff Rhodamin B zu füllen und dabei eine TEM-Absorption wie vor der Ozonolyse zu erzielen.

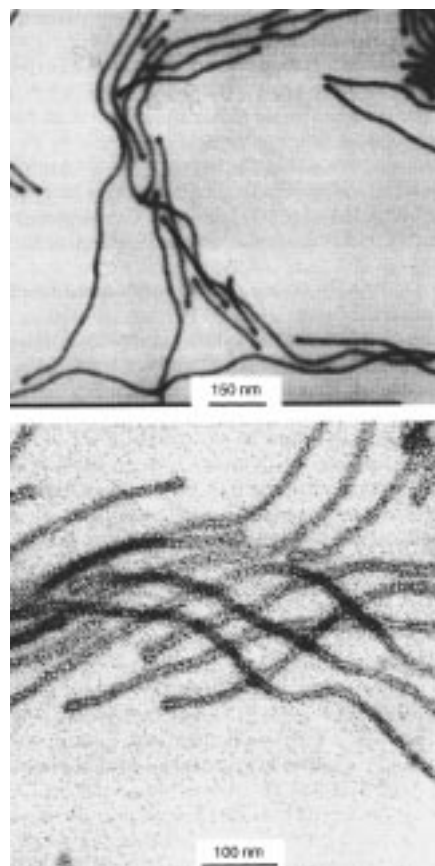


Abbildung 16. TEM-Aufnahmen zylinderförmiger Micellen des Dreiblockpolymers aus Schema 5, vor (oben) und nach (unten) der Ozonolyse des Isoprenkerns. Die Micellen (oben) wurden mit OsO_4 angefärbt, das ozonolysierte Produkt (unten) mit RuO_4 . Der hellere Kern der ozonolysierten Micelle legt die Bildung polymerer Röhren nahe.^[154]

6. Das Faltblattmotiv

Lipid-Tubuli, die aus zu Zylindern zusammengerollten Doppelschichten bestehen, konnten in verschiedenen Tensidsystemen nachgewiesen werden, die sich aus Aminosäuren,^[155–157] Galactocerebrosiden^[158] und anderen, nichtnatürlichen Lipiden ableiten. Besondere Beachtung fanden die röhrenförmigen Lipidaggregate aus dem synthetischen Lipid 1,2-Bis(tricosä-10,12-diinoyl)-sn-glycero-3-phosphocholin, das eine zwitterionische Kopfgruppe und in jeder Kohlenwasserstoffkette eine Diacetyleneinheiten und damit zwei ungesättigte Gruppen aufweist. Yager und Schoen berichteten 1984 als Erste, dass sich in einer Suspension dieses

Lipids in Alkohol-Wasser-Mischungen beim Abkühlen unter die Schmelztemperatur des Lipids spontan röhrenförmige Strukturen bilden.^[159, 160] Man fand, dass diese zylindrischen Aggregate aus gekrümmten Doppelschichtblättern bestehen, in denen die Achse der Lipidketten senkrecht auf der Zylinderachse steht (Abbildung 17). Außerdem sind diese

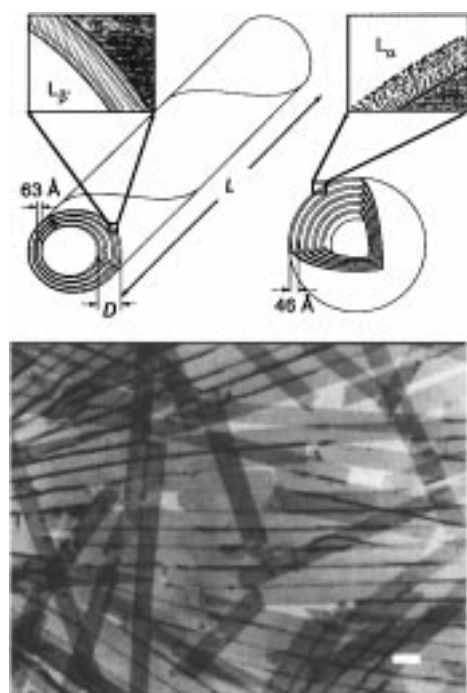


Abbildung 17. Oben: Schematische Darstellung der Unterschiede in der Packung von Lipiden mit Diacetylengruppen im hydrophoben Teil und von natürlichen, fluide Phasen bildenden Lipiden (D = Dicke, L = Länge der Röhre). Im ersten Fall entstehen Röhren, im zweiten sphärische Liposomen. Die Starrheit der Lipide mit den Diacetylengruppen führt zu einer Krümmung der Doppelschicht und schließlich zur Röhrenbildung; die natürlichen, fluiden Lipide sind hingegen weit weniger geordnet und bilden eine symmetrischere, sphärische Lipidmorphologie. Unten: Elektronenmikroskopische Aufnahme (Negativkontrastierung) von einzelnen Röhren aus einer 1,2-Bis(tricoso-10,12-diinoyl)-*sn*-glycero-3-phosphocholin-Doppelschicht in Methanol/Wasser.^[167] Der Röhrendurchmesser beträgt etwa 0,75 µm.

Gebilde hohl, an ihren Enden offen, haben einen typischen Durchmesser von 0,5 µm und sind 50–200 µm lang. Variiert man die Bedingungen für die Selbstorganisation, wie Temperatur, Lipidkonzentration oder Lösungsmittel, so lässt sich die Größe der Lipidröhre steuern. In Methanol/Wasser und bei niedriger Lipidkonzentration bilden sich unilamellare oder einwandige Röhren,^[161] während in einer Lipidsuspension in Ethanol/Wasser hauptsächlich multilamellare Röhren mit 5–10 Doppelschichten pro Röhrenwand vorliegen.^[162] Außerdem findet man sphärische und zylindrische, röhrenförmige multilamellare Vesikel (MLVs) im gleichen Temperaturbereich, wobei die sphärischen Liposomen im höheren Temperaturbereich vorherrschen; somit kann man durch Variation der Temperatur in Lipidsuspensionen von der einen Morphologie reversibel zur anderen wechseln.^[160] Interessanterweise hängt die Länge der gebildeten Röhren stark davon ab, wie schnell man die Lipidsuspension vom Bereich sphärischer MLVs her abkühlt. Man kann also sowohl die Wanddicke der

Röhren als auch ihre Länge bis zu einem gewissen Grad steuern.^[163]

Warum sich Röhren bilden, versteht man nicht ganz. Allerdings ist die zur Bildung eines Zylinders nötige Krümmung der Doppelschicht wahrscheinlich eine Folge der einzigartigen, von der Diacetylfunktion in den Acylketten des Lipids geprägten Packungseigenschaften. Diese Krümmung der Oberfläche führt offensichtlich zu einer bevorzugten Orientierung des Lipids, wodurch die Doppelschicht verdreht und so ein optisch aktives Lipidaggregat gebildet wird.^[164, 165] Die Röhren geben tatsächlich einen signifikanten Cotton-Effekt im CD-Spektrum,^[166, 167] die sphärischen MLVs geben hingegen kein solches Signal. Außerdem ergab die elektronenmikroskopische Aufnahme einer durch Gefrierbruch vorbereiteten Probe eine rechtsgängige helicale Verdrehung in jeder Röhre, was die chiroselektive Aggregatbildung belegt.^[160]

Seit dem ersten Bericht von Yager und Schoen über diese Lipidaggregate aus dem Jahr 1984 wurden große Anstrengungen unternommen, um diese Aggregate zu stabilisieren. Doch das Fixieren dieser Phase durch Diinpolymerisation scheint keine brauchbare Strategie zu sein, da das polymere Eninprodukt wesentlich andere konformative Eigenschaften aufweist als die gekrümmte Doppelschicht. Erfolgreich konnte man die Röhrengestalt hingegen dadurch fixieren, dass man auf das Lipidaggregat als Templat gröberes Material wie Nickel, Kupfer oder magnetische Legierungen aufbrachte.^[168]

7. Mögliche Anwendungen

7.1. β -Helicale Biosensoren

Gramicidin A wurde in einem neuartigen Biosensor eingesetzt, bei dem man den dimeren Zustand des aktiven β -Helixkanals nutzt.^[169] In diesem System ist die Erkennung des Biomoleküls (durch Antikörper-Antigen-Bindung) mit einer Zu- oder einer Abnahme der Zahl aktiver Kanäle in einer auf einen festen Träger aufgetragenen Lipiddoppelschicht gekoppelt (Abbildung 18). Ein Gramicidin-Peptid ist dabei über eine Thiol-Gold-Bindung kovalent an Gold als Trägermaterial gebunden und ebenso einige die ganze Membran durchspannende Lipide, die so die Doppelschicht stabilisieren. Ein weiteres Gramicidin-Peptid ist ebenfalls in die Membran eingebaut, aber nicht an den Träger gebunden, sondern stattdessen mit einem Erkennungselement für Biomoleküle wie Antikörper oder Antigene derivatisiert. Dieses zweite Peptid kann in der oberen Monoschicht frei diffundieren, erkennt zuweilen das Gramicidin-Peptid in der unteren Monoschicht und bildet dann einen offenen Kanal, sodass die elektrische Leitfähigkeit sprunghaft ansteigt. Ein identischer Antikörper oder ein Antigen ist in ähnlicher Weise an ein im Träger verankertes Lipid befestigt. Wenn nun ein divalentes, zu analysierendes Molekül A von diesem Antikörper (Antigen) gebunden wird, wird auch das diffundierende Gramicidin-Peptid gebunden, der Kanal wird unterbrochen und die Leitfähigkeit sinkt ab (Abbildung 18, oben). Gibt man einen um die Bindungsstelle konkurrierenden Analyten in das Medium, wird das Gramicidin-Peptid freigesetzt,

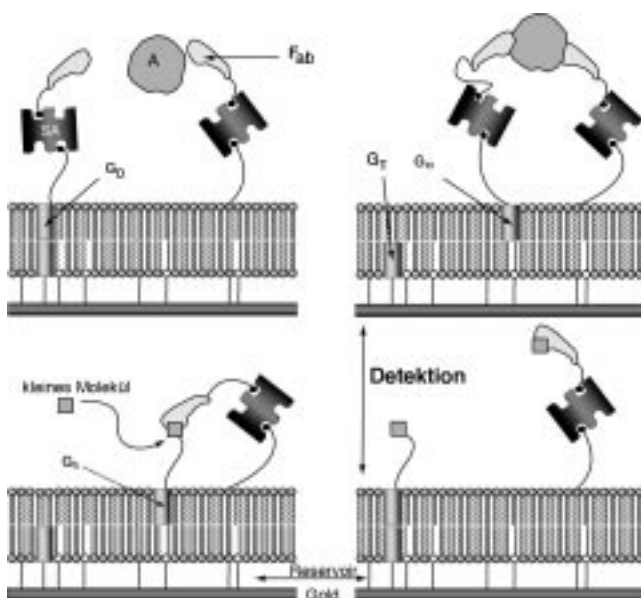


Abbildung 18. Schematische Darstellung eines schaltbaren Ionenkanals als Biosensor.^[169] Eine Lipiddoppelschicht ist über S-Au-Bindungen an eine Goldoberfläche gebunden, und zwar über Thiofunktionen als Endgruppen der membrandurchspannenden Lipide. Gramacidin-Moleküle sind in ähnlicher Weise an die Goldoberfläche gebunden (G_T) und können statistisch mit freien Gramacidin-Molekülen wechselwirken (G_a oder G_b), die im oberen Teil der Doppelschicht frei diffundieren können. Dabei entstehen leitfähige Gramacidin-Dimere (G_D). Bindet ein kleines Molekül an den membrangebundenen Rezeptor (Antikörperfragment F_{ab}), so erhöht sich die Leitfähigkeit durch Bildung des leitfähigen Dimers (unten, von links nach rechts). Dissoziiert das Dimer (oben, von links nach rechts), so sinkt die Leitfähigkeit abrupt, was die Bindung des Antigens A anzeigt, das den membrangebundenen Rezeptor mit einem Gramacidin-gebundenen verbrückt.

sodass es mit dem Thiol-Gold-gebundenen Gramidin-Peptid den durchgehenden Kanal bilden kann, wodurch die Leitfähigkeit wiederhergestellt (Abbildung 18, unten) und so ein Messsignal erhalten wird.

Bei Voruntersuchungen, die die Herstellung ionenselektiver Membranen zum Ziel hatten, überprüften Weisenhorn und Lorenzi dünne Filme des synthetischen $\beta^{4,4}$ -Helix-Oligopeptids Boc-D-Val-(L-Val-D-Val) $_7$ -OMe. Bei niedrigem Spreitungsdruck fanden sie, dass Langmuir-Filme des Peptids flach an der Luft-Wasser-Grenzschicht liegen, während sich das Peptid bei höherem Spreitungsdruck so ausrichtet, dass seine Helixachse senkrecht auf der Wasseroberfläche steht.^[170] Kraftfeldmikroskopie (AFM), Ellipsometrie und Streifwinkel-IR-Messungen an Langmuir-Blodgett-Filmen, die auf ultraflachen Silikonoberflächen aufgebracht waren, untermauerten diese Schlussfolgerungen.^[171]

7.2. Biosensoren aus cyclischen D,L-Peptiden

In einem Ansatz zum Design diffusionslimitierter Sensoren ließ man cyclische D,L- α -Peptide aus acht Aminosäuren zu röhrenförmigen Strukturen aggregieren und brachte sie dann in Form schwefelorganischer selbstaggregierter Monoschichten (SAM) auf Goldfilme auf (Abbildung 19).^[172, 173] Die Struktureigenschaften der auf SAM aufgetragenen Nanoröh-

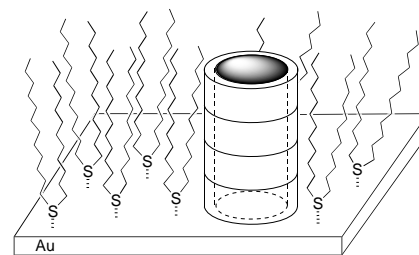


Abbildung 19. Schematische Darstellung eines Biosensors ähnlich dem in Abbildung 18 dargestellten auf der Basis cyclischer D,L-Peptide. Die Goldoberfläche dieses Biosensors ist von einer Monoschicht aus Thioethern geschützt, zwischen denen sich voneinander isoliert einzelne Stapel aus cyclischen Peptiden befinden. Mit diesen Stapeln können Ionen in Lösung größenselektiv detektiert werden.^[173]

ren aus Peptiden wurden mit Streifwinkel-FT-IR und ihre funktionellen Eigenschaften mit Cyclovoltammetrie und Impedanzspektroskopie untersucht. Dabei konnte man zeigen, dass eine größenselektive diffusionslimitierte Detektion von Ionen mit auf einem Träger fixierten röhrenförmigen Biomaterialien möglich ist.

7.2.1. Nachweis kleiner Moleküle mit Adaptern aus cyclischen D,L-Peptiden

Bayley et al. konnten zeigen, dass ein natürliches, Poren bildendes Protein als molekularer Biosensor dienen kann. Dazu koppelten sie die Anbindung kleiner Moleküle (oder Ionen) an den elektrischen Stromfluss durch einen einzelnen molekularen Kanal in einer Membran. Auf diese Weise lässt sich der Vorgang einer molekularen Erkennung drastisch verstärken, sodass sich das Signal deutlich vom Hintergrundrauschen abhebt, und mit ausgezeichneter Empfindlichkeit nachweisen. Bereits zuvor war es durch gentechnischen Einbau metallbindender Liganden in das Lumen des molekularen Kanals des heptameren Toxins α -Hämolysin gelungen, verschiedene zweiwertige Metallionen in Lösung zu quantifizieren.^[174] Allerdings erwies sich der Nachweis kleiner Moleküle mit dem Hämolysin-Kanal als schwierig, da nicht klar war, wie man eine Substratbindungstasche in der Lumenstruktur bilden sollte. Um dieses Problem anzugehen, benutzte man ein Cyclodextrinmolekül als „molekularen Adapter“, der genau in das zylindrische Lumen des Hämolysins passt und zwar coaxial zur Pore im Protein (Abbildung 20). Somit wurden alle in den Hämolysin-Kanal strömenden Moleküle durch das als molekularer Adapter dienende Cyclodextrin gefiltert.^[175] Das ermöglichte den Nachweis kleiner Moleküle, die von Cyclodextrin gebunden werden und so den Ionenfluss blockieren, was man als Abnahme der Leitfähigkeit des Kanals registrieren konnte (Abbildung 21).

Bei der Suche nach molekularen Adaptern, die besser auf den Nachweis einer größeren Bandbreite von Substraten zugeschnitten sind, wurden cyclische D,L-Octapeptide auf ihre Fähigkeit hin untersucht, Hämolysin nichtkovalent zu modifizieren und so kleine Substratmoleküle nachzuweisen. Diese cyclischen Peptid-Adapter haben gegenüber den Cyclodextrinen dadurch einen klaren Vorteil, dass ihre Funktionalitäten, die schließlich die Eigenschaften der Pore

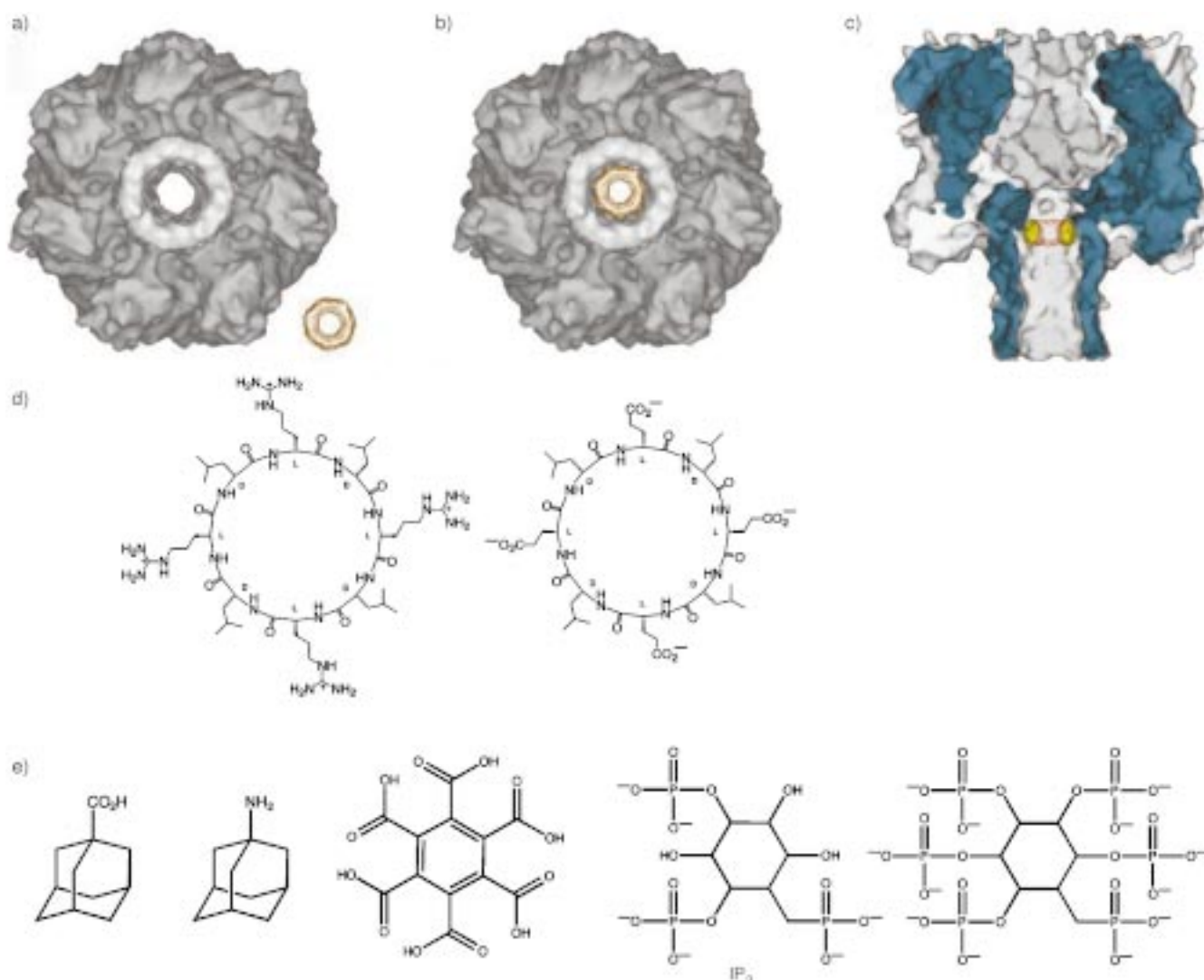


Abbildung 20. a)–c) Moleküldarstellungen zur Wechselwirkung von α -Hämolyisin (HL) und β -Cyclodextrin als molekularem Adapter. a) Blick entlang der Porenachse, ohne Adapter. b) Blick entlang der Porenachse, mit eingebautem Adapter. c) Blick auf eine Sagittalebene einer Pore aus heptamerem HL mit dem Adapter an der Stelle, wo man ihn erwartet: an einer Verengung der Pore.^[175] d) Chemische Strukturen cyclischer D,L-Peptide, die als molekulare Adapter zur Detektion kleiner Polyanionen (e) dienen. Genehmigter Nachdruck aus Lit. [175]. Copyright© Macmillan Magazines Ltd. 1999.

bestimmen, durch Änderung der Aminosäuresequenz leicht verändert werden können. Auf diese Weise lässt sich die Sensorselektivität durch die Wahl des Peptid adaptors einfacher steuern als durch die entschieden aufwändigere gentechnische Veränderung der Proteinpore. Außerdem eröffnen die vielfältigen Möglichkeiten der Synthese cyclischer Peptide den Aufbau entsprechender chemischer Bibliotheken, sodass man für eine breite Vielfalt von Substraten leicht Adapter finden kann. Dabei nutzt man die Tatsache, dass die flache Scheibenform cyclischer Peptide relativ unabhängig ist von deren Sequenz; aus der starren Gestalt der Peptide folgt nicht nur ihre Neigung zur Selbstorganisation, sondern sie bietet auch eine zuverlässige Plattform zur Präsentation chemischer Funktionen (Abbildung 20d). Kürzlich konnte man in einer Untersuchung dieses Biosensor-Systems aus einem Ionenkanal mit einem modifizierten Peptid zeigen, dass damit verschiedene kleine polyanionische organische Moleküle (Abbildung 20e), z. B. auch der sekundäre Botenstoff Inositoltriphosphat IP₃, detektiert werden können.^[176] Mit diesem

Biosensor-System kann somit eindrucksvoll gezeigt werden, wie die röhrenförmige Gestalt äußerst flexibel angepasst werden kann, um damit ein Maximum an chemischer Selektivität zu erreichen.

7.3. Antibiotische Eigenschaften – zielgerichtete Cytotoxizität

Nanoröhren, die sich bei der Selbstorganisation cyclischer D,L-Peptide bilden, weisen in vitro eine merkliche antibakterielle Aktivität auf und könnten daher als Leitstrukturen bei der Entwicklung neuer antimikrobieller und cytotoxischer Stoffe dienen.^[177] Sperrige Gruppen in den Seitenketten der cyclischen Peptide verhindern die Stapelung der Ringe und damit die Kanalbildung. Dies eröffnet die Möglichkeit, die Peptid-Untereinheiten über eine enzymatisch labile Bindung mit einem spezifischen Zellerkennungsmotiv zu versehen. Spaltet man diese Gruppe an der spezifischen Zellerken-

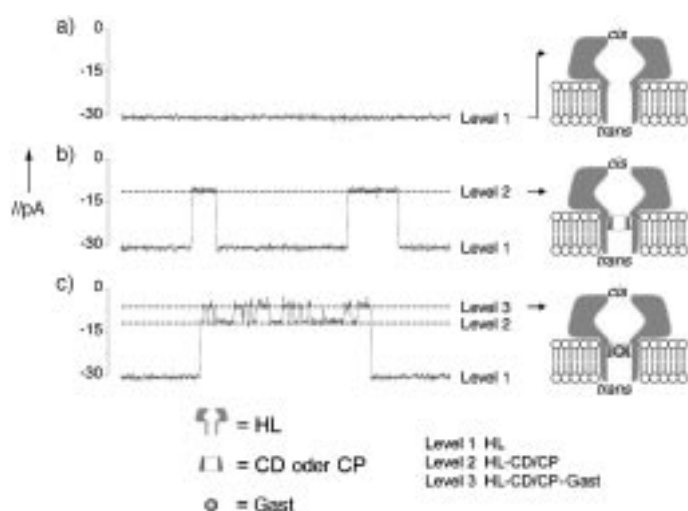


Abbildung 21. Leitfähigkeitsmessungen an Doppelschichten, in die α -Hämolysin mit einem molekularen Adapter als Biosensor für kleine Moleküle eingelagert wurde. Die Leitfähigkeit über die mit α -Hämolysin (HL) modifizierte Membran ist mit Level 1 bezeichnet, die Leitfähigkeit bei Bindung eines molekularen Adapters innerhalb des HL-Lumens mit Level 2 und die Leitfähigkeit nach statistischer Bindung von Gastmolekülen an den im Innern des HL-Kanals gebundenen molekularen Adapter mit Level 3. Bei diesen Messungen diente β -Cyclodextrin (CD) als Adapter^[175] und Adamantanaminhydrochlorid als Gast; ähnliche Ergebnisse wurden mit cyclischen D,L-Peptiden (CP; Abbildung 20 d) als Adapter erhalten. Genehmigter Nachdruck aus Lit. [175]. Copyright © Macmillan Magazines Ltd. 1999.

nungsstelle ab, entsteht dort eine hohe Konzentration an aktivem Peptid, was eine Kanalbildung begünstigt und zum Abbau des von Konzentrationsgradienten zwischen Innen- und Außenseite der Membran führt. Außerdem weisen die nichtnatürlichen Peptide mit abwechselnder D- und L-Konfiguration womöglich eine erhöhte Bioverfügbarkeit auf, da sie dem proteolytischen Abbau besser widerstehen können.

7.4. Elektronische Eigenschaften

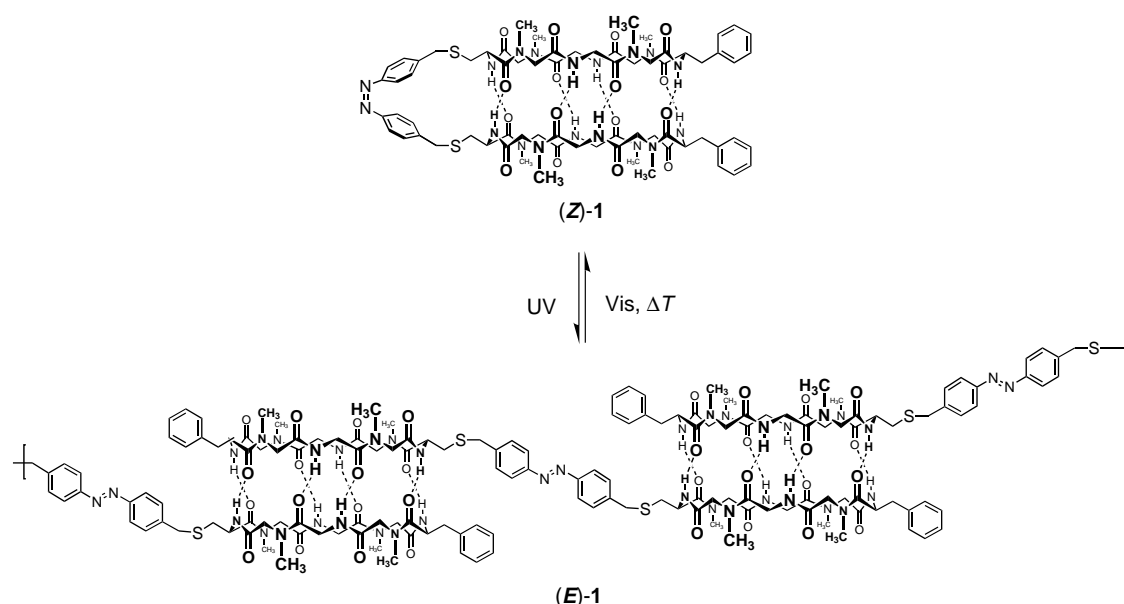
Mehrere Arbeiten sind erschienen, in denen versucht wurde, mit Hilfe von Dichtefunktionalmethoden die elektronischen Eigenschaften von Nanoröhren aus cyclischen D,L-Octapeptiden aufzuklären. Die Ergebnisse von Takeda et al. legen nahe, dass die Bildung von H-Brücken zwischen den Untereinheiten zur Delokalisierung von Elektronen und Löchern in Richtung auf die Röhrenachse hin führen, sodass Leitfähigkeitsbänder entlang den H-Brücken zwischen den Ringen entstehen.^[178] Weiterhin fanden Takeda et al. bei der Untersuchung der Bedeutung von H-Brücken innerhalb und zwischen den Ringen für die elektronische Struktur der Peptid-Nanoröhren, dass die elektronischen Zustände an den Bandkanten stark von den H-Brücken zwischen den Ringen abhängen.^[179] Aufgrund von Rechnungen mit gradientenkorrigierten Austausch-Korrelationspotentialen sagten Carloni et al. eine große Lücke für das niederenergetische elektronische Anregungsspektrum voraus, wobei sowohl die delokalisierten wie auch die lokalisierten Zustände nahe der Lücke liegen.^[180] Diese Befunde werden von Ergebnissen von Lewis et al. unterstützt, nach denen die Nanoröhrenstruktur eine ca. 5 eV breite Lücke zwischen HOMO und LUMO aufweist,

was damit übereinstimmt, dass das Material optisch transparent ist; diese Eigenschaft macht es für bioelektronische Anwendungen interessant.^[181] Jishi et al. berechneten für den HOMO-LUMO-Abstand einen Wert von 4.62 eV und fanden, dass die Nanoröhren Isolatoren sind, die somit als inerte Gefäße zur Einlagerung fremder Gastatome dienen könnten.^[182]

7.5. Auf Licht reagierende Materialien

Moleküle, deren physikalische Eigenschaften mit Licht reversibel geschaltet werden können, sind bereits ausgiebig untersucht worden.^[183–189] Man erwartet von solchen Systemen einen großen Nutzen als optische Datenspeicher für Lese-, Schreib- und Löschvorgänge und als „smarte Polymere“.^[190] Für solche Anwendungen sind zwei deutlich verschiedene, stabile molekulare Zustände erforderlich, die durch zwei unterschiedliche Lichtsignale ineinander umgewandelt werden können. Damit erhielt man ein schaltbares System mit maximiertem Signal-Rausch-Verhältnis (dem Unterschied zwischen Zustand 1 und 2). So wurden Anstrengungen unternommen, um die Faltung von Proteinen zur Sekundärstruktur mit lichtinduzierten Übergängen zu koppeln, da der kooperative Faltungsprozess ein Alles-oder-Nichts-Vorgang zwischen zwei sehr unterschiedlichen Zuständen ist: dem kompakten, gefalteten Zustand und dem ungefalteten Zufallsknäuel.^[191] Es ist bekannt, dass die Bildung bestimmter Peptidmotive wie das einer Schleife einer α -Helix den Faltungsprozess unmittelbar induziert.^[192, 193] Wenn man also kritische Schleifenkonformationen durch Licht reversibel steuern könnte, käme man zu einem effizienten, photoschaltbaren Peptid, das sich bei Bestrahlung falten und entfalten könnte und damit möglicherweise für die erwähnten Anwendungen interessant wäre.

In eigenen Arbeiten zu photoschaltbaren Systemen untersuchten wir aufbauend auf Studien zu kovalent fixierten cyclischen D,L-Peptiden kovalente Dimere, in denen die beiden cyclische Peptide über einen Azobenzol-Spacer miteinander verbunden sind. (Schema 6).^[194] Die Peptide wurden außerdem durch N-Methylierung an jeder zweiten Amidgruppe modifiziert, sodass die H-Brückenbildung auf eine Seite jedes als flacher Ring vorliegenden Peptids begrenzt blieb. Modeling-Untersuchungen zufolge können nur in der Z-Konformation des Azobenzols intramolekulare H-Brücken zwischen den beiden verknüpften Peptiden gebildet werden, sodass ein zylindrisches Dimer entstehen kann. Im E-Konformer sollten intramolekulare Nah-Wechselwirkungen unmöglich sein, sodass sich nichtkovalent gebundene, H-verbrückte Oligomere von Azo-verbrückten Peptiden bilden sollten. Die $E \rightarrow Z$ - und die $Z \rightarrow E$ -Isomerisierung wurden durch Bestrahlung bei 366 nm bzw. mit sichtbarem Licht induziert. Im photostationären Zustand beträgt das Verhältnis der beiden Isomere $Z:E = 85:15$. Wie erwartet stabilisieren intramolekulare H-Brücken die Z-Form, sodass eine ungewöhnlich quantitative $E \rightarrow Z$ -Umwandlung resultiert. Kinetischen Messungen zufolge ist die thermische $Z \rightarrow E$ -Isomerisierung des Peptids im Dunkeln 7.5-mal langsamer als die von 4,4'-Dimethylazobenzol.



Schema 6. Schematische Darstellung Azo-verbrückter cyclischer D,L-Peptiddimere und ihre durch Licht und Wärme vermittelte Einstellung des Gleichgewichts zwischen monomerem *cis*- und H-verbrücktem, oligomerem *trans*-Isomer.^[194]

Wenngleich sich dieses System in Lösung als hoch reversibel erwies, blieb doch ungeklärt, ob im Festkörper genug Platz für eine Isomerisierung zur Verfügung stünde. Darum untersuchten wir das Verhalten dieser verbrückten Dimere in zweidimensionalen Festkörpern (Langmuir-Filmen).^[195] Beide Isomere bilden ohne Weiteres stabile Filme, die robuster sind als solche mit monomeren, nicht alkylierten cyclischen Peptiden.^[196] Tatsächlich ist die Photoisomerisierung auch in dünnen Filmen reversibel. Zwar weisen das *E*- und das *Z*-Isomer ähnlich große Moleküloberflächen auf, doch neigt das *E*-Isomer, wie rasterkraftmikroskopische Messungen ergaben, zur Bildung molekularer Doppelschichten, während das *Z*-Isomer die Packung in einer Monoschicht bevorzugt. Somit entstehen bei der Isomerisierung beträchtliche Unterschiede im Spreitungsdruck; insgesamt löst also die Bestrahlung mit Licht bestimmter Wellenlänge eine reversible, beträchtliche Veränderung der Organisationseigenschaften des Systems aus. Weitere Entwicklungen in diesem verheißungsvollen System führen vielleicht zu „smarten“ Materialien, deren makroskopische Eigenschaften sich auf Bestrahlung mit Licht hin ändern.

7.6. Biomaterialien

Unsere Untersuchungen zur Bildung und Stabilisierung von Übergangsmetall-Nanoclustern (Quantum Dots) auf der Oberfläche von Nanoröhren aus cyclischen D,L-Peptiden^[197] wurden durch die Betrachtung natürlicher Biomineralisierungsprozesse angeregt, die vermutlich die Präsentation ausgerichteter Funktionen auf Protein- oder Oligosaccharid-Templaten erfordern. In ganz ähnlichen Arbeiten wurden oberflächenfunktionalisierte Lipidröhren als Template für die Kristallisation von Mineralien eingesetzt.^[198] Bei ersten Untersuchungen wurden organisierte Anordnungen von Carbonsäuregruppen auf der kristallinen Oberfläche einer Pep-

tid-Nanoröhre als Kristallisationskeime zur Auftragung von nahezu monodispersen (ca. 3 nm großen) Kupfer(I)-oxid-Nanoclustern bei Raumtemperatur benutzt (Abbildung 22). Das dabei entstehende Nanokompositmaterial wurde mit Hochauflösungs-TEM- und EELS-Messungen (EELS = electron energy loss spectroscopy) charakterisiert. Die regelmäßige Anordnung von funktionellen Gruppen der Röhroberfläche kann möglicherweise auch als Substrat zur Kristallisation von Mineralien dienen.

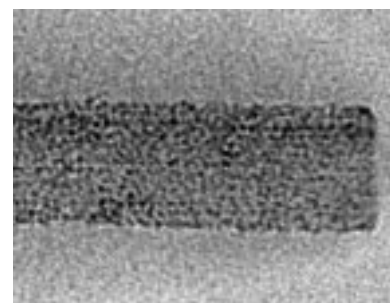
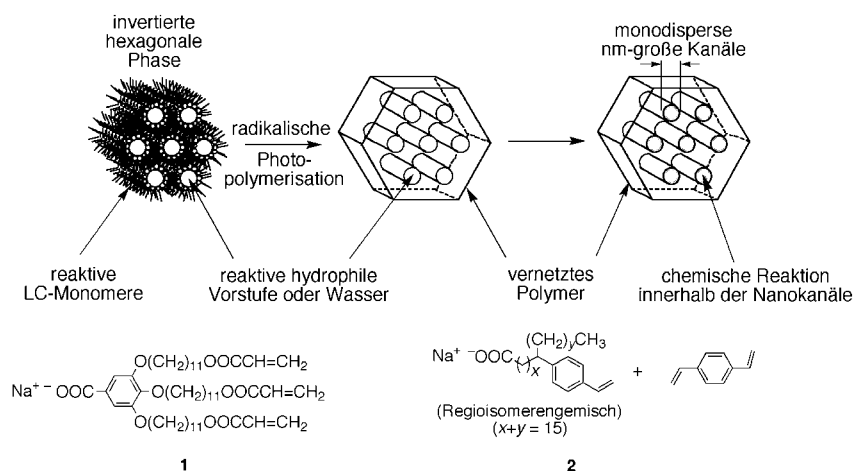


Abbildung 22. Hochauflöste Kryo-TEM-Aufnahme eines Kupferoxid-komposits auf einem aus *cyclo*[-(Gln-D-Ala-Gln-D-Ala)₂-] durch Selbstorganisation gebildeten Mikrokristall. Die Kupfer(I)-Cluster haben einen durchschnittlichen Radius von 1.5 nm.^[197]

7.7. Geordnete Nanokomposite

Zwar konnte bereits Percec zeigen, dass Metallsubstrate das ausgestaltete Säuleninnere hexagonaler Phasen aus Gallat-Mesogenen (Abschnitt 5.2) binden können, doch wurde der röhrenförmige Kern dieser hexagonalen Phasen umfassend erstmals von Gin et al genutzt. Sie stellten definierte Polymer-Polymer-Nanokomposite einer hexagonalen Gallat-Phase und Poly(*p*-phenylvinyl) (PPV) her, in denen die PPV-Moleküle durch die Kanäle in der Mitte der Gallat-Säulen gefädelt wurden.^[199] Gin modifizierte dabei die

Gallat-Plattform durch Einbau einer Acrylsäurefunktion am Ende der hydrophoben Reste am Phenoxylkern sowie durch Verwendung des Natriumsalzes der Gallussäure, wodurch sich die hexagonale Phase als wässrige Suspension bilden kann (Verbindung **1**, Schema 7). Mischt man dieses Mesogen



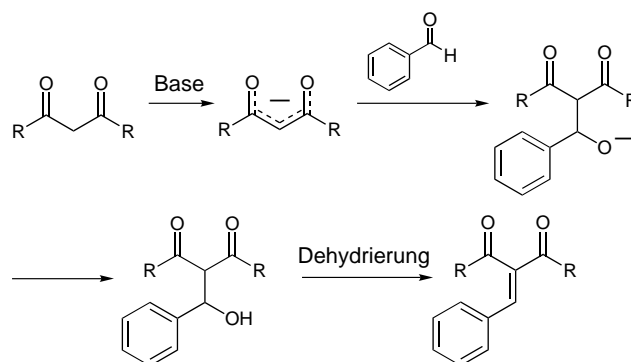
Schema 7. Ansatz zur Synthese von Nanokompositen aus polymerisierbaren inversen hexagonalen flüssigkristallinen Phasen. **1** und **2** bilden bekanntermaßen inverse hexagonale Phasen, die man durch Licht (mit oder ohne Divinylbenzol) quervernetzen kann, um so die säulenartige Anordnung der Amphiphile mit wasserlöslichen Substraten im Innern der nanometergroßen Kanäle zu fixieren.^[199, 205]

mit einer wasserlöslichen PPV-Vorstufe, lagert sich die PPV-Vorstufe in den mit Benzoatgruppen ausgekleideten und mit Wasser gefüllten Kanal ein. Durch die nachfolgende photochemische Polymerisation der Acrylatgruppen wird das Nanokomposit kovalent fixiert, beim Erwärmen hingegen entsteht durch das Mesogen isoliertes PPV-Material. Die Fluoreszenz des so erhaltenen PPV-Materials ist ungefähr viermal so groß wie die von reinem PPV, was auf einen sehr guten Schutz vor Eigenlöschung durch den Verdünnungseffekt der Kette der nicht fluoreszierenden Matrix hindeutet,^[200, 201] wenngleich auch andere Faktoren eine Rolle spielen mögen. Durch den Einschluss von Übergangsmetallen und Lanthanoid-Ionen wurden Komposite mit neuen Eigenschaften erhalten. Solche mit Europium-Ionen geben wegen des geringen Hydratationsgrads des Kompositkerns eine erhöhte Eu^{III}-Lumineszenz, wenngleich Eigenlöschung über eine Diffusion entlang der Zylinderachse immer noch möglich ist. (Zur Synthese organischer Verbindungen, in denen Eu^{III} isoliert vorliegt, sodass dessen Lumineszenz sich erhöht, siehe Lit. [202, 203]) Somit nutzt man bei dieser Methode die Zylindergestalt der hexagonalen Phase, um nanostrukturierte Materialien auf eine Art zu synthetisieren, die für die Herstellung säulenartiger Anordnungen wasserlöslicher Substrate allgemein anwendbar zu sein scheint.^[199, 204]

7.8. Chemische Katalyse

Gin et al. setzten die Strategie zur Fixierung der Phase durch Polymerisation auch zur Bildung röhrenförmiger Materialien ein, die die Knoevenagel-Kondensation von Ethyl-

cyanacetat mit Benzaldehyd katalysieren (Schema 8).^[205] Die katalytische Aktivität folgt direkt aus der Zylinderform des Aggregats. Mit dem amphiphilen Carboxylat **2** (Schema 7) konnten zylindrische Micell-Aggregate gebildet werden, in denen die mit Wasser gefüllten Poren mit einem Durchmesser von 10–15 Å mit Carboxylatgruppen ausgekleidet sind. Bei Zugabe von Divinylbenzol und anschließender Photoquervernetzung wird diese röhrenförmige Anordnung durch Polymerisation fixiert. Die erzwungene Nähe der Carboxylatgruppen zueinander führt zu einer starken elektrostatischen Abstoßung, mit einem starken Anwachsen des pK_a-Wertes^[206–209] um 5 pK-Einheiten über den Wert der freien Carboxylatgruppe in Wasser. Damit werden die Carboxylatgruppen zu wirksamen, schwachen Basen, die bekanntermaßen die Knoevenagel-Kondensation katalysieren.^[210] Der Einfluss der lokalen Umgebung auf die chemische Reaktivität ist von großer Bedeutung bei Enzymen und konnte auch in anderen regelmäßig angeordneten Micellen und Monoschichten nachgewiesen wer-



Schema 8. Hann-Lapworth-Mechanismus der Knoevenagel-Kondensation.

den.^[211–214] Durch die Übertragung dieser Konzepte auf offene, poröse, kovalent aufgebaute Strukturen wurde die Tür zur Nutzung dieser „organischen Zeolithe“ in der organischen heterogenen Katalyse aufgestoßen.^[205]

7.9. Langsame Freisetzung von Arzneimittelwirkstoffen

Price et al. untersuchten die Möglichkeit zum Einsatz von Röhren aus Diinlipid-Doppelschichten und die bereits behandelten Röhren aus „gefalteten Blättern“ in Hinblick auf eine langsame Freisetzung von Arzneimittelwirkstoffen, da die mit Wasser gefüllten Kanäle leicht mit wasserlöslichen Molekülen gefüllt werden können. Aufgrund des hohen Länge/Dicke-Verhältnisses dieser Röhren sind sie gegenüber einer Zerstörung durch osmotischen Druck während der Freisetzung der Moleküle weniger empfindlich. Dieses Kon-

zept wurde zuerst mit Tetracyclin getestet. Diese Substanz wurde über mehrere Monate hinweg langsam freigesetzt.^[215] Price wandte die über Röhren kontrollierte Freisetzung auf das Problem der Fäulnis biologischer Materialien im Meer an. Hierzu wurden die Röhren mit Kupfer beschichtet und getrocknet. Die dabei gebildeten Mikrokapillaren^[216] wurden mit einem gegen Fäulnis wirkenden Epoxyharz vermischt, die Mischung wurde auf Glasfaserstäbe gestrichen und diese dann Meeresbedingungen ausgesetzt. Der mit diesen Röhren behandelte Stab war nach sechs Monaten immer noch frei von Fäulnis, ganz im Gegensatz zu einem nur mit einer Mischung aus Epoxyharz und Farbe bestrichenen Kontrollstab, der von Fäulnis schwer befallen war.^[217, 218] Dieser Befund zeigt eindrucksvoll, dass röhrenförmige Materialien sehr nützlich für Anwendungen zur kontrollierten Freisetzung von Wirkstoffen sein können.

8. Zusammenfassung und Ausblick

In den letzten Jahren wurde eine Reihe von Ansätzen zur Synthese und zu Anwendungen organischer Nanoröhren vorgestellt. Einige wie die β -helicalen Kanäle mögen für eine Anwendung eine hydrophobe Matrix, z.B. eine Lipiddoppelschicht, benötigen. Sterischer Druck durch das syndiotaktische Gerüst von β -Helices ist die Triebkraft für die Bildung von Zylindern, allerdings bleibt es schwierig, die Ganghöhe der Helix zu steuern. Demgegenüber sind die *meta*-substituierten Phenylacetylen-Oligomere sehr gut zur gezielten Bildung von Zylindern aus Helices geeignet, da der Winkel der Windung starr ist und nur eine Helixwindung genügen muss, um im Lösungsmittel schwer lösliche Reste im Gerüst zu vergraben. Diese linearen Systeme scheinen allerdings auf röhrenförmige Gebilde aus wenigen Oligomeren beschränkt zu sein, was ihren möglichen Anwendungsbereich schmälern kann. In beiden Systemen resultiert durch Cyclisierung ein großer Entropiegewinn, sodass sich im Festkörper leicht röhrenförmige Anordnungen aus gestapelten Phenylacetylen-Makrocyclen, Oligosacchariden und cyclischen D,L-Peptiden bilden. In der cyclischen Form ist die Porengröße eindeutig definiert und lässt sich somit leicht einstellen. Dadurch wird das Design funktioneller Eigenschaften sehr erleichtert; aufgrund der wohldefinierten Wiederholungseinheit können bestimmte Funktionalitäten mit molekularer Präzision in einem supramolekularen Gitter platziert werden. Die vielen möglichen Anwendungen für solche Nanoröhrenstrukturen reichen von der Herstellung neuartiger cytotoxischer Verbindungen über Mittel zur kontrollierten Freisetzung von Arzneimittelwirkstoffen bis hin zu Anwendungen in der Katalyse und in den Materialwissenschaften; Beispiele hierfür sind die Biomineralisierung und die Isolierung von Chromophoren und anderen reaktiven Gruppen (site isolation). Gestapelte cyclische Moleküle müssen sich bei der Aggregatbildung in der Regel ganz spezifischer Wege der Selbstorganisation bedienen. Allerdings werden in den aufgeführten Beispielen mit großem Erfolg relativ einfache und stabile Muster der molekularen Erkennung genutzt, im fluiden Lipidsystem sogar noch einfachere und weniger spezifische. Wenn die hydrophoben Bereiche von Amphiphi-

len sich zusammenlagern, können äußerst komplexe röhrenförmige Anordnungen entstehen, die zwar flüssigkristalliner Art, aber dennoch sehr stabil sind. Die Porengröße dieser Anordnungen ist auch hier schwer vorauszusagen und kann von den Dispergierbedingungen abhängen. Mit zunehmendem Verständnis der Faktoren, die die Selbstorganisation von Makromolekülen und Amphiphilen beeinflussen, werden sich wahrscheinlich in Zukunft viele Untersuchungen röhrenförmiger Aggregate auf den cyclischen und den Sektor-Ansatz oder eine Kombination beider konzentrieren, um zylinderförmige Materialien zu erhalten, darunter in zunehmenderem Maße auch solche mit bestimmten funktionellen Eigenschaften.

Wir danken unseren Mitarbeitern der letzten acht Jahre für ihre wertvollen Beiträge zu unseren Arbeiten auf dem Gebiet der selbstorganisierten Peptid-Nanoröhren: D. Bashford, L. K. Buehler, J. Buriak, R. Chadha, A. Chavoshi, E. Choi, M. Delgado, M. Engels, J. Eppinger, S. Fernandez, J. D. Hartgerink, M. P. Isler, A. Janshoff, N. Khazanovich, H. S. Kim, K. Kobayashi, K. Kraehenbuehl, G. V. Long, D. E. McRee, R. A. Milligan, K. Motesharei, J. Sanchez-Quesada, C. Steinem, N. Tamaoki, M. S. Vollmer und K. Wilcoxon. Wir danken weiterhin dem Office of Naval Research (Dr. Harold Bright, Program Director), dem Department of Defense und dem National Institute of Health (GM 52190) für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeiten.

Eingegangen am 6. Juli 2000 [A 419]

Übersetzt von Dr. Hans Jörg Meier, Konstanz

- [1] B. Eisenberg, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 117–123.
- [2] P. B. Sigler, Z. Xu, H. S. Rye, S. G. Burston, W. A. Fenton, A. L. Horwich, *Annu. Rev. Biochem.* **1998**, *67*, 581–608.
- [3] A. L. Horwich, E. U. Weber-Ban, D. Finley, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 11033–11040.
- [4] P. Zwickl, D. Voges, W. Baumeister, *Philos. Trans. R. Soc. London B* **1999**, *354*, 1501–1511.
- [5] D. Voges, P. Zwickl, W. Baumeister, *Annu. Rev. Biochem.* **1999**, *68*, 1015–1068.
- [6] M. Borgnia, S. Nielsen, A. Engel, P. Agre, *Annu. Rev. Biochem.* **1999**, *68*, 425–458.
- [7] J. S. Lindsey, *New. J. Chem.* **1991**, *15*, 153–180.
- [8] D. Philp, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1242–1286; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1154–1196.
- [9] S. Iijima, *Nature* **1991**, *354*, 56–58.
- [10] P. M. Ajayan, T. W. Ebbeson, *Rep. Prog. Phys.* **1997**, *60*, 1025–1062.
- [11] M. Estermann, L. B. McCusker, C. Baerlocher, A. Merrouche, H. Kessler, *Nature* **1991**, *352*, 320–323.
- [12] C. T. Kresge, M. E. Leonowicz, W. J. Roth, J. C. Vartuli, J. S. Beck, *Nature* **1992**, *269*, 710–712.
- [13] A. Monnier, F. Schüth, Q. Huo, D. Kumar, D. Margolese, R. S. Maxwell, G. D. Stucky, M. Krishnamurty, P. Petroff, *Science* **1993**, *261*, 1299–1303.
- [14] G. D. Stucky, Q. Huo, A. Firouzi, B. F. Chmelka, S. Schacht, I. G. Voigt-Martin, F. Schüth, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1997**, *105*, 3–28.
- [15] L. Song, M. R. Hobaugh, C. Shustak, S. Cheley, H. Baley, J. E. Gouaux, *Science* **1996**, *274*, 1859–1866.
- [16] T. Schirmer, T. A. Keller, Y.-F. Wang, J. P. Rosenbusch, *Science* **1995**, *267*, 512–514.
- [17] S. W. Cowan, T. Schirmer, G. Rummel, M. Steiert, R. Ghosh, R. A. Pauptit, J. N. Jansonius, J. P. Rosenbusch, *Nature* **1992**, *358*, 727–733.
- [18] M. S. Weitz, G. E. Schultz, *J. Mol. Biol.* **1992**, *227*, 493–509.
- [19] E. A. Merritt, S. Sarfaty, F. Vandenakker, C. Lhoir, J. A. Martial, W. G. J. Hol, *Protein Sci.* **1994**, *3*, 166–175.

- [20] D. A. Doyle, J. M. Cabral, R. A. Pfuetzner, A. Kuo, J. M. Gulbis, S. L. Cohen, B. T. Chait, R. MacKinnon, *Science* **1998**, *280*, 69–77.
- [21] R. R. Ketchum, W. Hu, T. A. Cross, *Science* **1993**, *261*, 1457–1460.
- [22] A. Klug, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 579–596; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 565–582.
- [23] D. Caspar, K. Namba, *Adv. Biophys.* **1990**, *26*, 157–185.
- [24] D. Caspar, K. Namba, *Adv. Biophys.* **1990**, *26*, 157–185.
- [25] K. Namba, G. Stubbs, *Science* **1986**, *231*, 1401–1406.
- [26] D. W. Urry, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1971**, *3*, 672–676.
- [27] G. N. Ramachandran, R. Chandrasekaran, *Indian J. Biochem. Biophys.* **1972**, *9*, 1–11.
- [28] L. Pauling, R. B. Corey, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1951**, *37*, 729–741.
- [29] P. DeSantis, S. Morosetti, R. Rizzo, *Macromolecules* **1974**, *7*, 52–58.
- [30] B. V. V. Prasad, R. Chandrasekaran, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1977**, *10*, 129–138.
- [31] R. D. Hotchkiss, R. J. Dubos, *J. Biol. Chem.* **1941**, *141*, 171.
- [32] S.-I. Ishi, B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1832–1834.
- [33] R. L. M. Synge, *Biochem. J.* **1945**, *39*, 355.
- [34] R. Sarges, B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1861–1862.
- [35] R. Sarges, B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1862–1863.
- [36] S. B. Hladky, D. A. Haydon, *Nature* **1970**, *225*, 451–453.
- [37] M. C. Goodall, *Biochim. Biophys. Acta* **1970**, *219*, 471–478.
- [38] G. Spach, F. Heitz, *C. R. Acad. Sci. Ser. 3* **1973**, *276*, 1313–1375.
- [39] F. Ascoli, G. DeAngelis, F. DelBianco, P. DeSantis, *Biopolymers* **1975**, *14*, 1109–1114.
- [40] F. Heitz, B. Lotz, G. Spach, *J. Mol. Biol.* **1975**, *92*, 1–13.
- [41] B. Lotz, F. Colonna-Cesari, F. Heitz, G. Spach, *J. Mol. Biol.* **1976**, *106*, 915–942.
- [42] B. DiBlasio, M. Saviano, R. Fattorusso, A. Lombardi, C. Pedone, V. Valle, G. P. Lorenzi, *Biopolymers* **1994**, *34*, 1463–1468.
- [43] E. Benedetti, B. DiBlasio, C. Pedone, G. P. Lorenzi, L. Tomasic, V. Gramlich, *Nature* **1979**, *282*, 630.
- [44] B. DiBlasio, E. Benedetti, V. Pavone, C. Pedone, O. Spiniello, G. P. Lorenzi, *Biopolymers* **1989**, *28*, 193–201.
- [45] G. P. Lorenzi, L. Tomasic, H. Jäckle, *Makromol. Chem. Rapid Commun.* **1980**, *1*, 729–732.
- [46] G. P. Lorenzi, H. Jäckle, L. Tomasic, V. Rizzo, C. Pedone, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1728–1733.
- [47] G. P. Lorenzi, H. Jäckle, L. Tomasic, C. Pedone, *Biopolymers* **1983**, *22*, 157–161.
- [48] G. P. Lorenzi, L. Tomasic, *Makromol. Chem.* **1988**, *189*, 207–219.
- [49] G. P. Lorenzi, L. Tomasic, F. Bangerter, P. Neuenschwander, B. DiBlasio, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2129–2135.
- [50] G. P. Lorenzi, H. Jäckle, L. Tomasic, C. Pedone, B. DiBlasio, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 158–167.
- [51] G. P. Lorenzi, V. Muri-Valle, F. Bangerter, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1588–1593.
- [52] G. P. Lorenzi, C. Gerber, H. Jäckle, *Biopolymers* **1984**, 1905–1916.
- [53] D. S. Kemp, B. R. Bowen, C. C. Muendel, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4650–4657.
- [54] J. S. Nowick, S. Insaf, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10903–10908.
- [55] T. D. Clark, J. M. Buriak, K. Kobayashi, M. P. Isler, D. E. McRee, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8949–8962.
- [56] G. P. Lorenzi, C. Gerber, H. Jäckle, *Macromolecules* **1985**, *18*, 154–159.
- [57] E. F. Schoch, D. U. Römer, G. P. Lorenzi, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1994**, *44*, 10–18.
- [58] R. Chandrasekaran, B. V. V. Prasad, *Crit. Rev. Biochem.* **1978**, *5*, 188–191.
- [59] B. A. Wallace, K. Ravikumar, *Jerusalem Symp. Quantum Chem. Biochem.* **1988**, *21*, 103–113.
- [60] B. A. Wallace, K. Ravikumar, *Science* **1988**, *241*, 182–187.
- [61] B. A. Wallace, *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **1992**, *57*, 59–69.
- [62] D. A. Langa, *Science* **1988**, *241*, 188–191.
- [63] D. A. Langa, *Biopolymers* **1989**, *28*, 259–266.
- [64] D. A. Langa, G. D. Smith, C. Courseille, G. Precigoux, M. Hospital, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, *88*, 5345–5349.
- [65] D. A. Doyle, B. A. Wallace, *Biochem. Soc. Trans.* **1994**, *22*, 1043–1045.
- [66] D. A. Doyle, B. A. Wallace, *J. Mol. Biol.* **1997**, *266*, 963–977.
- [67] O. S. Andersen, J. T. Durkin, R. E. Koeppe II, *Jerusalem Symp. Quantum Chem. Biochem.* **1988**, *21*, 115–132.
- [68] J. D. Lear, Z. R. Wasserman, W. F. DeGrado, *Science* **1988**, *240*, 1177–1181.
- [69] J. C. Nelson, J. G. Saven, J. S. Moore, P. G. Wolynes, *Science* **1997**, *277*, 1793–1796.
- [70] J. S. Moore, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 402–413.
- [71] S. H. Gellman, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173–180.
- [72] D. H. Appella, L. A. Christianson, D. A. Klein, D. R. Powell, X. Huang, J. J. Barchi, Jr., S. H. Gellman, *Nature* **1997**, *387*, 381–384.
- [73] D. H. Appella, L. A. Christianson, I. L. Karle, D. R. Powell, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13071–13072.
- [74] R. B. Prince, S. A. Barnes, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2758–2762.
- [75] R. B. Prince, L. Brunsveld, E. W. Meijer, J. S. Moore, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 234–236; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 228–230.
- [76] M. S. Gin, T. Yokozawa, R. B. Prince, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2643–2644.
- [77] R. B. Prince, T. Okada, J. S. Moore, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 245–249; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 233–236.
- [78] J. C. Nelson, J. K. Young, J. S. Moore, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8160–8168.
- [79] J. D. Hartgerink, M. R. Ghadiri, *Proc. 2nd OUMS (Osaka, Japan)*, **1996**, S. 181–188.
- [80] J. D. Hartgerink, T. D. Clark, M. R. Ghadiri, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1367–1372.
- [81] J. M. Buriak, M. R. Ghadiri, *Mater. Sci. Eng. C* **1997**, *4*, 207–212.
- [82] R. Ghadiri, *Adv. Mater.* **1995**, *7*, 675–677.
- [83] L. Tomasic, G. P. Lorenzi, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1012–1016.
- [84] V. Pavone, E. Benedetti, B. D. Blasio, A. Lombardi, C. Pedone, G. P. Lorenzi, *Biopolymers* **1989**, *28*, 215–223.
- [85] M. R. Ghadiri, J. R. Granja, R. A. Milligan, D. E. McRee, N. Khazanovich, *Nature* **1993**, *366*, 324–327.
- [86] M. E. Polaskova, N. J. Ede, J. N. Lambert, *Aust. J. Chem.* **1998**, *51*, 535–540.
- [87] N. Khazanovich, J. R. Granja, D. E. McRee, R. A. Milligan, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6011–6012.
- [88] J. D. Hartgerink, J. R. Granja, R. A. Milligan, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 43–50.
- [89] A. Karlström, A. Udén, *Biopolymers* **1997**, *41*, 1–4.
- [90] M. R. Ghadiri, J. R. Granja, L. K. Buehler, *Nature* **1994**, *369*, 301–304.
- [91] H. S. Kim, L. K. Buehler, J. R. Granja, M. R. Ghadiri, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [92] H. S. Kim, J. D. Hartgerink, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4417–4424.
- [93] J. R. Granja, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10785–10786.
- [94] M. Engels, D. Bashford, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9151–9158.
- [95] O. S. Smart, J. Breed, G. R. Smith, M. S. P. Sansom, *Biophys. J.* **1997**, *72*, 1109–1126.
- [96] M. Saviano, A. Lombardi, C. Pedone, B. DiBlasio, X. C. Sun, G. P. Lorenzi, *J. Inclusion Phenom.* **1994**, *18*, 27–36.
- [97] X. C. Sun, G. P. Lorenzi, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 1520–1526.
- [98] M. R. Ghadiri, K. Kobayashi, J. R. Granja, R. K. Chadha, D. E. McRee, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 76–78; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 93–95.
- [99] K. Kobayashi, J. R. Granja, M. R. Ghadiri, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 79–81; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 95–98.
- [100] K.-C. Chou, M. Pottle, G. Nemethy, Y. Ueda, H. A. Scheraga, *J. Mol. Biol.* **1982**, *162*, 89–112.
- [101] C. Gailer, M. Feigl, *J. Comput. Aided Mol. Des.* **1997**, *11*, 273–277.
- [102] T. D. Clark, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12364–12365.
- [103] T. D. Clark, M. R. Ghadiri, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 782–792.
- [104] C. H. Hassall, *Proc. Am. Pept. Symp.* **1972**, *3*, 153–157.
- [105] I. L. Karle, B. K. Handa, C. H. Hassall, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1975**, *31*, 555–560.
- [106] D. Seebach, J. L. Matthews, A. Meden, T. Wessels, C. Baerlocher, L. B. McCusker, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 173–182.

- [107] T. D. Clark, L. K. Buehler, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 651–656.
- [108] D. Ranganathan, V. Haridas, C. S. Sundari, D. Balasubramanian, K. P. Madhusudan, R. Roy, I. L. Karle, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9230–9240.
- [109] D. Ranganathan, C. Lakshmi, I. L. Karle, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6103–6107.
- [110] D. Ranganathan, V. Haridas, R. Gilardi, I. L. Karle, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10793–10800.
- [111] G. W. Coates, A. R. Dunn, L. M. Henling, D. A. Dougherty, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 290–293; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 248–251.
- [112] G. W. Coates, A. R. Dunn, L. M. Henling, J. W. Ziller, E. B. Lobkovsky, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3641–3649.
- [113] M. Weck, A. R. Dunn, K. Matsumoto, G. W. Coates, E. B. Lobkovsky, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2909–2912; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2741–2745.
- [114] S. M. Ngola, D. A. Dougherty, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4566–4567.
- [115] J. C. Ma, D. A. Dougherty, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1303–1324.
- [116] S. Mecozzi, A. P. West, Jr., D. A. Dougherty, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 10566–10571.
- [117] D. A. Dougherty, *Science* **1996**, *271*, 163–168.
- [118] R. A. Kumpf, D. A. Dougherty, *Science* **1993**, *261*, 1708–1710.
- [119] A. Harada, J. Li, M. Kamachi, *Nature* **1992**, *356*, 325–327.
- [120] A. Harada, J. Li, M. Kamachi, *Nature* **1993**, *364*, 516–518.
- [121] G. Li, L. B. McGown, *Science* **1994**, *264*, 249–251.
- [122] G. Pistolis, A. Malliaris, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 15562–15568.
- [123] G. Pistolis, A. Malliaris, *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 1095–1101.
- [124] R. C. Teitelbaum, S. L. Ruby, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3215–3217.
- [125] W. Hinrichs, G. Buettner, M. Steifa, C. Betzel, V. Zabel, B. Pfannmueller, W. Saenger, *Science* **1987**, *238*, 205–208.
- [126] P. R. Ashton, C. L. Brown, S. Menzer, S. A. Nepogodiev, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 580–591.
- [127] 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.
- [128] G. Gattuso, S. Menzert, S. A. Nepogodiev, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1615–1617; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1451–1454.
- [129] J. Zhang, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2655–2656.
- [130] A. S. Shetty, J. Zhang, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1019–1027.
- [131] J. Zhang, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9701–9702.
- [132] D. Venkataraman, S. Lee, J. Zhang, J. S. Moore, *Nature* **1994**, *371*, 591–593.
- [133] J.-M. Lehn, J. Mathête, A.-M. Levelut, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1794–1796.
- [134] J. Malthête, A.-M. Levelut, J.-M. Lehn, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1434–1436.
- [135] L. Isaacs, D. N. Chin, N. Bowden, Y. Xia, G. M. Whitesides, *Perspect. Supramol. Chem.* **1999**, *4*, 1–46.
- [136] J. P. Mathias, C. T. Seto, E. E. Simanek, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1725–1736.
- [137] J. P. Mathias, E. E. Simanek, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4326–4340.
- [138] J. P. Mathias, E. E. Simanek, J. A. Zerkowski, C. T. Seto, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4316–4325.
- [139] I. S. Choi, X. Li, E. E. Simanek, R. Akaba, G. M. Whitesides, *Chem. Mater.* **1999**, *11*, 684–690.
- [140] G. Ceve, D. Marsh, *Phospholipid Bilayers: Physical Principles and Models*, Wiley, New York, **1987**.
- [141] J. N. Israelachvili, S. Marcelja, R. G. Horn, *Q. Rev. Biophys.* **1980**, *13*, 121–200.
- [142] R. B. Gennis, *Biomembranes: Molecular Structure and Function*, Springer, New York, **1989**.
- [143] J. N. Israelachvili, D. J. Mitchell, B. W. Ninham, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 2* **1976**, *72*, 1525–1568.
- [144] H. Hauser, I. Pascher, S. Sundell, *J. Mol. Biol.* **1980**, *137*, 249–264.
- [145] M. W. Tate, S. M. Gruner, *Biochemistry* **1989**, *28*, 4245–4253.
- [146] J. M. Seddon, *Biochim. Biophys. Acta* **1990**, *1031*, 1–69.
- [147] D. F. O'Brien, B. Armitage, A. Benedicto, D. E. Bennett, H. G. Lamparski, Y.-S. Lee, W. Srisiri, T. M. Sisson, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 861–868.
- [148] W. Srisiri, T. M. Sisson, D. F. O'Brien, K. M. McGrath, Y. Han, S. M. Gruner, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4866–4873.
- [149] V. Percec, J. Heck, D. Tomazos, F. Falkenberg, H. Blackwell, G. Ungar, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 2799–2811.
- [150] V. Percec, D. Tomazos, J. Heck, H. Blackwell, G. Ungar, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 31–44.
- [151] V. Percec, G. Johansson, G. Ungar, J. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9855–9866.
- [152] V. Percec, C.-H. Ahn, T. K. Bera, G. Ungar, D. J. P. Yeardley, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1070–1083.
- [153] V. Percec, J. A. Heck, D. Tomazos, G. Ungar, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1993**, 2381–2388.
- [154] S. Stewart, G. Liu, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 348–352; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 340–344.
- [155] N. Nakashima, S. Asakuma, J. M. Kim, T. Kunitake, *Chem. Lett.* **1984**, 1709–1712.
- [156] J. H. Fuhrhop, P. Schnieder, J. Rosenberg, E. Boekema, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3387–3390.
- [157] K. Yamada, H. Ihara, T. Ide, T. Fukumoto, C. Hirayama, *Chem. Lett.* **1984**, 1713–1716.
- [158] D. D. Archibald, P. Yager, *Biochemistry* **1992**, *31*, 9045–9055.
- [159] P. Yager, P. E. Schoen, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1984**, *106*, 371–81.
- [160] P. Yager, P. E. Schoen, C. Davies, R. Price, A. Singh, *Biophys. J.* **1985**, *48*, 899–906.
- [161] B. R. Ratna, S. Baral-Tosh, B. Kahn, J. M. Schnur, A. S. Rudolph, *Chem. Phys. Lipids* **1992**, *63*, 47–53.
- [162] J. H. Georger, A. Singh, R. R. Price, J. M. Schnur, P. Yager, P. E. Schoen, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6169–6175.
- [163] B. N. Thomas, C. R. Safinya, R. J. Plano, N. A. Clark, *Science* **1995**, *267*, 1635–1638.
- [164] W. Helfrich, J. Prost, *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3065–3068.
- [165] J. V. Selinger, F. C. MacKintosh, J. M. Schnur, *Phys. Rev. E* **1996**, *53*, 3804–3818.
- [166] J. M. Schnur, B. R. Ratna, J. V. Selinger, A. Singh, G. Jyothi, K. R. K. Easwaran, *Science* **1994**, *264*, 945–947.
- [167] M. S. Spector, K. R. K. Easwaran, G. Jyothi, J. V. Selinger, A. Singh, J. M. Schnur, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 12943–12946.
- [168] J. M. Schnur, P. E. Schoen, P. Yager, J. M. Calvert, J. H. Georger, R. Price, US 4911981, **1990**.
- [169] B. A. Cornell, V. L. Braach-Maksvytis, L. King, P. D. Osman, B. Raguse, L. Wiczorek, R. J. Pace, *Nature* **1997**, *387*, 580–583.
- [170] D. U. Roemer, G. P. Lorenzi, A. L. Weisenhorn, *Thin Solid Films* **1994**, *238*, 285–289.
- [171] A. L. Weisenhorn, D. U. Roemer, G. P. Lorenzi, *Langmuir* **1992**, *8*, 3145–3149.
- [172] K. Motesarei, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1347.
- [173] K. Motesarei, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11306–11312.
- [174] O. Braha, B. Walker, S. Cheley, J. J. Kasianowicz, L. Song, J. E. Gouaux, H. Bayley, *Chem. Biol.* **1997**, *4*, 497–505.
- [175] L.-Q. Gu, O. Braha, S. Conlan, S. Cheley, H. Bayley, *Nature* **1999**, *398*, 686–690.
- [176] J. Sanchez-Quesada, H. Bayley, M. R. Ghadiri, O. Braha, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11757–11766.
- [177] S. Fernandez-Lopez, M. S. Kim, E. C. Choi, M. Delgado, J. R. Granja, A. Khasanov, K. Kraehenbuehl, G. Long, D. A. Weinberger, K. Wilcoxen, M. R. Ghadiri, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [178] K. Fukasaku, K. Takeda, K. Shiraishi, *J. Phys. Soc. Jpn.* **1997**, *66*, 3387–3390.
- [179] H. Okamoto, M. Kasahara, K. Takeda, K. Shiraishi, *Pept. Sci.* **1999**, *36*, 67–70.
- [180] P. Carloni, W. Andreoni, M. Parrinello, *Phys. Rev. Lett.* **1997**, *79*, 761–764.
- [181] J. P. Lewis, N. H. Pawley, O. F. Sankey, *J. Phys. Chem. B* **1997**, *101*, 10576–10583.
- [182] R. A. Jishi, N. C. Braier, C. T. White, J. W. Mintmire, *Phys. Rev. B* **1998**, *58*, 16009–16011.
- [183] V. Barachevsky, *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.* **1997**, *3055*, 2–11.

- [184] V. Barachevsky, M. Alifimov, V. Nazarov, *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.* **1998**, 3468, 293–301.
- [185] V. A. Barachevsky, *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.* **1997**, 2968, 77–86.
- [186] C. B. McArdle, *Appl. Photochromic Polym. Syst.* **1992**, 1–30.
- [187] Z. Sekkat, W. Knoll, *Adv. Photochem.* **1997**, 22, 117–195.
- [188] J. A. Delaire, K. Nakatani, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1817–1845.
- [189] I. Willner, *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 347–356.
- [190] I. Y. Galaev, B. Mattiasson, *Trends Biotechnol.* **1999**, 17, 335–340.
- [191] M.-H. Hao, H. A. Scheraga, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 433–440.
- [192] M. R. Ghadiri, A. K. Fernholz, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 9633–9635.
- [193] M. R. Ghadiri, C. Choi, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1630–1632.
- [194] M. S. Vollmer, T. D. Clark, C. Steinem, M. R. Ghadiri, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1703–1706; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1598–1601.
- [195] C. Steinem, A. Janshoff, M. S. Vollmer, M. R. Ghadiri, *Langmuir* **1999**, 15, 3956–3964.
- [196] H. Rapaport, H. S. Kim, K. Kjaer, P. B. Howes, S. Cohen, J. Als-Nielsen, M. R. Ghadiri, L. Leiserowitz, M. Lahav, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1186–1191.
- [197] J. D. Hartgerink, M. R. Ghadiri, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [198] D. D. Archibald, S. Mann, *Nature* **1993**, 364, 430–433.
- [199] R. C. Smith, W. M. Fischer, D. L. Gin, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4092–4093.
- [200] L. Smilowitz, A. Hays, A. J. Heeger, G. Wang, J. E. Bowers, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 6504–6509.
- [201] S. A. Jenekhe, J. A. Osaheni, *Chem. Mater.* **1994**, 6, 1906–1909.
- [202] M. Kawa, J. M. J. Frechet, *Thin Solid Films* **1998**, 331, 259–263.
- [203] M. Kawa, J. M. J. Frechet, *Chem. Mater.* **1998**, 10, 286–296.
- [204] H. Deng, D. L. Gin, R. C. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3522–3523.
- [205] S. A. Miller, E. Kim, D. H. Gray, D. L. Gin, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3206–3210; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3022–3026.
- [206] O. Bouloussa, J. Michel, M. Dupeyrat, *Stud. Phys. Theor. Chem.* **1983**, 24, 87–95.
- [207] M. G. Khaledi, A. H. Rodgers, *Anal. Chim. Acta* **1990**, 239, 121–128.
- [208] J. L. Smart, J. A. McCammon, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2283–2284.
- [209] D. W. Urry, *J. Phys. Chem. B* **1997**, 101, 11007–11028.
- [210] G. Jones, *Org. React. N. Y.* **1967**, 15, 204–299.
- [211] E. Kimura, H. Hashimoto, T. Koike, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10963–10970.
- [212] R. A. Thompson, S. Allenmark, *J. Colloid Interface Sci.* **1992**, 148, 241–246.
- [213] S. Bhattacharya, K. Snehalatha, *Langmuir* **1995**, 11, 4653–4660.
- [214] O. A. El Seoud, *Adv. Colloid Interface Sci.* **1989**, 30, 1–30.
- [215] R. R. Price, M. Patchan, A. Clare, D. Rittschof, J. Bonaventura, *Biofouling* **1992**, 6, 207–216.
- [216] R. Price, M. Patchan, *J. Microencapsulation* **1991**, 8, 301–306.
- [217] R. R. Price, M. Patchan, *J. Microencapsulation* **1993**, 10, 215–222.
- [218] R. R. Price, M. Patchan, A. Clare, D. Rittschof, J. Bonaventura, *Recent Dev. Biofouling Control* **1994**, 321–334.