

Die innere Struktur des Kerns von Nanokapseln reagiert auf eine Kommunikation der Hüllen**

Gareth W. V. Cave, Jochen Antesberger,
Leonard J. Barbour, Robert M. McKinlay und
Jerry L. Atwood*

Die interne Symmetrie und die daraus resultierenden Packungsmotive von Mikrosphären haben sich in den letzten Jahren zu einem interessanten Forschungsgebiet entwickelt.^[1] Analog, wenngleich wesentlich komplexer, gestaltet sich die Untersuchung von Zell-Zell- und Zell-Substrat-Wechselwirkungen über die Zellmembranen.^[2] So kann sich die Hüllestruktur des Augenbohnen-Chloroseflecken-Virus (cowpea chlorotic mottle virus) reversibel ändern, wodurch sich die Virenhülle je nach Bedarf öffnet oder schließt, um einen Durchgang zur Kavität zu schaffen.^[3] Supramolekulare, selbstorganisierte Kapseln können Modelle für solch komplexe Prozesse sein. Vielversprechend ist zudem ihre Verwendung für die Nanotechnologie im Bereich der Wirkstoffverabreichung, nachhaltigen chemischen Synthese, Herstellung neuartiger Materialien und der Stofftrennung.^[4-7]

Untersuchungen zur Selbstorganisation von einfachen organischen Bausteinen zu molekularen Behältern liefern im Allgemeinen nur wenige Erkenntnisse über das Schicksal der eingeschlossenen Gastmoleküle.^[8-10] Die eingeschlossene Gastmatrix innerhalb dieser molekularen Behälter kann als ein neuer Aggregatzustand angesehen werden.^[11] Ein detailliertes Verständnis der Wechselwirkungen und der relativen Orientierung der beteiligten Gastmoleküle ist jedoch bisher auf einige wenige Fälle von geringer Komplexität beschränkt.^[12,13]

Wir haben bereits zuvor die Selbstorganisation von Pyrogallol[4]aren-Bausteinen zu einem kugelförmigen, selbst in wässrigem Medium stabilen Hexamer beschrieben.^[8,14] Bisher konnten nur Kapseln aus C-Isobutylpyrogallol[4]aren^[8,14,15] und C-Propylpyrogallol[4]aren^[16] röntgenographisch charakterisiert werden. Es war in diesen Fällen jedoch nicht möglich, auch Informationen über die eingeschlossenen Gastmoleküle zu erhalten. Somit konnte über die genaue Natur der Wechselwirkungen der Gastmoleküle untereinander und mit der Wirtstruktur nur spekuliert werden.^[10,17] Wir zeigen

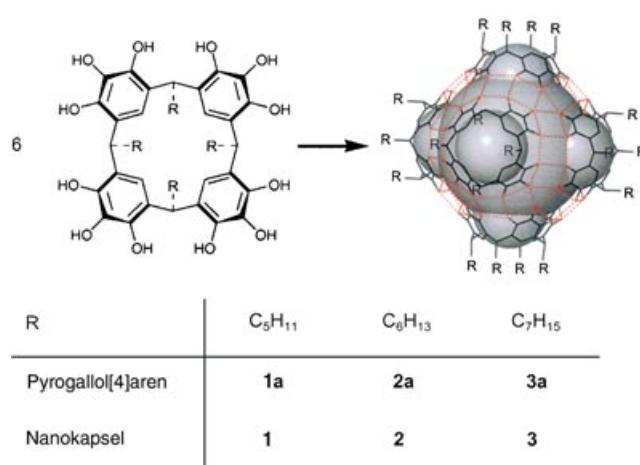
[*] Dr. G. W. V. Cave, J. Antesberger, R. M. McKinlay, Prof. J. L. Atwood
Department of Chemistry
University of Missouri-Columbia
Columbia, MO 65211 (USA)
Fax: (+1) 573-884-9606
E-mail: atwoodj@missouri.edu

Prof. L. J. Barbour
Department of Chemistry
University of Stellenbosch
Matieland, 7602 (Südafrika)

[**] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation gefördert.
 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

hier zum ersten Mal, dass die Gastmoleküle im Inneren des Wirtbehälters ihre räumliche Orientierung als Reaktion auf die Wechselwirkung benachbarter Nanokapseln anpassen. Bemerkenswerterweise führt die Derivatisierung der äußeren Oberfläche der Nanokapseln mit unterschiedlich langen aliphatischen Resten zu einer höchst spezifischen Packungsordnung im festen Zustand, die wiederum die Organisation der Gastmoleküle in den Cavitanden beeinflusst.

Die makrocyclischen Pyrogallol[4]aren-Bausteine **1a–3a** (siehe Schema 1) können leicht mithilfe nachhaltiger Techniken durch lösungsmittelfreie, säurekatalysierte Kondensation von Pyrogallol mit einem Aldehyd synthetisiert werden. Kristallisation von **1a–3a** aus gängigen Lösungsmitteln bei Standardbedingungen führt üblicherweise zur Bildung der kinetisch bevorzugten Doppelschichtstruktur.^[15,19] Die lipophilen Reste greifen ineinander, und die Hydroxygruppen der Pyrogallol-Einheiten binden über Wasserstoffbrücken an benachbarte Moleküle, wodurch sich Blattstrukturen aus parallel aneinander gereihten Molekülen bilden. Die zuvor angewendete Methode zur Auslösung der Selbstorganisation von **1a–3a** zu den sphärischen Hexameren **1–3** wurde nun durch eine einfachere Methode ersetzt, bei der die Verbindungen in einer Ethylacetatlösung umkristallisiert werden. Dies ermöglichte eine reproduzierbare Durchführung der Synthese in quantitativer Ausbeute unter normalen Laborbedingungen (Schema 1).



Schema 1. Synthese und Struktur der Nanokapseln **1–3**.

Die Röntgenstrukturanalyse der Nanokapseln **1–3** ergibt, dass sich jeweils sechs Pyrogallol[4]aren-Makrocyclen zu kugelförmigen Hexameren mit einem Durchmesser von ca. 4 nm zusammenlagern (Abbildung 1).^[8,14,16] Diese Anordnung wird durch 72 Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert, davon 48 intermolekulare (acht intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen pro gebundenen Makrocyclus). Dagegen hat die Nanokapsel aus sechs Resorcin[4]aren-Einheiten und acht Wassermolekülen (mit der Struktur eines Archimedischen abgestumpften Würfels (snub cube))^[20] nur 60 Wasserstoffbrückenbindungen, von denen 36 intermolekular sind (nur 2.6 intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen für jede gebundene Einheit). Diese Nanokapsel kann

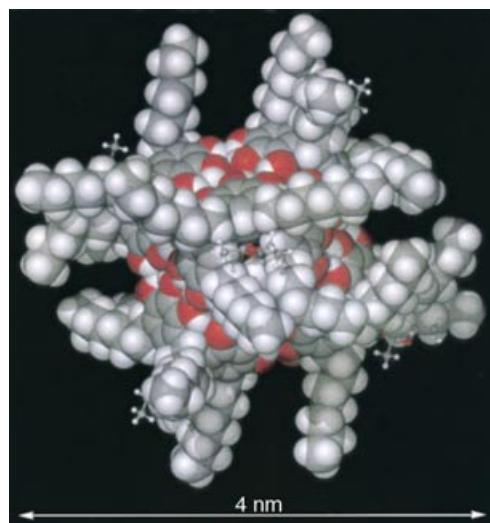


Abbildung 1. Kalottenmodell von **3**.

bis zu acht Benzolmoleküle aufnehmen.^[10,17] Die Kapseln **1–3** haben eine gegenüber der Zahl ihrer Bausteine größere Zahl von Wasserstoffbrückenbindungen und sind daher stabiler in polaren Medien.^[14] Diese Stabilität ist wichtig für mögliche biologische Anwendungen.

Die Thermogravimetrie/Infrarot(TG/IR)-Analyse von **3** belegt, dass bei der langsamen Erhitzung einer getrockneten Probe zu zwei deutlich unterschiedlichen Zeitpunkten Ethylacetat freigesetzt wird: Ein Gewichtsverlust von 7.5 %, der zwischen 70 und 105 °C auftritt, entspricht dem Verlust der sechs Ethylacetatmoleküle außerhalb der Kavität, ein weiterer Gewichtsverlust von 8 % unmittelbar vor der Zersetzung, zwischen 225 und 275 °C, entspricht einem Verlust der gebundenen Ethylacetat- und Wassermoleküle. Bei der TG/IR-Analyse des Monomers **3a** ist dagegen kein signifikanter Gewichtsverlust oberhalb des Lösungsmittelsiedepunkts bis zur schnellen Zersetzung von **3a** bei 290 °C zu beobachten. In Einklang mit den Resultaten der TG/IR-Analyse zeigt die Röntgenstrukturanalyse, dass innerhalb der Wirtanordnung sechs Ethylacetatmoleküle ein fehlgeordnetes Wassermolekül umgeben. ¹H-NMR-Untersuchungen von **3** in CDCl₃ zufolge gibt es zwölf Ethylacetatmoleküle pro Nanokapsel. Wir folgern aus dem zweistufigen Verlust von Ethylacetat und der Röntgenstrukturanalyse von **3**, dass bei einer Temperatur zwischen 70 und 105 °C die externen Ethylacetatmoleküle aus den Taschen im Gitter freigesetzt werden. Die Gastmatrix aus Ethylacetat und Wasser wird von den Nanokapseln im Kristallgitter gehalten, bis diese bei ca. 225 °C aufbrechen. Die Molekülformel lautet daher [(C-Heptylpyrogallol[4]aren)_n(Ethylacetat)₆(H₂O)]·6(Ethylacetat), bei einer Molekülmasse von 6746.72. Die 7.5 % Gewichtsverlust bei tieferer Temperatur entsprechen dem Verlust von sechs Molekülen Ethylacetat aus dem Gitter außerhalb der Nanokapsel. Der folgende Gewichtsverlust von 8 % entspricht dem Verlust der Gastmatrix, d. h. dem gleichzeitigen Verlust von einem Molekül Wasser und sechs Molekülen Ethylacetat.

Die Nanokapseln **1–3** enthalten jeweils sieben Gastmoleküle (sechs Ethylacetatmoleküle und ein Wassermolekül), die

Zahl der äußeren Ethylacetatmoleküle hängt jedoch von der Länge der aliphatischen Ketten ab. Laut Röntgenstrukturanalyse hält **1** sechs Moleküle Ethylacetat in den Taschen zwischen den Ketten: drei an der Basis von drei **1a**-Bausteinen und drei weitere eingeschlossen im Raum, der durch die Verzahnung benachbarter Alkylketten gebildet wird. Bei **2** sind es acht Moleküle Ethylacetat: zwei an der Basis von zwei **2a**-Monomeren und sechs weitere zwischen benachbarten Seitenketten. Bei **3** sind alle sechs äußeren Ethylacetatmoleküle innerhalb der Alkylketten an der Basis jedes **3a**-Monomers eingeschlossen.

1 und **3** ordnen sich in einfach hexagonalen und hexagonal-dichtesten Packungen an (Abbildung 2a bzw. b). Die Nanokapseln werden durch ihre lipophilen Seitenketten auseinander gehalten. Die Alkylketten verschiedener Nano-

Nanokapsel durch ihre Carbonylgruppen ($O\cdots O = 2.763$ und 2.848 \AA ; Abbildung 3).

In den Nanokapseln **1** und **3** hüllen geordnete Reihen von Ethylacetatmolekülen ein isoliertes Wassermolekül ein. Die Methylgruppen orientieren sich zur Basis der Pyrogallol[4]aren-Makrocyclen hin, und das einzelne Wassermoleköl hält sich im Zentrum der Matrix auf (Abbildung 4a). Kom-

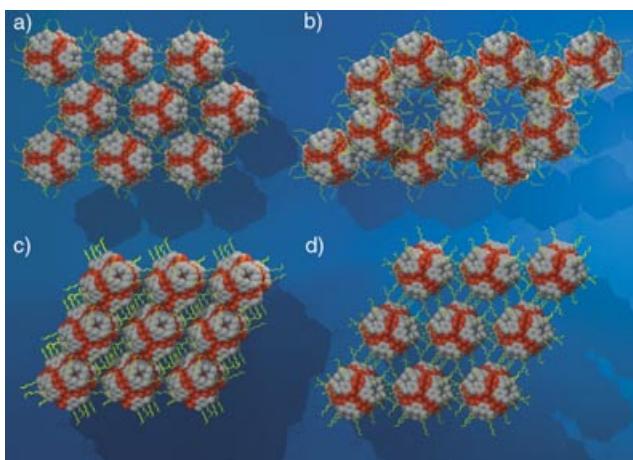


Abbildung 2. Molekùlpackung der Nanokapseln a) **1**, b) **3**, c), d) **2**.

kapseln durchdringen sich nur teilweise, wenn sie die lipophilen Membranen zwischen den Nanokapseln bilden. Besteht die lipophile Kette aus sechs Kohlenstoffatomen, werden die Nanokapseln bemerkenswerterweise nicht auseinander gedrängt, sondern aggregieren zu über Wasserstoffbrücken verbundenen Nanostäbchen (**2**, Abbildung 2c, d und Abbildung 3). Vier OH-Gruppen auf gegenüberliegenden Seiten jeder Kapsel bilden Wasserstoffbrücken zu zwei benachbarten Kapseln ($O\cdots O = 2.732, 3.146$ und 3.174 \AA ; Abbildung 3). Infolgedessen werden die Hùllen der jeweiligen Nanokapseln verzerrt, was sich wiederum auf die Packung der Gastmatrix auswirkt. Die verzerrten Wasserstoffbrückenbindungen innerhalb der Wirthùllen ermöglichen vier Ethylacetat-Gastmolekülen die Bildung von Wasserstoffbrücken zur

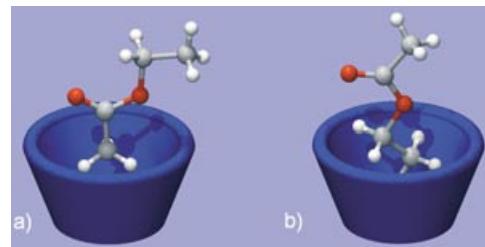


Abbildung 4. Orientierung von Ethylacetat innerhalb der Nanokapsel: a) Methylgruppe nach unten, b) Ethylgruppe nach unten.

munizieren benachbarte Nanokapseln miteinander über die Wasserstoffbrückenbindungen in **2**, dann reorientieren die an den Wirt durch Wasserstoffbrücken gebundenen Gastmoleküle ihre Ethylgruppen in der Basis der Makrocyclen (Abbildung 4b); die beiden verbleibenden Ethylacetat-Gastmoleküle positionieren ihre Carbonylgruppen nach unten in die Spalte des Makrocyclus, wie es bei **1** und **3** beobachtet wurde. (Die genaue Position des Wassermoleküls konnte wegen der ausgeprägten Fehlordnung nicht bestimmt werden.) Dieser Unterschied in den Wechselwirkungen und daher der Fluidität der Gastmoleküle resultiert eindeutig aus der Kommunikation – oder dem Fehlen derselben – zwischen den Hùllen benachbarter Nanokapseln.

Das Innenvolumen von **1** und **3** beträgt ca. 1300 \AA^3 , **2** umschließt nur ca. 1200 \AA^3 . Das geringere Volumen von **2** wird den Wechselwirkungen zwischen benachbarten Nanokapseln zugeschrieben, bei denen eine Pyrogallol-Einheit innerhalb der Ebene, die zwischen drei wasserstoffbrückenbildenden Pyrogallol[4]aren-Bausteinen gebildet wird, ebenfalls mit angrenzenden Nanokapseln über Wasserstoffbrücken wechselwirkt. Folglich ist die Symmetrie der Nanokapsel verzerrt, da sich die Pyrogallol[4]aren-Bausteine verdrehen, um die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Kapseln zu erleichtern. Durch diese Verzerrung der hexagonalen, von den drei Monomeren gebildeten Ebene weicht ihre Struktur um ca. 46° ($\chi(O211-O11-O143)$) vom planaren Zustand ab; dieses Merkmal zeigt nur Nanokapsel **2**.

Die Gastmoleküle nehmen 40 bzw. 44 % des Gesamtvolumens der größeren Cavitanden und des verzerrten Konformers **2** ein.^[21] Diese Werte sind deutlich geringer als der Wert von 55 % bei einer optimalen Packungseffektivität,^[22] sie stimmen jedoch ausgezeichnet mit dem unlängst berechneten Volumenanteil von ca. 43 % überein, den die acht Benzolmoleküle im abgestumpften Würfel des Resorcin[4]aren/Wasser-Systems beanspruchen.^[10]

Wir konnten zeigen, dass eine geringe Variation von Strukturparametern – wie hier der Länge der Alkylketten der Pyrogallol[4]arene (\pm ein Kohlenstoffatom) – große Auswirkungen auf die Kristallpackung und die Wechselwirkungen

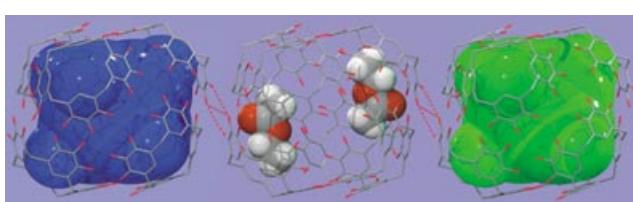


Abbildung 3. Wasserstoffbrückenbindungen innerhalb der Nanokapseln **2** und zwischen benachbarten Nanokapseln.

zwischen Nanokapseln haben kann. Die Kommunikation zwischen Nanokapseln wirkt sich demnach durch die Hülle der Kapsel hindurch auf die darin befindliche Gastmatrix aus. Die räumliche Anordnung der Gastmoleküle innerhalb der Nanokapseln **1–3** gibt einen wertvollen Einblick in die Wechselwirkungen und die Fluidität dieses „neuen Aggregatzustands der Materie“.^[11]

Experimentelles

Die Synthese der Pyrogallol[4]arene erfolgte mithilfe einer lösungsmittelfreien Technik analog zur Synthese von Resorcin[4]arenen.^[18] Die Nanokapseln wurden durch langsame Verdunstung von Ethylacetat aus einer Pyrogallol[4]aren-Lösung (150 mg in 5 mL) als kristallines Material erhalten, das für die Röntgenstrukturanalyse geeignet ist.

Thermogravimetrische Analyse: Eine typische Analyse wurde durchgeführt mit 18.464 mg einer kristallinen Probe der Nanokapsel mit einem TS-Q50-Thermogravimetrie-Analysegerät, gekoppelt an ein Thermo-Nicolet-AEM-FT-IR-Spektrometer, das mit einer Nexus-TGA-IR-Schnittstelle ausgestattet war. Die Probe wurde unter einem Stickstoffstrom von 20 mL min^{-1} bei einer konstanten Geschwindigkeit von $1^\circ \text{C min}^{-1}$ von 30 auf 500°C geheizt. Die IR-Spektren der mobilen Phase wurden in einem Wellenzahlbereich von $1000\text{--}3000 \text{ cm}^{-1}$ mit einer Auflösung von einem Spektrum pro Minute aufgenommen.

Röntgenstrukturanalyse: Die Strukturdaten befinden sich in den Hintergrundinformationen zu diesem Artikel. CCDC-228139 (Kapsel **1**), CCDC-228138 (Kapsel **2**), CCDC-228137 (Kapsel **3**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos über www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html erhältlich (oder können bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ; Fax: (+44) 1223-336-033; oder deposit@ccdc.cam.ac.uk).

Eingegangen am 19. Mai 2001

Stichwörter: Calixarene · Cavitanden · Nanostrukturen · Selbstorganisation · Wasserstoffbrücken · Wirt-Gast-Systeme

- [1] V. N. Manoharan, M. T. Elessar, D. J. Pine, *Science* **2003**, *301*, 483–487.
- [2] a) J. C. Canman, L. A. Cameron, P. S. Maddox, A. Straight, J. S. Tirnauer, T. J. Mitchison, G. Fang, T. M. Kapoor, E. D. Salmon, *Nature* **2003**, *424*, 1074–1078; b) H. Lodish, A. Berk, L. S. Zipurski, P. Matsudaira, D. Baltimore, J. Darnell, *Molecular Cell Biology*, 4. Aufl., Freeman, New York, **2000**.
- [3] T. Douglas, M. Young, *Nature* **1998**, *393*, 152–155.
- [4] S. Sortino, S. Giuffrida, S. Fazio, S. Monti, *New J. Chem.* **2001**, *25*, 707–713.
- [5] M. Yoshizawa, T. Kusukawa, M. Fujita, K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6311–6312.
- [6] L. R. MacGillivray, J. L. Atwood, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1080–1096; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1018–1033.
- [7] C. Zandonella, *Nature* **2003**, *423*, 10–12.
- [8] J. L. Atwood, L. J. Barbour, A. Jerga, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 4837–4841.
- [9] G. W. Orr, L. J. Barbour, J. L. Atwood, *Science* **1999**, *285*, 1049–1052.
- [10] A. Shivanyuk, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3432–3433.
- [11] J. C. Sherman, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4527–4528.

- [12] G. W. V. Cave, M. J. Hardie, B. A. Roberts, C. L. Raston, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3227–3231.
- [13] C. L. Raston, G. W. V. Cave, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 279–282.
- [14] J. L. Atwood, L. J. Barbour, A. Jerga, *Chem. Commun.* **2001**, 2376–2377.
- [15] T. Gerkensmeier, W. Iwanek, C. Agena, R. Fröhlich, S. Kotila, C. Näther, J. Mattay, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2257–2262.
- [16] J. L. Atwood, L. J. Barbour, A. Jerga, *J. Supramol. Chem.* **2001**, *1*, 131–134.
- [17] L. Avram, Y. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15148–15149.
- [18] B. A. Roberts, G. W. V. Cave, C. L. Raston, J. L. Scott, *Green Chem.* **2001**, *3*, 280–284.
- [19] A. Shivanyuk, J. C. Friese, S. Doring, J. Rebek, Jr., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6489–6496.
- [20] L. R. MacGillivray, J. L. Atwood, *Nature* **1997**, *389*, 469–472.
- [21] L. J. Barbour, MC AVITY, program for the determination of the volume of a molecular cavity, University of Missouri-Columbia, Missouri, USA, **2003**, <http://x-seed.net/cavity.html>.
- [22] A. S. Mecozzi, J. Rebek, Jr., *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1016–1022.