



Carsten Schmuck. Foto: Timo Bobert

Die Bildung von Nanoteilchen im Sinne eines „bottom-up“ Ansatzes durch die Selbstaggregation kleiner Bausteine ist in den letzten Jahren zunehmend in den Blickpunkt des Interesses gerückt. Neben den seit vielen Jahrzehnten bekannten klassischen Nanostrukturbildnern werden in letzter Zeit verstärkt kleine, niedermolekulare Bausteine als Ausgangspunkt für die Synthese von selbstassemblierten Nanoteilchen untersucht. Wir beschäftigen uns in unserer Forschung vor allem mit der Ionenpaar-vermittelten Selbstassemblierung kleiner Zwitterionen. Schaltbare Materialien, die auf ihre Umgebung reagieren, stellen interessante Ausgangspunkte für mögliche zukünftige Anwendungen zum Beispiel im Bereich des Wirkstofftransportes oder der Funktionsmaterialien dar.

Neue Wege zu Nanoteilchen

Wie bringt man einzelne Moleküle dazu, sich zu Nanoteilchen zusammenzulagern?

Von Carsten Schmuck

Der Begriff „Nano“ ist derzeit in aller Munde. Nanotechnologie wird als die Schlüsseltechnologie des 21. Jahrhunderts angesehen. Man verspricht sich von ihr zum Beispiel neue, moderne Werkstoffe und Materialien wie Farben, Lacke, Kunststoffe mit besonderen Eigenschaften. Autos, die je nach Lust und Laune des Fahrers ihre Farbe wechseln können, oder Kunststoffe,

die je nach Bedarf mal transparent oder undurchsichtig sind. Mit Fenstern aus solchen Materialien könnte man sich die Rollläden sparen. Ein Knopfdruck und die Scheibe wird von selbst lichtundurchlässig. So jedenfalls könnte unsere Zukunft aussehen, wenn man in den Zeitungen über das Potenzial von Nanomaterialien liest. Aber bereits jetzt finden wir Nanomaterialien in

vielen Bereichen unseres täglichen Lebens: Sonnenschutzmittel enthalten Nanopartikel aus Titandioxid, Silbernanopartikel werden als antibakterielle Beschichtung beispielsweise in Kühlschränken oder Kathetern verwendet, in der Medizin werden Eisenoxid-Nanopartikel zur Diagnostik oder als Trägersysteme für Wirkstoffe zur Tumorthherapie eingesetzt und spezielle nanostrukturierte

rierte Oberflächen sind aufgrund des so genannten „Lotuseffektes“ selbstreinigend (Abb. 1a). Kein Wunder, dass man sich auch in Zukunft viel von der Nanotechnologie verspricht. „Go Nano“ wirbt daher passend das Bundesforschungsministerium. Aber auch über mögliche Risiken von Nanoteilchen wird derzeit viel spekuliert. Ist Feinstaub nicht auch (zumindest teilweise) Nanostaub? Wie viel weiß man tatsächlich über die gesundheitlichen Auswirkungen von Nanoteilchen? Hierüber wird derzeit viel diskutiert und debattiert, auch wenn wenig Konkretes bekannt ist. Das Umweltbundesamt rät daher zur Vorsicht beim Einsatz von Nanomaterialien, so lange deren Gefährdungspotenzial noch nicht ausreichend untersucht ist. Zu diesen Themenkomplexen besteht offensichtlich noch großer Forschungs- und Aufklärungsbedarf. Erfreulicherweise haben sich die Universitäten und Forschungseinrichtungen

mittlerweile dieser Fragen angenommen. An unserer Universität wird zum Beispiel ein deutschlandweites Schwerpunktprogramm der Deutschen Forschungsgemeinschaft koordiniert, das die biologischen Effekte von Nanoteilchen untersucht.

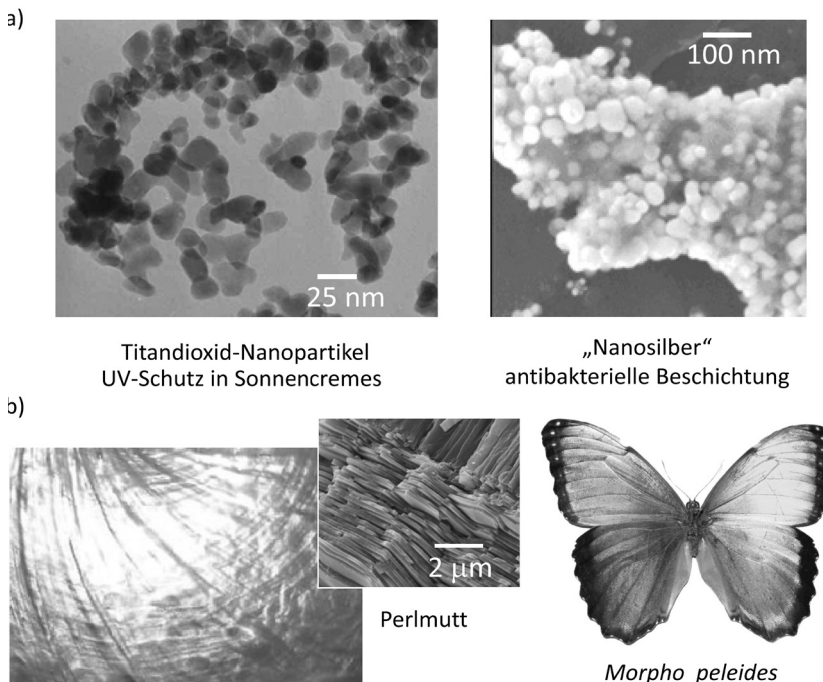
Natürlich sind Nanoteilchen keine Erfindung des Menschen, sondern die Natur nutzt seit jeher die besonderen Eigenschaften von Nanomaterialien für ihre Zwecke (Abb. 1b). Der Lotuseffekt wurde bereits erwähnt. Aber auch die Knochenbildung oder die Strukturen von Muschelschalen sind perfekte Beispiele für natürliche Nanotechnologie. Komplexe Nanomaschinen wie das Ribosom sind in Zellen für die Proteinsynthese verantwortlich und manche Viren wie zum Beispiel das Tabakmosaikvirus (ein Pflanzenbefallendes Virus) sind letztendlich nichts anderes als Nanoteilchen, bei denen sich viele kleine einzelne Proteine zur einer selbstassemblier-

ten Virushülle zusammenlagern (Selbstassemblierung bedeutet die Zusammenlagerung von vielen identischen Teilchen zu einer größeren Einheit). Ein klassisches Beispiel für eine Nanostrukturbildung durch den so genannten „bottom-up“ Ansatz (siehe unten).

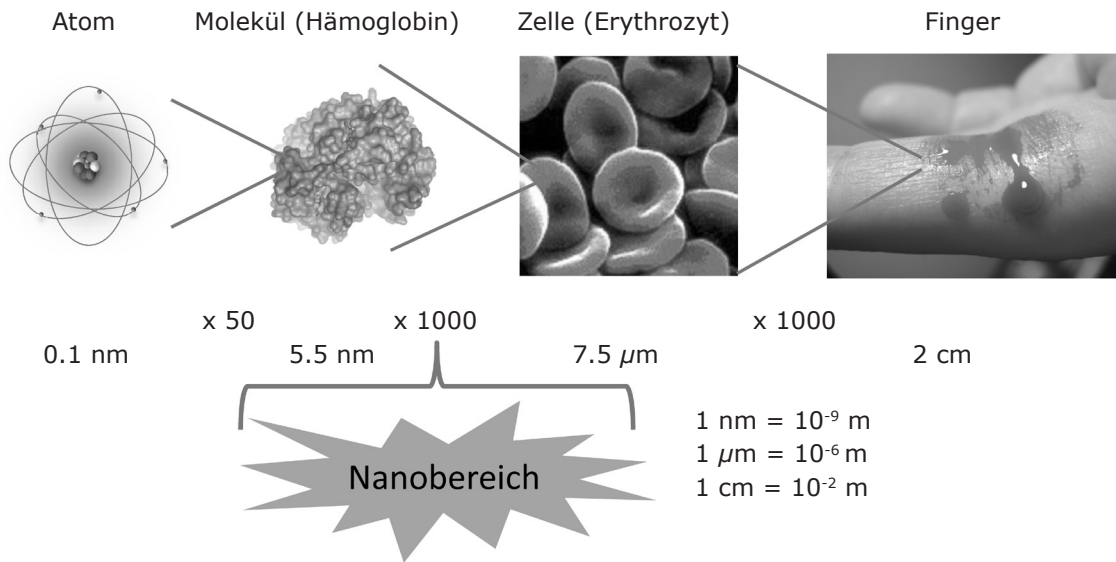
Was ist aber nun das besondere am Nano? Unbestritten sind Nanoteilchen eine eigene Klasse von Materialien, die faszinierende Eigenschaften aufweisen, die sich von denen makroskopischer Materialien ebenso deutlich unterscheiden können wie von einzelnen Molekülen. Wir beschäftigen uns in unserer Arbeitsgruppe damit, neue Methoden zu entwickeln, um Nanoteilchen in Lösung durch Selbstassemblierung vieler einzelner Moleküle zu bilden. Welche Wege wir hierbei gehen und welche interessanten Eigenschaften diese Nanoteilchen haben können, soll im Folgenden erläutert werden.

Was sind Nanoteilchen?

Die Vorsilbe *Nano* kommt aus dem Griechischen (*nanos*) und bedeutet Zwerg. Offensichtlich handelt es sich bei Nanoteilchen also um Teilchen, die deutlich kleiner sind als übliche makroskopische Teilchen, die wir anfassen und sehen können. Aber wie klein sind diese „Zwerg-Teilchen“? Die Vorsilbe *Nano* bezeichnet als physikalische Maßeinheit den milliardsten Teil (10^{-9}) von etwas. Nanoteilchen sind somit Teilchen, die eine Größe von einem bis zu typischerweise einigen hundert Nanometern aufweisen. Ein Nanometer (10^{-9} m) ist der millionste Teil eines Millimeters (Abb. 2). Das ist natürlich unvorstellbar klein. Sehen oder Anfassen kann man ein einzelnes Nanoteilchen daher nicht. Zum Vergleich: Ein menschliches Haar (Durchmesser etwa 50 Mikrometer = 0.05 mm) ist tausendmal größer als ein typisches Nanoteilchen! Selbst die meisten Bakterien sind deutlich größer. Auf der anderen Seite sind Nanoteilchen in der



(1) Beispiele für Nanomaterialien im Alltag (a) und in der Natur (b). Titandioxid-Nanopartikel werden in Sonnencremes als UV-Absorber verwendet. Silbernanopartikel wirken antibakteriell und werden zur Beschichtung von medizinischen Geräten, Kühlschränken oder Kleidung eingesetzt. Der schillernde Glanz von Perlmutter und Schmetterlingsflügel stammt von nanostrukturierten Oberflächen, deren besondere lichtbrechende Eigenschaften für die Farbeffekte verantwortlich sind.



(2) Was bedeutet Nano? Ein Nanometer sind 10⁻⁹ m, also der Millionste Teil eines Millimeters. Nanoteilchen haben eine Größe, die zwischen denen von einzelnen Molekülen und größeren Strukturen wie beispielsweise Zellen liegt. Diese Sonderstellung zwischen molekularen und makroskopischen Objekten ist für die besonderen Eigenschaften der Nanoteilchen verantwortlich.

Regel sehr viel größer als einzelne Moleküle oder gar Atome, aus denen alle Materie letztendlich aufgebaut ist. Atome haben eine typische Größe von 0.1 Nanometern, selbst die größten Moleküle (wenn man Polymere, also Kunststoffe, mal außer Acht lässt), kommen – wenn überhaupt – gerade mal auf eine Größe von einigen wenigen Nanometern.

Was sind die besonderen Eigenschaften von Nanoteilchen?

Nanoteilchen stehen also von ihrer Größe her zwischen den Atomen und Molekülen einerseits und den makroskopischen Materialien und Objekten andererseits. Aus dieser Zwischenstellung resultieren auch ihre besonderen Eigenschaften. Nanoteilchen bestehen aus einigen wenigen bis hin zu einigen Tausenden Molekülen oder Atomen. Sie können damit Eigenschaften aufweisen, für die normale Materialien, die aus Milliarden und Abermilliarden von Molekülen oder Atomen bestehen, schlicht zu groß sind, ein

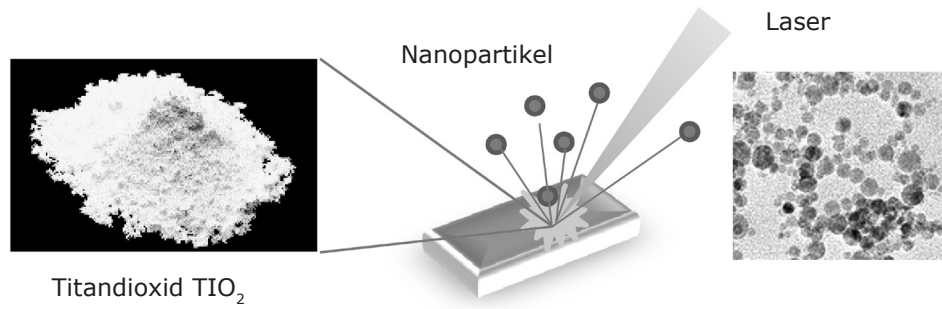
einzelnes Molekül hingegen aber zu klein. So hängen beispielsweise die optischen Eigenschaften von Teilchen ganz entscheidend von ihrer Größe ab. Genauer gesagt, vom Verhältnis der Größe der Teilchen zur Wellenlänge des Lichtes. Da unser Auge nur Licht mit einer Wellenlänge im Bereich von etwa 400 bis 800 Nanometern wahrnehmen kann (sichtbares Licht), verwundert es nicht, dass gerade Nanoteilchen besondere optische Eigenschaften aufweisen können. Beispiele hierfür sind der schillernde Perlmutter in Muscheln oder irisierende Schmetterlingsflügel (Abb. 1b). Aber nicht nur die physikalischen Eigenschaften wie die Lichtbrechung sind bei Nanoteilchen anders als bei Molekülen oder makroskopischen Teilchen. Auch die chemischen Eigenschaften der einzelnen Moleküle, die die Nanoteilchen bilden, können sich verändern. Die Natur nutzt dieses Prinzip zum Beispiel im Photosystem 2, das für die Photosynthese in grünen Pflanzen und bestimmten Bakterien verantwortlich ist und damit letztendlich die Grundlage für unser aller Leben

darstellt. Vereinfacht gesprochen, besteht das Photosystem 2 aus vielen einzelnen Proteinen, also Eiweißmolekülen, die sich zu einem Nanoteilchen zusammenlagern. In dieses Nanoteilchen werden an bestimmten, genau definierten Stellen Farbstoffe eingebaut, die sich in ihren Absorptionseigenschaften gegenseitig so beeinflussen, dass einfallendes Sonnenlicht möglichst effizient aufgenommen und für die Photosynthese genutzt werden kann. Ohne diese Nanostrukturierung wäre keine effiziente Lichtaufnahme möglich.

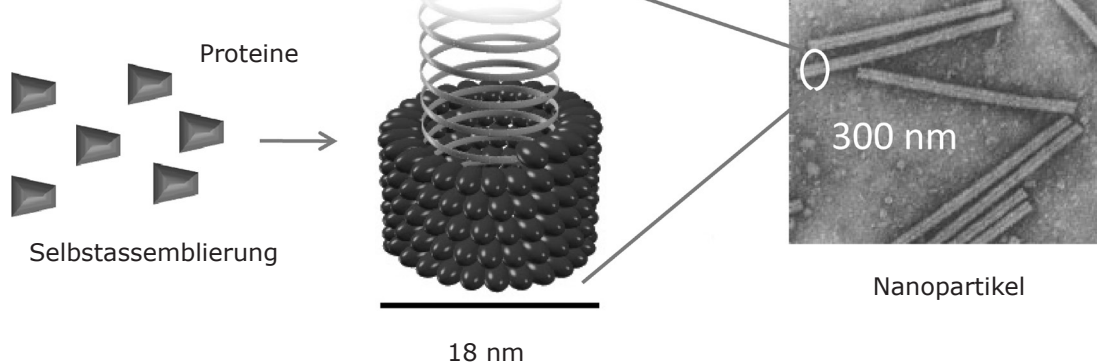
Wie baut man Nanoteilchen?

So unterschiedlich die verschiedenen Arten von Nanoteilchen sind (organisch/anorganisch; metallisch/keramisch; kompakt/hohl; sphärisch/eckig, etc.), so verschieden sind die speziellen Methoden wie man Nanoteilchen herstellen kann. Letztendlich gibt es aber nur zwei prinzipielle Ansätze, um Nanoteilchen herzustellen (Abb. 3): den „top-down“ und den „bottom-up“ Ansatz. Beim „top-down“ Ansatz geht man von

a) TOP-DOWN



b) BOTTOM-UP



(3) Top-down und bottom-up Ansatz zur Darstellung von Nanoteilchen. a) Beim „top-down“ Ansatz werden makroskopische Objekte, wie zum Beispiel Titandioxidpulver, physikalisch zu immer kleineren Partikeln zerlegt. Im gezeigten Beispiel werden durch Laserablation (Verdampfung der Probe durch einen energiereichen Laserstrahl) Titandioxid-Nanopartikel erzeugt. b) Beim „bottom-up“ Verfahren geht man hingegen von einzelnen Molekülen aus, die sich zu größeren Nanoteilchen zusammenlagern (selbstassemblieren). Ein Beispiel ist die Bildung der etwa 300 Nanometer langen und 18 Nanometer dicken stäbchenförmigen Hülle des Tabakmosaikvirus, die durch Selbstassemblierung von 2130 identischen Proteinen entsteht.

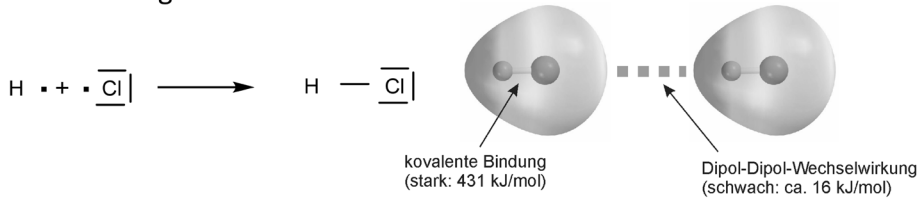
makroskopischen Objekten aus und zerkleinert diese durch mechanische oder thermische Prozesse wie Zermahlen oder Laserverdampfung immer weiter, bis man letztendlich zu Nanoteilchen kommt. Dieses Verfahren wird vor allem zur technischen Darstellung von Nanoteilchen verwendet. Der zweite Ansatz („bottom-up“) geht von den noch kleineren Molekülen aus, die dann zu den größeren Nanoteilchen aggregiert werden. Sind diese aus empfindlichen Molekülen aufgebaut, ist dieser Ansatz der einzig gangbare Weg, da durch die mechanische oder thermische Belastung beim „top-down“ Verfahren solche Moleküle zerstört werden. Die Natur stellt Nanoteilchen daher ebenfalls nach

dem „bottom-up“ Verfahren her. Die Bildung der Virushülle beim Tabakmosaikvirus durch Selbstassemblierung einzelner Proteine (Abb. 3b) wurde bereits erwähnt.

Beim „bottom-up“ Verfahren müssen sich also mehrere Moleküle zu einem größeren Aggregat zusammenlagern. Man spricht von einem supramolekularen Prozess, also einem Vorgang, der über ein einzelnes Molekül hinaus geht. Es handelt sich um „Chemistry beyond the molecule“ wie Jean-Marie Lehn, Chemie-Nobelpreisträger aus dem Jahr 1987, diese Forschung einmal treffend bezeichnet hat. Die supramolekulare Chemie, also der Zweig der Chemie, der sich mit dem Wechselspiel von Molekülen

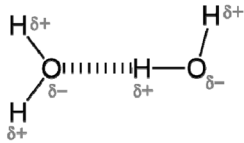
beschäftigt, ist gerade an der Universität Duisburg-Essen besonders stark vertreten. Mehrere Arbeitsgruppen in der Chemie synthetisieren die verschiedensten Arten von supramolekularen Systemen und Nanoteilchen, die zusammen mit Physikern auf ihre besonderen Eigenschaften hin untersucht werden. Theoretiker analysieren die Kräfte, die die Nanoteilchen zusammenhalten, und versuchen deren Strukturen vorherzusagen. Und zusammen mit Biochemikern und Medizinern werden mögliche Anwendungen von Nanoteilchen erforscht. In unserer eigenen Forschung beschäftigen wir uns vorwiegend mit Nanoteilchen, die durch schwache, so genannte nichtkovalente Kräfte zusammenge-

a) Atombindung



b) Nichtkovalente Kräfte

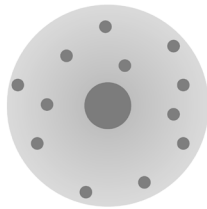
Wasserstoffbrücken



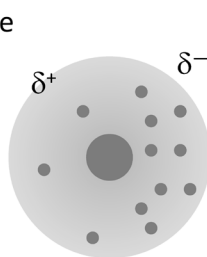
Ionen-Dipol-Wechselwirkung



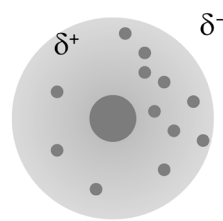
Van der Waals-Kräfte



Fluktuationen in der Elektronenhülle eines Atoms



induzierter Dipol



entgegengesetzt induzierter Dipol

Anziehung

Gulliver-Effekt

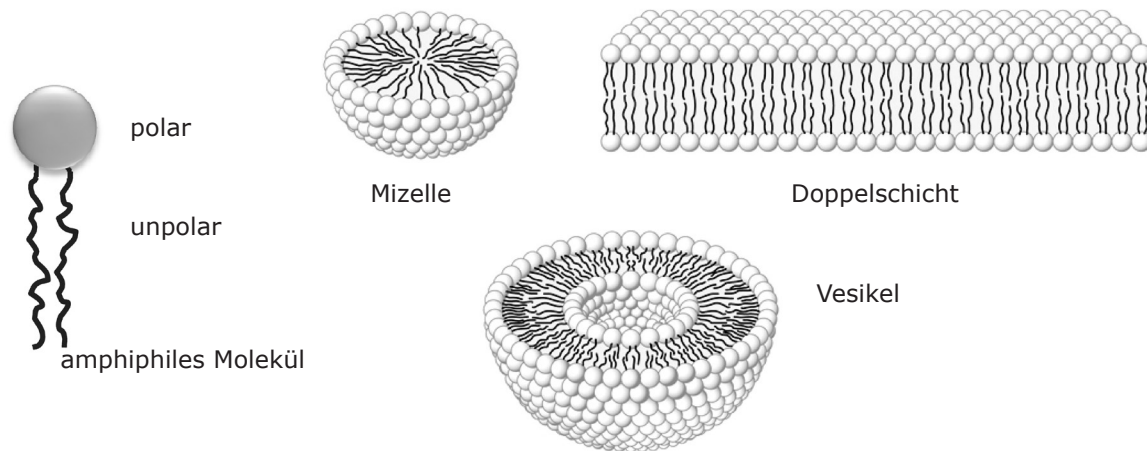
(4) Vergleich von kovalenten Atombindungen und nichtkovalenten Kräften. a) Bei einer kovalenten Atombindung werden zwei Atome in einem Molekül durch ein gemeinsames Elektronenpaar zusammengehalten – wie im gezeigten Beispiel der Bildung eines HCl-Moleküls. Atombindungen sind in der Regel sehr fest (431 kJ/mol beim HCl-Molekül). Moleküle sind daher, wenn sie einmal gebildet sind, sehr stabil. b) Nichtkovalente Kräfte, die zwischen ganzen Molekülen wirken, sind demgegenüber um einen Faktor 10 bis 100 schwächer und erreichen maximal nur einige wenige kJ/mol. Es werden daher viele schwache, nichtkovalente Kräfte wie zum Beispiel Wasserstoffbrücken, Ionen-Dipol- oder van der Waals-Kräfte gleichzeitig benötigt, um zwei oder mehr Moleküle zu einem stabilen Aggregat zusammen zu lagern („Gulliver-Effekt“).

halten werden. Wasserstoffbrücken, Ladungswchselwirkungen, van der Waals-Kräfte oder Wechselwirkungen von aromatischen Molekülen gehören hierzu (Abb. 4). Diesen Wechselwirkungen ist gemein, dass sie im Vergleich zu den starken kovalenten Bindungen, die auch die Atome in Molekülen zusammenhalten, sehr viel schwächer sind. Typische Atombindungen wie zum Beispiel C-C- oder C-H-Bindungen in organischen Molekülen wie Ethan haben eine Stärke von etwa 350 bis 450 kJ/mol, wohingegen eine H-Brücke in Lösung vielleicht gerade einmal maximal 5 kJ/mol Energie liefert. Man muss also sehr, sehr viele dieser schwachen Wechselwirkungen gleichzeitig vorliegen

haben, um ein stabiles Teilchen zu bilden. Man spricht vom so genannten Gulliver-Effekt. Ähnlich, wie die Liliputaner sehr viele schwache Seile brauchten, um den Riesen Gulliver in ihrem Land an den Boden zu fesseln, werden viele schwache nichtkovalente Kräfte benötigt, um ein stabiles Aggregat zu bilden. Einige dieser schwachen Wechselwirkungen sind leider auch heute noch nur unzureichend verstanden. Außerdem ist es teilweise nach wie vor sehr schwierig, gezielte schwache Wechselwirkungen zwischen bestimmten Molekülen zu verwirklichen. Die Moleküle sollen sich im Idealfall ja nicht irgendwie zusammenlagern, sondern in einer ganz bestimmten Art und Weise, mit

einer möglichst definierten Struktur.

Wieso macht man sich dann trotz dieser Probleme die Mühe, basierend auf nichtkovalenten Wechselwirkungen Nanoteilchen zu bauen? Gerade die geringe Stärke der nichtkovalenten Wechselwirkungen ist auch ihr großer Vorteil gegenüber kovalenten Bindungen. Ein Molekül, das einmal synthetisiert wurde, ist in der Regel ein stabiles Teilchen. Es wird viel Energie benötigt, um es wieder zu zerstören, also die chemischen Bindungen innerhalb des Moleküls wieder zu brechen. Das ist von der Natur so gewollt, denn andernfalls hätten wir alle, die wir aus Molekülen aufgebaut sind, ein Problem. Manchmal ist es aber auch von Interesse, ein Teilchen zu haben,



(5) Vesikelbildung. Amphiphile Moleküle, die aus einem polaren, wasserlöslichen und einem unpolaren, wasserabweisenden Teil bestehen, lagern sich in Wasser entweder zu Mizellen oder zu Doppelschichten zusammen. Diese Doppelschichten können sich dann zu einer Hohlkugel, einem Vesikel, falten. Die beiden Außenseiten der Vesikelmembran bestehen aus den polaren Teilen der Moleküle, während die unpolaren Molekülteile ins Innere der Membran weisen.

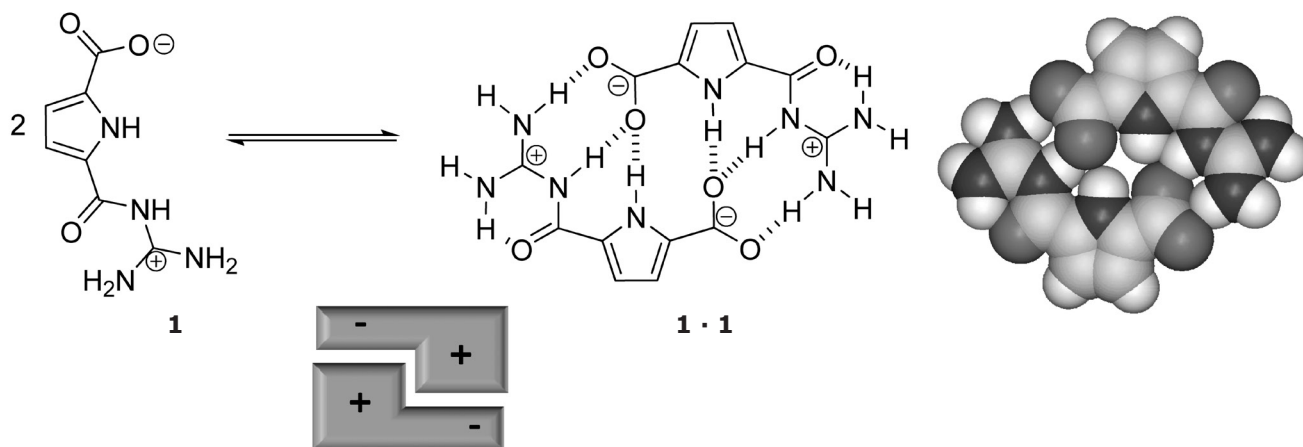
das sich nur unter bestimmten äußeren Bedingungen bildet und wieder verschwindet, wenn sich diese Bedingungen ändern. Solche Materialien, die auf ihre Umgebung reagieren können – man spricht auch von responsiven Materialien –, lassen sich gerade hervorragend auf der Basis nichtkovalenter Wechselwirkungen realisieren. Diese sind nämlich nicht nur schwach, sondern ihre Stärke hängt auch von der Umgebung ab, beispielsweise von der Temperatur oder dem Lösemittel. Man kann nichtkovalente Kräfte also im Gegensatz zu Atombindungen von außen leicht beeinflussen! Dies bietet die faszinierende Möglichkeit, durch eine gezielte Veränderung der Umgebung auch die Nanoteilchen gezielt zu verändern. So gibt es bereits Nanoteilchen, die ihre Form und Größe je nach pH-Wert (also dem Säuregrad) der sie umgebenden Lösung verändern können. Die geringe Stärke der nichtkovalenten Wechselwirkungen bedeutet auch, dass diese Nanoteilchen dynamisch sind. So können einzelne Moleküle das Nanoteilchen verlassen und an anderer Stelle wieder neu eingelagert werden. Wir haben es also nicht mit einem einmal gebildeten und dann statischen Teilchen zu tun, sondern

das Teilchen wird ständig umgebaut, verändert, teilweise abgebaut und wieder neu aufgebaut. Die Chemiker nennen so etwas ein dynamisches Gleichgewicht. Durch nichtkovalente Kräfte zusammengehaltene selbstassemblierte Nanoteilchen gehören daher zur Klasse der „weichen Materie“, deren physikalischen Eigenschaften sich in Abhängigkeit von äußeren Parametern leicht ändern können. Diese Reversibilität der Teilchenbildung hat zudem den großen Vorteil, dass Veränderungen der Struktur, die zum Beispiel durch mechanische Einflüsse von außen entstehen, sich von selbst wieder reparieren können. Der Weg zum supramolekularen Autolack, der seine Kratzer selbst repariert, ist damit vorgezeichnet. Erste Erfolge in dieser Richtung wurden tatsächlich bereits erzielt.

Selbstassemblierende Nanoteilchen

Welche Eigenschaften muss nun ein Molekül haben, damit es sich mit vielen anderen seiner Art reversibel zu einem Nanoteilchen zusammenlagert? Schauen wir uns zuerst einen bestimmten Typ von Nanoteilchen an, der sich auch in der Natur sehr häufig findet, die so

genannten Vesikel (Abb. 5). Hierbei handelt es sich um kugelförmige hohle Kapseln, deren Wand (auch Membran genannt) durch supramolekulare Wechselwirkung vieler einzelner Moleküle gebildet wird. Der häufigste Typ von Vesikeln besteht aus so genannten amphiphilen Molekülen, die aus einem polaren, wasserlöslichen Teil und einem unpolaren, wasserunlöslichen Teil bestehen. Was passiert nun, wenn man ein solches Amphiphil mit Wasser mischt? Die unpolaren Molekülteile werden von den Wassermolekülen abgestoßen (hydrophober Effekt). Wir kennen dies aus dem Alltag, wenn wir Öl in Wasser geben. Egal, wie intensiv wir beide Stoffe mischen, beim Stehenlassen trennen sie sich wieder. Es bilden sich zwei getrennte, nicht mischbare Phasen. So einfach ist es beim Amphiphil leider nicht. Denn die polaren Molekülteile sind ja wasserlöslich und wollen mit den Wassermolekülen in Wechselwirkung treten. Amphiphile Moleküle lagern sich daher in Wasser entweder zu Mizellen oder zu Vesikeln zusammen. Bei den Mizellen richten sich die unpolaren Molekülteile so aus, dass sie vom Wasser weg ins Innere der Mizelle ragen. Die polaren Molekülteile sind nach außen, zum Wasser



(6) Ein selbstkomplementäres Zwitterion. Jeweils 2 Moleküle des Zwitterions lagern sich zu einem Dimer zusammen, das durch zwei H-Brücken-verstärkte Ionenpaare zusammengehalten wird. Rechts ist die durch Röntgenstrukturanalyse bestimmte Struktur des Dimers gezeigt. Solche Moleküle nennt man selbstkomplementär, da sie mit sich selbst wechselwirken können.

hin ausgerichtet. Oder aber es bildet sich eine Doppelschicht. Zwei amphiphile Moleküle lagern sich so zusammen, dass die unpolaren Molekülteile jeweils zueinander zeigen und miteinander wechselwirken können, während die polaren Molekülteile auf beiden Seiten der Doppelschicht nach außen zum Wasser zeigen. Solche Doppelschichten können sich dann zu hohlen Kugeln zusammenlagern. Man erhält ein Vesikel. Jede biologische Zelle ist nichts anderes als ein solches Vesikel, das allgemein auch Liposom genannt wird. Innerhalb der Vesikelmembran werden die Moleküle durch van der Waals Wechselwirkungen zwischen den unpolaren Molekülteilen zusammengehalten. Das sind sehr, sehr schwache Wechselwirkungen zwischen induzierten Dipolen, die durch Fluktuationen in der Elektronenhülle der Moleküle entstehen. Das Problem mit Vesikeln auf der Basis von Amphiphilen ist, dass sie sich nur schwer wieder zerstören lassen, wenn sie sich einmal gebildet haben. Für die Zelle ist das von Vorteil, im Hinblick auf schaltbare, responsive Nanomaterialien aber eher von Nachteil. Wir versuchen daher andere Wege zu Vesikeln zu finden, die nicht auf klassischen amphiphilen

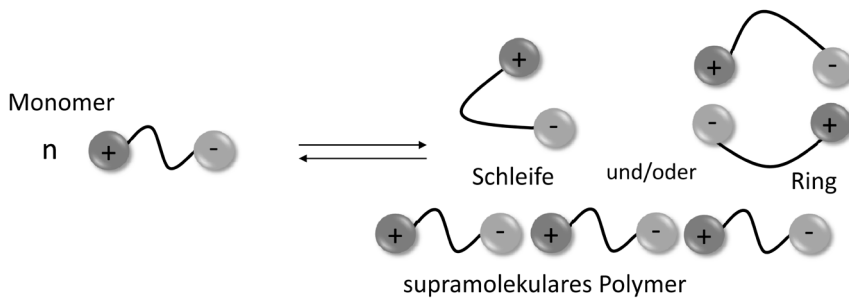
Molekülen basieren. Wir wollen so Nanomaterialien erhalten, die wir von außen schalten können. Erste Erfolge in dieser Richtung konnten wir in den letzten zwei bis drei Jahren erzielen.

Fallbeispiel 1: Vesikel aus selbstassemblierenden Zwitterionen

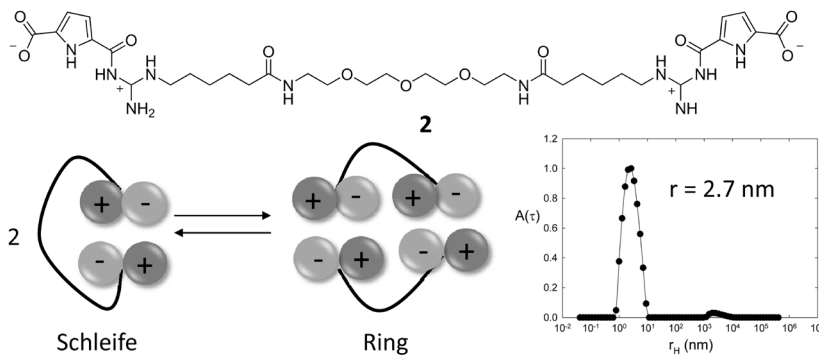
Bei dieser Suche kam uns vor einigen Jahren der Zufall zu Hilfe. Wir haben uns in anderen Projekten sehr intensiv mit supramolekularen Komplexbildungen beschäftigt, bei denen zwei Moleküle durch eine gezielte Ionenpaarbildung zusammengehalten werden. Triebkraft ist dabei die elektrostatische Wechselwirkung zwischen gegensätzlichen Ladungen. Eine negative und eine positive Ladung ziehen sich an. Allerdings sind solche Ladungswechselwirkungen gerade in wässriger Lösung nicht sonderlich stark. Die Wassermoleküle sind ausgesprochen polare Moleküle, die hervorragend sowohl mit positiven als auch mit negativen Ladungen wechselwirken können und so die Anziehung zwischen den Ladungen stark abschwächen. Wir wissen aus der Erfahrung, dass sich Kochsalz (NaCl) hervorragend in

Wasser auflöst, wobei die positiven Natriumionen und die negativen Chloridionen im Kochsalzkristall voneinander getrennt werden. Man kann daher nicht erwarten, dass eine einfache Coulomb-Wechselwirkung ausreicht, um zwei geladene Moleküle in Wasser in einem supramolekularen Komplex zusammenzuhalten. Und dies ist auch tatsächlich nicht der Fall. Wir haben daher spezielle Ionen entwickelt, zwischen denen nicht nur reine Coulomb-Kräfte wirken können, sondern zusätzliche Wasserstoffbrücken das Ionenpaar stabilisieren. Dadurch gelang es uns, auch in wässriger Lösung einigermaßen stabile Ionenpaare zu erhalten. Noch stärker sollten die beiden Moleküle zusammengehalten werden, wenn jedes von ihnen ein Zwitterion ist, da dann zwei H-Brücken-verstärkte Ionenpaare gleichzeitig ausgebildet werden. In der Tat konnten wir mit dem selbstkomplementären Guanidiniocarbonylpyrrol-Carboxylat-Zwitterion 1 (chemische Namen können manchmal ganz schöne Zungenbrecher sein) ein Molekül entwickeln, das sich zu einem sehr stabilen Dimer zusammenlagert (Abb. 6).

Nach diesen Arbeiten kam uns die Idee zu untersuchen, was



(7) Aggregationsmöglichkeiten selbstkomplementärer Moleküle. Je nach Länge, Flexibilität und chemischer Beschaffenheit des Abstandshalters zwischen den beiden komplementären Moleküleenden, können unterschiedliche Arten von Selbstaggregation auftreten, wie zum Beispiel die Bildung einer Schleife, eines dimeren Rings oder eines linearen supramolekularen Polymers.



(8) Selbstaggregation eines Di-Zwitterions. In verdünnter Lösung liegt 2 in Form einer molekularen Schleife vor, die bei höherer Konzentration reversibel in einen dimeren Ring von etwa sechs Nanometern Durchmesser übergeht, wie beispielsweise die dynamische Lichtstreuung (unten rechts) zeigt.

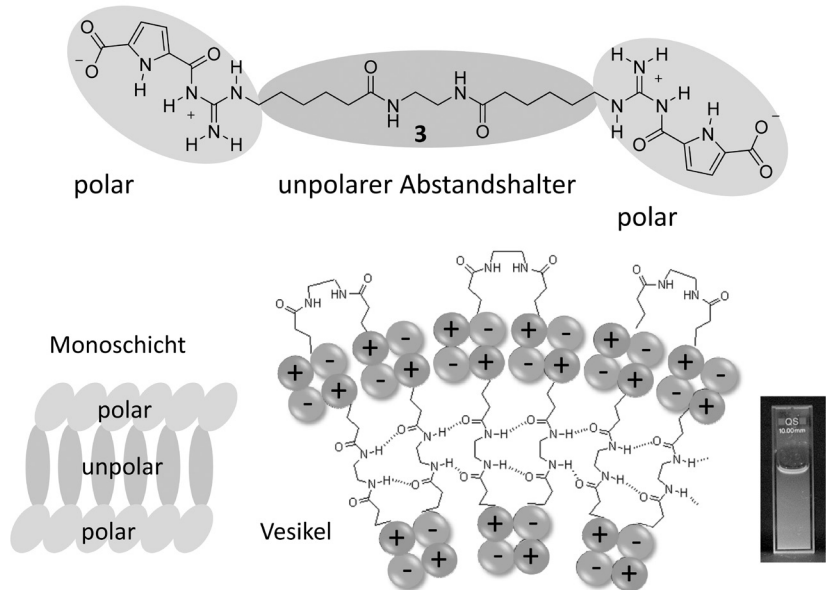
passiert, wenn wir zwei solcher Zwitterionen in einem Molekül vorliegen haben. Je nachdem, wie genau ein solches Di-Zwitterion gebaut ist, wie lang und flexibel zum Beispiel der Abstandshalter zwischen den beiden Zwitterionen ist, sollte man ganz unterschiedliche Arten der Selbstaggregation beobachten (Abb. 7). Wenn die beiden Zwitterionen durch einen ausreichend langen und flexiblen Molekülteil miteinander verbunden sind, dann sollte sich das Molekül zu einer Schleife falten; ähnlich wie eine Schlange, die sich in den Schwanz beißt. Das konnten wir in einem Beispiel, einem polaren Di-Zwitterion 2, tatsächlich beob-

bachten (Abb. 8). Wenn wir dann aber die Konzentration dieser Schleifen in der Lösung erhöhen, fangen diese an, zu einem cyclischen Dimer zu aggregieren, das mit etwa drei Nanometern bereits die Größe eines typischen (kleinen) Nanoteilchens aufweist. Dieses Beispiel unterstreicht die Reversibilität der Strukturbildung bei nichtkovalenten Wechselwirkungen. In Abhängigkeit von der Konzentration ändert sich die Art der Aggregate. Weder die Schleife noch der dimere Ring sind starre, fixe Teilchen, sondern bilden sich nur dann, wenn die Umgebungsbedingungen (hier die Konzentration) richtig sind. Der dimere Ring zerfällt sofort wieder

in die monomere Schleife, wenn wir die Lösung verdünnen. Das Verhalten dieses Di-Zwitterions (2, Abb. 8) hatten wir in dieser Form einigermaßen erwartet.

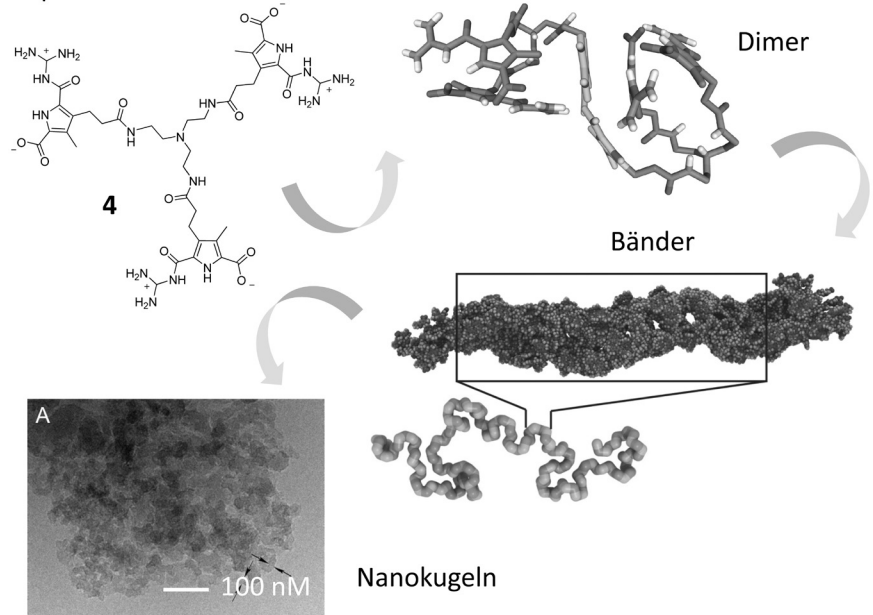
Völlig überraschend war dann aber das Verhalten eines auf den ersten Blick sehr ähnlichen Moleküls 3, bei dem wir lediglich den Abstandshalter in seiner chemischen Beschaffenheit etwas verändert hatten (Abb. 9). Hat das Di-Zwitterion 2 (Abb. 8) einen polaren, wasserlöslichen Abstandshalter, ist dieser in 3 (Abb. 9) unpolar und damit wasserabweisend. Auch dieses Teilchen bildet eine Schleife, die sich bei zunehmender Konzentration wiederum in einem dimeren Ring umlagert. Soweit nichts Neues. Wenn die Konzentration aber noch weiter zunimmt, bilden sich noch sehr viel größere Nanoteilchen, was man sofort daran sieht, dass die Lösung einen so genannten Tyndall-Effekt aufweist. Die Lösung wird trüb, obwohl keine ungelösten Partikel vorliegen. Ursache für diese Trübung ist die Lichtbrechung an Teilchen, deren Größe der Wellenlänge des sichtbaren Lichtes entsprechen muss, also im Bereich einiger hundert Nanometer liegt. Der Tyndall-Effekt ist damit ein Beispiel für die eingangs erwähnten, besonderen optischen Eigenschaften von Nanoteilchen, die sich aus ihrer speziellen Größe ergeben. Auch wenn damit sofort klar war, dass Nanoteilchen in der Lösung vorliegen, war es dann sehr schwierig herauszufinden, welche Teilchen vorliegen. Handelt es sich um Vesikel oder kompakte Nanopartikel oder lineare Polymere, die sich ähnlich wie ein Wollknäuel aufgewickelt haben? Zur Klärung dieser Fragen waren wir auf die Mithilfe von Kollegen insbesondere aus der physikalischen Chemie angewiesen. Zur Analyse von Nanoteilchen stehen eine Reihe von speziellen analytischen Methoden wie beispielsweise Lichtstreuung, Neutronenstreuung, Atomkraftmikroskopie, Elektronenmikroskopie

oder besondere NMR-Methoden zur Verfügung, die aber zumindest teilweise nur von Experten durchgeführt werden können. Erfreulicherweise ist das Umfeld gerade hier an der Universität Duisburg-Essen für diese Art von Forschung sehr gut. Die ersten Erkenntnisse haben wir aber zusammen mit einer Kollegin aus Erlangen, Prof. Franziska Gröhn, einer Expertin auf dem Gebiet der Licht- und Neutronenstreuung, gewinnen können. Sie konnte durch Kleinwinkelneutronenstreuung am Synchrotron in Grenoble nachweisen, dass unser Di-Zwitterion 3 in Lösung in Form von Vesikeln vorliegt. Dies ist zumindest auf den zweiten Blick verständlich, da das Molekül von seinem Aufbau her ein so genanntes Bolaamphiphil ist (Abb. 9). Zwei polare, geladene Gruppen sind durch einen unpolaren, wasserabweisenden Molekülteil miteinander verbunden. Von solchen Molekülen war bekannt, dass sie Vesikel bilden können, die aber im Gegensatz zu den klassischen Doppelschichten, die wir von biologischen Zellmembranen her kennen, aus einer Monoschicht bestehen. Völlig überraschend war aber die Beobachtung, dass die Membran der Vesikel nicht einheitlich dick ist. An ungefähr der Hälfte der Oberfläche ist die Membran in etwa eineinhalbmal so dick wie im übrigen Teil, wie eine genaue Auswertung der Neutronenstreuendaten ergab. Anscheinend lagern sich zusätzliche Moleküle in Form von Schleifen an die Oberfläche der Vesikel an. Der Grund hierfür ist noch nicht vollständig klar. Wir sehen aber an diesem Beispiel, dass selbst kleine Veränderungen in der Struktur eines Moleküls zu völlig anderem Aggregationsverhalten führen können. Die Triebkraft der Selbstassemblierung ist bei den Di-Zwitterionen 2 und 3 die Bildung der Ionenpaare. Die Art der gebildeten Struktur wird dann aber von den chemischen Eigenschaften – beispielsweise polar oder unpolar – des Abstandshalters bestimmt.

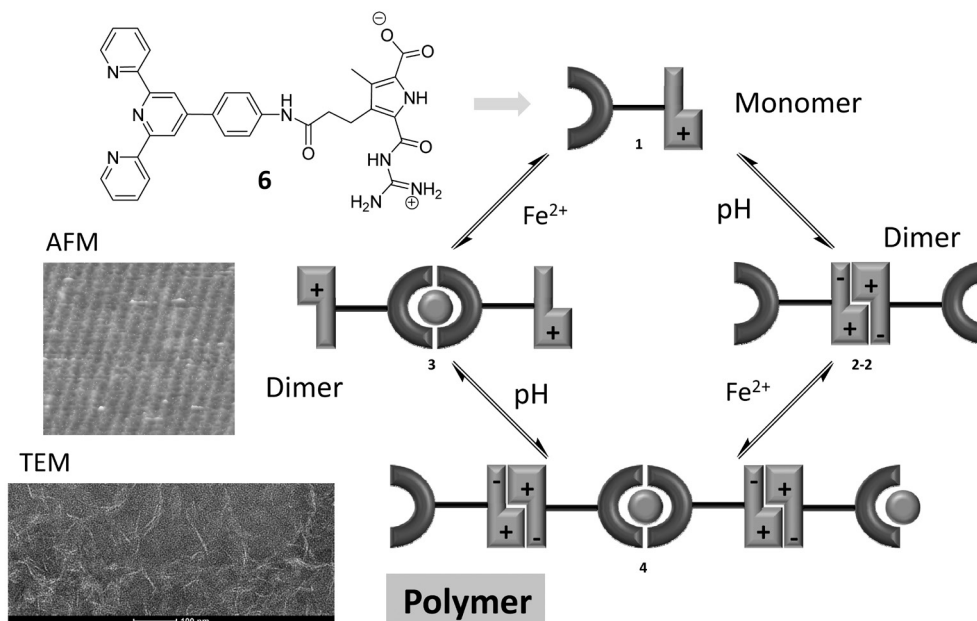


(9) Vesikelbildung eines Di-Zwitterions 3. Aufgrund des unpolaren Abstandshalters in 3 lagern sich die Moleküle in Wasser zu einer Membran zusammen, die sich zu einem Vesikel schließt. Die Trübung einer Lösung von 3 (Tyndall-Effekt, unten rechts) zeigt das Vorliegen von Nanoteilchen an. Neutronenstreuexperimente zeigten dann, dass die Vesikelmembran etwas komplizierter aufgebaut ist, da zusätzliche Moleküle 3 in Form von Schleifen an die Oberfläche der Membran binden.

Triple-Zwitterion



(10) Hierarchische Selbstassemblierung eines Triple-Zwitterions. Molekül 4 bildet in Lösung zuerst Dimere, dann bandartige Strukturen aus, die sich schließlich zu kompakten Nanokugeln zusammenlagern, wie zum Beispiel in der elektronenmikroskopischen Aufnahme unten links zu sehen ist.



(12) Bildung eines supramolekularen Polymers. Molekül 6 kann durch zwei externe Signale, den richtigen pH-Wert und die Zugabe von Fe²⁺-Ionen, vom monomeren über einen dimeren zu einem polymeren Zustand geschaltet werden. Die linearen supramolekularen Polymerfäden lassen sich sowohl auf einer Oberfläche in der Atomkraftmikroskopie (AFM) als auch in Lösung mittels Elektronenmikroskopie (TEM) nachweisen.

Christian Mayer ist ein Experte auf dem Gebiet der Untersuchung von Vesikeln mittels kernmagnetischer Resonanzspektroskopie (NMR). Wir wollen an dieser Stelle auf die Details dieser Methode nicht eingehen. Nur so viel sei gesagt, Christian Mayer kann nicht nur eindeutig nachweisen, dass Vesikel in einer Lösung vorliegen, sondern auch beobachten, wie das Lösemittel durch die Membran der Vesikel hindurch wandert. Entscheidend hierfür ist das Vorhandensein eines NMR-Signals für das in den Vesikeln eingeschlossene Lösemittel. Ist dieses Signal im Spektrum vorhanden, liegen Vesikel vor. Beobachtet man, wie schnell dieses Signal bei einer Veränderung der Messparameter des NMR-Experimentes verschwindet, kann man die Geschwindigkeit abschätzen, mit der das Lösemittel aus den Vesikeln heraus diffundiert. Bei solchen Messungen zeigte sich, dass unsere Vesikel erstaunlich dicht sind. Selbst auf einer Zeitskala von mehreren hundert Millisekunden bleiben die Lösemittelmoleküle in den Vesikeln einge-

schlossen! Klassische Vesikel auf der Basis amphiphiler Polymere sind demgegenüber sehr viel durchlässiger. Gibt man aber ein Äquivalent Salzsäure hinzu, wird das Zwitterion protoniert und die Vesikel zerfallen sofort. Das NMR-Signal für das eingeschlossene Lösemittel verschwindet. Wird dann durch die Zugabe eines Äquivalentes Base das Molekül wieder neutralisiert und damit das Zwitterion zurückgebildet, entstehen sofort wieder Vesikel. Das charakteristische NMR-Signal tritt wieder auf. Die neu gebildeten Vesikel sind vollkommen identisch mit den ursprünglichen Vesikeln. Sie haben exakt die gleiche Größe, die gleiche Durchlässigkeit und das gleiche Diffusionsverhalten. Der Schaltvorgang kann genauso auch in die andere Richtung erfolgen. Zugabe von Base zu den Vesikeln zerstört diese, Neutralisation mit Säure bildet sie zurück. Wir haben damit komplett reversibel pH-schaltbare Vesikel. Gerade im Hinblick auf die geringe Durchlässigkeit der Membran könnten solche Vesikel zum Beispiel

interessant sein als Trägersysteme für Wirkstoffe. Wird ein Krebsmedikament in ein solches Vesikel eingeschlossen, kann es im Körper bis zu einem Tumor wandern, ohne großen Schaden anzurichten. Da Tumorgewebe einen saureren pH-Wert aufweist als gesundes Gewebe, könnte dann durch diese Umgebungsveränderung das Vesikel geöffnet und der Wirkstoff am richtigen Ort freigesetzt werden. Momentan ist die Löslichkeit unserer Moleküle unter physiologischen Bedingungen für solche Anwendungen noch zu gering, aber unsere Forschungen zu schaltbaren Vesikeln stehen auch erst am Anfang.

Fallbeispiel 3: schaltbare supramolekulare Polymere

Neben Vesikeln beschäftigen wir uns auch mit supramolekularen Polymeren. Wir alle kennen klassische, kovalente Polymere aus dem Alltag. Es handelt sich um die typischen Kunststoffe wie Polyethylen, Polypropylen, Ple-

xiglas oder PVC, die aus unserem modernen Leben nicht mehr weg zu denken sind. Hierbei werden einzelne kleine Moleküle bei der Polymerisierung durch kovalente Atombindungen miteinander verknüpft. Es entstehen in der Regel lineare Ketten aus vielen Hunderttausend Monomeren. Wie stabil solche Polymere sind, kann jeder erahnen, der an geworfene Plastikflaschen in unserer Umwelt denkt. Die Eigenschaften eines Kunststoffes hängen von den Monomeren ab und vor allem natürlich von der Kettenlänge. Das bedeutet, wenn das Polymer einmal gebildet ist und die kovalenten Atombindungen zwischen den Monomeren existieren, lassen sich seine Eigenschaften nur noch geringfügig bis gar nicht mehr verändern. Ein anderer Weg zu Polymeren besteht wiederum in der reversiblen, auf nichtkovalenten Kräften basierenden Selbstassemblierung einzelner Moleküle. Dieser supramolekulare Ansatz bietet interessante Vorteile, da wir wiederum die Möglichkeit haben, die Polymerbildung von außen zu schalten. Die große Herausforderung besteht aber darin, Bausteine zu finden, die so stabil mit einander wechselwirken, dass supramolekulare Polymere mit einer ausreichenden Kettenlänge entstehen. Der Polymerisierungsgrad ist nämlich unmittelbar abhängig davon, wie fest die Monomere aneinander kleben. Die ersten supramolekularen Polymere, die entwickelt wurden, basierten auf Wasserstoffbrücken und weisen nur in unpolaren organischen Lösemitteln ausreichende Stabilität auf. In Wasser etwa zerfallen diese Polymere sofort. Dies ist zwar nicht für jede Anwendung ein Problem, aber wir sind bei unserer Forschung daran interessiert, supramolekulare Polymere zu entwickeln, die auch in polarer, wässriger Lösung stabil sind. Hierzu haben wir in einem ersten Beispiel wieder unser schon vorgestelltes Zwitterion verwendet, das wir diesmal mit einer Metall-Ligand-Bindungsstelle modifiziert haben (Abb. 12). Von diesem

Terpyridin genannten Baustein weiß man, dass er sehr stabile Komplexe mit bestimmten Metallkationen wie zum Beispiel Eisen bildet. Wir haben somit ein Molekül 6, mit zwei verschiedenen Enden. Jedes Ende kann mit sich selbst wechselwirken und ein stabiles Dimer bilden; aber nur, wenn die Umgebungsbedingungen richtig sind. Ist der pH-Wert im richtigen Bereich und das Molekül liegt als Zwitterion vor, dann kommt es zur Bildung eines Ionenpaar-Dimers. Ist beispielsweise Fe^{2+} vorhanden, bildet sich ein 2:1-Metallkomplex mit dem Terpyridin, in dem ein Eisenkation zwei Moleküle zu einem Dimer verknüpft. Nur wenn beide chemischen Signale, der richtige pH-Wert und die Eisen-Kationen, gleichzeitig vorhanden sind, dann kommt es zur Bildung eines linearen Polymers. Dieses Verhalten konnten wir tatsächlich in Lösung beobachten und eindeutig nachweisen. Selbst in wässriger Lösung bilden sich lineare Polymerfäden, die bis zu hundert Nanometer lang sein können. Auch die physikalischen Eigenschaften solcher Lösungen weisen typische Polymereigenschaften auf. So nimmt zum Beispiel die Viskosität der Lösung bei der Bildung des supramolekularen Polymers deutlich zu. Die Lösungen werden also zähflüssiger als man es für ein Monomer erwartet. Im Gegensatz zu einem klassischen, kovalenten Kunststoff können wir unser supramolekulares Polymer aber wieder von außen schalten. Zugabe von Säure oder Base zerstört das Zwitterion. Das Polymer zerfällt in dimere Metallkomplexe. Dies zeigt sich beispielsweise in der Viskosität der Lösungen, die deutlich abnimmt. Regeneriert man das Zwitterion durch Neutralisation, bildet sich das Polymer zurück, die Viskosität steigt wieder. Lässt man das Zwitterion intakt und entfernt das Eisenkation aus dem Komplex (etwa durch die Zugabe eines noch stärker an das Eisen bindenden Komplexliganden), so zerfällt das Polymer ebenfalls wieder, diesmal in Ionen-

paar-gebundene Dimere. Wir haben also ein supramolekulares Polymer, das auf zwei verschiedene Arten und Weisen schaltbar ist: durch Veränderung des pH-Wertes und die An beziehungsweise Abwesenheit eines Metallkations. Derzeit arbeiten wir daran, nicht nur lineare sondern auch dreidimensionale supramolekulare Polymere zu entwickeln. Ebenso bauen wir momentan Farbstoffe in die Polymere ein, um zu Nanomaterialien mit hoffentlich interessanten optischen Eigenschaften zu kommen. Solche Moleküle könnten unter anderem für die Entwicklung von organischen Leuchtdioden interessant sein.

Unsere Forschung auf dem Gebiet selbstassemblierender Nanoteilchen ist durch zufällige wissenschaftliche Beobachtungen in ganz anderem Zusammenhang entstanden. Geplant war diese Forschung anfangs nicht; ein typisches Beispiel für das, was man Serendipität in der Forschung nennt, das ist eine zufällige Beobachtung von etwas ursprünglich nicht Gesuchtem, das sich als neue und überraschende Entdeckung erweist. Serendipität ist ein wichtiger Motor für wissenschaftlichen Fortschritt und Neuerungen. Mittlerweile ist die Synthese und Untersuchung von Nanoteilchen ein Schwerpunkt in meiner Gruppe geworden. Wir haben dabei viel Spannendes gelernt und entdeckt und sind neugierig darauf, wo uns die Reise in der Zukunft noch hinführen wird.

Zusammenfassung

Die Bildung von Nanoteilchen im Sinne eines „bottom-up“ Ansatzes durch die Selbstaggregation kleiner Bausteine ist in den letzten Jahren zunehmend in den Blickpunkt des Interesses gerückt. Neben den seit vielen Jahrzehnten bekannten klassischen Nanostrukturbildnern wie amphiphilen Block-Copolymeren oder Tensiden, werden in letzter Zeit verstärkt kleine, niedermolekulare Bausteine als Aus-

gangspunkt für die Synthese von selbstassemblierten Nanoteilchen untersucht. Wir beschäftigen uns in unserer Forschung vor allem mit der Ionenpaar-vermittelten Selbstassemblierung kleiner Zwitterionen. Dabei stellt die Haupttriebkraft für die Aggregation die Bildung spezieller H-Brücken verstärkter Ionenpaare dar. Je nach Struktur und chemischer Beschaffenheit des Moleküls kann man dann völlig unterschiedliche Nanostrukturen erhalten. Wir haben sowohl Moleküle entwickelt, die Vesikel oder Nanokugeln bilden als auch lineare supramolekulare Polymere von bis zu 100 Nanometern Länge und mehr. Der große Vorteil dieses supramolekularen Ansatzes ist die Möglichkeit der externen Schaltbarkeit der Nanoteilchen. Wir konnten dies am Beispiel von pH-schaltbaren Vesikeln und Polymeren zeigen. Nur wenn die Umgebungsbedingungen richtig sind, bilden sich die Nanoteilchen. Ansonsten liegen die einzelnen monomeren Moleküle in Lösung vor. Solche schaltbaren Materialien, die auf ihre Umgebung reagieren, stellen interessante Ausgangspunkte für mögliche zukünftige Anwendungen zum Beispiel im Bereich des Wirkstofftransportes oder der Funktionsmaterialien dar.

Summary

Self-assembly of small building blocks can lead to the formation of large nanostructures in a so called "bottom-up" approach. Besides classical amphiphilic polymers or tensides, which have been known to form nanostructures in solution for a long time, recently new types of vesicle builders have been invented and have come more and more into focus. For example, we have developed a new class of self-complementary zwitterions which form stable ion paired aggregates, even in polar solution. Depending on the structure and chemical features of such

zwitterions, we were able to obtain different types of nanostructures such as vesicles, nanospheres and linear supramolecular polymers with a length of up to 100 nm and more. The advantage of this supramolecular approach is that the formation of the nanostructures can be controlled externally. For example, our systems can be triggered by the pH of the solution. Nanostructures are formed only within a certain pH range; otherwise individual monomers are present in solution. Such switchable materials, which can correspond to changes in their surrounding, might be of interest for applications e.g. for drug delivery of functional materials.

Der Autor

Carsten Schmuck studierte Chemie an der Ruhr-Universität Bochum und promovierte dort im Jahre 1994 bei Prof. Wolfgang R. Roth mit einer physikalisch-organischen Arbeit zur Gasphasenstabilität organischer Radikale. Anschließend ging er für zwei Jahre als Postdoktorand an die Columbia Universität in New York, um sich bei Prof. Ron Breslow mit bioorganischen Arbeiten zu Enzymmodellen und unnatürlichen Nukleinsäuren zu beschäftigen. Während der Habilitation an der Universität zu Köln, die 2001 abgeschlossen wurde, begann er sich für die supramolekulare Chemie zu interessieren und entwickelte unter anderem neue Bindungsmotive zur molekularen Erkennung von Anion in wässriger Lösung. Von 2002 bis 2008 war er Professor für Organische Chemie an der Universität Würzburg, bevor er im Sommer 2008 den Lehrstuhl 2 für Organische Chemie an der Universität Duisburg-Essen übernahm. Seine Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der molekularen Erkennung von Biomolekülen, dem Studium nichtkovalenter Wechselwirkungen sowie der Bildung von schaltbaren Nanostrukturen auf der Basis selbstassemblierender Zwitterionen.

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT
DUISBURG
ESSEN

Offen im Denken

ub | universitäts
bibliothek

Dieser Text wird über DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt. Die hier veröffentlichte Version der E-Publikation kann von einer eventuell ebenfalls veröffentlichten Verlagsversion abweichen.

DOI: 10.17185/duepublico/73841

URN: urn:nbn:de:hbz:464-20210217-103654-3

Alle Rechte vorbehalten.