

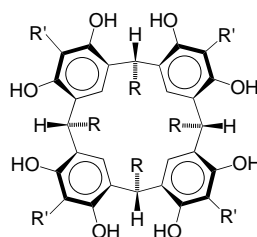
- [1] P. B. Hitchcock, M. F. Lappert, M. Layh, *Chem. Commun.* **1998**, 201.  
 [2] P. B. Hitchcock, M. F. Lappert, D.-S. Liu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1699.  
 [3] P. B. Hitchcock, M. F. Lappert, S. Tian, unveröffentlichte Ergebnisse.  
 [4] P. B. Hitchcock, M. F. Lappert, M. Layh, *Chem. Commun.* **1998**, 2179.  
 [5] a) A. Heine, R. Herbst-Irmer, G. M. Sheldrick, D. Stalke, *Inorg. Chem.* **1993**, 32, 2694; b) H. V. R. Dias, M. M. Olmstead, K. Ruhlandt-Senge, P. P. Power, *J. Organomet. Chem.* **1993**, 462, 1.  
 [6] P. B. Hitchcock, M. F. Lappert, M. Layh, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4745.  
 [7] J. Niesmann, U. Klingebiel, S. Rudolph, R. Herbst-Irmer, M. Noltemeyer, *J. Organomet. Chem.* **1996**, 515, 43.  
 [8] K. Tamao, Y. Nagakawa, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 218.  
 [9] P. Lassacher, A. G. Brook, A. J. Lough, *Organometallics* **1995**, 14, 4359.  
 [10] M. Ishikawa, T. Horio, Y. Yuzuriha, A. Kunai, T. Tsukihara, H. Naitou, *Organometallics* **1992**, 11, 597; M. Ishikawa, S. Matsuzawa, K. Hirotsu, S. Kamitori, T. Higuchi, *Organometallics* **1984**, 3, 1930; A. G. Brook, A. Baumegger, A. J. Lough, *Organometallics* **1992**, 11, 3088; M. Ishikawa, H. Sugisawa, H. Akitomo, K. Matsusaki, S. Kamitori, K. Hirotsu, T. Higuchi, *Organometallics* **1986**, 5, 2447; M. J. Fink, D. B. Puranik, M. P. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1315.  
 [11] B. Teclé, W. H. Ilsley, J. P. Oliver, *Organometallics* **1982**, 1, 875; S. Harder, J. Boersma, L. Brandsma, J. A. Kanters, *J. Organomet. Chem.* **1988**, 339, 7; M. P. Bernstein, F. E. Romesberg, D. J. Fuller, A. T. Harrison, D. B. Collum, Q.-Y. Liu, P. G. Williard, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5100; M. A. Nichols, P. G. Williard, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1568; D. Hoffmann, A. Dorigo, P. von R. Schleyer, H. Reif, D. Stalke, G. M. Sheldrick, E. Weiss, M. Geissler, *Inorg. Chem.* **1995**, 34, 262; H. Braunschweig, B. Gehrhus, P. B. Hitchcock, M. F. Lappert, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1995**, 621, 1922.  
 [12] Siehe beispielsweise H. Sakurai, Y. Nakadaira, A. Hosomi, Y. Eriyama, C. Kabuto, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 3359; R. Appel, C. Casser, F. Knoch, *Chem. Ber.* **1984**, 117, 2693.  
 [13] J. J. Mayerle, M. A. Flandera, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1978**, 34, 1374.  
 [14] Y. Ito, T. Matsuura, S. Nishimura, M. Ishikawa, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3261.

## Selektive Vesikelbildung aus Calixarenen durch Selbstaggregation\*\*

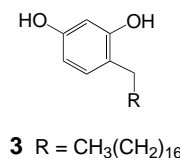
Yasutaka Tanaka,\* Masami Miyachi und Yoshiaki Kobuke

Alle lebenden Organismen sind in Kompartimente untergliedert, die aus Vesikeln aufgebaut sind. Diese wiederum enthalten verschiedene Membranproteine, z. B. Kanalproteine, was spezifische biologische Funktionen ermöglicht. Die

Charakterisierung der Gestalt, Größe und der Eigenschaften der aus natürlichen oder synthetischen Amphiphilen gebildeten Vesikel ist nicht nur für das Studium der Struktur und Funktion von Modellmembranen wichtig,<sup>[1]</sup> sondern auch für den Einsatz solcher Membransysteme bei neuen Technologien, z. B. als Sensoren, Wirkstoffdepots und bei der photochemischen Umwandlung von Solarenergie.<sup>[2]</sup> Wir haben bereits darüber berichtet, daß ein amphiphiler Polyhydroxymakrocyclus, das Calix[4]resorcaren **1**, sich wie ein künstlicher Kaliumkanal verhält, sobald es in planare Doppelschichten aus Sojabohnen-Lecithin eingebaut wird.<sup>[3]</sup> Der im wesentlichen aus vier Benzolringen und vier Alkylketten bestehende



- 1** R = CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>, R' = H  
**2** R = CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>, R' = OH



zylindrische Makrocyclus bildet die Kanalpore für den Ionentransport durch die Lipiddoppelschicht.<sup>[3]</sup> Man erwartet, daß Amphiphile wie **1** oder das Calix[4]pyrogallolarene **2** in Wasser aggregieren und somit eine spezifische, selbstassoziierte Struktur bilden. Hier berichten wir über die selektive Bildung von Vesikeln aus Polyhydroxymakrocyclen, den Amphiphilen **1** und **2**.<sup>[4]</sup>

Injiziert man eine Lösung aus **1** oder **2** (6.7 mM) in Tetrahydrofuran (0.4–2.0 mL) bei 60 °C in eine Pufferlösung (5 mM HEPES/Tris, 4 mL, pH 7.0), entsteht sofort eine schwach weiße Suspension der Amphiphile (HEPES = 2-[4-(Hydroxyethyl)piperazin-1-yl]ethansulfonsäure, Tris = Tris-(hydroxymethyl)aminomethan).<sup>[5]</sup> Die Suspension blieb über einige Monate hinweg in dieser Form und weist mehrere für ein selbstaggregiertes System typische Merkmale auf:

- 1) Negativ kontrastierte (1.5 % Wolfrumphosphorsäure, pH 7) und Gefrierbruch-elektronenmikroskopische Aufnahmen lassen die Bildung sphärischer und elliptischer Partikel erkennen. Der Durchmesser der Partikel beträgt für **1** und **2** zwischen 50 und 200 nm (Abbildung 1).<sup>[6]</sup>
- 2) Kraftmikroskopie (AFM)-Aufnahmen zeigen, daß die auf einer Glimmerplatte verteilte Dispersion Partikel enthält, die einen Durchmesser zwischen 40 und 250 nm aufweisen (Abbildung 2).<sup>[7, 8]</sup>
- 3) Dieselben Partikelgrößen wurden auch mit dynamischen Lichtstreuungsmessungen mit einem Otsuka-SELS-800Y-Gerät ermittelt.

Die Größenverteilung liegt zwischen 30 und 240 nm (4.0 × 10<sup>-4</sup> M), wobei das Maximum der Verteilung bei 53 nm ist. Demnach bestehen die Dispersion aus sphärischen und elliptischen Vesikeln mit einheitlichem Durchmesser. Jedes dieser Vesikel ist damit aus nichtkovalent verknüpften, selbstaggregierten makrocyclischen Amphiphilen aufgebaut.

[\*] Prof. Dr. Y. Tanaka  
 PRESTO Japan Science and Technology Corporation und  
 Department of Materials Science  
 Shizuoka University, Hamamatsu, Shizuoka 432-8561 (Japan)  
 Fax: (+81) 53-478-1199  
 E-mail: tcytana@ipch.shizuoka.ac.jp  
 M. Miyachi, Prof. Y. Kobuke  
 Shizuoka University (Japan)

[\*\*] Wir danken Dr. K. Nakazato (PRESTO, JST) für die TEM-Analysen und hilfreiche Diskussionen. Wir danken ferner Dr. M. Mehta, Prof. T. Fujinami, W. Tomoda, Prof. S. Kaneko und Prof. H. Suzuki (Shizuoka University) für hilfreiche Diskussionen.

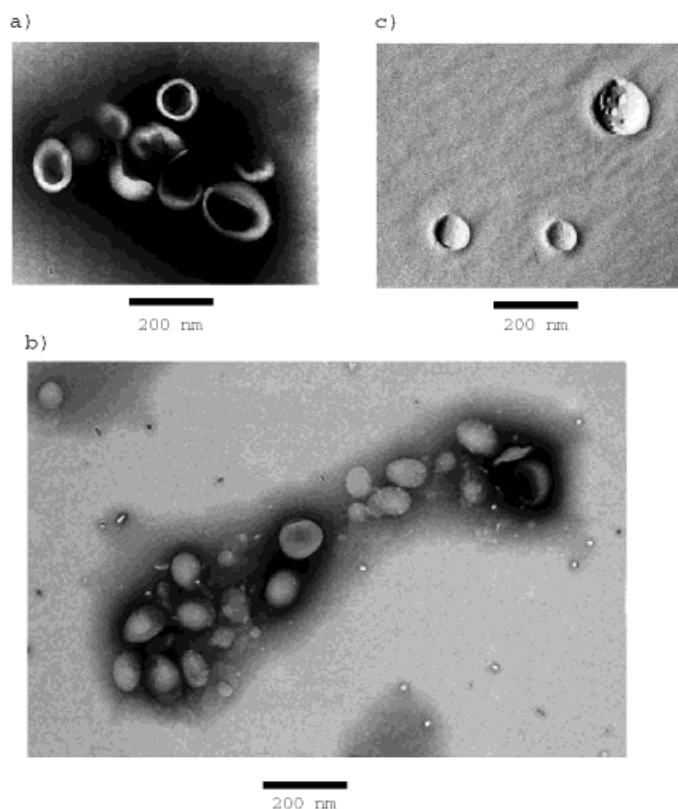


Abbildung 1. TEM-Aufnahmen von Vesikeln aus a) **1**, b) **2** (negativ kontrastiert, 40000fach vergrößert, 80 kV) und c) **2** (Gefrierbruch-elektronenmikroskopische Aufnahme, 40000fach vergrößert, 100 kV).

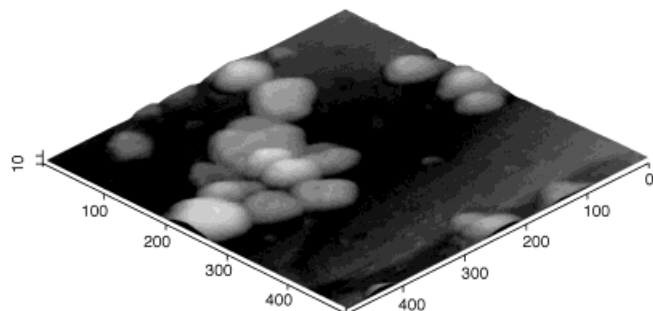


Abbildung 2. AFM-Aufnahme von Vesikeln aus **1**, adsorbiert auf einer Glimmerplatte. Skala in nm.

Aus Farbstoffeinschluß-Experimenten ließ sich folgern, daß es sich bei den erhaltenen Vesikeln um geschlossene Systeme handelte, eine typische Eigenschaft von Vesikeln.<sup>[1, 9]</sup> Partikel gleicher Größe und Gestalt konnten noch nach zwei Wochen durch Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) und AFM beobachtet werden, was die Stabilität der in Wasser gebildeten Vesikel über diesen Zeitraum unterstreicht. Außerdem ließen sich keine offensichtlichen Veränderungen der Morphologie beobachten, wenn man diese Vesikel isolierte, sie durch Trocknen im Hochvakuum dehydratisierte und anschließend die getrockneten Vesikel durch Zugabe von Wasser wieder rehydratisierte.

Die Makrocyclen **1** und **2** liegen mit einer all-axial-all-*cis*-Konfiguration der vier Alkylketten vor;<sup>[10]</sup> die vollständig gestreckten Alkylketten sind etwa 2.6 nm lang, wie die Abschätzung aus Kalottenmodellen oder Moleküldynamik-

simulationen zeigt. Wenn die Vesikellösung auf eine Glimmerplatte aufgebracht und im Vakuum getrocknet wird, dann weisen die Vesikelpartikel AFM-Untersuchungen zufolge eine abgeflachte Gestalt mit abgerundeten Kanten und einer leicht konkaven Oberfläche auf. Der vertikale Querschnitt betrug bei mehr als zehn der aus **1** oder **2** aufgebauten Partikel durchschnittlich ca. 10 nm. Dies entspricht der Dicke zweier Doppelschichten aus **1** und **2** (Abbildung 3). Ähnliche AFM-Messungen wurden auch an unilamellaren Liposomen aus

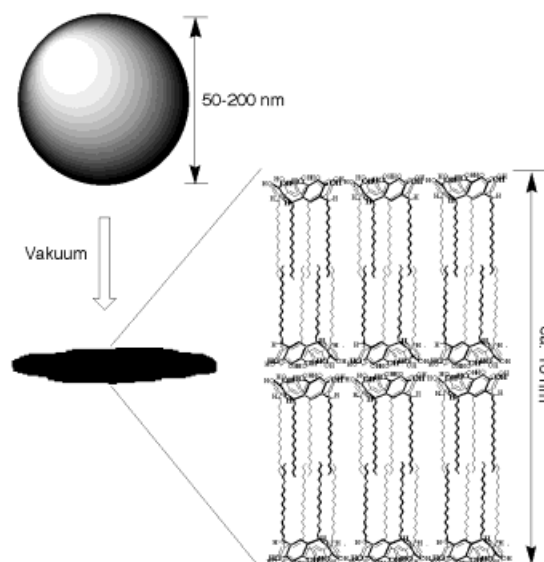


Abbildung 3. Schematische Darstellung eines aus **2** aufgebauten Vesikels.

Phosphatidylcholinen durchgeführt.<sup>[11]</sup> Die beobachtete mittlere Dicke von ca. 9.5 nm für den Liposomenquerschnitt entspricht der Ausdehnung zweier Phosphatidylcholin-Doppelschichten.<sup>[12]</sup> Weiterhin wurde die Doppelschichtstruktur der Vesikellösung aus **1** durch Differenz-Scanning-Kalorimetrie (DSC) bestätigt.<sup>[13]</sup> Bei steigender Temperatur wurde das Signal für einen endothermen Prozeß bei 65 °C registriert, das wahrscheinlich dem Phasenübergang vom Gel zum Flüssigkristall entspricht, einem der fundamentalen Charakteristika von Doppelschichtmembranen.<sup>[14]</sup> Dies deutet darauf hin, daß die aus **1** und **2** aufgebauten Vesikel unilamellare Membranen bilden, in denen makrocyclische Amphiphile so angeordnet sind, daß ihre Hydroxygruppen als hydrophile Teile zur Wasserphase ausgerichtet sind.

Man kennt auch Amphiphile anderer chemischer Struktur und Anordnung der hydrophilen und hydrophoben Molekülteile, und ihre strukturellen Eigenschaften bestimmen die morphologischen und funktionellen Eigenschaften der in Wasser gebildeten Assoziate.<sup>[15]</sup> Die Bildung von Vesikeln aus Monoalkylphenolderivaten erscheint aus theoretischer Sicht wegen ihrer kegelförmigen Molekülform und des hohen  $pK_a$ -Werts der OH-Gruppen unwahrscheinlich. Tatsächlich bildet das Alkylresorcin **3**, das die gleiche Alkylkette wie **1** und **2** enthält, unter den von uns angewendeten Bedingungen micellenartige Aggregate. Durch AFM-Messungen wurde bestätigt, daß aus **3** aufgebaute Aggregate Durchmesser von weniger als 16 nm haben.<sup>[16]</sup> Dagegen haben die Amphiphile **1** und **2** eine zylindrische Gestalt und bilden daher in Wasser

Vesikel. Das FT-IR-Spektrum der dehydratisierten, aus **1** aufgebauten Vesikel enthält eine Bande für die Streckschwingung von OH-Gruppen, die an Wasserstoffbrücken beteiligt sind ( $3500\text{ cm}^{-1}$ ).<sup>[17]</sup> OH-Gruppen benachbarter Benzolringe bilden bedingt durch ihre räumliche Nähe paarweise Wasserstoffbrücken, wodurch die all-axial-all-*cis*-Konfiguration stabilisiert wird. Bei dem pH-Wert im Experiment wird dadurch wahrscheinlich die Dissoziation einer OH-Gruppe aus diesem Paar unterstützt. Dies läßt außerdem vermuten, daß intermolekulare OH...O-Wasserstoffbrücken vorliegen. Die Form der Amphiphile und die Wasserstoffbrücken in **1** und **2** sollten zur Stabilisierung der Vesikel beitragen. Unseres Wissens handelt es sich dabei um den ersten Fall, bei dem ein phenolisches Amphiphil durch Selbstaggregation Vesikel bildet.

Wir haben hier gezeigt, daß ein aus vier phenolischen Amphiphilen bestehender Makrocyclus eine zylindrische Molekülform bildet und als selbstaggregierte Struktur selektiv Vesikel bildet. Die intra- und intermolekularen Wasserstoffbrücken zwischen OH-Gruppen in **1** und **2** spielen eine wesentliche Rolle bei der Stabilisierung der selbstaggregierten Struktur. Diese Arbeit kann deshalb den Weg für Studien an Calixarenen in assoziierter Form ebnen; bisher durchgeführte Studien befaßten sich hauptsächlich mit Calixarenen als monomolekularen Einheiten.

Eingegangen am 24. November 1997,  
veränderte Fassung am 26. Oktober 1998 [Z11191]  
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 504–506

**Stichwörter:** Calixarene • Selbstorganisation • Vesikel • Wasserstoffbrücken

- [1] a) J. H. Fendler, *Membrane Mimetic Chemistry*, Wiley, New York, **1982**; b) T. Kunitake, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 692; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 709.
- [2] a) *Liposomes as Drug Carriers: Recent Trends and Progress*, (Hrsg.: G. Gregoriadis), Wiley, Chichester, **1988**; b) A. Kay, M. Gräzel, *J. Phys. Chem.* **1993**, 97, 6272.
- [3] Y. Tanaka, Y. Kobuke, M. Sokabe, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 717; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 693.
- [4] Zur Vesikelbildung aus makrocyclischen Amphiphilen siehe: a) S. Arimoto, T. Nagasaki, S. Shinkai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, 679; b) P. Ghosh, T. Khan, P. K. Bharadwaj, *Chem. Commun.* **1996**, 189, zit. Lit.; c) zur Selbstaggregation von Calix[4]resorcarenen in einem organischen Lösungsmittel siehe: L. R. MacGillivray, J. L. Atwood, *Nature* **1997**, 389, 469.
- [5] Zur Entfernung des organischen Lösungsmittels wurde der wäßrige Puffer auf 60 °C erhitzt. Auch im Ultraschallbad bildeten die makrocyclischen Amphiphile in der Pufferlösung sphärische Partikel. Man erhielt **2** als farblose Kristalle; die spektroskopischen Daten (<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR, IR und MS) stimmen mit der angegebenen Struktur überein. Da **2** extrem hygroskopisch ist, wurde die Elementaranalyse am dodecaacetylierten Derivat von **2** durchgeführt (korrekte C,H,O-Analyse).
- [6] Elektronenmikroskopische Aufnahmen wurden mit JEOL-TEM-2000F- und -TEM-1010-Instrumenten aufgenommen. Die Gefrierbruch-elektronenmikroskopischen Aufnahmen wurden mit einem JEOL-JFD-9010-Instrument angefertigt.
- [7] Zu AFM-Messungen an Vesikeln zur Bestimmung von Gestalt, Durchmesser, Dicke und Abschätzung der Zahl der Membranschichten siehe: S. Singh, D. J. Keller, *Biophys. J.* **1991**, 60, 1401.
- [8] AFM-Aufnahmen wurden mit einem SPI-3700-Instrument (Seiko Instruments) im cyclischen Kontaktmodus und Nichtkontaktmodus unter Verwendung eines Si-Abtastarms mit einer Kraftkonstanten von 20 N m<sup>-1</sup> bzw. 3 N m<sup>-1</sup> unter normalen Druckverhältnissen auf-

genommen. Mit beiden Arbeitseinstellungen erhielt man für dieselbe Probe nahezu identische Bilder.

- [9] Die Komponenten der Vesikellösung ( $2.5 \times 10^{-3}\text{ M}$ , 4 mL), die einen fluoreszierenden Farbstoff (Natrium-8-amino-1,3,6-naphthyltrisulfonat, 34.2 mg) enthielt, wurden über Sephadex G-50 (1 cm  $\times$  20 cm) mit der Pufferlösung als Elutionsmittel getrennt. Die Vesikel waren in den Fraktionen 0.36 bis 0.63 mL enthalten, während der freie Farbstoff nach Elution von 0.9 mL erhalten wurde. Die Vesikelfraktion fluoresziert bei 515 nm, wenn bei 370 nm angeregt wird.
- [10] a) Y. Aoyama, Y. Tanaka, S. Sugahara, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5397; b) Y. Tanaka, Y. Aoyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 3343.
- [11] J. Sunamoto, K. Iwamoto, H. Kondo, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1980**, 94, 1367.
- [12] J. N. Israelachvili, *Intermolecular and Surface Forces*, 2. Aufl., Academic Press, London, **1992**.
- [13] DSC-Messungen wurden an einem Perkin-Elmer-Pyris-1-Instrument durchgeführt. Für jede Probe wurden vier Messungen mit einem Heizzyklus von 15 bis 90 °C durchgeführt. Die Reproduzierbarkeit der Temperatur bei der Signalspitze (*T<sub>c</sub>*) betrug  $\pm 0.5^\circ\text{C}$ . Nachdem die Probe auf  $-50^\circ\text{C}$  abgekühlt worden war, betrug *T<sub>c</sub>* 82.6 °C.
- [14] Y. Okahata, R. Ando, T. Kunitake, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1981**, 85, 789.
- [15] J. N. Israelachvili, D. J. Mitchell, B. W. Ninham, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1* **1976**, 72, 1525.
- [16] C. Huang, J. T. Mason, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1978**, 75, 308.
- [17] Zu IR-Spektren der getrockneten Vesikel und zum Beitrag von Wasserstoffbrücken zur Stabilität von Vesikeln siehe: T. Shimizu, M. Kogiso, M. Masuda, *Nature* **1996**, 383, 487.

## Adsorption von Aceton an MgO: experimentelle und theoretische Hinweise auf ein Oberflächen-gebundenes Enolat\*\*

Javier F. Sanz,\* Jaime Oviedo, Antonio Márquez,  
José A. Odriozola und Mario Montes

Basische Katalysatoren sind in der heterogenen Katalyse als Trägermaterial oder als aktive Komponente weit verbreitet. Von besonderem Interesse für die Industrie ist dabei die Aldoladdition von Ketonen; die Aldoladdition von Aceton liefert z. B. Diacetonalkohol (DAA), der als Lösungsmittel für Cellulose oder als Intermediat für die Synthese von Isobutylmethylketon, einem in der chemischen Industrie sehr wichtigen Lösungsmittel, eingesetzt wird. Aus mechanistischer Sicht sind Aldoladditionen basenkatalysierte Reaktionen, wobei zunächst eine Enolspezies an einem basischen

[\*] Prof. Dr. J. F. Sanz, Dr. J. Oviedo, Prof. Dr. A. Márquez  
Departamento de Química Física, Facultad de Química  
Universidad de Sevilla  
E-41012 Sevilla (Spanien)  
Fax: (+349) 954-557-174  
E-mail: sanz@cica.es

Prof. Dr. J. A. Odriozola  
Departamento de Química Inorgánica e Instituto de Ciencias de los  
Materiales de Sevilla  
Universidad de Sevilla-CSIC (Spanien)

Prof. Dr. M. Montes  
Departamento de Química Aplicada, Facultad de Química  
Universidad del País Vasco, San Sebastián (Spanien)

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der DGICYT (Spanien, Projekt Nr. PB95-1247) und der Europäischen Union (Nr. ERBCTI-CT94-0064) unterstützt.