

Funktionale molekulare dünne Filme: topologische Template für die chemoselektive Bindung antigener Peptide an selbstorganisierte Monoschichten**

Lukas Scheibler, Pascal Dumy, Mila Boncheva,
Kirsten Leufgen, Hans-Jörg Mathieu, Manfred Mutter
und Horst Vogel*

Molekulare dünne Filme finden im Hinblick auf das kontrollierte Design von Grenzflächen großes Interesse.^[1] Diese spielen eine wichtige Rolle in so verschiedenen Bereichen wie der Untersuchung von Reibung, Schmierung und Benetzung^[2] oder der Entwicklung von Mikro- und Nanotechnik^[3] sowie von biokompatiblen Oberflächen.^[4] Ein großer Teil der Arbeiten konzentriert sich dabei auf selbstorganisierte Monoschichten (SAMs), insbesondere auf die aus schwefeltragenden Molekülen wie Thioalkanen^[5] und Lipiden^[6] auf Goldoberflächen oder aus geeigneten Silanen auf hydroxylierten Oberflächen (üblicherweise Siliciumdioxid oder Glas).^[7] Selbstorganisierte molekulare dünne Filme, die Biopolymere enthalten, sind für die Entwicklung neuartiger Analysetechniken von Bedeutung.^[8] Mikrostrukturierte SAMs eröffnen hier interessante Möglichkeiten, Sensorenfelder zu gestalten.^[9] Insbesondere im letzten Fall fehlt allerdings bis heute eine allgemein anwendbare Methode für das Design und die Synthese komplexer funktionaler Peptide, die sich in SAMs integrieren lassen. Wir konnten kürzlich zeigen, daß templatassoziierte synthetische Proteine (TASPs), die Bindungsstellen für Metallionen oder Antigene präsentieren, an SAMs gebunden zu höchst sensitiven und selektiv funktionalen Oberflächen führen.^[10, 11] Hier beschreiben wir Strategien für die regioselektive Funktionalisierung von SAMs an Goldoberflächen unter Anwendung des Templatkonzeptes. Dabei nutzten wir regioselektiv adressierbare funktionale Template (RAFTs) mit unterschiedlich reaktiven, räumlich getrennten Domänen in Kombination mit chemoselektiven Bindungsprozessen, um antigene Peptide an SAMs

zu binden. Die Bildung der SAM, ihre Funktionalisierung durch aufeinanderfolgende oberflächenchemische Reaktionen und die abschließende Bindung der Antikörper an das immobilisierte TASP wurden mittels Oberflächenplasmonenresonanz (surface plasmon resonance, SPR), Flugzeitsekundärionenmassenspektrometrie (Time-of-flight secondary ion mass spectrometry, TOF-SIMS) und Fourier-Transformations-IR-Spektroskopie (FTIR) verfolgt. Mit diesen Methoden sind oberflächenspezifische Messungen molekularer Reaktionen möglich: SPR liefert direkte und kontinuierliche Informationen über die mittlere molekulare Oberflächenkonzentration während der Bildung monomolekularer Filme, TOF-SIMS ermöglicht die Analyse der lateralen chemischen Zusammensetzung von SAMs, und FTIR-Spektren enthalten Informationen sowohl über die Anwesenheit einzelner funktioneller Gruppen als auch über die Konformation der Moleküle. Die FTIR-Spektren wurden mit einer kürzlich entwickelten Form der Technik der abgeschwächten Totalreflexion (ATR) erhalten, bei der der ATR-Kristall mit einer Goldschicht bedeckt wird, die dünn genug ist, um transparent für IR-Licht zu sein, aber ausreichend dick, um als kontinuierliche Goldunterlage für die Bildung von SAMs zu dienen.^[12]

Als repräsentatives Beispiel für unseren allgemeinen Ansatz zur Bildung funktionalisierter SAMs haben wir ein Derivat des antigenen (NANP)₃-Peptids kovalent an eine SAM topologischer Template kondensiert. Wir haben dieses Peptid wegen seiner Relevanz für die Immunantwort auf Malariaparasiten gewählt. Seine Bindung über Thioalkane an Goldoberflächen wurde bereits beschrieben.^[13] Als RAFT-Molekül verwendeten wir das cyclische Peptid der Sequenz c[(K(Boc)PGK(Boc)K(Alloc))]₂ **1**, das orthogonal angeordnete Bindungsstellen auf gegenüberliegenden Seiten des Molekülringes aufweist.^[14] An die Seite mit den K(Alloc)-Seitenketten wurden nach dem Entschützen in Lösung Carboxythioalkane gebunden. Ebenfalls in Lösung wurden danach an die entschützten K(Boc)-Gruppen Serinreste gekuppelt. Das so erhaltene RAFT-Molekül **2** wurde an der Goldoberfläche über den Thioalkanrest immobilisiert. Im Anschluß daran wurden die Hydroxygruppen der vier nach oben gerichteten Serinseitenketten, wie in Abbildung 1 gezeigt, zu Aldehydeinheiten oxidiert. An diese wurden schließlich die antigenen Peptide **4** über ihre Aminoxyacetylreste unter Bildung von Oximen gebunden.^[15] Der resultierende monomolekulare, auf einer Goldoberfläche immobilisierte Film präsentierte damit Funktionalitäten, die eine selektive und reversible Bindung des gegen das NANP-Peptid gerichteten monoklonalen Antikörpers Sp3E9 ermöglichten. Im einzelnen umfaßte die Oberflächenmodifikation sieben Schritte:

a) Durch Adsorption von **2** aus Methanol entstand eine SAM. Mittels SPR wurde dabei eine Verschiebung des Resonanzwinkels von $\Delta\theta = 0.37^\circ$ beobachtet. Die sich hieraus ergebende mittlere Fläche pro Molekül **2** von 240 \AA^2 ist etwas höher, als nach der Geometrie des Templates zu erwarten. Möglicherweise ist dies auf die große räumliche Ausdehnung der templatgebundenen Serinreste und Carboxythioalkanketten zurückzuführen. Das FTIR-Spektrum der molekularen Schichten auf Gold zeigt ähnliche Amid-I- und -II-Banden wie entsprechende Spektren der Festsubstanz auf ATR-Substraten (Abbildung 2, (a) – Au).

[*] Prof. H. Vogel, Dr. M. Boncheva,^[+] Dr. K. Leufgen
LCPMM, Institut für Physikalische Chemie
Eidgenössische Technische Hochschule Lausanne (EPFL)
CH-1015 Lausanne (Schweiz)
Fax: (+41) 21-693-6190
E-mail: horst.vogel@epfl.ch

Prof. M. Mutter, Dr. L. Scheibler,^[++] Dr. P. Dumy^[+++]
Institut für Organische Chemie der Universität Lausanne (Schweiz)
H.-J. Mathieu
Institut für Materialwissenschaften, EPFL (Schweiz)

[+] Derzeitige Adresse:
Chalmers University of Technology
Department of Physical Chemistry
Göteborg (Schweden)

[++) Derzeitige Adresse:
Harvard Institute of Medicine
Division of Bone and Mineral Metabolism
Boston (USA)

[+++] Derzeitige Adresse:
LEDSS, Université J. Fourier, Grenoble (Frankreich)

[**] Diese Arbeit wurde durch den Rat der Eidgenössischen Technischen Hochschulen unterstützt (MINAST: 7.06).

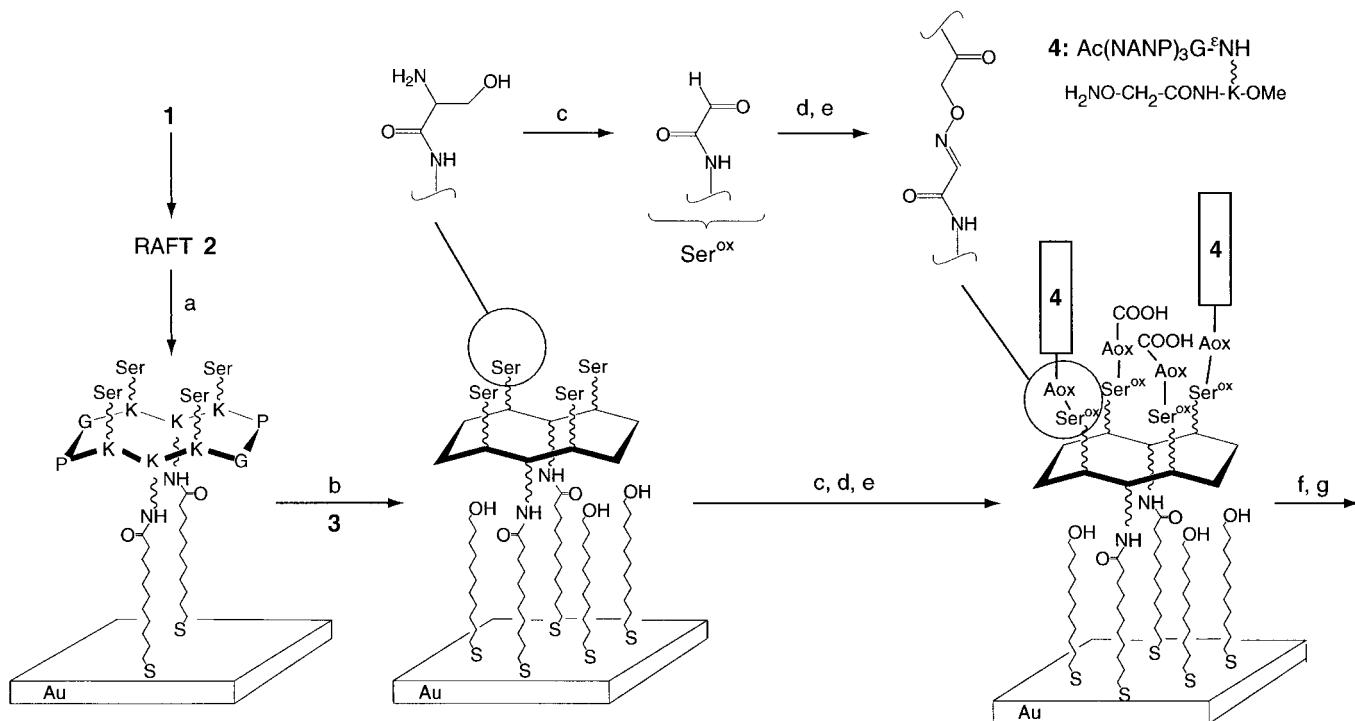


Abbildung 1. Einzelne Reaktionsschritte der TASP-Synthese auf einer Goldoberfläche: a) Selbstorganisation von **2** auf der Oberfläche, b) Blockieren der aufgrund von Löchern und Fehlstellen in der Schicht verbleibenden freien Goldoberfläche mit 11-Sulfanylundecanol **3**, c) Oxidation der N-terminalen Serinreste, d) chemoselektive Bindung des Peptids **4** an die Oberfläche, e) Blockieren der verbleibenden terminalen Aldehydeinheiten. Die derart funktionalisierte Goldoberfläche präsentiert Rezeptoren für die selektive Bindung des monoklonalen Antikörpers (f), der schließlich unter kontrollierten Bedingungen durch die Zugabe von freiem Antigen Ac-(NANP)₃G-OH im Überschuss von der Oberfläche entfernt werden kann (g). Die Schritte (a)–(f) wurden ATR-FTIR-spektroskopisch (siehe Abbildung 2) verfolgt, die Schritte (c) und (e) mit TOF-SIMS (siehe Abbildung 3) und die Schritte (a)–(g) mit SPR (siehe Abbildung 4). Die Aminosäurereste sind mit Ausnahme des Serinrestes, der zur besseren Unterscheidung von Schwefelatomen mit Ser bezeichnet wurde, im Einbuchstabencode wiedergegeben.

b) Die verbleibende, auf Löcher und Fehlstellen in der SAM von **2** zurückzuführende freie Goldoberfläche wurde durch Adsorption von 11-Sulfanylundecanol **3** aus einer Ethanol/Wasser-Lösung (1/1 v/v) belegt. Diese Modifikation führte im FTIR-Spektrum zu einer OH-Beugeschwingungs-

bande bei 1640 cm^{-1} (Abbildung 2, (b) – (a)). Der SPR-Resonanzwinkel wurde um $\Delta\theta = 0.18^\circ$ verschoben.

c) Die endständigen Serinreste der Templatmonoschicht wurden durch NaIO_4 in einem Zitronensäure/Natriumphosphat-Puffer (pH 3.3) innerhalb von 20 min oxidiert. Diese Reaktion konnte wegen der geringen Massendifferenz nicht mit SPR beobachtet werden. Im FTIR-Spektrum trat jedoch eine neue Bande bei 1660 cm^{-1} auf, die auf die Bildung der Aldehydeinheiten zurückzuführen ist (Abbildung 2, (c) – (b)). Dies wurde durch das in Abbildung 3 A gezeigte TOF-SIMS-Spektrum bestätigt: Das Molekülion des an allen vier Serinresten oxidierten Templates tritt bei einem m/z -Wert von 1702 auf.

d) Die Bindung des Peptids **4** an das modifizierte RAFT-Molekül wurde innerhalb von etwa 12 h bei Raumtemperatur im bereits genannten Zitronensäure/Natriumphosphat-Puffer durchgeführt. Im FTIR-Spektrum traten daraufhin zwei neue Banden bei 1657 und 1528 cm^{-1} auf (Abbildung 2, (d) – (c)). Sie entsprechen den Amid-I- und -II-Schwingungen von **4** und wurden in ähnlicher Form und Position auch bei Festsubstanzspektren dieses Peptids gefunden. Die gemessene SPR-Resonanzwinkeldifferenz von $\Delta\theta = 0.50^\circ$ entspricht der Anlagerung von etwa zwei Molekülen **4** (mittlere Fläche pro Molekül etwa 115 \AA^2) an jedes adsorbierte RAFT-Molekül. Unvollständige Oxidation der Serinreste kann als Ursache für diese nur partielle Sättigung der Bindungsstellen von **2** ausgeschlossen werden, da eine Verlängerung der Reaktions-

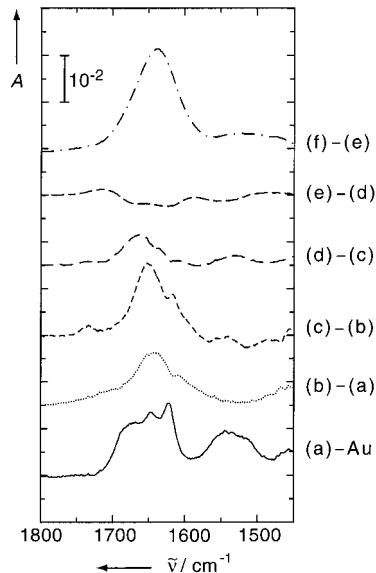


Abbildung 2. ATR-FTIR-Differenzspektren der mit den Reaktionsschritten (a)–(f) (siehe Text und Abbildung 1) aufgebauten monomolekularen Schichten.

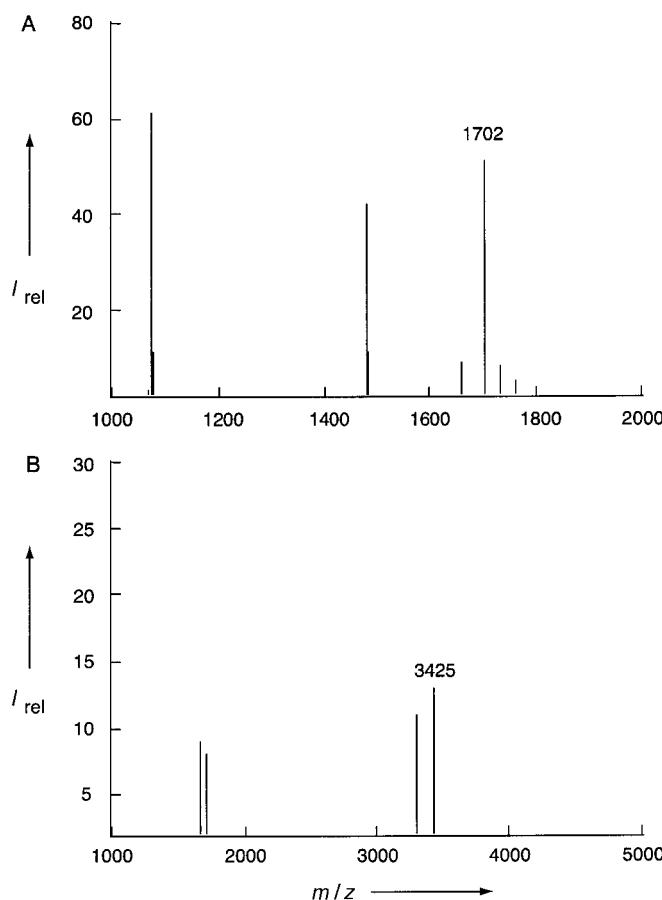


Abbildung 3. TOF-SIMS-Spektren negativer Sekundärionen, aufgezeichnet A) nach Schritt (c) und B) nach Schritt (e) des in Abbildung 1 dargestellten Reaktionsschemas.

zeit für den Oxidationsschritt (c) keine höhere Oberflächendichte an **4** hervorrief, wie SPR-Messungen belegen. In Übereinstimmung mit früheren Beobachtungen^[13b] scheint die Bindung eines weiteren Peptidmoleküls **4** aus sterischen Gründen nicht möglich zu sein. Im Gegensatz dazu werden in Lösung selektiv alle vier Bindungsstellen der RAFT-Moleküle **2** funktionalisiert.

e) Nichtabreagierte terminale Aldehydeinheiten wurden durch Behandlung mit Aminooxyessigsäure im Überschuß blockiert. Dieser Schritt beeinflußte weder das SPR- noch das FTIR-Spektrum (Abbildung 2, (e) – (d)). Das TOF-SIMS-Spektrum (Abbildung 3B) belegt hingegen eindeutig die Modifikation der terminalen Aldehydeinheiten: Sekundärionen mit m/z 3425 entsprechen RAFT-Molekülen, deren Bindungsstellen mit einem Molekül **4** und drei Aminooxyessigsäureresten belegt sind. Das Fehlen von Sekundärionen für RAFT-Moleküle mit zwei oder mehr Molekülen **4** ist möglicherweise auf die geringe Desorptions- und Transmissionswahrscheinlichkeit dieser Sekundärionen extrem hoher Masse zurückzuführen.

f) Die Aktivität der immobilisierten TASP-Schicht wurde durch Antikörperbindungsexperimente getestet: Die funktionalisierte, auf Gold immobilisierte Schicht wurde mit einer $4.7 \times 10^{-7} \text{ M}$ Lösung des Antikörpers in PBS-Puffer inkubiert. Dies führte zum Auftreten einer intensiven Amid-I-Bande bei 1640 cm^{-1} (Abbildung 2, (f) – (e)), die quantitativ mit der entsprechenden Bande des in Lösung gemessenen Spektrums

des Antikörpers übereinstimmt. Die SPR-Messungen ergeben eine Änderung des Resonanzwinkels um $\Delta\theta = 1.10^\circ$ (Abbildung 4).

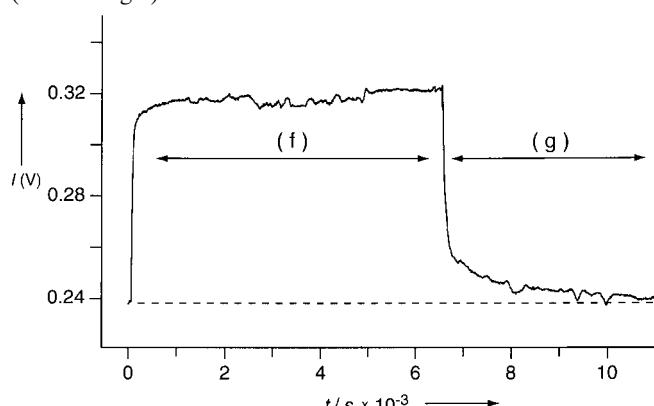


Abbildung 4. Online-SPR-Messung der Bindung des Antikörpers an das an die Goldoberfläche immobilisierte TASP (Schritt (f) in Abbildung 1) und der anschließenden Verdrängung des Antikörpers durch Zugabe des freien Antigens im Überschuß (Schritt (g)). $I(V)$ ist das zur Intensität des reflektierten Lichts proportionale elektrische Signal der Photodiode.

g) Die Zugabe des antigenen Peptids Ac-(NANP)₃G-OH in ausreichend hoher Konzentration (10^{-4} M) zur Pufferlösung führte zur vollständigen Verdrängung des monoklonalen Antikörpers von der Oberfläche der Monoschicht, wie die Änderung des SPR-Resonanzwinkels um $\Delta\theta = -1.03^\circ$ belegt (Abbildung 4).

Wir haben somit gezeigt, daß chemische Verknüpfungsmethoden in Kombination mit regioselektiv adressierbaren Templayern die Präparation wohldefinierter, komplexer monomolekularer Schichten auf Goldoberflächen ermöglichen. Die supramolekularen Monoschichten weisen artifizielle Erkennungsstellen auf – hier für einen monoklonalen Antikörper. SPR- und FTIR-Spektroskopie sowie TOF-SIMS haben sich als ideale oberflächensensitive Techniken für die unentbehrliche Kontrolle der einzelnen Reaktionsschritte erwiesen. Das vorgestellte Konzept für die Funktionalisierung von Goldoberflächen kann sehr einfach auf andere Materialien wie etwa Glas übertragen werden. Es ist keinesfalls beschränkt auf Peptide, sondern kann ebenso gut auf Proteine oder andere Biopolymere wie Polynukleotide (DNA oder RNA) angewendet werden. In Verbindung mit chemoselektiven Bindungsmethoden und orthogonalen Schutztechniken^[16] kann das vorgestellte Prinzip für die Präparation multifunktionaler Oberflächen mit interessanten Anwendungsmöglichkeiten in der Bioanalytik genutzt werden.^[9, 17]

Experimentelles

Die Aminosäuren wurden von NovaBiochem (Schweiz) oder Bachem (Schweiz) bezogen, alle weiteren Reagenzien stammen von Fluka (Schweiz). Das Templat **2** wurde nach einer publizierten Vorschrift^[10] synthetisiert, das Peptid **4** nach einer konvergenten Strategie hergestellt. Dazu wurde das lineare Peptid Ac-(NANP)₃G-OH auf einem Sasrin-Harz assoziiert und, nach Abspaltung und HPLC-Reinigung, mit PyBOP an Boc-NOCH₂CO-Lys-OMe gekuppelt. Das Entfernen der Boc-Gruppe und die HPLC-Reinigung ergaben **4** in einer Gesamtausbeute von 61 %. Die chemische Integrität wurde durch HPLC, ESI-MS und Aminosäureanalyse bestätigt. 11-Sulfanylundecanol **3** wurde von A. Heusler (EPFL), der monoklonale Antikörper Sp3E9 von Dr. G. Corradin (Universität Lausanne) bereitgestellt.

Bei der verwendeten SPR-Apparatur handelt es sich um eine Eigenentwicklung.^[18] Für die Durchführung der einzelnen Syntheseschritte wurden mit einer 40 nm dicken Goldschicht bedampfte Glassubstrate mit der entsprechenden Reaktionslösung inkubiert. Zum Abschluß der jeweiligen Reaktion wurde die Goldoberfläche mit dem auch für die Reaktionslösung verwendeten Lösungsmittel gespült. Die Modifikation der Goldoberfläche wurde kontinuierlich anhand von Online-Messungen der reflektierten Intensität nahe dem SPR-Resonanzwinkel verfolgt. Die Adsorption organischer Moleküle an die Oberfläche verschob die Resonanzkurve zu höheren Winkeln, was einen Anstieg der reflektierten Intensität zur Folge hatte (Beispiel siehe Abbildung 4). Zusätzlich wurde aus der Winkelabhängigkeit die optische Filmdicke der einzelnen Monoschichten bestimmt (Einzelheiten zur Auswertung von SPR-Messungen findet man bei Boncheva et al.^[8c]).

Die FTIR-Spektren wurden mit einem Bruker-IFS-28-Spektrometer, das mit einem HgCdTe-Detektor ausgestattet war, wie im Detail von Liley et al.^[12] beschrieben aufgezeichnet. Ein trapezförmiger Zn/Se-ATR-Kristall (Einfallwinkel 45°) wurde einseitig mit einem 10 nm dicken Goldfilm thermisch bedampft. Die goldbedampfte Seite wurde so gegen eine Teflonzelle gepreßt, daß eine wasserdichte Verbindung entstand. Nach jeder chemischen Modifikation der Goldoberfläche wurde der ATR-Kristall mit dem jeweiligen reinen Lösemittel gespült und im Stickstoffstrom getrocknet. Es wurden jeweils 1000 Einzelspektren aufsummiert; Wasserdampfbanden wurden von den Spektren subtrahiert.

Die TOF-SIMS-Spektren wurden an einem kommerziellen TOF-SI-Massenspektrometer, TRIFT^[19] der Firma Ch. Evans & Comp., gemessen. Gallium-Primärionen (15 kV) wurden in einer mit 5 kHz und einer Pulsbreite von 8 ns gepulsten Flüssigmetallionenquelle erzeugt. Die Gesamtionendosis pro Spektrum war kleiner als 10¹¹ cm⁻². Es handelte sich somit um statische, d.h. zerstörungsfreie SIMS. Die Aufladung der Oberfläche wurde durch den Beschuß mit einem niederenergetischen Elektron (20 eV) auf acht Ionenpulse kompensiert.

Eingegangen am 21. September 1998 [Z12433]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 696–699

Stichwörter: Dünne Filme • IR-Spektroskopie • Molekulare Erkennung • Oberflächenchemie • Templatsynthesen

- [1] a) A. Ulman, *An Introduction to Ultrathin Organic Films: From Langmuir-Blodgett to Self-Assembly*, Academic Press, San Diego, CA, **1991**; b) J. H. Fendler, *Membrane-Mimetic Approach to Advanced Materials*, Springer, Berlin, **1994**; c) D. K. Schwartz, *Surf. Sci. Rep.* **1997**, *27*, 241–334; d) *Biomolecular Self-Assembling Materials: Scientific and Technological Frontiers* (National Research Council), National Academy Press, Washington, DC, **1996**.
- [2] a) A. Kumar, G. M. Whitesides, *Science* **1994**, *263*, 60–62; b) M. Liley, D. Gourdon, D. Stamou, U. Meseth, T. M. Fischer, C. Lautz, H. Stahlberg, H. Vogel, N. A. Burnham, C. Duschl, *Science* **1998**, *280*, 273–275.
- [3] a) K. E. Drexler, *Nanosystems: Molecular Machinery, Manufacturing, and Computation*, Wiley-Interscience, New York, **1992**; b) *Nanoparticles and Nanostructured Films* (Hrsg.: J. H. Fendler), WILEY-VCH, Weinheim, **1998**.
- [4] M. Mrksich, G. M. Whitesides, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **1996**, *25*, 55–78.
- [5] a) L. H. Dubois, R. G. Nuzzo, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1992**, *43*, 437–463; b) G. M. Whitesides, C. B. Gorman in *Handbook of Surface Imaging and Visualization* (Hrsg.: A. T. Hubbard), CRC Press, Boca Raton, FL, **1995**, S. 713–732.
- [6] a) M. Stelzle, G. Weismüller, E. Sackmann, *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 2974–2981; b) E.-L. Florin, H. E. Gaub, *Biophys. J.* **1993**, *64*, 375–383; c) A. L. Plant, *Langmuir* **1993**, *9*, 2764–2767; d) H. Lang, C. Duschl, H. Vogel, *Langmuir* **1994**, *10*, 197–210; e) C. Steinem, A. Janshoff, W.-P. Ulrich, M. Sieber, H.-J. Galla, *Biochim. Biophys. Acta* **1996**, *1279*, 169–180.
- [7] a) M. E. McGovern, K. M. R. Kallury, M. Thompson, *Langmuir* **1994**, *10*, 3607–3614; b) S. Heyse, H. Vogel, M. Sänger, H. Sigrist, *Protein Sci.* **1995**, *4*, 2532–2544.

- [8] a) E. Sackmann, *Science* **1996**, *271*, 43–48; b) A. Bardea, E. Katz, A. F. Bückmann, I. Willner, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9114–9119; c) M. Boncheva, H. Vogel, *Biophys. J.* **1997**, *73*, 1056–1072; d) „Affinity Biosensing: Techniques and Protocols“: B. Liedberg, K. Johansen in *Methods in Biotechnology*, Vol. 7 (Hrsg.: K. R. Rogers, A. Mulchadani), Humana Press, New York, **1998**, S. 31–53; e) T. Stora, S. Heyse, E. Schmid, J. H. Lakey, H. Vogel, *Biochim. Biophys. Acta* **1998**, *85507*, 319–338.
- [9] a) C. Duschl, M. Liley, H. Vogel, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1361–1364; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1274–1276; b) M. Mrksich, G. M. Whitesides, *Trends Biotechnol.* **1995**, *13*, 228–235; c) L. A. Chrisley, C. E. O’Ferrall, B. J. Spargo, C. S. Dulcey, J. M. Calvert, *Nucl. Acids Res.* **1996**, *24*, 3040–3047; d) P. Heiduschka, W. Göpel, W. Beck, W. Kraas, S. Kienle, G. Jung, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 667–672; e) J. T. Groves, N. Ulman, S. Boxer, *Science* **1997**, *275*, 651–653.
- [10] L. Scheibler, P. Dumy, D. Stamou, C. Duschl, H. Vogel, M. Mutter, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3725–3734.
- [11] L. Scheibler, Dissertation, Universität Lausanne, **1998**.
- [12] M. Liley, T. A. Keller, C. Duschl, H. Vogel, *Langmuir* **1997**, *13*, 4190–4192.
- [13] a) D. J. van den Heuvel, R. P. H. Koyman, J. W. Drijfhout, G. W. Welling, *Anal. Biochem.* **1993**, *215*, 223–230; b) C. Duschl, A. F. Sevin-Landais, H. Vogel, *Biophys. J.* **1996**, *70*, 1985–1995.
- [14] P. Dumy, I. Eggleston, S. Cervigni, U. Sila, X. Sun, M. Mutter, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1255–1258.
- [15] K. Rose, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 30–33.
- [16] a) P. E. Dawson, S. B. H. Kent, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7263–7266; b) A. Nefzi, X. Sun, M. Mutter, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 229–230; c) L. E. Canne, A. R. Ferredamare, S. K. Burley, S. B. H. Kent, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2998–3007; d) J. Shao, J. Tam, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3893–3899; e) T. W. Muir, *Structure* **1995**, *3*, 649–652; f) T. W. Muir, M. J. Williams, M. H. Ginsberg, S. B. H. Kent, *Biochemistry* **1994**, *33*, 7701–7708.
- [17] C. Duschl, M. Liley, G. Corradin, H. Vogel, *Biophys. J.* **1994**, *67*, 1229–1237.
- [18] S. Terrettaz, T. Stora, C. Duschl, H. Vogel, *Langmuir* **1993**, *9*, 1361–1369.
- [19] B. Schueler, *Microsc. Microanal. Microstruct.* **1992**, *3*, 119–139.

Ein funktionalisiertes Heterocuban mit zahlreichen intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen**

Musa A. Said, Herbert W. Roesky,*
Carsten Rennekamp, Marius Andruh,
Hans-Georg Schmidt und Mathias Noltemeyer

Professor Alan H. Cowley zum 65. Geburtstag gewidmet

Die Verwendung von anorganischen Käfigverbindungen als molekulare Baueinheiten für das gezielte Design von Materialien ist ein attraktiver und herausfordernder Weg für Materialwissenschaftler. Ein Beispiel für eine potentiell sehr

[*] Prof. Dr. H. W. Roesky, Dr. M. A. Said, Dipl.-Chem. C. Rennekamp, Dr. M. Andruh, H.-G. Schmidt, Dr. M. Noltemeyer
Institut für Anorganische Chemie der Universität
Tammannstraße 4, D-37077 Göttingen
Fax: (+49) 551-393-373
E-mail: hroesky@gwdg.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Witco GmbH und der Volkswagen-Stiftung gefördert. M.A.S. dankt der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für ein Forschungsstipendium. C.R. dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Stipendium.