

Umsetzung der molekularen Erkennung in einem supramolekularen Polymersystem in eine mechanische Bewegung**

Hans-Jörg Schneider,* Liu Tianjun und Nino Lomadze

Innerhalb der Supramolekularen Chemie wurde bislang keine Möglichkeit beschrieben, molekulare Erkennung unmittelbar in makroskopische Bewegung umzusetzen. Wir berichten hier über eine neue Klasse von flexiblen Polymeren, die auf die Einwirkung von Substraten spezifisch mit einer mechanischen Expansion von bis zu über 100% reagieren (natürliche Muskeln ändern ihre Länge um maximal 30%). Das verwendete Elastomer zeigt überdies ein hoch symmetrisches Expansionsprofil als Funktion des pH-Wertes mit einem Minimum im neutralen Bereich. Mögliche Anwendungen umfassen Aktuatoren, Sensoren, den Bereich der Prozesskontrolle und insbesondere die kontrollierte Freisetzung oder Aufnahme von Wirkstoffen.

In natürlichen Organen, z. B. Muskeln, werden makroskopische Bewegungen durch die Aufnahme von Verbindungen wie ATP ausgelöst. Bisher beschriebene künstliche Muskelanaloga und verwandte Systeme wie Mikrokapseln beruhen weitgehend auf elektrischer Stimulation, photochemischer Anregung oder Temperatur- und pH-Änderungen.^[1-4] Bereits Ende der sechziger Jahre wurden einfache Systeme auf der Grundlage biogener Fasern wie Kollagen entwickelt, die unter der Einwirkung von Salzen mechanische Bewegungen ausführen.^[5] In neuerer Zeit entwickelte molekulare Maschinen führen Funktionen in Lösung aus, eine makroskopische Reaktion ist daran bisher allerdings nicht gekoppelt.^[6]

Unsere Strategie beruht auf der Implementierung supramolekularer Erkennungszentren in elastische Polymere. Die Acceptoreinheiten und ihre Umgebung können so gestaltet werden, dass die Aufnahme oder Abgabe von Liganden aus der umgebenden wässrigen Lösung zu Konformations- und Dimensionsänderungen führt, die ferner auf pH-Änderungen ansprechen. Ziel ist die Entwicklung von Polymeren, die analog zu natürlichen Muskeln oder Gefäßen makroskopisch nutzbare größere Bewegungen durch selektive supramolekulare Komplexbildung ausführen.

In einem ersten Schritt zur Herstellung von festen Polymeren mit chemisch induzierbarer mechanischer Beweglichkeit wurden durch Umsetzung von Poly(methylmethacrylat) mit z. B. Diethylentriamin und unterschiedlichen Mengen

[*] Prof. H.-J. Schneider, Dr. L. Tianjun, Dr. N. Lomadze

FR Organische Chemie
Universität des Saarlandes
und
Institut für Neue Materialien
66041 Saarbrücken (Deutschland)
Fax: (+49) 681-30-4105
E-mail: ch12hs@rz.uni-sb.de

[**] L.T. dankt der Alexander von Humboldt-Stiftung für ein Stipendium.

langkettiger Alkylamine geeignete Vorstufen synthetisiert. Die Bildung von Ionenpaaren oder Wasserstoffbrücken zwischen Polyamin- und Carboxylatgruppen oder Nucleotiden hat sich bereits früher als Grundlage zahlreicher Wirt-verbindungen in Lösung bewährt.^[7] Lipophile Wechselwirkungen unter Beteiligung der Alkylketten der Polymere können zu zusätzlichen Bindungsbeiträgen und Selektivitäten führen. Die erhaltenen elastischen und transparenten Filme wurden in Pufferlösung konditioniert und zu kleinen Stücken geschnitten. Die Dimensionsänderungen der gequollenen Filme wurden nach Zusatz unterschiedlicher Liganden und bei unterschiedlichen pH-Werten gemessen.

Die Dimensionsänderungen sind vollständig reversibel und verlaufen relativ schnell; bisher wurden keine Versuche unternommen, die Ansprechzeiten weiter zu minimieren. Abbildung 1 zeigt, dass die Expansionskinetik einem Zeitgesetz erster Ordnung folgt. Die Halbwertszeit $t_{1/2}$, die einer

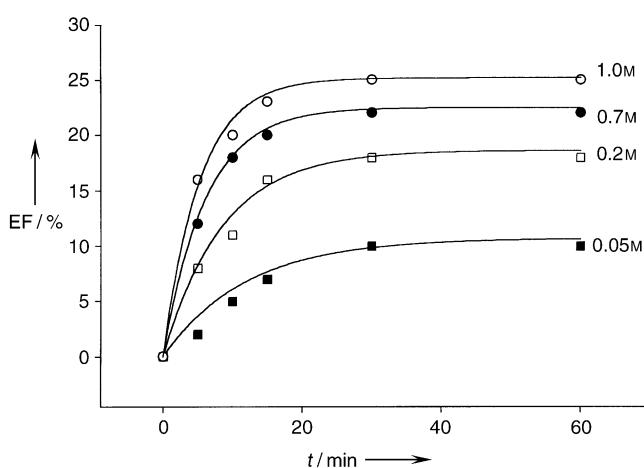


Abbildung 1. Expansionskinetik bei der Aufnahme von AMP (Konzentrationen wie angegeben) bei pH 6.8 in 0.05 M Natriumphosphatpuffer; Anpassung nach Zeitgesetz erster Ordnung. EF = Expansionsfaktor.

Expansion um 50 % des Maximalwertes entspricht, liegt z.B. bei Verwendung von 0.05 M AMP (Adenosin-5'-monophosphat) im Bereich weniger Minuten. Die Aufnahme von Liganden wie 2-Naphthoësäure oder AMP kann anhand der Konzentrationsabnahme in der überstehenden Lösung UV/Vis-spektroskopisch verfolgt werden; die Abgabe der Liganden folgt ebenfalls einem Zeitgesetz erster Ordnung und verläuft mit 50–70 % längeren Halbwertszeiten als die der mechanischen Expansion.

Der ausgeprägte pH-Effekt auf die Expansion (Abbildung 2) kann analog zu früheren Argumenten bezüglich der Viskositätsänderungen bei Polyelektrolyten^[1] einer Konformationsänderung der Polyamine zugeschrieben werden. Die Polyamine sind im neutralen pH-Bereich nur teilweise protoniert und daher dichter gepackt als bei niedrigen pH-Werten, bei denen sich die positiv geladenen vollständig protonierten Stickstoffatome gegenseitig abstoßen. Bei höherem pH bilden die Amine weniger Wasserstoffbrücken, was in einer weniger dichten Packung resultieren kann. Dies würde auch die überraschende

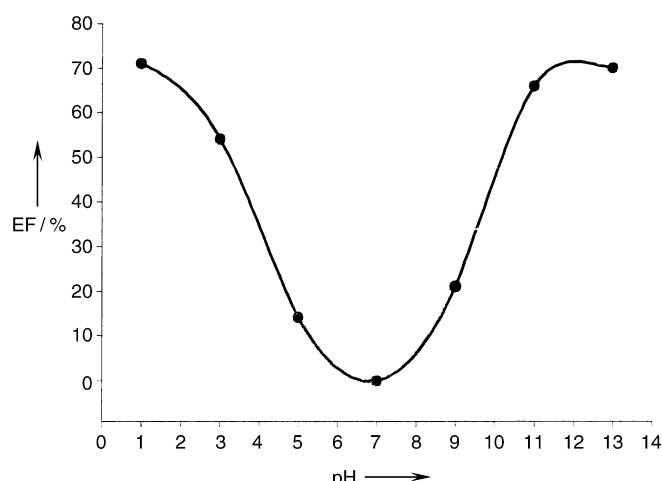


Abbildung 2. Expansion in Abhängigkeit vom pH-Wert (0.05 M Phosphatpuffer, ohne Gastverbindungen).

Beobachtung erklären, dass die Expansionsfaktoren mit einer Reihe von Liganden bei höherem pH stark zunehmen (siehe unten). Auch die pH-induzierten Dimensionsänderungen folgen einem Zeitgesetz erster Ordnung mit Halbwertszeiten von etwa 5 min; die $t_{1/2}$ -Werte bei pH 1 oder pH 13 sind nur geringfügig kleiner.

Messungen bei pH 7 ergaben eine signifikante Selektivität hinsichtlich der Effektoren (Schema 1). So lösen anorganische Phosphationen kleinere Dimensionsänderungen aus als AMP, Benzoesäure oder 2-Naphthoësäure. Bemerkenswerte Unterschiede werden bei Verwendung der drei isomeren Benzoldicarbonsäuren beobachtet, die bereits bei niedrigeren Konzentrationen effektiv sind. Obwohl die Nucleobase in AMP größer ist als die in UMP (Uridin-5'-monophosphat), induziert UMP eine stärkere Dimensionsänderung. Die Beispiele zeigen, dass die Dimensionsänderungen nicht einfach

	<chem>c1ccccc1C(=O)O</chem>	<chem>c1ccc(C(=O)O)cc1C(=O)O</chem>	<chem>c1ccc(C(=O)O)cc(C(=O)O)c1</chem>	<chem>c1ccc(C(=O)O)cc1C(=O)O</chem>
a)	< 5	30	40	61
b)	150	95	110	150
	<chem>c1ccc2ccccc2C(=O)O</chem>	<chem>O=C1C(=O)N2C(=O)C(O)C(O)C2=CN1</chem>	<chem>O=C1C(=O)N2C(=O)C(O)C(O)C2=CN1</chem>	<chem>O=C1C(=O)N2C(=O)C(O)C(O)C2=CN1</chem>
a)	< 5	5	13	21
b)	170	75	126	87

Schema 1. Verwendete Effektorsubstanzen mit typischen Expansionsfaktoren (in %); a) 0.1 M Effektor, pH 7.0, 0.02 M Phosphatpuffer; b) 0.1 M Effektor bei gleichzeitiger Zugabe von 0.1 M NaOH, 0.05 M Phosphatpuffer.

von der Größe oder der Ladung der Effektoren abhängen, sondern von spezifischen Bindungsenergien und Konformationsänderungen.

Bei Zusatz von Basen werden erheblich stärkere Expansionen beobachtet. So löst die gleichzeitige Einwirkung von NaOH und AMP eine Vergrößerung um etwa 150 % aus. Durch Subtraktion des rein baseninduzierten Effekts (bei pH 11 66 %) ergibt sich für AMP ein Beitrag von 84 %; bei pH 7 beträgt der AMP-Beitrag lediglich 20 %. Ähnliche Resultate ergeben sich mit Benzoesäure oder Nucleotiden (Schema 1). Die Expansionskinetik, z. B. mit AMP, ist bei höherem pH weitgehend identisch mit der unter physiologischen Bedingungen.

Die Kontraktion der Polymere (Abbildung 3) folgt ebenfalls einem Zeitgesetz erster Ordnung und verläuft mit Halbwertszeiten von etwa 5 min ebenfalls relativ schnell.

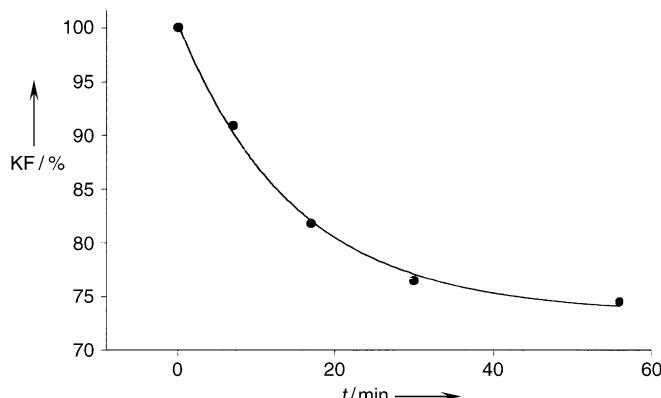


Abbildung 3. Kinetik der Kontraktion nach dem Zeitgesetz erster Ordnung (AMP-beladener Film, pH 7.0). KF = Kontraktionsfaktor.

Die Kontraktion kann durch Eintauchen des beladenen Polymers in ligandenfreies Medium ausgelöst werden, vorausgesetzt, es besteht ein hinreichend großes Konzentrationsgefälle. Ähnlich wie bei der Expansion wird auch hier eine Hysterese der mechanisch und spektroskopisch beobachteten Desorption gefunden (Abbildung 4). Die Desorption der Liganden ist ähnlich schnell wie die Absorption, während die Kontraktion ebenso wie die Expansion etwa um den Faktor 2 langsamer sind. Die Hysterese von Effektoraufnahme/-abgabe und der jeweiligen Dimensionsänderung weist darauf hin, dass unter den gegebenen Bedingungen die konformativen Reorganisationen des Polymerenvernetzwerks der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der mechanischen Änderung ist.

Die in dieser ersten Untersuchung eingesetzten Polyamine enthalten Bindungszentren relativ breiter Selektivität, die durch lipophile Wechselwirkungen sowie Ionenpaarbildung bzw. Wasserstoffbrücken charakterisiert sind. Andere Selektivitäten können durch Einbringung der zahlreichen und unterschiedlichen Wirtsstrukturen erzielt werden, die innerhalb der Supramolekularen Chemie für die Anwendung in Lösung bereits entwickelt worden sind.

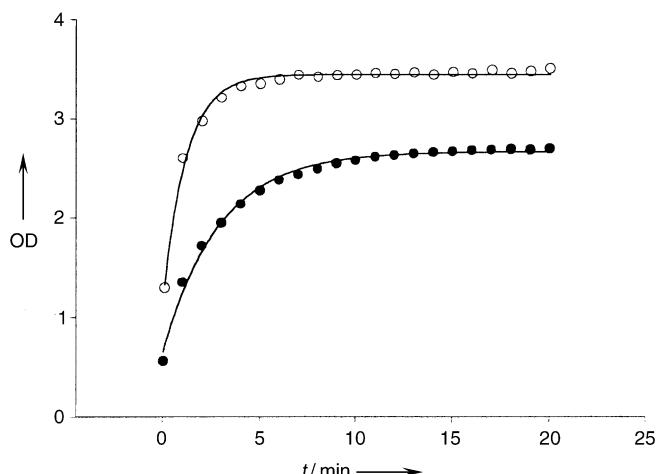


Abbildung 4. Kinetik der Desorption von AMP- (volle Kreise) und 2-Naphthoesäure-beladenen Filmen (offene Kreise); Anpassung nach dem Zeitgesetz erster Ordnung; UV/Vis-Detektion unter Rühren bei pH 7. OD = optische Dichte.

Polymere mit chemisch induzierbaren mechanisch nutzbaren Dimensionsänderungen haben ein breites Anwendungspotenzial, das von künstlichen Organen, Aktuatoren, der Prozess- und Strömungskontrolle^[8] bis zur Wirkstofffreisetzung reicht.^[4,9] Im Unterschied zu bekannten Systemen^[10] benötigen chemomechanische Polymere weder eine zusätzliche Maschinerie zur Steuerung und Flusskontrolle noch eine dafür notwendige Stromversorgung.^[11]

Eingegangen am 14. August 2002,
auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht [Z19965]

Stichwörter: Aktuatoren · Chemomechanik · Molekulare Erkennung · Polymere · Supramolekulare Chemie

- [1] W. Kuhn, B. Hargitay, A. Katchalsky, H. Eisenberg, *Nature* **1950**, *165*, 514–516, zit. Lit.
- [2] Y. Osada, H. Okuzaki, H. Hori, *Nature* **1992**, *355*, 242–244.
- [3] Neuere Literatur zu Aktuatoren u.ä.: *Polymer Sensors and Actuators* (Hrsg.: Y. Osada, D. E. De Rossi), Springer, Berlin, **2000**.
- [4] J. Kopecek, *Nature* **2002**, *417*, 388–391; N. A. Peppas, Y. Huang, M. Torres-Lugo, J. H. Ward, J. Zhang, *Annu. Rev. Biomed. Eng.* **2000**, *2*, 9–29, zit. Lit.
- [5] M. V. Sussman, A. Katchalsky, *Science* **1970**, *167*, 45–47; I. Z. Steinberg, A. Oplatka, A. Katchalsky, *Nature* **1966**, *210*, 568–571.
- [6] Siehe z. B.: J. F. Stoddart, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 410–411; V. Balzani, A. Credi, M. Venturi, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 4814–4817; V. Balzani, A. Credi, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3484–3530; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3348–3391; J. P. Collin, C. Dietrich-Buchecker, P. Gavina, M. C. Jimenez-Molero, J.-P. Sauvage, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 477–487; B. X. Colasson, C. Dietrich-Buchecker, M. C. Jimenez-Molero, J.-P. Sauvage, *J. Phys. Org. Chem.* **2002**, *15*, 476–483.
- [7] Siehe z. B.: H.-J. Schneider, A. Yatsimirsky, *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley, New York, **2000**; J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, Wiley, New York, **2000**.

- [8] Zu ähnlichen Systemen siehe: K. F. Arndt, D. Kuckling, A. Richter, *Polym. Adv. Technol.* **2000**, *11*, 496–505.
- [9] Übersichten: N. A. Peppas, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **1997**, *2*, 531–537; Y. Qiu, K. Park, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2001**, *53*, 321–339; Y. Luo, G. D. Prestwich, *Expert Opin. Ther. Pat.* **2001**, *11*, 1395–1410.
- [10] Siehe z.B.: L. M. Low, S. Seetharaman, K. Q. He, M. J. Madou, *Sens. Actuators B* **2000**, *67*, 149–160.
- [11] Patent angemeldet durch instrAction GmbH, Ludwigshafen (www.instruction.de).