

Polypeptide und 100 Jahre Chemie der α -Aminosäure-N-carboxyanhydride

Hans R. Kricheldorf*

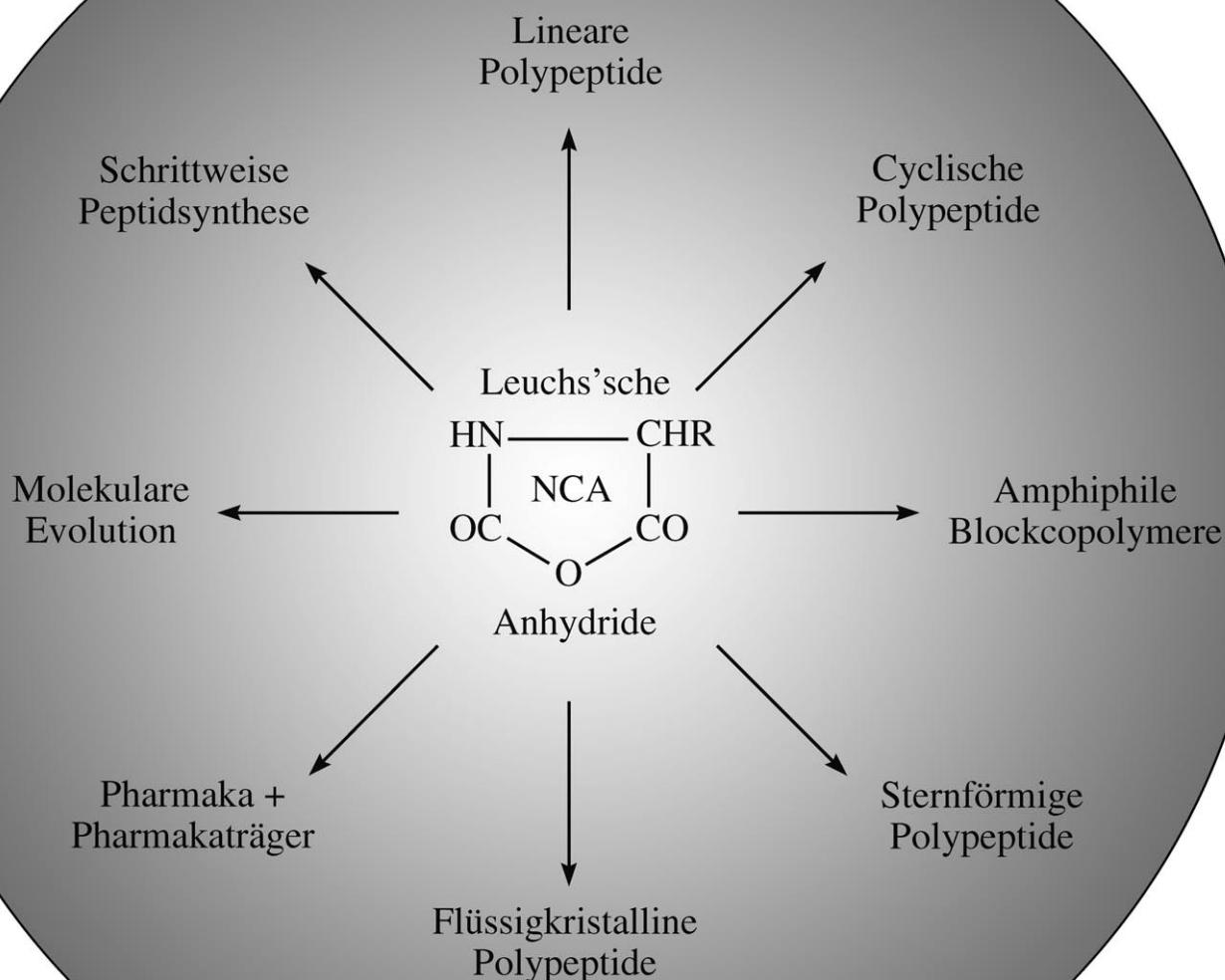
Stichwörter:

α -Aminosäuren · Leuchs, Hermann ·

Molekulare Evolution · Polypepti-

de · Ringöffnende Polymeri-

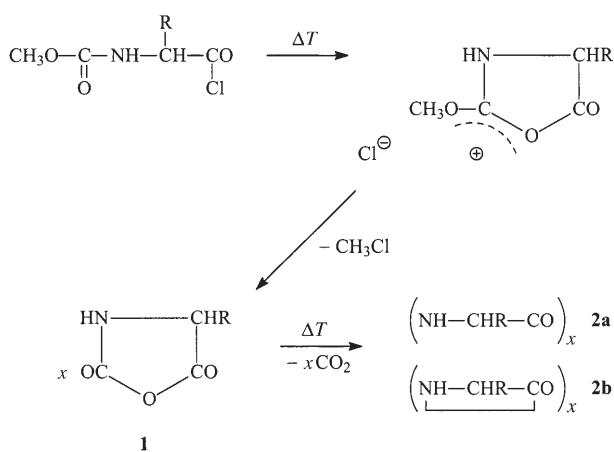
sation



Synthese und Polymerisation von α-Aminosäure-N-carboxyanhydriden (NCAs) wurden erstmals im Jahre 1906 von Hermann Leuchs beschrieben. Seit dieser Zeit wurden diese cyclischen, sehr reaktiven α-Aminosäurederivate mehrfach zur schrittweisen Peptidsynthese eingesetzt, sie wurden aber vor allem zur Herstellung von Polypeptiden durch ringöffnende Polymerisation (ROP) verwendet. Es werden nun neue Aspekte der ringöffnenden Polymerisation diskutiert, z. B. die Verwendung neuartiger metallorganischer Initiatoren oder die Entstehung cyclischer Polypeptide. Des Weiteren werden Architekturen wie Diblock-, Triblock- und Multiblockcopolymere sowie sternförmige oder hochverzweigte Polypeptide vorgestellt. Ferner werden lytische und thermotrope Polypeptide sowie die Verwendung von Polypeptiden als Pharmaka oder Pharmakaträger besprochen. Schließlich wird die Rolle von NCAs im Konzept der molekularen Evolution diskutiert.

1. Einleitung

In den Jahren 1906, 1907 und 1908 veröffentlichte Hermann Leuchs drei Publikationen,^[1-3] in denen Herstellung, Eigenschaften und Polymerisation von NCAs (**1**) (Schema 1)



Schema 1. Synthese und thermische Polymerisation von NCAs (**1**) mit der Leuchs-Methode.

beschrieben wurden – lange Zeit nach ihrem Erfinder auch Leuchs'sche Anhydride genannt. Leuchs entdeckte diese Aminosäurederivate durch Zufall bei Versuchen, *N*-Ethoxycarbonyl- oder *N*-Methoxycarbonylaminosäurechloride zu destillieren. Hermann Leuchs wurde am 26. August 1879 in Nürnberg geboren und studierte zunächst in München, anschließend in Berlin Chemie.^[4] Er war Doktorand in der Arbeitsgruppe von Emil Fischer und beendete die Promotion im Jahre 1902. Zu dieser Zeit war Emil Fischer Ordinarius für organische Chemie am berühmten Kaiser-Wilhelm-Institut in Berlin (dem Vorläufer des nach dem Ersten Weltkrieg gegründeten ersten Max-Planck-Instituts). In den zwei Jahrzehnten vor dem ersten Weltkrieg war Emil Fischer der be-

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	5885
2. Schrittweise Peptidsynthese	5887
3. Lebende Polypeptide?	5888
4. Neue metallorganische Initiatoren	5890
5. Cyclische Polypeptide	5894
6. Blockcopolymere	5897
7. Verschiedene Architekturen	5901
8. Flüssigkristalline Polypeptide	5905
9. Pharmaka und Pharmakaträger	5907
10. NCAs und die Hypothese der molekularen Evolution	5908
11. Verschiedene Aspekte	5911

deutendste und einflussreichste Organochimiker im deutschen Sprachraum. Er erhielt den zweiten Nobelpreis für Chemie für seine Arbeiten über schrittweise Synthesen von Polypeptiden und Polysacchariden. Nach einer kurzen Zeit als Postdoktorand wurde Leuchs von Emil Fischer zum Privatassistenten ernannt und mit Forschungsaufgaben auf dem Gebiet der schrittweisen Peptidsynthese betraut.^[5]

Im Jahre 1910 beendete Leuchs seine Habilitation, avancierte damit zum Privatdozenten und wurde schon 1914 zum außerordentlichen Professor befördert. Es ist bemerkenswert und drückt die besondere Wertschätzung seitens Fischers aus, dass Leuchs noch vor seiner Habilitation über die NCAs berichten durfte, ohne Fischer als Coautor nennen zu müssen. Aus mehreren Gründen beendete Leuchs jedoch seine Arbeiten über NCAs im Jahre 1908. Erstens waren Peptidsynthesen das langfristige Arbeitsgebiet von Emil Fischer, der bis 1914 am selben Institut arbeitete. Zweitens waren die thermisch oder durch Initiierung mit Wasser aus NCAs gebildeten Polyaminosäuren im Unterschied zu natürlichen Polypeptiden und Proteinen in Wasser und inerten organischen Lösungsmitteln unlöslich und daher mit den analytischen Methoden der Zeit um 1910 schwierig zu charakterisieren. Drittens wären Arbeiten über ringöffnende Polymerisatio-

[*] Prof. Dr. H. R. Kricheldorf
Institut für Technische und Makromolekulare Chemie
Universität Hamburg
Bundesstraße 45, 20146 Hamburg (Deutschland)
Fax: (+49) 40-42838-6008
E-Mail: kricheld@chemie.uni-hamburg.de

nen, die hochmolekulare Polymere liefern, bei kaum einem Kollegen auf Verständnis und Anerkennung gestoßen. Mit Ausnahme von Hermann Staudinger glaubte kein Chemiker zur Zeit vor dem ersten Weltkrieg, dass kovalent aufgebaute Makromoleküle mit Massen um oder über 20000 Da existieren könnten. Emil Fischer, der selbst Polysaccharide mit Molmassen bis 4000 Da synthetisiert hatte, bestritt die Existenz von (Bio)Polymeren mit Molmassen über 6000 Da und war bis zu seinem Tod 1915 ein heftiger Kritiker von Staudingers Konzept kovalenter Makromoleküle. Die typischen Polymereigenschaften von Biopolymeren wie Kautschuk oder Stärke und Cellulose wurden durch Aggregatbildung von Oligomeren erklärt. Daher nannte Leuchs in seinen ersten zwei Publikationen die Polymerisationsprodukte der NCAs vorsichtigerweise Anhydride von Aminosäuren (mit der Formel **2a**; Schema 1), um den formalen Aspekt der Dehydratisierung zum Ausdruck zu bringen. In seiner dritten Veröffentlichung verglich Leuchs jedoch den amorphen und unlöslichen Charakter seiner Polymerisationsprodukte mit den Kristallisations- und Löslichkeitseigenschaften von cyclischen Dipeptiden und folgerte, dass polymere Produkte von α -Lactamen vorliegen müssten, für die er die Formel **2b** vorschlug. Als Konsequenz dieser insgesamt unbefriedigenden Situation wechselte Leuchs sein Arbeitsgebiet vollständig und konzentrierte sich bis zum Ende seines Lebens vor allem auf Strukturaufklärung und chemische Eigenschaften des Strychnins und verwandter Alkaloide. Zu diesem Thema hat er mit 120 Publikationen einen entscheidenden Beitrag geleistet.

Leuchs wurde von seinen Studenten geschätzt wegen seines klaren und systematischen Unterrichts, aber er war keine Persönlichkeit, die besondere Motivation und Begeisterung in seinem Umfeld wecken konnte. Er wurde von seinen Kollegen respektiert wegen seines scharfen analytischen Verstandes, wegen seiner umfangreichen Kenntnisse auf dem Gebiet der organischen Chemie und wegen seines präzisen experimentellen Arbeitsstils. Er war indes kein charismatischer Redner, da er zwar über eine klare Sprache verfügte, aber mit monotoner Stimme vortrug. Er schien auch keinen Ehrgeiz zu haben, seine Ergebnisse auf Tagungen öfters vorzustellen. Andererseits war er langjährig leitender wissenschaftlicher Redakteur der *Chemischen Berichte*.^[4]

Leuchs erhielt Rufe auf den Lehrstuhl für Organische Chemie in Graz und an die Technische Universität Brau-



Hans Rytger Kricheldorf studierte Chemie an der Universität Freiburg. Nach seiner Promotion 1969 habilitierte er sich 1975 auf dem Gebiet der makromolekularen Chemie und wurde 1980 außerplanmäßiger Professor in Freiburg. Im Jahre 1982 übernahm er einen Lehrstuhl für Polymerchemie an der Universität Hamburg. Sein Arbeitsgebiet umfasst die ringöffnende Polymerisation und Polykondensation, einschließlich der Synthese und Charakterisierung von biologisch abbaubaren Polymeren, thermostabilen Werkstoffen und flüssigkristallinen Polymeren, sowie neuerdings cyclische und multicyclische Makromoleküle.

schweig, lehnte aber in beiden Fällen ab.^[5] Er zog es vor, sein berufliches und privates Leben im vertrauten Umfeld von Berlin mit seinen vielfältigen kulturellen und wissenschaftlichen Aktivitäten fortzusetzen. Er verreiste auch wenig und besuchte seine Heimatstadt sowie seine Verwandten in Bayern nur ein- oder zweimal im Lauf von vierzig Jahren.^[4]

Einige Jahre nach dem Tod Emil Fischers erhielt er den persönlichen Status eines Ordinarius und wurde zum Vizedirektor des chemischen Institutes der Universität ernannt. Er war jedoch sehr enttäuscht darüber, dass das Ministerium die ursprünglich gegebene Zusage, ihn zum Institutedirektor zu befördern, nicht einhielt, sondern diese Position an W. Schlenk vergab. Mit Schlenk pflegte er daher ein höflich-distanziertes, aber nicht sehr herzliches Verhältnis. Diese negative Entwicklung und Faktoren, die wohl in seinem Charakter begründet waren, führten dazu, dass er im Lauf der Jahre allmählich immer depressiver wurde. Dazu trug nach 1933, vor allem aber nach 1938 auch die politische Entwicklung Deutschlands bei, die ihn über die Zukunft des Landes und seiner Lebensumstände sehr skeptisch stimmte. Die nach 1941 beginnende Bombardierung Berlins, die auch zur Zerstörung von Universitätsinstituten führte, vertiefte seine Depressionen. Dazu kam, dass er nicht verheiratet war, keine nahen Verwandte in Berlin hatte und trotz freundlicher Kontakte zu verschiedenen Kollegen wohl auch keine engen Freunde besaß, sodass ihm niemand aus seiner Niedergeschlagenheit heraushelfen konnte. Die nahezu völlige Zerstörung Berlins im Frühjahr 1945 und die fortschreitende Besetzung durch russische Truppen hatten wohl einen entscheidenden Anteil daran, dass Leuchs am 1. oder 2. Mai 1945 Selbstmord beging. Da in jenen chaotischen Tagen niemand da war, der für eine würdige Bestattung sorgen konnte, wurde er zusammen mit anderen toten Soldaten und Bürgern Berlins in einem Massengrab beigesetzt.^[4]

Die „Karriere“ der NCAs als Monomere für die Herstellung von Polypeptiden durch ringöffnende Polymerisation (ROP) setzte sich erst nach 1921 fort, und zwar durch Publikationen von T. Curtius^[6–8] und F. Wessely.^[9–16] Diese verwendeten Wasser, Alkohole oder Amine als Initiatoren, und sie postulierten erstmals, dass es sich bei den Polymerisationsprodukten der NCAs um hochmolekulare Polypeptide handelt. Der Zeitpunkt, zu dem die Arbeiten von Curtius und Wessely erschienen, war nicht zufällig, sondern war die Folge zweier unabhängiger Entwicklungen. Erstens war der Erste Weltkrieg vorbei, und die wirtschaftliche Depression in Zentraleuropa ging zu Ende. Zweitens begannen nach 1920 die meisten Chemiker Staudingers Konzept der kovalenten Makromoleküle zu akzeptieren, wodurch die Erforschung jeder Art von Polymerisationsprozessen stimuliert wurde.^[17] In den folgenden fünf Dekaden wurden die Chemie der NCAs sowie Gewinnung und Charakterisierung von synthetischen Polypeptiden von zahlreichen Forschungsgruppen intensiv studiert und die Ergebnisse in Hunderten von Publikationen beschrieben. Einige wichtige Aspekte dieser Entwicklung sollen hier kurz vorgestellt werden.

Wenngleich die NCAs vor allem als Monomere für ringöffnende Polymerisationen eingesetzt wurden, untersuchte man auch ihre Eignung zur schrittweisen Synthese von Oligo- und Polypeptiden. Ihre Ringstruktur hat den Vorteil, dass die

Aktivierung der Carbonylgruppe C-5 mit einem Schutz der Aminogruppe kombiniert ist. Ihr charakteristischer Nachteil ist die hohe Empfindlichkeit gegen Feuchtigkeit und ihre geringe Lagerbeständigkeit. Dennoch gelang es einer von Denkewalter und Hirschmann geführten Forschungsgruppe der amerikanischen Merck Company, das Enzym Ribonuclease-S ausschließlich durch schrittweise Synthese mit NCAs herzustellen.^[18-24] In der Zeit von 1940 bis 1980 spielten die aus NCAs hergestellten Homo- und Copolypeptide eine wichtige Rolle als Modelle natürlicher Polypeptide und Proteine, um den Zusammenhang zwischen Primär- und Sekundärstruktur aufzuklären. Die Kombination von IR-Spektroskopie mit Weitwinkelröntgenstreuung (WAXS) und Kleinwinkelröntgenstreuung (SAXS) ermöglichte es, die Homopolypeptide in drei Klassen einzuteilen:^[25,26]

1. Poly(αminosäuren), die ausschließlich β-Faltblattstrukturen bilden: Glycin, Valin, Isoleucin, Serin, Threonin und Cystein.
2. Poly(αminosäuren), die bei hinreichender Kettenlänge α-Helices bilden können: Norleucin, Leucin, β-Ester der Asparaginsäure, γ-Ester der Glutaminsäure, N-substituierte Lysine, Histidin, Tryptophan, Phenylalanin und Tyrosin.
3. Polymere von N-substituierten Aminosäuren, die wie Polysarkosin statistische Knäuel oder auch spezielle Helices bilden können, z. B. Prolin und 4-Hydroxyprolin.

Die systematische Charakterisierung von zahlreichen Homo- und Copolypeptiden ermöglichte es, auch für die Aminosäuren der Klasse 2 eine Reihenfolge zunehmender α-Helix-Stabilität zu ermitteln.^[27-32] An unterschiedlichen Polyaminosäuren, die in Wasser oder in organischen Lösungsmitteln löslich sind, wurden die kinetischen und thermodynamischen Aspekte des (α-Helix)-Knäuel-Überganges ausführlich untersucht. Als wichtig für das Verständnis des Polymerisationsverlaufs von NCAs erwies sich dabei der Befund, dass alle α-Helix-bildenden Homopolypeptide die β-Faltblattstruktur bilden, solange der Polymerisationsgrad (P_n) nicht 10 ± 1 Wiederholungseinheiten überschreitet (in Abhängigkeit von Seitenkette und Lösungsmittel).^[33-36]

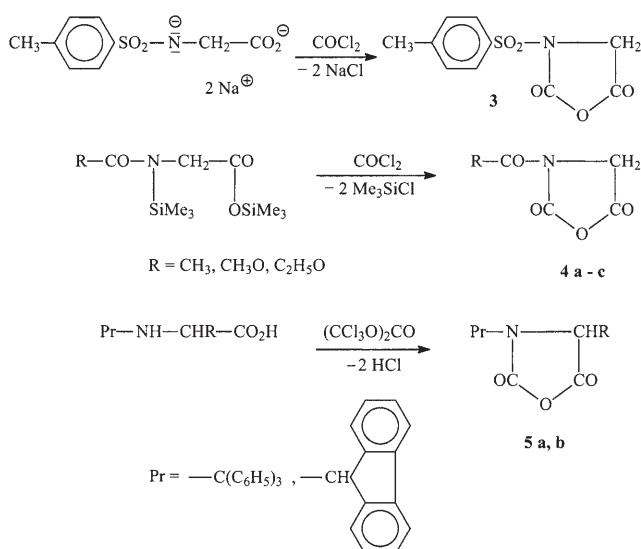
Synthetische Polypeptide spielten auch eine wichtige Rolle bei der Aufklärung des Zusammenhangs zwischen Primärstruktur von Proteinen und deren Immunogenität.^[37-40] So wurde z. B. gefunden, dass Polymere von *N*-Alkylaminosäuren nur in geringem Maße Immunreaktionen stimulieren. Die Fähigkeit zur Wasserstoffbrückenbildung und das Vorhandensein aromatischer Substituenten (vor allem solcher mit funktionellen Gruppen) erwiesen sich als wesentliche Voraussetzungen für die Bildung wirksamer Haptene. Schließlich soll herausgestellt werden, dass Poly(γ-Bzl-L-Glu) das erste Polymer war, bei dem eine flüssigkristalline Phase gefunden wurde. Elliot und Ambrose^[41] berichteten schon 1950, dass beim Einengen einer Lösung von Poly(γ-Bzl-L-Glu) in helicogenen Lösungsmitteln eine doppelbrechende Phase mit hoher optischer Rotation entsteht. Einige Jahre später fand Robinson^[42] mithilfe von monochromatischem Licht, dass diese doppelbrechende Phase eine periodische supermolekulare Ordnung aufweist, entsprechend einer cholesterischen Phase. In den folgenden drei Jahrzehnten

erschienen über sechzig Publikationen, die sich mit der Herstellung und Charakterisierung lyotroper Systeme auf Basis von Polyglutamaten beschäftigten. Eine kurz gefasste Übersicht dieser Entwicklung findet sich in einem Buch von Block.^[43] Weitere Aspekte der Chemie von α-Aminosäure-NCAs sowie zahlreiche Studien über die Eigenschaften von Polypeptiden wurden in mehreren Übersichtsarbeiten und Büchern^[43-50] zusammengefasst, welche die Literatur bis 1985 berücksichtigen. Daher konzentriert sich der vorliegende Übersichtsartikel vor allem auf die Literatur der letzten zwanzig Jahre, jedoch soll an dieser Stelle noch eine neuere Zusammenfassung von Arbeiten über Polyglutamate erwähnt werden.^[51]

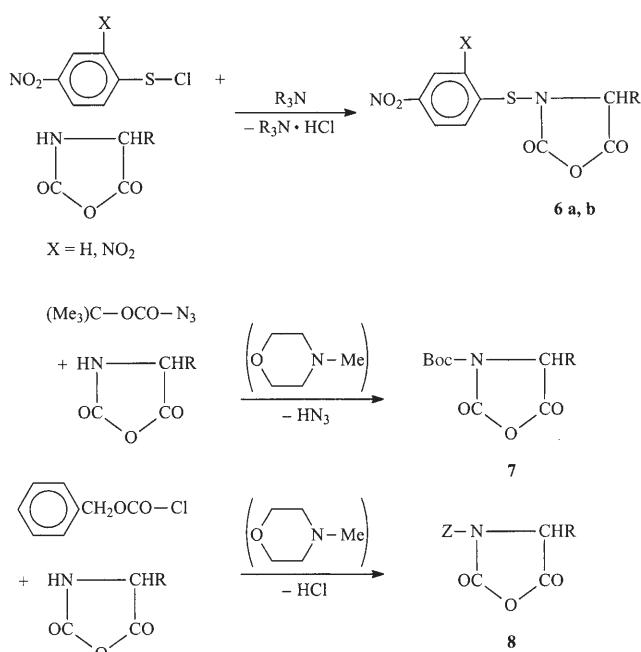
2. Schrittweise Peptidsynthese

Im Prinzip lässt der NCA-Ring diese Aminosäure für eine schrittweise Peptidsynthese geeignet erscheinen. Die CO-Gruppe der Aminosäure ist stark aktiviert, sodass eine rasche Angliederung von Aminogruppen bei Raumtemperatur oder darunter möglich ist, und die Aminogruppe ist gegen den elektrophilen Angriff CO-aktivierter Aminosäurederivate geschützt. Obwohl die Synthese von Ribonuclease-S mithilfe von NCAs gelang, ist dieser Weg der schrittweisen Peptidsynthese aus zwei Gründen wenig attraktiv. Erstens sind NCAs nicht über Zeiträume von mehreren Monaten oder gar Jahren lagerbeständig und daher auch nicht im Chemikalienhandel erhältlich. Für die geringe Lagerbeständigkeit scheinen Spuren von Wasser ausschlaggebend zu sein, die auf der Oberfläche der NCA-Kristalle durch Wasserstoffbrücken fixiert sind und eine langsame Polymerisation auch in der festen Phase initiieren. Zweitens birgt der gewünschte Kupplungsschritt das hohe Risiko, dass Oligomerisationsprodukte entstehen, die sich von den gewünschten Oligopeptiden nur schwierig abtrennen lassen. Beide Probleme lassen sich vermeiden, indem man die NCAs am Stickstoff mit einer leicht entfernbaren Schutzgruppe versieht, wodurch sich der Syntheseaufwand jedoch erhöht und verteuert.

N-geschützte NCAs lassen sich auf zwei Wegen herstellen. Der erste Weg (Schema 2) basiert auf der Phosgenierung und Cyclisierung N-geschützter Aminosäuren, während der zweite Weg die Einführung einer Schutzgruppe bei vorgefertigten NCAs beinhaltet (Schema 3). Wenn eine Aminosäure einen elektronenziehenden Substituenten (typisch für die meisten Schutzgruppen) am Stickstoff trägt, ist dieser nicht reaktiv genug, um unter milden Bedingungen mit Phosgen zu reagieren, wenn die Nucleophilie nicht zuvor erhöht wurde. Die erste Synthese eines N-geschützten NCAs illustriert diesen Aspekt. *N*-Tosyl-Gly-NCA (**3**) wurde durch Phosgenierung des Dinatriumsalzes erhalten.^[52] Zweifache (N- und O-)Silylierung erwies sich als ausreichende Aktivierung, um die Herstellung von *N*-Acetyl-, *N*-Methoxycarbonyl- und *N*-Ethoxycarbonyl-Gly-NCA (**4a-c**) zu ermöglichen.^[53] Auf diese Weise wurden die ersten Urethan-geschützten NCAs (UNCAs) hergestellt, doch weder die Methoxycarbonyl- noch die Ethoxycarbonyl- noch die Tosylgruppe eignen sich als leicht abspaltbare Schutzgruppen. NCAs mit geeigneteren Schutzgruppen (**5a,b**) wurden in



Schema 2. Synthese von N-geschützten NCAs durch Cyclisierung.



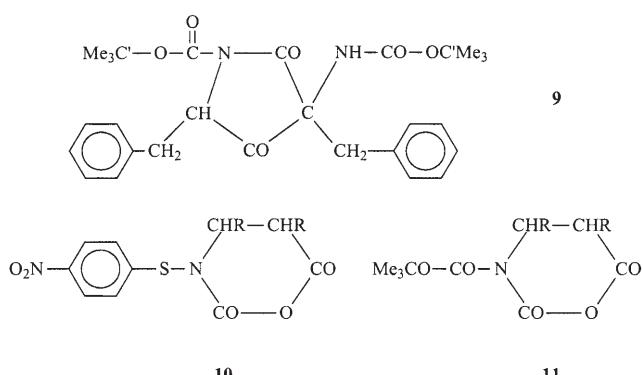
Schema 3. Synthese von N-geschützten NCAs durch „Acylierung“ vorab erzeugter NCAs.

neuerer Zeit durch Phosgenierung von *N*-Trityl- oder *N*-Phenylfluorenylaminosäuren hergestellt.^[54] Alle Synthesen nach der ersten Methode sind in Schema 2 zusammengefasst.

Beispiele für erfolgreiche Synthesen N-geschützter NCAs nach der zweiten Methode sind in Schema 3 skizziert. Die N-Substitution von NCAs erfordert eine intermediäre Deprotonierung durch starke Basen und ist daher mit dem Risiko verbunden, dass ein Teil der NCAs polymerisiert. 4-Nitrophenylsulfenylchlorid (Nps-Cl) und 2,4-Dinitrophenylsulfenylchlorid erwiesen sich jedoch als so reaktiv, dass mithilfe von Triethylamin eine quantitative Substitution möglich war. Ferner kristallisierten die meisten Nps-NCAs gut, sodass

mehrere Arbeitsgruppen^[55-59] Nps-NCAs für schrittweise Peptidsynthesen einsetzen. Die Sulfenylgruppen erwiesen sich jedoch im Vergleich zu Urethanschutzgruppen als weniger attraktiv, erstens wegen Nebenreaktionen mit anderen funktionellen Gruppen in Peptiden, und zweitens weil die Reinigung der Peptide von freigesetzten Nps-Derivaten schwierig sein kann. Die erfolgreiche Herstellung von *tert*-Butoxycarbonyl(Boc)-, Benzyloxycarbonyl(Z)- und Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)-geschützten NCAs^[60-62] markierte daher einen beträchtlichen Fortschritt. Der entscheidende Trick für die erfolgreiche N-Acylierung von NCAs ohne Polymerisation war die Verwendung von *N*-Methylmorpholin als Base. Aufgrund der besonderen Anwendungsmöglichkeiten von Boc-NCAs avancierten diese Verbindungen zu Handelsprodukten. Boc-NCAs erwiesen sich als besonders nützlich bei der Festphasen-Peptidsynthese,^[60] weil in ihrer Struktur hohe Reaktivität mit relativ geringer sterischer Hinderung kombiniert ist. Ein genereller Nachteil sowohl von Nps-NCAs als auch von UNCs ist jedoch deren hohe Anfälligkeit für Racemisierungen.^[56,61] Schon eine schwache Base wie Pyridin kann durch Deprotonierung in α -Position allmählich Racemisierung bewirken.

Wenn NCAs in Abwesenheit eines nucleophilen Reaktionspartners mit starken Basen behandelt werden, bewirkt die Deprotonierung in α -Position einen Dimerisierungsprozess, der nach Decarboxylierung substituierte Pyrrolidin-2,4-dione liefert.^[63,64] Formel 9 repräsentiert ein solches Dimeri-

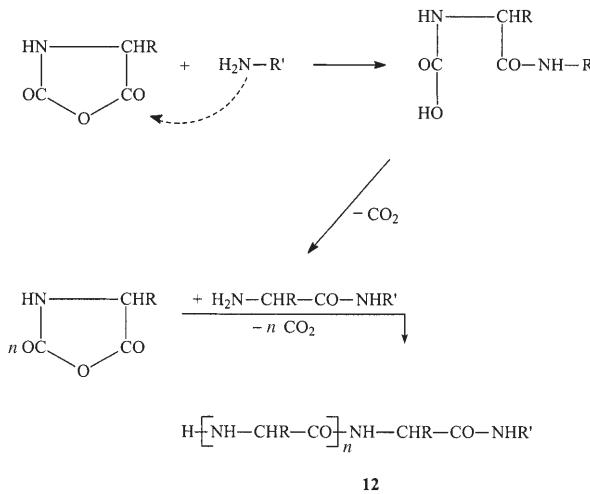


sierungsprodukt, das aus Boc-Phe-NCA hergestellt wurde. Abschließend soll erwähnt werden, dass auch N-geschützte β -Aminosäure-NCAs (z. B. 10 und 11) synthetisiert wurden.^[55,65]

3. Lebende Polypeptide?

Der Ausdruck „lebende Polymere“ wurde von M. Szwarc kreiert und zwar im Zusammenhang mit der anionischen Polymerisation von Vinylmonomeren. Seine ursprüngliche Definition basiert auf zwei Eigenschaften der Polymere: Erstens, dass das reaktive Kettenende unverändert bleibt, auch wenn die Polymerisation stoppt – entweder durch 100 % Umsatz des Monomers oder durch Kühlung oder durch Ausfällen des Polymers. Zweitens, dass die Molekulargewichtsverteilung (MWD) eng ist – mit Polydispersitäten (PDs) unter 1.2, typischerweise sogar unter 1.1 (die PD ist

definiert als der Quotient aus Gewichtsmittel M_w und Zahlenmittel M_n des Molekulargewichts). Polypeptide mit einer lebenden Endgruppe, z.B. einer Aminogruppe, entstehen üblicherweise bei der Initiierung der NCA-Polymerisationen mit protischen Nucleophilen wie Wasser, Alkohol oder primären Aminen (Schema 4). Allerdings erfordert eine niedrige



Schema 4. Initierung und Wachstumsschritte einer durch ein primäres Amin initiierten ROP von NCAs.

PD, dass der Initiierungsschritt schneller ist als die Wachstumsschritte, und diese Bedingung wird nur von primären aliphatischen Aminen erfüllt. Dies ist einer der Gründe, warum die durch primäre Amingruppen initiierte ROP von NCAs die mit Abstand am häufigsten verwendete Methode zur Synthese von Polypeptiden ist. Der zweite Grund ist die einfache Kontrolle des P_n (und damit der Molmasse M_n) durch Variation des NCA/Amin-Verhältnisses (Monomer/Initiator-Verhältnis: M/I). Häufig verwendete Initiatoren sind n-Hexylamin und Benzylamin^[66–71] (siehe auch Lit. [49], Kapitel 2). Der dritte Grund besteht in der Einführung funktioneller Endgruppen am Carboxyende der Peptidkette. Funktionelle Amine, die mehrfach als Initiatoren verwendet wurden, sind 2-Hydroxyethylamin,^[72] Amine mit Vinylgruppen^[73,74] und L-Asparaginsäureester.^[75] Ferner war die Initiierung mit primären Amingruppen die häufigste Methode zur Synthese komplexer Architekturen wie Block-copolymere, dendritische Copolymere oder sternförmige Polymere. In allen diesen Fällen dienten organische oder anorganische Polymere mit einer oder mehreren CH_2NH_2 -Gruppen als „Makroinitiatoren“.

Die Beantwortung der Frage, ob und wie eine niedrige PD erreicht werden kann, hängt nicht nur von der Reaktivität des Initiators ab, sondern wird ebenfalls durch Löslichkeit und Sekundärstruktur der wachsenden Peptidkette mitentscheiden. Niedrige Polydispersitäten lassen sich nur bei solchen Homopolypeptiden erreichen, die im (inerten) Reaktionsmedium löslich sind, und das sind vor allem Poly(β -BzL-L-Asp), Poly(γ -BzL-L-Glu), Poly(γ -alkyl-L-Glu) mit Alkylresten größer als Ethyl, Poly(N^e -Z-L-Lys) und Poly(Sar). Bei dem weitaus größten Teil der Homopolypeptide fallen schon die Oligomere während der Polymerisation aus dem Reaktions-

medium aus, mit dem Ergebnis hoher PDs. Dieser Zusammenhang wird durch die MALDI-TOF-Massenspektren in Abbildung 1 illustriert. Abbildung 1a zeigt ein Poly(Sar) mit eigner MWD (PD \approx 1.15, bestimmt durch Gelpermeations-

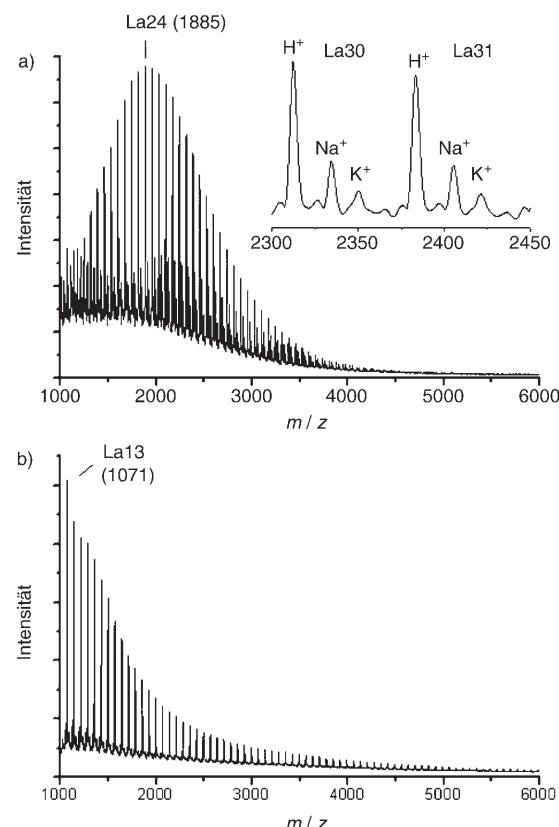


Abbildung 1. MALDI-TOF-Massenspektren (Dithranol + K^+) von a) Poly(Sar) und b) Poly(L-Ala), beide initiiert mit Benzylamin (M/I 80:1) in Dioxan bei 20 °C.^[68] „La“ steht für lineare, amintermierte Kette.

chromatographie),^[68] während Abbildung 1b die typisch breite Häufigkeitsverteilung eines aus dem Reaktionsmedium (Dioxan) ausgefallenen Poly(L-alanins) wiedergibt.^[68] Ein Massenspektrum mit breiter MWD wurde auch für Poly(L-Phe) veröffentlicht.^[69] Diese Kurven gleichen den Häufigkeitsverteilungen von Polykondensaten, für die PD-Werte ≥ 2 charakteristisch sind.^[76,77] Es muss an dieser Stelle jedoch betont werden, dass sich diese MALDI-TOF-Massenspektren nicht für eine genaue Bestimmung von Molmassen und MWDs eignen. Die Unlöslichkeit der meisten Homopolypeptide in geeigneten inertnen Lösungsmitteln verhindert andererseits eine verlässliche Charakterisierung durch Gelpermeationschromatographie. Die Massenspektren vermitteln dann zu mindest ein qualitatives Bild von der Häufigkeitsverteilung.

Was geschieht, wenn schon die wachsenden Oligopeptide im Reaktionsmedium unlöslich sind, ist in Abbildung 2 illustriert. Die meisten Oligomere fallen in Form von β -Faltblatt-Lamellen aus. Ein kleiner Teil bleibt aber in Lösung, setzt das Kettenwachstum fort und bildet α -Helices, wenn der Polymerisationsgrad den Wert 10 ± 1 überschreitet. Das Reaktionsgemisch enthält also drei Konformationstypen (Sekundärstrukturen) mit etwas unterschiedlicher Reaktivität der

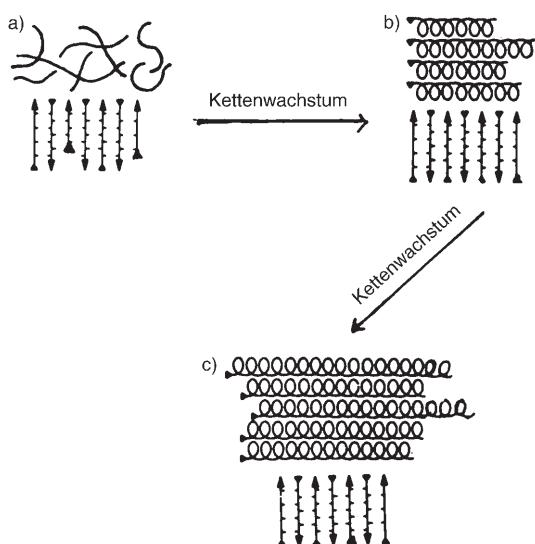


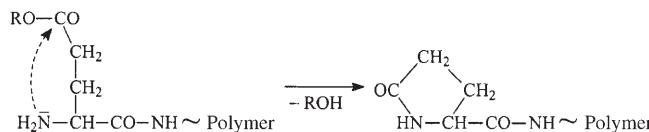
Abbildung 2. Schematische Darstellung der Sekundärstrukturen, die bei einer durch primäre Amine initiierten Polymerisation von L-Ala-NCA entstehen.^[68] a) niedriger Umsatz (die wurmartigen Moleküle repräsentieren lösliche Oligomere mit $P_n < 10$), b) mittlerer Umsatz, c) hoher Umsatz.

NH_2 -Endgruppen. Außerdem variiert die Reaktivität der NH_2 -Gruppen auf der Oberfläche der β -Faltblatt-Lamellen stark, aufgrund unterschiedlicher sterischer Abschirmung und Rückfaltung einzelner Ketten (siehe Lit. [49], Kapitel 3). Eine breite Streuung von Endgruppenreaktivitäten hat zur Folge, dass auch die Wachstumsgeschwindigkeiten über einen breiten Bereich variieren und damit zu einer breiten MWD führen. Enge MWDs erfordern nahezu identische Endgruppenreaktivitäten aller wachsenden Ketten. Die Rückfaltung von Peptidketten auf der Oberfläche bildet auch ein ernstes Problem für die Herstellung hochmolekularer Polypeptide. Wegen der sterischen Hinderung kann das Kettenwachstum abbrechen bevor die Monomere vollständig verbraucht sind (physikalischer Tod der Polymerisation). Deshalb wurden hochmolekulare Polypeptide ($M_n \geq 20000$ Da) von ausschließlich β -Faltblätter bildenden Aminosäuren noch nie hergestellt. Lange Ketten mit niedrigen PDs können nur von wenigen löslichen (und meist α -Helix-bildenden) Polypeptiden erhalten werden. Deshalb befassen sich mehr als 90% aller neueren Arbeiten über Polypeptide aus NCAs mit Poly(γ -alkylglutamaten) und Poly(N^e -Z-Lys).

In diesem Zusammenhang sollen auch die Untersuchungen vom Kanazawa et al.^[78-83] erwähnt werden, die sich mit primären Amin-initiierten Polymerisationen in fester Phase beschäftigen. In *n*-Hexan suspendierte NCA-Kristalle wurden mit *n*-Butylamin bei 20–30 °C initiiert. Dabei wurde der Einfluss mehrerer Aminosäuren auf die Reaktivität der Kristalle, die Veränderungen des Kristallgitters und die Sekundärstruktur der entstehenden Polypeptide durch Röntgenstreuung und IR-Spektroskopie untersucht. Bei diesen Versuchen sind keine niedrigen PDs zu erwarten. Informationen über Molmassen und deren Verteilung wurden aber auch nicht erarbeitet.

Sowohl der Polymerisationsgrad als auch die MWD von Amin-initiierten Polypeptiden können durch Nebenreaktio-

nen der Aminoendgruppe beeinflusst sein. Eine intramolekulare Abbruchreaktion, die für Polyglutamate charakteristisch ist, ist in Schema 5 skizziert. Auch bei Polymerisationen



Schema 5. Intramolekularer Kettenabbruch, wie er für Poly(γ -O-alkyl-L-glutamate) typisch ist.

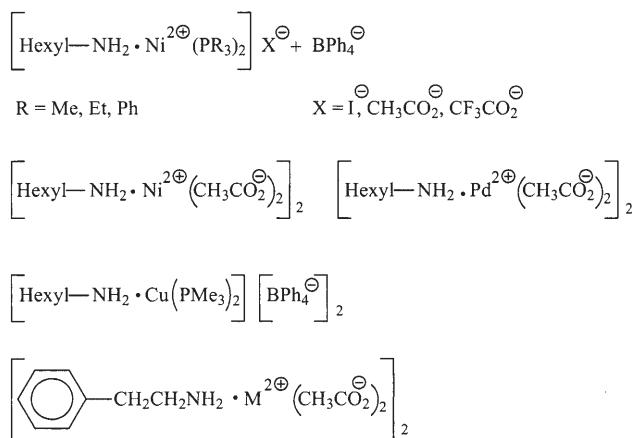
von N^e -TFA-L-Lys-NCA wurde über Nebenreaktionen berichtet;^[71] die Temperaturniedrigung auf 0 °C scheint hier auszureichen, um eine „lebende Polymerisation“ zu ermöglichen. Wenn keine Nebenreaktionen auftreten und die Polypeptide in festem Zustand isoliert werden, können die aktiven Aminoendgruppen über Jahrzehnte „überleben“. So war ein Benzylamin-initiiertes Poly(L-Ala) (ähnlich der in Abbildung 1b vorgestellten Probe) vom Autor 30 Jahre vor der Charakterisierung mit MALDI-TOF-Massenspektrometrie hergestellt worden, wobei eine einheitliche Struktur mit einer Aminogruppe pro Kette bewiesen wurde.

4. Neue metallorganische Initiatoren

Zahlreiche Metallsalze und kovalente Metallverbindungen wurden während der vergangenen Jahrzehnte als Initiatoren oder Katalysatoren für die Polymerisation von NCAs verwendet. Unter den vor 1985 eingesetzten Initiatoren und Katalysatoren befinden sich Lösungen von LiCl in Dimethylformamid, Natriummethoxid und Natriumbenzylcarbamid, die Li-, Na- und K-Salze von Pyrrolidon, Hexabutyl-distannoxyan, Tributylzinnmethoxid, Diethylcadmium und Tributylaluminium.^[49] Im Falle von Metallsalzen wie LiCl oder NaOCH₃ wurde durch intensive Untersuchungen geklärt, dass der Polymerisationsmechanismus als basisch katalysierte Polymerisation klassifiziert werden kann, beginnend mit der Deprotonierung von NCAs gefolgt vom nucleophilen Angriff des NCA-Anions auf die CO-Gruppe C-5 eines anderen NCAs. Im Falle kovalenter Organometallinitiatoren konnten die Polymerisationsmechanismen jedoch noch nicht geklärt werden. Alle Untersuchungen über metallorganische Initiatoren, die vor 1985 veröffentlicht wurden, sind in einem Buchkapitel (2.62) von Lit. [49] zusammengefasst.

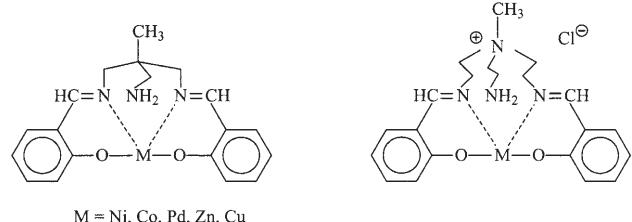
In neuerer Zeit wurde über Polymerisationen von γ -Stearyl-L-Glu-NCA mithilfe der Neodymkomplexe $[Nd(acac)_3]$ und $[Nd^{III}(2\text{-Ethylhexylphosphonat})]$ berichtet. Hochmolekulare Polyglutamate mit niedriger PD wurden in Gegenwart von $[Nd(acac)_3]$ erhalten,^[84] jedoch wurde nicht der reine Komplex, sondern ein Gemisch mit Ethylalumoxan eingesetzt, und der Polymerisationsmechanismus blieb ungeklärt.

Zahlreiche Metallkomplexe wurden von Deming und Mitarbeitern auf eine Anwendung als Initiatoren und Katalysatoren untersucht.^[85-113] Zunächst wurden Metallkomplexe des *n*-Hexylamins oder Phenylethylamins zur Polymerisation von γ -Bzl-L-Glu-NCA eingesetzt (Schema 6). Es bestand die



Schema 6. Übergangsmetallkomplexe primärer Amine, die als Initiatoren für die Polymerisation von Bzl-L-Glu-NCA Verwendung fanden.

Erwartung, dass durch Komplexierung des Initiators und damit der Aminoendgruppen deren Reaktivität so modifiziert würde, dass Nebenreaktionen unterdrückt und die Kontrolle von Molekulargewicht und Polydispersität verbessert werden könnten. Diese Erwartungen wurden aber enttäuscht, entweder wegen zu geringer Reaktivität des Initiatorkomplexes oder wegen zu geringer Beeinflussung des Polymerisationsverlaufes. Diese Arbeitsrichtung wurde aber fortgesetzt, indem Salen-Komplexe mehrerer Metalle zum Einsatz kamen, die eine kovalent gebundene NH₂-Gruppe enthielten (Schema 7). Mit diesen Komplexen wurden hoch-

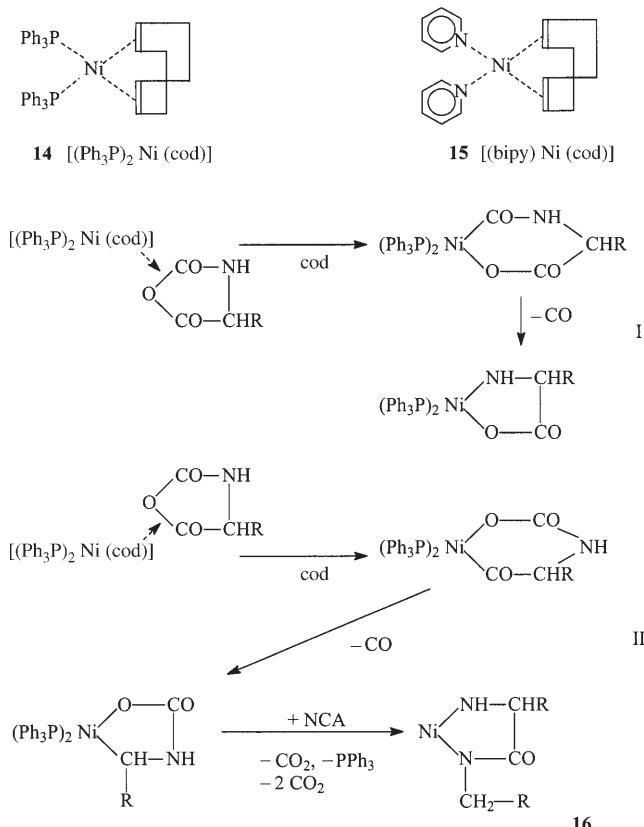


Schema 7. Metallkomplexe mit kovalent gebundenen Amingruppen und ihre Fixierung an die Polyglutamat-Helix.

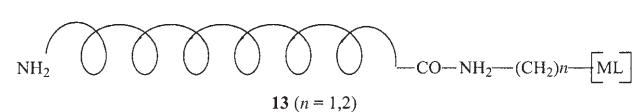
molekulare Polyglutamate mit relativ niedrigen Polydispersitäten erhalten ($PD \approx 1.25-1.55$). Im Unterschied dazu konnte mit reinem Phenylethylamin nur eine geringe Beeinflussung des Molekulargewichts bei hohen PDs (> 2.0) erreicht werden. Auf den ersten Blick sehen diese Ergebnisse nach Erfolg aus, doch entbehren sie jeglicher Logik. Wenn der Initiatorkomplex kovalent am Carboxyende der Polyglutamatkette fixiert ist und dieses eine steife α -Helix bildet, kann der Komplex nicht die Reaktivität der Aminoendgruppe beeinflussen (13, Schema 7). Außerdem befinden sich die dürftigen Ergebnisse, die mit reinem Phenylethylamin erzielt wurden, im Widerspruch zu Ergebnissen anderer For-

schungsgruppen^[70] zu Amin-initiierten Polymerisationen von γ -Bzl-L-Glu-NCA.

Eine gänzlich neue und erfolgreiche Polymerisationsmethode wurde von Deming und Mitarbeitern auf Basis von $[Ni^0(cod)]$ -Komplexen (cod = Cyclooctadien) ausgearbeitet (14 und 15, Schema 8). Es war aus Arbeiten anderer Autoren

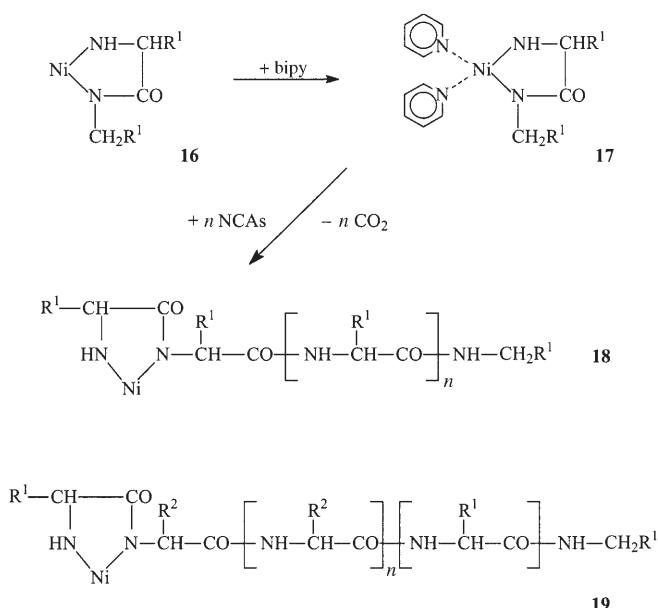


Schema 8. Mögliche Reaktionen von Nickel-Cyclooctadien-Komplexen mit NCAs: Weg II erwies sich als der richtige.



Schema 7. Metallkomplexe mit kovalent gebundenen Amingruppen und ihre Fixierung an die Polyglutamat-Helix.

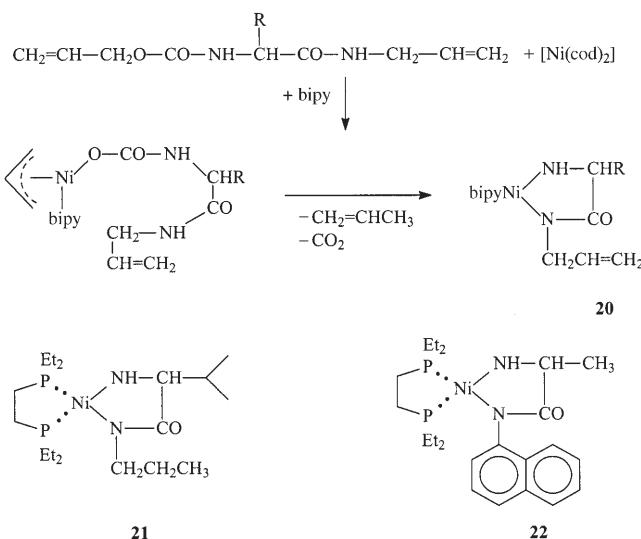
bekannt, dass sich derartige Ni^0 -Komplexe in cyclische Anhydride (z. B. Bernsteinsäureanhydrid) einschieben und unter Eliminierung von CO weiterreagieren. Wenn diese Nickel-Komplexe mit asymmetrischen Anhydriden wie etwa NCAs zur Reaktion gebracht werden, könnten sie allerdings in zwei unterschiedliche Richtungen weiterreagieren (I und II in Schema 8). Mithilfe von L-Leu-NCA, das entweder an C-2 oder an C-5 selektiv mit ¹³C angereichert war, konnten Deming und Mitarbeiter eindeutig nachweisen, dass ausschließlich der Reaktionsweg II beschritten wird.^[88] Das charakteristische Endprodukt des Reaktionswegs II ist ein $[Ni^0(\text{Aminosäureamid})]$ -Komplex 16 mit geringer Löslichkeit in inerten organischen Lösungsmitteln. Durch Komplexbildung mit Bipyridin (bipy) ließ sich jedoch ein löslicher Komplex erhalten, der sich als ausgezeichneter Initiator für die ROP von NCAs erwies (18; Schema 9).^[88-90] Dieser Polymerisationsverlauf hat den Vorteil, manche Nebenreaktionen zu vermeiden, z. B. die in Schema 5 formulierte Abbruchreaktion oder die Reaktion von NH₂-Gruppen mit DMF (bei der Formamid-Endgruppen entstehen).



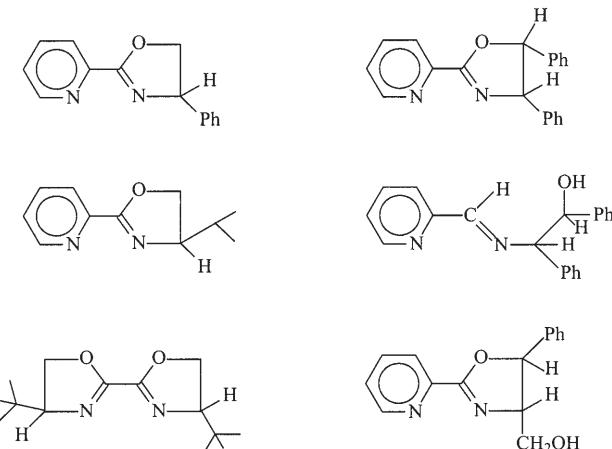
Schema 9. Polymerisationen von NCAs, initiiert durch einen Nickel(0)-Aminosäureamid-Komplex.

Die Initiierung mit den genannten Ni⁰-Komplexen ermöglichte eine Kontrolle sowohl des Molekulargewichts als auch der Polydispersität. Ferner handelt es sich um eine „lebende Endgruppe“, die die Herstellung von Diblockcopolypeptiden wie **19** ermöglicht, wenn nach der ROP eines NCA ein zweites NCA zugegeben wird.^[85] Ein Erfolg dieser Methode im Sinne von hohem Umsatz des zweiten NCA und niedriger PD des zweiten Blocks erfordert aber, dass der erste Peptidblock im Reaktionsmedium löslich ist und die Löslichkeit des zweiten Blocks verbessert. Deshalb wurden die „Makroinitiatoren“ der Struktur **18** (Schema 9) typischerweise aus γ -Bzl-L-Glu-NCA oder N^{ϵ} -Z-L-Lys-NCA hergestellt. Allerdings wurde die Methode, Blockcopolymeren mithilfe löslicher Makroinitiatoren herzustellen, schon zuvor von anderen Arbeitsgruppen auf Amin-initiierte Polymerisationen angewendet (siehe Abschnitt 6).

Der präparative Nutzen und die Anwendungsbreite von Ni⁰-Komplexen als Initiatoren wurden von Deming und Mitarbeitern in verschiedene Richtungen untersucht. Um die Struktur der CO-ständigen Endgruppen zu variieren und um funktionelle Endgruppen zu erzeugen, wurden mithilfe einer neuen Synthesemethode neue Initiatoren, z. B. **20–22**, hergestellt (Schema 10).^[91] Die Allylendgruppen, die mit dem Initiator **20** eingeführt werden können, ermöglichen eine Reihe von Additions- und Kupplungsreaktionen, während die Naphthylgruppe von **22** im UV-Licht nachweisbar ist und Fluoreszenzmessungen ermöglicht. Des Weiteren wurden chirale Initiatoren aus chiralen und optisch aktiven Liganden synthetisiert (Schema 11).^[92] Unter Verwendung optisch aktiver Initiatoren wurden γ -Bzl-d-Glu-NCA und γ -Bzl-L-Glu-NCA separat polymerisiert und die Geschwindigkeitskonstanten verglichen. Ferner wurden racemische Mischungen dieser Monomere polymerisiert und nach geringen Umsätzen angehalten, um das Ausmaß der Enantioselektivität zu be-



Schema 10. Synthesen und Strukturen von Ni-Initiatoren, die eine breitere Auswahl an Polypeptid-Endgruppen ermöglichen.

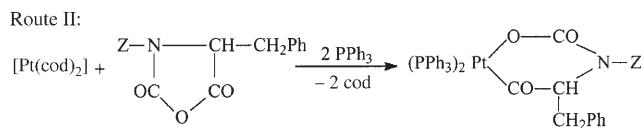
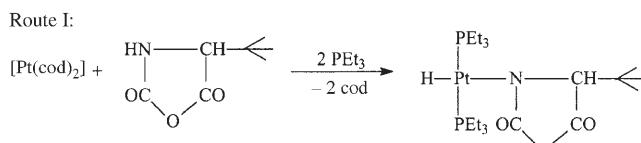


Schema 11. Beispiele von chiralen Liganden, die zur Komplexbildung mit [Ni(cod)₂] verwendet wurden.

stimmen. In Abhängigkeit vom Liganden wurden hohe oder niedrige Enantioselektivitäten gefunden.

Die nächste Entwicklungsstufe bestand darin, das Metall zu variieren. Zuerst wurde die Reaktivität des [Pt(cod)₂]-Komplexes untersucht, wobei das relativ stabile *tert*-Butyl-Gly-NCA als Modellmonomer eingesetzt wurde.^[93] Leider reagierte das durch zwei Triphenylphosphanliganden aktivierte Platin mit der N-H-Bindung und inserierte nicht wie erhofft in den Anhydridring (Route I, Schema 12). Das N-metallierte NCA initiierte zwar Oligomerisierungen von NCAs, ermöglichte aber keinen kontrollierbaren Polymerisationsprozess. Eine analoge Insertion in die N-H-Bindung wurde auch für Palladium beobachtet. Nach Einführung einer N-Schutzgruppe bei Phe-NCA inserierte das Platin zwar in den Anhydridring (Route II, Schema 12), aber da N-ge-schützte NCAs nicht polymerisieren, brachte diese Erkenntnis auch keinen nennenswerten Fortschritt. Dagegen erwiesen sich Untersuchungen zu Synthesen und Reaktionen der chiralen Iridium- und Ruthenium-Komplexe **23** und **24** als

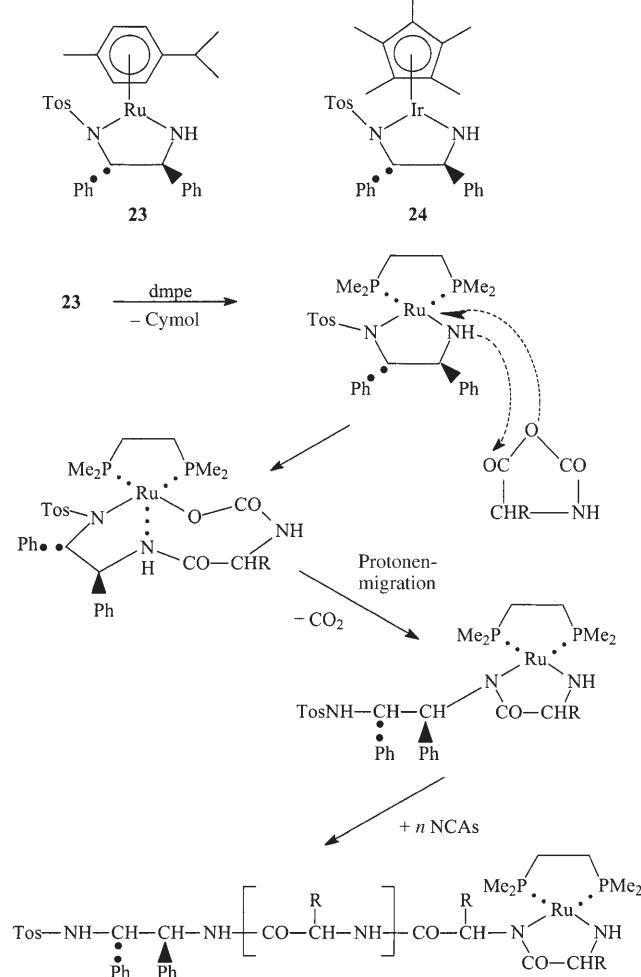
α -Aminosäure-N-carboxyanhydride



Schema 12. Reaktionen von $[\text{Pt}(\text{cod})_2]$ mit N-unsubstituierten und N-substituierten NCAs.

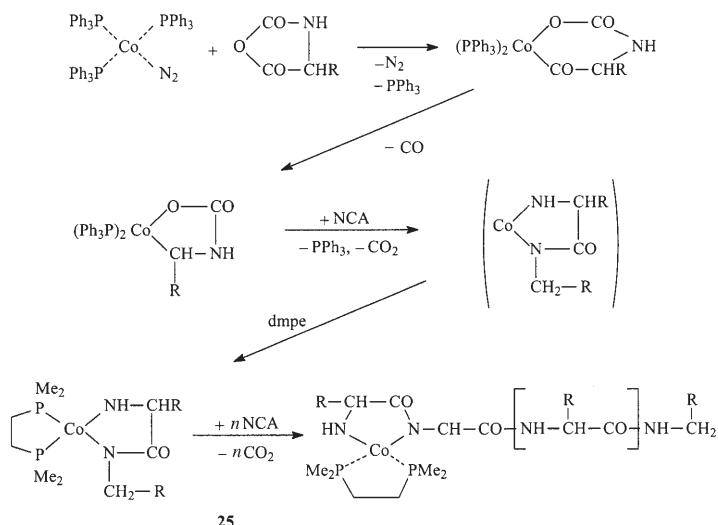
fruchtbare. Wie in Schema 13 gezeigt ist, reagieren diese Komplexe direkt mit der Anhydridgruppe, wobei Aminosäureamid-Komplexe entstehen, die die Rolle des Initiators übernehmen können.^[94] Mit diesen chiralen Initiatoren wurden γ -BzL-d-Glu-NCA und γ -BzL-L-Glu-NCA separat polymerisiert, und die Enantioselektivitäten wurden aus den unterschiedlichen Polymerisationsgeschwindigkeiten berechnet.

Die Untersuchungen wurden in der Folge auf Eisen- und Cobalt-Komplexe übertragen. Fe^0 - und Co^0 -Dien-Komplexe

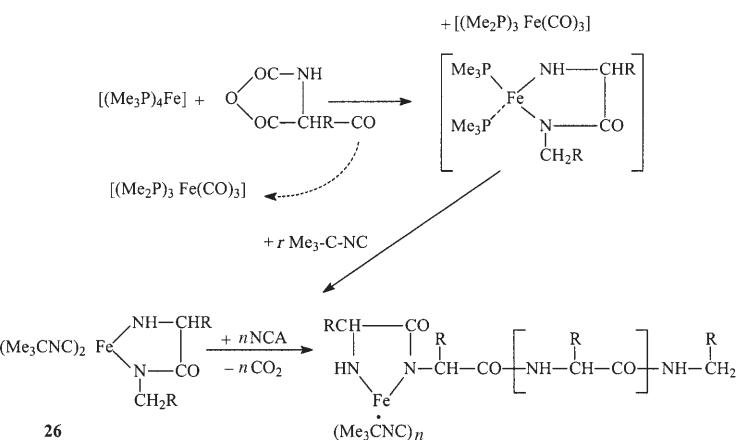


Schema 13. Chirale Ruthenium- und Iridium-Komplexe und ihre Verwendung als Initiatoren. dmpe = $\text{Me}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{PMe}_2$, Tos = Tosyl.

(z.B. mit dem cod-Liganden) erwiesen sich als zu instabil, um als Ausgangsprodukte für die Synthese nützlicher Initiatoren dienen zu können. Die Fe^0 - und Co^0 -Kohlenmonoxid-Komplexe waren dagegen nicht reaktiv genug. Deshalb wurden die Studien auf $[(\text{PMe}_3)_4\text{Fe}]$, $[(\text{PMe}_3)_4\text{Co}]$ und $[(\text{PMe}_3)_3\text{CoN}_2]$ -Komplexe ausgedehnt, die sich dann als aktive Initiatoren erwiesen.^[95] Die veröffentlichten Reaktionsmechanismen sind in Schema 14 und Schema 15 dargestellt. Während mit



Schema 14. Durch einen Cobalt-Komplex initiierte ROP von NCAs.



Schema 15. Durch einen Eisen-Komplex initiierte ROP von NCAs.

dem Fe-Komplex nur niedermolekulare Polyglutamate erhalten wurden, erwiesen sich die Co-Komplexe sogar den bipy-Ni-Komplexen als überlegen. Mit $[(\text{PMe}_3)_4\text{Co}]$ gelang es, hochmolekulares Polyglutamat herzustellen, bei vollständiger Kontrolle des Molekulargewichts und mit niedrigen Polydispersitäten ($\text{PD} \leq 1.15$). Darüber hinaus gelang auch die Herstellung von Blockcopolypeptiden durch sukzessive Polymerisation zweier NCAs.^[95] Im Verlauf dieser Untersuchungen zeigte sich auch ein starker Einfluss der Reaktionsbedingungen auf den Verlauf und Erfolg der Ni- und Co-initiierten Polymerisationen.^[96] In Abhängigkeit von den Liganden, vom Lösungsmittel und von der Temperatur war die

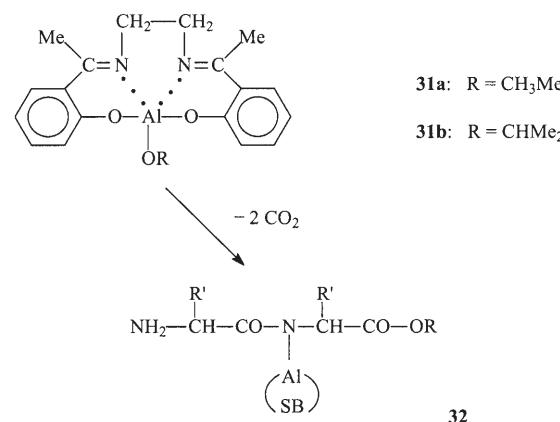
Bildung der aktiven Spezies (z.B. **16** in Schema 8) nicht immer quantitativ, und es wurden Dimerisierung des Initiatorkomplexes und andere Nebenreaktionen beobachtet. Als typische Folge all dieser Faktoren wurden Molekulargewichte (M_n) gefunden, die das M/I-Verhältnis deutlich überschritten. Der präparative Nutzen dieser neuartigen Übergangsmetallkomplexe ist daher in mehrfacher Hinsicht begrenzt. Nur Ni- und Co-Komplexe erwiesen sich als brauchbar, und nur wenige Liganden stehen zur Auswahl. Ferner gibt es wenig Variationsmöglichkeiten beim Reaktionsmedium, wobei sich Dimethylformamid als optimal erwies, und nur bei einer Handvoll löslicher Polypeptide sind hohe Molekulargewichte und deren Kontrolle überhaupt möglich.

Trotz dieser Einschränkungen haben Deming und Mitarbeiter eine große Zahl nützlicher präparativer Anwendungen entwickelt. Zum Beispiel gelang es mit Ni-Komplexen, auch β -Aminosäure-NCAs^[97] und sogar β -Lactame zu polymerisieren,^[98] wobei jedoch nur niedermolekulare Polyamide erhalten wurden. Im Falle der α -Aminosäure-NCAs gelang neben der Herstellung von Homopolypeptiden^[99,100] die Synthese zahlreicher Diblock-, Triblock- und Pentablock-Copolypeptide.^[101–113] Struktur und Eigenschaften dieser Blockcopolypeptide werden in Abschnitt 6 kommentiert.

Um die Vielseitigkeit der Deming'schen Initiatoren zu illustrieren, soll an dieser Stelle jedoch die Synthese eines ABA-Triblockcopolymers hervorgehoben werden (Schema 16). Die Synthese beginnt mit der Metathesepolykondensation eines α,ω -Diens, die zu einem telechelen Polyalkenamer mit zwei Phthalimid-Endgruppen führt (**27**). Die dann freigesetzten Aminogruppen wurden mit dem *N*-Hydroxysuccinimidester einer *N*-Alkyloxycarbonylaminosäure

acyliert. Die Telechele der Struktur **29** wurden in Ni-Komplexe (**30**) umgewandelt, die zur Initiierung von NCA-Polymerisationen befähigt waren.^[112]

Abschließend soll noch eine neue Publikation einer anderen Arbeitsgruppe erwähnt werden,^[114] die die Eignung der Schiff-Base-Komplexe **31a** und **b** (Schema 17) als Initiatoren

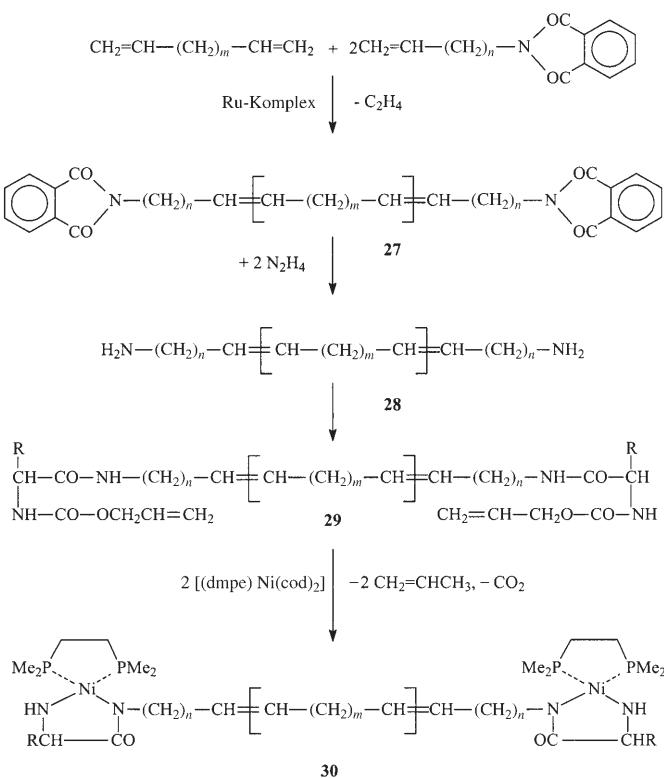


Schema 17. ROP von NCAs, initiiert durch Aluminium-Komplexe von Schiff-Basen.

für NCAs untersuchte. ¹H-NMR-Spektren legen nahe, dass sich die NCAs in die Al-Alkoxid-Bindung einschieben, sodass Polypeptide mit Alkylester-Endgruppe entstehen. Das anschließende Kettenwachstum verläuft vermutlich über die Aminogruppe der Zwischenstufe **32**, doch fehlt es an ausreichenden Beweisen für diesen Mechanismus.

5. Cyclische Polypeptide

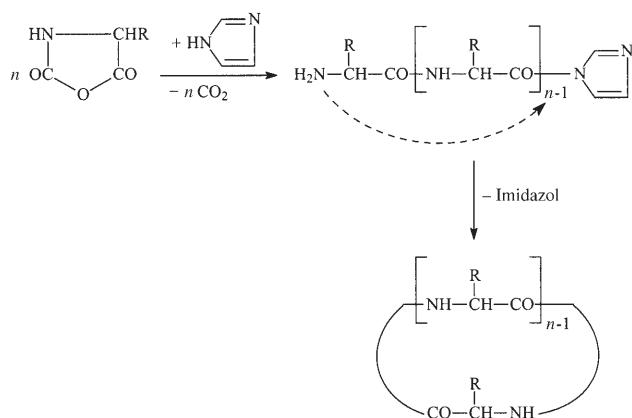
Mit einer Ausnahme^[115] gingen alle Autoren, die vor 2005 über die ROP von NCAs berichtet haben, davon aus, dass ihre Polypeptide aus linearen Ketten bestanden, sofern keine verzweigte Struktur beabsichtigt war. Aber schon vor 1953 unternahmen Wessely und Mitarbeiter^[115] eine sorgfältige Untersuchung Pyridin-katalysierter Polymerisationen verschiedener NCAs und konnten keine Endgruppen finden. Außerdem wurden hohe Ausbeuten an cyclischen Dipeptiden (*N,N'*-Bisalkyl-2,5-dioxopiperazine) gefunden, wenn *N*-Alkyl-NCAs mit Pyridin behandelt wurden. Deshalb vermuteten diese Autoren, dass der Hauptanteil ihrer Polymerisationsprodukte eine cyclische Struktur haben müsste. Vor 1995 gab es jedoch keine analytische Methode, die eine routinemäßige und eindeutige Identifizierung von Cyclopeptiden in komplexen Reaktionsprodukten ermöglicht hätte. Mit der MALDI-TOF-Massenspektrometrie konnte diese Lücke geschlossen werden, und eine Überprüfung aller klassischen Polymerisationsmethoden im Hinblick auf das Auftreten von Cyclisierungsreaktionen wurde möglich. Die Entdeckung cyclischer Polypeptide ist aus drei Gründen von beträchtlichem Interesse. Erstens ermöglicht die ROP von NCAs, im Falle hoher Ausbeuten, einen leichten Zugang zu einer neuen Polypeptid-Architektur. Zweitens liefert die Entdeckung cyclischer Polypeptide einen wichtigen Beitrag zum Verständnis



Schema 16. Synthese eines Makroinitiators aus α,ω -Dienen.

von Polymerisationsmechanismen, denn sie beweist, dass bifunktionelle Ketten mit einem nucleophilen und einem elektrophilen Kettenende als aktive Zwischenstufen auftreten sein müssen. Drittens behindert eine effiziente Cyclisierung das Kettenwachstum und zeigt an, dass die gegebenen Reaktionsbedingungen für das Erreichen hochmolekularer Polypeptide nicht optimal waren.

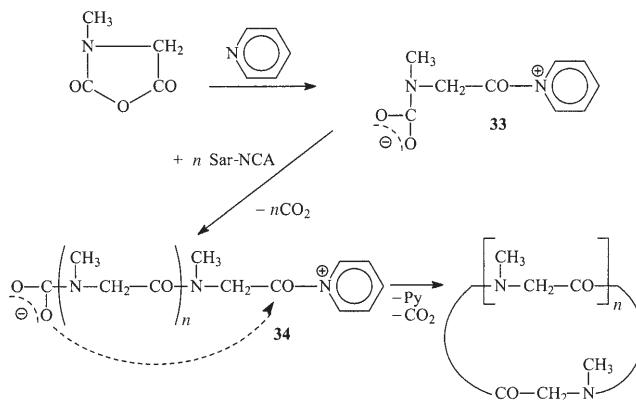
Die Initiierung von NCAs mit protischen Nucleophilen wie Wasser, Alkoholen oder primären Aminen sollte ausschließlich lineare Polypeptidketten liefern (Schema 4), was von MALDI-TOF-Massenspektren auch bestätigt wurde.^[68] Im Falle sekundärer Amine ist die Situation komplizierter. Im Hinblick auf Polymerisationsmechanismen müssen die sekundären Amine in drei Klassen eingeteilt werden: 1) sterisch nicht gehinderte aliphatische Amine wie Dimethylamin, Piperidin oder Morpholin, die wie primäre Amine und ausschließlich als Nucleophile reagieren; 2) sterisch gehinderte sekundäre Amine wie Dicyclohexylamin, die analog zu tertiären Aminen vorzugsweise als Basen reagieren und das NCA deprotonieren; 3) heterocyclische sekundäre Amine mit geringer Basitität wie Imidazol, die zwar als Nucleophile die Polymerisation starten können, aber eine elektrophile Amid-Endgruppe erzeugen, die mit dem Aminoende der eigenen Peptidkette reagieren kann (Schema 18). Wenn die



Schema 18. Mechanismus der Imidazol-initiierten Polymerisation.

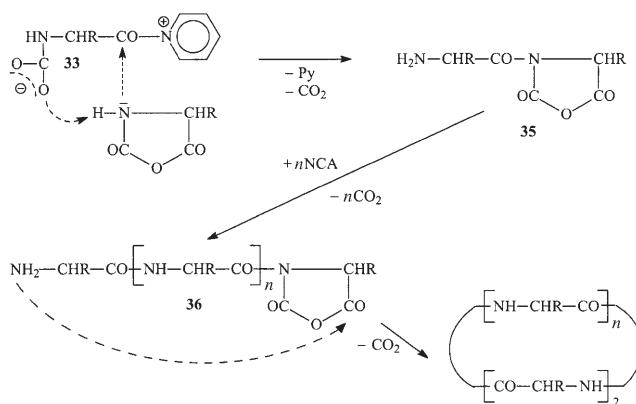
wachsenden Oligo- und Polypeptidketten löslich oder beweglich genug sind, wie im Falle von Poly(Sar), Poly(D,L-Phe) und Poly(D,L-Leu), können cyclische Polypeptide zu Hauptprodukten werden.^[116] Rasches Ausfallen der wachsenden Oligomere als β -Faltblätter oder als Helices, wie es für die Polymerisation von L-Ala-NCA typisch ist, verhindert aber weitgehend Cyclisierungsreaktionen durch Immobilisierung der Peptidketten.^[116]

Wie von Wessely und Mitarbeitern^[115] vermutet wurde, sind die Hauptprodukte Pyridin-katalysierter Polymerisationen cyclische Polypeptide^[117] (Initiierung durch Spuren von Wasser kann als Konkurrenzreaktion auftreten). Zumindest im Falle von Sar-NCA ist eine zwitterionische Polymerisation der einzige plausible Mechanismus (Schema 19). Bei N-unsubstituierten NCAs ist aber auch denkbar, dass auf den Ladungstrennungsschritt eine Reaktion des Acyliumions **33** mit einem anderen NCA folgt, sodass ein N-Aminoacyl-NCA **35**



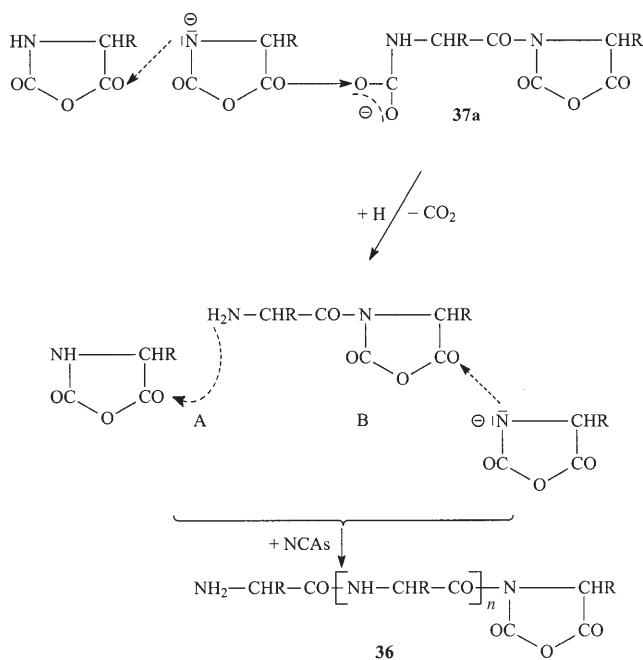
Schema 19. Zwitterionen-Mechanismus der Pyridin-katalysierten ROP von N-substituierten NCAs.

entsteht (Schema 20). Dieses difunktionelle Dimer kann dann mit der Aminogruppe eine ringöffnende Polymerisation fortsetzen oder durch Polykondensation weiterwachsen, und

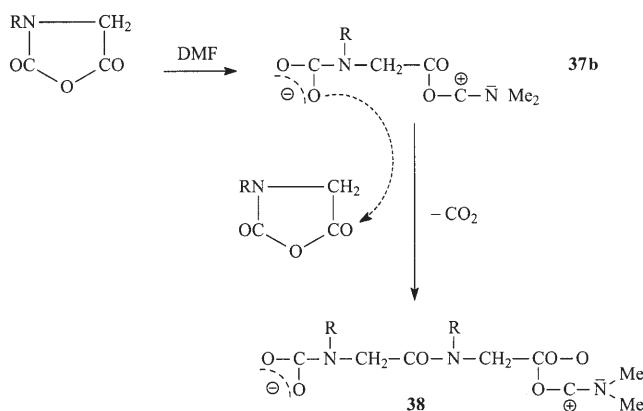


Schema 20. Alternativer Mechanismus der Pyridin-katalysierten Umsetzung von N-unsubstituierten NCAs.

eine Cyclisierung der difunktionellen Ketten (**36**) kann mit jeder Art von Wachstumsschritt konkurrieren.^[118] Unerwarteterweise wurde gefunden, dass auch Lösungsmittel mit hoher Nucleophilie und Donorvermögen (z. B. DMF, N-Methylpyrrolidon (NMP), Dimethylsulfoxid) eine spontane zwitterionische Polymerisation von NCAs katalysieren können. Es ist naheliegend, dass die Polymerisationsmechanismen (Schema 21 und Schema 22) analog denjenigen der Pyridin-katalysierten Polymerisationen verlaufen. Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die Kombination von Pyridin (oder N,N-Dimethylaminopyridin) und NMP besonders dafür geeignet ist, cyclische Polypeptide in hohen Ausbeuten herzustellen, was exemplarisch durch das MALDI-TOF-Massenspektrum von Poly(D,L-Ala) in Abbildung 3 dokumentiert werden soll. Ferner ist zu erwähnen, dass die kurze Zeit, die nötig ist, um NCAs in DMF zu lösen, ausreichen kann, um geringe Mengen cyclischer Polypeptide zu erzeugen. Da die weitaus meisten der in den letzten zwanzig Jahren beschriebenen NCA-Polymerisationen in DMF



Schema 21. Mechanistische Aspekte der basekatalysierten ROP.



Schema 22. Initierungsschritte einer DMF-induzierten zwitterionischen Polymerisation von N-substituierten NCAs.

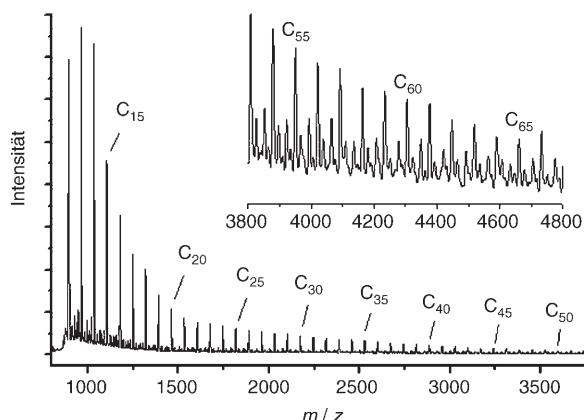
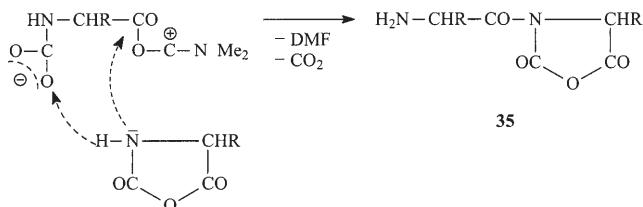


Abbildung 3. MALDI-TOF-Massenspektrum (Dithranol + K⁺) von cyclischem Poly(D,L-Ala), das durch Pyridin-initiierte Polymerisation in N-Methylpyrrolidon bei 20°C gebildet wurde.

durchgeführt wurden, sind möglicherweise zahlreiche als linear beschriebene Polypeptide mit Cyclopeptiden „verunreinigt“.^[69]

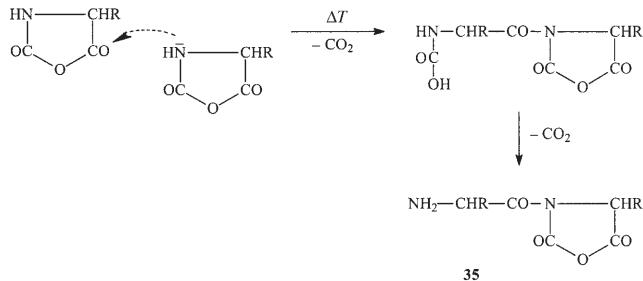
Ein sterisch gehindertes, basisches Trialkylamin wie *N*-Ethyldiisopropylamin ist nicht nucleophil genug, um einen zwitterionischen Mechanismus zu katalysieren. Dennoch wurde gefunden,^[117] dass dieses Trialkylamin die Bildung cyclischer Polypeptide in Dioxan katalysieren kann. In diesem Fall ist eine Deprotonierung mit anschließendem Angriff des NCA-Amins auf C-5 eines anderen NCAs der wahrschein-



Schema 23. Initierungsschritte einer DMF-induzierten ROP von N-unsubstituierten NCAs.

lichste Startmechanismus (Schema 23). Von zahlreichen Modellreaktionen ist bekannt, dass starke Basen wie Trialkylamine NCAs deprotonieren können (Lit. [49], Kapitel 2.5). Das difunktionelle Dimer **37a** kann dann das Kettenwachstum über Route A (Schema 21) oder durch Reaktion des *N*-Acyl-NCA mit NCA-Anionen fortsetzen (Route B). Die difunktionelle Peptidkette, die sich auf beiden Wegen ergibt, kann dann cyclisieren, wie es bereits in Schema 20 dargelegt wurde. Alle Einzelheiten dieser basekatalysierten Polymerisationen wurden noch nicht aufgeklärt, aber die Bildung erheblicher Mengen cyclischer Polypeptide beweist die intermediäre Bildung difunktioneller Peptidketten wie **36**.

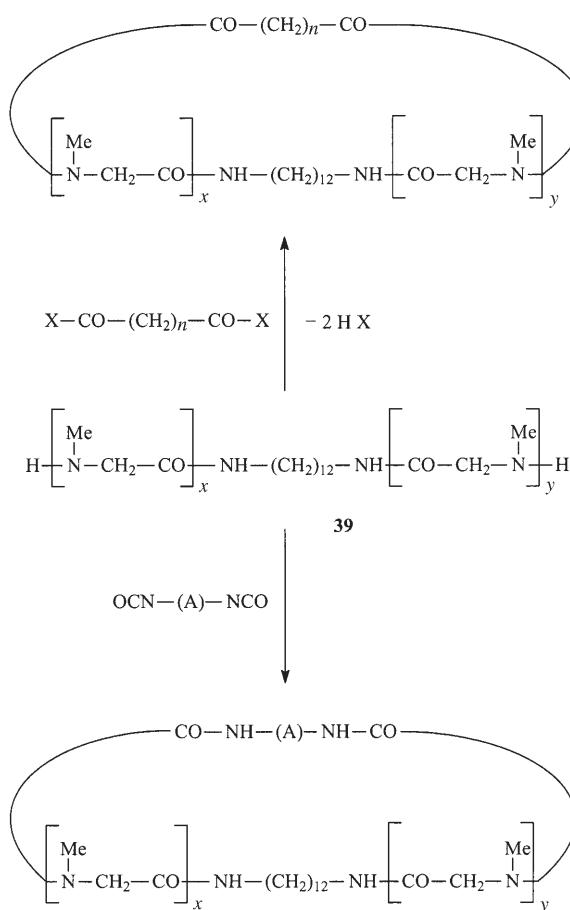
Die thermische Polymerisation von NCAs verlangt eine kurze Betrachtung. Leuchs beobachtete als erster, dass NCAs in der Schmelze schnell polymerisieren, aber eine gründliche Untersuchung der Reaktionsprodukte ist in den vergangenen 100 Jahren nicht vorgenommen worden. Eine neue Studie^[119] hat basierend auf MALDI-TOF-Massenspektrometrie gezeigt, dass ein beträchtlicher Teil der Produkte, die bei 120°C aus verschiedenen NCAs erhalten wurden, cyclische Polypeptide sind. Es liegt nahe anzunehmen, dass ein NCA mit einem anderen NCA so reagiert, wie es bei der Initiierung mit Imidazol der Fall ist (Schema 18 und Schema 22). Dabei entsteht ein *N*-Aminoacyl-NCA der Struktur **35** (Schema 24),



Schema 24. Initierungsschritte der thermischen (nichtkatalysierten) ROP von NCAs.

das weiter polymerisieren oder cyclisieren kann, wie in Schema 20 formuliert. Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass cyclische Polypeptide unter ganz verschiedenen Reaktionsbedingungen entstehen und difunktionelle Ketten der Struktur **36** dabei eine Schlüsselrolle zu spielen scheinen. Da eine Cyclisierung das Kettenwachstum verhindert, haben nur solche Peptidketten, die rasch eine steife α -Helix bilden können, eine Chance, hohe Molekulargewichte zu erreichen.

Schließlich bleibt zu erwähnen, dass die hohe Cyclisierungsnegung gelöster Polypeptide, die eine Knäuelkonformation annehmen können, auch aus Kettenverlängerungsexperimenten mit Poly(Sar) ersichtlich wird (Schema 25).^[120] Gleichgültig mit welchem Kupplungsreagens man die telechelen Polysarkosine **39** umsetzte, wurden zumindest im Massenbereich unterhalb 7000 Da ausschließlich cyclische Polymere gebildet.



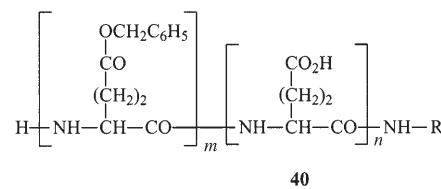
Schema 25. Cyclisierung von telechelen Polysarkosinen durch difunktionelle Kupplungsreagentien.

6. Blockcopolymeren

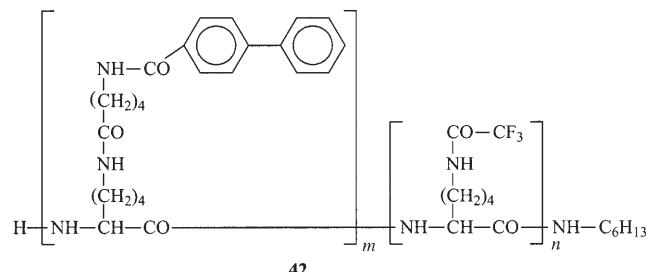
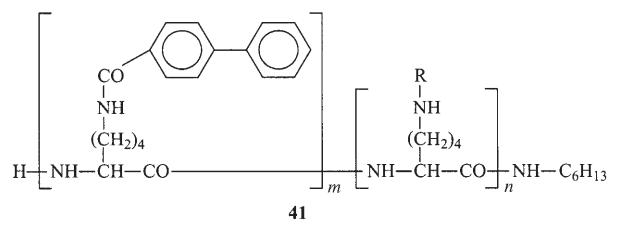
In diesem Abschnitt werden all diejenigen Copolymeren vorgestellt, die zwei oder mehr unterschiedliche Monomereneinheiten in einer linearen Blockstruktur enthalten. Diese Gruppe von Copolymeren wurde nach zwei Gesichtspunkten untergliedert: Erstens wurde die Zahl der Blöcke berücksichtigt und dementsprechend eine Unterteilung in Diblock-,

Triblock-, Pentablock- und Multiblock-Copolymeren vorgenommen. Zweitens wurde der Begriff Blockcopolypeptide für solche Copolymeren reserviert, deren Blöcke ausschließlich aus Aminosäuren aufgebaut sind, während in allen anderen Fällen der Begriff Blockcopolymeren verwendet wurde. Die Literatur wurde entsprechend dieser Klassifikation zitiert und diskutiert.

Die zahlreichen Veröffentlichungen über Synthese und Eigenschaften von Diblockcopolypeptiden lassen sich unter zwei ganz verschiedenen Aspekten betrachten: Synthesemethode sowie Eigenschaften und Anwendung. Stufenweise (sequenzielle) Polymerisationen wurden mit zwei sehr unterschiedlichen Typen an Initiatoren durchgeführt. Entweder wurden nucleophile Amine wie *n*-Propylamin, Allylamin, *n*-Hexylamin und Piperidin verwendet^[121-129] oder aber Metallkomplexe, am häufigsten [(PMe₃)₄Co]^[89,102-109] Ferner lassen sich zwei Varianten der sequenziellen Copolymerisation unterscheiden. Während die Standardmethode darin besteht, die NCAs zweier α -Aminosäuren zu kombinieren, verwendet die zweite Methode NCAs derselben trifunktionellen Aminosäure, aber mit zwei unterschiedlichen Schutzgruppen für die dritte Funktion. Beispiele für diese zweite Methode sind Copolypeptide, die einen Poly(L-Glu)-Block mit einem Poly(γ -Bzl-L-Glu)-Block kombinieren (**40**).^[121,122] In diesem

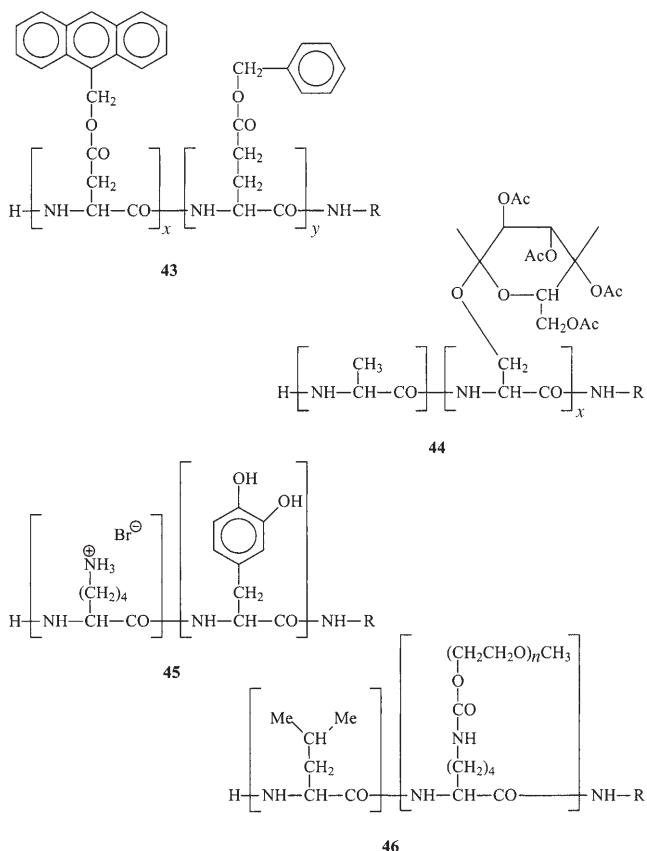


Fall wurde zuerst der L-Glu-Block hergestellt, indem γ -Bzl-L-Glu-NCA polymerisiert und anschließend die Benzylschutzgruppe abgespalten wurde. Danach wurde der Poly(L-Glu)-Block als Makroinitiator für neues γ -Bzl-L-Glu-NCA verwendet. Mehrere Diblockcopolypeptide des L-Lysins wurden durch Kombination verschiedener N^{e} -Schutzgruppen gewonnen (**41** und **42**).^[123,124] Diese Copolypeptide waren wegen



ihrer Schichtstruktur und wegen ihrer flüssigkristallinen Phase von Interesse. Die entsprechenden LC-Homopolypeptide werden in Abschnitt 8 diskutiert.

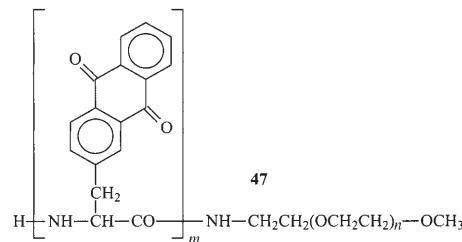
Einige aus unüblichen α -Aminosäuren aufgebaute Diblockcopolypeptide sind in den Formeln **43**, **44** und **45** zu-



sammengefasst. Die Copolypeptide **43** wurden wegen ihrer optischen Eigenschaften untersucht. Die Copolypeptide **44** sowie entsprechende Homopolypeptide waren Teil einer umfangreichen Studie über Glycopeptide.^[126] Die meisten Diblockcopolypeptide wurden mit der Absicht hergestellt, amphiphile Materialien zu erhalten. Struktur **45** ist ein Beispiel für die Kombination eines nichtionischen hydrophilen Poly(L-Lys)-Blocks mit einer hydrophoben Poly(L-Leu)-Kette.^[109] Weitere nichtionische amphiphile Diblockcopolypeptide wurden aus γ -BzL-L-Glu-NCA und Gly-NCA gewonnen^[128] oder durch Kombination von N^{ϵ} -TFA-L-Lys-NCA mit Sar-NCA (**46**).^[129] Alle anderen amphiphilen Diblockcopolypeptide enthielten entweder Poly(L-Lys- ϵ -HBr) oder Poly(L-Glu) (und sein Na-Salz) als hydrophile Blöcke. Poly(L-Val), das nur β -Faltblätter bildet, oder Poly(L-Leu), das α -Helices bilden kann, waren die bevorzugten hydrophoben Blöcke. Sekundärstruktur und Morphologie dieser amphiphilen Diblockmaterialien wurden unter verschiedenen Bedingungen untersucht. Besonders erwähnenswert ist die Bildung geordneter Silicastrukturen, wenn $\text{Si}(\text{OEt})_4$ in Gegenwart von Diblockamphiphilen hydrolysiert wird. Derartige Systeme sollten als Modelle für die proteingesteuerte Bio-mineralisation (z.B. Knochenwachstum) dienen.^[102] Des-

Weiteren soll die Stabilisierung magnetischer γ - Fe_2O_3 -Nanopartikel in wässriger „Lösung“ durch Zugabe amphiphiler Diblockcopolypeptide genannt werden.^[104] Ferner wurde die Bildung von CaCO_3 -Mikrokügelchen in Gegenwart eines doppelt hydrophilen Blockcopolypeptids bestehend aus L-Lys- ϵ -HBr- und L-Asp- β -Na-Einheiten beobachtet.^[107]

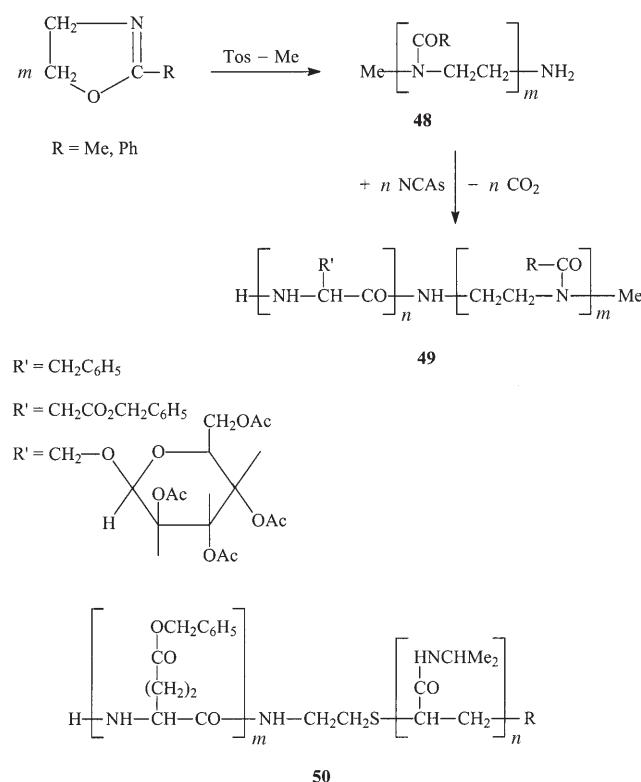
Die meisten Diblockcopolymere, die einen nichtpeptidischen Block enthalten, lassen sich in folgende vier Gruppen unterteilen: I) amphiphile Copolymere mit einem Poly(ethylenoxid)(PEO)-Monomethylether-Block,^[130–142] II) Diblockcopolymere mit einem hydrophilen Polyoxazolin-Block,^[143,144] III) Diblockcopolymere, die Ketten aus Vinylmonomeren als hydrophobe Blöcke enthalten,^[111,145–150] IV) Kombinationen von Polypeptidblöcken mit biologisch abbaubaren Polyesterblöcken.^[151–157] Alle Diblockcopolymere der Klassen I–III wurden so hergestellt, dass zuerst eine Polymerkette mit einer Aminogruppe synthetisiert und dann als Makroinitiator für die ROP eines NCA verwendet wurde. Ein typisches Beispiel für ein PEO-basiertes Diblockcopolymere ist die Verbindung **47**. Der Einfluss der Anthrachinon-



gruppen auf Konformation und CD-Spektren des Peptidblocks wurde ausführlicher untersucht.^[131] Die meisten Diblockcopolymere der Klasse I enthielten γ -Alkylester von L-Glu als Bausteine des Peptidblocks, aber in einem Fall auch L-Ala^[138] oder eine statistische Sequenz von D,L-Leu- und D,L-Val-Einheiten.^[141] In allen Fällen bewirkt der PEO-Block, dass der wachsende Peptidblock in Lösung gehalten wird, wodurch ein vollständiger Umsatz der NCAs und niedrige PDs erreicht werden. Die Zugabe von PEO-NH₂-HCl erwies sich auch als günstig, um Nebenreaktionen bei γ -BzL-L-Glu-Kettenenden zu vermeiden (siehe Schema 5), sodass besonders enge MWs erhalten wurden.^[136] Diese Methode wurde allerdings zuerst von einer anderen Arbeitsgruppe im Zusammenhang mit Polystyrol-Blöcken beschrieben (siehe unten). Diblockcopolymere von PEO mit einem hydrophoben Peptid-Block haben amphiphilen Charakter und wurden auf Sekundärstruktur und Morphologie untersucht, insbesondere hinsichtlich der Bildung von Kern-Schale-Partikeln.^[132] Vollständig hydrophile Diblockcopolymere bestehend aus L-Lys-, L-Glu- oder L-Asp-Blöcken zeigten interessante Eigenschaften als Komponenten von Wirkstofftransportsystemen.^[140–142] Schließlich sollen Poly(pseudorotaxane) erwähnt werden, die durch Auffädeln von α -Cyclodextrin auf PEO-Poly(γ -BzL-L-Glu)-Copolymere erhalten wurden.^[139]

Nur zwei Veröffentlichungen beschäftigen sich mit Copolymeren auf Basis von Polyoxazolin-Blöcken.^[143,144] Die hydrophilen Polyoxazolin-Blöcke wurden durch kationische Polymerisation (z.B. katalysiert durch Methyltosylat) von 2-

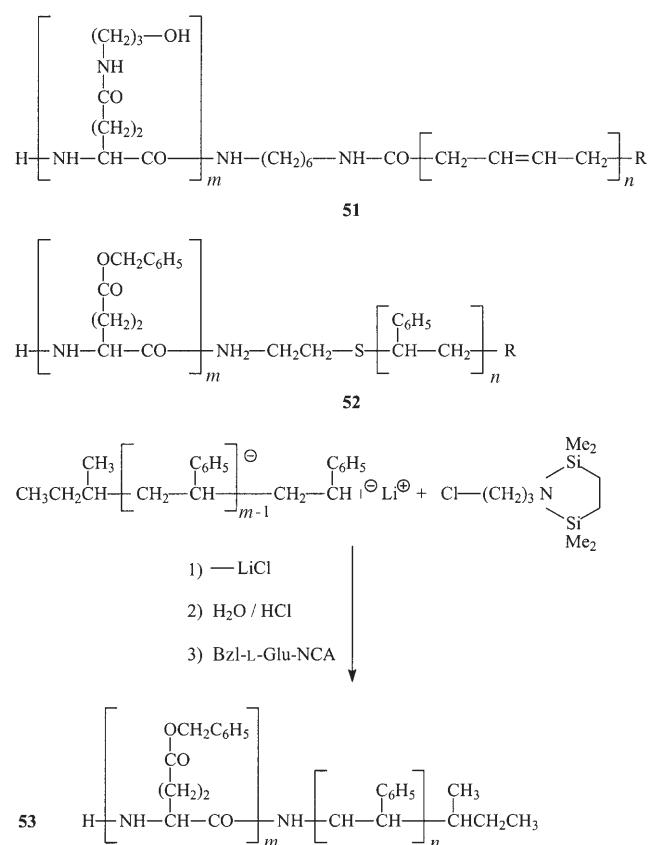
Methyl- oder 2-Phenylloxazolin hergestellt (**48**; Schema 26). Durch die Aminoendgruppe konnten die Polyoxazoline mit Erfolg als Makroinitiatoren für L-Phe-, γ -Bzl-L-Glu oder glycosyliertes L-Ser-NCA (**49**) eingesetzt werden. Die Aggregate der amphiphilen Copolymeren des L-Phe und deren Wechselwirkung mit Lipase wurden in wässriger Lösung untersucht.^[143]



Schema 26.

Diblockcopolymere der Klasse III mit amphiphilen Eigenschaften wurden mithilfe von Poly(*N*-isopropylacrylamid) als Makroinitiator erhalten. Diese hydrophilen Blöcke wurden durch radikalische Polymerisation von *N*-Isopropylacrylamid synthetisiert, wobei Kettenabbruch mit Cysteamin die Aminoendgruppen lieferte, die dann zur Initiierung von γ -Bzl-L-Glu-NCA dienten (Struktur **50**; Schema 26). Die Micellen dieser Diblockcopolymere wurden dann mit den aus PEO-Poly(γ -Bzl-L-Glu) gebildeten Micellen verglichen.^[145]

Diblockcopolymere auf Basis von Polybutadien gehören zu den ältesten Beispielen von Peptidcopolymeren.^[146, 147] Das Butadien wurde anionisch polymerisiert, und Aminoendgruppen wurden auf zweierlei Weise eingeführt. Amphiphile Eigenschaften wurden erzielt, wenn ein Poly(γ -Bzl-L-Glu)-Block mit 3-Aminopropanol umgesetzt wurde, sodass durch Aminolyse der Benzylestergruppen γ -3-Hydroxypropyl-L-glutamin-Einheiten entstanden.^[146] Ausgehend von Styrol wurden Diblockcopolymere auf zwei Wegen hergestellt. Die älteste Methode^[148] basiert auf einer radikalischen Polymerisation unter Zusatz von Cysteamin, sodass analog zur Synthese der Copolymeren **50** Diblockcopolymere **52** erhalten wurden (Schema 27). Neuerdings wurde Styrol mit BuLi an-

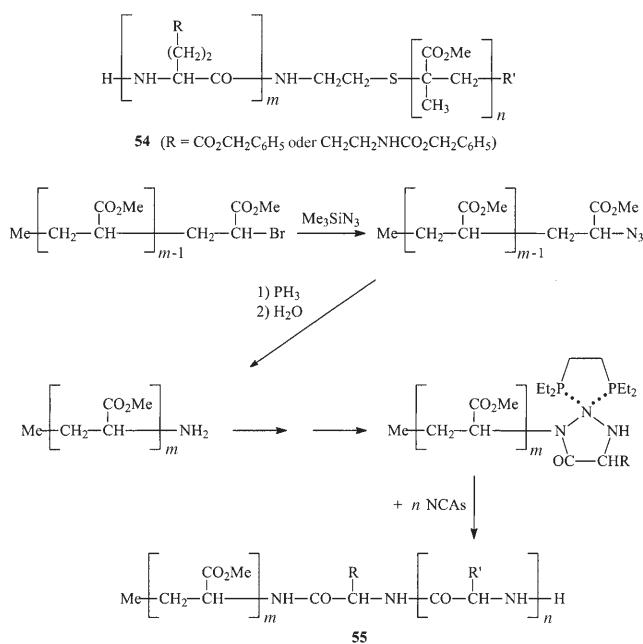


Schema 27. Synthese von Polystyrol-Poly(Bzl-L-Glu)-Diblockcopolymeren.

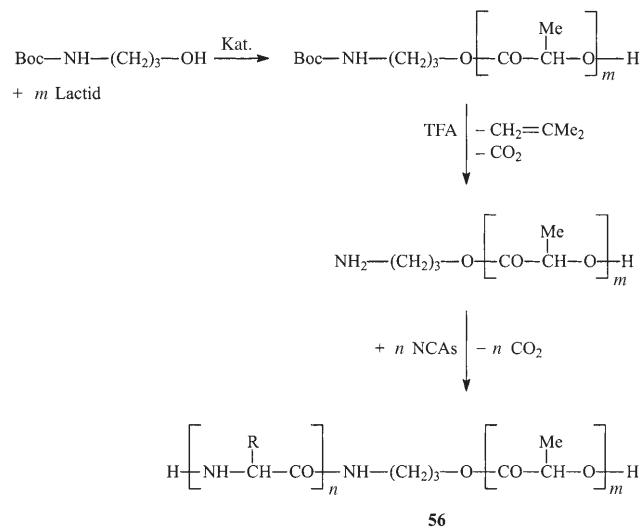
ionisch polymerisiert,^[149] wobei durch Umsetzung mit *N*-silyliertem 3-Chlorpropylamin NH₂-Endgruppen eingeführt wurden, sodass Blockcopolymere der Struktur **53** entstanden (Schema 27), die auf ihr Aggregationsverhältnis hin untersucht wurden. Für die Initiierung von N^{ϵ} -Z-Lys-NCA mit NH₂-terminiertem Polystyrol wurde gefunden, dass die Anwesenheit von NH₂-HCl-Endgruppen Polypeptidblöcke mit besonders niedriger Polydispersität liefert.^[150]

Zur Herstellung von Diblockcopolymeren des Poly(methylmethacrylates)^[148] und Poly(methylacrylates)^[111] wurden wiederum zwei Synthesewege beschrieben. Im Falle von Poly(methylmethacrylat) lieferten radikalische Polymerisationen in Gegenwart von Cysteamin NH₂-terminierte Makroinitiatoren, mit denen Blockcopolymere **54** gewonnen wurden (Schema 28). Für Methylacrylat wurde die Atomtransferradikalpolymerisation (ATRP) verwendet, um Blockcopolymere **55** zu erhalten (Schema 28).^[111]

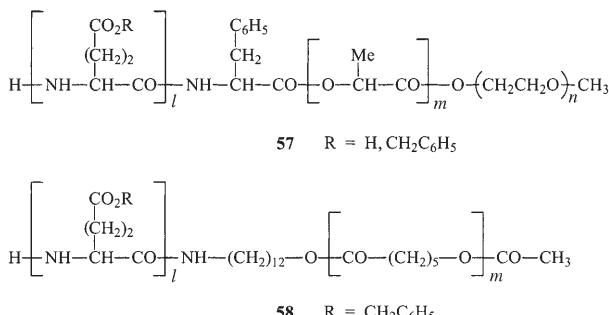
Die Synthesen von Diblockcopolymeren aus L-Lactid (Polymer **56**; Schema 29) folgten derselben Strategie.^[151–153] Ein Boc-geschützter Aminoalkohol diente als Coinitiatoren in Kombination mit einem metallhaltigen Initiator wie Et₂Zn für die ROP von L-Lactid. Die Abspaltung der Boc-Gruppe ergab NH₂-terminierte Polylactide, die als Makroinitiatoren für die NCAs von L-Ala, L-Phe, L-Leu, γ -Bzl-L-Glu und γ -Bzl-L-Asp dienten. ABC-Triblockcopolymere **57** wurden ebenfalls mit dieser Strategie hergestellt.^[155] Ein PEO-Monomethyllether diente als Coinitiatoren für die ROP von Lactid,



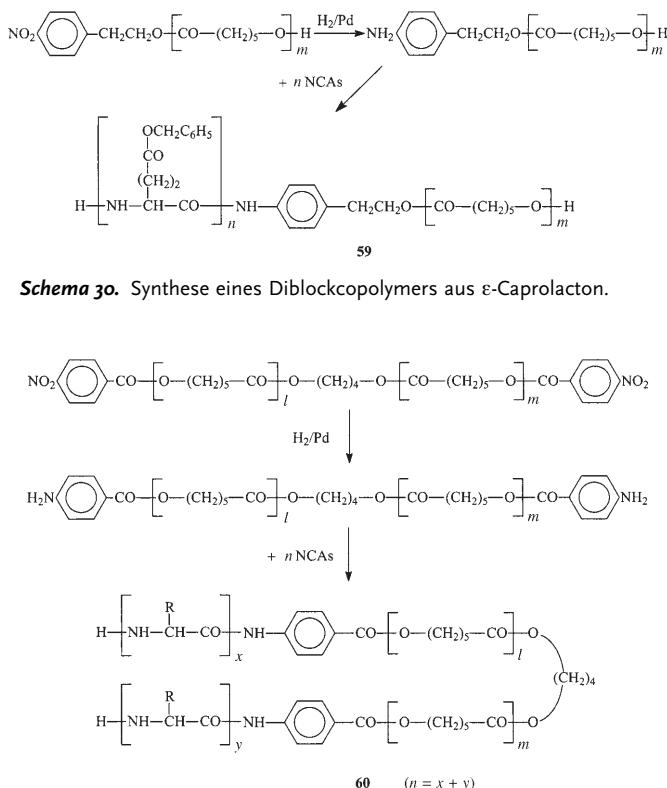
Schema 28. Synthese von Diblockcopolymeren durch ATRP ausgehend von Methylacrylat.



Schema 29. Synthese von Diblockcopolymeren ausgehend von L-Lactid. TFA = Trifluoressigsäure.



und die NH_2 -Endgruppe des gebildeten Diblockcopolymeren wurde mit Boc-L-Phe acyliert. Nach Abspaltung der Boc-Gruppe wurde das Diblockcopolymer als Makroinitiator für γ -Bzl-L-Glu-NCA eingesetzt.^[155] Ausgehend von ϵ -Caprolacton (ϵ CL) wurden von drei Forschungsgruppen^[155–157] sowohl Diblock- (**58**, **59**) als auch ABA-Triblockcopolymeren (**60**) hergestellt. Während alle zuvor genannten Makroinitiatoren aliphatische Aminoendgruppen aufwiesen, wurden für die Synthese von **59** und **60** Makroinitiatoren mit primären aromatischen Aminogruppen verwendet (Schema 30 und Schema 31). Trotz der geringeren Nucleophilie der aromatischen NH_2 -Gruppen bewiesen die ^1H -NMR-Spektren vollständige Umsätze mit Gly-NCA, L-Ala-NCA, L-Phe-NCA und γ -Bzl-L-Glu-NCA.

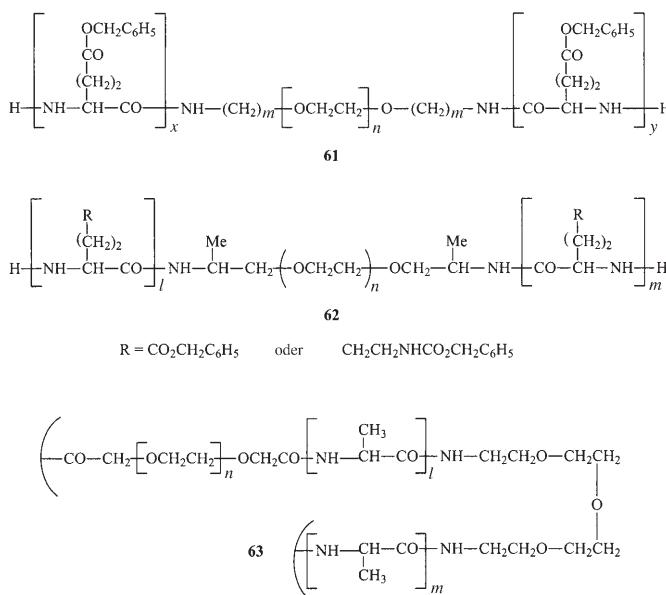


Schema 31. Synthese von ABA-Triblockcopolymeren aus telechellem Poly(ϵ -caprolacton).

Mehrere ABA-Triblockcopolymeride, die ausschließlich aus Peptidblöcken aufgebaut waren, wurden von drei Forschungsgruppen hergestellt und untersucht.^[158–161] Die Triblockcopolymeren wurden entweder aus N^{ϵ} -Z-L-Lys- und γ -Bzl-L-Glu-Einheiten^[159] oder aus L-Leu- und γ -Bzl-L-Glu- bzw. L-Glu-Einheiten aufgebaut.^[160,161] Sämtliche Synthesen wurden mit primären Aminen initiiert, und die Sekundärstrukturen sowie die Membraneigenschaften der Polymere wurden untersucht. Weitere Triblockcopolymeren mit einem hydrophoben Segment wurden mithilfe von NH_2 -terminiertem telechellem Polybutadien hergestellt, das vorwiegend aus 1,4-trans-Einheiten bestand. Dieses polymere Diamin wurde als Initiator für die ROP von γ -Bzl-L-Glu-NCA verwendet,^[162,163] und Sekundärstruktur sowie Morphologie wurden

charakterisiert. Im Zusammenhang mit ABA-Triblockcopolymeren, die einen hydrophoben zentralen Block aufweisen, sollte hier die in Schema 16 skizzierte Synthesestrategie in Erinnerung gebracht werden.^[112]

Zahlreiche ABA-Triblockcopolymere^[164–168] sowie Penta-block-,^[113] Hexablock-^[169] und Multiblockcopolymere^[170,171] wurden ausgehend von difunktionellen PEO-Blocks aufgebaut. Wie in den Formeln 61–63 exemplarisch illustriert,



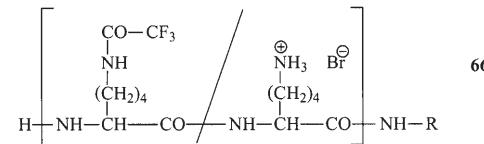
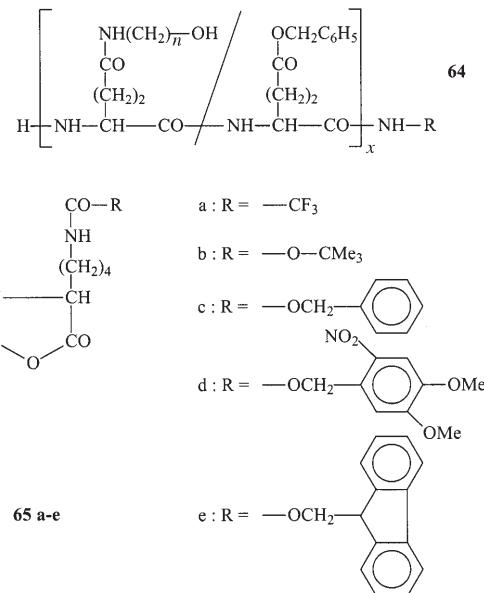
wiesen die PEO-Segmente zwei Aminoendgruppen auf, die als Initiatoren für NCAs wirkten, oder sie hatten Carboxyendgruppen, die zur Kettenverlängerung dienten (63). Charakteristische Eigenschaften dieser von mehreren Autoren bearbeiteten amphiphilen Blockcopolymere sind die geordnete Aggregation in wässriger Lösung,^[168] die Bildung thermoplastischer Hydrogele^[169] und die Freisetzung von Albumin aus Multiblockcopolymeren.^[170] Segmentierte Copolymeren mit kurzen Urethan-Blöcken aus 1,4-Butandiol und 4,4'-Diisocyanatodiphenylmethan wurden hinsichtlich Sekundärstruktur, Aggregationsverhalten, mechanischer Eigenschaften und Wasseraufnahme untersucht.^[172,173] Abschließend soll hier ein Übersichtsartikel über amphiphile Copolypeptide erwähnt werden.^[174]

7. Verschiedene Architekturen

Der Ausdruck „Architektur“ beinhaltet in der Polymerchemie alle Variationen der Primärstruktur mit Ausnahme der Endgruppen. Die zuvor diskutierten Architekturen von Polypeptiden umfassten lineare Homopolypeptide (Polyamino-säuren), cyclische Polypeptide, Diblock-, Triblock-, Penta-block- und Multiblockcopolymere. In diesem Abschnitt werden folgende Architekturen besprochen: lineare Copolypeptide mit (annähernd) statistischer Sequenz von zwei oder mehr unterschiedlichen Aminosäuren, sternförmige Polypeptide, hochverzweigte (oder dendritische) Polypeptide

und Polypeptide, die auf Membranen oder anorganische Oberflächen aufgepropft wurden.

Seit 1984 sind zahlreiche Veröffentlichungen über Synthese und Charakterisierung (nahezu) statistischer Copolypeptide erschienen.^[124,127,132,160,175–186] Statistische Copolypeptide lassen sich auf zweierlei Weise herstellen: Erstens durch Copolymerisation unterschiedlicher NCAs (Standardmethode) oder zweitens durch Modifizierung eines Homopolypeptids einer trifunktionellen Aminosäure unter Bedingungen, die eine teilweise, statistische Umsetzung der dritten Funktion (Seitenkette) bewirken. Diese zweite Methode wurde in einem Fall genutzt,^[160] um das Copolypeptid 64 ($n =$

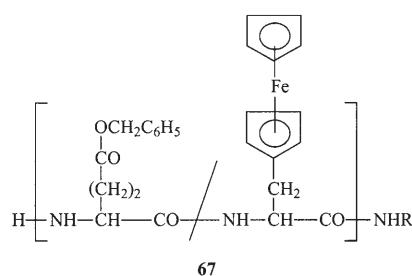


3) durch partielle Aminolyse von Poly(γ -Bzl-L-Glu) mit 3-Aminopropanol herzustellen. Eine Art Kombination beider Methoden wurde von zwei Arbeitsgruppen angewendet.^[175,176] In einem Fall wurden zunächst γ -Methyl- und γ -Bzl-L-Gly-NCA copolymerisiert^[175] und dann die γ -Benzylgruppe hydrogenolytisch entfernt sowie die γ -Methylestergruppen mit Aminoethanol aminolysiert, sodass ein Polyglutamat mit zwei unterschiedlichen hydrophilen Seitengruppen entstand. Im zweiten Fall wurden zwei L-Lys-NCAs mit unterschiedlichen Schutzgruppen in N^ε-Position copolymerisiert (65a–e) und anschließend eine Schutzgruppe selektiv entfernt, wobei z.B. Copolypeptide vom Typ 66 entstanden.^[176]

Copolymerisationen sehr unterschiedlicher NCAs haben den Nachteil, dass die NCAs auch sehr unterschiedliche Reaktivitäten aufweisen können, die vor allem in unterschiedlichen sterischen Ansprüchen der Seitenkette begründet sind.^[127,177–179] Die offensichtliche Folge dieser Gegebenheit

sind unterschiedliche Einbaugeschwindigkeiten, sodass die Sequenzen von einer echten Statistik stark in Richtung Multiblockstruktur abweichen können. Die meisten spektroskopischen Methoden (einschließlich IR- und ^1H -NMR-Spektroskopie oder MALDI-TOF-Massenspektrometrie) liefern keine Information über unterschiedliche Aminosäuresequenzen. Es konnte jedoch vom Autor für L-Ala-L-Val-, L-Leu-L-Val- und L-Ala/Gly-L-Val-Copolypeptide gezeigt werden,^[177–179] dass die ^{15}N -NMR-Spektroskopie Sequenzunterschiede empfindlich anzeigt und es ermöglicht, mittlere Blocklängen zu berechnen. In allen anderen Publikationen wurden die Aminosäurefrequenzen als statistisch angesehen, ohne dass irgendein experimenteller Beweis dafür erbracht wurde.

Fast alle Veröffentlichungen über (nahezu) statistische Copolypeptide dienten dem Zweck, Zusammenhänge zwischen der Zusammensetzung der Copolypeptide und deren Sekundärstruktur aufzuklären. Allerdings stand in zwei Publikationen über Copolyglutamate^[175, 182] deren Eignung als Wirkstofftransportsysteme im Mittelpunkt des Interesses. In einer anderen Veröffentlichung^[183] wurde die Wechselwirkung von Copolypeptiden mit Membranen untersucht, während bei Copolypeptiden des β -Ferroanylalanins (**67**) das

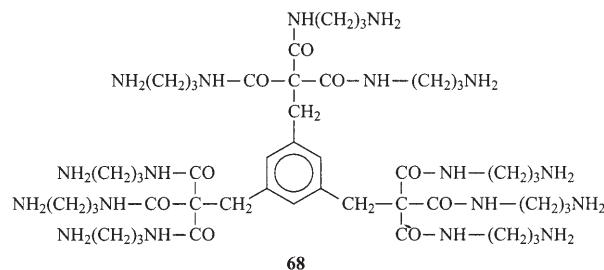


Elektronentransportvermögen studiert wurde.^[177–179] Eine andere Klasse ungewöhnlicher Copolypeptide wurde durch Natrium-*tert*-butoxid-katalysierte Copolymerisation von *N*^ε-Z-Lys-NCA und *O,O'*-Bis-Z-L-Dopa realisiert (Dopa = 3,4-Dihydroxy-L-phenylalanin).^[184–186] Nach Entfernen der Z-Schutzgruppen wurden die Klebstoffeigenschaften untersucht. Der Einfluss der radikalischen Oxidation der Dopa-Einheiten auf den Klebeprozess wurde ausführlich studiert. Diese Copolypeptide dienten damit als Modelle für natürliche Proteine, wie sie von Muscheln und anderen marinen Lebewesen zur Haftung an Steinen oder anderen rauen Oberflächen genutzt werden. Die große Haftfestigkeit dieser natürlichen „Klebstoffe“ in Gegenwart von Seewasser ist von großem Interesse für die Entwicklung synthetischer Klebstoffe.

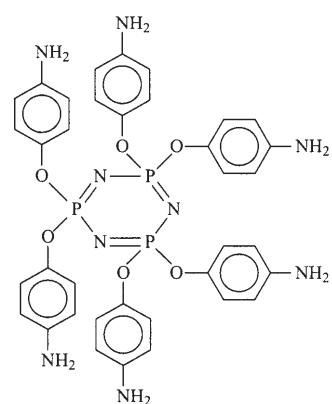
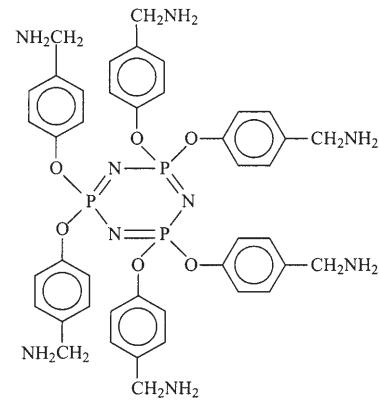
Für die Herstellung sternförmiger Polypeptide existieren zwei komplementäre Strategien. Entweder kommen Sternzentren mit funktionellen Gruppen zum Einsatz, die sich zur Initiierung der ROP von NCAs eignen (z. B. durch Anwesenheit aliphatischer NH_2 -Gruppen), sodass die Polypeptidketten vom Sternzentrum wegwachsen („grafting from“). Oder das Sternzentrum enthält elektrophile Gruppen, die sich zum Ankuppeln vorgefertigter Polypeptide mit nucleophiler Endgruppe eignen („grafting on“). Die zweite Strate-

gie hat den Vorteil, dass die zukünftigen Sternarme zuerst vollständig charakterisiert werden können, etwa hinsichtlich Länge und PD. Ein Nachteil besteht darin, dass aufgrund sterischer Hinderung keine vollständige Umsetzung aller funktionellen Gruppen am Sternzentrum stattfindet.

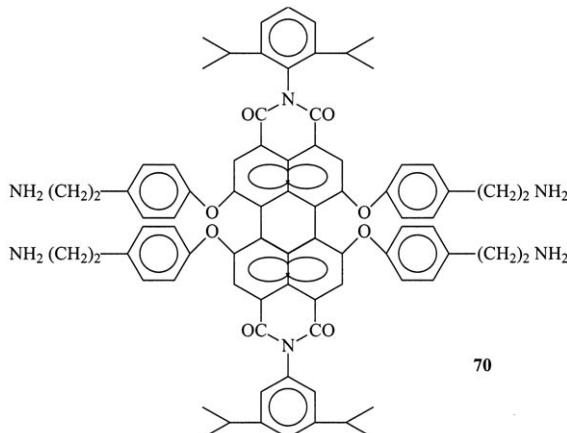
Die erstgenannte Synthesestrategie wurde von drei Arbeitsgruppen angewendet,^[187–190] wobei β -Bzl-L-Asp-NCA und γ -Bzl-L-Glu-NCA als Monomere eingesetzt wurden. So wurden neunarmige Sternpolymere aus dem mit NH_2 -Gruppen versehenen Sternzentrum **68** hergestellt. Eine andere



Arbeitsgruppe^[188, 189] verwendete zwei unterschiedliche Cyclophosphazene, die jeweils mit sechs primären Aminogruppen bestückt waren. Im Falle des Initiators **69a** ließ sich mit ^1H -NMR-Spektroskopie ein quantitativer Umsatz aller sechs Aminogruppen nachweisen. Dagegen war die Umsetzung der weniger nucleophilen aromatischen Aminogruppen von **69b** mit γ -Bzl-L-Glu-NCA deutlich unter 100 %, sodass die meisten Sternpolymere weniger als sechs Arme aufwiesen. Vier-

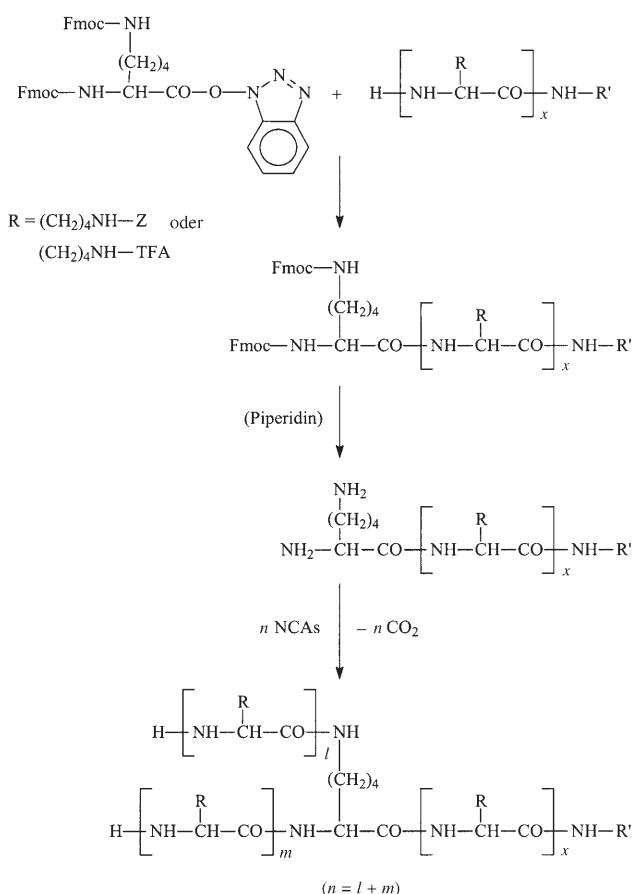


armige Sternpolymere wurden mithilfe des Sternzentrums **70** synthetisiert, mit der Absicht, Sternpolymere mit fluoreszierendem Zentrum zu erhalten.^[186] Nach Entfernung der Benzylgruppen wurden wasserlösliche Polyglutamate erhalten,



bei denen der Einfluss von pH-Änderungen auf Sekundärstruktur und Aggregation untersucht wurde. Ein einziges Beispiel für die zweite Synthesestrategie wurde ebenfalls bekannt.^[191] Durch *n*-Hexylamin-initiierte ROP von γ -Bzl-L-Glu-NCA wurden niedermolekulare Polypeptide mit niedriger PD gewonnen, die über die Aminoendgruppe an Tris(4-isocyanatophenyl)methan gekuppelt wurden. Alle diese Sternpolymere haben gemeinsam, dass sie in helixstabilisierenden Lösungsmitteln über steife, helicale Sternarme verfügen.

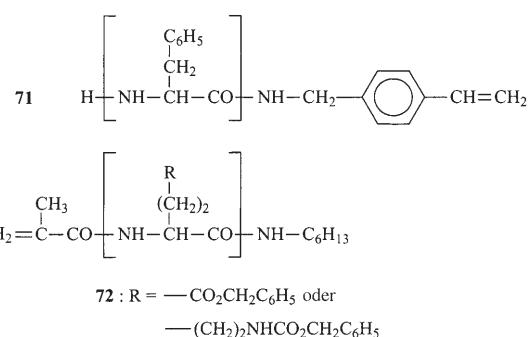
Als nächste Architektur sollen hochverzweigte (oder dendritische) Polypeptide vorgestellt werden. Für ein besseres Verständnis dieser Architekturen scheint es ratsam, sie in zwei Kategorien einzuteilen. Kategorie I wird dadurch definiert, dass die Verzweigungspunkte in der Peptidkette selbst lokalisiert sind, während in Kategorie II lineare Polypeptidketten an verzweigte (u.a. dendritische) nichtpeptidische Polymere gebunden sind. Es ist dabei offensichtlich, dass beide Kategorien überlappen und sich auch mit der Gruppe sternförmiger Polypeptide überschneiden können. Verzweigte niedermolekulare Polypeptide wurden ausgehend von N^{ϵ} -geschütztem L-Lys-NCA erstmals in einem schrittweisen Syntheseprozess hergestellt.^[192,193] Neuerdings wurde hochverzweigtes Polylysin durch ROP von N^{ϵ} -Z- oder N^{ϵ} -TFA-L-Lys-NCA gewonnen.^[194] Dabei wurden an der Aminoendgruppe von relativ kurzen Ketten durch Acylierung mit N^{α},N^{ϵ} -BisFmoc-L-Lysin Verzweigungsstellen angebracht, die durch selektive Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe (mit Piperidin) aktiviert wurden, ohne dass die N^{ϵ} -Z- oder N^{ϵ} -TFA-Gruppen der Hauptkette beeinträchtigt wurden. Die freigesetzten Aminogruppen fungierten dann als Initiatoren für den nächsten ROP-Schritt, dem wieder die schrittweise Einführung von Verzweigungsstellen folgte. Schema 32 zeigt eine verkürzte Darstellung dieser Synthesestrategie. Dieselbe Arbeitsgruppe beschrieb auch eine alternative Synthesestrategie.^[195] N^{ϵ} -Boc- oder N^{ϵ} -TFA-L-Lys-NCA wurden auf die freien N^{ϵ} -Aminogruppen der Poly(L-Lys)-Seitenketten gepfropft, dann wurden die Schutzgruppen von den Poly(L-Lys)-



Schema 32. Synthese von verzweigtem Polylysin (nur 1. Generation gezeigt).

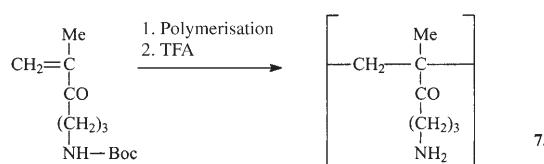
Seitenketten entfernt und die freigesetzten ϵ -Aminogruppen wieder zum Aufpropfen neuer Peptidketten genutzt.

Auch für die Kombination linearer Polypeptidketten mit verzweigten „Vinylpolymeren“ gibt es zwei Synthesestrategien. Entweder wird in einem ersten Schritt eine Vinyl-terminierte Polypeptidkette (z.B. **71**^[196] oder **72**^[197]) angefertigt



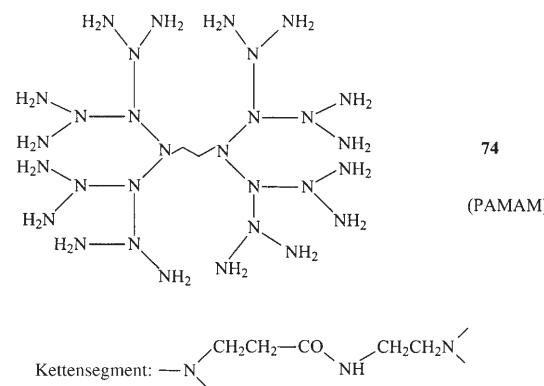
und im zweiten Schritt mit anderen Vinylmonomeren radikalisch copolymerisiert. Oder ein Copolymeres unterschiedlicher Vinylmonomere wird im ersten Schritt hergestellt, sodass seitenständige Aminogruppen vorhanden sind, die ein Aufwachsen von NCAs ermöglichen.^[197-210] In einer Veröffentlichung^[192] wurden beide Methoden verglichen – die

Synthese und die radikalische Copolymerisation von **72** mit Aufwachsen (Aufpropfen) von N^{ϵ} -Z-L-Lys-NCA auf die Aminogruppen des Poly(methacrylamids) **73** (Schema 33). Es wurde gefunden, dass bei der Aufpropfmethode viele Ami-



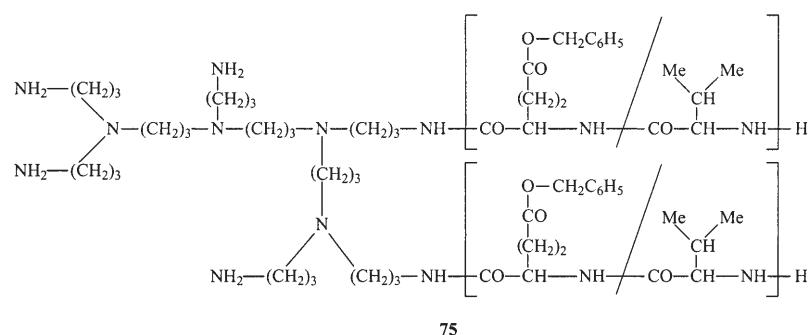
Schema 33.

nogruppen des Poly(methacrylamids) **73** nicht umgesetzt blieben. Mit anderen Worten, dicht gepackte Polypeptidbürsten wurden nur mit der ersten Synthesestrategie erhalten. Wegen der außergewöhnlichen Größe dieser Polypeptidbürsten gelang es, individuelle Polymere mit Rasterkraftmikroskopie (AFM) sichtbar zu machen. Das Ppropfen von L-Ala-NCA auf ein Copoly(methacrylamid), das über seitenständige Aminogruppen verfügte, war zuvor schon von anderen Autoren beschrieben worden.^[198] Des Weiteren wurde über das Ppropfen von γ -Bzl-L-Glu-NCA auf Liposomen berichtet, die aus Phospholipiden mit einer Amino- und einer Vinyl-Endgruppe synthetisiert worden waren.^[199] γ -Bzl-L-Glu-NCA wurde auch auf Aminoethylcellulose aufpolymerisiert, und die Blutverträglichkeit dieser Ppropfcopolymere wurde untersucht.^[200] In sechs Publikationen wurde über das Ppropfen von Peptidketten auf

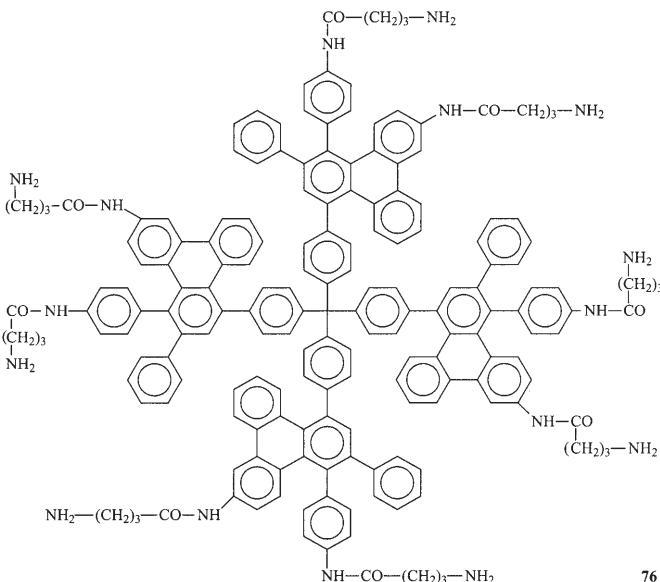


hochverzweigte oder dendritische Polymere berichtet.^[201–206] Eine Arbeitsgruppe verwendete Dendrimer des Poly(amidamin)-Typs (PAMAM, **74**) der 3. Generation als Initiatoren für O -(β -D-Glucopyranosyl)-L-Ser-NCA. Dabei wurde für eine Aminogruppe ein NCA eingesetzt und somit kugelförmige Moleküle mit einer äußeren Schicht von Tetraacetyl-glucose erhalten, die als „Sugar Balls“ bezeichnet wurden.^[201] Dieselbe Art von Dendrimeren – nun die 4. Generation – wurde für das Aufwachsen von γ -Bzl-L-Glu-NCA verwendet,^[202] und die γ -Estergruppen wurden mit Aminoethanol

umgesetzt. Die resultierenden wasserlöslichen Poly(N^{ϵ} -hydroxyethyl-L-glutamine) wurden als Pharmakaträger empfohlen. Blutverträglichkeit und Verteilung in verschiedenen Organen wurden studiert. Perfekt wasserlösliche Polymere wurden auch erhalten, wenn Sar-NCA auf dendritischem Poly(ethylenimin) aufpolymerisiert wurde.^[203] Ein ähnliches Polyimin wurde ebenfalls als Makroinitiator für die Homopolymerisation von γ -Bzl-L-Glu-NCA verwendet oder für die Copolymerisation von γ -Bzl-L-Glu-NCA und L-Val-NCA (**75**).^[204] Die so gewonnenen Ppropfcopolymere zeigten die Fähigkeit, Kupferionen in organischen Lösungsmitteln zu komplexieren. Poly(γ -Bzl-L-Glu), das auf kommerzielles Poly(ethylenimin) aufgepropft worden war, ergab ein amphi-



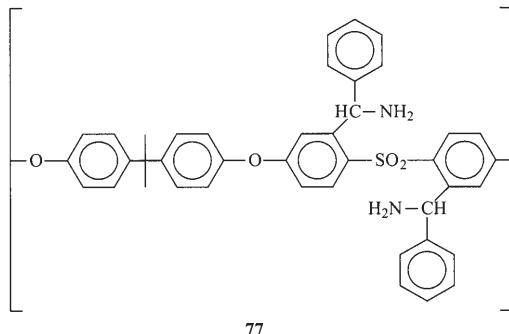
philes Polymer, dessen Fähigkeit zur Bildung von Micellen getestet wurde.^[205] Ferner ist ein fluoreszierendes und formstabiles aromatisches Dendrimer **76** zu erwähnen, das als



Initiator für N^{ϵ} -Z-L-Lys-NCA zum Einsatz kam. Nach Entfernung der Z-Schutzgruppe ergab sich ein wasserlösliches Ppropf- (oder Stern-)Copolymer, dessen Sekundärstruktur in Wasser oder Trifluorethanol mit verschiedenen optischen Methoden untersucht wurde.^[206]

Für das Aufwachsen von γ -Bzl-L-Glu-NCA auf Polystyrolkugelchen, die über CH_2NH_2 -Funktionen verfügen,

wurde Katalyse mit einem $[\text{Ni}^0(\text{cod})]$ -Komplex empfohlen.^[207] Andererseits erwies sich die einfache Amin-initiierte Polymerisation von γ -Staryl-L-Glu-NCA als zufriedenstellend, um Polyglutamatketten auf Polypropylen-Hohlfasern aufzupropfen.^[208] Poly(γ -Bzl-L-Glu) wurde auch auf Polyethersulfonen der Struktur **77** aufgepropft, mit dem Ziel,



molekular geprägte Sensoreinheiten zu erzeugen.^[209] Ferner wurde γ -Bzl-L-Glu-NCA auf poröse Omnipore-Membranen polymerisiert. Diese Membranen bestanden aus einem Ethylen-Tetrafluorethylen-Copolymerisat, das durch einen elektrochemischen Prozess mit Aminogruppen modifiziert war. Nach Abspaltung der Benzylgruppen wurde der Wasserfluss durch die hydrophile Membran gemessen.^[210] Analog wurde eine mit NH_2 -Gruppen modifizierte Polypropylen-Mikrofiltrationsmembran als Makroinitiator zum Aufpropfen von γ -Bzl-L-Glu-NCA verwendet.^[211] Die Assoziatbildung dieser und anderer Membranen mit Lipasen wurde ausführlich studiert. Des Weiteren wurde über die Pfpfopolymerisation von γ -Bzl-L-Glu-NCA auf Rußkohle^[212] und auf NH_2 -modifizierten Siliciumoxiden (einschließlich Quarz) berichtet.^[213,214] Es wurde sogar das Aufbringen von Polyglutamatfilmen auf reinem Gold beschrieben,^[215] jedoch blieb ungeklärt, ob die Fixierung über kovalente Bindungen oder Nebenvalenzen erfolgte.

8. Flüssigkristalline Polypeptide

Nach der schon 1950 erfolgten Entdeckung,^[41] dass Poly(γ -Bzl-L-Glu) in konzentrierter Lösung eine LC-Phase bilden kann, begann die systematische Erforschung von LC-Polypeptiden im Jahre 1956.^[42,216] 62 Publikationen auf diesem Gebiet wurden in einer auf Polyglutamate spezialisierten, 1983 erschienenen Monographie von Block zusammengefasst.^[43]

Daher konzentriert sich die hier vorliegende Zusammenfassung auf die nach 1980 erschienene Literatur. In dieser Zeit wurden allerdings nicht nur Originalarbeiten, sondern auch einige Übersichtsartikel veröffentlicht,^[217–227] die sich entweder auf LC-Polypeptide und eventuell auf LC-Biopolymere konzentrierten^[217–220,222,226] oder sich mit einer größeren Vielzahl von LC-Polymeren befassten.^[221,223,225,227] Fast alle Forschungsaktivitäten vor 1980 betrafen Entstehung und Eigenschaften lyotroper Systeme. Als entdeckt wurde, dass

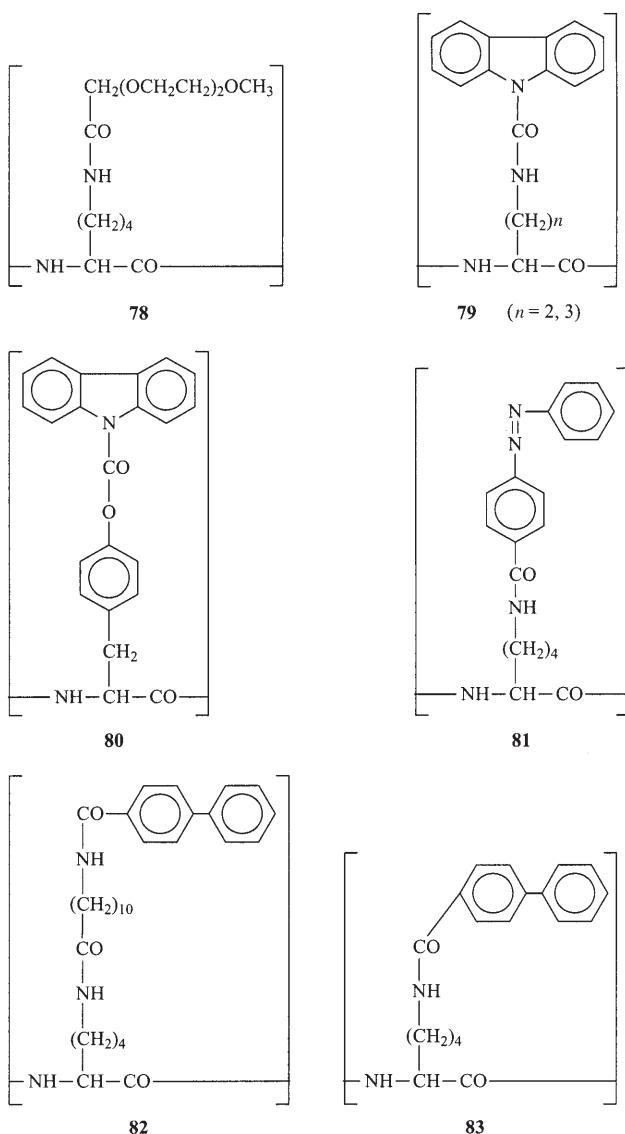
helicale Polypeptide mit geeigneten Substituenten auch thermotrope Eigenschaften aufweisen können, begannen intensive Untersuchungen thermotroper Systeme. In der Folge wurden annähernd gleich viele Arbeiten über lyotrope wie auch über thermotrope Polypeptide veröffentlicht. Deshalb wurden die hier folgenden Ausführungen in einen ersten Teil über lyotrope Systeme und einen zweiten Teil über thermotrope Materialien unterteilt. Im dritten und letzten Teil werden Filme und Polymermischungen mit mehr oder minder geordneter Morphologie α -helicaler Polypeptide besprochen.

Die meisten Arbeiten über lyotrope Polyglutamate beschäftigten sich mit der Charakterisierung der cholesterischen Phase. Mit klassischen ORD-Messungen (optische Rotationsdispersion) von Poly(γ -Bzl-L-Glu) und Poly(γ -Bzl-D-Glu) wurde der Zusammenhang zwischen spezifischer optischer Rotation und Helixganghöhe aufgeklärt.^[228] Im Widerspruch zur De-Vries-Gleichung wurde gefunden, dass die optische Rotation zur Ganghöhe der cholesterischen Helix umgekehrt proportional ist. Ferner wurde eine Verstärkung der optischen Rotation im Bereich unmittelbar unterhalb des kritischen Punktes gefunden, oberhalb dessen sich ausgedehnte cholesterische Strukturen bilden. Dieser Effekt wurde einer Nahbereichsorientierung der Peptid- α -Helices zugeschrieben. ORD-Messungen wurden auch genutzt, um den Orientierungseinfluss von Glaswänden auf Polyglutamat-Helices nachzuweisen. Dabei wurden Temperatur, Lösungsmittel und Polyglutamatkonzentration variiert.^[229] Ferner wurde mithilfe von Laserlicht die Perfektion von Polyglutamat-Helices in verschiedenen Lösungsmitteln überprüft.^[230] Aus den Streumustern des Laserlichts wurde geschlossen, dass die Achsen der cholesterischen Helices nicht perfekt linear sind, sondern Versetzungen und Abweichungen von der Linearität aufweisen, die möglicherweise auf die Polydispersität der Polyglutamate zurückzuführen ist.^[231] Eine Theorie dieser Phänomene wurde ebenfalls erarbeitet.

Poly(γ -Bzl-L-Glu)-Proben unterschiedlicher Molmasse wurden in drei verschiedenen Lösungsmitteln verglichen.^[232] In Dioxan oder 1,2-Dichlorehthan zeigte sich, dass die Temperatur des Übergangs von der cholesterischen zur nematischen Phase von der Kettenlänge abhängt, wogegen in DMF dieser Zusammenhang nicht bestand. Das hohe Dipolmoment der Polyglutamat-Helices ermöglicht Orientierung im elektrischen oder magnetischen Feld,^[233,234] wobei im Unterschied zu Poly(ribonucleotiden) die Helixachsen parallel zum äußeren Feld orientiert werden. Diese Parallelisierung behindert dann die Bildung einer cholesterischen Phase. Eine andere Methode, die Ordnung der α -Helices in der lyotropen Phase zu beeinflussen, besteht in der Zugabe spezieller Lösungsmittel und Tenside.^[235,236] In einer Arbeit wurde der Einfluss von optisch aktivem oder racemischem Phenylethanol auf die cholesterische Überstruktur von Poly(γ -Bzl-D-Glu) und Poly(γ -Bzl-L-Glu) beschrieben.^[235] Die Ganghöhe der cholesterischen Helices beider Polypeptide wurde durch den L-Alkohol vergrößert und bezogen auf das racemische Lösungsmittel durch den D-Alkohol verkleinert. Eine völlige Umorientierung der cholesterischen Phase in eine säulenförmig nematische Ordnung fand statt, wenn Poly(γ -octadecyl-L-Glu) mit amphiphilen Lösungsmitteln wie Octadecylamin, Octadecylalkohol oder Octadecylcarbonsäure kombiniert

wurde.^[236] Diese höher geordnete Mesophase verwandelte sich beim Erhitzen in eine cholesterische Phase. Weiterhin wurde untersucht, inwieweit lösungsmittelinduzierte Änderungen der cholesterischen Ordnung mit Konformationsänderungen der γ -Benzylestergruppen zusammenhängen.^[237] Eine derartige Korrelation war erwartet worden, weil die π -Wechselwirkung der Benzolringe benachbarter γ -BzL-L-Glu-Reste einen wesentlichen Beitrag zur Stabilisierung der Überstruktur leistet. $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Studien an selektiv deuteriertem Poly(γ -BzL-L-Glu) erbrachten jedoch keinen Beweis. Andererseits gelang es mit der PFGSE- $^1\text{H-NMR}$ -Methode (pulse field-gradient spin-echo),^[238] Diffusionskoeffizienten und somit die Beweglichkeit der gesamten Poly(γ -octadecyl-L-Glu)-Helix zu messen. Diese Messungen wurden in Chloroform an isotropen, zweiphasigen und cholesterischen Lösungen durchgeführt. Die Diffusionskoeffizienten verringerten sich merklich in dieser Reihenfolge, und die Diffusion parallel zur Helixachse war wesentlich schneller als quer dazu. In Kombination mit einer $^1\text{H-NMR}$ -Bildgebungstechnik wurde die PFGSE-Methode auch auf thermotrope Systeme bei 80 °C angewendet.^[239] Dabei wurde gefunden, dass der Diffusionsprozess der Kirkwood-Theorie gehorcht. Die makroskopischen Auswirkungen der molekularen Beweglichkeit wurden mit rheologischen Messungen verfolgt.^[240–242] Diese Messungen wurden sowohl an Poly(γ -BzL-L-Glu) als auch an Poly(N^{ϵ} -Z-L-Lys) durchgeführt, beschränkten sich aber auf Lösungen in *meta*-Kresol. Dabei wurden Temperatur, Konzentration und Molmassen der Polypeptide variiert. Vier Publikationen beschäftigten sich mit theoretischen Aspekten von Mesophasen, die aus steifen Polymeren gebildet werden. Die Titel dieser Publikationen reflektieren am besten die Richtung der jeweiligen Arbeiten: „Molecular theory of solvent effects on cholesteric ordering in lyotropic polypeptide liquid crystals“,^[243] „On the origin of negative normal stresses in sheared or lyotropic liquid crystals“,^[244] „Phase equilibria in rod-like systems with flexible side chains“,^[245] „Analytical description for the chiral nematic state in terms of molecular parameters“.^[246] Für eine ausführliche Diskussion bietet dieser Aufsatz keinen Raum.

Neben den Eigenschaften einfacher Polyglutamate wurde auch über Synthesen und LC-Eigenschaften einiger ungewöhnlicher Polypeptide berichtet.^[247–250] So wurde Poly(γ -BzL-L-Glu) durch kovalente Anbindung von Fe-, Co-, Ni- und Cu-Komplexen von 2,9,16,23-Tetracarboxyphthalocyaninen modifiziert. Diese Copolymeren bilden intensiv gefärbte Mesophasen.^[247] Des Weiteren wurde das Tensid Triton-X-100 kovalent an Poly(γ -BzL-L-Glu) gebunden und die Bildung von LC-Phasen in verschiedenen Lösungsmitteln untersucht.^[248] Ein wasserlösliches, nichtionisches Polylysin wurde durch Substitution mit einer Oligo(ethylenoxid)-Seitenkette erhalten (78, Schema 34).^[249] Die Entstehung einer cholesterischen Phase in wässriger Lösung wurde mit optischer Mikroskopie und Röntgenstreuung nachgewiesen. Ferner wurden Polyglutamat, Polylysin und Polytyrosin mit einer fluoreszierenden Carbazol-Seitenkette synthetisiert (z.B. 79 und 80, Schema 34)^[250] und als photoleitende Materialien vorgeschlagen. Fluoreszenzmessungen wurden auch an Polyglutamaten durchgeführt, die Anthracen als Additiv enthielten.^[251]



Schema 34. Ungewöhnliche Polypeptide, die lyotrope Phasen (78, 79) oder thermotrope Phasen (81–83) bilden.

Ausgehend von temperaturabhängigen Röntgenanalysen von Poly(γ -lauryl-L-Glu) berichteten Thierry et al. im Jahre 1978 erstmals über thermotrope LC-Polypeptide.^[252] Diese Autoren führten diese Arbeiten aber nicht weiter, während Watanabe und Mitarbeiter annähernd gleichzeitig eine umfangreiche Bearbeitung dieser neuen Forschungsrichtung begannen.^[253–263] Anders als Thierry et al. machten Watanabe et al. die ersten Beobachtungen thermotroper Phasenübergänge nicht an Homopolypeptiden, sondern an Copolypeptiden aus γ -Me-L-Glu- und γ -BzL-L-Glu-Einheiten mit molaaren Verhältnissen zwischen 30 und 70 %.^[256] Die Charakterisierung umfasste DSC-, ORD- und Röntgen-Analysen, mikroskopische Untersuchungen mit polarisiertem Licht sowie Messungen der viskoelastischen Eigenschaften. In Abhängigkeit von Zusammensetzung und Struktur der Seitenketten bildeten die (Co)polypeptide eine cholesterische Schmelze im Temperaturbereich 100–150 °C. Watanabe et al. konzentrier-

ten ihre Studien schließlich auf γ -n-Alkyl-L-Glu-Homopeptide mit systematischer Variation der Alkylgruppe bis hin zum n-Octadecylrest. Bei n-Alkylketten mit mehr als zehn C-Atomen wurde die Bildung von kristallinen Paraffindomänen zwischen den α -Helices der Hauptketten gefunden. Es zeigte sich auch, dass die Ganghöhe der cholesterischen Helices mit steigenden Temperaturen zunahm und auch mit der Länge der Alkylketten. Für Poly(γ -octadecyl-L-Glu) wurde eine säulenförmige hexagonale Mesophase unterhalb der cholesterischen Phase gefunden.^[261] Schließlich wurden auch Polyglutamate mit mesogenen Seitengruppen in diese Untersuchungen miteinbezogen.^[263]

Auch andere Arbeitsgruppen lieferten wichtige Beiträge zum Studium thermotroper Polyglutamate.^[264-269] So wurden z. B. Diffusionskoeffizienten und Segmentbeweglichkeiten mithilfe von NMR-Methoden ermittelt.^[264-266] Ferner wurden DSC-Messungen mit Messungen der dielektrischen Relaxation kombiniert.^[267] Darüber hinaus wurden Mischungen aus Alkanen und Poly(γ -n-alkyl-L-Glu) oder Polyglutamaten mit mesogenen Seitenketten untersucht, wobei neben Lichtmikroskopie DSC-, ESR- und Röntgen-Analysen zum Einsatz kamen.^[269]

Die Entdeckung thermotroper Polyglutamate hatte analoge Studien an N^{ϵ} -substituierten Polylysinen zur Folge. Gallot und Mitarbeiter konzentrierten sich auf Polylysine mit mesogenen Seitengruppen wie Azobenzol^[270-272] oder Biphenylderivate^[123,124] (**81-83** in Schema 34). Neben den Homopolypeptiden wurden auch Copolypeptide, die N^{ϵ} -TFA-L-Lys-Einheiten enthielten, charakterisiert.

Mehrere Arbeitsgruppen beschäftigten sich mit der supramolekularen Ordnung von Polyglutamaten in beweglichen Monoschichten^[273,274] oder in festen Filmen.^[275-277] Mono- oder Doppelschichten von Polyglutamaten wurden mithilfe der Langmuir-Blodgett-Technik an der Luft-Wasser-Grenze erzeugt und durch mechanische Messungen und IR-Spektroskopie charakterisiert. Dünne feste Filme wurden durch Trocknen cholesterischer Lösungen auf festen Oberflächen erzeugt. Die molekularen Abmessungen der fixierten cholesterischen Struktur wurden untersucht, wobei neben anderen Eigenschaften die der Grand-Jean-Textur von Interesse waren.

Die optischen Eigenschaften standen auch im Mittelpunkt von Studien über Chromophore, die kovalent an L-Tyr-Einheiten gebunden^[278] oder in Polyglutamaten gelöst waren.^[279] Dieses nichtlineare optische Verhalten^[279-281] sowie der Circular dichroismus^[279] fanden besonderes Interesse im Hinblick auf eine mögliche Anwendung als „intelligente“ optische Filter. Eine weitere Studie betraf die dreidimensionale Struktur und Morphologie von Mischungen cholesterischer Spherulite.^[282] Schließlich sind Mischungen geringer Mengen Poly(D,L-Phe), Poly(γ -Me-L-Glu) und Poly(γ -Bzl-L-Glu) mit Poly(ϵ -caprolacton) zu erwähnen, die auf ihre mechanischen Eigenschaften untersucht wurden. Es sollte geklärt werden, ob die Polyglutamat-Helices eine mechanische Versteifung der Polyesterfilme bewirken.^[283] Der Effekt war jedoch gering, und aromatische LC-Polyester zeigten eine deutlich größere Wirkung.

9. Pharmaka und Pharmakaträger

Aus NCAs hergestellte Homo- und (Co)polypeptide haben neuerdings zunehmend Beachtung als Pharmaka oder Pharmakaträger gefunden. Etliche Blockcopolymere, hauptsächlich ABA-Triblockcopolymere mit Peptid-A-Blöcken, wurden hergestellt und als biologisch abbaubare Komponente von Wirkstofftransportsystemen empfohlen, jedoch ohne dass klinische Studien durchgeführt wurden.^[284] Zwei Sorten von Copolypeptiden der N -(2-Hydroxyethyl)-L-glutamine wurden hinsichtlich ihrer Verteilung in Ratten studiert, um herauszufinden, ob sich diese Copolymere für eine zielgerichtete Anwendung von Pharmaka eignen. Eine Klasse dieser Copolypeptide ist durch eine statistische Sequenz von L-Glu- und N -(2-Hydroxyethyl)-L-Glu-Einheiten charakterisiert,^[285] während die zweite Klasse durch Ppropfen (und Aminolyse der Estergruppe) von γ -Me-L-Glu-NCA auf NH₂-terminierte Dendrimere synthetisiert wurde.^[286]

Studien zur Blutverträglichkeit als Voraussetzung für pharmazeutische Anwendungen wurden mit kammartigen Copolymeren durchgeführt, die durch Aufpolymerisieren von γ -Bzl-L-Glu-NCA auf Cellulose gewonnen wurden.^[287] Ein komplexes Triblockcopolymer wurde als Genvehikel für den Transport von DNA in den Zellkern entworfen.^[288] In diesem Fall wurde ein beiderseits NH₂-terminiertes PEG als Makroinitiator und zentraler B-Block verwendet, und eine Mischung von L-Phe-NCA und N^{ϵ} -Z-L-Lys-NCA wurde copolymerisiert, um die A-Blöcke des Triblockcopolymers zu erzeugen. Der amphiphile Charakter, der sich nach Entfernen der Z-Gruppen ergab, wurde durch das Verhältnis von Lys- zu Phe-Einheiten gesteuert.

Schon in einem fortgeschrittenen Stadium klinischer Tests befinden sich zwei Antikrebsmittel, die dadurch gekennzeichnet sind, dass bekannte niedermolekulare Wirkstoffe kovalent an die Peptidkette gebunden werden. Im ersten Fall wurde die OH-Gruppe von Paclitaxel mit der γ -CO₂H-Gruppe von Poly(L-Glu) verestert.^[289-292] Im zweiten Fall wurde ein vesikelbildendes Triblockcopolymer aus PEO und Asparaginsäure synthetisiert, und die β -CO₂H-Gruppen wurden mit Doxorubicin verestert.^[293,294]

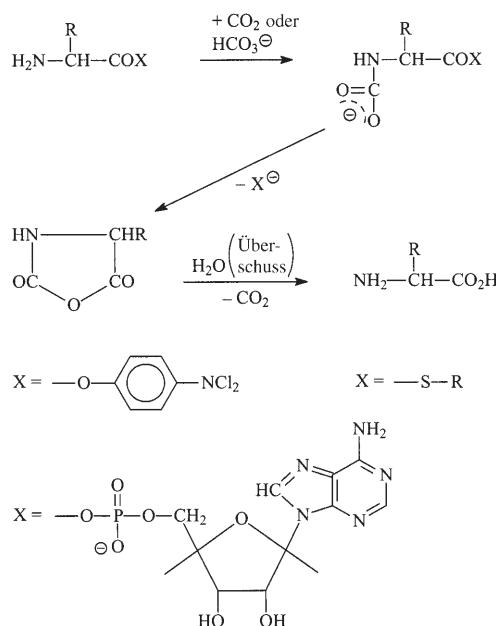
Pharmakaträger auf Basis von Polyglutaminsäure werden von Flamel Technologies hergestellt und befinden sich im Handel.^[295-298] Diese Polyaminoäuren wurden so modifiziert, dass Stearyl- oder α -Tocopherol-Gruppen am Kettenende oder an den γ -CO₂H-Funktionen fixiert wurden. Hauptzweck dieser Trägerpolymere ist die Stabilisierung und verzögerte Freisetzung von Peptidpharmaka wie Interferon und Interleukin.

Abschließend soll das einmalige Beispiel eines Polypeptids, das selbst als Wirkstoff fungiert, vorgestellt werden. Es handelt sich um ein nahezu statistisches Copolypeptid aus L-Ala, L-Glu, L-Lys und L-Tyr mit einem Molverhältnis von 6.0:1.9:1.4:1.0.^[299-302] Seine Wirkung wurde durch Variation der Zusammensetzung und der Molmasse optimiert. Es hat sich als hilfreich erwiesen bei der Bekämpfung von multipler Sklerose und verwandten Autoimmunkrankheiten und wird von Teva Pharmaceuticals (Israel) unter dem Namen Copaxone in den Handel gebracht. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Verwendung synthetischer Polypeptide als

Pharmaka oder Pharmakaträger noch in den Anfängen steckt, aber doch schon einige interessante Ergebnisse gebracht hat.

10. NCAs und die Hypothese der molekularen Evolution

Die Spekulation, dass NCAs eine Rolle in der molekularen Evolution gespielt haben könnten, ist etwa 30 Jahre alt,^[303,304] aber Experimente, die dieser Spekulation eine nennenswerte Wahrscheinlichkeit zugestanden hätten, fehlten für lange Zeit. Mittlerweile gibt es jedoch drei Arbeitsrichtungen mit Ergebnissen, die einer Rolle der NCAs in der präbiotischen Evolution eine erhebliche Glaubwürdigkeit verliehen. Erstens beobachteten mehrere Forschergruppen,^[304–310] dass die Hydrolyse von CO-aktivierten Aminosäurederivaten durch CO₂ in gepufferter wässriger Lösung katalysiert wird. Die intermediäre Entstehung von Carbamationen und NCAs ist die naheliegendste Interpretation dieser Ergebnisse (Schema 35). Das heißt, NCAs haben die

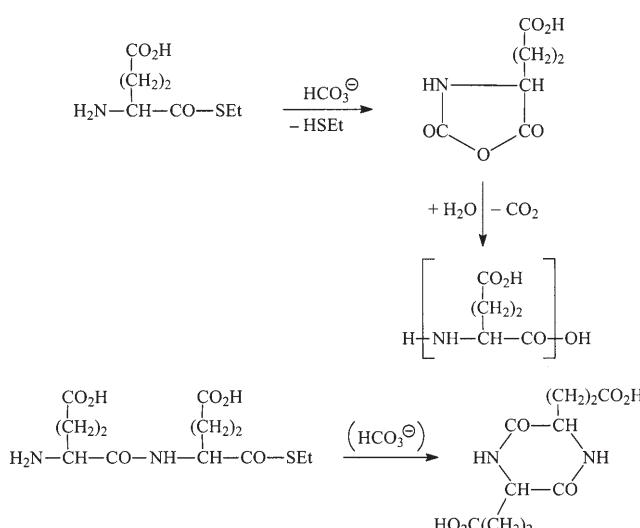


Schema 35. Durch CO₂ oder Hydrogencarbonat katalysierte Hydrolyse von aktivierten Aminosäuren.

Rolle einer aktiven Zwischenstufe gespielt, wann immer CO-aktivierte Aminosäuren in Gegenwart von CO₂ zur Reaktion kamen.

Zum zweiten sind Ergebnisse mehrerer Arbeitsgruppen besonders aufschlussreich, die die Bildung von Oligopeptiden beobachteten, wann immer Aminosäureester^[310–313] oder Aminoacyladenylate^[307,314] mit CO₂ oder Hydrogencarbonatlösung behandelt wurden. Erste Ergebnisse in diese Richtung wurden von Korshak und Mitarbeitern schon im Jahre 1954 beschrieben.^[311] Sie beobachteten eine beschleunigte Bildung von Oligopeptiden, wenn CO₂ bei 50 °C in Alanin- oder Glycinethylester eingeleitet wurde. Unter den-

selben Bedingungen lieferte Gly-Glu-OEt keine Oligopeptide, was beweist, dass die mit CO₂ aktivierten Aminosäureester keine normale Polykondensation eingehen.^[312] Analoge Ergebnisse wurden von Brack für α -Aminosäure-*p*-nitrophenylester beschrieben.^[307] Wenn α -Aminosäure-*p*-nitrophenylester in Hydrogencarbonatpuffer zur Reaktion kamen, entstanden Oligopeptide, aus β -Aminosäure-*p*-nitrophenylester aber keine Oligoamide. Da die Bildung von NCAs aus β -Aminosäuren viel langsamer und schwieriger verläuft als bei α -Aminosäuren, legen diese Ergebnisse nahe, dass aus den α -Aminosäure-*p*-nitrophenylestern NCAs gebildet werden, die rasch polymerisieren. Ferner lieferte die Hydrogencarbonat-aktivierte Kondensation von α -Thioglutaminsäure-*S*-ethylestern Oligopeptide, während aus dem Glu-Glu-*S*-Ethylester vor allem das cyclische Dipeptid entstand (Schema 36).^[310] Es ist dementsprechend naheliegend, dass

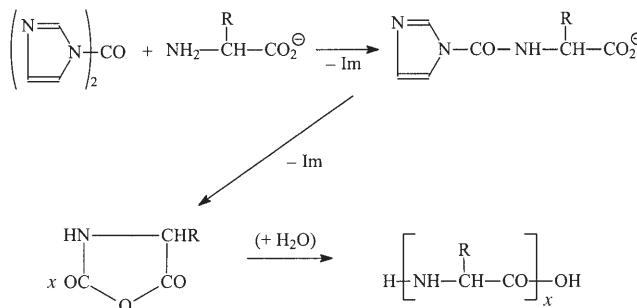


Schema 36. Oligomerisierungen der Thioethylester von Glutaminsäure und Di(glutaminsäure).

auch die durch Hydrogencarbonat katalysierte Polymerisation von α -Aminoacyladenylaten über NCAs verläuft.^[313,314] Schließlich sollen noch Polykondensationen von α -Aminosäuren in gepufferter wässriger Lösung erwähnt werden.^[304,310,315] Unter Bedingungen, unter denen Glutaminsäure Oligopeptide lieferte, brachte das Dipeptid Glu-Glu keine höheren Oligomere hervor, sodass wiederum die intermediäre Polymerisation von NCAs zur Erklärung der Oligopeptide herangezogen wurde.^[310]

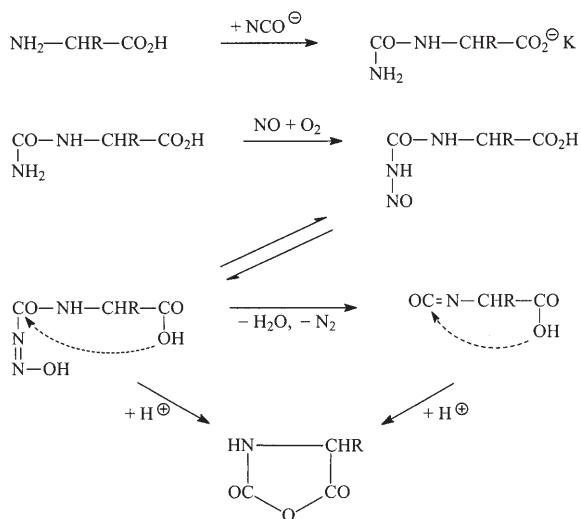
Eine weitere Serie von Versuchen, die dazu beiträgt, eine nennenswerte Rolle der NCAs in der molekularen Evolution glaubhaft zu machen, wurde von Orgel und Mitarbeitern beigesteuert.^[304,316–322] Diese Forschergruppe untersuchte Polymerisationen von α - und β -Aminosäuren, die mit Carbonyldiimidazol (CDI) aktiviert wurden. Besonders informativ ist die Beobachtung, dass unter Bedingungen, unter denen α -Aminosäuren Oligopeptide bilden, β -Aminosäuren in Kombination mit CDI keine Oligoamide liefern. Andererseits wurden Oligoamide erhalten, wenn die β -Aminosäuren an der Carboxygruppe mit 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-

pyl)carbodiimid aktiviert wurden (Schema 37). Insgesamt lässt sich auch aus diesen Befunden schließen, dass im Falle der α -Aminosäuren als reaktive Zwischenstufe NCAs gebildet werden.



Schema 37. Bildung von Oligopeptiden durch Carbonyldiimidazol-vermittelte Polymerisation von α -Aminosäuren in alkalischer wässriger Lösung.

Als drittes wurde ein ganz anderer interessanter und wichtiger Beitrag zu diesem Arbeitsgebiet unlängst von Commeiras und Mitarbeitern erarbeitet.^[323–330] Die Autoren fanden, dass Carbamoylaminosäuren leicht mit NO/O₂-Gasgemischen reagieren, wobei NCAs in fast quantitativer Ausbeute entstehen (Schema 38). Die Carbamoylaminosäuren

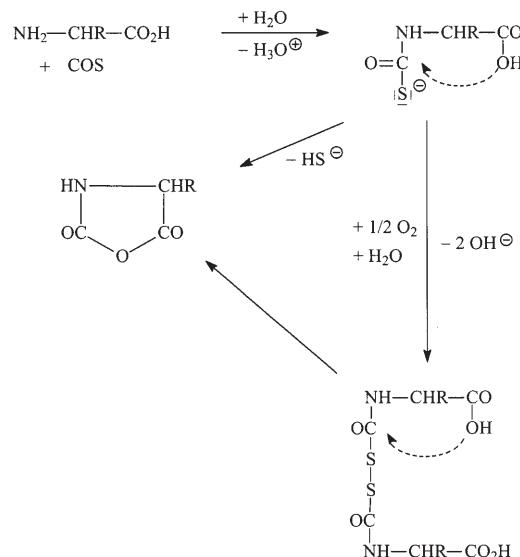


Schema 38. Bildung von NCAs durch Nitrosierung von *N*-Carbamoylaminosäuren.

(CAAs) ergeben sich aus der Reaktion von α -Aminosäuren mit Cyanationen – ein präbiotisches Szenario, das schon früher ausführlich diskutiert wurde.^[324] Die Umsetzung von CAAs mit NO/O₂ kann in Wasser ausgeführt werden, wobei allerdings in Abhängigkeit von Temperatur und pH-Wert ein mehr oder minder großes Risiko besteht, dass ein Teil der NCAs durch Oligomerisierung oder Hydrolyse verlorengeht. Vorteilhafter ist die NCA-Synthese in Acetonitril, wobei dank der quantitativen Umsetzung der CAAs die rohen NCAs direkt für Peptidsynthesen weiterverwendet werden können. So liefert z.B. die Umsetzung mit äquimolaren Mengen an Aminosäuren in gepufferter wässriger Lösung Dipeptide in hohen Ausbeuten. Eine solche Arbeitsweise

entspricht der schrittweisen Peptidsynthese, wie sie von der amerikanischen Merck-Gruppe mit reinen NCAs ausgearbeitet wurde.^[18–24] Andererseits lassen sich die rohen NCAs auch direkt in ROPs einsetzen.

Die Bildung von NCAs aus Aminosäuren unter präbiotischen Bedingungen mag auch auf einem ganz anderen Weg vonstatten gegangen sein, nämlich durch Aktivierung mit COS (Schema 39). Die Rolle von COS in der molekularen Evolution ist schon ausführlich diskutiert worden.^[330] Die Entstehung von NCAs gemäß Schema 39 ist rein hypothetisch und bedarf noch experimenteller Bearbeitung.

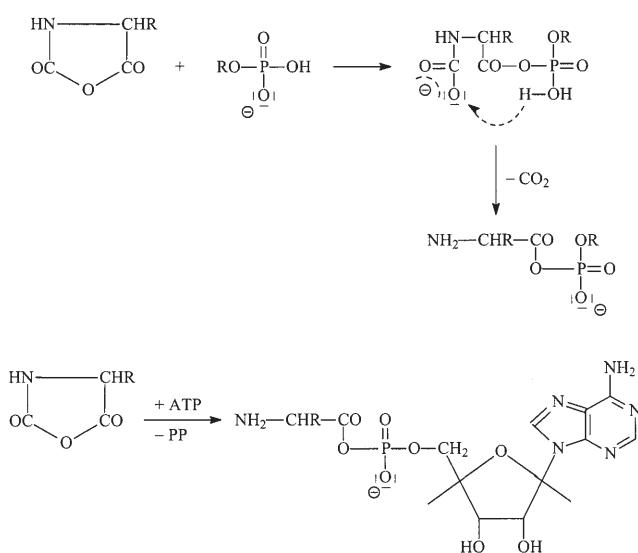


Schema 39. Bildung von NCAs durch Aktivierung von Aminosäuren mit COS.

Ein anderer interessanter Aspekt der NCAs im Rahmen der präbiotischen Evolution ist ihre Reaktion mit Phosphat-Ionen, die wie kürzlich berichtet^[330] zu Aminoacylphosphaten führen kann. Die Bildung von Aminoacyladenylaten gemäß Schema 40 ist noch spekulativ, aber thermodynamisch möglich. Eine detaillierte Diskussion über die Rolle aktivierter Aminosäurederivate in der molekularen Evolution wurde kürzlich veröffentlicht.^[328]

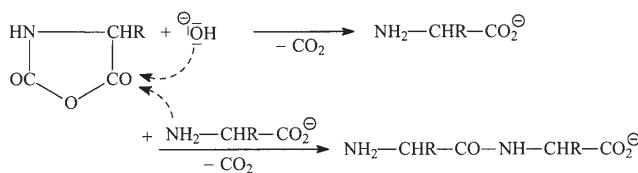
Eine ganz andere Problematik im Konzept der präbiotischen Evolution, die im Zusammenhang mit NCAs bearbeitet und diskutiert wird, ist die Frage, wie ausschließlich aus L-Aminosäuren bestehende Oligo- und Polypeptide entstanden sind. Diese Problematik beinhaltet drei verschiedene, aber eng zusammenhängende Aspekte: 1) Wie konnten überhaupt lange Polypeptidketten in wässrigem Milieu gebildet werden? 2) Welche Faktoren begünstigten eine homochirale Verknüpfung von Aminosäuren? 3) Warum sind D-Aminosäuren und L-Aminosäuren enthaltende Peptide weitgehend von der Erdoberfläche verschwunden?

Umfangreiche Studien zu Reaktionen von NCAs in gepufferter wässriger Lösung ergaben,^[331,332] dass die Hydrolyse durch Basen katalysiert wird, aber nicht durch Säuren. Unter basischen Bedingungen entstehen Aminosäureanionen, deren NH₂-Gruppen schneller mit NCAs reagieren als



Schema 40. Wechselwirkung von NCAs mit Phosphationen oder Adenosintriphosphat (ATP); PP = Diphosphat.

Hydroxidionen oder Wasser, sodass Oligopeptide gebildet werden (Schema 41). In welchem Ausmaß Hydrolyse mit Oligomerisierung konkurriert, und ob das Kettenwachstum



Schema 41. Konkurrierende Reaktionen von NCAs in alkalischer wässriger Lösung.

nach einem Kupplungsschritt gestoppt werden kann (d.h. schrittweise Peptidsynthese stattfinden kann), hängt vom NCA/H₂O-Verhältnis, vom pH-Wert und von der Temperatur ab. Die meisten Studien zur Synthese von Oligo- und Polypeptiden aus freien Aminosäuren in wässrigem Milieu wurden unter Verwendung von Carboxyldiimidazol ausgeführt (Schema 37).^[304,307,316-322,333,334] Es zeigte sich, dass die dabei entstehenden Oligopeptide höchstens die Kettenlänge (P_n) von elf Einheiten erreichten. Höhere Aminosäure- und CDI-Konzentrationen begünstigen höhere Ausbeuten und höhere P_n -Werte. Ferner zeigte sich, dass Zugabe positiv geladener Tenside (wie Cetyltrimethylammoniumbromid) die Polymerisation auf Kosten der Hydrolyse begünstigte, wenn Aminosäuren mit negativ geladener Seitenkette als Monomere eingesetzt wurden.^[317] Eine andere Arbeitsgruppe berichtete,^[335] dass auch anionische Tenside die Polymerisation vorgefertigter (zuvor isolierter) NCAs begünstigen. Ein besonders interessanter Befund von Orgel und Mitarbeitern^[318-322] ist die Beobachtung, dass negativ geladene Oligopeptide (basierend auf Asp, Glu oder phosphoryliertem Ser) von Mineralien wie Illit und Hydroxyapatit adsorbiert werden. Durch Zugabe von Aminosäuren und CDI konnten

diese Oligopeptide bis zu einem P_n von 55 verlängert werden. Diese Experimente repräsentieren die ersten erfolgreichen Synthesen mittelgroßer Polypeptide in wässrigem Milieu.

Das Problem, wie eine „Vermehrung“ optischer Aktivität (oder eine Erhöhung des Enantiomerenüberschusses) erklärt werden kann, wurde zuerst von Bonner et al. bearbeitet.^[336-340] Die damit zusammenhängende Problematik, worin die Begünstigung homochiraler Sequenzen begründet ist, wurde dagegen zuerst von Brack und Mitarbeitern studiert.^[307,310,315,333,334] Die zuerst genannte Arbeitsgruppe polymerisierte D,L-Leu-NCA und D,L-Val-NCA in Dioxan, wobei ein kleiner Überschuss eines Enantiomers eingesetzt wurde. Wenn die Polymerisation bei etwa 50% Umsatz gestoppt wurde, zeigte sich, dass in den Polyleucinketten eine Anreicherung des überschüssigen Enantiomers stattgefunden hatte, während beim Valin die Bildung statistischer Sequenzen bevorzugt war.^[340] Daher ergaben diese Versuche keine eindeutige Antwort. Andererseits ergaben Versuche einer japanischen Forschergruppe,^[341] die optisch aktive Hydantoinen als Initiatoren für NCA-Polymerisationen verwendete, dass homochirale Verknüpfungen bevorzugt waren. Wenn Mischungen von D- und L-Aminosäuren mit CDI in Wasser polymerisiert wurden, enthielten die isolierten Oligopeptide kurze homochirale Blöcke, die zur Bildung von β -Faltblattstrukturen befähigt waren.^[310] Hydrolyse unter normalen Bedingungen zeigte, dass die β -Faltblätter den Hydrolyseablauf verlangsamen, sodass bevorzugt statistische Sequenzen abgebaut wurden. Das bedeutet, dass Aufheiz-Abkühlungs-Zyklen kombiniert mit permanenter Peptidsynthese und partieller Hydrolyse das Überleben homochiraler Sequenzen begünstigen.^[310]

Der Einfluss von Liposomen auf die Polymerisation von L-Trp- und D,L-Trp-NCA wurde in zwei Richtungen untersucht. Einerseits wurde gefunden, dass Liposomen das Kettenwachstum statt Hydrolyse begünstigen, sodass Oligopeptide mit P_n -Werten bis zu 28 entstanden, statt einer Obergrenze bei $P_n = 7$.^[342] Andererseits zeigte sich, dass Liposome auch die Bildung homochiraler Sequenzen favorisieren, wenn D,L-Trp-NCA als Monomer verwendet wird.^[343-345] Ähnliche Ergebnisse wurden mit D,L-Leu- und D,L-Ile-NCA erzielt.^[343] Interessanterweise wurde eine Bevorzugung homochiraler Sequenzen auch dann gefunden, wenn das NCA einer L-Aminosäure mit dem NCA einer anderen D-Aminosäure copolymerisiert wurde.^[344] Die Arbeitsgruppe von Luisi studierte auch den Einfluss von (\pm)-Quarz (und in geringerem Ausmaß den von Hydroxyapatit) auf die Copolymerisation von L- und D-Aminosäure-NCAs.^[346-348] Es zeigte sich, dass (\pm)-Quarz bei mehreren D,L-Aminosäure-NCAs die Entstehung homochiraler Sequenzen begünstigte, aber der größte Effekt wurde bei D,L-Leu-NCA gefunden. Wenn nichtrace-mische Mischungen von D- und L-NCAs copolymerisiert und die Reaktion vor Erreichen eines quantitativen Umsatzes gestoppt wurde, zeigte sich, dass Quarz eine Anreicherung des dominierenden Enantiomers bewirkte. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass alle Versuche, die mit Zugabe von Tensiden, Liposomen oder Mineralien ausgeführt wurden, sowohl beträchtliche Enantioselektivität als auch Bevorzugung homochiraler Verknüpfungen an den Tag brachten. Daher stützen diese Versuche die Hypothese, dass Phasen-

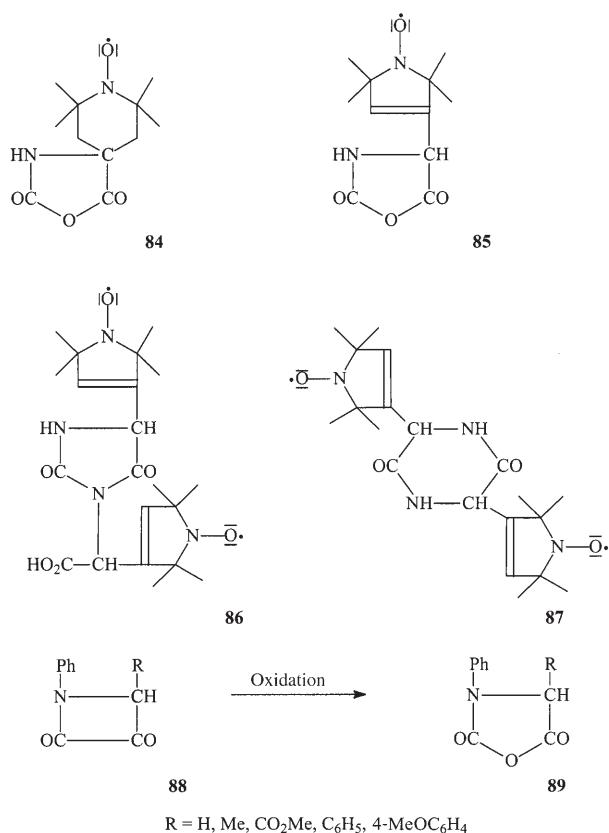
grenzen die Entstehung von ausschließlich aus L-Aminosäure bestehenden Polypeptiden deutlich begünstigt haben.

Neue Ergebnisse von Lahav und Mitarbeitern^[349,350] passen gut zu den oben erwähnten Untersuchungen. Wenn die *S*-Ethylester von *N*^ε-Stearyl-D,L-Lys oder γ -Stearyl-D,L-Glu in einem Film an der Luft-Wasser-Grenzfläche „polykondensiert“ wurden, entstanden überwiegend homochirale Blöcke.^[349] Dieser „Polykondensationsprozess“ beinhaltet sehr wahrscheinlich die intermediäre Bildung von NCAs, wie es in Schema 36 für Glutaminsäure-*S*-ethylester dargelegt wurde. Überwiegend homochirale Blöcke wurden auch dann erhalten, wenn die Polymerisation von kristallinem D,L-Phe NCA in festem Zustand durchgeführt wurde.^[350]

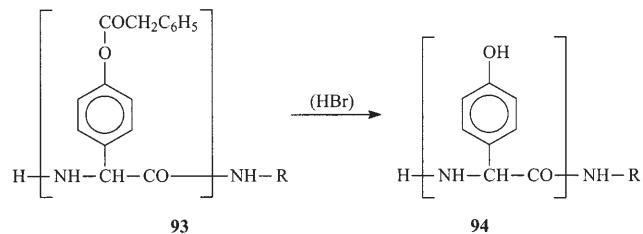
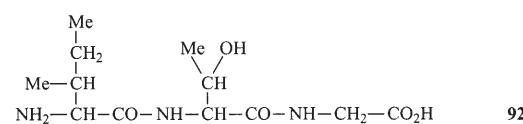
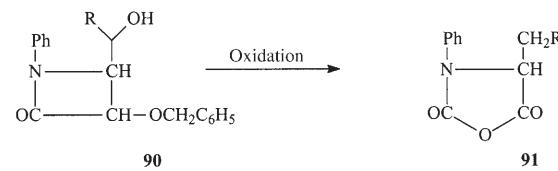
11. Verschiedene Aspekte

Einige wenige Veröffentlichungen auf dem Gebiet der NCA-Chemie, die nicht in einen der vorstehenden Abschnitte passen, sollen nun am Ende dieses Aufsatzes zusammengefasst werden. Die meisten dieser Veröffentlichungen beschäftigen sich mit der Synthese von NCAs und von Homopolypeptiden. Obwohl NCAs gegen Wasser empfindlich sind und in wasserhaltigen organischen Lösungsmitteln oberhalb 20°C rasch oligomerisieren, wurde berichtet, dass Waschen von NCA-Lösungen bei 0°C mit neutralem Wasser oder Hydrogencarbonatlösungen eine effektive Reinigungs methode ist.^[351] Auf das Waschen muss aber sofort eine rasche und intensive Trocknung der organischen Lösungen folgen. Ein Nachteil dieser Methode besteht außerdem darin, dass mehrere NCAs (z.B. Gly-NCAs) in organischen Lösungsmitteln, die mit Wasser nicht mischbar sind, auch nicht nennenswert löslich sind.

Zwei NCAs mit Nitroxylradikalen in der Seitenkette (**84** und **85**; Schema 42) wurden durch Phosgenierung der Aminosäuren oder ihrer *N,O*-Bistrimethylsilylderivate hergestellt.^[352,353] Obwohl Triethylamin als Katalysator verwendet wurde, um hochmolekulare Polypeptide für ESR-Studien zu gewinnen, wurden auch unter optimierten Reaktionsbedingungen nur Oligopeptide erhalten. Im Fall von **85** wurden erhebliche Mengen des Hydantoin **86** und des cyclischen Dipeptids **87** gefunden, in guter Übereinstimmung mit dem in Abschnitt 5 diskutierten Polymerisationsmechanismus. Ein neuartiger Syntheseweg, der NCAs direkt aus β -Lactamen zugänglich macht, ohne den Umweg über α -Aminosäuren, wurde ebenfalls beschrieben.^[354,355] So wurden die NCAs **89** aus den β -Lactamen **88** durch oxidative Bayer-Villiger-Umlagerung hergestellt (Schema 42). Analog wurden die β -Lactame **90** zu den NCAs **91** umgesetzt (Schema 43). Mit diesen NCAs wurden zwar keine Polymerisationsversuche durchgeführt, doch wurde eines der NCAs zur schrittweisen Synthese eines Tripeptids verwendet (**92**), das als Komponente von Lysobactin bekannt ist.^[355] Fmoc-geschützte NCAs wurden erfolgreich zur Acylierung von Wang- und Rink-Harzen eingesetzt,^[356] die über freie OH-Gruppen verfügen. Diese Acylierungen dienten als erste Stufe einer schrittweisen Oligopeptidsynthese nach dem Merrifield-Verfahren. In einer anderen Publikation^[357] wurde über Synthese und Konformationsanalyse von Poly(*D-p*-hydroxyphenylglycin) (**94**)



Schema 42.



Schema 43.

und dessen Z-geschützter Vorstufe **93** berichtet (Schema 43). Eine Serie von ausschließlich α -verknüpften Poly(L-asparaginsäuren) und Poly(D-asparaginsäuren) wurde durch Polymerisationen von NCAs hergestellt, die mit α,β -Dialkylaspartaten initiiert wurden.^[358] Die Molekulargewichte wurden systematisch über das M/I-Verhältnis variiert. Diese

Poly(asparaginsäuren) hatten den Zweck, Aminoglycosid-induzierte Nephrotoxizitätsstudien zu ermöglichen. Eine andere Arbeitsgruppe verwendete Poly(L-leucin) als chirale Komponente eines Katalysators, der zur asymmetrischen Julia-Colonna-Epoxidierung von Benzylacetophenonen eingesetzt wurde.^[359] Dabei wurde der Einfluss des Polymerisationsgrades auf die Stereoselektivität untersucht. Des Weiteren wurde die Polymerisation von γ -Me-L-Glu-NCA in Poly(acrylnitrilbutadien)-Elastomeren durchgeführt.^[360] Die mechanische Verstärkung durch die Polyglutamat-Helices wurde untersucht und mit derjenigen aromatischer Polyester verglichen (eine Arbeit, die zu der oben beschriebenen^[283] Verstärkung von Poly(ϵ -caprolacton) komplementär ist).

Abschließend bleibt zu erwähnen, dass all die genannten Untersuchungen und Ergebnisse klar beweisen, dass das Gebiet der NCA-Chemie und der synthetischen Polypeptide noch immer aktiv bearbeitet wird und in verschiedene Richtungen expandiert. Es ist daher kein Wagnis vorherzusagen, dass Untersuchungen über die Chemie von NCAs und die daraus resultierenden Oligo- und Polypeptide auch in den nächsten 100 Jahren Interesse finden werden.

Ich möchte mich bei Dr. Gert Schwarz (Institut für Technische und Makromolekulare Chemie der Universität Hamburg) für seine intensiven Literaturrecherchen bedanken.

Eingegangen am 22. Februar 2006

-
- [1] H. Leuchs, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, 39, 857–861.
 - [2] H. Leuchs, W. Manasse, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, 40, 3235–3249.
 - [3] H. Leuchs, W. Geiger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, 41, 1721–1726.
 - [4] F. Kröhnke *Chem. Ber.* **1952**, 85, LV–LXXXIX.
 - [5] F. W. Lichtenhaller, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 24, 4095–4122.
 - [6] T. Curtius, W. Sieber, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1921**, 54, 1430–1437.
 - [7] T. Curtius, W. Sieber, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1922**, 55, 1543–1558.
 - [8] T. Curtius, K. Hochschwender, H. Meier, W. Lehmann, A. Benckiger, M. Schenk, W. Nirbatz, J. Gaier, W. Mühlhäuser, *J. Prakt. Chem.* **1930**, 125, 211–302.
 - [9] F. Wessely, *Z. Physiol. Chem.* **1925**, 146, 72–90.
 - [10] F. Wessely, F. Sigmund, *Z. Physiol. Chem.* **1926**, 159, 102–119.
 - [11] F. Sigmund, F. Wessely, *Z. Physiol. Chem.* **1926**, 157, 91–105.
 - [12] F. Wessely, M. John, *Z. Physiol. Chem.* **1927**, 170, 38–43.
 - [13] F. Wessely, J. Mayer, *Monatsh. Chem.* **1928**, 50, 439–448.
 - [14] F. Wessely, K. Riedel, H. Tuppy, *Monatsh. Chem.* **1950**, 81, 861–872.
 - [15] F. Wessely, W. Swoboda, *Monatsh. Chem.* **1951**, 82, 621–627.
 - [16] F. Wessely, K. Schlägl, G. Korgers, *Monatsh. Chem.* **1952**, 83, 845–864.
 - [17] H. Staudinger, *Arbeitserinnerungen*, Hüthig, Heidelberg, **1961**.
 - [18] R. G. Denkewalter, H. Schwam, R. G. Strachan, F. E. Beesly, D. F. Veber, E. F. Schoenwaldt, H. Barkemeyer, W. J. Poleveda, Jr., T. A. Jacob, R. Hirschmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3163–3164.
 - [19] D. F. Veber, V. Pfeister, R. Hirschmann, *J. Med. Chem.* **1967**, 10, 968–969.
 - [20] R. Hirschmann, H. Schwam, E. F. Schoenwaldt, H. Joshua, H. Barkemeyer, D. F. Veber, W. J. Poleveda, Jr., T. A. Jacob, F. E. Beesly, R. G. Denkewalter, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 3415–3425.
 - [21] R. S. Devey, E. F. Schoenwaldt, H. Joshua, W. J. Poleveda, Jr., H. Schwam, H. Barkemeyer, B. H. Arison, D. F. Veber, R. G. Denkewalter, R. Hirschmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 3254–3255.
 - [22] D. F. Veber, R. Hirschmann, R. G. Denkewalter, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 753–755.
 - [23] R. G. Denkewalter, D. F. Veber, F. W. Holly, R. Hirschmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 502–503.
 - [24] R. Hirschmann, H. Schwam, R. G. Strachan, E. F. Schoenwaldt, H. Barkemeyer, S. B. Möller, J. B. Conn, V. Garby, D. F. Veber, R. G. Denkewalter, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2746–2754.
 - [25] E. R. Blout, C. de Loué, S. M. Bloom, G. D. Fasman, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 3787–3789.
 - [26] S. M. Bloom, G. D. Fasman, C. de Loué, E. R. Blout, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 458–463.
 - [27] P. Doty, J. T. Jung, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 498–500.
 - [28] E. R. Blout, P. Doty, J. T. Jung, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 749–750.
 - [29] G. D. Fasman in *Polyamino Acids, Polypeptides and Proteins* (Hrsg.: M. A. Stahmann), University of Wisconsin Press, Madison, **1962**, Kap. 19.
 - [30] Y. Konishi, J. W. van Nispen, G. Davenport, H. A. Scheraga, *Macromolecules* **1977**, 10, 1264–1271 (und vorangehende Veröffentlichungen).
 - [31] Y. Kobayashi, F. Cardinaux, B. O. Zweifel, H. A. Scheraga, *Macromolecules* **1977**, 10, 1271–1283.
 - [32] D. J. Hill, F. Cardinaux, H. A. Schrager, *Biopolymers* **1977**, 16, 2447–2467.
 - [33] E. R. Blout, A. Asradourian, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 955–961.
 - [34] M. Idelson, E. R. Blout, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 3948–3955.
 - [35] P. Doty, R. D. Lundberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 4810–4812.
 - [36] J. C. Mitchell, A. E. Woodward, P. Doty, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 3955–3960.
 - [37] P. H. Maurer in *Polyamino Acids, Polypeptides and Proteins* (Hrsg.: M. A. Stahmann), University of Wisconsin Press, Madison, **1962**, Kap. 35.
 - [38] T. J. Gill III, P. Doty in *Polyamino Acids, Polypeptides and Proteins* (Hrsg.: M. A. Stahmann), University of Wisconsin Press, Madison, **1962**, Kap. 35.
 - [39] M. Sela, *Adv. Immunol.* **1966**, 5, 29–129.
 - [40] E. Rüde, *Angew. Chem.* **1970**, 82, 202–216; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1970**, 9, 206–219.
 - [41] A. Elliot, E. J. Ambrose, *Discuss. Faraday Soc.* **1950**, 9, 46–51.
 - [42] C. Robinson, *Trans. Faraday Soc.* **1956**, 52, 571–592.
 - [43] H. Block, *Poly(γ -benzyl-L-Glutamate) and other Glutamic Acid Containing Polymers*, Gordon and Breach, New York, **1983**.
 - [44] E. Katschalski, M. Sela, *Adv. Protein Chem.* **1958**, 11, 475–492.
 - [45] *Poly- α -Amino Acids* (Hrsg.: G. P. Fasman), Marcel Dekker, New York, **1967**.
 - [46] M. Schwarz, *Adv. Polym. Sci.* **1965**, 4, 1–65.
 - [47] C. H. Bamford, H. Block, *High Polym.* **1972**, 26, 687–749.
 - [48] Y. Imanishi in *Ring-Opening Polymerization* (Hrsg.: K. J. Ivin, T. Saegusa), Elsevier, London, **1984**, Kap. 8.
 - [49] H. R. Kricheldorf, *α -Amino Acid-N-Carboxyanhydrides and Related Heterocycles*, Springer, Berlin, **1987**.
 - [50] H. R. Kricheldorf in *Models of Biopolymers by Ring-Opening Polymerization* (Hrsg.: S. Penczek), CRC, Boca Raton, **1990**, Kap. 1.
 - [51] W. H. Daly, D. Poché, I. Negulescu, *Prog. Polym. Sci.* **1994**, 19, 79–135.
 - [52] M. Zaoral, J. Rudinger, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1961**, 26, 2316–2332.
 - [53] H. R. Kricheldorf, *Makromol. Chem.* **1977**, 178, 905–939.
 - [54] T. B. Sim, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2532–2536.

- [55] H. R. Kricheldorf, *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 86–87; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 73–74.
- [56] H. R. Kricheldorf, M. Fehrle, *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 3533–3547.
- [57] R. Katakai, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2697–2702.
- [58] R. Katakai, Y. Nakayama, *Biopolymers* **1976**, *75*, 747–755.
- [59] J. Halstrom, K. Brunfeldt, K. Kovacs, *Z. Physiol. Chem.* **1974**, *355*, 82–84.
- [60] W. D. Fuller, M. P. Cohen, M. Shabankarch, R. K. Blair, M. Goodman, F. R. Naider, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7414–7416.
- [61] C.-B. Xue, F. Naider, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 350–355.
- [62] T. T. Romoff, M. Goodman, *J. Pept. Res.* **1997**, *49*, 281–292.
- [63] J. J. Leban, K. L. Colson, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 228–231.
- [64] L. Pothion, J.-A. Fehrentz, A. Aumelas, A. Loffet, J. Martinez, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1027–1030.
- [65] M. McKiernan, J. Huck, J.-A. Fehrentz, M.-L. Roumestant, P. Villefront, J. Martinez, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6541–6544.
- [66] W. N. E. Van Dijk-Wolthuis, L. van der Water, P. Van de Wetering, M. Van Steenbergen, J. J. Kettenes-Van den Bosch, W. Schuyl, W. E. Hennink, *Macromol. Chem. Phys.* **1997**, *198*, 3893–3906.
- [67] F. Rypacek, M. Dvorak, T. Steffko, L. Machova, V. Skanlar, D. Kubics, *ACS Symp. Ser.* **2001**, *786*, 258–275.
- [68] H. R. Kricheldorf, C. von Lossow, G. Schwarz, *Macromol. Chem. Phys.* **2004**, *205*, 918–924.
- [69] H. R. Kricheldorf, C. von Lossow, G. Schwarz, *Macromol. Chem. Phys.* **2005**, *206*, 282–290.
- [70] T. Aliferis, H. Tatrou, N. Hadjichristidis, *Biomacromolecules* **2004**, *5*, 1653–1656.
- [71] W. Vayaboury, O. Giani, H. Coutet, A. Deratani, F. Schue, *Macromol. Rapid Commun.* **2004**, *25*, 1221–1224.
- [72] J. W. Meng, Y.-B. Tan, *Gaofenzi Cailiao Kexue Yu Gongcheng* **2004**, *20*, 100–102.
- [73] M. Tahaki, R. Asami, Y. Hanada, O. Yoichiro, N. Ochiai, *Polym. Bull.* **1987**, *18*, 105–110.
- [74] Y. Ohkatsu, E. Suzuki, T. Kusano, *Yakagahu* **1992**, *41*, 465–471.
- [75] V. S. Rao, P. Lapointe, D. N. McGregor, *Makromol. Chem.* **1993**, *194*, 1095–1104.
- [76] P. Flory, *Chem. Rev.* **1946**, *46*, 137–197.
- [77] H. R. Kricheldorf, G. Schwarz, *Macromol. Rapid Commun.* **2003**, *24*, 359–381.
- [78] H. Kanazawa, Y. Ohashi, Y. Sasada, T. Kawac, *J. Polym. Sci. Polym. Phys. Ed.* **1982**, *20*, 1847–1862.
- [79] H. Kanazawa, *Polymer* **1992**, *33*, 2557–2566.
- [80] H. Kanazawa, Y. Ohashi, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1996**, *277*, 405–414.
- [81] H. Kanazawa, *Fukushima Daigaku Kyoikugakubu Ronshu Rika Hokoku* **1994**, *53*, 7–12.
- [82] H. Kanazawa, Y. Sato, *Fukushima Daigaku Kyoikugakubu Ronshu Rika Hokoku* **1996**, *59*, 13–17.
- [83] H. Kanazawa, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1998**, *313*, 205–210.
- [84] X. P. Hu, J. Wu, Z.-K. Xu, L.-X. Deng, *Chin. J. Polym. Sci.* **2000**, *18*, 369–372.
- [85] T. J. Deming, *Polym. Prepr. Am. Chem. Soc. Div. Polym. Chem.* **1996**, *37*, 435–436.
- [86] T. J. Deming, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2759–2760.
- [87] T. J. Deming, *Adv. Mater.* **1997**, *9*, 299–311.
- [88] T. J. Deming, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4240–4241.
- [89] T. J. Deming, *Nature* **1997**, *390*, 386–389.
- [90] T. J. Deming, *Macromolecules* **1999**, *32*, 4500–4502.
- [91] S. A. Curtin, T. J. Deming, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7427–7428.
- [92] J. Cheng, T. J. Deming, *Macromolecules* **1999**, *32*, 4745–4747.
- [93] A. A. Goodwin, X. Bu, T. J. Deming, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *589*, 111–114.
- [94] S. W. Seidel, T. J. Deming, *Macromolecules* **2003**, *36*, 969–972.
- [95] T. J. Deming, *Macromolecules* **1999**, *32*, 4500–4502.
- [96] T. J. Deming, S. A. Curtin, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5710–5717.
- [97] J. Cheng, T. J. Deming, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9457–9458.
- [98] J. Cheng, T. J. Deming, *Macromolecules* **2001**, *34*, 5169–5174.
- [99] M. Yu, A. P. Nowak, T. J. Deming, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12210–12211.
- [100] H. Cui, V. Krikorian, J. Thompson, A. P. Nowak, T. J. Deming, D. J. Pochan, *Macromolecules* **2005**, *38*, 7371–7377.
- [101] J. N. Cha, H. Birkedal, L. E. Euliss, M. H. Bartl, M. S. Wong, T. J. Deming, G. D. Stucky, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8285–8289.
- [102] J. R. Cha, G. D. Stucky, D. E. Morse, T. J. Deming, *Nature* **2000**, *403*, 289–292.
- [103] A. P. Nowak, V. Breedeveld, L. Pakstis, B. Ozbas, D. J. Pine, D. Pochan, T. J. Deming, *Nature* **2002**, *417*, 424–428.
- [104] L. E. Euliss, S. G. Granckarow, S. O'Brien, T. J. Deming, G. D. Stucky, G. B. Murray, G. A. Held, *Nano Lett.* **2003**, *3*, 1489–1493.
- [105] L. M. Pakstis, B. Ozbas, K. D. Hales, A. P. Nowak, T. J. Deming, D. Pochan, *Biomacromolecules* **2004**, *5*, 312–318.
- [106] A. P. Nowak, V. Breedeveld, D. J. Pine, T. J. Deming, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15666–15670.
- [107] L. E. Euliss, R. M. Trnka, T. J. Deming, G. D. Stucky, *Chem. Commun.* **2004**, *15*, 1736–1737.
- [108] V. Breedeveld, A. P. Nowak, J. Sato, T. J. Deming, D. J. Pine, *Macromolecules* **2004**, *37*, 3943–3952.
- [109] E. G. Bellomo, M. D. Wyrsta, L. Pakstis, D. J. Pochan, T. J. Deming, *Nat. Mater.* **2004**, *3*, 244–248.
- [110] T. J. Deming, *Phys. Rev. E* **2005**, *1*, 28–35.
- [111] K. R. Brzezinska, T. J. Deming, *Macromol. Biosci.* **2004**, *4*, 566–569.
- [112] K. R. Brzezinska, T. J. Deming, *Macromolecules* **2001**, *34*, 4348–4354.
- [113] K. R. Brzezinska, S. A. Curtin, T. J. Deming, *Macromolecules* **2002**, *35*, 2970–2976.
- [114] A.-B. Luximon, S. Jhurry, J. Belleney, V. Grury, *Macromolecules* **2003**, *36*, 977–982.
- [115] L. Bilek, J. Darkosch, H. Michl, F. Wessely, *Monatsh. Chem.* **1953**, *84*, 718.
- [116] H. R. Kricheldorf, C. von Lossow, G. Schwarz, *J. Polym. Sci. Part A* **2005**, *43*, 5690–5698.
- [117] H. R. Kricheldorf, C. von Lossow, G. Schwarz, *Polym. Chem.* **2006**, *44*, 4680–4695.
- [118] H. R. Kricheldorf, C. von Lossow, G. Schwarz, *Macromolecules* **2005**, *38*, 5513.
- [119] H. R. Kricheldorf, C. von Lossow, G. Schwarz, *Pure Appl. Chem.*, im Druck.
- [120] H. R. Kricheldorf, C. von Lossow, G. Schwarz, *Macromol. Chem. Phys.* **2005**, *206*, 1165–1170.
- [121] F. Rypacek, M. Dvorak, I. Steffko, L. Machova, V. Sharda, D. Kubics, *ACS Symp. Ser.* **2001**, *265*, 265–275–278.
- [122] N. Higashi, T. Koga, M. Niwa, *Langmuir* **2000**, *16*, 3482–3486.
- [123] G. Guillemain, B. Gallot, *Macromol. Chem. Phys.* **2002**, *203*, 1346–1356.
- [124] G. Guillemain, B. Gallot, *Liq. Cryst.* **2002**, *29*, 141–153.
- [125] M. Sisido, A. Okamoto, S. Eguro, Y. Imanishi, *Polym. J.* **1985**, *17*, 1253–1261.
- [126] K. Aoi, K. Tsutsumichi, M. Okada, *Macromolecules* **1994**, *27*, 875–877.
- [127] V. Goury, D. Jhurry, A. Bhaw-Luximon, B. M. Novak, J. Bellemey, *Biomacromolecules* **2005**, *6*, 1987–1991.
- [128] P. Papadopoulos, G. Floudas, *Biomacromolecules* **2005**, *6*, 2352–2361.
- [129] A. Douvy, B. Gallot, *Polymer* **1987**, *28*, 147–154.
- [130] M. Sisido, T. Matsubara, H. Shinohara, *Pept. Chem.* **1996**, *34*, 473–476.

- [131] T. Matsubara, H. Shinohara, M. Sisido, *Macromolecules* **1997**, *30*, 2651–2656.
- [132] C.-S. Cho, J.-W. Nah, Y.-I. Jeong, J.-B. Cheon, S. Asayama, H. Use, T. Akaik, *Polymer* **1999**, *40*, 6769–6775.
- [133] G. Kim, D. Sohn, Y. C. Myoung, E. R. Kim, *220th ACS National Meeting, Book of Abstracts*, **2000**.
- [134] C. S. Cho, Y.-I. Jeong, S.-H. Kim, J.-W. Nah, M. Kubota, T. Komoto, *Polymer* **2000**, *41*, 5185–5193.
- [135] G. Kim, J.-Y. Kim, D. Sohn, Y. Lee, *Macromol. Res.* **2002**, *10*, 49–52.
- [136] J. F. Lutz, D. Schütt, S. Kubowicz, *Macromol. Rapid Commun.* **2005**, *26*, 23–28.
- [137] H. F. Lee, H.-S. Sheu, V.-S. Jeng, C.-F. Huang, F.-C. Chang, *Macromolecules* **2005**, *38*, 6551–6558.
- [138] G. Zhang, J. Ma, Y. Li, Y. Wang, *J. Biosci. J. Biomat. Sci. Polym. Ed.* **2003**, *14*, 1389–1400.
- [139] I. Cho, J.-B. Kim, H.-J. Jung, *Polymer* **2003**, *44*, 5497–5500.
- [140] A. Larasanifar, J. Samuel, G. S. Kwon, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2002**, *54*, 169–173.
- [141] C. Li, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2002**, *54*, 695.
- [142] Y. Kabizawa, K. Kataoka, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2002**, *54*, 203.
- [143] K. Tsutsumiuchi, K. Aoi, M. Okada, *Macromolecules* **1997**, *30*, 4013–4017.
- [144] K. Naka, R. Yamashita, T. Nakamura, A. Okki, S. Macda, *Macromol. Chem. Phys.* **1997**, *198*, 89–100.
- [145] J. B. Cheon, Y. I. Jeong, C.-S. Cho, *Polymer* **1999**, *40*, 2041–2050.
- [146] B. Perly, A. Douy, B. Gallot, *Makromol. Chem.* **1976**, *177*, 2569–2589.
- [147] B. Perly, A. Douy, B. Gallot, *C. R. Seances Acad. Sci. Ser. C* **1974**, *279*, 1109.
- [148] M. Tanaka, A. Mon, Y. Imanishi, C. H. Bamford, *J. Biol. Macromol.* **1985**, *7*, 173–181.
- [149] H. A. Klok, J. F. Langewalter, S. Lecomandoux, *Macromolecules* **2000**, *33*, 7819–7826.
- [150] I. Dimitrov, H. Schlaad, *Chem. Commun.* **2003**, 2944–2945.
- [151] M. Gotsche, H. Keul, H. Höcker, *Macromol. Chem.* **1995**, *196*, 3891–3903.
- [152] H. Hrimuro, Y. Ohija, T. Ouchi, *Macromol. Rapid Commun.* **2004**, *25*, 743–747.
- [153] S. Caillol, S. Lecomandoux, A.-F. Mingotand, M. Schappacher, A. Soum, N. Bryson, R. Meyrueix, *Macromolecules* **2003**, *36*, 1118–1124.
- [154] C. Deng, G. Rong, H. Tian, Z. Fang, X. Claen, X. Jing, *Polymer* **2005**, *46*, 653–659.
- [155] P. Degee, P. Dubois, R. Jérôme, P. Teyssié, *J. Polym. Sci. Part A* **1993**, *31*, 275–278.
- [156] G. Rong, M. Deng, C. Deng, Z. Fang, L. Riao, X. Chen, X. Jing, *Biomacromolecules* **2003**, *4*, 1800–1804.
- [157] H. R. Kricheldorf, K. Hauser, *Biomacromolecules* **2001**, *2*, 1110–1115.
- [158] N. Nishioka, A. Teramoto, *Polym. J.* **1979**, *11*, 71–79.
- [159] N. Minoura, S. Alba, Y. Fujiwara, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5902–5906.
- [160] N. Minoura, M. Higuchi, *Macromolecules* **1997**, *30*, 1023–1027.
- [161] H. Yokoi, S. Mizutani, T. Kinoshita, *Trans. Mater. Res. Soc. Jpn.* **2002**, *27*, 551–554.
- [162] A. Nakajima, T. Hayashi, K. Kugo, K. Shinoda, *Macromolecules* **1979**, *12*, 840–843.
- [163] A. Nakajima, K. Kugo, T. Hayashi, *Macromolecules* **1979**, *12*, 844–848.
- [164] T. Nishimura, Y. Sato, M. Yokoyama, M. Okuya, K. Kataoka, T. Okano, Y. Sakurai, *Makromol. Chem.* **1984**, *185*, 2109–2116.
- [165] C.-S. Cho, S.-W. Kim, *Makromol. Chem.* **1990**, *191*, 981–991.
- [166] C.-S. Cho, B.-W. Jo, J.-K. Kwon, T. Kamoto, *Macromol. Chem. Phys.* **1994**, *198*, 2195–2206.
- [167] G. Floudas, P. Papadopoulos, H. A. Klok, G. W. M. Vandermeulen, J. Rodriguez-Hernandez, *Macromolecules* **2003**, *36*, 3673–3683.
- [168] Z. Yang, J. Yuan, S. Cheng, *Eur. Polym. J.* **2005**, *41*, 267–274.
- [169] C.-S. Cho, Y.-I. Jeong, S.-H. Kim, J.-W. Nah, M. Kubote, T. Konoto, *Polymer* **2000**, *41*, 5185–5193.
- [170] C.-S. Cho, Y.-I. Jeong, S.-H. Kim, J. W. Nah, Y.-M. Lee, I.-K. Kang, Y.-K. Sung, *Korea Polym. J.* **1999**, *7*, 203–207.
- [171] D. Sogah, O. Rathore, *Polym. Prepr. Am. Chem. Soc. Div. Polym. Chem.* **2002**, *43*, 640–641.
- [172] S. Uchida, T. Oohori, M. Suzuki, H. Shirai, *J. Polym. Sci. Part A* **1999**, *37*, 383–389.
- [173] S. Uchida, T. Oohori, T. Tanaka, M. Suzuki, H. Shirai, *Macromol. Chem. Phys.* **1999**, *200*, 2645–2650.
- [174] T. Niwa, H. Yokoi, T. Kinoshita, S. Zhang, *Polym. J.* **2004**, *36*, 665–673.
- [175] D. Bayley, M. R. Sancho, J. Brown, L. Brockman, K. Petruk, P. Goddard, A. Steward, *J. Bioact. Compat. Polym.* **1993**, *8*, 51–68.
- [176] J. R. Hernandez, H.-A. Klok, *J. Polym. Sci. Part A* **2003**, *41*, 1167–1187.
- [177] H. R. Kricheldorf, D. Müller, W. E. Hull, *Biopolymers* **1985**, *24*, 2113–2129.
- [178] H. R. Kricheldorf, W. E. Hull, D. Müller, *Macromolecules* **1985**, *18*, 2135–2140.
- [179] H. R. Kricheldorf, D. Müller, W. E. Hull, *Int. J. Biol. Macromol.* **1986**, *8*, 20–26.
- [180] C. Uchida, Y. Iizuka, E. Ohta, K. Wakamatsu, M. Oya, *Bull. Acad. Vet. Fr. Bull. Soc. Chim. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 791–796.
- [181] Y. Ohatsu, T. Watanabe, T. Goto, M. Wakita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 742–747.
- [182] J. R. Hernandez, H.-A. Klok, *J. Polym. Sci. Part A* **2003**, *41*, 1167–1187.
- [183] M. D. Wyrsta, A. L. Cogen, T. J. Deming, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12919–12920.
- [184] M. Yu, J. Hwang, T. J. Deming, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *21*, 5825–5826.
- [185] M. Yu, T. J. Deming, *Macromolecules* **1998**, *31*, 4739–4745.
- [186] M. Yu, T. J. Deming, *Polym. Mater. Sci. Eng.* **1998**, *79*, 248–249.
- [187] D. S. Poché, W. H. Daly, F. S. Russo, *Polym. Prepr. Am. Chem. Soc. Div. Polym. Chem.* **1990**, *31*, 418–419; D. S. Poché, W. H. Daly, F. S. Russo, *Polym. Prepr. Am. Chem. Soc. Div. Polym. Chem.* **1990**, *31*, 639–640.
- [188] K. Inoue, H. Sakai, S. Ochi, T. Itaya, T. Tanigaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10783–10784.
- [189] K. Inoue, S. Honbe, M. Fukae, T. Muraki, E. Ihara, H. Kayame, *Macromol. Biosci.* **2003**, *3*, 26–33.
- [190] H. A. Klok, J. R. Hernandez, S. Becker, K. Müllen, *J. Polym. Sci. Part A* **2001**, *39*, 1572–1583.
- [191] T. Aliferis, H. Iatrou, N. Hadjichristidis, *J. Polym. Sci. Part A* **2005**, *43*, 4670–4673.
- [192] R. G. Denkewalter, J. Kole, W. J. Luckasavage, U.S. 4.289.872, **1981**.
- [193] S. M. Aharoni, C. R. Crosby III, E. K. Walsh, *Macromolecules* **1982**, *15*, 1093.
- [194] J. R. Hernandez, M. Gatti, H.-A. Klok, *Biomacromolecules* **2003**, *4*, 249–258.
- [195] H. A. Klok, J. Rodriguez-Hernandez, *Macromolecules* **2002**, *35*, 8718–8723.
- [196] M. Takaki, R. Asami, Y. Hunada, N. Ochiai, *Polym. Bull.* **1987**, *18*, 105–110.
- [197] B. Zhong, K. Fischer, M. Schmidt, *Macromol. Chem. Phys.* **2005**, *206*, 157–162.
- [198] J. Boulahia, F. Carrce, H. Sekuguchi, *Makromol. Chem.* **1989**, *190*, 1975–1986.
- [199] Y. Ohkatsu, E. Suzuki, T. Kusano, *Bunseki Kagaku Yakagaku* **1992**, *41*, 465–471.

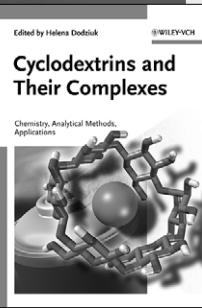
- [200] T. Migamoto, S. Takahashi, S. Tsuji, H. Ito, H. Inagaki, Y. Noishiki, *J. Appl. Polym. Sci.* **1986**, *31*, 2303–2314.
- [201] K. Aoi, T. Hatanaka, K. Tsutsumiuchi, M. Okada, T. Imae, *Macromol. Rapid Commun.* **1999**, *20*, 378–382.
- [202] K. D. Winne, S. Vanderkerken, K. Hoste, P. Dubruel, E. Schacht, *Polymer* **2004**, *19*, 367–382.
- [203] K. Aoi, T. Hatanaka, K. Tsutsumiuchi, M. Okada, T. Imae, *Macromol. Rapid Commun.* **1999**, *20*, 378–382.
- [204] D. Appelhaus, K. Kumber, R. Kirchner, J. Seidel, C. E. Huand, D. Voigt, D. Kucklong, E. C. Chang, B. Voit, *Macromol. Rapid Commun.* **2005**, *26*, 586–591.
- [205] H.-Y. Tian, C. Deng, H. Lin, J. Sun, M. Deng, X. Chen, Y. Jing, *Biomaterials* **2005**, *26*, 4209–4217.
- [206] G. Milov, D. Grekel-Kochler, A. Lübbert, W. M. Vandermeulen, A. Herrmann, H.-A. Klok, K. Müllen, *Bioconjugate Chem.* **2005**, *16*, 283–293.
- [207] P. Witte, H. Menzel, *Macromol. Chem. Phys.* **2004**, *205*, 1735–1743.
- [208] Z.-M. Liu, Z. K. Xu, J.-Q. Wang, Q. Yang, J. Wu, P. Seta, *Eur. Polym. J.* **2003**, *39*, 2291–2299.
- [209] G. P. Robertson, M. D. Guiver, E. Bilodeau, M. Yoshikawa, *J. Polym. Sci. Part A* **2003**, *41*, 1316–1329.
- [210] Y. Ito, Y. Ochiai, Y. S. Park, Y. Imanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1619–1623.
- [211] H.-T. Deng, Z.-K. Xu, J. Wu, P. Ye, Z.-M. Liu, P. Seta, *J. Mol. Catal. B* **2004**, *10*, 95–100.
- [212] N. Tsubukawa, K. Kobayashi, Y. Sone, *Polym. J.* **1987**, *19*, 1147–1155.
- [213] R.-H. Wiennga, E. A. Sierling, P. F. M. Geurts, P. J. Werkmann, E. J. Vorenkamp, V. Erb, M. Stamm, A. J. Shouten, *Langmuir* **2001**, *17*, 6477–6484.
- [214] Y.-C. Chang, C. W. Frank, *Langmuir* **1998**, *14*, 326–334.
- [215] V. K. Gupta, A. J. Williams, *Polym. Mater. Sci. Eng.* **2001**, *84*, 25–26.
- [216] C. Robinson, J. C. Ward, R. B. Beevers, *Discuss. Faraday Soc.* **1958**, *25*, 29–31.
- [217] D. B. DuPre, E. T. Samulski, *Liq. Cryst. Fourth State Matter* (Conference Report), Marcel Dekker, New York, **1979**, S. 203–247.
- [218] E. T. Samulski, *Liq. Cryst. Order Polym.* (Conference Report), Academic Press, New York, **1978**, S. 167–190.
- [219] E. T. Samulski, *J. Chim. Phys. Phys.-Chim. Biol.* **1983**, *80*, 25–30.
- [220] I. Uematsu, Y. Uematsu, *Adv. Polym. Sci.* **1984**, *59*, 37–73.
- [221] C. Noel, *Makromol. Chem. Macromol. Symp.* **1988**, *22*, 95–139.
- [222] C. Viney, *Protein Based Materials* (Conference Report), Birkhäuser, Boston, **1997**, S. 281–311.
- [223] S. H. Chen, H. Shi, J. C. Mastrangelo, J. J. Ou, *Prog. Polym. Sci.* **1996**, *21*, 1211–1233.
- [224] G. Xue, *Prog. Polym. Sci.* **1997**, *22*, 313–406.
- [225] E. Lizuka, *Int. J. Polym. Mater.* **2000**, *45*, 191–238.
- [226] J. Lin, *Recent Progress in Polycondensation* (Conference Report), Research Signpost, Trivandrum, **2000**, S. 209–226.
- [227] G. Floudas, *Prog. Polym. Sci.* **2004**, *29*, 1143–1171.
- [228] D. L. Patel, D. B. Pupre, *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 2515.
- [229] Y. Uematsu, I. Uematsu, *Polym. Prepr. Am. Chem. Soc. Div. Polym. Chem.* **1979**, *20*, 66–69.
- [230] T. Hashimoto, S. Ebisu, N. Inaba, H. Kawai, *Polym. J.* **1981**, *13*, 701–713.
- [231] T. Hashimoto, N. Inaba, S. Ebisu, H. Kawai, *Polym. J.* **1981**, *13*, 897–910.
- [232] S. Itou, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1989**, *172*, 201–210.
- [233] E. Iizuka, *Polym. Prepr. Am. Chem. Soc. Div. Polym. Chem.* **1979**, *20*, 78–81.
- [234] E. Iizuka, *J. Appl. Polym. Sci. Appl. Polym. Symp.* **1985**, *41*, 131–147.
- [235] C. L. Shiao, M. M. Labes, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1985**, *124*, 125–130.
- [236] J. Watanabe, K. Sakajiri, K. Okoshi, S. Kawauchi, J. Mayoshi, *Macromol. Chem. Phys.* **2001**, *202*, 1004–1009.
- [237] M. V. R. Rao, M. Atreyi, A. V. Pantar, *Liq. Cryst.* **1987**, *2*, 889–893.
- [238] Y. Yin, C. Zhao, A. Sasaki, H. Kimura, K. Hideaki, S. Kuroki, I. Ando, *Macromolecules* **2002**, *35*, 5910–5915.
- [239] I. Ando, Y. Yin, C. Zhao, S. Kuroki, *Polym. Prepr. Am. Chem. Soc. Div. Polym. Chem.* **2003**, *44*, 323–324.
- [240] G. Kiss, R. S. Porter, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1980**, *60*, 267–280.
- [241] G. Kiss, R. S. Porter, *J. Polym. Sci. Polym. Phys. Ed.* **1980**, *18*, 361–388.
- [242] T. Asada, T. Tanaka, S. Onogi, *J. Appl. Polym. Sci. Appl. Polym. Symp.* **1985**, *41*, 229–239.
- [243] M. A. Osipov, *Chem. Phys.* **1985**, *86*, 259–270.
- [244] C. E. Chaffey, R. S. Porter, *J. Rheol.* **1985**, *29*, 281–305.
- [245] M. Ballauf, *Macromolecules* **1986**, *19*, 1366–1374.
- [246] A. V. Emelyanenko, *Phys. Rev. E* **2003**, *67*, 031704.
- [247] K. Hanabasa, C. Kobayashi, T. Koyama, E. Masuda, H. Shirai, Y. Kondo, K. Takemoto, E. Iizuka, N. Hojo, *Makromol. Chem.* **1986**, *18*, 753–761.
- [248] M. V. R. Rao, M. Atreyi, A. V. Pantar, *Liq. Cryst.* **1987**, *2*, 889–893.
- [249] E. G. Bellomo, P. Davidson, M. Imperor-Clerc, T. J. Deming, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9101–9105.
- [250] J. Halstroem, L. L. Chapoy, K. Kovacs, K. Brunfeldt, M. A. Quasim, *Proc. Eur. Pept. Symp.* **1981**, 759–767.
- [251] T. Torii, T. Yamashita, H. Ushiki, K. Horie, *Eur. Polym. J.* **1993**, *29*, 465–467.
- [252] A. Thierry, A. Skoulios, G. Lang, S. Forestier, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1978**, *41*, 125–128.
- [253] R. Gehani, J. Watanabe, S. Kasuya, I. Uematsu, *Polym. J.* **1980**, *12*, 871–882.
- [254] J. Watanabe, Y. Fukuda, R. Gehani, I. Uematsu, *Macromolecules* **1984**, *17*, 1004–1009.
- [255] J. Watanabe, H. Ono, I. Uematsu, A. Abe, *Macromolecules* **1985**, *18*, 2141–2148.
- [256] J. Watanabe, M. Goto, T. Nagase, *Macromolecules* **1987**, *20*, 284–304.
- [257] J. Watanabe, T. Nagase, *Polym. J.* **1987**, *19*, 781–784.
- [258] J. Watanabe, T. Nagase, *Macromolecules* **1988**, *21*, 171–175.
- [259] J. Watanabe, T. Nagase, H. Ito, T. Ishii, T. Sato, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1988**, *164*, 135–143.
- [260] J. Watanabe, T. Nagase, T. Ichizuka, *Polym. J.* **1990**, *22*, 1029–1033.
- [261] J. Watanabe, Y. Takashina, *Macromolecules* **1991**, *24*, 3423–3426.
- [262] J. Watanabe, Y. Takashina, *Polym. J.* **1992**, *24*, 709–713.
- [263] J. Watanabe, T. Tominaga, *Macromolecules* **1993**, *26*, 4032.
- [264] Y. Yin, C. Zhao, S. Kuroki, I. Ando, *J. Chem. Phys.* **2000**, *113*, 7635–7639.
- [265] Y. Yin, C. Zhao, S. Kuroki, I. Ando, *Macromolecules* **2002**, *35*, 2335–2338.
- [266] I. Ando, Y. Yige, C. Zhao, S. Kaneraka, S. Kuroki, *Macromol. Symp.* **2005**, *220*, 61–73.
- [267] E. Neagu, R. Neagu, W. H. Daly, I. I. Neagu, *Trans. SAEST Trans. El. Insul.* **1993**, *28*, 122–127.
- [268] E. Iizuka, S. Inoue, K. Hanabusa, H. Shirai, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1987**, *149*, 61–77.
- [269] K. Hanabusa, K. Yanagisawa, J. Higashi, H. Shirai, T. Hayakawa, N. Hojo, *J. Polym. Sci. Part A* **1990**, *28*, 825–835.
- [270] B. Gallot, M. Fafiotte, A. Fissi, O. Pieroni, *Macromol. Rapid Commun.* **1996**, *17*, 493–501.
- [271] B. Gallot, M. Fafiotte, A. Fissi, O. Pieroni, *Liq. Cryst.* **1997**, *23*, 137–146.

- [272] B. Gallot, C. Guillermain, A. Fissi, O. Pieroni, *Mol. Cryst. Liq. Cryst. Sci. Technol. Sect. A* **1999**, *330*, 1309–1317.
- [273] R. Tredgold, R. Jones, *Langmuir* **1989**, *5*, 531–533.
- [274] A. Shibata, Y. Bekku, S. Ueno, T. Yamashita, *Langmuir* **1994**, *10*, 3723–3726.
- [275] S. Ishihara, F. Yokotani, Y. Matsuo, K. Morimoto, *Polymer* **1988**, *29*, 2141–2145.
- [276] S. Sasaki, M. Painaku, *Macromolecules* **1990**, *23*, 4939–4943.
- [277] C.-C. Yen, F. Araoka, M. Tokita, S. Kawauchi, B. Park, T. Byoungchoo, H. Takezoe, J. Watanabe, *Jpn. J. Appl. Phys. Part 1* **2004**, *43*, 7026–7031.
- [278] Y. Sato, M. Hatano, *Makromol. Chem.* **1982**, *183*, 997–1005.
- [279] R. Pachter, S. S. Patnaik, R. L. Crane, W. W. Adams, *Proc. SPIE-Int. Soc. Opt. Eng.* **1993**, *1916*, 2–13.
- [280] H. Wang, M. Jin, R. C. Jarnagen, E. T. Samulski, *Proc. SPIE-Int. Soc. Opt. Eng.* **1993**, *1853*, 89–98.
- [281] Z. Tobarski, B. L. Epling, E. T. Samulski, T. M. Grinstead, T. M. Cooper, R. L. Crane, *Proc. SPIE-Int. Soc. Opt. Eng.* **1993**, *1853*, 68–73.
- [282] Y. Bouligand, F. Livolant, *J. Phys.* **1984**, *45*, 1899–1923.
- [283] H. R. Kricheldorf, L. Wahlen, K. Chen, *Macromol. Rapid Commun.* **1997**, *18*, 569–574.
- [284] T. J. Deming, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2002**, *54*, 1145–1155.
- [285] D. Bayley, M. R. Sancho, J. Brown, L. Brookman, K. Petrak, P. Goddard, A. Steward, *J. Bioact. Compat. Polym.* **1993**, *8*, 51–68.
- [286] K. de Winne, S. Vanderkerken, K. Hoste, P. Dubruel, E. Schacht, M. Jelinkova, B. Rihova, *J. Bioact. Compat. Polym.* **2004**, *19*, 367–382.
- [287] T. Miyamoto, S. Takahashi, H. Ito, H. Inagaki, Y. Noishiki, *J. Appl. Polym. Sci.* **1986**, *31*, 2303–2314.
- [288] J.-K. Hong, Y.-R. Choi, M.-H. Lee, C.-H. Ahn, 229th ACS National Meeting, March 13–17, **2005**, Book of Abstracts.
- [289] C. Li, D. F. Yu, R. A. Newman, F. Chabral, L. C. Stephens, N. Honter, L. Milas, S. Wallace, *Cancer Res.* **1998**, *58*, 2404–2409.
- [290] V. A. Studden, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **2001**, *42*, 2883.
- [291] P. Sabbatini, *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* **2002**, 871.
- [292] S. Schaffer, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **2002**, *43*, 2067.
- [293] K. Kataoka, G. S. Kwon, M. Yokoyama, T. Okano, Y. Sakurai, *J. Controlled Release* **1993**, *24*, 119–132.
- [294] T. Nakanishi, S. Fukushima, K. Okamoto, M. Suzuki, Y. Matsumura, M. Yokoyama, T. Okano, Y. Sakurai, K. Kataoka, *J. Controlled Release* **2001**, *74*, 295–302.
- [295] G. Polilouren, R. Meyrueix, O. Soula (Flamel Technol), Fr. Dem. 2862541, **2005**.
- [296] R. Soula, P. Y. Chan, O. Soula, O. Breyne (Flamel Technol), Fr. Dem. 2860516, **2005**.
- [297] S. Angot, O. Breyne, Y. P. Chan (Flamel Technol), Fr. Dem. 2855521, **2004**.
- [298] S. Angot, Y. P. Chan, G. Soula (Flamel Technol), Fr. Dem. PfO 2004060968, **2004**.
- [299] M. Selu, *Int. Rev. Immunol.* **1999**, *18*, 201–216.
- [300] R. Aharoni, D. Teitelbaum, R. Arnon, M. Sela, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 634–639.
- [301] D. Teitelbaum, R. Arnon, M. Sela, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 3842–3847.
- [302] K. P. Johnson, *J. Neurol.* **1996**, *243*(Suppl. 1), 3–7.
- [303] K. W. Ehler, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3041–3042.
- [304] K. W. Ehler, L. E. Orgel, *Biochim. Biophys. Acta* **1976**, *434*, 233–243.
- [305] T. Wieland, F. Jaenicke, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1956**, *599*, 125–130.
- [306] R. W. Hay, L. Main, *Aust. J. Chem.* **1968**, *21*, 155–169.
- [307] A. Brack, *Biosystems* **1982**, *15*, 201–207.
- [308] J. C. Lacey, N. Senaratne, D. W. Mullins, *Origins Life* **1984**, *15*, 45–54.
- [309] D. W. Mullins, N. Senaratne, J. C. Lacey, *Origins Life* **1984**, *14*, 597–604.
- [310] A. Brack, *Origins Life* **1987**, *17*, 367–379.
- [311] V. V. Korshak, K. T. Poroshin, T. D. Kuzarenko, *Izv. Akad. Nauk. USSR Otdel Khim. Nauk.* **1954**, 663–669.
- [312] T. D. Kuzarenko, K. T. Poroshin, Yu. I. Khurin, *Izv. Akad. Nauk* **1957**, 640–642.
- [313] M. Paecht-Horowitz, J. Berger, A. Kutchalski, *Nature* **1970**, *228*, 636–639.
- [314] D. W. Armstrong, R. Segain, C. J. McNeal, R. D. Farlane, J. H. Fendler, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4605–4606.
- [315] A. Brack, *Origins Life* **1984**, *14*, 229–236.
- [316] G. Zieboll, L. E. Orgel, *J. Mol. Evol.* **1994**, *38*, 561–565.
- [317] C. Böhler, A. R. Hill, Jr., L. E. Orgel, *Origins Life Evol. Biosphere* **1996**, *26*, 1–5.
- [318] A. R. Hill, Jr., L. E. Orgel, *Origins Life Evol. Biosphere* **1996**, *26*, 539–545.
- [319] A. R. Hill, Jr., C. Böhler, L. E. Orgel, *Origins Life Evol. Biosphere* **1998**, *28*, 235–243.
- [320] R. Liu, L. E. Orgel, *Origins Life Evol. Biosphere* **1998**, *28*, 47–60.
- [321] R. Liu, L. E. Orgel, *Origins Life Evol. Biosphere* **1998**, *28*, 245–257.
- [322] J. P. Ferris, A. R. Hill, Jr., R. Liu, L. E. Orgel, *Nature* **1996**, *381*, 59–61.
- [323] H. Collet, C. Bied, L. Mion, J. Taillades, A. Commeyras, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9043–9046.
- [324] J. Taillades, I. Beuzelin, L. Garrel, V. Tobaciky, C. Bied, A. Commeyras, *Origins Life Evol. Biosphere* **1998**, *28*, 61–77.
- [325] J. Taillades, H. Collet, L. Garrel, I. Beuzelin, L. Boiteau, H. Choukroun, A. Commeyras, *J. Mol. Evol.* **1999**, *48*, 638–645.
- [326] A. Commeyras, H. Collet, L. Boiteau, J. Taillades, O. Vandebaele-Trambouze, H. Cottet, J. P. Biron, R. Plisson, L. Miron, O. Lagrille, H. Martin, F. Seilsis, M. Dobrijevic, *Polym. Int.* **2002**, *51*, 661–665.
- [327] R. Plisson, J.-P. Biron, H. Cottet, A. Commeyras, J. Taillades, *J. Chromatogr. A* **2002**, *952*, 239–248.
- [328] R. Pascal, L. Boiteau, A. Commeyras, *Top. Curr. Chem.* **2005**, *259*, 69–122.
- [329] J.-P. Biron, R. Pascal, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9198–9199.
- [330] L. Leman, L. E. Orgel, M. R. Ghadiri, *Science* **2004**, *306*, 283–286.
- [331] P. D. Bartlett, R. H. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2153–2159.
- [332] P. D. Bartlett, D. C. Dittmer, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2159–2160.
- [333] A. Brack, G. Spach, *J. Mol. Evol.* **1979**, *13*, 47–56.
- [334] G. Spach, A. Brack, *J. Mol. Evol.* **1980**, *15*, 231–238.
- [335] K. Goto, Y. Yamakawa, Y. Yoshida, T. Hayashi, *Seitai Zairyo* **1998**, *16*, 315–322.
- [336] W. A. Bonner, N. E. Blair, *Z. Chem.* **1972**, *7*, 409.
- [337] W. A. Bonner, M. A. van Dort, M. R. Yearion, H. D. Zeman, G. C. Li, *Isr. J. Chem.* **1977**, *15*, 89–95.
- [338] J. J. Flores, W. A. Bonner, G. A. Massey, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3622–3625.
- [339] P. R. Kavasmaneck, W. A. Bonner, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 44–50.
- [340] N. E. Blair, W. A. Bonner, *Origins Life* **1980**, *10*, 255–263.
- [341] Y. Hashimoto, Y. Imanishi, *Biopolymers* **1981**, *20*, 489–505.
- [342] M. Blocher, D. Liu, P. Walde, P. L. Luisi, *Macromolecules* **1999**, *32*, 7332–7334.
- [343] M. Blocher, D. Liu, P. L. Luisi, *Macromolecules* **2000**, *33*, 5787–5796.
- [344] M. Blocher, T. Hitz, P. L. Luisi, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 842–848.
- [345] T. Hitz, M. Blocher, P. Walde, P. L. Luisi, *Macromolecules* **2001**, *34*, 2443–2449.

- [346] T. Hitz, P. L. Luisi, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3975–3983.
 [347] T. Hitz, P. L. Luisi, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 1423–1434.
 [348] T. Hitz, P. L. Luisi, *Origins Life Evol. Biosphere* **2004**, *34*, 93–110.
 [349] I. Weissbuch, H. Zepik, G. Bolbach, E. Shavit, M. Tang, T. R. Jensen, K. Kjaer, L. Leiserowitz, M. Lahav, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1782–1994.
 [350] J. G. Nery, G. Bolbach, I. Weissbuch, M. Lahav, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3039–3048.
 [351] D. S. Poché, M. J. Moore, J. L. Bowles, *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 843–854.
 [352] R. Seidemann, L. Dolog, *Makromol. Chem.* **1986**, *187*, 2545–2551.
 [353] R. Seidemann, *Makromol. Chem.* **1989**, *190*, 1891–1902.
 [354] C. Palomo, J. M. Aizpura, I. Ganoba, E. Maneiro, B. Odriozola, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1505–1507.
 [355] C. Palomo, M. Oiarbide, G. Mikel, I. Ganoba, J. I. Miranda, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8955–8957.
 [356] P. A. Swain, B. L. Anderson, W. D. Fuller, F. Naider, M. Goodman, *React. Polym.* **1994**, *22*, 155–163.
 [357] T. Hayakawa, K. Inouye, M. Katsuhito, A. Matsuzaki, H. Yamamoto, *Polym. J.* **1985**, *17*, 529–531.
 [358] K. S. Rao, P. Lopointe, D. N. McGregor, *Makromol. Chem.* **1993**, *194*, 1095–1104.
 [359] R. Takago, S. Begum, A. Siraki, A. Yoneshige, K. Koyama, K. Ohkata, *Heterocycles* **2004**, *64*, 129–131.
 [360] N. Ogata, *Macromol. Symp.* **1994**, *83*, 1–11.

Wiley-VCH BOOK SHOP

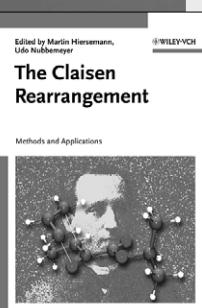
• • • • Maintaining your Expertise in Organic Chemistry • • • •



Edited by Helena Dodziuk
Cyclodextrins and Their Complexes
Chemistry, Analytical Methods, Applications

Cyclodextrins present a fascinating and multi-functional substance class: they play a major role in pharmaceutical industry, in analytical science and in supramolecular chemistry.

507 pp, cl, € 149.00
ISBN-10: 3-527-31280-3
ISBN-13: 978-3-527-31280-1



Edited by Martin Hiersemann, Udo Nubbemeyer
The Claisen Rearrangement
Methods and Applications

The first comprehensive coverage of all facets of this elegant reaction type, helping every organic chemist to find the best solution for any claisen rearrangement problem.

608 pp, cl, € 155.00
ISBN-10: 3-527-30825-3
ISBN-13: 978-3-527-30825-5

H. Dodziuk (ed.)

Cyclodextrins and Their Complexes
Chemistry, Analytical Methods, Applications

Cyclodextrins present a fascinating and multi-functional substance class: they play a major role in pharmaceutical industry, in analytical science and in supramolecular chemistry.

507 pp, cl, € 149.00
ISBN-10: 3-527-31280-3
ISBN-13: 978-3-527-31280-1

M. Hiersemann / U. Nubbemeyer (eds.)

The Claisen Rearrangement
Methods and Applications

The first comprehensive coverage of all facets of this elegant reaction type, helping every organic chemist to find the best solution for any claisen rearrangement problem.

608 pp, cl, € 155.00
ISBN-10: 3-527-30825-3
ISBN-13: 978-3-527-30825-5

You can order online via <http://www.wiley-vch.de>
Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA · POB 10 11 61 · D-69451 Weinheim, Germany
Phone: 49 (0) 6201/606-400 · Fax: 49 (0) 6201/606-184 · E-Mail: service@wiley-vch.de

 **WILEY-VCH**

BS_o6o5_C_OCl_ic_1-zh_gu