

**Aggregationsverhalten klassischer und bipolarer Amphiphile
an der Luft-Wasser-Grenzfläche und in wässriger Volumenphase**

H a b i l i t a t i o n s s c h r i f t

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium habitatus (Dr. rer. nat. habil.)

vorgelegt der

Naturwissenschaftlichen Fakultät II
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von

Frau Dr. ès sciences Annette Meister

geb. am 14.04.1967 in Halle (Saale)

Gutachter:

1. Prof. Dr. A. Blume
2. Prof. Dr. H. Rehage
3. Prof. Dr. H. Heerklotz

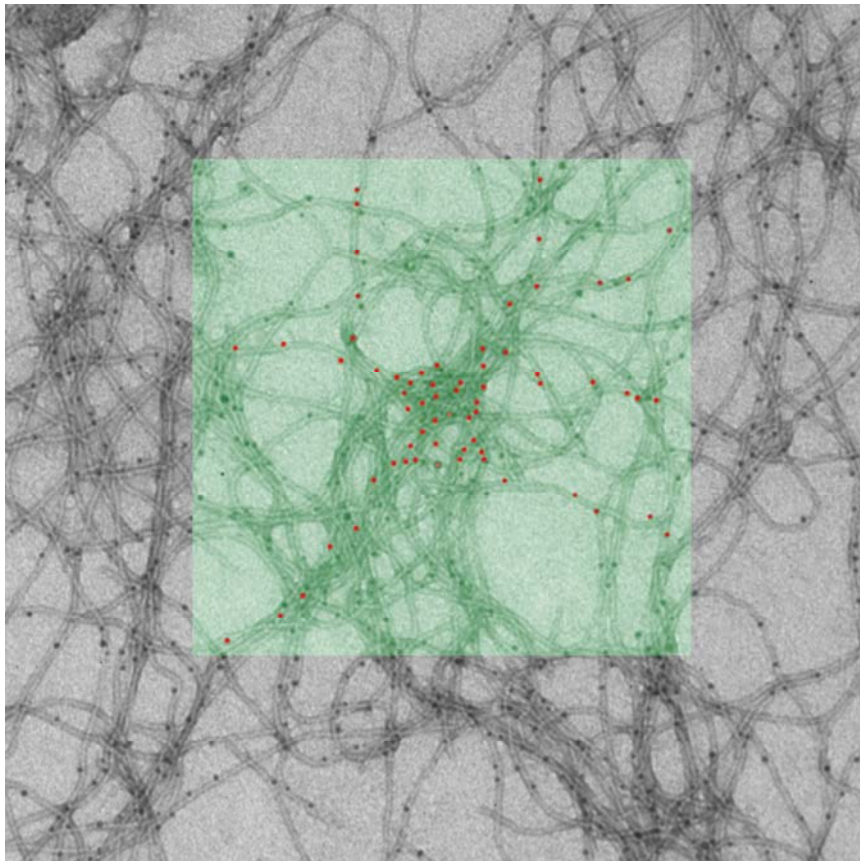
Halle (Saale), verteidigt am 24. Oktober 2008

urn:nbn:de:gbv:3-000014687

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000014687>]

**Aggregationsverhalten klassischer und bipolarer Amphiphile
an der Luft-Wasser-Grenzfläche und in wässriger Volumenphase**

Annette Meister



Halle 2008

Die Titelabbildung zeigt eine nachträglich eingefärbte elektronenmikroskopische Aufnahme von Nanofasern, bestehend aus Bolaamphiphilen, dotiert mit 5 nm Goldpartikeln (siehe Kapitel 3.6.).

Danksagung

Die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse wurden in den Jahren 2003-2007 in der Arbeitsgruppe „Modellmembranen“ am Institut für Physikalische Chemie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg erzielt.

Herrn Prof. Dr. Alfred Blume danke ich in besonderem Maße für die freundliche Unterstützung meiner Arbeit, die Initiierung von zahlreichen behandelten Fragestellungen sowie für die Diskussion und Durchsicht der zur Durchführung der Arbeiten notwendigen Projekte und der angefertigten Publikationen.

Für die Bereitstellung der synthetischen Bolaamphiphile bin ich Prof. Dr. Bodo Dobner und insbesondere Dipl.-Pharm. Simon Drescher zu Dank verpflichtet. Wichtige Beiträge lieferten Dipl.-Pharm. Martin Bastrop, Dipl.-Chem. Gesche Graf und Dr. Karen Köhler, denen ich für die gute Zusammenarbeit danke. Dr. Andreas M. Kerth danke ich für die Einführung in die Theorie und Technik der Infrarot-Reflexions-Absorptions-Spektroskopie sowie für seine stete Diskussionsbereitschaft und Unterstützung im Laboralltag. Den Mitgliedern der Arbeitsgruppe, insbesondere Frau Bettina Fölting, Dr. Günter Förster, Dr. Anton Hauser, Andreas Lonitz und Frau Ingrid Schaller, sei für die freundliche Unterstützung und die angenehme Arbeitsatmosphäre gedankt.

Die zur Charakterisierung bipolarer Amphiphile durchgeführten auswärtigen Messungen wären ohne die großzügige Hilfe von Prof. Dr. Mats Almgren, Prof. Dr. Gerald Brezesinski, Prof. Dr. Katarina Edwards, Prof. Dr. Andreas Janshoff, Prof. Dr. Hans-Jörg Mögel, Prof. Dr. Walter Richtering, Dr. Vasil M. Garamus, Dr. Gerd Hause, Dr. Günter Hempel, Dr. Walter Richter, Dr. Mirco Wahab, Göran Karlsson, Sven Koschoreck, Ingo Mey und Frank Steininger nicht möglich gewesen.

Diese Habilitationsarbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft im Rahmen der Projekte „Lipid-Detergens-Wechselwirkungen: Solubilisierung von Lipidmembranen mit Detergentien. Kalorimetrische und FT-IR-spektroskopische Untersuchungen“ und „Synthese langkettiger symmetrischer Bolaphospholipide und physiko-chemische Charakterisierung ihrer Aggregatstrukturen“ sowie durch den Exzellenzcluster „Nanostrukturierte Materialien“ des Landes Sachsen-Anhalt, Teilprojekt SN4, finanziell unterstützt.

Meiner Familie danke ich für die Geduld und ihr Verständnis und insbesondere meinem Mann für die nie ermüdende Unterstützung im wissenschaftlichen Alltag.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Grundregeln der Selbstaggregation	1
1.2.	Selbstaggregation klassischer Amphiphile	1
1.3.	Bipolare Amphiphile (Bolaamphiphile)	4
1.3.1.	Chemische Strukturen	7
1.3.2.	Selbstaggregation und supramolekulare Strukturen	9
1.4.	Zielstellung	11
2.	Aggregationsverhalten von Amphiphilen an der Luft-Wasser-Grenzfläche	13
2.1.	Selbstaggregation eines klassischen Amphiphils an der Luft-Wasser-Grenzfläche	13
2.1.1.	Gleichgewichtsadsorption von <i>n</i> -Nonyl- β -D-glucopyranosid	14
2.1.2.	Adsorptionskinetik von <i>n</i> -Nonyl- β -D-glucopyranosid	18
2.1.3.	Wechselwirkung von <i>n</i> -Nonyl- β -D-glucopyranosid mit DMPC- <i>d</i> ₅₄ -Monoschichten	22
2.1.4.	Bestimmung von Oberflächenverteilungskoeffizienten	24
2.2.	Selbstaggregation des Bolaamphiphils Me ₂ PE-C32-Me ₂ PE an der Luft-Wasser-Grenzfläche	29
2.2.1.	Konformationsaufklärung mittels Infrarot-Reflexions-Absorptions-Spektroskopie	30
2.2.2.	Konformationsaufklärung mittels Röntgen-Reflektivitätsmessungen	34
3.	Aggregationsverhalten einkettiger, symmetrischer Bolaamphiphile in wässriger Volumenphase	37
3.1.	Temperaturabhängige Selbstaggregation der Polymethylen-1, ω -bis(phosphocholine)	37
3.1.1.	Kettenlängenabhängigkeit	38
3.1.2.	<i>Even-odd</i> -Effekt?	42
3.1.3.	Mischungsverhalten	44
3.1.4.	Charakterisierung der helikalen Faserüberstruktur	47
3.2.	Wechselwirkung von PC-C32-PC mit Phospholipiden	51
3.2.1.	Mischungsverhalten von PC-C32-PC und DPPC	51
3.2.2.	Mischungsverhalten von PC-C32-PC und DMPC	55
3.2.3.	Mischungsverhalten von PC-C32-PC und POPC	57

3.3.	Temperatur- und pH-abhängige Selbstaggregation der Polymethylen-1,ω-bis-(phosphodimethylethanolamine)	59
3.3.1.	Struktur-Eigenschaftsbeziehungen der Hydrogele von Me ₂ PE-C32-Me ₂ PE	59
3.3.2.	Kettenlängenabhängigkeit	68
3.3.3.	Mischungsverhalten	71
3.4.	Selbstaggregation und Mischungsverhalten des Polymethylen-1,ω-bis-(phosphomonomethylethanolamins) MePE-C32-MePE	76
3.5.	Einfluss modifizierter Alkylketten und Kopfgruppen auf die Selbstaggregation einkettiger Bolaamphiphile	78
3.6.	Nanofasern als Templat für Gold-Nanopartikel	81
4.	Zusammenfassung	86
5.	Anhang	93
A.	Substanzen	93
B.	Abkürzungen	94
C.	Ergebnisse der SANS-Untersuchungen	96
6.	Literatur	98
6.1.	Eigene Publikationen zu den einzelnen Abschnitten dieser Arbeit	98
6.2.	Weitere eigene Publikationen zum Thema „Selbstaggregation amphiphiler Moleküle“	99
6.3.	Literaturverzeichnis	101

1. Einleitung

1.1. Grundregeln der Selbstaggregation

Der reversible Prozess der Selbstaggregation von Molekülen beschreibt einen Vorgang, bei dem durch Änderung von Temperatur oder Konzentration Molekülassoziate spontan gebildet werden. Dazu müssen die Bindungen zwischen den Molekülen einerseits schwächer sein als kovalente Bindungen zwischen Atomen, andererseits jedoch stärker als die konkurrierende Wechselwirkung mit dem Lösungsmittel. Zu den schwachen intermolekularen Kräften, die zur Selbstaggregation führen, zählen ionische Wechselwirkungen, Wasserstoffbrückenbindungen, koordinative Bindungen in Komplexen und VAN-DER-WAALS-Kräfte. Daneben spielt im Lösungsmittel Wasser der hydrophobe Effekt eine entscheidende Rolle. Er führt dazu, dass sich unpolare Moleküle im Wasser zu Aggregaten zusammenlagern. Dies ist mit einer Verringerung der hydrophoben Grenzflächen und mit einem Entropieanstieg verbunden. Letzterer resultiert aus dem Übergang geordneter Wassermoleküle aus der sich verkleinernden Grenzfläche in die ungeordnete wässrige Volumenphase.

Auch die Selbstaggregation amphiphiler Moleküle in Wasser wird wesentlich durch den hydrophoben Effekt bestimmt, da Amphiphile sowohl hydrophile als auch hydrophobe Bestandteile in sich vereinen.

1.2. Selbstaggregation klassischer Amphiphile

Klassische Amphiphile bestehen aus einer hydrophilen Kopfgruppe und einer bzw. mehreren hydrophoben Ketten. Zu den wasserlöslichen Amphiphilen gehören beispielsweise Tenside, bei denen es sich um oberflächenaktive Substanzen handelt, die ungeladene, geladene oder zwitterionische Kopfgruppen an einer oder mehreren hydrophoben Ketten (häufig Kohlenwasserstoffketten) tragen. Sie bilden in Wasser oberhalb der so genannten kritischen Mizellbildungskonzentration cmc aufgrund des hydrophoben Effektes molekulare Aggregate. Geometrische Packungsfaktoren sowie die Ladung der Kopfgruppe bestimmen dabei die Gestalt der Aggregate (Kugel-, Zylinder- oder inverse Mizellen). In Abbildung 1.1 sind die von Israelachvili für Amphiphile beschriebenen Aggregatstrukturen und der entsprechende kritische 3D-Packungsparameter $P^{3D} = V/(A_{KG} l_c)$ gegenübergestellt, wobei V das Volumen der Kohlenwasserstoffkette, l_c die kritische Kettenlänge und A_{KG} die von der Kopfgruppe eingenommene Fläche darstellt (Israelachvili, 1991). Flexible und planare Doppelschichten werden vorzugsweise von wasserunlöslichen Amphiphilen wie beispielsweise den Lipiden gebildet, die neben der hydrophilen Kopfgruppe zwei hydrophobe Kohlenwasserstoffketten tragen. Durch Quellung und Schütteln, Beschallung mit Ultraschall oder Extrusion aggregieren sie in Wasser zu multi- oder unilamellaren Vesikeln.

Im Falle der Glycerophospholipide ist das Glyceringrundgerüst mit zwei Fettsäuren und einer phosphathaltigen Kopfgruppe verestert. Phospholipide sind ein Hauptbestandteil biologischer Membranen, die durch das Flüssig-Mosaik-Modell von Singer und Nicholson

beschrieben werden (Singer und Nicholson, 1972). Die Funktion der Lipiddoppelschicht besteht dabei in der Abgrenzung verschiedener Reaktionsräume. Gemeinsam mit integralen oder peripheren Proteinen, die in die Membran eingelagert sind, gewährleisten sie einen gerichteten Stoff- und Energieaustausch zwischen Kompartimenten unterschiedlicher Zusammensetzung.


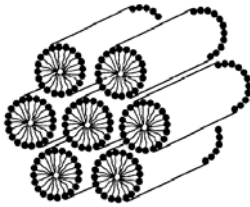
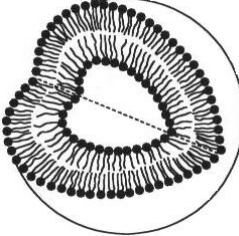
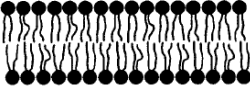
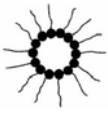
Kugel-mizelle	Zylindermizelle	Vesikel	Planare Doppelschicht	Invertierte Mizelle
				
$P^{3D} < 1/3$	$1/3 < P^{3D} < 1/2$	$1/2 < P^{3D} < 1$	$P^{3D} \sim 1$	$P^{3D} > 1$

Abb. 1.1: Schematische Darstellung amphiphiler Aggregatstrukturen und deren kritischer Packungsparameter P^{3D} in Wasser.

Das Aggregationsverhalten amphiphiler Moleküle an der Luft-Wasser-Grenzfläche hängt neben dem Packungsparameter wesentlich von deren Löslichkeit in Wasser ab. So bilden wasserlösliche Tenside an der Wasseroberfläche lösliche Gibbs-Filme, während wasserunlösliche Lipide zu unlöslichen Langmuir-Filmen aggregieren (Hiemenz und Rajagopalan, 1997). Letztere eignen sich zum Studium von Protein-Lipid-Wechselwirkungen, da sie als eine Hälfte der biologischen Membran betrachtet werden können (Brockman, 1999). Langmuir-Filme lassen sich durch Ausübung eines lateralen Druckes an der Luft-Wasser-Grenzschicht komprimieren, wobei verschiedene Phasen durchlaufen werden (siehe Abb. 1.2). Spreitet man Lipide aus einem organischen Lösungsmittel (Chloroform/Methanol) auf der Wasseroberfläche, so befinden sich diese bei einer Oberfläche von mehr als 100 \AA^2 pro Molekül im zweidimensionalen gasanalogen Zustand, bei dem keine Wechselwirkungen zwischen den Lipidmolekülen auftreten. Steigt der Oberflächendruck¹ mit zunehmender Kompression des Films an, so kommt es zu einem Phasenübergang in die flüssig-expandierte Phase (LE). Die Alkylketten sind weiterhin ungeordnet, treten jedoch in Wechselwirkung. Ein weiterer Phasenübergang erster Ordnung wird durch den Bereich mit konstantem Oberflächendruck angezeigt (Hifeda und Rayfield, 1992). Hier erfolgt die Umwandlung in die flüssig-kondensierte Phase (LC), in der die dicht gepackten Ketten in all-*trans*-Konformation vorliegen. Am Ende des Druckplateaus ist das Ende des Zweiphasengebietes erreicht. Der

¹ Der Oberflächendruck (π) ist definiert als die Differenz der Oberflächenspannung der reinen Subphase (γ_0) und der filmbedeckten Oberfläche (γ): $\pi = \gamma_0 - \gamma$.

Oberflächendruck steigt nun stark an, wobei für manche Lipide ein weiterer, kontinuierlicher Übergang in die festanaloge Phase (S) zu beobachten ist (Kaganer et al., 1999).

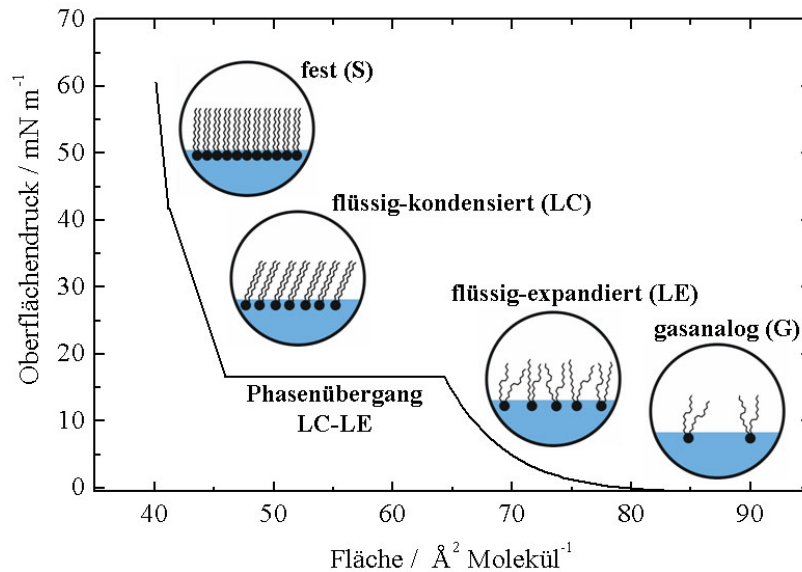


Abb. 1.2: Schematische Oberflächendruck/Fläche-Isotherme eines Lipids mit zwei Alkylketten. Zur Bezeichnung der Phasen wurde die Nomenklatur von Adamson (1990) verwendet.

Tenside zeigen aufgrund ihrer Wasserlöslichkeit kein ausgeprägtes Phasenverhalten an der Luft-Wasser-Grenzfläche. Stattdessen weichen sie lateralem Druck durch Abtauchen in die Subphase (Wasser) aus, wo sie beim Erreichen der *cmc* Mizellen bilden. Seit über 70 Jahren wird in der Literatur die Existenz von Mizellen auch an der Wasseroberfläche diskutiert, die jedoch aufgrund ihrer geringen Größe von wenigen Nanometern Durchmesser bis heute durch keine geeignete Untersuchungsmethode sichtbar gemacht werden konnten (Yue et al., 1976, 1982; Albrecht et al., 1978; Birdi, 1989). Israelachvili beschreibt für Tenside an der Luft-Wasser-Grenzfläche verschiedene 2D-Aggregatstrukturen, die in Abbildung 1.3 schematisch dargestellt sind. Zu ihnen zählen neben der klassischen Monoschichtanordnung Hemimizellen sowie Oberflächenmizellen (Israelachvili, 1994). Letztere bilden sich oberhalb der kritischen Mizellfläche *cma* und können in Analogie zum 3D-Packungsparameter mit Hilfe des entsprechenden 2D-Packungsparameters $P^{2D} = a/(\delta l_c)$ beschrieben werden.

Monoschicht	Hemimizelle	Oberflächenmizelle	
		$P^{2D} < 1/2$ $1/2 < P^{2D} < 1$	

Abb. 1.3: Schematische Darstellung amphiphiler 2D-Aggregatstrukturen und deren kritischer Packungsparameter P^{2D} an der Luft-Wasser-Grenzfläche.

Dabei entspricht a der Oberfläche des Tensidmoleküls, δ dem mittleren Kopfgruppenabstand und l_c der Länge der gestreckten Alkylkette. Werte für P^{2D} kleiner 0.5 führen danach zur Ausbildung von Scheibenmizellen, Werte zwischen 0.5 und 1 zu Bandmizellen.

1.3. Bipolare Amphiphile (Bolaamphiphile)

In den letzten 20 Jahren gewann eine neue Klasse amphiphiler Moleküle an Aufmerksamkeit. Es handelt sich dabei um bipolare Moleküle, die so genannten Bolaamphiphile, die an beiden Enden der hydrophoben Kette hydrophile Kopfgruppen tragen. Die Bezeichnung „bola“ entspricht dem spanischen Wort für „Kugel“ und bezeichnet ein Wurfgerät, das schon zu Zeiten der chinesischen Ming-Dynastie bekannt war (siehe Abb. 1.4 links). Außerdem ist die „Bola“ bis heute ein weit verbreitetes Wurfgerät der südamerikanischen Hirten, die sie zum Einfangen von entlaufenen Rindern einsetzen. Die argentinische Bola besteht aus drei Leinen, die an einem Ende zusammengeknotet sind (siehe Abb. 1.4 Mitte und rechts). Am anderen Ende der Leinen befindet sich jeweils ein Stein. Ein Ende der Bola wird in der Hand gehalten und die anderen Enden über dem Kopf gewirbelt und dem zu fangenden Tier in die Beine geworfen. In Analogie sind bei den Bolaamphiphilen die beiden Kopfgruppen durch eine oder mehrere lange Ketten verbunden.



Abb. 1.4: Stahl-Bola der chinesischen Ming Dynastie (links) und argentinische Bolas mit Kugeln bestehend aus Onyx und Leder (Mitte und rechts).

Das Forschungsgebiet der Bolaamphiphile erfreut sich eines zunehmenden Interesses, was seinen Ausdruck in einer steigenden Anzahl der jährlichen Publikationen findet. So erschienen in den vergangenen vier Jahren mehrere Übersichtsartikel, die die neuesten Ergebnisse auf diesem Gebiet zusammenfassen (Fuhrhop und Wang, 2004; Benvegna et al., 2004; Estroff und Hamilton, 2004; Shimizu et al., 2005; Meister und Blume, 2007b). Die Gründe für das wachsende Interesse an dieser Molekülklasse werden im Folgenden näher beleuchtet.

Die bekanntesten Vertreter der Bolaamphiphile sind die Tetraetherlipide, die in den Membranen der Archaeobakterien vorkommen. Diese stellen neben den Eukaryoten und den Bakterien die dritte Domäne der zellulären Lebewesen dar. Archaeobakterien sind in der Lage, unter extremen Bedingungen, wie hohen und niedrigen Temperaturen (Thermoacidophile),

hohem Salzgehalt (Halophile) oder unter Sauerstoffausschluss (Methanogene), zu leben. Dazu sind sie mit äußerst stabilen Membranen ausgestattet, die Membranlipide mit gesättigten Isopreneinheiten unterschiedlicher Länge (C₂₀-C₄₀), gebunden durch Etherbindungen an der *sn*-2,3-Position des Glycerolgerüsts, enthalten. Die Derivate des Diphytanyl-glycerolethers (Archaeol) und dessen Dimer, der Di(biphytanyl)diglyceroltetraether (Caldarchaeol), stellen die Hauptbestandteile dieser Archaeobakterienmembranen dar (siehe Abb. 1.5, Nishihara et al., 1987). Caldarchaeol kann bis zu vier Cyclopentanringe in den Isopreneinheiten sowie Zucker- oder Phosphatreste an der *sn*-1-Position des Glycerol- oder Nonitolgerüsts enthalten.

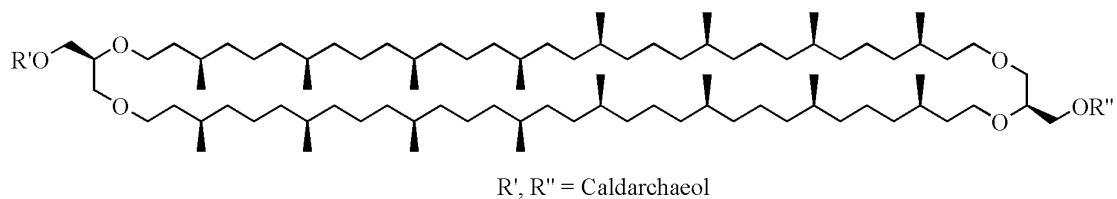


Abb. 1.5: Chemische Struktur von Caldarchaeol, einem Hauptbestandteil der Membran von Archaeobakterien. Die natürlich vorkommenden Caldarchaeolderivate sind immer unsymmetrisch ($R' \neq R''$) und können Zucker- oder Phosphatreste enthalten.

Heute geht man davon aus, dass die bipolaren Tetraetherlipide in der Lage sind, Lipiddoppelschichten zu durchspannen und so als Niete die beiden Lipidmonoschichten in Archaeobakterien auch unter harschen Bedingungen zusammenzuhalten (Gabriel und Chong, 2000). Untereinander bilden diese Tetraetherlipide Monoschichtmembranen. Aufgrund ihrer stabilisierenden Eigenschaften sind sie geeignete Kandidaten für *drug delivery* Systeme (Sprott et al., 1997) und membrangestützte Biosensoren (Cornell et al., 1997).

Da sich reine Bolaamphiphile nur schwer aus natürlichen Membranen isolieren lassen, stellt die Synthese von Modelllipiden die derzeit einzige Möglichkeit dar, Substanzen zu erhalten, die in der Lage sind, natürliche Bolalipide nachzuahmen. Seit den zeitigen 80er Jahren wurden Anstrengungen unternommen, bipolare Lipide zu synthetisieren, die die wichtigsten strukturellen Merkmale der Membranlipide von Archaeobakterien aufweisen (Benvegna et al., 2004). Zwar stieg damit das Verständnis über Durchlässigkeit, Fluidität und Packungseigenschaften von Membranen, jedoch gibt es nach wie vor eine Reihe offener Fragen. So ist immer noch unklar, inwieweit eine Modellverbindung strukturell vereinfacht werden kann, ohne nachteilige Änderungen ihrer Eigenschaften hervorzurufen. Beispielsweise führt der Ersatz von Isopreneinheiten der hydrophoben Kette durch Methylengruppen ebenfalls zur Ausbildung von Monoschichtmembranen. Es gibt jedoch einen äußerst komplexen strukturellen Zusammenhang zwischen Kette und Kopfgruppe in Bezug auf die sich bildende Aggregatstruktur (Guilbot et al., 2001; Benvegna et al., 2003). Eine weitere Frage betrifft die präzise asymmetrische Anordnung der Lipide in natürlichen Membranmonoschichten. Hier sollte die Entwicklung bipolarer unsymmetrischer Lipid-

analoga zu einem besseren Verständnis der Membranorganisation in Bezug auf Thermostabilität, Ionentransport und Permeabilität beitragen (Benvegnu et al., 2004).

Ein zweites expandierendes Forschungsgebiet der Bolaamphiphile ist mit der Bildung von Lipid-Nanoröhren (*lipid nanotubes*, LNTs) verbunden (siehe Abb. 1.6, links). Der Durchmesser dieser LNTs reicht von 10 bis 1000 nm und überstreicht damit einen Bereich, der deutlich größer ist als bei Kohlenstoff-Nanoröhren. Die definierten Hohlzylinder sollten Gast-Substanzen in ihrem Inneren aufnehmen können, die 10-100 mal größer als Metallionen oder eine einzelne Polymerkette sind (Bong et al., 2001). Da es möglich ist, den inneren und äußeren Durchmesser der LNTs gezielt zu kontrollieren, eignen sie sich für technische Anwendungen in besonderem Maße (Shimizu et al., 2005).

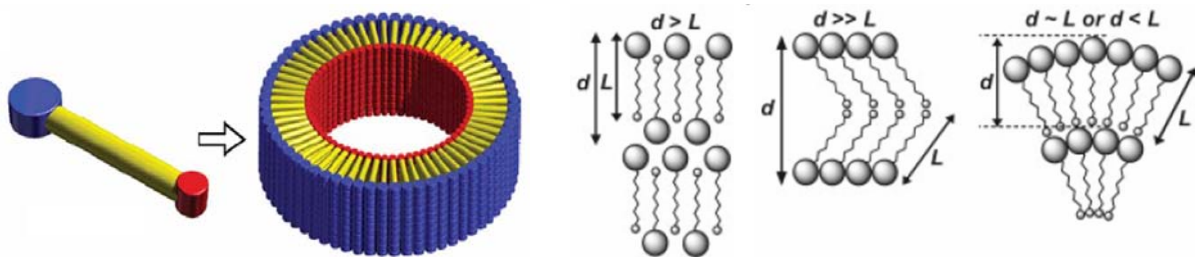


Abb. 1.6: Schematischer Aufbau einer Lipid-Nanoröhre bestehend aus uniaxialen Bolaamphiphilen (links) und deren mögliche Molekülanordnungen (Mitte und rechts; Shimizu et al., 2005, Masuda und Shimizu, 2001).

Insbesondere uniaxiale Bolaamphiphile sind zur Bildung von LNTs befähigt. Durch antiparalleles Zusammenlagern bilden sich so symmetrische Monoschicht-Lipidmembranen (MLMs; siehe Abb. 1.6 Mitte), paralleles Zusammenlagern liefert dagegen uniaxiale MLMs (siehe Abb. 1.6 rechts; Masuda und Shimizu, 2001). Mittlerweile gibt es gesicherte Hinweise, dass LNTs aus einer uniaxialen MLM bestehen, in der die Moleküle in paralleler Anordnung gepackt sind (Masuda und Shimizu, 2004).

Die Entdeckung der gelbildenden Eigenschaften klassischer und bipolarer Amphiphile in wässriger Lösung (Hydrogelbildner) brachte eine weitere Forschungsrichtung hervor, die sich mit einer möglichen Anwendung dieser Substanzen als Gewebeersatz, zur kontrollierten Medikamentenfreisetzung sowie als Schadstofffänger beschäftigt (Estroff und Hamilton, 2004). Diese niedermolekularen Gelbildner lagern sich in Wasser zu einem dreidimensional verflochtenen Netzwerk zusammen und hindern damit das Fließen des Lösungsmittels. Im Gegensatz zu Polymergelen werden die Fasern organischer Hydrogelbildner durch Selbstaggregation aufgrund nichtkovalenter Wechselwirkungen gebildet. Auch die Verknüpfungen der Fasern untereinander sind nichtkovalenter Natur. Folglich sind diese Gele häufig thermisch und mechanisch reversibel. Die Kenntnis der Primär- und Sekundärstruktur von Gelen ist eine Voraussetzung für die gezielte Synthese neuer und effektiver niedermolekularer Hydrogelbildner. So wurde eine Vielzahl von Bolaamphiphilen mit

Zucker- und Aminosäurekopfguppen und unterschiedlichen Kettenlängen synthetisiert, die sowohl Fasern als auch Gele bilden. Deren „stimuli-responsive“ Eigenschaften gegenüber Änderungen der Temperatur, des pH-Wertes und des Salzgehaltes wurden in zahlreichen Arbeiten beschrieben (Nakazawa et al., 1999; Kogiso et al., 1998; Newkome et al., 1990; Iwaura et al., 2002).

1.3.1 Chemische Strukturen

Während der letzten Jahre stellte die Synthese von einfachen Modellsstoffen mit den für Lipide der Archaeobakterien typischen Eigenschaften die größte Herausforderung auf dem Gebiet der Bolaalipide dar. Folglich konzentriert sich die Mehrzahl der gegenwärtigen Synthesewege auf diesen Kompromiss aus struktureller Vereinfachung und Erhalt der archaeobakteriellen Lipideigenschaften. Im Falle der Tetraetherlipide scheint die Einführung einer acyclischen Tetraetherstruktur viel versprechend zu sein (Benvegnu et al., 2004, 2005). Von der originalen archaeobakteriellen Lipidstruktur unterscheiden sich die acyclischen Tetraetherlipide durch eine fehlende kovalente Bindung zwischen zwei kurzen Ketten im Mittelstück der Moleküle (siehe Abb. 1.7)

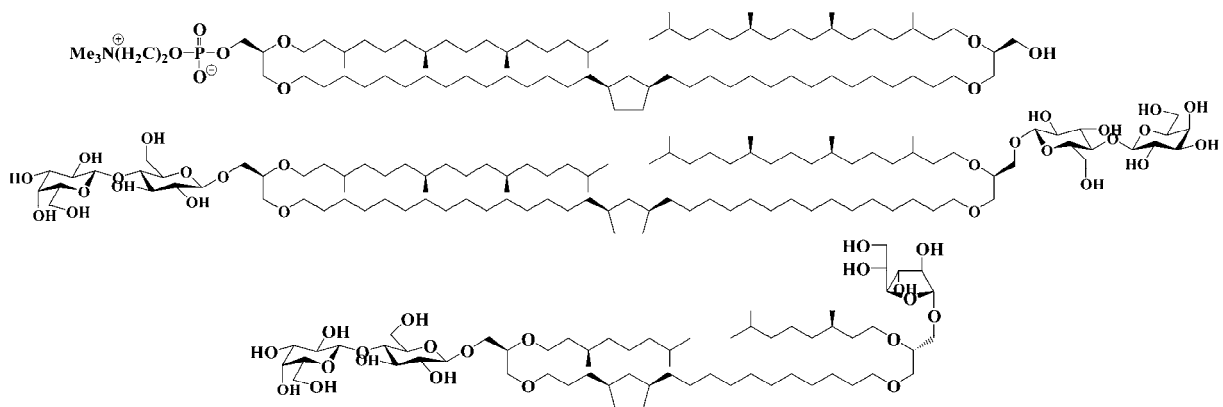


Abb. 1.7: Synthetische unsymmetrische und symmetrische Tetraetherlipide (Benvegnu et al., 2004, 2005).

Aufgrund des leichteren synthetischen Zugangs weisen alle neuen bipolaren Phospho- und Glycolipide eine acyclische Struktur auf. Sie unterscheiden sich in ihrem hydrophoben Gerüst, das eine oder zwei aliphatische Ketten enthält, sowie in der Natur der polaren Kopfgruppen (Halter et al., 2004; Satgé et al., 2004; Kai et al., 2005).

Ein weiteres Ziel bestand in der Synthese symmetrischer einkettiger Bolaamphiphile (siehe Abb. 1.8) mit aromatischen Ringen (Han et al., 2004; Mizoshita und Seki, 2006; Guo et al., 2006), Amidgruppen (Zhan et al., 2005; Matsuzawa et al., 2004; Song et al., 2004b) und Diacetylengruppierungen (Kew und Hall, 2006; Song et al., 2004b). Diese Bolaamphiphile zeichnen sich durch ungewöhnliche Eigenschaften aus, indem sie auf externe Stimuli wie UV-Strahlung, Temperatur und pH-Wert mit einer Änderung ihrer optischen, elektrischen und

elektrochemischen Eigenschaften reagieren. Auch sind sie in der Lage als niedermolekulare Hydrogelbildner zu fungieren.

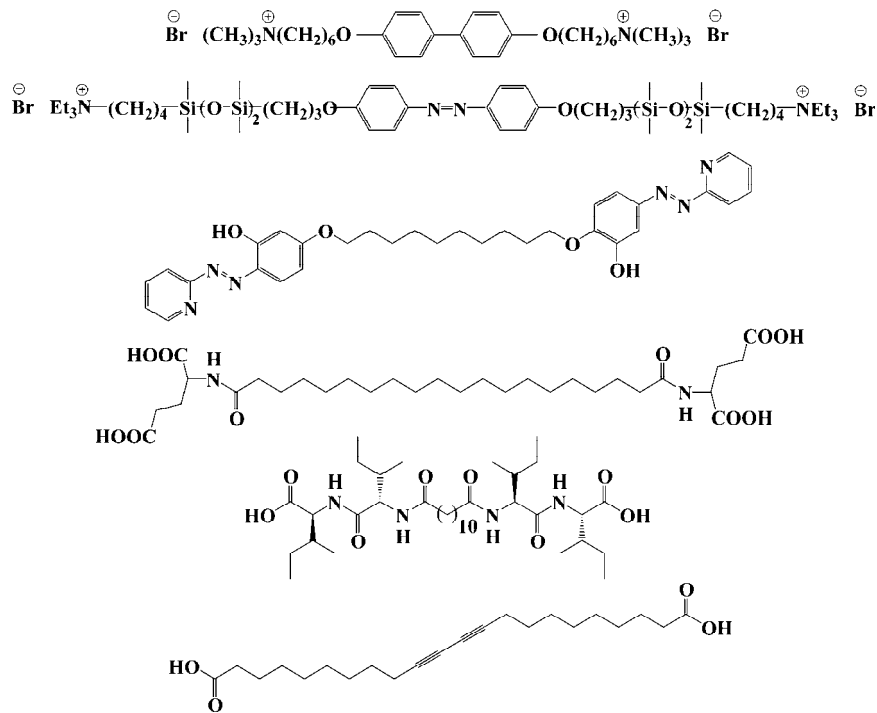


Abb. 1.8: Synthetische unsymmetrische und symmetrische einkettige Bolaamphiphile mit aromatischen Ringstrukturen, Amid- und Diacetylgruppen (Han et al., 2004; Mizoshita und Seki, 2006; Guo et al., 2006; Zhan et al., 2005; Matsuzawa et al., 2004; Kew und Hall, 2006).

An dieser Stelle soll das symmetrische einkettige Bolaamphiphil Dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat] (PC-C32-PC) besonders hervorgehoben werden. Es besteht aus einer langen Alkylkette (C32), an deren beiden Enden Phosphocholin-Kopfgruppen sitzen (siehe Abb. 1.9).

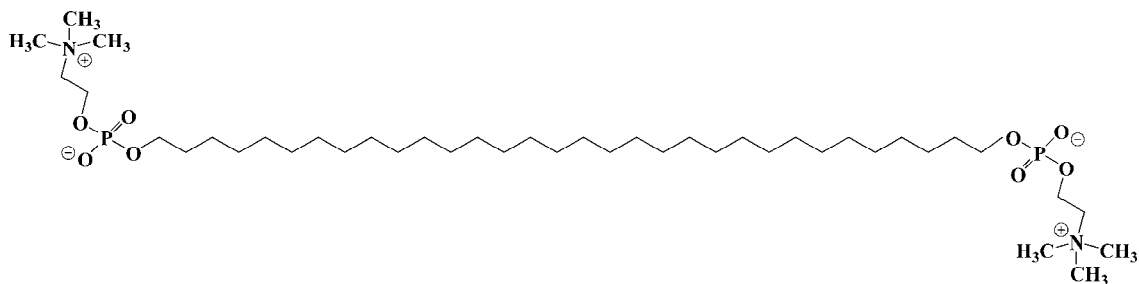


Abb. 1.9: Chemische Struktur des symmetrischen einkettigen Bolaamphiphils PC-C32-PC (Köhler et al., 2004a,b).

Dieses Bolaamphiphil wurde von Köhler et al. (2004a,b) synthetisiert und mittels zahlreicher physikalisch-chemischer Untersuchungsmethoden charakterisiert. Synthetische Varianten mit chemisch veränderten Kopfgruppen sowie veränderter Kettenlänge und Kettenzusammen-

setzung stellen mit ihren außergewöhnlichen physikalisch-chemischen Eigenschaften einen Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit dar.

1.3.2. Selbstaggregation und supramolekulare Strukturen

Das Aggregationsverhalten der Bolaamphiphile hängt neben dem Wassergehalt (lyotroper Polymorphismus) und der Temperatur (thermotroper Polymorphismus) wesentlich vom Packungsparameter, d. h. vom Verhältnis der Größe der Kopfgruppen zum Kettenquerschnitt, ab. Zur Beschreibung des Prozesses der Selbstaggregation und zur Charakterisierung der gebildeten Aggregate kamen bisher schon zahlreiche physikalisch-chemische Methoden zum Einsatz: Kalorimetrie, Fourier-Transform-Infrarot- (FT-IR), UV-Vis- und ^1H -NMR-Spektroskopie, rheologische Messungen, dynamische Lichtstreuung (DLS), Röntgenbeugung, Neutronenkleinwinkelstreuung (SANS) und verschiedene mikroskopische Techniken. Dabei zeigte sich, dass die zweikettigen Bolaamphiphile vorzugsweise Vesikel bilden (siehe Abb. 1.10 links; Benvegna et al., 2005; Kai et al., 2005), während die einkettigen Verbindungen zu Fasern, Bändern und Röhren mit Durchmessern von 5 bis 100 nm aggregieren (siehe Abb. 1.10 Mitte; Kew and Hall, 2006; Köhler et al., 2004a,b).

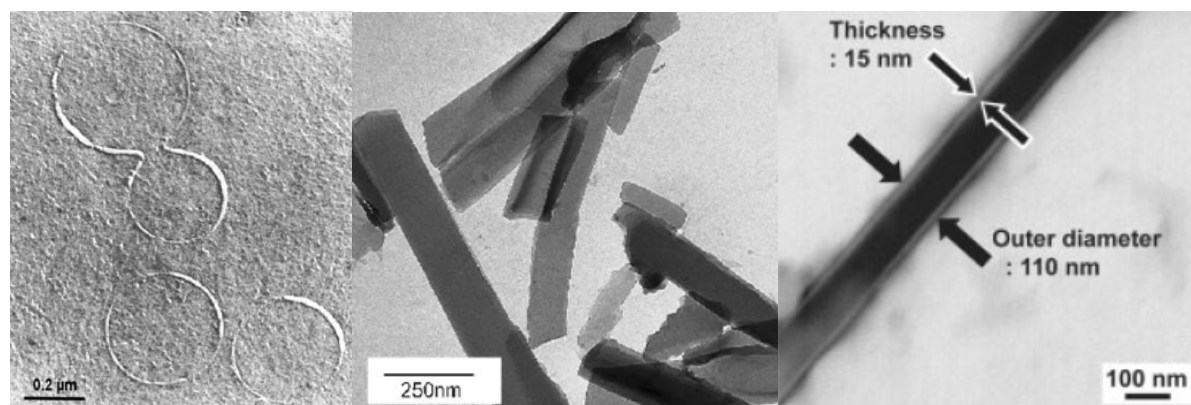


Abb. 1.10: (links) Elektronenmikroskopische Gefrierbruchaufnahme unilamellarer Tetraetherlipid-Vesikel (Benvegna et al., 2005), (Mitte) Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme einer polymerisierten Polydiacetylen-Bänderstruktur (Kew und Hall, 2006) und (rechts) Rastertransmissionselektronenmikroskopische Aufnahme einer Nanoröhre bestehend aus unsymmetrischen Glyco-Bolalipiden (Kameta et al., 2005).

Die Aggregation unsymmetrischer einkettiger Bolaamphiphile kann zur Bildung von Nanoröhren, bestehend aus unsymmetrischen MLMs, führen (siehe Abb. 1.10 rechts; Kameta et al., 2005; Masuda und Shimizu, 2004), die in der Lage sind, Latex-Nanopartikel oder Ferritin einzulagern. Ein versteifender Einfluss auf die Bolaamphiphilstruktur kann durch Einführung aromatischer Ringe erzielt werden, so dass nach Stapelung der Moleküle Scheibenmizellen beobachtet werden (Song et al., 2005). Wenn es um Anwendungen in der Sensorik geht, stehen die außergewöhnlichen optischen Eigenschaften selbstaggregierter Polydiacetylene, bestehend aus polymerisierten Bolaamphiphilen mit Diacetylen-

gruppierungen in der Alkylkette, im Mittelpunkt des Interesses (Song et al., 2004a,b; Kew und Hall, 2006). Durch Photopolymerisation entstehen stabile Polymerbänder und -fasern, deren Farbe vom pH-Wert abhängig ist und die verschiedene polare Funktionalitäten in den Seitenketten aufweisen (siehe Abb. 1.10 Mitte und 1.11).

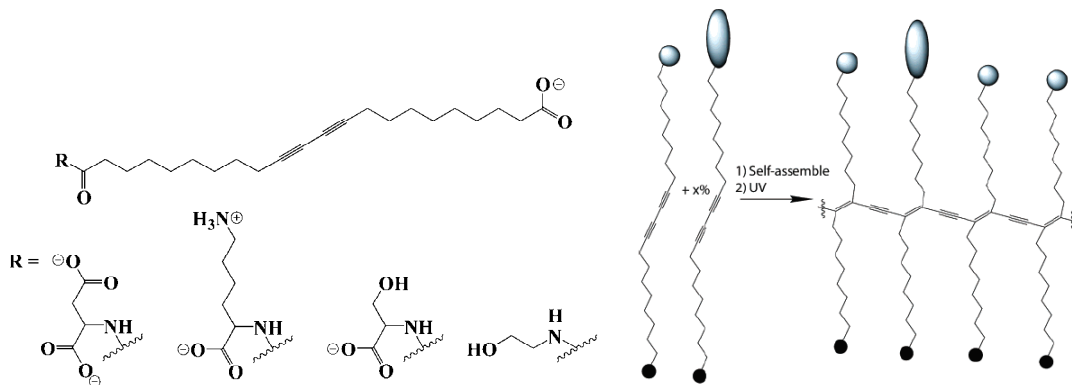


Abb. 1.11: Chemische Struktur bipolarer Polydiacetylene und deren Photopolymerisation (Song et al., 2004b).

Einige einkettige faserbildende Bolaamphiphile zeichnen sich durch die Eigenschaft aus, Wasser oder Wasser/Alkohol-Gemische in ihrem Fasernetzwerk zu immobilisieren und somit als Hydro- oder Organogelbildner zu wirken. Shimizu et al. untersuchten Bolaamphiphile mit verschiedenen nucleotid-, aminosäuren- und zuckerhaltigen Kopfgruppen, die sowohl Fasern als auch Gele ausbilden (siehe Abb. 1.12; Shimizu et al., 1997 und 2001; Iwaura et al., 2002 und 2003; Kogiso et al., 1998a,b; Nakazawa et al., 1999). Sind Säuregruppierungen enthalten, so bilden sich pH-sensitive Hydrogele, deren Geleigenschaften entscheidend vom Protonierungsgrad abhängen (Franceschi et al., 1999). Die Vernetzung der Fasern ist dabei meist auf intermolekulare Wasserstoffbrücken zurückzuführen (Iwaura et al., 2002; Estroff et al., 2003; Zhan et al., 2005).

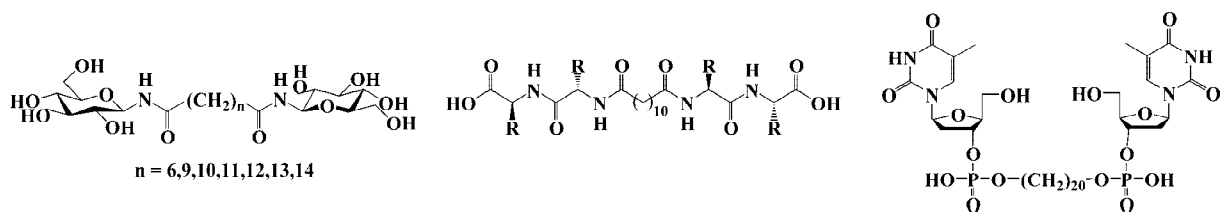


Abb. 1.12: Chemische Struktur bipolarer Hydro- bzw. Organogelbildner (Shimizu and Masuda, 1997; Kogiso et al., 1998; Iwaura et al., 2002).

Auch das symmetrische Bolaamphiphil PC-C32-PC (siehe Abb. 1.9) bildet in hochverdünnter wässriger Lösung ein viskoses, fast transparentes Gel. Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Hydro- und Organogelbildnern beruht die Vernetzung der Fasern jedoch in diesem Falle auf hydrophoben Wechselwirkungen, da keine intermolekularen

Wasserstoffbrücken zwischen benachbarten Fasern ausgebildet werden können (Köhler et al., 2004a,b).

Der Untersuchung des Aggregationsverhaltens von Bolaamphiphilen an festen und flüssigen Grenzflächen wird seit einigen Jahren besonderes Interesse entgegengebracht, da nur so einheitliche Modelle zur molekularen Orientierung und Packung bipolarer Amphiphile an Grenzflächen erhalten werden können. Auch die Wechselwirkung von Bolaamphiphilen an der Luft-Wasser-Grenzfläche mit verschiedenen Substanzen aus der wässrigen Subphase rückt zunehmend in den Mittelpunkt des Interesses (Estroff und Hamilton, 2004; Sun et al., 2006; Guo et al., 2006; Jiao et al., 2006). Das Aggregationsverhalten und die Oberflächenmorphologie von Bolaamphiphilen an der Luft-Wasser-Grenzfläche wurden mit Hilfe verschiedener oberflächenempfindlicher Methoden untersucht, wie beispielsweise Oberflächendruck-Flächen-Isothermen, Brewsterwinkel-Mikroskopie (BAM), Fluoreszenz- und Epifluoreszenzmikroskopie sowie Röntgenstreumethoden. Die Untersuchungen zeigen eine starke Abhängigkeit der beobachteten Struktur von der Größe und der Art der Kopfgruppe sowie von der Länge, chemischen Struktur und Steifheit der hydrophoben Linker (Sun et al., 2006; Mizoshita und Seki, 2005 und 2006; Matsuzawa et al., 2004).

Grundsätzlich werden zwei mögliche Orientierungen für Bolaamphiphil-Monoschichten an der Luft-Wasser-Grenzfläche beschrieben, wobei entweder eine oder beide polare Kopfgruppen ins Wasser tauchen. Ersteres wird für Bolaamphiphile mit sehr kurzen oder steifen Ketten berichtet, die senkrecht zur Wasseroberfläche ausgerichtet sind (Böhme et al., 1995; Liu und Cai, 2000; Patwardhan und Thompson, 2000). Viele Bolaamphiphile nehmen dagegen eine umgekehrte U-Form (Hufeisenform) ein, bei der beide Kopfgruppen ins Wasser tauchen (Liu und Cai, 2000; Patwardhan und Thompson, 2000; Di Meglio et al., 2000; Jonkheijm et al., 2001; Lee et al., 2003). Zwar ist es möglich, Hinweise zur Konformation und Packung der Moleküle aus der Fläche pro Molekül am Filmkollaps abzuleiten, jedoch können eindeutige Aussagen nur mittels der Röntgen- oder Neutronenreflektometrie sowie der Infrarot-Reflexions-Absorptions-Spektroskopie (IRRAS) erhalten werden.

1.4. Zielstellung

Die zentrale Zielstellung der vorliegenden Arbeit besteht darin, einen Beitrag zur Strukturaufklärung von Aggregaten klassischer und bipolarer Amphiphile zu leisten. Neben Untersuchungen zur Aggregation klassischer Amphiphile an der Luft-Wasser-Grenzfläche werden vor allem bipolare Amphiphile (Bolaamphiphile) diskutiert, die sich durch ungewöhnliche Aggregatstrukturen sowohl an der Luft-Wasser-Grenzfläche als auch in wässriger Volumenphase auszeichnen.

Im Abschnitt 2.1 werden zunächst Untersuchungen zur Kinetik der Adsorption klassischer Amphiphile an der Luft-Wasser-Grenzfläche am Beispiel von *n*-Nonyl- β -D-glucopyranosid (NG) mittels IRRAS vorgestellt. Besondere Aufmerksamkeit wird dabei der Bildung von Oberflächenmizellen gewidmet. Des Weiteren wird die Wechselwirkung klassischer

Amphiphile mit Monoschichten deuterierter Lipide mittels IRRAS beschrieben. Der detaillierten Analyse der CH₂- und CD₂-Streckschwingungsbanden kommt dabei eine Schlüsselrolle bei der Entwicklung einer neuen Methode zur Bestimmung von Oberflächenverteilungskoeffizienten zu.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt in der Untersuchung des Aggregationsverhaltens symmetrischer, einkettiger Bolaamphiphile. In Abschnitt 2.2 wird zunächst die Konformation langkettiger Bolaamphiphile an der Luft-Wasser-Grenzfläche mittels klassischer Filmwaageuntersuchungen sowie durch Kombination mit Röntgen-Reflektivitäts- und IRRAS-Messungen beschrieben.

Im Mittelpunkt von Abschnitt 3 stehen Untersuchungen zur Aggregation einkettiger Bolaamphiphile in wässriger Volumenphase mittels kalorimetrischer, spektroskopischer mikroskopischer und rheologischer Methoden, sowie durch Neutronenkleinwinkelstreuung. Das Aggregationsverhalten langkettiger Bolaamphiphile mit Phosphocholinkopfgruppen in wässriger Volumenphase in Abhängigkeit von der Alkylkettenlänge, sowie deren Mischungsverhalten werden in Abschnitt 3.1 behandelt. Durch Kombination von cryo-TEM, Rasterkraftmikroskopie und Monte-Carlo-Simulationen soll dabei der Nachweis einer helikalen Überstruktur der erhaltenen Nanofasern, gebildet aus achiralen Molekülen, erbracht werden. Des Weiteren wird am Beispiel von PC-C32-PC gezeigt, in wie weit einkettige Bolaamphiphile mit Phosphocholinkopfgruppen in Vesikel, bestehend aus Phospholipiden, eingebaut werden können (Abschnitt 3.2). Im Abschnitt 3.3 wird am Beispiel des Bolaamphiphils Dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(dimethylammonio)ethylphosphat] (Me₂PE-C32-Me₂PE) ein pH-, konzentrations- und temperatursensitiver Hydrogelator vorgestellt. Das Aggregationsverhalten des Bolaamphiphils MePE-C32-MePE, das sich aufgrund des geringeren Kopfgruppendurchmessers von den anderen untersuchten Bolaamphiphilen deutlich unterscheidet, wird in Abschnitt 3.4 diskutiert. Änderungen im Aggregationsverhalten durch chemische Modifizierung der Alkylkette oder der Kopfgruppen durch Sauerstoff- und Schwefelatome stehen im Mittelpunkt von Abschnitt 3.5. Der letzte Abschnitt 3.6 befasst sich schließlich mit der Verwendung von Nanofasern als möglichem Templat für Gold-Nanopartikel und den damit verbundenen speziellen optischen Eigenschaften.

Die verwendeten Materialien werden im Anhang vorgestellt (Abschnitt 5). Für eine ausführliche Darstellung der Methoden sei auf die Originalarbeiten verwiesen (Abschnitt 6.1).

2. Aggregationsverhalten von Amphiphilen an der Luft-Wasser-Grenzfläche

2.1. Selbstaggregation eines klassischen Amphiphils an der Luft-Wasser-Grenzfläche

Die tensidinduzierte Solubilisierung biologischer Membranen führt in einem ersten Schritt zum Einbau von Tensidmolekülen in die Lipiddoppelschicht, wodurch es zu einer Störung der Molekülpackung der Lipide kommt. Ab einem bestimmten Tensid/Lipid-Verhältnis in der Doppelschicht wandeln sich die lamellaren Membranstrukturen in gemischte Mizellen um, die dann die Membranproteine enthalten (Helenius und Simons, 1975; LeMaire et al., 2000). Zum Verständnis dieser Prozesse, die auch bei der Rekonstitution und Stabilisierung von Membranproteinen von Interesse sind, trugen nach anfänglichen empirischen Untersuchungen zahlreiche systematische Studien an Tensid/Lipid-Systemen bei (Lichtenberg, 1996; Blume und Garidel, 1999; Garidel et al., 2000; Tsamaloukas et al., 2007). Als Modellstruktur für Biomembranen kamen Lipidvesikel zum Einsatz, deren Wechselwirkung mit Tensiden in wässriger Phase mittels isothermer Titrationskalorimetrie (ITC) untersucht wurde. Auf diesem Wege konnten Verteilungskoeffizienten bestimmt werden, die das Verhältnis von in die Lipiddoppelschicht eingebautem zu freiem Tensid quantitativ beschreiben (Keller, M. et al., 1997; Heerklotz und Seelig, 2000; Hildebrand et al., 2002 und 2004; Keller, S. et al., 2005 und 2006).

Neben Lipidvesikeln werden Lipidmonoschichten als Modellsystem für biologische Membranen verwendet, da sie die Hälfte einer Lipiddoppelschicht darstellen (Möhwald, 1990; Knobler, 1990; Brockmann, 1999). Die bisher einzige Technik, mit der sich Verteilungskoeffizienten für Monoschichtsysteme bestimmen lassen, war die Monoschicht-Expansionstechnik (Seelig, 1987). Mit ihr kann der Einbau von Tensiden, Peptiden und Proteinen in Lipidmonoschichten quantitativ verfolgt werden (Wenk et al., 1997; Seelig et al., 2000). Ein direkter Vergleich mit den entsprechenden Doppelschichtsystemen warf die Frage nach dem Bishicht-Monoschicht Äquivalenzdruck auf, bei dem man von einer gleichen Packungsdichte der Lipide in der Bishicht und in der Monoschicht ausgeht. Dieser Druck wurde von verschiedenen Autoren mit verschiedenen Techniken zu 25-35 mN m⁻¹ bestimmt (Demel et al., 1975; Blume, 1979; Schindler, 1979; Seelig, 1987).

Für die Ermittlung von Verteilungskoeffizienten wurde von uns erstmals die Infrarot-Reflexions-Absorptions-Spektroskopie (IRRAS) an der Luft-Wasser-Grenzfläche verwendet (Meister et al., 2004a,b). Diese Technik eignet sich zur Untersuchung verschiedener Klassen von Substanzen, die als Gibbs- oder Langmuir-Monoschichten an der Luft-Wasser-Grenzfläche vorliegen. Auch Wechselwirkungen von Tensiden, Peptiden und Proteinen mit Lipidmonoschichten lassen sich *in situ* verfolgen (Brockman et al., 2003; Bi et al., 2002; Maltseva et al., 2005; Dyck et al., 2006; Meister et al., 2006; Lopes et al., 2007).

In diesem Kapitel wird gezeigt, dass es möglich ist, unter Verwendung isotopenmarkierter Lipide separate Informationen über strukturelle Änderungen der Molekülpackung und -orientierung der Einzelkomponenten in Lipid/Tensid-Gemischen zu erhalten. Zunächst werden die Gleichgewichtsadsorption sowie die Adsorptionskinetik am Beispiel des klassischen einkettigen und ungeladenen Tensids *n*-Nonyl- β -D-glucopyranosid (NG) (siehe Abb. 2.1) an der Luft-Wasser-Grenzfläche beschrieben.

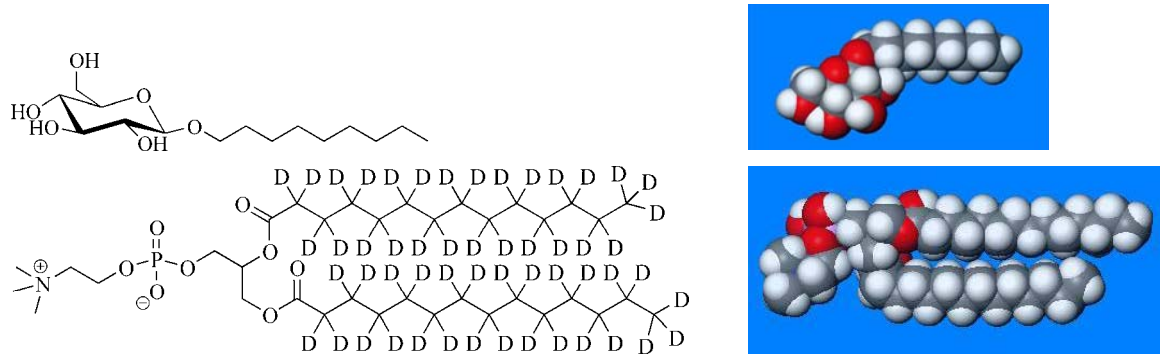


Abb. 2.1: Chemische Strukturen und CPK-Modelle von NG (oben) und DMPC- d_{54} (unten).

Im Anschluß wird gezeigt, wie sich strukturelle Änderungen während des Einbaus von NG in Lipidmonoschichten, bestehend aus 1,2-Dimyristoyl- d_{54} -*sn*-glycero-3-phosphocholin mit perdeuterierten Alkylketten (DMPC- d_{54} , siehe Abb. 2.1), verfolgen lassen. Am Ende dieses Kapitels wird schließlich die Bestimmung von Verteilungskoeffizienten für Tensid/Lipid-Monoschichten vorgestellt.

2.1.1. Gleichgewichtsadsorption von *n*-Nonyl- β -D-glucopyranosid

Zur Untersuchung der Gleichgewichtsadsorption von NG an der Luft-Wasser-Grenzfläche wurden mit Hilfe einer Spritze geringe Mengen einer NG-Stammlösung in die wässrige Phase einer Wilhelmy-Filmwaage injiziert. Nach jeder Injektion wurde zur Einstellung des Gleichgewichtsdruckes bis zu 4 h gewartet. Die Adsorption von NG an der Luft-Wasser-Grenzfläche wurde mit Hilfe der IRRA-Spektroskopie anhand der antisymmetrischen (ν_{as}) und symmetrischen (ν_s) Streckschwingungsbanden bei etwa 2925 bzw. 2850 cm^{-1} verfolgt. Diese Banden sind gegenüber Konformationsänderungen äußerst empfindlich und werden zur Abschätzung des *trans/gauche*-Verhältnisses der Alkylketten herangezogen. Während die Wellenzahl und die Bandenbreite mit steigender Anzahl an *gauche*-Konformeren zunehmen, sind niedrigere Wellenzahlen charakteristisch für eine geordnete all-*trans*-Konformation der Ketten (Snyder et al., 1978, 1982 und 1984). Abbildung 2.2 zeigt IRRA-Spektren im Bereich der CH_2 -Streckschwingungsbanden für NG-Lösungen zunehmender Konzentration, wobei die maximale Konzentration mit 10 mM oberhalb der *cmc* von NG ($cmc_{\text{NG}} = 8 \text{ mM}$) liegt. Die Intensität der Banden nimmt mit steigender Konzentration bis zur Subphasenkonzentration von 2.2 mM zu, was auf eine zunehmende Menge an adsorbiertem NG an der Luft-Wasser-Grenzfläche hindeutet. Eine weitere Konzentrationserhöhung führt zu einer Abnahme der

Bandenintensität bis diese oberhalb der *cmc* konstant bleibt. Das Frequenzminimum der CH₂-Streckschwingungsbanden verschiebt sich dabei zu niedrigeren Wellenzahlen, wobei die niedrigste Frequenz ($\tilde{\nu}(\nu_s(\text{CH}_2)) = 2853 \text{ cm}^{-1}$) an der *cmc* beobachtet wird (siehe Abb. 2.3). Diese Frequenzverschiebung deutet auf eine Zunahme der konformationellen Ordnung der Alkylketten hin, die durch eine höhere Oberflächendichte verursacht wird.

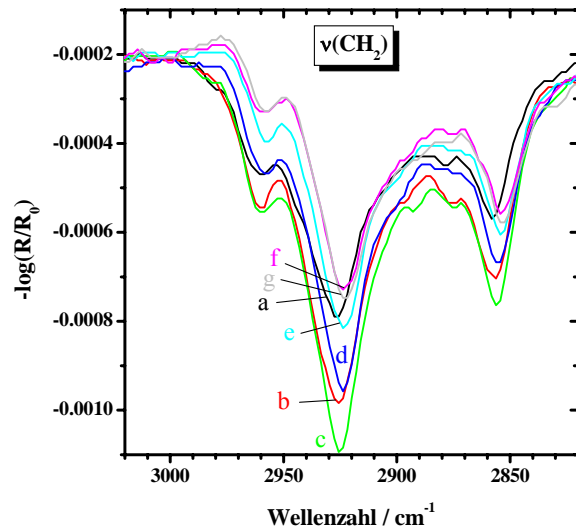


Abb. 2.2: IRRA-Spektren von NG-Monoschichten an der Luft-Wasser-Grenzfläche im CH₂-Streckschwingungsbereich für verschiedene NG-Subphasenkonzentrationen: (a) 0.28 mM, (b) 1.1 mM, (c) 2.2 mM, (d) 4.2 mM, (e) 6.1 mM (f) 8.1 mM und (g) 10 mM.

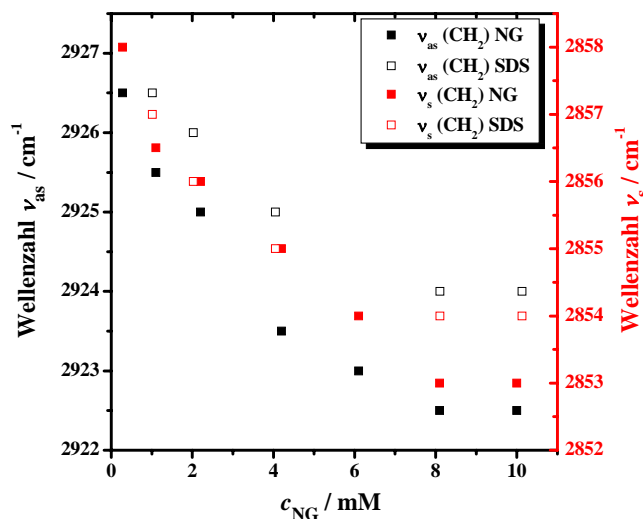


Abb. 2.3: Wellenzahlen der antisymmetrischen und symmetrischen CH₂-Streckschwingungsbanden für NG an der Luft-Wasser-Grenzfläche in Abhängigkeit von der Subphasenkonzentration. Experimentelle Werte für Natriumdodecylsulfat (SDS) sind zum Vergleich dargestellt.

Eine mögliche Erklärung für die beobachtete Intensitätsabnahme der CH₂-Streckschwingungsbande wurde von Tung et al. (1993) vorgeschlagen, der zeigte, dass die Intensität der antisymmetrischen CH₂-Streckschwingungsbande mit zunehmender Neigung der Alkylketten relativ zur Normalen der Wasseroberfläche abnimmt. Dies ist darauf zurückzuführen, dass das Übergangsdipolmoment der CH₂-Streckschwingungsbanden, das rechtwinklig zur Kettenachse orientiert ist, mit zunehmendem Neigungswinkel seine Ausrichtung relativ zum einfallenden Licht ändert.

Der starke Neigungswinkel von NG spiegelt sich auch in der im Vergleich zu Natriumdodecylsulfat (SDS) ausgeprägteren Frequenzverschiebung zwischen 3 und 5 mM NG wider (siehe Abb. 2.3) (Meister et al., 2004a). Zwar ist die Kette von SDS nicht geneigt, jedoch wurde eine kontinuierliche Frequenzverschiebung bis zur *cmc* von SDS ($cmc_{\text{SDS}} = 8.73 \text{ mM}$) beobachtet. Die niedrigen Frequenzen von NG werden dabei jedoch nicht erreicht. Dies ist auf die dichtere Packung der geneigten Alkylketten von NG zurückzuführen. Die im Vergleich zum Kettenquerschnitt deutlich größere Kopfgruppe bewirkt eine Neigung der Kette, um bessere VAN-DER-WAALS-Kontakte mit den benachbarten Ketten ausbilden zu können.

Diese Annahme wird durch geänderte Intensitäten der OH-Streckschwingungsbande bei 3560 cm^{-1} unterstützt. Abbildung 2.4 zeigt die Intensitätsänderungen dieser Bande mit steigender NG-Konzentration in der Subphase.

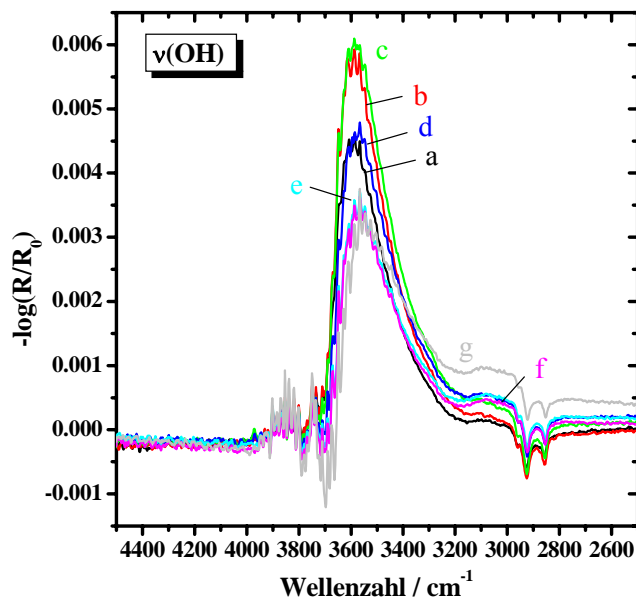


Abb. 2.4: IRRA-Spektren von NG-Monoschichten an der Luft-Wasser-Grenzfläche im OH-Streckschwingungsbereich für verschiedene NG-Subphasenkonzentrationen:

(a) 0.28 mM, (b) 1.1 mM, (c) 2.2 mM, (d) 4.2 mM, (e) 6.1 mM (f) 8.1 mM und (g) 10 mM.

Die maximale Absorbanz wird bei 2.22 mM NG erreicht, höhere Konzentrationen bis 8 mM bewirken dagegen ein Absinken der Absorbanz. Die Intensität der OH-Streckschwingungsbande im IRRA-Spektrum hängt von der Dicke der Monoschicht sowie von deren optischen Konstanten ab (Kerth, 2003; Hussain et al., 2004). Letztere müssen zur Berechnung der absoluten Schichtdicke bekannt sein (Kerth, Gericke und Blume; unveröffentlichte Ergebnisse). Die qualitative Interpretation unserer Beobachtungen zeigt, dass die mittlere Schichtdicke der NG-Monoschicht mit steigender Subphasenkonzentration bis 2.22 mM zunimmt und bei weiterer Konzentrationserhöhung bis 8 mM sinkt.

Für Tensidkonzentrationen unterhalb der cmc kann die Oberflächenkonzentration in der Grenzfläche mit Hilfe der Gibbsschen Adsorptionsisotherme abgeschätzt werden, die im Falle ungeladener Tenside durch Gleichung 1 beschrieben wird (Hiemenz and Rajagopalan, 1997):

$$\Gamma = -\frac{1}{RT} \left(\frac{d\gamma}{d \ln c} \right)_T \quad (1)$$

Dabei steht Γ für die Oberflächenüberschußkonzentration, γ für die Oberflächenspannung und c für die Tensidkonzentration in der Subphase. Die Oberflächenspannung lässt sich mit Hilfe der Wilhelmy-Technik direkt messen. Sie steht durch $\gamma = \gamma_0 - \pi$ in direkter Beziehung zum Oberflächendruck π , wobei γ die Oberflächenspannung der mit Amphiphil bedeckten Wasseroberfläche und γ_0 die Oberflächenspannung der reinen Wasseroberfläche ($\gamma_0 = 72 \text{ mN m}^{-1}$) darstellt. Abbildung 2.5 zeigt die Gibbssche Adsorptionsisotherme für die Adsorption von NG an der Luft-Wasser-Grenzfläche, die mit Hilfe der Wilhelmy-Technik gemessen wurde. Mit steigender NG-Konzentration sinkt die Oberflächenspannung, bis sie an der cmc einen konstanten Wert erreicht, was die Sättigung der Grenzfläche mit NG anzeigt.

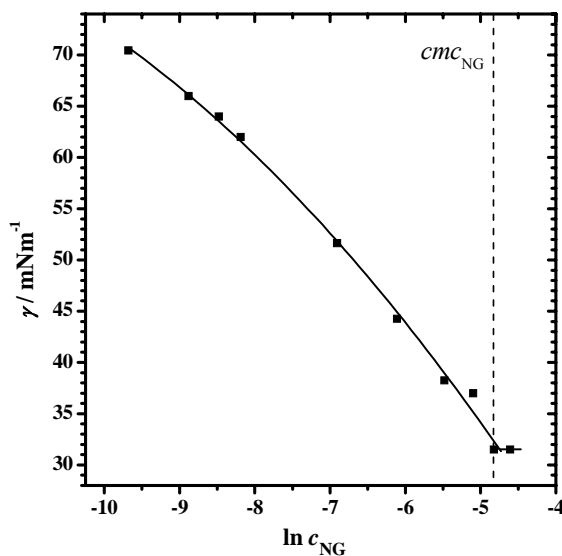


Abb. 2.5: Abhängigkeit der Oberflächenspannung einer wässrigen NG-Lösung von deren Konzentration. Die cmc von NG wird durch die gestrichelte, vertikale Linie angezeigt.

Basierend auf dieser Adsorptionsisotherme kann in einem nächsten Schritt die Oberflächendichte an NG-Molekülen (N) entsprechend $N = \Gamma N_A$ berechnet werden. Dies ermöglicht die Berechnung der pro Molekül zur Verfügung stehenden Fläche $A = 1/N$, die zur Konstruktion der π -A-Isotherme von NG benötigt wird (siehe Abb. 2.6). An der cmc beträgt die Oberflächendichte $4.3 \times 10^{-6} \text{ mol m}^{-2}$, was einer Fläche pro Molekül von 38.6 \AA^2 entspricht. Vergleichsdaten in der Literatur variieren für Alkylglycoside zwischen 38 \AA^2 für n -Octyl- β -D-glucopyranosid und 45 \AA^2 für n -Nonyl- β -D-glucopyranosid (Kjellin et al., 2001; Rosen und Sulthana, 2001; Ericsson et al., 2004).

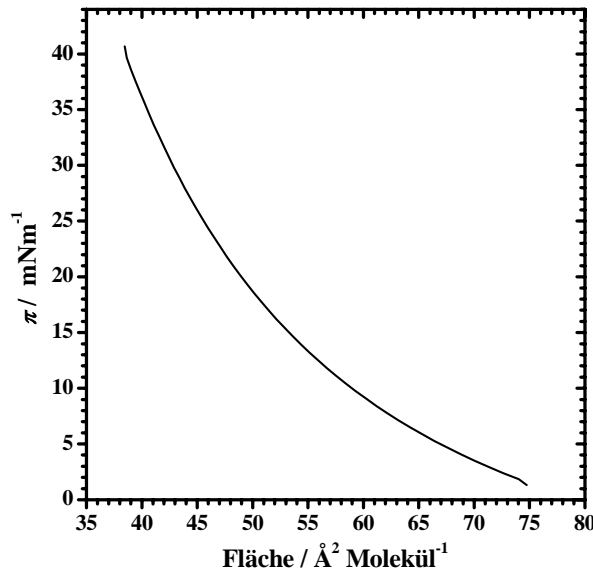


Abb. 2.6: Berechnete π -A-Isotherme einer Gibbs-Monoschicht von NG an der Luft-Wasser-Grenzfläche bei 20°C.

Zusammen mit den Wellenzahlen der Methylenstretschwingungsbanden ($\tilde{\nu}(\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)) = 2922.5 \text{ cm}^{-1}$ und $\tilde{\nu}(\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)) = 2853 \text{ cm}^{-1}$) weisen diese Ergebnisse darauf hin, dass bei einer Subphasenkonzentration von 8 mM, die der *cmc* von NG entspricht, die Alkylketten ungeordnet mit einem relativ hohen Anteil an *gauche*-Konformeren vorliegen.

2.1.2. Adsorptionskinetik von *n*-Nonyl- β -D-glucopyranosid

Die Injektion wasserlöslicher Tenside mit niedriger *cmc* und somit auch niedriger Monomer-Konzentration in Wasser führt zu einer sehr langsamen Adsorptionskinetik an der Luft-Wasser-Grenzfläche. Abbildung 2.7 zeigt die zeitabhängigen Änderungen der charakteristischen IRRAS-Moden und des Oberflächendrucks der Adsorption von NG an der Luft-Wasser-Grenzfläche in einem IRRAS-Konturdiagramm. Im unteren Bereich ist der Verlauf des Oberflächendrucks für den gesamten Adsorptionsprozess dargestellt, der sieben Injektionen geringer Mengen an NG-Stammlösung umfasst und zu Subphasenkonzentrationen von 0.28 bis 10 mM führt. Der zeitliche Verlauf des Oberflächendrucks nach der ersten Injektion ist ungewöhnlich, da es zu einer plötzlichen zweiten Zunahme des Oberflächendrucks nach 69 min kommt. Die Ursache für dieses Verhalten soll im Folgenden diskutiert werden.

Das Konturdiagramm zeigt IRRA-Spektren mit farbkodierten Bandenintensitäten von blau (negative Banden) nach rot (positive Banden). Die Spektren sind in vertikaler Richtung dargestellt, d.h. die Wellenzahlen sind auf der Y-Achse aufgetragen. Die Kennfarben wurden für die einzelnen spektralen Bereiche (4000-3040, 3040-2800 und 1300-800 cm^{-1}) separat angepasst, um deren Intensitätsprofile besser sichtbar machen zu können. Die grauen Linien ersetzen Spektren die während der NG-Injektionen aufgezeichnet wurden. Im Moment der

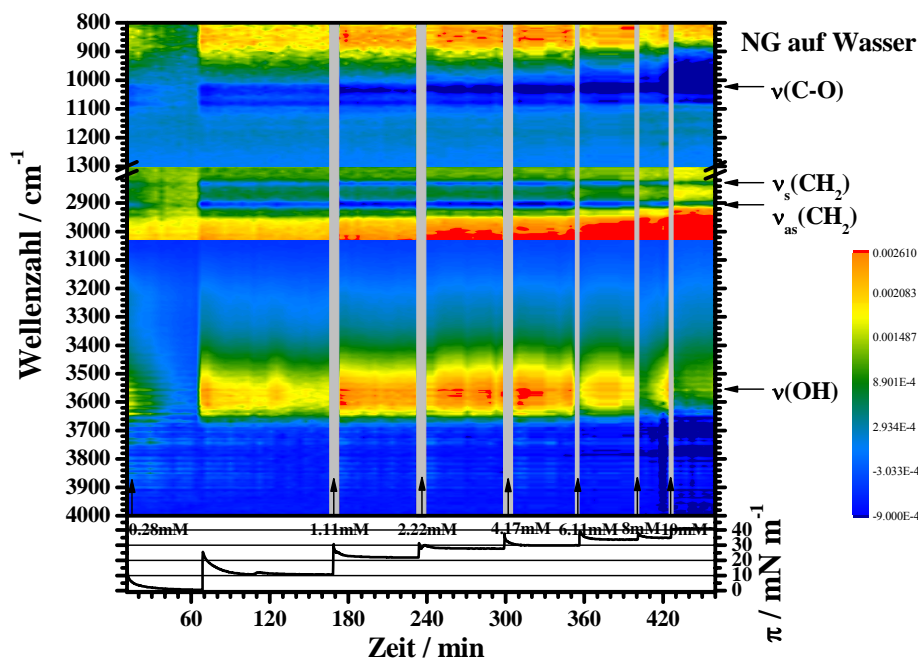


Abb. 2.7: IRRAS-Konturdiagramm der NG-Adsorption an der Luft-Wasser-Grenzfläche in den spektralen Bereichen von 4000-3040, 3040-2800 und 1300-800 cm^{-1} . Die Bandenintensitäten sind farbkodiert von blau (negative Banden) bis rot (positive Banden) dargestellt. Die Subphasenkonzentrationen nach NG-Injektion sind im unteren Bereich durch Pfeile angegeben, wo π in Abhängigkeit von der Zeit dargestellt ist. IRRA-Spektren, die während der Injektion aufgezeichnet wurden, sind aufgrund der Übersichtlichkeit durch graue Linien ersetzt worden.

Injektion ändert sich durch das injizierte Volumen an NG das Flüssigkeitsniveau im Messtrog, so dass Spektren guter Qualität nicht aufgenommen werden können.

Wie bereits erwähnt, kommt es nach der ersten Injektion während der Adsorption von NG an der Luft-Wasser-Grenzfläche zu einer ungewöhnlichen Änderung des Oberflächendruckes (siehe Abb. 2.7 unten). Dieser steigt zunächst innerhalb weniger Sekunden auf 17.6 mN m^{-1} an und sinkt im Anschluss innerhalb einer Stunde langsam bis auf 0.55 mN m^{-1} ab. Danach steigt der Oberflächendruck erneut sehr schnell an (bis auf 25.5 mN m^{-1}) und sinkt danach langsam auf einen konstanten Wert von 10.6 mN m^{-1} ab. Nimmt man einen Diffusionskoeffizienten von $1 \times 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ für ein Tensidmolekül an, so beträgt die Wurzel aus der mittleren quadratischen Wanderungsgeschwindigkeit etwa 4-5 mm pro Stunde. Dies entspricht etwa der Tiefe unseres Troges. Die beobachteten Effekte bewegen sich somit im zeitlichen Rahmen, der für die Moleküldiffusion im ungerührten System zu erwarten ist. Analoge Messungen des Oberflächendruckes in einem mit Rührmagneten ausgestatteten kleinen Langmuir-Trog bestätigten, dass es sich in der Tat um einen diffusionskontrollierten Adsorptionsprozess handelt. Auch in diesem Fall wurden nach der ersten NG-Injektion zwei zeitlich versetzte Zunahmen des Oberflächendruckes registriert, nur war die Adsorptions-

kinetik deutlich schneller. Ein vergleichbares Adsorptionsverhalten konnte auch für *n*-Decyl- β -D-maltopyranosid, *n*-Dodecyl- β -D-maltopyranosid und Natriumdodecylsulfat nachgewiesen werden (Meister et al., 2005).

Um eine Erklärung für die ungewöhnlichen Druckänderungen während der Adsorption von NG zu finden, wurden IRRAS-Messungen durchgeführt, die strukturelle Informationen über die an der Luft-Wasser-Grenzfläche adsorbierten NG-Moleküle lieferten. Abbildung 2.8 zeigt IRRAS-Spektren im Bereich der OH- und CH₂-Streckschwingungsbanden unmittelbar vor und nach dem zweiten Druckanstieg. Der deutliche Intensitätsunterschied der OH-Bande deutet auf signifikant verschiedene Schichtdicken und somit auf eine vollständige Umorientierung der NG-Moleküle hin. Die Unterschiede in der CH₂-Bandenintensität unterstreichen diese Vermutung. Somit ist anzunehmen, dass der beobachtete Drucksprung nicht auf einem plötzlich einsetzenden Adsorptionsprozess beruht, sondern durch Orientierungsänderung und Aggregatbildung der in der Grenzfläche vorhandenen NG-Moleküle hervorgerufen wird.

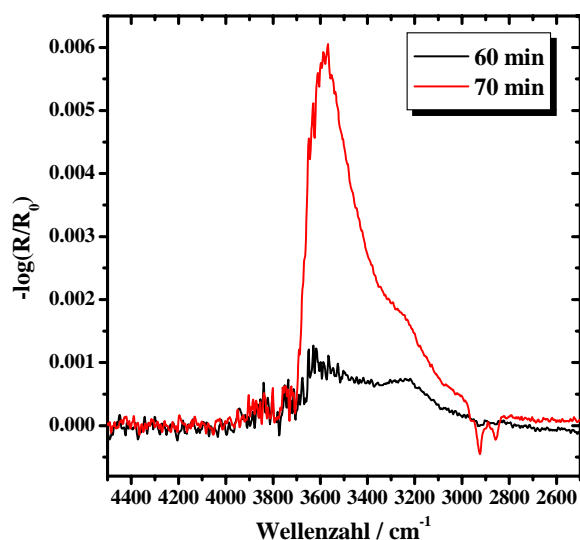


Abb. 2.8: IRRAS-Spektren von NG-Monoschichten an der Luft-Wasser-Grenzfläche im OH- und CH₂-Streckschwingungsbereich nach verschiedenen Adsorptionszeiten: (a) 60 und (b) 70 min.

Unter Berücksichtigung der während des Adsorptionsprozesses beobachteten Änderungen des Oberflächendruckes sowie der Bandenabsorptionen der OH- und CH₂-Streckschwingung (siehe Tab. 2.1), wurden die in Abbildung 2.9 dargestellten Molekülorientierungen und Aggregatstrukturen vorgeschlagen.

Nach der ersten Injektion von NG kommt es zu einem sofortigen Druckanstieg auf 11.1 mN m⁻¹, der darauf hindeutet, dass sich, bedingt durch das Einführen und Herausziehen der Injektionsnadel eine gewisse Anzahl von NG-Molekülen sofort nach der Injektion an der Luft-Wasser-Grenzfläche befindet. Nach der Injektion sinkt der Oberflächendruck bis auf 0.5 mN m⁻¹ ab, da sich NG-Moleküle von der Grenzschicht in die Subphase verteilen. Zu diesem Zeitpunkt haben die in der Nähe des Trogbodens injizierten Moleküle noch nicht die Luft-Wasser-Grenzfläche erreicht.

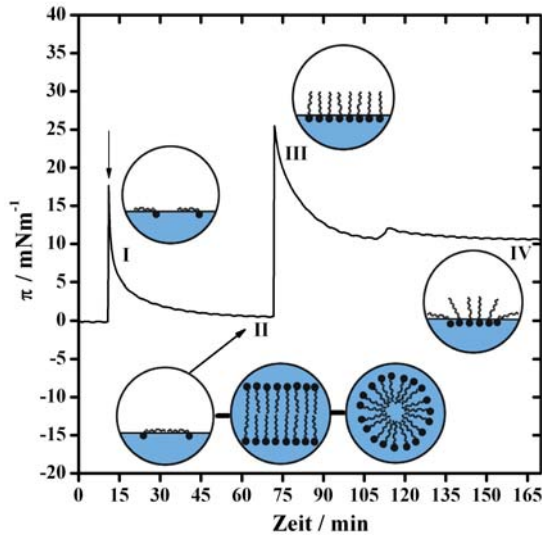


Abb. 2.9: Vorgeschlagene Anordnungen der NG-Moleküle (I-IV) während der Adsorption an der Luft-Wasser-Grenzfläche bei einer NG-Subphasenkonzentration von 0.28 mM.

Des Weiteren kommt es vermutlich zu einer Aggregation der Moleküle an der Grenzfläche, die zu einem weiteren Absinken des Oberflächendruckes führt. Der Grund für diese Aggregation könnte, analog zum Volumensystem, in einem Gewinn an freier Energie liegen, wenn die hydrophoben Gruppen keinen Kontakt zum Wasser mehr haben. Die Aggregation an der Grenzfläche hängt dann von den strukturellen Eigenschaften des Tensids ab, beispielsweise von intermolekularen Wasserstoffbrücken zwischen Zucker-Kopfgruppen, von VAN-DER-WAALS-Wechselwirkungen zwischen den Alkylketten, sowie vom hydrophoben Effekt (Prosser et al., 2004). Strukturelle Modelle für die sogenannten Oberflächenmizellen wurden von Israelachvili beschrieben, der, in Abhängigkeit vom 2D-Packungsparameter, die Bildung von Scheiben- oder Bandmizellen vorschlug (Israelachvili, 1994).

Die IRRA-Spektren in Punkt II (siehe Abb. 2.9 und Tab. 2.1) zeigen CH_2 - und OH -Streckschwingungsbanden sehr niedriger Intensität, was auf eine ungewöhnliche Anordnung der Moleküle hindeutet.

Tab. 2.1: Oberflächendrucke und Absorptionen der antisymmetrischen CH_2 - und OH - Streckschwingungsbanden an ausgewählten Punkten (I-IV) der π - t -Kurve (siehe Abb. 2.9) des Adsorptionsprozesses von NG an der Luft-Wasser-Grenzfläche bei einer Subphasenkonzentration von 0.28 mM.

	$\pi / \text{mN m}^{-1}$	$A_{\text{CH}_2} / 10^{-3}$	$A_{\text{OH}} / 10^{-3}$
I	11.1	-	-
II	0.5	0.08	1
III	25.5	0.55	6
IV	10	0.36	4.5

In Anlehnung an in der Literatur beschriebenen Beobachtungen ist davon auszugehen, dass die NG-Moleküle hier parallel zur Wasseroberfläche ausgerichtet sind (Lunkenheimer et al., 2003; Fainerman et al., 1994). Untermuert wird diese Annahme durch die extrem niedrige OH -Bandenintensität. Wie bereits erwähnt, hängt die Intensität der OH -Streck-

schwingungsbande von den optischen Konstanten und der Dicke der Monoschicht ab. In unserem Fall ist nur eine qualitative Analyse der OH-Banden möglich, da die OH-Gruppen der NG-Kopfgruppe eine zusätzliche Absorption bewirken. Da der Einfluss von vier OH-Gruppen pro Molekül nicht zu vernachlässigen ist, konnte die Schichtdicke nur abgeschätzt werden. Dabei kann jedoch von einer eindeutigen Zunahme der Schichtdicke ausgegangen werden.

Auch die ungewöhnlich niedrige Absorption der antisymmetrischen CH_2 -Streckschwingungsbande von 0.08×10^{-3} spricht für eine Orientierung der NG-Moleküle parallel zur Wasseroberfläche. Eine abnehmende Intensität dieser Bande deutet allgemein auf einen steigenden Neigungswinkel der Alkylketten von Amphiphilen relativ zur Normalen der Wasseroberfläche hin (Tung et al., 1993). In diesem Fall ändert das Übergangsdipolmoment, das im rechten Winkel zur Kettenachse gerichtet ist, seine Orientierung relativ zum einfallenden Licht. Dies führt zu einer Änderung der Absorption, die mit Hilfe der Fresnel-Gleichungen berechnet werden kann (Mendelsohn et al., 1995). Aus diesem Grund kann davon ausgegangen werden, dass im Punkt II die Wasseroberfläche neben einigen Monomeren von Oberflächenmizellen bedeckt ist. Die weitere Adsorption von Tensidmolekülen aus der Subphase führt dann nur zu einer steigenden Anzahl an Oberflächenmizellen, wobei der Oberflächendruck annähernd konstant bleibt.

Im Punkt III beobachtet man eine plötzliche Zunahme des Oberflächendruckes auf 25.5 mN m^{-1} , verbunden mit einer deutlichen Zunahme der OH- und CH_2 -Bandenintensitäten. Offensichtlich stören die durch Diffusion von der Subphase in der Luft-Wasser-Grenzfläche ankommenden Moleküle die parallele Anordnung der Alkylketten in den Oberflächenmizellen und induzieren eine spontane Umorientierung mit gleichzeitiger Dissoziation der Oberflächenmizellen in Monomere (siehe Abb. 2.9 und Tab. 2.1, Punkt III). Im weiteren Verlauf der Adsorption sinkt der Druck auf 10 mN m^{-1} ab, verursacht durch eine Aggregation der Moleküle parallel zur Oberflächennormalen aufgrund intermolekularer Wasserstoffbrücken zwischen den Zucker-Kopfgruppen und VAN-DER-WAALS-Wechselwirkungen der Alkylketten. Gleichzeitig nehmen die Schichtdicke sowie die CH_2 -Bandenintensität leicht ab, was auf eine mögliche Umordnung der Alkylketten hindeutet. Auf die Diskussion struktureller Änderungen nach Injektion weiterer Mengen an NG soll an dieser Stelle verzichtet werden. Stattdessen wird auf die detaillierte Darstellung in der Literatur verwiesen (Meister et al., 2005).

2.1.3. Wechselwirkung von *n*-Nonyl- β -D-glucoopyranosid mit DMPC-*d*₅₄-Monoschichten

Die Wechselwirkung von Tensiden mit Lipid-Monoschichten wurde am Beispiel von *n*-Nonyl- β -D-glucoopyranosid mit Hilfe der Filmwaagetechnik bei zunehmender Tensidkonzentration und konstanter Trogoberfläche untersucht. Dazu wurde eine Lösung von DMPC-*d*₅₄ in Chloroform auf der Wasseroberfläche gespreitet, bis ein Oberflächendruck von

10 mN m⁻¹ erreicht wurde. Danach wurden geringe Mengen einer NG-Stammlösung mittels einer Spritze durch den Lipidfilm hindurch in die Subphase injiziert. Zur Einstellung des Gleichgewichtsdruckes wurde bis zu 4 h gewartet, währenddessen IRRA-Spektren aufgezeichnet wurden. Abbildung 2.10 zeigt den Oberflächendruck für den Einbau von NG in eine DMPC-*d*₅₄-Monoschicht bei konstanter Oberfläche, ausgehend von einem Oberflächendruck von 11 mN m⁻¹ für die reine Lipid-Monoschicht.

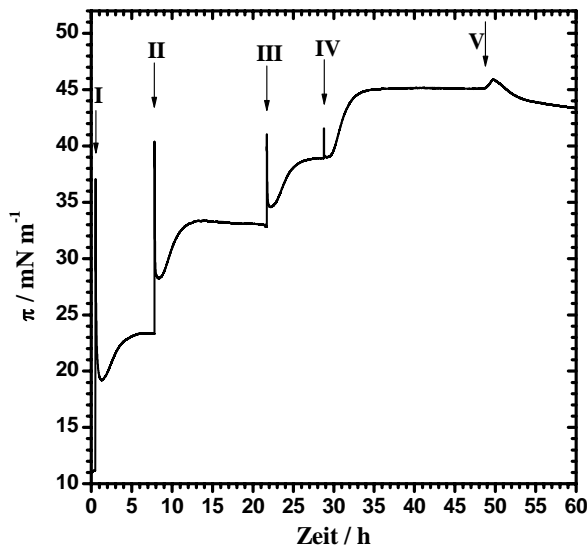


Abb. 2.10: π als Funktion der Zeit nach Injektion von NG unter eine DMPC-*d*₅₄-Monoschicht für verschiedene NG-Subphasenkonzentrationen: (I) 0.28 mM, (II) 1.1 mM, (III) 2.2 mM, (IV) 4.2 mM und (V) 6.1 mM.

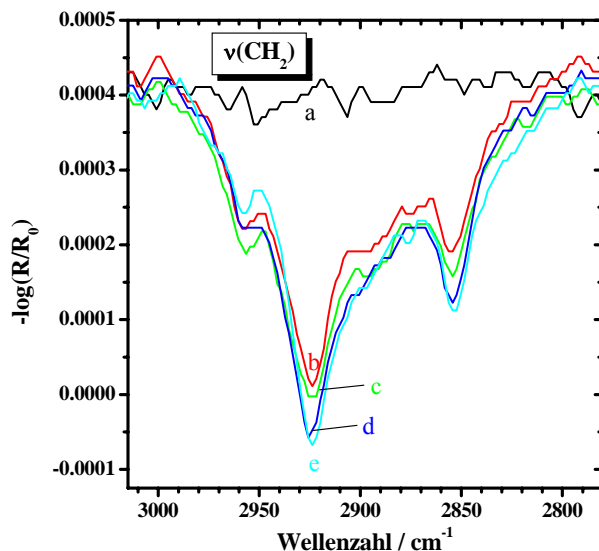


Abb. 2.11: IRRA-Spektren im CH₂-Streckschwingungsbereich von DMPC-*d*₅₄ (a) und gemischten Monoschichten nach Einbau von NG für verschiedene NG-Subphasenkonzentrationen: (b) 0.28 mM, (c) 1.1 mM, (d) 2.2 mM und (e) 4.2 mM.

Nach einer Verzögerungsphase nach der ersten Injektion kommt es durch den Einbau von NG-Molekülen in die Lipidmonoschicht zu einem Anstieg des Oberflächendruckes, wobei nach sechs Stunden ein Druckplateau von 23.3 mN m⁻¹ erreicht wird. Jede weitere Injektion von NG in die Subphase führt ebenfalls zu einer Zunahme des Oberflächendruckes, bis bei einer Subphasenkonzentration von 6.1 mM der Kollaps der gemischten DMPC-*d*₅₄/NG-

Monoschicht eintritt (siehe Injektion Nr. V in Abb. 2.10). Der höchste Oberflächendruck von 45 mN m^{-1} wird bei einer NG-Konzentration von 4.2 mM erreicht. Die IRRA-Spektren zeigen keine Änderungen der OH- und CD_2 -Bandenintensitäten von DMPC- d_{54} , sowie keine Frequenzänderung der CD_2 -Banden, was auf eine annähernd konstante Moleküldichte der Lipidmoleküle und eine gleich bleibende Ordnung der Alkylketten hindeutet (nicht gezeigt). Andererseits zeigt die Erhöhung des Oberflächendrucks mit steigender NG-Subphasenkonzentration einen Einbau von NG in die Lipidmonoschicht an. Dies äußert sich in der zunehmenden Intensität der CH_2 -Streckschwingungsbanden von NG (siehe Abb. 2.11).

Auch hier zeigen die konstanten Bandenlagen eine unveränderte Ordnung der Alkylketten an. Die Bandenfrequenzen sind typisch für flüssig-expandierte Filme mit ungeordneten Alkylketten.

2.1.4. Bestimmung von Oberflächenverteilungskoeffizienten

Unter der Annahme, dass die Extinktionskoeffizienten der CD_2 -Schwingungsbanden von DMPC- d_{54} in der reinen Lipid-Monoschicht ($\varepsilon_{\text{Lipid}}$) und der gemischten Lipid/Tensid-Monoschicht ($\varepsilon_{\text{Lipid/Tensid}}$) identisch sind (Gleichung 2), kann die Zahl der Lipid-Moleküle pro Å^2 Fläche in der gemischten Monoschicht ($N_{\text{Lipid/Tensid}}$) direkt aus den Intensitäten der antisymmetrischen CD_2 -Streckschwingungsbande der gemischten Monoschicht ($A_{\text{Lipid/Tensid}}$) berechnet werden (Gleichung 4). Dazu wird zunächst mittels Gleichung 3 der Extinktionskoeffizient $\varepsilon_{\text{Lipid}}$ unter Berücksichtigung der CD_2 -Bandenintensität A_{Lipid} der reinen DMPC- d_{54} -Monoschicht (siehe Abb. 2.12) und der Anzahl an DMPC- d_{54} -Molekülen pro Å^2 Fläche (N_{Lipid}) (siehe Abb. 2.13) für verschiedene Oberflächendrücke bestimmt.

$$\varepsilon_{\text{Lipid}} = \varepsilon_{\text{Lipid / Tensid}} \quad (2)$$

$$\varepsilon_{\text{Lipid}} = A_{\text{Lipid}} \div N_{\text{Lipid}} \quad (3)$$

$$N_{\text{Lipid / Tensid}} = A_{\text{Lipid / Tensid}} \div \varepsilon_{\text{Lipid / Tensid}} \quad (4)$$

In Tabelle 2.2 sind die Oberflächendrücke (π), die Absorbanz (A_{Lipid}), die Anzahl an DMPC- d_{54} -Molekülen pro Å^2 (N_{Lipid}) sowie die Extinktionskoeffizienten ($\varepsilon_{\text{Lipid}}$) zusammengestellt. Dabei zeigt sich, dass im Bereich von $10\text{-}30 \text{ mN m}^{-1}$ der Extinktionskoeffizient zwar geringfügig, jedoch nicht proportional zur Oberflächendichte von DMPC- d_{54} steigt. Das ist auf eine zunehmende Ordnung der Alkylketten und eine damit verbundene Änderung des Neigungswinkels zurückzuführen, was einen leichten Anstieg der CD_2 -Bandenintensität verursacht. In analoger Weise wurde die Analyse der CH_2 -Streckschwingungsbanden von NG (siehe Abb. 2.2) vorgenommen (Gleichungen 5-7).

$$\varepsilon_{\text{Tensid}} = \varepsilon_{\text{Tensid / Lipid}} \quad (5)$$

$$\varepsilon_{\text{Tensid}} = A_{\text{Tensid}} \div N_{\text{Tensid}} \quad (6)$$

$$N_{\text{Tensid / Lipid}} = A_{\text{Tensid / Lipid}} \div \varepsilon_{\text{Tensid / Lipid}} \quad (7)$$

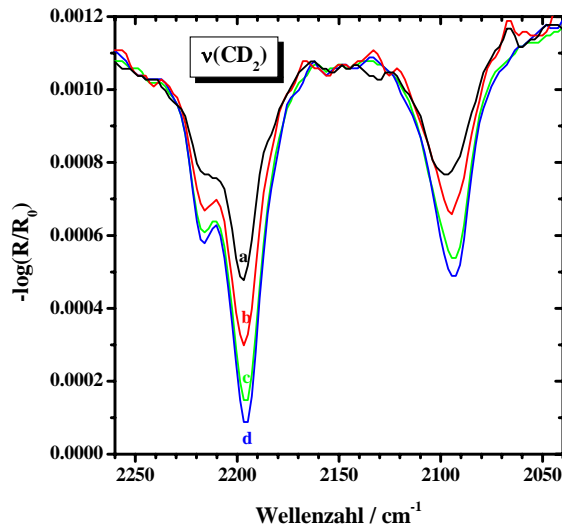


Abb. 2.12: IRRA-Spektren im CD_2 -Streckschwingungsbereich von $\text{DMPC-}d_{54}$ -Monoschichten für verschiedene π -Werte: (a) 10, (b) 20, (c) 30 und (d) 33 mN m⁻¹ nach Kompression.

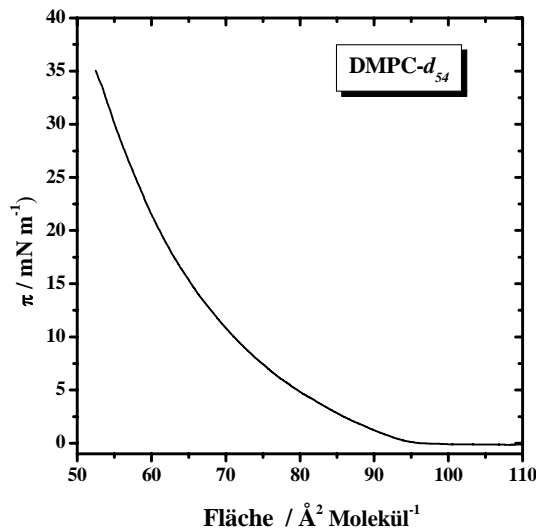


Abb. 2.13: π -A-Isotherme von $\text{DMPC-}d_{54}$.

Tab. 2.2: IRRAS-Absorptionswerte der CD_2 -Streckschwingungsbande (A_{Lipid}), Moleküldichte (N_{Lipid}) und Extinktionskoeffizienten ($\varepsilon_{\text{Lipid}}$) von $\text{DMPC-}d_{54}$ -Monoschichten auf Wasser bei verschiedenen Oberflächendruckwerten (π).

π / mN m ⁻¹	$A_{\text{Lipid}} / 10^{-3}$	$N_{\text{Lipid}} / \text{Moleküle } \text{Å}^{-2}$	$\varepsilon_{\text{Lipid}} / \text{Å}^2 \text{ Molekül}^{-1}$
10	0.575	0.0133	0.04323
20	0.75	0.0153	0.04902
30	0.9	0.0179	0.05028
33	0.95	0.0189	0.05026

Tabelle 2.3 zeigt die entsprechenden Werte für π , A_{Tensid} , N_{Tensid} sowie $\varepsilon_{\text{Tensid}}$ bei verschiedenen Subphasenkonzentrationen an NG. Die Absorptionswerte wurden anhand der antisymmetrischen CH_2 -Streckschwingungsbande (siehe Abb. 2.2) bestimmt, und die N_{Tensid} -Werte wurden mit Hilfe der Gibbsschen Adsorptionsisotherme (siehe Abb. 2.5) berechnet.

Unter Verwendung von Gleichung 4 und 7 konnten im nächsten Schritt die Moleküldichten von DMPC- d_{54} ($N_{Lipid/Tensid}$) und NG ($N_{Tensid/Lipid}$) in den gemischten Monoschichten ermittelt werden.

Tab. 2.3: IRRAS-Absorptionswerte der CH_2 -Streckschwingungsbande (A_{Tensid}), Moleküldichte (N_{Tensid}) und Extinktionskoeffizienten (ϵ_{Tensid}) von NG-Monoschichten auf Wasser bei verschiedenen Oberflächendruckwerten (π).

c_{Tensid} /mM	π /mN m ⁻¹	A_{Tensid} /10 ⁻³	N_{Tensid} /Moleküle Å ⁻²	ϵ_{Tensid} /Å ² Molekül ⁻¹
0.0625	1.55	0.15	0.0134	0.0112
0.139	6	0.275	0.0153	0.0180
0.208	8	0.335	0.0161	0.0208
0.278	10	0.36	0.0169	0.0213
1	20.35	0.51	0.0206	0.0248
2.22	27.75	0.58	0.0228	0.0254

Die Tabellen 2.4 und 2.5 zeigen die entsprechenden Werte mit c_{NG} , π , sowie die Absorptionswerte $A_{Lipid/Tensid}$ und $A_{Tensid/Lipid}$. Letztere wurden anhand der Intensitäten der antisymmetrischen CD_2 - und CH_2 -Streckschwingungsbanden der gemischten Filme bestimmt (siehe Abb. 2.12, CD_2 -Banden nicht gezeigt).

Tab. 2.4: Einfluss der NG-Subphasenkonzentration (c_{NG}) auf den Oberflächendruck (π), die Absorbanz der CD_2 -Streckschwingungsbande ($A_{Lipid/Tensid}$) und die Moleküldichte der DMPC- d_{54} -Moleküle in gemischten DMPC- d_{54} /NG-Monoschichten ($N_{Lipid/Tensid}$).

c_{Tensid} /mM	π /mN m ⁻¹	$A_{Lipid/Tensid}$ /10 ⁻³	$N_{Lipid/Tensid}$ /Moleküle Å ⁻²
0.28	23.3	0.665	0.01343
1.1	33.2	0.645	0.0129
2.2	38.9	0.64	0.0128
4.2	45.1	0.635	0.0127

Tab. 2.5: Einfluss der NG-Subphasenkonzentration (c_{NG}) auf den Oberflächendruck (π), die Absorbanz der CH_2 -Streckschwingungsbande ($A_{Tensid/Lipid}$) und die Moleküldichte der Tensidmoleküle in gemischten DMPC- d_{54} /NG-Monoschichten ($N_{Tensid/Lipid}$).

c_{Tensid} /mM	π /mN m ⁻¹	$A_{Tensid/Lipid}$ /10 ⁻³	$N_{Tensid/Lipid}$ /Moleküle Å ⁻²
0.28	23.3	0.23	0.0092
1.1	33.2	0.23	0.009
2.2	38.9	0.28	0.011
4.2	45.1	0.33	0.0129

Mit Hilfe der berechneten Moleküldichten $N_{Lipid/Tensid}$ und $N_{Tensid/Lipid}$ konnten anschließend die Molenbrüche für NG $x_{Tensid}^{Monoschicht}$ der gemischten Monoschichten ermittelt werden (siehe Tabelle 2.6):

$$x_{Tensid}^{Monoschicht} = \frac{N_{Tensid/Lipid}}{N_{Tensid/Lipid} + N_{Lipid/Tensid}} \quad (8)$$

Dies ermöglichte schließlich die Berechnung des Verteilungskoeffizienten für NG (P_{Tensid}), der als Verhältnis der Molenbrüche $x_{Tensid}^{Monoschicht}$ (für in die Lipidmonoschicht eingebautes Tensid) und x_{Tensid}^{Wasser} (für in der wässrigen Subphase enthaltenes Tensid) definiert ist:

$$P_{Tensid} = \frac{x_{Tensid}^{Monoschicht}}{x_{Tensid}^{Wasser}} \quad (9)$$

Dabei hängt der Molenbruch von NG in der wässrigen Subphase von der Gesamtkonzentration an NG in der Lösung ab ($x_{Tensid}^{Wasser} \approx (c_{Tensid}^{Total} - c_{Tensid}^{Monoschicht})/55.5M$). Für die Berechnung der Verteilungskoeffizienten mit Hilfe der Absorptionswerte wurde in erster Näherung davon ausgegangen, dass die Extinktionskoeffizienten beider Komponenten in den gemischten und in reinen Monoschichten bei gleichem Oberflächendruck identisch sind. Da sich die Extinktionskoeffizienten zwischen 10 und 40 $mN m^{-1}$ nur geringfügig ändern, scheint diese Annahme gerechtfertigt. Die berechneten Verteilungskoeffizienten liegen im Bereich von 10 000 bis 80 000 und hängen wesentlich von der NG-Subphasenkonzentration und dem Oberflächendruck ab.

Tab. 2.6: Einfluss der NG-Subphasenkonzentration (c_{Tensid}) auf den Oberflächendruck (π), die Moleküldichte der Lipid- und Tensidmoleküle ($N_{Lipid/Tensid}$, $N_{Tensid/Lipid}$), die Molfraktion an NG in der Subphase (x_{Tensid}^{Wasser}) und in der DMPC- d_{54} -Monoschicht ($x_{Tensid}^{Monoschicht}$), sowie die Verteilungskoeffizienten von NG (P_{Tensid}).

c_{Tensid} /mM	π /mN m ⁻¹	$N_{Lipid/Tensid}$ /Moleküle Å ⁻²	$N_{Tensid/Lipid}$ /Moleküle Å ⁻²	x_{Tensid}^{Wasser}	$x_{Tensid}^{Monoschicht}$	P_{Tensid} /10 ⁴
0.28	23.3	0.0134	0.0092	5.04×10^{-6}	0.406	8.07
1.1	33.2	0.0129	0.009	2×10^{-5}	0.411	2.06
2.2	38.9	0.0128	0.011	3.96×10^{-5}	0.462	1.17
4.2	45.1	0.0127	0.0129	7.57×10^{-5}	0.505	0.67

Die im Monoschichtversuch bestimmten Verteilungskoeffizienten sind größenordnungsmäßig vergleichbar mit den für das Volumensystem (DMPC-Vesikel) mittels isothermer Titrationskalorimetrie (ITC) bestimmten Werten ($P_{NG} = 7000$; Meister und Blume; unveröffentlichte Ergebnisse). Damit wird das in der Literatur beschriebene vergleichbare Verhalten von Mono- und Bischen bei einem Äquivalenzdruck von etwa 30 $mN m^{-1}$ (Seelig, 1987; Blume, 1979) bestätigt. Die Kombination von ITC- und IRRAS-Messungen erleichtert somit den Vergleich von Lipid-Tensid-Wechselwirkungen im Volumen- und

Monoschichtsystem. Beide Methoden eignen sich des Weiteren zur Untersuchung elektrostatischer Einflüsse von Lipiden und Tensiden mit geladenen Kopfgruppen sowie von Salzzusätzen. Entsprechende Untersuchungen wurden für das System SDS/DMPG- d_{54} unter dem Einfluss von NaCl beschrieben (Meister et al., 2004b). Zusätzlich bietet die IRRA-Spektroskopie den Vorteil, dass sie gleichzeitig Aussagen über die Schichtdicke, die Ordnung der Alkylketten sowie die Hydratation der Kopfgruppen gestattet.

2.2. Selbstaggregation des Bolaamphiphils Me₂PE-C32-Me₂PE an der Luft-Wasser-Grenzfläche

Das Verhalten von symmetrischen, langkettigen Bolaamphiphilen an der Luft-Wasser-Grenzfläche wurde mittels einer Wilhelmy-Filmwaage am Beispiel von Dotriacontan-1,32-diy-bis[2-(dimethylammonio)ethylphosphat] (Me₂PE-C32-Me₂PE) untersucht (siehe Abb. 2.14). Dazu wurde eine Lösung von Me₂PE-C32-Me₂PE in Chloroform/Methanol auf der Oberfläche einer Acetatpuffer-Lösung (pH 5) gespreitet. Der Film wurde anschließend langsam komprimiert, wobei bei ausgewählten Druck- bzw. Flächenwerten die Kompression gestoppt wurde. Unter Konstanthaltung des Oberflächendruckes wurden so an ausgewählten Punkten der Isotherme Röntgen-Reflektivitätsmessungen vorgenommen. Während der Aufnahme der IRRA-Spektren wurde die Fläche konstant gehalten.

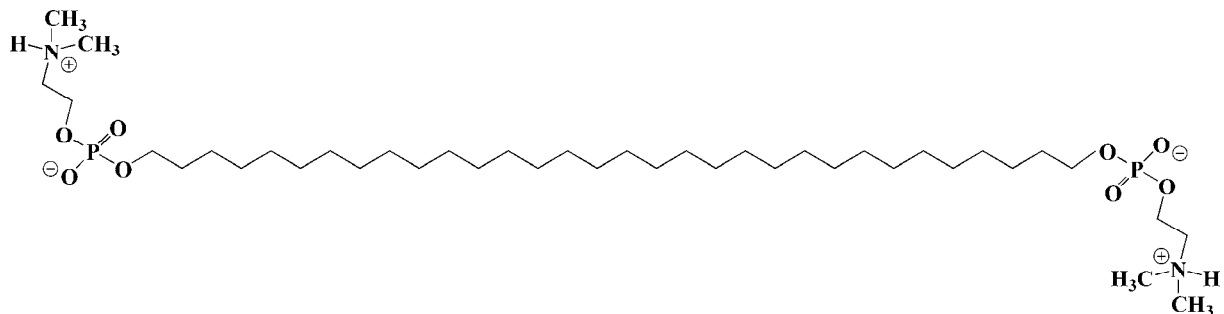


Abb. 2.14: Chemische Struktur des symmetrischen, einkettigen Bolaamphiphils Me₂PE-C32-Me₂PE bei einem pH-Wert von 5.

Die π -A-Isotherme von Me₂PE-C32-Me₂PE wurde bei 20°C auf einer Acetatpuffer-Subphase bei pH 5 aufgezeichnet (siehe Abb. 2.15). Bei diesem pH-Wert sind beide funktionellen Gruppen geladen, so dass Me₂PE-C32-Me₂PE in einem zwitterionischen Zustand vorliegt.

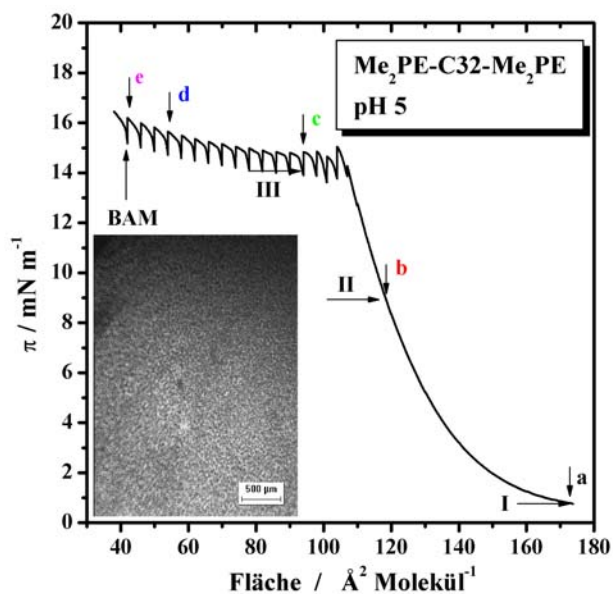


Abb. 2.15: π -A Isotherme von Me₂PE-C32-Me₂PE auf einer Acetatpuffer-Lösung. Horizontale Pfeile (I-III) geben die Positionen an, an denen π für Röntgen-Reflektivitätsmessungen konstant gehalten wurde. Die BAM-Aufnahme bei $A = 40 \text{ \AA}^2$ zeigt die Bildung von Aggregatstrukturen an. Vertikale Pfeile (a-e) geben die Positionen der IRRA-Messungen an.

Während der Kompression des Films, beginnend bei einer Fläche von 175 \AA^2 pro Molekül, steigt der Oberflächendruck bis zu einem Wert von 14 mN m^{-1} an. Bei einer Fläche von 105 \AA^2 pro Molekül wird ein Druckplateau erreicht. Durch Extrapolation des linearen Teils des Druckanstiegs auf einen Druck von 0 mN m^{-1} lässt sich eine begrenzende Fläche von ungefähr 135 \AA^2 bestimmen. Dieser Wert ist mehr als doppelt so groß wie der Platzbedarf einer Phosphocholin-Kopfgruppe (57 \AA^2 pro Molekül bei 25°C für DPPC, Rolland et al., 1996) und deutet auf eine inverse U-förmige Konformation der Bolaamphiphile hin. Somit konnte die folgende vorläufige Interpretation der beobachteten Isotherme vorgenommen werden: Bei einem Oberflächendruck nahe 0 mN m^{-1} und großen Flächenwerten pro Molekül liegen die Moleküle isoliert auf der Wasseroberfläche, wobei die Alkylkette annähernd parallel zur Wasseroberfläche ausgerichtet ist. Während der Kompression treten die Moleküle in Kontakt und die flexible C32-Kette beginnt sich nach oben zu biegen. Bei einer bestimmten Fläche pro Molekül wird eine weitere Annäherung der Kopfgruppen aufgrund von Abstoßungskräften energetisch ungünstig. Eine weitere Kompression führt somit zur Ausbildung von Multischichten, Aggregaten oder $\text{Me}_2\text{PE-C32-Me}_2\text{PE}$ taucht in die Subphase ab. Die Bildung von Aggregatstrukturen wurde bei einer Fläche von 40 \AA^2 pro Molekül mit Hilfe der Brewster-Winkel-Mikroskopie nachgewiesen (siehe Abb. 2.15). Die Ausbildung eines homogenen, körnigen Films, bestehend aus Mikrokristalliten, wird offensichtlich durch die Fähigkeit von $\text{Me}_2\text{PE-C32-Me}_2\text{PE}$ zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen benachbarten Kopfgruppen begünstigt. Das Trimethylammonio-Analogon PC-C32-PC, das nicht zur Wasserstoffbrückenbindung befähigt ist, bildet dagegen streifenförmige Aggregate aus (Meister et al., 2007a). Um detailliertere Informationen über die molekulare Orientierung sowie die Packung der Alkylketten von $\text{Me}_2\text{PE-C32-Me}_2\text{PE}$ zu erhalten, wurden die Filmwaage-Untersuchungen in einem nächsten Schritt mit IRRAS-Messungen gekoppelt.

2.2.1. Konformationsaufklärung mittels Infrarot-Reflexions-Absorptions-Spektroskopie (IRRAS)

Alle IRRA-Spektren wurden mit s- oder p-polarisiertem Licht bei einem Einfallswinkel von 40° aufgenommen. Dazu wurde die Kompression des $\text{Me}_2\text{PE-C32-Me}_2\text{PE}$ -Films an den in der Isotherme angegebenen Punkten (a-e) gestoppt (siehe Abb. 2.15) und die IRRA-Spektren unter Konstanthaltung der Fläche pro Molekül aufgezeichnet. Im Bereich des Druckplateaus sinkt der Oberflächendruck während der Datenakkumulation aufgrund der Relaxation des Films und der Bildung dreidimensionaler Aggregate leicht ab. Die IRRA-Spektren in Abb. 2.16 und 2.17 zeigen die OH-Streckschwingungsbande bei etwa 3560 cm^{-1} , und die Methylenstreckschwingungsbanden bei etwa 2923 und 2850 cm^{-1} sowohl im Bereich des Druckanstiegs (a,b) als auch im Druckplateau (c-e). In Abb. 2.16 lässt die Analyse des OH-Streckschwingungsbereichs auf eine kontinuierliche Zunahme der Filmdicke während der Kompression schließen, was die Vermutung einer zunehmend aufrechten Orientierung bei gleichzeitiger Biegung der Alkylketten bestätigt. Unter der Annahme einer monomolekularen

Bedeckung der Wasseroberfläche bei einer Fläche von 95 \AA^2 pro Molekül in der inversen U-Form mit dicht gepackten Alkylketten wurde eine Bandensimulation nach Flach et al. (1997) durchgeführt (siehe Abb. 2.16, Spektrum in schwarz). Dabei wurde ein Brechungsindex von 1.41 für die symmetrische CH_2 -Streckschwingungsbande zur Abschätzung der Schichtdicke gewählt. Bei einer effektiven Alkylkettenlänge von etwa 20 \AA für die inverse U-förmige Konformation wurde die beste Übereinstimmung zwischen experimentellem (Spektrum c, grün) und simuliertem Spektrum (schwarz) bei einem Neigungswinkel θ der Alkylketten von 60° relativ zur Oberflächennormalen bestimmt. Daraus lässt sich eine Dicke des hydrophoben Teils der Schicht aus U-förmigen Alkylketten von etwa 10 \AA abschätzen (effektive Länge $\times \cos\theta =$ Schichtdicke). Im folgenden Abschnitt werden wir sehen, dass der mit Hilfe der OH-Streckschwingungsbande bestimmte außergewöhnlich hohe Neigungswinkel durch Röntgen-Reflektivitätsmessungen bestätigt werden konnte. Dieser hohe Neigungswinkel lässt sich wie folgt verstehen: Die Kopfgruppen von $\text{Me}_2\text{PE-C32-Me}_2\text{PE}$ verhindern mit ihrer großen Querschnittsfläche einen engen Kontakt senkrecht zur Luft-Wasser-Grenzfläche ausgerichteter Alkylketten. Um die VAN-DER-WAALS-Kontakte zu maximieren, müssen sich die Alkylketten folglich neigen. Dieses Phänomen ist für Volumensysteme bestens bekannt. So weist DPPC in der flüssig-kristallinen Phase einen Neigungswinkel von etwa 30° auf. Während das Alkylketten-zu-Kopf-Verhältnis im Falle von DPPC 2 beträgt, ist dieses Verhältnis für $\text{Me}_2\text{PE-C32-Me}_2\text{PE}$ 1, so dass ein größerer Neigungswinkel zu erwarten ist.

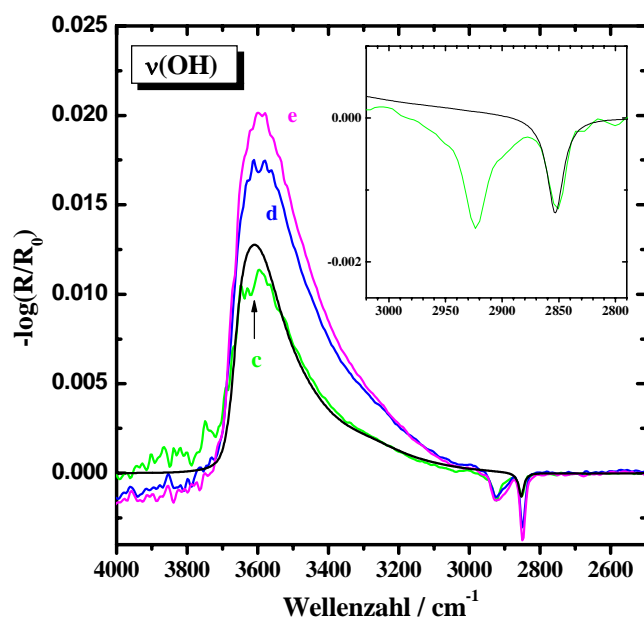


Abb. 2.16: IRRA-Spektren (c-e) von $\text{Me}_2\text{PE-C32-Me}_2\text{PE}$ an ausgewählten Punkten der in Abb. 2.15 dargestellten Isotherme im OH- und CH_2 -Streckschwingungsbereich (siehe auch Vergrößerung). In schwarz ist ein simuliertes Spektrum im Bereich der OH- und symmetrischen CH_2 -Streckschwingungsbanden zum Vergleich dargestellt.

Die Kompression eines Films von $\text{Me}_2\text{PE-C32-Me}_2\text{PE}$ an der Luft-Wasser-Grenzfläche ist mit einer konformationellen Änderung der Alkylketten verbunden, was sich in den Frequenzen der antisymmetrischen und symmetrischen Methylenstreckschwingungsmoden bei etwa 2923 und 2850 cm^{-1} widerspiegelt (siehe Abb. 2.17). Die Intensität beider CH_2 -

Streckschwingungsbanden steigt mit abnehmender Fläche pro Molekül, was auf die während der Kompression steigende Oberflächenkonzentration zurückzuführen ist. Zusätzlich ist die Intensitätszunahme ein Indiz für zusätzliche Orientierungsänderungen der Alkylketten relativ zur Wasseroberfläche. In Abbildung 2.17 ist zu erkennen, dass sich die Frequenzen der Bandenmaxima während der Kompression des Films zu niedrigeren Wellenzahlen verschieben. Zu Beginn des Druckplateaus, wo von einem monomolekularen Film U-förmiger Moleküle auszugehen ist, zeigen die Frequenzen noch einen hohen Anteil an *gauche*-Konformeren an.

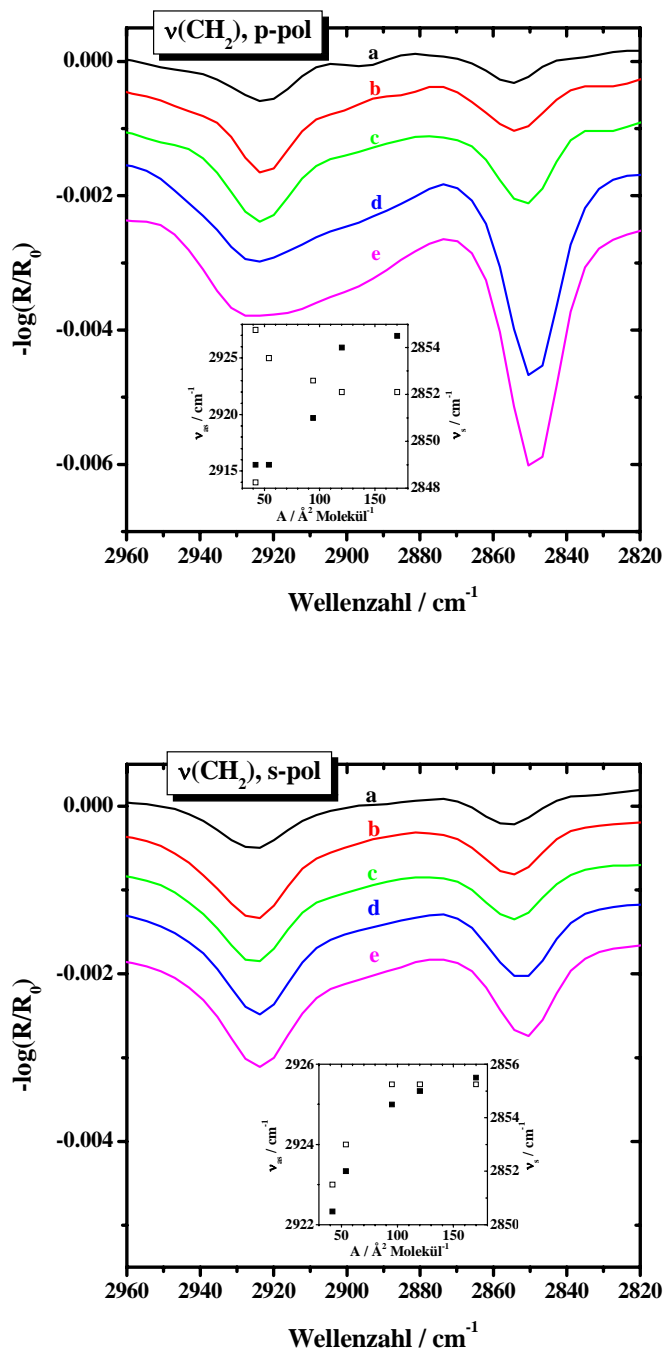


Abb. 2.17: IRRA-Spektren (a-e) von $\text{Me}_2\text{PE-C32-Me}_2\text{PE}$ an ausgewählten Punkten der in Abb. 2.15 dargestellten Isotherme im CH_2 -Streckschwingungsbereich (p-polarisiertes (oben) und s-polarisiertes Licht (unten)). Der Verlauf der Wellenzahlen der symmetrischen (ausgefüllte Quadrate) und antisymmetrischen (offene Quadrate) CH_2 -Streckschwingungsbanden während der Kompression des Films ist angegeben.

Die niedrigsten Wellenzahlen ($\tilde{\nu}(\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)) = 2915 \text{ cm}^{-1}$ und $\tilde{\nu}(\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)) = 2849 \text{ cm}^{-1}$) für p-polarisiertes Licht und $\tilde{\nu}(\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)) = 2850 \text{ cm}^{-1}$ für s-polarisiertes Licht sind typisch für eine all-*trans*-Konformation der Alkylketten. Sie werden am Ende des Druckplateaus bei kleinen Flächen pro Molekül beobachtet, wo 3D-Aggregate vorliegen. Die Ausbildung eines homogenen Films, bestehend aus Mikrokristallen, ist vermutlich auch die Ursache für die bei p-polarisiertem Licht beobachtete Intensitätsumkehr der antisymmetrischen und symmetrischen Methylenstreckschwingungsbanden.

Zusätzliche Informationen über die Alkylkettenpackung wurden durch Analyse der CH_2 -Scherschwingungsbande $\delta(\text{CH}_2)$ gewonnen (siehe Abb. 2.18). Bei einer Fläche von 54 \AA pro Molekül erscheint eine scharfe Bande bei 1471 cm^{-1} , die auf eine trikline Packung der Alkylketten hinweist (Mantsch et al., 1989). Diese einzelne scharfe Bande ist typisch für geordnete, fest-analoge Phasen mit starken Wechselwirkungen zwischen den Ketten, wie sie für triklin gepackte Polymethylenketten kristalliner Kohlenwasserstoffe beschrieben werden (Snyder, 1961 und Casal et al., 1982).

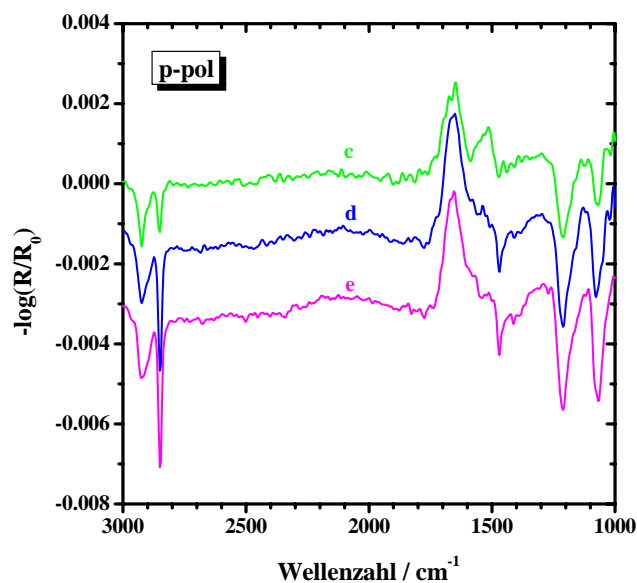


Abb. 2.18: IRRA-Spektren (c-e) von $\text{Me}_2\text{PE-C32-Me}_2\text{PE}$ an ausgewählten Punkten der in Abb. 2.15 dargestellten Isotherme im CH_2 -Streckschwingungs- und Deformationschwingungsbereich sowie im PO_2^- -Streckschwingungsbereich.

Da die Lage der antisymmetrischen und symmetrischen PO_2^- -Streckschwingungsbanden durch die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen wesentlich beeinflusst wird, eignen sich diese Banden als Marker für den Hydratisierungsgrad der Kopfgruppen. Die PO_2^- -Streckschwingungsbanden von $\text{Me}_2\text{PE-C32-Me}_2\text{PE}$ an der Luft-Wasser-Grenzfläche sind in Abbildung 2.18 dargestellt. Die Frequenzen der antisymmetrischen und symmetrischen PO_2^- -Streckschwingungsbanden liegen mit 1213 und 1070 cm^{-1} niedriger als die entsprechenden Frequenzen des Volumensystems (1216 und 1077 cm^{-1}), was auf starke Wasserstoffbrückenbindungen zu den Phosphatkopfgruppen in den 3D-Aggregaten an der Luft-Wasser-Grenzfläche hindeutet.

2.2.2. Konformationsaufklärung mittels Röntgen-Reflektivitätsmessungen

Die Ergebnisse der Röntgen-Reflektivitätsmessungen von Me₂PE-C32-Me₂PE an ausgewählten Punkten (I-III) der π -A Isotherme sind in Abbildung 2.19 (oben) dargestellt. Sie zeigen deutlich die Ausbildung eines homogenen Films zu Beginn des Oberflächendruck-Plateaus an. Die Elektronendichteprofile entlang der Oberflächennormalen der Filme an der Luft-Wasser-Grenzfläche sind in Abbildung 2.19 (unten) wiedergegeben.

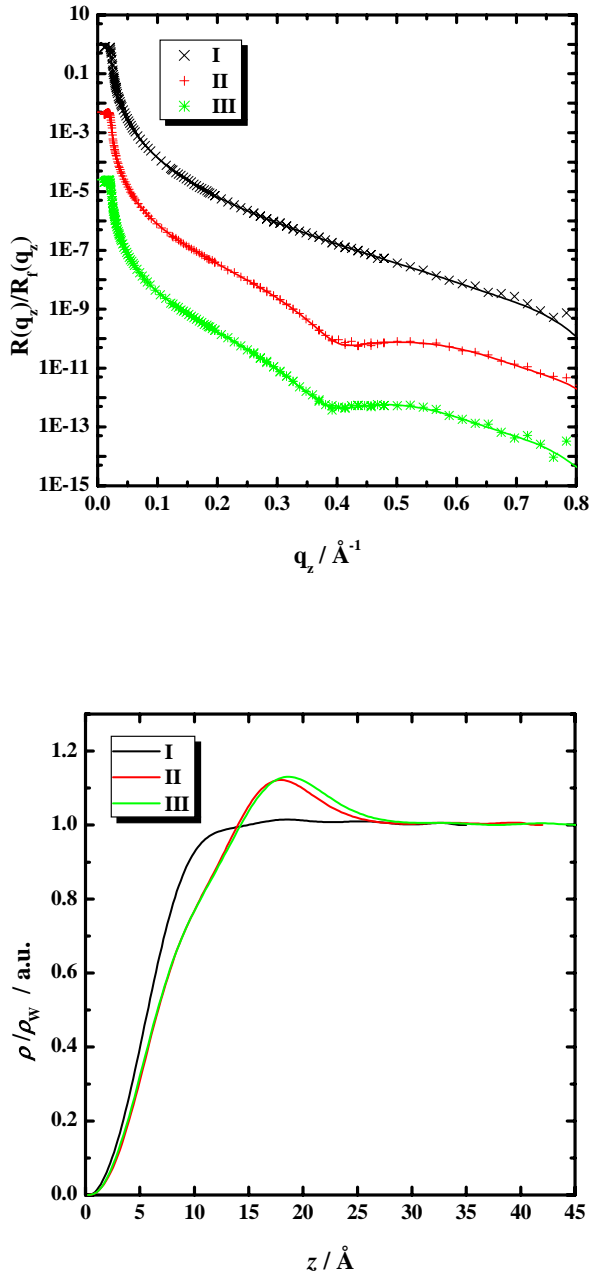


Abb. 2.19: Spekulare Röntgen-Reflektivität, normalisiert durch die Fresnel-Reflektivität, $R(q_z)/R_f(q_z)$ (oben), und Elektronendichteprofile entlang der Oberflächennormalen z (unten) von Me₂PE-C32-Me₂PE an ausgewählten Punkten der in Abb. 2.15 dargestellten Isotherme bei (I) $\pi = 0.5 \text{ mN m}^{-1}$, (II) $\pi = 9 \text{ mN m}^{-1}$ (verschoben um Faktor 0.005) und (III) $\pi = 14 \text{ mN m}^{-1}$ (verschoben um Faktor 0.0001) mit Fits.

Sie wurden durch modellfreie Inversion der Röntgen-Reflektivitätsdaten erhalten. Die Profile zeigen eindeutig, dass Me₂PE-C32-Me₂PE eine inverse U-Form an der Luft-Wasser-Grenzfläche einnimmt, bei der beide Kopfgruppen in die Subphase gerichtet sind. Der Beitrag

des Alkylkettenbereichs zum Elektronendichteprofil lässt sich unter der Annahme einer symmetrischen Elektronendichteverteilung, der Elektronenanzahl der Kette $\#_{\text{elek}}$ und der Fläche pro Molekül berechnen. Aus der Halbwertsbreite der Elektronendichteverteilung der Ketten h_{Kette} kann so die Schichtdicke des Alkylkettenteils des jeweiligen Films bestimmt werden (siehe Tab. 2.7).

Table 2.7: Molare Masse (M_w), Anzahl der Elektronen pro Molekül ($\#_{\text{elek}}$), Oberflächendruck (π), Fläche pro Molekül (A) und Schichtdicke für Me₂PE-C32-Me₂PE (h_{Kette}), abgeleitet aus der Molekülstruktur, der π -A-Isotherme, sowie den Röntgen-Reflektivitätsmessungen.

M_w /g mol ⁻¹	$\#_{\text{elek}}$ ^a	π /mN m ⁻¹	A /Å ² Molekül ⁻¹	h_{Kette} ^b /Å
784	434	0.5	175	5.8
		9	120	8.5
		14	95	10.2

^a Anzahl der Elektronen pro Molekül. Die Anzahl der Elektronen für die Alkylkette beträgt 256.

^b Halbwertsbreite der Elektronendichteverteilung der Alkylkette.

Die Dicke des hydrophoben Teils des Films nimmt während der Kompression zu, was leicht zu verstehen ist, wenn man eine zunehmende Biegung der Alkylketten mit steigendem Oberflächendruck annimmt. Unter der Annahme dicht gepackter Alkylketten im Punkt III der Isotherme beträgt die effektive Alkylkettenlänge in der inversen U-Form 20 Å, woraus sich ein Neigungswinkel $\theta = \arccos(\text{Schichtdicke}/\text{effektive Länge})$ der Alkylketten von $\theta = 60^\circ$ berechnen lässt. Der berechnete Neigungswinkel stimmt sehr gut mit dem durch Analyse der OH-Streckschwingungsbande der IRRA-Spektren ermittelten Wert überein. Auf der Grundlage dieser Daten wurde die in Abbildung 2.20 dargestellte schematische Anordnung des Bolaamphiphils Me₂PE-C32-Me₂PE vorgeschlagen.

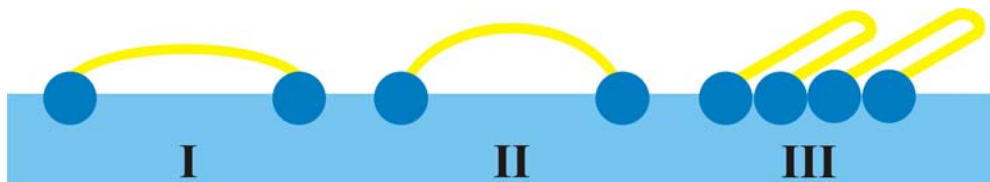


Abb. 2.20: Schematische Darstellung der vorgeschlagenen Monoschichtanordnung von Me₂PE-C32-Me₂PE an der Luft-Wasser-Grenzfläche an den Punkten I-III der Isotherme in Abb. 2.15.

Sie zeigt die Änderung der Konformation und Orientierung des Bolaamphiphils mit steigendem Oberflächendruck von einer gestreckten zu einer stark gebogenen Konformation mit einem finalen Neigungswinkel von 60° relativ zur Oberflächennormalen an. Die drei

Zustände entsprechen dabei den Punkten der π -A-Isotherme, an denen Röntgen-Reflektivitätsmessungen durchgeführt wurden.

Ein Vergleich des Verhaltens von Me₂PE-C32-Me₂PE mit chemisch verwandten Bolaamphiphilen ähnlichen Aufbaus wurde anhand von Filmwaageuntersuchungen, IRRAS- und Röntgen-Reflektivitätsmessungen am Trimethylammonio-Analogon, dem PC-C32-PC, vorgenommen (Köhler et al., 2006; Meister et al., 2007a), das eine vergleichbare Anordnung an der Luft-Wasser-Grenzfläche zeigt.

3. Aggregationsverhalten einkettiger, symmetrischer Bolaamphiphile in wässriger Volumenphase

3.1. Temperaturabhängige Selbstaggregation der Polymethylen-1,ω-bis(phosphocholine)

Seit den 70er Jahren ist bekannt, dass Phospholipide Umwandlungstemperaturen für den Übergang zwischen der Gel- und der flüssigkristallinen Phase² aufweisen, die sich mit zunehmender Kettenlänge der Schmelztemperatur von Polyethylen annähern (Koynova und Caffrey, 1998). Hydrophobe Wechselwirkungen und Energien der Rotationsisomerisierung wurden von Nagle und Wilkinson (1978) als die wichtigsten energetischen Beiträge zur Hauptumwandlung von Lecithin-Doppelschichten beschrieben.

Erste systematische Untersuchungen zum Einfluss der Spacerlänge von einkettigen Bolaamphiphilen wurden von Kogiso et al. (2000) an dipeptid-basierten Bolaamphiphilen durchgeführt. Sie zeigten, dass kurze Alkylketten ($n = 4,6$) zur Ausbildung von kristallinen Feststoffen führen, während längere Alkylketten ($n = 7-12$) eine Faserbildung induzieren. Beide Aggregate werden durch inter- und intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen der Carboxylgruppen stabilisiert. Analoge stabilisierende Effekte werden für Aminosäuren enthaltende Bolaamphiphile beschrieben (Menzenski und Banerjee, 2007). Weitere Untersuchungen an nukleotid-basierten Bolaamphiphilen zeigten eine ausgeprägte Kettenlängenabhängigkeit der Gelbildung in Wasser (Iwaura et al., 2002). Für glukose-basierte Bolaamphiphile beschrieben Kameta et al. (2007) eine starke Kettenlängenabhängigkeit der Bildung symmetrischer und unsymmetrischer Monoschicht-Lipidmembranen (MLMs).

Ausgangspunkt für die in diesem Abschnitt zusammengestellten Arbeiten ist das symmetrische Bolaamphiphil PC-C32-PC, das über eine Alkylkette mit 32 Kohlenstoffatomen verfügt, an deren Enden Phosphocholin-Kopfgruppen sitzen (siehe Abb. 3.1).

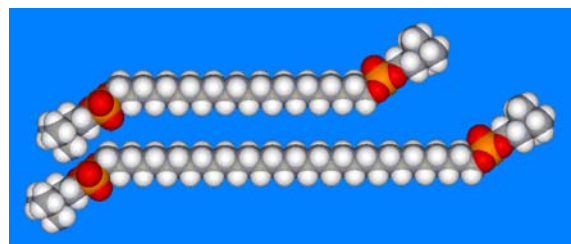
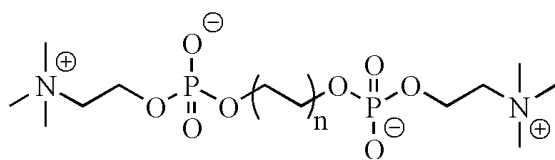


Abb. 3.1: Chemische Struktur der Polymethylen-1,ω-bis(phosphocholine) mit geradzahligem Kettenlängen von C32 ($n=16$) bis C22 ($n=11$) (links); Längenvergleich der Bolaamphiphile PC-C32-PC (unten) und PC-C22-PC (oben) in schematischer Darstellung mit gestreckten Alkylketten (rechts).

² In der Gelphase sind die Kohlenwasserstoffketten der Lipide in der freien Rotation stark eingeschränkt und liegen in einer gestreckten all-*trans*-Konformation vor. Die flüssig-kristalline Phase ist durch eine hohe Beweglichkeit der Ketten gekennzeichnet, die auf die Bildung von *gauche*-Isomeren der Ketten zurückzuführen ist.

Diese Kombination aus einer langen, unpolaren Alkylkette und zwei großen polaren Kopfgruppen führt in wässriger Lösung zur Bildung ungewöhnlicher Aggregatstrukturen, die von Köhler et al. (2004a, 2004b) charakterisiert wurden. Im folgenden werden synthetische Varianten mit kürzerer Kettenlänge sowie Mischungen der Polymethylen-1, ω -bis(phosphocholine) untereinander vorgestellt und ihre außergewöhnlichen physikalisch-chemischen Eigenschaften beschrieben. Besondere Aufmerksamkeit wird der Charakterisierung der dabei ausgebildeten helikalen Faserstruktur gewidmet.

3.1.1. Kettenlängenabhängigkeit

Die Entwicklung einer neuen Synthesestrategie für geradzahlige, einkettige Bolaamphiphile mit Alkylkettenlängen von 32 bis 22 Methylengruppen und Phosphocholin-Kopfgruppen eröffnete die Möglichkeit, den Einfluss der Alkylkettenlänge auf die Aggregatbildung und deren Temperaturabhängigkeit zu untersuchen (Drescher et al., 2007). Dazu wurden die Methoden der DSC, SANS, FT-IR-Spektroskopie sowie der cryo-TEM genutzt. Abbildung 3.1 zeigt den Längenvergleich des kürzesten (PC-C22-PC) und des längsten (PC-C32-PC) synthetisierten Polymethylen-1, ω -bis(phosphocholins) mit gestreckten Alkylketten. Die Selbstaggregation dieser Bolaamphiphile beruht ausschließlich auf hydrophoben Wechselwirkungen, da die Phosphocholin-Kopfgruppen keine intermolekularen Wasserstoffbrücken ausbilden können.

Die DSC-Kurven in Abbildung 3.2 zeigen zwei endotherme Umwandlungen zwischen 2 und 95°C. Der erste Peak weist immer die größte latente Wärme auf. Abbildung 3.3 zeigt die Abhängigkeit beider Umwandlungstemperaturen von der Alkylkettenlänge. Mit zunehmender Alkylkettenlänge werden beide Umwandlungstemperaturen ungefähr um 10 K pro zwei Methylengruppen zu höheren Werten verschoben. Die Temperaturzunahme verläuft jedoch nicht linear, sondern flacht sich mit zunehmender Alkylkettenlänge ab. Gleichzeitig nimmt dabei die Breite beider Umwandlungspeaks ab, was darauf hin deutet, dass die Umwandlungen mit zunehmender Kettenlänge offensichtlich kooperativer werden.

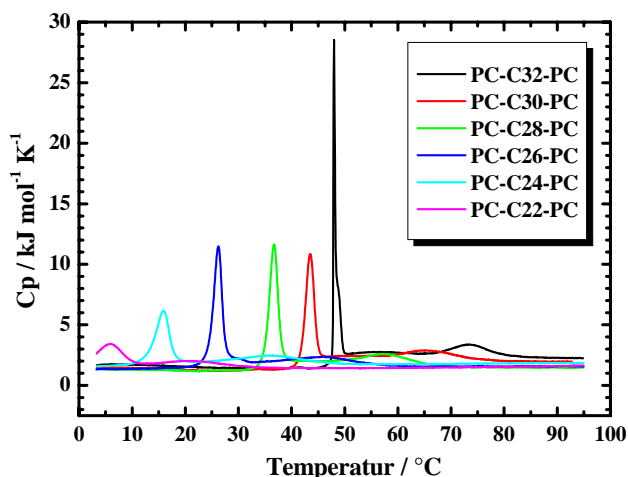


Abb. 3.2: DSC-Kurven wässriger Suspensionen der Polymethylen-1, ω -bis(phosphocholine) mit Kettenlängen von 32 bis 22 Methylengruppen.

Die Umwandlungsenthalpien beider Umwandlungen sind in Abbildung 3.4 zusammengefasst. Die Umwandlungsenthalpie $\Delta H1$ der Tieftemperaturumwandlung steigt zunächst mit zunehmender Alkylkettenlänge bis C26 und nimmt bis C32 wieder ab. Die Umwandlungsenthalpie $\Delta H2$ der Hochtemperaturumwandlung zeigt dagegen einen anderen Verlauf. Diese Umwandlung ist sehr breit, so dass deren Enthalpie nur schwer zu bestimmen ist.

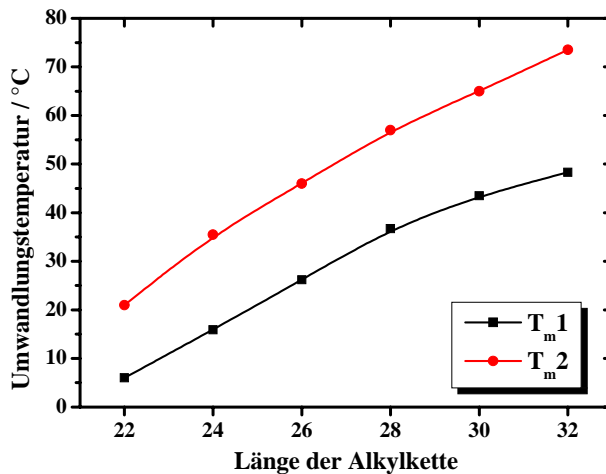


Abb. 3.3: Abhängigkeit der Umwandlungstemperaturen T_{m1} und T_{m2} der Polymethylen-1, ω -bis(phosphocholine) von der Alkylkettenlänge.

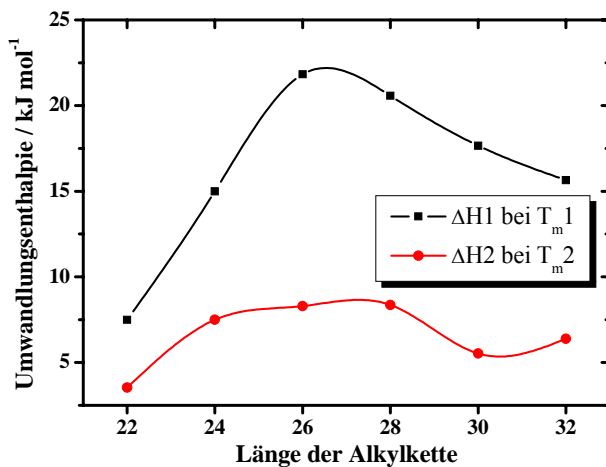


Abb. 3.4: Abhängigkeit der Umwandlungsenthalpien $\Delta H1$ und $\Delta H2$ der Polymethylen-1, ω -bis(phosphocholine) von der Alkylkettenlänge.

Aus diesem Grund sind die beobachteten Veränderungen vermutlich nicht signifikant. Es scheint möglich, dass sich das Aggregationsverhalten von PC-C_n-PC mit $n < 24$ ändert. Die Umwandlungstemperaturen zeigen jedoch ein zu erwartendes Verhalten und keine ungewöhnlichen Abweichungen.

Das temperaturabhängige Aggregationsverhalten der Polymethylen-1, ω -bis(phosphocholine) PC-C32-PC bis PC-C22-PC wurde mit Hilfe der cryo-TEM untersucht. Abbildung 3.5 zeigt elektronenmikroskopische Aufnahmen verdünnter, wässriger Suspensionen von PC-C28-PC bis PC-C24-PC für verschiedene Präparationstemperaturen, die entsprechend der DSC-Umwandlungstemperaturen ausgewählt wurden (siehe Abb. 3.2).

Bei 20°C ($< T_{m1}$) bilden PC-C32-PC bis PC-C26-PC ein dichtes Netzwerk langer, flexibler Fasern mit einem Durchmesser, der ungefähr der Länge des jeweiligen Bolaamphiphils entspricht (siehe Abb. 3.5A und C; Daten für PC-C30-PC und PC-C32-PC nicht gezeigt). Für PC-C26-PC sind zusätzliche steife, kurze Stäbchen mit größerem Durchmesser zu sehen (siehe Abb. 3.5D). Die Untersuchung der Aggregate von PC-C24-PC und PC-C22-PC unterhalb der ersten Umwandlungstemperatur (siehe Abb. 3.2) war dagegen nicht möglich, da Proben unterhalb von 15°C nicht präpariert werden konnten. Oberhalb der ersten Umwandlungstemperatur wandeln sich die Fasern der Bolaamphiphile PC-C32-PC bis PC-C28-PC in sphärische Mizellen um (siehe Abb. 3.5B; Daten für PC-C32-PC und PC-C30-PC nicht gezeigt). Während PC-C26-PC scheibenförmige Aggregate mit Durchmessern von bis zu 150 nm bildet (siehe Abb. 3.5E), zeigt PC-C24-PC steife und kurze Stäbchen (nicht gezeigt).

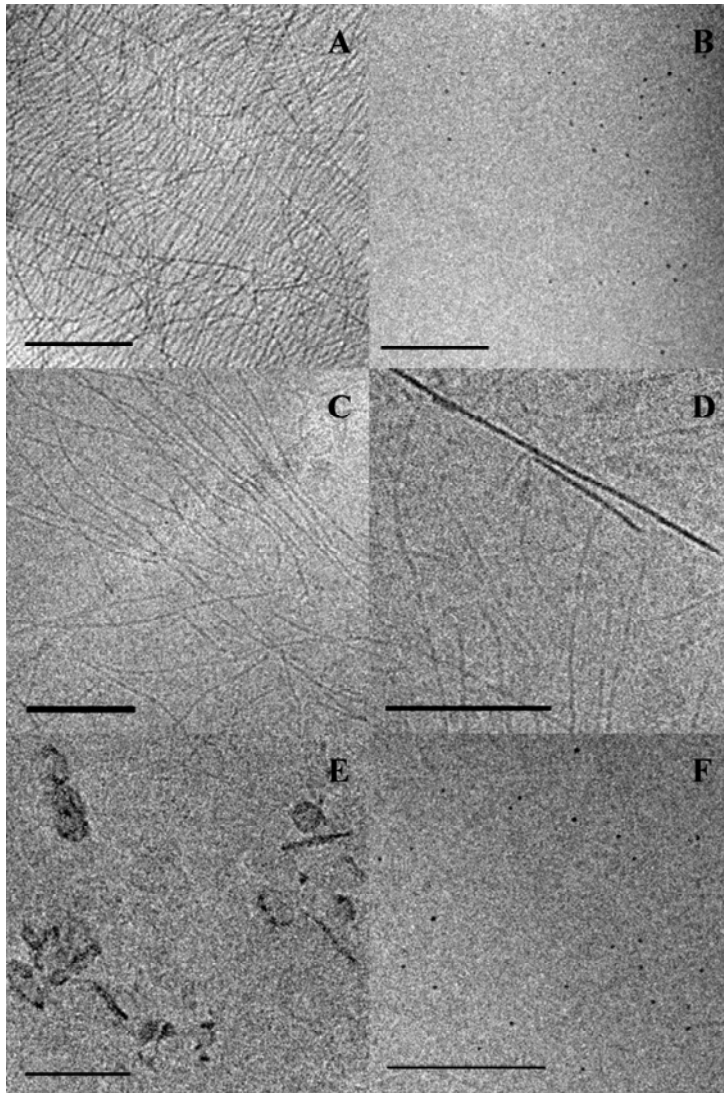


Abb. 3.5: Cryo-TEM-Abbildungen wässriger Suspensionen der Poly-methylen-1,ω-bis(phosphocholine), präpariert bei verschiedenen Temperaturen. Der Balken entspricht 200 nm.

A: PC-C28-PC, 20°C, flexible Fasern;

B: PC-C28-PC, 45°C, sphärische Mizellen;

C: PC-C26-PC, 20°C, flexible Fasern;

D: PC-C26-PC, 20°C, steife Stäbchen;

E: PC-C26-PC, 35°C, Scheiben und Plättchen;

F: PC-C24-PC, 55°C, sphärische Mizellen.

Oberhalb der zweiten Umwandlungstemperatur wurden für PC-C24-PC sphärische Aggregate gefunden (siehe Abb. 3.5F). Da die Präparation von cryo-TEM-Proben bei Temperaturen unterhalb von 15°C nicht möglich war, wurden zur Bestimmung der

Aggregatform von PC-C24-PC bei 10°C SANS-Messungen durchgeführt und den Messungen an PC-C26-PC und PC-C32-PC gegenübergestellt (siehe Abb. 3.6 und Anhang C).

Dabei wurde aus dem Anstieg der Streuintensitäten bei kleinen q -Werten für PC-C24-PC, PC-C26-PC und PC-C32-PC unterhalb der ersten Umwandlungstemperatur die Existenz von Fasern nachgewiesen.

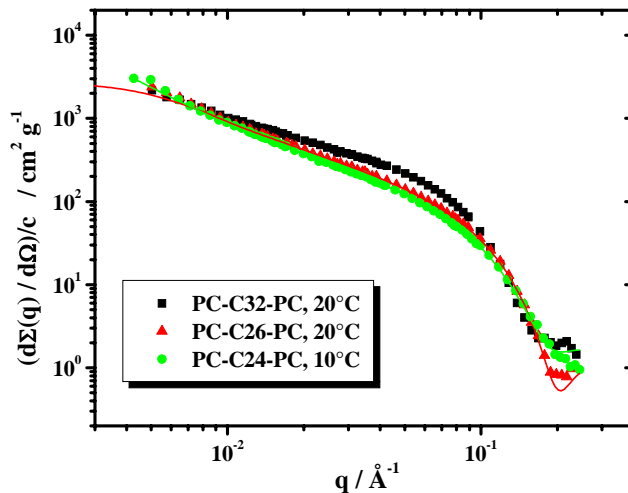


Abb. 3.6: SANS-Daten wässriger Suspensionen der Polymethylen-1,ω-bis(phosphocholine) mit unterschiedlichen Kettenlängen, aufgezeichnet unterhalb der ersten Umwandlungstemperatur (mit IFT Fits).

Aus diesen Beobachtungen lässt sich schlussfolgern, dass Polymethylen-1,ω-bis(phosphocholine) mit Kettenlängen von C32 bis C26 unterhalb der ersten Umwandlung ausschließlich lange und flexible Fasern bilden, während bei höheren Temperaturen sphärische Mizellen vorliegen. Kürzere Alkylketten führen zur Ausbildung von kurzen und dicken Stäbchen oder scheibenförmigen Strukturen oberhalb der ersten Umwandlung. In diesem Fall liegt offensichtlich ein verändertes Packungsverhalten der Bolaamphiphile vor. Während die Fasern vermutlich aus gestreckten Molekülen aufgebaut sind, die leicht gegeneinander verdreht sind (siehe Abschnitt 3.1.4) und durch VAN-DER-WAALS-Wechselwirkungen der Alkylketten stabilisiert sind, tragen kürzere Ketten deutlich weniger zur Stabilisierung der Faserstruktur bei, so dass andere Packungsmotive bevorzugt werden.

Der temperaturabhängige Verlauf der symmetrischen CH_2 -Streckschwingungsbanden für wässrige Suspensionen der Polymethylen-1,ω-bis(phosphocholine) PC-C32-PC bis PC-C22-PC wurde mittels FT-IR-Spektroskopie untersucht. Abbildung 3.7 zeigt zwei charakteristische Stufen, die bei Temperaturen auftreten, die den DSC-Umwandlungstemperaturen entsprechen. Die Wellenzahl dieser Bande ist ein Indikator für die konformationelle Ordnung der Alkylketten. Unterhalb der ersten Umwandlungstemperatur beträgt die Peakposition ungefähr 2849.5 cm^{-1} , was auf gut geordnete, gestreckte Alkylketten in all-*trans*-Konformation hindeutet. Während der ersten Umwandlung verschieben sich die Peakpositionen zu deutlich höheren Werten, die für eine Abnahme des *trans/gauche*-Verhältnisses charakteristisch sind. Die kleinere Verschiebung für die langkettigen Polymethylen-1,ω-bis(phosphocholine) zeigt einen geringfügig höheren Ordnungsgrad der Alkylketten in den Aggregaten der neuen Phase an.

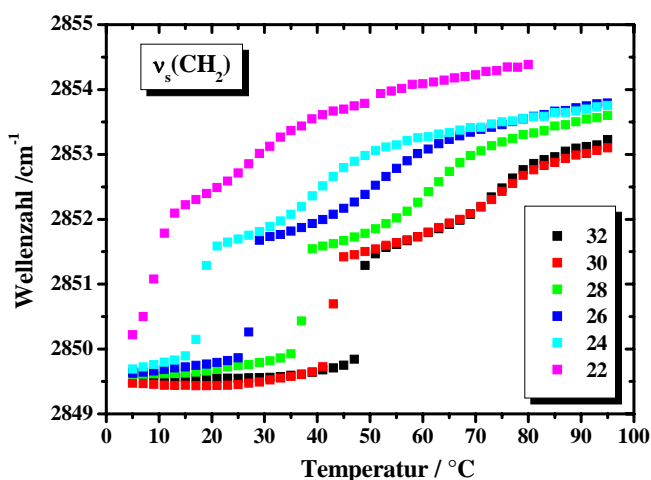


Abb. 3.7: Wellenzahlen der symmetrischen Methylenstretschwingungsbande als Funktion der Temperatur der wässrigen Suspensionen (50 mg ml^{-1}) von Polymethylen-1, ω -bis(phosphocholin) mit Kettenlängen von 32 bis 22 Methylengruppen.

Wird die zweite Umwandlungstemperatur überschritten, so tritt eine weitere Verschiebung der Peakpositionen auf, die charakteristisch ist für stark ungeordnete Moleküle in kleinen Aggregaten wie den sphärischen Mizellen. Die Analyse der Frequenzänderung während der ersten Hauptumwandlung zeigt eine analoge Tendenz wie die DSC-Umwandlungsenthalpie. Mit zunehmender Kettenlänge nimmt der Betrag der Frequenzänderung zunächst wie die Umwandlungsenthalpie zu, bis beide ab einer Kettenlänge von C26 wieder sinken. Auch die Frequenzänderung während der zweiten Umwandlung nimmt deutlich mit zunehmender Kettenlänge ab und der Absolutwert der symmetrischen CH_2 -Stretschwingungsbande ist für C32 bei hohen Temperaturen der niedrigste. Die FT-IR-Daten befinden sich somit mit den DSC-Daten in Übereinstimmung. Sie zeigen, dass der Hauptbeitrag zur Umwandlungsenthalpie auf die Fluidisierung der Ketten zurückzuführen ist und nicht auf die Wechselwirkung der Kopfgruppen.

3.1.2. *Even-odd-Effekt?*

Gegenwärtig ist der in der Literatur als *even-odd*-Effekt bezeichnete Einfluss der Alkylkette mit geradzahlig bzw. ungeradzahlig C-Atomzahl ausschließlich für Bolaamphiphile mit amidhaltigen Kopfgruppen beschrieben, die in der Lage sind Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden (Schneider et al., 2000; Fujita et al., 2007). Die untersuchten glukosamid- und dipeptid-basierten Bolaamphiphile aggregieren aufgrund von Wasserstoffbrückennetzwerken unterschiedlicher Stärke zu Fasern oder Scheibchen, je nachdem ob die Kette geradzahlig oder ungeradzahlig ist (Shimizu und Masuda, 1997; Nakazawa et al., 1999; Matsuzawa et al., 2004). Um einen möglichen *even-odd*-Effekt der Polymethylen-1, ω -bis(phosphocholine) zu untersuchen, wurden die entsprechenden Bolaamphiphile PC-C27-PC, PC-C29-PC und PC-C31-PC synthetisiert und mittels DSC untersucht (Meister et al., 2008b). Die DSC Kurven wässriger Suspensionen dieser Bolaamphiphile zeigen zwei endotherme Umwandlungen (siehe Abb. 3.8A) bei Temperaturen, die zwischen denen der geradzahlig Analoga PC-C26-PC, PC-C28-PC, PC-

C30-PC und PC-C32-PC liegen (siehe Abb. 3.8B). Auch die Aggregatbildung verhält sich analog zu den geradzahigen Bolaamphiphilen. Mit zunehmender Alkylkettenlänge verschieben sich die beiden Umwandlungstemperaturen ungefähr um 5 K pro CH_2 -Gruppe zu höheren Werten. Die Temperaturzunahme flacht mit zunehmender Alkylkettenlänge jedoch ab (siehe Abb. 3.8B).

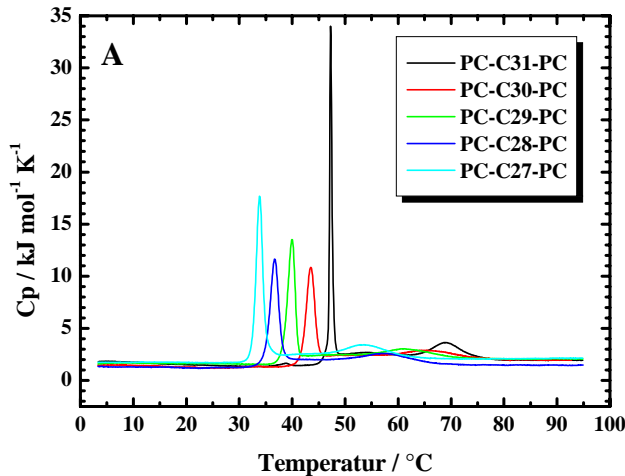
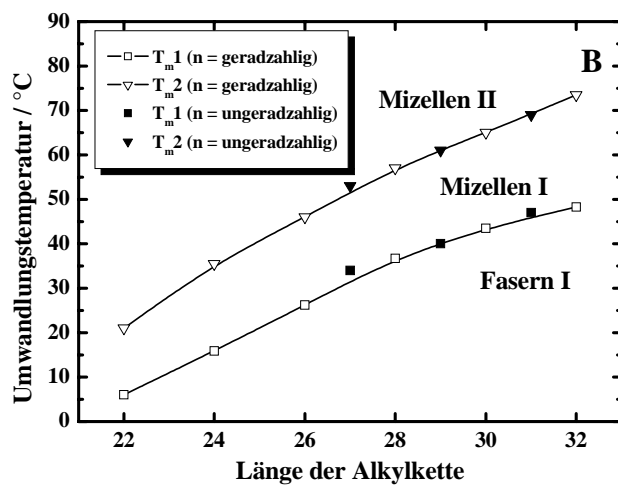


Abb. 3.8: (A) DSC-Kurven wässriger Suspensionen der Polymethylen-1,ω-bis(phosphocholine) mit ungeradzahigen Kettenlängen ($n = 27, 29$ und 31). Die DSC-Kurven der geradzahigen Analoga sind zum Vergleich dargestellt.



(B) Abhängigkeit der Umwandlungstemperaturen T_{m1} und T_{m2} von der Alkylkettenlänge.

Betrachtet man eine Alkylkette in *all-trans*-Konformation, so unterscheidet sich die Orientierung einer Phosphocholin-Kopfgruppe in Bezug auf die Kohlenstoff-zig-zag-Ebene, je nach dem ob die Kette geradzahig oder ungeradzahig ist, unter der Annahme, dass die Kopfgruppe keine Bewegungsfreiheit aufweist. Steife Bolaamphiphile mit geradzahigen und ungeradzahigen Alkylkettenlängen sollten somit unterschiedliche Packungsanordnungen innerhalb der Fasern ausbilden, die zu deutlich verschiedenen Umwandlungstemperaturen führen würden. Da die Polymethylen-1,ω-bis(phosphocholine) mit zunehmender Alkylkettenlänge jedoch kontinuierlich ansteigende Umwandlungstemperaturen aufweisen,

kann davon ausgegangen werden, dass die Orientierung der Kopfgruppen bei geradzahligen und ungeradzahligen Ketten entweder ähnlich ist oder keinen Einfluss auf die Packung ausübt. Im Abschnitt 3.3.1 werden ^{31}P -NMR-spektroskopische Untersuchungen vorgestellt, die zeigen, dass die Kopfgruppen innerhalb der Fasern durch Rotation um Einfachbindungen eine hohe Beweglichkeit aufweisen und aufgrund des ausreichenden Platzes an der Faseroberfläche eine Anzahl verschiedener Konformationen einnehmen können. Diese hohe Mobilität der Kopfgruppen ist die Ursache dafür, dass eine mögliche unterschiedliche Orientierung der Kopfgruppen in Polymethylen-1, ω -bis(phosphocholinen) mit geradzahligen und ungeradzahligen Alkylkettenlängen unterdrückt wird und somit kein *even-odd*-Effekt beobachtet werden kann (Meister et al., 2008b).

3.1.3. Mischungsverhalten

Während das Mischungsverhalten einkettiger Bolaamphiphile mit klassischen Amphiphilen in der Literatur ausführlich beschrieben ist (Han et al., 2004; Garamus et al., 2004; Douliez, 2005, 2006; Gerber et al., 2005; Lu et al.; Hubbard und Abbott, 2007; Meister et al., 2007d), gibt es bisher nur wenige Studien zu gemischten Bolaamphiphilen (Escuder et al., 2005). Um diese Wissenslücke zu verkleinern, untersuchten wir das Mischungsverhalten der Polymethylen-1, ω -bis(phosphocholine), wobei PC-C32-PC mit den kürzerkettigen Analoga (PC-C28-PC, PC-C26-PC und PC-C24-PC) im äquimolaren Verhältnis in wässriger Suspension gemischt wurde. Mit Hilfe kalorimetrischer Untersuchungen sowie TEM und SANS wurden die Suspensionen auf ihre Fähigkeit zur Ausbildung von Nanofasern untersucht. Dabei stand die Frage im Mittelpunkt, bis zu welchem Kettenlängenverhältnis homogene Fasern ausgebildet werden, ob sich bei Unmischbarkeit Fasern mit verschiedenen Querschnitten bilden oder ob andere Aggregatformen auftreten. Auch im Falle der gemischten Polymethylen-1, ω -bis(phosphocholine) beruht die Selbstaggregation ausschließlich auf hydrophoben Wechselwirkungen der Alkylketten. Berücksichtigt man, dass die Phosphocholin-Kopfgruppen einen im Vergleich zum Kettenquerschnitt größeren Durchmesser aufweisen, so sind ab einem bestimmten Kettenlängenverhältnis Packungsprobleme bei der Selbstaggregation verschieden langer Bolaamphiphile zu erwarten (siehe schematische Darstellungen der Bolaamphiphile in Abb. 3.9 und 3.10).

In Abbildung 3.9 und 3.10 zeigen die DSC-Kurven der Gemische aus PC-C28-PC und PC-C32-PC (PC-28/32-PC) sowie PC-24/32-PC zwei endotherme Umwandlungen zwischen 2 und 95°C, die beide zwischen den jeweiligen Umwandlungstemperaturen der reinen Komponenten PC-C32-PC und PC-C28-PC bzw. PC-C24-PC liegen. Dies deutet darauf hin, dass die Komponenten der beiden Mischungen innerhalb der Aggregate gemischt vorliegen. Der erste Peak weist die größte latente Wärme auf. Seine im Vergleich zu den reinen Komponenten größere Halbwertsbreite weist darauf hin, dass die Umwandlung im Gemisch weniger kooperativ verläuft.

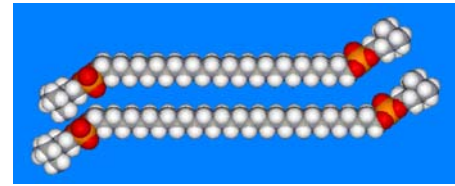
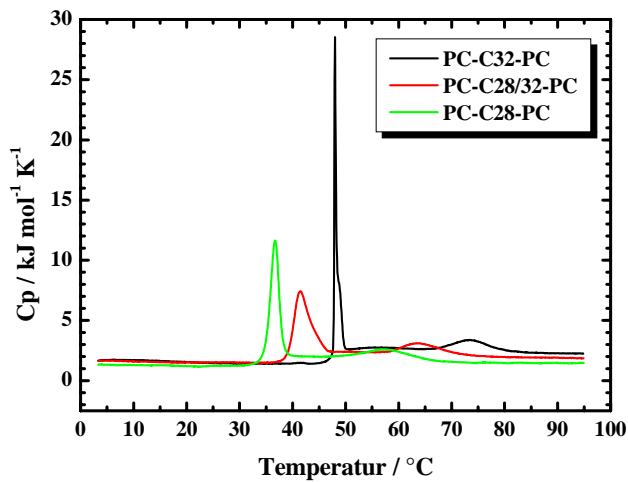


Abb. 3.9: (links) DSC-Kurven wässriger Suspensionen von PC-28/32-PC sowie von PC-C28-PC und PC-C32-PC zum Vergleich. (rechts) Längenvergleich von PC-C32-PC (unten) und PC-C28-PC (oben) in schematischer Darstellung mit gestreckten Alkylketten.

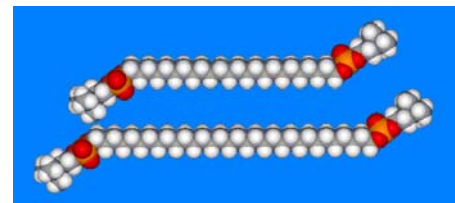
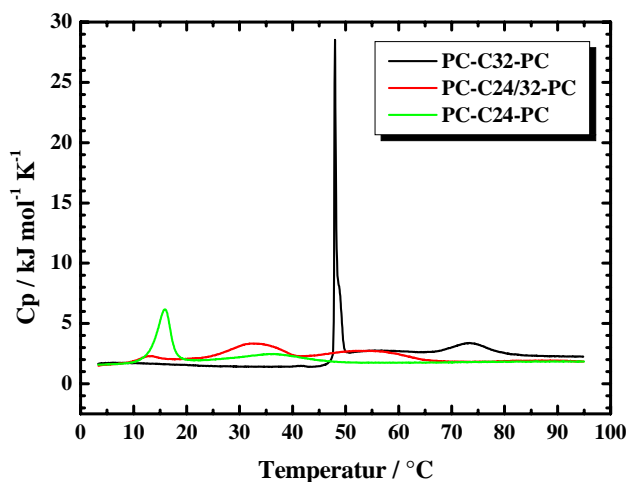


Abb. 3.10: (links) DSC-Kurven wässriger Suspensionen von PC-C24/32-PC sowie von PC-C24-PC und PC-C32-PC zum Vergleich. (rechts) Längenvergleich von PC-C32-PC (unten) und PC-C24-PC (oben) in schematischer Darstellung mit gestreckten Alkylketten.

Das temperaturabhängige Aggregationsverhalten der gemischten Polymethylen-1, ω -bis(phosphocholine) wurde mit Hilfe der cryo-TEM untersucht. Abbildung 3.11 zeigt elektronenmikroskopische Aufnahmen verdünnter, wässriger Suspensionen von PC-C28/32-PC, PC-C26/32-PC und PC-C24/32-PC für verschiedene Präparationstemperaturen, die entsprechend der DSC-Umwandlungstemperaturen ausgewählt wurden (siehe Abb. 3.9 und 3.10). Bei 20 $^{\circ}\text{C}$ bilden alle untersuchten Gemische ein dichtes Netzwerk von Fasern mit einem Durchmesser von ungefähr 5 nm (siehe Abb. 3.11A, C und E). Deutliche Unterschiede sind jedoch in der Länge und Flexibilität der Fasern zu erkennen. Während PC-C28/32-PC lange, flexible Fasern ausbildet (siehe Abb. 3.11A), sind diese für PC-C26/32-PC deutlich steifer (siehe Abb. 3.11C) und für PC-C24/32-PC (siehe Abb. 3.11E) auch deutlich kürzer. Die Ursache für diese abnehmende Länge und Flexibilität der Fasern lässt sich vermutlich auf

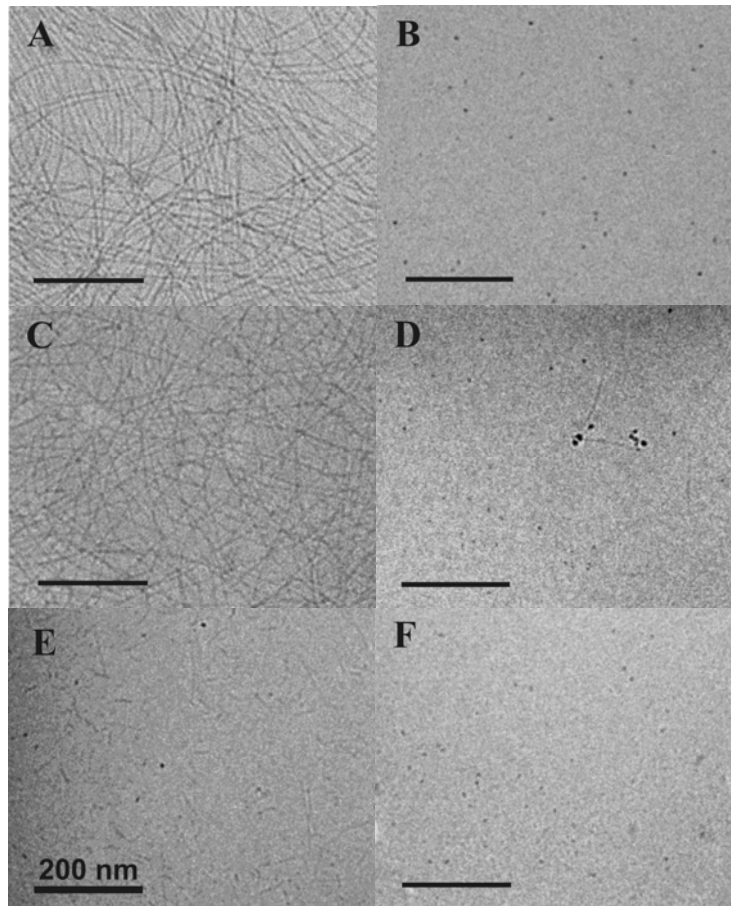


Abb. 3.11: Cryo-TEM-Abbildungen wässriger Suspensionen von Gemischen der Polymethylen-1, ω -bis(phosphocholine) mit unterschiedlicher Kettenlänge. Der Balken entspricht 200 nm.

PC-C28/32-PC:

A: 20°C, flexible Fasern;

B: 55°C, sphärische Mizellen;

PC-C26/32-PC:

C: 20°C, steife Fasern;

D: 55°C, sphärische Mizellen;

PC-C24/32-PC:

E: 20°C, kurze Faserstücke und sphärische Mizellen;

F: 42°C, sphärische Mizellen.

zunehmende Packungsprobleme innerhalb der Fasern zurückführen. Oberhalb der ersten Umwandlungstemperatur wandeln sich die Fasern aller untersuchten Gemische in sphärische Mizellen um (siehe Abb. 3.11B, D und F). Elektronenmikroskopische Untersuchungen oberhalb der zweiten Phasenumwandlung waren dagegen nicht möglich, da cryo-TEM-Proben nur bis maximal 55°C präpariert werden konnten.

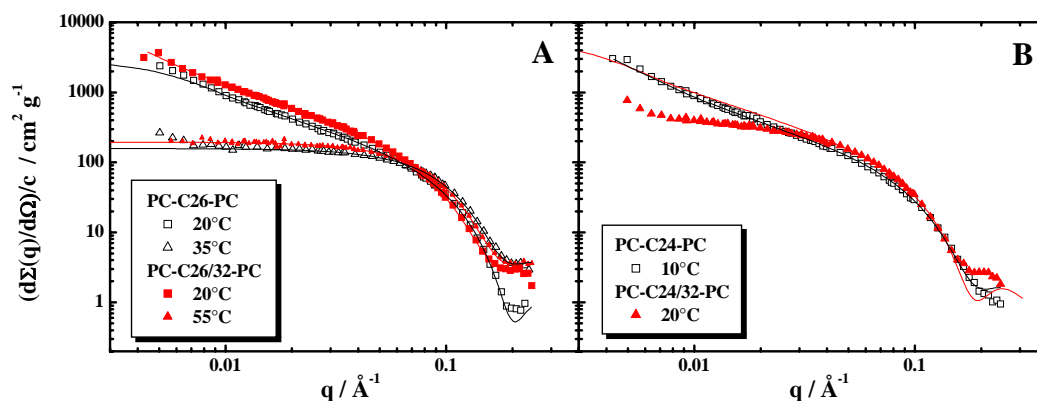


Abb. 3.12: SANS-Daten wässriger Suspensionen von Gemischen der Polymethylen-1, ω -bis(phosphocholine) mit unterschiedlichen Kettenlängen (mit IFT Fits). (A) PC-C26/32-PC bei 20 und 55°C; (B) PC-C24/32-PC bei 20°C. Daten für PC-C26-PC und PC-C24-PC sind zum Vergleich dargestellt.

Da bei der Präparation der cryo-TEM-Proben bei höheren Temperaturen die Bildung von Artefakten nicht ausgeschlossen werden kann, wurden zur Bestimmung der Aggregatform zusätzliche SANS-Messungen durchgeführt. Dabei ist es möglich, mit Hilfe der Streuintensität Veränderungen der Aggregatgröße direkt zu verfolgen. Aus dem Anstieg der Streuintensitäten bei kleinen q -Werten lassen sich für die von uns untersuchten Mischungen die folgenden Aggregatstrukturen ermitteln: lange Fasern für PC-C26/32-PC bei 20°C und sphärische Mizellen bei 55°C (siehe Abb. 3.12A und Anhang C), sowie kurze Faserstücken für PC-C24/32-PC bei 20°C und sphärische Mizellen bei 42 und 70°C (siehe Abb. 3.12B und Anhang C).

Diese Beobachtungen zeigen deutlich, dass Gemische bestehend aus Polymethylen-1, ω -bis(phosphocholinen) verschiedener Alkylkettenlänge stabile Fasern ausbilden, solange der Unterschied in der Alkylkettenlänge sechs Methylengruppen nicht übersteigt (Meister et al., 2008b).

3.1.4. Charakterisierung der helikalen Faserüberstruktur

Die Selbstaggregation einkettiger, symmetrischer Polymethylen-1, ω -bis(phosphocholine) mit Kettenlängen von C26 bis C32 führt bei 20°C zum Auftreten von Nanofasern, die allein durch hydrophobe Wechselwirkungen der Alkylketten gebildet werden. Die Dicke dieser Fasern beträgt 5 bis 7 nm, was der Länge der Bolaamphiphile entspricht. Cryo-TEM-Aufnahmen von PC-C32-PC legten die Vermutung nahe, dass diese Nanofasern eine helikale Überstruktur aufweisen (siehe Abb. 3.13, Köhler et al. (2004b)). Eine zweifelsfreie Beschreibung war jedoch aufgrund der zu geringen Auflösung der cryo-TEM-Technik bisher nicht möglich. Aus diesem Grund führten wir AFM- und SANS-Untersuchungen sowie Monte-Carlo-Simulationen unter Verwendung eines *coarse-grained*³-Bolaamphiphil-Modells durch, um die Existenz der helikalen Überstruktur der Nanofasern nachzuweisen.

Für die AFM-Untersuchungen verwendeten wir wässrige Suspensionen des Bolaamphiphils PC-C34-PC. Die gegenüber PC-C32-PC um zwei C-Atome längere Alkylkette sollte den Faserdurchmesser erhöhen und damit die Visualisierung vereinfachen.

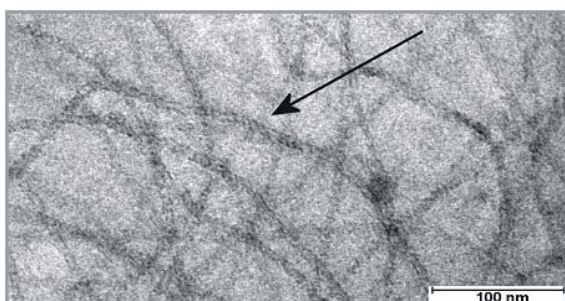


Abb. 3.13: Cryo-TEM-Abbildung von PC-C32-PC-Fasern. Der Pfeil weist auf eine mögliche helikale Strukturierung der Fasern hin (Köhler et al., 2004b). Der Balken entspricht 100 nm.

PC-C34-PC zeigt das gleiche Aggregationsverhalten wie seine kürzerkettigen Analoga, nur ist die Umwandlungstemperatur, bei der die Fasern in mizellare Aggregate zerfallen, zu höheren

³ grobkörnig

Temperaturen verschoben (51°C; Meister et al., 2008a). Abbildung 3.14A zeigt eine AFM-Aufnahme einzelner Nanofasern sowie Faserbündel, aufgenommen in wässriger Suspension. Die Analyse des Höhenprofils bestätigt einen Faserdurchmesser von 4.5 nm, der etwa der Länge des Bolaamphiphils entspricht. Dieser Wert ist etwas kleiner als die mittels TEM bestimmte Faserdicke, liegt jedoch innerhalb der Präzision beider Methoden. Die Pfeile in Abbildung 3.14B markieren Fasersegmente mit rechtshändiger (durchgezogener Pfeil) und linkshändiger (gestrichelter Pfeil) helikaler Struktur innerhalb einer Faser. Das Höhenprofil (unten rechts) zeigt eine helikale Ganghöhe von 8 nm. Damit gelang uns erstmals die Beobachtung beider chiraler Formen. In den früheren TEM-Experimenten waren Auflösung und Kontrast nicht hoch genug, um beide Chiralitäten nachweisen zu können. In Abbildung 3.14B ist erkennbar, dass die Fasersegmente unterschiedlicher Chiralität durch einen Defekt unterbrochen sind. Wie bereits vermutet, ist die helikale Struktur auf den im Vergleich zur kleinen Querschnittsfläche der Alkylkette größeren Platzbedarf der Kopfgruppen zurückzuführen.

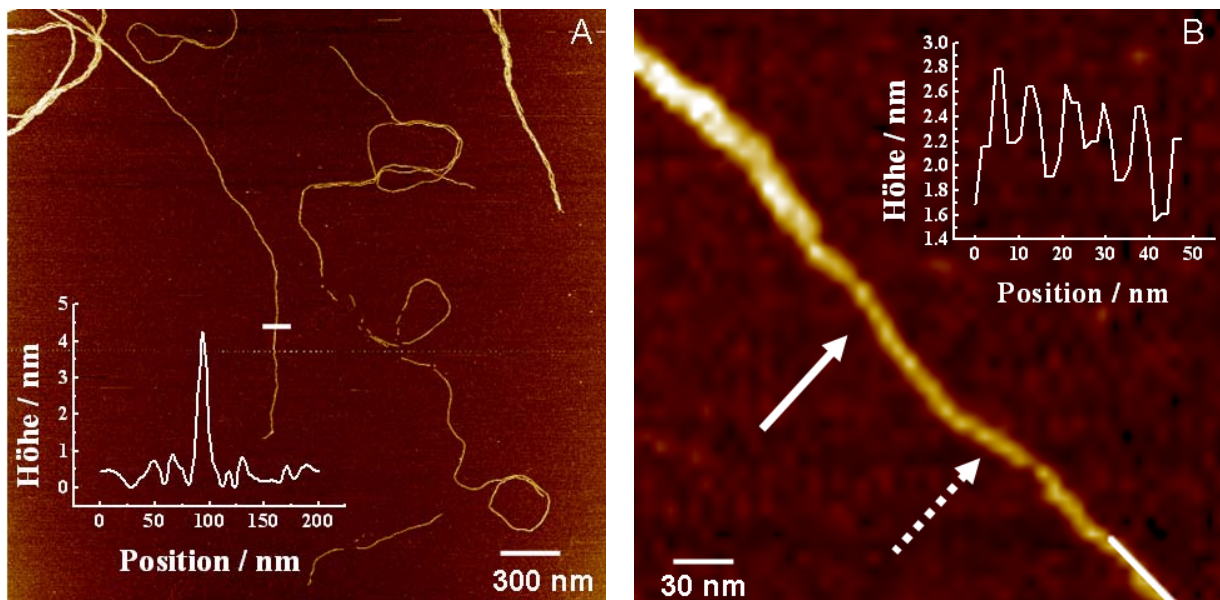


Abb. 3.14: AFM-Aufnahmen (*tapping mode*) selbstaggregierter PC-C34-PC-Moleküle. In (A) zeigt das Höhenprofil einen Faserdurchmesser von 4.5 nm an. In (B) weist der durchgezogene Pfeil auf eine rechtsdrehende, der gestrichelte Pfeil auf eine linksdrehende helikale Überstruktur innerhalb einer Faser hin. Das Höhenprofil zeigt eine helikale Ganghöhe von 8 nm an.

SANS ist eine weitere geeignete Methode, mit der die Form von Aggregatstrukturen amphiphiler Moleküle in Wasser untersucht werden kann. Abbildung 3.15 zeigt die Streuintensität einer wässrigen Suspension von PC-C34-PC. Die Daten wurden mittels indirekter Fourier-Transformation der Streuintensität (Glatter, 1977) unter der Annahme unendlich langer Objekte analysiert (siehe Anhang C). Sie ergaben einen Faserdurchmesser von 5.43 nm und eine Dichte von 10 Molekülen pro 1 nm Fasersegment. Der ermittelte

Durchmesser stimmt recht gut mit den AFM-Daten (4.5 nm) überein und entspricht der Länge eines Bolaamphiphils.

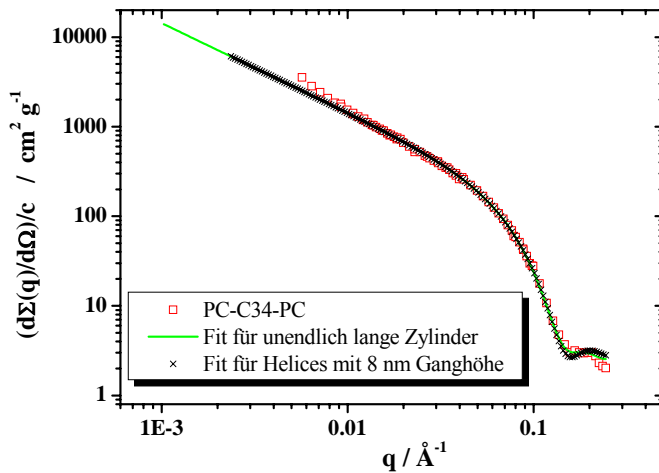


Abb. 3.15: SANS-Daten einer wässrigen Suspension von PC-C34-PC bei 25°C mit Fits für unendlich lange Zylinder und Helices mit einer Ganghöhe von 8 nm.

In einem zweiten Schritt wurden die Streudaten mit einem Modell helikaler Struktur (Lebedev et al., 2003) und einer Ganghöhe von 8 nm gefittet. Abbildung 3.15 zeigt, dass die Daten durch beide Modelle gleich gut beschrieben werden. Dies bedeutet, dass die SANS-Daten in Übereinstimmung mit den AFM-Ergebnissen stehen und sie der Ausbildung von Fasern mit helikaler Überstruktur nicht widersprechen. Da außer TEM, AFM und SANS keine weiteren Untersuchungsmethoden einen Nachweis der helikalen Überstruktur erbringen können, veranlassten wir Monte-Carlo-Simulationen des Selbstaggregationsprozesses der Bolaamphiphile in wässriger Lösung. Diese wurden von Dr. Mirco Wahab (TU Freiberg) durchgeführt (Mögel, 2006). Die Ergebnisse sind an dieser Stelle nur soweit dargestellt, wie sie zum Verständnis unserer Untersuchungen von Bedeutung sind.

Das *coarse-grained*-Modell für PC-C32-PC besteht aus einer steifen Perlenschnur mit 10 sphärischen Segmenten. Davon repräsentieren acht gleichgroße Segmente die Alkylkette und die beiden äußeren Segmente entsprechen mit einem geringfügig größeren Durchmesser den Kopfgruppen (siehe Abb. 3.16A).

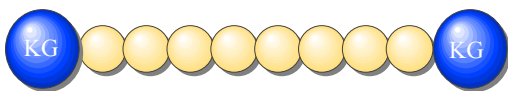
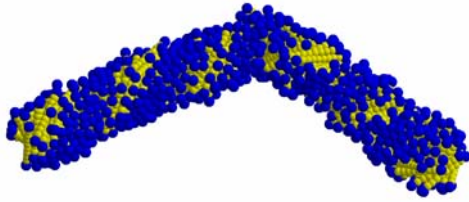
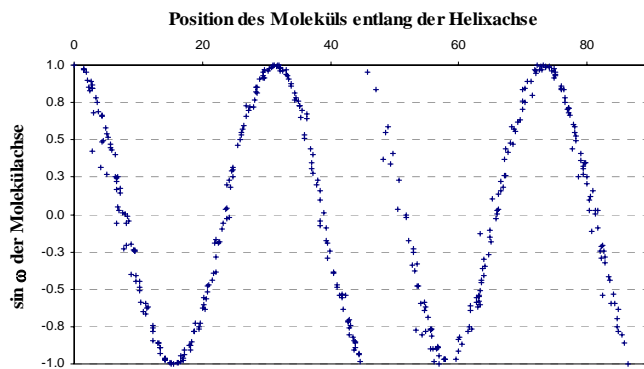


Abb. 3.16: Selbstaggregation zu Nanofasern mit helikaler Überstruktur in einem simulierten System von 4000 Bolaamphiphilen (Mögel, 2006).

A: *Coarse-grained*-Modell von PC-C32-PC bestehend aus 2 Kopfgruppen (KG) und 8 Kettensegmenten.



B: Selbstaggregierte Faser (397 Bolaamphiphile).



C: Sinus des azimuthalen Winkels ω der Molekülachse, projiziert auf eine Ebene rechtwinklig zur Helixachse.

Die Annahme einer steifen Kette stammt aus FT-IR-Daten, die zeigen, dass die Alkylketten hauptsächlich in der *all-trans*-Konformation vorliegen. Die Monte-Carlo-Simulationen wurden in einer kubischen Simulationsbox unter periodischen Randbedingungen in Gegenwart von Wassermolekülen durchgeführt. Ausgehend von einer zufälligen Verteilung der Moleküle bildet das System während der Relaxation in die Gleichgewichtskonfiguration Aggregate. Form, Größe und Struktur dieser Aggregate hängen von der Konzentration der Bolaamphiphile, der Temperatur und dem Verhältnis von Kopf- zu Kettendurchmesser ab. Beträgt dieses Verhältnis 1.4, so bilden sich innerhalb eines beschränkten Temperaturbereiches Nanofasern mit helikaler Überstruktur (siehe Abb. 3.16B). Die Bolaamphiphile sind innerhalb der Faser in geneigter Orientierung in Bezug auf die Faserlängsachse ausgerichtet. Dies führt zu einer helikalen Struktur der Kopfgruppen mit der in Abbildung 3.16C dargestellten Periodizität. Die Ergebnisse dieser Simulationen zeigen, dass steife achirale bipolare Moleküle aufgrund geometrischer Packungsbeschränkungen in der Tat in der Lage sind, chirale Aggregate zu bilden (Meister et al., 2008a).

3.2. Wechselwirkung von PC-C32-PC mit Phospholipiden

Die Selbstaggregation von Phospholipiden in Wasser wird wesentlich durch hydrophobe Wechselwirkungen bestimmt. Sie führt zur Bildung von Vesikeln, die seit mehr als 20 Jahren vielversprechende Arzneistoffträger für pharmazeutische Anwendungen darstellen (Bangham, 1983 und Cheong et al., 2006). Der größte Nachteil dieser kolloidalen Partikel ist ihre Instabilität. Eine Möglichkeit, dieses Problem zu lösen, besteht im Einbau bipolarer Amphiphile, die als „Nieten“ im Doppelschichtsystem fungieren. Diese Strategie findet sich in der Natur, die Tetraetherlipide zur Membranstabilisierung von Archaeobakterien nutzt (Gabriel et al., 2000). Diese Bakterien leben unter extremen Bedingungen wie hohen oder niedrigen Temperaturen, in extrem sauren oder in anaeroben Umgebungen (Gambacorta et al., 1995). Die Wirksamkeit dieser Strategie wurde für eine große Anzahl von Modell-Bolaamphiphilen getestet (Benvegnu et al.; 2004). Zweikettige Bolaamphiphile mit Isoprenylketten verschiedener Länge und Cyclopentanringen wurden dazu an Phosphocholin- oder Zucker-Kopfgruppen über Etherbindungen geknüpft (Benvegnu et al., 2005 und Brard et al., 2004). Aufgrund der anspruchsvollen Synthese dieser Verbindungen wurden zahlreiche Versuche unternommen, um Bolaamphiphile unter Beibehaltung ihrer membranspannenden Eigenschaften chemisch weiter zu vereinfachen (Meister und Blume, 2007). Einkettige Moleküle verlieren jedoch häufig diese Eigenschaft und bilden eine sogenannte Haarnadel- oder U-förmige Konformation innerhalb einer Schicht des Doppelschichtsystems aus (Jasyasuriya et al., 1990 und Aihua et al., 2003).

Das Ziel der vorliegenden Untersuchungen bestand darin, das Mischungsverhalten des einkettigen Bolaamphiphils PC-C32-PC mit den zweikettigen Phospholipiden 1,2-Dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholin (DPPC), 1,2-Dimyristoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholin (DMPC) und 1-Palmitoyl-2-oleoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholin (POPC) zu untersuchen. Dazu wurden verschiedene Verhältnisse von Bolaamphiphil zu Phospholipid gewählt, um das Phasenverhalten mittels DSC und TEM zu untersuchen. Dabei sollte geklärt werden, ob PC-C32-PC in Phospholipidvesikel eingebaut werden kann und inwieweit Phospholipide mit Bolaamphiphil-Fasern wechselwirken.

3.2.1. Mischungsverhalten von PC-C32-PC und DPPC

Für Mischungsexperimente des Bolaamphiphils PC-C32-PC wählten wir zunächst das zweikettige Phospholipid DPPC mit einer Kettenlänge von 16 Kohlenstoffatomen, was der halben Länge der Alkylkette von PC-C32-PC entspricht. In Abbildung 3.17 (Mitte) sind die strukturellen Proportionen beider Komponenten dargestellt. Die CPK⁴-Modelle zeigen, dass PC-C32-PC, aufgrund des fehlenden Glycerolgerüsts geringfügig kürzer erscheint als die Dicke einer geordneten DPPC-Bischicht mit senkrecht stehenden Ketten. Diese Darstellung

⁴ Corey, Pauling und Koltun

ist jedoch nur schematisch, da DPPC bei niedrigen Temperaturen in Wirklichkeit eine L_{β} -Phase mit geneigten Ketten ausbildet.

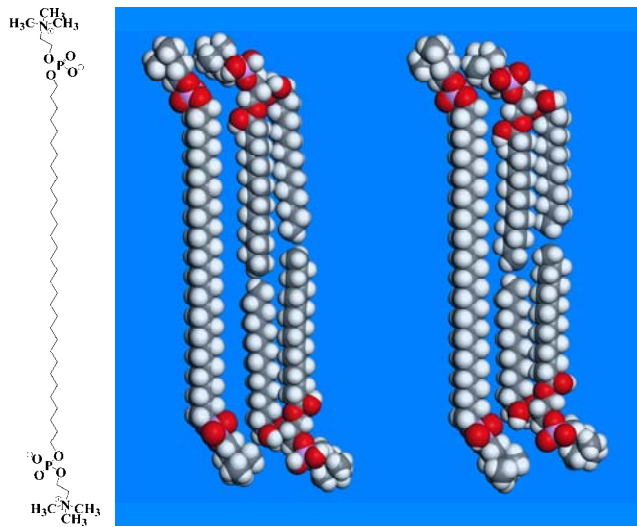


Abb. 3.17: Chemische Struktur des Bolaamphiphils PC-C32-PC (links). Längenvergleich von PC-C32-PC mit DPPC (Mitte) und DMPC (rechts) in schematischer Orientierung einer Bilschicht.

Zunächst untersuchten wir das thermotrope Verhalten 3 mM wässriger Suspensionen von PC-C32-PC/DPPC-Mischungen verschieden molarer Verhältnisse mittels DSC (siehe Abb. 3.18). Die Thermogramme zeigen in Abbildung 3.18A für reines DPPC (Verhältnis 0:1) die zwei bekannten endothermen Phasenumwandlungen: die Vorumwandlung von der L_{β} -Phase zur P_{β} -Phase sowie die Hauptumwandlung (41.7°C) in die L_{α} -Phase, bei der die Alkylketten ihre Konformation von *all-trans*- zu einem großen Anteil an *gauche*-Konformeren ändern. Im Falle des reinen Bolaamphiphils PC-C32-PC ist der Peak mit der größten latenten Wärme (48.4°C) mit dem Zusammenbruch der Fasern verbunden (Köhler et al., 2004b). Die sehr breite Hochtemperaturumwandlung (74°C) findet innerhalb des Temperaturbereiches statt, wo mizellare Nanopartikel gefunden wurden. Diese Umwandlung wird vermutlich durch eine zunehmende Unordnung der Alkylketten innerhalb der Nanopartikel hervorgerufen. Die Abkühlkurven sind in Abbildung 3.18B dargestellt. Im Gegensatz zu den scharfen exothermen Umwandlungen von DPPC, zeigt das Bolaamphiphil PC-C32-PC sehr breite Umwandlungen mit einer starken Hysterese der ersten Umwandlung und sehr geringen Enthalpien, was auf eine kinetisch gehinderte Rückbildung der Faserstruktur hindeutet.

Die Heizkurven der PC-C32-PC/DPPC-Gemische zeigen für alle Mischungsverhältnisse eine konstante Hauptumwandlungstemperatur für DPPC von 41.7°C , die in den Abkühlkurven bei geringfügig niedriger Temperatur (41°C) erscheint. Mit zunehmendem Anteil an PC-C32-PC tritt eine zusätzliche Schulter konstanter latenter Wärme bei höheren Temperaturen ($\sim 45^{\circ}\text{C}$) auf. Der Ursprung dieser Schulter ist unklar, jedoch deutet die ungeänderte Hauptumwandlung des DPPC-Peaks darauf hin, dass PC-C32-PC nur zu einem geringen Teil in die DPPC-Vesikel eingebaut wird.

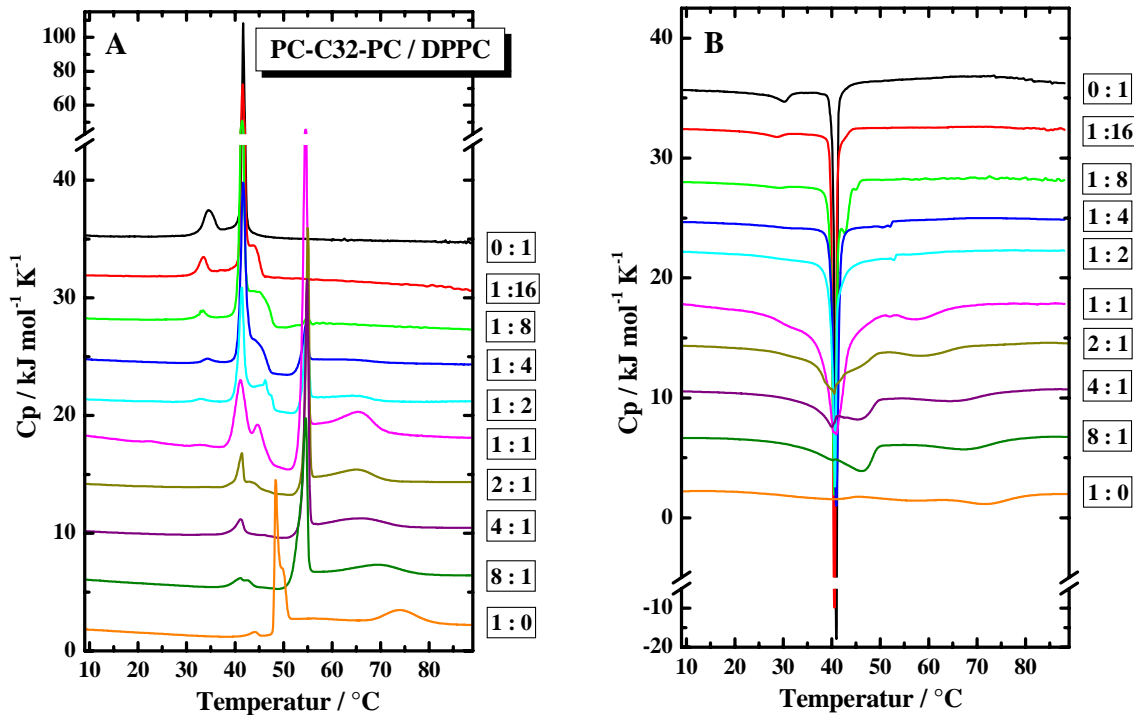


Abb. 3.18: DSC-Kurven wässriger Suspensionen von PC-C32-PC/DPPC mit verschiedenen molaren Verhältnissen (**A:** Heizkurven, **B:** Abkühlkurven).

Aus der Literatur ist bekannt, dass DPPC bei Raumtemperatur facettierte Vesikel bildet, da das Lipid in der Gelphase über Alkylketten mit überwiegender all-*trans*-Konformation verfügt (Andersson et al., 1995). Diese facettierten Vesikel wurden mittels cryo-TEM sichtbar gemacht (siehe Abb. 3.19A-D). Wir vermuteten, dass das Bolaamphiphil in diese Vesikel an Defektstellen der facettierten Bilschichten eingebaut werden könnte. Abbildung 3.19A weist jedoch die Anwesenheit von Fasern auch bei niedrigen Verhältnissen von 1:16 nach, für die noch kein den Fasern entsprechender DSC-Peak beobachtet werden konnte, da die Umwandelungsenthalpie der Fasern zu gering ist. Offensichtlich ziehen es die Bolaamphiphile vor, sich untereinander zu Fasern zusammenzulagern. Dies ist vermutlich auf den im Vergleich zum Kettenquerschnitt größeren Durchmesser der Kopfgruppen zurückzuführen. Der Einbau von Bolaamphiphilen in eine lamellare Struktur scheint deshalb Packungsprobleme zu verursachen. Dabei ist die Bildung von Hohlräumen energetisch ungünstiger als die Packungsprobleme innerhalb der Fasern, die zur Exposition hydrophober Oberflächen führen.

Mit zunehmendem Anteil an PC-C32-PC werden die Fasern die dominierenden Aggregate (siehe Abb. 3.19B, D und E). Wie erwartet, werden verschiedene Vesikelformen beobachtet, wenn die Proben von Temperaturen oberhalb der Hauptumwandlung von DPPC gequenchet werden. Die Abbildungen 3.19C und F zeigen nicht-facettierte Vesikel mit glatten Bilschichten, die typisch für flüssig-kristalline Phasen sind.

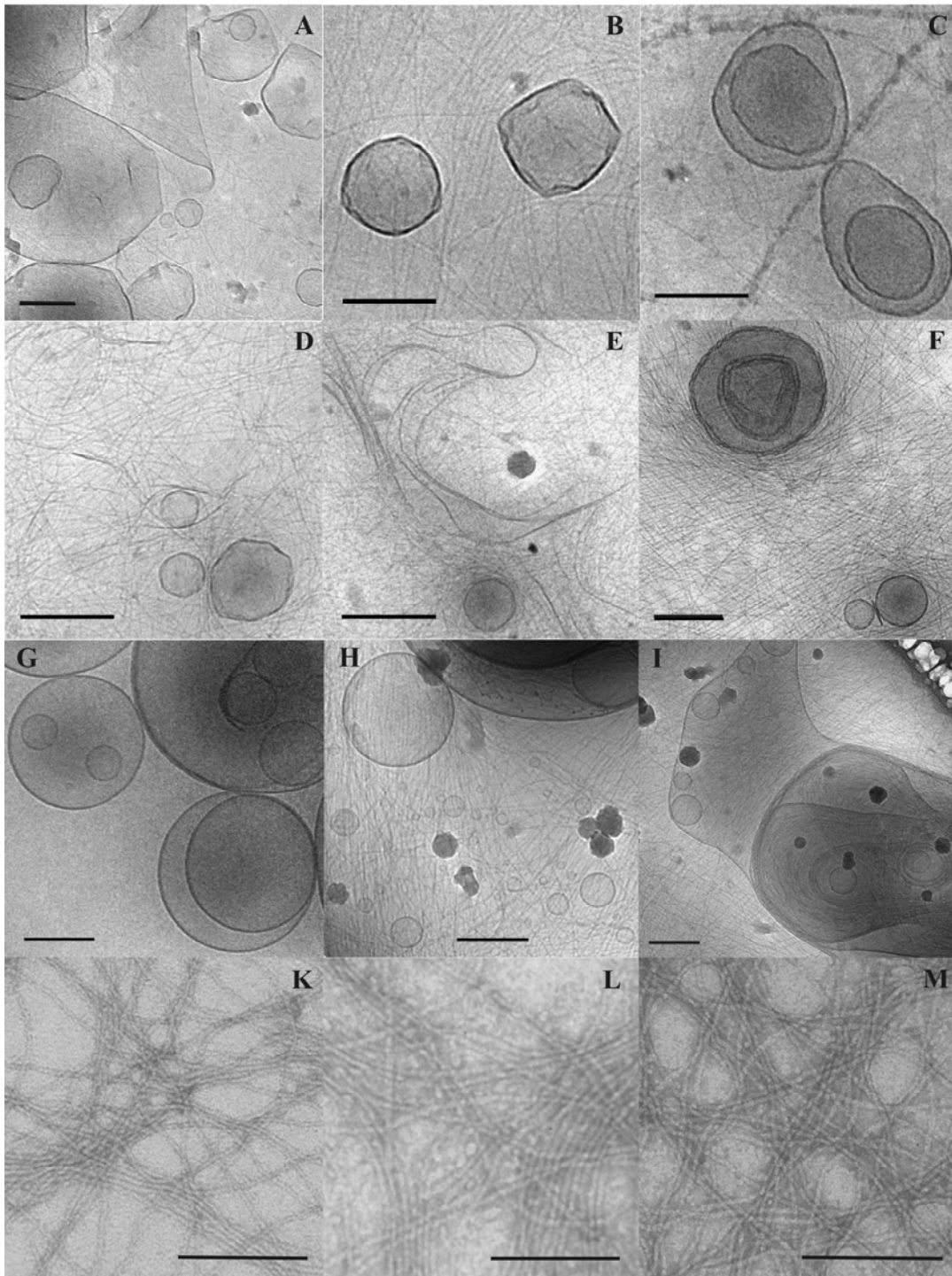


Abb. 3.19: (A-I) Cryo-TEM Aufnahmen wässriger Suspensionen von PC-C32-PC/DPPC-Mischungen mit verschiedenen molaren Verhältnissen, präpariert bei verschiedenen Temperaturen (A-F), POPC (G) und PC-C32-PC/POPC (H,I). Der Balken entspricht 200 nm. (A) 1:16, 20°C, (B) 1:4, 20°C, (C) 1:4, 50°C, (D) 1:1, 20°C, (E) 4:1, 20°C, (F) 4:1, 50°C, (G) 20°C, (H, I) 1:8, 20°C. (K-M) TEM-Aufnahmen negativ kontrastierter Suspensionen von PC-C32-PC (K), PC-C32-PC/DPPC (1:4) (L) und PC-C32-PC/POPC (1:1) (M). Der Balken entspricht 100 nm.

Die DSC-Heizkurven der PC-C32-PC/DPPC-Mischungen mit hohem Bolaamphiphil-Anteil zeigen eine Hochtemperaturverschiebung der ersten Umwandlung in den Fasern von 6 K (siehe Abb. 3.18A). Diese Verschiebung ist unabhängig vom molaren Verhältnis der Komponenten und ist vermutlich auf den Einbau von DPPC in PC-C32-PC-Fasern zurückzuführen. Da die Faseroberfläche aufgrund des Unterschiedes von Kettenquerschnittsfläche und Kopfgruppe nicht komplett von Kopfgruppen bedeckt ist, sind hydrophobe Oberflächen teilweise dem Wasser ausgesetzt. Diese sind für DPPC-Moleküle mit ihren kürzeren Ketten leicht erreichbar, sodass DPPC-Moleküle bis zu einem bestimmten Verhältnis, bei dem die Exposition der hydrophoben Oberflächen minimiert wird, in die Fasern eingebaut werden sollten. Die beobachtete Verschiebung der ersten Umwandlung des Bolaamphiphils zu höheren Temperaturen resultiert also offensichtlich aus dem stabilisierenden Einbau von DPPC-Molekülen in der Faserstruktur.

Auch die Abkühlkurven zeigen eine Änderung des thermischen Verhaltens an. Die Rückbildung der Fasern wird durch einen stärker ausgeprägten exothermen Peak bei 46°C als für die reinen Fasern angezeigt. Aus der DSC-Kurve kann für ein molares Verhältnis von 1:8 abgeschätzt werden, dass weniger als 10 mol% DPPC in die Fasern eingebaut wird. Diese geringe Menge ist jedoch ausreichend um die Fasern zu stabilisieren und den Hysterese-Effekt während des Kühlens zu reduzieren. Es wird später gezeigt, dass DMPC einen noch stärker stabilisierenden Effekt ausübt.

Die Hochtemperaturumwandlung der Nanopartikel wurde durch DPPC-Zugabe bei einem molaren Verhältnis von 1:1 von 74°C auf 65°C verschoben. Das zeigt, dass DPPC-Moleküle auch in Nanopartikel eingelagert werden, die oberhalb der ersten Umwandlung der Fasern auftreten (siehe Abb. 3.18A). Im Gegensatz zu den PC-C32-PC-Fasern, die nur eine begrenzte Anzahl an DPPC-Molekülen in die hydrophoben Furchen aufnehmen können, sind die Nanopartikel in der Lage, eine deutlich höhere Anzahl an DPPC-Molekülen einzulagern, da sich die Umwandlungstemperatur mit steigendem Gehalt an DPPC kontinuierlich zu niedrigeren Temperaturen verschiebt. Des Weiteren zeigt die Umwandlung innerhalb der mizellaren Aggregate eine Hysterese. So wurde die Umwandlungstemperatur bei einem 1:1-Mischungsverhältnis in der Abkühlkurve auf 60°C verschoben.

Die Abbildungen 3.19K und L zeigen TEM-Aufnahmen negativ kontrastierter Suspensionen von PC-C32-PC (K) und PC-C32-PC/DPPC (L) bei einem 1:4-Verhältnis. Es sind dichte Fasernetzwerke zu erkennen mit Unterschieden in den Faserdurchmessern von etwa 1 nm (3.5-4.5 nm). Die etwas dickeren Fasern des gemischten Systems lassen sich durch den Einbau von DPPC-Molekülen in die Faserstruktur erklären.

3.2.2. Mischungsverhalten von PC-C32-PC und DMPC

In einer nächsten Serie von Mischungsexperimenten verwendeten wir das Phospholipid DMPC, das über zwei Alkylketten mit jeweils 14 Kohlenstoffatomen verfügt. In diesem Fall ist das Bolaamphiphil PC-C32-PC etwas länger als die DMPC-Bischichtdicke (siehe

Abb. 3.17, rechts). Das temperaturabhängige Aggregationsverhalten wässriger Suspensionen von PC-C32-PC/DMPC-Mischungen verschiedener molarer Verhältnisse wurde ebenfalls mittels kalorimetrischer Messungen verfolgt. Die DSC-Thermogramme in Abbildung 3.20A zeigen, dass die Vorumwandlung (15.4°C) und die Hauptumwandlung von DMPC bei 24.2°C durch den zunehmenden Anteil an Bolaamphiphil nicht beeinflusst werden. In den Abkühlkurven (siehe Abb. 3.20B) ist die Hauptumwandlungstemperatur nur wenig zu niedrigeren Temperaturen (23.3°C) verschoben. Aus diesen Ergebnissen können wir schließen, dass DMPC-Vesikel nicht in der Lage sind, PC-C32-PC einzulagern.

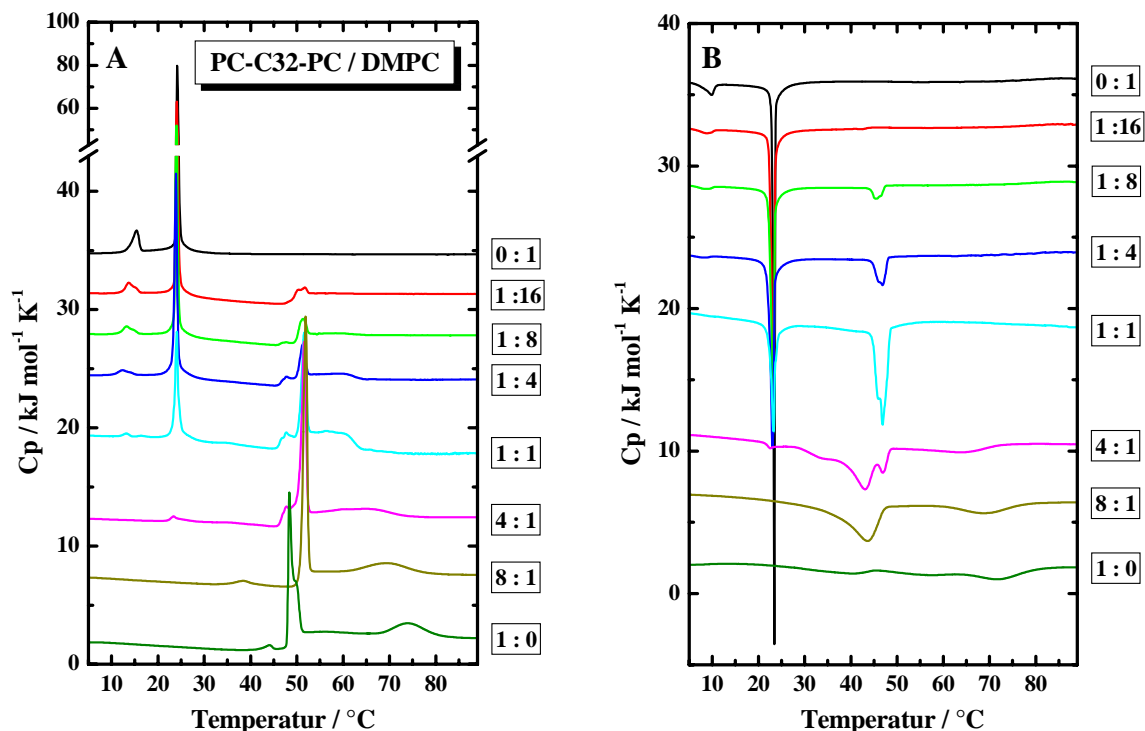


Abb. 3.20: DSC-Kurven wässriger Suspensionen von PC-C32-PC/DMPC mit verschiedenen molaren Verhältnissen (A: Heizkurven, B: Abkühlkurven).

Andererseits wird bei Zugabe von DMPC der endotherme Peak der ersten Umwandlung von PC-C32-PC um 3 K zu höheren Temperaturen verschoben. Diese Verschiebung ist damit kleiner als für Mischungen mit DPPC. Die kleine zusätzliche Schulter des Umwandlungspeaks der Fasern, die bei Mischungen mit DPPC beobachtet wird, tritt hier nicht auf, was für einen schwächeren Einfluss von DMPC auf die Faserstruktur spricht. Andererseits ist bei der 8:1 Mischung kein DMPC-Umwandlungspeak zu beobachten, was andeutet, dass die Fasern mehr DMPC einbauen können als DPPC. Ein weiterer wichtiger Unterschied erscheint in den Abkühlkurven, wo die latente Wärme des exothermen Peaks der ersten Umwandlung von PC-C32-PC deutlich größer wird. Die Hysterese dieses Peaks ist 5 K weniger ausgeprägt als für reines PC-C32-PC, sowie PC-C32-PC/DPPC-Mischungen. Die kürzeren Ketten von DMPC können effizienter in die hydrophoben Furchen der PC-C32-PC-

Fasern eingebaut werden, so dass sie die Rückbildung der Faserstruktur beim Abkühlen deutlich begünstigen.

3.2.3. Mischungsverhalten von PC-C32-PC und POPC

Für weitere Mischungsexperimente wählten wir das Phospholipid POPC, das zwei Alkylketten besitzt, wovon eine über eine Kohlenstoff-Doppelbindung in der Kettenmitte verfügt. Seine Phasenumwandlung von der Gel- zur flüssig-kristallinen Phase liegt bei -5°C (DeKrujff et al., 1973), so dass bei Raumtemperatur eine fluide Phase vorliegt. Da die Phasenumwandlung von POPC unterhalb des Temperaturlimits des zur Verfügung stehenden DSC-Gerätes liegt, war es nicht möglich, Änderungen der Peakposition für POPC, verursacht durch einen eventuellen Einbau des Bolaamphiphils in die POPC-Vesikel, zu verfolgen. Andererseits wollten wir zeigen, dass die Hauptumwandlung des Bolaamphiphils zu höheren Temperaturen verschoben werden kann, was auf einen Einbau von POPC in die Bolaamphiphil-Fasern zurückzuführen wäre. Kalorimetrische Untersuchungen wurden deshalb nur für ein PC-C32-PC/POPC-Verhältnis von 1:1 durchgeführt, um den Einfluss von POPC auf die Faserbildung zu studieren. Die Heizkurve in Abbildung 3.21 zeigt für PC-C32-PC eine Verschiebung der ersten Umwandlung von 4 K zu höheren Temperaturen an, was auf eine Stabilisierung der Faserstruktur hindeutet. Die Hochtemperaturumwandlung ist dagegen wie für DPPC zu niedrigeren Temperaturen verschoben, was auf den Einbau von POPC in die Nanopartikel schließen lässt. Die Hysterese der Faserbildung tritt beim Abkühlen unverändert auf.

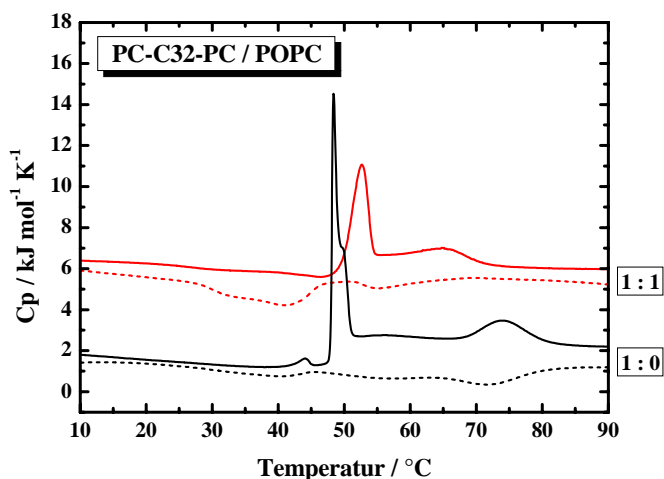


Abb. 3.21: DSC-Kurven wässriger Suspensionen von PC-C32-PC und PC-C32-PC/POPC = 1:1 (durchgezogene Linien: Heizkurven, gestrichelte Linien: Abkühlkurven).

Die cryo-TEM-Aufnahmen in Abbildung 3.19 zeigen reine POPC-Vesikel in fluidem Zustand (G) und ähnliche Vesikelformen für die Mischungen (H,I). Ein dichtes Fasernetzwerk ist zu erkennen, wobei die Fasern teilweise in den großen vesikulären Strukturen (I) eingeschlossen sind. Negativ kontrastierte Suspensionen wurden für einen Vergleich der Faserdicke genutzt (siehe Abb. 3.19K,M). Sie zeigen eine Zunahme der Faserdicke von etwa 1 nm durch Einbau von POPC in die Faserstruktur (M) im Vergleich zu reinen PC-C32-PC-Fasern (K) an.

Die vorgestellten Ergebnisse machen deutlich, dass PC-C32-PC nicht in Phospholipid-vesikel eingebaut wird und sich stattdessen zu Fasern zusammenlagert (Meister et al., 2007d). Dies ist vermutlich auf den im Vergleich zum Kettenquerschnitt größeren Durchmesser der Kopfgruppen zurückzuführen. Der Einbau in eine lamellare Struktur scheint deshalb zu Packungsproblemen zu führen, wobei die Bildung von Hohlräumen innerhalb der Bilschicht offensichtlich energetisch ungünstiger ist als die Exposition hydrophober Oberflächen, die durch Packungsprobleme innerhalb der Fasern hervorgerufen wird. Im Gegensatz dazu führt der Einbau von Phospholipiden in die Fasern zu einer Minimierung der hydrophoben Oberflächen und damit zu einer Stabilisierung der Faserstruktur.

3.3. Temperatur- und pH-abhängige Selbstaggregation der Polymethylen-1,ω-bis(phosphodimethylethanolamine)

Aufgrund geometrischer Packungseinschränkungen und der Möglichkeit intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden, bestimmt die Struktur der Kopfgruppe neben der Länge und dem Sättigungsgrad der Alkylketten das Aggregationsverhalten amphiphiler Moleküle in entscheidendem Maße. So nimmt beispielsweise die schrittweise N-Methylierung der Phosphoethanolamin-Kopfgruppe erheblichen Einfluss auf das Phasenverhalten von Phospholipiden (Koynova und Caffrey, 1994). Die Ursache hierfür liegt in der Änderung der Kopfgruppengröße und der Möglichkeit, Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden. Analoge Untersuchungen an Bolaamphiphilen sind bisher nicht bekannt und sollen im nachfolgenden Kapitel vorgestellt werden.

In der Literatur sind Bolaamphiphile beschrieben, die in wässriger Lösung Gele bilden. Diese sogenannten Hydrogelatoren lagern sich zu ausgedehnten Netzwerken zusammen, die vor allem durch starke Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert werden (Newkome et al., 1990; Engelhardt et al., 1996; Iwaura et al., 2002; Estroff und Hamilton, 2000; Estroff et al., 2003; Jung et al., 2002; Zhan et al., 2005). Köhler et al. (2004a) zeigte, dass auch ausschließlich über hydrophobe Wechselwirkungen stabilisierte Netzwerke von Bolaamphiphilen in der Lage sind Hydrogele auszubilden.

Im Rahmen dieser Arbeit werden Hydrogele, bestehend aus Polymethylen-1,ω-bis(phosphodimethylethanolaminen) (siehe Abb. 3.22), beschrieben, deren Aggregate sowohl durch Wasserstoffbrückenbindungen als auch durch hydrophobe Wechselwirkungen vernetzt sind.

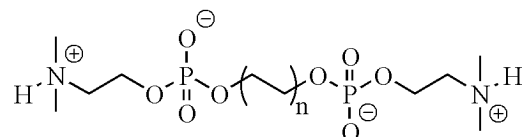


Abb. 3.22: Chemische Struktur der Polymethylen-1,ω-bis(phosphodimethylethanolamine) mit geradzahligem Kettenlängen von C32 ($n = 16$) bis C22 ($n = 11$) bei einem pH-Wert von 5.

Am Beispiel von Me₂PE-C32-Me₂PE werden temperatur- und pH-abhängige Hydrogele vorgestellt, die mittels DSC, TEM, SANS, FT-IR- und ³¹P-NMR-Spektroskopie sowie rheologischer Untersuchungen charakterisiert wurden. Des Weiteren wird das temperaturabhängige Verhalten der Bolaamphiphile unterschiedlicher Kettenlänge allein und in Mischung untereinander an ausgewählten Beispielen diskutiert.

3.3.1. Struktur-Eigenschaftsbeziehungen der Hydrogele von Me₂PE-C32-Me₂PE

Das Bolaamphiphil Me₂PE-C32-Me₂PE (siehe Abb. 3.23) besitzt in den Phosphodimethylammonium-Kopfgruppen jeweils ein dissoziationsfähiges Proton. Bei pH 5 liegt das Molekül im zwitterionischen Zustand vor. Während höhere pH-Werte nach Deprotonierung zu negativ geladenen Kopfgruppen führen, sind für sehr niedrige pH-Werte durch Protonierung der Phosphatgruppe positiv geladene Kopfgruppen zu erwarten.

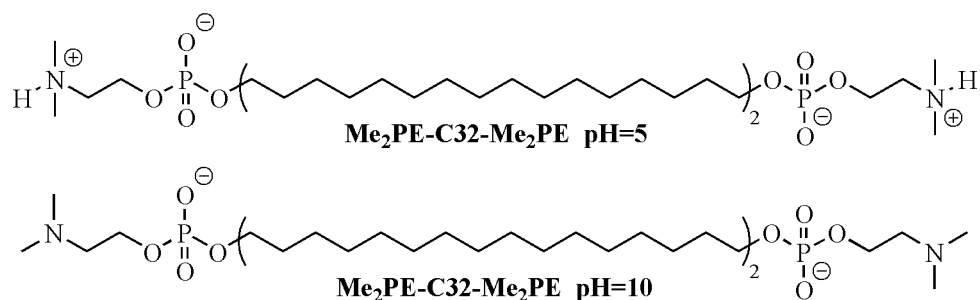


Abb. 3.23: Chemische Struktur des symmetrischen einkettigen Bolaamphiphils Me₂PE-C32-Me₂PE mit zwitterionischen Kopfgruppen bei pH 5 und mit negativ geladenen Kopfgruppen bei pH 10.

Durch Titration einer wässrigen Suspension wurden die apparenten pK_a-Werte von 3.3 für die Phosphatgruppe und 6.5 für die Dimethylammonium-Gruppe ermittelt. Um sicher zu sein, dass zwitterionische Kopfgruppen vorliegen, wurden die nachfolgenden Untersuchungen in acetat-gepufferten Lösungen durchgeführt.

Temperaturabhängige Aggregation bei verschiedenen pH Werten

pH 5. Hochverdünnte wässrige Suspensionen von Me₂PE-C32-Me₂PE bilden bei pH 5 nach dem Erwärmen auf 80°C und anschließendem Abkühlen auf Raumtemperatur leicht opaleszierende Gele. Bereits bei einer Konzentration von 1 mg ml⁻¹ an Bolaamphiphil wird eine vollständige Gelierung des Wassers beobachtet, sodass das Gläschen auf den Kopf gestellt werden kann, ohne dass die Suspension herunterläuft (siehe Abb. 3.24). Suspensionen einer Konzentration von 0.5 mg ml⁻¹ gelieren ebenfalls nach einigen Tagen bei 4°C. Die Gelstruktur ist über mehrere Jahre stabil, jedoch kann sie durch mechanische Bewegung oder durch Temperaturbehandlung oberhalb 70°C in eine klare isotrope Flüssigkeit überführt werden. Dieser Prozess ist vollständig reversibel.



Abb. 3.24: Aufnahme einer wässrigen Suspension (1 mg ml⁻¹) von Me₂PE-C32-Me₂PE (pH 5) in einem auf dem Kopf stehenden Glasfläschchen. Ein fast klares Hydrogel hat sich gebildet.

Cryo-elektronenmikroskopische Aufnahmen einer wässrigen Suspension von Me₂PE-C32-Me₂PE (0.3 mg ml⁻¹) zeigen bei Raumtemperatur ein dichtes Netzwerk von flexiblen Fasern, die eine Dicke von ungefähr 4 nm und eine Länge von mehreren Mikrometern aufweisen (siehe Abb. 3.25A). Einige Fasern umschließen linsenförmige Gebiete, an deren Enden extreme Krümmungen auftreten.

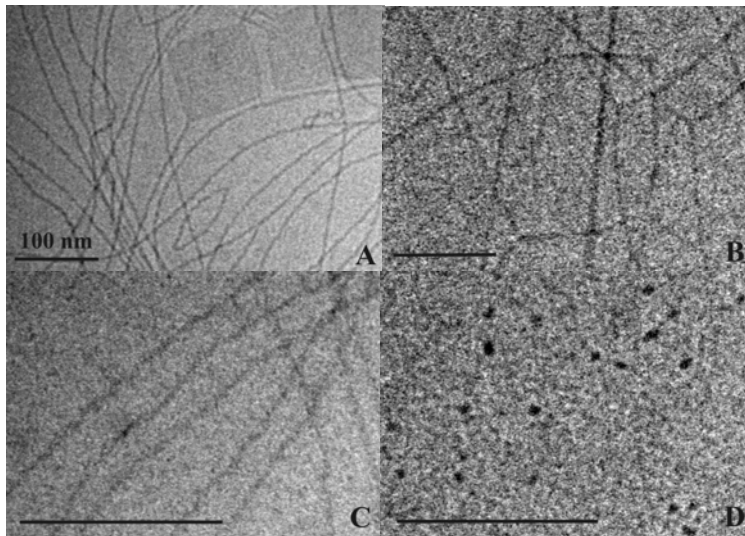


Abb. 3.25: Cryo-TEM-Abbildungen wässriger Suspensionen (1 mg ml^{-1}) von $\text{Me}_2\text{PE-C32-Me}_2\text{PE}$ bei pH 5 (A, B) und pH 10 (C, D), präpariert bei 20 und 60°C . Der Balken entspricht 100 nm.

A: 20°C , flexible Fasern, flächige Aggregate;

B: 60°C , steife Fasern;

C: 20°C , Fasern;

D: 60°C , sphärische Mizellen.

Wie im Falle von PC-C32-PC, so kann auch für $\text{Me}_2\text{PE-C32-Me}_2\text{PE}$ davon ausgegangen werden, dass die gebildeten Fasern eine helikale Überstruktur aufweisen, die in einigen Aufnahmen erkennbar ist (nicht gezeigt). Neben den Fasern zeigt Abbildung 3.25A dunkle, rechteckige Gebiete, deren Ursprung und zugrundeliegendes Packungsprinzip noch ungeklärt sind. Vermutlich handelt es sich dabei um lamellenförmige Aggregate. Bei 60°C sind die Fasern noch intakt, scheinen jedoch steifer zu sein (siehe Abb. 3.25B).

pH 10. Hochverdünnte wässrige Suspensionen von $\text{Me}_2\text{PE-C32-Me}_2\text{PE}$ bilden bei pH 10 Flüssigkeiten, die selbst bei einer Konzentration von 8 mg ml^{-1} nicht gelieren. Trotzdem zeigen die cryo-TEM-Aufnahmen einer wässrigen Suspension von 0.3 mg ml^{-1} an $\text{Me}_2\text{PE-C32-Me}_2\text{PE}$ bei Raumtemperatur Fasern einer Dicke von ungefähr 4 nm (siehe Abb. 3.25C). Bei 60°C sind die Fasern in sphärische Mizellen umgewandelt worden, die einen Durchmesser von etwa 3 nm aufweisen (siehe Abb. 3.25D).

DSC Untersuchungen

Die DSC-Heizkurve in Abbildung 3.26 zeigt für eine Suspension von 1 mg ml^{-1} an $\text{Me}_2\text{PE-C32-Me}_2\text{PE}$ bei pH 5 drei endotherme Umwandlungen. Der erste Peak mit der größten latenten Wärme erscheint bei 45°C und ist makroskopisch mit einer Änderung des viskoelastischen Verhaltens des Gels verbunden (siehe unten). Die zweite Umwandlung, die bei 68°C auftritt, ist mit dem Verlust der Geleigenschaften verbunden. Die dritte Umwandlung wird bei 85°C beobachtet. Die Kühlkurve zeigt ebenfalls drei Umwandlungen, wobei die dritte Umwandlung bei der gleichen Temperatur wie in der Heizkurve auftritt und die beiden anderen Umwandlungen zu niedrigeren Temperaturen verschoben sind. Offensichtlich ist die langsame Rückbildung des Gels für die beobachtete Hysterese verantwortlich. Während bei pH 5 nur geringe konzentrationsabhängige Änderungen der DSC-Kurven zu beobachten sind (nicht gezeigt), treten bei pH 10 deutliche Verschiebungen der zweiten und dritten endothermen Umwandlungen auf (siehe Abb. 3.26).

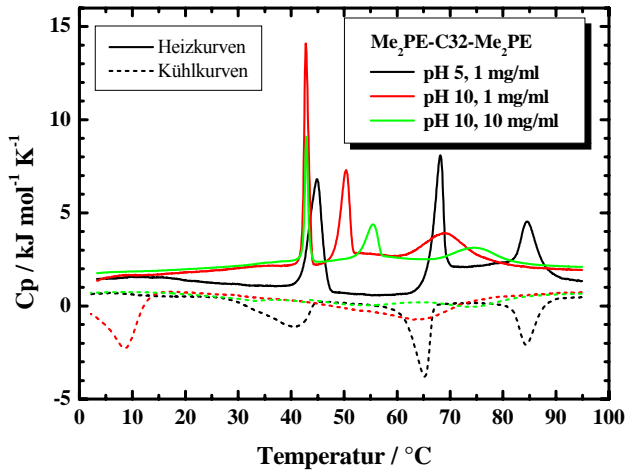


Abb. 3.26: DSC-Kurven wässriger Suspensionen von $\text{Me}_2\text{PE-C32-Me}_2\text{PE}$ bei pH 5 und 10 (1 und 10 mg ml^{-1}). Die Heizkurven sind als durchgezogene Linien, die Kühlkurven als gestrichelte Linien dargestellt.

Unabhängig von der Konzentration erscheint der erste Peak bei 43°C . Die für eine 1 mg ml^{-1} Suspension beobachteten zweiten und dritten Umwandlungen bei 50 und 69°C verschieben sich für eine 10 mg ml^{-1} Suspension zu höheren Temperaturen (55.5 und 75°C). Die Kühlkurve der niedriger konzentrierten Suspension weist eine breite Umwandlung bei etwa 63°C auf, sowie eine zu extrem niedrigen Temperaturen verschobene Umwandlung bei 8°C , die auf eine starke Hysterese bei der Faserrückbildung schließen lässt. Die Kühlkurve der höher konzentrierten Suspension zeigt dagegen sehr breite Umwandlungen, die sich über den gesamten Temperaturbereich erstrecken und fließend ineinander übergehen.

FT-IR-spektroskopische Untersuchungen

Temperaturabhängige FT-IR-Messungen an wässrigen Suspension (50 mg ml^{-1}) von $\text{Me}_2\text{PE-C32-Me}_2\text{PE}$ wurden bei pH 5 und 10 durchgeführt, um insbesondere Informationen über konformationelle Änderungen der hydrophoben Alkylkette zu gewinnen. Die Wellenzahl der symmetrischen Methylenstreckschwingungsbande stellt dabei ein Maß für die konformationelle Ordnung der Alkylketten dar. Bei pH 5 ist ein dreistufiger Gang der Wellenzahlen für die symmetrische CH_2 -Streckschwingungsbande zwischen 5 und 95°C zu beobachten (siehe Abb. 3.27A). Die Umwandlungen finden bei 44.8 , 68.7 und 80.6°C statt und stimmen recht gut mit den kalorimetrisch bestimmten Werten überein. Bei allen drei Umwandlungstemperaturen steigen sowohl die Wellenzahl als auch die Halbwertsbreite der symmetrischen CH_2 -Streckschwingungsbande deutlich an, was auf eine Abnahme des *trans/gauche*-Verhältnisses der C-C-Bindungen zurückzuführen ist. Bei niedrigen Temperaturen liegen die Wellenzahlen bei 2849 cm^{-1} , was auf eine fast vollständig gestreckte Kette in all-*trans*-Konformation innerhalb der Fasern hindeutet. Überraschenderweise ist die erste Umwandlung, bei der es sich um eine Faser-Faser-Umwandlung handelt, mit einer Zunahme der Wellenzahlen und damit des *gauche*-Anteils verbunden. Währenddessen kann bei 95°C von einem sehr hohen Anteil an *gauche*-Konformeren ausgegangen werden, der charakteristisch für sphärische Mizellen ist (2853.2 cm^{-1}). In der Kühlkurve erscheinen die

zweite und dritte Umwandlung bei der gleichen Temperatur wie in der Heizkurve. Unterhalb der zweiten Umwandlungstemperatur tritt eine Hysterese auf und die Wellenzahlen sinken erst bei 39°C.

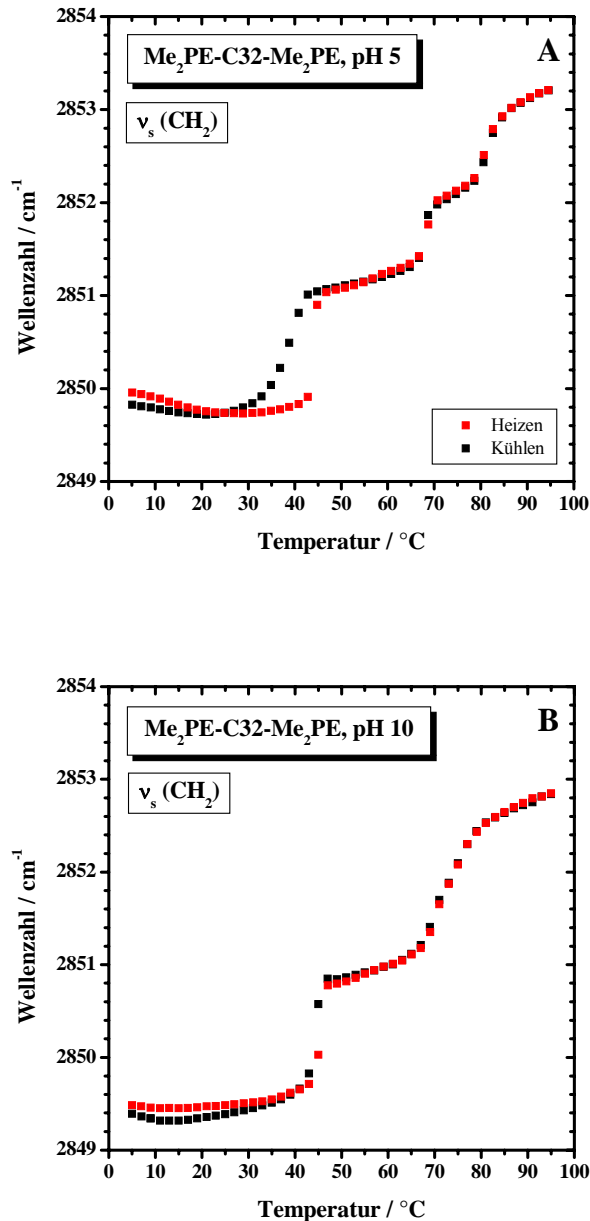


Abb. 3.27: Wellenzahlen der symmetrischen Methylenstreckschwingungsbande als Funktion von der Temperatur der wässrigen Suspensionen (50 mg ml⁻¹) von Me₂PE-C32-Me₂PE bei pH 5 (A) und 10 (B) (■ Heizkurve, ■ Kühlkurve).

Bei pH 10 ist ein zweistufiger Gang der Wellenzahlen für die symmetrische CH₂-Streckschwingungsbande zu beobachten (siehe Abb. 3.27B). Bei der ersten Umwandlung steigen Wellenzahl und Halbwertsbreite der Bande stark an. Bei der zweiten Umwandlungstemperatur, die entsprechend der DSC oberhalb von 55°C liegen sollte, ist nur eine geringe und gleichförmige Zunahme der Wellenzahl zu beobachten, was darauf hindeutet, dass diese Umwandlung nur mit einer geringen Änderung der Kettenkonformation verbunden ist. Die dritte Umwandlung ist dagegen wieder an einem deutlichen Sprung der

Wellenzahl zu erkennen. In der Kühlkurve ist keine Hysterese zu erkennen, die Umwandlungstemperaturen stimmen mit denen der Heizkurve überein.

Rheologische Untersuchungen

Das Bolaamphiphil $\text{Me}_2\text{PE-C32-Me}_2\text{PE}$ bildet bei pH 5 in verdünnter wässriger Suspension ab einer Konzentration von 0.5 mg ml^{-1} ein viskoses, transparentes Gel, das bis zu einer Temperatur von etwa 60°C stabil ist. Die Ursache für die Gelbildung liegt in der Ausbildung eines dichten Netzwerkes von Fasern, das mittels cryo-TEM nachgewiesen wurde (siehe Abb. 3.25A,B). Abbildung 3.28A zeigt für Suspensionen von 8 mg ml^{-1} bei 25°C , 42°C und 50°C die für viskoelastische Flüssigkeiten typischen Rheogramme. Bei niedrigen Frequenzen sind Speicher- und Verlustmodul G' und G'' unabhängig von der Frequenz, wobei G' bei 25°C und 42°C eine Größenordnung größer als G'' ist. Vergleichbare Werte von G' und G'' wurden bereits für PC-C32-PC bei 23°C nachgewiesen (Köhler et al., 2004a). Oberhalb der ersten Umwandlung (45°C) sinken beide Moduli bei 50°C deutlich ab (siehe Abb. 3.28B), wobei der Gelcharakter jedoch erhalten bleibt. Dieser Gelcharakter wird auch durch einen Verlustfaktor $\tan \delta (G''/G') < 1$ für alle untersuchten Temperaturen angezeigt. Da cryo-TEM-Untersuchungen bei 60°C die Existenz von Fasern nachweisen (siehe Abb. 3.25B), muss die Änderung des Gelcharakters oberhalb der ersten Umwandlungstemperatur von 45°C auf eine Änderung der Zahl der Verknüpfungspunkte zwischen den Fasern zurückzuführen sein. Es ist davon auszugehen, dass die Fasern unterhalb der ersten Umwandlungstemperatur sowohl durch VAN-DER-WAALS-Wechselwirkungen als auch durch intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen der Kopfgruppen vernetzt werden.

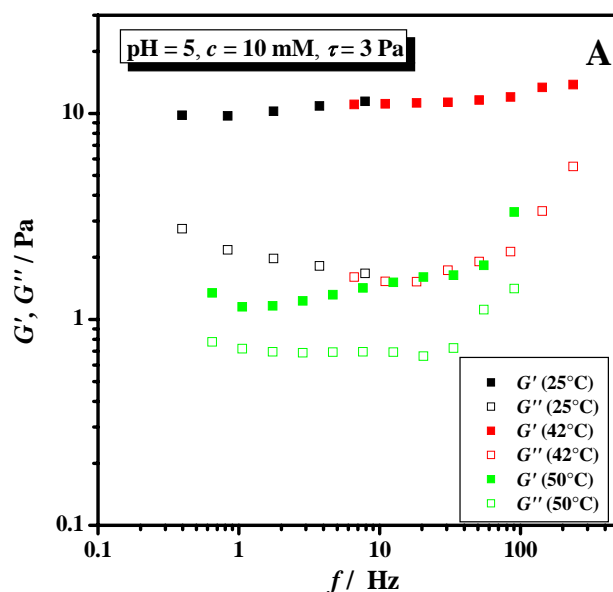
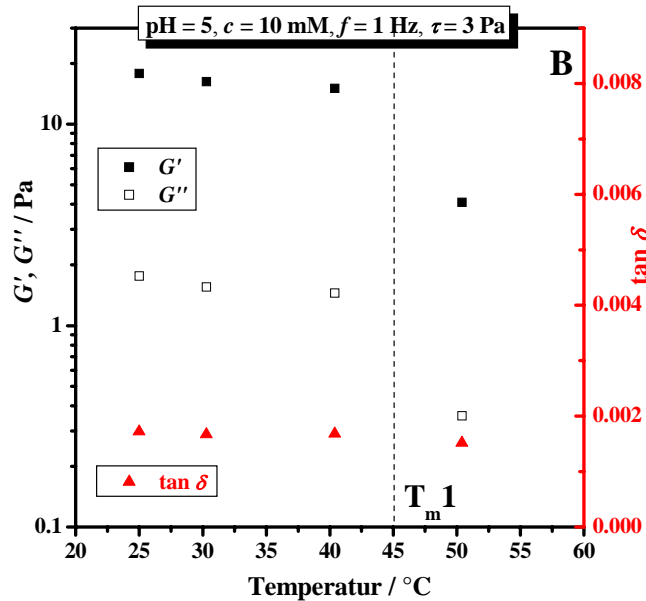


Abb. 3.28: (A) Rheogramme wässriger Suspensionen (pH 5) von $\text{Me}_2\text{PE-C32-Me}_2\text{PE}$ (8 mg ml^{-1}) bei 25, 42 und 50°C .



(B) Temperaturabhängigkeit von G' , G'' und vom Verlustfaktor $\tan \delta$. Die Umwandlungstemperatur (T_m1) ist als gestrichelte Linie gekennzeichnet.

Oberhalb 45 °C sinkt die Zahl der Verknüpfungspunkte, was auf den Verlust an hydrophoben Wechselwirkungen zwischen benachbarten Fasern und das gleichzeitige Aufbrechen eines Teils der Wasserstoffbrückenbindungen zurückzuführen ist. Vermutlich geht aufgrund der mittels ³¹P-NMR-Spektroskopie bestimmten erhöhten Mobilität der Kopfgruppen dabei auch die helikale Überstruktur der Fasern verloren (siehe unten).

Im Unterschied dazu verhält sich eine Suspension von Me₂PE-C32-Me₂PE bei pH 10 (8 mg ml⁻¹) wie eine Newtonsche Flüssigkeit mit einer Viskosität analog zu Wasser. Dieses Verhalten ist nicht überraschend, da bei pH 10 elektrostatische Abstoßungskräfte zwischen benachbarten, negativ geladenen Kopfgruppen auftreten, die eine Vernetzung der Fasern offensichtlich verhindern.

SANS-Untersuchungen

Die SANS-Untersuchungen an Me₂PE-C32-Me₂PE wurden an wässrigen Suspensionen unterschiedlicher Konzentration bei pH 5 und pH 10 durchgeführt. Die in Abbildung 3.29 dargestellten Streuintensitäten wurden bezüglich der Konzentration an Bolaamphiphil normiert. Bei kleinen q -Werten kann aus dem Anstieg der Streuintensitäten direkt auf die Aggregatform geschlossen werden: stäbchenförmig für pH 5 bei 20 °C und 50 °C sowie für pH 10 (10 mg ml⁻¹) bei 20 °C und nahezu sphärisch für pH 5 bei 75 °C (siehe Anhang C). Für Me₂PE-C32-Me₂PE wird bei 20 °C und pH 10 ein konzentrationsabhängiger Übergang von einem System mit kleinen, sphärischen Aggregaten (1 mg ml⁻¹) über geringe Anteile an kurzen stäbchenförmigen Aggregaten (2 mg ml⁻¹), bis zu einem hohen Anteil an stäbchenförmigen Aggregaten (10 mg ml⁻¹) beobachtet (siehe Abb. 3.29B). Im Gegensatz dazu zeigen die SANS-Daten von Me₂PE-C32-Me₂PE bei pH 5 keine Konzentrationsabhängigkeit der Aggregatstruktur.

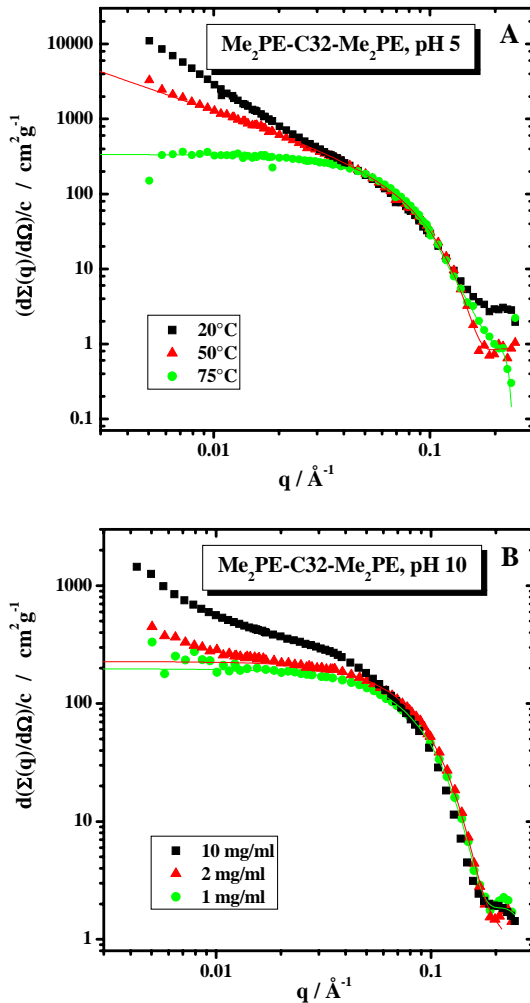


Abb. 3.29: SANS-Daten wässriger Suspensionen von Me₂PE-C32-Me₂PE (mit IFT-Fits):

(A) pH 5; 1 mg ml⁻¹; 20, 50 und 75°C;

(B) pH 10; 1, 2 und 10 mg ml⁻¹; 20°C.

Zur Analyse der SANS-Daten wurden sowohl die Indirekte Fourier-Transformations-Methode (IFT) (Glatter, 1977; Pedersen, 1997) als auch verschiedene Fitmodelle für Ellipsoide, steife Zylinder und halbflexible Aggregate verwendet (Feigin und Svergun, 1987; Jerke et al., 1997; Pedersen und Schurtenberger, 1996), mit deren Hilfe sich die verschiedensten Parameter wie Aggregatmasse, Anzahl der Moleküle pro Einheitslänge, Gyrationradius, Durchmesser sowie die Persistenzlänge der Aggregate bestimmen lassen (siehe Anhang C; Meister et al., 2007c).

³¹P-Festkörper-NMR-spektroskopische Untersuchungen

³¹P-NMR-Messungen wurden an wässrigen Suspensionen (30 mg ml⁻¹) bei ausgewählten Temperaturen unterhalb der ersten und zweiten sowie oberhalb der zweiten Umwandlungstemperatur bei 25°C, 60°C und 75°C durchgeführt, um Informationen über die Mobilität der Bolaamphiphil-Moleküle innerhalb der Fasern und sphärischen Mizellen zu erlangen. Die NMR-Spektren für Me₂PE-C32-Me₂PE bei pH 5 sind in Abbildung 3.30A für die ausgewählten Temperaturen gegenübergestellt. Die Spektren zeigen unterhalb der ersten Phasenumwandlung bei 25°C eine asymmetrisch verbreiterte Linienform. Diese kann mit Hilfe der Anisotropie der chemischen Verschiebung erklärt werden, die durch einen axial-

symmetrischen Tensor beschrieben wird. Da der Tensor der chemischen Verschiebung einer Phospholipid-Kopfgruppe im starren Zustand vollständig asymmetrisch erscheint, ist die Axialsymmetrie ein Zeichen für eine schnelle uniaxiale Bewegung.

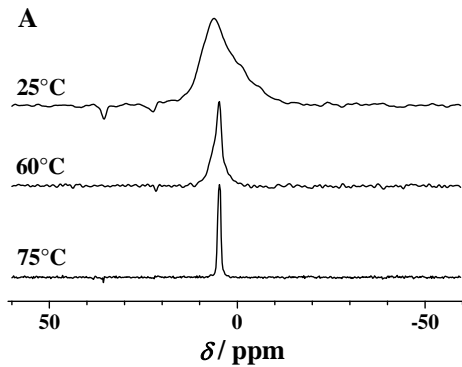
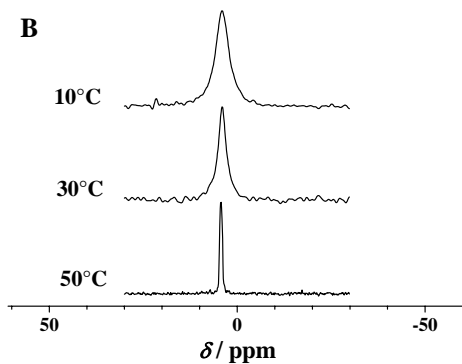
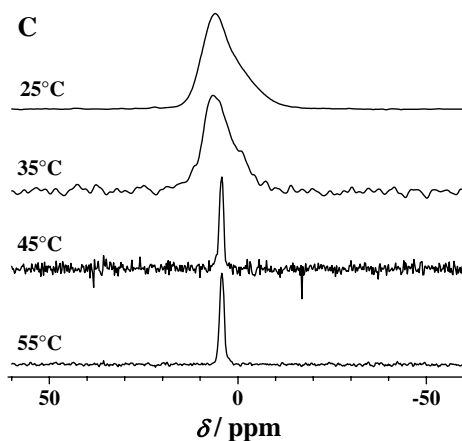


Abb. 3.30: ^{31}P -NMR-Spektren wässriger Suspensionen (30 mg ml^{-1}) von $\text{Me}_2\text{PE-C32-Me}_2\text{PE}$ bei pH 5 (A)



und pH 10 (B) bei verschiedenen Temperaturen.



Daten für PC-C32-PC sind zum Vergleich dargestellt (C).

Die asymmetrische Form der Resonanz mit einer Schulter in Richtung niederen Feldes ist für Lipiddoppelschichten charakteristisch (Niederberger und Seelig, 1976). Bisher ist noch unklar, ob die uniaxiale Bewegung auf der Rotation des gesamten Moleküls beruht oder ob sie nur durch Rotationen um Einfachbindungen innerhalb der Kopfgruppe hervorgerufen wird. Die Kontur der Resonanz ist nicht so scharf wie theoretisch erwartet. Des Weiteren ist

die Peakbreite deutlich schmaler als für klassische Phospholipide in lamellaren Phasen. Dies lässt sich nur durch eine langsame Schlingerbewegung der Rotationsachse erklären. Eine weitere Ursache könnte in einem - im Vergleich zu normalen Bischen der Phosphocholine - größeren Reorientierungswinkel der Kopfgruppe innerhalb der helikalen Faser liegen. Eine zusätzliche Bewegung der Moleküle um die Längsachse der Faser kann ausgeschlossen werden, da in diesem Falle eine Anisotropie mit umgekehrtem Vorzeichen auftreten müsste, wie es beispielsweise bei hexagonalen Anordnungen klassischer Lipide in inversen hexagonalen Phasen der Fall ist (Seelig, 1978; Cullis und de Kruijff, 1979). Oberhalb der ersten Umwandlungstemperatur bei 60°C zeigen die Spektren einen breiten isotropen Peak und oberhalb der zweiten Umwandlungstemperatur bei 75°C einen schmalen isotropen Peak. Das bedeutet, dass mit steigender Temperatur die Mobilität der Kopfgruppen zunimmt und bei 75°C ihr Maximum erreicht.

Bei pH 10 ist ein breiter isotroper Peak bei 10 und 30°C (Abb. 3.30B) zu erkennen, dessen Breite sich bei 50°C deutlich verringert. Dadurch ergibt sich schon bei niedrigen Temperaturen eine isotrope Bewegung der Moleküle. Es ist zu vermuten, dass die kurzen Faserstücke, die bei 10°C und 30°C vorliegen, durch ihre Eigenbewegung ein isotropes Verhalten der Moleküle in der Faser vortäuschen.

Im Vergleich dazu zeigen Spektren von PC-C32-PC unterhalb der ersten Phasenumwandlung ($T_{m1} = 48^\circ\text{C}$) bei 25°C und 35°C eine anisotrope Linienform, während bei 45°C ein scharfer Peak andeutet, dass isotrope Beweglichkeit bereits innerhalb der Fasern erreicht wird (siehe Abb. 3.30C). Im Falle von $\text{Me}_2\text{PE-C32-Me}_2\text{PE}$ (pH 5) wurde die höchste Beweglichkeit dagegen erst oberhalb der zweiten Umwandlungstemperatur beobachtet, was auf einen stabilisierenden Einfluss der Wasserstoffbrückenbindungen hindeutet.

3.3.2. Kettenlängenabhängigkeit

Das temperaturabhängige Aggregationsverhalten der geradzahigen Polymethylen-1, ω -bis(phosphodimethylethanolamine) $\text{Me}_2\text{PE-C}_n\text{-Me}_2\text{PE}$ mit $n = 22-32$ wurde in wässriger Suspension bei pH 5 untersucht (siehe Abb. 3.31A-C). Bei diesem pH-Wert liegen die Bolaamphiphile in zwitterionischer Form vor und stellen äußerst effiziente Hydrogelbildner dar.

In Abbildung 3.31B zeigen die DSC-Kurven der kürzerkettigen Polymethylen-1, ω -bis(phosphodimethylethanolamine) mit Alkylkettenlängen von 22, 24 und 26 Methylengruppen zwei endotherme Umwandlungen. Die erste Umwandlung bei niedrigen Temperaturen (T_{m1}) ist verbunden mit dem Zusammenbruch der Faserstruktur, die Hochtemperaturumwandlung (T_{m2}) tritt dagegen innerhalb des Stabilitätsgebietes mizellerer Aggregate auf.

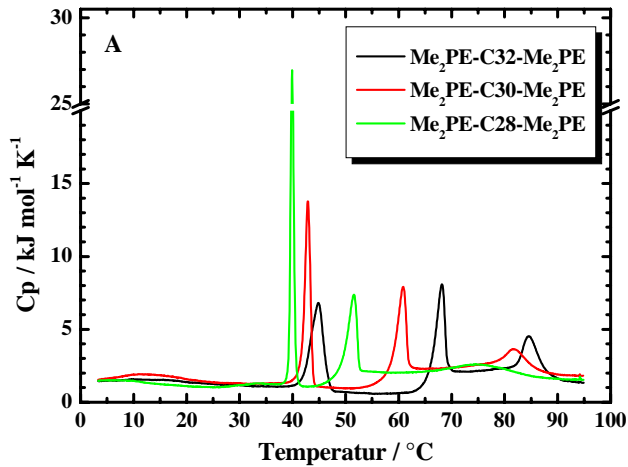
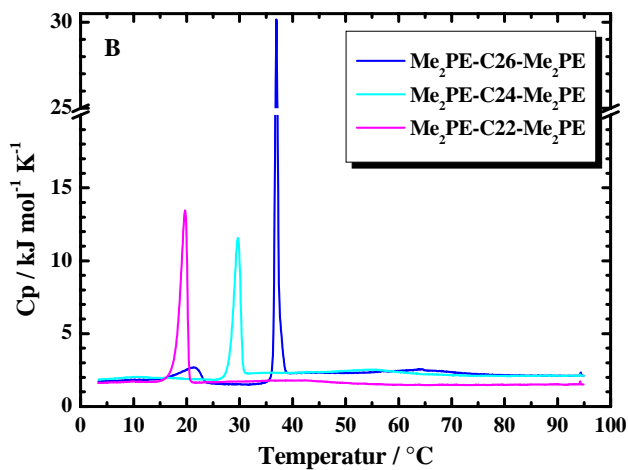
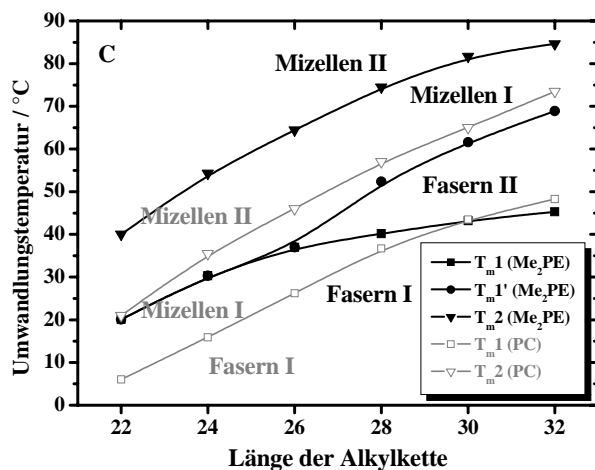


Abb. 3.31: (A) DSC-Kurven wässriger Suspensionen (pH 5) der Polymethylen-1,ω-bis(phosphodimethylethanolamine) mit Kettenlängen von 32, 30 und 28 C-Atomen.



(B) DSC-Kurven wässriger Suspensionen (pH 5) der Polymethylen-1,ω-bis(phosphodimethylethanolamine) mit Kettenlängen von 26, 24 und 22 C-Atomen.



(C) Abhängigkeit der Umwandlungstemperaturen T_{m1} , T_{m1}' , und T_{m2} der Polymethylen-1,ω-bis(phosphodimethylethanolamine) von der Alkylkettenlänge. Daten für PC-C_n-PC sind zum Vergleich dargestellt.

Die Änderungen der Aggregatstruktur wurden mittels SANS-Messungen verfolgt, wobei aus den Streukurven auf das Vorliegen faserförmiger Aggregate für Me₂PE-C24-Me₂PE unterhalb T_{m1} und einer Mischung sphärischer Mizellen und größerer Aggregate oberhalb T_{m1}

geschlossen werden kann (siehe Abb. 3.32A und Anhang C). Diese Aggregatformen wurden auch durch cryo-TEM-Untersuchungen nachgewiesen, die lange, relativ steife Fasern bei 20°C und sphärische Mizellen bei 35°C zeigen (siehe Abb. 3.33A,B).

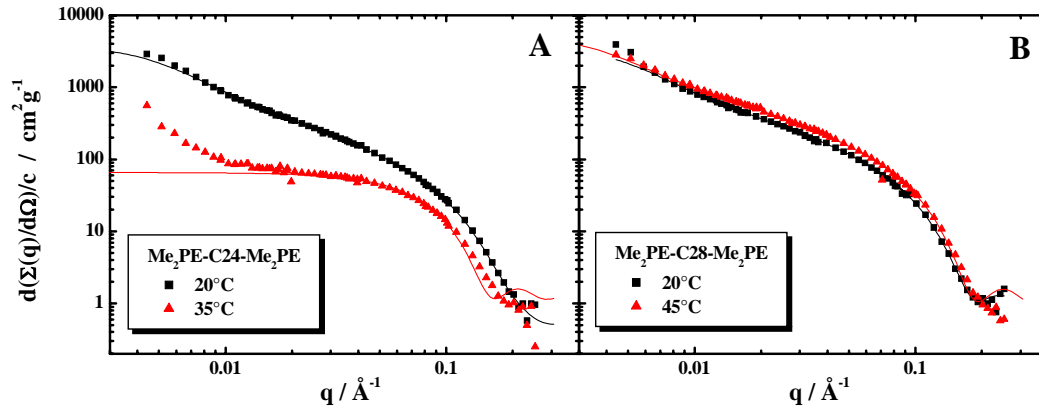


Abb. 3.32: SANS-Daten wässriger Suspensionen (pH 5) der Polymethylen-1,ω-bis(phosphodimethylethanolamine) mit unterschiedlichen Kettenlängen (mit IFT Fits). (A) Me₂PE-C24-Me₂PE bei 20 und 35°C; (B) Me₂PE-C28-Me₂PE bei 20 und 45°C.

Die DSC-Kurven der Polymethylen-1,ω-bis(phosphodimethylethanolamine) mit Alkylkettenlängen von 28, 30 und 32 Methylengruppen zeigen drei endotherme Umwandlungen (T_{m1} , $T_{m1'}$ und T_{m2}) zwischen 2 und 95°C (siehe Abb. 3.31A). Cryo-TEM-Aufnahmen von Me₂PE-C28-Me₂PE lassen sowohl unterhalb als auch oberhalb T_{m1} Fasern erkennen (siehe Abb. 3.33C,D), gleiches wurde mittels SANS-Untersuchungen nachgewiesen (siehe Abb. 3.32B).

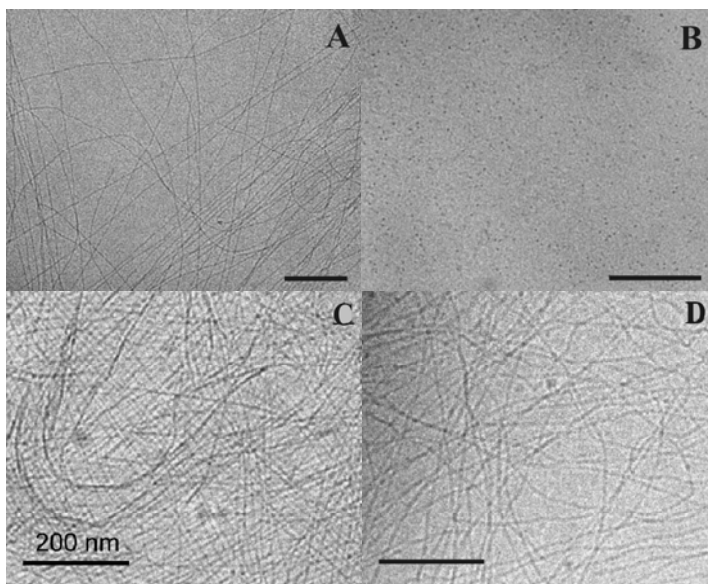


Abb. 3.33: Cryo-TEM-Abbildungen wässriger Polymethylen-1,ω-bis-(phosphodimethylethanolamine), präpariert bei pH 5 und verschiedenen Temperaturen. Der Balken entspricht 200 nm.

Me₂PE-C24-Me₂PE:

A: 20°C, steife Fasern;

B: 35°C, sphärische Mizellen;

Me₂PE-C28-Me₂PE:

C: 20°C, flexible Fasern;

D: 45°C, steife Fasern.

Über die Ursache für die bei Kettenlängen von 28, 30 und 32 C-Atomen beobachtete Faser-Faser-Umwandlung kann bisher nur spekuliert werden. FT-IR-Messungen zeigen, dass diese Umwandlung mit der Bildung von *gauche*-Konformeren innerhalb der Alkylkette verbunden ist (siehe Abschnitt 3.3.1). Zusätzlich zu den hydrophoben Wechselwirkungen der Alkylketten wird die Faserstruktur der Polymethylen-1, ω -bis(phosphodimethylethanolamine) durch intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen benachbarter Kopfgruppen stabilisiert. Diese Möglichkeit der Stabilisierung der Faserstruktur fehlt bei den Polymethylen-1, ω -bis(phosphocholinen), deren Aggregate nur durch hydrophobe Wechselwirkungen stabilisiert werden und die sich, unabhängig von der Kettenlänge, bereits bei der ersten Umwandlungstemperatur in mizellare Aggregate umwandeln (siehe Abschnitt 3.1.1). Offensichtlich wird die Stabilität der Faserstruktur durch ein empfindliches Gleichgewicht verschiedener Kräfte bestimmt: einerseits durch hydrophobe Wechselwirkungen der Alkylketten, die im Falle einer all-*trans*-Konformation am stärksten sind und andererseits durch An- oder Abwesenheit intermolekularer Wasserstoffbrückenbindungen der Phosphodimethylammonio- bzw. der Phosphocholin-Kopfgruppen. Abbildung 3.31C zeigt einen Vergleich der Umwandlungstemperaturen der Polymethylen-1, ω -bis(phosphocholine) und Polymethylen-1, ω -bis(phosphodimethylethanolamine) mit geradzahligen Kettenlängen von 22 bis 32 C-Atomen. Für $n = 24$ ist der Unterschied in T_{m1} von 14.5°C zwischen $\text{Me}_2\text{PE-C24-Me}_2\text{PE}$ und PC-C24-PC auf den stabilisierenden Einfluss intermolekularer Wasserstoffbrückenbindungen von $\text{Me}_2\text{PE-C24-Me}_2\text{PE}$ zurückzuführen, die PC-C24-PC nicht ausbilden kann. Bei einer Kettenlänge von $n = 28$ erscheint die zusätzliche Faser-Faser-Umwandlung für $\text{Me}_2\text{PE-C28-Me}_2\text{PE}$ etwa bei der Temperatur ($T_{m1} = 40.2^\circ\text{C}$), bei der die Faserstruktur von PC-C28-PC ($T_{m1} = 36.7^\circ\text{C}$) zusammenbricht. Das bedeutet, dass die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen benachbarten Kopfgruppen in der Lage sind, die Fasern zu stabilisieren, zusätzlich zu den hydrophoben Wechselwirkungen der Alkylketten. Die Umwandlung in sphärische Mizellen tritt für $\text{Me}_2\text{PE-C28-Me}_2\text{PE}$ erst bei der zweiten Umwandlung ($T_{m1}' = 52.4^\circ\text{C}$) auf, die 15.5 K oberhalb der ersten Umwandlung (T_{m1}) von PC-C28-PC liegt. Wie bereits in Abschnitt 3.3.1 erwähnt wurde, ist die erste Umwandlung vermutlich mit der Schwächung bzw. dem Verlust physikalischer Vernetzungspunkte zwischen den Fasern verbunden, bevor die Fasern bei der zweiten Umwandlung (T_{m1}') zusammenbrechen. Die Hochtemperaturumwandlung (T_{m2}) ist auch hier wieder mit einer Zunahme der Kettenunordnung innerhalb der sphärischen Mizellen verbunden.

3.3.3. Mischungsverhalten

In Abbildung 3.34 sind die DSC-Kurven äquimolarer wässriger Mischungen von $\text{Me}_2\text{PE-C32-Me}_2\text{PE}$ mit $\text{Me}_2\text{PE-C28-Me}_2\text{PE}$ (A) und $\text{Me}_2\text{PE-C24-Me}_2\text{PE}$ (B) bei pH 5 gezeigt. Die Kurven der reinen Verbindungen sind zum Vergleich dargestellt. Die Mischung $\text{Me}_2\text{PE-C28/32-Me}_2\text{PE}$ zeigt drei endotherme Umwandlungen, die denen der reinen Bolaamphiphile entsprechen (siehe Abb. 3.34A).

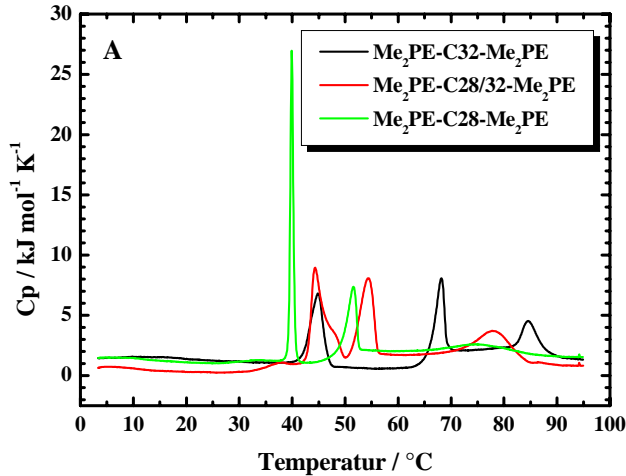
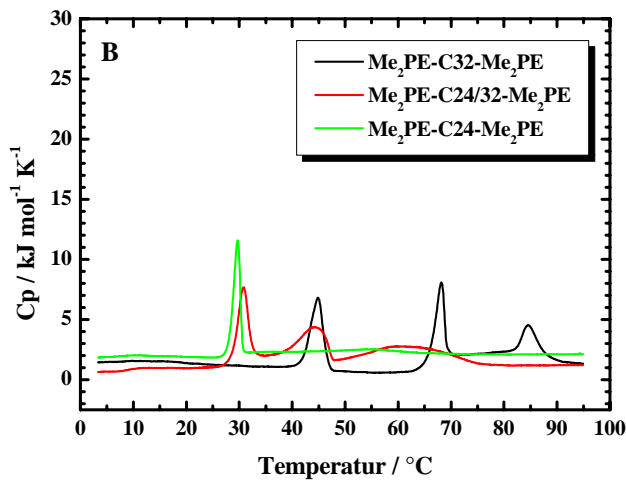


Abb. 3.34: DSC-Kurven wässriger Suspensionen von (A) Me₂PE-C28/32-Me₂PE sowie von Me₂PE-C28-Me₂PE und Me₂PE-C32-Me₂PE zum Vergleich;



(B) Me₂PE-C24/32-Me₂PE sowie von Me₂PE-C24-Me₂PE und Me₂PE-C32-Me₂PE zum Vergleich.

Die erste Umwandlung erfolgt bei $T_{m1} = 44.3^\circ\text{C}$, was dicht bei $T_{m1} = 45.3^\circ\text{C}$ der reinen Komponente Me₂PE-C32-Me₂PE liegt. Da diese Umwandlung durch eine leichte Abnahme der Alkylkettenordnung mit dem Verlust der Faservernetzung verbunden ist, kann geschlussfolgert werden, dass die Faser-Faser-Umwandlung nur unwesentlich durch die Mischung von Bolaamphiphilen mit einem Unterschied in der Alkylkettenlänge beeinflusst wird. Im Gegensatz dazu beobachten wir eine zunehmende Destabilisierung der gemischten Fasern beim Erreichen der Umwandlung in gemischte sphärische Aggregate. Die gemischten Fasern zerfallen bereits bei einer Temperatur von $T_{m1}' = 54.4^\circ\text{C}$, nahe von $T_{m1}' = 52.4^\circ\text{C}$ der reinen Komponente Me₂PE-C28-Me₂PE und somit bei einer deutlich niedrigeren Temperatur als T_{m1}' des länger-kettigen Me₂PE-C32-Me₂PE ($T_{m1}' = 68^\circ\text{C}$). Die Ursache für die beobachtete Erniedrigung der Übergangstemperatur scheint in der fehlenden Passfähigkeit der Alkylketten zu liegen, so dass die Aggregatstruktur mit der höheren Unordnung (mizellähnliche Aggregate) bereits bei niedrigeren Temperaturen ausgebildet wird.

Die Mischung Me₂PE-C24/32-Me₂PE zeigt ebenfalls drei Umwandlungen, verhält sich jedoch etwas anders. Die erste Umwandlung tritt bereits bei relativ niedrigen Temperaturen auf (siehe Abb. 3.34B). Mit steigendem Unterschied der Alkylkettenlängen wird diese Faser-

Faser-Umwandlung offensichtlich stark beeinflusst. Gleiches gilt für die Faser-Mizell-Umwandlung, die nun bei 45°C erfolgt.

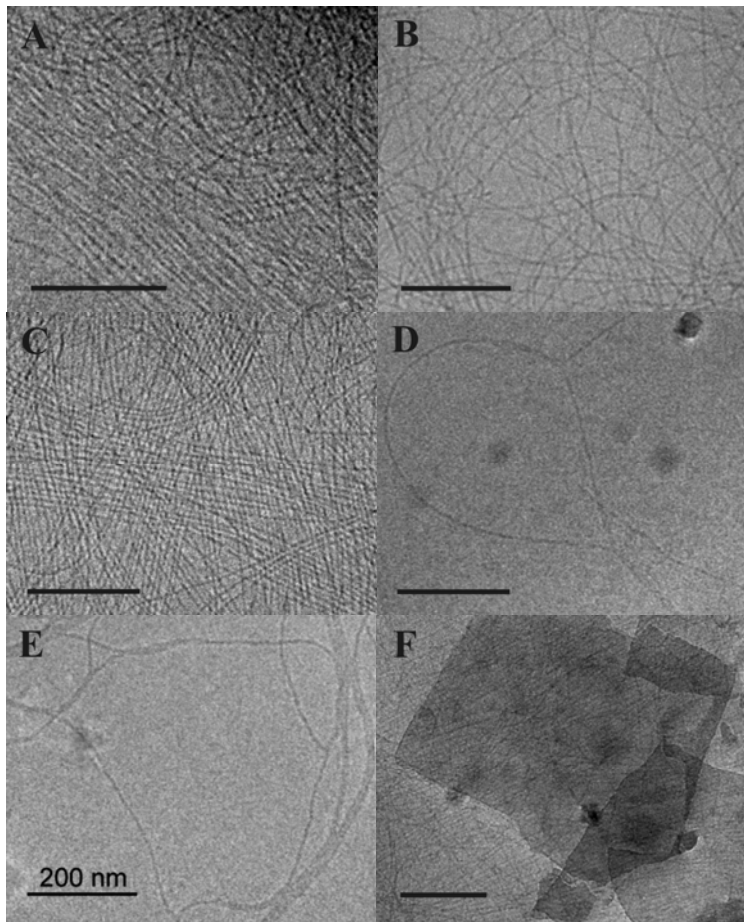


Abb. 3.35: Cryo-TEM-Abbildungen wässriger Suspensionen von Gemischen der Polymethylen-1,ω-bis(phosphodimethylethanolamine) unterschiedlicher Kettenlänge, präpariert bei 20°C. Der Balken entspricht 200 nm.

A: Me₂PE-C28/32-Me₂PE, flexible Fasern;

B: Me₂PE-C26/32-Me₂PE, flexible Fasern;

C: Me₂PE-C24/32-Me₂PE, flexible Fasern ;

D: Me₂PE-C24/32-Me₂PE, verdrehte Fasern;

E: Me₂PE-C24/32-Me₂PE, Bänder aus zusammengelagerten Fasern;

F: Me₂PE-C24/32-Me₂PE, Lamellen.

Die cryo-TEM-Aufnahmen in Abbildung 3.35 zeigen unterhalb T_{m1} lange Fasern für die Mischungen Me₂PE-C28/32-Me₂PE (A) und Me₂PE-C26/32-Me₂PE (B), während für Me₂PE-C24/32-Me₂PE (C-F) eine Vielzahl an Aggregatformen nachweisbar sind. Eine Probe, die bei 20°C präpariert wurde, zeigt in verschiedenen Bereichen desselben Trägernetzes lange Fasern (C), verdrehte Fasern (D), Bänder aus zusammengelagerten Fasern (E) und Lamellen (F). Diese Beobachtung ist auf den ersten Blick überraschend, da die reinen Komponenten zu Fasern aggregieren und die DSC-Kurve keine Anomalien aufweist. In Kapitel 3.3.1 wurde jedoch berichtet, dass Me₂PE-C32-Me₂PE auch flächige Aggregatformen annehmen kann.

Die beobachteten Streuintensitäten enthalten eine gemittelte Information über alle in der Suspension vorliegenden Aggregatformen, wobei die Faserstruktur zu dominieren scheint. (siehe Abb. 3.36). Auch die DSC Kurve in Abbildung 3.34B spiegelt die Inhomogenität der Mischung Me₂PE-C24/32-Me₂PE wider. Die erste Umwandlungstemperatur bei $T_{m1} = 31^\circ\text{C}$ liegt in der Nähe von T_{m1} der reinen Komponente Me₂PE-C24-Me₂PE (30.3°C). Die zweite Umwandlung erfolgt etwa bei $T_{m1}' = 44^\circ\text{C}$, woran sich direkt eine extrem breite, dritte Umwandlung zwischen 50 und 75°C anschließt.

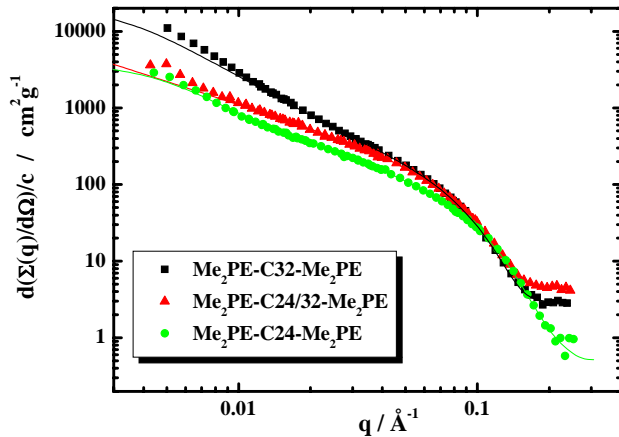


Abb. 3.36: SANS-Daten wässriger Suspensionen von Me₂PE-C24/32-Me₂PE bei 20°C sowie von Me₂PE-C32-Me₂PE und Me₂PE-C24-Me₂PE zum Vergleich (mit IFT Fits).

Aufgrund des fließenden Überganges von einer zur nächsten Umwandlung war es nicht möglich, mittels SANS- und cryo-TEM-Untersuchungen die vorliegenden Aggregatformen oberhalb der ersten Umwandlungstemperatur zu bestimmen. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass auch im Falle der Polymethylen-1,ω-bis(phosphodimethylethanolamine) Kettenlängenunterschiede von bis zu 6 Methylengruppen zwischen zwei Bolaamphiphilen innerhalb der Faserstruktur unterhalb der ersten Umwandlungstemperatur ohne Packungsprobleme toleriert werden (Meister et al., 2008b).

Mischungsverhalten von PC-C32-PC und Me₂PE-C32-Me₂PE

Die Mischbarkeit von Bolaamphiphilen mit identischer Kettenlänge und geringfügig verschiedener Kopfgruppenstruktur wurde für ein äquimolares Mischungsverhältnis von PC-C32-PC und Me₂PE-C32-Me₂PE in Pufferlösung bei pH 5 untersucht. Abbildung 3.37 zeigt für dieses Gemisch drei endotherme Umwandlungen, was den dominierenden Einfluss der Phosphodimethylammonio-Kopfgruppen von Me₂PE-C32-Me₂PE unterstreicht. Die erste Umwandlung von PC-C32-PC/Me₂PE-C32-Me₂PE liegt mit 47°C zwischen denen der reinen Komponenten, was auf eine Mischbarkeit beider Bolaamphiphile innerhalb der Faserstruktur hindeutet.

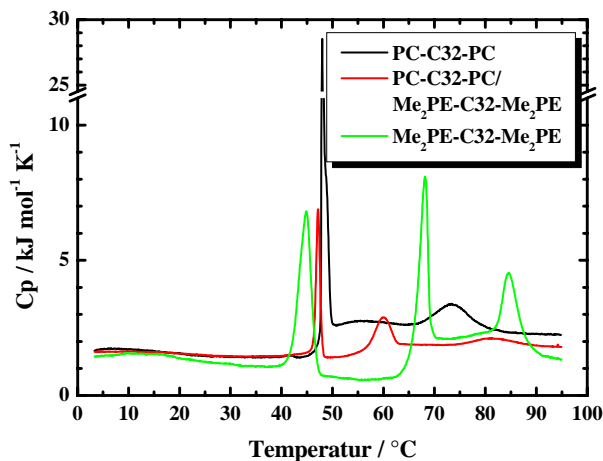


Abb. 3.37: DSC-Kurven einer äquimolaren Mischung von PC-C32-PC und Me₂PE-C32-Me₂PE in Pufferlösung bei pH 5 sowie von PC-C32-PC und Me₂PE-C32-Me₂PE zum Vergleich.

Die zweite Umwandlungstemperatur ($T_{m1}' = 60^\circ\text{C}$), die mit dem Zerfall der Fasern verknüpft ist, liegt dagegen deutlich niedriger als für das reine $\text{Me}_2\text{PE-C32-Me}_2\text{PE}$ ($T_{m1}' = 69^\circ\text{C}$). Offensichtlich bewirkt der Ersatz der Hälfte der $\text{Me}_2\text{PE-C32-Me}_2\text{PE}$ -Moleküle durch PC-C32-PC eine Schwächung des Wasserstoffbrückennetzes, da die Phosphocholin-Kopfgruppen nur als Akzeptor für intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen agieren können und nicht als Donor.

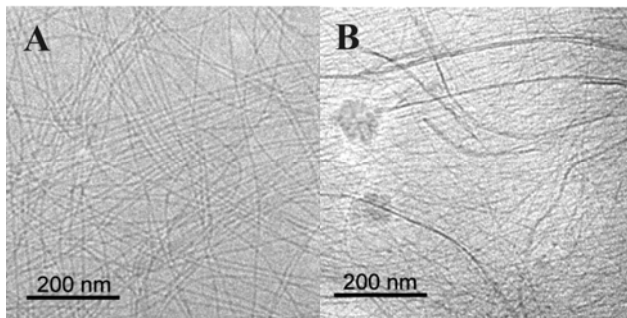


Abb. 3.38: Cryo-TEM-Abbildungen einer wässrigen Suspension (pH 5) eines Gemisches von PC-C32-PC und $\text{Me}_2\text{PE-C32-Me}_2\text{PE}$. Der Balken entspricht 200 nm.
A: 20°C , flexible Fasern;
B: 50°C , flexible Fasern.

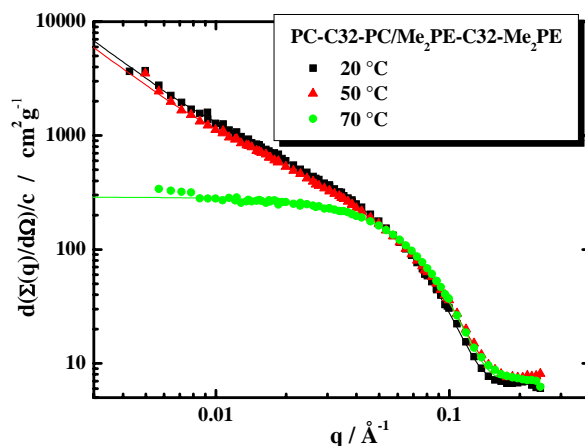


Abb. 3.39: SANS-Daten einer wässrigen Suspension eines Gemisches von PC-C32-PC und $\text{Me}_2\text{PE-C32-Me}_2\text{PE}$ bei pH 5 und verschiedenen Temperaturen (mit IFT Fits).

Das Vorliegen von Fasern konnte mittels cryo-TEM und SANS-Untersuchungen (siehe Abb. 3.38A,B und 3.39) sowohl unterhalb (20°C) als auch oberhalb (50°C) der ersten Umwandlung (T_{m1}) nachgewiesen werden. Die oberhalb der zweiten Umwandlung T_{m1}' vorliegenden sphärischen Mizellen wurden mittels SANS bei 70°C detektiert (siehe Abb. 3.39 und Anhang C).

3.4. Selbstaggregation und Mischungsverhalten des Polymethylen-1, ω -bis(phosphomonomethylethanolamins) MePE-C32-MePE

Der Ersatz von zwei Methylgruppen in jeder der Phosphocholin-Kopfgruppen durch Wasserstoffatome führt bei pH 5 zur Bildung zwitterionischer Kopfgruppen kleineren Volumens (siehe Abb. 3.40).

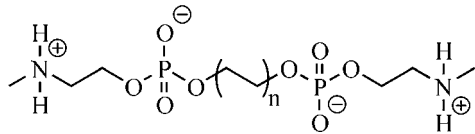


Abb. 3.40: Chemische Struktur von Dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(methylammonio)ethylphosphat] (MePE-C32-MePE) mit $n = 16$ bei pH 5.

Im Vergleich zu den bisher diskutierten Phosphocholin- und Phosphodimethylammonio-Analoga bewirken die deutlich kleineren Kopfgruppen von Dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(methylammonio)ethylphosphat] (MePE-C32-MePE) eine Änderung des Aggregationsverhaltens in Wasser. Die DSC-Kurve in Abbildung 3.41 zeigt nur eine endotherme Umwandlung bei hohen Temperaturen ($T_m1 = 80^\circ\text{C}$). Unterhalb dieser Umwandlungstemperatur bildet MePE-C32-MePE lamellare Schichten, die mit Hilfe der cryo-TEM nachgewiesen werden konnten (siehe Abb. 3.42 links).

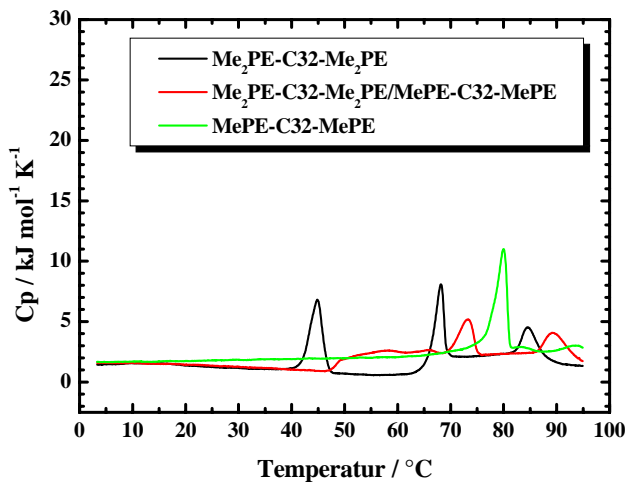


Abb. 3.41: DSC-Kurven wässriger Suspensionen (pH 5) von MePE-C32-MePE und Me₂PE-C32-Me₂PE /MePE-C32-MePE sowie von Me₂PE-C32-Me₂PE zum Vergleich.

Das Verhältnis der Durchmesser von Kopfgruppe und Spacer ist im Falle von MePE-C32-MePE offensichtlich deutlich kleiner als für die faserbildenden Phosphocholin- und Phosphodimethylammonio-Analoga, so dass Monoschichtanordnungen mit parallel ausgerichteten Molekülen ausgebildet werden. Die hydrophoben Wechselwirkungen der dicht gepackten Alkylketten sowie intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zwischen benachbarten Kopfgruppen stabilisieren diese Monoschichtanordnung. Die Bildung lamellarer Schichten wurde auch für ein äquimolares Gemisch von MePE-C32-MePE mit Me₂PE-C32-Me₂PE beobachtet (siehe Abb. 3.42, rechts). Dies ist nicht überraschend, da für Me₂PE-C32-Me₂PE allein neben Fasern auch lamellare Strukturen beschrieben wurden (siehe Abschnitt 3.3.1).

Die DSC-Kurve der Mischung zeigt zwei breite endotherme Umwandlungen bei 73°C und 89°C (siehe Abb. 3.41). Eine Identifizierung der Aggregatformen war oberhalb dieser Temperaturen nicht möglich.

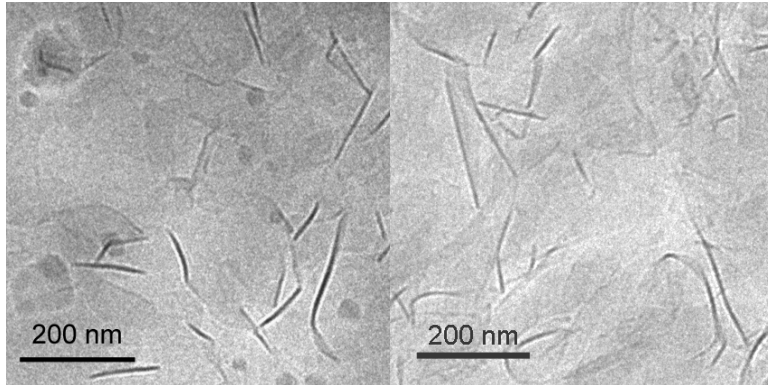


Abb. 3.42: Cryo-TEM-Abbildungen wässriger Suspensionen von MePE-C32-MePE (links) und Me₂PE-C32-Me₂PE/MePE-C32-MePE (rechts), präpariert bei pH 5 und 20°C. Der Balken entspricht 200 nm.

An diesem Beispiel konnte gezeigt werden, welche entscheidende Rolle das Verhältnis der Durchmesser von Kopfgruppe und Spacer bei der Selbstaggregation symmetrischen Bolaamphiphile spielt und welchen stabilisierenden Einfluss Wasserstoffbrückenbindungen zwischen benachbarten Kopfgruppen ausüben.

3.5. Einfluss modifizierter Alkylketten und Kopfgruppen auf die Selbstaggregation einkettiger Bolaamphiphile

Nachdem in Kapitel 3.1.1. gezeigt wurde, dass die Selbstaggregation von Polymethylen-1, ω -bis(phosphocholinen) mit Kettenlängen von 32 bis 22 C-Atomen ausschließlich auf hydrophoben Wechselwirkungen der Alkylketten beruht, soll nun der Frage nachgegangen werden, ob die Substitution von Methylengruppen durch Sauerstoff- oder Schwefelatome diesen Aggregationsprozess stört. Um den Einfluss dieser Atome mit ihren im Vergleich zum Kohlenstoff verschiedenen Bindungswinkeln und -längen auf die Selbstaggregation zu klären, untersuchten wir die einkettigen Bolaamphiphile PC-O-PC und PC-S-PC mit jeweils zwei O- oder S-Atomen an den Positionen 12 und 21 der Alkylkette (siehe Abb. 3.43), die von Drescher et al. (2008) synthetisiert wurden. Da die Aggregationseigenschaften der Bolaamphiphile auch durch die chemische Struktur der Kopfgruppen beeinflusst werden (Meister et al., 2007b), wurden von Drescher et al. (2008) ebenfalls chemische Modifizierungen der polaren Kopfgruppen vorgenommen (siehe Abb. 3.43).

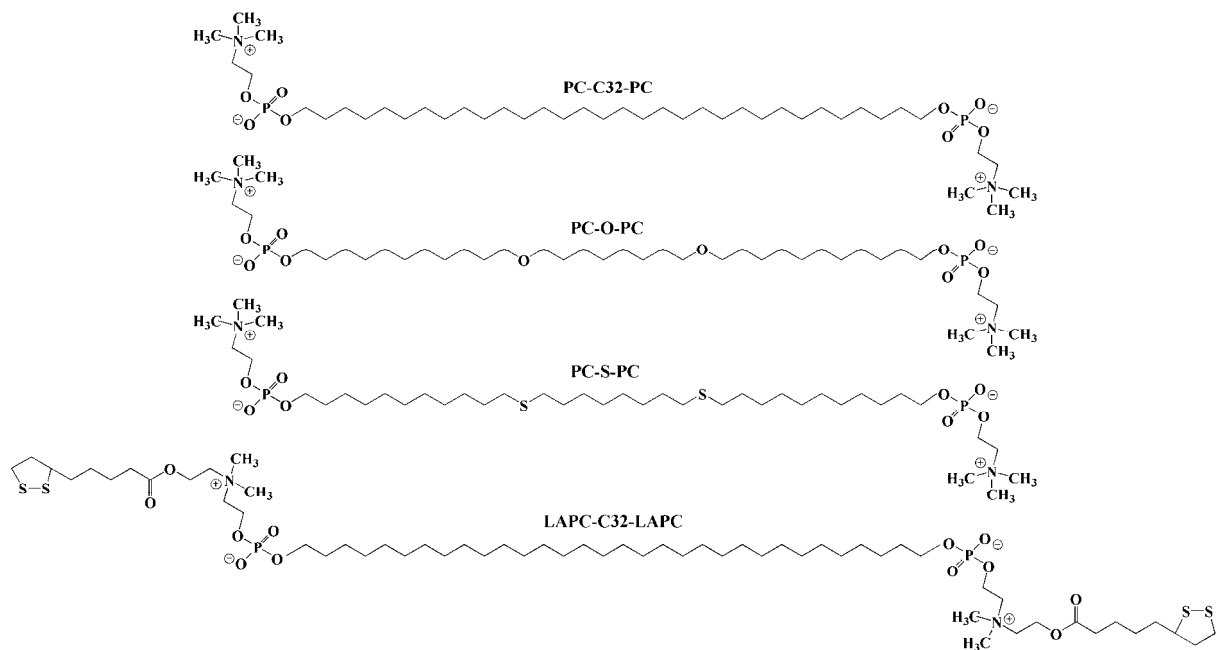


Abb. 3.43: Chemische Struktur einkettiger Bolaamphiphile mit modifizierten Alkylketten oder Kopfgruppen, synthetisiert von Drescher et al. (2008).

Die konformationellen Konsequenzen der Substitution von zwei Methylengruppen an den Positionen 12 und 21 der Alkylkette von PC-C32-PC durch Sauerstoff und Schwefel sind in Abbildung 3.44 dargestellt. Während die Sauerstoff-Atome nur eine geringe Störung der *all-trans*-Konformation verursachen ($C-O = 0.142$ nm und $COC = 113.5^\circ$ im Vergleich zu $C-C = 0.153$ nm und $CCC = 113.3^\circ$), führt die Substitution mit Schwefelatomen zu deutlichen Knicken ($C-S = 0.181$ nm und $CSC = 96.1^\circ$) in der Kette.

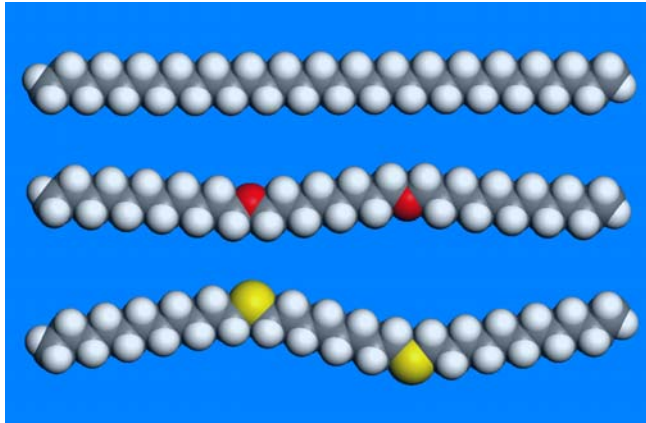


Abb. 3.44: Konformationsvergleich hydrophober Ketten der Bolaamphiphile PC-C32-PC (oben), PC-O-PC mit Sauerstoffatomen in rot (Mitte) und PC-S-PC mit Schwefelatomen in gelb (unten).

Das temperaturabhängige Aggregationsverhalten der so modifizierten Bolaamphiphile wurde mit Hilfe der DSC sowie elektronenmikroskopisch untersucht. In Abbildung 3.45 sind die DSC-Kurven von PC-O-PC und PC-S-PC im Vergleich zu PC-C32-PC dargestellt. Beide Bolaamphiphile zeigen nur einen endothermen Peak bei 10°C bzw. 14°C, was darauf hindeutet, dass der Zerfall der Fasern bei deutlich niedrigeren Temperaturen als für PC-C32-PC (48°C) eintritt. Der ausgeprägte exotherme Peak in der Abkühlkurve von PC-S-PC weist auf eine Rückbildung der Fasern fast ohne Hysterese hin. Im Gegensatz dazu zeigt die Heizkurve von PC-O-PC einen kleinen, breiten endothermen Peak. Da die all-*trans*-Konformation der Kette im Falle der Sauerstoffatome weniger gestört ist als im Falle der Schwefelatome, hat hier offensichtlich der durch die Sauerstoffatome hervorgerufene hydrophilere Charakter einen stärkeren Einfluss auf das Aggregationsverhalten. Es ist vorstellbar, dass Wasser in die Kettenregion eindringt und somit den Selbstaggregationsprozess von PC-O-PC zu Nanofasern stört bzw. deren Stabilität auf Temperaturen unterhalb 5°C beschränkt.

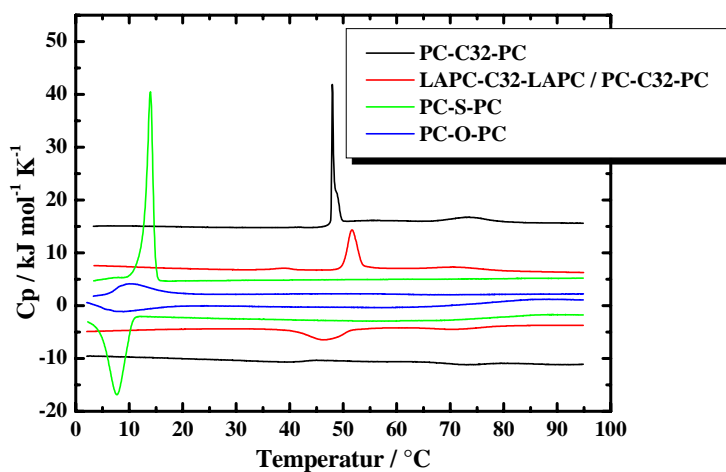


Abb. 3.45: DSC-Kurven wässriger Suspensionen von modifizierten Bolaamphiphilen.

TEM-Aufnahmen negativ kontrastierter Suspensionen wurden realisiert, um die Faserstruktur der Aggregate nachzuweisen. Für PC-S-PC wurde die Bildung von Nanofasern

mit variablem Durchmesser zwischen 4 und 10 nm beobachtet wenn die Probe unterhalb der Umwandlungstemperatur von 14°C präpariert wurde (siehe Abb. 3.46A). Die TEM-Aufnahme spiegelt somit die Probleme des schwefelhaltigen Bolaamphiphils wider, eine dichte Packung der Ketten zu realisieren. Diese Packungsprobleme führen dazu, dass der Durchmesser der Nanofasern die Länge des gestreckten Bolaamphiphils von etwa 5 nm teilweise deutlich überschreitet. Das bedeutet auch, dass sich die Kopfgruppen z. T. nicht mehr in direkter Nachbarschaft befinden.

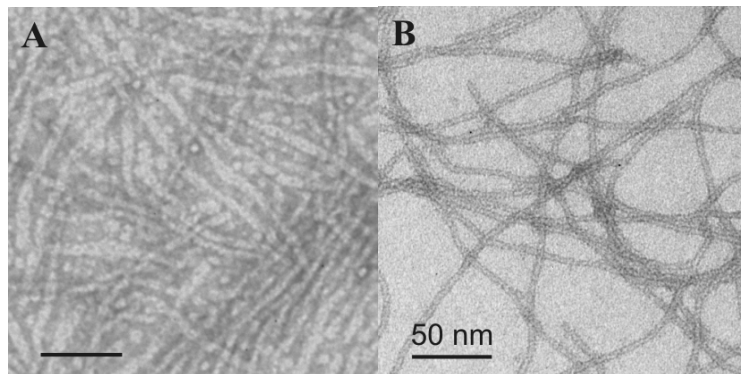


Abb. 3.46: TEM-Abbildung negativ kontrastierter Suspensionen von PC-S-PC bei 10°C (**A**) und LAPC-C32-LAPC/PC-C32-PC (1:10) bei 20°C (**B**). Der Balken entspricht 50 nm.

Die chemische Modifizierung der Bolaamphiphil-Kopfgruppen mit Liponsäure (siehe Abb. 3.43) führt dagegen zu einer im Vergleich zu PC-C32-PC höheren Umwandlungstemperatur (beide 51.5°C), was auf einen stabilisierenden Effekt der modifizierten Kopfgruppen hindeutet. Das mit Liponsäure modifizierte Bolaamphiphil LAPC-C32-LAPC wurde aufgrund seiner sehr geringen Löslichkeit im Gemisch mit PC-C32-PC im Verhältnis 1:10 untersucht. Die Abkühlkurven beider Bolaamphiphile weisen eine ausgeprägte Hysterese bei Rückbildung der Fasern auf. Für LAPC-C32-LAPC/PC-C32-PC wurden lange, flexible Nanofasern gefunden (siehe Abb. 3.46B), die anzeigen, dass PC-C32-PC in der Lage ist, die größere liponsäuremodifizierte Kopfgruppe in die Faserstruktur einzubauen.

Die hier vorgestellten Eigenschaften modifizierter Bolaamphiphile zeigen, dass die Existenz von Nanofasern zum einen an ausreichend starke hydrophobe Wechselwirkungen der Ketten geknüpft ist. Zum anderen sind die Nanofasern von PC-C32-PC in der Lage, Bolaamphiphile mit deutlich größeren Kopfgruppen bis zu einem bestimmten Gehalt einzubauen, was zu einer Stabilisierung ihrer Struktur führt. Die Funktionalisierung der Kopfgruppen eröffnet somit neue Möglichkeiten für die Verwendung der Nanofasern als Templat zur Fixierung von biologischen Makromolekülen, Metallen oder Halbleiter-Nanopartikeln.

3.6. Nanofasern als Templat für Gold-Nanopartikel

Gold-Nanopartikel (AuNP) erfreuen sich aufgrund ihrer erfolgreichen Anwendung in den Bereichen der Katalyse, Sensorik, Elektronik und Optik eines wachsenden Interesses (Moore und Goettmann, 2006; Liu und Lu, 2005; Shipway et al., 2000; Rosi und Mirkin, 2005). Nach den Pionierarbeiten von Faraday (Faraday, 1857) wurde die Präparation kolloidaler AuNP mittels unterschiedlicher Methoden und mit verschiedenen stabilisierenden Liganden von mehreren Autoren beschrieben (Turkevitch et al., 1951; Simon et al., 1993; Brust et al., 1994). In den letzten Jahren wurden neue chemische und physikalische Präparationsmethoden für NP entwickelt und deren elektronische, katalytische und optische Eigenschaften durch Variation von Form, Größe, Zwischenpartikelabstand und dielektrischer Umgebung kontrolliert. AuNP können an Polymermatrizes durch physikalisches Verhaken, Wasserstoffbrückenbindung zwischen organischer Matrix und funktionalisierter Oberfläche der NP sowie durch Verknüpfung über Au-S-Bindungen fixiert werden (Liu et al., 2007; Daniel und Astruc, 2004; McConnell et al., 2000). Des Weiteren wurden organisierte Polymerfilme und Tensidaggregate als Template für hochgeordnete nanostrukturierte Materialien getestet (Bhattacharjee und Mandal, 2007; Zhao et al., 2006; Kang et al., 2005).

Bedeutende Fortschritte wurden bei der Präparation ein-, zwei- und dreidimensionaler Systeme aus NP für nanoelektronische Anwendungen erzielt (Kiely et al., 1998; Boal et al., 2000; Schmid und Simon, 2005). Dabei wurden mono- und bifunktionalisierte NP verwendet, um neue Nanostrukturen, insbesondere eindimensionale Anordnungen, zu realisieren (Worden et al., 2004; Sung et al., 2004; Huo et al., 2006; DeVries et al., 2007; Perepichka et al., 2007). An vorderster Stelle der eindimensionalen Nanostrukturen sind Kohlenstoff-Nanoröhren, Nanodrähte und Nanobänder zu nennen (Hu et al., 1999; Huang et al., 2001 und 2005; Yu et al., 2007; Lauhon et al., 2002; Fan et al., 2006; Li et al., 2006; Javey et al., 2007; Pan et al., 2001), die in den Bereichen der Nanoelektronik, Nano-Optoelektronik, Nanosensorik und der Nanobiotechnologie zum Einsatz kommen (Lieber und Wang, 2007). Von niedrig-dimensionalen Anordnungen, bestehend aus NP mit Quantumpunkt-Eigenschaften, erwartet man zukünftig eine Schlüsselstellung bei der Herstellung von Speicherbausteinen. Die Bildung eindimensionaler Metall-Anordnungen in Lösung ist jedoch eine schwierige Aufgabe, da die Metallpartikel häufig zu zwei- und dreidimensionalen Strukturen aggregieren. Basierend auf verschiedenen Herstellungsmethoden gelang es bisher einige lineare Au-Strukturen zu realisieren (Simon et al., 1993; Schmid und Simon, 2005; Burghard et al., 1998). Eine mögliche Methode, um eine richtungsabhängige Ordnung zu erzeugen, besteht in der Selbstaggregation entlang linearer Template. So wurden AuNP erfolgreich auf Kohlenstoff-Nanoröhren, Tensid-Röhren und thiolmodifizierten Silizium-Plättchen fixiert (Fullam et al., 2000; Hutchinson et al., 2001; O'Shea et al., 2002). Metallische Nanodrähte wurden durch Sintern von Reihen, bestehend aus individuellen NP, auf Kohlenstoff-Nanoröhren, Kohlenstoff- und Silizium-Substraten erhalten. Beispiele für

eindimensionale Metall-Anordnungen in Lösung gibt es jedoch bisher nur wenige. Sie wurden mit Hilfe von organischen Templatstrukturen wie Polymeren, Flüssigkristallen, Lipid-Röhren und Biopolymeren (DNA, natürliche Polysaccharide) realisiert (Wyrwa et al., 2002; Reuter et al., 2002; Takagi und Ishiwatari, 2002; In et al., 2005; Burkett und Mann, 1996; Alivisatos et al., 1996; Bae et al., 2005).

In diesem Kapitel soll gezeigt werden, dass AuNP mit einem Durchmesser von 5 nm an helikal strukturierte Nanofasern, bestehend aus einkettigen Bolaamphiphilen, fixiert werden können. Die Beladung mit AuNP wurde anhand elektronenmikroskopischer Aufnahmen und isothermer Titrationskalorimetrie (ITC) verfolgt. Des Weiteren konnten Bindungswärmen mittels ITC abgeschätzt werden. Die Charakterisierung des Nanofaser-Templates wurde bereits in Kapitel 3.1.4. ausführlich beschrieben.

Die Eignung der Nanofasern, bestehend aus dem selbstaggregierten Bolaamphiphil PC-C32-PC, als Templat für die Fixierung von AuNP mit einem Durchmesser von 5 nm wurde für die molaren Verhältnisse PC-C32-PC : AuNP von 1000:1 und 100:1 getestet. Dazu wurden kommerziell erhältliche citratstabilisierte AuNP zu 0.5 mg ml^{-1} Suspensionen von PC-C32-PC gegeben. Nach 12 Stunden wurden die Suspensionen elektronenmikroskopisch untersucht. Abbildung 3.47A zeigt ein dichtes dreidimensionales Netzwerk von PC-C32-PC-Fasern ohne AuNP zum Vergleich.

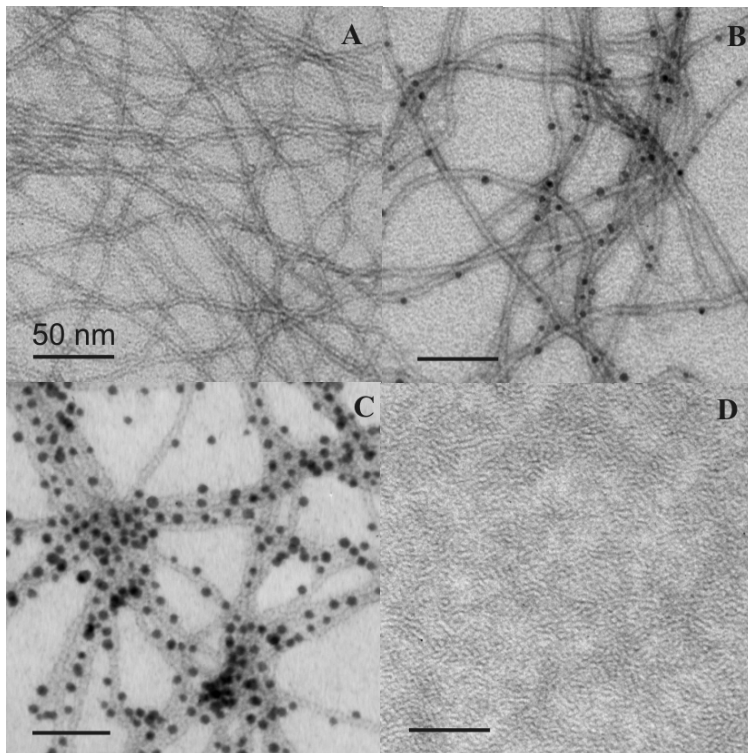


Abb. 3.47: TEM-Aufnahmen wässriger, negativ kontrastierter Suspensionen von PC-C32-PC und Gemischen mit AuNP. Der Balken entspricht 50 nm.

A: PC-C32-PC;

B: PC-C32-PC:Au5nm = 1000:1;

C: PC-C32-PC:Au5nm = 100:1;

D: PC-C32-PC:Au2nm = 100:1.

Nach Zugabe der AuNP konnten, in Abhängigkeit vom gewählten PC-C32-PC : AuNP Verhältnis, verschiedene Mengen an Au am Templat fixiert werden. Entsprechend des höheren Ausgangsverhältnisses von 1000:1 ist die Beladung in Abb. 3.47B deutlich niedriger

als für das Verhältnis 100:1 (siehe Abb. 3.47C). Die Bindung beruht offensichtlich nur auf hydrophoben Wechselwirkungen. Die AuNP scheinen dabei durch gleichzeitige Bindung zu zwei Fasern in der Lage zu sein, die Fasern parallel auszurichten (siehe Abb. 3.47C). Überraschenderweise führte die Zugabe von AuNP mit einem Durchmesser von 2 nm zu einem Auseinanderbrechen der Fasern, was vermutlich auf das Eindringen dieser kleinen NP in das Innere der Faser zurückzuführen ist. Da die Selbstaggregation von PC-C32-PC ausschließlich auf hydrophoben Wechselwirkungen der Alkylketten beruht, werden offensichtlich durch die NP die VAN-DER-WAALS-Kontakte gestört, so dass die Fasern in kurze Stücke zerfallen (siehe Abb. 3.47D). Die 2 nm AuNP können aufgrund der Auflösungsgrenze des Elektronenmikroskops nicht mehr eindeutig sichtbar gemacht werden.

Die lineare Aggregation der AuNP sollte sich auch auf das spektrale Verhalten im UV-Vis-Bereich auswirken. Aufgrund einer starken Oberflächenplasmonbande (surface plasmon band, SPB) im UV-Vis-Absorptionsspektrum sind Lösungen, die 5 nm AuNP enthalten, dunkelrot gefärbt (siehe Abb. 3.48). Position, Form und Intensität dieser Bande hängen von der dielektrischen Konstante des umgebenden Mediums, den elektronischen Wechselwirkungen zwischen NP und stabilisierenden Liganden und von der Größe, Form und Größenverteilung der NP ab (Moores und Goettmann, 2006). Im Falle kleiner Partikelabstände wird eine Verbreiterung der SPB beobachtet und das Bandenmaximum verschiebt sich zu größeren Wellenlängen (Ung et al., 2001). In Abbildung 3.48 erscheint das Maximum der SPB bei 515 nm für die reine AuNP-Lösung.

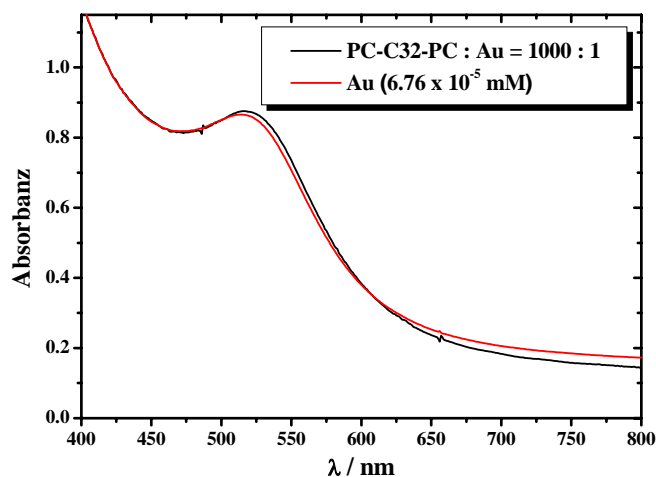


Abb. 3.48: UV-Vis-Absorptionsspektrum einer wässrigen Suspension von PC-C32-PC/AuNP im Verhältnis 1000:1. Die reine AuNP-Lösung ist zum Vergleich dargestellt.

Nur eine geringe Bandenverschiebung nach 518 nm lässt sich für das PC-C32-PC : AuNP Verhältnis von 1000:1 beobachten, was anzeigt, dass die AuNP noch zu weit voneinander entfernt auf dem Templat fixiert sind, um eine Bandenverschiebung und -verbreiterung hervorzurufen. Offensichtlich ist der Grund für die Verschiebung der SPB eher in der Wechselwirkung der NP mit der Faseroberfläche zu suchen.

Um die Bindungswärme der AuNP bei der Fixierung an die Nanofasern zu ermitteln, führten wir ITC-Experimente durch, bei denen eine wässrige Suspension von PC-C32-PC (0.3 mM) schrittweise in die wässrige AuNP-Lösung ($8.3 \times 10^{-5} \text{ mmol NP l}^{-1}$) eingetropft wurde. Die exothermen Peaks im Wärmefluss/Zeit Diagramm (siehe Abb. 3.49, oberer Teil) zeigen an, dass bei jeder Injektion Wärme freigesetzt wird, die auf die Wechselwirkung der AuNP mit den Nanofasern zurückzuführen ist.

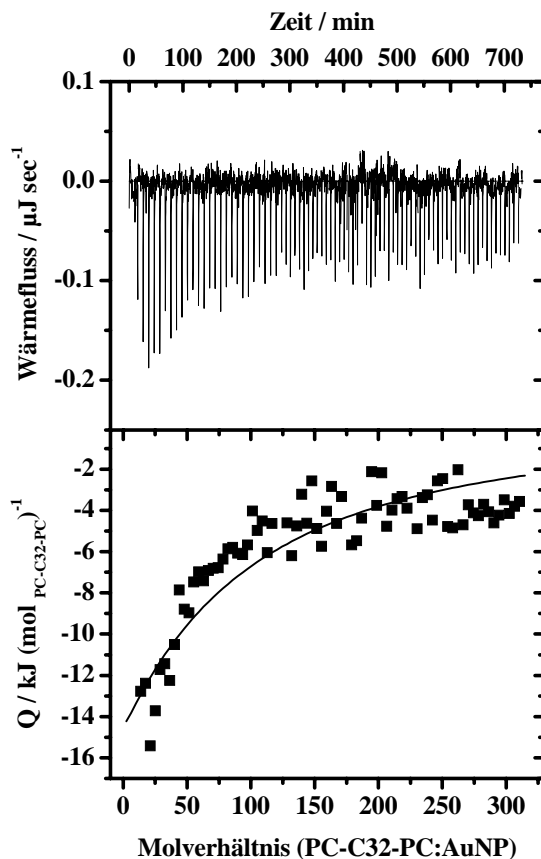


Abb. 3.49: ITC-Bindungs-experiment: Titration einer wässrigen Suspension von PC-C32-PC (0.3 mM) in eine AuNP-Lösung ($8.3 \times 10^{-5} \text{ mmol NP l}^{-1}$) mit $90 \times 1 \mu\text{l}$ bei 25°C . Die Verdünnungswärme von PC-C32-PC wurde subtrahiert.

Die Peakhöhe nimmt dabei kontinuierlich ab und pegelt sich bei hohen PC-C32-PC : AuNP Verhältnissen auf einen konstanten Wert ein. Durch Integration der Flächen unterhalb der Titrationspeaks wurde die Bindungswärme Q als Funktion des PC-C32-PC : AuNP Verhältnisses bestimmt. Im unteren Teil von Abbildung 3.49 zeigt die geringe Kurvenkrümmung an, dass die Bindung der AuNP an die Nanofasern relativ schwach ist. Das stöchiometrische Verhältnis, bei dem alle AuNP gebunden sind, beträgt etwa 100-150 Bolaamphiphile pro AuNP. Mit Hilfe der elektronenmikroskopische Aufnahme in Abbildung 3.47C lässt sich ein PC-C32-PC : AuNP Verhältnis von 100 abschätzen. Der mittlere Abstand der AuNP beträgt 10 nm. SANS-Messungen ergaben eine Dichte von etwa 10 Bolaamphiphilen pro 1 nm Fasersegment (Meister et al., 2008a), was einem Verhältnis von 100 Bolaamphiphilen pro AuNP entspricht. Bei einem Ausgangsverhältnis von 100:1 kann

man somit von einer vollständigen Fixierung der AuNP an die Nanofasern ausgehen, was gut mit den ITC-Daten übereinstimmt.

Um eine höhere Beladung der Nanofasern mit AuNP sowie eine stärkere Wechselwirkung zwischen Templat und NP zu erzielen, wurden Nanofasern aus Bolaamphiphilen mit schwefelhaltigen Kopfgruppen getestet. Erste Versuche zeigten, dass das Bolaamphiphil mit liponsäurehaltigen Kopfgruppen (LAPC-C32-LAPC, siehe Abb. 3.43) im Gemisch (1:10) mit PC-C32-PC in der Tat zu einem höheren Beladungsgrad mit AuNP führt. In Abbildung 3.50 sind negativkontrastierte TEM-Aufnahmen unterschiedlicher Vergrößerung dargestellt, die diese höhere Dichte an AuNP mit einem Durchmesser von 5 nm eindeutig widerspiegeln.

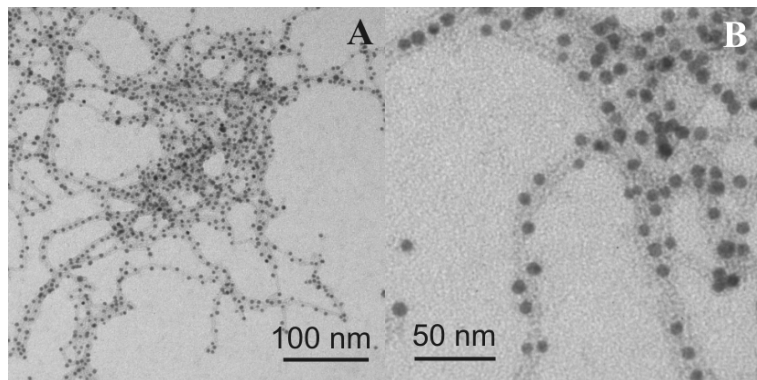


Abb. 3.50: TEM-Aufnahmen wässriger, negativ kontrastierter Suspensionen von LAPC-C32-LAPC/PC-C32-PC:Au5nm = 100:1 in unterschiedlicher Vergrößerung.

4. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschreibt Untersuchungen zur Strukturaufklärung von Aggregaten amphiphiler Moleküle, die sich an der Luft-Wasser-Grenzfläche bzw. in wässriger Volumenphase ausbilden. Die ausgewählten Amphiphile umfassen zum einen wasserlösliche und -unlösliche klassische Amphiphile, die aus einer hydrophilen Kopfgruppe und einer oder zwei hydrophoben Alkylketten bestehen. Zum anderen stehen einkettige, symmetrische, bipolare Amphiphile (Bolaamphiphile) im Mittelpunkt des Interesses, die aus einer langen hydrophoben Alkylkette und zwei identischen hydrophilen Kopfgruppen aufgebaut sind.

Im Einleitungsteil (Abschnitt 1) werden, nach kurzer Beschreibung des bekannten Aggregationsverhaltens klassischer Amphiphile sowohl an der Luft-Wasser-Grenzfläche als auch in wässriger Volumenphase, die neuesten synthetischen Entwicklungen auf dem Gebiet der Bolaamphiphile vorgestellt und deren z.T. ungewöhnlichen Aggregatstrukturen beschrieben (Meister und Blume, 2007b).

Abschnitt 2 ist der Untersuchung amphiphiler Moleküle an der Luft-Wasser-Grenzfläche gewidmet. Insbesondere werden zwei neuartige methodische Ansätze zur Beschreibung von Aggregatstrukturen klassischer und bipolarer Amphiphile diskutiert:

1. Am Beispiel des klassischen Tensids *n*-Nonyl- β -D-glucopyranosid (NG) und des klassischen Lipids 1,2-Dimyristoyl-*d*₅₄-*sn*-glycero-3-phosphocholin (DMPC-*d*₅₄) wird eine neue Methode zur Bestimmung von Oberflächenverteilungskoeffizienten vorgestellt, die auf dem Einsatz der Infrarot-Reflexions-Absorptions-Spektroskopie (IRRAS) beruht.
2. Durch Kombination von Röntgen-Reflektivitätsmessungen und IRRAS wird erstmals eine direkte Bestimmung der Konformation langkettiger Bolaamphiphile an der Luft-Wasser-Grenzfläche am Beispiel von Dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(dimethylammonio)ethylphosphat] (Me₂PE-C32-Me₂PE) vorgenommen.

Abschnitt 3 ist ausschließlich dem Aggregationsverhalten einkettiger, symmetrischer, Bolaamphiphile in wässriger Volumenphase gewidmet, wobei folgende Aspekte behandelt werden:

1. Am Beispiel der Polymethylen-1, ω -bis(phosphocholine) (PC-C_n-PC, n = 20-32) und der Polymethylen-1, ω -bis(phosphodimethylethanolamine) (Me₂PE-C_n-Me₂PE, n = 20-32) wird in wässriger Suspension die Ausbildung verschiedener Aggregatstrukturen wie Mizellen, Nanofasern, Scheiben und Lamellen mittels Elektronenmikroskopie (TEM) und Neutronenkleinwinkelstreuung (SANS) nachgewiesen.

2. Die außergewöhnlichen Gelbildungseigenschaften der Nanofasern enthaltenden Suspensionen werden anhand einer umfassenden Charakterisierung des Hydrogelbildners Me₂PE-C32-Me₂PE vorgestellt.
3. Das temperatur- bzw. pH-abhängige Aggregationsverhalten der untersuchten Bolaamphiphile wird unter Variation der Kettenlänge, der Zusammensetzung der Kette und der Kopfgruppen sowie in Mischungen mit klassischen Phospholipiden kalorimetrisch und spektroskopisch beschrieben.
4. Besondere Aufmerksamkeit wird der Charakterisierung der helikalen Überstruktur der gebildeten Nanofasern gewidmet.
5. Die Realisierung einer eindimensionalen Nanopartikel-Anordnung in Lösung, unter Verwendung der Nanofasern als Templatstruktur, wird als neuer Weg zur Fixierung von Gold-Nanopartikeln vorgestellt.

Abschnitt 2:

Selbstaggregation eines klassischen Amphiphils an der Luft-Wasser-Grenzfläche

Die zweidimensionale Selbstaggregation klassischer amphiphiler Moleküle an der Luft-Wasser-Grenzfläche kann unter bestimmten Voraussetzungen zur Bildung von Oberflächenmizellen führen. Diese sind jedoch zu klein, um auf direktem Wege beobachtet werden zu können. Unsere spektroskopischen Untersuchungen mittels IRRAS unterstützen jedoch die Annahme, dass Oberflächenmizellen intermediäre Strukturen während der Adsorption von Tensiden an der Luft-Wasser-Grenzfläche darstellen. Nach Injektion des klassischen Tensids NG in die wässrige Subphase wurde die Adsorptionskinetik anhand der zeitlichen Änderung des Oberflächendruckes und der Intensitäten der CH₂-Streckschwingungsbanden der Alkylketten sowie der OH-Streckschwingungsbande verfolgt (Meister et al., 2005).

Die Methode der IRRA-Spektroskopie erwies sich insbesondere bei der Untersuchung gemischter Monoschichten an der Luft-Wasser-Grenzfläche als außergewöhnlich aussagekräftig. So konnten unter Verwendung des isotonenmarkierten Phospholipids DMPC-*d*₅₄ quantitative Aussagen zur Zusammensetzung gemischter Lipid/Tensid-Monoschichten getroffen werden. Durch Auswertung der Intensitäten der CD₂- und CH₂-Streckschwingungsbanden reiner Lipid- und Tensid-Monoschichten wurden Extinktionskoeffizienten bestimmt, die die Grundlage zur Berechnung von Oberflächenverteilungskoeffizienten gemischter Monoschichten darstellen. Des Weiteren konnten Informationen über die Dicke und die Ordnung der gemischten Monoschichten erhalten werden (Meister et al., 2004a und 2004b).

Selbstaggregation des Bolaamphiphils Me₂PE-C32-Me₂PE an der Luft-Wasser-Grenzfläche

Bei der Untersuchung bipolarer Amphiphile an der Luft-Wasser-Grenzfläche wurden neben den Informationen zur Orientierung und Packung der Moleküle erstmals auch direkte

Aussagen zur Konformation langkettiger Bolaamphiphile erhalten. Die Methoden der Röntgen-Reflektometrie und der IRRA-Spektroskopie erwiesen sich dabei als komplementär. Es konnte gezeigt werden, dass das einkettige Bolaamphiphil Me₂PE-C32-Me₂PE bei niedrigem Oberflächendruck flach auf der Wasseroberfläche liegt. Steigt der Oberflächendruck an, so beginnt sich die Alkylkette in Richtung Luft zu biegen, während die beiden Kopfgruppen in Kontakt mit der Wasseroberfläche bleiben. Mit dem Erreichen des Oberflächendruckplateaus nehmen die Moleküle eine umgekehrt U-förmige Konformation ein, wobei es zu einer starken Neigung der Alkylketten kommt (Meister et al., 2007). Eine weitere Kompression führt zur Ausbildung von Mikrokristalliten (Köhler et al., 2006).

Abschnitt 3:

Temperaturabhängige Selbstaggregation der Polymethylen-1,ω-bis(phosphocholine)

Bei den Polymethylen-1,ω-bis(phosphocholinen) (PC-C_n-PC, n = 20-32) handelt es sich um symmetrische bipolare Amphiphile, die ab einer Alkylkettenlänge von mehr als 26 Methylengruppen in wässriger Suspension zu neuartigen Faserstrukturen aggregieren und stabile Hydrogele bilden. Die Fasern werden ausschließlich über VAN-DER-WAALS-Wechselwirkungen der langen Alkylketten stabilisiert und weisen einen Durchmesser auf, der in etwa der Länge der Bolaamphiphile entspricht (Drescher et al., 2007). Mit Hilfe von AFM und Monte-Carlo-Simulationen konnte gezeigt werden, dass die Nanofasern eine helikale Überstruktur besitzen (Meister et al., 2008a). Bei der ersten Umwandlungstemperatur zerfallen die Fasern in sphärische Mizellen, was mit dem Verlust der Geleigenschaften der wässrigen Suspensionen verbunden ist. Untersuchungen zum Mischungsverhalten der Polymethylen-1,ω-bis(phosphocholine) zeigen, dass Unterschiede in der Alkylkettenlänge von bis zu sechs Methylengruppen innerhalb der Faserstruktur toleriert werden.

Wechselwirkung von PC-C32-PC mit Phospholipiden

Entgegen erster Vermutungen gelang es nicht, Lipiddoppelschichten klassischer Phospholipide wie DPPC, DMPC oder POPC durch Bolaamphiphile wie PC-C32-PC in gestreckter Konformation zu durchspannen und somit zu stabilisieren. Der Einbau einer geringen Menge an Bolaamphiphil in die Lipiddoppelschicht ist dagegen nicht auszuschließen, wobei es vermutlich zu einer Phasenseparation kommt. Stattdessen bauen sich die Phospholipide in die Faserstruktur der Bolaamphiphile ein. Die Ursache für dieses unerwartete Verhalten liegt in Packungsproblemen begründet, die durch die im Vergleich zur kleinen Querschnittsfläche der Alkylkette großen Phosphocholin-Kopfgruppen hervorgerufen werden. Eine gestreckte Konformation innerhalb der Lipiddoppelschicht würde somit zur Ausbildung von Hohlräumen führen, was aus energetischer Sicht unvorteilhaft wäre. Dagegen wirkt sich der Einbau von Phospholipiden in die hydrophoben Furchen der helikalen Faserstruktur stabilisierend auf die Fasern aus (Meister et al., 2007d).

Temperatur- und pH-abhängige Selbstaggregation der Polymethylen-1, ω -bis(phosphodimethylethanolamine)

Das Bolaamphiphil Me₂PE-C32-Me₂PE bildet in wässriger Suspension bereits bei einer Konzentration von 1 mg ml⁻¹ ein visko-elastisches Gel aus, dessen Eigenschaften sich in Abhängigkeit vom pH-Wert, der Konzentration und der Temperatur gezielt einstellen lassen. Der Gelcharakter ist auf die Ausbildung eines dichten Netzwerkes aus Nanofasern zurückzuführen (Köhler et al., 2006; Meister et al., 2007c). Während die Kopfgruppen bei pH 5 zwitterionisch vorliegen, sind diese bei pH 10 durch Dissoziation eines Protons negativ geladen und die Moleküle aggregieren hauptsächlich zu sphärischen Mizellen.

Alle untersuchten Polymethylen-1, ω -bis(phosphodimethylethanolamine) mit Alkylkettenlängen von 22 bis 32 Methylengruppen bilden unterhalb der ersten Umwandlungstemperatur Nanofasern aus. Ab einer Alkylkettenlänge von 28 Methylengruppen wird eine zusätzliche Faser-Faser-Umwandlung beobachtet, die mit einer Änderung der Geleigenschaften verknüpft ist. Durch Mischung von Bolaamphiphilen verschiedener Kettenlänge gelang es, eine gezielte Einstellung der Umwandlungstemperaturen vorzunehmen (Meister et al., 2008b). Dadurch werden schaltbare Hydrogele erhalten, die für Anwendungen zur Medikamentenfreisetzung gezielt angepasst werden können.

Selbstaggregation und Mischungsverhalten des Polymethylen-1, ω -bis(phosphomonomethylethanolamins) MePE-C32-MePE

Der Einfluss der Kopfgruppengröße einkettiger, bipolarer Amphiphile auf ihr Aggregationsverhalten in Wasser konnte am Beispiel von MePE-C32-MePE aufgezeigt werden. Die im Vergleich zur Phosphocholin- und Phosphodimethylethanolamin- kleinere Phosphomonomethylethanolamin-Kopfgruppe führt zur Ausbildung lamellarer Strukturen. Offensichtlich ist das Verhältnis der Querschnittsflächen von Kopfgruppe und Alkylkette im Falle des MePE-C32-MePE so klein, dass lamellare Monoschichtanordnungen mit parallel orientierten Molekülen durch hydrophobe Wechselwirkungen und intermolekulare Wasserstoffbrücken benachbarter Kopfgruppen ausreichend stabilisiert werden (Meister et al., 2008b).

Einfluss modifizierter Alkylketten und Kopfgruppen auf die Selbstaggregation einkettiger Bolaamphiphile

Der Ersatz von zwei Methylengruppen innerhalb der Alkylkette von PC-C32-PC durch Schwefel- bzw. Sauerstoffatome führt zu einer deutlichen Destabilisierung der Faserstruktur, was sich in niedrigeren Umwandlungstemperaturen widerspiegelt. Die Ursache dafür liegt in der Änderung der Kettenkonformation durch die Schwefelatome und im hydrophilen Charakter der Sauerstoffatome begründet. Wird dagegen die Kopfgruppe von PC-C32-PC durch Liponsäure modifiziert, so gelangt man zu Bolaamphiphilen, die einen stabilisierenden

Effekt auf die Faserstruktur von PC-C32-PC ausüben und die eine gezielte Fixierung von biologischen Molekülen und Metall-Nanopartikeln gestatten sollten (Drescher et al., 2008).

Nanofasern als Templat für Gold-Nanopartikel

Nanofasern bestehend aus Bolaamphiphilen mit Phosphocholin- und funktionalisierten schwefelhaltigen Kopfgruppen eignen sich zur Fixierung von 5 nm Gold-Nanopartikeln (Au-NP). Dabei werden eindimensionale Metall-Anordnungen in wässriger Lösung realisiert, von denen in der Literatur bisher nur wenige Beispiele beschrieben sind. Überraschenderweise werden 2 nm Au-NP nicht auf dem Fasertemplat fixiert. Auf Grund ihrer geringen Größe können diese NP in die Fasern eindringen, wo sie die VAN-DER-WAALS-Kontakte der Alkylketten stören und somit einen Zerfall der Faserstruktur bewirken (Meister et al., 2008a).

Ausblick

Auf der Grundlage der in dieser Arbeit beschriebenen Befunde zur Selbstaggregation amphiphiler Moleküle ergeben sich zahlreiche neue Fragestellungen und Denkansätze für zukünftige Untersuchungen.

So wäre es wünschenswert, Bolaamphiphile mit einem deuterierten Kettenmittelstück zu synthetisieren, die ^2H -NMR-spektroskopische Untersuchungen zur Kettendynamik im mittleren Kettensegment erlauben würden. Damit ließe sich die Frage klären, ob eine schnelle Rotation der Moleküle um die Längsachse in den Fasern möglich ist. Desweiteren sollten SANS-Untersuchungen weitere Rückschlüsse auf die Struktur der Fasern bzw. der Mizellaggregate gestatten.

Die Anknüpfung von Fluoreszenzsonden an die Kopfgruppen der Bolaamphiphile sollte eine Bestimmung der Diffusion entlang der Faserachse mit Hilfe der Einzelmolekül-Fluoreszenz-Korrelations-Spektroskopie (FCS) ermöglichen. Dabei hängen die gemessenen Diffusionskoeffizienten davon ab, ob eine quasi-3D-Diffusion vorliegt, bei der physikalische Verknüpfungen zwischen den Fasern vorliegen, oder ob nach Lösen der Verknüpfungen durch Temperaturerhöhung nur noch eine 1D-Diffusion auftritt.

Der Einbau polymerisierbarer Gruppen in die Alkylketten oder Kopfgruppen der Bolaamphiphile könnte für eine Stabilisierung der Faserstruktur durch Polymerisation ausgenutzt werden, so dass hinzugefügte 2 nm AuNP keinen Zerfall der Fasern mehr verursachen würden. Damit sollte eine Fixierung kleinster Nanopartikel, sogenannter Quantenpunkte, auf dem Fasertemplat möglich werden, die in 1D-Anordnung zu außergewöhnlichen elektrischen und optischen Eigenschaften führen können.

In diesem Zusammenhang wäre eine Funktionalisierung der Kopfgruppen mit thiolhaltigen Gruppen für eine höhere Beladung des Fasertemplates mit Nanopartikeln anzustreben.

Desweiteren sollte der Frage nachgegangen werden, ob es möglich ist, eine parallele Ausrichtung der Fasern, ggf. im beladenen Zustand, zu realisieren. Dazu könnten

beispielsweise poröse Aluminiumoxid-Membranen getestet werden, in deren Poren sich die Fasern ausrichten.

Besonders interessante, z.B. rheologische Eigenschaften sind von Nanokompositen zu erwarten, die aus Tonmineralien und Bolaamphiphilen bestehen.

Schließlich sollten auch unsymmetrische, einkettige Bolaamphiphile untersucht werden, deren Aggregation zu Bänder- und Röhrenstrukturen führen könnte.

5. Anhang

A. Substanzen

Bipolare Amphiphile

Die Synthese der bipolaren Amphiphile wurde von Dipl.-Pharm. S. Drescher in der Arbeitsgruppe von Prof. B. Dobner im Institut für Pharmazie der MLU Halle-Wittenberg durchgeführt (Drescher et al., 2007 und Drescher et al., 2008).

- PC-C34-PC Tetratricontan-1,34-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat]
- PC-C32-PC Dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat]
- PC-C31-PC Hentriacontan-1,31-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat]
- PC-C30-PC Triacontan-1,30-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat]
- PC-C29-PC Nonacosan-1,29-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat]
- PC-C28-PC Octacosan-1,28-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat]
- PC-C27-PC Heptacosan-1,27-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat]
- PC-C26-PC Hexacosan-1,26-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat]
- PC-C24-PC Tetracosan-1,24-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat]
- PC-C22-PC Docosan-1,22-diyl-bis[2-(trimethylammonio)ethylphosphat]
- Me₂PE-C32-Me₂PE Dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(dimethylammonio)ethylphosphat]
- Me₂PE-C30-Me₂PE Triacontan-1,30-diyl-bis[2-(dimethylammonio)ethylphosphat]
- Me₂PE-C28-Me₂PE Octacosan-1,28-diyl-bis[2-(dimethylammonio)ethylphosphat]
- Me₂PE-C26-Me₂PE Hexacosan-1,26-diyl-bis[2-(dimethylammonio)ethylphosphat]
- Me₂PE-C24-Me₂PE Tetracosan-1,24-diyl-bis[2-(dimethylammonio)ethylphosphat]
- Me₂PE-C22-Me₂PE Docosan-1,22-diyl-bis[2-(dimethylammonio)ethylphosphat]
- MePE-C32-MePE Dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(methylammonio)ethylphosphat]
- LAPC-C32-LAPC Dotriacontan-1,32-diyl-bis[2-[N,N-dimethyl-N-[2-[[5-(1,2-dithiolan-3-yl)-1-oxopentyl]oxy]ethyl]ammonio]ethylphosphat]
- PC-O-PC 12,21-Dioxadotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)-ethylphosphat]
- PC-S-PC 12,21-Dithiadotriacontan-1,32-diyl-bis[2-(trimethylammonio)-ethylphosphat]

Klassische Lipide und Tenside

Alle weiteren Substanzen waren kommerziellen Ursprungs (siehe die jeweiligen Originalpublikationen) und wurden ohne Reinigung verwendet.

- DMPC 1,2-Dimyristoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholin
- DMPC-*d*₅₄ 1,2-Dimyristoyl-*d*₅₄-*sn*-glycero-3-phosphocholin
- DPPC 1,2-Dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholin
- NG *n*-Nonyl- β -D-glucopyranosid
- POPC 1-Palmitoyl-2-oleoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholin

- SDS Natriumdodecylsulfat

B. Abkürzungen

A	Absorbanz
A	Fläche pro Molekül
AFM	<i>Atomic Force Microscopy</i>
AuNP	Gold-Nanopartikel
BAM	Brewster-Winkel-Mikroskopie
cmc	Kritische Mizellbildungskonzentration
C_p	Wärmekapazität
DSC	<i>Differential Scanning Calorimetry</i>
FT-IR	Fourier-Transform-Infrarot
G'	Speichermodul
G''	Verlustmodul
h_{Kette}	Halbwertsbreite der Elektronendichteverteilung der Alkylkette
ΔH	Umwandlungsenthalpie
IRRAS	Infrarot-Reflexions-Absorptions-Spektroskopie
ITC	Isotherme Titrationskalorimetrie
L_α	flüssig-kristalline Phase
$L_{\beta'}$	Gelphase mit geneigten Fettsäureketten
LNT	<i>Lipid nanotube</i>
MLM	<i>Monolayer lipid membrane</i>
M_w	Molekulargewicht
N	Moleküldichte an der Luft-Wasser-Grenzfläche
N_A	Avogadro-Konstante ($6.022 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$)
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
NP	Nanopartikel
P	Verteilungskoeffizient
P^{3D}	dreidimensionaler Packungsparameter
P^{2D}	zweidimensionaler Packungsparameter
$P_{\beta'}$	Ripple-Phase
q	Streuvektor
Q	Bindungswärme
R	Gaskonstante ($8.314 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$)
R	Reflektivität
R_g	Gyrationsradius
$-\log(R/R_0)$	Reflexions-Absorption
s, p	Abk. der Polarisationen der einfallenden Strahlung

SANS	<i>Small Angle Neutron Scattering</i> (Neutronenkleinwinkelstreuung)
SPB	<i>Surface plasmon band</i> (Oberflächenplasmonbande)
t	Zeit
T	Temperatur
T_m	Umwandlungstemperatur
TEM	Transmissions-Elektronenmikroskopie
UV-Vis	Spektralbereich des ultravioletten und des sichtbaren Lichtes
x	Molenbruch
z	Oberflächennormale

δ	chemische Verschiebung
$\delta(\text{CH}_2)$	CH_2 -Scherschwingung
$\tan \delta$	Verlustfaktor
ε	Extinktionskoeffizient
γ	Oberflächenspannung der bedeckten Wasseroberfläche
γ_0	Oberflächenspannung der reinen Wasseroberfläche (72 mN/m)
Γ	Überschusskonzentration
ν	Streck- oder Valenzschwingung
ν_s, ν_{as}	symmetrische, antisymmetrische Streck- oder Valenzschwingung
π	Oberflächendruck
θ	Neigungswinkel des Moleküls in Bezug auf die Oberflächennormale
ρ	Elektronendichte
τ	Relaxationszeit

C. Ergebnisse der SANS-Untersuchungen

Tabelle 1: Abhängigkeit der Aggregatparameter (Aggregatform, Gyrationradius R_g , Gyrationradius des Querschnitts $R_{CS,g}$, Masse M , Masse pro Längeneinheit M_L , Aggregationszahl N_{agg} pro Mizelle oder pro Längenabschnitt der Faser, Durchmesser D ; KUHN-Länge (L_{KUHN}) und Halbachsen (b , c) für den Querschnitt flexibler Fasern; Länge (L) und Halbachsen (b , c) für kurze Fasern sowie Ellipsoid-Halbachsen für Mizellen (a , b , c)) von der Konzentration (c), der Temperatur (T) und dem pH-Wert wässriger Suspensionen der Polymethylen-1, ω -bis(phosphocholine), Polymethylen-1, ω -bis(phosphodimethylethanolamine) und deren Mischungen.

c /mg ml ⁻¹	T /°C	Aggre- gatform	R_g bzw. $R_{CS,g}$ /nm	M/g bzw. M_L/g cm ⁻¹	N_{agg} /nm ⁻¹	D /nm	L_{KUHN}, L bzw. a /nm	b /nm	c /nm
PC-C34-PC									
1	25	Fasern	1.92 ± 0.01	1.43×10 ⁻¹³	10	5.43	40 ± 5	2.2 ± 0.2	3.2 ± 0.2
PC-C32-PC									
1	25	Fasern	1.51 ± 0.02	1.47×10 ⁻¹³	11	4.27	90 ± 10	2.0 ± 0.1	2.0 ± 0.1
PC-C26-PC									
1	20	Fasern	1.35±0.006	9.26×10 ⁻¹⁴	8	3.82	40 ± 5	1.7 ± 0.1	2.0 ± 0.1
1	35	Mizellen	1.9 ± 0.02	5.30×10 ⁻²⁰	44.1	4.91	1.7 ± 1	1.7 ± 0.1	2.0 ± 0.1
PC-C24-PC									
1	10	Fasern	1.47 ± 0.02	1.05×10 ⁻¹⁹	8	4.15	40 ± 5	1.7 ± 0.1	2.3 ± 0.1
PC-C26/32-PC									
1	20	Fasern	1.68 ± 0.02	1.37×10 ⁻¹³	11	4.75	60 ± 5	1.8 ± 0.1	2.8 ± 0.2
1	55	Mizellen	2.13 ± 0.01	6.23×10 ⁻²⁰	48.6	5.5	2.2 ± 0.1	2.2 ± 0.1	3.7 ± 0.2
PC-C24/32-PC									
1	20	kurze Fasern	3.45 ± 0.08	1.18×10 ⁻¹⁹	94.1	8.91	10±1	2.2 ± 0.1	2.2 ± 0.1
Me ₂ PE-C32-Me ₂ PE bei pH 5									
1	20	Fasern	1.84 ± 0.02	1.39×10 ⁻¹³	11	5.2	12 ± 3	1.8 ± 0.1	2.8 ± 0.2
1	50	Fasern	1.63 ± 0.02	1.32×10 ⁻¹³	10	4.61	40 ± 5	1.8 ± 0.1	2.8 ± 0.2
1	75	Mizellen	2.64 ± 0.04	1.03×10 ⁻¹⁹	78.8	6.82	2.6± 0.1	2.6 ± 0.1	5.0 ± 0.2

c /mg ml ⁻¹	T /°C	Aggre- gatform	R_g bzw. $R_{CS,g}$ /nm	M /g bzw. M_L /g cm ⁻¹	N_{agg} /nm ⁻¹	D /nm	L_{KUHN}, L bzw. a /nm	b /nm	c /nm
Me ₂ PE-C32-Me ₂ PE bei pH 10									
1	20	Mizellen	2.06 ± 0.05	6.04×10 ⁻²⁰	46.1	5.32	2.2 ± 0.1	2.2 ± 0.1	3.4 ± 0.2
2	20	Mizellen	2.07 ± 0.02	6.98×10 ⁻²⁰	53.3	5.34	2.2 ± 0.1	2.2 ± 0.1	3.6 ± 0.2
10	20	kurze Fasern	2.12 ± 0.1	4.41×10 ⁻¹⁴	3.4	5.98	6.2 ± 0.4	2.4 ± 0.2	2.4 ± 0.2
Me ₂ PE-C28-Me ₂ PE bei pH 5									
1	20	Fasern	1.51 ± 0.02	8.39×10 ⁻¹⁴	7	4.27	45 ± 2	1.8 ± 0.2	2.3 ± 0.2
1	45	Fasern	1.48 ± 0.02	1.09×10 ⁻¹³	9	4.19	75 ± 5	1.8 ± 0.2	2.2 ± 0.2
Me ₂ PE-C24-Me ₂ PE bei pH 5									
1	20	Fasern	1.45 ± 0.02	8.35×10 ⁻¹⁴	7	4.1	35 ± 2	1.4 ± 0.2	2.4 ± 0.2
1	35	Mizellen + Fasern	2.18 ± 0.02	2.37×10 ⁻²⁰	21.2	5.63	2.6 ± 0.2	2.6 ± 0.2	3.0 ± 0.2
Me ₂ PE-C24/32-Me ₂ PE bei pH 5									
1	20	Fasern	1.66 ± 0.02	1.21×10 ⁻¹³	10	4.69	50 ± 5	19 ± 0.2	26 ± 0.2
PC-C32-PC/Me ₂ PE-C32-Me ₂ PE bei pH 5									
1	20	Fasern	1.82 ± 0.01	1.24×10 ⁻¹³	10	5.14	60 ± 5	2.0 ± 0.1	3.1 ± 0.2
1	50	Fasern	1.64 ± 0.01	1.09×10 ⁻¹³	9	4.64	60 ± 5	1.9 ± 0.1	2.7 ± 0.2
1	70	Mizellen	2.60 ± 0.01	8.66×10 ⁻²⁰	64.1	6.71	2.5 ± 0.1	2.5 ± 0.1	4.8 ± 0.2

6. Literatur

6.1. Eigene Publikationen zu den einzelnen Abschnitten dieser Arbeit

Zu Abschnitt 1:

1. Meister, A.; Blume, A. (2007), Self-assembly of bipolar amphiphiles, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 12: 138-147.

Zu Abschnitt 2:

1. Meister, A.; Kerth, A.; Blume, A. (2004), Interaction of sodium dodecyl sulfate with dimyristoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine monolayers studied by infrared reflection absorption spectroscopy. A new method for the determination of partition coefficients, *J. Phys. Chem. B* 108: 8371-8378.
2. Meister, A.; Kerth, A.; Blume, A. (2004), The interaction of *n*-nonyl- β -D-glucopyranoside and sodium dodecyl sulfate with DMPC and DMPG monolayers studied by infrared reflection absorption spectroscopy, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 6: 5543-5550.
3. Meister, A.; Kerth, A.; Blume, A. (2005), Adsorption kinetics of *n*-nonyl- β -D-glucopyranoside at the air-water interface studied by infrared reflection absorption spectroscopy, *J. Phys. Chem. B* 109: 6239-6246.
4. Köhler, K.; Meister, A.; Dobner, B.; Drescher, S.; Ziethe, F.; Blume, A. (2006), Temperature-dependent aggregation behavior of symmetric long-chain bolaamphiphiles at the air-water interface, *Langmuir* 22: 2668-2675.
5. Meister, A.; Weygand, M. J.; Brezesinski, G.; Kerth, A.; Drescher, S.; Dobner, B.; Blume, A. (2007), Evidence for a reverse U-shaped conformation of single-chain bolaamphiphiles at the air-water interface, *Langmuir* 23: 6063-6069.

Zu Abschnitt 3:

1. Köhler, K.; Meister, A.; Förster, G.; Dobner, B.; Drescher, S.; Ziethe, F.; Richter, W.; Steininger, F.; Drechsler, M.; Hause, G.; Blume, A. (2006), Conformational and thermal behavior of a pH-sensitive bolaform hydrogelator, *Soft Matter* 2: 77-86.
2. Drescher, S.; Meister, A.; Blume, A.; Karlsson, G.; Almgren, M.; Dobner, B. (2007), General synthesis and aggregation behaviour of a series of single-chained 1, ω -bis(phosphocholines), *Chem. Eur. J.* 13: 5300-5307.
3. Meister, A.; Bastrop, M.; Koschoreck, S.; Garamus, V. M.; Sinemus, T.; Hempel, G.; Drescher, S.; Dobner, B.; Richtering, W.; Huber, K.; Blume, A. (2007), Structure-property relationship in stimuli-responsive bolaamphiphile hydrogels, *Langmuir* 23: 7715-7723.

4. Meister, A.; Köhler, K.; Drescher, S.; Dobner, B.; Karlsson, G.; Edwards, K.; Hause, G.; Blume, A. (2007), Mixing behavior of a symmetrical single-chain bolaamphiphile with phospholipids, *Soft Matter* 3: 1025-1031.
5. Meister, A.; Drescher, S.; Mey, I.; Wahab, M.; Graf, G.; Garamus, V. M.; Hause, G.; Mögel, H.-J.; Janshoff, A.; Dobner, B.; Blume, A. (2008), Helical nanofibers of self-assembled bipolar amphiphiles as template for Au nanoparticles, *J. Phys. Chem. B* 112: 4506-4511.
6. Drescher, S.; Meister, A.; Graf, G.; Blume, A.; Hause, G.; Dobner, B. (2008), Novel single-chain bolaphospholipids with sulphur- and oxygen-containing chain and headgroup structures, *Chem. Eur. J.* 14: 6796-6804.
7. Meister, A.; Drescher, S.; Garamus, V. M.; Karlsson, G.; Graf, G.; Almgren, M.; Dobner, B.; Blume, A. (2008), Temperature-dependent self-assembly and mixing behavior of symmetrical single-chain bolaamphiphiles, *Langmuir* 24: 6238-6246.

6.2. Weitere eigene Publikationen zum Thema „Selbstaggregation amphiphiler Moleküle“ (2003-2008)

1. Kurth, D. G.; Meister, A.; Thünemann, A. F.; Förster, G. (2003), Structure of a liquid crystalline metallosupramolecular polyelectrolyte-amphiphile complex at the nanoscopic level, *Langmuir* 19: 4055-4057.
2. Meister, A.; Förster, G.; Thünemann, A.; Kurth, D. G. (2003), The nanoscopic structure of a metallo-supramolecular polyelectrolyte-amphiphile complex elucidated by X-ray scattering and molecular modelling, *Chem. Phys. Chem.* 4: 1095-1100.
3. Meister, A.; Dubois, M.; Belloni, L.; Zemb, T. (2003), Equation of state of self-assembled disc-like and icosahedral crystallites in the dilute range, *Langmuir* 19: 7259-7263.
4. Dubois, M.; Lizunov, V.; Meister, A.; Gulik-Krzywicki, T.; Verbavaz, J. M.; Perez, E.; Zimmerberg, J.; Zemb, T. (2004), Shape control and molecular segregation in giant surfactant aggregates, *P. N. A. S.* 101: 15082-15087.
5. Meister, A.; Blume, A. (2004), Solubilization of DMPC-d₅₄ and DMPG-d₅₄ vesicles with octylglucoside and sodium dodecyl sulfate studied by FT-IR spectroscopy, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 6: 1551-1556.
6. Dubois, M.; Schönhoff, M.; Meister, A.; Belloni, A.; Zemb, T.; Möhwald, H. (2006), Equation of state of colloids coated by polyelectrolyte multilayers, *Phys. Rev. E* 74: 051402.

7. Meister, A.; Nicolini, C.; Waldmann, H.; Kuhlmann, J.; Kerth, A.; Winter, R.; Blume, A. (2006), Insertion of lipidated Ras proteins into lipid monolayers studied by infrared reflection absorption spectroscopy (IRRAS), *Biophys. J.* 91: 1388-1401.
8. Carrière, D.; Page, M.; Dubois, M.; Zemb, T.; Cölfen, H.; Meister, A.; Belloni, L.; Schönhoff, M.; Möhwald, H. (2007), Osmotic pressure in colloid science: clay dispersions, catanionics, polyelectrolyte complexes and polyelectrolyte multilayers, *Colloids and Surfaces A* 303: 137-143.
9. Zemb, T.; Carrière, D.; Glinel, K.; Hartman, M.; Meister, A.; Vautrin, Cl.; Delorme, N.; Fery, A.; Dubois, M. (2007), Catanionic bilayers as micro-crystals with in-plane ordered alternated charges, *Colloids and Surfaces A* 303: 37-45.
10. Lopez, D. H. J.; Meister, A.; Gohlke, A.; Hauser, A.; Blume, A.; Winter, R. (2007), Mechanism of islet amyloid polypeptide fibrillation at lipid interfaces studied by infrared reflection absorption spectroscopy, *Biophys. J.* 93: 3132-3141.
11. Ropers, M.-H.; Meister, A.; Blume, A.; Ralet, M.-C. (2008), Pectin-lipid assembly at the air-water interface: Effect of the pectin charge distribution, *Biomacromolecules* 9: 1306-1312.

6.3. Literaturverzeichnis

1. Adamson, A. W. (1990), *Physical Chemistry of Surfaces*, 5. Ausgabe, John Wiley & Sons, Inc., New York.
2. Aihua, Z.; Qiang, G.; Jun, X.; Chunwei, Y. (2003), *Chem. Phys. Lipids* 123: 245.
3. Albrecht, O.; Gruler, H.; Sackmann, E. (1978), *J. Phys. (Paris)* 39: 301.
4. Alivisatos, A. P.; Johnsson, K. P.; Peng, X.; Wilson, T. E.; Loweth, C. J.; Bruchez, M. P. J.; Schultz, P. G. (1996), *Nature* 382: 609.
5. Andersson, M.; Hammarström, L.; Edwards, K. (1995), *J. Phys. Chem.* 99: 14531.
6. Bae, A.-H.; Numata, M.; Hasegawa, T.; Li, C.; Kaneko, K.; Sakurai, K.; Shinkai, S. (2005), *Angew. Chem. Int. Ed.* 44: 2030.
7. Bangham, A. D. (Ed.) (1983), *Liposome Letters*, Academic Press, London, UK.
8. Benvegnu, T.; Lecollinet, G.; Guilbot, J.; Roussel, M.; Brard, M.; Plusquellec, D. (2003), *Polym. Int.* 52: 500.
9. Benvegnu, T.; Brard, M.; Plusquellec, D. (2004), *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 8: 469.
10. Benvegnu, T.; Réthoré, G.; Brard, M.; Richter, W.; Plusquellec, D. (2005), *Chem. Commun.* 5536.
11. Bhattacharjee, R. R.; Mandal, T. K. (2007), *J. Colloid Interface Science* 307: 288.
12. Bi, X.; Flach, C. R.; Rérez-Gil, J.; Plasencia, I.; Andreu, D.; Oliveira, E.; Mendelsohn, R. (2002), *Biochemistry* 41: 8385.
13. Birdi, K. S. (1989), *Lipid and Biopolymer Monolayers at Liquid Interfaces*, Plenum, New York.
14. Blume, A. (1979), *Biochim. Biophys. Acta* 557: 32.
15. Blume, A.; Garidel, P. (1999), in *The handbook of thermal analysis and calorimetry*, ed. R. B. Kemp, Elsevier, Amsterdam, p. 109.
16. Boal, A. K.; Ilhan, F.; DeRouchey, J. E.; Thurn-Albrecht, T.; Russell, T. P.; Rotello, V. M. (2000), *Nature* 404: 746.
17. Böhme, P.; Hicke, H.-G.; Boettcher, C.; Fuhrhop, J.-H. (1995), *J. Am. Chem. Soc.* 117: 5824.
18. Bong, D. T.; Clark, T. D.; Granja, J. R.; Ghadiri, M. R. (2001), *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 40: 988.
19. Brard, M.; Richter, W.; Benvegnu, T.; Plusquellec, D. (2004), *J. Am. Chem. Soc.* 126: 10003.
20. Brockman, H. (1999), *Curr. Op. Struct. Biol.* 9: 438.
21. Brockman, J. M.; Zhengdong, W.; Notter, R. H.; Dluhy, R. A. (2003), *Biophys. J.* 84: 326.
22. Brust, M.; Walker, M.; Bethell, D.; Schiffrin, D. J.; Whyman, R. (1994), *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 801.

23. Burghard, M.; Philipp, S.; Roth, S.; von Klitzing, K. (1998), *Appl. Phys. A* 67: 591.
24. Burkett, S. L.; Mann, S. (1996), *Chem. Commun.* 321.
25. Casal, H. L.; Mantsch, H. H.; Cameron, D. G.; Snyder, R. G. (1982), *J. Chem. Phys.* 77: 2825.
26. Cheong, I.; Huang, X.; Bettegowoda, C.; Diaz Jr., L. A.; Kinzler, K. W.; Zhou, S.; Vogelstein, B. (2006), *Science* 314: 1308.
27. Cornell, B.A.; Braach-Maksvytis, V. L. B.; King, L. G.; Osman, P. D. J.; Raguse, B.; Wieczorek, L. et al. (1997), *Nature* 387: 580.
28. Cullis, P.; de Kruijff, B. (1979), *Biochim. Biophys. Acta* 559: 399.
29. Daniel, M.-C.; Astruc, D. (2004), *Chem. Rev.* 104: 293.
30. De Kruijff, B.; Demel, R. A.; Slotboom, A. J.; Van Deenen, L. L. M.; Rosenthal, A. F. (1973), *Biochim. Biophys. Acta* 307: 1.
31. Demel, R. A.; Geurts van Kessel, W. S. M.; Zwaal, R. F. A.; Roelofsen, B.; Van Deenen, L. L. M. (1975), *Biochim. Biophys. Acta* 406: 97.
32. DeVries, G. A.; Brunnbauer, M.; Hu, Y.; Jackson, A. M.; Long, B.; Neltner, B. T.; Uzun, O.; Wunsch, B. H.; Stellacci, F. (2007) *Science* 315: 358.
33. Di Meglio, C.; Rananavare, S. B.; Svenson, S.; Thompson, D. H. (2000), *Langmuir* 16: 128.
34. Douliez, J.-P. (2005), *J. Am. Chem. Soc.* 127: 15694.
35. Douliez, J.-P. (2006), *Langmuir* 22: 622.
36. Drescher, S.; Meister, A.; Blume, A.; Karlsson, G.; Almgren, M.; Dobner, B. (2007), *Chem. Eur. J.* 13: 5300.
37. Drescher, S.; Meister, A.; Graf, G.; Hause, G.; Blume, A.; Dobner, B. (2008), *Chem. Eur. J.* 14: 6796.
38. Dyck, M.; Kerth, A.; Blume, A.; Lösche, A. (2006), *J. Phys. Chem. B* 110: 22152.
39. Engelhardt, T.-P.; Belkoura, L.; Woermann, D. (1996), *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.*, 100: 1064.
40. Ericsson, C. A.; Söderman, O.; Garamus, V. M.; Bergström, M.; Ulvenlund, S. (2004), *Langmuir* 20: 1401.
41. Escuder, B.; Marti, S.; Miravet, J. F. (2005), *Langmuir* 21: 6776.
42. Estroff, L. A.; Hamilton, A. D. (2000), *Angew. Chem. Int. Ed.*, 39: 3447.
43. Estroff, L. A.; Leiserowitz, L.; Addadi, L.; Weiner, S.; Hamilton, A. D. (2003), *Adv. Mater.* 15: 38.
44. Estroff, L. A.; Hamilton, A. D. (2004), *Chem. Rev.* 104: 1201.
45. Fainerman, V. B.; Makiewski, A. V.; Joos, P. (1994), *Colloids Surf. A* 90: 213.
46. Fan, H. J.; Werner, P.; Zacharias, M. (2006), *Small* 2: 700.
47. Faraday, M. (1857), *Philos. Trans. R. Soc. London* 147: 145.

48. Feigin, L. A.; Svergun, D.I. (1987), *Structure Analysis by Small-Angle X-Ray and Neutron Scattering*; Plenum Press, New York, p. 331.
49. Franceschi, S.; de Viguerie, N.; Riviere, M.; Lattes, A. (1999), *New J. Chem.* 23: 447.
50. Fuhrhop, J.-H.; Wang, T. (2004), *Chem. Rev.* 104: 2901.
51. Fujita, N.; Sakamoto, Y.; Shirakawa, M.; Ojima, M.; Fujii, A.; Ozaki, M.; Shinkai, S. (2007), *J. Am. Chem. Soc.* 129: 4134.
52. Fullam, S.; Cottell, D.; Rensmo, H.; Fitzmaurice, D. (2000), *Adv. Mater.* 12: 1430.
53. Gabriel, J. L.; Chong, P. L. G. (2000), *Chem. Phys. Lipids* 105: 193.
54. Gambacorta, A.; Gliozzi, A.; De Rosa, M. (1995), *World J. Microbiol. Biotechnol.* 11: 115.
55. Garamus, V. M.; Milkereit, G.; Gerber, S.; Vill, V. (2004), *Chem. Phys. Lett.* 392: 105.
56. Garidel, P.; Hildebrand, A.; Neubert, R.; Blume, A. (2000), *Langmuir* 16: 5267.
57. Gerber, S.; Garamus, V. M.; Milkereit, G.; Vill, V. (2005), *Langmuir* 21: 6707.
58. Glatter, O. (1977), *J. Appl. Crystallogr.* 10: 415.
59. Guilbot, J.; Benvegnu, T.; Legros, N.; Plusquellec, D.; Dedieu, J.-C.; Gulik, A. (2001), *Langmuir* 17: 613.
60. Guo, P.; Liu, M.; Nakahara, H.; Ushida, K. (2006), *ChemPhysChem* 7: 385.
61. Halter, M.; Nogata, Y.; Dannenberger, O.; Sasaki, T.; Vogel, V. (2004), *Langmuir* 20: 2416.
62. Han, F.; He, X.; Huang, J.; Li, Z.; Wang, Y.; Fu, H. (2004), *J. Phys. Chem. B* 108: 5256.
63. Heerklotz, H.; Seelig, J. (2000), *Biochim. Biophys. Acta* 1508: 69.
64. Helenius, A.; Simons, K. (1975), *Biochim. Biophys. Acta* 415: 29.
65. Hiemenz, P. C.; Rajagopalan, R. (1997), *Principles of colloid and surface chemistry*, 3. Auflage, Marcel Dekker, Inc., New York.
66. Hifeda, Y. F.; Rayfield, G. W. (1992), *Langmuir* 8: 197.
67. Hildebrand, A.; Neubert, R.; Garidel, P.; Blume, A. (2002), *Langmuir* 18: 2836.
68. Hildebrand, A.; Beyer, K.; Neubert, R.; Garidel, P.; Blume, A. (2004), *J. Colloid Interface Sci.* 279: 559.
69. Hu, J.; Ouyang, M.; Yang, P.; Lieber, C. M. (1999), *Nature* 399: 48.
70. Huang, Y.; Duan, X.; Wie, Q.; Lieber, C. M. (2001), *Science* 291: 630.
71. Huang, Y.; Duan, X.; Lieber, C. M. (2005), *Small* 1: 142.
72. Hubbard, F. P.; Abbott, N. L. (2007), *Langmuir* 23: 4819.
73. Huo, F.; Lytton-Jean, A. K. R.; Mirkin, C. A. (2006), *Adv. Mater.* 18: 2304.
74. Hussain, H.; Kerth, A.; Blume, A.; Kressler, J. (2004), *J. Phys. Chem. B* 108: 9962.
75. Hutchinson, T. O.; Liu, Y.-P.; Kiely, C.; Kiely, C. J.; Brust, M. (2001), *Adv. Mater.* 13: 1800.

76. In, I.; Jun, Y.-W.; Kim, Y. J.; Kim, S. Y. (2005), *Chem. Commun.* 800.
77. Israelachvili, J. N. (1991), *Intermolecular and Surface Forces*, 2. Auflage, Academic Press, London.
78. Israelachvili, J. N. (1994), *Langmuir* 10: 3774.
79. Iwaura, R.; Yoshida, K.; Masuda, M.; Yase, K.; Shimizu, T. (2002) *Chem. Mater.* 14: 3047.
80. Iwaura, R.; Yoshida, K.; Masuda, M.; Ohnishi-Kameyama, M.; Yoshida, M.; Shimizu, T. (2003), *Angew. Chem. Int. Ed.* 42: 1009.
81. Jasyasuriya, N.; Bosak, S.; Regen, S. L. (1990), *J. Am. Chem. Soc.* 112: 5844.
82. Javey, A.; Nam, S.; Friedman, R. S.; Yan, H.; Lieber, C. M. (2007), *Nano Lett.* 7: 773.
83. Jerke, G.; Pedersen, J. S.; Egelhaaf, S. U.; Schurtenberger, P. (1997), *Phys. Rev. E.* 56: 5772.
84. Jiao, T.; Cheng, C.; Xi, F.; Liu, M. (2006), *Thin Solid Films* 503: 230.
85. Jonkheijm, P.; Fransen, M.; Schenning, A. P. H. J.; Meijer, E. W. (2001), *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*: 1280.
86. Kaganer, V. M.; Möhwald, H.; Dutta, P. (1999), *Rev. Mod. Phys.* 71: 779.
87. Kai, T.; Sun, X.-L.; Faucher, K. M.; Apkarian, R. P.; Chaikof, E. L. (2005), *J. Org. Chem.* 70: 2606.
88. Kameta, N.; Masuda, M.; Minamikawa, H.; Goutev, N. V.; Rim, J. A.; Jung, J. H.; Shimizu, T. (2005), *Adv. Mater.* 17: 2732.
89. Kameta, N.; Masuda, M.; Minamikawa, H.; Shimizu, T. (2007), *Langmuir* 23: 4634.
90. Kang, Y.; Erickson, K. J.; Taton, T. A. (2005), *J. Am. Chem. Soc.* 127: 13800.
91. Kawai, T.; Kamio, H.; Kon-No, K. (1998), *Langmuir* 14: 4964.
92. Keller, M.; Kerth, A.; Blume, A. (1997), *Biochim. Biophys. Acta* 1326: 178.
93. Keller, S.; Tsamaloukas, A. D.; Heerklotz, H. (2005), *J. Am. Chem. Soc.* 127: 11469.
94. Keller, S.; Heerklotz, H.; Jahnke, N.; Blume, A. (2006), *Biophys. J.* 90: 4509.
95. Kerth, A. (2003), Ph. D. Dissertation, MLU Halle-Wittenberg.
96. Kew, S. J.; Hall, E. A. H. (2006), *J. Mater. Chem.* 16: 2039.
97. Kiely, C. J.; Fink, J.; Brust, M.; Bethell, D.; Schiffrin, D. J. (1998), *Nature* 396: 444.
98. Kjellin, U. R. M.; Claesson, P. M.; Vulfson, E. N. (2001), *Langmuir* 17: 1941.
99. Knobler, C. M. (1990), *Adv. Chem. Phys.* 77: 397.
100. Köhler, K.; Förster, G.; Hauser, A.; Dobner, B.; Heiser, U. F.; Ziethe, F.; Richter, W.; Steiniger, F.; Drechsler, M.; Stettin, H.; Blume, A. (2004a), *Angew. Chem. Int. Ed.* 43: 245.
101. Köhler, K.; Förster, G.; Hauser, A.; Dobner, B.; Heiser, U. F.; Ziethe, F.; Richter, W.; Steininger, F.; Drechsler, M.; Stettin, H.; Blume, A. (2004b), *J. Am. Chem. Soc.* 126: 16804.

102. Köhler, K.; Meister, A.; Förster, G.; Dobner, B.; Drescher, S.; Ziethe, F.; Richer, W.; Steininger, F.; Drechsler, M.; Hause, G.; Blume, A. (2006a), *Soft Matter* 2: 77.
103. Köhler, K.; Meister, A.; Dobner, B.; Drescher, S.; Ziethe, F.; Blume, A. (2006b), *Langmuir* 22: 2668.
104. Kogiso, M.; Hanada, T.; Yase, K.; Shimizu, T. (1998a), *Chem. Commun.* 1791.
105. Kogiso, M.; Ohnishi, S.; Yase, K.; Masuda, M.; Shimizu, T. (1998b), *Langmuir* 14: 4978.
106. Kogiso, M.; Okada, Y.; Hanada, T.; Yase, K.; Shimizu, T. (2000), *Biochim. Biophys. Acta* 1475: 346.
107. Koynova, R.; Caffrey, M. (1994), *Chem. Phys. Lipids* 69: 1.
108. Koynova, R.; Caffrey, M. (1998), *Biochim. Biophys. Acta* 1376: 91.
109. Lauhon, L. J.; Gudiksen, M. S.; Wang, D.; Lieber, C. M. (2002), *Nature* 420: 57.
110. Lebedev, D. V.; Baitin, D. M.; Islamov, A. Kh.; Kuklin, A. I.; Shalguev, V. Kh.; Lanzov, V. A.; Isaev-Ivanov, V. V. (2003), *FEBS Lett.* 537: 182.
111. Lee, J.; Joo, H.; Youm, S. G.; Song, S.-H.; Jung, S.; Sohn, D. (2003), *Langmuir* 19: 4652.
112. LeMaire, M.; Champeil, P.; Møller, J. V. (2000), *Biochim. Biophys. Acta* 1508: 86.
113. Li, Y.; Qian, F.; Xiang, J.; Lieber, C. M. (2006), *Materials Today* 9: 18.
114. Lichtenberg, D. (1996), in *Handbook of nonmedical application of liposomes*, ed. D. Lasic and Y. Barenholz, CRC Press, Boca Raton FL, p. 199.
115. Lieber, C. M.; Wang, Z. L. (2007), *MRS Bulletin* 32: 99.
116. Liu, J.; Lu, Y. (2005), *J. Am. Chem. Soc.* 127: 12677.
117. Liu, M.; Cai, J. (2000), *Langmuir* 16: 2899.
118. Liu, X.; He, X.; Jiu, T.; Yuan, M.; Xu, J.; Lv, J.; Liu, H.; Li, Y. (2007), *ChemPhysChem* 8: 906.
119. Lopez, D. H. J.; Meister, A.; Gohlke, A.; Hauser, A.; Blume, A.; Winter, R. (2007), *Biophys. J.* 93: 3132.
120. Lu, T.; Han, F.; Li, Z.; Huang, J.; Fu, H. (2006), *Langmuir* 22: 2045.
121. Lunkenheimer, K.; Barzyk, W.; Hirte, R.; Rudert, R. (2003), *Langmuir* 19: 6140.
122. Maltseva, E.; Kerth, A.; Blume, A.; Möhwald, H.; Brezesinski, G. (2005), *ChemBioChem* 6: 1817.
123. Mantsch, H. H.; Madec, C.; Lewis, R. N. A. H.; McElhaney, R. N. (1989), *Biochim. Biophys. Acta* 980: 42.
124. Masuda, M.; Shimizu, T. (2001), *Chem. Commun.* 2442.
125. Masuda, M.; Shimizu, T. (2004), *Langmuir* 20: 5969.
126. Matsuzawa, Y.; Kogiso, M.; Matsumoto, M.; Shimizu, T.; Shimada, K.; Itakura, M.; Kinugasa, S. (2004), *J. Mater. Chem.* 14: 3532.

127. McConnell, W. P.; Novak, J. P.; Brousseau, L. C.; Fuierer, R. R.; Tenent, R. C.; Feldheim, D. L. (2000), *J. Phys. Chem. B* 104: 8925.
128. Meister, A.; Kerth, A.; Blume, A. (2004a), *J. Phys. Chem. B* 108: 8371.
129. Meister, A.; Kerth, A.; Blume, A. (2004b), *Phys. Chem. Chem. Phys.* 6: 5543.
130. Meister, A.; Kerth, A.; Blume, A. (2005), *J. Phys. Chem. B* 109: 6239.
131. Meister, A.; Nicolini, C.; Waldmann, H.; Kuhlmann, J.; Kerth, A.; Winter, R.; Blume, A. (2006), *Biophys. J.* 91: 1388.
132. Meister, A.; Weygand, M. J.; Brezesinski, G.; Kerth, A.; Drescher, S.; Dobner, B.; Blume, A. (2007a), *Langmuir* 23: 6063.
133. Meister, A.; Blume, A. (2007b), *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 12: 138.
134. Meister, A.; Bastrop, M.; Koschoreck, S.; Garamus, V. M.; Sinemus, T.; Hempel, G.; Drescher, S.; Dobner, B.; Richtering, W.; Huber, K.; Blume, A. (2007c), *Langmuir* 23: 7715.
135. Meister, A.; Köhler, K.; Drescher, S.; Dobner, B.; Karlsson, G.; Edwards, K.; Hause, G.; Blume, A. (2007d), *Soft Matter* 3: 1025.
136. Meister, A.; Drescher, S.; Mey, I.; Wahab, M.; Graf, G.; Hause, G.; Mögel, H.-J.; Janshoff, A.; Dobner, B.; Blume, A. (2008a), *J. Phys. Chem. B* 112: 4506.
137. Meister, A.; Drescher, S.; Garamus, V. M.; Karlsson, G.; Graf, G.; Almgren, M.; Dobner, B.; Blume, A. (2008b), *Langmuir* 24: 6238.
138. Mendelsohn, R.; Brauner, J. W.; Gericke, A. (1995), *Annu. Rev. Phys. Chem.* 46: 305.
139. Menzenski, M. Z.; Banerjee, I. A. (2007), *New J. Chem.* 31: 1674.
140. Mizoshita, N.; Seki, T. (2005), *Langmuir* 21: 10324.
141. Mizoshita, N.; Seki, T. (2006), *Soft Matter* 2: 157.
142. Mögel, H.-J.; Schiller, P.; Zehl, T.; Wahab, M.; Reimer, U. (2006) in *Sitzungsberichte der Sächsischen Akademie der Wissenschaften zu Leipzig, Mathem.-Naturwiss. Klasse*, Verlag der Sächs. Akad. der Wiss. Leipzig, Band 138, Heft 2.
143. Möhwald, H. (1990), *Annu. Rev. Phys. Chem.* 41: 441.
144. Moores, A.; Goettmann, F. (2006), *New J. Chem.* 30: 1121.
145. Nagle, J. F.; Wilkinson, D. A. (1978), *Biophys. J.* 23: 159.
146. Nakazawa, I.; Masuda, M.; Okada, Y.; Hanada, T.; Yase, K.; Asai, M.; Shimizu, T. (1999), *Langmuir* 15: 4757.
147. Newkome, G. R.; Baker, G. R.; Arai, S.; Saunders, M. J.; Russo, P. S.; Theriot, K. J.; Moorefield, C. N.; Rogers, L. E.; Miller, J. E.; Lieux, T. R.; Murray, M. E.; Phillips, B.; Pascal, L. (1990), *J. Am. Chem. Soc.* 112: 8458.
148. Niederberger, W.; Seelig, J. (1976), *J. Am. Chem. Soc.* 98: 3704.
149. Nishihara, M.; Morii, H.; Koga, Y. (1987), *J. Biochem.* 101: 1007.
150. O'Shea, J. N.; Phillips, M. A.; Taylor, M. D. R.; Moriarty, P.; Brust, M.; Dhanak, V. R. (2002), *Appl. Phys. Lett.* 81: 5039.

151. Pan, Z. W.; Dai, Z. R.; Wang, Z. L. (2001), *Science* 219: 1947.
152. Patwardhan, A. P.; Thompson, D. H. (2000), *Langmuir* 16: 10340.
153. Pedersen, J. S. (1997), *Adv. Coll. Inter. Sci.* 70: 171.
154. Pedersen, J. S.; Schurtenberger, P. (1996), *Macromolecules* 29: 7602.
155. Perepichka, D. F.; Rosei, F. (2007), *Angew. Chem. Int. Ed.* 46: 6006.
156. Prosser, A. J.; Retter, U.; Lunkenheimer, K. (2004), *Langmuir* 20: 2720.
157. Reuter, T.; Vidoni, O.; Torma, V.; Schmid, G.; Nan, L.; Gleiche, M.; Chi, L.; Fuchs, H. (2002), *Nano Lett.* 2: 709.
158. Rolland, J.-P.; Santaella, C.; Vierling, P. (1996), *Chem. Phys. Lipids* 79: 71.
159. Rosen, M. J.; Sulthana, S. B. (2001), *J. Colloid Interface Sci.* 239: 528.
160. Rosi, N. L.; Mirkin, C. A. (2005), *Chem. Rev.* 105: 1547.
161. Satgé, C.; Granet, R.; Verneuil, B.; Champavier, Y.; Krausz, P. (2004), *Carbohydrate Research* 339: 1243.
162. Schindler, H. (1979), *Biochim. Biophys. Acta* 555: 316.
163. Schmid, G.; Simon, U. (2005), *Chem. Commun.* 697.
164. Schneider, J.; Messerschmidt, C.; Schulz, A.; Gnade, M.; Schade, B.; Luger, P.; Bombicz, P.; Hubert, V.; Fuhrhop, J.-H. (2000), *Langmuir* 16: 8575.
165. Seelig, A. (1987), *Biochim. Biophys. Acta* 899: 196.
166. Seelig, A.; Blatter, X. L.; Frentzel, A.; Isenberg, G. (2000), *J. Biol. Chem.* 275: 17954.
167. Seelig, J. (1978), *Biochim. Biophys. Acta* 515: 105.
168. Shimizu, T.; Masuda, M. (1997), *J. Am. Chem. Soc.* 119: 2812.
169. Shimizu, T.; Iwaura, R.; Masuda, M.; Hanada, T.; Yase, K. J. (2001), *J. Am. Chem. Soc.* 123: 5947.
170. Shimizu, T.; Masuda, M.; Minamikawa, H. (2005), *Chem. Rev.* 105: 1401.
171. Shipway, A. N.; Katz, E.; Willner, I. (2000), *ChemPhysChem* 1: 18.
172. Simon, U.; Schön, G.; Schmid, G. (1993), *Angew. Chem. Int. Ed.* 32: 250.
173. Singer, S. J.; Nicholson, G. L. (1972), *Science* 175: 720.
174. Snyder, R. G. (1961), *J. Mol. Spectrosc.* 7: 116.
175. Snyder, R. G.; Hsu, S. L.; Krimm, S. (1978), *Spectrochim. Acta, Part A* 34: 395.
176. Snyder, R. G.; Strauss, H. L.; Elliger, C. A. (1982), *J. Phys. Chem.* 86: 5145.
177. Snyder, R. G.; Aljibury, A. L.; Strauss, H. L.; Casal, H. L.; Gough, K. M.; Murphy, W. F. (1984), *J. Phys. Chem.* 81: 5352.
178. Song, J.; Cheng, Q.; Kopta, S.; Stevens, R. C. (2004a), *J. Am. Chem. Soc.* 123: 3205.
179. Song, J.; Cisar, J. S.; Bertozzi, C. R. (2004b), *J. Am. Chem. Soc.* 126: 8459.
180. Song, B.; Wang, Z.; Chen, S.; Zhang, X.; Fu, Y.; Smet, M.; Dehaen, W. (2005), *Angew. Chem. Int. Ed.* 44: 4731.
181. Sprott, G. D.; Tolson, D. L.; Patel, G. B. (1997), *FEMS Microbiol. Lett.* 154: 17.

182. Sun, X.-L.; Biswas, N.; Kai, T.; Dai, Z.; Dluhy, R. A.; Chaikof, E. L. (2006), *Langmuir* 22: 1201.
183. Sung, K.-M.; Mosley, D. W.; Peelle, B. R.; Zhang, S.; Jacobson, J. M. (2004), *J. Am. Chem. Soc.* 126: 5064.
184. Takagi, K.; Ishiwatari, T. (2002), *Chem. Lett.* 31: 990.
185. Tsamaloukas, A. D.; Keller, S.; Heerklotz, H. (2007), *Nature Protocols* 2: 695.
186. Tung, Y.-S.; Gao, T.; Rosen, M. J.; Valentini, J. E.; Fina, L. J. (1993), *Appl. Spectrosc.* 10: 1643.
187. Turkevich, J.; Stevenson, P. C.; Hiller, J. (1951), *Discuss. Faraday Soc.* 11: 55.
188. Ung, T.; Liz-Marzan, L. M.; Mulvaney, P. (2001), *J. Phys. Chem. B* 105: 3441.
189. Wenk, M. R.; Alt, T.; Seelig, A.; Seelig, J. (1997), *Biophys. J.* 72: 1719.
190. Worden, J. G.; Shaffer, A. W.; Huo, Q. (2004), *Chem. Commun.* 518.
191. Wyrwa, D.; Beyer, N.; Schmid, G. (2002), *Nano Lett.* 2: 419.
192. Yu, G.; Cao, A.; Lieber, C. M. (2007), *Nature Nanotech.* 2: 372.
193. Yue, B. Y.; Jackson, C. M.; Taylor, J. A. G.; Mingins, J.; Pethica, B. A. (1976), *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1*, 72: 2685.
194. Yue, B. Y.; Jackson, C. M.; Taylor, J. A. G.; Mingins, J.; Pethica, B. A. (1982), *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1*, 78: 323.
195. Zhan, C.; Gao, P.; Liu, M. (2005), *Chem. Commun.* 462.
196. Zhao, X.; Ding, X.; Deng, Z.; Zheng, Z.; Peng, Y.; Tian, C.; Long, X. (2006), *New J. Chem.* 30: 915.

Lebenslauf

Name	Dr. Annette Meister
Adresse	Margueritenweg 23, 06118 Halle
Geburtsdatum	14. April 1967
Geburtsort	Halle (Saale)
Familienstand	verheiratet, eine Tochter
<hr/>	
04/2008	Antrag auf Eröffnung eines Habitationsverfahrens an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Naturwissenschaftliche Fakultät II
seit 12/2002	Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der MLU Halle-Wittenberg, Institut für Physikalische Chemie
12/2001 – 11/2002	Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Rahmen des deutsch-französischen Netzwerkes „Complex Fluids in 2 1/2 dimensions“ am Centre d'études Nucléaires (CEA) in Saclay / Frankreich
1/2001 – 11/2001	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung in Golm / Potsdam
1/1999 – 12/2000	Wiedereinstiegsstipendium des Landes Sachsen-Anhalt an der MLU Halle-Wittenberg, Institut für Physikalische Chemie
11/1996-12/1998	Erziehungsururlaub
8/1995- 9/1995	Betriebs- und Forschungspraktikum bei der WELEDA AG in Arlesheim / Schweiz
3/1995 – 5/1995	Umweltanalytisches Forschungspraktikum im Bodenkunde-Labor der Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL) / Schweiz
10/1994 – 2/1995	Gasthörerin des internationalen Kurses „Europäisches Umweltmanagement“ an der Fondation Universitaire Luxembourgeoise in Arlon / Belgien
1990-1994	Dissertation, angefertigt am Institut de Chimie de l'Université de Neuchâtel / Schweiz, Titel: „Modifizierung von Hectorit-Schichtsilikaten mit Ruthenium-, Nickel- und Kupfer-Komplexen durch Interkalations- und Funktionalisierungsreaktionen“
1985-1990	Chemiestudium an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg; abgeschlossen mit dem Diplom in Chemie

Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht wurden.

Die Arbeit wurde nur an der Naturwissenschaftlichen Fakultät II der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg vorgelegt.

Annette Meister

Halle (Saale), im April 2008