

Abb. 1. Anziehungskräfte x , y , z in einem normalen Kristall ($x \approx y \approx z$).

Abb. 2. Anziehungskräfte bei einer Substanz, die smektische Phasen ausbilden kann ($x < y \approx z$).

Abb. 3. Smektische Phase: Anordnung der Moleküle. Einzelmoleküle sind als Striche dargestellt.

Abb. 4. Anziehungskräfte bei einer Substanz, die nematische Phasen ausbilden kann ($x \approx y < z$).

Abb. 5. Nematische Phase: Anordnung der Moleküle.

Abb. 6. Cholesterinische Phase: Anordnung der Moleküle in Schraubenstruktur bei Betrachtung angrenzender Molekülschichten.

In den letzten Jahrzehnten hat man erkannt, daß zwischen den ideal-flüssigen und den ideal-kristallinen Zuständen noch eine Reihe von Zwischenzuständen mit mehr oder minder ausgeprägten Nahordnungen der Moleküle existiert. So liegen beispielsweise bereits bei einer so einfach gebauten Substanz wie dem Wasser weitgehende intermolekulare Wechselwirkungen vor, die zu dreidimensional vernetzten Strukturen, sogenannten Clustern (= Haufen, Traube) führen.

Weitergehende Ordnungszustände lassen sich bei Substanzen bestimmter Konstitution beobachten. Werden diese Substanzen geschmolzen, so ordnen sich die Moleküle in definierten Strukturen an: Sie bilden eine flüssig-kristalline Phase. Um die Zwischenstellung dieses Zustandes auszudrücken, spricht man auch von einer Mesophase (meso = dazwischenliegend). Wenn die Mesophase durch Erwärmen eines Einstoffsystems bis zum Schmelzpunkt entstanden ist, spricht man von einer thermotropen Phase. Im Gegensatz dazu werden flüssig-kristalline Zustände, die sich in Lösungen bilden, lyotrope Phasen genannt (lyein = lösen).

Im Bereich der flüssig-kristallinen Phasen — sowohl der thermotropen als auch der lyotropen — lassen sich nun je nach Anordnung der Moleküle verschiedene Ordnungszustände unterscheiden:

1. smektische Phasen
2. nematische Phasen
3. cholesterinische Phasen

Molekülordnungen

Bei kristallinen Substanzen wirken strukturbedingte Anziehungskräfte zwischen den Molekülen. Sie führen zu einer dreidimensionalen Gitterstruktur und bedingen, daß normale Kristalle richtungsabhängige (= anisotrope) Eigenschaften aufweisen. Sind diese Gitterkräfte in den drei Raumrichtungen annähernd gleich stark (Abb. 1), so werden am Schmelzpunkt die Gitterkräfte nach jeder Richtung gleichzeitig aufgehoben: Es entsteht eine normale Schmelze, die hinsichtlich ihrer Eigenschaften richtungsunabhängig (= isotrop) ist. Bei Substanzen, die flüssig-kristalline Phasen zu bilden vermögen, ist dies nun anders: Hier sind die Anziehungskräfte zwischen den Molekülen in den drei Raumrichtungen nicht gleich groß.

Infolgedessen werden beim Erwärmen zunächst nur die kleineren Anziehungskräfte aufgehoben. Dabei geht die dreidimensionale Gitterordnung in eine ein- oder zweidimensionale über, wobei jedoch in einer solchen Schmelze die anisotropen Eigenschaften erhalten bleiben.

Das flüssig-kristalline System erscheint makroskopisch meist milchig-trüb. Wird weiter erwärmt, so werden auch die restlichen Kräfte am Klärpunkt kompensiert, und man erhält eine klare isotrope Schmelze.

1. Smektische Phasen

Dieser weitestgehende flüssig-kristalline Ordnungszustand ist charakteristisch für gewisse Seifen und hat von daher seine Bezeichnung erhalten (smegma = Seife, Schmiere). Es ist bezeichnend für den smektischen Zustand, daß die Anziehungskräfte nur in Richtung der x -Achse aufgehoben sind (Abbildung 2).

Da die Kräfte in den beiden anderen Richtungen bestehen bleiben, sind die Moleküle in der smektischen Phase in Schichten angeordnet und können sich nicht in Richtung ihrer Längsachse bewegen (Abbildung 3).

Innerhalb der Schichten liegen die Moleküle mit ihren Achsen parallel (Abbildung 3 Seitenansicht).

In einer Schicht können sie symmetrische, zweidimensionale Anordnungen einnehmen oder sich systemlos verteilen.

In vielen Fällen können smektische Schmelzen durch weiteres Erwärmen in nematische oder cholesterinische Phasen übergehen.

2. Nematische Phasen

Diese Phasen haben ihren Namen von den fadenähnlichen Strukturen (nema = Faden, Garn) erhalten, die bei ihnen unter dem Polarisationsmikroskop zu erkennen sind. Charakteristisch für die nematische Phase ist eine Kräftestruktur, wie sie in Abbildung 4 dargestellt ist. Am Schmelzpunkt werden die beiden schwächeren, etwa gleich großen Anziehungskräfte in Richtung der x - und y -Achse aufgehoben.

Die Anziehungskräfte in Richtung der z -Achse bleiben erhalten. Daraus ergibt sich

eine parallele Anordnung der Moleküle (Abbildung 5).

Diese können aber um ihre Längsachsen rotieren oder sich in Richtung der Längsachse bewegen.

3. Cholesterinische Phasen

Diese mesomorphe Phase wird bei Derivaten des Cholesterins beobachtet und hat von dieser Substanzgruppe ihren Namen erhalten. Die cholesterinische Phase kann als Spezialfall der nematischen Phase angesehen werden: Hier sind die Moleküle ebenfalls parallel angeordnet, aber die Moleküllängsachsen angrenzender Ebenen sind um einen bestimmten Winkel gedreht. Daraus ergibt sich insgesamt eine Schraubenstruktur des Systems (Abbildung 6).

Diese Anordnung erklärt sich aus dem Bau der Moleküle, der im Normalfall planar ist, bei dem aber einzelne Seitenketten aus der Molekülebene herausragen.

Optische Eigenschaften

Zur Erkennung und Charakterisierung von Mesophasen, aber auch zu ihrer pharmazeutischen Anwendung werden vor allem deren optische Eigenschaften herangezogen. Insbesondere die Fähigkeit zur Doppelbrechung ist hier von Bedeutung. Doppelbrechung ist ein Charakteristikum von Kristallen und kristallinen Flüssigkeiten. Trifft gewöhnliches Licht auf eine doppelbrechende Phase, so wird es in eine ordentliche Komponente, die ohne Brechung durch die Phase hindurch geht, und eine außerordentliche Komponente zerlegt, die eine Brechung erfährt und parallel zur ordentlichen Komponente die Phase verläßt. Beide Komponenten sind linear polarisiert und schwingen senkrecht zueinander (Abbildung 7).

Bringt man zwischen die gekreuzten Nicols eines Polarisationsmikroskops eine doppelbrechende Substanz, so treten infolge von Interferenzerscheinungen herrliche Farben auf. Von dieser Erscheinung wird bei polarisationsmikroskopischer Betrachtung normaler Festkristalle vielfach Gebrauch gemacht. Flüssig-kristalline Systeme verhalten sich ganz analog. Auch hier lassen sich im Polarisationsmikroskop bei gekreuzten Nicols herrliche Interferenzfarben beobachten (Abbildung 8).

Charakteristisch für die flüssig-kristallinen Phasen ist auch das Auftreten von Strukturen (Texturen) unter dem Polarisationsmikroskop. Vielfach lassen sich die verschiedenen Phasen bereits anhand dieser Texturen erkennen. So weisen z. B. die nematischen Phasen fadenähnliche Strukturen oder Schlierentexturen auf (Abbildung 9).

Die smektischen Phasen treten in verschiedenen Texturen auf, je nach Modifikation der Phase. Bevorzugt werden die Mosaik- und Fokalkegelstrukturen. Die letzteren sind aber auch charakteristisch für cholesterinische Phasen.

Thermotopographie

Cholesterinische Phasen können in der medizinischen Diagnostik zur Temperaturmessung auf der Haut verwendet werden. Erkrankungen des Hautgewebes (Tumore) und der Gefäße lassen sich erkennen und die Wirkung von durchblutungsfördernden Medikamenten überprüfen (Abbildung 10).

Die Temperaturverteilung auf der Haut wird durch verschiedene Farben des von den cholesterinischen Schichten reflektierten Lichtes sichtbar gemacht. Dieser Effekt kommt dadurch zustande, daß die Schrauben der flüssigen Kristalle ihre Gangunterschiede mit der Temperatur ändern und so unterschiedliche Lichtreflexionen bewirken, die bei tiefen Temperaturen im IR-Bereich erfolgen, dann bei einer definierten Temperatur in den sichtbaren Bereich übergehen und die Farbskala von rot über grün nach blau durchlaufen. Bei höherer Temperatur reflektiert die Phase im UV-Bereich. Die Anzeige der Temperaturänderung erfolgt augenblicklich, sowohl bei steigender als auch fallender Temperatur. Diese diagnostische Anwendung cholesterinischer Phasen steht allerdings noch in der Entwicklung.

Konstitutionelle Voraussetzungen

Der Aufbau der Moleküle, die nematische oder smektische flüssig-kristalline Phasen bilden, sind durch bestimmte Strukturmerkmale gekennzeichnet. Häufig sind sie durch den folgenden allgemeinen Aufbau charakterisiert (Abbildung 11), wobei M oft eine polare oder polarisierbare Mittelgruppe darstellt und die Reste F in 4,4'-Stellung als Flügelgruppen bezeichnet werden.

Die Moleküle sind relativ lang, von gestreckter Gestalt und möglichst planar. Die Art der Flügelgruppen bestimmt weitgehend die Eigenschaft der flüssig-kristallinen Mesophasen. Beispiel eines derartigen Moleküls ist das N-(p-Methoxy-benzyliden)-p-n-butylanilin, MBBA (Abbildung 8 und Abbildung 12).

Nematisches und smektisches flüssig-kristallines Verhalten tritt aber auch bei Verbindungen mit anderen Strukturelementen auf. In dieser Hinsicht unterscheiden sich die Substanzen, die cholesterinische Mesophasen bilden. Das Auftreten der cholesterinischen Mesophasen ist in relativ engen Grenzen an die Struktur des Cholesterins (Ester oder Äther) gebunden (Abbildung 13).

Lyotrope Phasen

Bestimmte Moleküle lösen sich in geeigneten Lösungsmitteln unter Ausbildung flüssig-kristalliner Phasen. Man spricht in diesem Falle von lyotropen Systemen. Derartige Moleküle setzen sich aus einem polaren, hydrophilen Kopf und einem apolaren, hydrophoben Schwanz zusammen, eine Struktur, die man aufgrund dieses Molekülbaus als amphiphil (amphi = beidseitig) bezeichnet. Es ist heute allgemein üblich geworden, diese Struktur durch ein Symbol darzustellen (Abbildung 14).

Typische Vertreter dieser Gruppe sind die Seifen und Tenside (tensio = Spannung; weil diese Substanzen die Oberflächenspannung des Wassers stark herabsetzen). Der hydrophobe Bereich besteht aus apolaren Atomgruppen, meist Kohlenwasserstoffresten, der hydrophile Bereich aus ionisierbaren, polaren oder polarisierbaren Gruppen, die über Wasserstoffbrücken Wassermoleküle binden können. Im Gegensatz zu diesen hydrophilen Wechselwirkungskräften sind die lipophilen elektrokinetischer Natur, d. h. die einzelnen Moleküle werden durch elektrische Anziehungskräfte zusammengehalten, die sich aus den Elektronenbewegungen der Moleküle ergeben. Diese elektrokinetischen Anziehungskräfte werden durch sogenannte hydrophobe Wechselwirkungen stabilisiert, die dadurch zustandekommen, daß unpolare Molekülteile in wässriger Lösung die Neigung haben, den Kontakt mit den Wassermolekülen in der Nachbarschaft möglichst zu verkleinern, wodurch energetisch ein Zusam-

menschluß der hydrophoben Teile begünstigt wird.

Abbildung 15 verdeutlicht das Zustandekommen einer hydrophoben Wechselwirkung.

Die Bildung flüssig-kristalliner Phasen in wäßriger Lösung ist bei amphiphilen Substanzen stark konzentrationsabhängig. Man kann ganz allgemein sagen, daß mit einem Anwachsen der Konzentration des amphiphilen Stoffes ein Anwachsen des Assoziations- und Aggregationsgrades verbunden ist und daß dieser Prozeß mehrere wohldefinierte Stufen durchläuft (siehe Übersicht am Fuß der Seite).

In sehr verdünnter wäßriger Lösung von Seifen sind die Wechselwirkungen kaum ausgeprägt, so daß die Moleküle praktisch monomolekular vorliegen. Erhöht man die Konzentration bis zu einem bestimmten Wert, der sogenannten kritischen Konzentration der Mizellbildung (CMC = critical micelle concentration), so schließen sich die Moleküle aufgrund der hydrophoben Wechselwirkungen zu Mizellen zusammen. Diese Mizellen haben aber noch nicht den Charakter flüssig-kristalliner Phasen. Diese treten erst bei einer weiteren Strukturierung auf, der sogenannten „middle soap“. Diese flüssig-kristalline Mittelphase ist dadurch charakterisiert, daß sich zylindrische Mizellaggregate hexagonal anordnen. Eine weitergehende Strukturierung, die sogenannte „neat soap“, ist durch eine Lamellenstruktur gekennzeichnet. Diese Molekülordnungen wurden insbesondere durch

Röntgenstrukturanalysen aufgeklärt. Sowohl die „middle soap“ als auch die „neat soap“ zeigen alle Eigenschaften flüssig-kristalliner Systeme, so u. a. Texturen, (Abbildung 16).

Es ist eine allgemeine Eigenschaft flüssig-kristalliner Substanzen, daß sie in die von ihnen aufgebauten Strukturen Fremdmoleküle einlagern können. Dies gilt schon für thermotrope flüssig-kristalline Phasen und hat in diesem Falle zu einer speziellen Anwendung bei der Kernresonanzspektroskopie geführt. Verwendet man hier eine flüssig-kristalline Phase als Lösungsmittel (meist wird für diese Zwecke MBBA benutzt), so nehmen die zu untersuchenden Moleküle bevorzugte Orientierungen an. Dadurch werden Aussagen über innermolekulare Wechselwirkungen möglich, die mit den üblichen Lösungsmitteln nicht getroffen werden können. Bei lyotrop flüssig-kristallinen Phasen spielt die Einlagerung von Fremdmolekülen eine noch weitergehende Rolle zur Löslichmachung von in Wasser schwerlöslichen Stoffen, ein Phänomen, das als Solubilisation bezeichnet wird und von dem pharmazeutisch vielfach Gebrauch gemacht wird.

Eine weitergehende Struktur, die man bei Seifen in wäßrigen Medien beobachten kann, ist die Bildung von Gelen. Je nach den Versuchsbedingungen entstehen dabei transparente Gele oder auch opake Gele, wobei man letztere als Coagele bezeichnet. Die Bildung dieser Struktur kann man sich so vorstellen, daß die hydrophilen Molekülteile noch von Wasser umgeben werden und

damit lyophilisiert sind, während die hydrophoben Teile sich bereits kristallartig aneinandergelagert haben. Wie die Kristallisation ist daher auch die Gelbildung mit einer Wärmetönung verbunden, die sich kalorimetrisch messen läßt.

Diese Gelbildung ist aber bei vielen amphiphilen Substanzen nicht auf Wasser beschränkt, sondern tritt auch in organischen Lösungsmitteln auf. So lassen sich beispielsweise beim Abkühlen von Lösungen von Natriumstearat in Polyäthylenglykol transparente oder opake Gele erhalten. In Umkehrung zu den Gelen in wäßrigen Medien stehen bei solchen Organogelen die lipophilen Teile der Seifen in Kontakt mit dem Lösungsmittel.

Ein pharmazeutisch interessanter Fall einer Gelbildung in organischen Lösungsmitteln ist die Gelbildung der Folsäure in Dimethylformamid. Folsäure ist ein für die Erythrozytenbildung erforderliches Vitamin (Abbildung 17).

Löst man diese Substanz in dem dipolaren Lösungsmittel Dimethylformamid, so wird der Glutaminsäurerest des Folsäuremoleküls so weitgehend polarisiert, daß die freie Säure in diesem Lösungsmittel amphiphilen Charakter annimmt und transparente Gele bildet (Abbildung 18).

Der lyotrop flüssig-kristalline Charakter der Folsäure in derartigen Lösungsmitteln wird besonders dadurch deutlich, daß sich aus Lösungen der Folsäure beispielsweise in Dimethylacetamid lyotrop flüssig-kri-

% H ₂ O	> 99,9 %	30 - 99,9 %	23 - 80 %	5 - 22 .. 45 %	< 30 %	0 %
Lösungszustand	Lösung unter CMC	mizellare Lsg.	flüssig-kristalline Mittelphase (hexagonale Anordnung) „middle soap“	flüssig-krist. Lamellenstruktur „neat soap“	Gel-Struktur	kristallin
Eigenschaft	klar, flüssig	klar, flüssig	klar, viskos bis hochviskos	klar, flüssig	elastisch, klar oder opak	fest

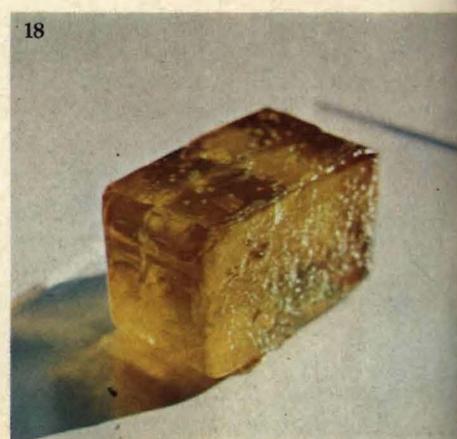
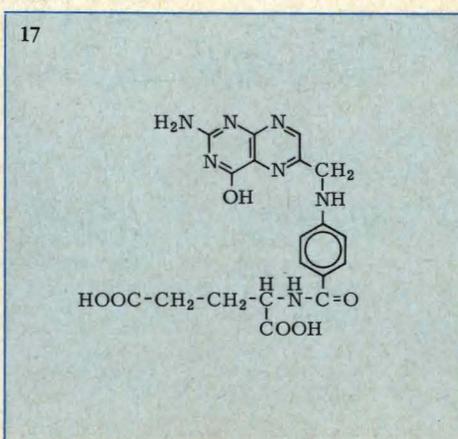
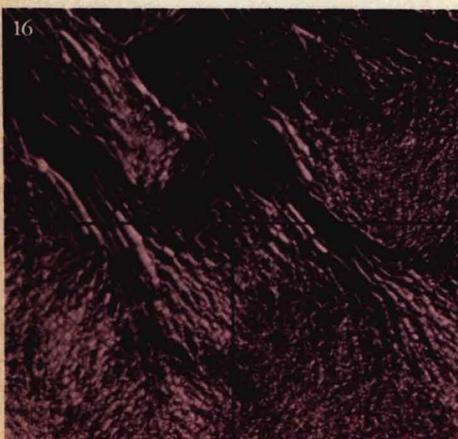
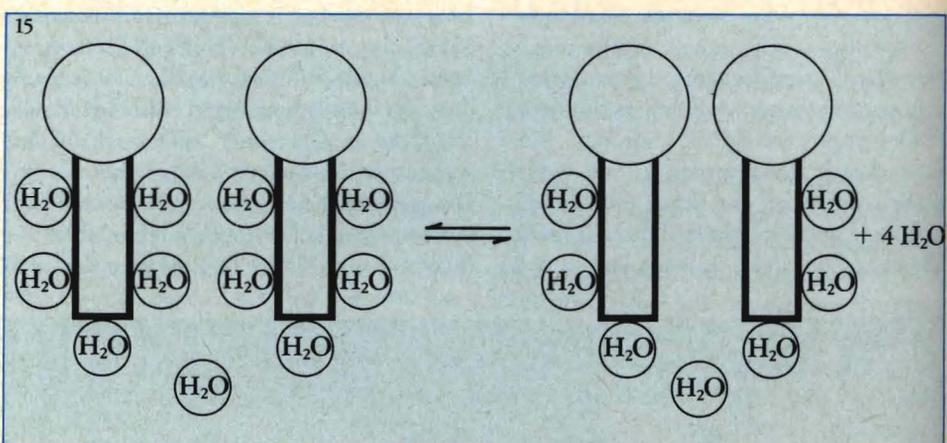
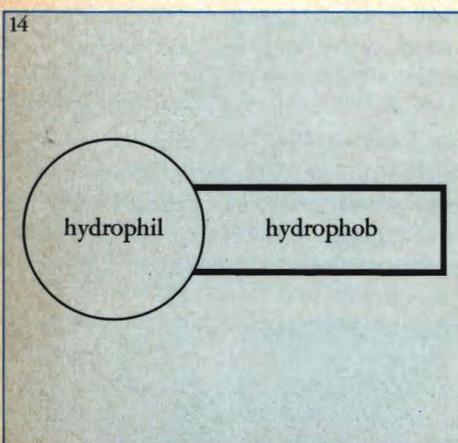
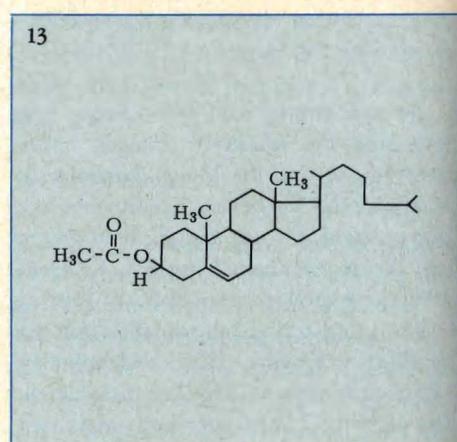
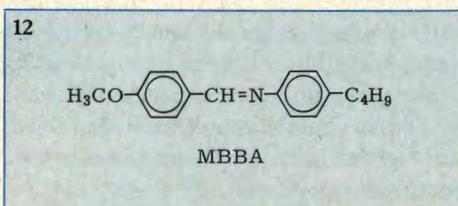
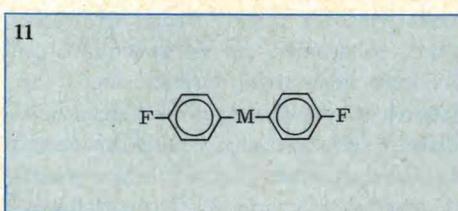
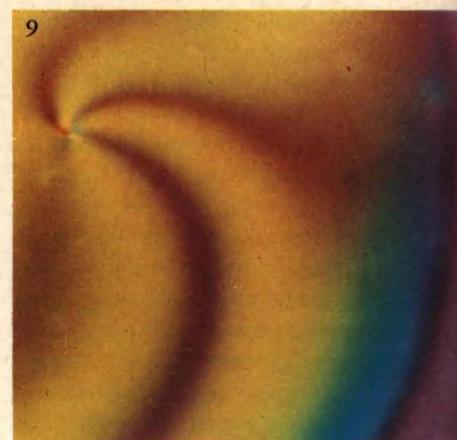
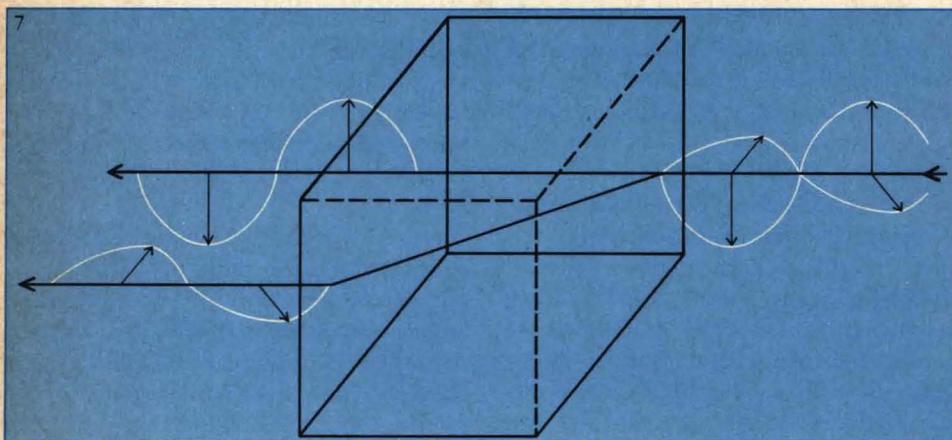


Abb. 7. Doppelbrechung.

Abb. 8. Tropfen einer nematischen Phase bei 3600facher Vergrößerung, siehe das Umschlagbild.

Abb. 9. Nematische Schlierentextur.

Abb. 10. Thermotopographie. Wirkung einer durchblutungsfördernden Substanz (Pyridin- β -carbonsäurebenzylester, linke Hand) sichtbar gemacht.

Abb. 11. Allgemeine Strukturformel für nematische Substanzen.

Abb. 12. N-(p-methoxy-benzyliden)-p-n-butylanilin (MBBA).

Abb. 13. Cholesterinacetat.

Abb. 14. Amphiphile Struktur.

Abb. 15. Hydrophobe Wechselwirkung.

Abb. 16. Schmelze von Paraffinsulfonat (Natriumsalz), gekreuzte Nicols, Vergr. 100fach. Die wässrige Lösung zeigt ähnliche Strukturen.

Abb. 17. Folsäure.

Abb. 18. Gel-Bildung von Folsäure in Dimethylformamid (1,5%). Der Gelwürfel hat eine Kantenlänge von etwa 10 cm.

Rechts:

Abb. 19. Folsäure. Lyotrope Mesophase aus N,N-Dimethylacetamid bei gekreuzten Nicols, Vergr. 80fach.

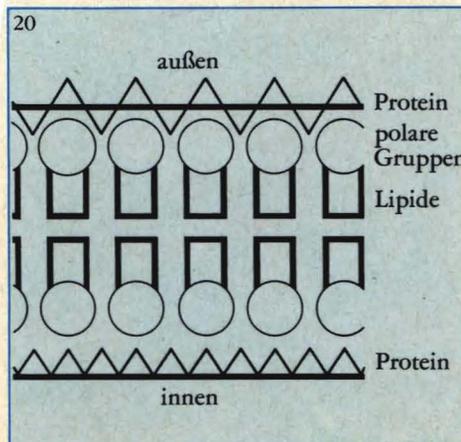
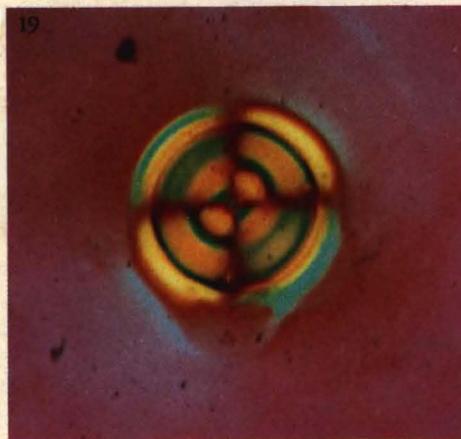
Abb. 20. Membran-Modell nach Robertson. Die unterschiedliche Darstellung der Proteinschichten soll zum Ausdruck bringen, daß die Proteine innen und außen verschieden sind.

stalline Mesophasen in Form kleiner Tröpfchen ausscheiden. Diese sind optisch anisotrop und zeigen zwischen den gekreuzten Nicols eines Polarisationsmikroskops intensive Interferenzfarben (Umschlagbild).

Ultrastruktur biologischer Membranen

Eine Betrachtung der pharmazeutischen Aspekte des flüssig-kristallinen Zustandes muß die nahe Beziehung der Ultrastruktur biologischer Zellmembranen zu flüssig-kristallinen Phasen einbeziehen.

Die chemische Analyse der Zellmembranen hat ergeben, daß sie zu einem hohen Prozentsatz aus Lipiden zusammengesetzt sind, aus Cholesterin, Phospholipiden wie dem Phosphatidylcholin (α -Lecithin) oder dem Phosphatidylaminoäthanol, also lauter amphiphilen Substanzen, die bereits in vitro bei Raumtemperatur in den flüssig-kristallinen Zustand übergeführt werden können. Insbesondere aufgrund elektronenmikroskopischer Untersuchungen stellt man sich heute die biologischen Membranen als lamellenförmig strukturierte bimolekulare Lipidfilme vor, an deren Oberfläche beiderseitig Proteine angelagert sind (Abbildung 10).



Es darf als sicher gelten, daß die mannigfachen lebenserhaltenden Funktionen der Zellmembranen hinsichtlich ihres Stoffaustausches nur in enger Beziehung mit dieser Ultrastruktur betrachtet werden können. Untersuchungen zwischen Funktion und Struktur der Zellmembranen sind eng miteinander verknüpft. Ein weitergehendes Verständnis in biologische Mechanismen, wie etwa die Resorption von Medikamenten im Magen-Darm-Trakt oder die Penetration eines Pharmakons in bestimmte Zellen oder Zellelemente, ist daher eng verbunden mit einer Vertiefung unserer Kenntnisse über flüssig-kristalline Mesophasen.

Literatur

A. Saupe, Neuere Ergebnisse auf dem Gebiet der flüssigen Kristalle. *Angew. Chemie* 80, 99 (1968).

G. W. Gray, "Molecular Structure and the Properties of Liquid Crystals". Academic Press 1962.

P. A. Winsor, Solubilisation and Liquid Crystalline Solutions. *Chem. Rev.* 68, 1 (1968).

Gl. H. Brown, Flüssige Kristalle. *Chemie in unserer Zeit* 2, 43 (1968).

R. Steinsträßer, Flüssige Kristalle. *Kontakte Merck* 1, 3 (1971).

W. Groß, Biologische Membranen. *Angew. Chemie* 83, 419 (1971).

Th. Eckert, N. Dörr, I. Reimann, Flüssig-kristalline Mesophasen und Gelbildung bei Folsäure. *Kolloid Z. und Ztschr. für Polymere* 239, 613 (1970).

Abb. 8 und Abb. 16 wurden mit freundlicher Genehmigung der Zeitschrift „Hoechst heute 50“ entnommen.

Prof. Dr. Th. Eckert, geb. 1924 in Frankfurt, Promotion 1954, Habilitation für Pharmazie 1962. Seit 1966 o. Professor an der Universität Münster. Arbeitsgebiet: Biopharmazeutische Probleme von Arzneimitteln und Arzneiformen.

Werner Rudolf Cramer, stud. chem., geb. 1949 in Gronau (Westf.). Seit 1970 zusätzlich Mitarbeiter im Institut für Pharmazeutische Technologie.