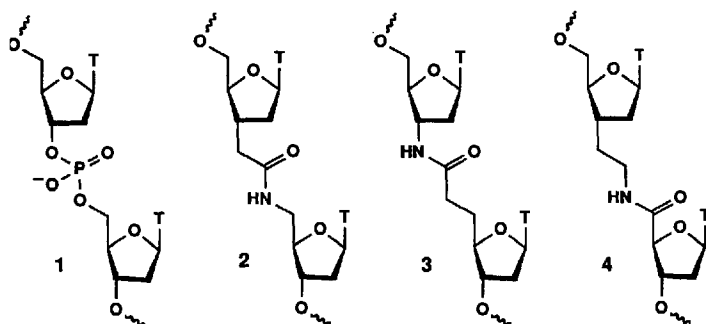


## Amidverbrückung, eine neue Art der Modifizierung von Oligonucleotidrückgraten \*\*

Alain De Mesmaeker\*, Adrian Waldner, Jacques Lebreton, Pascale Hoffmann, Valérie Fritsch, Romain M. Wolf und Susan M. Freier

Es gibt zahlreiche Forschungsaktivitäten zur strukturellen Modifikation von Oligonucleotiden<sup>[1]</sup>. So müssen für eine therapeutische Anwendung der Antisense-Strategie mehrere Eigenschaften natürlicher 2'-Desoxyoligoribonucleotide verbessert werden. Beispielsweise muß die Stabilität von Antisense-Oligonucleotiden gegenüber Nucleasen deutlich erhöht werden, wobei die Affinität und Spezifität für die komplementäre Ziel-RNA erhalten oder sogar gesteigert werden sollte. Fast immer, wenn es bisher gelang, die Resistenz durch einen Austausch der Phosphodiesterbrücke zu verbessern, mußte dafür eine Verminderung der Affinität zum komplementären RNA-Strang in Kauf genommen werden<sup>[1, 2]</sup>. Nur die *N*-Methylhydroxylamin- und die Thioformacetaleinheit wurden bisher als geeigneter PO<sub>4</sub>-Ersatz beschrieben<sup>[2 a, c]</sup>.

Unser Konzept, die natürliche Phosphodiesterereinheit in **1** (Schema 1) durch eine Amideinheit (wie in **2–4**) zu ersetzen, bietet mehrere Vorteile gegenüber früher beschriebenen Ansätzen<sup>[3]</sup>. So ist die Amidbindung kompatibel mit den Bedin-



Schema 1. Strukturisomere Amid-modifizierte Oligonucleotidrückgrate.

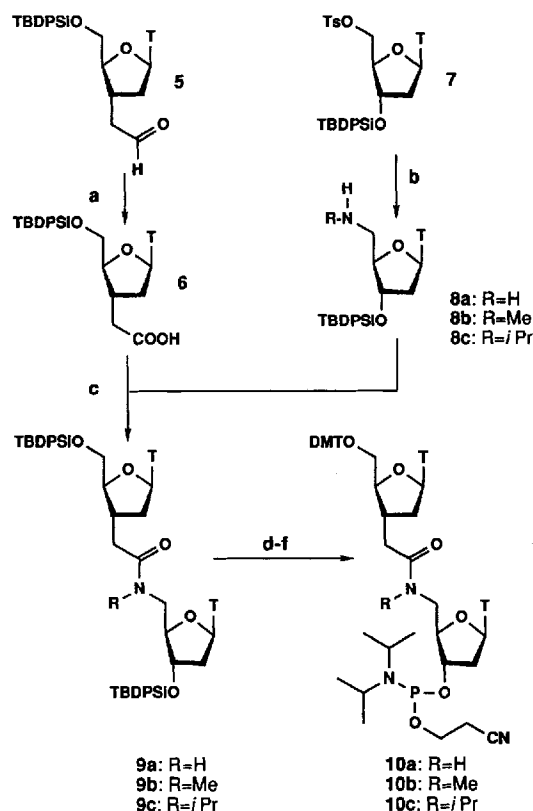
gungen der Festphasensynthese von Oligonucleotiden, und sie ist unter physiologischen Bedingungen stabiler als die Phosphodiesterbindung. Ein weiterer Vorteil liegt darin, daß die neutrale Amidbindung zu einer Ladungsverminderung in den Oligonucleotiden führt, wodurch deren Penetration durch die negativ geladenen Zellmembranen erleichtert werden sollte<sup>[4]</sup>. Außerdem ist die Amideinheit chemisch einfach zugänglich, und sie ist achiral, so daß beim Einbau in Oligonucleotide keine diastereomeren Gemische entstehen. Wir beschreiben hier die Synthese der Thymidindimere **10** (siehe Schema 2) mit dem in **2** dargestellten Substitutionsmuster im Nucleotidrückgrat, deren Einbau in Oligodesoxynucleotide, die thermodynamische Stabilität (Schmelztemperatur  $T_m$ ) der entsprechenden Doppelstränge mit komplementärer RNA und DNA sowie die Resistenz der erhaltenen Oligonucleotide gegenüber 3'-Exonucleasen.

[\*] Dr. A. De Mesmaeker, Dr. A. Waldner, Dr. J. Lebreton, P. Hoffmann, Dr. V. Fritsch, Dr. R. M. Wolf  
Central Research Laboratories, Ciba-Geigy  
CH-4002 Basel (Schweiz)  
Telefax: Int. + 61/679-82 52

Dr. S. M. Freier  
ISIS Pharmaceuticals, 2280 Faraday Avenue, Carlsbad, CA 92008 (USA)

[\*\*] Wir danken Dr. H. Moser für die hilfreichen Diskussionen sowie Dr. U. Pieleus und Dr. D. Hüsken für die Synthese und die Reinigung der Oligonucleotide.

Schema 2 zeigt die Synthese der Dimere **10**. Ursprünglich wurde die Oxidation des Aldehyds **5**<sup>[5]</sup> zur korrespondierenden Säure **6** in zwei Schritten durchgeführt. Dabei wurde **5** mit Pyridiniumdichromat (PDC) in Dimethylformamid (DMF) in Gegenwart von Methanol oxidiert<sup>[6]</sup>, der Methylester nach Chromatographie in 60% Ausbeute isoliert und dieser anschließend nahezu quantitativ mit Natriumhydroxid zur Carbonsäure **6** hydrolysiert. Später fanden wir, daß **5** mit Natriumchlorit auch sehr effektiv direkt zu **6** oxidiert werden kann<sup>[7]</sup>. Die Amine **8a–c** wurden aus **7** durch Reaktion mit Methyl- oder Isopropylamin (für **8b, c**) oder mit Lithiumazid<sup>[8]</sup> bei nachfolgender Reduktion des Azids mit Zinnchlorid (für **8a**) erhalten<sup>[9]</sup>.



Schema 2. Synthese der Phosphoramidite **10a–c**. TBDPSi = *tert*-Butyldiphenylsilyl. a) NaClO<sub>2</sub>, 2-Methyl-2-buten, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, *t*BuOH, H<sub>2</sub>O, Raumtemperatur (RT), 2 h (87%); b) R = H, siehe [8]; RNH<sub>2</sub>, THF, RT, 27 h (R = Me (83%), R = *i*Pr (75%)); c) **6**, *N*-Methylmorpholin, TBTU, *N*-Hydroxybenzotriazol, MeCN, RT, 0.5 h, dann **8**, *N*-Methylmorpholin, MeCN, RT, 20 h (R = H (86%), R = Me (80%), R = *i*Pr (85%)); d) *n*Bu<sub>4</sub>NF, AcOH, THF, RT, 20 h (85%); e) DMTCl, Pyridin, RT, 40 h (85%); f) (*i*Pr<sub>2</sub>N)<sub>2</sub>POCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, *i*Pr<sub>2</sub>NH<sub>2</sub><sup>+</sup> Tetrazol<sup>–</sup>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 40 h (75%).

Die Carbonsäure **6** wurde mit *O*-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TBTU) und *N*-Hydroxybenzotriazol aktiviert<sup>[10]</sup> und anschließend mit den Aminen **8a–c** gekoppelt. Im Falle des Dimers **9a** ließ sich <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch nur das in Schema 2 abgebildete Rotamer nachweisen, während bei den *N*-substituierten Amiden **9b, c** beide Rotamere in Lösung vorlagen und durch <sup>1</sup>H-NMR-NOE-Experimenten identifiziert wurden<sup>[11]</sup>. In beiden Fällen dominierte das in Schema 2 wiedergegebene Rotamer (Verhältnis ca. 4:1 in CDCl<sub>3</sub> bei Raumtemperatur).

Nach dem Entfernen der Silylschutzgruppe mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid in Gegenwart von Essigsäure wurden mit Standardmethoden<sup>[12]</sup> selektiv eine 4,4'-Dimethoxytrityl-(DMT)-Gruppe am 5'-Ende und eine Phosphoramiditgruppe

am 3'-Ende eingeführt. Die Festphasensynthese der Oligodesoxynucleotide (siehe Tabelle 1) und deren Reinigung wurden wie üblich durchgeführt<sup>[13]</sup>.

Die Schmelztemperaturen der zwischen diesen Oligodesoxynucleotiden und ihren komplementären RNAs oder DNAs gebildeten Doppelstränge sind in Tabelle 1 aufgeführt<sup>[14]</sup>. Eine einzige Amidmodifikation in der Mitte (Oligonucleotid A) führte zu einem Anstieg der thermischen Stabilität der mit RNA gebildeten Doppelstränge (+0.9 bis +1.0 K). Eine analoge Steigerung der Affinität für die Ziel-RNA tritt auch bei den Sequenzen B und D im Falle der Modifikation  $a_1$  auf. Eine leichte Verminderung der Stabilität des Doppelstrangs (−0.3 K pro Modifikation) wurde durch den Einbau von fünf  $a_1$ -Einheiten (Oligonucleotid C) bewirkt. Eine ähnliche Tendenz zeigte sich bei den N-substituierten Amideinheiten  $a_2$  und  $a_3$ . Allerdings ist die Destabilisierung der Doppelstränge in diesen Fällen recht gering, sogar bei der sterisch anspruchsvollen Isopropylgruppe (in  $a_3$ ). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß die Amideinheit  $a_1$  ein guter Substituent im Oligonucleotidrückgrat ist und daß die Einführung weiterer Substituenten am Stickstoffatom nicht zu einer wesentlichen Störung der Struktur und der Stabilität des mit RNA gebildeten Doppelstrangs führt. Die Amidmodifikation gemäß 2 zeigt außerdem eine gute Affinität zum komplementären DNA-Strang (E + F in Tabelle 1).

Tabelle 1. Schmelztemperaturen  $T_m$  der Doppelstränge aus modifiziertem Oligonucleotid und komplementärer RNA oder DNA [a].

Modifiziertes Oligodesoxynucleotid (5' → 3') [b]	Wildtyp $T_m$ [°C]	$\Delta T_m$ [K] [b, c]		
		$a_1$	$a_2$	$a_3$
A CTCGTACCTaTTCGGTCC	63.3	+0.9	+1.0	+0.9
B CTCGTACTaT TaTCCGGTCC	61.8	+0.5	−0.2	−0.2
C GCGTaT TaT TaT TaT TaTGCG	50.2	−0.3	[d]	−0.7
D TTTTaTCTCTCTCTCT	51.6	+0.4	−1.1	−0.4
E GCGTaT TaT TaT TaT TaTGCG	54.1	−1.5	[d]	−3.0
F TTTTaTCTCTCTCTCT	42.3	−1.7	−2.6	−3.8

[a] A–D mit komplementärer RNA, E + F mit komplementärer DNA. [b]  $a$  = 3'-CH<sub>2</sub>NRCOCH<sub>2</sub>-4' (R = H,  $a_1$ ; R = Me,  $a_2$ ; R = *i*Pr,  $a_3$ ). [c]  $\Delta T_m$  ist die Differenz  $T_m$  (modifiziertes Oligonucleotid) –  $T_m$  (Wildtyp) dividiert durch die Zahl der Modifikationen. [d] Nicht gemessen.

Diese Bindungswerte unterscheiden sich deutlich von denen, die wir mit Amideinheiten vom Typ 3<sup>[13 b]</sup> und 4<sup>[13 c]</sup> erreicht hatten: Deren Einbau in die gleichen Oligonucleotide führte bei den mit RNA gebildeten Doppelsträngen zu einer mittleren Erniedrigung der  $T_m$ -Werte von 2.9 K pro Modifikation bei 3 und von 1.6 K pro Modifikation bei 4. Studien zur molekularen Dynamik (siehe unten) bestätigten, daß die Amidmodifikation gemäß 2 eine günstigere Anordnung im Doppelstrang mit komplementärer RNA einnimmt als die Analoga gemäß 3 und 4. Interessanterweise destabilisieren die Amidmodifikationen durch  $a_1$ – $a_3$  die mit dem komplementären DNA-Strang (E + F) gebildeten Doppelstränge mehr als jene mit dem komplementären RNA-Strang (A–D).

Durch Untersuchungen zur Molekülmechanik und Moleküldynamik (MD) wollten wir Einblicke in die strukturellen Charakteristika der modifizierten Oligonucleotidrückgrate gewinnen<sup>[15]</sup>. Dabei wurden Gegenionen und Lösungsmittelmoleküle nicht explizit berücksichtigt. Die Permittivität wurde durch Verwendung einer abstandsabhängigen Dielektrizitätskonstanten  $\epsilon = 4 \times r_{ij}$  angepaßt, wobei  $r_{ij}$  für den Abstand zwischen Punktladungen steht. In einem ersten Schritt wurde ein Hybrid-Doppelstrang mit einem Octamer vom A-Typ d(CTTaTTTC) · r(GA<sub>6</sub>G), hinsichtlich der für die Amideinheit 3'-CH<sub>2</sub>CO-

NHCH<sub>2</sub>-4' möglichen Konformationen analysiert. Dazu wurden die Torsionswinkel  $\zeta$  und  $\beta$  (Abb. 1) in Schritten von 30° geändert und jeweils die vollständige Relaxation der Struktur abgewartet. Die Torsionswinkel  $\epsilon$  und  $\gamma$  konnten sich dabei frei

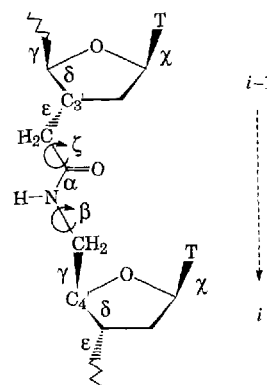


Abb. 1. Definition der Torsionswinkel in einem Amid-verknüpften DNA-Fragment.

anpassen, die Amidbindung (Torsionswinkel  $\alpha$ ) wurde in der *trans*-Konformation belassen, wobei  $\alpha$  allerdings innerhalb der durch das Kraftfeld festgelegten Grenzen vom Standardwert 180° abweichen durfte<sup>[16]</sup>. Die Methode ermöglichte es, einige lokale Minima für die Konformation der Amideinheit zu erfassen, ohne während der Konformationsanalyse die Doppelstrangstruktur an irgendeinem Punkt zu zerstören. In Abbildung 2 sind drei deutlich unterscheidbare Konformationen dargestellt<sup>[17]</sup>, und ihre strukturellen Details sind in Tabelle 2 aufgelistet.

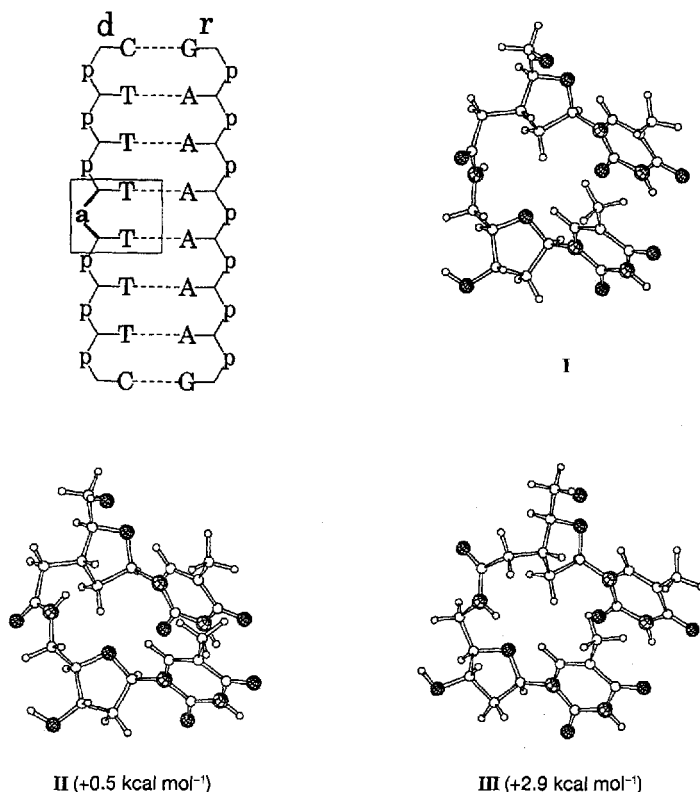


Abb. 2. Strukturen des Amid-verknüpften Teils aus der Mitte des Octamer-Doppelstrangs (modifizierte DNA) · (RNA) (oben links) zu lokalen Energieminima. Die Energiewerte sind AMBER-Energien, bezogen auf das energieärmste Konformer I.

Tabelle 2. Torsionswinkel [°] an der Amideinheit (siehe auch Abb. 1 und 2) [a].

Kon- former	Energie [b] [kcal mol <sup>-1</sup> ]	Rest	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	$\delta$	$\varepsilon$	$\zeta$	$\chi$
<b>I</b>	0	<i>i</i> - 1	-75	177	60	77	<b>178</b>	<b>-79</b>	-157
		<i>i</i>	<b>170</b>	<b>-157</b>	<b>166</b>	85	-155	-62	-169
<b>II</b>	0.5	<i>i</i> - 1	-74	178	59	75	<b>171</b>	<b>55</b>	-159
		<i>i</i>	<b>-172</b>	<b>73</b>	<b>170</b>	77	-158	-65	-171
<b>III</b>	2.9	<i>i</i> - 1	-75	176	58	71	<b>92</b>	<b>81</b>	-159
		<i>i</i>	<b>-171</b>	<b>157</b>	<b>71</b>	77	-173	-67	-148

[a] Die Torsionswinkel des modifizierten Segments 3'-CH<sub>2</sub>CONHCH<sub>2</sub>-4' sind halbfett gedruckt. [b] Relative AMBER-Energie des Octamer-Doppelstrangs.

Die Moleküldynamikstudien wurden an 14mer-Doppelstrangstrukturen (Abb. 3) aus einem alternierend modifizierten Strang, d(CT(TaT)<sub>5</sub>TC), und dem natürlichen komplementären RNA-Strang über einen Zeitraum von 100 ps bei 300 K durchgeführt (kontinuierliches Erhitzen bis zur Gleichgewichtseinstellung innerhalb von 24 ps). Abbildung 4 zeigt in Form von Bändern überlagerte Rückgratstrukturen, die im Abstand von 10 ps ermittelt wurden: links der Wildtyp d(CT<sub>12</sub>C) · r(GA<sub>12</sub>G) und rechts der in Abbildung 3 wiedergegebene Doppelstrang, bei dem alle Amideinheiten zu Beginn der Rechnungen in der Konformation I vorlagen.

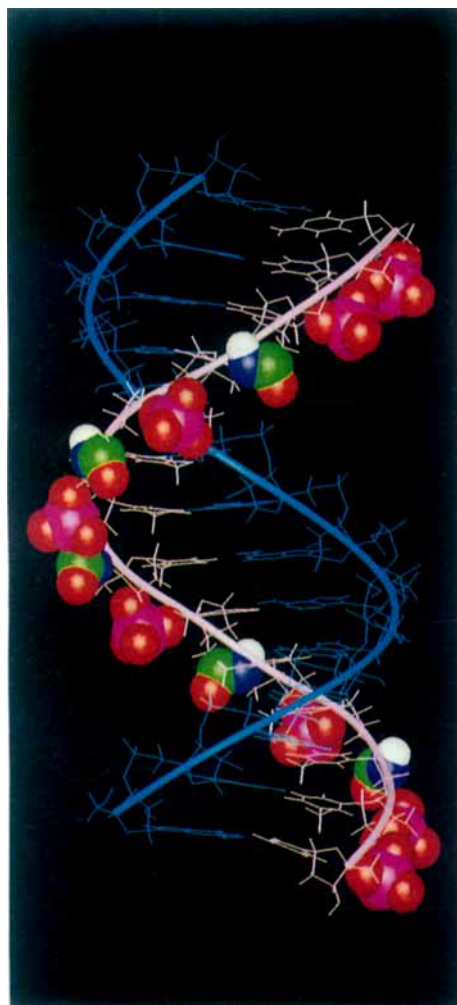


Abb. 3. Vollständig energieminierte Struktur des 14mer-Doppelstrangs d(CT(TaT)<sub>5</sub>TC) · r(GA<sub>12</sub>G). Alle Amideinheiten haben die Konformation I (für Strukturdetails siehe Abb. 2 und Tabelle 2).



Abb. 4. In Form von Bändern überlagerte Rückgratstrukturen von 14mer-DNA · RNA-Hybrid-Doppelsträngen. Links: Wildtyp d(CT<sub>12</sub>C) · r(GA<sub>12</sub>G); rechts: durch Amideinheiten modifizierter Doppelstrang d(CT(TaT)<sub>5</sub>TC) · r(GA<sub>12</sub>G) (siehe Abb. 3). Der modifizierte DNA-Strang ist jeweils der oben rechts beginnende.

Die modifizierten Oligonucleotide TCCAGGTGTTTaTC weisen eine höhere Resistenz gegenüber einer hydrolytischen Spaltung durch 10proz. foetales Kälberserum<sup>[19]</sup> (vorwiegend 3'-Exonuclease) bei 37°C auf als das unmodifizierte Oligonucleotid. Der Steigerungsfaktor beträgt im Falle von a<sub>2</sub> und a<sub>3</sub> 9 bzw. 17.

Die mit einer Amideinheit gemäß 2 modifizierten Oligonucleotide haben nicht nur eine ähnlich große oder sogar leicht höhere Affinität gegenüber der Ziel-RNA als die natürlichen Analoga, sondern sie sind zusätzlich deutlich stabiler gegenüber 3'-Exonucleasen. Die Rückgratmodifikation biologisch relevanter Sequenzen gemäß 2 wird zur Zeit versucht.

Eingegangen am 13. August 1993 [Z 6277]

- [1] a) *Oligodeoxynucleotides. Antisense Inhibitors of Gene Expression* (Hrsg.: J. S. Cohen), CRC, Boca Raton, FL, USA, 1989; b) E. Uhlmann, A. Peyman, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 543; c) S. T. Crooke, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1992**, 32, 329; d) P. D. Cook, *Anti-Cancer Drug Des.* **1991**, 6, 585.  
[2] a) J.-J. Vasseur, F. Debart, Y. S. Sanghvi, P. D. Cook, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4006; b) R. C. Reynolds, P. A. Crooks, J. A. Maddry, M. S. Akhtar, J. A. Montgomery, J. A. Secrist, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2983; c) R. J. Jones, K. Y. Lin, J. F. Milligan, S. Wadwani, M. D. Matteucci, *ibid.* **1993**, 58, 2983; d) B.

- Meng, S. H. Kawai, D. Wang, G. Just, P. A. Giannaris, M. J. Damha, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 733; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 729, zit. Lit.; e) P. J. L. M. Quaedflieg, G. A. Van der Marel, E. Kuyl-Yeheskiely, J. H. van Boom, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1991**, 110, 435.
- [3] a) A. De Mesmaeker, J. Lebreton, A. Waldner, P. D. Cook, WO 92/20 823, **1992** (*Backbone Modified Oligonucleotide Analogs*); b) J. Lebreton, A. De Mesmaeker, A. Waldner, V. Fritsch, R. M. Wolf, S. M. Freier, *Tetrahedron Lett.*, im Druck; c) A. De Mesmaeker, J. Lebreton, A. Waldner, V. Fritsch, R. M. Wolf, S. M. Freier, *Synlett* **1993**, 733. Für drastisch veränderte Oligonucleotidanaloga mit Amidbindungen siehe P. E. Nielsen, M. Egholm, R. H. Berg, O. Buchardt, *Science* **1991**, 254, 1497. Nach Einreichung dieses Manuskripts erschien eine unabhängige Arbeit über die gleiche Amidmodifikation unter Verwendung der in unserem Patent [3a] bereits detailliert beschriebenen Methode: I. Idziak, G. Just, M. J. Damha, P. A. Giannaris, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5417.
- [4] J. W. Jaroszewski, J. S. Cohen, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1991**, 6, 235.
- [5] a) J. Fiandor, S. Y. Tam, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 597; b) siehe auch Lit. [3c].
- [6] B. O'Connor, G. Just, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3235.
- [7] E. Dalcana, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 567. Wir danken Dr. P. Chemla (Ciba-Geigy), der uns auf diese Literaturstelle aufmerksam machte.
- [8] T.-S. Lin, W. H. Prusoff, *J. Med. Chem.* **1978**, 21, 109.
- [9] S. N. Maiti, M. P. Singh, R. G. Micetich, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1423.
- [10] R. Knorr, A. Trzeciak, W. Bannwarth, D. Gillessen, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1927.
- [11] Wir danken Dr. T. Winkler (Ciba-Geigy) für die Durchführung der  $^1\text{H}$ -NMR-NOE-Experimente.
- [12] N. D. Sinha, J. Biernat, J. McManus, H. Köster, *Nucleic Acids Res.* **1984**, 12, 4539.
- [13] Die Oligonucleotide wurden in einem ABI-390-DNA-Synthesizer mit Standardmethoden der Phosphoramidit-Chemie nach M. J. Gait, *Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach*, IRL, Oxford, **1984**, jedoch mit verlängerten Kopplungszeiten (10 min), hergestellt. Die DMT-Oligonucleotide wurden durch Umkehrphasen-HPLC gereinigt (Säule: Nucleosil  $\text{RPC}_{18}$ , 10  $\mu\text{m}$ , 10  $\times$  250 mm; Eluent A: 50 mm Triethylammoniumacetat (TEAA), pH 7.0; Eluent B: 50 mm TEAA, pH 7.0 in Acetonitril/Wasser 70/30; Gradientenelution mit A:B = 85:15 bis 55:45 innerhalb von 45 min). Nach HPL-chromatographischer Reinigung wurden die Oligodesoxynucleotide durch Kapillargel-elektrophorese überprüft (Konzentration: 1 OD  $\text{mL}^{-1}$  (1 OD  $\approx$  35  $\mu\text{g}$  Oligonucleotid); Injektion: 2 kV, 3 s; Trennung 9 kV; Kapillare: effektive Länge 30 cm, innerer Durchmesser 100  $\mu\text{m}$ , Polyacrylamid 10% T; Puffer: 100 mm  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , 100 mm 2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol (TRIS), 2 mm Ethyldiamintetraacetat (edta), 7 mM Harnstoff, pH 8.8). Das Molekulargewicht der Oligonucleotide wurde massenspektrometrisch ermittelt (MALDI-TOF: U. Piele, W. Zürcher, M. Schär, H. Moser, *Nucleic Acids Res.* **1993**, 21, 3191). Die Desorption der Oligonucleotide wurde aus 2,4,6-Trihydroxyacetonphenon als Matrix (Detektion negativ geladener Ionen) und mit Diammoniumhydrogencitrat als Additiv (25 mM Endkonzentration) durchgeführt.
- [14] Die thermische Denaturierung der DNA/RNA-Hybride wurde bei 260 nm mit einem Gilford-Response-II-Spektrophotometer (Ciba-Corning Diagnostics, Oberlin, OH, USA) oder einem Varian-Cary-3-UV/Vis-Spektrophotometer verfolgt. Die Extinktions-Temperatur-Kurven wurden bei Einzelstrangkonzentration von 4  $\mu\text{M}$  in 10 mM Phosphatpuffer (pH 7.0, Na-Salze), bei 100 mM Gesamtnatriumkonzentration (zugegeben als NaCl) und 0.1 mM edta gemessen. Die  $T_m$ -Werte wurden durch Anpassung eines Zwei-Zustände-Modells mit linearer Steigung der Basislinien an die Extinktions-Temperatur-Kurven ermittelt (S. M. Freier, D. D. Albergo, D. H. Turner, *Biopolymers* **1982**, 22, 1107). Alle Werte wurden aus mindestens drei Experimenten gemittelt. Der experimentelle Absolutfehler in  $T_m$  beträgt  $\pm 0.5$  K.
- [15] AMBER-Kraftfeld (S. J. Weiner, P. A. Kollman, D. T. Nguyen, D. A. Case, *J. Comput. Chem.* **1986**, 7, 230) in der in der Insight II (Version 2.2.0)/DISCOVER (Version 2.9)-Software von BIOSYM Technologie, San Diego, CA 92121, USA, integrierten Form.
- [16] Das gleiche Verfahren wurde auf *cis*-konfigurierte Amidgruppen angewendet. Hier lagen die lokalen Minima bei deutlich höheren Energien als bei den Amidgruppen in Standard-*trans*-Konformation.
- [17] Die Zeichnungen wurden mit dem Programm SCHAKAL (E. Keller, Institut für Kristallographie, Universität Freiburg) angefertigt.
- [18] R. M. Wolf, V. Fritsch, A. De Mesmaeker, J. Lebreton, A. Waldner, noch unveröffentlichte Ergebnisse.
- [19] Für experimentelle Details siehe: G. D. Hoke, K. Draper, S. M. Freier, C. Gonzales, V. B. Driver, M. C. Zounes, D. J. Ecker, *Nucleic Acids Res.* **1991**, 19, 5743.

## Kooperativität und Übertragung von Chiralität in flüssigkristallinen Polymeren\*\*

Günter Wulff\*, Harald Schmidt, Hartmut Witt und Rudolf Zentel\*

In memoriam Günther Snatzke

Die Aufmerksamkeit, die chiralen flüssigkristallinen Verbindungen entgegengebracht wird, hängt mit der Tatsache zusammen, daß durch die Chiralität auf molekularer Ebene Chiralität in der Überstruktur der flüssigkristallinen Phase induziert werden kann, wobei helicale Überstrukturen mit Ganghöhen von einigen 100 nm bis zu einigen  $\mu\text{m}$  entstehen können. Dabei interessieren vor allem die Materialeigenschaften solcher Phasen, z.B. die Selektivreflexion von Licht durch die cholesterische Phase oder die Ferroelektrizität der smektischen C\*-Phase. Bekannt sind solche thermotropen Phasen von niedermolekularen

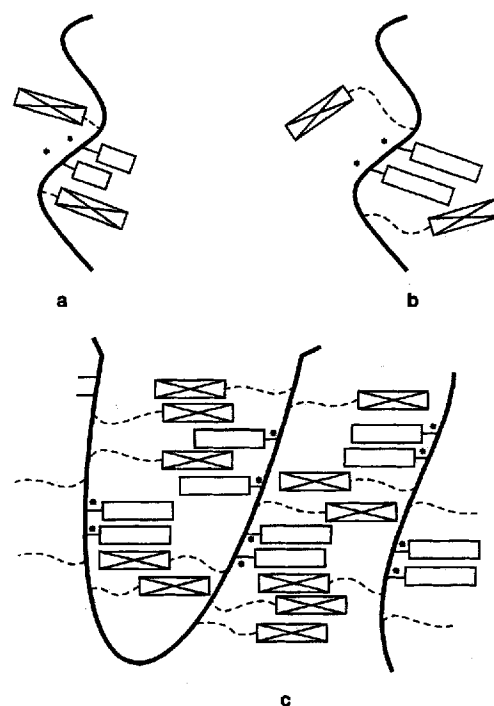


Abb. 1. Schematische Darstellung der Anordnung der mesogenen Gruppen aus dem Comonomer (X) und der Substituenten in der chiralen Diade (□) an den Polymerketten. a) Verhalten in Lösung von Polymeren des Typs **P1b** und **P2b** mit kurzem Spacer am Mesogen und Phenylgruppen an der Diade. Der Chromophor im Mesogen wird durch die benachbarte Diade in eine bevorzugte chirale Konformation gebracht. b) Verhalten in Lösung von Polymeren des Typs **P4c-4e** mit langem Spacer am Mesogen und zu Biphenyl- oder Terphenylgruppen verlängerten Diadeneinheiten. Eine chirale Wechselwirkung zwischen Diade und Mesogenchromophor wird nicht beobachtet. c) Verhalten in flüssigkristalliner Phase von Polymeren des Typs **P4c-4e** mit langem Spacer am Mesogen und mesogenähnlichen Diadeneinheiten. Durch die gemeinsame Orientierung beider Gruppen im Flüssigkristall kommt es zu einer starken inter- und intramolekularen Wechselwirkung und Übertragung von Chiralität.

[\*] Prof. Dr. G. Wulff, Prof. Dr. R. Zentel<sup>[+]</sup>, Dr. H. Schmidt, Dr. H. Witt  
Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Universität  
Universitätsstraße 1, D-40225 Düsseldorf  
Telefax: Int. + 211/311-4788

[+] Neue Adresse:  
Institut für Organische Chemie der Universität  
J.-J.-Becher-Weg 18-20, D-55128 Mainz  
Telefax: Int. + 6131/3954-23

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken Herrn Prof. Dr. H.-G. Kuball für hilfreiche Diskussionen.