

- der *(R,R)*-Katalysator selektiv mit dem *S*-Enantiomer des Epoxids reagiert.
- [6] a) *endo*-Selektive Cyclisierungen, die durch katalytische Antikörper katalysiert werden: K. D. Janda, C. G. Shelvin, R. A. Lerner, *Science* **1993**, 259, 490–493. b) Eine *endo*-selektive Epoxidringöffnungskaskade wurde für die Biosynthese der Brevitoxine vorgeschlagen: K. C. Nicolaou, M. E. Bunnage, D. G. McGarry, S. Shi, P. K. Somers, P. A. Wallace, X.-J. Chu, K. A. Agrios, J. L. Gunzner, Z. Yang, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 599–617, zit. Lit.
- [7] Beispiele für intramolekulare kinetische Racematspaltungen durch Ringschlußmetathese: J. B. Alexander, D. S. La, D. R. Cefalo, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4041–4042.
- [8] Die Synthese der Epoxide **2**, **3**, **7**–**10** ist in den Hintergrundinformationen beschrieben.
- [9] Die GC-Analyse der Reaktion von **9** ergab einen Umsatz zum Produkt von nur 50%.
- [10] G. B. Payne, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3819–3822.
- [11] Anwendungen von verwandten chiralen C₄-Synthesebausteinen: a) T. Mukaiyama, K. Suzuki, T. Yamada, F. Tabusa, *Tetrahedron* **1990**, 46, 265–276; b) E. Van der Eycken, H. De Wilde, L. Deprez, M. Vandewalle, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4759–4760.
- [12] J. M. J. Fréchet, L. J. Nuyens, E. Seymour, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 432–436.
- [13] Der von Phenylboronsäure abgeleitete Boronsäureester ist bei der wäßrigen Aufarbeitung und der Säulenchromatographie nicht stabil, was die Verwendung dieses Esters in immobilisierter Form erforderlich machte.
- [14] Für eine mechanistische Untersuchung der Cr-katalysierten ARO, die auf die kooperative Beteiligung von zwei Metallzentren schließen lässt, siehe: K. B. Hansen, J. L. Leighton, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10924–10925.
- [15] Herstellung und Anwendung von dimeren [(salen)Cr]-Komplexen: R. G. Konsler, J. Karl, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 10780–10781.

Identifizierung sequenzselektiver Rezeptoren für Peptide mit einem freien C-Terminus**

Thilo Fessmann und Jeremy D. Kilburn*

Die Herstellung synthetischer Rezeptoren für spezifische Liganden ist ein sehr erstrebenswertes Ziel. Vor allem könnten selektive Rezeptoren für spezifische Peptidsequenzen mögliche Anwendungen bei der Trennung von Peptidmischungen sowie für Biosensoren und neue Therapeutika finden und außerdem Modellsysteme für biologische Protein-Peptid-Komplexe darstellen. Bislang wurde bezüglich Peptidrezeptoren viel Arbeit in pinzettenförmige Rezeptoren investiert,^[1, 2] die sich trotz ihrer inhärenten Flexibilität für manche Peptidsequenzen in unpolaren^[3] und in wäßrigen Lösungsmittelsystemen^[4] als hochselektiv erwiesen haben. Viele dieser molekularen Pinzetten wurden an kombinatorischen Bibliotheken harzgebundener Peptide getestet, was

eine schnelle Bewertung der Bindungseigenschaften des Rezeptors ermöglichte.^[3, 4a] Der umgekehrte Prozeß, d. h. die Durchmusterung einer Bibliothek von Rezeptoren mit einem ausgewählten Peptid, ist weniger gut untersucht, mit Ausnahme der Pionierarbeiten von Still et al., die Rezeptorbibliotheken mit einem Steroidgerüst auf selektive Peptiderkennung durchsucht haben.^[5] Kürzlich berichtete diese Arbeitsgruppe über das Screening einer Rezeptorbibliothek nach der kinetischen Racematspaltung von cyclischen Aminosäurederivaten.^[6]

Im Grundaufbau umfaßt ein pinzettenförmiger Rezeptor eine „Kopfgruppe“ oder ein „Scharnier“, das zwei Seitenarme trägt; diese enthalten die notwendigen Funktionalitäten, um das Rückgrat der gewünschten Substrate zu binden (Abbildung 1). Wir sind vor allem daran interessiert, eine Kopfgruppe mit einer spezifischen Erkennungsregion für die

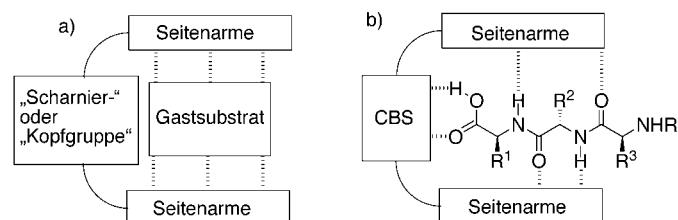


Abbildung 1. a) Schematische Darstellung eines pinzettenförmigen Rezeptors mit einer „Scharnier-“ oder „Kopfgruppe“ und Seitenarmen, die die bindenden Wechselwirkungen mit einem geeigneten Liganden vermitteln; b) schematische Darstellung eines pinzettenförmigen Rezeptors mit einer Bindungsstelle für ein Carbonsäureende als „Kopfgruppe“. (CBS = Carbonsäure-Bindungsstelle.)

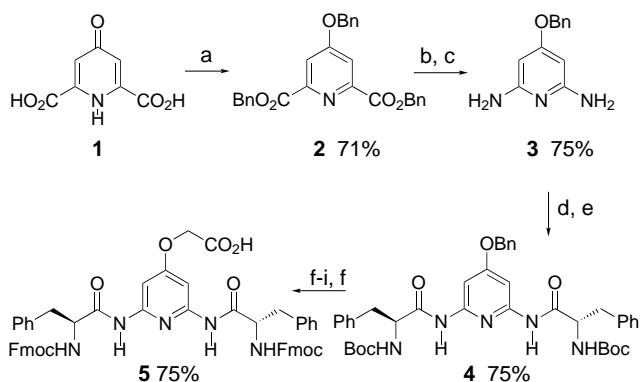
terminale funktionelle Gruppe der Gastsubstrate einzubauen.^[3a] Der Einbau einer solchen Bindungsregion oder eines „Ankerpunktes“ zusätzlich zu den bindenden Wechselwirkungen der Pinzettenarme sollte die Bindungsaffinität des Rezeptors für geeignete Substrate stark erhöhen und schließlich zu Rezeptoren für die C-terminale Sequenz größerer Peptide führen. Wir beschreiben hier eine neue Pinzettenstruktur mit einer Diamidopyridineinheit^[7] als Kopfgruppe, die eine Bindungsstelle für den C-Terminus von peptidischen Gastsubstraten bereitstellt. Die Arme des Rezeptors selbst sind einfache Peptide, die potentiell selektive Wechselwirkungen mit dem Rückgrat der Liganden eingehen können. Eine kleine harzgebundene Bibliothek mit 2197 solcher pinzettenförmigen Rezeptoren wurde nach der Methode des Aufteilens und Mischens („split and mix“) hergestellt,^[8] um damit das Potential solcher Bibliotheken für die Identifizierung selektiver Rezeptoren für ausgewählte Tripeptidligan den mit freiem C-Terminus nachzuweisen.

Um Bibliotheken von pinzettenförmigen Strukturen herzustellen, synthetisierten wir ein geeignet funktionalisiertes Diamidopyridin-Derivat mit einem Carbonsäurerest zur Anheftung an das Polymer. Ein solches Diamidopyridin-Derivat (**5**) wurde hergestellt, indem zunächst Chelidamsäure **1** ins Tribenzylderivat **2** umgewandelt wurde. Die Estergruppen wurden anschließend aminolysiert, und durch Hofmann-Abbau wurde dann das Diaminopyridin **3** erhalten (Gesamtausbeute 53%; Schema 1).^[9] Die Behandlung von **3** mit *N,O*-

[*] Dr. J. D. Kilburn, T. Fessmann

Department of Chemistry, University of Southampton
Highfield, Southampton SO17 1BJ (Großbritannien)
Fax: (+44) 1703-593781
E-mail: jdk1@soton.ac.uk

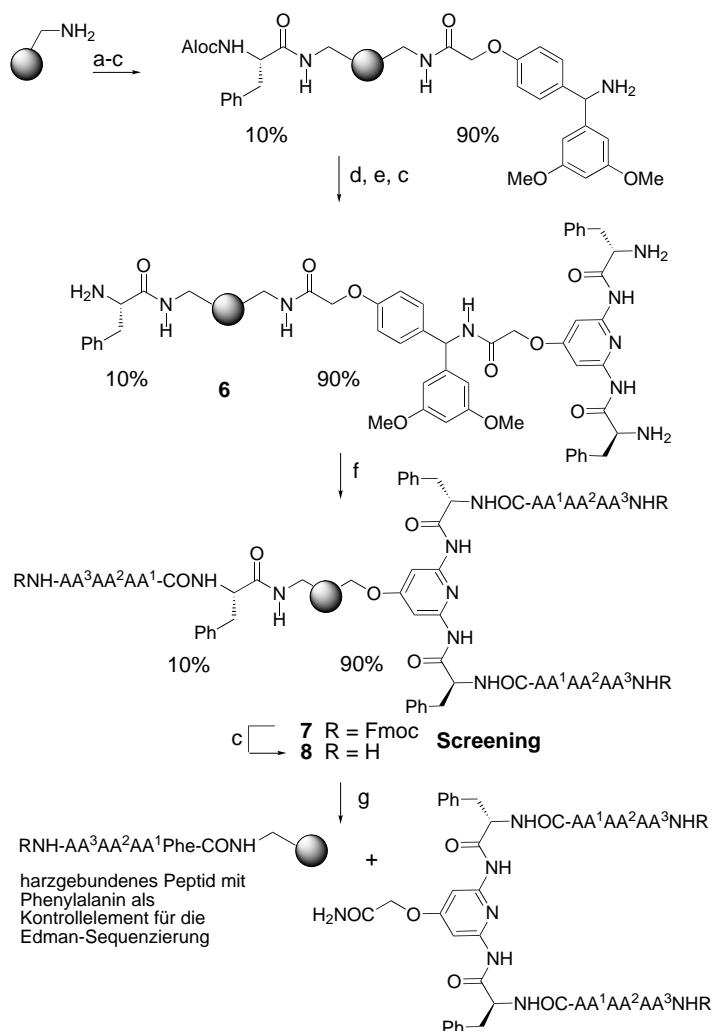
[**] Wir danken Prof. Mark Bradley für die hilfreichen Ratschläge zu dieser Arbeit und Paul Skipp für die Durchführung der Peptidsequenzierung.



Schema 1. a) K_2CO_3 , $BnBr$, Aceton, Rückfluß; b) NH_3 , $MeOH$; c) KOH , Br_2 , $90^\circ C$; d) N,O -Bis(trimethylsilyl)acetamid; e) $BocPheF$; f) 10% Pd/C , NH_4CO_2H , $MeOH$; g) $BrCH_2CO_2CH_2Ph$, K_2CO_3 , DMF ; h) 20proz. CF_3CO_2H , CH_2Cl_2 ; i) $FmocONSu$, Na_2CO_3 , H_2O , Dioxan.

Bis(trimethylsilyl)acetamid^[10] und anschließend mit Boc-Phenylalanylfluorid^[11] führte in 75 % Ausbeute zu **4**. Durch Hydrogenolyse wurde die Benzylethergruppe gespalten, und durch Alkylierung mit Benzylbromacetat, Austausch der Boc-Schutzgruppe gegen eine Fmoc-Gruppe und schließlich hydrogenolytische Spaltung der Benzylestergruppen entstand **5** in 75 % Ausbeute bezogen auf **4**.

Bei den ersten Untersuchungen wurde das Boc-geschützte, zu **5** analoge Diamidopyridin-Derivat erfolgreich direkt (ohne Linker) an TentaGel-Harz gekuppelt; nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppen wurde nach dem Standard-Festphasenverfahren („split and mix“) mit Fmoc-Aminosäuren eine Bibliothek pinzettenförmiger Rezeptoren mit Tetrapeptiden als Seitenarmen hergestellt. Der Versuch, die Peptidsequenz auf einzelnen Harzkügelchen durch Edman-Abbau zu bestimmen, war jedoch nur wenig erfolgreich (meistens konnten nur die beiden ersten Aminosäuren eindeutig identifiziert werden), und so schlossen wir, daß unter den Bedingungen des Edman-Abbaus die Amidbindungen zum Diamidopyridin gespalten wurden, so daß der Peptid-Seitenarm verloren ging.^[12] Daher wendeten wir eine Strategie mit einem peptidcodierenden Strang an, wobei der Rezeptor über den Rink-Amid-Linker^[13] an das Harz gebunden war (Schema 2). Dieser konnte unter den Bedingungen der Edman-Sequenzierung des codierenden Stranges abgespalten und ausgewaschen werden. Der codierende Strang wurde am einfachsten eingebaut, indem zunächst Aloc-Phenylalanin an 10 % der Aminogruppen der TentaGel-NH₂-Harzkügelchen angeknüpft wurde (130- μ m-Kügelchen, 0,29 mmol g⁻¹) und anschließend die verbleibenden 90 % der Aminogruppen mit dem Fmoc-Rink-Amid-Linker^[13] belegt wurden. Danach wurde die Fmoc-Gruppe vom Rink-Linker abgespalten, das Diamidopyridin **5** angebunden und dann die restlichen Fmoc- und Aloc-Schutzgruppen entfernt, so daß das Harz **6** nun für die Herstellung der Bibliothek bereit war. Eine Bibliothek aus 2197 Verbindungen mit Fmoc-geschützten Seitenarmen wurde durch eine dreifache Kupplung von dreizehn Fmoc-geschützten Aminosäuren (Gly, L-Ala, L-Val, L-Phe, L-Leu, L-Lys(Boc), L-Pro, L-Glu(OrBu), L-Ser(OrBu), L-Met, L-Trp, L-Asn, L-Gln) an die freien Aminogruppen nach der Methode des Aufteilens und Mischens hergestellt. Eine zweite Bibli-



Schema 2. a) AlocPhe, HOBr, DIC, DMAP, CH_2Cl_2 (10 % der Aminogruppen); b) Fmoc-Rink-Amid-Linker, HOBr, DIC, DMAP, CH_2Cl_2 ; c) 20 % Piperidin, DMF; d) **5**, HOBr, DIC, DMAP, CH_2Cl_2 ; e) $[Pd(PPh_3)_4]$, Dimedon, CH_2Cl_2 , THF; f) dreifache Split-and-mix-Fmoc-Peptidsynthese mit Gly, L-Ala, L-Val, L-Phe, L-Leu, L-Lys(Boc), L-Pro, L-Glu(OrBu), L-Ser(OrBu), L-Met, L-Trp, L-Asn, L-Gln; g) Edman-Sequenzierung.

theke, **8**, von Rezeptoren mit freien terminalen Aminogruppen wurde durch die Behandlung eines Teils der Bibliothek **7** mit Piperidin erhalten.

Die Bibliothek wurde mit dem Dansyl-markierten Tripeptid DNS-L-Glu(OrBu)-L-Ser(OrBu)-L-Val-OH mit freiem Carboxyende als Ligand in Screening-Experimenten verwendet.^[14] Dazu wurde üblicherweise eine Probe von 4–5 mg (4000–5000 Kügelchen) der Bibliothek in 160 μ L Lösungsmittel 24 Stunden äquilibriert, das dansyierte Tripeptid in 160 μ L desselben Lösungsmittels zugegeben und die Mischung weitere 24 Stunden inkubiert. Die Kügelchen wurden in Glasgefäßen mit flachem Boden unter einem umgekehrten Leica-DML-Mikroskop (Vergrößerung $\times 40$) mit einem Filteraufsatz analysiert, der ein Suppressionsfilter bei 425 nm und ein Anregungsfilter bei 340–380 nm aufweist.

Zu jedem Screening-Experiment wurden Kontrollen durchgeführt. So wurde der dansyierte Tripeptidligand mit TentaGel-Harz allein inkubiert, und Proben der Rezeptor-Bibliotheken **7** und **8** wurden ohne Liganden in dem Lösungsmittel

system äquilibriert. Bei diesen Versuchen wurde keine selektive Fluoreszenz beobachtet, was bestätigt, daß die gesamte beobachtete Fluoreszenz in den entsprechenden Screening-Versuchen auf die Wechselwirkung zwischen dem Liganden und ausgewählten Verbindungen der Bibliotheken zurückging. Um darüber hinaus nachzuweisen, daß die beobachtete Selektivität nicht durch die Wechselwirkung des Gastsubstrats allein mit dem Peptidseitenarm des Rezeptors oder mit dem codierenden Strang der Bibliothekskügelchen zustandekam, wurde eine einfache Peptidbibliothek aus 2197 Verbindungen, angebunden direkt an das TentaGel-Harz (analog zu dem codierenden Strang), hergestellt. Auch die Inkubation dieser Bibliothek mit dem dansylierten Tripeptid führte nicht zu selektiver Fluoreszenz.

Die Screening-Versuche sind einfach und ermöglichen die schnelle Bewertung des Bindungspotentials und der Selektivität der Bibliotheken für die Liganden in einer Reihe von Lösungsmittelsystemen. In der Praxis beobachteten wir bei keiner der Ligand-Bibliothek-Kombination in verschiedenen gepufferten wäßrigen Lösungen selektive Bindung. In Chloroform als Lösungsmittel dagegen zeigte sich hohe Selektivität für DNS-L-Glu(OtBu)-L-Ser(OtBu)-L-Val-OH mit der geschützten und der ungeschützten Bibliothek: in beiden Fällen fluoreszierte etwa 1 % der Kügelchen sehr stark vor einem Hintergrund von schwach fluoreszierenden Kügelchen.

Aus jedem erfolgreichen Screening-Versuch wurden stark fluoreszierende Kügelchen ausgewählt und die Peptide durch Edman-Abbau sequenziert.^[15] Dabei wurde in allen Fällen ein vierter Sequenzierungszyklus durchgeführt, der stets Phenylalanin ergab. Dies war zu erwarten, weil Phenylalanin durch die Synthese eingeführt worden war, diente aber als wertvolle Kontrolle, daß der codierende Strang die gewünschte Funktion erfüllte. Die Sequenzierungen lieferten die größte Übereinstimmung beim Screening von DNS-L-Glu(OtBu)-L-Ser(OtBu)-L-Val-OH gegen die geschützte Bibliothek 7 (Tabelle 1) für die Sequenz Val-xxx-Trp, die bei sechs der

Tabelle 1. Sequenzdaten von zehn fluoreszierenden Kügelchen, die aus dem Screening-Experiment von DNS-L-Glu(OtBu)-L-Ser(OtBu)-L-Val-OH und der geschützten Bibliothek 7 in Chloroform ausgewählt wurden.

Kügelchen	AA ¹	AA ²	AA ³
1	Val	Leu	Trp
2	Val	Leu	Trp
3	Val	Leu	Trp
4	Val	Ala	Trp
5	Val	Val	Trp
6	Val	Met	Trp
7	Val	Gly	Phe
8	Val	Ala	Val
9	Val	Gly	Val
10	Gln	Val	Gln

analysierten Kügelchen gefunden wurde; noch spezifischer war die Sequenz Val-Leu-Trp auf drei der Kügelchen. Mit der ungeschützten Bibliothek 8 (Tabelle 2) wurde für die Positionen 2 und 3 eine starke Übereinstimmung für die Reste Val oder Leu gefunden; die terminale Aminosäure war mit Phenylalanin an vier der Kügelchen weniger gut definiert. Auffällig war, daß Tryptophan in der terminalen Position bei

Tabelle 2. Sequenzdaten von zehn fluoreszierenden Kügelchen, die aus dem Screening-Experiment von DNS-L-Glu(OtBu)-L-Ser(OtBu)-L-Val-OH und der ungeschützten Bibliothek 8 in Chloroform ausgewählt wurden.

Kügelchen	AA ¹	AA ²	AA ³
1	Val	Leu	Met
2	Val	Leu	Met
3	Val	Leu	Leu
4	Val	Leu	Leu
5	Val	Gly	Ala
6	Val	Met	Met
7	Leu	Val	Phe
8	Leu	Val	Phe
9	Phe	Val	Phe
10	Ala	Ala	Phe

keinem der untersuchten Kügelchen der ungeschützten Bibliothek 8 gefunden wurde.

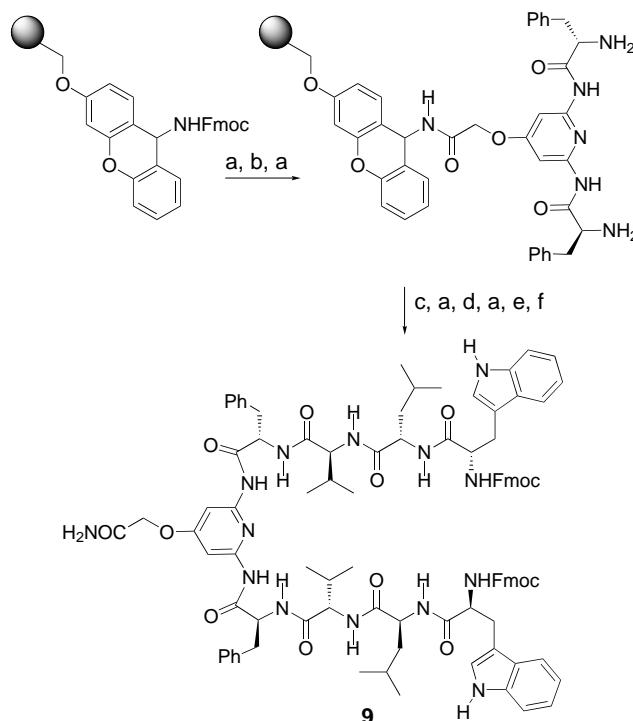
Die Auswirkung der Lösungsmittelpolarität auf die Selektivität der Bindung dieser Bibliotheken konnte gut bestimmt werden durch einfache Zugabe von polareren Lösungsmitteln zur Chloroformlösung bei Screening-Experimenten mit diesem Lösungsmittel. So führte die Zugabe von DMSO zu einem starken Verlust der selektiven Fluoreszenz bei der geschützten und der ungeschützten Bibliothek 7 bzw. 8, sobald die Lösungsmittelzusammensetzung 10 % DMSO/90 % CHCl₃ erreichte. Ebenso hob die Zugabe von 10 % MeOH die Selektivität fast ganz auf. Die Zugabe von Acetonitril jedoch hatte keinen merklichen Einfluß auf die Selektivität beim Screening der Fmoc-geschützten Bibliothek 7 mit DNS-L-Glu(OtBu)-L-Ser(OtBu)-L-Val-OH; gegenüber der ungeschützten Bibliothek 8 dagegen ging die Selektivität in Gegenwart von 50 % Acetonitril verloren. Das Durchmustern der Fmoc-geschützten Bibliothek 7 mit DNS-L-Glu(OtBu)-L-Ser(OtBu)-L-Val-OH in reinem Acetonitril verlief hochselektiv: Etwa 1 % der Harzkügelchen fluoreszierte stark. Die Sequenzierung von fünf stark fluoreszierenden Kügelchen aus diesem Experiment und der Edman-Abbau ergab bei zwei der fünf Kügelchen die identische Konsensussequenz, Val-Leu-Trp, die auch beim Screening in Chloroform gefunden worden war, und Val-Met-Trp für eine dritte (Tabelle 3). Die starke Übereinstimmung für Tryptophan an

Tabelle 3. Sequenzdaten von fünf fluoreszierenden Kügelchen, die aus dem Screening-Experiment von DNS-L-Glu(OtBu)-L-Ser(OtBu)-L-Val-OH und der geschützten Bibliothek 7 in Acetonitril ausgewählt wurden.

Kügelchen	AA ¹	AA ²	AA ³
1	Val	Leu	Trp
2	Val	Leu	Trp
3	Val	Met	Trp
4	Phe	Val	Ala
5	Phe	Met/Val	Met/Trp

der terminalen Position beim Screening der Fmoc-geschützten Bibliothek 7 in Chloroform und in Acetonitril, das Fehlen von Trp in dieser Position beim Screening der ungeschützten Bibliothek 8 in Chloroform und das Fehlen jeglicher Selektivität in letzterem Ansatz in Acetonitril läßt vermuten, daß die Kombination der Fmoc-Schutzgruppe in Verbindung mit dem Trp-Rest eine wichtige Rolle bei der Bindung des Peptidliganden spielt.

Um nachzuweisen, daß die mit harzgebundenen Rezeptoren beobachtete Bindung auch in freier Lösung möglich ist, wurde der Rezeptor **9** als Einzelverbindung mit den tetrapeptidischen Seitenarmen Phe-Val-Leu-Trp entsprechend der am häufigsten in den Screening-Experimenten gefundenen Sequenz durch Festphasensynthese hergestellt. Die Synthese von **9** verlief glatt am Sieber-Amidharz,^[16] das am Ende ein Abspalten des Rezeptors vom Harz mit 1proz. CF_3COOH in CH_2Cl_2 ermöglicht (Schema 3). Leider war der Rezeptor **9**



Schema 3. a) 20% Piperidin, DMF; b) **5**, HOBT, DIC, DMAP, CH_2Cl_2 ; c) Fmoc-L-Val-OH, HOBT, DIC, DMAP, CH_2Cl_2 ; d) Fmoc-L-Leu-OH, HOBT, DIC, DMAP, CH_2Cl_2 ; e) Fmoc-L-Trp-OH, HOBT, DIC, DMAP, CH_2Cl_2 ; f) 1proz. $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, CH_2Cl_2 .

fast unlöslich in reinem CDCl_3 oder reinem CD_3CN , so daß die Bildung des Komplexes mit DNS-L-Glu(OtBu)-L-Ser(OtBu)-L-Val-OH nicht mit NMR-Messungen verfolgt werden konnte. Allerdings konnte in einer $500\text{ }\mu\text{M}$ Lösung von **9** in $\text{DMSO}/\text{CHCl}_3$ 2:98 die Komplexbildung mit DNS-L-Glu(OtBu)-L-Ser(OtBu)-L-Val-OH durch Fluoreszenzspektroskopie untersucht werden. Die Intensität des Fluoreszenz-Emissionsmaximums der Dansylgruppe des Peptidliganden (bei 494 nm) nahm ab, wenn Aliquote des Rezeptors **9** zugegeben wurden, und der Intensitätsabfall verlief nach einer typischen Sättigungsfunktion. Die Daten aus diesem Experiment stimmten gut mit der angenommenen 1:1-Bindung überein; dies erlaubte eine Abschätzung der Bindungskonstanten von $2.6 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ ($-\Delta G_a = 30.4 \text{ kJ mol}^{-1}$).^[17] Wie erwartet, erhält man also bei Einbau einer spezifischen Bindungsstelle für den C-Terminus eines Peptidliganden in die „Pinzettenstruktur“ Rezeptoren mit deutlich höherer Affinität als der von Rezeptoren mit einer unspezifischen Kopfgruppe.

Die Selektivität der Bibliothek wurde mit identischen Screening-Experimenten, aber mit Ac-L-Lys(DNS)-D-Ala-D-

Ala-OH als Gastsubstrat weiter getestet.^[18] Für dieses Peptid wurde mit der Fmoc-geschützten Bibliothek **7** keine selektive Bindung festgestellt, wohl aber mit der ungeschützten Bibliothek **8**: Etwa 1–2% der Kugelchen fluoreszierten stark; daneben gab es allerdings noch eine Reihe von Kugelchen mit mittlerer Fluoreszenzintensität, wahrscheinlich weil die Bibliothek für diesen Peptidliganden weniger selektiv ist als für DNS-L-Glu(OtBu)-L-Ser(OtBu)-L-Val-OH. Der Edman-Abbau von neun ausgewählten Kugelchen ergab tatsächlich eine weniger klare Konsensussequenz im Vergleich zu dem Screening mit DNS-L-Glu(OtBu)-L-Ser(OtBu)-L-Val-OH, doch es bestand mit sieben von neun Resten eine klare Übereinstimmung für Asn oder Gln an der zweiten Position (Tabelle 4). Auffällig ist, daß die gefundenen Sequenzen ganz

Tabelle 4. Sequenzdaten von neun fluoreszierenden Kugelchen, die aus dem Screening-Experiment von Ac-L-Lys(DNS)-D-Ala-D-Ala-OH und der ungeschützten Bibliothek **8** in Chloroform ausgewählt wurden.

Kugelchen	AA ¹	AA ²	AA ³
1	Trp	Asn	Gly
2	Trp	Asn	Gly
3	Trp	Val	Phe
4	Leu	Val	Phe
5	Leu	Gln	Leu
6	Val	Gln	Leu
7	Phe	Gln	Val
8	Gln	Gln	Gln
9	Met	Gln	Lys

anders waren als die, die im Screening mit DNS-L-Glu(OtBu)-L-Ser(OtBu)-L-Val-OH gefunden wurden, was bestätigt, daß die pinzettensförmigen Rezeptoren selektiv an unterschiedliche Peptidsubstrate binden.

Eingegangen am 30. Dezember 1998 [Z 12854]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1993–1996

Stichwörter: Kombinatorische Chemie • Molekulare Pinzetten • Peptide • Rezeptoren

[1] Für Originalarbeiten über pinzettensförmige Rezeptoren siehe: S. C. Zimmerman, W. Wu, Z. Zeng, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 196–201.

[2] Andere Beispiele für sequenzselektive Peptidrezeptoren: a) J. Dowden, P. D. Edwards, S. S. Flack, J. D. Kilburn, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 79–89; b) M. A. Hossain, H.-J. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11208–11209; c) R. Breslow, Z. Yang, R. Ching, G. Trojandt, F. Odobel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3536–3537; d) W. C. Still, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 155–163; e) B. Hinzen, P. Seiler, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 942–960; f) G. Jung, H. Hofstetter, S. Feiertag, D. Stoll, O. Hofstetter, K.-H. Wiesmüller, V. Schurig, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2261–2263; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2148–2150, zit. Lit.

[3] a) D. W. P. M. Löwik, M. D. Weingarten, M. Broekema, A. J. Brouwer, W. C. Still, R. M. J. Liskamp, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1947–1950; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1846–1850; b) D. W. P. M. Löwik, S. J. E. Mulders, Y. Cheng, Y. Shao, R. M. J. Liskamp, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8253–8256; c) C. Gennari, H. P. Nestler, B. Salom, W. C. Still, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1894–1896; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1765–1768; d) H. Wennemers, S. S. Yoon, W. C. Still, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1108–1109.

[4] a) M. Davies, M. Bonnat, F. Guillier, J. D. Kilburn, M. Bradley, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8696–8703; b) M. Torneiro, W. C. Still, *Tetrahedron*

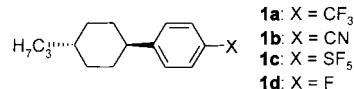
- 1997, 53, 8739–8750; c) S. R. LaBrenz, J. W. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 1655–1656.
- [5] a) Y. Cheng, T. Suenaga, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 1813–1814; b) R. Boyce, G. Li, H. P. Nestler, T. Suenaga, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 7955–7956; c) H. P. Nestler, *Mol. Diversity* 1996, 2, 35–40.
- [6] M. D. Weingarten, K. Sekanina, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 9112–9113.
- [7] a) F. Garcia-Tellado, S. Goswami, S.-K. Chang, S. J. Geib, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 7393–7394; b) F. Garcia-Tellado, J. Albert, A. D. Hamilton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1991, 1761–1762.
- [8] a) A. Furka, F. Sebestyen, M. Asgedom, G. Dibo, *Int. J. Pept. Protein Res.* 1991, 36, 487–493; b) K. S. Lam, S. E. Salmon, E. M. Hersh, V. J. Hruby, W. M. Kazmierski, R. J. Knapp, *Nature* 1991, 354, 82–84.
- [9] Verwandte Ansätze mit 4-Alkoxy-2,5-diaminopyridinen: a) D. G. Markees, V. C. Dewey, G. W. Kidd, *J. Med. Chem.* 1968, 11, 126; b) B. Feibusch, A. Figueiroa, R. Charles, K. D. Onan, P. Feibusch, B. L. Karger, *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 3310–3318; c) M. Kotera, J.-M. Lehn, J.-P. Vigneron, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1994, 197–199.
- [10] S. Rajeswari, R. J. Jones, M. P. Cava, *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 5099–5102.
- [11] L. A. Carpino, D. Sadat-Aalae, H. G. Chao, R. H. DeSelms, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 9651–9652.
- [12] Wir haben bereits früher festgestellt, daß die Amidbindungen der Diamidopyridine unter schwach basischen Bedingungen hydrolysiert werden können, unter denen normalerweise Methylester hydrolysiert werden: C. P. Waymark, J. D. Kilburn, I. Gillies, *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 3051–3054.
- [13] a) M. S. Bernatowicz, S. B. Daniels, H. Köster, *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 4645–4648; b) H. Rink, *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 3787–3790.
- [14] DNS-Glu(OrBu)-Ser(OrBu)-Val-OH wurde für die ersten Screening-Versuche verwendet, weil es uns bereits im Labor zur Verfügung stand.
- [15] P. Edman, G. Begg, *Eur. J. Biochem.* 1967, 1, 80–91. Die Sequenzierung wurde auf dem gepulsten Flüssigphasen-Sequenziert 477A von Applied Biosystems, on-line-gekoppelt mit dem Phenylthiohydantoin(PTH)-Derivat-Analysator 120A, ebenfalls von Applied Biosystems, durchgeführt.
- [16] P. Sieber, *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 2107–2110.
- [17] Die Bindungskonstante wurde aus den Daten berechnet unter Annahme einer 1:1-Bindungsisotherme. Dies geschah mit dem Programm NMRTit HG (A. P. Bisson, C. A. Hunter, J. C. Morales, K. Young, *Chem. Eur. J.* 1998, 4, 845–851), das uns freundlicherweise von Prof. Dr. C. A. Hunter, University of Sheffield, zur Verfügung gestellt wurde.
- [18] Ac-L-Lys(DNS)-d-Ala-d-Ala-OH wurde wegen der biologischen Relevanz als bakterieller Zellwandvorläufer gewählt; siehe H. C. Neu, *Science* 1992, 257, 1064–1073.

Flüssigkristalle auf der Basis hypervalenter Schwefelfluoride: Pentafluorsulfuryl als polare Endgruppe**

Peer Kirsch,* Matthias Bremer, Michael Heckmeier und Kazuaki Tarumi

In der letzten Zeit haben sich Aktiv-Matrix-Flüssigkristall-displays (AM-LCDs, wegen ihres auf Dünnfilmtransistoren basierenden Aufbaus auch TFT-LCDs genannt) schnell zur führenden Technologie im Bereich der Flachbildschirme entwickelt.^[1] Um bei der Herstellung von Bildschirmen in großen Stückzahlen Kosten zu sparen, bemüht man sich, die Treiberspannung von AM-LCDs herabzusetzen. In bezug auf die Materialien besteht wegen dieses Trends Bedarf an Flüssigkristallen mit einer höheren dielektrischen Anisotropie ($\Delta\epsilon$), die zur Erzielung eines elektrooptischen Effekts erforderlich ist.^[2, 3]

Der wirkungsvollste Weg, um $\Delta\epsilon$ zu steigern, besteht darin, eine polare Endgruppe mit einem möglichst hohen Dipolmoment zu verwenden. Der gegenwärtige Grenzwert für Materialien, die für die AM-LCD-Technik geeignet sind, wird mit der Trifluormethylgruppe erreicht (z.B. **1a**: $\Delta\epsilon = 8.6$). Un-



glücklicherweise können die wesentlich polareren und nematogeneren Materialien, die auf der Anwesenheit einer terminalen Cyangruppe basieren (z. B. **1b**, PCH-3: $\Delta\epsilon = 21.1$), nicht für AM-LCDs eingesetzt werden. Die Cyangruppe neigt dazu, ionische Verunreinigungen zu solvatisieren,^[4] was zu einer niedrigen Voltage Holding Ratio^[5] und bei der Bildschirmanwendung zu sichtbarem Flimmern sowie zu Kontrastverlust führt.

Um die dielektrische Anisotropie ($\Delta\epsilon$) der Materialien weiter zu steigern, kann ein polarer Ring wie 1,3-Dioxan oder 1,3-Dithian eingeführt werden. Fluorsubstituenten in *ortho*-Position zur terminalen Gruppe bewirken ebenfalls einen Anstieg von $\Delta\epsilon$, aber nur auf Kosten eines Abfalls der Klärtemperatur um 30–40 K pro lateralem Fluoratom.^[6, 7] Insbesondere bei polaren Zweiring-Verbindungen führt dies zu nicht hinnehmbar niedrigen Klärpunkten.

[*] Dr. P. Kirsch, Dr. M. Bremer, Dr. M. Heckmeier, Dr. K. Tarumi
 Merck KGaA, Liquid Crystals Division
 D-64271 Darmstadt
 Fax: (+49) 6151-72-2593
 E-mail: peer.kirsch@merck.de

[**] Wir danken A. Hahn und A. Ruhl für die experimentelle Unterstützung und Dr. J. Krause, J. Haas und H. Heldmann für die Bestimmung der physikalischen Daten der neuen Substanzen. Für die Röntgenstrukturanalyse schulden wir Dr. K. Merz (Anorganische Chemie I, Universität Bochum) Dank. Ein Teil dieser Arbeit wurde unter der Aufsicht der Association of Super-Advanced Electronics Industries (ASET) im Rahmen des R&D-Programms des japanischen Ministeriums für Außenhandel und Industrie (MITI) durchgeführt, das von der New Energy and Industrial Development Organization (NEDO) unterstützt wurde. Das deutsche Bundesministerium für Bildung und Forschung (01B621/1) stellte zusätzliche Unterstützung bereit.