

- E. M. Peters, H. G. von Schnering, *ibid.* **1995**, 107, 1085–1087 bzw. **1995**, 34, 993–995.
- [5] V. L. Pecoraro, A. J. Stemmler, B. R. Gibney, J. J. Bodwin, H. Wang, J. W. Kampf, A. Barwinski, *Prog. Inorg. Chem.* **1997**, 45, 83–177; A. J. Stemmler, J. W. Kampf, V. L. Pecoraro, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 3011–3013; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2841–2843; A. J. Stemmler, A. Barwinski, M. J. Baldwin, V. Young, V. L. Pecoraro, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11962–11963; B. R. Gibney, D. P. Kessissoglou, J. W. Kampf, V. L. Pecoraro, *Inorg. Chem.* **1994**, 33, 4840–4849; M. S. Lah, B. R. Gibney, D. L. Tierney, J. E. Penner-Hahn, V. L. Pecoraro, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5857–5858; I. Haiduc, R. B. King in *Large Ring Molecules* (Hrsg.: J. A. Semlyen), Wiley, New York, **1996**, S. 525ff.; W. Hayes, J. F. Stoddart, in *Large Ring Molecules* (Hrsg.: J. A. Semlyen), Wiley, New York, **1996**, S. 433ff.; A. J. Blake, R. O. Gould, C. M. Grand, P. E. Y. Milne, D. Reed, R. E. P. Winpenny, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 208–210; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 195–197; A. J. Blake, R. O. Gould, P. E. Y. Milne, R. E. P. Winpenny, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1453–1454; G. M. Gray, C. H. Duffey, *Organometallics* **1995**, 14, 245–250; A. Caneschi, A. Cormia, S. J. Lippard, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 511–513; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 467–469.
- [6] H.-D. Stachel, *Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges.* **1962**, 295, 735–744; H.-D. Stachel, M. Jungkenn, C. Koser-Gnoss, H. Poschenrieder, J. Redlin, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 961–964.
- [7] **1**:  $C_{34}H_{46}CaCu_3N_2O_{26}$ ,  $M = 1129.45$ , triklin, Raumgruppe  $P\bar{1}$ ,  $a = 12.049(2)$ ,  $b = 13.5959(12)$ ,  $c = 14.4958(8)$  Å,  $\alpha = 92.057(6)$ ,  $\beta = 105.35(9)$ ,  $\gamma = 96.83(1)^\circ$ ,  $V = 2268.1(4)$  Å<sup>3</sup>,  $\rho_{\text{ber}} = 1.651$  g cm<sup>-3</sup>,  $Z = 2$ , grüne Quader der Größe  $0.15 \times 0.2 \times 0.3$  mm<sup>3</sup>. Enraf-Nonius-MACH3-Diffraktometer,  $Mo_{K\alpha}$ -Strahlung ( $\lambda = 0.71073$  Å),  $T = 200(2)$  K, Graphitmonochromator, Scan-Bereich:  $4.8^\circ < 2\theta < 50.0^\circ$ . Von 7982 gesammelten Reflexen waren 7982 unabhängig und 5777 mit  $I > 2\sigma(I)$ . Strukturlösung mit Direkten Methoden (SHELXS-86), 356 Parameter wurden mit allen Daten nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate mit SHELXL-93 (G. M. Sheldrick, Göttingen, **1993**) gegen  $F^2$  verfeinert. Alle Nichtwasserstoffatome wurden anisotrop verfeinert und Wasserstoffatome in idealisierten Positionen mit einem Reitermodells fixiert.  $R$ -Werte der Verfeinerung:  $R1 = 0.0377$  für  $I > 2\sigma(I)$  und  $wR2 = 0.1040$  für alle Daten ( $R1 = \sum |F_o - F_c| / \sum F_o$  und  $wR2 = \sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)^{0.5}$ ); max./min. Restelektronendichte 0.659 bzw.  $-0.646$  e Å<sup>-3</sup>.<sup>[14]</sup>
- [8] **2**:  $C_{84}H_{120}Cl_4Cu_8Na_2O_{36}$ ,  $M = 2401.88$ , triklin, Raumgruppe  $P\bar{1}$ ,  $a = 12.091(1)$ ,  $b = 14.705(1)$ ,  $c = 17.005(2)$  Å,  $\alpha = 105.03(2)$ ,  $\beta = 98.73(2)$ ,  $\gamma = 92.52(2)^\circ$ ,  $V = 2875.2(5)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 1$ ,  $\rho_{\text{ber}} = 1.525$  g cm<sup>-3</sup>,  $F(000) = 1350$ ,  $\lambda = 0.71073$  Å,  $T = 193$  K,  $\mu(Mo_{K\alpha}) = 1.763$  mm<sup>-1</sup>, min./max. Transmission: 0.703/0.768. Kristallabmessungen  $0.30 \times 0.30 \times 0.25$  mm<sup>3</sup>,  $3.88^\circ \leq 2\theta \leq 52.90^\circ$ ; von 28414 gesammelten Reflexen waren 11697 unabhängig ( $R_{\text{int}} = 0.0200$ ). Für die abschließende Verfeinerung der 695 Parameter wurden 69 Restraints verwendet.  $R$ -Werte:  $R1 = 0.0293$  ( $I > 2\sigma(I)$ ) und  $wR2 = 0.0709$  (alle Daten); min./max. Restelektronendichte:  $-0.358/0.437$  e Å<sup>-3</sup>. Die Intensitäten von **2** und **3** wurden auf einem Stoe-Siemens-Huber-Vierkreisdiffraktometer mit Siemens-CCD-Flächendetektor mit  $\varphi$ - und  $\omega$ -Scans an einem schockgeköhlten Kristall im Öltröpfen gesammelt.<sup>[11]</sup> Integration der Daten mit dem Programm SAINT, semiempirische Absorptionskorrektur. Strukturlösung mit Direkten Methoden.<sup>[12]</sup> Verfeinerung nach dem Kleinst-Fehlerquadrate-Verfahren gegen  $F^2$ .<sup>[13]</sup> Alle Nicht-Wasserstoffatome wurden anisotrop verfeinert, Wasserstoffatome wurden geometrisch ideal positioniert und nach dem Reitermodell, in dem die Methylgruppen um ihre lokale Achse rotieren können, verfeinert. Alle Fehlernungen konnten mit Hilfe von Abstands- und ADP-Restraints aufgelöst und anisotrop verfeinert werden.<sup>[15]</sup>
- [9] Das  $[CuCl_2]^-$ -Gegenion wird vermutlich durch Reduktion von  $CuCl_2$  mit dem Lösungsmittel Methanol gebildet.
- [10] **3**:  $C_{92}H_{151}Cu_6KO_{44}$ ,  $M = 2381.56$ , triklin, Raumgruppe  $P\bar{1}$ ,  $a = 14.304(2)$ ,  $b = 14.966(4)$ ,  $c = 17.076(2)$  Å,  $\alpha = 99.39(2)$ ,  $\beta = 111.36(2)$ ,  $\gamma = 104.56(2)^\circ$ ,  $V = 3160.8(10)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 1$ ,  $\rho_{\text{ber}} = 1.336$  g cm<sup>-3</sup>,  $F(000) = 1338$ ,  $\lambda = 0.71073$  Å,  $T = 193$  K,  $\mu(Mo_{K\alpha}) = 1.107$  mm<sup>-1</sup>, min./max. Transmission: 0.671/0.738. Kristallabmessungen  $0.55 \times 0.50 \times 0.45$  mm<sup>3</sup>,  $5.32^\circ \leq 2\theta \leq 50.00^\circ$ ; von 29889 gesammelten Reflexen waren 10442 unabhängig ( $R_{\text{int}} = 0.0578$ ). Für die abschließende Verfeinerung der 770 Parameter wurden 75 Restraints verwendet. Die  $R$ -Werte sind  $R1 = \sum |F_o - F_c| / \sum |F_o| = 0.0655$  ( $I > 2\sigma(I)$ ) und  $wR2 = [\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum wF_o^4]^{0.5} = 0.1755$  (alle Daten); min./max. Restelektronendichte:  $-0.991/0.989$  e Å<sup>-3</sup>. Das Kaliumion in **3** ist über ein Inversionszentrum fehlgeordnet. Dadurch ergeben sich zwei Positionen mit Besetzungsfaktoren von 0.50. Bei einem Methanolmolekül ist das Kohlenstoffatom über zwei Positionen fehlgeordnet (0.74:0.26). Das Kohlenstoffatom des Methoxidions ist über drei Positionen fehlgeordnet (0.38:0.31:0.31). Die Hydroxy-Wasserstoffatome der Methanolmoleküle und die Wasserstoffatome der Methylgruppe des Methoxidions konnten der Differenz-Fourier-Analyse nicht entnommen werden.<sup>[14]</sup>
- [11] T. Kottke, D. Stalke, *J. Appl. Crystallogr.* **1993**, 26, 615; T. Kottke, R. J. Lagow, D. Stalke, *ibid.* **1996**, 29, 465.
- [12] SHELXS-90, Programm zur Strukturlösung: G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1990**, 46, 467.
- [13] SHELXL-96, Programm für die Kristallstrukturverfeinerung: G. M. Sheldrick, Universität Göttingen, **1996**.
- [14] Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-100739 (1), -100744 (2, 3)“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Telefax: Int. + 1223/336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk). Rotgrün-Stereosichten von **1–3** sind im WWW unter <http://www.organik.uni-erlangen.de/saalfank/index.html> zugänglich.

## Hinweise auf die Mitwirkung von C–H...O-Wasserstoffbrücken bei der Erkennung einer Pyrimidinbase im parallelen DNA-Tripelhelixmotiv\*\*

Judith Marfurt und Christian Leumann\*

Der Einfluß nichtkonventioneller C–H...O-Wasserstoffbrücken auf Struktur und Energie bei der molekularen Erkennung wird derzeit intensiv untersucht. Während zahlreiche Strukturdaten die Wichtigkeit solcher Wasserstoffbrücken bei der molekularen Erkennung von kleinen Molekülen im kristallinen Zustand beweisen,<sup>[1]</sup> gibt es hinsichtlich ihres Beitrag zur biomolekularen Erkennung in Lösung nur wenige experimentelle Anhaltspunkte.<sup>[2]</sup> C–H...O-Brücken wurden erst kürzlich als Designer-Elemente verwendet, um die intermolekulare Organisation kleiner organischer Moleküle zu steuern (Kristall-Engineering).<sup>[1, 3]</sup> Ob diese Wasserstoffbrücken auch zur Steuerung der biomolekularen Komplexierung eingesetzt werden können, ist hingegen kaum untersucht.

[\*] Prof. C. Leumann, Dr. J. Marfurt  
Departement für Chemie & Biochemie der Universität  
Freiestrasse 3, CH-3012 Bern (Schweiz)  
Telefax: Int. + 31/631-3422  
E-mail: leumann@ioc.unibe.ch

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und von der Ciba-Geigy AG, Basel, unterstützt.

Wir berichteten bereits über die selektive Erkennung eines G-C-Basenpaares in doppelsträngiger DNA mit parallel komplementären Oligodesoxynucleotiden, die das nichtnatürliche Nucleosid 7-(2'-Desoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl)hypoxanthin ( $^7\text{H}$ ) enthalten.<sup>[4]</sup> Obwohl zwischen  $^7\text{H}$  und G nur eine konventionelle N-H...N-Brücke gebildet werden kann, erreicht das  $^7\text{H}\cdot\text{G}$ -C-Basentripel (Abb. 1) die gleiche Stabili-

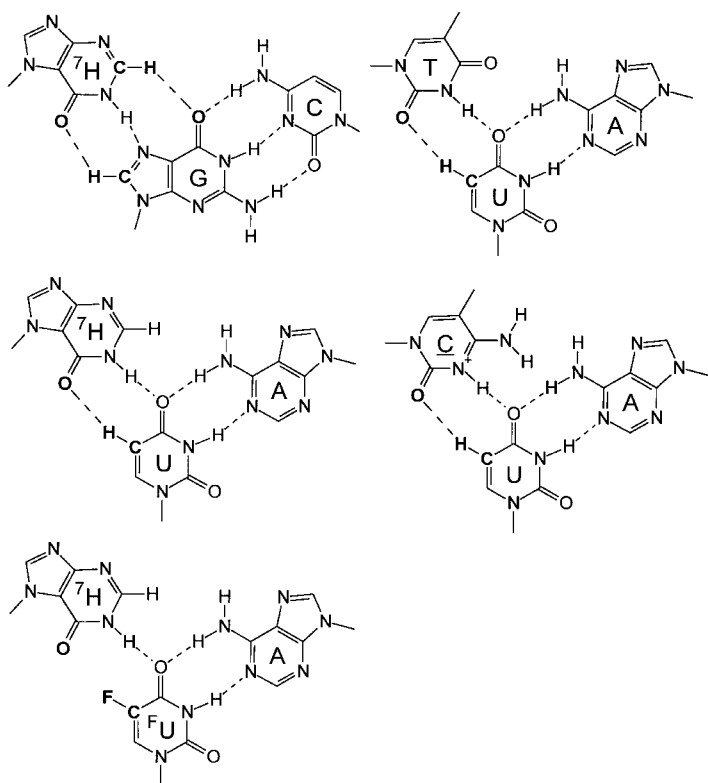
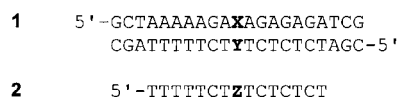


Abb. 1. Experimentell untersuchte Basentripel im parallel-tripelhelicalen Bindungsmotiv.

tät wie ein kanonisches  $\text{C}^+\cdot\text{G}$ -C-Basentripel ( $\text{C}$  = 5-Methyl-desoxycytidin) bei pH 7.0, in dem die Base des dritten Stranges über zwei konventionelle Wasserstoffbrücken an die Purinbase der Watson-Crick-Doppelhelix gebunden ist. Da die genaue Struktur nicht bekannt war, führten wir die vergleichsweise hohe Stabilität des Basentripels  $^7\text{H}\cdot\text{G}$ -C auf eine oder zwei C-H...O-Wasserstoffbrücken zurück, die die konventionelle Wasserstoffbrücke der Base des dritten Stranges flankieren.

Um festzustellen, inwieweit solche schwachen elektrostatischen Wechselwirkungen an der Erkennung von Duplex-DNA durch Oligonucleotide beteiligt sind, untersuchten wir die Erkennung von Pyrimidinbasen unter Berücksichtigung von C-H...O-Wasserstoffbrücken. Dabei interessierte uns insbesondere die Wechselwirkung der Desoxyuridin-Einheit in einer DNA-Doppelhelix mit der  $^7\text{H}$ -Einheit des dritten Strangs (Abb. 1).

Die DNA-Zielduplexe **1** und die Drittstrang-Oligonucleotide **2** (Abb. 2) wurden an der Festphase nach dem Phosphoramiditverfahren aus käuflichen oder kürzlich von uns beschriebenen Synthesebausteinen hergestellt.<sup>[4]</sup> Die Bindung der Drittstränge an den Zielduplex wurde durch Analyse der



Z	X Y	G C	dU A	d <sup>F</sup> U A	T A
C		37.7 (-3.0)	24.2 (0)	18.5 (2.1)	17.9 (1.1)
$^7\text{H}$		40.0 (-3.4)	30.0 (-0.8)	24.0 (0.3)	18.2 (1.7)
T		---	27.7 (-0.7)	19.5 (1.9)	16.9 (2.0)

Abb. 2. Oben: Sequenzen von Zielduplex **1** und Drittsträngen **2**; unten:  $T_m$ -Werte [ $^{\circ}\text{C}$ ] der Drittstrang-Dissoziation aus UV-Schmelzkurven ( $\lambda$  = 260 nm) sowie (in Klammern)  $\Delta G$ -Werte [ $\text{kcal mol}^{-1}$ ] der Triplexbildung bei  $25^{\circ}\text{C}$ . Gesamt-Einzelstrangkonzentration:  $1.6\ \mu\text{M}$ . Puffer: 10 mM Natriumcacodylat, 100 mM NaCl, 0.25 mM Spermin, pH 7.0.

UV-Schmelzkurven in den angegebenen Pufferlösungen ermittelt.<sup>[5]</sup> Die Schmelztemperaturen ( $T_m$ ) für die Dissoziation des dritten Strangs und die daraus berechneten Gibbs-Energien der Triplexbildung ( $\Delta G^{25^{\circ}\text{C}}$ )<sup>[6]</sup> sind in Abbildung 2 und repräsentative Schmelzkurven in Abbildung 3 wiedergegeben.

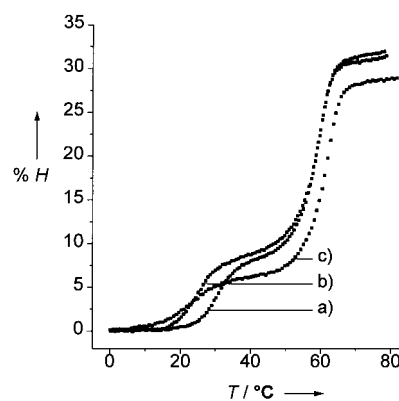


Abb. 3. UV-Schmelzkurven (%H = rel. Hyperchromie,  $\lambda$  = 260 nm). a) **1**·**2** ( $\text{Z}\cdot\text{X}\cdot\text{Y} = ^7\text{H}\cdot\text{dU}\cdot\text{A}$ ); b) **1**·**2** ( $\text{Z}\cdot\text{X}\cdot\text{Y} = ^7\text{H}\cdot\text{dFU}\cdot\text{A}$ ); c) **3**·**4**. Oligonucleotid-Konzentration und Puffer wie in Abb. 2, mit Ausnahme von pH 6.0 für (c).

Die Analyse der  $T_m$ -Daten zeigt, daß das Oligonucleotid **2** ( $\text{Z} = ^7\text{H}$ ) sehr effizient an den Zielduplex bindet, der die Base Uracil gegenüber der  $^7\text{H}$ -Einheit enthält (**1**,  $\text{X}, \text{Y} = \text{dU}, \text{A}$ ), wobei das Basentripel  $^7\text{H}\cdot\text{U}\cdot\text{A}$  gebildet wird. Dieser Triplex ist etwas weniger stabil als der Oligopurin/Oligopyrimidin-Referenztriplex mit dem konventionellen Basentripel  $\text{Z}\cdot\text{X}\cdot\text{Y} = \text{C}^+\cdot\text{G}\cdot\text{C}$  ( $\Delta T_m = -7.7\ \text{K}$ ). Steht die  $^7\text{H}$ -Einheit des dritten Stranges einer Thymidineinheit gegenüber ( $\text{Z}\cdot\text{X}\cdot\text{Y} = ^7\text{H}\cdot\text{T}\cdot\text{A}$ ), so ist der Triplex gegenüber dem mit dem  $^7\text{H}\cdot\text{U}\cdot\text{A}$ -Basentripel stark destabilisiert ( $\Delta T_m = -11.8\ \text{K}$ ). Dies entspricht einer typischen Fehlpaarung und ist auf die Methylgruppe von Thymin zurückzuführen, die aus sterischen Gründen eine Basenpaarung verhindert.

Um den eventuellen Energiebeitrag einer C-H...O-Wasserstoffbrücke zur Triplexstabilität zu untersuchen, führten wir anstelle von 2'-Desoxyuridin 5-Fluor-2'-desoxyuridin ( $\text{d}^{\text{F}}\text{U}$ ) in den Zielduplex ein. Das Fluoratom ist das nächste nichtisotope Isoster des Wasserstoffatoms mit entgegengesetzter elektrostatischer Polarität. Erwartungsgemäß wird die fluorhaltige Base durch  $^7\text{H}$  deutlich weniger effizient erkannt

als Uracil ( $\Delta T_m$  der entsprechenden Triplex =  $-6.0$  K). Dieser Wert entspricht einer Differenz der Gibbs-Bindungsenergien ( $\Delta\Delta G$ ) von ca.  $-1.1$  kcal mol $^{-1}$  bei  $25^\circ\text{C}$ .

Ein ähnliches H-Brücken-Bindungsmuster zwischen **X** und **Z** ist möglich, wenn im dritten Strang  $^7\text{H}$  durch Thymidin oder 5-Methyldeoxycytidin ersetzt wird (Abb. 1, rechts). Tatsächlich nimmt der Wert für  $T_m$  beim Ersatz von  $^7\text{H}$  durch Thymidin nur um  $2.3$  K ab. Dieses Ergebnis zeigt die sehr ähnlichen Eigenschaften der beiden Nucleoside bei der Uracil-Erkennung. Auch hier verringert sich die Triplexstabilität deutlich, wenn im Zielduplex Desoxyuridin durch 5-Fluor-2'-desoxyuridin ersetzt wird ( $\Delta T_m = -8.2$  K), während der Austausch von Desoxyuridin gegen Thymidin erwartungsgemäß eine Fehlpaarung ergibt. Drittstränge, die 5-Methyldeoxycytidin enthalten, zeigen vergleichbare Paarungseigenschaften bei im allgemeinen geringerer Affinität. Die durchweg niedrigeren  $T_m$ -Werte sind sehr wahrscheinlich auf die vorherige Protonierung der Base zurückzuführen – ein bei pH 7.0 ungünstiger Prozeß.

Zusätzlich haben wir die Standard-Bildungsenthalpien ( $\Delta H_f^\circ$ ) der Basenpaare **A** und **B** (Abb. 4) in der Gasphase semiempirisch berechnet. **A** entspricht dabei der Basenan-

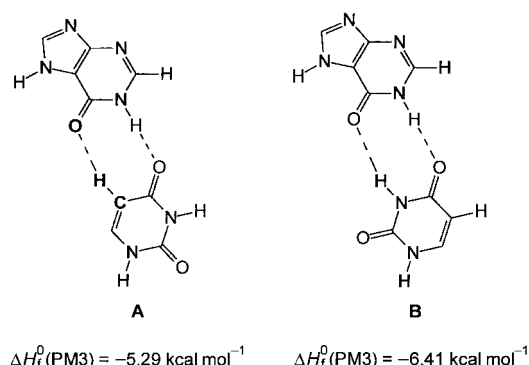


Abb. 4. Strukturen und Standard-Bildungsenthalpien ( $\Delta H_f^\circ$ ) der Basenpaare **A** und **B**, berechnet mit dem semiempirischen Modell PM3 für die Gasphase unter Verwendung des Programmpakets Spartan V4.0 (Wavefunction Inc., USA).

ordnung **Z**·**X** =  $^7\text{H}$ ·dU (Abb. 2), während in **B** ein isomorphes Basenpaar aus  $^7\text{H}$  und Uracil über zwei konventionelle Wasserstoffbrücken verknüpft ist. Interessanterweise weichen die Bildungsenthalpien ( $\Delta H_f^\circ$ ) der Basenpaare **A** und **B** nur geringfügig voneinander ab. **A** mit einer konventionellen und einer nichtkonventionellen Wasserstoffbrücke ist nur um  $1.12$  kcal mol $^{-1}$  weniger exotherm als **B**, das zwei konventionelle Wasserstoffbrücken enthält. Beim Austausch einer konventionellen Wasserstoffbrücke gegen eine C–H···O-Brücke nimmt die Bindungsenthalpie also nur um ca.  $1$  kcal mol $^{-1}$  ab. Dies wird im wesentlichen auch durch die experimentell bestimmte Stabilitätsdifferenz der Triplex mit den Basentriplets  $\text{C}^+\cdot\text{G}\cdot\text{C}$  und  $^7\text{H}\cdot\text{U}\cdot\text{A}$  ( $\Delta\Delta G \approx 2$  kcal mol $^{-1}$  bei  $25^\circ\text{C}$ ) wiedergegeben. Typische  $\Delta\Delta G$ -Werte für den kanonischen Triplex mit  $\text{C}^+\cdot\text{G}\cdot\text{C}$  und einen Triplex mit reiner Fehlpaarung (z. B. T·T·A, Abb. 2) sind dagegen ca.  $5$  kcal mol $^{-1}$ .

Die Grenzen der durch C–H···O-Brücken gestützten Erkennung von Uracil mit  $^7\text{H}$  untersuchten wir anhand der Bildung der Tripelhelix **3**·**4** (Abb. 5), die drei  $^7\text{H}$ ·dU-A-

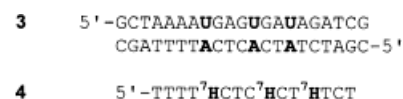


Abb. 5. Sequenzen von Zielduplex **3** und Drittstrang **4**.

Basentriplets enthält. Dies entspricht einem Sequenzmotiv, das 20 % Pyrimidin-Anteil in der Tripelhelix-Erkennungsregion des zugrundeliegenden Duplexes aufweist. Aus Abbildung 3 geht hervor, daß die Triplexbildung bei pH 6.0 mit  $T_m = 23.6^\circ\text{C}$  für die Drittstrang-Dissoziation erfolgt. Wie erwartet ist die Bildung der Tripelhelix in diesem Fall weniger effizient ( $T_m$  bei pH 7.0 ca.  $1.5^\circ\text{C}$ ) als bei einer Homopurin/Homopyrimidin-Zielsequenz unter vergleichbaren Bedingungen. Es ist denkbar, daß der Affinitätsverlust in solchen Systemen dadurch kompensiert werden kann, daß die durch C–H···O-Brücken gestützte Pyrimidinerkennung mit anderen den Triplex stabilisierenden Modifikationen, z. B. dem Ersatz von **C** durch das 2-Aminopyridinnucleosid **P** zur Erkennung von G,<sup>[9, 10]</sup> kombiniert wird.

Obwohl wir einen energetisch neutralen Beitrag der C–H···O-Anordnung in den untersuchten Basentriplets nicht völlig ausschließen können, stehen die hier vorgestellten Resultate in Einklang mit der bereits geäußerten Ansicht, wonach sich die Bildungsenergie einer C–H···O-Brücke aus einer kleinen positiven elektrostatischen Komponente<sup>[1]</sup> und einem Beitrag zusammensetzt, der durch die Aufhebung der destabilisierenden Wechselwirkung eines Wasserstoffbrückenacceptors (z. B. eines Carbonyl-Sauerstoffatoms) entsteht, der inaktiv oder in einer sekundären Wasserstoffbrückenbildung, z. B. mit dem Lösungsmittel, involviert ist.<sup>[11]</sup> Der endgültige Beweis für die Existenz von C–H···O-Wasserstoffbrücken in den hier beschriebenen Triplexen wird jedoch nur durch eine hochauflösende Strukturanalyse erbracht werden können.

Die effiziente Uracilerkennung durch  $^7\text{H}$  oder T ist im Zusammenhang mit der molekularen Erkennung und Faltung von RNA von Bedeutung. C–H···O-Brücken in Nucleinsäuren können unter Umständen mit konventionellen Wasserstoffbrücken konkurrieren. Dies wurde kürzlich anhand der Röntgenstrukturanalyse eines RNA-Duplexes gezeigt, in dem das durch eine konventionelle und eine C–H···O-Wasserstoffbrücke verknüpfte U·U-Basenpaar bevorzugt gegenüber dem isomorphen Basenpaar mit zwei konventionellen Wasserstoffbrücken gebildet wird.<sup>[12]</sup>

Die allgemeine Anwendung dieser Beobachtung, um DNA-Tripelhelices zu bilden, unterliegt jedoch folgenden Einschränkungen: 1. Uracil ist keine DNA-Base, und es ist auch nicht erkennbar, wie die verwandte DNA-Base Thymin unter Beteiligung von C–H···O-Brücken erkannt werden kann. 2. Als Bestandteil eines dritten Stranges komplexieren sowohl Thymidin als auch  $^7\text{H}$  bevorzugt die Purinbasen Adenin oder Guanin, so daß die Selektivität der Tripelhelixbildung beeinträchtigt wird. Dieses Selektivitätsproblem sollte jedoch durch ein gezieltes Basendesign gelöst werden können.

Wir haben gezeigt, daß nichtkonventionelle C–H···O-Brücken vorteilhaft als Designer-Elemente verwendet werden können, um die Effizienz schwacher Basen-Basen-Inter-

aktionen bei der Nucleinsäurekomplexierung zu erhöhen. Derzeit arbeiten wir daran, dieses Konzept auf die Tripelhelix-gestützte Erkennung von Cytidin zu übertragen. Die stabile und selektive Erkennung von Pyrimidinbasen ist eine Möglichkeit, den Sequenzbereich der tripelhelicalen DNA-Erkennung zu erweitern – ein viel bearbeitetes, aber im wesentlichen bisher ungelöstes Problem.<sup>[13]</sup>

Eingegangen am 27. Juni,  
veränderte Fassung am 29. September 1997 [Z10607]

**Stichwörter:** Antisense-Reagentien • Nucleinsäuren • Pyrimidinerkennung • Tripelhelices • Wasserstoffbrücken

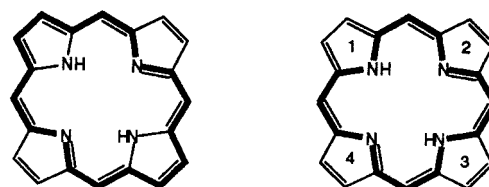
- [1] G. R. Desiraju, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 441–449.
- [2] M. C. Wahl, M. Sundaralingam, *TIBS* **1997**, 22, 97–102.
- [3] G. R. Desiraju, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2541–2558; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2311–2327.
- [4] a) J. Marfurt, J. Hunziker, C. Leumann, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 3021–3024; b) J. Marfurt, S. P. Parel, C. Leumann, *Nucleic Acids Res.* **1997**, 25, 1875–1882.
- [5] UV-Schmelzkurven wurden mit einer Aufheiz-/Abkühlgeschwindigkeit von 0.5 K min<sup>-1</sup> aufgezeichnet. Unter diesen Bedingungen waren De- und Renaturierungskurven in allen Fällen deckungsgleich und geben damit echte Gleichgewichtszustände wieder.
- [6] Die  $T_m$ -Daten der Drittstrang-Dissoziation in den Triplexen **1**–**2** sind – unabhängig von der Oligonucleotid-Konzentration – im Bereich von 1–45  $\mu$ M identisch. Sie zeigen damit eine pseudo-monomolekulare Assoziation, wie sie auch für den reinen Homopurin/Homopyrimidin-Triplex gleicher Länge und Sequenz beschrieben wurde.<sup>[7]</sup> Die Gibbs-Bildungsenergien der Triplexe ( $\Delta G$ ) wurden daher auf der Basis eines monomolekularen Zweizustandsmodells aus den experimentell ermittelten Assoziationskonstanten  $K_{ass}$  bei 25 °C berechnet.<sup>[8]</sup>
- [7] G. E. Plum, Y.-W. Park, S. F. Singleton, P. B. Dervan, K. J. Breslauer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, 87, 9436–9440.
- [8] L. A. Marky, K. J. Breslauer, *Biopolymers* **1987**, 26, 1601–1620.
- [9] S. Hildbrand, C. Leumann, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2100–2102; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1968–1970.
- [10] S. Hildbrand, A. Blaser, S. P. Parel, C. Leumann, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5499–5511.
- [11] G. A. Leonard, W. N. Hunter, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1995**, D51, 136–139.
- [12] M. C. Wahl, S. T. Rao, M. Sundaralingam, *Nature Struct. Biol.* **1996**, 3, 24–31.
- [13] J. Behr, S. O. Doronina, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 63–71.

## Globale und lokale Aromatizität in Porphyrinen: eine Analyse anhand von Molekülgeometrien und kernunabhängigen chemischen Verschiebungen\*\*

Michał K. Cyrański, Tadeusz M. Krygowski,\*  
M. Wisiorowski, Nicolaas J. R. van Eikema Hommes  
und Paul von Ragué Schleyer\*

Professor Emanuel Vogel zum 70. Geburtstag gewidmet

Wie und in welchem Umfang trägt Aromatizität zur geometrischen und zur Elektronenstruktur von Porphyrinen bei? Obwohl der Begriff „Aromatizität“ seit fast zwei Jahrhunderten intensiv genutzt wird, ist es schwierig, eine Definition für ihn zu geben.<sup>[1]</sup> Meist wird der aromatische Charakter eines Moleküls anhand von energetischen, geometrischen und magnetischen Kriterien beurteilt.<sup>[2]</sup> Molekülgeometrien sind in der Regel am leichtesten zugänglich, und deshalb wurden wiederholt Aromatizitäts-Indices aus Bindungslängen abgeleitet.<sup>[3]</sup> Als ein neues, magnetisches Kriterium wurde kürzlich die kernunabhängige chemische Verschiebung (Nucleus Independent Chemical Shift, NICS) vorgeschlagen. Sie basiert auf MO-berechneten magnetischen Abschirmungen der Zentren oder anderer Positionen aromatischer Systeme.<sup>[4]</sup> Wir stellen hier eine Ableitung der Elektronenstruktur von Porphyrinen anhand einer Vielzahl von Geometrien (entnommen aus der Cambridge Structural Database<sup>[5]</sup>) und berechneten NICS-Werten vor. Dabei verwenden wir nicht die übliche Beschreibung des Porphyrin-Gerüsts als überbrücktes [18]Annulen-Derivat,<sup>[6]</sup> sondern teilen es in ein makrocyclisches „inneres Kreuz“ – ein 18 $\pi$ -Elektronensystem aus 16 Atomen – und 4 Pyrrolringe an dessen Peripherie auf (Schema 1).



Schema 1. Zwei Beschreibungen von Porphyrin: als [18]Annulen-Derivat (links) und als makrocyclisches inneres Kreuz mit vier Pyrrolringen (1–4) (rechts).

[\*] Prof. Dr. T. M. Krygowski, Dr. M. K. Cyrański, Dr. M. Wisiorowski  
Department of Chemistry, University of Warsaw  
L. Pasteura 1, PL-02093 Warschau (Polen)  
Telefax: Int. + 22/8222892  
E-mail: tmkryg@alfa.chem.uw.edu.pl  
Prof. Dr. P. von R. Schleyer, Dr. N. J. R. van Eikema Hommes  
Computer-Chemie-Centrum,  
Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg  
Henkestraße 42, D-91054 Erlangen  
Telefax: Int. + 9131/859132  
E-mail: pvrs@organik.uni-erlangen.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde durch ein BST-24/97-Forschungsstipendium (Warschau) und den Fonds der Chemischen Industrie (Erlangen) gefördert. MKC dankt der polnischen Wissenschaftsförderung für ein FNP-Stipendium. Wir danken Dr. H. Jiao für wertvolle Diskussionsbeiträge.