

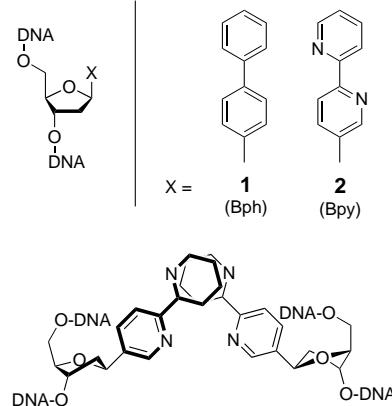
## DNA-Erkennungsmuster

### DNA mit hydrophobem Basen-Ersatz: ein stabiles reißverschlussartiges Erkennungsmuster durch Interstrang-Basen-Stapelwechselwirkungen

Christine Brotschi und Christian J. Leumann\*

Wasserstoffbrücken und Stapelwechselwirkungen zwischen Nucleobasen sind die wichtigsten nichtkovalenten Kräfte, die die DNA- und die RNA-Doppelhelix zusammenhalten.<sup>[1,2]</sup> Deren relative Beiträge zur Stabilität werden jedoch seit der Entdeckung der Doppelhelix-Struktur kontrovers diskutiert. Neuartige Einblicke über die Wichtigkeit von Stapelung und Wasserstoffbrücken für die Struktur und Funktion der DNA kommen aus Untersuchungen mit Basenersatzeinheiten, die die natürliche DNA-Basenstruktur nachahmen, ohne allerdings Wasserstoffbrücken bilden zu können.<sup>[3–8]</sup> Es wurde gezeigt, dass solche Isostere zwar die DNA-Doppelhelix destabilisieren, aber in Primer-Extensionsexperimenten mit DNA-Polymerasen füreinander mit hoher Präzision als Matrix codieren. Diese Befunde führten zu einer umfassenden Suche nach einem nichtnatürlichen, stabilen, hydrophoben Basenpaar, das in seinen Erkennungseigenschaften orthogonal zu einem natürlichen Basenpaar ist und für die Erweiterung des genetischen Alphabets von potenziellem Nutzen sein könnte.<sup>[9–14]</sup> In ähnlichem Zusammenhang wurden DNA-Duplexe beschrieben, die über Metallbindungsstellen wechselwirkende Basenpaare<sup>[15–18]</sup> oder elektrostatisch komplementäre Aryl-Einheiten enthalten. Letztere erkennen sich bevorzugt über ihre Quadrupol-Wechselwirkungen.<sup>[19]</sup>

Vor kurzem berichteten wir in diesem Zusammenhang darüber, dass sich zwei Bipyridyl(Bpy)-C-Nucleosidreste **2** (Schema 1) in einem DNA-Duplex selbst erkennen, und dies mit gleicher Affinität wie ein G-C-Basenpaar auch in Abwesenheit von Übergangsmetallionen.<sup>[20]</sup> Auf der Grundlage computergestützter Modellierung des entsprechenden Duplex schlügen wir die Interstrang-Stapelung der beiden distalen Ringe der Bpy-Reste als Duplex-stabilisierende Kraft vor. Hier berichten wir nun über weitere experimentelle Befunde, die das Interstrang-Stapel-Modell stützen. Wir zeigen, dass bis zu acht Biphenyl(Bph)-C-Nucleoside **1**, denen jegliche Heteroatome fehlen, inmitten eines DNA-Duplex unterge-



**Schema 1.** Oben: Strukturformel der untersuchten hydrophoben Basenanaloga; unten: von Molecular Modeling herrührendes Interstrang-Stapelmuster zweier gegenüberliegender, teilweise intercalierender Bpy-Reste (Doppelbindungen der distalen Pyridinringe wurden der besseren Übersicht wegen weggelassen).<sup>[20]</sup>

bracht werden können und ein stabiles reißverschlussartiges Erkennungsmuster bilden.

Die Synthese der C-Nucleoside und der entsprechenden Phosphoramidit-Bausteine von **1** und **2** wie auch die Synthese der entsprechenden Oligodesoxynucleotide wurden anhand von Standardvorschriften für C-Nucleosid- und DNA-Chemie durchgeführt. Detaillierte Angaben folgen in einer separaten Arbeit.<sup>[21]</sup> Wir möchten hier erwähnen, dass unabhängig von unserer Arbeit und in einem anderen Zusammenhang das Bph-Nucleosid **1** bereits von Seitz et al. synthetisiert und in die DNA eingebaut wurde.<sup>[22]</sup>

In anfänglichen Paarungsexperimenten konzentrierten wir uns auf nicht selbstkomplementäre 12-mer Oligonucleotid duplexe, die eine Einheit **1** oder **2** einander gegenüberliegend inmitten der Sequenz enthielten (Tabelle 1). Die

**Tabelle 1:** Sequenzangaben und schematische Darstellung der aromatischen Einheiten im Duplex sowie die entsprechenden  $T_m$ - und thermodynamischen Daten aus UV-spektroskopisch bestimmten Schmelzkurven (260 nm) für alle möglichen Anordnungen der Einheiten **1** und **2**.

5'-GATGAC-X-GCTAG CTACTG-Y-CGATC-5'	X-Y	$T_m$ <sup>[a]</sup> [°C]	$-\Delta H_{\text{fit}}$ <sup>[b]</sup> [kcal mol <sup>-1</sup> ]	$-\Delta S_{\text{fit}}$ <sup>[b]</sup> [cal K <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup> ]	$-\Delta G_{\text{fit}}^{25^\circ \text{C}}$ <sup>[b]</sup> [kcal mol <sup>-1</sup> ]
	<b>1-1</b>	42.5	78.8	220.0	13.2
	<b>2-2</b>	50.4	68.6	183.3	14.0
	<b>1-2</b>	46.2	72.7	199.2	13.3
	<b>2-1</b>	45.7	71.3	194.1	13.4
	T-A	47.9	81.4	224.5	14.4
	C-G	51.9	82.4	224.0	15.6

[a]  $c = 1.2 \mu\text{M}$  in 10 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0.15 M NaCl, pH = 7.0. Geschätzter Fehler von  $T_m$ :  $\pm 0.5^\circ\text{C}$ .

[b] Ermittelt durch Kurvenanpassung an die experimentell bestimmten Schmelzkurven, geschätzter Fehler:  $\pm 5\%$ .

thermische Stabilität der entsprechenden Duplexe wurde UV-spektroskopisch bestimmt; die entsprechenden  $T_m$ -Daten sind in der Tabelle 1 zusammengefasst.

Aus den  $T_m$ -Daten ist deutlich erkennbar, dass in der gegebenen Sequenz ein Bpy-Bpy-Paar (**2-2**) stabiler ist als ein T-A- und gleich stabil ist wie ein C-G-Basenpaar. Dies stimmt mit unseren früheren Beobachtungen an längeren DNA-

[\*] Prof. Dr. C. J. Leumann, Dipl.-Chem. C. Brotschi  
Departement für Chemie und Biochemie, Universität Bern  
Freiestrasse 3, 3012 Bern (Schweiz)  
Fax: (+41) 31-631-4355  
E-mail: leumann@ioc.unibe.ch

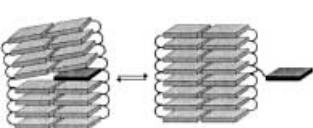
Duplexen überein.<sup>[20]</sup> Zwei einander gegenüberliegende Bph-Reste (**1-1**) weisen einen reduzierten  $T_m$ -Wert von 5.4 und 9.4 K relativ zu einem T-A- und C-G-Basenpaar auf. Die  $T_m$ -Werte der Duplexe mit gemischter Anordnung an Bph- und Bpy-Resten (**1-2** oder **2-1**) liegen dazwischen. Die thermodynamischen Daten der Duplexbildung (Tabelle 1), die durch Kurvenanpassung an die experimentellen Schmelzkurven nach bekannter Methode<sup>[23]</sup> bestimmt wurden, weisen ausgeprägte Unterschiede im Enthalpie-Term ( $\Delta H_{\text{fit}}$ ) auf. Zwei gegenüberliegende Bph-Reste scheinen einer größeren Enthalpieänderung zu unterliegen als zwei gegenüberliegende Bpy-Reste. Hydrophobe Paare mit **1** und **2** zeigen gegenüber einem T-A- oder G-C-Basenpaar jedoch eine geringere enthalpische Stabilisierung. Die thermodynamische Duplexstabilität ( $\Delta G_{\text{fit}}$ ) folgt dem gleichen Trend wie die aus den  $T_m$ -Daten abgeleitete thermische Stabilität.

Diese Resultate stimmen mit dem vorgeschlagenen Interstrang-Basen-Stapelmodell überein. Woher der Vorteil der thermischen Stabilität eines Bpy- relativ zu einem Bph-Rest stammt, ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht klar. Die Unterschiede der zwei aromatischen Systeme in ihrer Polarisierbarkeit ( $\alpha_m$ ) ist als Hauptfaktor auszuschließen, da nach Rechnungen die jeweiligen  $\alpha_m$ -Werte sehr ähnlich sind (18.64 Å<sup>3</sup> für Bpy, sowohl für das *syn*- als auch das *anti*- Isomer, 20.15 Å<sup>3</sup> für Bph). Es ist eher wahrscheinlich, dass Unterschiede in der Solvatation der aromatischen Einheiten an den Kanten in der kleinen und großen Furche des Duplex oder Strukturunterschiede, die von der Biphenylachse herröhren (Bpy ist intrinsisch planar, Bph ist intrinsisch nicht-planar), für die Unterschiede in der Stabilität ausschlaggebend sind.

Um den Effekt eines überschüssigen Bph- oder Bpy-Restes in einem Duplex zu ermitteln, wurde eine Reihe von Schmelzexperimenten mit 18-mer Duplexen (Tabelle 2) durchgeführt, die die zwei aromatischen Reste und die vier natürlichen Basen in einer typischen Ausstülpungsanordnung (single nucleotide bulge) aufweisen. Aus den  $T_m$ -Daten in Tabelle 2 kann abgeleitet werden, dass die Einführung eines Bph- oder Bpy-Restes in der Einzelbasenausstülpung überraschenderweise zu keiner  $T_m$ -Erniedrigung relativ zum regulären Duplex führt, während die natürlichen Nucleosid-Einheiten an dieser Stelle die Duplexstabilität um 5.6–7.6 K senken. Um den Gleichgewichtszustand zwischen intrahelicaler

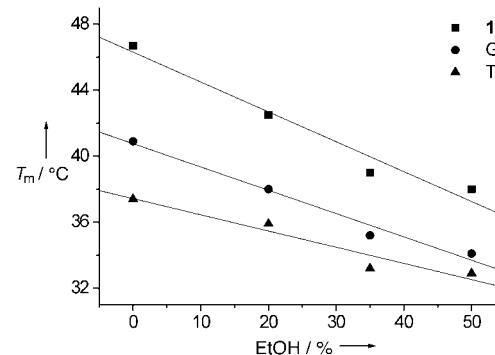
**Tabelle 2:**  $T_m$ -Daten von Bph und Bpy in einer Ausstülpungsposition relativ zu den natürlichen Basen (rechts). Sequenzangaben sowie eine graphische Darstellung des Gleichgewichtes zwischen nach außen gedrehtem Zustand gegenüber intrahelicaler Basenstapelung (links).

5'-GATGAC-X-GCTAGCTAGGAC CTACTG – CGATCGATCCTG-5'	X	$T_m$ <sup>[a]</sup> [°C]
	-	64.0
	<b>1</b>	64.0
	<b>2</b>	64.3
	A	57.6
	G	58.4
	T	56.4
	C	57.7



[a]  $c = 1.2 \mu\text{M}$  in 10 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0.15 M NaCl, pH = 7.0. Geschätzter Fehler von  $T_m$ :  $\pm 0.5^\circ\text{C}$ .

Stapelung und nach außen gedrehtem Zustand der hydrophoben Reste zu bestimmen, wurden  $T_m$ -Daten des entsprechenden Duplex in H<sub>2</sub>O/EtOH-Lösungsmittelgemischen aufgenommen (Abbildung 1). Diese indirekte Methode war nötig, da eine direkte Auswertung mithilfe der Fluoreszenzlösung des Bph wegen beträchtlicher Bandenüberlappung nicht erfolgreich war.

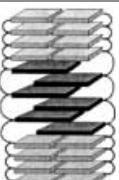


**Abbildung 1:** Relative Stabilitäten der gewählten Duplexe mit X = **1**, G, T (von Tabelle 2) in Abhängigkeit von der EtOH-Konzentration.  $c = 1.2 \mu\text{M}$  in 10 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH = 7.0. Geschätzter Fehler für  $T_m$ :  $\pm 0.5^\circ\text{C}$ .

Wir beobachteten eine mit steigender EtOH-Konzentration linear verlaufende Erniedrigung des  $T_m$ -Wertes, was sich in einer steileren negativen Steigung für die Bph-Ausstülpung gegenüber der Steigung für die Thymin-Ausstülpung im Kontrollexperiment äußerte. Dies ist in Übereinstimmung mit der Eigenschaft der hydrophoben Base, anders als Thymin in einem weniger polaren Medium die nach außen gedrehte Konformation zu bevorzugen, und weist auf einen intrahelical gestapelten Zustand der Bph- und Bpy-Reste unter physiologischen Lösungsmittelbedingungen hin. Die Tatsache, dass grundsätzlich für die Bpy- und Bph-Ausstülpungen keine unterschiedlichen  $T_m$ -Werte bestimmt wurden, weist auf ein gleiches Maß an intrahelicaler Stapelung hin. Somit nehmen Bph wie Bpy eine planare Anordnung der beiden Ringe innerhalb des Basenstapels ein. Dies scheint plausibel, da die Rotationsbarriere von Bph bei Raumtemperatur in der Gasphase nur etwa 2 kcal mol<sup>-1</sup> beträgt.<sup>[24]</sup> Des Weiteren ist Bph im kristallinen Zustand planar.

In der Folge untersuchten wir den Effekt von mehreren Bph-Substitutionen inmitten eines Oligonukleotides auf dessen Duplexstabilität. Zu diesem Zweck stellten wir Duplexe her, in denen ein bis vier Bph-Reste direkt gegenübergestellt sind. Die entsprechenden  $T_m$ -Daten sind in Tabelle 3 zusammengefasst, und ausgewählte UV-spektroskopisch bestimmte Schmelzkurven sind in Abbildung 2 dargestellt. Wiederum stieg zu unserem Erstaunen der  $T_m$ -Wert um 3.0–4.4 K pro zusätzlichem Bph-Paar an. Die Schmelzvorgänge zeigten in allen Fällen nur einen einzigen, hoch kooperativen Übergang. Auch für diese Fälle bestimmten wir thermodynamische Parameter der Duplexbildung mithilfe von Kurvenanpassungsverfahren. Wir konnten tendenziell eine Abnahme des Enthalpie-Terms ( $\Delta H_{\text{fit}}$ ) mit einer parallel dazu ansteigenden Gibbs-Energie der Duplexbildung

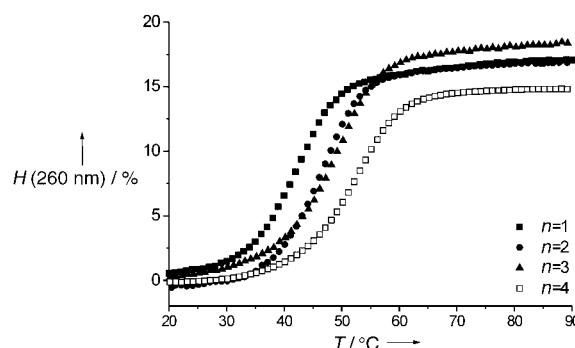
**Tabelle 3:** Sequenzangaben der Duplexe und schematische Darstellung des reißverschlussartigen Interstrang-Stapelmodells und die dazugehörigen  $T_m$ -Werte sowie thermodynamischen Daten.

5'-GATGAC(1) <sub>n</sub> GCTAG CTACTG(1) <sub>n</sub> CGATC-5'	$n$	$T_m$ <sup>[a]</sup> [°C]	$-\Delta H_{\text{fit}}$ <sup>[b]</sup> [kcal mol <sup>-1</sup> ]	$-\Delta S_{\text{fit}}$ <sup>[b]</sup> [cal K <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup> ]	$-\Delta G_{\text{fit}}^{25^{\circ}\text{C}}$ <sup>[b]</sup> [kcal mol <sup>-1</sup> ]
	0	45.0	71.8	196.1	13.3
	1	42.5	78.8	220.0	13.2
	2	46.9	77.9	213.9	14.1
	3	49.9	69.0	184.5	14.0
	4	53.2	67.6	178.5	14.4

[a]  $c = 1.2 \mu\text{M}$  in 10 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0.15 M NaCl, pH = 7.0. Geschätzter Fehler für  $T_m$ :  $\pm 0.5^\circ\text{C}$ .

[b] Ermittelt durch Kurvenanpassung an die experimentell bestimmten Schmelzkurven, geschätzter Fehler:  $\pm 5\%$ .

schen Faktoren wie Hydrophobie, Polarisierbarkeit, Oberfläche und Dipolmoment wurden detailliert diskutiert.<sup>[25–28]</sup> Unsere Resultate zeigen erstmals die Existenz stabiler Oligonucleotidduplexe mit einer ununterbrochenen Abfolge von bis zu vier hydrophoben, nicht wasserstoffverbrückten, aromatischen Basenpaaren inmitten einer Sequenz.<sup>[29]</sup> Die Erkennung erfolgt mit hoher Wahrscheinlichkeit über eine reißverschlussartige Interstrang-Stapelung von Bph- und

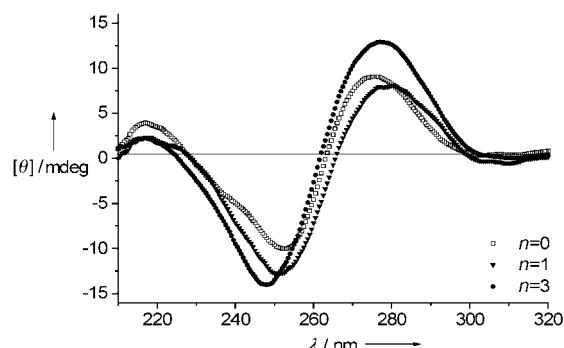


**Abbildung 2.**  $T_m$ -Kurven der in Tabelle 3 dargestellten Duplexe ( $n=1$ –4).  $c = 1.2 \mu\text{M}$  in 10 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0.15 M NaCl, pH = 7.0.

( $\Delta G_{\text{fit}}$ ) bei zunehmender Zahl an Bph-Paaren erkennen. Demzufolge scheint die Doppelhelix mit Bph-Basenpaaren relativ zum Einzelstrang entropisch stabilisiert zu werden, was wiederum in Übereinstimmung mit der Eigenschaft des nichtpolaren Bph-Restes ist, sich durch Duplexbildung einer ausgedehnten Solvatation zu entziehen. Wir möchten hier zu bedenken geben, dass die thermodynamischen Daten auf einem Zwei-Zustandsmodell des Schmelzvorganges und einer Wärmekapazitätsänderung  $\Delta C_p^\circ = 0$  zwischen gepaartem und ungepaartem Zustand beruhen, was nicht notwendigerweise der Wirklichkeit entspricht.

Eine einleitende Untersuchung zur Struktur von mit einem oder mehreren Bph-Resten substituierten Duplexen (Tabelle 3,  $n=1$ , 3) wurde mithilfe der Circulardichroismus(CD)-Spektroskopie durchgeführt und die Ergebnisse denen eines nichtmodifizierten Duplex (Tabelle 3,  $n=0$ ) gegenübergestellt. Die CD-Kurven sind in Abbildung 3 übereinandergelegt. Die CD-Spektren liefern keine Hinweise auf eine größere Abweichung zur B-DNA-Konformation als Folge der inserierten Bph-Basenpaare. Die Spektren stützen die Annahme einer hoch geordneten, gestapelten Anordnung der Bph-Reste in der Doppelhelix.

Es gibt inzwischen reichlich Daten über die Energetik von  $\pi$ -Basen-Stapelwechselwirkungen natürlicher und nicht-natürlicher Basenersatzeinheiten, die überhängende Enden von Oligonucleotidduplexen bilden. Die relativen Beiträge zur Duplexstabilität der verschiedenen physikalisch-chemi-



**Abbildung 3.** Circulardichroismus(CD)-Spektren ausgewählter Duplexe aus Tabelle 3 ( $n=0, 1, 3$ ).  $c = 3.6 \mu\text{M}$ , in 10 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0.15 M NaCl, pH = 7.0,  $T = 20^\circ\text{C}$ .

Bpy-Resten. Damit wird sowohl die Wichtigkeit von Stapelwechselwirkungen für die Duplexstabilität der Nucleinsäuren hervorgehoben als auch die relative Leichtigkeit, mit der das DNA-Rückgrat eine strukturelle Ausdehnung entlang der Helixachse, hervorgerufen durch die alternierende Einschiebung der aromatischen Einheiten, kompensieren kann. Eine weitere Untermauerung des Reißverschlussmodells liefert die NMR-spektroskopische Untersuchung eines ungewöhnlichen Strukturmotives der Sequenz 5'-(GXA)/(AYG)-5' (X/Y = T/A, A/T, C/G, G/C und G/G) in Oligonucleotiden, in welchen X und Y nicht wasserstoffverbrückt, sondern gegenseitig intercaliert vorliegen und somit eine analoge reißverschlussartige Anordnung einnehmen.<sup>[30]</sup>

Das hier beschriebene Motiv eröffnet interessante Möglichkeiten zur Einführung neuartiger Funktionen in ein auf dem DNA-Rückgrat beruhenden, doppelhelicalen Erkennungssystem. Paarungsexperimente mit Oligonucleotiden, die ausschließlich aus Biphenylnucleosiden aufgebaut sind, sowie die Suche nach einer binären Erkennungscodierung auf der Basis unterschiedlicher Stapelenergien werden zurzeit durchgeführt.

Eingegangen am 11. November 2002 [Z50516]

**Stichwörter:** Biaryle · Bioorganische Chemie · DNA-Erkennung · Hydrophober Effekt · Nucleoside

- [1] C. R. Cantor, P. R. Schimmel in *Biophysical Chemistry Part III: The Behavior of Biological Macromolecules*, Vol. 2 (Hrsg.: P. C. Vapnek), W. H. Freeman & Co., New York, **1980**, S. 1109–1181.
- [2] W. Saenger, *Principles of Nucleic Acid Structure*, Springer, New York, **1984**.
- [3] K. M. Guckian, J. C. Morales, E. T. Kool, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9652–9656.
- [4] T. J. Matray, E. T. Kool, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6191–6192.
- [5] J. C. Morales, E. T. Kool, *Nat. Struct. Biol.* **1998**, *5*, 950–954.
- [6] S. Moran, R. X.-F. Ren, E. T. Kool, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 10506–10511.
- [7] B. M. O'Neill, J. E. Ratto, K. L. Good, D. C. Tahmassebi, S. A. Helquist, J. C. Morales, E. T. Kool, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5869–5875.
- [8] B. A. Schweitzer, E. T. Kool, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1863–1872.
- [9] M. Berger, A. K. Ogawa, D. L. McMinn, Y. Q. Wu, P. G. Schultz, F. E. Romesberg, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3069–3071; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2940–2942.
- [10] M. Berger, S. D. Luzzi, A. A. Henry, F. E. Romesberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1222–1226.
- [11] D. L. McMinn, A. K. Ogawa, Y. Wu, J. Liu, P. G. Schultz, F. E. Romesberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11585–11586.
- [12] A. K. Ogawa, Y. Q. Wu, D. L. McMinn, J. Liu, P. G. Schultz, F. E. Romesberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3274–3287.
- [13] E. L. Tae, Y. Wu, G. Xia, P. G. Schultz, F. E. Romesberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7439–7440.
- [14] C. Yu, A. A. Henry, F. E. Romesberg, P. G. Schultz, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3997–4000; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3841–3844.
- [15] S. Atwell, E. Meggers, G. Spraggon, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12364–12367.
- [16] E. Meggers, P. L. Holland, W. B. Tolman, F. E. Romesberg, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10714–10715.
- [17] K. Tanaka, M. Shionoya, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5002–5003.
- [18] K. Tanaka, Y. Yamada, M. Shionoya, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8802–8803.
- [19] G. Mathis, J. Hunziker, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3335–3338; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3203–3205.
- [20] C. Brotschi, A. Häberli, C. J. Leumann, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3101–3103; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3012–3014.
- [21] Alle modifizierten Oligonukleotide wurden auf einem handelsüblichen DNA-Synthesearmaten hergestellt, nach Standardverfahren von der Festphase getrennt und entschützt. Die Oligonukleotide wurden durch Ionenaustausch(DEAE)- und Umkehrphasen(RP)-HPLC gereinigt und durch Elektrospray-Ionisation(ESI)-Massenspektrometrie im Negativmodus analysiert. Die Molekülmassen (hier  $[M-H]^-$ ) aller Oligonukleotide waren im erwarteten Bereich von  $\pm 1 m/z$ .
- [22] I. Singh, W. Hecker, A. K. Prasad, V. S. Parmar, O. Seitz, *Chem. Commun.* **2002**, 500–501.
- [23] M. Petersheim, D. H. Turner, *Biochemistry* **1983**, *22*, 256–263.
- [24] F. Grein, *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 3823–3827.
- [25] K. M. Guckian, B. A. Schweitzer, R. X.-F. Ren, C. J. Sheils, P. L. Paris, D. C. Tahmassebi, E. T. Kool, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8182–8183.
- [26] K. M. Guckian, B. A. Schweitzer, R. X.-F. Ren, C. J. Sheils, D. C. Tahmassebi, E. T. Kool, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2213–2222.
- [27] H. Rosemeyer, F. Seela, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2002**, 746–750.
- [28] S. Bommarito, N. Peyret, J. SantaLucia, Jr., *Nucleic Acids Res.* **2000**, *28*, 1929–1934.
- [29] Zu stabilen Duplexen mit nichtnukleosidischen Phenanthreneinheiten: S. M. Langenegger, R. Häner, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3414–3421.
- [30] S.-H. Chou, K.-H. Chin, *J. Mol. Biol.* **2001**, *312*, 753–768.