

Ein hochgradig stabilisierendes Silber(I)-vermitteltes Basenpaar in paralleler DNA**

Indranil Sinha, Célia Fonseca Guerra* und Jens Müller*

Professor Stephen J. Lippard zum 75. Geburtstag gewidmet

Abstract: Erstmals wurde eine parallele DNA-Doppelhelix mit Hoogsteen-Basenpaarung erzeugt, die bereitwillig ein Ag^+ -Ion in ein internes Fehlpaar unter Bildung eines metallvermittelten Basenpaares aufnimmt. Hierzu wurde das hochgradig stabilisierende **6FP**- Ag^+ -**6FP**-Basenpaar entwickelt, das die künstliche Nucleobase 6-Furypurin (**6FP**) enthält. Eine Kombination aus temperaturabhängiger UV-Spektroskopie, CD-Spektroskopie und DFT-Rechnungen wurde angewendet, um die Bildung dieses Basenpaares zu bestätigen. Die Nucleobase **6FP** kann metallvermittelte Basenpaare sowohl über die Watson-Crick-Seite (d. h. in regulärer antiparalleler DNA) als auch über die Hoogsteen-Seite (d. h. in paralleler DNA) bilden, abhängig von der Oligonucleotidsequenz und den experimentellen Bedingungen. Bei dem **6FP**- Ag^+ -**6FP**-Basenpaar in paralleler DNA handelt es sich um das am stärksten stabilisierende Ag^+ -vermittelte Basenpaar in einer Nucleinsäure, über das bisher berichtet wurde, mit einem Anstieg der Schmelztemperatur um fast 15°C beim Binden eines Ag^+ -Ions.

Natürlich vorkommende DNA-Doppelhelices setzen sich aus zwei antiparallelen Polynucleotidsträngen zusammen. Es ist allerdings auch möglich, parallele DNA-Doppelhelices mit den kanonischen Nucleosiden zu bilden.^[1] In solchen Systemen sind verschiedene Basenpaar-Schemata möglich, wie die Reverse-Watson-Crick- oder die Hoogsteen-Basenpaarung.^[1,2] Da Cytosin zur Bildung eines Hoogsteen-Basenpaares mit Guanin protoniert vorliegen muss, kann die Bildung eines parallelen Hoogsteen-Duplexes durch die Verwendung geeigneter Oligonucleotidsequenzen in Kombination mit einem leicht sauren Reaktionsmedium erreicht werden.^[3]

DNA wird wegen ihrer Fähigkeit zur präzise vorhersagbaren Selbstassoziation sowie wegen ihrer hervorragenden physikalischen Eigenschaften intensiv in der Nanobiotechnologie genutzt.^[4] Die Einführung metallbasierter Funktionalität durch die Bildung künstlicher metallvermittelter Basenpaare erweitert diese Anwendbarkeit sogar noch.^[5] Die resultierenden Konjugate aus DNA-Doppelhelices und Übergangsmetallkomplexen wurden bereits auf vielfältige Weise genutzt,^[6] beispielsweise in Anwendungen in der Sensorik, bei der Erweiterung des genetischen Alphabets^[7] und zur Verbesserung der Ladungstransfereigenschaften von DNA.^[8] Strukturuntersuchungen zeigen, dass die Übergangsmetallionen in DNA mit metallvermittelten Basenpaaren üblicherweise im Inneren der Doppelhelix angeordnet sind.^[9] Nahezu alle bisher bekannten metallvermittelten Basenpaare wurden in antiparalleler DNA generiert.^[10] Dies gilt besonders für metallvermittelte Basenpaare mit in der 6-Position substituierten Purinderivaten, die prinzipiell auch in der Lage sein sollten, Hoogsteen-Basenpaare in paralleler DNA zu bilden.^[11] Berichte über metallvermittelte Basenpaare in paralleler DNA sind hingegen sehr selten.^[12] DNA-Doppelhelices mit Reverse-Watson-Crick-Basenpaaren, die eine transoide Anordnung der glycosidischen Bindungen erfordern, wurden zur Untersuchung der relativen Stabilität cisoider und transoider C- Ag^+ -C- und T- Hg^{2+} -T-Basenpaare verwendet (C = Cytosin, T = Thymin).^[13] Eine DNA-Tripelhelix wurde vorgestellt, bei der die parallele Assoziation des dritten Strangs an die zugrunde liegende Doppelhelix mit der Bildung eines C- Ag^+ -G:C-Basentripels einhergeht.^[14] Ferner wurde ein DNA-Duplex mit Hoogsteen-Basenpaarung gefunden, in dem eine terminale G:G-Fehlpaarung über eine *trans*-[Pt(NH₃)₂]²⁺-Einheit verknüpft wurde.^[3] Um die positionsspezifische Platinierung der DNA zu erreichen, wurde ein Oligonucleotidstrang mit nur einem Guanin zuerst platinisiert, mithilfe von HPLC aufgereinigt und erst anschließend mit dem komplementären Strang hybridisiert, sodass die positionsspezifische Verknüpfung entstand. Schlussendlich gibt es einige wenige Studien über Doppelhelices, die ausschließlich metallvermittelte Basenpaare aufweisen, bei denen die relative Orientierung der komplementären Stränge nicht bekannt ist.^[15]

Wir berichten hier über die erste parallele DNA-Doppelhelix mit Hoogsteen-Basenpaarung, die bereitwillig ein Ag^+ -Ion in ein internes Fehlpaar unter Bildung eines metallvermittelten Basenpaares aufnimmt. Hierzu verwendeten wir die künstliche Nucleobase 6-Furypurin (**6FP**).^[16] Diese Nucleobase kann metallvermittelte Homobasenpaare sowohl in regulären antiparallelen Doppelhelices mit Watson-Crick-

[*] I. Sinha, Prof. Dr. J. Müller

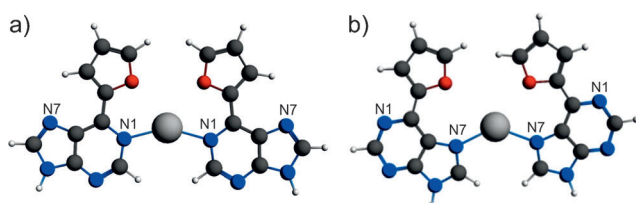
Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Institut für Anorganische und Analytische Chemie & NRW Graduate School of Chemistry
Corrensstraße 28/30, 48149 Münster (Deutschland)
E-Mail: mueller.j@uni-muenster.de

Dr. C. Fonseca Guerra
Department of Theoretical Chemistry and Amsterdam Center for Multiscale Modeling (ACMM), VU University Amsterdam
De Boelelaan 1083, 1081 HV Amsterdam (Niederlande)
E-Mail: c.fonsecaguerra@vu.nl

[**] Wir danken der NRW Graduate School of Chemistry, der COST Action CM1105 (STSM für IS) und der Netherlands Organization for Scientific Research (NWO-CW und NWO-EW) für die finanzielle Unterstützung.



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201411931> zu finden.



Schema 1. Geometrieoptimierte Strukturen des **6FP-Ag⁺-6FP**-Basenpaares in a) Watson-Crick-Geometrie und b) Hoogsteen-Geometrie.

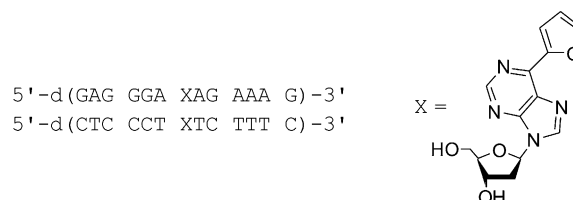
Basenpaarung (mit Ag⁺-Koordination an N1; Schema 1 a) als auch in parallelen Doppelhelices mit Hoogsteen-Basenpaarung bilden (mit Ag⁺-Koordination an N7; Schema 1 b).

DFT-Rechnungen wurden durchgeführt, um einen Einblick in Basizität und Metallbindungsaffinität der verschiedenen potenziellen Donorpositionen von **6FP** zu erhalten. Die hieraus resultierenden relativen Protonen- und Ag⁺-Affinitäten sind in Tabelle S2 (Hintergrundinformationen) zusammengefasst. Wie daraus ersichtlich, wird in der Gasphase N1 bevorzugt protoniert, wobei die Protonierung von N7 um 7.9 kcal mol⁻¹ ungünstiger ist. In wässriger Umgebung beträgt diese Energiedifferenz lediglich 2.7 kcal mol⁻¹. Ein ähnlicher Trend ergibt sich für die Koordination eines Ag⁺-Ions. Hier sind die Bindungsaffinitäten von N1 und N7 unter wässrigen Bedingungen praktisch identisch. Somit sollten beide in Schema 1 gezeigten Basenpaar-Anordnungen gleichermaßen möglich sein. In allen Fällen ist die Konformation, in der das Furyl-Sauerstoffatom in Richtung des protonierten bzw. metallierten Stickstoffatoms weist, die energetisch bevorzugte, was auf eine zusätzliche schwache bindende Wechselwirkung zwischen dem Sauerstoffatom und dem Proton bzw. dem Metallion schließen lässt. Interessanterweise ist das silbervermittelte Watson-Crick-Paar (Schema 1 a) um 15.3 kcal mol⁻¹ stabiler als das silbervermittelte Hoogsteen-Paar (Schema 1 b), trotz nahezu identischer Bindungsaffinitäten der beiden Stickstoffatome gegenüber Ag⁺-Ionen. Dies stimmt sehr gut mit den kürzlich publizierten Beobachtungen zu Cu²⁺-vermittelten Homobasenpaaren des 6-Carboxypurins überein, bei denen die Watson-Crick-Geometrie um 14.9 kcal mol⁻¹ stabiler als die Hoogsteen-Geometrie ist.^[11b]

Vorherige Untersuchungen hatten gezeigt, dass **6FP:6FP**-Fehlpaare in eine reguläre antiparallele DNA-Doppelhelix eingebaut werden können.^[16] Bei Zugabe von Ag⁺-Ionen wurde lediglich eine geringfügige thermische Stabilisierung des Duplexes beobachtet. Da ein fehlender Anstieg der Schmelztemperatur T_m jedoch nicht unbedingt ein Hinweis auf die Nichtbildung eines metallvermittelten Basenpaares ist,^[10a] konnten damals keine endgültigen Rückschlüsse zur Bildung von **6FP-Ag⁺-6FP** in einem antiparallelen DNA-Duplex gezogen werden. Die oben erwähnten DFT-Rechnungen zeigen nun, dass ein **6FP-Ag⁺-6FP**-Basenpaar mit Ag⁺-Koordination an N1 in der für die Bildung eines antiparallelen Duplexes erforderlichen Watson-Crick-Anordnung in der Tat stabil ist (Schema 1 a). In diesem Basenpaar beträgt der Abstand zwischen den an der glycosidischen Bindung beteiligten N9-Atomen 11.7 Å. Er ist somit größer als der für die natürlichen Basenpaare (A:T 8.89 Å; G:C 9.01 Å). Diese Abweichung könnte dafür verantwortlich

sein, dass T_m nur geringfügig ansteigt, auch wenn ausgedehnte Basenpaare in modifizierten B-DNA-Doppelhelices nicht unbekannt sind.^[17]

Die geometrieoptimierte Struktur des **6FP-Ag⁺-6FP**-Basenpaares mit Ag⁺-Koordination an N7, d. h. in der für einen parallelen Duplex erforderlichen Hoogsteen-Geometrie (Schema 1 b, Tabelle S3 (Hintergrundinformationen)), ist ebenfalls stabil. Hier beträgt der Abstand zwischen den N9-Atomen 6.69 Å. Er ist identisch mit jenem von berechneten Hoogsteen-Basenpaaren, die natürliche Nucleobasen enthalten (A:T 6.70 Å; G:CH⁺ 6.67 Å). Diese deutlich bevorzugte Geometrie lässt darauf schließen, dass die Bildung dieser Basenpaare hochgradig stabilisierend sein sollte. Folglich haben wir zwei Oligonucleotidstränge synthetisiert, die zur Bildung eines parallelen Hoogsteen-Duplexes unter leicht sauren Bedingungen befähigt sind. Die Sequenz des Duplexes mit einer **6FP:6FP**-Fehlpaarung ist in Schema 2 gezeigt. Sie ist, abgesehen von der parallelen Strangausrichtung, identisch mit der zur Untersuchung des **6FP-Ag⁺-6FP**-Basenpaares in der Watson-Crick-Anordnung verwendeten Sequenz.



Schema 2. In den Experimenten untersuchter, paralleler DNA-Duplex (X = **6FP**) und chemische Struktur des künstlichen Nucleosids.

Temperaturabhängige UV-spektroskopische Untersuchungen zeigen, dass der parallele Duplex in Abwesenheit von Ag⁺ nur wenig stabil ist (T_m = 15.0 °C). Bei Zugabe von Ag⁺-Ionen wird das System signifikant stabilisiert (Abbildung 1), und T_m steigt auf 29.5 °C in Gegenwart eines Äquivalents an Ag⁺. Die Zugabe von Ag⁺ im Überschuss hat

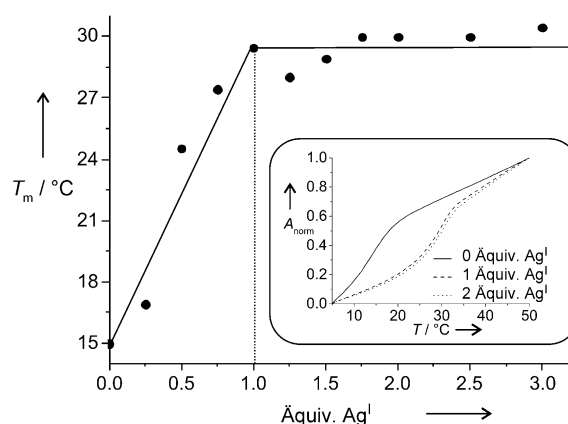


Abbildung 1. Anstieg der Schmelztemperatur T_m bei schrittweiser Zugabe von Ag⁺ zu einer Lösung des Duplexes. Der Ausschnitt zeigt die Schmelzprofile dieses Duplexes in Gegenwart von 0, 1 oder 2 Äquivalenten Ag⁺.

keinen weiteren Einfluss auf die Schmelztemperatur, was darauf schließen lässt, dass ein metallvermitteltes Basenpaar des Typs **6FP**-Ag⁺-**6FP** gebildet wird. Um die Bildung dieses Basenpaares unabhängig zu bestätigen, wurde die Absorption des Duplexes bei $\lambda = 260$ nm gegen die zugegebenen Äquivalente an Ag⁺ aufgetragen. Diese Auftragung belegt klar, dass die Bindungsposition des Duplexes mit der höchsten Affinität genau ein Ag⁺ bindet (Abbildung 2), und bestätigt somit die Bildung des **6FP**-Ag⁺-**6FP**-Basenpaares.

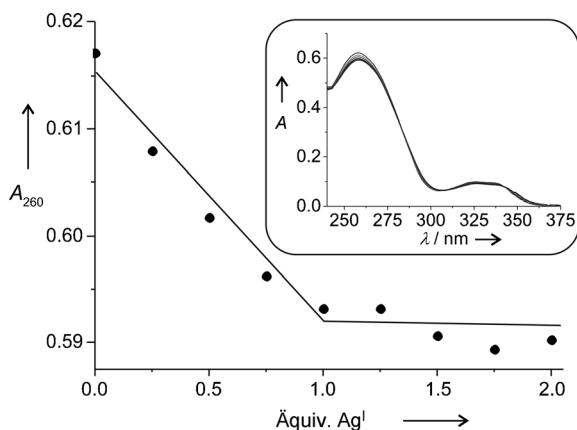


Abbildung 2. Die Auftragung der Absorption bei $\lambda = 260$ nm einer Lösung des Duplexes zeigt, dass der Duplex selektiv ein Äquivalent Ag⁺ bindet. Der Einschub zeigt das UV/Vis-Spektrum des Duplexes in Gegenwart steigender Äquivalente an Ag⁺ (0 → 2 Äquiv.).

Auch Circular Dichroismus (CD)-Spektren zeigen deutlich die Bildung eines einfach metallierten Basenpaares. Die Bildung des **6FP**-Ag⁺-**6FP**-Basenpaares führt zu intensiveren Cotton-Effekten (Abbildung 3), was die Stabilisierung der Sekundärstruktur deutlich macht. Die meisten Wellenlängen der maximalen und minimalen Cotton-Effekte ändern sich kaum. Dies bestätigt, dass sich die Gesamtstruktur des Duplexes durch die Insertion des Metallions nicht ändert, d. h., dass der Hoogsteen-Duplex auch in Gegenwart des **6FP**-Ag⁺-**6FP**-Basenpaares intakt bleibt. Die CD-Spektren unterscheiden sich deutlich von denen der entsprechenden antiparalle-

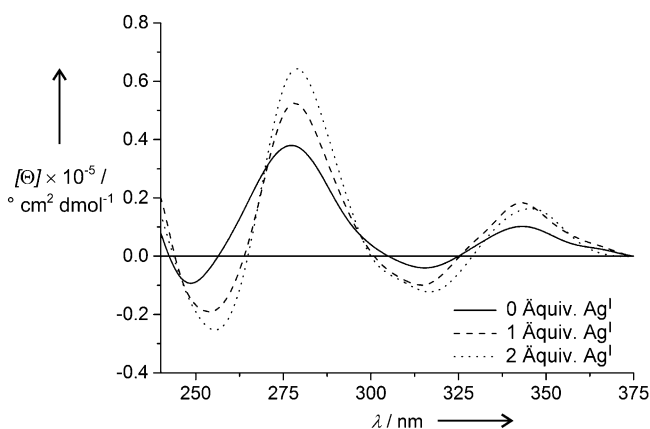


Abbildung 3. CD-Spektren des Duplexes in Gegenwart verschiedener Äquivalente an Ag⁺.

len Doppelhelix mit ansonsten identischer Sequenz, wobei die negativen Cotton-Effekte von geringerer Intensität und die Minima und Maxima leicht verschoben sind.^[16] Der positive Cotton-Effekt bei $\lambda = 343$ nm kann der Furyl-Einheit zugeordnet werden und deutet darauf hin, dass diese Gruppe in π -Stapelwechselwirkungen mit den benachbarten Nucleobasen involviert ist und somit in den Basenstapel interkaliert. Einzig die negative Bande bei $\lambda = 249$ nm weist eine signifikante Verschiebung in Gegenwart von Ag⁺ auf. Bei Zugabe von Ag⁺ verschiebt sich diese Bande zu $\lambda = 254$ nm und bleibt auch in der Gegenwart von überschüssigem Ag⁺ in dieser Wellenlängenregion. Die CD-Spektren liefern somit einen weiteren Beleg für die Bildung des **6FP**-Ag⁺-**6FP**-Basenpaares.

Wir haben hier vom ersten Ag⁺-vermittelten Basenpaar in einem parallelen Hoogsteen-DNA-Duplex berichtet. Es wird von der künstlichen Nucleobase 6-Furyl-purin als Homobasenpaar gebildet. Diese Nucleobase ist in der Lage, sowohl Watson-Crick-artige metallvermittelte Basenpaare (für antiparallele Doppelhelices, Ag⁺-Koordination an N1) als auch Hoogsteen-artige metallvermittelte Basenpaare (für parallele Doppelhelices, Ag⁺-Koordination an N7) zu bilden. Eine Reihe von Experimenten sowie Rechnungen zeigen, dass das Hoogsteen-artige **6FP**-Ag⁺-**6FP**-Basenpaar in paralleler DNA das Ag⁺-vermittelte Basenpaar mit der bisher höchsten Stabilisierung ist, vermutlich weil parallele DNA selbst intrinsisch instabil ist. Folglich kann parallele DNA durch die Bildung koordinativer Bindungen signifikant stabilisiert werden. Das substituierte Purinderivat **6FP** ist eine exzellente künstliche Nucleobase zur Bildung metallvermittelter Basenpaare, da in Abhängigkeit von den experimentellen Bedingungen (z. B. Oligonucleotidsequenz, pH) verschiedene Basenpaare generiert werden können. Wegen des großen stabilisierenden Effekts, der mit der Bildung des **6FP**-Ag⁺-**6FP**-Basenpaares einhergeht, ist die hier vorgestellte, parallele DNA vielversprechend für Sensoranwendungen auf Basis metallvermittelter Basenpaare.

Experimentelles

Das **6FP**-Phosphoramidit und die Oligonucleotide wurden wie früher berichtet synthetisiert.^[16] Die entsalzten Oligonucleotide wurden durch MALDI-TOF-Massenspektrometrie charakterisiert (oberer Strang: ber. für $[M+H]^+$: 4171 Da, gef.: 4170 Da; unterer Strang: ber. für $[M+H]^+$: 3877 Da, gef.: 3875 Da). Die MALDI-TOF-Massenspektren wurden an einem Bruker-Reflex-IV-Gerät mit einer 3-Hydroxypicolinsäure/Ammoniumcitrat-Matrix aufgenommen. Die UV-Schmelzexperimente wurden an einem CARY-100-Bio-UV-Spektrometer mit einer Heizrate von 1 °C min⁻¹ und einem Datenintervall von 0.5 °C durchgeführt. Die T_m -Werte wurden als Maxima der ersten Ableitung der jeweiligen Schmelz-/Abkühlkurven bestimmt. Die CD-Spektren wurden bei 10 °C an einem JASCO-J-815-Spektropolarimeter aufgenommen. Die experimentellen Bedingungen waren 3 μ M Oligonucleotid-Duplex, 500 mM NaClO₄ und 5 mM MES (2-(N-Morpholino)ethansulfonsäure) (pH 5.5).

Alle Rechnungen wurden mit dem Amsterdam-Density-Functional-Programm (ADF 2013.1)^[18] wie in früheren Arbeiten beschrieben durchgeführt.^[19] Basen und Basenpaare wurden auf dem ZORA-BLYP-D3(BJ)/TZ2P-Level ohne symmetrische Randbedingungen optimiert. Die einzelnen Basen weichen nur geringfügig von der Planarität ab, und die Geometrien der Basenpaare wurden auch

in C_s -Symmetrie zwecks Simulation der experimentellen Situation im DNA-Basenstapel optimiert. Ein Vergleich der C_s - und C_1 -Energien bestätigt, dass die planaren Basenpaare keine signifikant höheren Energien aufweisen als die ohne geometrische Randbedingungen. Diese Energiedifferenz kann durch die Stapelwechselwirkungen leicht ausgeglichen werden.^[20] Lösungsmittelleffekte für Rechnungen in Wasser wurden durch das Conductor-like Screening Model (COSMO) abgeschätzt.^[21]

Eingegangen am 11. Dezember 2014

Online veröffentlicht am 4. Februar 2015

Stichwörter: Bioanorganische Chemie · Metallvermittelte Basenpaare · Parallele DNA · Purin · Silber

- [1] J. H. van de Sande, N. B. Ramsing, M. W. Germann, W. Elhorst, B. W. Kalisch, E. von Kitzing, R. T. Pon, R. C. Clegg, T. M. Jovin, *Science* **1988**, *241*, 551–557.
- [2] K. Liu, H. T. Miles, J. Frazier, V. Sasisekharan, *Biochemistry* **1993**, *32*, 11802–11809.
- [3] J. Müller, M. Drumm, M. Boudvillain, M. Leng, E. Sletten, B. Lippert, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2000**, *5*, 603–611.
- [4] a) C. M. Niemeyer, C. A. Mirkin, *Nanobiotechnology*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; b) E. Stulz, G. H. Clever, *DNA in supramolecular chemistry and nanotechnology*, Wiley, Chichester, **2015**.
- [5] a) J. Müller, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 3749–3763; b) Y. Takezawa, M. Shionoya, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 2066–2076; c) K. Tanaka, M. Shionoya, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 2732–2742; d) G. H. Clever, C. Kaul, T. Carell, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6226–6236; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6340–6350; e) A. Ono, H. Torigoe, Y. Tanaka, I. Okamoto, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5855–5866.
- [6] P. Scharf, J. Müller, *ChemPlusChem* **2013**, *78*, 20–34.
- [7] C. Kaul, M. Müller, M. Wagner, S. Schneider, T. Carell, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 794–800.
- [8] a) S. Liu, G. H. Clever, Y. Takezawa, M. Kaneko, K. Tanaka, X. Guo, M. Shionoya, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8886–8890; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9048–9052; b) T. Ehrenschwender, W. Schmucker, C. Wellner, T. Augenstein, P. Carl, J. Harmer, F. Breher, H.-A. Wagenknecht, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12547–12552.
- [9] a) S. Johannsen, N. Megger, D. Böhme, R. K. O. Sigel, J. Müller, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 229–234; b) S. Kumbhar, S. Johannsen, R. K. O. Sigel, M. P. Waller, J. Müller, *J. Inorg. Biochem.* **2013**, *127*, 203–210; c) H. Yamaguchi, J. Šebera, J. Kondo, S. Oda, T. Komuro, T. Kawamura, T. Dairaku, Y. Kondo, I. Okamoto, A. Ono, J. V. Burda, C. Kojima, V. Sychrovský, Y. Tanaka, *Nucleic Acids Res.* **2014**, *42*, 4094–4099; d) J. Kondo, T. Yamada, C. Hirose, I. Okamoto, Y. Tanaka, A. Ono, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2385–2388; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 2417–2420.
- [10] a) T. Richters, O. Krug, J. Kösters, A. Hepp, J. Müller, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7811–7818; b) K. Petrovec, B. J. Ravoo, J. Müller, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11844–11846; c) K. Tanaka, G. H. Clever, Y. Takezawa, Y. Yamada, C. Kaul, M. Shionoya, T. Carell, *Nat. Nanotechnol.* **2006**, *1*, 190–194; d) E.-K. Kim, C. Switzer, *ChemBioChem* **2013**, *14*, 2403–2407; e) E. Meggers, P. L. Holland, W. B. Tolman, F. E. Romesberg, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10714–10715; f) T. Funai, Y. Miyazaki, M. Aotani, E. Yamaguchi, O. Nakagawa, S.-i. Wada, H. Torigoe, A. Ono, H. Urata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6464–6466; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 6570–6572; g) I. Okamoto, K. Iwamoto, Y. Watanabe, Y. Miyake, A. Ono, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1648–1651; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1676–1679; h) M. Su, M. Tomás-Gamasa, T. Carell, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 632–638; i) H. Mei, S. A. Inagle, F. Seela, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 16248–16257; j) S. Mandal, A. Hepp, J. Müller, *Dalton Trans.* **2015**, DOI: 10.1039/c1034dt02663b.
- [11] a) C. Switzer, S. Sinha, P. H. Kim, B. D. Heuberger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1529–1532; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1553–1556; b) E.-K. Kim, C. Switzer, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4059–4061; c) S. Taherpour, O. Golubev, T. Lönnberg, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8990–8999.
- [12] D. A. Megger, J. Müller, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2010**, *29*, 27–38.
- [13] T. Ono, K. Yoshida, Y. Saotome, R. Sakabe, I. Okamoto, A. Ono, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1542–1544.
- [14] T. Ihara, T. Ishii, N. Araki, A. W. Wilson, A. Jyo, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3826–3827.
- [15] a) F.-A. Polonius, J. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5602–5604; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5698–5701; b) D. A. Megger, C. Fonseca Guerra, J. Hoffmann, B. Brutschy, F. M. Bickelhaupt, J. Müller, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6533–6544.
- [16] I. Sinha, J. Kösters, A. Hepp, J. Müller, *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 16080–16089.
- [17] a) R. Lavery, K. Zakrzewska in *Oxford Handbook of Nucleic Acid Structure* (Hrsg.: S. Neidle), Oxford University Press, New York, **1999**, S. 39–76; b) H. Liu, J. Gao, E. T. Kool, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 639–647.
- [18] a) G. te Velde, F. M. Bickelhaupt, E. J. Baerends, C. Fonseca Guerra, S. J. A. van Gisbergen, J. G. Snijders, T. Ziegler, *J. Comput. Chem.* **2001**, *22*, 931–967; b) C. Fonseca Guerra, J. G. Snijders, G. te Velde, E. J. Baerends, *Theor. Chem. Acc.* **1998**, *99*, 391–403; c) ADF2013.01, SCM, Theoretical Chemistry, Vrije Universiteit, Amsterdam, Niederlande, <http://www.scm.com/>.
- [19] D. A. Megger, C. Fonseca Guerra, F. M. Bickelhaupt, J. Müller, *J. Inorg. Biochem.* **2011**, *105*, 1398–1404.
- [20] J. Poater, M. Swart, F. M. Bickelhaupt, C. Fonseca Guerra, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4691–4700.
- [21] a) A. Klamt, G. Schüürmann, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1993**, 799–805; b) A. Klamt, *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 2224–2235; c) C. C. Pye, T. Ziegler, *Theor. Chem. Acc.* **1999**, *101*, 396–408.