

Pyranosyl-RNA: Paarung zwischen homochiralen Oligonucleotidsträngen entgegengesetzten Chiralitätssinns**

Ramanarayanan Krishnamurthy, Stefan Pitsch, Mark Minton, Christian Miculka, Norbert Windhab und Albert Eschenmoser*

Als Pyranosyl-RNA (p-RNA) bezeichnen wir den zu RNA isomeren Strukturtyp, bei dem die Riboseeinheiten in der Pyranoseform vorliegen und durch Phosphodiestergruppen zwischen den Positionen C-2' und C-4' repetitiv verknüpft sind (Abb. 1)^[1, 3–5]. Die Eigenschaften dieses *unnatürlichen* Oligo-

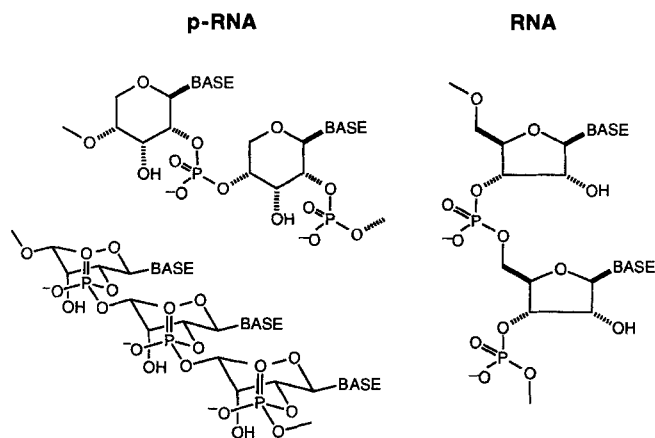


Abb. 1. Konstitutionstyp von p-RNA und RNA sowie (idealisierte) Paarungskonformation von p-RNA [3, 4].

nucleotid-Paarungssysteme interessieren vorab im Zusammenhang mit der Frage nach dem Ursprung des Strukturtyps der *natürlichen* RNA^[6]. Bisherige Untersuchungen^[1, 4, 6] haben gezeigt, daß die Basenpaarung bei der p-RNA generell nicht nur *stärker*, sondern auch *selektiver* ist als in der RNA und DNA. Die Selektivität bezieht sich auf den Paarungsmodus und zwar in dem Sinne, daß in der p-RNA-Reihe bisher ausschließlich Paarungen des Watson-Crick(WC)-Typs und keine des Hoogsteen(H)- oder Reverse-Hoogsteen(RH)-Typs beobachtet wurden, was in auffallendem Gegensatz zum Verhalten sowohl der RNA und DNA^[7] als auch der synthetischen homo-DNA^[11] steht. Die vielleicht wichtigste Konsequenz der Selektivität betrifft die Fähigkeit der p-RNA zur nicht-enzymatischen Replikation^[11]; in der p-RNA-Reihe entfällt das von Orgel et al.^[12, 13] für Oligonucleotide des RNA-Typs aufgedeckte Re-

plikationshandicap der Selbstdesaktivierung Guanin-reicher Templatstränge durch Guanin-Selbstpaarung^[14].

Die konstitutionelle Nähe der p-RNA zur RNA, ihre außerordentlichen Paarungseigenschaften und insbesondere ihr Potential zur nicht-enzymatischen Replikation kombinatorischer struktureller Information legen eine umfassende Untersuchung der Chemie dieses Strukturtyps im Hinblick auf eine chemische Ätiologie^[4, 6] der *natürlichen* RNA nahe. Dabei stellt sich die Frage, ob und wie *homochirale* p-RNA-Stränge gegebenenfalls aus Ribopyranosylmononucleotid-Bausteinen herleitbar sein könnten, die – so ist aus ätiologischer Sicht zu fordern – *Racemate* zu sein hätten. Dies ist der Zusammenhang, in welchem wir die Frage nach der Existenz von Basenpaarungen zwischen homochiralen p-RNA-Strängen *entgegengesetzten* Chiralitätssinns gestellt und experimentell untersucht haben^[18].

In der p-RNA-Reihe weisen sowohl die Purin-Pyrimidin- als auch die Purin-Purin-Paarungen^[12] des WC-Modus (Abb. 2)

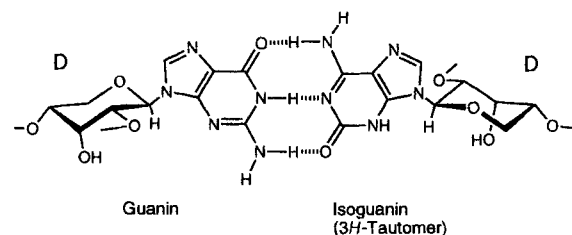


Abb. 2. Konstitutionstyp der Guanin-Isoguanin-Paarung (WC-Modus) [3, 23].

hohe Strang-Enantioselektivität auf^[11] (Tabelle 2). WC-Paarung zwischen homochiralen Oligonucleotidsträngen entgegengesetzten Chiralitätssinns würde entweder eine parallele Strangorientierung^[25] bei beidseitiger *anti*-Konformation um die nucleosidischen Bindungen oder, bei antiparalleler Strangorientierung, eine *syn*-Konformation^[27] dieser Bindungen in einem der beiden Partnerstränge voraussetzen (Tabelle 1). Beides ist in der p-RNA-Reihe „verboten“, und zwar aus Gründen, die denen der Deutung des „Hoogsteen-Verbots“^[1, 4] analog sind. Symmetrie- und Modellbetrachtungen zeigen aber, daß für homochirale p-RNA-Stränge entgegengesetzten Chiralitätssinns diese Verbotsgründe entfallen sollten, wenn die Konstitution der Basen-Kombination eine Paarung nach dem Reverse-Watson-Crick(RWC)-Modus möglich macht. Die Topologie des RWC-Modus erlaubt grundsätzlich eine zentrosymmetrische Anordnung homochiraler, aber enantiomorpher Oligonucleotid-Rückgrate bei antiparalleler Strangorientierung und durchgehender *anti*-Konformation der nucleosidischen Bindungen. Solche quasi-racemischen p-RNA-Duplexe müßten aus Sym-

[*] Prof. Dr. A. Eschenmoser, Dr. R. Krishnamurthy, Dr. S. Pitsch, Dr. M. Minton
Laboratorium für Organische Chemie
der Eidgenössischen Technischen Hochschule
Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)
Telefax: Int. +1/632-1043
Dr. C. Miculka, Dr. N. Windhab
Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität, Biozentrum
Marie-Curie-Straße 9, D-60439 Frankfurt

[**] pRNA, 3. Mitteilung, und Chemie von α -Aminonitrilen, 18. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Ciba-Geigy AG, Basel, der Firmenich & Cie., Genf, sowie der Schulleitung der ETH Zürich unterstützt. C. M. dankt dem Fonds für wissenschaftliche Forschung, Wien, für ein Schrödinger-Stipendium und dem BMBF, Bonn (Projekt Nr. 0310792), für ein Postdoktorats-Stipendium, N. W. der BASF AG, Ludwigshafen, für ein Forschungsstipendium. A. E. dankt Prof. Dr. C. R. Noe für großzügiges Gastrecht seiner Frankfurter Mitarbeiter am Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Frankfurt herzlich. – 2. und 17. Mitteilung: [1] bzw. [2].

Tabelle 1. Beziehung zwischen Paarungsmodus und Strangorientierung bei gleichem und entgegengesetztem Chiralitätssinn homochiraler p-RNA-Stränge.

Paarungsmodus	Konformationstyp an nucleosidischen Bindungen	Orientierung homochiraler Stränge bei gleichem entgegengesetztem Chiralitätssinn	
		gleichem Chiralitätssinn	entgegengesetztem Chiralitätssinn
Watson-Crick(WC)-Paarung	<i>anti/anti</i> oder <i>syn/syn</i> <i>syn/anti</i> oder <i>anti/syn</i>	antiparallel	parallel
Reverse-Watson-Crick(RWC)-Paarung	<i>anti/anti</i> oder <i>syn/syn</i> <i>syn/anti</i> oder <i>anti/syn</i>	parallel	antiparallel
Hoogsteen(H)-Paarung	<i>anti/anti</i> oder <i>syn/syn</i> <i>syn/anti</i> oder <i>anti/syn</i>	parallel	antiparallel
Reverse-Hoogsteen(RH)-Paarung	<i>anti/anti</i> oder <i>syn/syn</i> <i>syn/anti</i> oder <i>anti/syn</i>	antiparallel	parallel

metriegründen eine strikt lineare Leiterstruktur haben, wenn ihre Basenpaare sich aus isomorphen Basen zusammensetzen (z.B. Purin-Purin-Basenpaare). Abbildung 3 zeigt eine Auswahl quasi-zentrosymmetrischer (dreizählig paarender) Basenkom-

Tabelle 2. Schmelztemperaturen und thermodynamische Daten von p-RNA-Paarungskomplexen; zur Methodik der Ermittlung dieser Daten vgl. Lit. [1, 4, 11].

Basensequenzen	T_m [°C] [a]		ΔG^{298} [kcal mol ⁻¹]	ΔH [kcal mol ⁻¹]	$T\Delta S^{298}$ [kcal mol ⁻¹]
	Chiralitätssinn D/D	L/D			
<i>Purin-Pyrimidin-Paarungen</i>					
G ₆ /C ₆ [1]	61 [b]	ca. 0	-13.5	-54.3	-40.8 (D/D)
G ₈ /G ₈ [1]	82 [c]	ca. 15			
G ₈ /(5-methyl-isoC) ₈	<0	24	-7.5	-32.5	-25.0 (L/D)
isoG ₆ /C ₆	<0	29	-7.6	-34.2	-26.6 (L/D)
isoG ₈ /C ₈	<0	49	-10.7	-42.0	-31.3 (L/D)
Dp ₈ /T ₈)	50	ca. 0	-12.0	-57.5	-45.5 (L/L)
		8 (25 + 25 µM, 1.5 M NaCl)	-4.8	-31.8	-27.0 (D/L)
<i>Purin-Purin-Paarungen</i>					
isoG ₆ /G ₆ [1]	34	<0			
isoG ₈ /G ₈ [1]	56	<0	-12.5	-50.2	-37.7 (D/D)
isoG ₆ /isoG ₆	<0 [d]	20 [f]			
isoG ₈ /isoG ₈	~0 [e]	34 [g]	-7.1	-28.0	-20.9 (L/D)
G ₈ /G ₈	<0 [e]	31 (16) [h]			
		51 (25) [i]			

[a] c ~ 5 + 5 µM, 0.15 M NaCl; pH 7; 0.01 M Tris. [b] c = 3.5 + 3.5 µM. [c] c = 2.5 + 2.5 µM. [d] c = 50 µM. [e] c = 10 µM. [f] c = 25 + 25 µM. [g] 50 + 50 µM. [h] c = 50 + 50 µM; der Wert in Klammern bezieht sich auf die Abkühlkurve. [i] c = 50 + 50 µM, 1.5 M NaCl; der Wert in Klammern bezieht sich auf die Abkühlkurve.

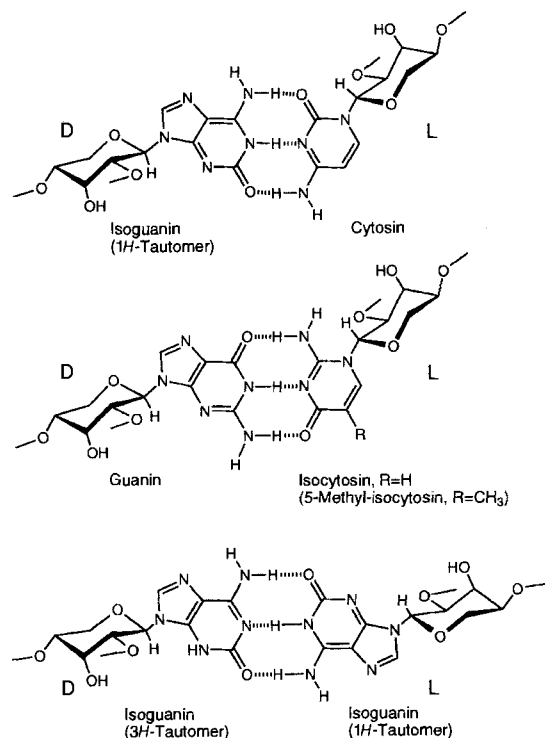


Abb. 3. Arbeitshypothetische Purin-Pyrimidin- und Purin-Purin-Paarungen nach dem RWC-Modus zwischen homochiralen p-RNA-Strängen entgegengesetzten Chiralitätssinns.

binationen des RWC-Typs, die in der p-RNA-Reihe eine Paarung zwischen homochiralen Strängen entgegengesetzten Chiralitätssinns erwarten lassen^[28]. Zu solchen Kombinationen ist zu bemerken, daß nichtkanonische Basen, z.B. Isoguanin und Isocytosin oder 2,6-Diaminopurin und Xanthin, im ätiologischen Kontext vorab als ebenso relevant zu betrachten sind wie die kanonischen Basen^[29]. Ergebnisse entlang obiger Erwartungen angestellter Experimente sind in Tabelle 2 zusammengefaßt und eine Auswahl experimenteller Beobachtungen ist in den Abbildungen 4–7 dokumentiert^[30].

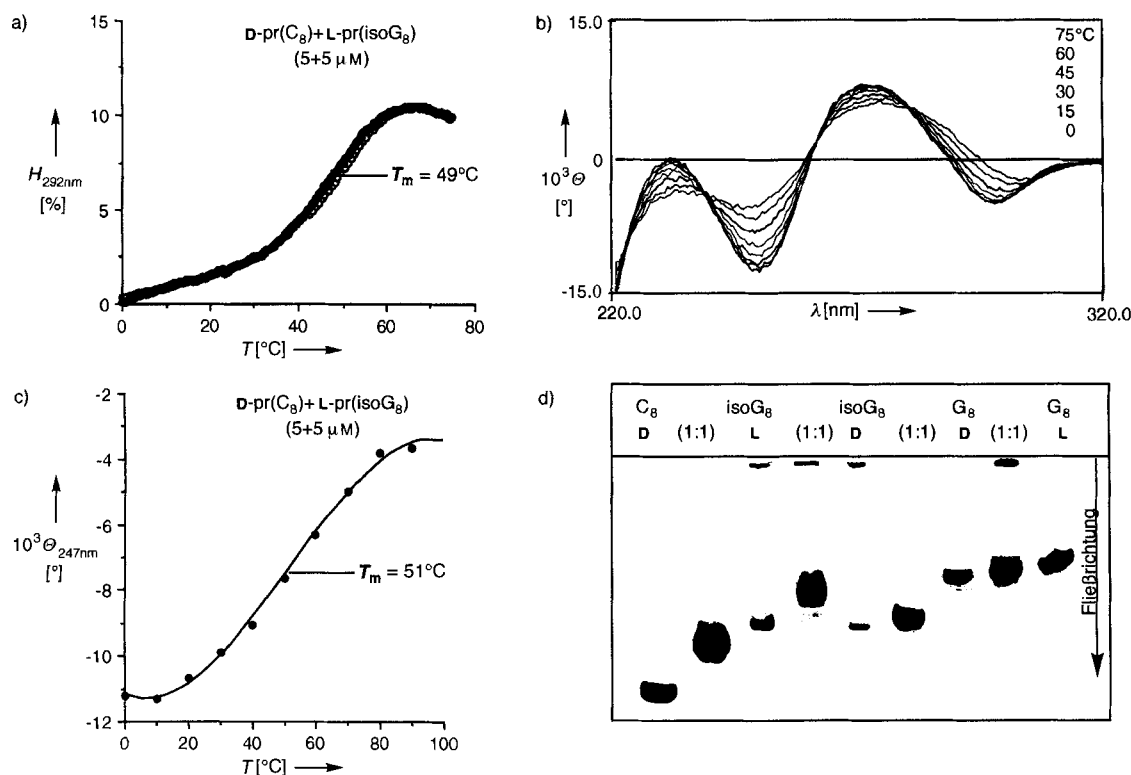


Abb. 4. Beobachtungen zur Paarung von D-pr(C₈) mit L-pr(isoG₈) [30] (c = 5 + 5 µM, 0.15 M NaCl, 0.01 M Tris-Puffer, pH 7). a) T_m-Bestimmung UV-spektroskopisch, ΔT = 1 K min⁻¹, H = Hyperchromie; b) Temperaturabhängigkeit des CD-Spektrums; c) T_m-Bestimmung CD-spektroskopisch; d) Gel-elektrophoretisches Verhalten unter nicht-denaturierenden Bedingungen (20% Acrylamid, 0.09 M Tris · B(OH)₃, 0.005 M MgCl₂, 6 W, 2°C, 2.5 h, Detektion „Stains all“).

Während homochirale Stränge gleichen Chiralitätssinns von $\text{pr}(\text{isoG}_n)$ und $\text{pr}(\text{C}_n)$ ($n = 6$ oder 8) unter Standardbedingungen gemäß temperaturabhängiger UV- und CD-Spektroskopie oberhalb 0°C weder eine Selbstpaarung noch eine Mischpaarung im 1:1-Verhältnis eingehen^[1], vereinigen sich L-pr(isoG_n) mit D-pr(C_n) ($n = 6$ oder 8) in äquimolaren Gemischen unter sonst gleichen Bedingungen zu Duplexen, die – wie in Abbildung 4 für den Fall der Octamere gezeigt – durch temperaturabhängige UV- und CD-Spektroskopie (a, b und c) sowie durch ihr gelelektrophoretische Verhalten unter nicht-denaturierenden Bedingungen (d) charakterisiert sind. Für den Fall der Hexamere ist die 1:1-Stöchiometrie der quasi-racemischen Komplexe UV-spektroskopisch (Mischkurve^[31]) nachgewiesen. Analog bilden homochirale, aber in ihrem Chiralitätssinn entgegengesetzte Stränge von L-pr(G₈) und D-pr[(5-methyl-isoC)₈] einen quasi-racemischen Purin-Pyrimidin-Duplex, dessen Stabilität allerdings geringer ist als jener zwischen L-pr(isoG₈) und D-pr(C₈) (vgl. Tabelle 2)^[32].

Die homochiralen, oberhalb 0°C nicht mit sich selbst paarenden D- und L-pr(isoG_n)-Stränge ($n = 6$ oder 8) reagieren im äquimolaren Gemisch zu quasi-racemischen Purin-Purin-Paarungskomplexen, die UV-spektroskopisch durch hohe Hyperchromie auffallen (Abb. 5a und Tabelle 2). Der UV-spektroskopische

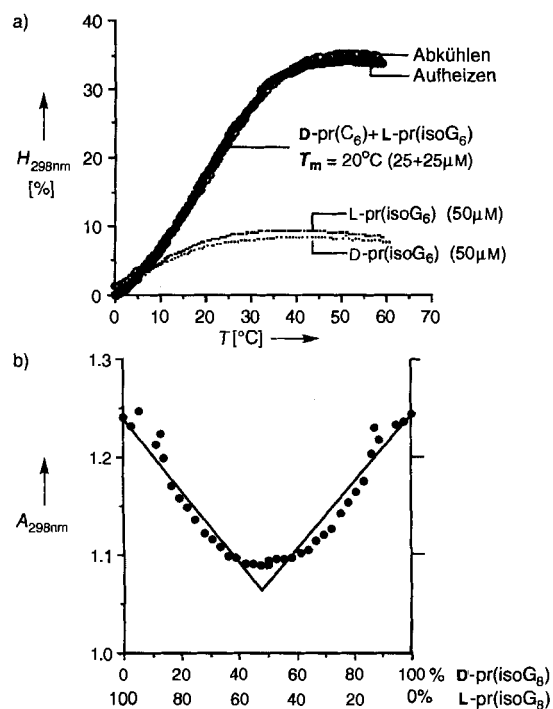


Abb. 5. Beobachtungen zur Paarung von D-pr(isoG₆) mit L-pr(isoG₆) und von D-pr(isoG₈) mit L-pr(isoG₈) [30]. a) T_m -Bestimmung UV-spektroskopisch (Bedingungen vgl. Abb. 4); b) Mischkurve [31] von D- + L-pr(isoG₈) bei 5°C , $c(\text{D} + \text{L}) = 15 \mu\text{M}$ (sonstige Bedingungen vgl. Abb. 4).

Stöchiometrietest für den Fall $n = 8$ (Abb. 5b)^[31] weist auf das Vorliegen eines 1:1-Isoguanin-Isoguanin-Paarungskomplexes hin; dabei ist die auffällige Abweichung vom linearen Verlauf des Zusammenhangs zwischen Extinktion und Zusammensetzung ein Hinweis darauf, daß der 1:1-Komplex unter den Meßbedingungen (5°C , $c = 15 \mu\text{M}$) mit sich selbst oder je mit einem der beiden (enantiomeren) Stränge eine zusätzliche Aggregation eingeht. Die Paarung der enantiomeren Isoguanin-Stränge zeigt sich auch bei der Gelelektrophorese unter nicht-denaturierenden Bedingungen (Abb. 4d).

Homochirale Stränge von D- und L-pr(G₈), die für sich bei Raumtemperatur keine Selbstpaarung eingehen^[1], bilden im Gemisch einen racemischen 1:1-Selbstpaarungskomplex (Abb. 6a–c). Vergleicht man diesen mit dem racemischen

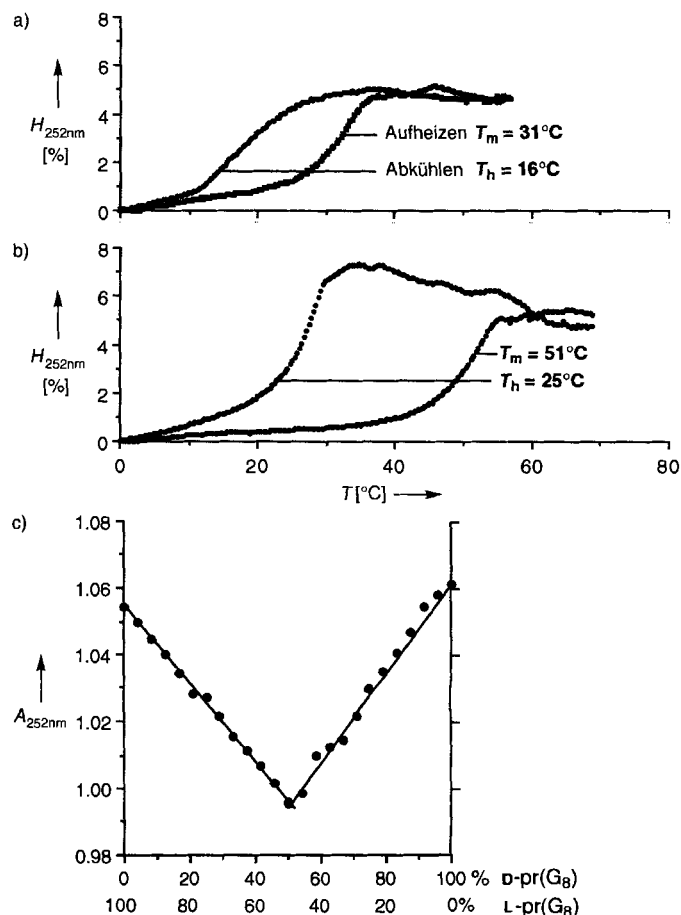


Abb. 6. Beobachtungen zur Paarung von D-pr(G₈) mit L-pr(G₈) [30]. a) T_m -Bestimmung UV-spektroskopisch bei normaler Salzkonzentration (0.15 M NaCl), $\Delta T = 1 \text{ K min}^{-1}$; b) T_m -Bestimmung bei 10facher Salzkonzentration (1.5 M); c) Mischkurve [31] bei 5°C , $c(\text{D} + \text{L}) = 100 \mu\text{M}$ (sonstige Bedingungen siehe Abb. 4).

Selbstpaarungskomplex des Isoguanins, so fällt eine ungewöhnlich geringe Hyperchromie sowie eine reproduzierbar zu beobachtende Hysterese der Paarungs- gegenüber der Entpaarungskurve bei der temperaturabhängigen UV-Spektroskopie auf (Abb. 6a und b). Die Mischkurve (5°C) zeigt, ebenfalls im Gegensatz zum entsprechenden Isoguanin-Komplex, eine ungestörte lineare Abhängigkeit zwischen UV-Extinktion und Mischverhältnis (Abb. 6c). Zudem werden die T_m -Werte stärker von der Salzkonzentration beeinflusst als dies in der Isoguanin-Reihe der Fall ist.

Zumindest phänomenologisch finden wir die in Abbildung 3 aufgestellten Erwartungen zur Paarung homochiraler p-RNA-Stränge entgegengesetzten Chiralitätssinns durch die bislang gemachten Beobachtungen bestätigt: Wir beobachten Paarung von Guanin mit Isocytosin^[33] (und nicht mit Cytosin), von Isoguanin mit Cytosin (und nicht mit Isocytosin^[33]), und während weder homo-guaninische noch homo-isoguaninische p-RNA-Stränge oberhalb 0°C isochiral mit sich selbst paaren^[1], tun sie dies heterochiral. Ob diese Übereinstimmung zwischen Erwartung und Experiment über das Phänomenologische hinausreicht, d.h. ob sie auch die Konstitutionszuordnung des

RWC-Paarungsmodus betrifft, bleibt vorderhand offen. Für die quasi-racemischen Purin-Pyrimidin-Duplexe des Typs L-pr-(isoG₈)/D-pr(C₈) und L-pr(G₈)/D-pr[(5-methyl-isoC)₈] ist allerdings keine überzeugende konstitutionelle Alternative zum dreizähligen Paarungsmodus des RWC-Typs erkennbar, woraus wir schließen, daß die arbeitshypothetische Konstitutionszuordnung für zumindest diese Komplexe eine hohe Chance hat, korrekt zu sein (Abb. 3 oben und Mitte).

Der Vorschlag einer quasi-zentrosymmetrischen Isoguanin-Isoguanin-Paarung nach dem dreizähligen RWC-Modus (Abb. 3 unten) unterstellt dem Isoguaninkern, daß er sowohl sein 1H- als auch sein 3H-Tautomer zu Paarungszwecken zur Verfügung zu stellen vermag. Diese Voraussetzung betrachten wir als erfüllt, denn sonst wäre die Existenz der sowohl in der homo-DNA.^[22–24] als auch in der p-RNA-Reihe (Tabelle 2 und Lit. [1]) nachgewiesenen isochiralen Guanin-Isoguanin-Paarung und schließlich auch die der heterochiralen Paarung Isoguanin-Cytosin (Tabelle 2 und Abb. 3) nicht erklärbar^[34]. Dennoch ungewiß bleibt die Zuordnung deshalb, weil für ein D/L-Isoguanosin-Paar nebst dem dreizähligen RWC-Modus vier weitere, allerdings nur zweizählige zentrosymmetrische Paarungsmodi denkbar sind, die formal alle den paarungstopologischen Anforderungen des p-RNA-Rückgrats entsprechen. Von diesen beansprucht vor allem der Doppel-Hoogsteen(DH)-Modus Beachtung^[35]: Durch ihn kann sich (tautomerieunabhängig) ein zentrosymmetrischer Duplex bilden, dem das Potential zu weiterer Strangaggregation nach dem RWC-Modus zukommt, ebenso wie umgekehrt beim quasi-zentrosymmetrischen RWC-Duplex zusätzliche Strangaggregation nach dem DH-Modus möglich ist (Abb. 7 oben). Ein alternatives Aggregationsmuster des RWC-Duplexes ist in Abbildung 7 unten gezeigt.

Im Gegensatz zu Isoguanin bestehen für Guanin unseres Wissens bislang keine Anhaltspunkte dafür, daß gegebenenfalls ein 3H-Tautomer zur Bildung einer quasi-zentrosymmetrischen, dreizähligen Guanin-Guanin-Paarung nach dem RWC-Modus

zur Verfügung stünde. In der Tat scheinen uns die in den bisherigen Versuchen festgestellten Besonderheiten des D/L-(G₈)-Paarungskomplexes darauf hinzuweisen, daß die homopurinischen D/L-Selbstpaarungskomplexe von pr(G₈) und pr(isoG₈) unter den verwendeten Bedingungen nicht den gleichen Paarungsmodus betätigen. Nach Symmetrie- und Modellbetrachtungen sollte eine alternierend aus D- und L-Strängen bestehende Guanin-Tetrad (H-Paarungsmodus) mit durchgehend antiparalleler Strangorientierung ebenso einem „Hoogsteen-Verbot“^[1, 41] unterliegen wie dies in der isochiralen Reihe der Fall ist. Hingegen erscheint nach solchen Betrachtungen eine Duplexbildung nach dem (quasi-zentrosymmetrischen) RH-Modus erlaubt, wobei jeweils die eine der beiden Guaninbasen eines Paares die *anti*-Konformation, die andere die *syn*-Konformation einzunehmen hätte. Letzteres könnte unter anderem die UV-spektroskopisch festgestellte Hysterese des Paarungsvorganges erklären. Das Phänomen der quasi-racemischen Guanin-Guanin-Paarung (und wohl nicht nur dieses) verlangt und verdient weitere Untersuchungen.

Mit den hier beschriebenen Beobachtungen ist die Existenz von Purin-Pyrimidin- und Purin-Purin-Paarungen zwischen homochiralen p-RNA-Strängen entgegengesetzten Chiralitätssinns nachgewiesen. Die Auswahlregeln dieser Paarungsvorgänge (Tabelle 3) sind verschieden von jenen der Paarung zwischen

Tabelle 3.

Basenpaare	Konformationstyp an nucleosidischen Bindungen [a]	Paarungsmodus [a]
isoG/isoG	<i>anti/anti</i>	RWC und/oder DH
G/G	<i>syn/anti</i>	RH
isoG/C	<i>anti/anti</i>	RWC
G/isoC	<i>anti/anti</i>	RWC
Dp/T	<i>anti/anti</i>	RWC

[a] Hypothetisch.

homochiralen Strängen gleichen Chiralitätssinns (heterochirale versus isochirale Paarung). Soweit bisher beobachtet, ist die isochirale Paarung durchwegs stärker als die heterochirale, und in beiden Fällen ist die Purin-Pyrimidin-Paarung stärker als die Purin-Purin-Paarung. Damit erweist sich unter allen vier Paarungsvarianten jene als die stärkste, welche bei den natürlichen Nucleinsäuren dominiert, nämlich die isochirale Purin-Pyrimidin-Paarung. Die Aufdeckung von Zusammenhängen solcher Art gehört zu den Voraussetzungen eines Entwurfs von Vorstellungen und Experimenten zur Frage nach den chemischen Möglichkeiten eines Ursprungs der Homochiralität der natürlichen Nucleinsäuren.

Eingegangen am 9. Februar 1996 [Z 8798]

Stichworte: Basenpaarung · Oligonucleotide · RNA

- [1] S. Pitsch, R. Krishnamurthy, M. Bolli, S. Wendeborn, A. Holzner, M. Minton, C. Lesueur, I. Schlönvogt, B. Jaun, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 1621–1635.
- [2] P. Lohse, B. Oberhauser, B. Oberhauser-Hofbauer, G. Baschang, A. Eschenmoser, *Croat. Chim. Acta*, im Druck.
- [3] A. Eschenmoser, *Pure Appl. Chem.* **1993**, 65, 1179–1188.
- [4] S. Pitsch, S. Wendeborn, B. Jaun, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 2161–2183.
- [5] S. Pitsch, E. Pombo-Villar, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1994**, 77, 2251–2285.
- [6] A. Eschenmoser („Towards a Chemical Etiology of the Natural Nucleic Acids' Structure“) in Proc. R. A. Welch Found., 37. Conf. Chem. Res. 40 Years of the DNA Double Helix, R. A. Welch Foundation, Houston, TX, USA, **1993**, 201–235.
- [7] DNA-Oligonucleotide bilden Triplex mit den Paarungsmustern WC-H (Pyrimidin-Purin-Pyrimidin) und WC-RH (Pyrimidin-Purin-Purin) sowie Quadru-

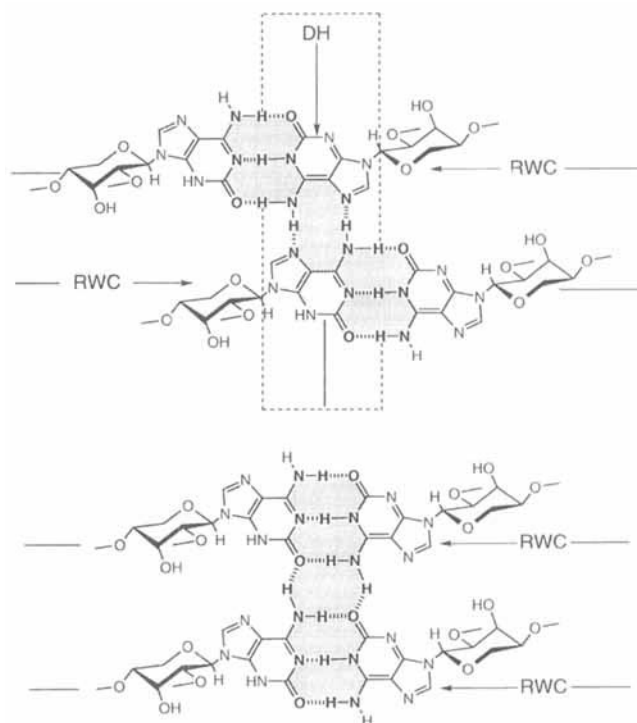


Abb. 7. Hypothetische Konstitutionsmodelle für die Aggregation eines racemischen RWC-Duplexes von D-pr(isoG₈) mit L-pr(isoG₈).

- plexe des H-Paarungstyps (Guanin-Tetraden); vgl. Literaturübersichten z.B. in Lit. [8–10].
- [8] K. Umemoto, M. H. Sarma, G. Gupta, J. Luo, R. H. Sarma, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4539–4545.
- [9] I. Radhakrishnan, D. J. Patel, *Biochemistry* **1994**, *33*, 11405–11416.
- [10] C. H. Kang, X. Zhang, R. Ratliff, R. Moyzis, A. Rich, *Nature (London)* **1992**, *356*, 126–131.
- [11] J. Hunziker, H.-J. Roth, M. Böhlinger, A. Giger, U. Diederichsen, M. Göbel, Ravichandran Krishnan, B. Jaun, C. Leumann, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 259–352.
- [12] G. F. Joyce, L. E. Orgel, *J. Mol. Biol.* **1986**, *188*, 433–441.
- [13] L. E. Orgel, *Nature (London)* **1992**, *358*, 203–209.
- [14] Über Beispiele, in welchen dieses Handicap in der DNA-Reihe umgangen ist, vgl. [15, 16] und die Arbeiten von G. von Kiedrowski et al. [17].
- [15] T. Wu, L. E. Orgel, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5496–5501.
- [16] H. Rembold, L. E. Orgel, *J. Mol. Evol.* **1994**, *38*, 205–210.
- [17] D. Sievers, G. von Kiedrowski, *Nature (London)* **1994**, *369*, 221–224, zit. Lit.
- [18] In einer neueren experimentellen Arbeit kommen Garbesi et al. [19] zum Schluß, daß entgegen anderen Literaturangaben L-DNA-Stränge (mit kanonischen Basen) weder mit parallel noch antiparallel komplementären (D)-DNA-Strängen spezifisch paaren. Nach van Boeckel et al. [20] soll auf Grund von NMR-Daten L-d(CAAGG) mit D-d(CCUUG) und D-d(GUUC) in konstitutionell nicht näher definierter Art eine (starke) Paarung eingehen.
- [19] A. Garbesi, M. L. Capobianco, F. P. Colonna, L. Tondelli, F. Arcamone, G. Manzini, C. W. Hilbers, J. M. E. Aelen, M. J. J. Blommers, *Nucleic Acids Res.* **1993**, *21*, 4159–4165, zit. Lit.
- [20] C. A. A. van Boeckel, G. M. Visser, R. A. Hegstrom, J. H. van Boom, *J. Mol. Evol.* **1987**, *25*, 100–105.
- [21] In Analogie zur Guanin-Isoguanin-Paarung in der Homo-DNA-Reihe vgl. Lit. [6, 22–24].
- [22] K. Groebke („Über Purin-Purin-Paarungen bei Hexopyranose-Nukleinsäuren“), Dissertation Nr. 10149, ETH Zürich, **1993**.
- [23] K. Groebke, W. Fraser, J. Hunziker, L. Peng, U. Diederichsen, K. Zimmermann, A. Holzner, C. Leumann, A. Eschenmoser, noch unveröffentlicht.
- [24] A. Eschenmoser, E. Loewenthal, *Chem. Soc. Rev.* **1992**, *21*, 1–16.
- [25] Über (homochirale) DNA-Duplexe mit paralleler Strangorientierung, bei welchen Adenin- mit Thymin-Basen bei *anti/anti*-Konformation der Basenverknüpfungen nach dem RWC-Modus gepaart sind, vgl. Lit. [26].
- [26] N. Pattabiraman, *Biopolymers* **1986**, *25*, 1603–1606; N. B. Ramsing, T. M. Jovin, *Nucleic Acids Res.* **1988**, *16*, 6659–6676; M. W. Germann, B. W. Kalisch, J. H. van de Sande, *Biochemistry* **1988**, *27*, 8302–8306.
- [27] G. F. Joyce, G. M. Visser, C. A. A. van Boeckel, J. H. van Boom, L. E. Orgel, J. van Westren, *Nature (London)* **1984**, *310*, 602–604.
- [28] Die schwache Komplexbildung, die im 1:1-Gemisch L-pr(G_8)/D-pr(C_8) beobachtet wird (siehe Lit. [1] und Tabelle 2), dürfte ebenfalls einer Paarung des RWC-Typs entsprechen, nämlich einer (zweizähligen) Guanin(NH, NH₂) → Cytosin(=O, =N)-Paarung.
- [29] A. Eschenmoser, M. Dobler, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 218–259.
- [30] Über die Synthese von p-RNA-Mononucleosiden und die (maschinelle) Synthese von p-RNA-Oligonucleotiden finden sich Angaben in vorläufiger Form in Lit. [4] und Lit. [1]. Syntheseverfahren und Produktcharakterisierungen werden detailliert in *Helv. Chim. Acta* beschrieben werden.
- [31] C. R. Cantor, P. R. Schimmel, *Biophysical Chemistry. Part III: The Behavior of Biological Macromolecules*, Freeman, San Francisco, **1980**, S. 1135–1139.
- [32] Daß der L-pr(G_8)/D-pr[(5-methyl-isoC₈)]-Duplex nicht so stabil ist wie der L-pr(isoG₈)/D-pr(C_8)-Duplex könnte durch einen sterisch bedingten Propeller-Twist verursacht sein; dem würde auch die Beobachtung entsprechen, daß D-pr(isoG₈) und D-pr[(5-methyl-isoC₈)] – überraschenderweise und im Gegensatz zur DNA-Reihe [33] – keinen Duplex bilden.
- [33] Aus Stabilitätsgründen (vgl. Lit. [36]) wurde nicht Isocytosin, sondern dessen 5-Methylderivat verwendet. Zur (isochiralen) Paarung von Isoguanin mit Isocytosin in der DNA-Reihe vgl. neben Lit. [36]: A. Rich in *Horizons in Biochemistry* (Hrsg.: M. Kasha, B. Pullmann), Academic Press, London, **1962**, S. 103–126; C. Y. Switzer, S. E. Moroney, S. A. Benner, *Biochemistry* **1993**, *32*, 10489–10496.
- [34] Nach der Literatur (J. Sepiol, Z. Kazimierzczuk, D. Shugar, *Z. Naturforsch. C* **1976**, *31*, 361–370; R. S. Norton, R. P. Gregson, R. J. Quinn, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 339–341) sollen N-9-substituierte Isoguanin-Derivate in wäßriger neutraler Lösung neben der Enolform hauptsächlich in der 1H-Lactamform vorliegen (vgl. auch F. Seela, C. Wei, Z. Kazimierzczuk, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1843–1854). Demgegenüber vermuten wir, daß die beiden Lactamformen (1H und 3H) die beiden wesentlichen Tautomere des Isoguaninkerns sind (vgl. Lit. [23]).
- [35] Zwei der verbleibenden (als weniger wahrscheinlich eingestuft) Möglichkeiten wären zweizählige Varianten des dreizähligen RWC-Modus, wobei jeweils identische Isoguanin-Tautomere ein Paar bilden könnten. Die dritte wäre eine zentrosymmetrische zweizählige Selbstpaarung der Lactam-Gruppierung des 3H-Tautomers (sterisch gehindert).
- [36] C. Roberts, R. Bandaru, C. Switzer, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3601–3604; T. Horn, C.-A. Chang, M. L. Collins, *ibid.* **1995**, *36*, 2033–2036.

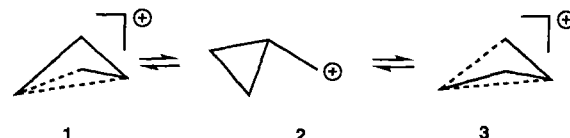
Triaxanmethyl-Kation und 2,10-p-[3².5⁶]Octahedrandimethyl-Dikation**

George A. Olah*, Herwig A. Buchholz*, G. K. Surya Prakash*, Golam Rasul, James J. Sosnowski, Roger K. Murray, Jr.*, Mikhael A. Kusnetsov, Shelue Liang und Armin de Meijere*

Professor Ivar Ugi zum 65. Geburtstag gewidmet

Cyclopropylmethyl-Kationen gehören zu einer der am besten untersuchten Klassen von Carbokationen. Die über kationische Zwischenstufen rasch erfolgende wechselseitige Umlagerung von Cyclopropylmethyl-, Cyclobutyl- und Homoallyl-Derivaten ineinander hat beträchtliche Aufmerksamkeit erlangt^[1]. Cyclopropylmethyl-Kationen waren die ersten, die „nichtklassisch“^[1, 2] genannt wurden; die zahlreichen interessanten Studien zur direkten NMR-spektroskopischen Beobachtung von Cyclopropylmethyl-Kationen sind kürzlich zusammengefaßt worden^[2g].

Das unsubstituierte Cyclopropylmethyl-Kation C₄H₇⁺ wurde anhand der ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren unter Bedingungen langer Lebensdauer von Olah et al. bereits 1970 charakterisiert^[3]. Nachfolgende Tieftemperatur-NMR-Untersuchungen an ¹³C-^[4, 5] und ²H-markierten Verbindungen^[6] einschließlich NMR-Messungen im festen Zustand sowie ab-initio-Rechnungen auf hohem Niveau^[7b] konnten klassische Cyclopropylmethyl- und Cyclobutyl-Kation-Strukturen ausschließen. Das Cyclopropylmethyl-Kation liegt als rasch äquilibrierende Mischung der nichtklassischen Bicyclobutonium-Kationen (1 und 3) und des bisektierten Cyclopropylmethyl-Kations 2 vor^[5–7].



[*] Prof. G. A. Olah, Dr. H. A. Buchholz, Prof. G. K. S. Prakash, Dr. G. Rasul

Loker Hydrocarbon Research Institute and Department of Chemistry
University of Southern California
University Park, Los Angeles, CA 90089-1661 (USA)
Telefax: Int. + 213/740-6679
E-mail: prakash@methyl.usc.edu

Prof. R. K. Murray, Jr., Dr. J. J. Sosnowski
Department of Chemistry and Biochemistry
University of Delaware
Newark, DE 19716 (USA)
Telefax: Int. + 302/831-6335

Prof. Dr. A. de Meijere, Doz. Dr. M. A. Kusnetsov, Dr. S. Liang
Institut für Organische Chemie der Universität
Tammannstraße 2, D-37077 Göttingen
Telefax: Int. + 551/39-9475
E-mail: amejier1@gwdg.de

[**] Stable Carbocations, 298. Mitteilung. Diese Arbeit wurde an der University of Southern California vom Loker Hydrocarbon Research Institute und von der National Science Foundation, an der University of Delaware von der University of Delaware Research Foundation und an der Universität Göttingen vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Die systematischen Namen für das 2-Triaxanmethyl-Kation und das 2,10-p-[3².5⁶]Octahedran-2,10-dimethyl-Dikation sind 2-Tetracyclo[3.3.1.0^{2,4}.0^{3,7}]nonanmethyl-Kation bzw. 2,10-Hep-tacyclo[6.4.0.0^{2,4}.0^{3,7}.0^{5,12}.0^{6,10}.0^{9,11}]dodecandimethyl-Dikation. Das letztere Gerüst ist auch als Ditraxan [21] bezeichnet worden, doch bevorzugen wir den anschaulicheren Trivialnamen p-[3².5⁶]Octahedran für den Stammkohlenwasserstoff und dessen Derivate. – 297. Mitteilung: N. J. Head, G. K. S. Prakash, A. B. Hashimi, G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12005.