

beiden Full-potential-Methoden ergaben nahezu identische Energiedifferenzen und Bandstrukturen. Die hier vorgestellten Energiedifferenzen für Al, Ga, In und Tl stammen aus FP-LMTO-Rechnungen, die Bandsstrukturen und Energiedifferenzen für NR-Tl aus FLAPW-Rechnungen.

Im Fall der FLAPW-Rechnungen wurde für alle Elemente ein gut konvergierter Satz ebener Wellen mit einem Abbruchparameter $R_{\text{m}}K_{\text{max}}$ von 9.0 verwendet. Die Ga-3d-, In-4d- und Tl-5d-Zustände wurden als lokale Orbitale behandelt. Das Austausch-Korrelationspotential wurde gemäß Perdew et al.^[16a] parametrisiert. Die Integration im irreduziblen Teil der Brillouin-Zone wurde mit der Tetraedermethode durchgeführt. Bei den FP-LMTO-Rechnungen wurden für alle Elemente s-, p- und d-Basisfunktionen zur Konstruktion der Valenzänder verwendet. Bei Ga, In und Tl enthielt der Basissatz zudem die d-Pseudorumpfzustände, was immer einen einzigen, vollständig hybridisierenden Basissatz zur Folge hatte. Das Austausch-Korrelationspotential wurde gemäß Hedin und Lundqvist^[16b] parametrisiert. Die Integration im irreduziblen Teil der Brillouin-Zone wurde mit der speziellen k-Punkt-Methode und einer Gauß-Verschmierung von 20 mRy durchgeführt. Für beide Methoden wurden alle erforderlichen Konvergenztests durchgeführt (z.B. Erhöhen der Zahl der k-Punkte für die Summierung über die Brillouin-Zone).

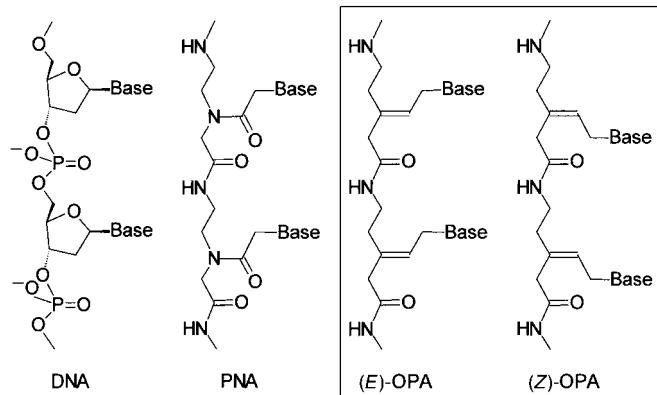
Eingegangen am 6. September 1999 [Z13973]

- [1] J. Donohue, *The Structure of the Elements*, Wiley, New York, **1974**.
- [2] D. G. Pettifor, *Bonding and Structure of Molecules and Solids*, Clarendon, Oxford, **1995**.
- [3] U. Häussermann, S. I. Simak, I. A. Abrikosov, S. Lidin, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 904.
- [4] U. Häussermann, S. I. Simak, R. Ahuja, B. Johansson, S. Lidin, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2155; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2017.
- [5] O. Schulte, W. B. Holzapfel, *Phys. Rev. B* **1997**, *55*, 8122.
- [6] S. I. Simak, U. Häussermann, R. Ahuja, S. Lidin, B. Johansson, *Phys. Rev. Lett.*, eingereicht.
- [7] K. Takemura, K. Kobayashi, M. Arai, *Phys. Rev. B* **1998**, *58*, 2482.
- [8] N. E. Christensen, S. Satpathy, Z. Pawłowska, *Phys. Rev. B* **1986**, *34*, 5977.
- [9] J. K. Burdett, *Chemical Bonding in Solids*, Oxford University Press, Oxford, **1995**.
- [10] Um die N_p/N_s -Verhältnisse verschiedener Elemente vergleichen zu können, wählten wir die Größe der Muffin-tin-Kugeln so, dass die Verhältnisse V_{MT}/V_0 zwischen dem Volumen, das die Muffin-tin-Kugeln in der Elementarzelle einnehmen (V_{MT}), und dem des jeweiligen Grundzustands (V_0) der verschiedenen Elemente immer konstant war.
- [11] C. E. Moore, *Atomic Energy Levels*, National Bureau of Standards, Washington, DC, **1949**. ϵ_p entspricht der negativen experimentell ermittelten Ionisierungsenergie für die Ionisierung aus dem entsprechenden p-Orbital; ϵ_s wurde aus ϵ_p durch Subtraktion der niedrigsten s → p-Anregungsenergie unter Erhaltung der Spinzmultiplizität errechnet.
- [12] J. C. Phillips, *Bonds and Bands in Semiconductors*, Academic Press, New York, **1973**.
- [13] P. Blaha, K. Schwarz, J. Luitz, *Program WIEN97: A Full Potential Linearized Augmented Plane Wave Package for Calculating Crystal Properties* (K. Schwarz, Technische Universität Wien, Österreich), **1999** (ISBN 3-9501031-0-4).
- [14] J. M. Wills, unveröffentlichte Ergebnisse; J. M. Wills, B. R. Cooper, *Phys. Rev. B* **1987**, *36*, 3809.
- [15] R. Ahuja, O. Eriksson, J. M. Wills, B. Johansson, *Phys. Rev. Lett.* **1995**, *75*, 3473; S. I. Simak, U. Häussermann, I. A. Abrikosov, O. Eriksson, J. M. Wills, S. Lidin, B. Johansson, *Phys. Rev. Lett.* **1997**, *79*, 1333.
- [16] a) J. P. Perdew, J. A. Chevary, S. H. Vosko, K. A. Jackson, M. R. Pederson, D. J. Singh, C. Fiolhais, *Phys. Rev. B* **1992**, *46*, 6671; b) L. Hedin, B. I. Lundqvist, *J. Phys. C* **1971**, *4*, 2064.

Olefinische Peptidnucleinsäuren (OPAs): neue Aspekte hinsichtlich der Erkennung von DNA durch PNA**

Rolf Schütz, Michel Cantin, Christopher Roberts, Beate Greiner, Eugen Uhlmann und Christian Leumann*

Die Polyamid- oder Peptidnucleinsäuren (PNAs), erstmals 1991 beschrieben,^[1] sind ein DNA-Analogon, welches gänzlich aus einem achiralen Polyamid-Rückgrat aufgebaut ist (Schema 1). PNAs binden sequenzspezifisch und mit hoher



Schema 1. Ausschnitte aus den chemischen Strukturen von Desoxyribonucleinsäuren (DNAs), Polyamid- oder Peptidnucleinsäuren (PNAs) sowie (E)- und (Z)-olefinischen Polyamidnucleinsäuren ((E)- bzw. (Z)-OPAs).

Affinität komplementäre DNA und RNA gemäß den Watson-Crick-Basenpaarungsregeln.^[2] Ihrer strukturellen Einfachheit und ihrer beachtlichen funktionellen Eigenschaften wegen fanden PNAs nicht nur Anwendung als Werkzeug in der Molekularbiologie,^[3] sondern beeinflussten auch wesentlich die Antisense-Forschung^[4] und nicht zuletzt die präbiotische Chemie.^[5] Die chemischen und biologischen Eigenschaften von PNAs wurden kürzlich in Übersichtsartikeln zusammenfassend beschrieben.^[6]

Ein wesentliches Strukturmerkmal der PNAs ist die zentrale Amideeinheit zwischen den Basen und dem Rückgrat. Diese tertiäre Amidfunktion ist konformativ labil und tritt in nichtkomplexierter PNA sowohl als Z- als auch als E-Rotamer auf.^[7] In PNA/DNA-,^[8, 9] PNA/RNA-^[7] und PNA/PNA-Komplexen^[10] hingegen liegt gemäß NMR-Spektroskopie und Röntgenstrukturanalyse ausschließlich die Z-Form vor. Frühe Arbeiten zur Computer-Modellierung von PNA-

[*] Prof. C. Leumann, Dipl.-Chem. R. Schütz, Dr. M. Cantin,

Dr. C. Roberts

Departement für Chemie und Biochemie der Universität

Freibstrasse 3, 3012 Bern (Schweiz)

Fax: (+41) 31-631-3422

E-mail: leumann@ioc.unibe.ch

Dr. B. Greiner, Dr. E. Uhlmann

Hoechst-Marion-Roussel Deutschland GmbH

Chemische Forschung G 838

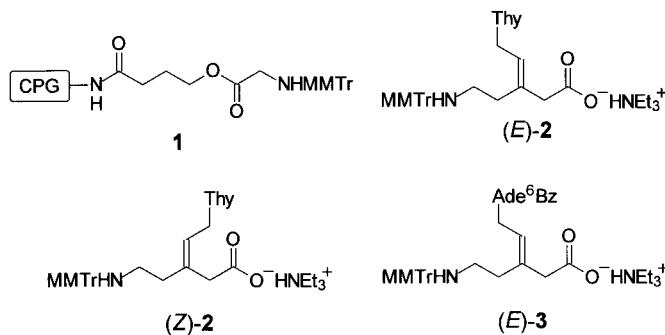
65926 Frankfurt am Main (Deutschland)

[**] Das Team der Universität Bern dankt dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und der Novartis Pharma AG, Basel, für großzügige finanzielle Unterstützung.

Komplexe deuteten auf Wasserstoffbrückenbindungen innerhalb oder zwischen konsekutiven PNA-Einheiten hin und beschrieben deren präorganisierende Wirkung auf die Sekundärstruktur.^[11, 12] Solche Wasserstoffbrückenbindungen konnten jedoch in den hochauflösten Strukturen nicht nachgewiesen werden.

Um nun die Vielfalt der rotameren Formen in PNAs einzuschränken und um die strukturelle und elektrostatische Bedeutung der zentralen Amidfunktion für die DNA- und RNA-Erkennung zu beleuchten, haben wir die olefinischen Polyamidnucleinsäuren (OPAs) entworfen, in welchen diese Amidfunktion durch eine isostrukturelle C-C-Doppelbindung in entweder der *E*- oder der *Z*-Konfiguration ersetzt ist (siehe Schema 1). Über die Synthese der monomeren (*E*)- und (*Z*)-OPA-Bausteine mit der Nucleobase Thymin berichteten wir bereits an anderer Stelle.^[13, 14] Hier beschreiben wir die Synthese von (*E*)- und (*Z*)-OPA-Oligomeren sowie erste Untersuchungen zur Basenpaarung mit komplementärer DNA.

Die Synthese von PNA-Oligomeren mit einzelnen OPA-Einheiten gelang mit den Bausteinen (*E*)/(*Z*)-**2** und (*E*)-**3** gemäß der Monomethoxytrityl(MMTr)/Acyl-Schutzgruppen-



strategie, welche sich bereits früher in der Synthese von PNAs bewährt hat.^[15] Diese Methode wurde wegen ihrer milden Bedingungen zur Entfernung der Schutzgruppen und ihrer Kompatibilität mit der DNA-Synthese gewählt.

In einer ersten Serie von Experimenten wurden die PNA-Chimären **5–9** (Tabelle 1), welche einzelne t^{*E*}- ((*E*)-**2**) oder t^{*Z*}-Mutationen ((*Z*)-**2**) an ausgewählten Positionen der Sequenz enthielten, mit einem Hydroxyhexylamid-C-Terminus versehen waren und eine natürliche Thymidineinheit am

Tabelle 1. Massenspektrometrie-Daten und *T_m*-Werte [°C] (UV-Schmelzkurven, 260 nm) von DNAs, PNAs und PNA-Sequenzen, die eine (*E*)-**2**- oder (*Z*)-**2**-Einheit enthalten, mit antiparallel komplementärer DNA (*c* = 4 μm in 100 mM NaCl, 10 mM Na₂HPO₄, 0,1 mM EDTA, pH 7,0). Großbuchstaben: Desoxynukleotide; Kleinbuchstaben: PNA-Einheiten; t^{*Z*} = (*Z*)-**2**-Einheit, t^{*E*} = (*E*)-**2**-Einheit, hex = *n*-Hydroxyhexylamid; g = Hydroxyethylglycyl-Variante des PNA-Guanin-Monomers ((Guanin-9-yl)acetyl-N-(2-hydroxyethyl)glycin).

		<i>m/z</i> ber.	<i>m/z</i> gef. (ESI ⁺ -MS)	<i>T_m</i> (antiparallele DNA) ^[a]
4	Tgttagatcaact-hex	3132.0	3132.7	46,4
5	Tgt ^Z agatcaact-hex	3115.0	3115.0	43,4
6	Tgttagat ^Z caact-hex	3115.0	3114.6	32,2
7	Tgttagat ^E caact-hex	3115.0	3115.1	39,9
8	Tgt ^E agatcaact-hex	3115.0	3115.2	43,3
9	Tgttagatcaact ^E -hex	3115.0	3115.0	47,7
10	d(GTAGATCACT)	–	–	33,5

[a] d(AGTGATCTAC).

N-Terminus trugen, nach bekanntem Verfahren hergestellt^[16] und mittels Elektrospray(ESI)-Massenspektrometrie auf ihre strukturelle Integrität überprüft. Die N-terminale Thymidineinheit wurde eingeführt, um die Reinigung der Oligomere zu vereinfachen (Gelelektrophorese) und um die Wasserlöslichkeit zu erhöhen.

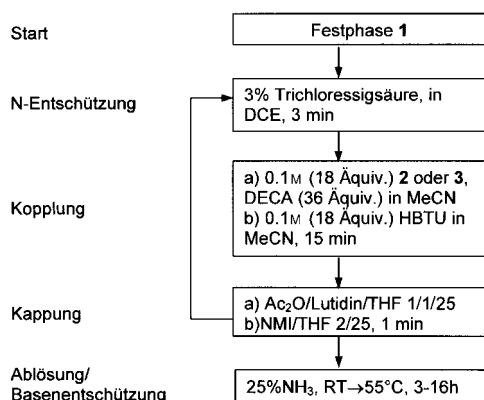
Die Synthesen der vollständig modifizierten (*E*)- und (*Z*)-OPA-Decapeptide **13–15**, **17** und **18** (Tabelle 2) begannen mit der glycinhaltigen Festphase **1** und wurden im 1-μmol-Maßstab mit einem Pharmacia-Gene-Assembler-DNA-Syntheseautomaten, welcher entsprechend umprogrammiert war, hergestellt (Schema 2).

Die Kopplungsausbeuten pro Elongationsschritt lagen gemäß MMTr-Test für die OPA-Bausteine **2** und **3** bei 88–95 % und waren damit etwas niedriger als die bei der Synthese der PNA-Kontrollsequenz **12** (> 98 % pro Schritt). Während die Oligomere **12–14** mit freien N-Termini synthetisiert wurden, versah man die Oligomere **15–18** im letzten Schritt durch Reaktion mit einem Thymidin- oder Desoxycytidinphosphoramidit-DNA-Baustein unter typischen DNA-Synthesebedingungen^[17] mit einer Phosphonamat-Kappe. Die solcherart eingeführte negative Ladung diente wiederum der Erhöhung der Wasserlöslichkeit und der Erleichterung der Reinigung der Oligomere. Nach vollständigem Entschützen und Freisetzen vom Trägermaterial mit konzentriertem Ammoniak (Raumtemperatur (RT) oder 55 °C, 3 oder 16 h) erhielt man Oligomere mit einer C-terminalen Glycin-

Tabelle 2. Massenspektrometrie-Daten und *T_m*-Werte [°C] von DNAs, PNAs und vollständig modifizierten (*E*)- und (*Z*)-OPA-Sequenzen mit antiparalleler und paralleler komplementärer DNA (*c* = 4 μm in 100 mM NaCl, 10 mM Na₂HPO₄, 0,1 mM EDTA, pH 7,0). a^{*E*} = (*E*)-**3**-Einheit; für weitere Abkürzungen siehe Tabelle 1.

		<i>m/z</i> ber.	<i>m/z</i> gef.	<i>T_m</i>	parallele DNA
				antiparallele DNA	
11	d(T) ₁₀	2980.0	2977.2 ^[a]	20,7	
12	(t) ₁₀ -Gly-NH ₂	2736.7	2736.6 ^[a]	66,9	
13	(t ^Z) ₁₀ -Gly-NH ₂	2566.8	2568.5 ^[a]	23,0	
14	(t ^E) ₁₀ -Gly-NH ₂	2566.8	2566.6 ^[a]	23,5	
15	dT(t ^E) ₁₀ -Gly-NH ₂	2869.9	2890.3 ^[b]	n. b. ^[c]	n. b. ^[c]
16	dC(tttataata)-Gly-NH ₂	3060.9	3060.9 ^[b]	29,4	13,1
17	dC(t ^E t ^E t ^E a ^E t ^E a ^E t ^E a ^E t ^E a ^E) ^E -Gly-NH ₂	2891.0	2891.3 ^[b]	< 0	16,0
18	dC(t ^E t ^E t ^E a ^E t ^E a ^E t ^E a ^E t ^E a ^E) ^E -Gly-NH ₂	2891.0	2891.0 ^[b]	< 0	13,5

[a] MALDI-TOF-MS (Positiv-Ionen-Modus). [b] ESI⁺-MS. [c] n. b. = nicht bestimmt.



Schema 2. Cyclus und Synthesebedingungen für den Festphasenaufbau von OPA-Oligomeren: Abkürzungen: DCE = Dichlothan, DECA = Diethylcyclohexylamin, HBTU = *O*-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorophosphat, NMI = *N*-Methylimidazol.

amideinheit. Die Peptide **12–14** wurden anschließend mittels HPLC, die Peptide **15–18** mittels Polyacrylamid-Gelelektrophorese gereinigt. Wiederum konnte die strukturelle Integrität mittels ESI- oder matrixunterstützter Laser-Desorptions-Ionisations-Flugzeit(MALDI-TOF)-Massenspektrometrie bestätigt werden (siehe Tabelle 2).

Anfängliche Bedenken, dass die C-C-Doppelbindung (β,γ -ungesättigtes Amid) unter den Synthese- und Entschützungsbedingungen wandern könnte, wurden schnell zerstreut. Das ^1H -NMR-Spektrum des Trimers $t^Zt^Zt^Z$ -Gly-NH₂ (Rohprodukt), welches manuell im 10- μmol -Maßstab eigens zur Überprüfung dieses Sachverhalts hergestellt wurde, ergab keine Anhaltspunkte für das Vorhandensein tautomerer Produkte (<1%).

Die T_m -Analyse der chimären PNA/OPA-Oligomere **5–9** im Komplex mit ihrem antiparallelen DNA-Komplement deutete auf einen generellen Verlust an DNA-Affinität relativ zur unmodifizierten PNA-Sequenz **4** hin. Dies galt insbesondere für diejenigen Oligomere (**5–8**), in welchen die Modifikationen nicht am Ende der Sequenz lagen (Tabelle 1). Ein drastischer Rückgang wurde bei **6** und **7** festgestellt, in welchen sich die Modifikation im Zentrum der Sequenz befindet. Das Oligomer **7**, das den *t*^E-OPA-Baustein enthält, der die Geometrie der Basenverknüpfungseinheit in komplexerer PNA emuliert, scheint dabei das weniger destabilisierte zu sein ($\Delta T_m(7) = 6.5$, $\Delta T_m(6) = 14.2$ K).

Aus diesen Experimenten lassen sich zwei Schlüsse ziehen: 1) Eine geometrische Fehlorientierung der Basenverknüpfungseinheit ist mit einem Verlust an Komplexstabilität verbunden; 2) die stereochemische Einschränkung der Basenverknüpfungseinheit auf die paarungskompetente PNA-Konformation führt nicht zur Erhöhung, sondern zur Erniedrigung der DNA-Affinität. Unter der Annahme, dass der Ersatz der Amidfunktion durch die C-C-Doppelbindung einen vernachlässigbaren Einfluss auf die konformativen Präferenzen des Rests der PNA-Einheit hat, tritt damit ein wesentlicher elektrostatischer Beitrag der Amidfunktion zu den PNA-Paarungseigenschaften zutage.

Auch die reinen (*Z*)-OPA- und (*E*)-OPA-Decamere **13** bzw. **14** bilden Komplexe mit ihrem DNA-Komplement d(A)₁₀,

wie aus den entsprechenden UV-Schmelzkurven hervorgeht (Abbildung 1a). Die T_m -Werte sind von der gleichen Größenordnung wie der Wert des DNA-Kontrollduplex, aber wesentlich niedriger als der Wert des (PNA)₂/DNA-Triplex (Tabelle 2).

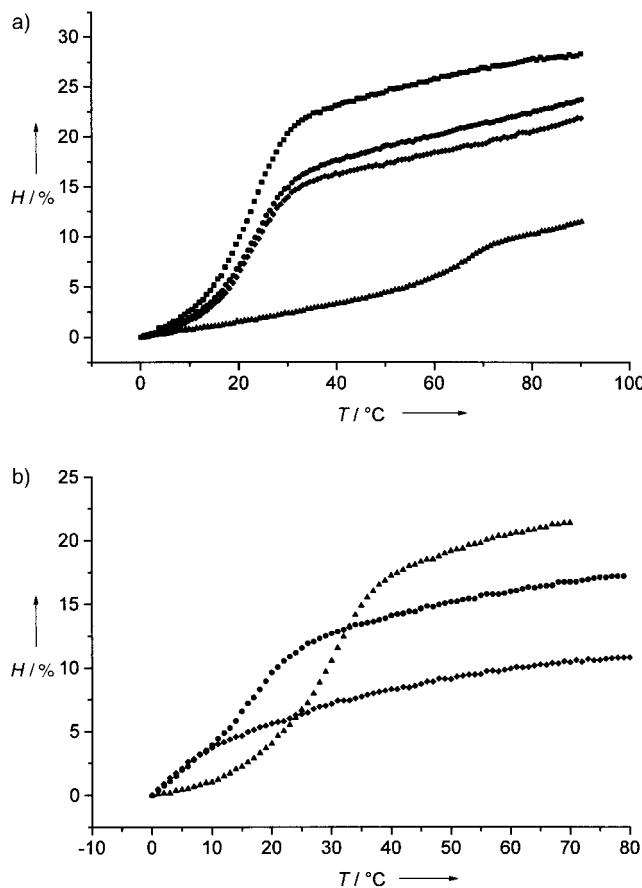


Abbildung 1. UV-Schmelzkurven (H = relative Hyperchromie, $\lambda = 260$ nm) von a) ● **11**/dA₁₀, ▲ **12**/dA₁₀, ■ **13**/dA₁₀ und ◆ **14**/dA₁₀ sowie b) ▲ **16**/antiparallele DNA, ● **17**/parallele DNA und ◆ **17**/antiparallele DNA. Oligonucleotid-Konzentrationen und Pufferbedingungen siehe Tabelle 2.

Interessanterweise scheinen weder die (*Z*)-OPA- noch die (*E*)-OPA-Homodecamere **13–15** Triplex mit d(A)₁₀ zu bilden. Dies geht aus einem Gel-Mobilitätsexperiment mit **15** hervor (Abbildung 2). Bei einem **15**:d(A)₁₀-Verhältnis von 2:1 erscheinen eine Bande, welche dem Komplex zugeordnet werden kann, und die Bande für nichtkomplexiertes **15** (Spur 3). Zugleich ist d(A)₁₀ fast nur noch in komplexierter Form vorhanden. Aus dieser Produktverteilung lässt sich schließen, dass unter den gegebenen Bedingungen nur Duplexbildung erfolgt. Die Annahme, dass kein Triplex vorliegt, wird sowohl durch die verschiedenartigen Formen der Schmelzkurven von OPA/DNA- und PNA/DNA-Hybriden (Abbildung 1) gestützt als auch dadurch, dass der T_m -Unterschied zwischen dem (PNA)₂/DNA-Triplex (**12**)₂:d(A)₁₀ und dem PNA/DNA-Duplex **16**:d(TATATTAAAA) groß ist, während er bei den Duplexen aus **13**, **14** und **17** und den entsprechenden DNA-Komplementen relativ klein ist (siehe Abbildung 1 und Tabelle 2). Für das Fehlen von Triplexstrukturen spricht außerdem, daß bei Schmelz-/Renaturierungscyclen

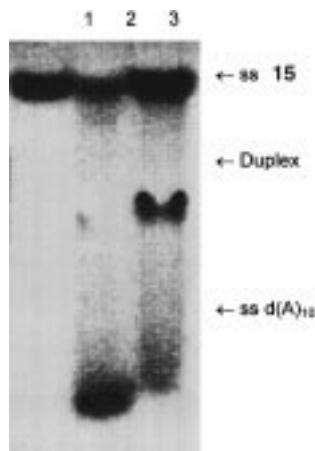


Abbildung 2. Bindung von **15** an d(A)₁₀. Fluoreszenzlösungsbild eines 20-proz. nichtdenaturierenden Polyacrylamidgels. Puffer: 90 mM TrisH·borat, pH 8.1, 10 mM MgCl₂. Die Proben wurden in 20 µL Beladungspuffer (8% Saccharose, 10 mM MgCl₂, 90 mM TrisH·borat) aufgenommen und bei 0 °C 20 min inkubiert. Das Gel wurde 1 h bei 120 V, anschließend 12 h bei 90 V ($T=5^{\circ}\text{C}$) entwickelt. Spur 1: **15**; Spur 2: **15**:d(A)₁₀ 1:1; Spur 3: **15**:d(A)₁₀ 2:1.

(0.5 Kmin⁻¹) keine Hysterese-Effekte auftreten. Damit scheinen sich die Eigenschaften von OPAs auch in diesem Bereich deutlich von denjenigen der PNAs zu unterscheiden.

Mit dem Oligomer **17**, in welchem die Thymin- und Adeninbasen asymmetrisch verteilt vorliegen, wollten wir die bevorzugte Strangorientierung in OPA/DNA-Duplexen eruieren (Tabelle 2). Dabei stellte sich heraus, dass **17**, in welchem die Basen in der paarungskompetenten PNA-Form präorganisiert sind, nur stabile Duplexe mit dem parallelen DNA-Komplement eingeht (siehe Abbildung 1 b). Damit unterscheiden sich die Eigenschaften von (*E*)-OPA-Sequenzen ein weiteres Mal deutlich von denjenigen der PNAs.

Das OPA-Oligoamid **18**, in welchem eine t^E-Einheit durch eine t^Z-Einheit ersetzt ist, wurde hergestellt, um den Effekt einer stereochemischen Fehlstelle auf das Paarungsverhalten zu untersuchen. Der Duplex mit dem entsprechenden parallelen DNA-Komplement hat wegen dieses strukturellen Fehlers einen T_m -Wert, der 2.5 K niedriger ist als der des Duplex mit **17**. Damit ist eine nicht vernachlässigbare energetische Präferenz für die stereochemisch einheitliche Anordnung der Basenverknüpfungselemente in OPA/DNA-Komplexen belegt.

Unsere Resultate lassen sich wie folgt zusammenfassen: 1) Sowohl (*E*)- als auch (*Z*)-OPA-Oligomere binden an komplementäre DNA mit ähnlicher Affinität wie DNA selbst; 2) anders als bei den PNAs gibt es bei homobasischen, Thymin-haltigen OPAs bislang keine Anzeichen einer Tripelhelixbildung ((OPA)₂/DNA); 3) im Gegensatz zu PNAs binden OPAs bevorzugt in paralleler Orientierung an DNA; 4) OPA-Oligomere, welche sowohl (*E*)- als auch (*Z*)-OPA-Bausteine enthalten, binden DNA mit niedrigerer Effizienz als stereochemisch einheitlich konfigurierte Oligomere.

Vor diesem Hintergrund lässt sich nun Einiges zur molekularen Erkennung von DNA durch PNA folgern: Die zentrale tertiäre Amidfunktion in der Basenverknüpfungseinheit in PNAs beeinflusst wesentlich Affinität und bevorzugte Strangorientierung in PNA/DNA-Duplexen. Außerdem

scheint sie für die Bildung von (PNA)₂/DNA-Triplexen verantwortlich zu sein. In erster Linie hängen diese Eigenschaften nicht von den konformativen Restriktionen ab, welche diese funktionelle Gruppe auf die Basenverknüpfungseinheit ausübt,^[18] sondern von deren elektrostatischen Eigenschaften. Ob hier Solvatationseffekte, indirekte Wasserstoffbrückenbindungen oder Dipoleffekte operativ sind, ist vorerst nicht geklärt und bedarf weiterer Experimente.

Die Untersuchung der OPAs hat in ihrem Ausmaß unerwartete Resultate zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung in der PNA/DNA-Erkennung geliefert. Diese Resultate sind wichtig im Hinblick auf künftige Modifikationen des PNA-Gerüsts mit dem Ziel, die chemischen und biologischen Eigenschaften zu verbessern. Außerdem eröffnet die Basenanknüpfungseinheit von OPAs, im Gegensatz zu der von PNAs, die Möglichkeit, einen vierten Substituenten an der Doppelbindung anzubringen. Dies dürfte z. B. zur Erhöhung der DNA-Affinität, zur Erhöhung der Wasserlöslichkeit sowie zum Anbringen von chemisch reaktiven Gruppen, welche auf komplementäre, gebundene DNA oder RNA wirken könnten, von Interesse sein.

Eingegangen am 22. September 1999 [Z 14047]

- [1] P. E. Nielsen, M. Egholm, R. H. Berg, O. Buchardt, *Science* **1991**, *254*, 1497–1500.
- [2] M. Egholm, O. Buchardt, L. Christensen, C. Behrens, S. M. Freier, D. A. Driver, R. H. Berg, S. K. Kim, B. Norden, P. E. Nielsen, *Nature* **1993**, *365*, 566–568.
- [3] *Peptide Nucleic Acids, Protocols and Applications* (Hrsg.: P. E. Nielsen, M. Egholm), Horizon Scientific, Norfolk, **1999**.
- [4] E. Uhlmann, *Chemie Unserer Zeit* **1998**, *32*, 150–160.
- [5] P. E. Nielsen, *Origins Life Evol. Biosphere* **1993**, *23*, 323–327.
- [6] a) P. E. Nielsen, G. Haaima, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 73–78; b) E. Uhlmann, A. Peyman, G. Breipohl, D. W. Will, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2954–2983; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2796–2823.
- [7] S. C. Brown, S. A. Thomson, J. M. Veal, D. G. Davis, *Science* **1994**, *265*, 777–780.
- [8] M. Leijon, A. Gräslund, P. E. Nielsen, O. Buchardt, B. Nordén, S. M. Kristensen, M. Eriksson, *Biochemistry* **1994**, *33*, 9820–9825.
- [9] L. Betts, J. A. Josey, J. M. Veal, S. R. Jordan, *Science* **1995**, *270*, 1838–1841.
- [10] H. Rasmussen, J. S. Kastrup, J. N. Nielsen, J. M. Nielsen, P. E. Nielsen, *Nat. Struct. Biol.* **1997**, *4*, 98–101.
- [11] Ö. Almarsson, T. C. Bruice, J. Kerr, R. N. Zuckermann, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 7518–7522.
- [12] Ö. Almarsson, T. C. Bruice, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 9542–9546.
- [13] C. D. Roberts, R. Schütz, C. J. Leumann, *Synlett* **1999**, 819–821.
- [14] M. Cantin, R. Schütz, C. Leumann, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4211–4214.
- [15] D. W. Will, G. Breipohl, D. Langner, J. Knolle, E. Uhlmann, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12069–12082.
- [16] E. Uhlmann, D. W. Will, G. Breipohl, D. Langner, A. Ryte, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2793–2797; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2632–2635.
- [17] W. Bannwarth, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1517–1527.
- [18] a) B. Hyrup, M. Egholm, P. E. Nielsen, P. Wittung, B. Nordén, O. Buchardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7964–7970; b) B. Hyrup, M. Egholm, O. Buchardt, P. E. Nielsen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1083–1088.