

chiral ist. Tatsächlich ist dieser Komplex sogar weniger symmetrisch ( $C_2$ ) als die anderen zwei  $D_2$ -symmetrischen, helicalen Diastereomere.

- [21] ESI-MS-Spektren von  $5 \times 10^{-4}$  mM Lösungen von **1a**, **1b** und **1c** in Dichlormethan/Acetonitril wurden mit einem LCQ-Gerät von Thermo-Finnigan aufgenommen.
- [22] Siehe Hintergrundinformationen für weitere Details.
- [23] Kristallstrukturanalyse von  $(\Delta, \Delta)$ -[Zn<sub>2</sub>{(S<sub>8</sub>)-**1a**}]<sub>3</sub>(BF<sub>4</sub>)<sub>4</sub>·2.5 THF·5 CH<sub>3</sub>CN: STOE-IPDS-Diffraktometer (MoK $\alpha$ -Strahlung),  $T = 193$  K. Kristallabmessungen  $0.25 \times 0.24 \times 0.17$  mm<sup>3</sup>,  $C_{164}H_{137}B_4F_{16}N_{17}O_{14.5}Zn_2$ ;  $M_r = 3055.89$ , orthorhombisch, Raumgruppe  $P2_12_12_1$ ,  $a = 28.3103(10)$ ,  $b = 33.0824(15)$ ,  $c = 35.7949(14)$  Å,  $V = 33525(2)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 8$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.211$  mg m<sup>-3</sup>,  $F(000) = 12640$ ,  $\theta_{\text{max}} = 22.47^\circ$ ,  $-30 < h < 30$ ;  $-35 < k < 35$ ;  $-38 < l < 38$ , 180 110 gemessene Reflexe, 43 248 unabhängige Reflexe ( $R_{\text{int}} = 0.2759$ ). Alle Nichtwasserstoffatome wurden anisotrop verfeinert und die H-Atome in berechneten Lagen eingegeben. 11 548 Reflexe  $I > 2\sigma(I)$  und 1776 verfeinerte Parameter,  $\text{GOF}(F^2) = 0.786$ , endgültige  $R$ -Werte:  $R_1 = 0.1067$ ,  $wR_2 = 0.2483$ , Flack-Parameter  $x = 0.01(2)$ , max./min. Restelektronendichte  $0.980/-0.539$  e Å<sup>-3</sup>. Die Strukturen wurden mit Direkten Methoden (SHELXS-97<sup>[24]</sup>) gelöst und gegen  $F^2$  verfeinert. CCDC-178150 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos über [www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html](http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html) erhältlich (oder können bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: Cambridge Crystallographic Data Centre, 12, Union Road, Cambridge CB2 1EZ; Fax: (+44) 1223-336-033; oder [deposit@ccdc.cam.ac.uk](mailto:deposit@ccdc.cam.ac.uk)).
- [24] G. M. Sheldrick, SHELXS-98, Program for the Solution of Crystal Structures, University of Göttingen, Göttingen (Germany), 1997.

## Orbitalwechselwirkungen in starken und schwachen Wasserstoffbrücken sind essentiell für die DNA-Replikation\*\*

Célia Fonseca Guerra und F. Matthias Bickelhaupt\*

Professor Friedrich Bickelhaupt zum 70. Geburtstag gewidmet

Nicht Watson-Crick-Wasserstoffbrücken, sondern hauptsächlich sterische Effekte, d.h. die Form der DNA-Basen, sind für die hohe Präzision bei DNA-Replikationen verantwortlich. Zu diesem Schluss kamen Kool et al.<sup>[1]</sup> nach der Durchführung einer Reihe eleganter Experimente. Sie zeigten unter anderem, dass 2,4-Difluortoluol (F), ein Isoster von Thymin (T), in einem Templatstrang die DNA-Polymerase-katalysierte Insertion von Desoxyadenosintriphosphat (dATP) kodiert und Adenin (A) die Insertion des Desoxynucleosidtriphosphats von 2,4-Difluortoluol (dFTP). Die Insertionen erfolgen trotz der üblicherweise angenommenen Apolarität von F und dessen fehlender Möglichkeit, Wasserstoffbrücken zu bilden.

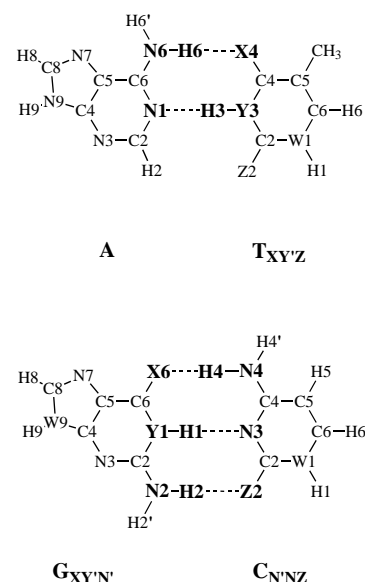
[\*] Dr. F. M. Bickelhaupt, Dr. C. Fonseca Guerra  
Abteilung Theoretische Chemie  
Scheikundig Laboratorium der Vrije Universiteit  
De Boelelaan 1083, 1081 HV Amsterdam (Niederlande)  
Fax: (+31) 20-444-7629  
E-mail: [bickel@chem.vu.nl](mailto:bickel@chem.vu.nl)

[\*\*] Wir danken der Stiftung Nationale Computerfaciliteiten (NCF) der Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO) für finanzielle Unterstützung. C.F.G. dankt der National Research School Combination-Catalysis (NRSCC) für ein Stipendium.

Die obige Schlussfolgerung hat zu einer kontroversen Diskussion mit experimentellen<sup>[1, 2]</sup> und theoretischen<sup>[3]</sup> Argumenten für und wider das Standardmodell geführt,<sup>[4]</sup> in dem Watson-Crick-Wasserstoffbrücken bei der DNA-Replikation eine Schlüsselrolle spielen. Insbesondere Evans und Seddon<sup>[3a]</sup> wiesen darauf hin, dass 2,4-Difluortoluol nach Ab-initio-Rechnungen nicht apolar ist und daher als Wasserstoff-Donor und -Acceptor fungieren kann. Sie folgerten, dass Kools Experimente das Standardmodell bestätigen.

Hier tragen wir Argumente für ein drittes Modell vor, in dem sowohl sterische Effekte als auch Wasserstoffbrücken essentiell sind und beide zum Erreichen einer hohen Präzision bei der DNA-Replikation zusammenwirken. Wichtige Punkte werden hierbei sein, dass die Nettobindungsstärke nicht zur Charakterisierung einer Wasserstoffbrücke ausreicht und dass das Verstehen und Vorhersagen ihrer Rolle sowie ihres Verhaltens die Kenntnis der unterschiedlichen Komponenten ihres Bindungsmechanismus voraussetzt. Insbesondere scheinen kovalente Kräfte (d.h. Ladungstransfer oder Donor-Acceptor-Orbitalwechselwirkungen) nicht nur einen entscheidenden Beitrag zur Stabilität von natürlichen Basenpaaren zu liefern,<sup>[5a, b]</sup> sondern auch zur Stabilität von Paaren wie AF, die durch schwache Wasserstoffbrücken zusammengehalten werden.

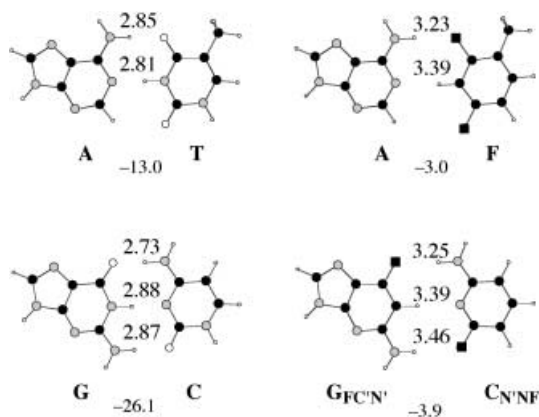
Unsere Resultate beruhen auf einer gründlichen Analyse von AT- und GC-Watson-Crick-Paaren (G = Guanin, C = Cytosin) sowie deren Mimetika, bei denen C=O- und N-H-Bindungen durch C-F und C-H ersetzt wurden (siehe Schema 1). Hierzu wurden Kohn-Sham-Dichtefunktionaltheorie(DFT)-Rechnungen auf dem BP86/TZ2P-Niveau mit dem ADF-Programm durchgeführt.<sup>[6]</sup> Wir weisen darauf hin, dass die Kohn-Sham-DFT trotz ihres Unabhängiges-Teilchen- oder Molekülorbital(MO)-Modell-Charakters prinzipiell exakte und in der Praxis mit den zur Verfügung stehenden Funktionalen ziemlich genaue Energiewerte ergibt, die die



Schema 1. Modellsysteme dieser Arbeit: AT- und GC-Watson-Crick-Basenpaare und deren Mimetika, in denen C=O- und N-H-Bindungen in T, G und C durch C-F- und C-H-Bindungen ersetzt wurden. A = Adenin, T = Thymin, G = Guanin, C = Cytosin; X, Z = Sauerstoff, Fluor, Wasserstoff; W, Y = Stickstoff, Kohlenstoff.

Elektronenkorrelation und verwandte Effekte wie Dispersion berücksichtigen.<sup>[7]</sup> Wasserstoffbrücken von AT- und GC-Paaren, die sich in der Gasphase befinden oder mikrosolvatisiert sind, aber auch die etwas schwächere Wasserstoffbrücke zwischen zwei Wassermolekülen können auf dem BP86/TZ2P-Niveau adäquat beschrieben werden.<sup>[5a,c]</sup>

Die Rechnungen ergeben, dass die Basenpaarungsenergie  $\Delta E$  (bei 0 °K) für AF mit  $-3.0 \text{ kcal mol}^{-1}$  etwa viermal kleiner ist als für AT ( $-13.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) und dass die Wasserstoffbrücken bei AF 0.4–0.6 Å länger sind als bei AT (Schema 2),



Schema 2. N6-X4- und N1-Y3-Abstände (in Å) bei AT und AF, sowie X6-N4-, Y1-N3- und N2-Z2-Abstände in GC und  $G_{FCN'}C_{N'NF}$  nach Kohn-Sham-DFT-Analysen auf BP86/TZ2P-Niveau (siehe auch Schema 1). F = 2,4-Difluortoluol.

was mit Ergebnissen anderer theoretischer Arbeiten übereinstimmt.<sup>[3c,g]</sup> Diese Resultate werfen mehrere Fragen auf: 1) Ist F wirklich ein Isooster von T, wenn es so große Änderungen der Wasserstoffbrückenlängen bezogen auf das Watson-Crick-Paar bewirkt? 2) Ist die A-F-Wechselwirkung überwiegend elektrostatischer Natur, wie es für schwache Wasserstoffbrücken erwartet wird,<sup>[8]</sup> oder enthält sie eine beträchtliche kovalente Komponente, wie sie für die stärkere Wasserstoffbrücke in AT nachgewiesen wurde?<sup>[5a,b]</sup> 3) Wie wichtig sind Wasserstoffbrücken für eine zuverlässige DNA-Replikation?

Zur Beantwortung der ersten Frage muss man sich bewusst machen, dass die „sterische Form“ oder – mit anderen Worten – die Kräfte, die die sterische Abstoßung verursachen, ihren Ursprung im quantenmechanischen Effekt der Pauli- (und nicht der elektrostatischen) Abstoßung zwischen den Ladungsverteilungen der beiden Fragmente haben.<sup>[7]</sup> Wir haben daher die eigentliche Wechselwirkungsenergie ( $\Delta E_{\text{int}}$ ) im Rahmen des Kohn-Sham-MO-Modells in drei physikalisch wohl definierte Terme zerlegt: die gemäß dem Pauli-Prinzip abstoßenden Orbitalwechselwirkungen zwischen den geschlossenen Schalen ( $\Delta E_{\text{Pauli}}$ ), die klassische elektrostatische Wechselwirkung ( $\Delta V_{\text{elst}}$ ) und die anziehenden Orbitalwechselwirkungen ( $\Delta E_{\text{oi}}$ ), d.h.  $\Delta E_{\text{int}} = \Delta E_{\text{Pauli}} + \Delta V_{\text{elst}} + \Delta E_{\text{oi}}$ .<sup>[7]</sup> Die Resultate sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Die Orbitalwechselwirkungen  $\Delta E_{\text{oi}}$  umfassen die häufig unterschiedenen anziehenden Beiträge Ladungstransfer, Polarisierung (Induktion) und Dispersion. Ob oder mit welcher Genauigkeit diese Beiträge quantifiziert werden können, ist umstritten. Daher sehen wir von einer weiteren Aufschlüsse-

Tabelle 1. Zerlegung der intrinsischen Basenpaarungsenergie  $\Delta E_{\text{int}}$  (in  $\text{kcal mol}^{-1}$ ) nach den Kohn-Sham-DFT-Analysen auf BP86/TZ2P-Niveau.<sup>[a]</sup>

	AF	AF*	AT	AB*
$\Delta E_{\text{Pauli}}$	7.8	41.5	38.7	36.7
$\Delta V_{\text{elst}}$	-7.0	-22.6	-31.8	-15.5
$\Delta E_{\text{oi}}$	-4.0	-16.0	-22.1	-12.0
$\Delta E_{\text{int}}$	-3.2	2.9	-15.2	9.2

[a]  $\Delta E_{\text{int}} = \Delta E_{\text{Pauli}} + \Delta V_{\text{elst}} + \Delta E_{\text{oi}}$  (siehe Text und Lit. [7]). Die Werte für AT und AF beziehen sich auf Gleichgewichtsstrukturen. In AF\* und AB\* wurden die Längen der Wasserstoffbrücken auf die von AT komprimiert. F = 2,4-Difluortoluol, B = Toluol.

lung ausgenommen nach Symmetrie ab. Wir haben jedoch festgestellt, dass die Wechselwirkungen zwischen  $\sigma$ -Orbitalen von Watson-Crick-Basenpaaren sowie deren Mimetika einer Donor-Acceptor-Wechselwirkung entsprechen (siehe unten und Lit. [5a, b]). Deshalb betrachten wir es als gerechtfertigt, die anziehenden Orbitalwechselwirkungen neben den Termen der elektrostatischen Anziehung und der Pauli-Abstoßung kurz als kovalenten (oder Ladungstransfer-)Term zu bezeichnen.

Die Analysen der Wasserstoffbrücken bestätigen, dass F tatsächlich ein Isooster von T ist. Dies ist jedoch nicht sofort ersichtlich, wenn lediglich die Gleichgewichtsstruktur von AF untersucht wird. Wegen der verminderten Bindungsfähigkeit von F ist die optimale Wasserstoffbrücke bei AF nämlich länger als bei AT (Schema 2). Hierdurch sind bei AF alle Komponenten der Wechselwirkungsenergie kleiner:  $\Delta E_{\text{Pauli}}$ ,  $\Delta V_{\text{elst}}$  und  $\Delta E_{\text{oi}}$  betragen 7.8, -7.0 und -4.0  $\text{kcal mol}^{-1}$ , während sie bei AT 38.7, -31.8 und -22.1  $\text{kcal mol}^{-1}$  betragen (Tabelle 1). Kool et al. haben bedeutende Hinweise erhalten, dass bei der Polymerase-katalysierten DNA-Replikation ein relativ starres aktives Zentrum beteiligt ist, welches das neue Paar zwischen Templatbase und hinzukommender Base veranlasst, sich gemäß dem Watson-Crick-Modell anzuordnen.<sup>[1,9]</sup> Wir sind nun von Kools Modell<sup>[1]</sup> ausgegangen und haben die Bindungen von AF auf die von AF\* komprimiert, in der die N6-H6...F4- und N1...H3-C3-Wasserstoffbrücken genauso lang wie die korrespondierenden Bindungen in der Gleichgewichtsstruktur von AT sind (2.85 und 2.81 Å). Die A-F-Wechselwirkung  $\Delta E_{\text{int}}$  bei AF\* weist mit 2.9  $\text{kcal mol}^{-1}$  einen repulsiven Charakter auf, wobei  $\Delta E_{\text{Pauli}}$ ,  $\Delta V_{\text{elst}}$  und  $\Delta E_{\text{oi}}$  41.5, -22.6 und -16.0  $\text{kcal mol}^{-1}$  betragen (Tabelle 1). Damit ist die Pauli-Abstoßung bei AF\* lediglich um 2.8  $\text{kcal mol}^{-1}$  größer als bei AT, und die große Differenz zwischen den entsprechenden Basenpaarungsenergien  $\Delta E$  (wobei  $\Delta E = \Delta E_{\text{prep}} + \Delta E_{\text{int}}$ ;  $\Delta E_{\text{prep}}$  = Deformationsenergie) wird durch die um insgesamt 15.3  $\text{kcal mol}^{-1}$  niedrigeren elektrostatischen und anziehenden Orbitalwechselwirkungen verursacht. Hieraus folgt, dass die Kräfte, die für die repulsive Wand auf der Potentialhyperfläche verantwortlich sind, für AT und AF sehr ähnlich sind und dass F ein echtes Isooster von T ist.

Als Nächstes befassen wir uns mit der Natur der A-F-Wechselwirkung. Überraschenderweise liegt bei AF der Term für die anziehenden Orbitalwechselwirkungen in derselben Größenordnung wie der Term für die elektrostatische Anziehung, d.h. 36% und 64% der gesamten anziehenden Wechselwirkungen  $\Delta E_{\text{oi}} + \Delta V_{\text{elst}}$  (Tabelle 1). Abbildung 1 zeigt die relevanten Grenzorbitalwechselwirkungen für AT

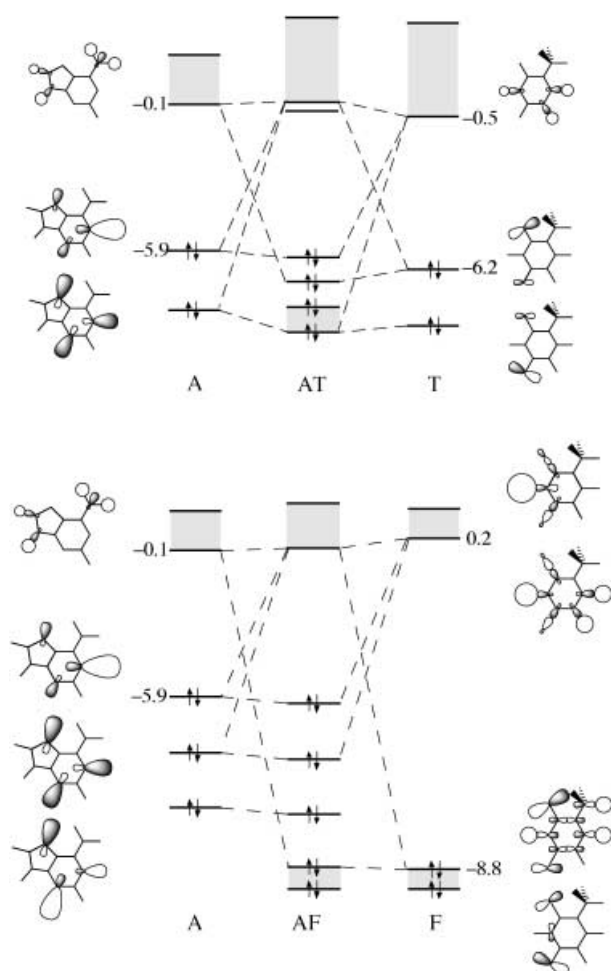


Abbildung 1. Grenzorbitalwechselwirkungen (in  $\sigma$ -Orbitalen) zwischen Adenin und Thymin bei AT und zwischen Adenin und 2,4-Difluortoluol bei AF nach den Kohn-Sham-DFT-Analysen auf BP86/TZ2P-Niveau mit den HOMO- und LUMO-Energien der individuellen Basen (in eV). Die Gruppe der niedrigsten unbesetzten Orbitale, die an den Wechselwirkungen teilnehmen, ist als grauer Block dargestellt.

und AF, wie sie durch unsere Kohn-Sham-MO-Rechnungen bestimmt wurden. Der  $\Delta E_{oi}$ -Term bei der A-F-Wechselwirkung hat analog dem Term bei der A-T-Wechselwirkung<sup>[5a,b]</sup> einen beträchtlichen kovalenten Charakter, der durch einen Ladungstransfer hervorgerufen wird. Der Ladungstransfer beruht auf Donor-Acceptor-Wechselwirkungen der  $\sigma$ -Orbitale zwischen einem einsamen Elektronenpaar des Fluoratoms von F und den N-H- $\sigma^*$ -Acceptororbitalen von A sowie zwischen einem einsamen Elektronenpaar des Stickstoffatoms von A und den C-H- $\sigma^*$ -Acceptororbitalen von F. Dass die Wasserstoffbrücken bei AF schwächer sind als diejenigen bei AT, liegt nicht nur an der geringeren elektrostatischen Anziehung  $\Delta V_{elst}$ , sondern auch an den reduzierten Orbitalwechselwirkungen  $\Delta E_{oi}$ . Letztere sind bei AF schwächer, weil die Donor- und Acceptororbitale von F energetisch niedriger bzw. höher liegen als die von T. Dies hat eine größere Orbitalenergiedifferenz zu den „Partnerorbitalen“ von A zur Folge (Abbildung 1).

Zusätzliche Hinweise für das Auftreten eines Ladungstransfers liefert die Analyse der mit den Orbitalwechselwirkungen einhergehenden Ladungsumverteilung mithilfe der

Voronoi-Deformations-Dichte(VDD)-Methode.<sup>[5b, 10]</sup> Die mit der N1...H-C3-Wasserstoffbrücke bei AF zusammenhängenden Donor-Acceptor-Wechselwirkungen führen zu einem Ladungstransfer von A nach F, der ausgeprägter als die über die N6-H...F4-Wasserstoffbrücke erfolgende Rückübertragung der Ladung von F nach A ist. Dies führt zu einer um  $-0.004$  Elektronen höheren Nettoladung von F. Jeglicher Ladungstransfer erfolgt über die  $\sigma$ -Orbitale. Die  $\pi$ -Orbitale von A und F werden so polarisiert, dass sie der durch den Ladungstransfer in den  $\sigma$ -Orbitalen verursachten Anhäufung von positiver und negativer Ladung an den Donor- und Acceptoratomen entgegenwirken und diese teilweise aufheben.

Die Wechselwirkung zwischen den Basen in AF ist nicht das einzige Beispiel, das die Bedeutung von Orbitalwechselwirkungen in schwachen Wasserstoffbrücken verdeutlicht – solche Wechselwirkungen kommen häufiger vor. Wir untersuchten diese in einer Reihe von Watson-Crick-Basenpaaren, deren Mimetika, Fehlpaarungen und Molekulkristallen, die Wasserstoffbrücken enthalten. Abbildung 2 zeigt den relativen Anteil des Orbitalwechselwirkungsterms  $\Delta E_{oi}$  in den

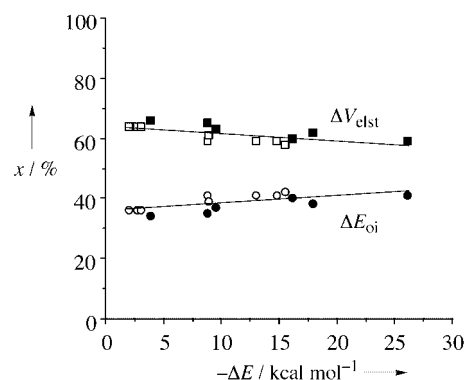


Abbildung 2. Relativer Beitrag  $x$  (in % von der Summe  $\Delta V_{elst} + \Delta E_{oi}$ ) der Orbitalwechselwirkungen ( $\Delta E_{oi}$ , Kreise) und elektrostatischen Anziehung ( $\Delta V_{elst}$ , Quadrate) in Abhängigkeit von der Gesamtbindungsenergie  $\Delta E$  von AT (weiß) und GC (schwarz) und deren korrespondierenden Mimetika.

Wasserstoffbrücken von AT, GC und künstlichen Mimetika dieser Basenpaare in Abhängigkeit von der Basenpaarungsenergie  $\Delta E$ . Bei stärkeren Wasserstoffbrücken ( $\Delta E = -26$  kcal mol<sup>-1</sup>; Abbildung 2, rechts) ist der für den kovalenten Charakter verantwortliche  $\Delta E_{oi}$ -Term mit etwa 40% an den gesamten anziehenden Wechselwirkungen ( $\Delta E_{oi} + \Delta V_{elst}$ ) beteiligt. Mit abnehmender Stärke der Wasserstoffbrücken (d.h.,  $\Delta E$  steigt von  $-26$  auf  $-2$  kcal mol<sup>-1</sup>; Abbildung 2) sinkt der Anteil der Orbitalwechselwirkungen nur geringfügig und beträgt nie weniger als ein Drittel der gesamten anziehenden Wechselwirkungen.

Aus der Bedeutung der sterischen Faktoren und unseren Untersuchungen folgt, dass auch Wasserstoffbrücken durchaus eine Rolle bei der DNA-Replikation spielen. Die sterischen Faktoren sind für die Aufnahme der DNA-Basen in die Bindungstasche des aktiven Zentrums der DNA-Polymerase verantwortlich; ist ein hinzukommendes Nucleotid zu groß, führt dies zu einer sterischer Abstoßung und damit zu einer hohen Aktivierungsenergie für die Insertion.

Hat ein Basenpaar die richtige Form, dann passt es ohne abgestoßen zu werden in die Bindungstasche, was eine niedrige Aktivierungsenergie für die Insertion zur Folge hat. Zusätzlich kann auch der Übergangszustand durch die Watson-Crick-Wechselwirkungen in AT und GC entscheidend stabilisiert werden, deren Bindungsenergien  $\Delta E$  (bei 0 K) – 13.0 und – 26.1 kcal mol<sup>-1</sup> betragen (nicht aufgeführt in Tabelle 1). Wir haben bereits früher gezeigt,<sup>[5a,c]</sup> dass die intrinsische Wechselwirkung  $\Delta E_{\text{int}}$  zwischen den Basen weder durch Mikrosolvatation der großen oder kleinen Furche noch durch die Bildung eines aus zwei gestapelten Basenpaaren bestehenden DNA-Oligomers entscheidend beeinflusst wird. Wenn sich nun zwei Basen in der Bindungstasche des aktiven Zentrums der Polymerase, aus welchem Grund auch immer, nicht als Watson-Crick-Paar anordnen können, dann geht die stabilisierende Wechselwirkung verloren, was zu einer beachtlichen Anhebung der Gesamtaktivierungsenergie für die Insertion führt.

Ein ähnliches Argument gilt auch für die Nucleotidinsertion bei der Bildung eines AF-Paars: ohne Wasserstoffbrücken wäre die Aktivierungsenergie für diesen Prozess restriktiv hoch. Dies ist nicht direkt auf den ersten Blick zu erkennen, wenn man lediglich die Nettowechselwirkung  $\Delta E_{\text{int}}$  betrachtet, die bei AF\* leicht abstoßend (2.9 kcal mol<sup>-1</sup>) und damit nicht stabilisierend ist. Die wichtige Rolle der Wasserstoffbrücken wird erst deutlich, wenn man bedenkt, dass der Term für die Nettowechselwirkungen bei AF\* ohne die für Wasserstoffbrücken typische elektrostatische Anziehung (– 22.6 kcal mol<sup>-1</sup>) und kovalente Orbitalwechselwirkung (– 16.0 kcal mol<sup>-1</sup>, Tabelle 1) erheblich ansteigen würde. Der Verlust der Letzteren würde die Gesamtenergiebarriere für die Bildung eines neuen Basenpaars um 16.0 kcal mol<sup>-1</sup> anheben. An dieser Stelle möchten wir darauf hinweisen, dass wir die Effekte der intrinsischen Basenpaarungsenergie (und ihrer Komponenten  $\Delta E_{\text{oi}}$ ,  $\Delta V_{\text{elst}}$  und  $\Delta E_{\text{Pauli}}$ ) berechnet haben, aber nicht die Höhe der Energiebarriere als solche. Diese hängt von mehreren Faktoren ab, z. B. Solvenseffekten, Stapelwechselwirkungen und der Energiebarriere, die bei der nucleophilen Substitution zur Verlängerung des Primerstrangs überwunden werden muss.<sup>[4]</sup>

In der Praxis ist es natürlich schwierig, die Orbitalwechselwirkungen vollständig auszuschalten. Sie können jedoch weiter reduziert werden, in dem 2,4-Difluortoluol z. B. durch Toluol (B) ersetzt wird. Das flache, C<sub>s</sub>-symmetrische AB-Paar (Schema 1, links: X, Z = H und Y, W = C) ist praktisch ungebunden. Um das von Kool<sup>[1]</sup> vorgeschlagene, relativ starre aktive Zentrum der DNA-Polymerase zu simulieren, haben wir die Bindungen des AB-Paars auf die von AB\* komprimiert, sodass die N6-H6...H4- und N1...H3-C3-Wasserstoffbrücken genauso lang wie die korrespondierenden Bindungen in der AT-Gleichgewichtsstruktur sind. Die resultierende Basenpaarungswechselwirkung  $\Delta E_{\text{int}}$  von AB\* (9.2 kcal mol<sup>-1</sup>) ist erheblich abstoßender als die von AF\* (2.9 kcal mol<sup>-1</sup>), weil sowohl die Orbitalwechselwirkungen  $\Delta E_{\text{oi}}$  als auch die elektrostatische Anziehung  $\Delta V_{\text{elst}}$  beträchtlich abgeschwächt werden (um den Faktor 2 bezogen auf die Wechselwirkungen von AT!).

Unsere Ergebnisse unterstützen sowohl Kools sterisches Modell der DNA-Replikation<sup>[1]</sup> als auch das Standardmodell,

das auf Wasserstoffbrücken beruht,<sup>[3a, 4]</sup> und führen zu einer Verknüpfung der beiden Modelle. Elektrostatische und Orbitalwechselwirkungen zwischen DNA-Basen haben auch dann noch einen entscheidenden, stabilisierenden Einfluss auf die Gesamtenergiebarriere bei der Nucleotidinsertion, wenn die Nettobindungsstärke der Wasserstoffbrücken schwach oder sogar leicht abstoßend ist. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass diese Energiebarriere auch aus anderen Gründen niedrig sein kann, z. B. durch günstige Solvenseffekte oder Stapelwechselwirkungen.<sup>[11]</sup> Im Gegenteil, das Wirken eines oder mehrerer dieser Faktoren bei der effizienten und selektiven Replikation halten wir für plausibel. Weitere Einzelheiten hierzu werden an anderer Stelle veröffentlicht werden.

Eingegangen am 12. Oktober 2001,  
veränderte Fassung am 21. Februar 2002 [Z18052]

- [1] a) E. T. Kool, J. C. Morales, K. M. Guckian, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1046; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 990; b) K. M. Guckian, T. R. Krugh, E. T. Kool, *Nat. Struct. Biol.* **1998**, *5*, 954; c) J. C. Morales, E. T. Kool, *Nat. Struct. Biol.* **1998**, *5*, 950; d) K. M. Guckian, E. T. Kool, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2942; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2825; e) S. Moran, R. X.-F. Ren, S. Rumney IV, E. T. Kool, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2056; f) B. A. Schweitzer, E. T. Kool, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1863; g) siehe auch: U. Diederichsen, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1745; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1655.
- [2] K. S. Schmidt, R. K. O. Sigel, D. V. Filippov, G. A. van der Marel, B. Lippert, J. Reedijk, *New J. Chem.* **2000**, *24*, 195.
- [3] a) T. A. Evans, K. R. Seddon, *Chem. Commun.* **1997**, 2023; b) X. Wang, K. N. Houk, *Chem. Commun.* **1999**, 2631; c) D. Barsky, E. T. Kool, M. E. Colvin, *J. Biomol. Struct. Dyn.* **1999**, *16*, 1119; d) B. D. Silverman, M. C. Pitman, D. E. Platt, *J. Biomol. Struct. Dyn.* **1999**, *16*, 1169; e) F. Ryjáček, M. Kratochvíl, P. Hobza, *Chem. Phys. Lett.* **1999**, *313*, 393; f) C. Santhosh, P. C. Mishra, *Int. J. Quantum Chem.* **1998**, *68*, 351; g) M. Meyer, J. Sühnel, *J. Biomol. Struct. Dyn.* **1997**, *15*, 619.
- [4] L. Stryer, *Biochemistry*, W. H. Freeman and Company, New York, **1988**.
- [5] a) C. Fonseca Guerra, F. M. Bickelhaupt, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3120; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2942; b) C. Fonseca Guerra, F. M. Bickelhaupt, J. G. Snijders, E. J. Baerends, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3581; c) C. Fonseca Guerra, F. M. Bickelhaupt, J. G. Snijders, E. J. Baerends, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4117.
- [6] a) G. te Velde, F. M. Bickelhaupt, S. J. A. van Gisbergen, C. Fonseca Guerra, E. J. Baerends, J. G. Snijders, T. Ziegler, *J. Comput. Chem.* **2001**, *22*, 931; b) C. Fonseca Guerra, J. G. Snijders, G. te Velde, E. J. Baerends, *Theor. Chem. Acc.* **1998**, *99*, 391.
- [7] F. M. Bickelhaupt, E. J. Baerends in *Reviews in Computational Chemistry*, Vol. 15 (Hrsg.: K. B. Lipkowitz, D. B. Boyd), Wiley-VCH, New York, **2000**, S. 1–86.
- [8] a) G. R. Desiraju, T. Steiner, *The Weak Hydrogen Bond*, Oxford University Press, Oxford, **1999**; b) G. A. Jeffrey, *An Introduction to Hydrogen bonding*, Oxford University Press, New York, **1997**; c) siehe auch: T. Steiner, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 50–80; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 48–76.
- [9] Die sterischen Anforderungen des aktiven Zentrums der DNA-Polymerase sind für die Zuckerreste weniger stringent: D. Summerer, A. Marx, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3806; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3693.
- [10] F. M. Bickelhaupt, N. J. R. van Eikema Hommes, C. Fonseca Guerra, E. J. Baerends, *Organometallics* **1996**, *15*, 2923.
- [11] Experimente suggerieren in der Tat, dass z. B. auch Hydrophobie eine ausreichende treibende Kraft für die selektive Replikation sein kann: a) D. L. McMinn, A. K. Ogawa, Y. Wu, J. Liu, P. G. Schultz, F. E. Romesberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11585; b) M. Berger, A. K. Ogawa, D. L. McMinn, Y. Wu, P. G. Schultz, F. E. Romesberg, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3069; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2940.