

# DNA-Metall-Basenpaare

Guido H. Clever, Corinna Kaul und Thomas Carell\*

## Stichwörter:

DNA-Strukturen · Metall-Basenpaare ·  
Nanotechnologie · Selbstorganisation ·  
Stapelwechselwirkungen

**N**euere Entwicklungen, die darauf abzielen, DNA als funktionelles Baumaterial für Nanoobjekte zu verwenden, zeigen vielversprechende Ergebnisse. In der Vergangenheit wurden molekulare DNA-Nanoarchitekturen aus unmodifizierten oder bestenfalls endgruppenmodifizierten Oligonucleotiden aufgebaut, sodass derzeit die Entwicklung von funktionalisierten DNA-Strukturen im Rampenlicht der Forschung steht. Eine der neuesten Entwicklungen in diese Richtung ist der Austausch der kanonischen Watson-Crick-Basenpaare durch Metallkomplexe zur Erzeugung von Metall-Basenpaaren, die DNA-Nanostrukturen magnetische oder elektrisch leitende Eigenschaften verleihen könnten. Dieser Kurzaufsatz fasst die Forschung auf diesem Gebiet zusammen, die vor fast 45 Jahren mit der Untersuchung der Interaktion von Metallen mit unmodifizierter DNA begann und nun ihren Höhepunkt in der Synthese künstlicher, ligandenähnlicher Nucleobasen findet, die bereits imstande sind, bis zu zehn Metallionen innerhalb eines einzelnen DNA-Doppelstrangs programmierbar zu koordinieren.

## 1. Einleitung

Der Schlüssel zur Konstruktion molekularer Nanostrukturen ist der hierarchische Selbstaufbau diskreter funktioneller molekularer Einheiten zu geordneten Nanoarchitekturen.<sup>[1]</sup> Auf lange Sicht sollen „Nano-Konstruktionspläne“ die Herstellung funktioneller molekularer Maschinen und selbstorganisierender Nanoobjekte mit interessanten physikalischen Eigenschaften ermöglichen.<sup>[1,2]</sup> Auf dem Weg zu diesem Ziel hat man begonnen, biologische Moleküle zu nutzen, die oftmals überlegene Selbstorganisationseigenschaften haben, die über Milliarden von Jahren während der Evolution optimiert wurden. In diesem Zusammenhang wird derzeit der Einsatz von DNA zum Aufbau von Nanoobjekten untersucht.<sup>[3]</sup> Der Vorteil liegt darin, dass die Synthese kurzer Oligonucleotide heutzutage chemische Routine ist. Zudem

wissen wir, wie man aus Oligonucleotiden definierte Doppel-, Dreifach- oder Vierfachstränge sowie verzweigte Strukturen oder Haarnadeln aufbauen kann. Weiterhin ist bekannt, wie diese Sekundärstrukturen zum Aufbau großer Nanoarchitekturen eingesetzt werden können.<sup>[4]</sup> Längere modifizierte DNA-Stränge können durch Ligation<sup>[5]</sup> oder durch die Polymerasekettenreaktion (PCR) hergestellt werden.<sup>[6]</sup>

Alle diese Oligonucleotide sind offen für weitere enzymatische Modifikationen durch die Fülle an enzymatischen Techniken, die von Molekularbiologen entwickelt wurden, um genetisches Material zu verändern.<sup>[7]</sup>

Faszinierende Beispiele starrer dreidimensionaler Architekturen, wie der Seeman-Würfel, wurden aus DNA- oder RNA-Strängen aufgebaut. In verschiedenen Ansätzen wurden entweder unmodifizierte Oligonucleotide oder Stränge mit Verzweigungspunkten oder anderen endständigen Funktionalitäten eingesetzt.<sup>[4,8,9]</sup> Das sequenzspezifische Programmieren des Selbstaufbaus großer Tertiärstrukturen aus einer Mischung hunderter ausgewählter Oligonucleotide gipfelte kürzlich in der Bildung unglaublich komplexer Oberflächenstrukturen (wie „Smileys“), die mit Rasterkraftmikroskopie (AFM) sichtbar gemacht werden konnten.<sup>[10]</sup> Mehrere Arbeitsgruppen setzten DNA-Sequenzen zur Erzeugung oberflächengebundener Gitter oder als lösliche Nanoobjekte ein, die Proteine, organische Moleküle oder anorganische Nanopartikel binden können.<sup>[3,11,12]</sup> Außerdem wurden verschiedene molekulare Maschinen aus Oligonucleotiden aufgebaut, die kontrollierte Bewegungen in Nanometer-Dimensionen ausführen.<sup>[13,14]</sup>

[\*] Dr. G. H. Clever, C. Kaul, Prof. Dr. T. Carell  
Department für Chemie und Biochemie  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Butenandtstraße 5–13, Haus F, 81377 München (Deutschland)  
Fax: (+49) 89-2180-77756  
E-Mail: Thomas.Carell@cup.uni-muenchen.de

Metalle sind in vielerlei Hinsicht Träger von Funktionen, die in der Nanowelt erwünscht sind.<sup>[1,15]</sup> Nanoskalige Metalldrähte könnten eine Stromleitung durch selbstorganisierende Netzwerke ermöglichen. Die magnetische Kopplung der Metallionen könnte zu Nanomagneten mit definierter Orientierung und Magnetfeldstärke führen. Die Verknüpfung des Biomoleküls DNA, das herausragende Selbstorganisationseigenschaften hat, mit funktionellen Bausteinen wie Metallionen scheint daher eine sehr vielversprechende Möglichkeit zu sein, funktionelle Nanoarchitekturen herzustellen.

Die kovalente Anbindung von Metallkomplexen an Oligonucleotide wurde in verschiedenen Zusammenhängen wie Energie-<sup>[16]</sup> oder Elektronentransfer durch DNA<sup>[17]</sup> oder zur Herstellung synthetischer Endonucleasen<sup>[18]</sup> untersucht. Darüber hinaus wurden Verzweigungspunkte an das Ende der DNA geknüpft, um künstliche DNA-Konstrukte aufzubauen.<sup>[19]</sup> Ein Beispiel für die Verwendung dieser Verbindungen beschrieben Han et al., die komplexe Nanostrukturen aus DNA-Einzelsträngen mit am Ende angehängten Terpyridin-Einheiten über stabile Bis(terpyridin)eisen(II)-Komplexe aufbauten.<sup>[20]</sup> Über sternförmige Konstrukte mit „Oligonucleotid-Strahlen“, die aus einem zentralen Ni<sup>II</sup>-Cyclam- oder Ru<sup>II</sup>-Tris(bipyridyl)-Komplex herausragen, berichteten Steward und McLaughlin.<sup>[21,22]</sup> Sheppard et al. setzten die sequenzspezifische Bildung von DNA-Doppelsträngen ein, um die Bildung von Metallkomplexen zwischen Liganden zu steuern, die an die terminalen Phosphate zweier templatgebundener DNA-Einzelstränge geknüpft wurden.<sup>[23,24]</sup> Gothelf et al. statteten lineare und tripodale nanometergroße Bausteine mit Oligonucleotiden als Erkennungssequenzen für den spezifischen Aufbau größerer Aggregate aus, die letztendlich über die Bildung von Metallkomplexen zwischen den Komponenten fest miteinander verknüpft werden.<sup>[25]</sup> Die Ausstattung von Oligonucleotiden mit Metallkomplexen, die über Alkin-Linker an das DNA-Rückgrat gebunden sind, gelingt durch Festphasensynthese, wie Tor et al. zeigten. Die Autoren setzten modifizierte Phosphoramidite ein, die einen Ruthenium- oder Osmiumkomplex tragen.<sup>[26]</sup> Sleiman et al. berichteten über die Synthese eines verzweigten Ru<sup>II</sup>-DNA-Komplexes, bei dem zwei parallele DNA-Stränge miteinander verknüpft sind.<sup>[27,28]</sup>

Werden die über Wasserstoffbrücken zusammengehaltenen Watson-Crick-Basenpaare durch Metall-Ligand-Wechselwirkungen im Innern der Doppelhelix ersetzt, wird ein „Metall-Basenpaar“ gebildet. Bestimmte Metallionen können entweder durch ein Paar natürlicher Nucleobasen oder durch speziell entwickelte Ligand-Nucleoside, die in der Doppelhelix gegenübergestellt werden, koordiniert werden. In diesem Kurzaufsatz beschreiben wir die heutzutage bekannten Metall-Basenpaare unter Einbeziehung des verwendeten Ligandentyps, der Anzahl und Art der koordinierten Metalle und der Eigenschaften der erhaltenen Doppelstränge.<sup>[29]</sup> Es werden Beispiele für das Stapeln von Metallionen und das Mischen von Metallionen innerhalb der Doppelhelix vorgestellt und künftige Anwendungen dieser Systeme innerhalb des Konzepts der Metall-DNA-Nanoarchitekturen diskutiert.



Guido Clever studierte Chemie an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg. 2003 begann er seine Promotion in der Arbeitsgruppe Carell über die Entwicklung des Metall-Salen-Basenpaares, die er 2006 an der Ludwig-Maximilians-Universität München abschloss und die mit dem Klaus-Römer-Preis ausgezeichnet wurde. Er war Stipendiat der Studienstiftung des deutschen Volkes und Kekulé-Stipendiat des FCI. Seit 2007 ist er Postdoktorand der JSPS-Stiftung in der Arbeitsgruppe von Prof. Shionoya an der Universität von Tokio.



Corinna Kaul erhielt ihren BSc (2004) in Chemie und Biochemie und ihren MSc (2006) in Chemie an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Im Jahr 2006 begann sie mit ihrer Promotion unter der Anleitung von Prof. Carell auf dem Gebiet der metallvermittelten Basenpaare.



Thomas Carell promovierte an der Universität Heidelberg im Jahr 1993 bei Prof. Staab. Nach einem Postdoktorat am MIT (Prof. Rebek), ging er 1995 an die ETH Zürich, wo er in der Gruppe von Prof. Diederich habilitierte. 2000 wurde er Professor für organische Chemie an der Philipps-Universität Marburg. Im Jahr 2004 wechselte er an die Ludwig-Maximilians-Universität München. Zu seinen Auszeichnungen gehören der Gottfried Wilhelm Leibniz-Preis der Deutschen Forschungsgemeinschaft (2004) und der Philip-Morris-Forschungspreis (2006).

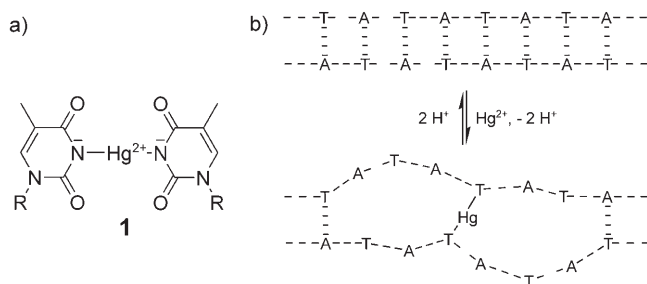
## 2. Koordination von Metallen an unmodifizierte DNA

Die Wechselwirkung von Metallsalzen mit unmodifizierter DNA wurde untersucht, lange bevor die Sekundärstruktur der DNA gelöst wurde.<sup>[30]</sup> Komplexe von Metallionen mit DNA wurden später von Lee et al. M-DNA genannt.<sup>[31]</sup> Das Forschungsgebiet der metallkomplexierenden DNA kann unterteilt werden in: 1) die Bildung nichtkanonischer Basenpaare aus natürlichen Nucleobasen unter Einbeziehung von Metallionen;<sup>[31]</sup> 2) den Austausch von Wasserstoffatomen, die Teil der Watson-Crick-Basenpaarung sind, durch Metallionen;<sup>[31]</sup> 3) die reversible Bindung von Metallionen an Teilstrukturen der DNA, die nicht an der Basenpaarung beteiligt sind;<sup>[32,33]</sup> 4) die anhaltende Verzerrung oder Vernetzung von DNA-Doppelsträngen durch Metallionen, die kinetisch inerte Komplexe bilden (hauptsächlich Platin).<sup>[34]</sup> Nur Beispiele der ersten beiden Gruppen werden hier diskutiert. Zudem wurden kürzlich von Sigel et al. neue Erkenntnisse über die Bindung von Mg<sup>2+</sup>-Ionen an die katalytischen RNA-Doppelstränge von Gruppe-II-Intron-Ribozymen vorgestellt.<sup>[35]</sup> Bezüglich der Interkalation von Metallkomplexen in

die Basenstapel der DNA verweisen wir auf einen ausgezeichneten Übersichtsartikel.<sup>[36]</sup>

### 2.1. $\text{Hg}^{2+}$ -koordinierende Thymin-Thymin-Fehlpaarungen

Katz fand 1952 eine erhebliche Abnahme der Viskosität natürlicher DNA nach Zugabe von  $\text{HgCl}_2$ , die er ursprünglich einer Verminderung der Gesamtgröße des Moleküls zuschrieb.<sup>[37]</sup> Zuerst wurde vermutet, dass die Quecksilberionen „intrastrangartig“ an die Phosphatgruppen binden. Nachdem Thomas aber die Bindung von  $\text{Hg}^{2+}$  an Nucleobasen mittels UV-Spektroskopie nachgewiesen hatte,<sup>[38]</sup> schlug Katz 1963 die Bildung eines  $\text{Hg}^{2+}$ -Thymin-Komplexes (1:2) in DNA-Doppelsträngen vor. Er postulierte einen Gleitprozess der beiden Einzelstränge in der Doppelhelix, der zwei Thymin-Basen in beiden Strängen zusammenbringen sollte, um ein über  $\text{Hg}^{2+}$  verknüpftes Metall-Basenpaar zu bilden.<sup>[39]</sup> Dieser Strukturvorschlag für ein T-Hg-T-Basenpaar **1**, der in der ursprünglichen Veröffentlichung vorgestellt wurde, erwies sich später als richtig (Abbildung 1).



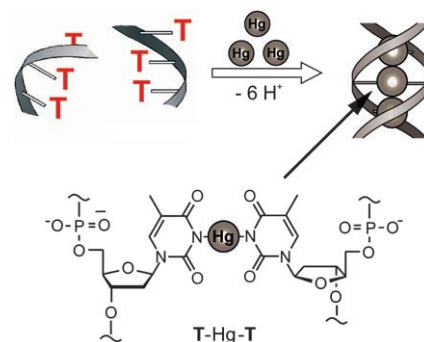
**Abbildung 1.** a) Die Struktur des T-Hg-T-Basenpaares **1**, vorgeschlagen von Katz 1963; b) Modell für die Bildung des T-Hg-T-Basenpaares durch einen Gleitprozess der Einzelstränge.

Eine Kristallstruktur von 1-Methylthymin im Komplex mit  $\text{Hg}^{2+}$  (2:1) stützte diese Idee.<sup>[40]</sup> Bindungsstudien belegten, dass die Stärke der  $\text{Hg}^{2+}$ -Wechselwirkung mit DNA mit steigendem AT-Gehalt zunimmt.<sup>[41]</sup> Gruenwedel untersuchte die Wechselwirkung von Quecksilber(II)-Ionen mit DNA-Strängen mit UV- und CD-Spektroskopie und beobachtete ausgeprägte Sekundärstrukturübergänge abhängig von der  $\text{Hg}^{2+}$ -Konzentration, was darauf hinweist, dass die DNA sich von der kanonischen B-Form in eine neue, noch unbekannte Struktur umwandelt.<sup>[42]</sup>

Dieses Metall-Basenpaar-Konzept wurde von Buncel et al. und Marzilli et al. weiter erforscht, indem sie die Bildung von T-Hg-T-Inter- und Intrastrangvernetzungen in Doppelsträngen mit einem oder mehreren TT-Fehlpaarungen durch UV- und CD-spektroskopische Titrations sowie durch NMR-Spektroskopie untersuchten.<sup>[43,44]</sup> Marzilli und Mitarbeiter berichteten 1996 über das Stapeln von drei  $\text{Hg}^{2+}$ -Ionen innerhalb eines DNA-Doppelstrangs.<sup>[44]</sup> Allerdings wurde beobachtet, dass das Stapeln von mehr als drei Quecksilberionen praktisch unmöglich ist, da eine Haarnadelbildung innerhalb des Strangs stattfand, die der Doppelstrangbildung bevorzugt wurde. Weitere Unterstützung erhielt das Konzept

der T-Hg-T-Basenpaarbildung kürzlich von Ono et al., die Schmelzkurvenuntersuchungen und ESI-Massenspektrometrie-Daten vorlegten, die die Anwesenheit von Quecksilberionen in der DNA bewiesen.<sup>[45,46]</sup> Durch eine Serie von NMR-Experimenten, in denen DNA-Doppelstränge untersucht wurden, die TT-Fehlpaarungen mit  $^{15}\text{N}(3)$ -markierten T-Basen enthielten, konnte die Struktur des T-Hg-T-Basenpaares **1** anhand der  $^2J_{\text{NN}}$ -Kopplungskonstante bestätigt werden.<sup>[47]</sup>

Ono et al. lieferten außerdem den direkten Beweis für die Bildung eines Stapels von drei T-Hg-T-Basenpaaren in einem kleinen Trimer-Doppelstrang ausgehend von 5'-d(T<sub>3</sub>)-3' (Abbildung 2). Darüber hinaus gelang es der Arbeitsgruppe,



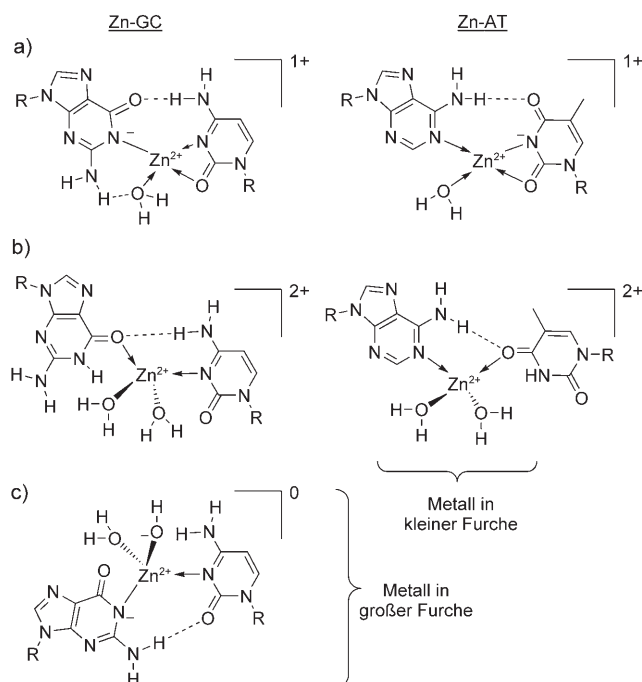
**Abbildung 2.** Bildung von drei T-Hg-T-Basenpaaren in einem einfachen Trinucleotid nach Zugabe von  $\text{Hg}^{2+}$ -Ionen.<sup>[46]</sup>

einen ESI-massenspektrometrischen Beweis für das Stapeln von fünf  $\text{Hg}^{2+}$ -Ionen im Innern eines DNA-Doppelstrangs zu erbringen.<sup>[46]</sup> Diese Daten belegten, dass  $\text{Hg}^{2+}$ -Ionen mit Oligonucleotiden, die ausschließlich aus dT aufgebaut sind, Komplexe bilden, in denen zwei gegenüberstehende Thymine nach Zugabe von  $\text{Hg}^{2+}$  effizient T-Hg-T-Basenpaare bilden.

### 2.2. Austausch vom H-Atomen durch Metallionen in Basenpaaren

Zahlreiche Untersuchungen berichten über Komplexe unmodifizierter DNA-Doppelstränge mit zweiwertigen Metallkationen. NMR- und titrationsbasierte Analysen der Substitution der Imin-Protonen am N(3)-Atom von Thymin und N(1)-Atom von Guanin durch  $\text{Zn}^{2+}$ -,  $\text{Co}^{2+}$ - und  $\text{Ni}^{2+}$ -Ionen bei hohem pH-Wert lieferten Daten, anhand derer verschiedene Strukturmodelle für die gebildeten Komplexe aufgestellt werden konnten (Abbildung 3).<sup>[48,49]</sup>

In Lees Modell wird pro gebundenem zweiwertigem Metall ein Proton freigesetzt, sodass auf der Helix netto eine positive Ladung hinterlassen wird. In der Tat geht der positiv geladene Interkalator Ethidiumbromid keine Wechselwirkung mit der metallkomplexierenden DNA ein, was durch Ladungsabstoßung erklärt werden kann. Die Absorptions- und Circular dichroismus-Spektren der komplexierten DNA sind denen der B-DNA sehr ähnlich, sodass Strukturänderungen als Grund für die ausbleibende Ethidiumbromid-Interkalation eher unwahrscheinlich sind. Lee legte Daten vor, die ungewöhnliche elektronische Eigenschaften der komple-



**Abbildung 3.** Vorgeschlagene Strukturen der  $\text{Zn}^{2+}$ -koordinierten AT- und GC-Basenpaare in M-DNA nach: a) Lee,<sup>[48]</sup> b) Lippert<sup>[56]</sup> und c) Alexandre.<sup>[57]</sup>

xierten DNA andeuten, darauf hinweisend, dass das Material sich als molekularer Draht, z. B. für die Energieübertragung, eignen könnte.<sup>[50]</sup> Die Elektronenleitfähigkeit eines 15  $\mu\text{m}$  langen M-DNA-Strangs wurde zwischen zwei Goldelektroden gemessen, und im Unterschied zu natürlicher B-DNA wurde eine metallähnliche Leitfähigkeit beobachtet.<sup>[51]</sup> Messungen an unmodifizierter B-DNA belegen, dass deren Leitfähigkeit relativ begrenzt ist<sup>[17,52,53]</sup> und auf einem Ladungs-Hopping beruhen dürfte.<sup>[54]</sup> Dennoch werden die genauen Strukturen und elektronischen Eigenschaften der M-DNA-Komplexe immer noch kontrovers diskutiert.<sup>[55]</sup> Neben dem von Lee angeregten Modell schlugen Lippert et al.<sup>[56]</sup> und Alexandre et al.<sup>[57]</sup> zwei weitere mögliche Arten der Bindung der Metallionen vor (Abbildung 3). Diese und weitere Varianten wurden kürzlich von Fuentes-Cabrera et al. mithilfe von DFT-Methoden untersucht.<sup>[58]</sup> Allerdings konnte trotz dieser theoretischen Modelle keine überzeugende Antwort auf die Frage, welche Komplexe gebildet werden, gegeben werden, was kristallographische Untersuchungen unabdingbar macht.

### 3. Das Metall-Basenpaar-Konzept

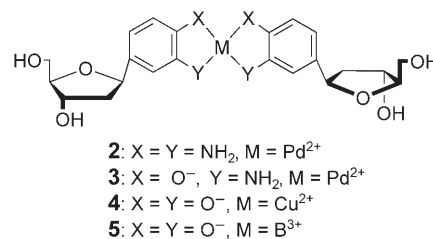
#### 3.1. Allgemeine Überlegungen

Das Konzept der Metall-Basenpaare umfasst die Verwendung koordinativer Bindungen zur Bildung eines DNA-Doppelstrangs aus zwei Einzelsträngen. Die Watson-Crick-Wasserstoffbrücken werden durch Wechselwirkungen zwischen Metallionen und Nucleosiden, die als Liganden fungieren, ersetzt. Für die Anordnung zweier zweizähliger Li-

gand-Nucleoside um ein zentrales Metallion sind prinzipiell drei Koordinationsgeometrien möglich: quadratisch-planar,  $D_2^d$  und tetraedisch. Um eine B-DNA-ähnliche Struktur zu erhalten, für die das Konzept der  $\pi$ -Stapelung von höchster Bedeutung ist, sollte die optimale Koordinationsgeometrie quadratisch-planar oder maximal  $D_2^d$  sein. Wenn Metalle eingebaut werden, die zusätzliche, axiale Liganden in ihrer Koordinationssphäre bevorzugen, können lose gebundene Lösungsmittelmoleküle oder verbrückende Atome benachbarter Basen als Liganden fungieren. Bei Metallen, die eine feste Bindung apikaler Liganden senkrecht zur Basenpaarebene benötigen, wird erwartet, dass sie große Verzerrungen der Doppelhelixstruktur verursachen (wenn sie überhaupt koordiniert werden).

#### 3.2. Metall-Basenpaare der ersten Generation

Das erste Beispiel eines künstlichen Liganden, der möglicherweise für die Koordination von Metallionen im Innern der DNA-Doppelhelix geeignet wäre, wurde 1999 von Tanaka und Shionoya vorgestellt.<sup>[59]</sup> Sie synthetisierten den *o*-Phenylendiamin-Palladiumkomplex **2** und später dessen Derivate **3**,<sup>[60]</sup> **4**<sup>[61]</sup> und **5**<sup>[62]</sup> in Lösung, aber berichteten nicht über den Einbau dieser Nucleoside in Oligonucleotide (Abbildung 4).

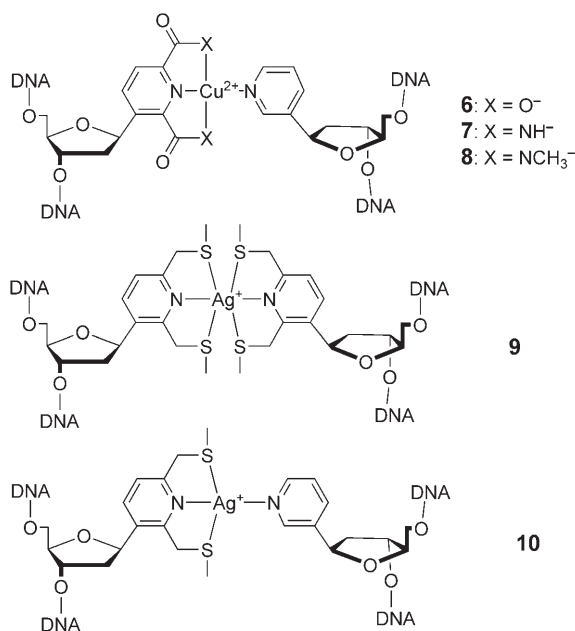


**Abbildung 4.** Die monomeren Metall-Basenpaare **2–5** von Tanaka und Shionoya.<sup>[59–62]</sup>

Über die erste erfolgreiche Bildung eines Metall-Basenpaares auf der Grundlage von synthetischen Liganden innerhalb eines DNA-Doppelstrangs wurde 2000 von Meggers, Romesberg und Schultz berichtet.<sup>[63]</sup> Eine Kombination aus Pyridin-2,6-dicarboxylat (Dipic) als planarem dreizähligen Liganden und einem Pyridin-Nucleosid (Py) wurde an gegenüberliegenden Stellen in zwei komplementäre Oligonucleotid-Stränge eingebaut. Die Zugabe von  $\text{Cu}^{2+}$  ergab die Bildung des Kupfer-Basenpaares Dipic-Py (**6**), das den DNA-Doppelstrang signifikant stabilisierte (Abbildung 5). Andere Metallsalze, wie  $\text{CeCl}_3$ ,  $\text{Mn}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$ ,  $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$  und  $\text{K}_2\text{PtCl}_4$ , stabilisierten den Doppelstrang nicht.

Ausschlaggebend für die starke Bindung zu  $\text{Cu}^{2+}$  ist der dreizählige Charakter des Pyridin-2,6-dicarboxylats (während  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Pd}^{2+}$  und  $\text{Pt}^{2+}$  nur lose gebunden werden). Nach Bindung des  $\text{Cu}^{2+}$  besetzt die gegenüber angeordnete Pyridin-Base die vierte Koordinationsstelle des Kupferions. Das Interessante an dieser unsymmetrischen (3+1)-Anordnung ist, dass ein neues asymmetrisches Metall-Basenpaar-





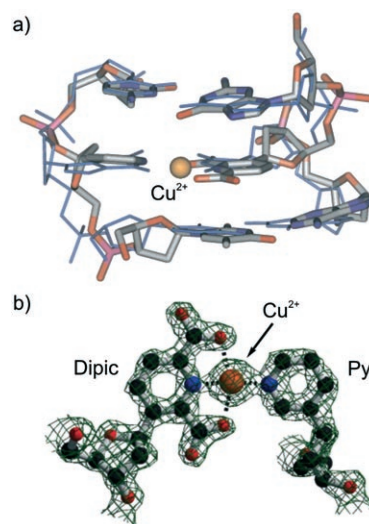
**Abbildung 5.** Die Metall-Basenpaare Dipic-Py (**6**), Dipam-Py (**7**), MeDipam-Py (**8**), SPy-SPy (**9**) und Spy-Py (**10**) nach Schultz und Mitarbeitern.<sup>[63–65]</sup>

System orthogonal zu den Watson-Crick-Basenpaaren erzeugt wird, das auch einer Replikation durch DNA-Polymerasen zugänglich sein könnte. Diese Idee wurde bislang noch nicht realisiert.

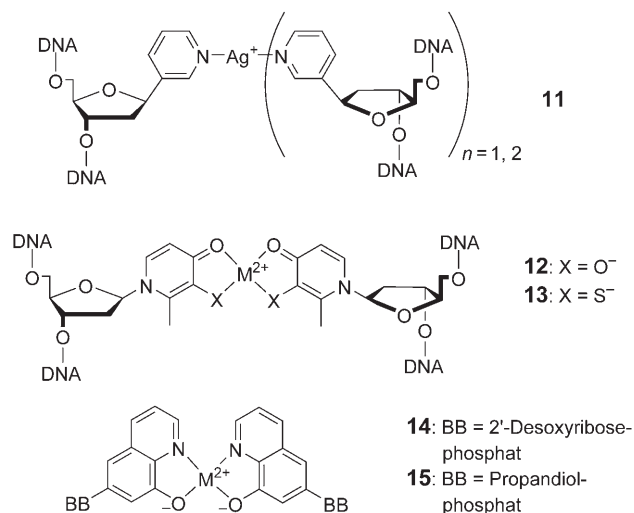
Das Derivat Dipam-Py (**7**) bewirkte eine noch größere Doppelstrang-Stabilisierung als **6** – im Unterschied zu MeDipam-Py (**8**), das keine stabilen Metall-Basenpaare bildet.<sup>[64]</sup> SPy-SPy (**9**) und SPy-Py (**10**), die selektiv  $Ag^+$ -Ionen binden, wurden im Anschluss erforscht und in Oligonucleotide eingebaut.<sup>[65]</sup>

Schultz und Mitarbeitern gelang es auch, zwei Metall-Basenpaare **6** in das palindromische Dickerson-Drew-Dodekamer einzubauen.<sup>[66]</sup> Hierdurch wurde es möglich, eine erste Kristallstruktur eines Metall-Basenpaars in einem DNA-Doppelstrang zu erhalten. Der gesamte DNA-Doppelstrang liegt den Daten zufolge in einer Z-DNA-ähnlichen Konformation vor (Abbildung 6),<sup>[67]</sup> was vermutlich durch die in diesem Experiment eingesetzte besondere Sequenz verursacht wird. Untersuchungen in Lösung mit anderen Sequenzen, die zwei Metall-Basenpaare **6** enthalten, deuten eher auf das Vorliegen einer B-Konformation hin.<sup>[67]</sup>

In der Folge wurden mehrere andere Metall-Basenpaare vorgestellt (Abbildung 7). Shionoya et al. verwendeten ein Pyridin-Nucleosid (Py; **11**, Abbildung 7) zur Bildung von Doppel- und Dreifachhelices, die in ihrem Zentrum  $Ag^+$ -Ionen koordinieren.<sup>[68]</sup> Dieser Vorgang scheint allerdings stark sequenzabhängig zu sein, da sich das Py- $Ag^+$ -Py-Basenpaar in anderen Studien nicht bildete.<sup>[65]</sup> Shionoya und Tanaka entwarfen auch das Hydroxypyridon(H)-Basenpaar **12**, das erfolgreich zur Komplexierung von  $Cu^{2+}$ -Ionen innerhalb eines DNA-Doppelstrangs eingesetzt wurde.<sup>[69]</sup> Die Synthese des 3-Schwefel-substituierten Derivats **13** wird derzeit mit der Absicht verfolgt, die Koordination weicher Metalle wie Gold



**Abbildung 6.** a) Lokale Umgebung eines der beiden  $Cu^{II}$ -Ionen in der Kristallstruktur (1.5 Å Auflösung) des Doppelstrangs  $d(5'-CGCGDipic-ATPyCGCG-3')_2$  (dicke Stäbe; Überlagerung mit der idealen Z<sub>1</sub>-DNA, gezeichnet in feinen blauen Linien); b) Elektronendichte des Dipic- $Cu^{2+}$ -Py-Basenpaars, umrissen bei 1.3  $\sigma$ ; Wiedergabe mit Genehmigung © 2001 American Chemical Society.<sup>[67]</sup>

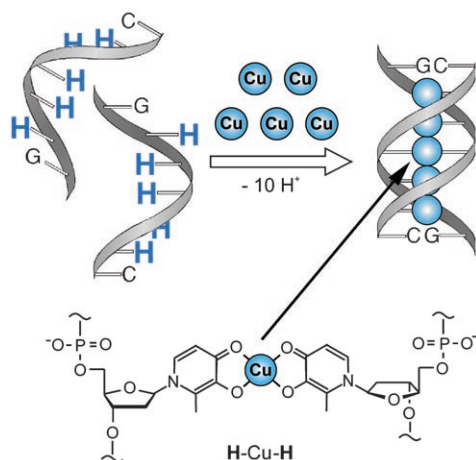


**Abbildung 7.** Darstellung von Shionoyas  $Ag^+(Py)_3$ -Basentrio **11**,<sup>[68]</sup> des Hydroxypyridon-Metall-Basenpaars **12**<sup>[69]</sup> und des geplanten Schwefelanalogs **13**.<sup>[70]</sup> Die Hydroxychinolin-Basepaare **14** mit einem Desoxyribose-Rückgrat und **15**, welches ein vereinfachtes Propandiol-Rückgrat besitzt, wurden von der Gruppe Meggers synthetisiert.<sup>[71]</sup>

oder Palladium zu ermöglichen.<sup>[70]</sup> Unter Verwendung eines 8-Hydroxychinolinliganden (HQ) entwickelten Meggers et al. das auf 2'-Desoxyribose basierende Metall-Basenpaar dHQ-dHQ (**14**) und zusätzlich das analoge pHQ-pHQ (**15**) mit einem Propylenglycol-Rückgrat (Abbildung 7).<sup>[71]</sup> Erwähnenswert ist die Tatsache, dass das Konzept der Metall-Basenpaare auch bei PNA-Doppelsträngen funktioniert, wie Achim et al. kürzlich zeigten.<sup>[72]</sup>

### 3.3. Stapeln von Metallen mit dem Hydroxypyridon-Basenpaar

Vor kurzem berichteten Shionoya und Mitarbeiter über den Einbau von fünf aufeinander folgenden Hydroxypyridon-Basenpaaren **12** in einen Doppelstrang (Abbildung 8). Dieser



**Abbildung 8.** Anordnung eines Doppelstrangs mit fünf gestapelten  $\text{Cu}^{2+}$ -Ionen bestehend aus einem kurzen palindromischen Oligonucleotid mit fünf aufeinander folgenden Hydroxypyridon-Liganden, die durch eine natürliche Nucleobase an beiden Enden flankiert werden.<sup>[73]</sup>

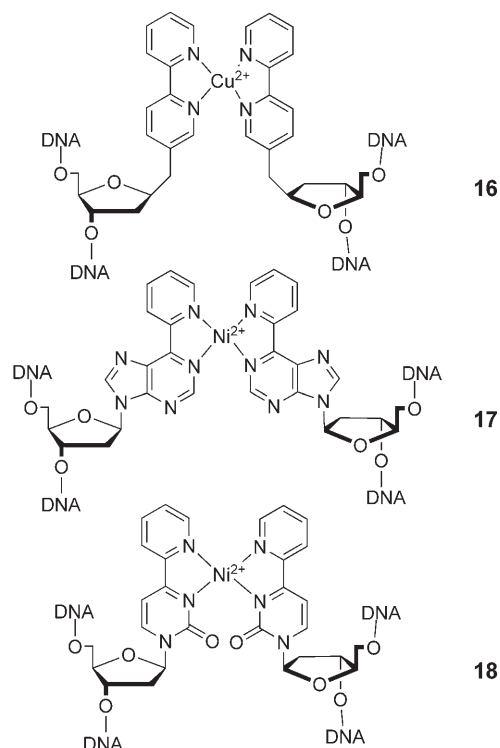
DNA-Doppelstrang war in der Lage, fünf  $\text{Cu}^{2+}$ -Ionen zu komplexieren, die sich vermutlich in der Mitte der Helix übereinander stapeln. Diese neuen Materialien wurden durch UV- und CD-Titrationsexperimente, EPR-Spektroskopie und ESI-Massenspektrometrie charakterisiert.<sup>[73]</sup> Die EPR-Spektren belegten, dass sich die Elektronenspins der benachbarten  $\text{Cu}^{2+}$ -Zentren parallel ausrichten. Eine ferromagnetische Kopplung mit einem Spin von  $5/2$  für das gesamte System wurde beobachtet. Der Abstand zwischen den Kupfer-Zentren wurde anhand der EPR-Daten auf  $3.7 \pm 0.1 \text{ \AA}$  geschätzt, was einer leichten Streckung der DNA verglichen mit natürlicher B-DNA ( $3.3\text{--}3.4 \text{ \AA}$ ) entspricht.

Theoretische Untersuchungen dieses Systems durch Di Felice et al. belegten, dass die Gesamtmagnetisierung dieses ferromagnetischen Drahts linear von der Anzahl an Ebenen im Stapel abhängt.<sup>[74]</sup> Die Rechnungen bestätigten die Bildung eines High-Spin-Zustands, in Übereinstimmung mit den EPR-Daten von Shionoya. Der Charakter der  $\sigma$ - und  $\pi$ -Grenzorbitale – mit Knoten zwischen den gestapelten Ebenen – spricht nicht für eine bandähnliche Elektronenleitung, dennoch wurde vorgeschlagen, dass die effiziente Wechselwirkung der Metall-Ligand-Systeme im Doppelstrang einen alternativen Leitungsmechanismus auf der Grundlage möglicher Redoxaktivitäten der inneren Kationen vermittelt.

### 3.4. Von 2,2'-Bipyridin abgeleitete Metall-Basenpaare

Tor et al. kuppelten einen 2,2'-Bipyridinliganden (Bipy) über eine Methylengruppe an 2'-Desoxyribose und erhielten ein Metall-Basenpaar **16**, das eine kleine Doppelstrang-Sta-

bilisierung nach Zugabe von  $\text{Cu}^{2+}$  zeigte (Abbildung 9).<sup>[75]</sup> Allerdings scheint die Geometrie dieses Metall-Basenpaares keinen reibungslosen Einbau in die doppelhelicale Struktur



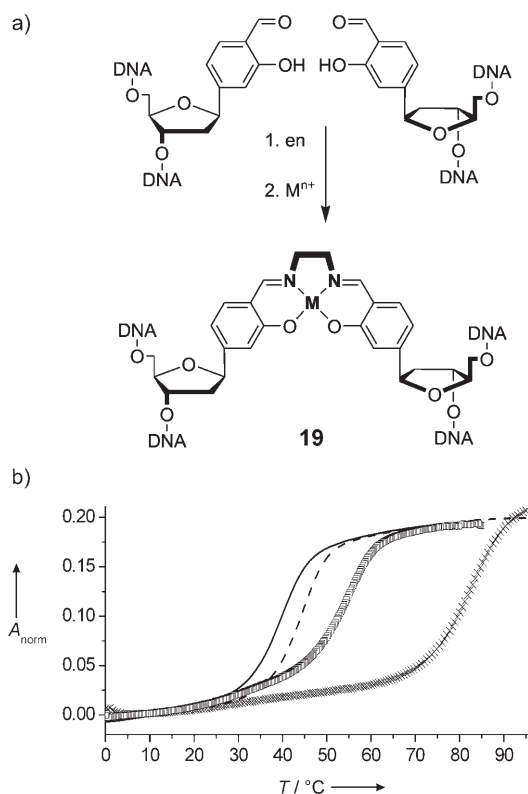
**Abbildung 9.** 2,2'-Bipyridyl-Metall-Basenpaar **16**, entwickelt von Tor et al.<sup>[75]</sup> Die strukturell verwandten Basenpaare **17** und **18** wurden von Switzer et al. ausgehend von den natürlichen Nucleobasen Adenin und Cytidin durch Anbringen von 2-Pyridyl-Resten in einer übergangsmetallkatalysierten Kreuzkupplung synthetisiert.<sup>[78,79]</sup>

zuzulassen. Ein verwandtes Nucleosid, das eine direkt mit dem Zucker-C1'-Atom verbundene Bipyridyl-Einheit trägt (d.h. **16** ohne Methylengruppe) wurde von Leumann et al. hinsichtlich der Doppelstrang-Stabilisierung in Ab- und Anwesenheit des Übergangsmetallions untersucht. Während eine Doppelstrang-Stabilisierung schon allein durch zwei gegenüberliegende Bipyridin-Basen in Abwesenheit von Metallionen nachgewiesen werden konnte,<sup>[76]</sup> blieb der Einfluss von Übergangsmetallionen unklar.<sup>[77]</sup> Die beiden Metall-Basenpaare PyA-PyA (**17**) und PyC-PyC (**18**), Derivate der natürlichen Nucleobasen Adenin und Cytidin, wurden von Switzer et al. hergestellt (Abbildung 9).<sup>[78,79]</sup> Beide komplexierten bevorzugt  $\text{Ni}^{2+}$  gegenüber anderen Übergangsmetallionen wie  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$  und  $\text{Mn}^{2+}$  im Innern des Doppelstrangs.

### 3.5. Das Metall-Salen-Basenpaar: Kovalente Verbrückung in Verbindung mit Metallkomplexierung

Ein ganz anderes Konzept der Metall-Basenpaarung wurde auf Grundlage des  $N,N'$ -Bis(salicyliden)ethylen-diamin(Salen)-Liganden entwickelt, der als ein C-Nucleosid, angelehnt an Reaktionen aus der Seitz-Gruppe,<sup>[80b]</sup> an Ribose

gebunden wurde (Abbildung 10). Die Gründe für die Auswahl dieses Systems waren: 1) die große geometrische Übereinstimmung zwischen dem ebenen Metall-Salen-Kom-



**Abbildung 10.** a) Bildung des Metall-Salen-Basenpaares **19** innerhalb eines DNA-Doppelstrangs; b) Vergleich der Schmelzkurven der Sequenz d(5'-CACATTASTGTTGTA-3')·d(3'-GTGTAATSACAACAT-5'): 1) ohne Additive (39.9 °C, durchgezogene Linie); 2) mit Ethylendiamin (45.5 °C, gestrichelte Linie); 3) mit Cu<sup>2+</sup> (54.9 °C, offene Quadrate) und 4) mit Ethylendiamin und Cu<sup>2+</sup> (82.4 °C, Kreuze) (3 μM DNA, 150 mM NaCl, 10 mM CHES-Puffer).<sup>[82]</sup>

plex und den natürlichen Watson-Crick-Basenpaaren und 2) die Idee, dass ein solches Metall-Basenpaar eine zusätzliche verbrückende Ethylendiamin-Verknüpfung aufweist, die ein ungewöhnlich stabiles Basenpaar erzeugen würde. Im Unterschied zu allen anderen Metall-Basenpaaren erfordert die Bildung des Metall-Salen-Basenpaares **19** in DNA die Zugabe von zwei Komponenten zum Doppelstrang. Die erste Komponente ist Ethylendiamin (en), das mit den gegenüberliegend angeordneten Salicylaldehyden (S) in einer Gleichgewichtsreaktion zum verbrückenden Salenliganden innerhalb des Doppelstrangs reagiert. Das zweite Additiv ist ein Metallion, das innerhalb des chelatisierenden Liganden binden soll (untersucht wurden Cu<sup>2+</sup>, Mn<sup>3+</sup>, VO<sup>2+</sup>, Fe<sup>3+</sup> und Ni<sup>2+</sup>).<sup>[80]</sup>

Es wurde gezeigt, dass der Assemblierungsprozess kooperativ abläuft. Zuerst wird das Diamin zur reversiblen Bildung des Salens benötigt, während das koordinierte Metall im Anschluss die Hydrolyse des gebildeten Imins in Wasser verhindert. Diese Eigenschaft ist ein maßgeblicher Unterschied zwischen all den vorher vorgestellten Metall-Basenpaaren und dem Salen-Konzept (Abbildung 10a).

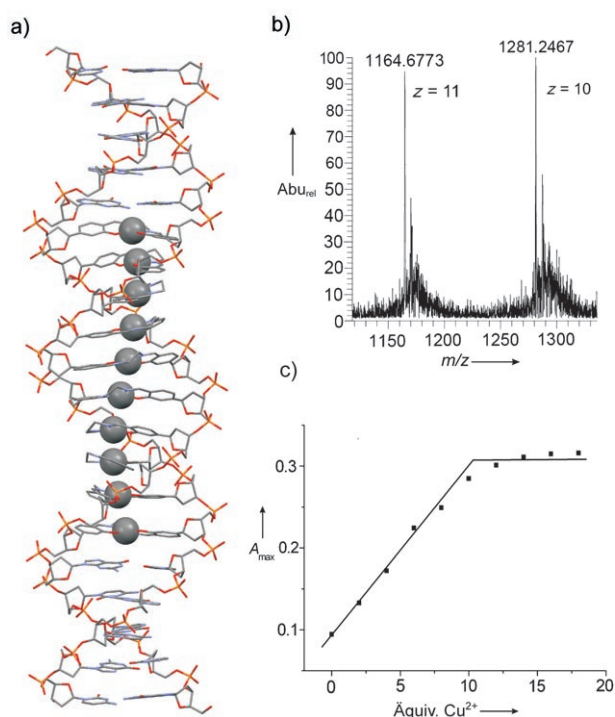
Unter den gewählten Bedingungen (3 μM DNA, 150 mM NaCl, 10 mM Puffer) hat der unmodifizierte Doppelstrang, der ein AT-Basenpaar anstelle des Liganden S (Salicylaldehyd) enthält, einen Schmelzpunkt von 50.1 °C. Das Salicylaldehyd-Basenpaar (SS) in einem entsprechenden Doppelstrang senkt hingegen den Schmelzpunkt um 9.0 K auf 41.1 °C, ähnlich einer typischen Fehlpaarung. Die Kombination eines Liganden S gegenüberliegend irgendeiner natürlichen Base dA, dT, dG und dC führte zu einer noch größeren Destabilisierung, möglicherweise aufgrund sterischer Konflikte innerhalb des Doppelstrangs. Die Zugabe eines Ethylendiamin-Überschusses zu einer Lösung, die einen SS-Basenpaar-DNA-Doppelstrang enthält, erhöht die Schmelztemperatur um 4.8 K, vermutlich wegen des verbrückenden Effekts. Dieser Effekt ist eher gering, da die Imin-Bildung in wässrigen Lösungen reversibel ist und eine rasche Hydrolyse der Verbrückung während des Schmelzprozesses stattfindet.<sup>[81]</sup>

Wichtiger war allerdings die Beobachtung, dass sich nach anschließender Zugabe von einem Äquivalent Cu<sup>2+</sup> eine enorme Doppelstrang-Stabilisierung einstellte (Abbildung 10b). Ein Äquivalent Cu<sup>2+</sup> verursachte eine Verschiebung der Schmelztemperatur auf 82.4 °C, was eine Erhöhung um mehr als 30 K im Vergleich zu einem normalen AT-Basenpaar bedeutet (+42.5 K im Vergleich zu einem Doppelstrang mit dem SS-Basenpaar). Zusätzliches Cu<sup>2+</sup> hatte keine weiteren Auswirkungen. Nach unseren Kenntnissen ist dies die stärkste Stabilisierung eines Doppelstrangs, die bisher bei einem Metall-Basenpaar beobachtet wurde. Die Zugabe von einem Äquivalent Mn<sup>2+</sup> (das durch die Komplexbildung des Salen-Liganden zu Mn<sup>3+</sup> oxidiert wird) erhöhte den Schmelzpunkt ebenfalls stark um 28.1 K auf einen Wert von 68.8 °C.<sup>[82]</sup>

Der Hydroxypyridon-Ligand **12**, der von Tanaka et al. im gleichen Sequenzkontext d(5'-CACATTAAHTGTTGTA-3')·d(3'-GTGTAATHACAACAT-5') eingesetzt wurde, führte „nur“ zu einer Stabilisierung um 13 K nach Zugabe von Cu<sup>2+</sup>.<sup>[69]</sup> Demgegenüber steigerte die Bildung des Kupfer-Salen-Basenpaares **19** den Schmelzpunkt um mehr als 40 K.<sup>[82,83]</sup> Die von Tanaka et al. gemessenen Werte entsprechen fast den Werten, die man für einen SS-Basenpaar-Doppelstrang in Anwesenheit von Cu<sup>2+</sup>, aber ohne Ethylendiamin erhält. Dies zeigt eindrucksvoll, wie das Ethylendiamin und die Metallkoordination zusammenwirken, um die Doppelstrangstruktur zu stabilisieren. In der Tat können viele DNA-Doppelstränge, die Metall-Salen-Komplexe enthalten, durch Chromatographie gereinigt werden, ohne zu Einzelsträngen zu denaturieren.<sup>[80]</sup>

### 3.6. Stapeln von Metallen mit dem Salen-Basenpaar

Die überdurchschnittliche Doppelstrang-Stabilität, die man durch das Metall-Salen-Basenpaar erhält, wurde in weiteren Studien genutzt, um einen Stapel aus zehn Metallionen innerhalb des DNA-Doppelstrangs zu erzeugen (Abbildung 11a). In dieser Struktur sind alle natürlichen Basenpaare innerhalb einer vollständigen Helix-Windung (360°), die etwa einer Länge von 3.4 nm entspricht, durch syntheti-



**Abbildung 11.** a) Computermodell einer plausiblen Struktur der zehn gestapelten Metall-Salen-Komplexe **19** in einer DNA-Doppelhelix;<sup>[85]</sup> b) ESI-ICR-Massenspektrum eines Doppelstrangs mit zehn  $\text{Mn}^{3+}$ -Ionen ( $\text{Abu}_{\text{rel}}$  = relative Häufigkeit). Die gemessenen  $m/z$ -Werte sind in hervorragender Übereinstimmung mit den berechneten Massen  $[(5'\text{-CGGCCSSSSSSSSSSCGCGC-3}')\cdot(3'\text{-GCCGGSSSSSSSSSSCGCGC-5}') + 10\text{en} + 10\text{Mn}^{3+} - 20\text{H}_2\text{O} - 30\text{H}^+]$ ; c) Auftragung des Absorptionsmaximums  $A_{\max}$  des Kupfer-Salen-Systems gegen das Verhältnis  $[\text{Cu}^{2+}]/[\text{Duplex}]$ .<sup>[84]</sup>

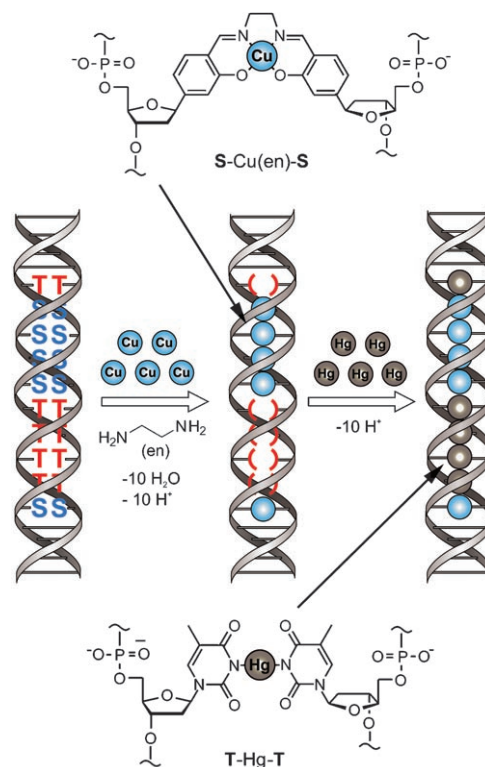
sche, metall-chelatisierende Basenpaare ersetzt (B-Struktur vorausgesetzt).<sup>[84]</sup> Der korrekte Aufbau von zehn Metall-Salen-Komplexen innerhalb des Doppelstrangs, der zehn aufeinanderfolgende Salicylaldehydpaare enthält, wurde durch ESI-ICR-Massenspektrometrie (Abbildung 11b als Beispiel für zehn gestapelte  $\text{Mn}^{3+}$ -Ionen im Doppelstrang) und UV-Titrationsexperimente (Abbildung 11c als Beispiel für das Stapeln von zehn  $\text{Cu}^{2+}$ -Ionen) nachgewiesen.

Es wurde beobachtet, dass das Metall-Salen-Konzept am besten funktioniert, wenn der Komplex innerhalb des Doppelstrangs eine gewisse kinetische Labilität hat. Die Reversibilität der Komplexbildung wird benötigt, um dem System zu ermöglichen, Intermediate aufzubrechen, die zuerst unter kinetischer Kontrolle gebildet werden. Durch die Reversibilität kann dann das thermodynamische Gleichgewicht, dem die gewünschte Doppelstrangstruktur mit zehn gestapelten Metallen zu entsprechen scheint, erreicht werden. Es wird also zunächst eine dynamische Bibliothek von Metall-DNA-Komplexen geschaffen, die mit der Zeit zur Bildung des Stapels von zehn Metallionen im Duplex konvergiert.

### 3.7. Programmierbares Mischen von Metallionen in der DNA

Die Möglichkeit, bis zu zehn Metallionen innerhalb der DNA zu stapeln, warf die Frage auf, ob es möglich wäre,

unterschiedliche Metalle in einer programmierbaren Art innerhalb des Doppelstrangs zu mischen, was einen auf Metallionen basierenden künstlichen genetischen Code ergeben würde. Zu diesem Zweck müssten mindestens zwei unterschiedliche orthogonale Ligandensysteme mit ausreichenden Selektivitäten für unterschiedliche Metallionen eingebaut werden. Es wurden unabhängig voneinander zwei Systeme entwickelt, die beide die gleichen unterschiedlichen Metalle verwendeten ( $\text{Cu}^{2+}$  und  $\text{Hg}^{2+}$ ).<sup>[86]</sup> Die eingebauten Liganden und die Aufbaustrategien hingenen unterscheiden sich deutlich. Die Arbeitsgruppe um Shionoya baute den Hydroxypyridon-Liganden **12** zur Komplexbildung von  $\text{Cu}^{2+}$  und Py-Py-Basenpaare **11** zur Bindung von  $\text{Hg}^{2+}$  in DNA ein. Demgegenüber setzten wir den Salen-Liganden **19** ein, um  $\text{Cu}^{2+}$  zu komplexieren, und nutzten die Thymin-Thymin-Fehlpaarung **1**, um  $\text{Hg}^{2+}$  zu koordinieren. Im System von Shionoya enthalten die Einzelstränge nur eine natürliche Base an jedem Ende. Diese Stränge sind daher in Gegenwart von Metallionen nicht fähig, eine Doppelstrangstruktur zu bilden. Wir flankierten den Bereich zum Stapeln der Metalle an jedem Ende mit GC-Sequenzen, die fünf Basenpaare lang waren, um den Gleichgewichtsprozess in Richtung der Doppelstrangbildung zu treiben. Die Hybridisierung dieser Doppelstränge vor der Metallzugabe ergab einen stabilen Doppelstrang mit leeren Koordinationsstellen, quasi als vororganisiertes Gerüst für den anschließenden Komplexbildungsvorgang (Abbildung 12).



**Abbildung 12.** Erzeugung eines gemischten Metallstapels mit programmierter Abfolge in einem DNA-Doppelstrang. Eingesetzt wurden ein Salicylaldehyd-Paar (SS) für die Bildung des  $\text{Cu}^{2+}$ -Salen-Basenpaares **19** in Verbindung mit der Thymin-Thymin-Fehlpaarung (**1**, TT) zur Komplexbildung von  $\text{Hg}^{2+}$ . Die Sequenz lautet  $(5'\text{-CGGCCCTSSSSSTTTTSCGCGC-3}')\cdot(3'\text{-GCCCGTSSSSSTTTTSCGCGC-5}')$ .<sup>[86]</sup>



Die Komplexierung von zwei unterschiedlichen Arten von Metallionen wurde in beiden Systemen CD-spektroskopisch verfolgt und die endgültigen Produkte mit hochauflösender ESI-Massenspektrometrie untersucht. In beiden Fällen wurde nachgewiesen, dass die richtige Anzahl an  $\text{Cu}^{2+}$ - und  $\text{Hg}^{2+}$ -Ionen tatsächlich im Innern des DNA-Strangs koordiniert wurde. Im größten System, verwirklicht mit dem Salen-Konzept, wurden insgesamt zehn Metallionen (fünf  $\text{Cu}^{2+}$  und fünf  $\text{Hg}^{2+}$ ) eingebaut, die einen gemischten Metallionenstapel in der DNA-Helix ergaben. Obwohl kein ausdrücklicher Beweis für die Abfolge der beiden Metalle erbracht wurde, bestimmt voraussichtlich die bekannte Sequenz der koordinierenden Einheiten (Salicylaldehyde und TT-Fehlpaarungen) die Reihenfolge der Metallionen, was einem Programmieren der Metallionensequenz im Doppelstrang entspricht. Beide Systeme ermöglichen die Komplexierung zweier Arten von Metallionen in einer programmierbaren Sequenz auf atomarer Ebene.<sup>[86]</sup>

#### 4. Zusammenfassung und Ausblick

Ein Vergleich aller bisher bekannten Metall-Basenpaare ist in Tabelle 1 aufgeführt. Die meisten durch Metallkoordination erreichten Doppelstrangstabilisierungen liegen im Bereich von +5 bis +20 K pro eingebautem Metall-Basenpaar. Die höchste Stabilisierung wurde durch das verbrückende Kupfer-Salen-Basenpaar erreicht. Geometrische Vergleiche der künstlichen Metall-Basenpaare mit den natürlichen Basenpaaren sind in den meisten Fällen nicht bekannt. Nur die Arbeitsgruppe um Schultz war bisher in der Lage, eine Kristallstruktur des Dpic- $\text{Cu}^{2+}$ -Py-Metall-Basenpaars in DNA zu erhalten.<sup>[67]</sup> Im Falle des Metall-Salen-Basenpaars konnte allerdings eine Kristallstruktur des  $\text{Cu}^{2+}$ -Nucleosid-Komplexes ohne DNA erhalten werden. Diese zeigt eine ausgezeichnete geometrische Übereinstimmung mit einem natürlichen Watson-Crick-Basenpaar.<sup>[80]</sup>

Vor nun fast 45 Jahren stellte Katz die ersten strukturellen Überlegungen zu einem metallvermittelten Basenpaar an. Heute gibt es gute Beweise, dass die Struktur, die er für das T-Hg-T-Basenpaar annahm, tatsächlich richtig ist. In den letzten Jahren wurde eine große Anzahl strukturell verschiedener Ligand-Nucleobasen-Konjugate hergestellt und in Oligonucleotide eingebaut. Das gemeinsame Merkmal der Metall-Basenpaare ist eine Steigerung der Doppelstrangstabilität. Diese Tatsache könnte die Metall-Basenpaarung wertvoll für den Aufbau stabiler DNA-Nanoarchitekturen machen. Eine Verknüpfung des Metall-Basenpaar-Konzepts mit den gut beherrschbaren sequenzbasierten Techniken zum Aufbau komplexer DNA-Nanoarchitekturen könnte den Aufbau programmierbarer Konstrukte mit mehreren Metallbindungsstellen in einer definierten dreidimensionalen Anordnung ermöglichen. Das könnte interessante Perspektiven für die molekulare Elektronik und den nanoskaligen Magnetismus sowie für die Synthese und Erforschung von Modellkomplexen für Multimetallenzyme schaffen. Zudem könnten die Metallkomplexe innerhalb der DNA als enantioselektive Katalysatoren genutzt werden, die für eine Verbesserung durch evolutionäre Methoden zugänglich wären.<sup>[87]</sup> Alle Oligonucleotide, die in diesem Kurzaufsatz diskutiert werden, sind durch automatische Festphasensynthese hergestellt worden. Ein enzymatischer Ansatz, der von einem Triphosphat der Ligand-Nucleobase ausgeht, würde die Synthese viel längerer Doppelstränge mit Metallkomplexen ermöglichen. Hirao et al. zeigten kürzlich, dass ein künstliches hydrophobes Basenpaar effizient durch PCR repliziert und sogar in RNA transkribiert werden kann.<sup>[88]</sup>

Eine weitere Funktion, die in den letzten Jahren intensiv untersucht wurde, ist der Ladungstransport durch DNA. Die beiden grundsätzlichen Mechanismen für diesen Ladungstransport sind: 1) der Transfer positiver Ladungen („Löcher“) <sup>[54]</sup> und 2) Überschusselektronentransfer. Beide Prozesse sind von biologischer Bedeutung. Lochübertragung ist direkt an der Bildung von DNA-Schäden beteiligt.<sup>[89]</sup> Elek-

**Tabelle 1:** Vergleich der bisher bekannten Metall-Basenpaare.

Metall-Basenpaar	höchster $\Delta T_M$ [K] <sup>[a]</sup>	Methoden <sup>[b]</sup>	Metall	$M_{\max}$ <sup>[c]</sup>	Lit.
1 (T-T)	+10 (AT: +3.0)	$T_M$ , Tit <sub>UV</sub> , Tit <sub>CD</sub> , NMR, ESI-MS	$\text{Hg}^{2+}$	5	[46]
6 (Dipic-Py)	n.d. <sup>[d]</sup> (AT: -2.6)	$T_M$ , EPR, CD, X-ray	$\text{Cu}^{2+}$	4 <sup>[e]</sup>	[63, 64, 67]
7 (Dipam-Py)	+15.0 (AT: +3.9)	$T_M$	$\text{Cu}^{2+}$	4 <sup>[e]</sup>	[64]
9 (SPy-SPy)	+19.1 (AT: +3.4)	$T_M$	$\text{Ag}^+$	3 (isol.)	[65]
10 (SPy-Py)	+11.5 (AT: -4.1)	$T_M$	$\text{Ag}^+$	3 (isol.)	[65]
11 (Py-Py)	+6.8 (AT: -5.5)	$T_M$ , NMR	$\text{Ag}^+$	1	[68]
12 (H-H)	+13.1 (AT: +5.9)	$T_M$ , Tit <sub>UV</sub> , Tit <sub>CD</sub> , EPR, ESI-MS	$\text{Cu}^{2+}$	5	[69, 73]
14 (dHQ-dHQ)	+28.9 (AT: +23.7)	$T_M$	$\text{Cu}^{2+}$	1	[71]
15 (pHQ-pHQ)	n.d. <sup>[d]</sup> (AT: +29.2)	$T_M$ , CD	$\text{Cu}^{2+}$	1	[71]
16 (Bipy-Bipy)	+7.5 (AT: n.d.)	$T_M$ , UV	$\text{Cu}^{2+}$	1	[75]
17 (PyA-PyA)	+18.1 <sup>[f]</sup> (AT: +9.8)	$T_M$	$\text{Ni}^{2+}$ , $\text{Co}^{2+}$	3 <sup>[e]</sup>	[78]
18 (PyC-PyC)	+16.5 <sup>[f]</sup> (AT: +4.4)	$T_M$	$\text{Ni}^{2+}$ , $\text{Co}^{2+}$	1	[79]
19 (S-S)	+42.5 <sup>[g]</sup> (AT: +32.3)	$T_M$ , Tit <sub>UV</sub> , Tit <sub>CD</sub> , EPR, ESI-MS	$\text{Cu}^{2+}$ , $\text{Mn}^{3+}$ , $\text{VO}^{2+}$ , $\text{Fe}^{3+}$ , $\text{Ni}^{2+}$	10	[80, 82, 84]

[a] Höchste berichtete Werte für Stränge mit einem Metall-Basenpaar. Erster Wert: Stabilisierung nach Zugabe des Metallions. In Klammern: Stabilisierung im Vergleich zu einem natürlichen Metall-Basenpaar. Vorsicht ist geboten beim Vergleich der gemessenen Doppelstrangstabilisierungen für verschiedene Metall-Basenpaare, da teilweise unterschiedliche Sequenzen, Puffer und Konzentrationen eingesetzt wurden. [b]  $T_M$  = Schmelzpunkt (thermische De- und Renaturierung), Tit<sub>UV</sub> = UV-spektroskopische Titration, Tit<sub>CD</sub> = CD-spektroskopische Titration. [c] Maximale Zahl von Metallatomen pro Doppelstrang. [d] Keine sigmoidale Schmelzkurve ohne Metall beobachtet. [e] Angenommenes Stapeln von Metallen nur durch einen einzigen  $T_M$ -Wert gestützt; keine Charakterisierung veröffentlicht. [f] Für  $\text{Ni}^{2+}$ . [g] Für  $\text{Cu}^{2+}$ .

troneninjektion in DNA ist ein natürlich auftretender Prozess bei der Reparatur von Photoschäden, wie TT-Dimeren, durch das zugehörige Reparaturenzym („Photolyase“).<sup>[17,90]</sup> Es stellte sich heraus, dass die Ladungsübertragung in unmodifizierten DNA-Strängen zu gering ist, als dass natürliche DNA als molekularer Draht eingesetzt werden könnte. Porath et al. verbanden DNA-Stränge mit Nanoelektroden und beobachteten Halbleiterverhalten mit großen Bandlücken.<sup>[91]</sup> Es ist gut möglich, dass ein vollständiger Austausch der Wasserstoffbrücken im Inneren der Doppelhelix durch Metallionen die DNA in einen Leiter verwandeln könnte.<sup>[92,86]</sup>

*Wir danken der Volkswagenstiftung (Komplexe Materialien), der DFG (SFB486) und dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Kekulé-Stipendium für G.H.C. sowie der deutschen Exzellenzinitiative „Nanosystems Initiative Munich (NIM)“ für finanzielle Unterstützung.*

Eingegangen am 17. März 2007

Online veröffentlicht am 19. Juli 2007

- [1] J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **1995**.
- [2] *Molecular Devices and Machines* (Hrsg.: V. Balzani, M. Venturi, A. Credi), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [3] C. Niemeyer, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4254–4287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4128–4158.
- [4] N. C. Seeman, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3408–3428; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3220–3238.
- [5] K. Keren, R. S. Berman, E. Braun, *Nano Lett.* **2004**, *4*, 323–326.
- [6] a) S. Jäger, G. Rasched, H. Kornreich-Leshem, M. Engeser, O. Thum, M. Famulok, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15071–15082; b) J. Gierlich, G. A. Burley, P. M. E. Gramlich, D. M. Hammond, T. Carell, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3639–3642; c) M. Kuwahara, J. Nagashima, M. Hasegawa, T. Tamura, R. Kitagata, K. Hanawa, S. Hososhima, T. Kasamatsu, H. Ozaki, H. Sawai, *Nucleic Acids Res.* **2006**, *34*, 5383–5394.
- [7] H. Lodish, A. Berk, S. L. Zipursky, P. Matzudaira, D. Baltimore, J. Darnell, *Molecular Cell Biology*, 5. Aufl., Freeman, New York, **2003**.
- [8] M. Scheffler, A. Dorenbeck, S. Jordan, M. Wüstefeld, G. von Kiedrowski, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3513–3518; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3311–3315.
- [9] A. Chworos, I. Severcan, A. Y. Koyfman, P. Weinkam, E. Orudjev, H. G. Hansma, L. Jaeger, *Science* **2004**, *306*, 2068–2072.
- [10] P. W. K. Rothmund, *Nature* **2006**, *440*, 297–302.
- [11] S. E. Baker, W. Cai, T. L. Lassetter, K. P. Weidkamp, R. J. Hamers, *Nano Lett.* **2002**, *2*, 1413–1417.
- [12] K. A. Williams, P. T. M. Veenhuizen, B. G. de La Torre, R. Eritja, C. Dekker, *Nature* **2002**, *420*, 761.
- [13] N. C. Seeman, *Trends Biochem. Sci.* **2005**, *30*, 119–125.
- [14] C. Mao, W. Sun, Z. Shen, N. C. Seeman, *Nature* **1999**, *397*, 144–146.
- [15] A. Marquis, V. Smith, J. Harrowfield, J.-M. Lehn, H. Herschbach, R. Sanvito, E. Leize-Wagner, A. Van Dorsselaer, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5632–5641.
- [16] W. Bannwarth, W. Pfeleiderer, F. Müller, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1991–1999.
- [17] C. J. Murphy, M. R. Arkin, T. Jenkins, N. D. Ghatlia, S. H. Bossmann, N. J. Turro, J. K. Barton, *Science* **1993**, *262*, 1025–1029.
- [18] a) C.-H. B. Chen, D. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6570–6572; b) J. K. Bashkin, E. I. Frolova, U. Sampath, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5981–5982; c) D. Magda, S. Crofts, A. Lin, D. Miles, M. Wright, J. L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2293–2294; d) J. Brunner, A. Mokhir, R. Krämer, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12410–12411; e) I. Boll, R. Krämer, J. Brunner, A. Mokhir, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7849–7856; f) I. Boll, E. Jentzsch, R. Krämer, A. Mokhir, *Chem. Commun.* **2006**, 3447–3449; g) J. L. Czapinski, T. L. Sheppard, *Chem. Commun.* **2004**, 2468–2469.
- [19] K. V. Gothelf, T. H. LaBean, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4023–4037.
- [20] J. S. Choi, C. W. Kang, K. Jung, J. W. Yang, Y. G. Kim and H. Y. Han, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8606–8607.
- [21] K. M. Stewart, L. W. McLaughlin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2050–2057.
- [22] K. M. Stewart, J. Rojo, L. W. McLaughlin, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5932–5935; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5808–5811.
- [23] J. L. Czapinski, T. L. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8618–8619.
- [24] J. L. Czapinski, T. L. Sheppard, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 127–129.
- [25] a) K. V. Gothelf, R. S. Brown, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1062–1069; b) M. Nielsen, A. H. Thomsen, E. Cló, F. Kirpekar, K. V. Gothelf, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2240–2250; c) K. V. Gothelf, A. H. Thomsen, M. Nielsen, E. Cló, R. S. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1044–1046; d) R. S. Brown, M. Nielsen, K. V. Gothelf, *Chem. Commun.* **2004**, 1464–1465; e) M. Nielsen, V. Dauksaite, J. Kjems, K. V. Gothelf, *Bioconjugate Chem.* **2005**, *16*, 981–985.
- [26] D. J. Hurley, Y. Tor, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2194–2195.
- [27] I. Vargas-Baca, D. Mitra, H. J. Zulyniak, J. Banerjee, H. F. Sleiman, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4765–4768; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4629–4632.
- [28] D. Mitra, N. Di Cesare, H. F. Sleiman, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5928–5932; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5804–5808.
- [29] K. Tanaka, M. Shionoya, *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 694–699.
- [30] E. Hammersten, *Biochem. Z.* **1924**, *144*, 383.
- [31] S. D. Wettig, D. O. Wood, J. S. Lee, *J. Inorg. Biochem.* **2003**, *94*, 94–99.
- [32] M. Egli, *Chem. Biol.* **2002**, *9*, 277–286.
- [33] N. V. Hud, M. Polak, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2001**, *11*, 293–301.
- [34] J. Schliepe, U. Berghoff, B. Lippert, D. Cech, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 705–707; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 646–648.
- [35] M. C. Erat, O. Zerbe, T. Fox, R. K. O. Sigel, *ChemBioChem* **2007**, *8*, 306–314.
- [36] W. I. Sundquist, S. Lippard, *Coord. Chem. Rev.* **1990**, *100*, 293–322.
- [37] S. Katz, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 2238–2245.
- [38] C. A. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 6032–6034.
- [39] S. Katz, *Biochim. Biophys. Acta* **1963**, *68*, 240–253.
- [40] L. D. Kosturko, C. Folzer, R. F. Stewart, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1974**, *13*, 3949–3952.
- [41] N. Davidson, J. Widholm, U. S. Nandi, R. Jensen, B. M. Olivera, J. C. Wang, *Biochemistry* **1965**, *4*, 111–118.
- [42] D. W. Gruenwedel, M. K. Cruikshank, *J. Inorg. Biochem.* **1991**, *43*, 29–36.
- [43] E. Buncel, C. Boone, H. Joly, R. Kumar, A. R. J. Norris, *Inorg. Biochem.* **1985**, *25*, 61–73.
- [44] Z. Kuklenyik, L. G. Marzilli, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 5654–5662.
- [45] A. Ono, H. Togashi, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4400–4402; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4300–4302.
- [46] Y. Miyake, H. Togashi, M. Tashiro, H. Yamaguchi, S. Oda, M. Kudo, Y. Tanaka, Y. Kondo, R. Sawa, T. Fujimoto, T. Machinami, A. Ono, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2172–2173.
- [47] Y. Tanaka, S. Oda, H. Yamaguchi, Y. Kondo, C. Kojima, A. Ono, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 244–245.

- [48] J. S. Lee, L. J. P. Latimer, R. S. Reid, *Biochem. Cell Biol.* **1993**, 71, 162–168.
- [49] P. Aich, S. L. Labiuk, L. W. Tari, L. J. T. Delbaere, W. J. Roesler, K. J. Falk, R. P. Steer, J. S. Lee, *J. Mol. Biol.* **1999**, 294, 477–485.
- [50] P. Aich, R. J. S. Skinner, S. D. Wettig, R. P. Steer, J. S. Lee, *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2002**, 20, 93–98.
- [51] A. Rakitin, P. Aich, C. Papadopoulos, Yu. Kobzar, A. S. Vedeneev, J. S. Lee, J. M. Xu, *Phys. Rev. Lett.* **2001**, 86, 3670–3673.
- [52] J. M. Warman, M. P. de Haas, A. Rupprecht, *Chem. Phys. Lett.* **1996**, 249, 319–322.
- [53] a) D. T. Odom, E. A. Dill, J. K. Barton, *Chem. Biol.* **2000**, 7, 475–481; b) E. D. A. Stemp, R. E. Homlin, J. K. Barton, *Inorg. Chim. Acta* **2000**, 297, 88–97.
- [54] a) B. Giese, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, 6, 612–618; b) B. Giese, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 6139–6143; c) G. B. Schuster, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 253–260; d) F. D. Lewis, R. L. Letsinger, M. R. Wasielewski, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 159–170.
- [55] a) F. Moreno-Herrero, P. Herrero, F. Moreno, J. Colchero, C. Gómez-Navarro, J. Gómez-Herrero, A. M. Baró, *Nanotechnology* **2003**, 14, 128–133; b) K. Mizoguchi, S. Tanaka, T. Ogawa, N. Shiobara, H. Sakamoto, *Phys. Rev. B* **2005**, 72, 033106; c) R. Di Felice, A. Calzolari, H. Zhang, *Nanotechnology* **2004**, 15, 1256–1263.
- [56] E. Fusch, B. Lippert, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7204–7209.
- [57] S. S. Alexandre, J. M. Soler, L. Seijo, F. Zamora, *Phys. Rev. B* **2006**, 73, 205112.
- [58] M. Fuentes-Cabrera, B. G. Sumpter, J. E. Sponer, J. Sponer, L. Petit, J. C. Wells, *J. Phys. Chem. B* **2007**, 111, 870–879.
- [59] K. Tanaka, M. Shionoya, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5002–5003.
- [60] M. Tasaka, K. Tanaka, M. Shiro, M. Shionoya, *Supramol. Chem.* **2001**, 13, 671–675.
- [61] K. Tanaka, M. Tasaka, H. Cao, M. Shionoya, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2001**, 13, 77–83.
- [62] H. Cao, K. Tanaka, M. Shionoya, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, 48, 1745–1748.
- [63] E. Meggers, P. L. Holland, W. B. Tolman, F. E. Romesberg, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10714–10715.
- [64] N. Zimmermann, E. Meggers, P. G. Schultz, *Bioorg. Chem.* **2004**, 32, 13–25.
- [65] N. Zimmermann, E. Meggers, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13684–13685.
- [66] R. Wing, H. Drew, T. Takano, C. Broka, S. Tanaka, K. Itakura, R. E. Dickerson, *Nature* **1980**, 287, 755–758.
- [67] S. Atwell, E. Meggers, G. Spraggon, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12364–12367.
- [68] K. Tanaka, Y. Yamada, M. Shionoya, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8802–8803.
- [69] K. Tanaka, A. Tengeiji, T. Kato, N. Toyama, M. Shiro, M. Shionoya, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12494–12498.
- [70] Y. Takezawa, K. Tanaka, M. Shionoya, Poster-Präsentation beim COE Symposium for Young Scientists on Frontiers of Molecular Science, August 25–26, **2006**, Koshiba Hall, University of Tokyo.
- [71] L. Zhang, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4174–4175.
- [72] D.-L. Popescu, T. J. Parolin, C. Achim, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6354–6355.
- [73] K. Tanaka, A. Tengeiji, T. Kato, N. Toyama, M. Shionoya, *Science* **2003**, 299, 1212–1213.
- [74] H. Zhang, A. Calzolari, R. Di Felice, *J. Phys. Chem. B* **2005**, 109, 15345–15348.
- [75] H. Weizman, Y. Tor, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3375–3376.
- [76] C. Brotschi, A. Häberli, C. J. Leumann, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3101–3103; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3012–3014.
- [77] C. Brotschi, C. J. Leumann, *Nucleosides, Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2003**, 22, 1195–1197.
- [78] C. Switzer, S. Sinha, P. H. Kim, B. D. Heuberger, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1553–1556; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1529–1532.
- [79] C. Switzer, D. Shin, *Chem. Commun.* **2005**, 1342–1344.
- [80] a) G. H. Clever, Y. Sötl, H. Burks, W. Spahl, T. Carell, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 8708–8718; b) C. Beuck, I. Singh, A. Bhattacharya, W. Hecker, V. S. Parmar, O. Seitz, E. Weinhold, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4088–4091; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3958–3960.
- [81] S. Akine, T. Taniguchi, T. Nabeshima, *Chem. Lett.* **2001**, 682–683.
- [82] G. H. Clever, K. Polborn, T. Carell, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 7370–7374; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7204–7208.
- [83] Alle Schmelzpunktexperimente mit dem Salenliganden, die hier beschrieben sind, wurden mit 3  $\mu$ M DNA und 150 mM NaCl durchgeführt, während Tanaka et al. für ihr Hydroxypyridon-system geringere Konzentrationen (2  $\mu$ M DNA und 50 mM NaCl) in einem anderen Puffer verwendeten. Das Verhalten der gleichen Sequenz mit dem Salen-Basenpaar wurde zur besseren Vergleichbarkeit ebenfalls unter diesen Bedingungen getestet, und man stellte fest, dass ein Verringern der DNA- und Salz-Konzentration zu einer Verringerung der gemessenen absoluten Schmelztemperaturen führte, aber die Differenz zwischen  $T_M$  vor und nach Bildung des Metall-Basenpaars sogar zunahm.
- [84] G. H. Clever, T. Carell, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 254–257; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 250–253.
- [85] Manueller Angleich der aus Röntgendaten abgeleiteten Kupfer-Salen-Komplexgeometrie in einem idealisierten Modell einer doppelsträngigen B-DNA; mit Höhe pro Base = 3.375 Å, Verdrehung pro Base = 36° (Spartan '02, **1991–2002**, Wavefunction Inc., Irvine, USA).
- [86] K. Tanaka, G. H. Clever, Y. Takezawa, Y. Yamada, C. Kaul, M. Shionoya, T. Carell, *Nat. Nanotechnol.* **2006**, 1, 190–194; siehe auch: J. Müller, *Nature* **2006**, 444, 698.
- [87] a) G. Roelfes, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3294–3296; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3230–3232; b) G. Roelfes, A. J. Boersma, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2006**, 635–637.
- [88] I. Hirao, M. Kimoto, T. Mitsui, T. Fujiwara, R. Kawai, A. Sato, Y. Harada, S. Yokoyama, *Nat. Methods* **2006**, 3, 729–735.
- [89] J. P. Pouget, T. Douki, M. J. Richard, J. Cadet, *Chem. Res. Toxicol.* **2000**, 13, 541–549.
- [90] a) A. Schwögler, L. T. Burgdorf, T. Carell, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4082–4085; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3918–3920; b) T. J. Meade, J. F. Kayyem, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 358–360; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 352–354; c) S. Breeger, M. von Meltzer, U. Hennecke, T. Carell, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 6469–6477.
- [91] D. Porath, A. Bezryadin, S. deVries, C. Dekker, *Nature* **2000**, 403, 635–638.
- [92] T. Carell, C. Behrens, J. Gierlich, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2221–2228.