

# Binaphthyl-DNA: Stapelung und Fluoreszenz eines nichtplanaren aromatischen Basensurrogates in DNA\*\*

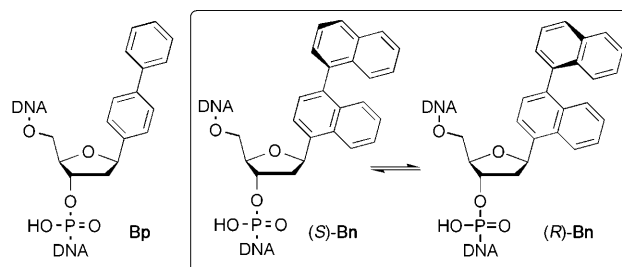
Sven Hainke und Oliver Seitz\*

Der Ersatz kanonischer Nucleobasen durch künstliche aromatische Basensurrogate ermöglicht es, dem Basenstapel in der DNA neue Funktionen zu verleihen. Arene und Heteroarene wurden als Formmimetika der natürlichen Nucleobasen oder als künstliche Basenpaare eingeführt, um DNA-DNA- und DNA-Protein-Wechselwirkungen besser zu verstehen.<sup>[1]</sup> Viele Basensurrogate haben interessante Fluoreszenzeigenschaften, die von den Stapelwechselwirkungen mit ihrer Umgebung abhängen.<sup>[1d]</sup> Dies hat die Konstruktion von Sonden ermöglicht, mit deren Hilfe Informationen über die Struktur und Funktion von Enzymen und Nucleinsäuren erhalten werden können.<sup>[2]</sup> In letzter Zeit wurde außerdem erkannt, dass oligomere Aggregate aus fluoreszierenden Basensurrogaten die Möglichkeit bieten, optische Eigenschaften durch hybridisierungskontrollierte Fluorophor-Fluorophor-Wechselwirkungen zu variieren.<sup>[3]</sup>

Basensurrogate sind typischerweise planar, um die Basenstapelung und die hydrophoben Wechselwirkungen in der DNA-Helix zu erleichtern. So wurde die Stapelung von Pyrenen, Perylenen und Phenanthrenen eingehend untersucht.<sup>[3a,i,j,4]</sup> Das gleiche Prinzip wurde auch zur Einführung planarer Polyheterocyclen wie Cyanin- und Phenanthridiniumfarbstoffen angewendet.<sup>[5,6]</sup>

Unseres Wissens ist die Basenstapelung nichtplanarer Einheiten in DNA bisher nicht beschrieben worden. Wir und Leumann et al. untersuchten die „Biphenylbase“ (**Bp** in Abbildung 1) als einen an sich nicht planaren Polycyclus;<sup>[2c,7]</sup> allerdings reicht die durch die Hybridisierung gewonnene Energie der Basenstapelung aus, um die kleine Rotationsbarriere zu überwinden ( $\Delta G \approx 10 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) und das Biphenyl im helicalen Basenstapel zu planarisieren.<sup>[8]</sup> Interessanterweise sind mehrfach inserierte Biphenyl-Biphenyl-Paare in der Lage, DNA-Duplexe durch reisverschlussartige Interstranganordnung zu stabilisieren.<sup>[9]</sup> Wie wir hier demonstrieren, kann eine Stabilisierung der Duplexstruktur auch erreicht werden, wenn nichtplanare Basensurrogate gestapelt werden.

Wir untersuchten das 1,1'-Binaphthylringsystem, das aus zwei Naphthylringen besteht, die im Mittel nahezu orthogonal zueinander stehen.<sup>[10]</sup> In Lösung bei 293 K erfolgt die Drehung um die zentrale Bindung wegen der hohen Rotationsbarriere nur langsam ( $\Delta G \approx 100 \text{ kJ mol}^{-1}$ ).<sup>[11]</sup> Die optischen Eigenschaften des 1,1'-Binaphthylchromophors hängen



5'-TAGTTCT**Bn**TGAGAAGGTG-3': **1Bn**  
 5'-TAGTTCAB**Bn**AGAGAAGGTG-3': **2Bn**  
 5'-TAGTTC**Bn**CGAGAAGGTG-3': **3Bn**  
 5'-TAGTTC**Bn**GGAGAAGGTG-3': **4Bn**

5'-CGGCAB**Bn**<sub>n</sub>CGAGCGGC-3': **5**: n=0, **5Bn**: n=1, **5Bn**<sub>2</sub>: n=2, **5Bn**<sub>3</sub>: n=3  
 5'-GCCGCTCG**Bn**<sub>m</sub>TGCCG-3': **5'**: m=0, **5'Bn**: m=1, **5'Bn**<sub>2</sub>: m=2

**Abbildung 1.** Biphenyl-DNA (**Bp**), Binaphthyl-DNA (**Bn**) und Binaphthyl-modifizierte Oligonucleotide, die in dieser Untersuchung verwendet wurden. Zu beachten ist, dass das Binaphthylnucleosid in zwei ineinander umwandelbaren diastereomeren Formen vorliegt.

von der Viskosität des Lösungsmittels ab.<sup>[10b]</sup> Aus diesem Grund kann man sich vorstellen, den 1,1'-Binaphthyl-Chromophor als einen neuen Typus eines torsionsflexiblen Farbstoffes in DNA einzusetzen.

Der Zugang zum an der 4-Position verbrückten 1,1'-Binaphthyl-C-Nucleosid wurde unter Anwendung unserer kürzlich publizierten Cuprat-Glycosilierungsmethode erhalten.<sup>[12]</sup> Das Binaphthylnucleosid wurde in die Oligonucleotide **1Bn–4Bn**, **5Bn**<sub>n</sub> und **5'Bn**<sub>m</sub> eingefügt. In der ersten Gruppe von Oligonucleotiden, **1Bn–4Bn**, wurde nur eine einzelne „Binaphthylbase“ in verschiedene Nucleobasenumgebungen eingebaut. Die Oligonucleotide **5Bn**<sub>n</sub> waren komplementär zu **5'Bn**<sub>m</sub>. Die resultierenden Duplexe enthalten eine verschiedene Zahl aufeinander folgender Binaphthyleinheiten. Einige HPLC-Profile zeigten zwei Peaks (Abbildung S1 in den Hintergrundinformationen). Die HPLC-Analyse eines vollständigen Phosphodiesteraseabbaus belegte jedoch, dass die Oligonucleotide nur aus fünf nucleosidischen Komponenten aufgebaut sind (Abbildung S2C,D in den Hintergrundinformationen). Wir nahmen daher an, dass die niedrige Rotationsbarriere der Naphthyl-Naphthyl-Bindung in DNA die Bildung von Diastereomerenmischungen bewirkt. Das Gemisch wurde durch HPLC getrennt, allerdings zeigte die HPLC-Analyse jeder Fraktion wiederum zwei Peaks. Dies lässt darauf schließen, dass die Rotation um die Naphthyl-Naphthyl-Bindung nicht ausreichend eingeschränkt ist, um eine Epimerisierung während der Isolierung zu vermeiden. Dieses Verhalten ist für Binaphthylderivate ohne Substituenten in der 2- und 2'-Position bekannt.<sup>[10b]</sup>

Die thermische Stabilität der Binaphthyl-haltigen Oligonucleotidkomplexe wurde durch UV-Schmelzanalyse un-

[\*] S. Hainke, Prof. Dr. O. Seitz  
 Institut für Chemie der Humboldt-Universität zu Berlin  
 Brook-Taylor-Straße 2, 12489 Berlin (Deutschland)  
 Fax: (+49) 30-2093-7266  
 E-Mail: oliver.seitz@chemie.hu-berlin.de

[\*\*] Wir danken Sigma-Prologo für die Unterstützung.

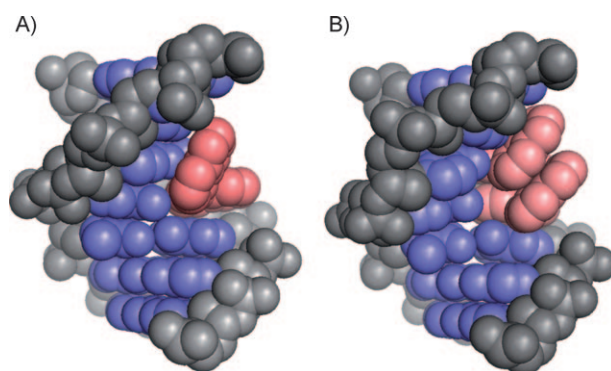
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200903194> zu finden.

tersucht (Tabelle 1). Die Schmelzkurven zeigten alle einen einzelnen Übergang, was auf eine kooperative Basenpaarung hinweist (Abbildung S3 in den Hintergrundinformationen). Wurde in den TA-Basenpaaren von **1T·1'A**, **2T·2'A**, **3T·3'A** und **4T·4'A** eine Thyminbase durch eine Binaphthyl-Base ersetzt (**1Bn·1'A**, **2Bn·2'A**, **3Bn·3'A** bzw. **4Bn·4'A**), führte dies zu einer Verringerung der Duplexstabilitäten um  $\Delta T_M = 6-9^\circ\text{C}$ . Diese deutliche Destabilisierung ist plausibel. Die Intrastrang-Stapelwechselwirkungen der inneren Naphthyleinheit können den Verlust der Wasserstoffbrücken unter Umständen zwar teilweise kompensieren, allerdings kann eine gleichzeitige intrahelicale Ausrichtung von Adenin und der inneren Naphthyleinheit wahrscheinlich nur erfolgen, wenn eine der beiden Basen eine *syn*-Orientierung annimmt (Abbildung 2A; Abbildungen S4 und S5A in den Hinter-

**Tabelle 1:** Thermische Stabilität von Binaphthyl-modifizierten und nichtmodifizierten Duplexen.<sup>[a]</sup>

| Duplex                            |   | X         | Y         | T <sub>M</sub> [°C] |
|-----------------------------------|---|-----------|-----------|---------------------|
| 5'-TAGTTCT <b>X</b> TGAGAAGGTG-3' | <b>1 Bn·1'A</b>                           | <b>Bn</b> | A         | 45.8                |
| 3'-ATCAAGA <b>Y</b> ACTCTTCCAC-5' | <b>1 T·1'A</b>                            | T         | A         | 54.6                |
| 5'-TAGTTCA <b>X</b> AGAGAAGGTG-3' | <b>2 Bn·2'A</b>                           | <b>Bn</b> | A         | 47.0                |
| 3'-ATCAAGT <b>Y</b> TCTCTTCCAC-5' | <b>2 T·2'A</b>                            | T         | A         | 54.8                |
| 5'-TAGTTCC <b>X</b> GAGAAGGTG-3'  | <b>3 Bn·3'A</b>                           | <b>Bn</b> | A         | 51.2                |
| 3'-ATCAAGG <b>Y</b> GCTCTTCCAC-5' | <b>3 T·3'A</b>                            | T         | A         | 59.9                |
| 5'-TAGTTCG <b>X</b> GGAGAAGGTG-3' | <b>4 Bn·4'A</b>                           | <b>Bn</b> | A         | 54.6                |
| 3'-ATCAAGC <b>Y</b> CCTCTTCCAC-5' | <b>4 T·4'A</b>                            | T         | A         | 60.4                |
| 5'-CGGCACGAGCGGC-3'               | <b>5·5'</b>                               | /         | /         | 64.8                |
| 3'-GCCGTGCTCGCCG-5'               |   |           |           |                     |
| 5'-CGGCAC <b>X</b> GAGCGGC-3'     | <b>5 Bn·5'</b>                            | <b>Bn</b> | /         | 58.7                |
| 3'-GCCGT-GCTCGCCG-5'              | <b>5 T·5'</b>                             | T         | /         | 55.5                |
|                                   | <b>5 A·5'</b>                             | A         | /         | 57.8                |
| 5'-CGGCAC <b>X</b> CGAGCGGC-3'    | <b>5 Bn·5' Bn</b>                         | <b>Bn</b> | <b>Bn</b> | 59.6                |
| 3'-GCCGT <b>Y</b> GCTCGCCG-5'     | <b>5 T·5'T</b>                            | T         | T         | 56.5                |
|                                   | <b>5 A·5'A</b>                            | A         | A         | 57.9                |
|                                   | <b>5 T·5'A</b>                            | T         | A         | 66.4                |
| 5'-CGGCAC <b>XX</b> CGAGCGGC-3'   | <b>5 B<sub>2</sub>·5' B</b>               | <b>Bn</b> | <b>Bn</b> | 62.7                |
| 3'-GCCGT <b>Y</b> GCTCGCCG-5'     | <b>5 T<sub>2</sub>·5'T</b>                | T         | T         | 53.0                |
|                                   | <b>5 A<sub>2</sub>·5'A</b>                | A         | A         | 53.2                |
|                                   | <b>5 T<sub>2</sub>·5'A</b>                | T         | A         | 58.8                |
| 5'-CGGCA <b>X</b> CGAGCGGC-3'     | <b>5 Bn·5' Bn<sub>2</sub></b>             | <b>Bn</b> | <b>Bn</b> | 62.8                |
| 3'-GCCGT <b>YY</b> GCTCGCCG-5'    | <b>5 T·5'T<sub>2</sub></b>                | T         | T         | 52.5                |
|                                   | <b>5 A·5'A<sub>2</sub></b>                | A         | A         | 51.6                |
|                                   | <b>5 T·5'A<sub>2</sub></b>                | T         | A         | 58.7                |
| 5'-CGGCAC <b>XX</b> CGAGCGGC-3'   | <b>5 Bn<sub>2</sub>·5' Bn<sub>2</sub></b> | <b>Bn</b> | <b>Bn</b> | 67.4                |
| 3'-GCCGT <b>YY</b> GCTCGCCG-5'    | <b>5 T<sub>2</sub>·5'T<sub>2</sub></b>    | T         | T         | 52.2                |
|                                   | <b>5 A<sub>2</sub>·5'A<sub>2</sub></b>    | A         | A         | 51.3                |
|                                   | <b>5 T<sub>2</sub>·5'A<sub>2</sub></b>    | T         | A         | 66.0                |
| 5'-CGGCAC <b>XXX</b> CGAGCGGC-3'  | <b>5 Bn<sub>3</sub>·5' Bn<sub>2</sub></b> | <b>Bn</b> | <b>Bn</b> | 70.0                |
| 3'-GCCGT <b>YY</b> GCTCGCCG-5'    | <b>5 T<sub>3</sub>·5'T<sub>2</sub></b>    | T         | T         | 50.1                |
|                                   | <b>5 A<sub>3</sub>·5'A<sub>2</sub></b>    | A         | A         | 49.0                |
|                                   | <b>5 T<sub>3</sub>·5'A<sub>2</sub></b>    | T         | A         | 58.7                |

[a]  $c = 1 \mu\text{M}$  in 10 mM  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 0.1 M NaCl, pH 7.0.

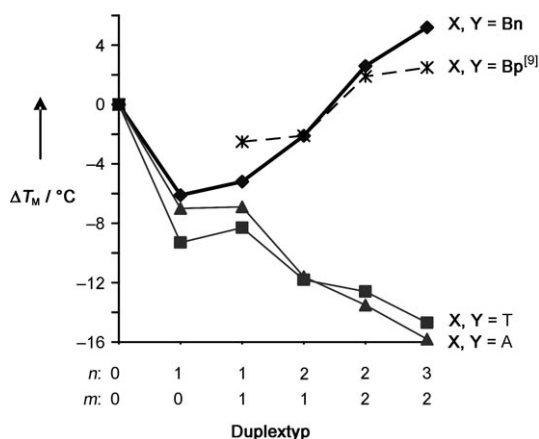


**Abbildung 2:** Kalottenmodelle möglicher Strukturen von Oligonucleotidduplexen, die a) einen Binaphthylrest (**Bn**; in der *S*-Form, *syn* zu Desoxyribose) und b) zwei benachbarte Binaphthylreste (oberes **Bn** in der *S*-Form und *syn* zu Desoxyribose, unteres **Bn** in der *R*-Form und *anti* zu Desoxyribose) enthalten; Zucker-Phosphat-Rückgrat: grau, Nucleobasen: blau, Binaphthyl: rot. Details siehe Hintergrundinformationen.

grundinformationen). Die äußere Naphthyleinheit der Binaphthylbase in Duplexen wie **1Bn·1'A**, **2Bn·2'A**, **3Bn·3'A** oder **4Bn·4'A** wird dabei höchstwahrscheinlich in die ungünstige, wässrige Umgebung der großen Furche herausragen.

Als nächstes untersuchten wir die Duplexe **5Bn<sub>n</sub>·5'Bn<sub>m</sub>** ( $n = 0-3$ ,  $m = 0-2$ ), die eine steigende Zahl von Binaphthyleinheiten enthalten (Tabelle 1). Ein Binaphthylnucleosid in einer Ausbuchtung (bulge-Position; **5Bn·5'** mit  $n = 1$ ,  $m = 0$ ,  $X = \text{Bn}$ ) führt zu einem Duplex, der  $6.1^\circ\text{C}$  weniger stabil als der unmodifizierte Duplex **5·5'** ist. Die Einführung einer zusätzlichen Binaphthyleinheit im Binaphthylpaar von **5Bn·5'Bn** ergibt keine weitere Destabilisierung. Auffälligerweise steigt die Schmelztemperatur der Duplexe kontinuierlich an, wenn die Zahl an aufeinander folgenden Binaphthylresten weiter erhöht wird. Das zusätzliche Binaphthylpaar des Duplexes **5Bn<sub>2</sub>·5'Bn<sub>2</sub>** ergibt z. B. einen Anstieg der Duplexstabilität von  $T_M = 59.6^\circ\text{C}$  für **5Bn·5'Bn** auf  $T_M = 67.4^\circ\text{C}$  für **5Bn<sub>2</sub>·5'Bn<sub>2</sub>**. Der Duplex **5Bn<sub>3</sub>·5'Bn<sub>2</sub>** mit fünf aufeinander folgenden Binaphthyl-Basen ist überraschenderweise sogar  $5.2^\circ\text{C}$  stabiler als der unmodifizierte Duplex **5·5'**.

Die ausgeprägte Verringerung der Duplexstabilität durch die Einführung eines einzelnen Binaphthylpaares und die deutliche Stabilisierung von Duplexen, die zwei oder mehr aufeinander folgende Binaphthylbasen enthalten, ist bemerkenswert. Für die natürlichen Nucleobasen Thymin und Adenin wurde dieses Verhalten nicht beobachtet. Die Thymin-Thymin- (**5T·5'T**) oder Adenin-Adenin-Paare (**5A·5'A**) wirken weniger stabilisierend als die entsprechenden Binaphthyl-Binaphthyl-Paare in **5Bn·5'Bn**. Jedes zusätzliche Thymin oder Adenin in den Duplexen **5T<sub>n</sub>·5'T<sub>m</sub>** und **5A<sub>n</sub>·5'A<sub>m</sub>** ( $n \geq 1$ ,  $m \geq 1$ ) ergibt eine weitere Destabilisierung. Dagegen stabilisiert in der Binaphthylreihe jeder zusätzliche Binaphthylrest den Duplex (Abbildung 3). Die Duplexe **5Bn<sub>3</sub>·5'Bn<sub>2</sub>**, die fünf aufeinander folgende Binaphthyl-Basen enthalten, sind um  $20^\circ\text{C}$  stabiler als die Thymin- und Adeninhaltigen Duplexe **5T<sub>3</sub>·5'T<sub>2</sub>** und **5A<sub>3</sub>·5'A<sub>2</sub>**. Während ein einzelnes Binaphthyl-Binaphthyl-Paar in **5B·5'B** eine um  $6.8^\circ\text{C}$



**Abbildung 3.** Einfluss von zusätzlichen Nucleotiden X und Y auf die Stabilitäten der Duplexe  $5X_n-5'Y_m$  ( $X = \text{Bn}$ , T oder A;  $Y = \text{Bn}$ , T oder A;  $n = 0-3$ ;  $m = 0-2$ ). Die Daten von Biphényl-modifizierten Duplexen (gestrichelte Linie)<sup>[9]</sup> wurden zum Vergleich hinzugefügt.

niedrigere Duplexstabilität vermittelt als das AT-Paar in  $5T_2-5'A_2$ , verleihen zwei aufeinander folgende Binaphthylpaare ( $5Bn_2-5'Bn_2$ ) eine um  $1.4^\circ\text{C}$  höhere Stabilität als zwei aufeinander folgende AT-Paare ( $5T_2-5'A_2$ ). Dies lässt darauf schließen, dass zwei benachbarte Binaphthylpaare die Duplexarchitektur stabilisieren. Sehr wahrscheinlich sind dafür Stapelwechselwirkungen verantwortlich.

Anstiege der Duplexstabilität durch den mehrfachen Einbau flexibler, aromatischer Basensurrogate sind vermutlich zuerst von Leumann und Mitarbeitern beschrieben worden.<sup>[7b,9]</sup> In Biphenyl-modifizierter DNA wurde gefunden, dass die zwei äußeren Phenylgruppen eines Biphenyl-Biphenyl-Paares aufeinander gestapelt werden. Dies mag die energetischen Kosten, die für die Planarisierung des Biphenylringsystems und die Störung der Nucleobasenstapelung aufgebracht werden müssen, zum Teil kompensieren.<sup>[8a]</sup> Dagegen ist eine Planarisierung des in dieser Studie untersuchten Binaphthylrestes kaum denkbar. Es ist daher unwahrscheinlich, dass sich die äußeren Naphthylringe von  $5Bn-5'Bn$  in einem Fläche-Fläche-Kontakt befinden. Dies erklärt, warum das Binaphthyl-Binaphthyl-Paar einen Duplex stärker destabilisiert ( $\Delta T_M = -5.2^\circ\text{C}$ ), als dies ein Biphenyl-Biphenyl-Paar tut ( $\Delta T_M = -2.5^\circ\text{C}$ ).<sup>[9]</sup> Zusätzliche Binaphthyleinheiten könnten jedoch die Möglichkeit von Intrastrang-Wechselwirkungen zwischen den äußeren Naphthylringen in der großen Furche eröffnen (Abbildung 2B; Abbildung S5B in den Hintergrundinformationen).<sup>[13,3]</sup> Diese Wechselwirkungen umfassen größere Oberflächen als das Stapeln der Phenylringe der Biphenylbasenpaare. So könnte erklärt werden, warum der  $T_M$ -Anstieg bei Einführung eines zusätzlichen Binaphthylpaares größer ist ( $\Delta T_M = 7.8^\circ\text{C}$ ) als bei Einführung eines zusätzlichen Biphenylpaares ( $\Delta T_M = 4.4^\circ\text{C}$ ).<sup>[9]</sup> Es ist ebenso vorstellbar, dass die äußeren Naphthyleinheiten zweier Binaphthylbasen über je eine Kante und eine Fläche wechselwirken (Abbildung S5C in den Hintergrundinformationen). Ein genauer Mechanismus lässt sich noch nicht postulieren, wir nehmen jedoch an, dass die Drehbarkeit des Binaphthyl-„Scharniers“ Stapelwechselwirkungen, die sowohl im Inneren als auch in der Peripherie des DNA-Duplex stattfinden können, erleichtert.

Die Fluoreszenzeigenschaften stützen die Vorstellung von Binaphthyl-Binaphthyl-Wechselwirkungen in der DNA. Die Oligonucleotide wurden bei einer Wellenlänge von 305 nm angeregt, und die Fluoreszenzeigenschaften wurden mithilfe der relativen Fluoreszenz  $I/I_B$  ( $I$ ,  $I_B$ : Fluoreszenzemission der Binaphthyl-modifizierten Oligonucleotide bzw. von freiem 1,1'-Binaphthyl) charakterisiert. Die Untersuchung der Oligonucleotide **1Bn–4Bn** ergab Thymin und Cytosin als effiziente Löscher der Binaphthylfluoreszenz (90–95 % Löschung; Tabelle 2 und Abbildung S8A in den Hintergrundinformationen); Guanin und Adenin sind hingegen vergleichsweise ineffiziente Löscher (ca. 50 %). Die Einführung eines zweiten oder dritten Fluorophors in **5Bn<sub>2</sub>**, **5Bn<sub>3</sub>** oder **5'Bn<sub>2</sub>** ergibt einen starken Anstieg der Fluoreszenz. Es wurde z. B. gefunden, dass das Oligonucleotid **5Bn<sub>3</sub>** ( $I/I_B = 1.350$ ) mit einer 17fach höheren Intensität fluoresziert als das Oligonucleotid **5Bn** ( $I/I_B = 0.078$ ). Demgegenüber wurde vor kurzem eine Abnahme der Fluoreszenz beobachtet, wenn mehrere planare Fluorophore wie Pyrene oder Perylene eingefügt werden.<sup>[3h,14]</sup> Wir spekulieren, dass die erste Binaphthylbase als ein Isolator für den zweiten und dritten Binaphthylfluorophor wirkt und diese vor der Löschung durch Wechselwirkungen mit den Pyrimidinen schützt.<sup>[15]</sup> Dies setzt voraus, dass der Binaphthylchromophor in diesem System nur eine geringe Selbstlöschung erfährt.<sup>[16]</sup> Tatsächlich zeigten die Experimente unter Beteiligung von zwei oder mehr wechselwirkenden Binaphthyleinheiten nach der Hybridisierung Anstiege der Binaphthylfluoreszenz (Tabelle 2; zusätzlich Abbildung S8B in den Hintergrundinformationen). Die Doppelstränge **5Bn<sub>n</sub>-5'Bn<sub>m</sub>** fluoreszieren jeweils mit 50–150 % höherer Intensität, als es für die Summe der Fluoreszenz der zugehörigen Einzelstränge zu erwarten wäre.

Das Ziel dieser Untersuchung war es, die Eigenschaften torsionsflexibler, nichtplanarer Basensurrogate in DNA zu studieren. Auf den ersten Blick mag die Stabilisierung der DNA-Duplexe bei der schrittweisen Einführung mehrerer Binaphthyleinheiten überraschend sein, allerdings ist die Potentialkurve von 1,1'-Binaphthyl im Grundzustand bei einem Diederwinkel zwischen  $60^\circ$  und  $120^\circ$  flach.<sup>[10b]</sup> Daher könnte das Binaphthylsystem sehr gut geeignet sein, die beiden flexibel miteinander verbundenen aromatischen Ein-

**Tabelle 2:** Fluoreszenzeigenschaften von Binaphthyl-modifizierten Oligonucleotiden.<sup>[a]</sup>

| Einzelstrang            | $I/I_B^{[b]}$ | Doppelstrang                            | $I/I_B^{[b]}$ |
|-------------------------|---------------|---|---------------|
| freies Binaphthyl       | 1             | –                                       | –             |
| <b>1Bn</b>              | 0.055         | <b>1Bn-1'A</b>                          | 0.099         |
| <b>2Bn</b>              | 0.531         | <b>2Bn-2'A</b>                          | 0.217         |
| <b>3Bn</b>              | 0.091         | <b>3Bn-3'A</b>                          | 0.050         |
| <b>4Bn</b>              | 0.474         | <b>4Bn-4'A</b>                          | 0.075         |
| <b>5Bn</b>              | 0.078         | <b>5Bn-5'</b>                           | 0.160         |
| <b>5Bn<sub>2</sub></b>  | 0.664         | <b>5Bn-5'Bn</b>                         | 0.327         |
| <b>5Bn<sub>3</sub></b>  | 1.350         | <b>5Bn-5'Bn<sub>2</sub></b>             | 0.744         |
| <b>5'Bn</b>             | 0.052         | <b>5Bn<sub>2</sub>-5'Bn</b>             | 1.092         |
| <b>5'Bn<sub>2</sub></b> | 0.365         | <b>5Bn<sub>2</sub>-5'Bn<sub>2</sub></b> | 2.419         |
| –                       | –             | <b>5Bn<sub>3</sub>-5'Bn<sub>2</sub></b> | 3.227         |

[a]  $c = 1 \mu\text{M}$  in 10 mM  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 0.1 M NaCl, pH 7.0,  $20^\circ\text{C}$ . [b] Relative Fluoreszenz basierend auf der Fluoreszenzintensität von 1,1'-Binaphthyl bei 380 nm Emissions- und 305 nm Anregungswellenlänge.



heiten für Stapelwechselwirkungen so einzupassen, dass diese intra- und extrahelicale Partner einbeziehen. Bemerkenswerterweise führen diese Wechselwirkungen zu keiner Selbstlöschung der Fluoreszenz, wie sie regelmäßig beobachtet wird, wenn sich planare Basensurrogate wie Pyrene in unmittelbarer Nähe zueinander befinden.<sup>[3h,14]</sup> Dieses Verhalten könnte von Interesse für die Synthese lichtsammlender Oligonucleotidanordnungen sein.<sup>[17]</sup>

Derzeit ist noch unklar, ob die DNA-Helix dem Binaphthylstapel eine axiale Chiralität aufzuzwingen vermag. Erste Molekülmodellierungsstudien (Abbildung S5 in den Hintergrundinformationen) lassen vermuten, dass sowohl die *R*- als auch die *S*-Form angenommen werden können. Die Chiralität von Binaphthylsystemen könnte mithilfe von Circular dichroismusstudien untersucht werden. Dies würde jedoch Modifikationen am Binaphthylfluorophor erfordern, um eine Überlappung seiner Absorptionsbanden mit denjenigen der Nucleobasen zu vermeiden. Interessante Möglichkeiten könnte die Einführung einer stabilen axialen Chiralität, die durch den Einbau von Substituenten an der 2- und 2'-Position induzierbar ist, eröffnen. Die resultierenden dreidimensionalen, chiralen Nucleobasen könnten sich als nützliche Hilfsmittel bei der fluoreszenzbasierten Diagnose der Händigkeit von Nucleinsäurehelices wie auch bei der Konstruktion von Nucleinsäure-Nanostrukturen erweisen.<sup>[18]</sup>

Eingegangen am 12. Juni 2009

Online veröffentlicht am 29. September 2009

**Stichwörter:** Binaphthyle · C-Nucleoside · DNA · Fluoreszenz · Stapelwechselwirkungen

- [1] a) E. T. Kool, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 936–943; b) A. T. Krueger, E. T. Kool, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, *11*, 588–594; c) A. A. Henry, F. E. Romesberg, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2003**, *7*, 727–733; d) J. N. Wilson, E. T. Kool, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4265–4274.
- [2] a) M. M. Somoza, D. Andreatta, C. J. Murphy, R. S. Coleman, M. A. Berg, *Nucleic Acids Res.* **2004**, *32*, 2494–2507; b) Y. L. Jiang, J. T. Stivers, *Biochemistry* **2002**, *41*, 11248–11254; c) C. Beuck, I. Singh, A. Bhattacharya, W. Heckler, V. S. Parmar, O. Seitz, E. Weinhold, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4088–4091; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3958–3960.
- [3] a) V. L. Malinovskii, F. Samain, R. Häner, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4548–4551; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4464–4467; b) N. Bouquin, V. L. Malinovskii, R. Häner, *Chem. Commun.* **2008**, 1974–1976; c) H. Bittermann, D. Siegemund, V. L. Malinovskii, R. Häner, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15285–15287; d) J. M. Gao, C. Strassler, D. Tahmassebi, E. T. Kool, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11590–11591; e) J. Gao, S. Watanabe, E. T. Kool, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12748–12749; f) A. Cuppoletti, Y. J. Cho, J. S. Park, C. Strassler, E. T. Kool, *Bioconjugate Chem.* **2005**, *16*, 528–534; g) J. Chiba, S. Takeshima, K. Mishima, H. Maeda, Y. Nanai, K. Mizuno, M. Inouye, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8124–8130; h) J. N. Wilson, Y. N. Teo, E. T. Kool, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15426–15427; i) N. A. Grigorenko, C. J. Leumann, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 639–645; j) E. Mayer-Enthart, H. A. Wagenknecht, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3451–3453; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3372–3375; k) D. Baumstark, H. A. Wagenknecht, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2652–2654; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2612–2614.
- [4] a) D. Baumstark, H. A. Wagenknecht, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6640–6645; b) K. M. Guckian, B. A. Schweitzer, R. X.-F. Ren, C. J. Sheils, D. Tahmassebi, E. T. Kool, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2213–2222; c) Y. Aubert, U. Asseline, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3496–3503; d) I. V. Astakhova, V. A. Korshun, K. Jahn, J. Kjems, J. Wengel, *Bioconjugate Chem.* **2008**, *19*, 1995–2007; e) I. V. Astakhova, V. A. Korshun, J. Wengel, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11010–11026.
- [5] a) N. Amann, R. Huber, H. A. Wagenknecht, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1881–1883; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1845–1847; b) F. Menacher, M. Rubner, S. Berndt, H.-A. Wagenknecht, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4263–4266; c) O. Seitz, F. Bergmann, D. Heindl, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2340–2343; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2203–2206; d) O. Köhler, O. Seitz, *Chem. Commun.* **2003**, 2938–2939; e) O. Köhler, D. V. Jarikote, O. Seitz, *ChemBioChem* **2005**, *6*, 69–77; f) D. V. Jarikote, N. Krebs, S. Tannert, B. Röder, O. Seitz, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 300–310; g) E. Socher, D. V. Jarikote, A. Knoll, L. Röglin, J. Burmeister, O. Seitz, *Anal. Biochem.* **2008**, *375*, 318–330; h) L. Bethge, D. V. Jarikote, O. Seitz, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 114–125; i) E. Socher, L. Bethge, A. Knoll, N. Jungnick, A. Herrmann, O. Seitz, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9697–9701; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9555–9559.
- [6] V. Karunakaran, J. L. P. Lustres, L. Zhao, N. P. Ernsting, O. Seitz, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2954–2962.
- [7] a) I. Singh, W. Hecker, A. K. Prasad, S. P. A. Virinder, O. Seitz, *Chem. Commun.* **2002**, 500–501; b) C. Brotschi, C. J. Leumann, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1694–1697; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1655–1658; c) A. Zahn, C. J. Leumann, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1087–1094.
- [8] a) Z. Johar, A. Zahn, C. J. Leumann, B. Jaun, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1080–1086; b) F. Grein, *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 3823–3827.
- [9] C. Brotschi, G. Mathis, C. J. Leumann, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1911–1923.
- [10] a) A. R. Lacey, F. J. Craven, *Chem. Phys. Lett.* **1986**, *126*, 588–592; b) S. Canonica, U. P. Wild, *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 6535–6540.
- [11] A. K. Colter, L. M. Clemens, *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 651–654.
- [12] S. Hainke, I. Singh, J. Hemmings, O. Seitz, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8811–8819.
- [13] Es wurde vorgeschlagen, dass extrahelicale Anordnungen Pyren-modifizierter DNA und RNA solche Stapelwechselwirkungen in der großen Furche eingehen: a) M. Kosuge, M. Kubota, A. Ono, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3945–3947; b) P. J. Hrdlicka, B. R. Babu, M. D. Sorensen, N. Harrit, J. Wengel, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13293–13299; c) M. Nakamura, Y. Ohtoshi, K. Yamana, *Chem. Commun.* **2005**, 5163–5165; d) J. Barbaric, H. A. Wagenknecht, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2088–2090; e) M. Nakamura, Y. Murakami, K. Sasa, H. Hayashi, K. Yamana, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6904–6905.
- [14] J. N. Wilson, J. M. Gao, E. T. Kool, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3427–3433.
- [15] Das Isolator-konzept wurde von Kool et al. vorgeschlagen: J. N. Wilson, Y. J. Cho, S. Tan, A. Cuppoletti, E. T. Kool, *ChemBioChem* **2008**, *9*, 279–285.
- [16] a) D. L. Horrocks, H. O. Wirth, *Mol. Cryst.* **1968**, *4*, 375–383; b) X. Zhan, S. Wang, Y. Liu, X. Wu, D. Zhu, *Chem. Mater.* **2003**, *15*, 1963–1969.
- [17] a) M. Heilemann, P. Tinnefeld, G. S. Mosteiro, M. G. Parajo, N. F. Van Hulst, M. Sauer, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6514–6515; b) P. Tinnefeld, M. Heilemann, M. Sauer, *ChemPhysChem* **2005**, *6*, 217–222.
- [18] a) K. V. Gothelf, T. H. LaBean, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4023–4037; b) M. Brucalé, G. Zuccheri, B. Samori, *Trends Biotechnol.* **2006**, *24*, 235–243.