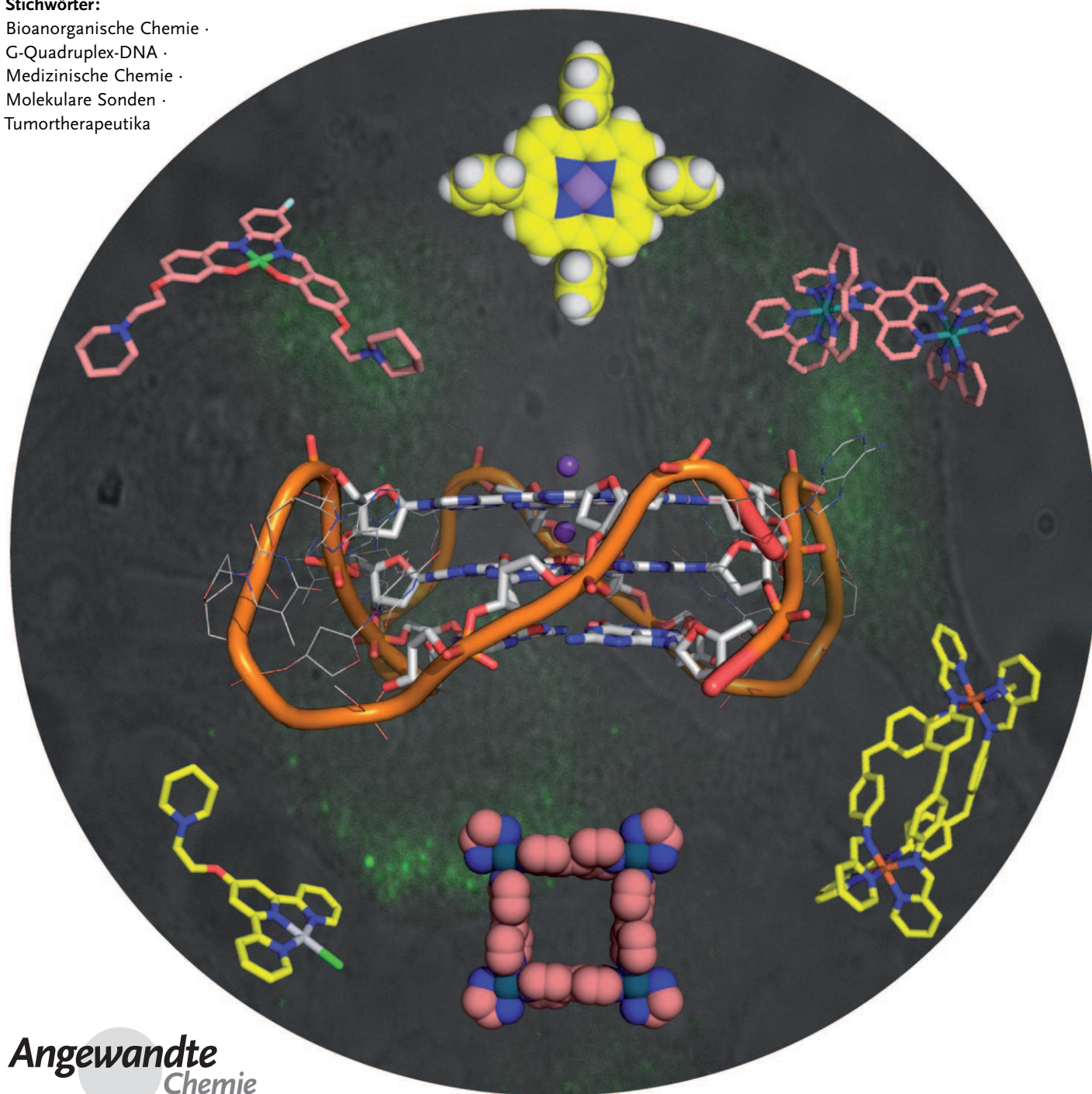


# Wechselwirkung von Metallkomplexen mit G-Quadruplex-DNA

Savvas N. Georgiades, Nurul H. Abd Karim, Kogularamanan Suntharalingam und Ramon Vilar\*

## Stichwörter:

Bioanorganische Chemie ·  
G-Quadruplex-DNA ·  
Medizinische Chemie ·  
Molekulare Sonden ·  
Tumortheraeutika



**G**uaninreiche DNA-Sequenzen können sich zu viersträngigen Aggregaten anordnen, die als G-Quadruplexe bezeichnet werden. Man nimmt an, dass diese DNA-Sekundärstrukturen an der Regulation verschiedener biologischer Schlüsselprozesse beteiligt sind. Im menschlichen Genom kommen guaninreiche Sequenzen mit dem Potenzial zur Bildung von G-Quadruplexen beispielsweise im Telomer sowie in den Promoterregionen bestimmter Onkogene vor. Die Identifizierung dieser Sequenzen als neue Zielstrukturen für Tumortheraeutika hat großes Interesse an der Entwicklung von Verbindungen ausgelöst, die mit Quadruplex-DNA wechselwirken können. Die meisten bekannten Quadruplex-DNA-Bindungssubstanzen beruhen zwar auf rein organischen Templaten, später wurde aber nachgewiesen, dass auch viele Metallkomplexe mit dieser DNA-Sekundärstruktur effiziente Wechselwirkungen eingehen. Dieser Aufsatz gibt einen Überblick über die wichtigen Funktionen, die Metallkomplexe als Quadruplex-DNA-Bindungssubstanzen haben können, und diskutiert die besonderen Eigenschaften von Metallzentren auf diese Verbindungen.

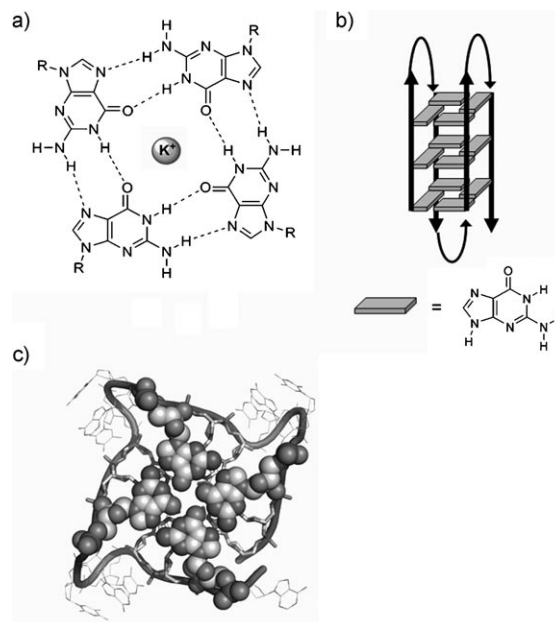
## Aus dem Inhalt

1. Einleitung	4115
2. Warum Metallkomplexe?	4117
3. Verbindungen, die mit DNA über $\pi$ -Stapelung wechselwirken	4117
4. Direkte Koordination des Metalls an Quadruplex-DNA	4123
5. Spaltung von Quadruplex-DNA durch Metallkomplexe	4124
6. Metallkomplexe als optische Quadruplex-DNA-Sonden	4125
7. Zusammenfassung und Ausblick	4126

### 1. Einleitung

Die Selbstorganisation von Guaninbasen zu ebenen molekularen Quadraten wurde vor über 40 Jahren zum ersten Mal beschrieben.<sup>[1]</sup> In diesen Aggregaten, die heute als G-Quartetts oder G-Tetraden bezeichnet werden, treten vier Guaninmoleküle miteinander in Wechselwirkung, indem sie Wasserstoffbrücken zwischen der Watson-Crick-Seite jedes Guanins und der Hoogsteen-Seite seines Nachbarn bilden (Abbildung 1a). Die Bildung von G-Tetraden in G-reichen Nucleinsäuresequenzen führt zu viersträngigen Helices, den so genannten Quadruplexen (Abbildungen 1b und c). DNA-Quadruplexe werden außerdem durch Alkalimetallkationen wie  $\text{Na}^+$  oder  $\text{K}^+$  stabilisiert, die elektrostatische Wechselwirkungen mit den Carbonylgruppen von Guanin eingehen. Quadruplexe können sich intramolekular aus einer einzigen Nucleinsäuresequenz oder intermolekular aus zwei oder mehr Strängen bilden. Abhängig von der relativen Orientierung der Stränge sowie von der Art der Schleifen, die G-reiche Einheiten verknüpfen, können die entstehenden Verbindungen zahlreiche räumliche Strukturen aufweisen. Über die Strukturen und Topologien von Quadruplex-Nucleinsäuren wurde in mehreren Arbeiten berichtet.<sup>[2]</sup>

Der Nachweis von G-reichen Wiederholungssequenzen in dem als Telomer bekannten einsträngigen DNA-Überhang am Ende von Chromosomen sowie eines Enzyms (Telomerase), das für eine gleich bleibende Telomerlänge sorgt, durch Blackburn et al.<sup>[3]</sup> löste ein großes Interesse an Untersuchungen zur Anordnung von Quadruplex-DNA aus. Man vermutete zunächst, dass diese höher geordneten Strukturen wichtig für die Aufrechterhaltung der Chromosomenstruktur sein könnten. Neueren Bioinformatikstudien zufolge kommen G-reiche DNA-Sequenzen, die Quadruplexe bilden können, nicht nur in Telomerregionen vor, sondern sie sind im menschlichen Genom ubiquitär (ca. 370 000 Sequenzen).<sup>[4]</sup>



**Abbildung 1.** a) Ein G-Quartett mit Wasserstoffbrücken zwischen den Watson-Crick- und den Hoogsteen-Seiten der Guaninbasen und einem Alkalimetallion im Zentrum des Quartetts. b) Schematische Darstellung einer intramolekularen Quadruplex-DNA-Struktur. c) Blick von oben auf die Röntgen-Kristallstruktur einer menschlichen telomeren Quadruplex-DNA. Die Abbildung wurde mit PyMol unter Verwendung in der PDB hinterlegter Daten erstellt (PDB-Nummer 1KF1).

Interessanterweise sind sehr viele in den Promoterregionen von Genen enthalten, was den Schluss zulässt, dass die Qua-

[\*] Dr. S. N. Georgiades, N. H. Abd Karim, K. Suntharalingam, Dr. R. Vilar  
Department of Chemistry, Imperial College London  
South Kensington, London SW7 2AZ (Großbritannien)  
E-Mail: r.vilar@imperial.ac.uk



druplexanordnung an der Regulation der Genexpression beteiligt sein kann.

Die heute mit Quadruplex-DNA in Verbindung gebrachten biologischen Wirkungen machen sie zu interessanten Zielstrukturen für die Wirkstoffentwicklung.<sup>[5]</sup> Man hat nachgewiesen, dass Telomerase (die in ungefähr 85 % der Krebszellen überexprimiert wird und damit wichtig für die Immortalisierung dieser Zellen ist<sup>[6]</sup>) inhibiert wird, wenn einsträngige Telomer-DNA zu einem Quadruplex gefaltet wird.<sup>[7]</sup> Außerdem enthalten die Promoterregionen bestimmter Onkogene (z.B. *c-myc* und *c-kit*) G-reiche Sequenzen.<sup>[8]</sup> Inzwischen mehren sich die Anzeichen dafür, dass die Quadruplexbildung in diesen Regionen die Transkription des zugehörigen Onkogens regulieren kann. Daher besteht ein großes Interesse an der Entwicklung von Verbindungen, die Quadruplexe in der Telomerregion oder in den Promoterregionen von Onkogenen stabilisieren. Solche Verbindungen könnten als Grundlage für die Entwicklung neuer Krebstherapeutika dienen. So haben Balasubramanian,<sup>[9]</sup> Hurley,<sup>[10]</sup> Mergny,<sup>[11]</sup> Neidle<sup>[12]</sup> und andere<sup>[13]</sup> Verbindungen beschrieben, die stark mit Quadruplex-DNA wechselwirken und Telomerase inhibieren und/oder die Transkription bestimmter Onkogene regulieren können.

Wechselwirkungen zwischen Quadruplexen und den an sie bindenden Substanzen lassen sich mit einer Reihe experimenteller Verfahren untersuchen. So lieferten die Kristallstrukturanalyse und die NMR-Spektroskopie Informationen zur Struktur von Quadruplex-DNA in Verbindung mit klei-

nen Molekülen. Da Quadruplexe helicale Anordnungen sind, konnten auch durch Circular dichroismus (CD)-Spektroskopie nützliche Einblicke in die Struktur dieser Verbindungen gewonnen werden. Die Stärke der Wechselwirkung zwischen einem bestimmten Molekül und einem Quadruplex wurde mit den folgenden analytischen Methoden bestimmt: resonanter Fluoreszenzenergietransfer (FRET), UV/Vis-spektroskopische Schmelzassays, Oberflächenplasmonenresonanz (Surface Plasmon Resonance, SPR), Fluoreszenzindikator-Verdrängungsassays (Fluorescent Indicator Displacement, FID), Massenspektrometrie und Dialyse.

An Quadruplex-DNA bindende Substanzen sollten nicht nur starke Wechselwirkungen mit ihrer Zielverbindung eingehen, sondern auch hoch selektiv für Quadruplex-DNA im Vergleich zu Duplex-DNA sein. Die meisten der bis heute beschriebenen DNA-Bindungssubstanzen beruhen auf ebenen heteroaromatischen Verbindungen, die über  $\pi$ -Stapelung mit den G-Quartetts an den Quadruplexenden wechselwirken können.<sup>[13–14]</sup> Es hat sich aber gezeigt, dass beim Design von DNA-bindenden Substanzen auch andere Strukturmerkmale von Quadruplexen berücksichtigt werden müssen (siehe Abbildung 2). Beispielsweise enthalten Quadruplexe ausgeprägte Schleifen und Furchen (deren Art von der Sequenz und der Topologie abhängt), sodass die Wechselwirkung der Bindungssubstanz mit dem Phosphatgerüst und den DNA-Basen an der Außenseite der G-Tetraden in Betracht gezogen werden muss. Darüber hinaus verfügen Quadruplexe über einen Kanal mit hineinragenden Carbo-



Savvas N. Georgiades wurde 1977 in Nicosia (Zypern) geboren. 2001 erhielt er seinen B.Sc. in Chemie von der Universität Zypern. Anschließend promovierte er unter Anleitung von Prof. Jon Clardy an der Harvard University (USA) über Arbeiten zur Synthese von bioaktiven niedermolekularen Verbindungen und Substanzbibliotheken für Anwendungen in der chemischen Genetik (2006). Nach einem Postdoc-Aufenthalt am Scripps Research Institute kehrte er 2007 nach Europa zurück. Derzeit erforscht er als wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Gruppe von Dr.

Ramon Vilar am Imperial College London neue Bindungssubstanzen für medizinisch relevante DNA-Quadruplexe.



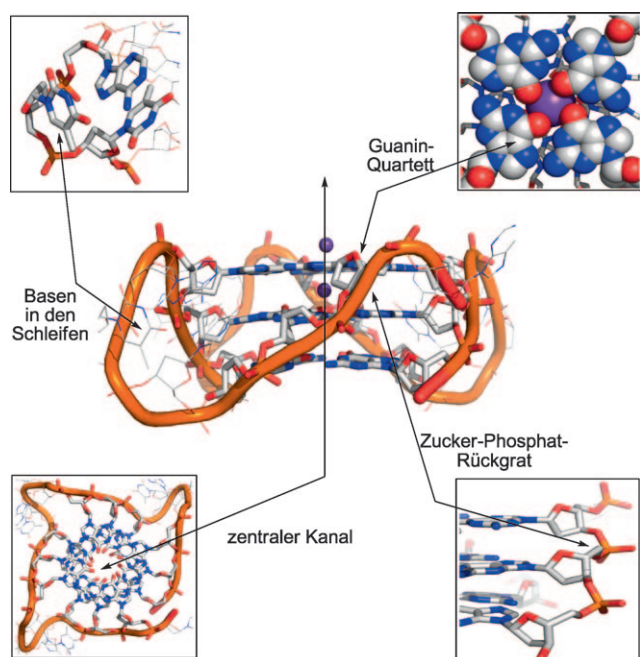
Kogularaman Suntharalingam wurde 1986 in Manipal, Sri Lanka, geboren. 2008 erhielt er seinen M.Sc. in Chemie vom Imperial College London, wo er derzeit unter der Anleitung von Dr. Ramon Vilar an seiner Dissertation arbeitet. Seine Forschung konzentriert sich auf die Untersuchung der Wechselwirkungen von Metallkomplexen mit G-Quadruplex-DNA.



Nurul Huda Abd Karim wurde 1984 in Johor, Malaysia, geboren. Sie erhielt 2006 ihren B.Sc. in Chemie von der National University of Malaysia, wo sie unter der Anleitung von Prof. Dr. Musa Ahmad chemische Sonden untersuchte. 2008 wechselte sie für ihre Doktorarbeit in die Arbeitsgruppe von Dr. Ramon Vilar an das Imperial College London. Ihre derzeitige Forschung konzentriert sich auf die Entwicklung von Metallkomplexen, die an G-Quadruplex-DNA binden und diese stabilisieren können.



Ramon Vilar erhielt 1992 seinen M.Sc. in Chemie von der Universidad Nacional Autónoma de México und promovierte 1996 am Imperial College London unter der Anleitung von Professor D. M. P. Mingos. Er blieb als Dozent am Imperial College und wurde 2003 zum Senior Lecturer befördert. Nach einer Tätigkeit als Gruppenleiter am Institute of Chemical Research of Catalonia (ICIQ, Spanien; 2004/2005) kehrte er an das Imperial College zurück, wo er einen Lehrstuhl für anorganische Chemie innehat. Die Forschung in seiner Arbeitsgruppe umfasst drei Hauptgebiete: Wechselwirkung von Metallkomplexen mit DNA und Proteinen, molekulare Erkennung und Selbstorganisation sowie molekulare Bildgebung.



**Abbildung 2.** Strukturmerkmale von Quadruplex-DNA, die für eine Bindung infrage kommen. Die Abbildung wurde mit PyMol unter Verwendung in der PDB hinterlegter Daten erstellt (PDB-Nummer 1KF1).

nylgruppen, der Alkalimetallionen aufnehmen und ebenfalls genutzt werden kann.

Abgesehen von den rein organischen Heteroarenen können auch Metallkomplexe starke und selektive Wechselwirkungen mit Quadruplex-DNA eingehen, wobei die Zahl der beschriebenen Beispiele in wenigen Jahren rasch gestiegen ist. Dieser Aufsatz soll einen Überblick über die wichtigen Aufgaben von Metallkomplexen als DNA-Bindungssubstanzen geben. Er ist in Abschnitte gegliedert, die sich nach der Aufgabe des Metalls in dem speziellen Verbindungstyp richten (d.h., ob es nur eine strukturelle Aufgabe hat oder eine weitere Funktion erfüllt oder ob es direkt mit der Nucleinsäure wechselwirkt). Die Wirkung von nichtkoordinierten Metallionen (wie  $\text{Na}^+$  und  $\text{K}^+$ ) auf die Faltung von Quadruplex-DNA-Strukturen wird dagegen hier nicht besprochen, da sie erst kürzlich in Übersichten behandelt wurde.<sup>[15]</sup>

## 2. Warum Metallkomplexe?

Metallkomplexe verfügen über ein sehr breites Spektrum struktureller und elektronischer Eigenschaften, die sich für das Design von Quadruplex-DNA-Bindungssubstanzen nutzen lassen. Darüber hinaus könnten ihre optischen, magnetischen oder katalytischen Eigenschaften prinzipiell für die Entwicklung von Quadruplex-Sonden und -Spaltungsmitteln verwendet werden.

Ein Metallzentrum kann als ein Knotenpunkt betrachtet werden, der Liganden in bestimmten Koordinationsgeometrien und relativen Orientierungen ausrichtet, um eine optimale Quadruplexbindung zu erzielen. Die verhältnismäßig einfache Synthese von Metallkomplexen ermöglicht die Bil-

dung von kleinen Bibliotheken ähnlicher Verbindungen. Varianten lassen sich durch Modifizierung der Liganden (unter Beibehaltung der Koordinationsgeometrie um das Metallzentrum) oder durch Änderung des Metallzentrums einführen (was Verbindungen mit anderen Koordinationsgeometrien liefern kann). Dadurch haben Metallkomplexe Vorteile gegenüber ihren organischen Analoga, bei denen entsprechende Änderungen oft schwieriger (und manchmal unmöglich) sind. Die Untersuchung der Wechselwirkung zwischen der Ziel-DNA und Metallkomplex-Bibliotheken kann es wiederum ermöglichen, Struktur-Aktivitäts-Beziehungen aufzustellen.

Metallzentren wirken sich nicht nur auf die Struktur aus, sondern sie können auch die Elektronendichte an koordinierten aromatischen Liganden verringern. Dadurch entstehen elektronenarme Systeme, deren  $\pi$ -Wechselwirkungen mit G-Quartetts stärker sein sollten. Außerdem kann das elektropositive Metall prinzipiell im Zentrum eines G-Quartetts positioniert werden, wo es das Alkalimetallkation, das normalerweise diese Stelle einnimmt, ersetzt und so die elektrostatische Stabilisierung erhöht.

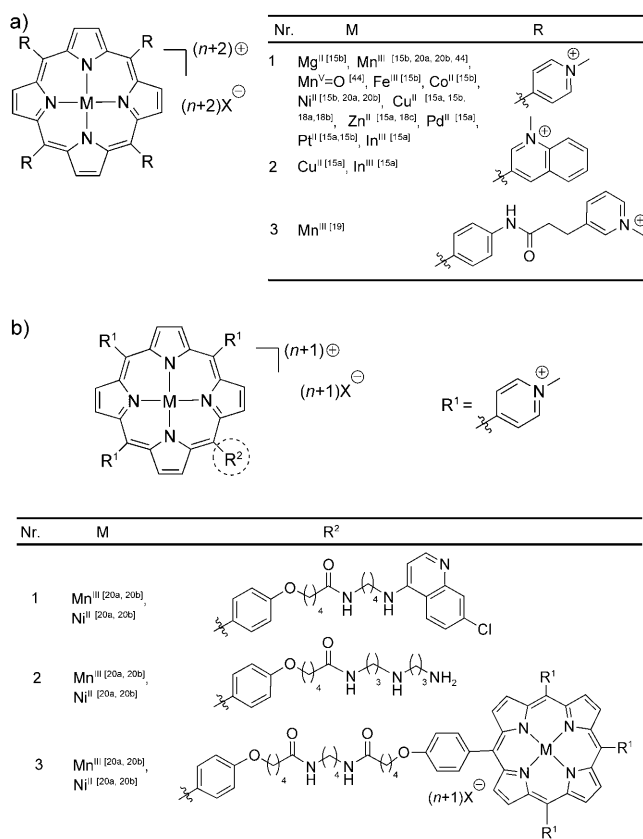
Das derzeitige Leitbild für das Design von Quadruplex-DNA-Bindungssubstanzen sind ebene Moleküle, die durch  $\pi$ -Stapelung mit G-Quartetts wechselwirken können. Dies trifft zwar für die meisten bisher untersuchten organischen Verbindungen zu, aber einige Metallkomplexe können mit Nucleinsäuren (einschließlich Quadruplex-DNA) andersartige und/oder zusätzliche Wechselwirkungen eingehen, z.B. eine direkte Koordination an Basen oder das Phosphatgerüst.

## 3. Verbindungen, die mit DNA über $\pi$ -Stapelung wechselwirken

### 3.1. Komplexe mit makrocyclischen Liganden

Metalloporphyrine waren die ersten Metallkomplexe, deren Wechselwirkungen mit Quadruplex-DNA und vor allem mit der G-reichen Telomersequenz (H-Telo) untersucht wurde.<sup>[16]</sup> Man nahm an, dass Porphyrin-Metall-Komplexe und ähnliche Komplexe durch  $\pi$ -Stapelung des Metalloporphyrins auf die Oberseite der G-Tetraden an den Quadruplexenden gebunden werden (Endstapelung).<sup>[16b]</sup> Diese Art der Bindung findet auch bei freien Porphyrinbasen statt,<sup>[17]</sup> und sie wurde durch computergestützte Modellierung und experimentelle Daten belegt.<sup>[16b]</sup> Quadruplexaddukte mit nichtsubstituierten Häminporphyrinen sind zwar bekannt,<sup>[18]</sup> aber synthetische Metalloporphyrine mit kationischen Substituenten in Meso-Stellung haben sich als nützlicher erwiesen, da sie auch elektrostatische Wechselwirkungen mit dem negativ geladenen DNA-Gerüst in Schleifen oder Furchen des Quadruplexes ermöglichen. Dabei soll das Metallion zusätzliche elektrostatische Wechselwirkungen eingehen, die die Bindungsaffinität weiter verstärken.

Die Wahl des Metallions und der Meso-Substituenten am Porphyrin erwiesen sich als die beiden für die Wechselwirkung wichtigsten Parameter. Metalloporphyrine mit Methylpyridinium- oder Methylchinolinium-Substituenten in Meso-Stellung (Abbildung 3a, Nr. 1 und 2) stabilisieren den H-



**Abbildung 3.** a) Symmetrische kationische Metalloporphyrine, die Quadruplex-DNA über  $\pi$ -Stapelung binden. b) Unsymmetrische kationische Metalloporphyrine mit einem Meso-Substituenten, der sich von den übrigen unterscheidet und die Quadruplexbindung durch zusätzliche Wechselwirkungen verstärken soll.  $n$  entspricht jeweils der Oxidationsstufe des Metalls.

Telo-Quadruplex effizient und inhibieren Telomerase *in vitro*,<sup>[16]</sup> was dafür spricht, dass kationische Substituenten essenziell für eine starke Bindung sind. Der Bindungsmodus der Endstapelung wird erheblich von der durch das Metallzentrum bestimmten Koordinationsgeometrie beeinflusst. Es wurden Komplexe zahlreicher Metalle – Hauptgruppenmetalle, Übergangsmetalle und Lanthanoide – mit dem Porphyrinliganden TMPyP<sub>4</sub> untersucht, der Meso-Methylpyridinium-Substituenten trägt.<sup>[16b]</sup> Dabei gingen planar oder quadratisch-pyramidal koordinierte Komplexe (z.B. von Cu<sup>II</sup> bzw. Zn<sup>II</sup>)<sup>[19]</sup> eine starke Bindung zu präorganisierten Quadruplexen ein. Das ist zu erwarten, denn diese Moleküle enthalten eine ebene Fläche, die für eine  $\pi$ -Stapelung verfügbar ist. Das stöchiometrische Verhältnis Komplex/Quadruplex bei der Bindung betrug 2:1 (mit bestimmten DNA-Sequenzen 1:1).

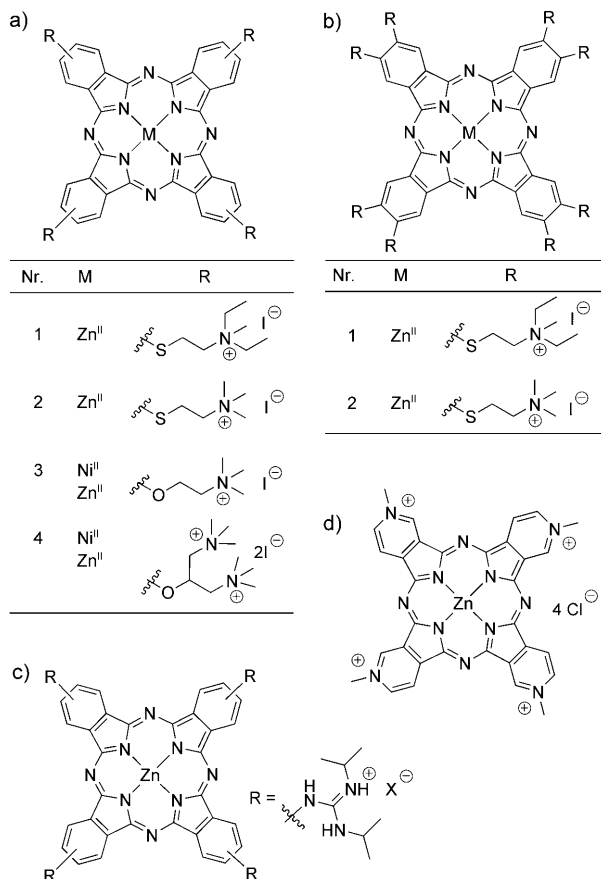
Dagegen sollten Metalle mit zwei axialen Liganden nur schlecht an die starre Quadruplexstruktur binden. Interessanterweise schienen einige dieser Komplexe eine starke Bindung zu H-Telo einzugehen, was darauf schließen lässt, dass dieser Quadruplex entweder hoch dynamisch bleibt und andere Arten der Wechselwirkung bietet oder dass die axialen Liganden bei Kontakt mit dem Quadruplex dissoziieren können und z.B. durch DNA-Basen ersetzt werden. Ein

Beispiel hierfür ist der Telomerase-Inhibitor mit Mangan(III)-Zentrum und um eine Arylamidgruppe verlängerten kationischen Methylpyridinium-Substituenten an allen Meso-Positionen (Abbildung 3 a, Nr. 3). Er unterscheidet zwischen H-Telo und Duplex-DNA um vier Größenordnungen und hat eine Bindungskonstante von ungefähr  $10^8 \text{ M}^{-1}$ .<sup>[20]</sup> Dieser Komplex nutzt elektrostatische Wechselwirkungen zwischen den Seitenarmen und dem Phosphatgerüst, die weiter reichen und einen höheren Freiheitsgrad aufweisen als bei früher beschriebenen Komplexen. Auch andere Metalloporphyrine nutzen verlängerte Seitenarme, weil auf diese Weise die Bindung durch Kombination der  $\pi$ -Stapelung mit anderen nichtkovalenten Wechselwirkungen verstärkt werden kann. In einem Beispiel wurde einer der Meso-Substituenten an einem TMPyP<sub>4</sub>-Komplex gegen einen Substituenten mit einem Phenol-Linker ausgetauscht, der mit einer Amin-Kopfgruppe, mit einer aromatischen Einheit, die sich zwischen G-Tetraden einschieben kann, oder mit einem zweiten Metalloporphyrin zu einem symmetrischen Dimer verknüpft war (Abbildung 3 b).<sup>[21]</sup>

Das ausgedehntere aromatische System von Metallophthalocyanin-Liganden mit Stickstoffatomen in den Meso-Positionen ist hinsichtlich seiner räumlichen und elektronischen Eigenschaften für die Endstapelung an G-Tetraden besonders geeignet. Zn<sup>II</sup>- und besonders Ni<sup>II</sup>-Komplexe von Phthalocyaninen (Abbildung 4 a und b) zeigten bessere Bindungsaffinitäten für den H-Telo-Quadruplex (im  $\mu\text{M}$ -Bereich und darunter) als die Porphyrinkomplexe.<sup>[22]</sup> Durch Funktionalisierung der makrocyclischen Liganden mit Sauerstoff- oder Schwefelsubstituenten ließen sich vier oder acht hydrophile Seitenarme mit quartären Ammoniumzentren anknüpfen. Die dadurch erhöhte positive Ladung steigerte sowohl die Affinität für den Quadruplex als auch die Inhibition von Telomerase. Mit Verbindungen aus dieser Reihe ließ sich auch die Quadruplexbildung induzieren oder eine Konformation in eine andere überführen.

Der lumineszierende Zinkkomplex eines Isopropylguanidinium-modifizierten Phthalocyanins (Abbildung 4 c) wurde *in vitro* gegen mehrere G-reiche DNA-Sequenzen geprüft, darunter die aus dem Promoter des Onkogens *c-myc* (Dissoziationskonstante  $K_d \leq 2 \text{ nM}$  durch Fluoreszenz bestimmt), H-Telo ( $K_d = (6 \pm 4) \text{ nM}$ ) und eine Sequenz des *KRAS*-Onkogens.<sup>[23,24]</sup> Im Vergleich zu anderen Sequenzen wie den C-reichen Sequenzen *c-myc*-C und H-Telo-C sowie gegenüber tRNA und CT-DNA war dieser Komplex hochselektiv für die genannten G-Quadruplexe. Die Isopropylguanidino-Substituenten waren entscheidend für die Wasserlöslichkeit und die Aufnahme durch die Zellen, die schneller verläuft als bei den zuvor genannten kationischen Metallophthalocyaninen. Durch Zugabe dieser Verbindung (in nicht cytotoxischer Dosierung) zu Zellen, die *c-myc* oder *KRAS* überexprimieren, verringerte sich die Expression des entsprechenden Onkogens signifikant.

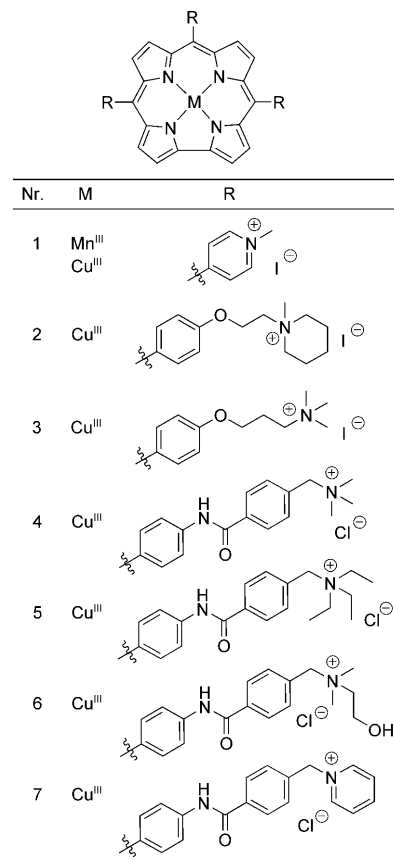
Auch ein Zink(II)-tetra(*N*-methylpyrido)porphyrazin (Abbildung 4 d) wurde als starker und selektiver Stabilisator von H-Telo beschrieben. Der Komplex induziert den Aufbau einer antiparallelen Konformation in einem Prozess, der mit der Wirkung molekularer Chaperone zu vergleichen ist.<sup>[25]</sup> Tetrapyrroldiporphyrazine sind Aza-Analoga der Phthalocya-



**Abbildung 4.** a,b) Metallophthalocyanine mit vier bzw. acht kationischen Seitenarmen zur Bindung an Quadruplex-DNA.<sup>[22]</sup> c) Ein Zink(II)-Phthalocyanin-Komplex mit Isopropylguanidinium-Substituenten, der über eine sehr hohe Affinität und Selektivität für die G-Quadruplexe von *c-myc*, H-Telo<sup>[23]</sup> und KRAS verfügt.<sup>[24]</sup> d) Ein Zink(II)-tetra(*N*-methylpyridyl)porphyrasin-Komplex, der an Quadruplex-DNA bindet.<sup>[25]</sup>

nine, wobei die vier Benzolringe in der Peripherie des Makrocyclus durch Pyridinringe ersetzt sind.

Trianionische Corroliganden können Übergangsmetalle in ungewöhnlich hohen Oxidationsstufen effizient stabilisieren und bieten damit weitere geometrische und elektronische Möglichkeiten. Beispielsweise nehmen Corrolkomplexe von Mn<sup>III</sup> und Cu<sup>III</sup> eher eine Sattel- als eine planare Konformation ein.<sup>[26]</sup> Kürzlich wurden Komplexe aus dieser Reihe für die Bindung an H-Telo und die G-reiche DNA-Sequenz aus der Promoterregion des *c-myc*-Gens verwendet (Abbildung 5).<sup>[27]</sup> Die Liganden enthielten als Meso-Substituenten Pyridiniumgruppen oder Benzolringe, die über zwei unterschiedliche Linker mit kationischen Pyridinium- oder quartären Ammoniumeinheiten verknüpft waren. Der Pyridinium-substituierte Mangan(III)-Corrolkomplex stabilisierte den Quadruplex am besten und war bezüglich der Unterscheidung zwischen Quadruplex- und Duplex-DNA am selektivsten, obwohl der Mangan(III)- wie auch der Kupfer(III)-Pyridiniumcorrol-Komplex bei H-Telo eine Strukturumwandlung von der antiparallelen Form zu einem Hybrid induzierten. Interessanterweise begünstigten die Cu<sup>III</sup>-Komplexe von Corrol-Liganden mit Phenol-Linkern die antiparallele Konformation.



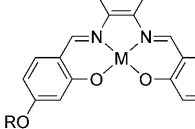
**Abbildung 5.** Corrolkomplexe mit kationischen Seitenarmen, die zur Bindung an Quadruplex-DNA eingesetzt wurden.<sup>[27]</sup>

### 3.2. Planare Komplexe mit nichtmakrocyclischen mehrzähligen Liganden

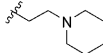
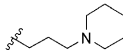
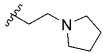
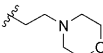
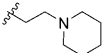
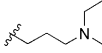

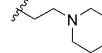
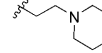
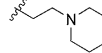
Auch Metallkomplexe von nichtmakrocyclischen Chelatliganden mit ausgedehnten delokalisierten  $\pi$ -Systemen waren in den vergangenen Jahren als potenzielle Stabilisatoren für Quadruplexe von großem Interesse. Anders als bei Komplexen mit makrocyclischen Liganden (siehe Abschnitt 3.1) induziert die Bindung des Metallions hierbei oft eine im freien Liganden nicht vorhandene planare Konformation und hat damit entscheidenden Einfluss auf die Struktur. Tatsächlich binden die freien Liganden in den meisten Fällen nur schlecht an Quadruplexe und können keine effizienten  $\pi$ -Stapelwechselwirkungen mit den G-Quartetts eingehen. Auch bei dieser Art von Metallkomplexen sind Seitenarme mit (unter physiologischen Bedingungen protonierten) Aminogruppen von Vorteil, da sie günstige elektrostatische Wechselwirkungen mit den Schleifen und Furchen des Phosphatgerüsts von Quadruplex-DNA ermöglichen.

Untersuchungen in unserer Arbeitsgruppe (in Zusammenarbeit mit der Gruppe von Neidle) haben ergeben, dass funktionalisierte Nickel(II)-Salphen-Komplexe (Abbildung 6) und ein Salen-Analogon mit Cycloamin-Seitenketten ausgezeichnet an Quadruplexe binden.<sup>[28]</sup> Die beobachtete Stabilisierung gehört zu den höchsten, die mit dem FRET-Assay aufgezeichnet wurden (im besten Fall  $\Delta T_m = 33^\circ\text{C}$  bei 1  $\mu\text{M}$ ), und die Selektivität (Faktor 50) für H-Telo gegenüber





Chemical structure of the macrocyclic ligand, showing a central metal M coordinated by two nitrogen atoms and two oxygen atoms, forming a macrocyclic ligand. The ligand has two phenyl rings with substituents X and RO.

Nr.	M	R	X
1	Ni <sup>II</sup>		H
2	Ni <sup>II</sup>		H
3	Ni <sup>II</sup>		H
4	Ni <sup>II</sup>		H
5	Ni <sup>II</sup>		F
6	Ni <sup>II</sup>		F
7	Ni <sup>II</sup>		F
8	Cu <sup>II</sup>		H
9	Zn <sup>II</sup> (H <sub>2</sub> O)		H
10	V <sup>IV</sup> =O		H

**Abbildung 6.** Metall-Salphen-Komplexe mit Cycloamin-Seitenarmen.<sup>[28, 29]</sup>

Duplex-DNA ist bemerkenswert. Darüber hinaus sind einige dieser Komplexe in vitro wirksame Inhibitoren der menschlichen Telomerase ( $^{125}\text{I}$ EC<sub>50</sub>-Werte im niedrigen  $\mu\text{M}$ -Bereich, bestimmt durch TRAP-LIG-Assay). Eine repräsentative Verbindung dieser Reihe stabilisiert die parallele Konformation von H-Telo, wie durch CD-Spektroskopie nachgewiesen wurde. Aus einer vergleichenden Untersuchung von Nickel(II)-, Kupfer(II)-, Zink(II)- und Vanadyl-Komplexen (Abbildung 6) mit dem gleichen Salphen-Liganden geht die Bedeutung der Koordinationsgeometrie für die Bindung an H-Telo hervor.<sup>[29]</sup> Quadratisch-planar koordinierte Komplexe schienen normalerweise besser zu sein als quadratisch-pyramidal koordinierte. Vor kurzem haben Che et al. eine ähnliche Reihe von Salphen- und Salen-Platin(II)-Komplexen hergestellt<sup>[30]</sup> und auf ihre Fähigkeit untersucht, den Promoter des *c-myc*-Gens in einem zellfreien System zu beeinflussen sowie die *c-myc*-Transkription in Krebszellen zu unterdrücken.

Teulade-Fichou et al. erkannten das Potenzial von Metall-Terpyridin-Komplexen als effiziente Quadruplex-bindende Substanzen.<sup>[31]</sup> Auch hier hingen Affinität und Selektivität für die telomere Quadruplex-DNA von der Koordinationsgeometrie ab. Da Studien an Terpyridinkomplexen von  $\text{Cu}^{\text{II}}$ ,  $\text{Pt}^{\text{II}}$ ,  $\text{Zn}^{\text{II}}$  und  $\text{Ru}^{\text{III}}$  (Abbildung 7a) ergaben, dass Quadruplex-Stabilisatoren mindestens eine zugängliche ebene Fläche haben müssen, um mit der terminalen G-Tetrade effektive  $\pi$ -Stapelwechselwirkungen eingehen zu können, wurden  $\text{Cu}^{\text{II}}$  und  $\text{Pt}^{\text{II}}$  eingehender untersucht. Unsere Arbeiten an Platin(II)-Terpyridin-Komplexen (Abbildung 7b) haben gezeigt, dass Seitenketten mit Cycloamin-Kopfgruppen an den Liganden die Bindung etwas verstärken können.<sup>[32]</sup>

Quadratisch-planar koordinierte Platin(II)-Phenanthrolin-Komplexe haben sich ebenfalls als recht erfolgreiche Bindungssubstanzen für telomere Quadruplex-DNA erwie-

a)

Nr.	M	R
1	$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{NO}_3)_2$ $\text{Pt}^{\text{I}}\text{Cl}$	
2	$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{NO}_3)_2$ $\text{Pt}^{\text{I}}\text{Cl}$ $\text{Zn}^{\text{II}}\text{Cl}_2$ $\text{Ru}^{\text{III}}\text{Cl}_3$	
3	$\text{Cu}^{\text{II}}(\text{NO}_3)_2$ $\text{Pt}^{\text{I}}\text{Cl}$	H

b)

Nr.	R
1	
2	
3	

**Abbildung 7.** a) Terpyridinkomplexe, die für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Koordinationsgeometrie am Metallzentrum und der Bindungsaffinität für Quadruplex-DNA verwendet wurden.<sup>[31]</sup> b) Funktionalisierte Platin(II)-Terpyridin-Komplexe, die stark an Quadruplex-DNA binden.<sup>[32]</sup>

sen. Die Komplexe eines modifizierten Phenanthrolins mit einem einzelnen, über eine Amidgruppe angeknüpften Cycloamin- oder Pyridin-Seitenarm (Abbildung 8a) zeigten

**a)**

**b)**

**Nr.**

**R**

1

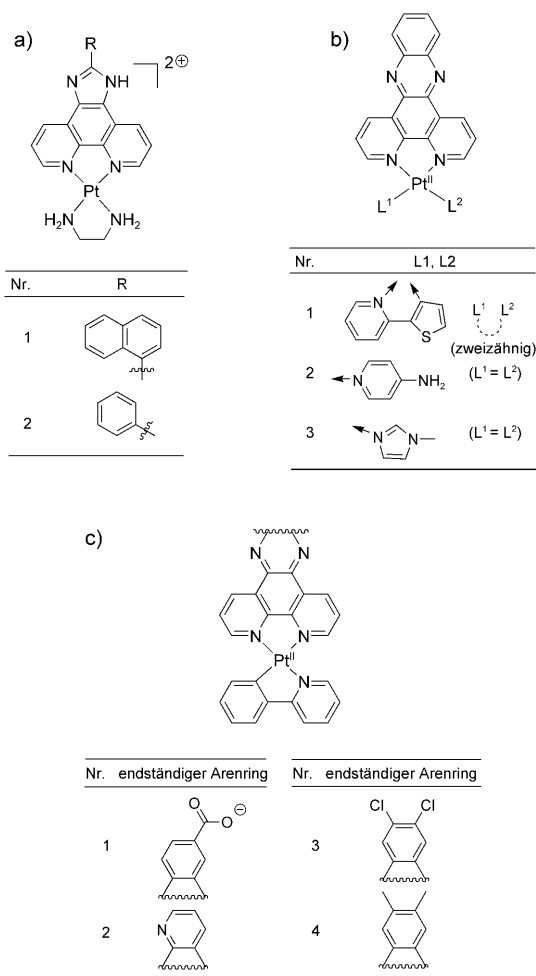
2

3

**Abbildung 8.** a) Unsymmetrische Platin(II)-Amidophenanthrolin-Komplexe.<sup>[33]</sup> L = Cl oder der sp<sup>2</sup>-hybridisierte N-Donor des Pyridylsubstituenten eines zweiten Moleküls (Dimerbildung). b) Der Phenanthrolin-Ethylendiamin-Platin(II)-Komplex.<sup>[34]</sup>

hohe Affinitäten für H-Telo und eine moderate Inhibierung von Telomerase,<sup>[33]</sup> wobei das Metallzentrum für die Wechselwirkung mit der Zielverbindung unerlässlich ist. Zudem wurde berichtet, dass der Phenanthrolin-Ethylendiamin-Komplex von  $\text{Pt}^{\text{II}}$  (Abbildung 8b) und mehrere methylierte Analoga an Quadruplexe binden. Die Metallkomplex-DNA-Addukte ließen sich auf einfache Weise durch Elektrosprayionisations-Massenspektroskopie nachweisen.<sup>[34]</sup> Des Weiteren wurden in situ gebildete Nickel(II)-Phenanthrolin-Komplexe beschrieben, die H-Telo binden.<sup>[35]</sup>

In mehreren Arbeiten wurde über strukturell ähnliche Platin(II)-Komplexe (Abbildung 9) mit interessanten optischen Eigenschaften berichtet (siehe auch Abschnitt 6), darunter solche mit Phenanthroimidazol-,<sup>[36]</sup> Dipyridophenazin-<sup>[37]</sup> und C-kooordinierten Phenylpyridin-Liganden.<sup>[37]</sup> Die Wechselwirkungen dieser quadratisch-planar koordinierten Komplexe mit Quadruplex-DNA sind wesentlich stärker als die der Phenanthrolinkomplexe, was dafür spricht, dass die Liganden über eine ausgedehnte  $\pi$ -Fläche verfügen. In eini-

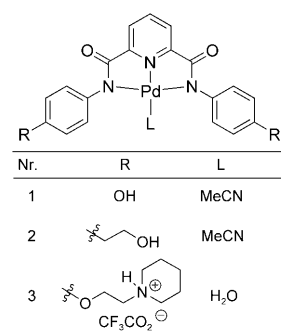


**Abbildung 9.** Lumineszierende Platin(II)-Komplexe von a) Phenanthroimidazol,<sup>[36]</sup> b) Dipyrrophenazin<sup>[37]</sup> (Pfeile zeigen den Bindungsmodus der Liganden L an) und c) C-koordiniertem Phenylpyridin.<sup>[37]</sup> Alle Verbindungen binden stark an Quadruplex-DNA.

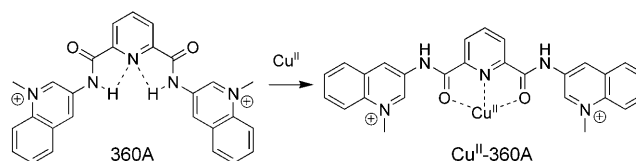
gen Fällen lassen photophysikalische Messungen darauf schließen, dass die Bindung wie erwartet über eine Endstapelung verläuft, wobei die Affinitäten in der Größenordnung von  $10^6 \text{ M}^{-1}$  liegen. Die Fähigkeit dieser Komplexe, Telomerase zu inhibieren, wurde in vitro nachgewiesen.

Wir haben eine Reihe von Palladium(II)-Pyridindicarboxamid-Komplexen (Abbildung 10) in Bezug auf ihre Bindung an H-Telo untersucht. Die Komplexe stabilisieren den Quadruplex moderat, aber nur dann, wenn sie Seitenarme mit einem tertiären Amin enthalten (Nr. 3).<sup>[33b]</sup>

Bei allen zuvor beschriebenen Beispielen waren die Metallionen vorteilhaft für die Bindung an Quadruplex-DNA, doch es wurde auch vermutet, dass sie den gegenteiligen Effekt haben könnten. So ließen CD-spektroskopische Untersuchungen darauf schließen, dass die Einführung von  $\text{Cu}^{\text{II}}$  in den stark bindenden Bischolinolium-Liganden 360A, während dieser an Quadruplex-DNA gebunden ist, eine Konformationsänderung induziert, die diese Bindung erheblich schwächt (Abbildung 11).<sup>[38]</sup> Dies führt zur Auffaltung des Quadruplexes in die einsträngige Form.



**Abbildung 10.** Palladium(II)-Pyridindicarboxamid-Komplexe.<sup>[33b]</sup>



**Abbildung 11.** Die Einführung von Kupfer(II) in den Quadruplex-gebundenen Liganden 360A induziert eine Konformationsänderung, die die Quadruplexbindung erschwert.<sup>[38]</sup>

### 3.3. Nichtplanare Metallaggregate mit flachen Oberflächen

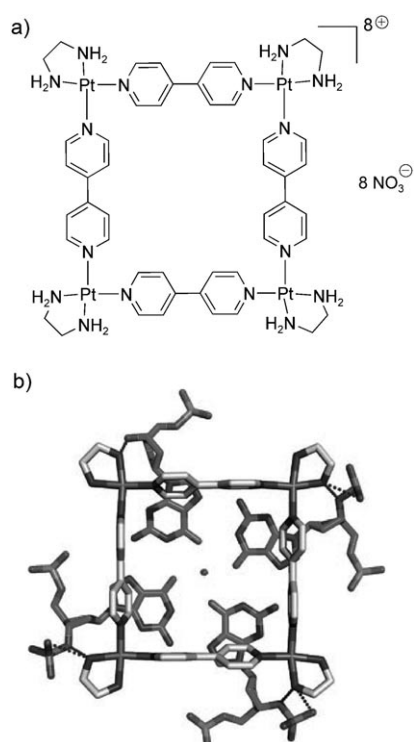
#### 3.3.1. Supramolekulare Quadrate

Das rationale Design supramolekularer Architekturen bietet unzählige Möglichkeiten für Wechselwirkungen mit den Oberflächen großer Biomoleküle. Ein durch Selbstorganisation in einer Stufe aus 4,4'-Bipyridyl und  $[\text{Pt}(\text{en})(\text{NO}_3)_2]$  hergestellter quadratischer Vierkernkomplex (Abbildung 12a; en = Ethylendiamin) wurde als Bindungssubstanz für telomere Quadruplex-DNA verwendet,<sup>[39]</sup> deren Form und Größe eine effiziente Wechselwirkung mit dem terminalen G-Quartett ermöglichen. Modellstudien sprechen für eine parallele Anordnung des Quadrats zum G-Quartett als energetisch günstigste Bindungskonformation, wobei die vier Metallionen in den Ecken elektrostatische Wechselwirkungen eingehen und die Diaminliganden Wasserstoffbrücken mit dem Zuckerphosphatgerüst der DNA bilden können (Abbildung 12b). Der Komplex erwies sich im FRET-Assay als sehr starker Stabilisator für den H-Telo-Quadruplex und als recht wirksamer Telomerase-Inhibitor ( $\text{IC}_{50} \approx 0.2 \text{ } \mu\text{M}$ ).

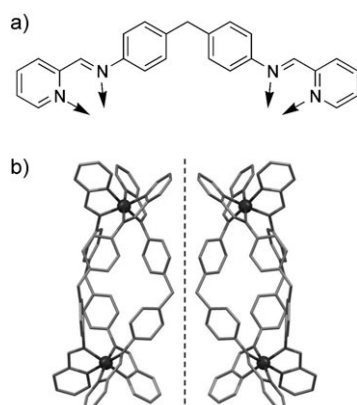
#### 3.3.2. Supramolekulare chirale Zylinder

Vor einigen Jahren haben Hannon et al. eine Reihe von chiralen Zweikernkomplexen eines ditopen Diiminliganden beschrieben, die als dreisträngige Helicate mit Zylinderform vorliegen (Abbildung 13a). Diese Komplexe binden an verschiedene DNA-Topologien, z. B. an Dreizeckkreuzungen<sup>[40]</sup> und die große Furche von Duplex-DNA.<sup>[41]</sup> Später haben Qu et al. darüber berichtet, dass die gleichen supramolekularen Komplexe (mit  $\text{Ni}^{\text{II}}$  oder  $\text{Fe}^{\text{II}}$ ) mit der Quadruplex-DNA von H-Telo wechselwirken.<sup>[42]</sup> Diese Untersuchung ergab, dass nur eines der beiden Enantiomere (Abbildung 13b) mit H-Telo wechselwirkt und dessen antiparallele Form in eine





**Abbildung 12.** a) Struktur eines quadratischen supramolekularen Komplexes, der H-Telo bindet. b) Modell des Komplexes, den das Quadrat mit einem G-Quadruplex aus 22 mer-DNA bildet. Wiedergabe mit Genehmigung aus Lit. [39].



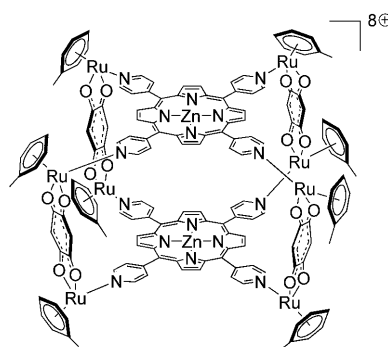
**Abbildung 13.** a) Ditoer Ligand zur Bildung supramolekularer chiraler Zylinder. b) Die beiden Enantiomere des  $[\text{Ni}_2\text{L}_3]^{4+}$ -Zylinders. (Die Abbildung wurde mit PyMol und den in der Cambridge Crystallographic Database hinterlegten Daten erstellt; CCD-622770.) Nur das *P*-Enantiomer stabilisiert H-Telo.<sup>[42]</sup>

Hybridform überführt. Der Komplex konnte nicht nur zwischen Quadruplex- und Duplex-DNA, sondern auch zwischen verschiedenen Quadruplexarten unterscheiden. Einem S1-Nuclease-Spaltungsassay zufolge schützt die Bindung des *P*-Enantiomers den H-Telo-Quadruplex vor der Spaltung an den beiden Enden, was für eine terminale Bindung spricht. Dieses Ergebnis führte in Verbindung mit dem Nachweis eines stöchiometrischen Verhältnisses von 1:1 zu der Hypothese, dass der Zylinder mit seiner hydrophoben Außenfläche

auf der Oberseite des Quadruplexes sitzt, wobei die Metallzentren elektrostatische Wechselwirkungen mit Schleifen und Furchen eingehen. Diese Beispiele bilden den Grundstein für potenzielle chirale Tumortheraeutika, die Eigenschaften niedermolekularer Verbindungen mit Zinkfinger-ähnlichen DNA-Bindungsmotiven kombinieren.

### 3.3.3. Supramolekulare Würfel

Bei der Entwicklung von Quadruplex-bindenden Substanzen sollte das Einschieben flacher Moleküle nach Möglichkeit verhindert werden, um die Selektivität für Quadruplex-DNA gegenüber Duplex-DNA zu erhöhen. Diese Bedingung wurde bei einer Reihe von supramolekularen Strukturen berücksichtigt, in denen zwei Tetrapyridinoporphyrine (mit oder ohne  $\text{Zn}^{\text{II}}$ -Zentrum) durch 2,5-Dihydroxy-1,4-benzochinonato-Liganden zu einer kubischen Anordnung verknüpft wurden (Abbildung 14).<sup>[43]</sup> In den Würfecken



**Abbildung 14.** Ein als G-Quadruplex-Bindungssubstanz verwendeter oktaedrischer supramolekularer Rutheniumwürfel.

sind Donoratome der Meso-Pyridin-Substituenten und der verbrückenden Liganden an Ruthenium(II)-Zentren koordiniert, deren Koordinationssphäre durch einen Arenliganden ergänzt wird. Die oktaedrischen Würfel binden stark an H-Telo und an *c-myc*. Die  $\pi$ -Stapelung wird zwar als entscheidende Komponente der Wechselwirkung mit den Quadruplexen betrachtet, aber die mäßige Selektivität für Quadruplex- gegenüber Duplex-DNA lässt darauf schließen, dass die hohe positive Ladung vermutlich zu weiteren unspezifischen elektrostatischen Wechselwirkungen mit der DNA führt.

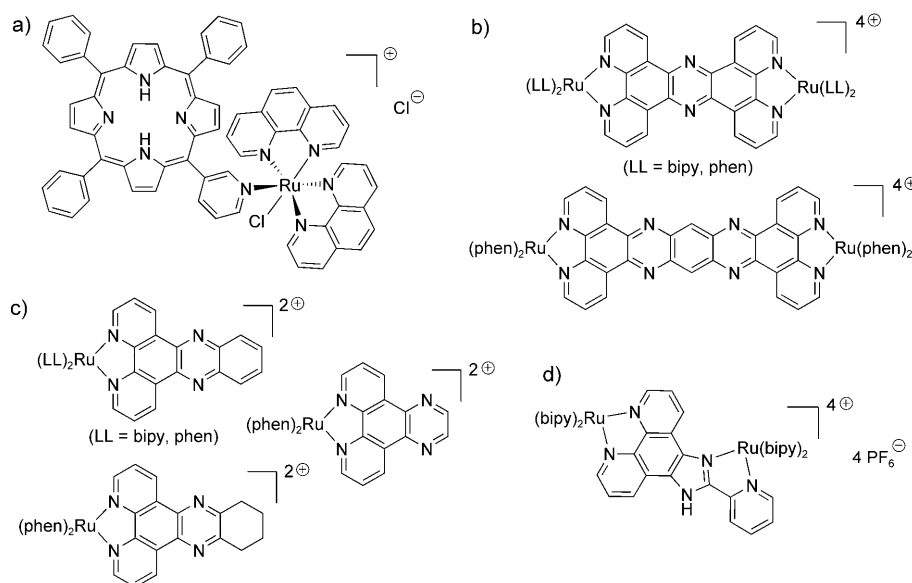
### 3.4. Oktaedrisch koordinierte Metallkomplexe mit planaren Liganden, die an Furchen oder Schleifen binden

In den vergangenen Jahren wurden oktaedrisch koordinierte Ruthenium(II)-Komplexe mit zweizähligen aromatischen Stickstoffliganden, in denen das Metallzentrum sterisch abgeschirmt ist, hinsichtlich ihrer Wechselwirkung mit G-Quadruplexen untersucht. Bei diesen Komplexen ist es unwahrscheinlich, dass das Metallzentrum selbst zu einer  $\pi$ -Stapeleinheit gehört oder sich auch nur in direkter Nähe zu den G-Tetraden befindet, was auch durch experimentelle Befunde belegt wird.<sup>[44]</sup> Dennoch können sich die planaren

Ligandenflächen (partiell) auf die G-Tetraden stapeln oder zwischen diese schieben, und man nimmt an, dass die geladenen Moleküle als Ganzes mit den Furchen und Schleifen des negativ geladenen Zuckerphosphatgerüsts der DNA wechselwirken.

In einer solchen Verbindung (Abbildung 15a) wurde ein Pyridinligand mit einem Porphyrinring verknüpft,<sup>[45]</sup> um die Lipophilie und damit die Bioverfügbarkeit zu erhöhen. Dieser Komplex bindet mit so hoher Affinität an den H-Telo-Quadruplex, dass dessen Parallelkonformation zerstört wird.

Eine Reihe lumineszierender Ru<sup>II</sup>-Zweikernkomplexe mit den ditopen Liganden Tetrapyridophenazin und Tetraazatetrapyridopentacen (Abbildung 15b) bindet Quadruplex-DNA, wobei die Emission signifikant verstärkt wird.<sup>[44a]</sup>



**Abbildung 15.** Einige oktaedrisch koordinierte Ruthenium(II)-Komplexe, die über eine Kombination aus  $\pi$ -Stapelung der Liganden und elektrostatischen Wechselwirkungen mit Furchen oder Schleifen an DNA-Quadruplexe binden. a)  $[\text{RuCl}(\text{phen})_2(\text{MPyTPP})]^+$ .<sup>[45]</sup> b) Lumineszierende Zweikernkomplexe mit aromatischen Diiminliganden<sup>[44a]</sup> und c) ihre einkernigen Analoga.<sup>[34,37]</sup> d) Der lumineszierende Zweikernkomplex  $[\text{Ru}_2(\text{obip})(\text{bipy})_4]^{4+}$ .<sup>[44b]</sup> bipy = 2,2'-Bipyridyl, phen = 1,10-Phenanthrolin.

Diese Komplexe wirken normalerweise destabilisierend oder mäßig stabilisierend auf die Quadruplexstruktur, mit der sie wechselwirken. Mögliche Arten der Wechselwirkung könnten das Anhaften am Stapelende oder das Einfädeln durch die seitlichen Quadruplexschleifen sein, in Anbetracht der hoch dynamischen Natur des Quadruplex kommt aber auch eine partielle Interkalation infrage. Untersuchungen an einkernigen Varianten dieser Ruthenium(II)-Komplexe, in denen der zentrale Brückenligand abgeschnitten wurde (Abbildung 15c), und den entsprechenden Nickel(II)-Derivaten wurden ebenfalls beschrieben;<sup>[34,37]</sup> sie ergaben für alle Komplexe recht schwache Wechselwirkungen und ligandenunabhängige Affinitäten gegenüber DNA-Quadruplexen.

Ein anderer lumineszierender Zweikernkomplex (Abbildung 15d) induziert in Abwesenheit von Alkalimetallkationen die Quadruplexbildung und stabilisiert eine antiparallele Konformation in der H-Telo-Sequenz.<sup>[44b]</sup> Ausgehend von der

Emissionsverstärkung ist die Selektivität für den Quadruplex eine Größenordnung höher als für DNA-Duplexe.

#### 4. Direkte Koordination des Metalls an Quadruplex-DNA

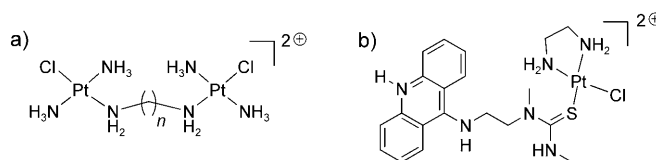
Bei den zuvor beschriebenen Beispielen gehen die jeweiligen Metallzentren keine „direkten“ (d. h. koordinativen) Wechselwirkungen mit DNA-Donorgruppen wie Basen oder Phosphat ein. Es gibt jedoch Berichte, die belegen, dass bestimmte Metallkomplexe direkt an Quadruplex-DNA koordinieren können.<sup>[46]</sup> Beispielsweise wurde nachgewiesen, dass einige Platin(II)-Komplexe an DNA-Nucleobasen, besonders an N7 von Guanin, koordinieren.<sup>[47]</sup>

Das Muster der Platinierung (endständig oder vernetzend) hängt von der Sekundärstruktur des Quadruplexes, der Zugänglichkeit der Basen und den Eigenschaften der individuellen Komplexe ab.<sup>[47b,c]</sup> So erfolgte die Platinierung einer äußeren G-Tetrade von Quadruplex-DNA durch zweikernige Pt<sup>II</sup>-Komplexe  $[\{trans\text{-PtCl}(\text{NH}_3)_2\}_2\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2]\text{Cl}_2$  (Abbildung 16a) unter Vernetzung von zwei Guaninbasen.<sup>[47b]</sup> Darüber hinaus wurden die Komplexe *cis*- und *trans*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$  zur Vernetzung von zwei Guaninen oder von Adenin und Guanin in präorganisierten telomeren Quadruplexen verschiedener Spezies verwendet.<sup>[47c]</sup>

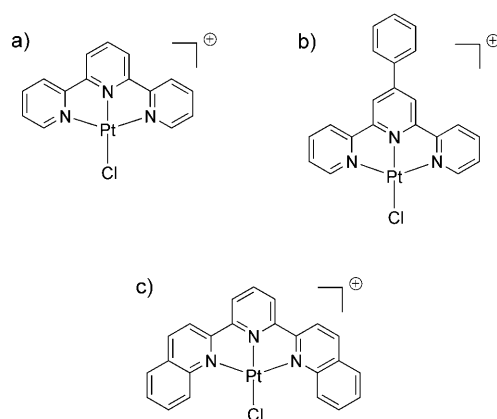
Einige Platin(II)-Komplexe zeigten eine kinetische Präferenz für die Platinierung von A-N7 gegenüber G-N7. Eine quantitative HPLC-Analyse des Reaktionsverlaufs zwischen H-Telo und Pt-ACRAMTU (Abbildung 16b)

ergab für die bevorzugte Reihenfolge der Platinierung A-N7 > G-N7 > A-N1 > A-N3.<sup>[48]</sup> Außerdem waren die Spiegel für A-N7-Quadruplexaddukte höher als für entsprechende Addukte von Doppelstrang- und Einzelstrang-DNA.

Untersuchungen an einer Reihe von Platin(II)-Polypyridyl-Komplexen (Abbildung 17a und b) ergaben, dass diese mit einer H-Telo-ähnlichen Quadruplexstruktur über ortsse-



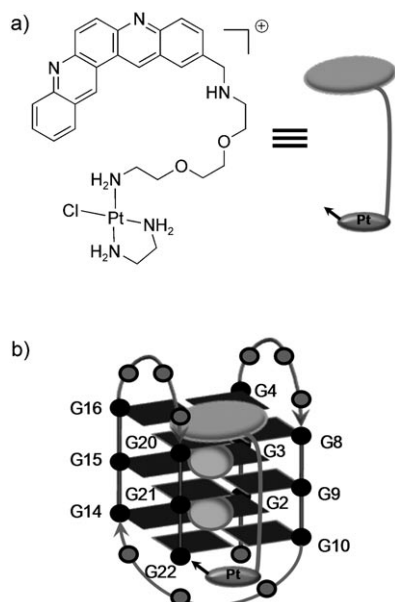
**Abbildung 16.** a)  $[\{trans\text{-PtCl}(\text{NH}_3)_2\}_2\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2]\text{Cl}_2$  ( $n=2$  oder 6) vernetzt Guaninbasen in Quadruplex-DNA.<sup>[47b]</sup> b) Pt-ACRAMTU ist ein Komplex, der den A7-Rest von H-Telo einfach platiniert.<sup>[48]</sup>



**Abbildung 17.** a,b) Platin(II)-Terpyridin-Komplexe bewirken eine ortsselektive Platinierung im DNA-Quadruplex.<sup>[49]</sup> a)  $[\text{PtCl}(\text{tpy})]^+$  greift an A7 und b)  $[\text{PtCl}(\text{ttpy})]^+$  an A13 an. c)  $[\text{PtCl}(\text{dtpy})]^+$  ist sterisch so stark gehindert, dass keine Platinierung stattfindet.

lektive Platinierung bestimmter Adeninbasen (die in den späteren oder den diagonalen Schleifen vorliegen) in Wechselwirkung treten.<sup>[49]</sup> Bemerkenswerterweise findet mit dem sperrigeren 2,6-Bis(chinolino)pyridin-Komplex (Abbildung 17c), der das größte  $\pi$ -System in dieser Reihe aufweist, keine Platinierung statt.

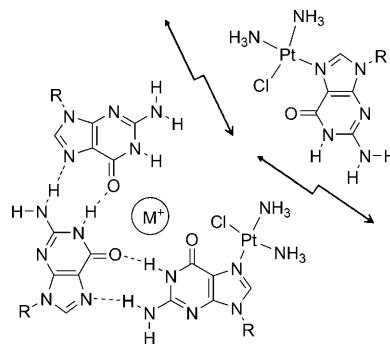
Analog zu einigen in diesem Abschnitt besprochenen Beispielen wurde die Kombination aus nichtkovalenter und kovalenter Bindung in einer Verbindung genutzt, in der eine aromatische Chinacridin-Einheit über einen hydrophilen Linker an einen Platin(II)-Komplex gebunden ist (Abbildung 18a).<sup>[50]</sup> Der lange Linker überspannt in diesem Fall die Länge des G-Tetraden-Stapels und positioniert das Metallzentrum so, dass zwei alternative Stellen, G2 oder G22 (Ab-



**Abbildung 18.** a) Der Komplex Pt-MPQ wird auf einer Seite eines DNA-Quadruplex durch  $\pi$ -Stapelung angelagert und platiniert eine Guaninbase einer Tetrade auf der entgegengesetzten Seite. b) Ein Modell für die Wechselwirkung zwischen Pt-MPQ und einer 22mer-Quadruplex-DNA, die zur Platinierung von G22 führt.<sup>[50]</sup>

bildung 18b), an derjenigen Seite des Quadruplexes platinieren werden können, die sich gegenüber der mit der Chinacridinfläche wechselwirkenden Seite befindet. Dieser Aufbau stabilisiert die antiparallele Form des verwendeten 22mer-DNA-Quadruplexes.

Während die Platinierung zuvor gebildeter Quadruplex-DNA gut dokumentiert ist, sind Berichte über eine Platinierung unter Quadruplex-Destabilisierung vergleichsweise neu. Auf der Grundlage von CD-spektroskopischen Untersuchungen wurde die Auffaltung der telomeren Quadruplexe Tel-1 und Tel-2 durch Einwirkung von Cis- und Transplatin beobachtet.<sup>[51]</sup> Dagegen wurden die DNA-Quadruplexe von *c-myc* und PDGF-A nicht angegriffen. Das Verhalten der telomeren Sequenzen wurde damit erklärt, dass die N7-Positionen von Guaninen innerhalb einer G-Tetrade besser zugänglich sind als an der Außenseite des Stapels, weshalb Platinierungsreagentien bevorzugt dort angreifen. Die Platinierung zerstört die entsprechende G-Tetrade und destabilisiert die Gesamtstruktur (Abbildung 19). Bei *c-myc* und



**Abbildung 19.** Vorgeschlagener Mechanismus der Destabilisierung einer G-Tetrade in einem Telomerquadruplex durch Cisplatin.<sup>[51]</sup>

PDGF-A sollen hingegen mehrere andere, in den Schleifen außerhalb der G-Tetraden lokalisierte Guanine exponierter sein und daher als primäre Platinierungsstellen dienen, was die Stabilität des Quadruplex nicht beeinträchtigt. Die Destabilisierung des H-Telo-Quadruplex durch Cis- und Transplatin wurde auch in einer anderen Studie beobachtet<sup>[52]</sup> (auf der Basis von CD-Spektroskopie, UV-spektroskopisch kontrollierter thermischer Denaturierung und Gelelektrophorese), in der außerdem beschrieben wurde, dass die platinieren DNA-Addukte nicht von Telomerase erkannt werden, obwohl sie keinen Quadruplex bilden können, sodass eine Verlängerung der DNA-Sequenz verhindert wird.

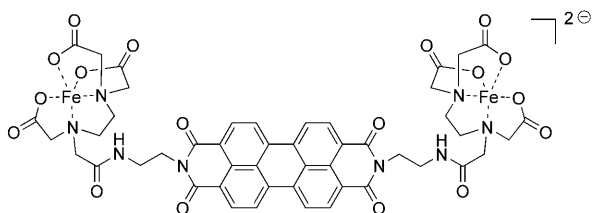
## 5. Spaltung von Quadruplex-DNA durch Metallkomplexe

Metallkomplexe, die Einheiten für eine Wechselwirkung mit Quadruplexen enthalten, können so entworfen werden, dass sie eine Spaltung der DNA-Zielstruktur induzieren. Ein erstes Beispiel hierfür war ein in situ gebildetes Oxomanganporphyrin mit dem kationischen Liganden  $\text{TMPyP}_4$ .<sup>[53]</sup> Dieser Komplex bindet an die terminale G-Tetrade von H-



Telo und bewirkt die Oxidation von Guanin in dieser Tetrade sowie die Hydroxylierung des 1'-Kohlenstoffatoms der Desoxyribose-Reste in der benachbarten Schleife. An diese Reaktion schließt sich eine Reihe von Eliminierungen an, die schließlich zur Spaltung des DNA-Gerüsts führen, womit dieser Komplex gewissermaßen als künstliche Nuclease wirken kann. Die Position der Spaltungsstellen hing von der Art der verwendeten Sekundärstruktur ab.

Ein weiteres Beispiel ist ein Perylen-EDTA-Eisen(II)-Konjugat (Abbildung 20). Es enthält ein bekanntermaßen an G-Quadruplexe bindendes Perylensystem im Zentrum, an das auf jeder Seite über einen beweglichen Linker ein Ei-



**Abbildung 20.** Der Perylen-EDTA-Eisen(II)-Komplex geht über sein zentrales aromatisches Perylensystem eine  $\pi$ -Stapelung mit einem DNA-Quadruplex ein und spaltet die DNA über einen Hydroxylradikal-Mechanismus.<sup>[54, 55]</sup>

sen(II)-EDTA-Komplex geknüpft ist. Diese Seitenarme können dann mit gegenüberliegenden Furchen eines Quadruplexes wechselwirken, wenn das Zentrum auf das Ende des Quadruplexes gestapelt ist.<sup>[54, 55]</sup> Die Einwirkung dieses Konjugats auf eine Kombination aus Quadruplex- und Duplex-DNA in Gegenwart des Reduktionsmittels Dithiothreitol führte zu einer selektiven Spaltung von Quadruplex-DNA, die vermutlich durch Hydroxylradikale vermittelt wird.

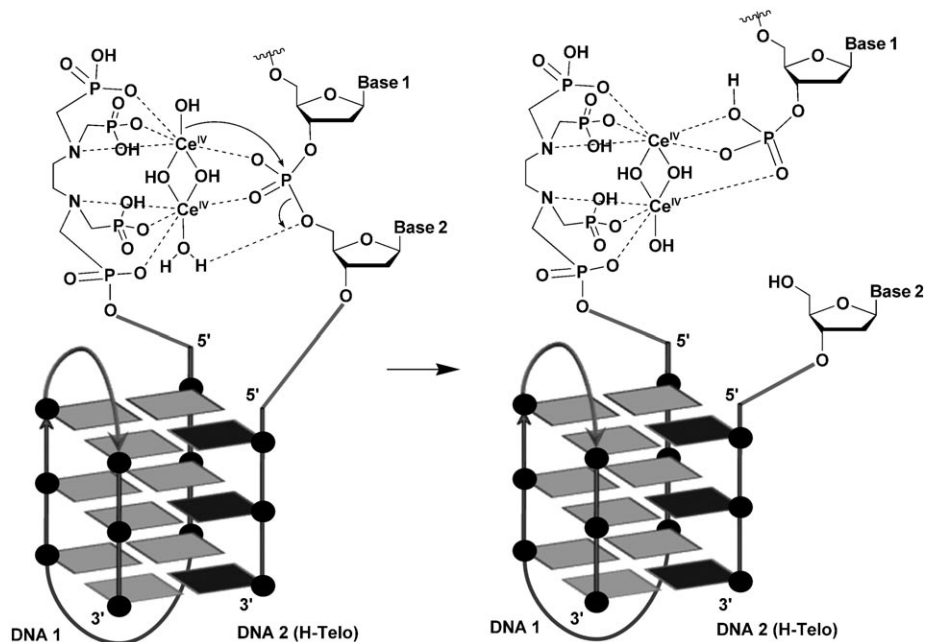
Elektronentransfermechanismen, beispielsweise vermittelt durch  $[\text{Ru}(\text{bipy})_3]^{2+}/[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$ <sup>[56]</sup> oder durch einen weitreichenden Ladungstransport mit dem planaren Photooxidans  $[\text{Rh}(\text{phi})_2(\text{bipy})]^{3+}$  ( $\text{phi}$  = Phenanthrenchinondiimin), können ebenfalls zur Spaltung von Quadruplex-DNA führen.<sup>[57]</sup> Der Ladungstransfer scheint zwar mit den G-Tetraden zusammenzuhängen, aber die Art der Wechselwirkung zwischen dem Quadruplex und dem Metallreagens wurde nicht untersucht. Diese Komplexe können möglicherweise analoge Wechselwirkungen eingehen, wie sie in den vorherigen Abschnitten für ähnlich aufgebaute Komplexe diskutiert wurden.

Vor kurzem haben Komiyama et al. über eine sequenzspezifische H-Telo-Spaltung mithilfe eines

zweikernigen Cer(IV)-Komplexes berichtet, die nach der Bildung eines intermolekularen Quadruplexes erfolgt.<sup>[58]</sup> Mit einem genau über einer G-reichen Sequenz, die drei Stützen zum Quadruplex beiträgt, kovalent angeknüpften Ethylen-diamintetramethylphosphonsäure(EDTP)-Chelatliganden wurde eine starke Bindung zu den Lanthanoidionen hergestellt. Beim Aufbau eines vollständigen Quadruplexes zwischen diesem modifizierten DNA-Molekül und H-Telo wurde der Cer(IV)-Komplex gegenüber einer bestimmten Phosphodiestergruppe des H-Telo-Gerüsts positioniert und katalysierte deren Hydrolyse (Abbildung 21).

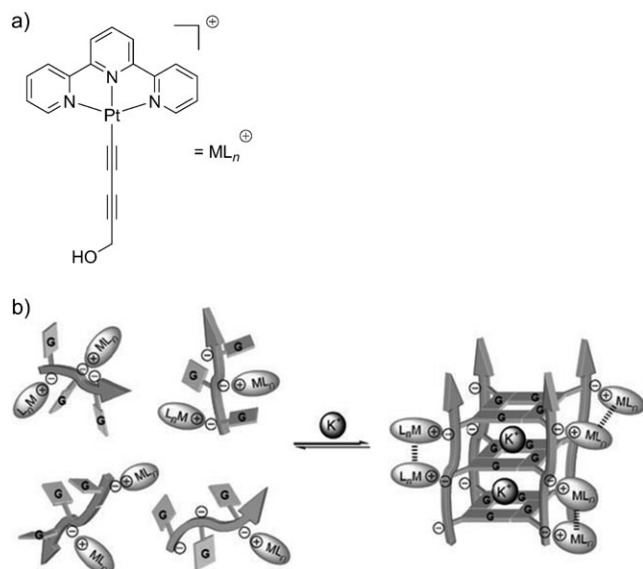
## 6. Metallkomplexe als optische Quadruplex-DNA-Sonden

Moleküle, die ihre optischen Eigenschaften bei der Wechselwirkung mit Quadruplex-DNA ändern, sind äußerst interessant, da sie wertvolle Sonden für die Untersuchung von Quadruplexen und deren biologischen Funktionen ergeben könnten. Für diesen Zweck wurden bereits einige Metallkomplexe untersucht. Ein herausragendes Beispiel sind Platin(II)-Komplexe mit aromatischen Diiminliganden (Abbildungen 9b und c), die als Lumineszenzsonden für Quadruplexe beschrieben wurden.<sup>[37]</sup> Neben eindrucksvollen Bindungsaffinitäten (siehe Abschnitt 3.2) zeigen einige Verbindungen, z.B. das zwitterionische Derivat dieser Reihe (Abbildung 9c, Nr. 1), Photolumineszenzverstärkungen um den Faktor 300 bei der Bindung eines DNA-Quadruplex, die um eine Größenordnung höher liegen als für die Duplexbindung. Der zwitterionische Komplex wurde auch als Fluoreszenzfarbstoff für Quadruplex-DNA auf einem Elektrophoresegele eingesetzt.



**Abbildung 21.** Angenommener Mechanismus der Spaltung von H-Telo durch den DNA-EDTP-Cer(IV)-Komplex in einem intermolekularen  $[3+1]$ -Quadruplex.<sup>[58]</sup> (Die Quadrate, die die Guaninbasen von H-Telo darstellen, sind dunkler gezeichnet.)

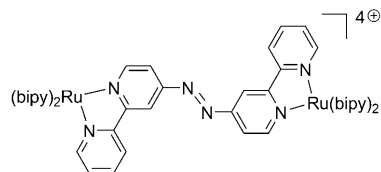
Mit einem lumineszierenden wasserlöslichen Alkynylplatin(II)-Terpyridyl-Komplex (Abbildung 22a) ließ sich die intermolekulare DNA-Quadruplexbildung aus entfalteter DNA nachweisen.<sup>[59]</sup> Der positiv geladene planare Komplex



**Abbildung 22.** a) Ein lumineszierender Alkynylplatin(II)-Terpyridylkomplex. b) Durch  $K^+$  induzierter Aufbau intermolekularer G-Quadruplexe.  $\pi$ -Stapelwechselwirkungen im Zuge der Komplexaggregation führen zu Pt-Pt-Kontakten und zu einem beobachtbaren MMLCT-Übergang, der als optische Anzeige für die Quadruplexbildung dienen kann. Wiedergabe mit Genehmigung nach Lit. [59].

bindet zunächst über elektrostatische Wechselwirkungen an die (anionische) G-reiche Einzelstrang-DNA. Die Zugabe von  $K^+$  und der Aufbau des G-Quadruplexes führen zur Annäherung der Komplexmoleküle und zur Selbstorganisation über  $\pi$ -Stapel- und Pt-Pt-Wechselwirkungen, wie sie für einige  $d^8$ -Verbindungen typisch sind (Abbildung 22b). Diese Aggregation lässt sich anhand des Auftretens einer MMLCT-Bande in den UV/Vis- und Emissionsspektren leicht nachvollziehen. Die Bildung des G-Quadruplex wurde durch CD-Spektroskopie nachgewiesen; die Spektren zeigten das charakteristische Muster für eine parallele Quadruplexkonformation.

Auch Ruthenium(II)-Komplexe sind potenzielle optische Sonden für Quadruplex-DNA. Einer dieser Komplexe, in dem zwei oktaedrisch koordinierte  $[Ru(bipy)_3]^{2+}$ -Einheiten über eine Azobridge verknüpft sind (Abbildung 23), reagierte auf das Mischen mit telomerer Quadruplex-DNA mit



**Abbildung 23.** Der Komplex  $[Ru(bipy)_2]_2(4-azo)^{4+}$  kann als optische Sonde für DNA-Quadruplexe wirken.<sup>[60]</sup>

einer sofortiger Farbänderung.<sup>[60]</sup> Der deutliche Farbumschlag von Violett nach Blau wurde auf eine veränderte Umgebung der Azogruppe aufgrund von Wechselwirkungen des Komplexes mit dem Quadruplex zurückgeführt.

Eine andere Emission durch Metall-Ligand-Ladungstransfer (MLCT), auch als „Lichtschalteneffekt“ bezeichnet, tritt bei der Bindung zweikerniger Tetrapyridophenazin- und Tetraazatetrapyridopentacen-Ruthenium(II)-Komplexe an Quadruplex-DNA auf (siehe Abschnitt 3.4).<sup>[44a]</sup> Dieser Vorgang ist mit einer „Blauverschiebung“ und mit einer signifikanten Verstärkung des Lumineszenzsignals (Faktor 150) verbunden, die 2,5-mal größer ist als für die Wechselwirkung mit Duplex-DNA. Mit Verbindungen aus dieser Reihe (Abbildung 15b) gelang kürzlich die direkte Darstellung von Kern-DNA, darunter auch Quadruplex-DNA, in lebenden eukaryotischen und prokaryotischen Zellen.<sup>[61]</sup> Auch der zweikernige Komplex  $[Ru_2(obip)(bipy)_4]^{4+}$  (Abbildung 15d) zeigte ein moderat verstärktes Lumineszenzsignal bei der Wechselwirkung mit einem Quadruplex.<sup>[44b]</sup>

Schließlich könnte der kürzlich beschriebene Zinkkomplex eines Isopropylguanidinium-modifizierten Phthalocyanins (Abbildung 4c in Abschnitt 3.1) als optische Sonde für die Lokalisierung von Zellen eingesetzt werden, die deutlich anders wirkt als Duplex-DNA-Sonden.<sup>[23,24]</sup> Seine „einschaltbare“ Photolumineszenz (200fache Zunahme der Photolumineszenz bei Sättigung mit Nucleinsäure) und seine Fähigkeit, die Genexpression zu unterdrücken, bieten zwei orthogonale Ablesesysteme, die künftig wahrscheinlich Korrelationen zwischen der G-Quadruplexstruktur und der Funktion in vivo ermöglichen.

## 7. Zusammenfassung und Ausblick

In den vergangenen zehn Jahren sind viele Verbindungen beschrieben worden, die mit Quadruplex-DNA wechselwirken. Anders als die zahlreichen organischen Verbindungen, die an diese DNA-Sekundärstruktur binden, werden Metallkomplexe erst seit kurzem systematisch untersucht. Diese Arbeiten belegen das große Potenzial, das Metallkomplexe bei der Bindung (und Stabilisierung) von Quadruplexen und dadurch bei der Inhibierung von Telomerase oder der Regulierung der Expression bestimmter Onkogene haben. In Anbetracht der großen Zahl Guanin-reicher Sequenzen, die potenziell Quadruplexe im menschlichen Genom bilden können, besteht ein großes Interesse an neuen Verbindungen, die selektiv mit bestimmten Quadruplexen wechselwirken. Wie dieser Aufsatz zeigt, findet man unter den Metallkomplexen wichtige Verbindungsklassen, um dieses Ziel zu erreichen. Darüber hinaus sind einige Komplexe wegen ihrer bemerkenswerten photophysikalischen Eigenschaften als optische Sonden für Quadruplex-DNA von Interesse. Es überrascht daher nicht, dass sich Metallkomplexe zunehmend als eine wichtige Verbindungsklasse bei der Suche nach neuen Bindungssubstanzen und Sonden für Quadruplex-DNA erweisen.

In Zukunft wird die Verwendung von Metallkomplexen als In-vivo-Sonden für Quadruplex-DNA-Strukturen wahrscheinlich noch sehr wichtig werden. Da In-vivo-Anwen-

dungen an Quadruplex-DNA bindender Metallverbindungen noch sehr selten sind, ist zu erwarten, dass die Untersuchung der medizinischen Aspekte solcher Komplexe ebenfalls ein Schwerpunkt zukünftiger Forschung sein wird.

*Wir danken dem EPSRC für finanzielle Unterstützung und der Regierung von Malaysia für ein Doktorandenstipendium (für N.H.A.K.).*

Eingegangen am 11. November 2009

Übersetzt von Dr. Kathrin-M. Roy, Langenfeld

- [1] M. Gellert, M. N. Lipsett, D. R. Davies, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1962**, *48*, 2013.
- [2] a) S. Burge, G. N. Parkinson, P. Hazel, A. K. Todd, S. Neidle, *Nucleic Acids Res.* **2006**, *34*, 5402; b) N. H. Campbell, G. N. Parkinson, *Methods* **2007**, *43*, 252; c) S. Neidle, G. N. Parkinson, *Biochimie* **2008**, *90*, 1184; d) D. J. Patel, A. T. Phan, V. Kuryavii, *Nucleic Acids Res.* **2007**, *35*, 7429; e) A. T. Phan, V. Kuryavii, K. N. Luu, D. J. Patel in *Quadruplex Nucleic Acids* (Hrsg.: S. Neidle, S. Balasubramanian), RSC, Cambridge, **2006**, S. 81–99; f) S. Neidle, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2009**, *19*, 239; g) J. T. Davis, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 684; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 668.
- [3] a) E. H. Blackburn, J. G. Gall, *J. Mol. Biol.* **1978**, *120*, 33; b) E. H. Blackburn, C. W. Greider, E. Henderson, M. S. Lee, J. Shampay, D. Shippen-Lentz, *Genome* **1989**, *31*, 553; c) C. W. Greider, E. H. Blackburn, *Cell* **1985**, *43*, 405; d) C. W. Greider, E. H. Blackburn, *Cell* **1987**, *51*, 887; e) J. Shampay, J. W. Szostak, E. H. Blackburn, *Nature* **1984**, *310*, 154; f) J. W. Szostak, E. H. Blackburn, *Cell* **1982**, *29*, 245.
- [4] a) J. L. Huppert, S. Balasubramanian, *Nucleic Acids Res.* **2007**, *35*, 406; b) A. K. Todd, *Methods* **2007**, *43*, 246; c) A. K. Todd, S. M. Haider, G. N. Parkinson, S. Neidle, *Nucleic Acids Res.* **2007**, *35*, 5799.
- [5] S. Balasubramanian, S. Neidle, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2009**, *13*, 345.
- [6] a) N. W. Kim, M. A. Piatyszek, K. R. Prowse, C. B. Harley, M. D. West, P. L. Ho, G. M. Coviello, W. E. Wright, S. L. Weinrich, J. W. Shay, *Science* **1994**, *266*, 2011; b) M. A. Blasco, *Eur. J. Cell Biol.* **2003**, *82*, 441.
- [7] a) D. Sun, B. Thompson, B. E. Cathers, M. Salazar, S. M. Kerwin, J. O. Trent, T. C. Jenkins, S. Neidle, L. H. Hurley, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2113; b) A. De Cian, L. Lacroix, C. Douarre, N. Temime-Smaali, C. Trentesaux, J.-F. Riou, J.-L. Mergny, *Biochimie* **2008**, *90*, 131.
- [8] a) A. Rangan, O. Y. Fedoroff, L. H. Hurley, *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 4640; b) A. Siddiqui-Jain, C. L. Grand, D. J. Bearss, L. H. Hurley, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 11593; c) H. Fernando, A. P. Reszka, J. Huppert, S. Ladame, S. Rankin, A. R. Venkitaraman, S. Neidle, S. Balasubramanian, *Biochemistry* **2006**, *45*, 7854; d) S. Rankin, A. P. Reszka, J. Huppert, M. Zloh, G. N. Parkinson, A. K. Todd, S. Ladame, S. Balasubramanian, S. Neidle, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10584; e) Y. Qin, L. H. Hurley, *Biochimie* **2008**, *90*, 1149.
- [9] a) J. Dash, P. S. Shirude, S. Balasubramanian, *Chem. Commun.* **2008**, 3055; b) J. Dash, P. S. Shirude, S.-T. D. Hsu, S. Balasubramanian, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15950; c) Z. A. E. Waller, S. A. Sewitz, S.-T. D. Hsu, S. Balasubramanian, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12628.
- [10] a) M.-Y. Kim, M. Gleason-Guzman, E. Izbiccka, D. Nishioka, L. H. Hurley, *Cancer Res.* **2003**, *63*, 3247; b) M.-Y. Kim, H. Vankayalapati, K. Shin-ya, K. Wierzb, L. H. Hurley, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2098; c) J. Seenisamy, S. Bashyam, V. Gokhale, H. Vankayalapati, D. Sun, A. Siddiqui-Jain, N. Streiner, K. Shinya, E. White, W. D. Wilson, L. H. Hurley, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2944.
- [11] a) M.-K. Cheng, C. Modi, J. C. Cookson, I. Hutchinson, R. A. Heald, A. J. McCarroll, S. Missailidis, F. Tanious, W. D. Wilson, J.-L. Mergny, C. A. Laughton, M. F. G. Stevens, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 963; b) A. De Cian, E. DeLemos, J.-L. Mergny, M.-P. Teulade-Fichou, D. Monchaud, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1856; c) C. Hounsou, L. Guittat, D. Monchaud, M. Jourdan, N. Saettel, J.-L. Mergny, M.-P. Teulade-Fichou, *ChemMedChem* **2007**, *2*, 655.
- [12] a) F. Cuenca, M. J. B. Moore, K. Johnson, B. Guyen, A. De Cian, S. Neidle, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5109; b) W. C. Drewe, R. Nanjunda, M. Gunaratnam, M. Beltran, G. N. Parkinson, A. P. Reszka, W. D. Wilson, S. Neidle, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7751; c) K. M. Rahman, A. P. Reszka, M. Gunaratnam, S. M. Haider, P. W. Howard, K. R. Fox, S. Neidle, D. E. Thurston, *Chem. Commun.* **2009**, 4097; d) J. E. Redman, J. M. Granadino-Roldan, J. A. Schouten, S. Ladame, A. P. Reszka, S. Neidle, S. Balasubramanian, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 76.
- [13] a) A. Arola, R. Vilar, *Curr. Top. Med. Chem.* **2008**, *8*, 1405; b) D. Monchaud, M.-P. Teulade-Fichou, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 627.
- [14] T.-m. Ou, Y.-j. Lu, J.-h. Tan, Z.-s. Huang, K.-Y. Wong, L.-q. Gu, *ChemMedChem* **2008**, *3*, 690.
- [15] a) N. V. Hud, J. Plavec in *Quadruplex Nucleic Acids* (Hrsg.: S. Neidle, S. Balasubramanian), RSC, Cambridge, **2006**, S. 100–130; b) A. E. Engelhart, J. Plavec, O. Persil, N. V. Hud in *Nucleic Acid-Metal Ion Interactions* (Hrsg.: N. V. Hud), RSC, Cambridge, **2009**, S. 118–153.
- [16] a) E. Izbiccka, R. T. Wheelhouse, E. Raymond, K. K. Davidson, R. A. Lawrence, D. Sun, B. E. Windle, L. H. Hurley, D. D. Von Hoff, *Cancer Res.* **1999**, *59*, 639; b) D.-F. Shi, R. T. Wheelhouse, D. Sun, L. H. Hurley, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4509.
- [17] G. N. Parkinson, R. Ghosh, S. Neidle, *Biochemistry* **2007**, *46*, 2390.
- [18] a) T. Ohyama, Y. Kato, H. Mita, Y. Yamamoto, *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 126; b) X. Cheng, X. Liu, T. Bing, Z. Cao, D. Shangguan, *Biochemistry* **2009**, *48*, 7817.
- [19] a) L. R. Keating, V. A. Szalai, *Biochemistry* **2004**, *43*, 15891; b) S. E. Evans, M. A. Mendez, K. B. Turner, L. R. Keating, R. T. Grimes, S. Melchoir, V. A. Szalai, *JBIC J. Biol. Inorg. Chem.* **2007**, *12*, 1235; c) J. Pan, S. Zhang, *JBIC J. Biol. Inorg. Chem.* **2009**, *14*, 401.
- [20] I. M. Dixon, F. Lopez, A. M. Tejera, J.-P. Esteve, M. A. Blasco, G. Pratviel, B. Meunier, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1502.
- [21] a) A. Maraval, S. Franco, C. Vialas, G. Pratviel, M. A. Blasco, B. Meunier, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 921; b) I. M. Dixon, F. Lopez, J.-P. Esteve, A. M. Tejera, M. A. Blasco, G. Pratviel, B. Meunier, *ChemBioChem* **2005**, *6*, 123.
- [22] a) L. Ren, A. Zhang, J. Huang, P. Wang, X. Weng, L. Zhang, F. Liang, Z. Tan, X. Zhou, *ChemBioChem* **2007**, *8*, 775; b) L. Zhang, J. Huang, L. Ren, M. Bai, L. Wu, B. Zhai, X. Zhou, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 303.
- [23] J. Alzeer, B. R. Vummidi, P. J. C. Roth, N. W. Luedtke, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9526; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9362.
- [24] A. Membrino, M. Paramasivam, S. Cogoi, J. Alzeer, N. W. Luedtke, L. E. Xodo, *Chem. Commun.* **2010**, 625.
- [25] D. P. N. Goncalves, R. Rodriguez, S. Balasubramanian, J. K. M. Sanders, *Chem. Commun.* **2006**, 4685.
- [26] a) I. H. Wasbotten, T. Wondimagegn, A. Ghosh, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8104; b) Z. Gershman, I. Goldberg, Z. Gross, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4398; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4320.
- [27] B. Fu, D. Zhang, X. Weng, M. Zhang, H. Ma, Y. Ma, X. Zhou, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9431.



- [28] J. E. Reed, A. A. Arnal, S. Neidle, R. Vilar, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5992.
- [29] A. Arola-Arnal, J. Benet-Buchholz, S. Neidle, R. Vilar, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 11910.
- [30] P. Wu, D.-L. Ma, C.-H. Leung, S.-C. Yan, N. Zhu, R. Abagyan, C.-M. Che, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13008.
- [31] H. Bertrand, D. Monchaud, A. De Cian, R. Guillot, J.-L. Mergny, M.-P. Teulade-Fichou, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2555.
- [32] K. Suntharalingam, A. J. P. White, R. Vilar, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 9427.
- [33] a) J. E. Reed, S. Neidle, R. Vilar, *Chem. Commun.* **2007**, 4366; b) J. E. Reed, A. J. P. White, S. Neidle, R. Vilar, *Dalton Trans.* **2009**, 2558.
- [34] J. Talib, C. Green, K. J. Davis, T. Urathamakul, J. L. Beck, J. R. Aldrich-Wright, S. F. Ralph, *Dalton Trans.* **2008**, 1018.
- [35] C. Musetti, L. Lucatello, S. Bianco, A. P. Krapcho, S. A. Cadamuro, M. Palumbo, C. Sissi, *Dalton Trans.* **2009**, 3657.
- [36] a) R. Kiełtyka, J. Fakhoury, N. Moitessier, H. F. Sleiman, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1145; b) S. E. Pierce, R. Kiełtyka, H. F. Sleiman, J. S. Brodbelt, *Biopolymers* **2009**, *91*, 233.
- [37] D.-L. Ma, C.-M. Che, S.-C. Yan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1835.
- [38] D. Monchaud, P. Yang, L. Lacroix, M.-P. Teulade-Fichou, J.-L. Mergny, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4936; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4858.
- [39] R. Kiełtyka, P. Engleblenne, J. Fakhoury, C. Autexier, N. Moitessier, H. F. Sleiman, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10040.
- [40] a) C. Uerpmann, J. Malina, M. Pascu, G. J. Clarkson, V. Moreno, A. Rodger, A. Grandas, M. J. Hannon, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1750; b) A. Oleksi, A. G. Blanco, R. Boer, I. Uson, J. Aymami, A. Rodger, M. J. Hannon, M. Coll, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1249; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1227.
- [41] a) M. J. Hannon, V. Moreno, M. J. Prieto, E. Moldrheim, E. Sletten, I. Meistermann, C. J. Isaac, K. J. Sanders, A. Rodger, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 903; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 879; b) I. Meistermann, V. Moreno, M. J. Prieto, E. Moldrheim, E. Sletten, S. Khalid, P. M. Rodger, J. C. Peberdy, C. J. Isaac, A. Rodger, M. J. Hannon, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 5069.
- [42] H. Yu, X. Wang, M. Fu, J. Ren, X. Qu, *Nucleic Acids Res.* **2008**, *36*, 5695.
- [43] N. P. E. Barry, N. H. Abd Karim, R. Vilar, B. Therrien, *Dalton Trans.* **2009**, 10717.
- [44] a) C. Rajput, R. Rutkaite, L. Swanson, I. Haq, J. A. Thomas, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4611; b) S. Shi, J. Liu, T. Yao, X. Geng, L. Jiang, Q. Yang, L. Cheng, L. Ji, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 2910.
- [45] W.-J. Mei, X.-Y. Wei, Y.-J. Liu, B. Wang, *Transition Met. Chem.* **2008**, *33*, 907.
- [46] I. Ourliac-Garnier, R. Charif, S. Bombard in *Metal Complex–DNA Interactions* (Hrsg.: N. Hadjiladis, E. Sletten), Wiley-Blackwell, Oxford, **2009**, S. 209–234.
- [47] a) S. Redon, S. Bombard, M.-A. Elizondo-Riojas, J.-C. Chottard, *Biochemistry* **2001**, *40*, 8463; b) I. Ourliac-Garnier, M.-A. Elizondo-Riojas, S. Redon, N. P. Farrell, S. Bombard, *Biochemistry* **2005**, *44*, 10620; c) S. Redon, S. Bombard, M.-A. Elizondo-Riojas, J.-C. Chottard, *Nucleic Acids Res.* **2003**, *31*, 1605.
- [48] L. Rao, U. Bierbach, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15764.
- [49] H. Bertrand, S. Bombard, D. Monchaud, E. Talbot, A. Guedin, J.-L. Mergny, R. Grunert, P. J. Bednarski, M.-P. Teulade-Fichou, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2864.
- [50] H. Bertrand, S. Bombard, D. Monchaud, M.-P. Teulade-Fichou, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2007**, *12*, 1003.
- [51] V. Viglasky, *FEBS J.* **2009**, *276*, 401.
- [52] P. Heringova, J. Kasparkova, V. Brabec, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2009**, *14*, 959.
- [53] C. Vialas, G. Pratviel, B. Meunier, *Biochemistry* **2000**, *39*, 9514.
- [54] W. Tuntiwechapikul, M. Salazar, *Biochemistry* **2001**, *40*, 13652.
- [55] W. Tuntiwechapikul, J. T. Lee, M. Salazar, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5606.
- [56] V. A. Szalai, H. H. Thorp, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4524.
- [57] S. Delaney, J. K. Barton, *Biochemistry* **2003**, *42*, 14159.
- [58] Y. Xu, Y. Suzuki, T. Lonnberg, M. Komiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2871.
- [59] C. Yu, K. H.-Y. Chan, K. M.-C. Wong, V. W.-W. Yam, *Chem. Commun.* **2009**, 3756.
- [60] V. Gonzalez, T. Wilson, I. Kurihara, A. Imai, J. A. Thomas, J. Otsuki, *Chem. Commun.* **2008**, 1868.
- [61] M. R. Gill, J. Garcia-Lara, S. J. Foster, C. Smythe, G. Battaglia, J. A. Thomas, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 662.